

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Национальный исследовательский Нижегородский
государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (ННГУ)**

На правах рукописи

Бухва

БУХВАЛОВА СВЕТЛАНА ЮРЬЕВНА

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ СИНТЕЗА ИЗОКОМБРЕТАСТАТИНОВ,
ТРИАЗОЛЬНЫХ И БЕНЗО[b]ОКСЕПИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
КОЛХИЦИНА – ЛИГАНДОВ КОЛХИЦИНОВОГО САЙТА ТУБУЛИНА**

02.00.03 – органическая химия

**Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук**

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор РАН,
Фёдоров Алексей Юрьевич

Нижегород – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	3
Введение	5
Литературный обзор	9
1. Механизм действия антимитотических агентов.	9
2. Фармакофорная модель лигандов колхицинового сайта тубулина	13
3. Комбретастин А-4 и его производные.....	15
3.1. Модификации кольца А.	15
3.2. Модификации кольца В.....	16
3.2.1. Заместители в кольце.	16
3.2.2. Замена цикла В на лругой цикл.....	18
3.3. Модификации двойной связи.	19
3.3.1. Изменение этиленового мостика.....	20
3.3.2. Замена двойной связи на гетероцикл.....	22
3.4. Способы синтеза комбретастинов.	24
3.5. Способы синтеза изокомбретастинов.	33
4. Колхицин и его производные.	38
4.1. Модификации кольца А	38
4.2. Модификации кольца В.....	39
4.3. Модификации кольца С.....	43
Обсуждение результатов	50
Синтез изокомбретастинов.....	50
Синтез триазольных аналогов колхицина.	60
Синтез бензо[<i>b</i>]оксепиновых производных колхицина.....	74
Экспериментальная часть.....	92
Выводы	146
Список литературы	147

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- CA-4 – комбретастин А-4
CA-4P – фосфат комбретастина А-4
DIPEA – диизопропилэтиламин
DMFA – диметилформамид
TBS – *трет*-бутилдиметилсилил
TMS – триметилсилил
ТГФ – тетрагидрофуран
TBAF – тетрабутиламмоний фторид
m-CPBA – *мета*-хлорпербензойная кислота
DMЭ – диметоксиэтан
асас – ацетилацетон
NMP – N-метилпирролидон
A^{ta}-Phos – 4-(N,N-диметиламино)-1-(ди-*трет*-бутилфосфино)бензол
S-Phos – 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксидифенил
DPE-phos – 2-(дифенилфосфино)фениловый эфир
JohnPhos – 2-(ди-*трет*-бутилфосфино)бифенил
NaNMDS – гексаметилдисилазид натрия
PDC – дихромат пиридиния
PCC - хлорхромат пиридиния
dppf – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
CPME – метилциклопропиловый эфир
dppp – 1,2-бис(дифенилфосфино)пропан
OTf – трифторметансульфонат
MOM – метоксиметил
TFA – трифторуксусная кислота
DBU – диазабициклоундецен (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен)
MsCl – метансульфонилхлорид
BOPCl – бис(2-оксо-2-оксазолидинил)фосфинхлорид

DMCO - диметилсульфоксид

Ts – тозил (*para*-толуолсульфанил)

ДАК - динитрил азобисизомасляной кислоты

NBS – N-бромсукцинимид

Woc – *tert*-бутоксикарбонил

NIS – N-йодсукцинимид

DMAP – N,N-диметиламинопиридин

9-ББН - 9-боробицикло[3.3.1]нонан

В-Br-9-ББН – 9-бромборобицикло[3.3.1]нонан

dppe – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан

ДИБАЛ-Н – диизобутилалюминийгидрид

dba - дибензилиденацетон

COD – циклооктадиен

Cr* – 1,2,3,4,5 - пентаметилциклопентадиен

DAVCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

1,2-DCE – 1,2-дихлорэтан

КХ – колоночная хроматография

ТСХ – тонкослойная хроматография

MTBE – метил-*tert*-бутиловый эфир

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Одной из актуальных проблем современной медицинской химии является поиск эффективных препаратов для борьбы с онкологическими заболеваниями. Рак является второй из основных причин смерти в мире; так, по данным Всемирной организации здравоохранения, в 2015 г. от этого заболевания умерли 8,8 млн человек.

В настоящее время в химиотерапии рака преобладают методы лечения с использованием цитотоксических препаратов. Среди наиболее распространенных видов рака только при раке молочной железы пятилетняя выживаемость превышает 50%. Обычная химиотерапия является относительно неэффективной для многих видов рака, из-за чего по-прежнему существует острая необходимость в улучшении лекарств от рака и, в более долгосрочной перспективе, в изменении методов лечения рака [1]. Поиск улучшенных по сравнению с существующими препаратов, воздействующих на такие неспецифические мишени, как ДНК и тубулин, продолжает быть важной задачей медицинской химии. Одним из наиболее привлекательных способов действия противоопухолевых агентов является остановка митоза путём ингибирования формирования веретена деления.

Следует отметить, что подавляющее большинство антимитотических агентов, применяемых в медицинской практике или находящихся на стадии клинических испытаний, обладает рядом существенных недостатков (низкая селективность биологического действия и, как следствие, высокая системная токсичность, сложность доставки препарата в опухолевую ткань, снижение терапевтической активности ввиду множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток; отсутствие доступных природных источников и промышленно реализуемых методов синтеза).

В связи с этим, представляет собой интерес синтез структурных аналогов известных противоопухолевых агентов – комбретастинов и колхицина, обладающих противоопухолевыми свойствами, но большей устойчивостью и меньшей токсичностью для здоровых тканей.

Цель работы. Получение новых антимиотических противоопухолевых агентов колхицинового сайта клеточного белка тубулина. В работе решались следующие задачи:

- 1) разработка и применение нового метода синтеза изокомбретастатинов;
- 2) синтез колхициноподобных соединений, имеющих вместо семичленного цикла С триазольный фрагмент;
- 3) синтез структурных аналогов аллоколхицина, содержащих бензо[*b*]оксепиновый фрагмент;
- 4) определение цитотоксичности *in vitro* полученных соединений.

Объекты исследования. Изокомбретастатины, содержащие бензольные и гетероциклические кольца с донорными и акцепторными заместителями; (1,2,3-триазол)содержащие структурные аналоги аллоколхицина; бензо[*b*]оксепинсодержащие структурные аналоги аллоколхицина.

Методы исследования. В работе использованы современные методы тонкого органического синтеза и металлокомплексного катализа. Состав и строение соединений подтверждены физико-химическими методами (ЯМР-, ИК-спектроскопия, элементный анализ). Для выделения и очистки соединений использовали хроматографические методы (хроматография на силикагеле).

Научная новизна и практическая значимость работы. Предложен и реализован новый метод синтеза изокомбретастатинов, содержащих донорные и акцепторные заместители в ароматических кольцах, а также гетероциклические ароматические фрагменты, исходя из коммерчески доступного 3,4,5-триметоксибензальдегида. Определена цитотоксичность полученных соединений *in vitro*: ряд полученных соединений проявляют цитотоксическую активность в наномолярных концентрациях по отношению к клеточным линиям *Jurkat*, *K562*, *Colo357*, *A549*.

Предложен и реализован метод синтеза новых триазолсодержащих аналогов колхицина с применением термического внутримолекулярного циклоприсоединения по Хьюсгену. Определена цитотоксичность полученных соединений *in vitro*: 3 из этих соединений демонстрируют цитотоксическую

активность в низких микромолярных концентрациях по отношению к клеточным линиям *T3M4* и *VxPC-3*.

Предложен и реализован метод синтеза аналогов аллоколхицина, содержащих бензо[*b*]оксепиновый фрагмент с использованием на ключевой стадии каталитических превращений с участием комплексов золота (I), проведён их молекулярный докинг. Определена цитотоксичность полученных соединений *in vitro*: все синтезированные соединения демонстрируют цитотоксичность в низких микромолярных концентрациях по отношению к клеточным линиям *HEK293*, *PANC-1*, *Colo357*, *HeLa*, *Colon26*.

Личный вклад автора в получение изложенных в диссертации результатов. Синтез изокомбретастинов, (1,2,3-триазол)содержащих структурных аналогов аллоколхицина; бензо[*b*]оксепинсодержащих структурных аналогов аллоколхицина выполнен в полном объеме лично диссертантом. Соискатель принимал активное участие в постановке задач исследования, разработке структур целевых молекул и методов их получения, анализе результатов биологических исследований синтезированных соединений и написании статей по результатам исследования.

На защиту выносятся следующие положения:

- экспериментальные данные о синтезе изокомбретастинов;
- экспериментальные данные о синтезе (1,2,3-триазол)содержащих структурных аналогов аллоколхицина;
- экспериментальные данные о синтезе бензо[*b*]оксепинсодержащих структурных аналогов аллоколхицина;
- результаты исследования структуры полученных соединений методом ЯМР-спектроскопии;
- результаты исследования биологической активности полученных соединений.

Степень достоверности полученных результатов. Структуры всех синтезированных в работе соединений подтверждены с применением современных физико-химических методов анализа – ИК-, ЯМР-спектроскопии,

масс-спектрометрии, элементного анализа.

Апробация работы. Результаты работы были представлены на следующих конференциях: всероссийская молодёжная конференция-школа с международным участием «Достижения и проблемы современной химии» (2014 г.), кластер конференций по органической химии «ОргХим – 2016» (2016 г.), XX Всероссийская молодежная школа-конференция по органической химии «Пчёлка» (2017 г.), 6-th School-Conference on Atomistic Simulation of Functional Materials (ASFM 2017 Winter) (2017), XXI всероссийская конференция молодых ученых - химиков с международным участием (2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 2 статьи и тезисы 5 докладов на международных и всероссийских научных конференциях.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обоснования диссертационных исследований, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (151 наименование). Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, включает 60 схем, 30 рисунков, 12 таблиц. Литературный обзор посвящен обсуждению структурных аналогов комбретастатинов и колхицина, а также известных методов их синтеза.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (12-03-00214-а, 14-03-91342), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» в 2009–2013 (16.740.11.0476), Министерства образования и науки РФ (проект № 4.619.2014/К), РФФИ (проект 16-13-10248).

ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Механизм действия антимитотических агентов.

Одной из важнейших молекулярных мишеней противоопухолевых веществ является клеточный белок тубулин. Две субъединицы этого белка образуют димеры, способные к полимеризации с образованием микротрубочек, формирующих митотическое веретено клетки.

Митотическое веретено – структура, возникающая в клетках эукариот в процессе деления ядра (митоза) и обеспечивающая разделение ядра материнской клетки, содержащей удвоенный (диплоидный) набор хромосом, на два дочерних ядра, содержащих одинарный набор хромосом (рис.1) [2].

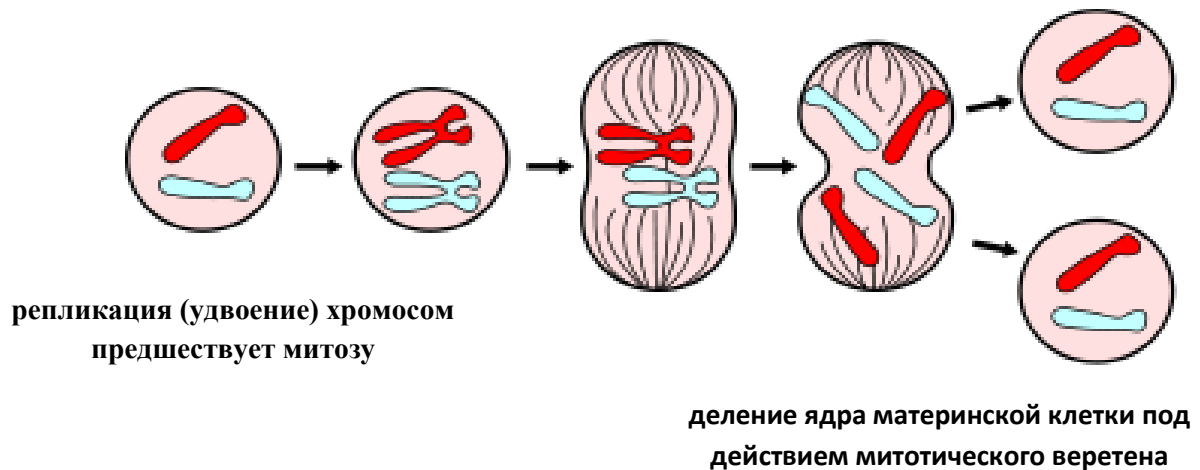


Рис. 1 Этапы митотического деления эукариотической клетки.

Митотическое веретено клетки формируется из микротрубочек. Микротрубочки представляют собой белковые полимерные структуры, в которых 13 тубулиновых α -/ β -гетеродимеров уложены по окружности полого цилиндра. Внешний диаметр цилиндра около 25 нм, внутренний – около 15 нм. (рис. 2) [3]. Тубулиновые α -/ β -гетеродимеры находятся в динамическом состоянии полимеризации – деполимеризации: один из концов микротрубочки, называемый плюс-концом, постоянно присоединяет к себе свободный тубулин; от противоположного конца – минус-конца – тубулиновые единицы отщепляются.

Данное равновесие является необходимым условием правильного функционирования микротрубочек и формирования митотического веретена.

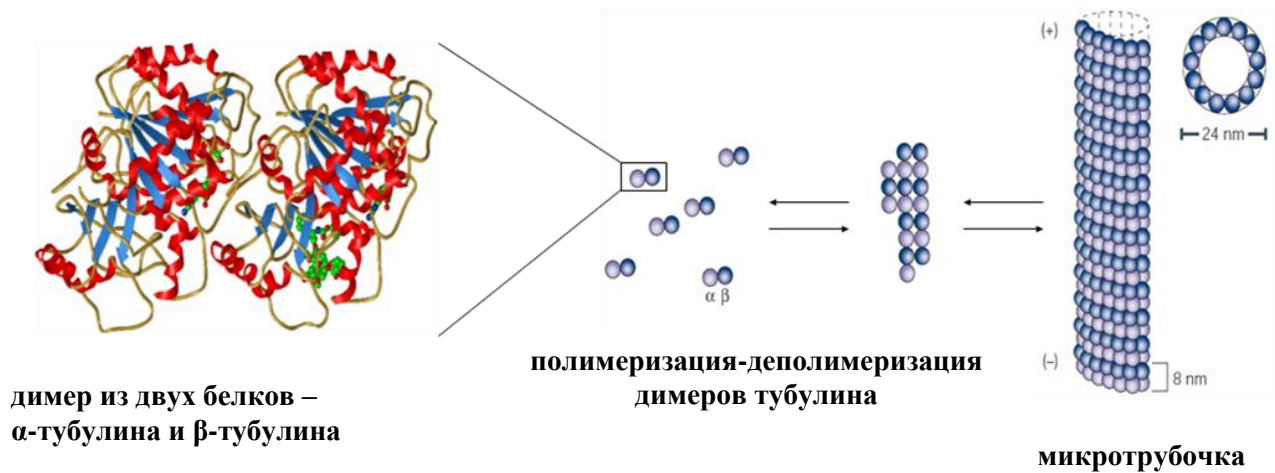


Рис. 2. Структура микротрубочки.

Антимитотические препараты связываются с тубулином в различных областях – сайтах. Выделяют 3 основных сайта связывания малых молекул с тубулиновым гетеродимером: таксановый, *vincsa*-сайт, колхициновый (рис.3).

Антимитотические препараты могут препятствовать формированию митотического веретена клетки двумя способами: вызывая неконтролируемую полимеризацию димеров тубулина (так действуют таксаны, эпотилоны, и их аналоги, связывающиеся с таксановым сайтом), либо ингибируя полимеризацию тубулина (например, колхицин, комбретастанин А-4 и их аналоги, связывающиеся с колхициновым сайтом). [4].

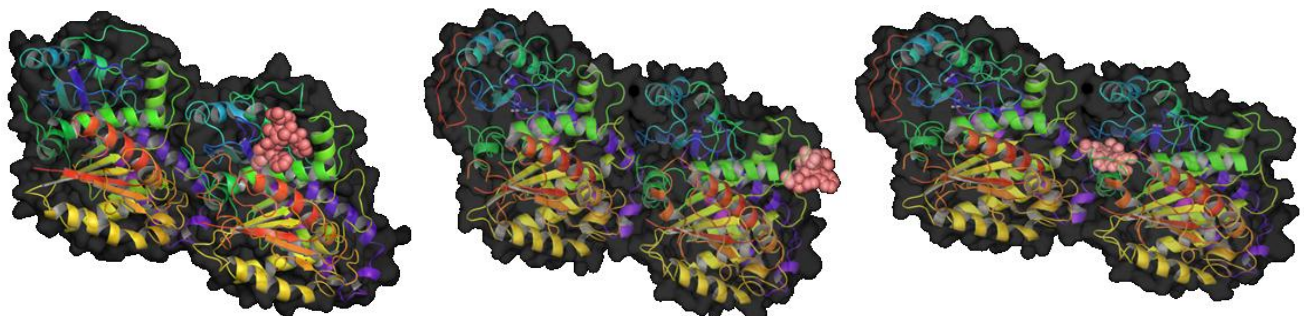


Рис. 3. Сайты связывания малых молекул с димером тубулина (розовым выделены связывающиеся молекулы: слева направо – таксол, винкористин, колхицин).

К наиболее успешным в настоящее время антимитотическим агентам относятся таксаны (в частности, таксол и таксотер) [5] и алкалоиды *vinca* (в частности, винкристин и винбластин) [6], используемые в клинической практике (рис. 4), а также производные комбретастатина А-4 **1** (омбрабулин и фосбретабулин) [3, 6-11] (рис. 4), которые проходят клинические испытания.

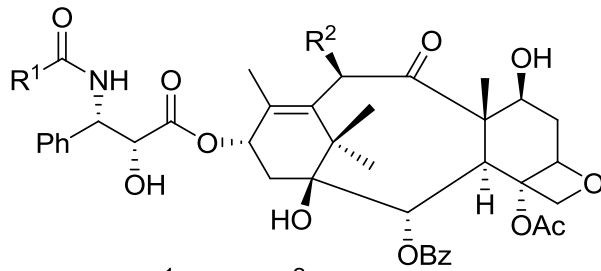
Комбретастатин А-4 (рис. 4) был выделен из южноафриканского дерева *Combretum caffrum*. Он обладает самой высокой биологической активностью среди комбретастатинов: СА-4 показывает высокую цитотоксическую активность по отношению широкому спектру клеточных линий рака человека (включая обладающие множественной лекарственной устойчивостью), а также высокую антимитотическую активность [12]. Кроме того, СА-4 проявляет антивазкулярную активность – он способен разрушать кровеносную систему в твёрдых опухолях, не затрагивая сосуды и капилляры здоровых тканей [13].

Однако комбретастатин А-4 обладает плохой растворимостью в воде и биодоступностью [12]. Кроме того, он является неустойчивым соединением и подвержен легким Z/E-изомеризациям [1], к тому же вызывает нежелательные побочные эффекты в здоровых тканях [14]; E – изомер малоактивен [15, 16].

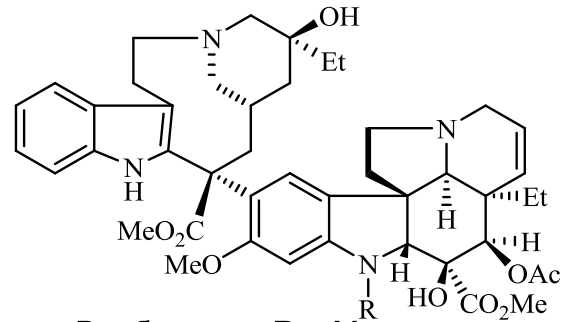
Колхицин **2** (рис. 4) - природный алкалоид, выделенный из растений семейства *Colchicum autumnale* – является первым известным соединением, вызывающим деполимеризацию тубулина. Эта молекула проявляет очень мощную антимитотическую активность *in vitro*, что сделало ее одним из самых популярных объектов медицинской химии на протяжении последних 30 лет. В настоящее время колхицин используется при лечении таких заболеваний, как псевдоподагра и средиземноморская лихорадка [17].

Применение колхицина в качестве противоопухолевого препарата не осуществляется в клинической практике, так как он является токсичным в дозах, необходимых для химиотерапии рака [18, 19].

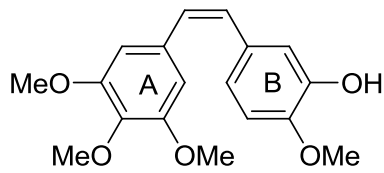
Водорастворимая форма N-ацетилколхинола ZD6126 (рис. 4) проходила клинические испытания, которые были прекращены на фазе 2 в связи с выявленной кардиотоксичностью соединения в терапевтических дозах [20].



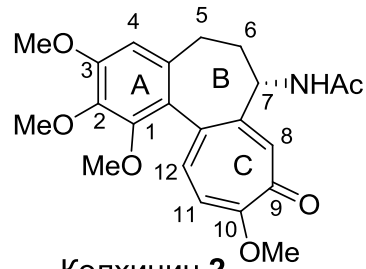
Таксол: $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{OAc}$
 Таксотер: $R^1 = t\text{-BuO}$, $R^2 = \text{OH}$



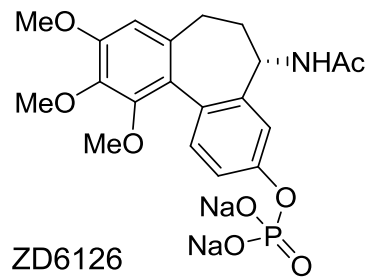
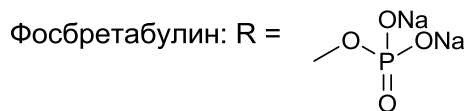
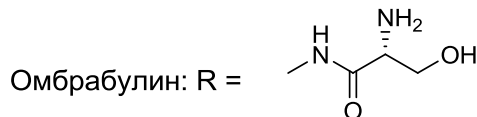
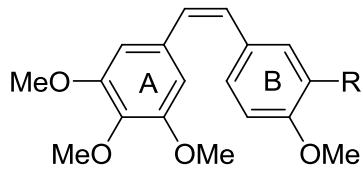
Винбластин: $R = \text{Me}$
 Винкристин: $R = \text{C(O)Me}$



Комбретастантин A-4 **1**



Колхицин **2**



ZD6126

Рис. 4. Примеры соединений, обладающих антимитотической активностью за счёт связывания с тубулином.

В литературном обзоре описаны наиболее известные природные лиганды колхицинового сайта тубулина, их известные модификации (и найденные на их основе закономерности структура-активность), а также методы синтеза.

2. Фармакофорная модель лигандов колхицинового сайта тубулина

Действие колхицина основано на связывании с тубулином в определённой области (колхициновом сайте), которое приводит к деформации в структуре димера и, в конечном счёте, затрудняет сборку микротрубочек [21]. В настоящее время известно множество природных и синтетических лигандов колхицинового сайта [22]. Существует также группа веществ, для которых взаимодействие с колхициновым сайтом только предполагается [23]. Большинство этих соединений были найдены путём скрининга или с применением чисто эмпирических закономерностей структура — активность. В 2004 г. были получены данные рентгеноструктурного анализа комплекса производного колхицина с тубулином. Вскоре после опубликования данных о строении колхицинового сайта была создана фармакофорная модель его лигандов [24]. Проведённое компьютерное моделирование с учётом новых данных об особенностях строения области связывания колхицина с белком позволило выявить фармакофорные группы, важные для такого связывания.

Фармакофорная модель лиганда колхицинового сайта содержит 7 фармакофорных точек (рис. 4): три акцептора водородной связи (A1, A2 и A3), один донор водородной связи (D1), два гидрофобных центра (H1 и H2) и одну планарную группу (R1) (рис. 5). Эти точки можно распределить между двумя плоскостями, двугранный угол между которыми составляет около 45° [25].

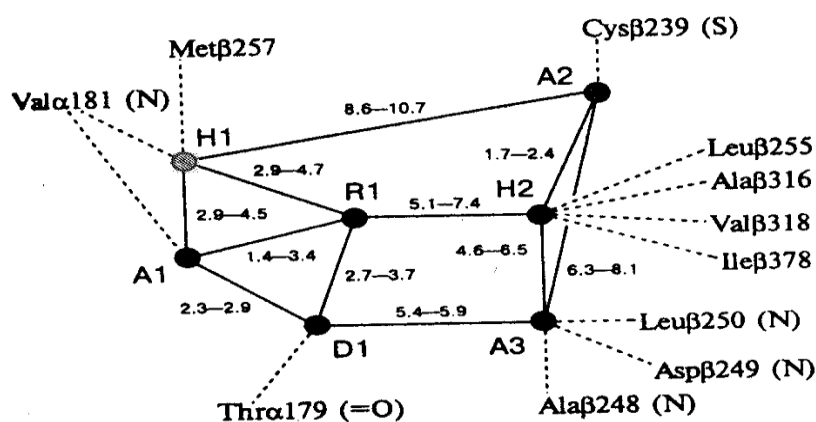


Рис. 5. Фармакофорная модель лигандов колхицинового сайта тубулина.
(расстояния между фармакофорными точками указаны в ангстремах)

С помощью результатов компьютерного моделирования могут быть объяснены многие известные и новые результаты по соотношению структура – активность для лигандов колхицинового сайта. Кроме того, тот факт, что ни одна из изученных структур не обладает всеми семью фармакофорными группами, позволяет предположить такие модификации известных лигандов, которые могли бы привести к увеличению их активности.

3. Комбретастатин А-4 и его производные.

Эта группа лигандов колхицинового сайта тубулина является наиболее многочисленной, так как относительно простая структура СА-4 и его высокая активность сделала его соединением-лидером в создании многих структурных классов лигандов колхицинового сайта [2, 26].

3.1. Модификации кольца А.

Наличие триметоксифенильной группы в кольце А считается критичным для достижения подходящей активности полученного соединения [27]. Это предположение базируется, в частности, на наличии аналогичных групп в других природных лигандах колхицинового сайта тубулина (например, подофиллотоксин (рис. 6), колхицин) и большей активности комбретастатина А-4 по сравнению с А-3 (рис. 6), в котором одна из метоксигрупп заменена на гидроксил [28]. Аналогичный вывод можно сделать на основании уменьшения цитотоксичности соединения при замене метоксигрупп на более объёмные (например, этокси) и более липофильные группы (для использования гидрофобных взаимодействий, возникающих при связывании с колхициновым сайтом) [29]. Позднее стало известно, что стерические факторы играют ключевую роль в возникновении взаимодействия между кольцом А и колхициновым сайтом тубулина.

Однако, не все модификации кольца А приводят к снижению активности соединений. Например, при замене метоксигруппы в положении «3» на фтор и активность полученных соединений сравнима с триметоксифенилпроизводными; при замене её на хлор или бром активность уменьшается (рис. 6, соед. 3) [30]. Замена триметоксифенильной группы на триметилфенильную (рис. 6, соед. 4), уменьшая цитотоксичность более чем на порядок, усиливает ингибирование полимеризации тубулина [29].

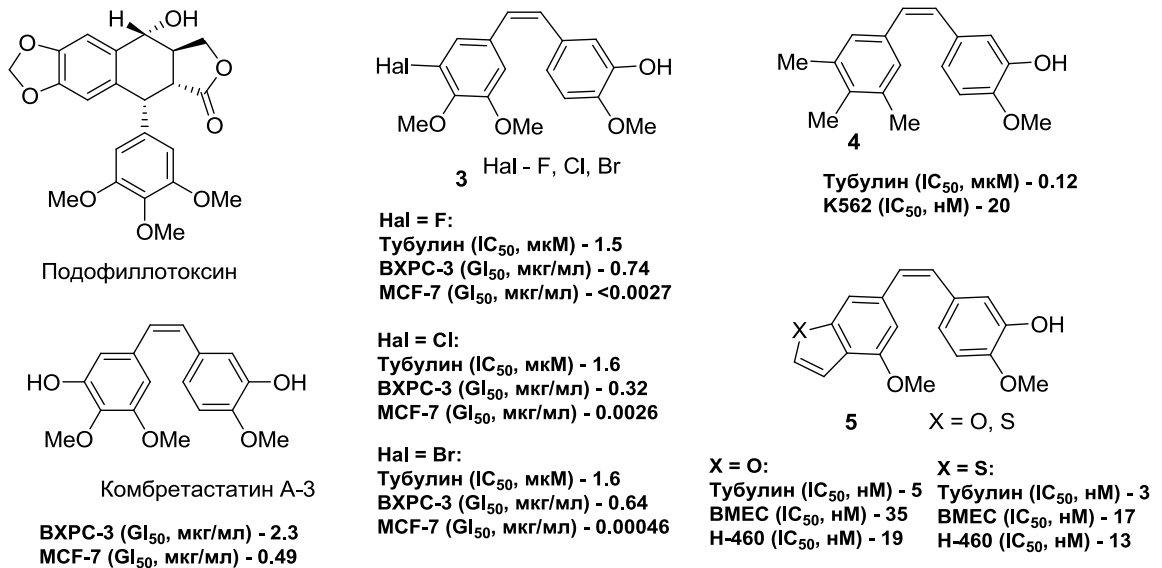


Рис. 6. Подофиллотоксин и ряд аналогов СА-4, модифицированных по кольцу А.*

Замена триметоксифенильного кольца на бензо[*b*]тиофеновое или бензофурановое (рис. 6, соед. **5**) приводит к соединениям с высокой противоопухолевой активностью, и способностью ингибировать полимеризацию тубулина, большей, чем у СА-4 [31].

3.2. Модификации кольца В.

Исторически сложилось так, что модификациям чаще всего подвергалось именно кольцо В. Модификации проводились в двух основных направлениях: замена заместителей в кольце и замена бензольного кольца на какое-либо другое.

3.2.1. Заместители в кольце.

Считается, что наличие 4-метоксигруппы в кольце обязательно для проявления соединением биологической активности, а наличие 3-гидроксигруппы не является определяющим [15, 16].

Отсутствие 4-метоксигруппы, её перемещение из положения «4» в положение «3» или замена на более объёмную (этокси, пропокси, сульфогруппу) приводят к снижению биологической активности соединения [15,16].

* IC₅₀ – концентрация соединения, при которой достигается ингибирование пролиферации клеток на 50%, GI₅₀ – концентрация соединения, при которой достигается 50%-ингибирование роста опухоли.

Было получено большое число производных СА-4, в которых гидроксигруппа замещена на другой заместитель (рис. 7 соед. 6). Соединения, содержащие фтор вместо гидроксигруппы, имеют большую метаболическую стабильность, чем СА-4 [32]; замена гидроксигруппы на бром приводит к уменьшению цитотоксичности в 10 раз при сохранении способности ингибировать полимеризацию тубулина [33]. Активность соединений, содержащих остаток бороновой кислоты [34] или азидную группу [35] в положении «3», сравнима с СА-4. Соединения, содержащие аминогруппу вместо гидроксигруппы, имеют немного большую биологическую активность и лучше растворимы в воде [27]. А наиболее успешные модификации гидроксигруппы в кольце В привели к получению омбрабулина и фосбретабулина (рис. 7), которые имеют хорошую растворимость в воде и высокую биологическую активность, а в настоящий момент находятся на клинических испытаниях [3].

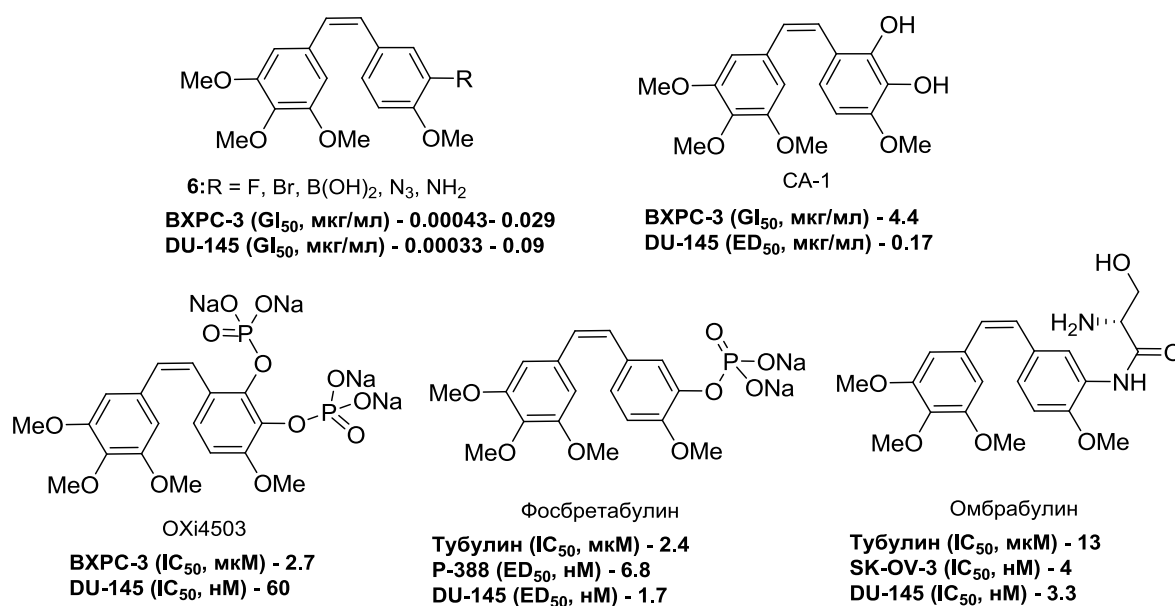


Рис. 7. Примеры аналогов СА-4, модифицированных по кольцу В.*

Наличие заместителей в положении «2» не является определяющим, но может привести к появлению новых связей и заморозке конформаций кольца [36]. СА-1 (рис. 7), содержащий два гидроксила в кольце В, оказался нестабильным, что неприемлемо для терапевтического агента. Недавние исследования

* ED₅₀ – доза препарата, вызывающая требуемый результат у половины исследуемой популяции.

показывают, что ОХi4503 – дифосфат комбретастина А-1 (рис. 7) – проявляет большую противоопухолевую активность на некоторых клеточных линиях [37]; в настоящее время он также находится на клинических испытаниях [3].

3.2.2. Замена цикла В на другой цикл.

Хорошо известно, что замена атома углерода на гетероатом в ароматическом кольце приводит к веществам с различными фармакодинамическими* и фармакокинетическими** свойствами. Так, замена бензольного кольца на пиридиновое изменяет активность соединения, при этом положение атома азота имеет решающую роль: наличие атома азота в положении «2» (рис. 8, соед. 7) приводит к продуктам с меньшей активностью, по сравнению с соединениями, содержащими атом азота в положении «3» (рис.8 соед. 8) [38]. Соединения с бензоксазолоновым кольцом В (рис. 8, соед 9) проявляют активность, близкую к таковой у СА-4, при этом молекула оказывается активной по отношению к ряду клеточных линий, устойчивым к действию СА-4 [39].

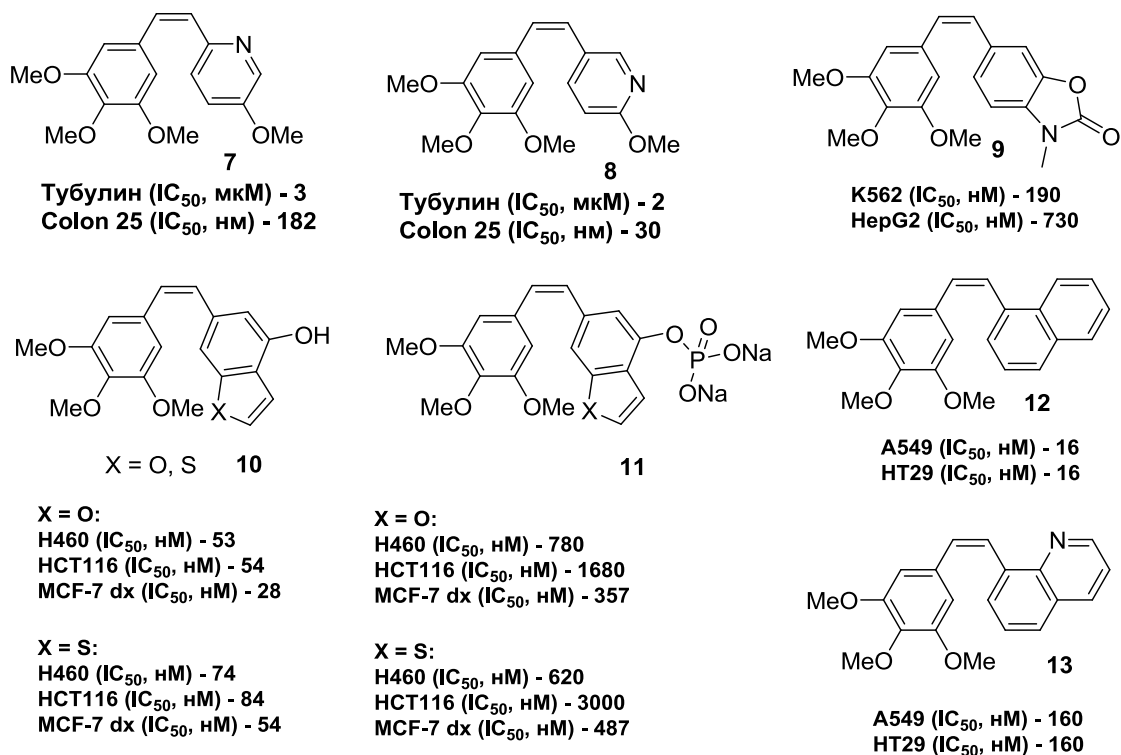


Рис. 8. Примеры аналогов СА-4 с небензольным кольцом В.

* Фармакодинамика описывает механизм действия и влияние препаратов на функции органов и систем.

** Фармакокинетика описывает закономерности процессов всасывания, распределения, метаболизма, выведения препаратов.

Соединения с бензо[*b*]тиофеновым или бензофурановым кольцом В (рис. 8, соед. **10**) имеют высокую противоопухолевую активность, сравнимую с СА-4; были также получены фосфатные пролекарства этих соединений (рис. 8, соед. **11**), проявляющие активность примерно в 10 раз меньшую, чем СА-4Р. Однако было показано, что активность этих соединений связана не только с повреждением микротрубочек веретена деления, но и с образованием многоядерных клеток [40].

Замена бензольного кольца на нафталиновое (рис. 8, соед. **12**) понижает активность соединения в несколько раз [15,16]. При введении менее липофильных колец (например, хинолинового (рис. 8, соед. **13**)) можно повысить растворимость вещества в воде и способность соединения ингибировать полимеризацию тубулина, но эти изменения не играют решающей роли [41].

3.3. Модификации двойной связи.

Двойная связь в СА-4 подвергается наибольшему числу модификаций. Двойная связь в *Z* — конфигурации является необходимой для высокой биологической активности, *E*-стильбены намного менее активны (активность проявляется и за счёт изомеризации в *Z* — форму) [15,16]. Двойная связь имеет большое значение в связывании вещества с тубулином: она задаёт расстояние и необходимый двугранный угол (50-55°) между бензольными кольцами для улучшения связывания. Два основных направления модификаций – изменение этиленового мостика и включение двойной связи в циклическую структуру.

3.3.1. Изменение этиленового мостика

Гидрирование двойной связи в СА-4 приводит к эрианину (рис.9), который менее активен, что можно объяснить большей конформационной подвижностью получающегося продукта и изменением расстояния между бензольными кольцами. При изменении количества углеродных атомов было установлено, что бифенильные структуры неактивны, а наибольшую активность проявляют соединения с двумя атомами углерода в мостике [42].

Изокомбретастины – 1,1-диарилэтилены – показывают активность, сравнимую с комбретастинами, как и фенстатин (рис. 9), в котором мостик содержит карбонильную группу. [42].

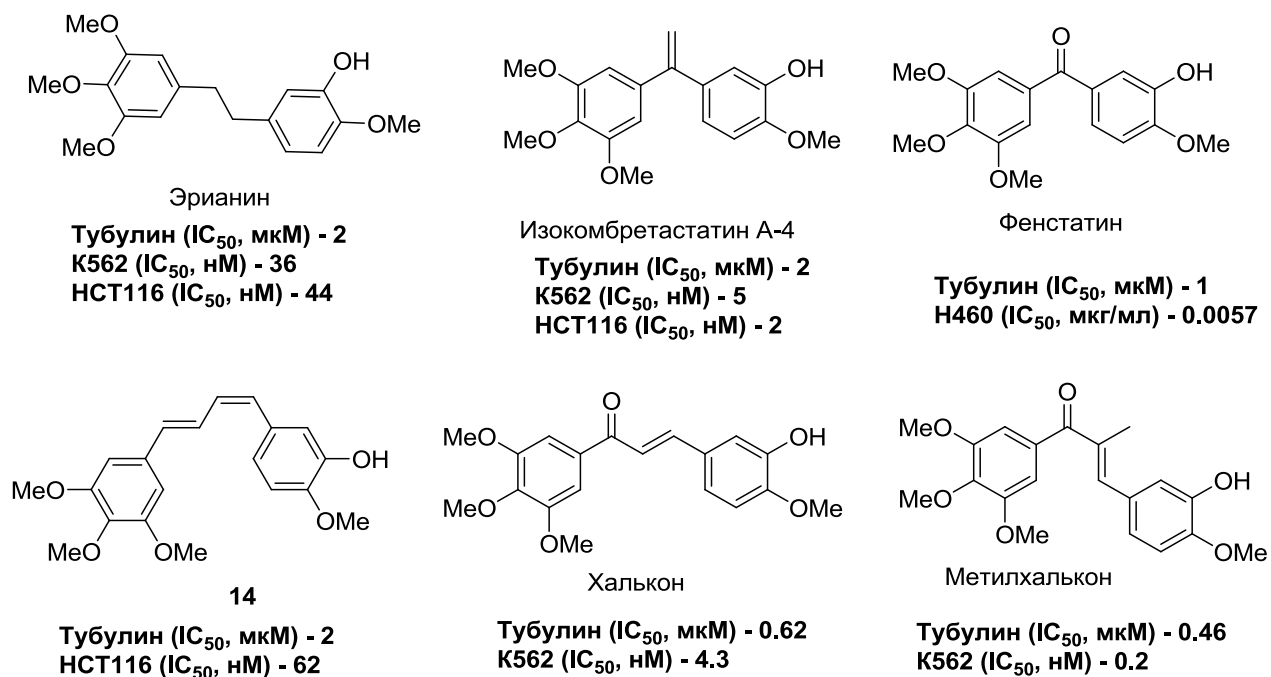


Рис. 9. Примеры аналогов СА-4, модифицированных по двойной связи.

При синтезе соединений с четырьмя атомами углерода в мостике получали две серии веществ: соединения с диеновыми мостиками и хальконы (рис.8). Первая группа достаточно интересна, но активность проявляет только один из четырёх геометрических изомеров, что усложняет синтез; кроме того активный изомер, имеющий *E,Z*-конфигурацию (рис. 8, соед **14**), подвержен изомеризации двойной связи с переходом в более устойчивый *E,E*-изомер [43]. В отличие от него, хальконы (α,β -ненасыщенные кетоны) могут быть получены без выделения промежуточных продуктов и всего в несколько стадий [44].

При введении метильной группы в α -положение по отношению к карбонилу цитотоксичность хальконов повышается, предположительно, за счёт того, что предпочтительной становится *транс*-, а не *цис*-конформация (рис. 10) [41].

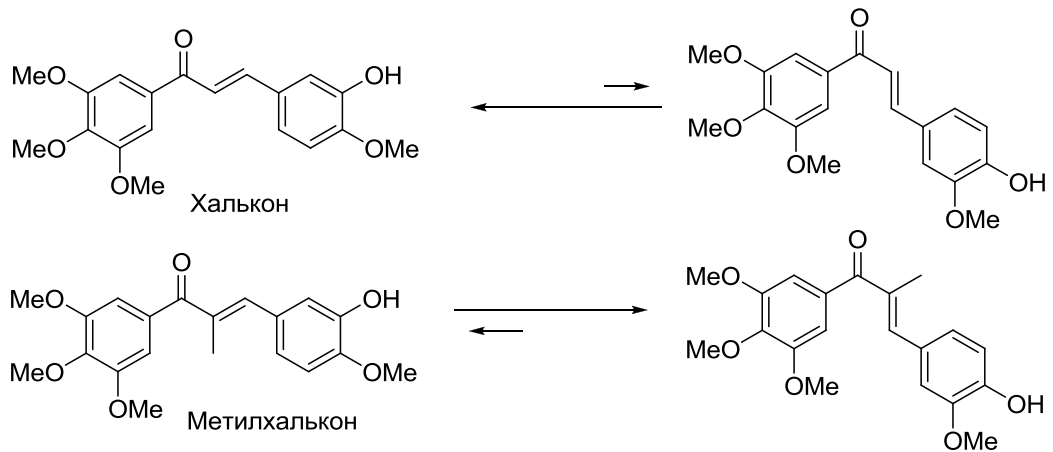


Рис. 10. Равновесие между *цис*- и *транс*-конформациями халькона и метилхалькона.

Кроме того, двойную связь можно модифицировать, замещая атомы водорода на функциональные группы, например, альдегидную, амидную или цианогруппу. В большинстве случаев такие модификации приводят к падению как цитотоксичности соединения, так и его способности ингибировать полимеризацию тубулина [38]. Однако введение цианогруппы позволяет получить соединение **15** (рис. 11), цитотоксичность которого близка к таковой у СА-4; гидрохлорид **16** (рис. 11), проявляющий значительную противоопухолевую активность на клетках животных, устойчивых к действию СА-4 [45].

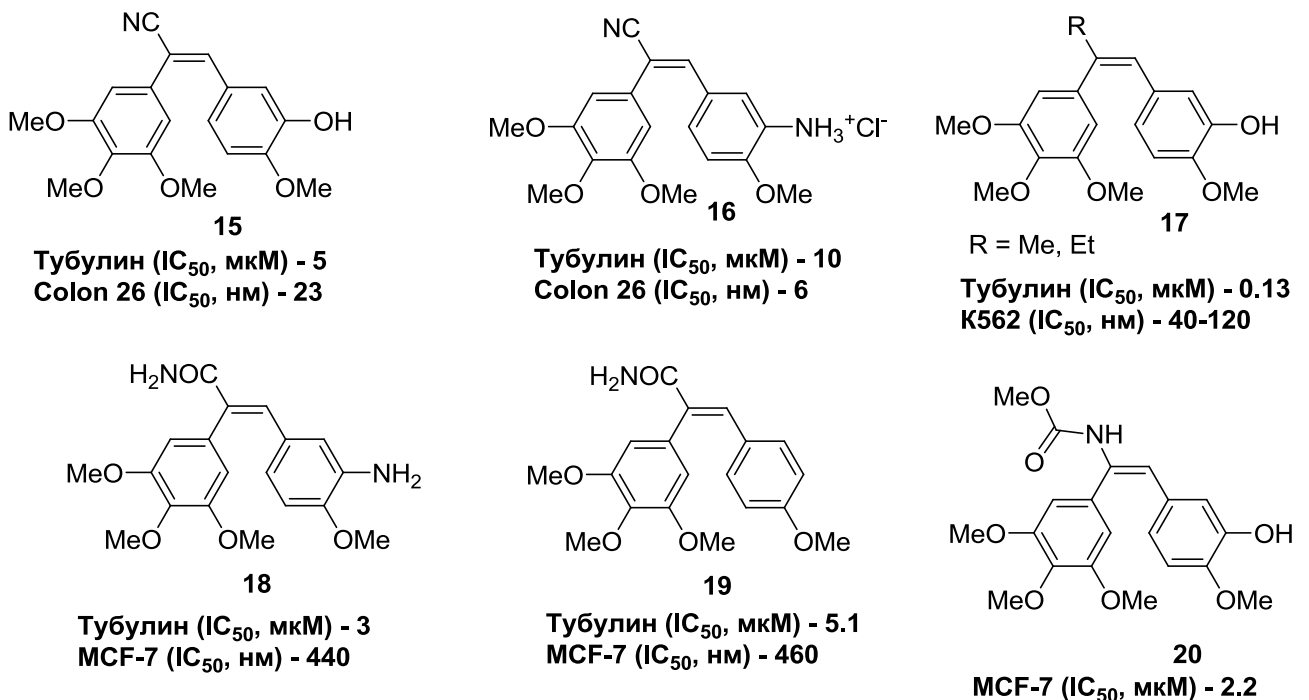


Рис. 11. Примеры аналогов СА-4 с заместителями при двойной связи.

Введение метильного или этильного заместителя (рис. 11. соед. **17**) не приводит к падению способности соединения ингибировать полимеризацию тубулина, хотя сильно уменьшает цитотоксичность [46].

Были также получены соединения с амидной или карбаматной группой (рис. 11, соед. **18-20**): предполагалось, что введение этих групп позволит повысить растворимость соединений в воде и стабилизировать *цис*-конфигурацию двойной связи. Полученные акриламидные производные (соед. **18, 19**) проявляют противоопухолевую активность, сравнимую с СА-4 и колхицином. Однако было показано, что введение карбаматной группы рядом с двойной связью (соед. **20**) приводит к сильному ухудшению биологической активности соединений вплоть до её исчезновения [26].

3.3.2. Замена двойной связи на гетероцикл.

Аналоги СА-4, в которых двойная связь заменена на гетероцикл, имеют, по крайней мере, три преимущества: невозможность *цис-транс* изомеризации, большую биологическую специфичность (*транс*-аналоги могут иметь другую биологическую активность) и возможность использования гетероциклических систем, которые могут улучшать эффект полученного лекарственного вещества.

Известно, что для увеличения активности два фенильных кольца должны находиться в 1,2-положении [47, 48]. Ароматичность цикла при этом не критична. В настоящее время описано большое число подобных соединений, однако обычно их способность ингибировать полимеризацию тубулина меньше, чем у СА-4 [38].

Значительной способностью ингибировать полимеризацию тубулина и антипролиферативной активностью обладает (*S,S*)-энантиомер комбретадиоксолана **21**; фуранон **22** проявляет цитотоксическую активность против трёх линий раковых клеток в наномолярном диапазоне [38].

Соединения **23** (рис. 12) с 2-аминотиазольным циклом обладают антипролиферативной активностью в пикомолярных концентрациях против большого числа клеточных линий, в том числе обладающих множественной лекарственной устойчивостью [20].

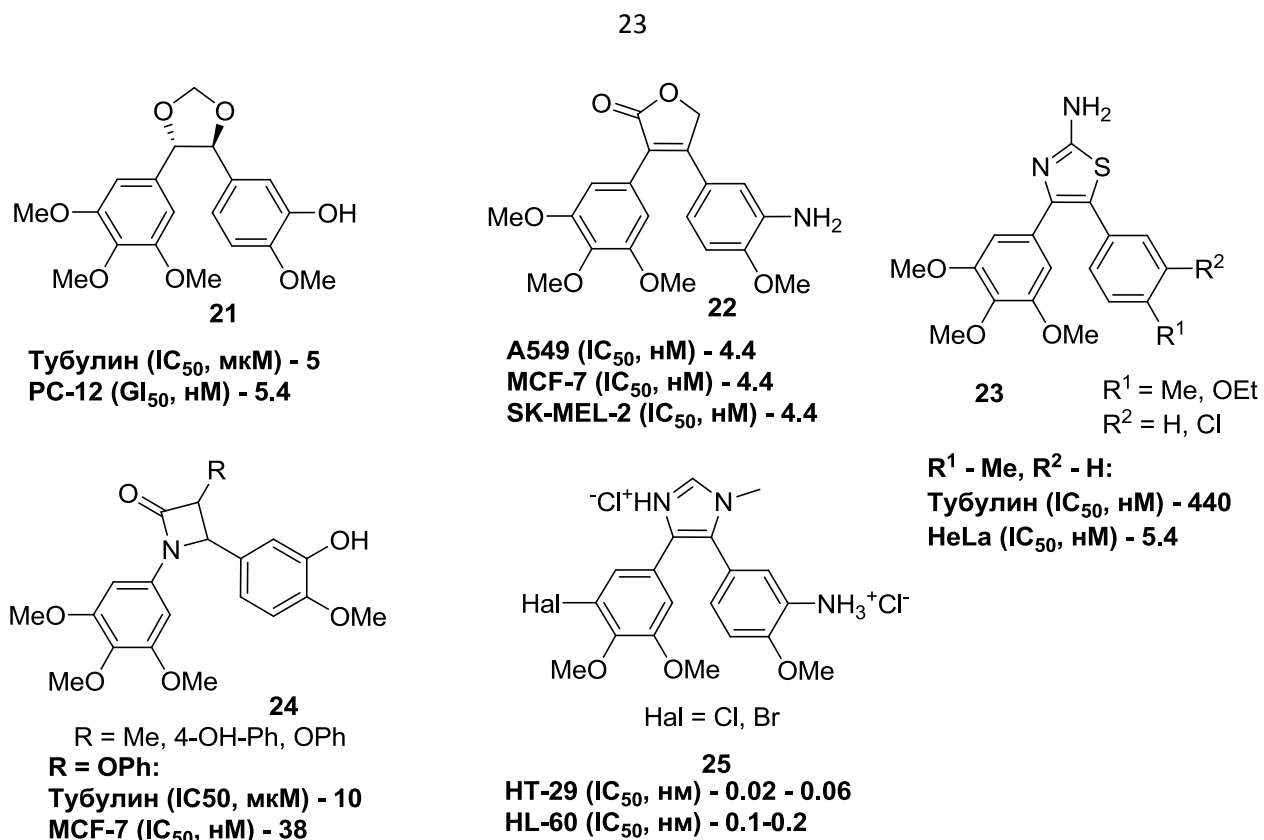


Рис. 12. Примеры аналогов СА-4, в которых двойная связь включена в цикл.

Хорошей цитотоксичностью обладают соединения **24** (рис. 12), в которых двойная связь заменяется на β-лактамы; возможно введение объёмных заместителей в положение 3 лактамного цикла без значительной потери активности [42]. Имидазольные производные **25** (рис. 12) сочетают стабильность, хорошую растворимость в воде и активность в наномолярных концентрациях против большого числа линий опухолевых клеток, в том числе обладающих множественной лекарственной устойчивостью [49].

3.4. Способы синтеза комбретастинов.

Реакция Хорнера-Виттига.

Реакция Виттига была использована для одного из первых синтезов СА-4 [50]. В ходе этого синтеза (схема 1) в исходном изованилине **26** гидроксигруппу защищали с использованием *tert*-бутилдиметилсилилхлорида, затем карбонильную группу в продукте **27** восстанавливали до спиртовой, которую замещали на атом брома. Полученное бромпроизводное **29** переводили в

фосфониевую соль **30**, которая вступала в реакцию Виттига с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **31**.

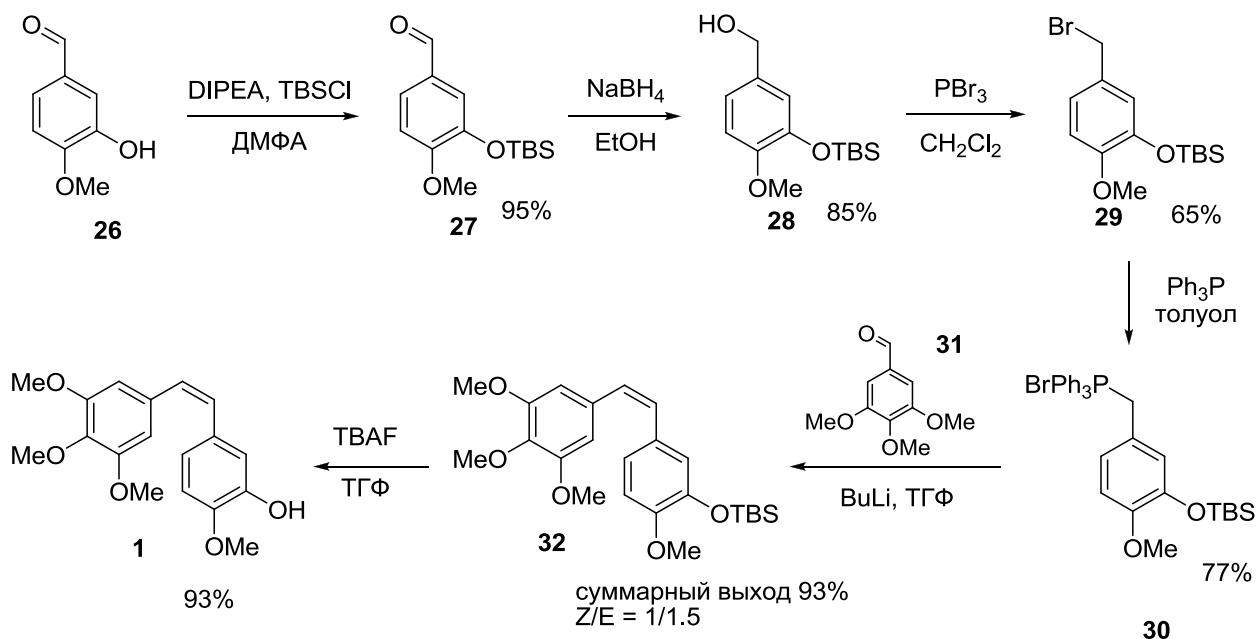


Схема 1. Синтез СА-4 по реакции Виттига.

Реакция Виттига в данном случае проходит с низкой Z/E-селективностью (Z/E – 1/1.5), защитную группу в продукте **32** удаляли с использованием тетрабутиламмонийфторида.

Позднее Z/E-селективность реакции Виттига была повышена путём введения атома галогена в орто-положение по отношению к реакционным центрам как фосфониевой соли, так и альдегида (схема 2).

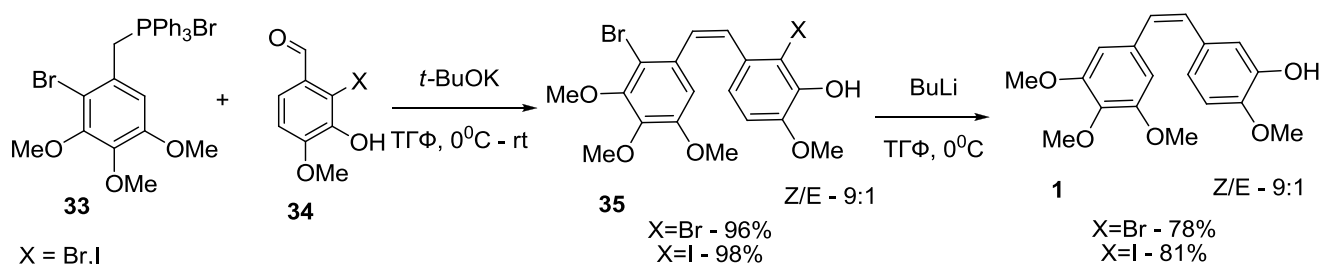


Схема 2. Синтез СА-4 по реакции Виттига с использованием орто-галогензамещённых исходных соединений.

После проведения реакции Виттига между фосфониевой солью **33** и альдегидом **34** атомы галогена в продукте **35** удаляли с использованием n-BuLi с

последующим гидролизом (схема 2), причём эта реакция проходит без потери *Z/E*-селективности [51].

Конденсация Перкина.

Конденсация Перкина – получение α,β -ненасыщенных карбоновых кислот путём присоединения ароматического альдегида к производному ароматической карбоновой кислоты.

После проведения конденсации между кислотой **36** и альдегидом **26** проводят декарбосилирование полученного соединения **37** (схема 3).

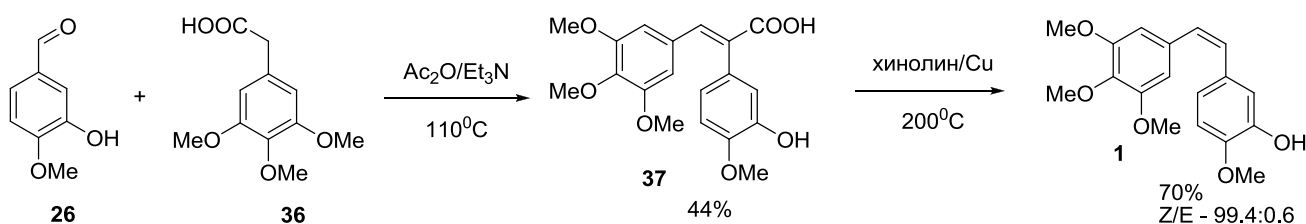


Схема 3. Синтез СА-4 с использованием реакции Перкина.

Использование этого метода позволяет получить *Z*-стильбены с хорошими выходами в граммовых количествах [52].

Реакция Рамберга-Беклунда.

Реакция Рамберга-Беклунда – способ получения алкенов из галогенсульфонов в основной среде.

Для получения галогенсульфона – исходного соединения в реакции Рамберга-Беклунда – тиол **38** вступает в реакцию нуклеофильного замещения с бензилбромидом **29** под действием гидроксида калия в этаноле; образовавшийся сульфид окисляют до сульфона **39** с использованием *мета*-хлорпербензойной кислоты. Полученный сульфон **39** подвергается тандемному галогенированию – реакции Рамберга-Беклунда в различных условиях, в результате чего образуется смесь *Z*- и *E*-стильбенов. (схема 4).

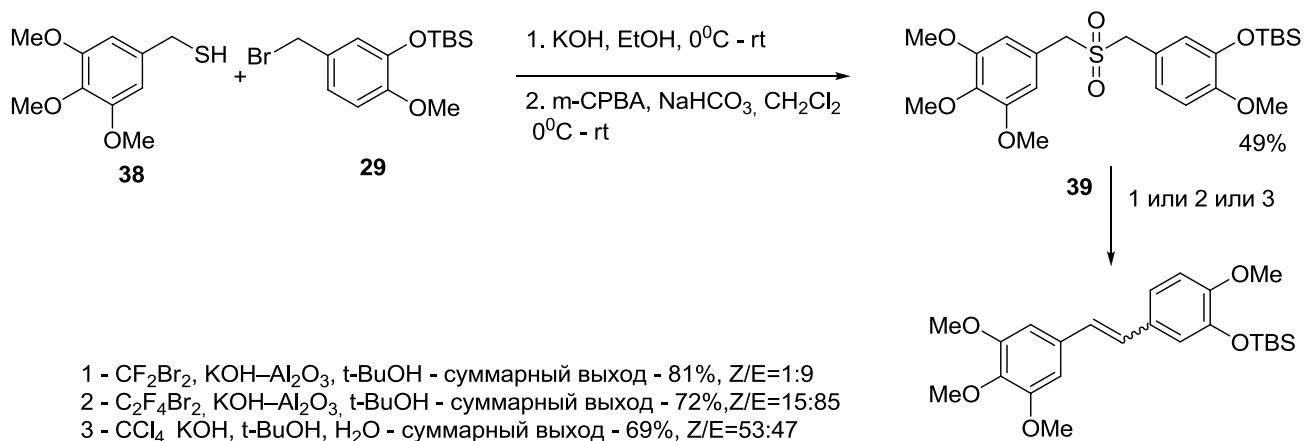


Схема 4. Синтез СА-4 с использованием реакции Рамберга-Беклунда

Общепринятый механизм реакции Рамберга-Беклунда включает стадии образования карбаниона **A**, элиминирование галогенид-аниона с образованием тиран-1,1-диоксида **B**, а затем уход SO₂ (схема 5).

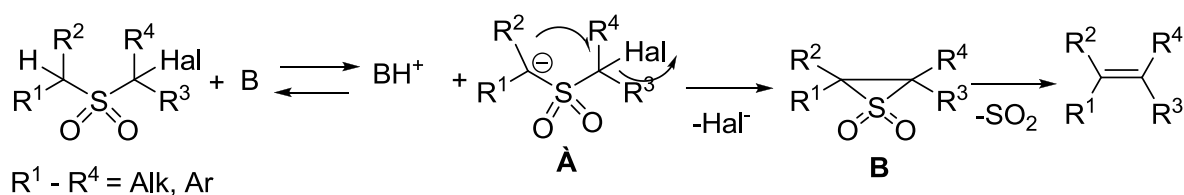


Схема 5. Механизм реакции Рамберга-Беклунда.

Несмотря на относительную простоту проведения этого синтеза, реакция Рамберга-Беклунда недостаточно Z/E-селективна для получения Z-стильбенов: в продуктах реакции либо преобладает E-изомер, либо соотношение Z/E-изомеров близко к 1:1 (схема 4) [53, 54].

Восстановление алкинов.

Z-изомеры комбретастинов также возможно получить путём селективного восстановления 1,2-диарилацетиленов, которое возможно осуществить разными способами.

Одним из способов проведения селективного восстановления является гидроборирование тройной связи с последующим кислотным гидролизом. Метод отличается высокой селективностью: соотношение Z/E – изомеров при синтезе СА-4 составляет от 95:5 до 99:1 в зависимости от метода очистки [55], а при

гидроборировании алкина **40** дициклогексилборатом образуется только *Z*-изомер СА-1 (схема 6) [56].

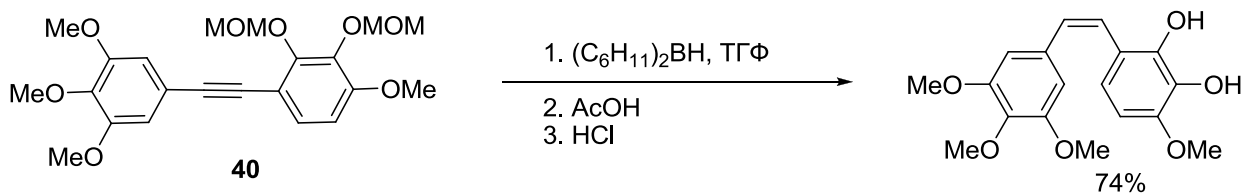


Схема 6. Синтез СА-1 с использованием реакции гидроборирования.

Ещё одним методом получения *Z*-стильбенов из 1,2-диарилэтиленов является их гидросилилирование с последующим удалением силильной группы без выделения (схема 7) [57, 58].

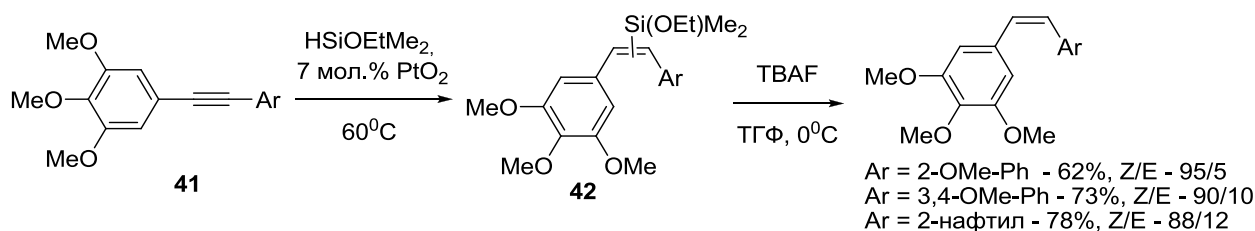


Схема 7. Синтез комбретастатинов с использованием реакции гидросилилирования.

Диарилацетилены **41** подвергаются реакции гидросилилирования на диоксиде платины, полученная смесь *цис*- и *транс*-изомеров силильных производных **42** реагирует с тетрабутиламмонийфторидом с образованием целевых стильбенов. Селективность реакции практически во всех описанных случаях близка к 100% [59].

Гидрирование 1,2-диарилацетиленов с использованием катализаторов Линдлара ($Pd/CaCO_3$, отравленный свинцом) – ещё один способ селективного получения *Z*-изомеров комбретастатинов [60]. Этот метод не требует использования защитных групп при наличии гидроксигрупп в бензольных кольцах: как показано на схеме 8, и защищённый, и незащищённый диарилацетилены (**43** и **44** соответственно) одинаково эффективно превращаются в *Z*-стильбены [61]. Недостатком гидрирования диарилацетиленов на

катализаторе Линдлара является образование побочного продукта с полностью восстановленной тройной связью **45** [61].

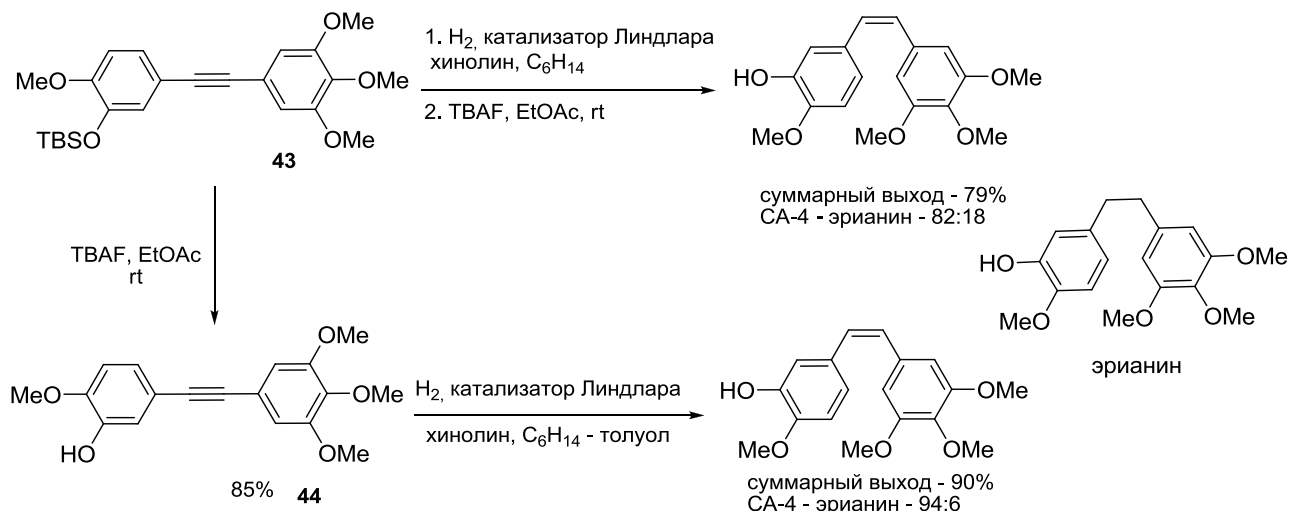


Схема 8. Синтез СА-4 с использованием катализатора Линдлара.

Использование катализатора Линдлара также позволяет получать аминзамещённые комбретастины при использовании нитрозамещённых диарилацетиленов в одну стадию: одновременно с восстановлением тройной связи происходит восстановление нитрогруппы (схема 9) [62].

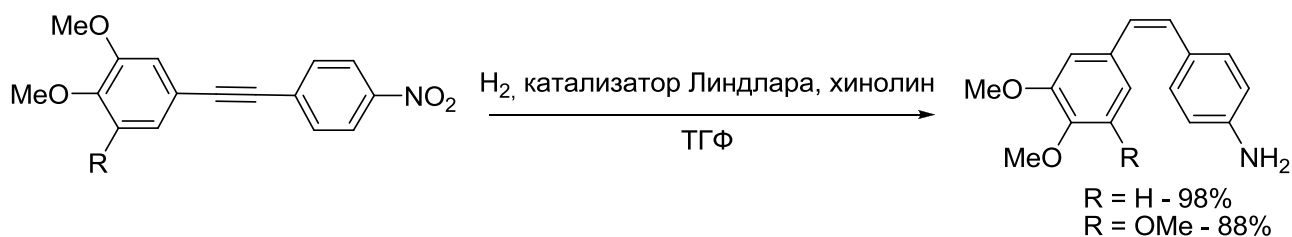


Схема 9. Синтез комбретастинов, содержащих аминогруппу, с использованием катализатора Линдлара.

Ещё одним методом селективного получения *Z*-стильбенов является получение термически стабильных комплексов соединений $Ti(II)$ с 1,2-диарилацетиленами и последующий гидролиз этих комплексов [60] (схема 10).

Комплексы алкинов с низковалентными переходными металлами ($Zr(II)$, $Ta(III)$, $Ti(II)$ и т.д.) часто используются в органическом синтезе как аналоги 1,2-дикарбанионов алкенов [63], но долгое время их использование ограничивалось термической неустойчивостью (эти комплексы могли быть использованы при

температуре ниже -30°C). Было показано, что комплексы, полученные по реакции алкинов с $\text{Bu}_2\text{Ti}(\text{O-Pr}^i)_2$, устойчивы при 25°C [64], что позволило расширить пределы их использования.

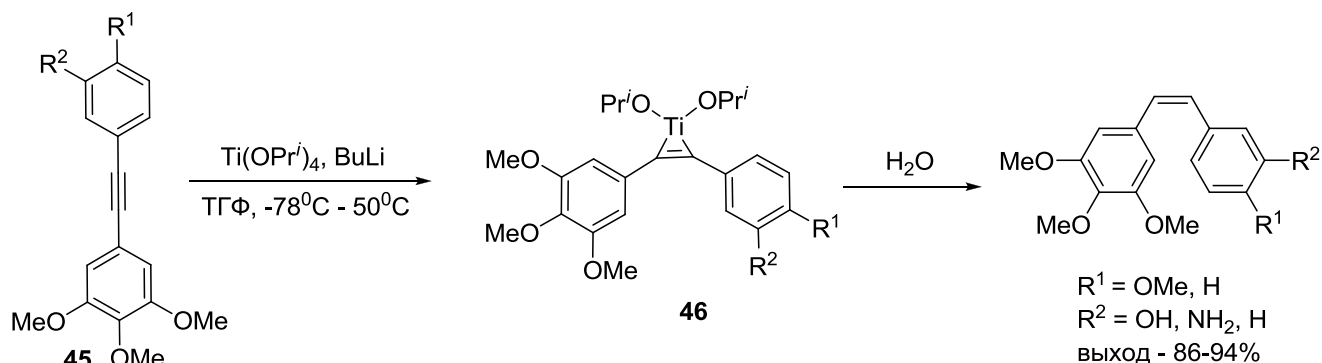


Схема 10. Синтез изокомбретастинов с использованием комплексов Ti.

Из диарилацетилена **45** и $\text{Ti}(\text{O-Pr}^i)_2$ получают комплекс **46** в ТГФ при -78°C , однако гидролиз этого комплекса проводят при 50°C . Z/E-селективность данной реакции в случае синтеза СА-4 достигает 100% [65].

Этот метод также позволяет получать аналоги комбретастинов, в которых один из арильных фрагментов замещён на полицикл [60] (схема 11).

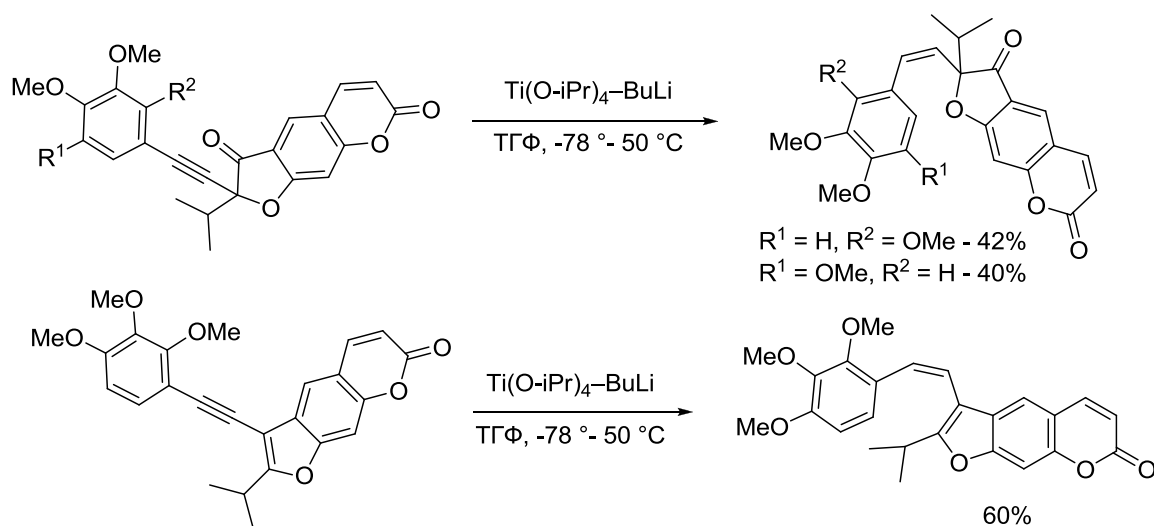


Схема 11. Синтез полициклических аналогов комбретастинов с использованием комплексов Ti.

Реакции кросс-сочетания в синтезе комбретастинов.

Реакция Сузуки – кросс-сочетание арил- или винилгалогенидов (либо псевдогалогенидов) с арил- и винилбороновыми кислотами (либо их эфирами),

катализируемое комплексами переходных металлов. [66]. Эта реакция часто применяется для получения замещённых стилибенов [67-71].

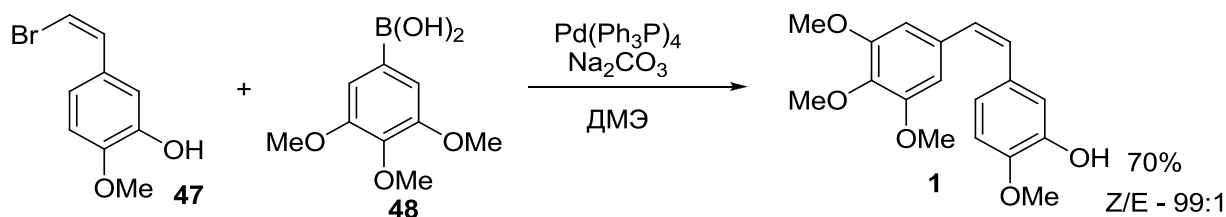


Схема 12. Синтез СА-4 с использованием кросс-сочетания Сузуки.

В отличие от других вариантов кросс-сочетания, реакция Сузуки допускает наличие в субстрате незащищённых гидроксигрупп, однако синтез *Z*-бромстиролов, необходимых для её проведения, из коммерчески доступных соединений проходит с низким суммарным выходом [38]. Так, на схеме 13 показан синтез *Z*-бромстирола **47**, проходящий с суммарным выходом 32%. Реакция Кори-Фукса с изованилином **26** проходит с выходом всего 20%, поэтому гидроксигруппу защищают с использованием *трет*-бутилдиметилсилилхлорида; альдегид **27** вступает в реакцию Кори-Фукса с выходом 60%, после чего силильную защиту удаляют с использованием тетрабутиламмонийфторида. Из образовавшегося дибромида **50** получают *Z*-бромстирол **47**.

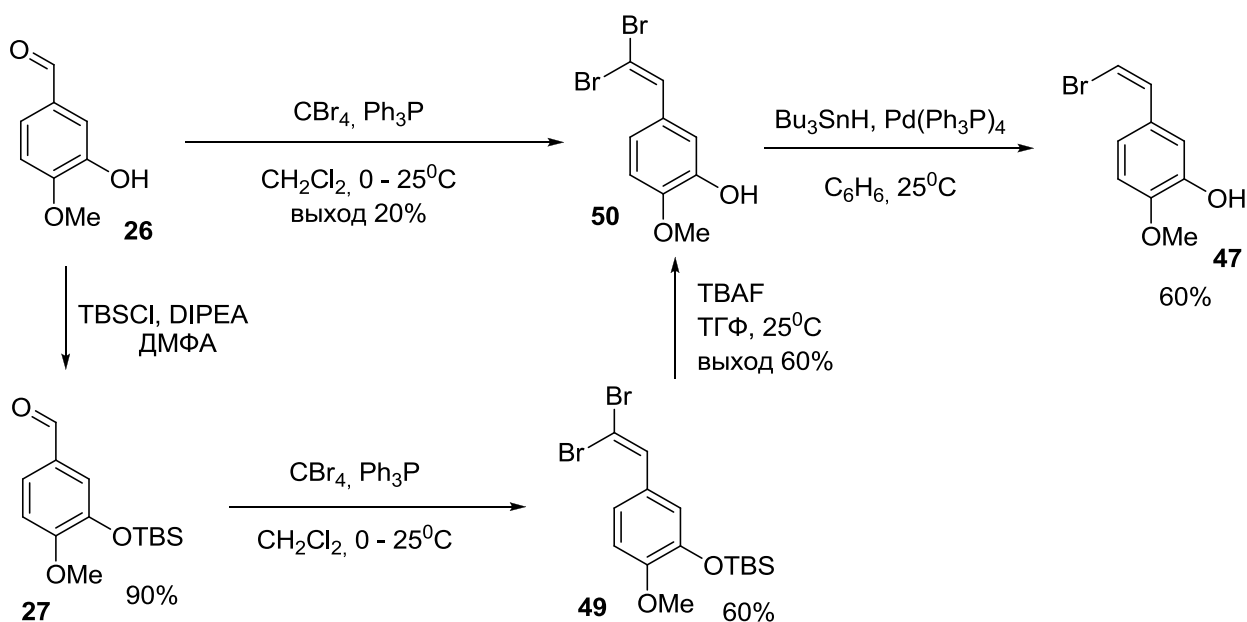


Схема 13. Синтез *Z*-бромстирола **47**.

Существуют также модификации кросс-сочетания Сузуки, проводящиеся с использованием микроволнового излучения, что позволяет сократить время проведения реакции (с 10-12 часов до 15 минут). Однако их *Z/E*-селективность ниже, чем у обычного метода [72]. На схеме 14 показана схема синтеза с использованием такой модификации кросс-сочетания Сузуки, исходя из бромированной коричной кислоты **51**: на первой стадии происходят селективное дебромирование и декарбоксилирование с образованием *Z*-бромстирола, затем – кросс-сочетание Сузуки с образованием целевого *Z*-стильбена.

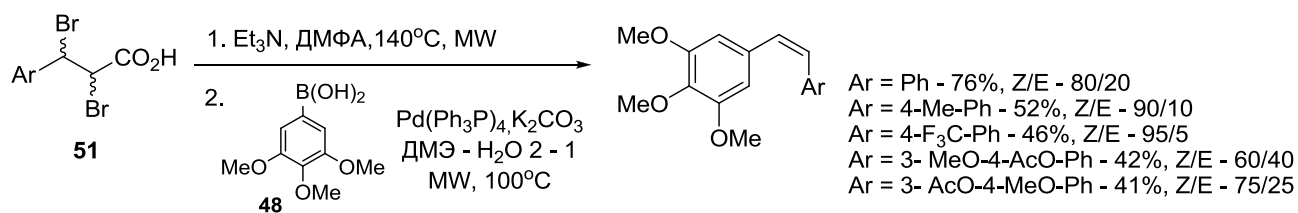


Схема 14. Получение комбретастинов по реакции Сузуки с использованием микроволнового излучения.

Кросс-сочетание Кумада – реакция арил- либо винилмагнийорганических соединений с арил- или винилгалогенидами, катализируемая комплексами переходных металлов [73].

Было показано, что реакция сочетания винилгалогенида и арилмагнийорганического соединения может катализироваться достаточно дешевыми комплексами железа (в частности, Fe(acac)₃) [73]. Однако эта реакция не позволяет получать только *Z*-изомер и не отличается высокими выходами: при кросс-сочетании *Z*-винилбромида **52** и реактива Гриньяра **53** с использованием в качестве катализатора Fe(acac)₃ выход чистого *Z*-стильбена **32** составляет 61% (схема 15) [74].

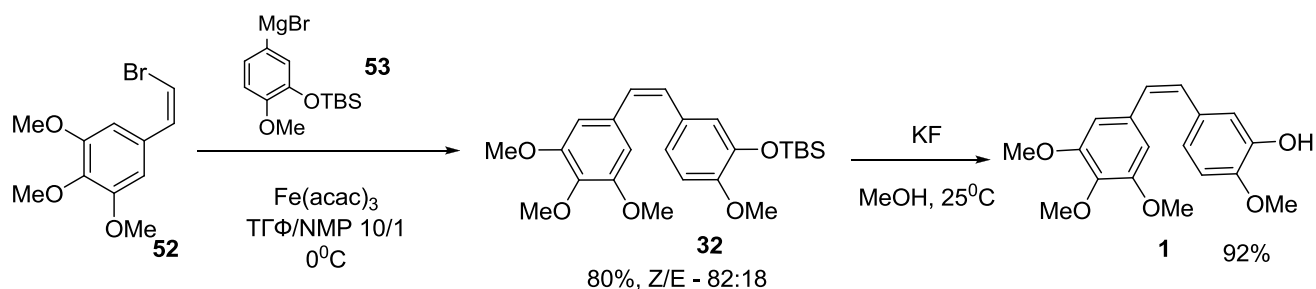


Схема 15. Синтез СА-4 с использованием кросс-сочетания Кумада.

Считается, что реакция между арил- и винилпроизводными проходит лучше в том случае, если используется винилгалогенид и арилмагнийорганическое соединение [75], однако существуют методы, позволяющие получить целевые продукты с хорошими выходами и при использовании арилгалогенида и винилмагнийорганического соединения (схема 16) [76].

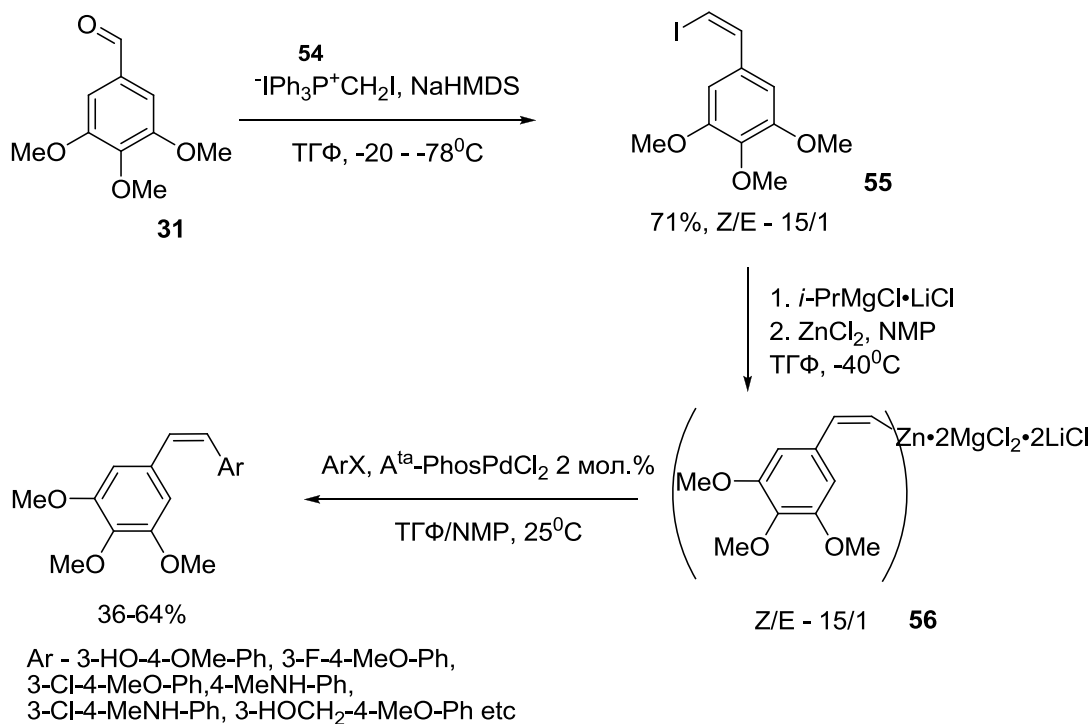


Схема 16. Схема синтеза изокомбретастинов, исходя из арилгалогенида и винилмагнийорганического соединения.

В этом методе из коммерчески доступного 3,4,5-триметоксибензальдегида **31** получают *Z*-йодостирол **55** по реакции с фосфониевой солью **54** в присутствии гексаметилдисилазида натрия в ТГФ; реакция протекает с высокой селективностью (*Z*/*E* – 15:1). Полученный йодостирол **55** используют в реакции галоген-магнииевого обмена с комплексом $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$, затем – в реакции трансметаллирования с раствором ZnCl_2 в ТГФ. Цинкорганическое соединение **56** используется в реакции кросс-сочетания Негиши с арилгалогенидами в присутствии катализатора $\text{A}^{\text{ta}}\text{-PhosPdCl}_2$ с образованием целевых комбретастинов с выходами 36-64% и *Z*/*E* – селективностью 10:1.

3.5. Способы синтеза изокомбретастинов.

Поиск новых потенциальных ингибиторов полимеризации тубулина, структурно близких СА-4, привел к созданию класса веществ с высокой цитотоксичностью и антимиотической активностью – 1,1-диарилэтиленов. В отличие от комбретастинов, изокомбретастины легче синтезировать, так как нет необходимости контролировать конфигурацию двойной связи. К настоящему моменту существует ограниченное число методов синтеза соединений этого класса.

Синтез с использованием литий- и магнийорганических соединений.

Реакция коммерчески доступного 3,4,5-триметоксиацетофенона **57** с магний- или литийорганическим соединением приводит к образованию третичного спирта **58**, который легко дегидратируется пара-толуолсульфокислотой с образованием целевых 1,1-диарилэтиленов [77] (схема 17).

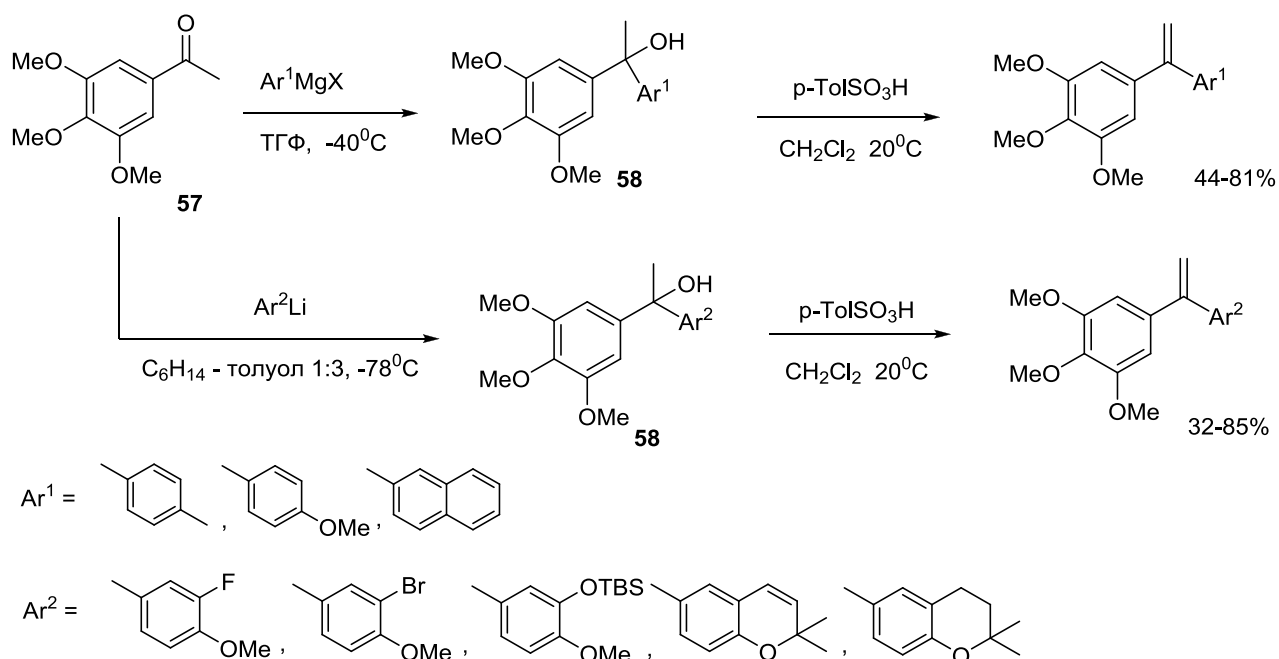


Схема 17. Синтез изокомбретастинов с использованием замещённого ацетофенона и металлорганических соединений.

Вместо замещённого ацетофенона можно использовать альдегид. Как показано на схеме 18, реакция 3,4,5-триметоксифенилмагниробрида **59** с ароматическим альдегидом приводит к соответствующему вторичному спирту **60**.

Полученный спирт окисляют пиридинийдихроматом до кетона **61**, вступающего в реакцию Виттига с образованием целевых 1,1-диарилэтиленов [77-79].

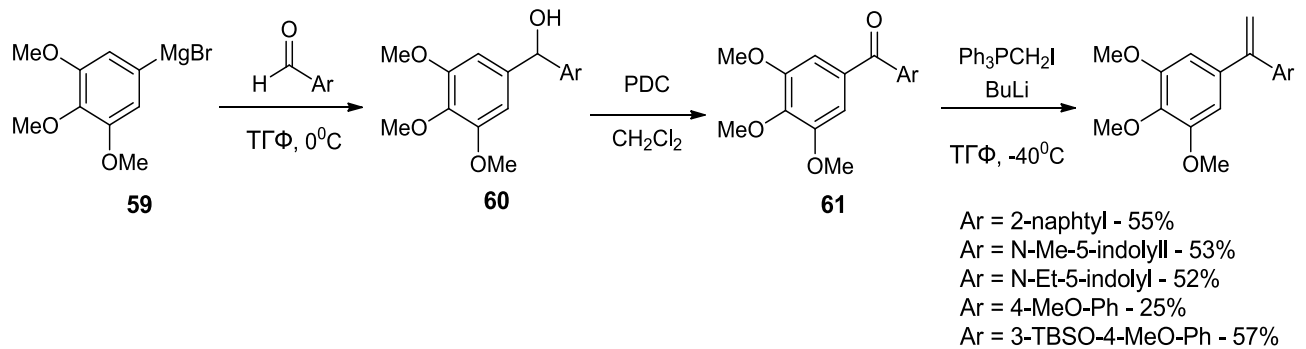


Схема 18. Синтез изокомбретастинов с использованием замещённого бензальдегида и металлоорганических соединений.

По аналогичной схеме возможно получать соединения с тетразамещённой двойной связью, в частности, 1,1-дифторо-2,2-диарилэтилены [80].

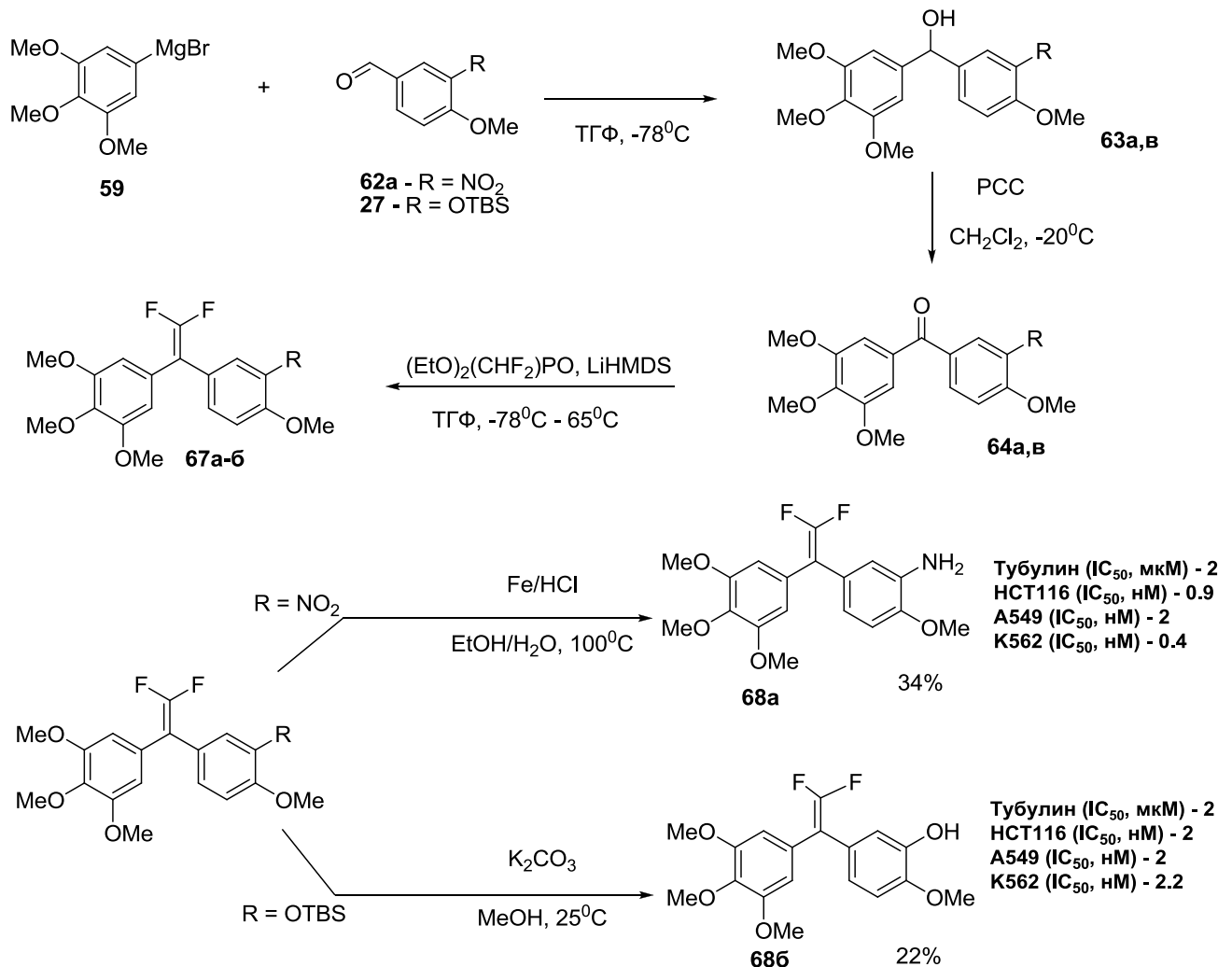


Схема 19. Схема синтеза 1,1-дифтор-2,2-диарилэтиленов.

Как показано на схеме 19, в этом случае в реакции Виттига вместо соли фосфония используется диэтилдифторметилфосфонат. После проведения реакции Виттига нитрогруппу в соединении **67a** восстанавливают до аминогруппы, а в соединении **67b** удаляют защитную *tert*-бутилдиметилсилильную группу (на схеме 19 указаны суммарные выходы продуктов **68a,b**).

Сочетание тозилгидразонов с арилгалогенидами.

Палладий катализируемое сочетание стерически затруднённых *N*-тозилгидразонов с арилгалогенидами – это удобный метод получения биологически активных производных изокомбретастина А-4 (схема 20) [79-80].

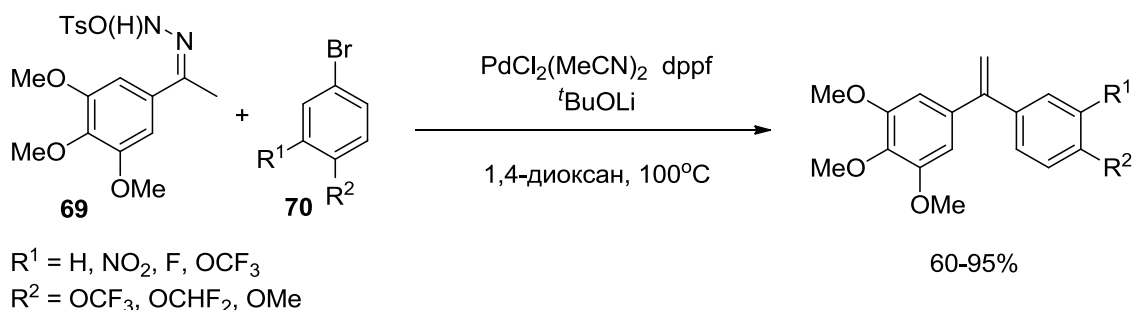


Схема 20. Схема получения изокомбретастинов по реакции сочетания *N*-тозилгидразонов с арилгалогенидами.

Этот метод, в отличие от сочетания с использованием металлоорганических соединений, позволяет не защищать аминогруппу в галогенарене (схема 21) [80].

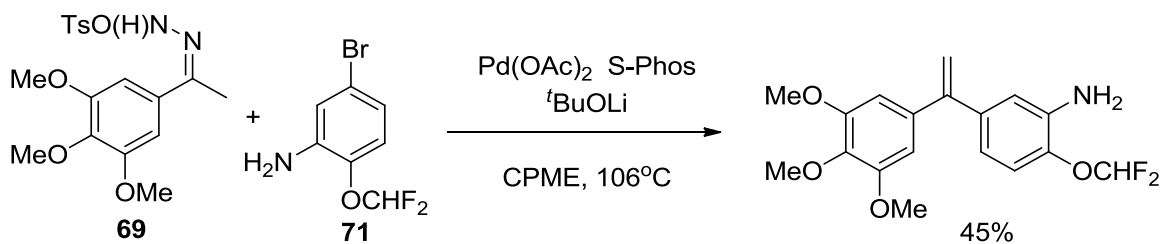


Схема 21. Получение изокомбретастинов, содержащих аминогруппу.

По аналогичной реакции при взаимодействии арилгалогенидов и тозилгидразонов любых кетонов, кроме ацетофенона, получают родственные изокомбретастину соединения с тетразамещённой двойной связью [82]. Пример такого синтеза представлен на схеме 22.

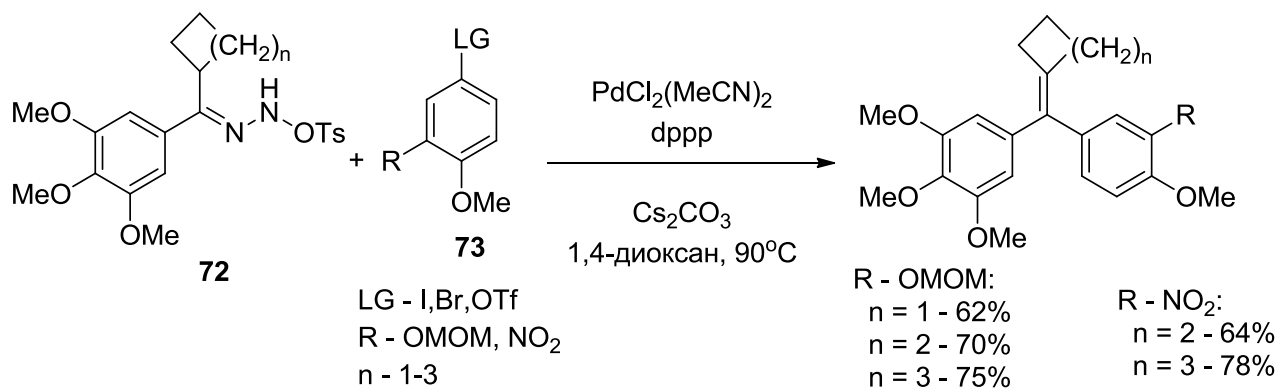


Схема 22. Получение тетразамещённых аналогов изокомбретастинов.

Предположительный механизм этой реакции показан на схеме 23 [81].

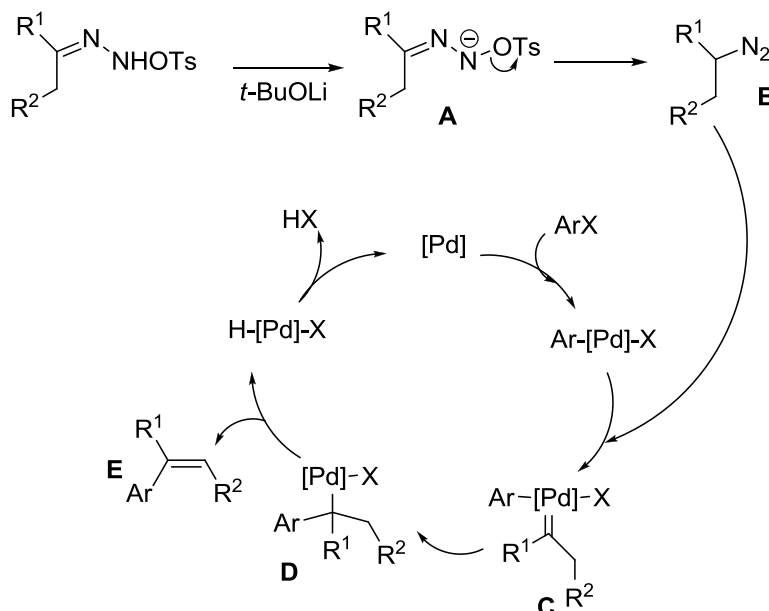


Схема 23. Механизм реакции сочетания N-тозилгидразонов с арилгалогенидами.

Предполагается, что при протекании этой реакции сначала тозилгидразон депротонируется основанием с образованием аниона **A**, который разлагается с образованием диазосоединения **B**. Интермедиат **B** вступает в реакцию каталитического кросс сочетания, катализируемую комплексом палладия, и образует карбеновый комплекс **C**. Этот комплекс неустойчив и может претерпевать миграцию арильной группы с образованием алкильного комплекса палладия **D**, восстановительное элиминирование которого даёт целевое соединение **E**.

Синтез с использованием аналогов амидов Вайнреба.

Амиды Вайнреба— N-метил-N-метоксиамиды карбоновых кислот — широко используются в органическом синтезе: так, например, они реагируют с литий- и магнийорганическими соединениями с образованием кетонов, что используется в промышленных масштабах [83].

Как показано на схеме 24, реакция исходного амида **74** с магнийорганическим соединением **75** приводит к арилкетону **76**; его реакция со вторым реактивом Гриньяра **77**, проходящая при более высокой температуре (15°C вместо -25°C), позволяет получить третичный спирт, гидроксигруппу в котором удаляют с использованием системы Et₃SiH/TFA. Затем тиоацетальная группа в соединении **78** гидролизуется хлоридом ртути, а полученный альдегид восстанавливается до спирта **79**, вступающего в реакцию элиминирования, которая и приводит к целевому продукту. [84].

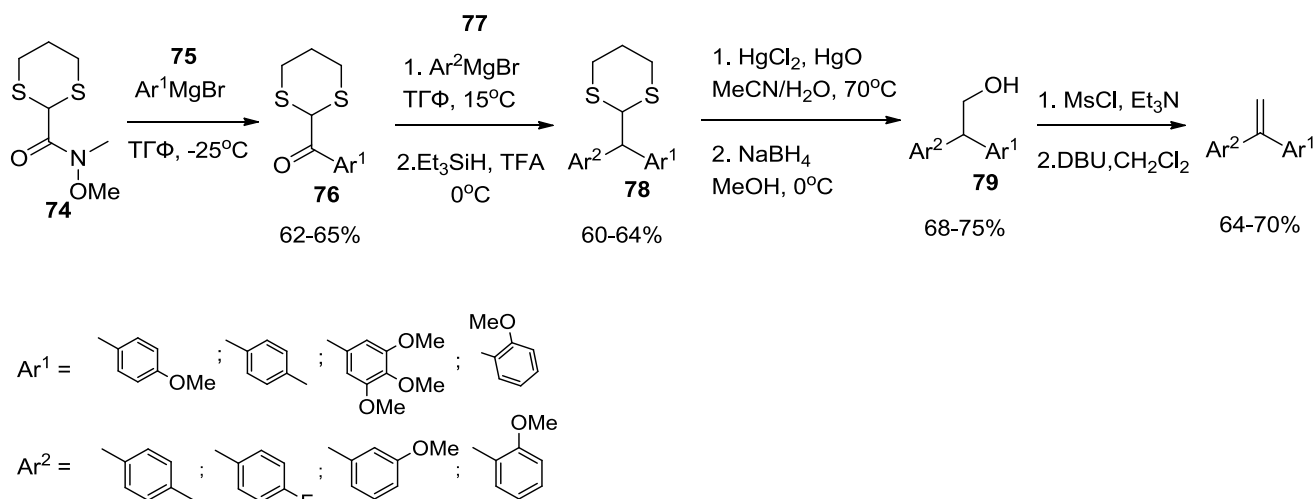


Схема 24. Схема синтеза изокомбретастинов с использованием аналогов амидов Вайнреба.

Однако при использовании этого метода суммарный выход целевых продуктов невысок.

4. Колхицин и его производные.

Колхицин **2** является первым известным соединением, вызывающим деполимеризацию тубулина. Эта молекула проявляет значительную антимитотическую активность *in vitro*. Из-за системной токсичности в терапевтических дозах колхицин не применяется в терапии рака, но синтез новых колхициноидов с улучшенными противоопухолевыми свойствами продолжает оставаться важной задачей медицинской химии [3].

4.1. Модификации кольца А.

Кольцо А, как и в случае аналогов СА – 4, достаточно редко подвергается каким-либо изменениям, так как давно известно, что наличие триметоксифенильной группы критично для достижения подходящей биологической активности [5]. Наиболее активные природные лиганды колхицинового сайта тубулина также содержат триметоксифенильное кольцо. Однако при замене одной из метоксигрупп возможно получить достаточно активные водорастворимые производные [85] (рис.13):

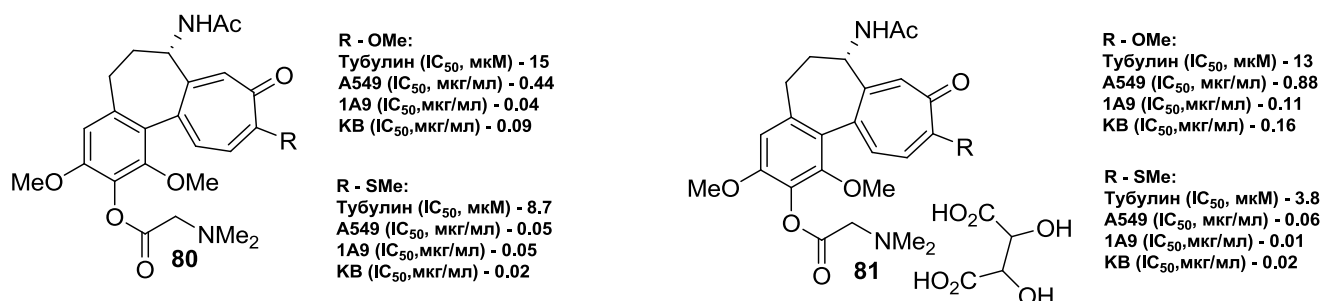


Рис.13 Водорастворимые (для солей - >20 мг на 1 мл воды) аналоги колхицина.

Для получения таких соединений, как показано на схеме 25, сначала гидролизуют метоксигруппу в положении «2» колхицинового скелета концентрированной серной кислотой при нагревании [86]. Затем полученные соединения **83а,б** вступают в реакцию с *N,N*-диметилглицином и бис(2-оксо-2-оксазолидинил)фосфинхлоридом в присутствии триэтиламина с образованием колхициноидов **84а,б**, которые дают целевые водорастворимые соли **85а,б** при взаимодействии с винной кислотой [85].

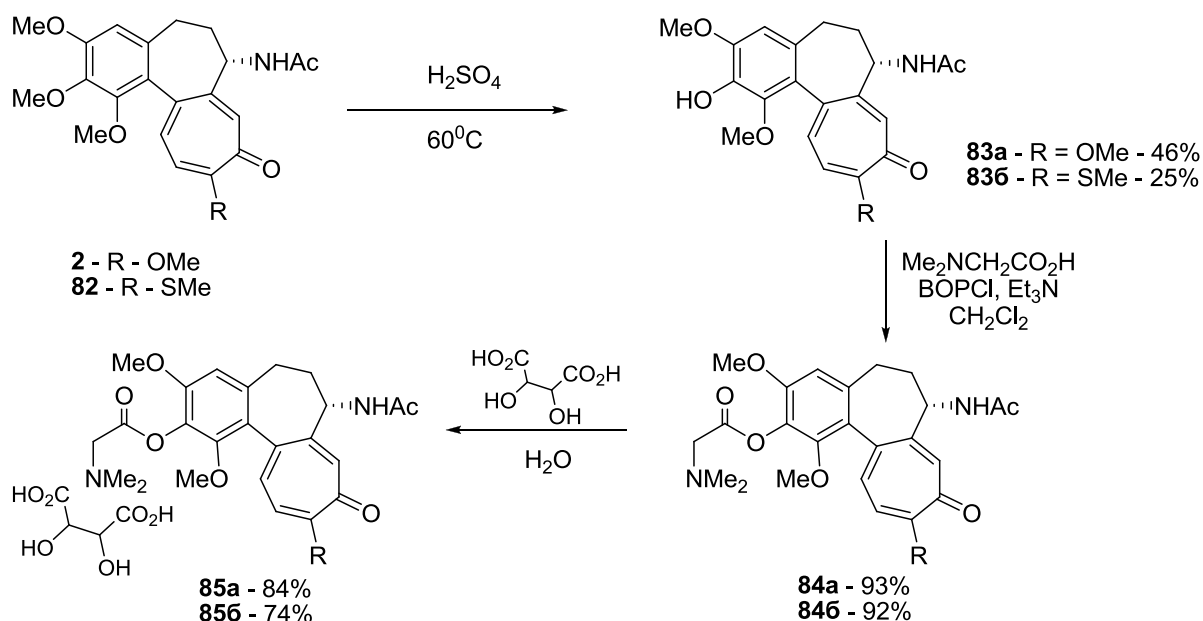


Схема 25. Получение водорастворимых солей колхицина и тиоколхицина

Изомер аллоколхицина – (S)-3,8,9,10-тетраметилаллоколхицин **86** (рис. 14) – не взаимодействует с тубулином.

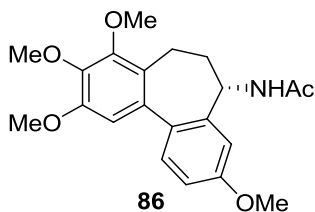


Рис. 14. (S)-3,8,9,10-тетраметилаллоколхицин (Green 1).

Вместо этого, соединение **86** способно вызывать клеточную смерть путём аутофагии в панкреатических раковых клетках, но не в нормальных фибробластах человека [87].

4.2. Модификации кольца В.

Считается [5, 20, 42], что кольцо В не участвует в связывании колхицина с тубулином, лишь обеспечивает конформационную жёсткость молекулы и необходимое расположение фармакофорных точек. Это объясняет, в частности, активность 2-метокси-5-(3',4',5'-триметоксифенил)тропона (рис. 15, соед. **87**) и 2,3,4,4' – тетраметокси-1,1'-бифенила (рис. 15, соед. **88**) – аналогов с отсутствующим циклом В колхицина и метилового эфира N-ацетилколхинола

соответственно [88, 89], а также тот факт, что наличие заместителей в этом цикле часто практически не влияет на активность молекулы (предполагается, что изменение сродства с тубулином связано с конформацией соединений, а не взаимодействием их с сайтом связывания [88]).

Однако модификации ацетамидной группы у атома углерода в седьмом положении могут привести к изменению биологической активности. Так, соединения **89**, **90** (рис. 15) обладают большей способностью ингибировать полимеризацию тубулина, чем колхицин [90].

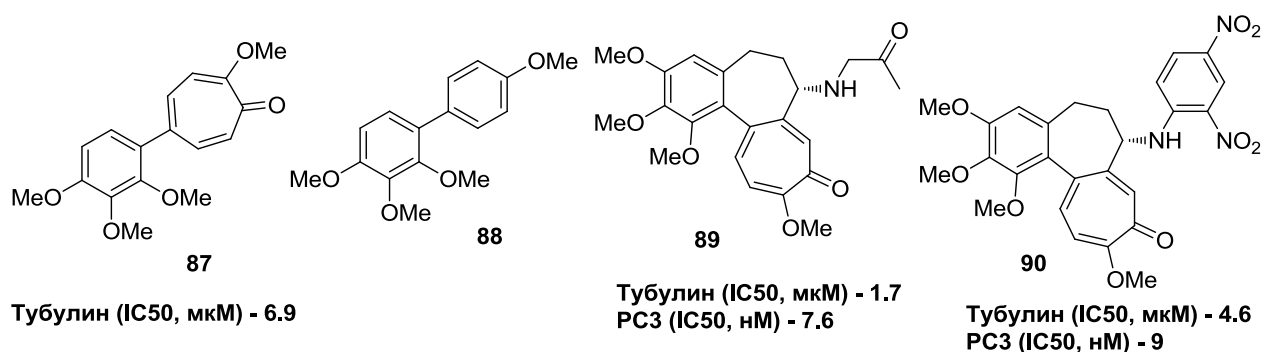


Рис. 15. Примеры аналогов колхицина, модифицированных по циклу В.

Деацетилколхицин **91** можно проалкилировать или проариллировать разными способами (схема 26): реакция **91** с пропиленоксидом позволяет получить спирт, который при окислении по Сверну даёт соединение **89**; реакция **91** с 2,4-динитробензилсульфонилхлоридом позволяет получить арилированное производное **90** [90].

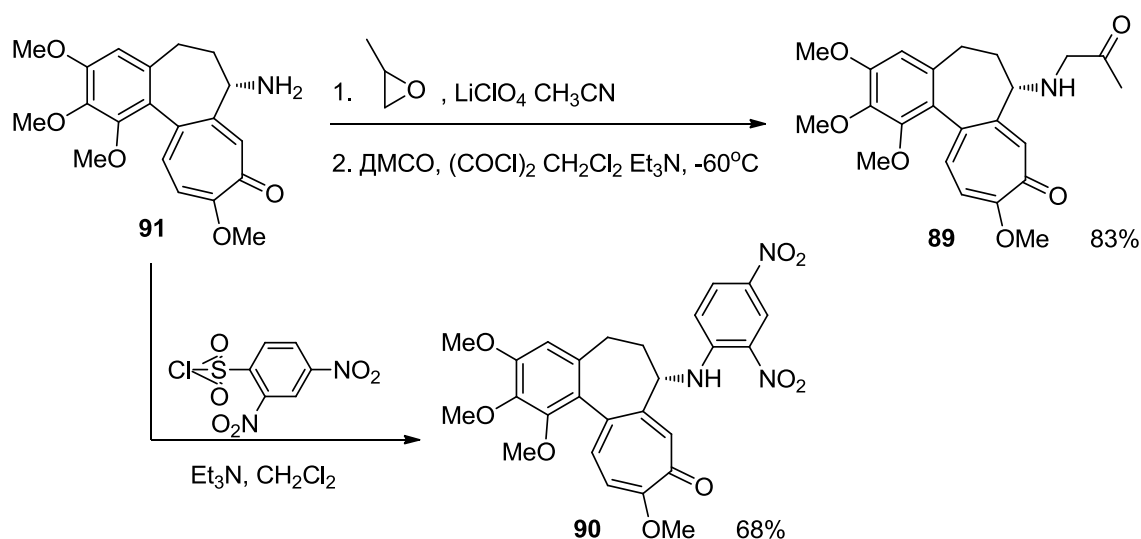


Схема 26. Примеры алкилирования и ацилирования деацетилколхинола.

Были синтезированы триазолсодержащие аналоги колхицина **92-94** (рис. 16), являющиеся эффективными ингибиторами полимеризации тубулина, а также проявляющие цитотоксическую активность в наномолярных концентрациях по отношению к нескольким клеточным линиям рака человека (*THP-1* – острая миелоидная лейкемия, *Jurkat* – острый Т-клеточный лейкоз), чем колхицин [91].

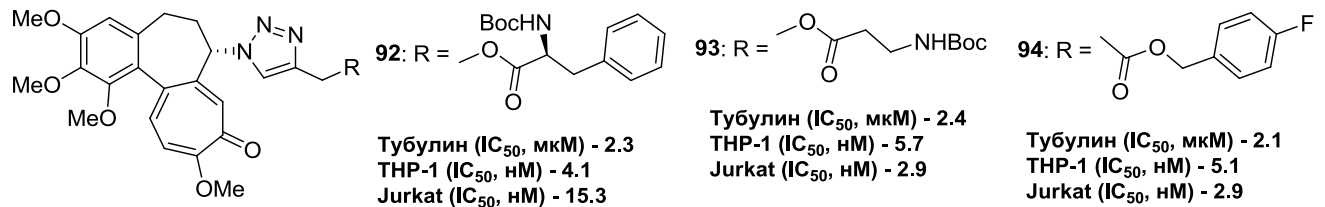


Рис. 16. Примеры активных триазолсодержащих производных колхицина.

Азид **95** получают из деацетилколхицина **91** по каталитической реакции диазотрансфера с трифлилазидом. Затем полученный азид вступает в реакцию 1,4-диполярного циклоприсоединения азида к алкину, катализируемую соединениями одновалентной меди, с рядом соединений с концевой тройной связью, образуя целевые 1,2,3-триазолпроизводные (схема 27); из них наилучшую биологическую активность проявили соединения **92-94** (рис. 16).

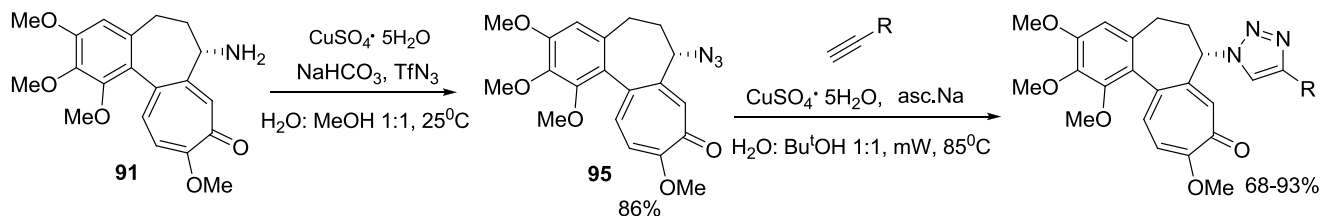


Схема 27. Схема синтеза триазолсодержащих соединений **92-94**.

При введении в цикл В нитроареновых фрагментов становятся активными даже производные неактивного изоколхицина **96** (Рис. 17) [92, 93]. Для подобных соединений предполагается изменение способа связывания с тубулином [94].

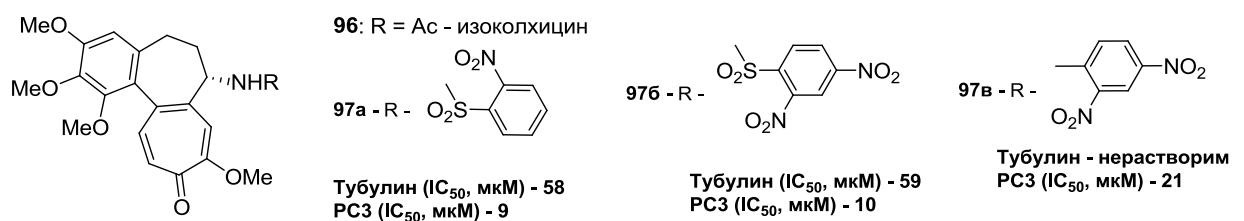


Рис. 17. Изоколхицин и его аналоги, проявляющие противоопухолевую активность.

Соединения **97** получают аналогично соединениям **90** из деацетилизоколхицина **98** и сульфонилхлоридов (схема 28).

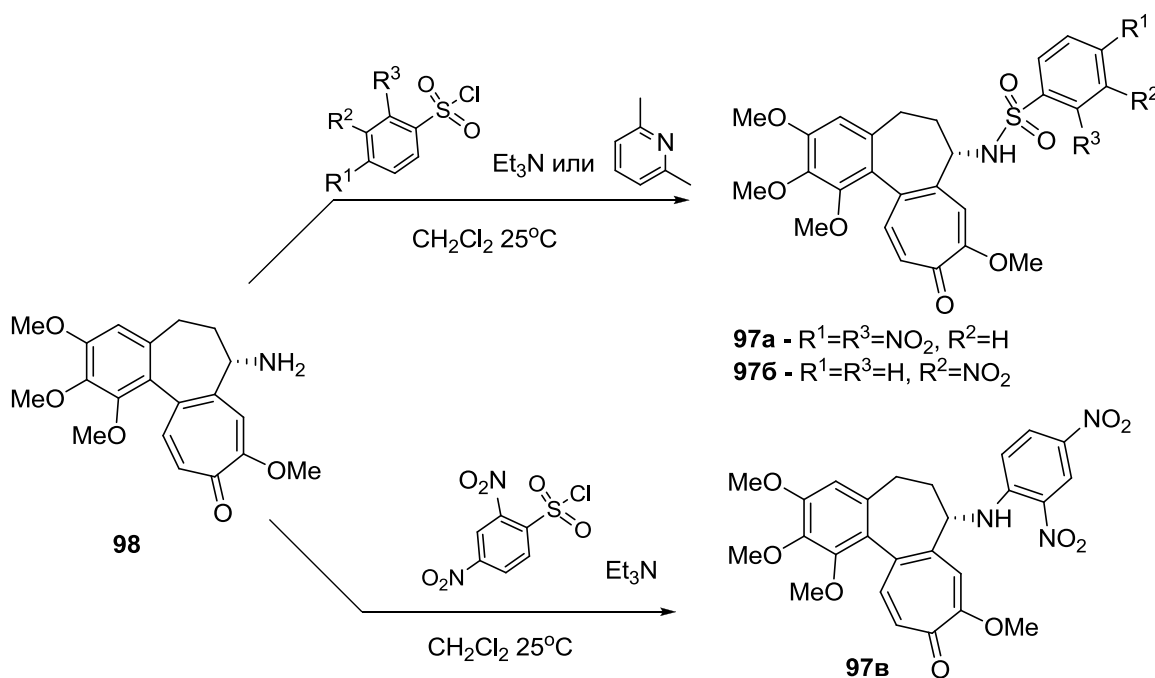


Схема 28. Синтез аналогов изоколхицина с различными заместителями при С(7).

На биологическую активность может влиять размер цикла В. Были получены аналоги колхицина с восьмичленным циклом (рис. 18, соед. **99**) [95]. Однако они практически не обладают способностью ингибировать полимеризацию тубулина. Также способность ингибировать полимеризацию тубулина полностью исчезает у колхициновых аналогов с ароматическим циклом В (рис. 18, соед. **100**) [16, 97].

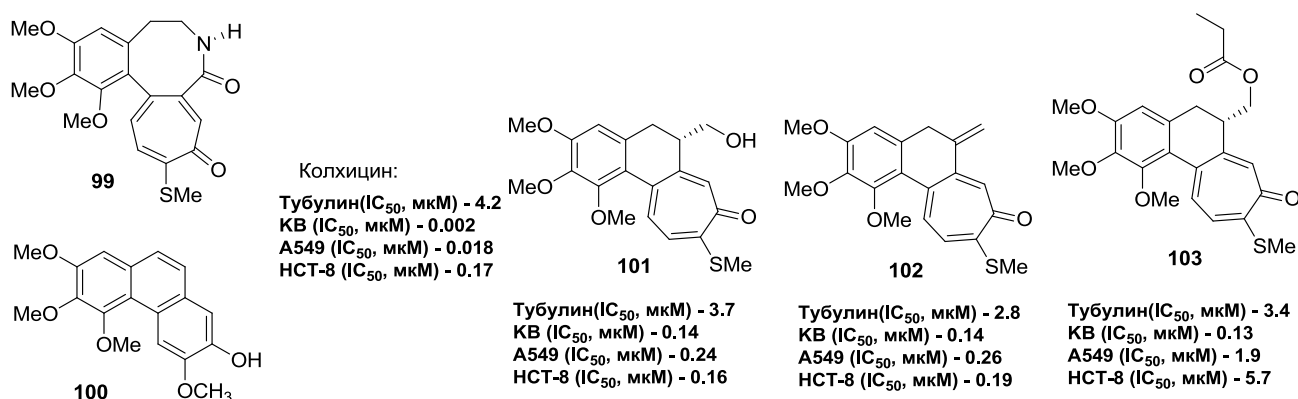


Рис. 18. Примеры восьми- и шестичленных аналогов колхицина.

Было получено несколько производных колхицина с неароматическим шестичленным циклом В, (рис.18, соед. **101-103**): в отличие от соединений **99-100**,

они зачастую сохраняют достаточно высокую биологическую активность [96]. Соединения **101-103** получают из деацетилтиоколхицина **104** (схема 29) с использованием перегруппировки Демьянова (изомеризация циклических аминов, происходящая при их дезаминировании); соединение **101** претерпевает дегидратацию под действием TsCl с образованием поизводного **102** с концевой двойной связью, а по реакции с хлорангидридами спирт **101** образует различные сложные эфиры (в частности, **103**).

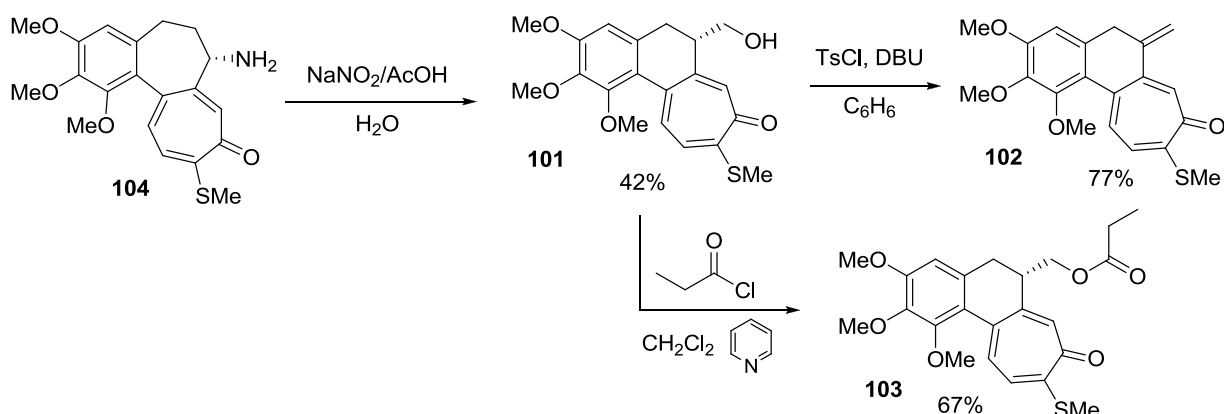


Схема 29. Синтез аналогов тиоколхицина с шестичленным циклом В.

4.3. Модификации кольца С.

Изоколхицин **96** (рис. 17) – аналог колхицина с обратным расположением заместителей в кольце С – не способен ингибировать полимеризацию тубулина [92, 93]. Поскольку атом кислорода в карбонильной группе кольца С колхицина является акцептором водородной связи, необходимым для связывания колхицина с тубулином, то отсутствие этого атома в изоколхицине делает такое связывание практически невозможным.

Тиоколхицин **82**, который получают из колхицина по реакции с тиометилатом натрия (схема 30), проявляет близкую к колхицину активность [98].

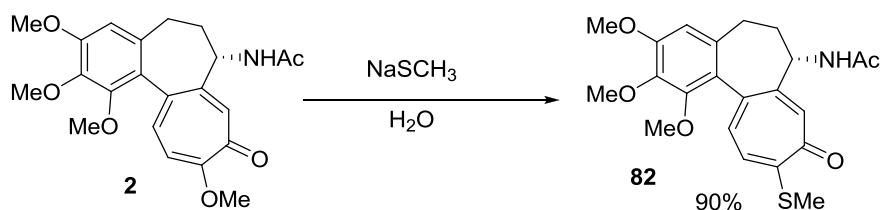


Схема 30. Получение тиоколхицина.

В кольце С также есть две сопряжённые двойные связи, способные вступать в реакцию Дильса-Альдера (один из вариантов такой реакции показан на схеме 31). Цитотоксичность продуктов реакции Дильса-Альдера в большинстве случаев близка к таковой колхицина [99]. Однако их способность ингибировать полимеризацию тубулина во всех случаях ниже, чем у колхицина, а в некоторых случаях эти соединения, наоборот, усиливают полимеризацию тубулина [99].

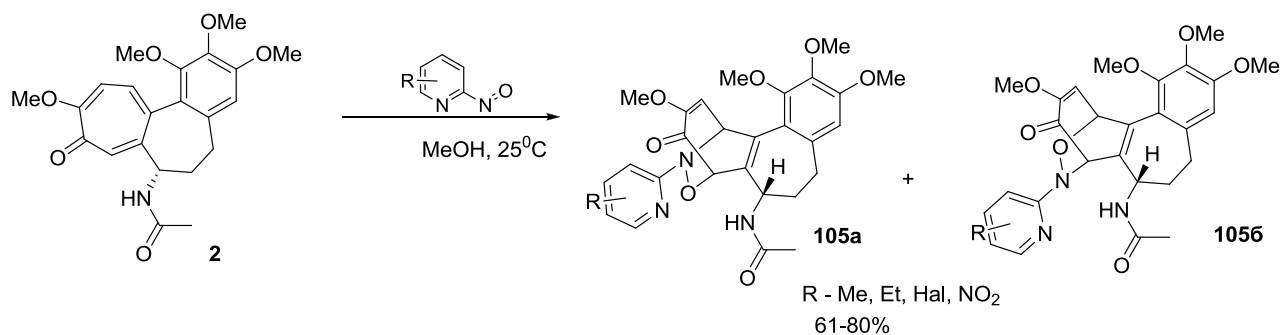


Схема 31. Пример проведения реакции Дильса-Альдера на колхицине.

Были также получены аллоколхициноиды, содержащие гетероцикл, аннелированный к кольцу С (рис. 19, соед. **106-111**).

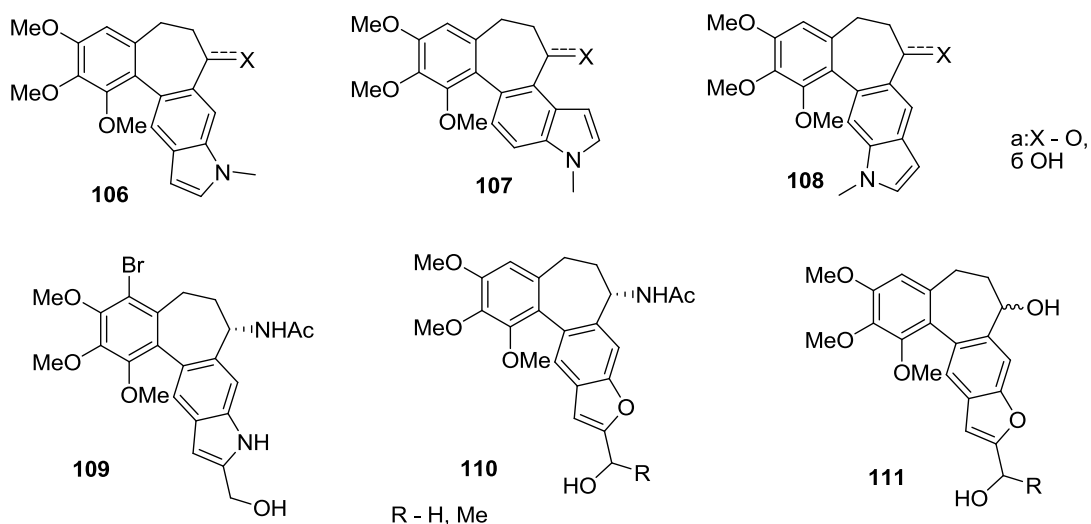


Рис. 19. Аллоколхициноиды, содержащие аннелированный четвёртый цикл.

Соединения **106** - **108** были синтезированы, исходя из 3,4,5-триметоксифенилпропионовой кислоты **112**; в результате образовывались рацемические смеси (схема 32). Для получения всех соединений сначала кислоту **112** переводили в дигалогензамещённый эфир путём последовательных реакций

бромирования в уксусной кислоте, йодирования системой $I_2/AgC(O)OCF_3$ и этерификации диазометаном. Затем проводили реакцию Сузуки-Мияура с пинаколятом 1-метилиндол-5-илбороновой кислоты (для соединений **106-107**) или 1-метилиндол-6-илбороновой кислоты (для соединений **108**) с образованием бисарильных производных. Затем для получения соединений **106-107** проводились реакция внутримолекулярного ацилирования Фриделя-Крафтса (с использованием 1-хлор-*N,N*,2-триметил-1-пропениламина для образования хлорангидрида) и реакция восстановительного дегалогенирования трибутилалюмогидридом в присутствии ДАК. Для получения соединений **108** ацилирование по Фриделю-Крафтсу проводили в присутствии диизобутилалюминийхлорида, восстановительное галогенирование проводили избытком *трет*-бутиллития в ТГФ. После получения соединений **106a**, **107a** карбонильную группу превращали в гидроксильную, азидную и ацетамидную.

Эти соединения проявляют высокую цитотоксическую активность по отношению к клеткам лимфомы Беркитта, а также индуцируют апоптоз клеток хронического лимфолейкоза человека в наномолярных концентрациях (из них наибольшую активность проявляет соединение **107a**) [100-102].

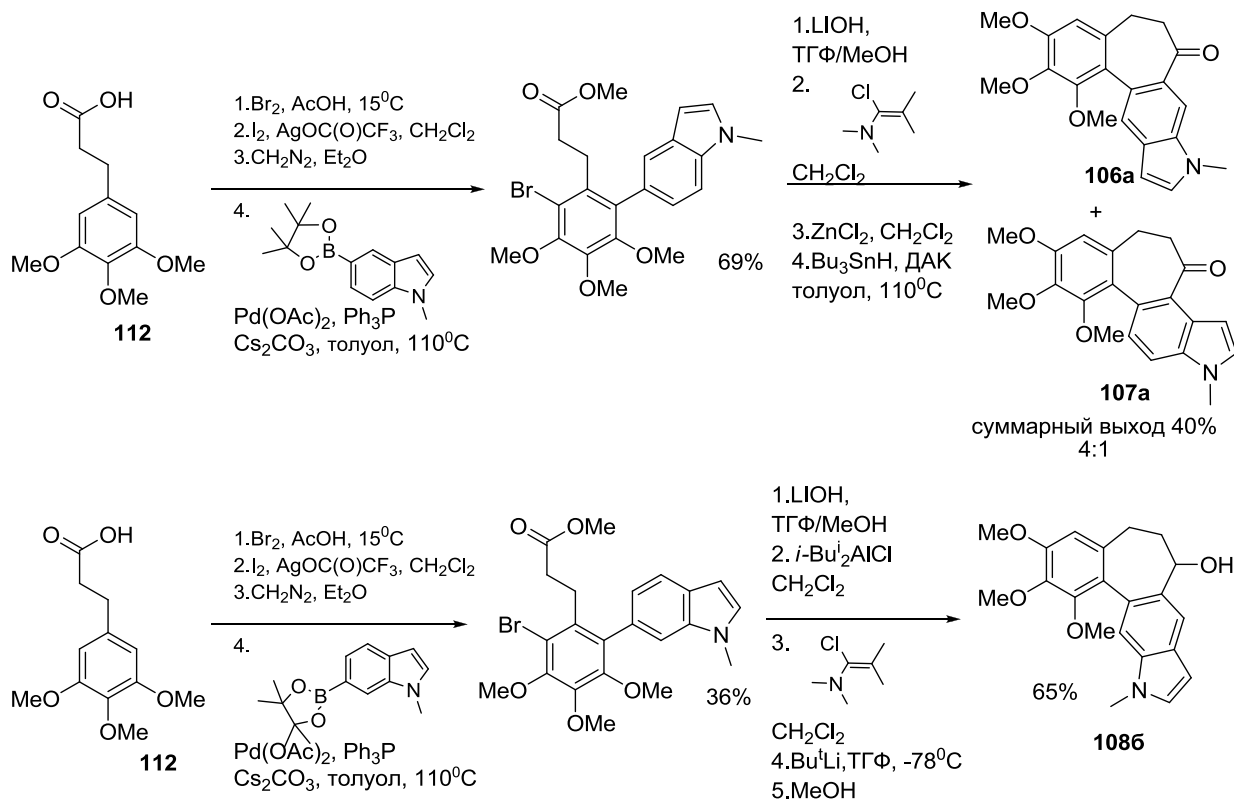


Схема 32. Схема синтеза пирролаллоколхициноидов 106-108

Позднее был предложен подход, позволяющий получить соединения **109**, исходя из колхицина и с сохранением конфигурации атома С-7 (схема 33) [103]. Для этого колхицин бромировали, продукт бромирования переводили в аллоколхициновую кислоту **113** по реакции с метилатом натрия. Кислоту **113** подвергали перегруппировке Курциуса. В полученный амин **114** вводили трифторацетатную группу, а образовавшееся соединение **115** вступало в реакцию Соногашира с последующей внутримолекулярной циклизацией, давая целевые соединения **109**.

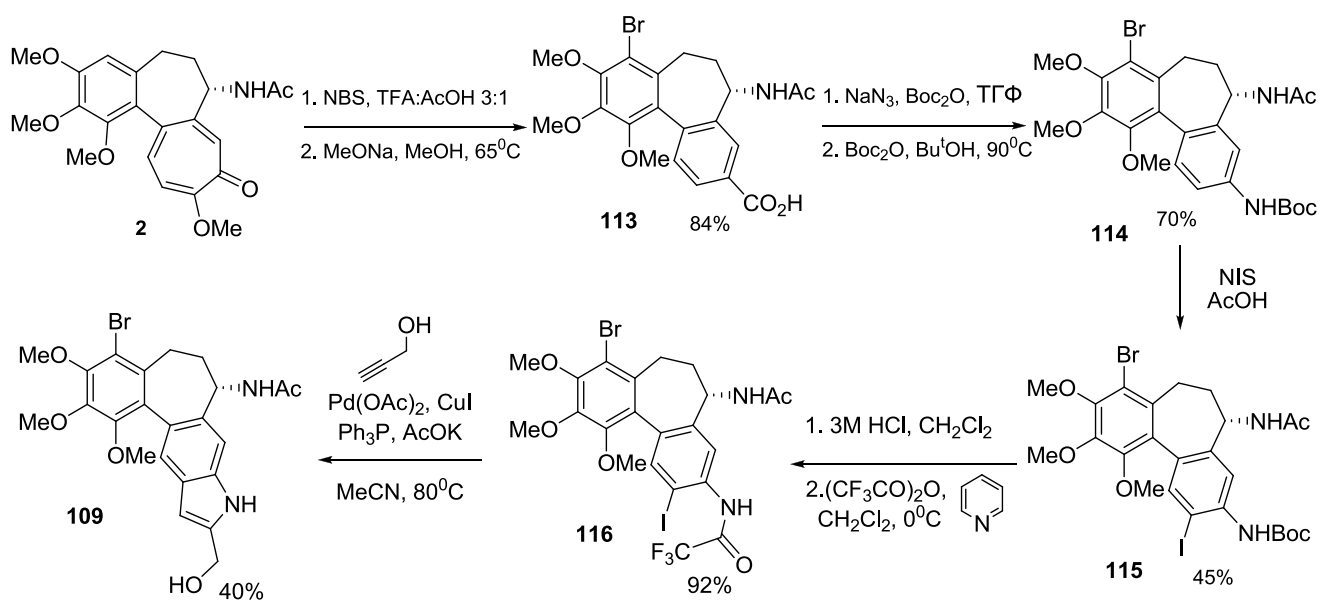


Схема 33. Схема синтеза пирролоаллоколхициноидов 109.

Фураноаллоколхициноиды **110** могут быть получены из природного колхицина всего в 3 стадии (схема 34). Для этого из колхицина получают колхицеин путём гидролиза метильной группы в кольце С. Полученный колхицеин был переведён в йодколхинол **117** в условиях Виндауса (по реакции с системой I₂/NaI/NaOH). Реакция Соногаширы йодколхинола с терминальными алкинами в указанных на схеме 34 условиях сопровождается внутримолекулярной циклизацией, которая и приводит к целевым продуктам.

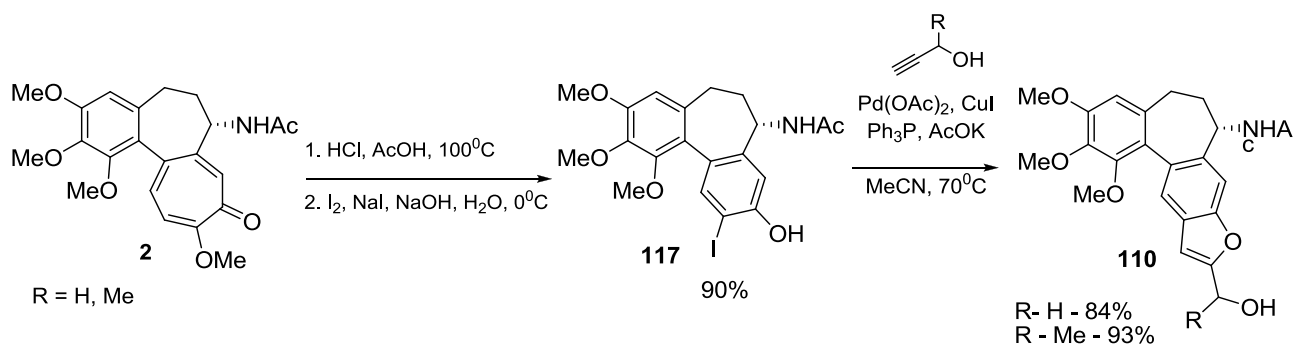


Схема 34. Схема синтеза соединений **110**.

Полученные соединения **110** проявляют высокую цитотоксическую активность против клеточных линий *AsPC-1* (метастатическая аденокарцинома поджелудочной железы человека), *HEK293* (почки эмбрионов человека), *Jurkat* (Т-лимфобластная лейкемия человека) в наномолярных концентрациях (20-200 нМ); также они являются более сильными ингибиторами полимеризации тубулина, чем колхицин и СА-4 [104].

Также были получены соединения **111**, в которых ацетамидная группа заменена на гидроксил (схема 35) [105]. Для их синтеза, так же, как и в предыдущем случае, из колхицина получали йодколхинол в 2 стадии; затем проводили деацилирование йодколхинола в 4 стадии с образованием производного **119**, которое вступало в реакцию трансаминирования с применением реагента Рапопорта, что приводило к соответствующему кетону, способному реагировать с терминальными алкинами с образованием фураноаллоколхицинов **120**. На последней стадии карбонильную группу соединения **120** восстанавливают борогидридом натрия с получением целевого соединения **111**.

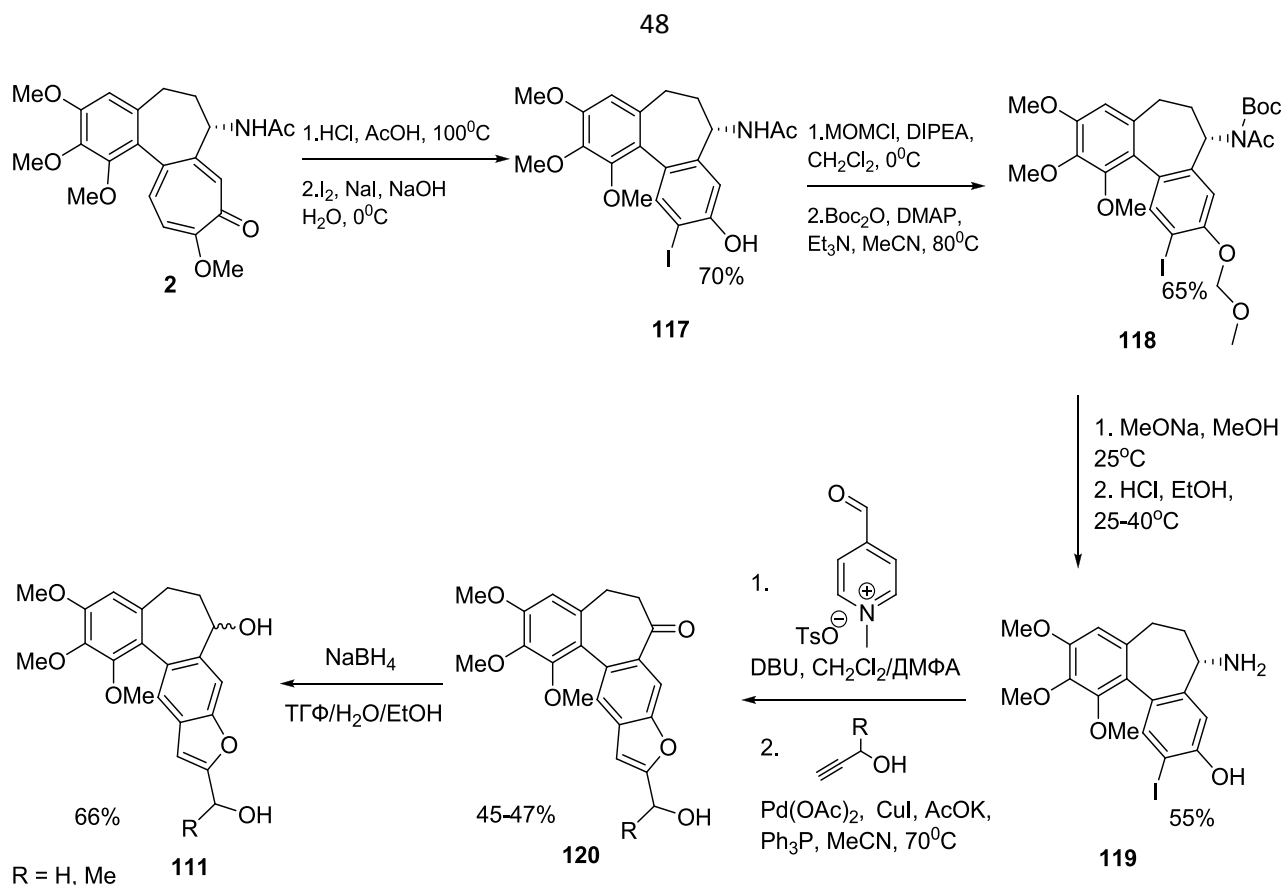


Схема 35. Схема синтеза соединений **111**.

Соединения **111** также проявляют цитотоксическую активность в низких наномолярных концентрациях (но меньшую, чем **110**), против клеточных линий *Colo-357* (метастатическая аденокарцинома лимфатических узлов поджелудочной железы человека), *PANC-1* (эпителиоидная карцинома поджелудочной железы человека), *MiaPaCa-2* (карцинома протоков поджелудочной железы человека).

Таким образом, и комбретастатины, и колхицин можно модифицировать по любому фрагменту, добиваясь улучшения противоопухолевых свойств. Следует отметить, что в настоящее время нет ни одного антимитотического агента колхицинового сайта тубулина, выведенного на фармакологический рынок. В связи с этим целью данной работы является поиск новых типов агентов колхицинового сайта тубулина с хорошими фармакологическими параметрами.

Комбретастатин А-4 (СА-4) проявляет высокую антимитотическую и апоптоз-индуцирующую активность *in vitro* [27] и вызывает разрушение кровеносной системы опухолей *in vivo* в концентрациях значительно ниже

предельных токсичных значений [106]. Однако СА-4 (как и его производные) склонен к *Z/E*-изомеризации, а его более стабильный *E*-изомер малоактивен. Одним из способов преодоления данной проблемы является синтез производных с изменённым линкером между ароматическими кольцами, таких, как изокомбретастатины.

Колхицин проявляет очень мощную противоопухолевую активность, что сделало его одним из самых популярных объектов медицинской химии на протяжении последних 30 лет, но это производное обладает существенной системной токсичностью в концентрациях необходимых для химиотерапии [106]. Поэтому представляет интерес синтезировать структурные аналоги колхицина, обладающие противоопухолевыми свойствами, но меньшей общей токсичностью для здоровых тканей.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Целью данной работы является синтез изокомбретастинов, триазолсодержащих колхициноподобных соединений, и структурных аналогов аллоколхицина, содержащих бензо[*b*]оксепиновый фрагмент с целью исследования их противоопухолевых свойств.

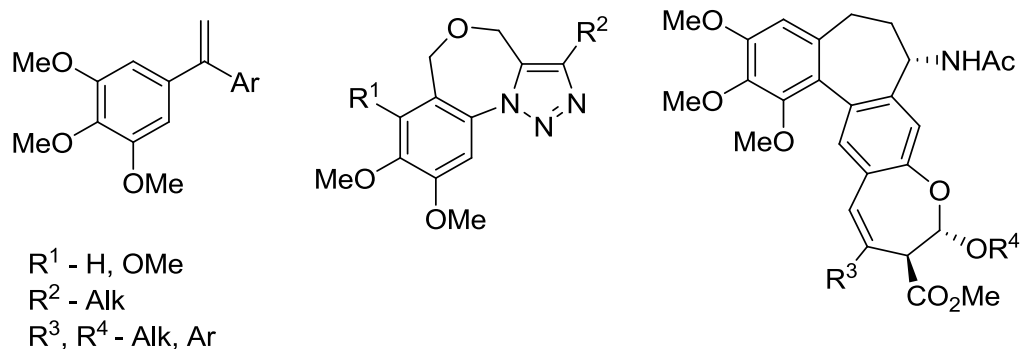


Рис. 20. Целевые структуры.

В первой части работы был разработан новый метод синтеза изокомбретастинов. Во второй части работы были синтезированы колхициноподобные соединения, имеющие вместо семичленного цикла С триазольный фрагмент. В третьей части работы был проведён синтез структурных аналогов аллоколхицина, содержащих бензо[*b*]оксепиновый фрагмент.

Синтез изокомбретастинов.

Изокомбретастины имеют биологическую активность, сравнимую с комбретастинами, однако они не подвержены *Z/E*-изомеризации по двойной связи. В настоящее время существует ограниченное число методов их синтеза.

Нами разработан «блочный» каталитический метод синтеза изокомбретастинов, позволяющий быстро синтезировать библиотеки этих антимитотических агентов. В соответствии с ретросинтетической схемой 36 целевые продукты могут быть синтезированы по реакциям каталитического кросс-сочетания из 1-арил-1-галогенэтилена **121**, получаемого из арилацетилена

122. Последний может быть получен исходя из соответствующего замещенного бензальдегида **31** по реакции Кори-Фукса.

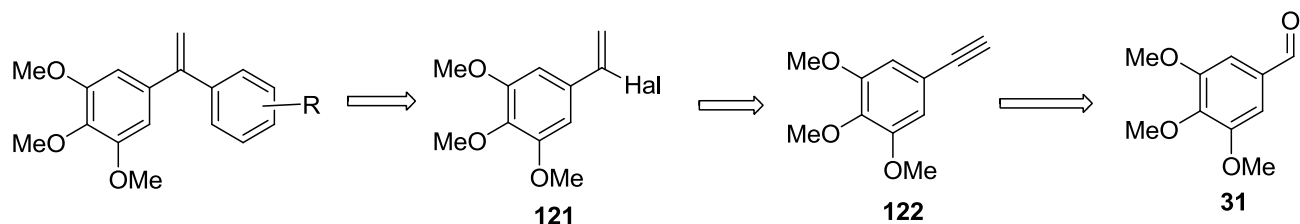


Схема 36. Ретросинтетическая схема получения изокомбрестатинов.

3,4,5-Триметоксифенилацетилен **122** был получен по реакции Кори-Фукса с использованием коммерчески доступного 3,4,5-триметоксибензальдегида **31** (схема 37) [109]. На первой стадии из триметоксибензальдегида был синтезирован 1,1-дибром-2-(3,4,5-триметоксифенил)-этилен **123** по реакции с CBr_4 в присутствии трифенилфосфина в CH_2Cl_2 при 0°C . Выход продукта **123** составил 94%. На второй стадии продукт подвергали элиминированию с последующим обменом Hal-Li с применением бутиллития при -78°C . При последующем гидролизе был получен требуемый алкин **122** с выходом 72%.

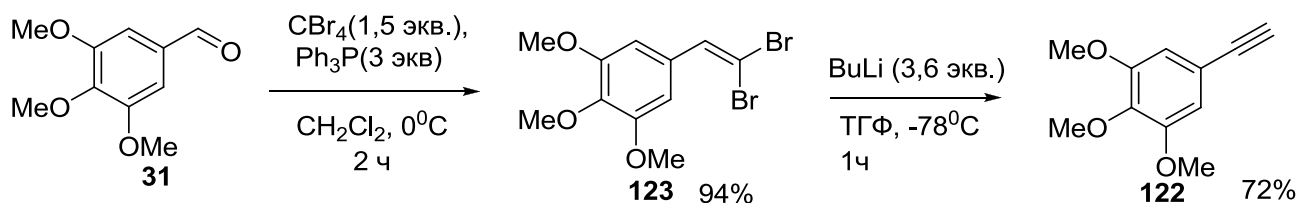


Схема 37. Синтез 3,4,5-триметоксифенилацетилена.

На следующем этапе по кратной связи в α -положение по отношению к бензольному кольцу необходимо было ввести атом галогена. Первоначально для этого использовали гидробромирование полученного на предыдущей стадии алкина **122**. В качестве бромлирующего агента применяли 9-бромборобисцикло[3.3.1]нонан **125**, который был получен из 9-борабисцикло[3.3.1]нонана **124** по реакции с бромом (схема 38) [110, 111].

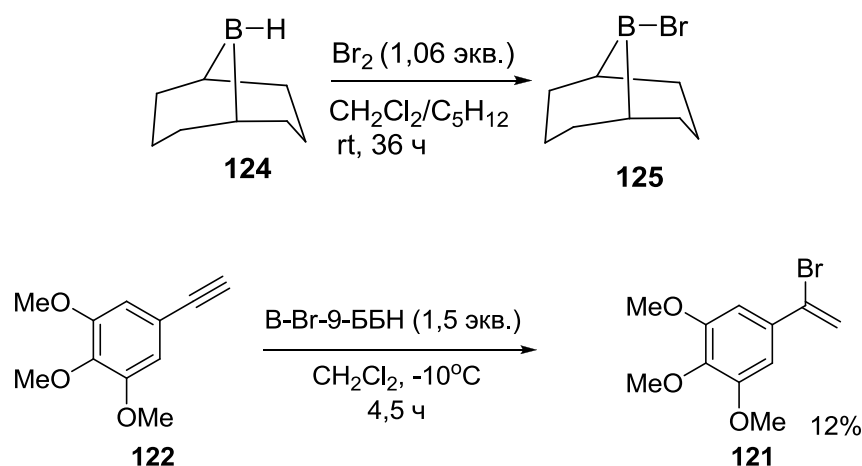


Схема 38. Синтез 1-бром-1-(3,4,5-триметоксифенил)этилена.

Однако при использовании данного подхода выход целевого винилгалогенида был низким (12%), его невозможно было отделить от непрореагировавшего алкина.

Кроме того, проходила побочная реакция гидролиза одной из метоксигрупп в триметоксифенильном кольце с выходом 15% (рис. 21).

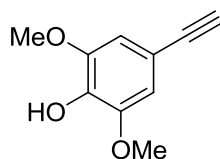


Рис. 21. Продукт гидролиза метоксигруппы.

В связи с этим была использована реакция металлирования алкина диизобутилалюминийгидридом ($i\text{-Bu}_2\text{AlH}$) в присутствии $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ **126**. Механизм реакции металлирования представлен на схеме 39: сначала происходит внедрение никеля по связи $\text{Al} - \text{H}$, затем полученное соединение **A** со связью $\text{Ni} - \text{Al}$ присоединяется по тройной связи алкина (интермедиат **B**), после чего происходит восстановительное элиминирование с образованием алюминийорганического соединения **C** и регенерация катализатора [112]. При этом, региоселективность присоединения алюминия по тройной связи определяется лигандным окружением никеля в используемом катализаторе [112].

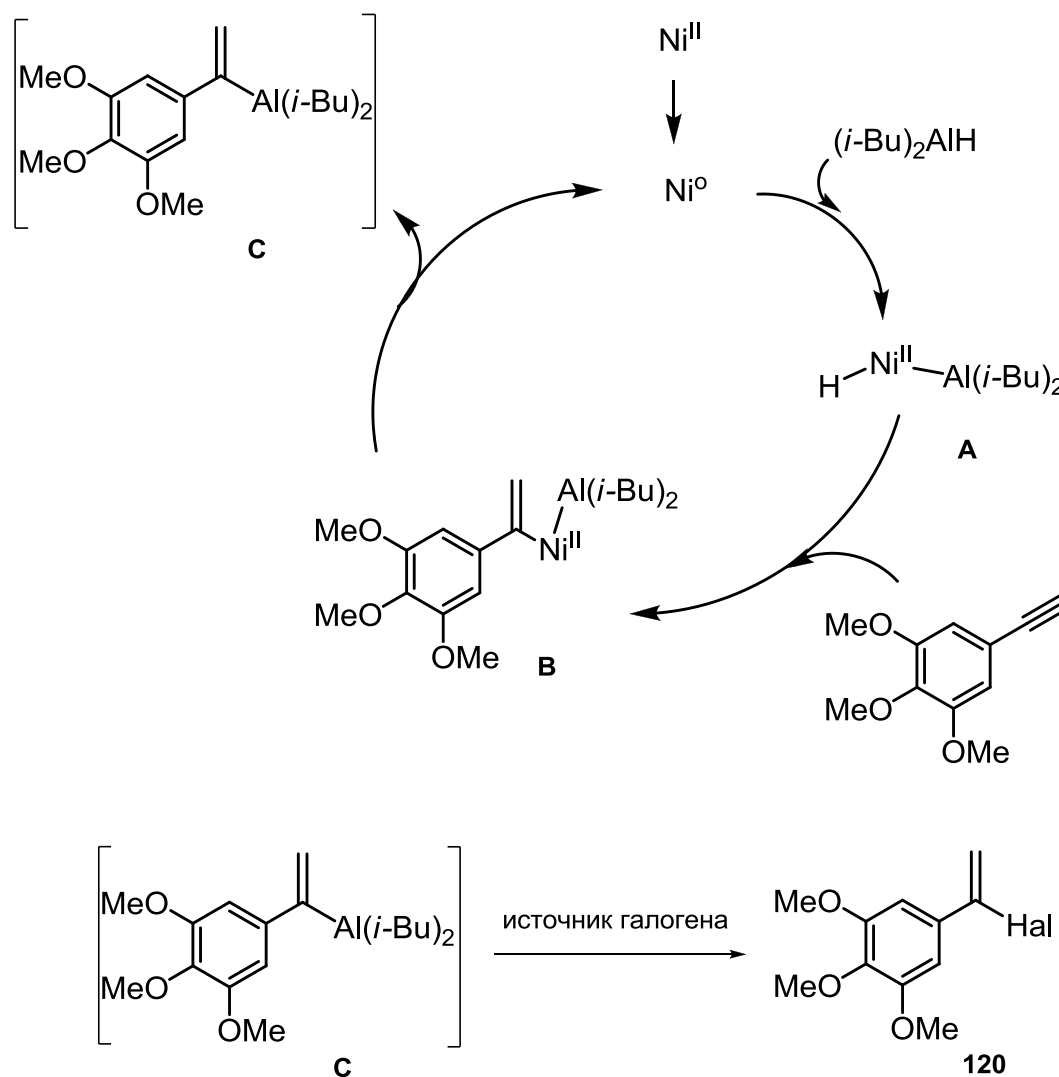


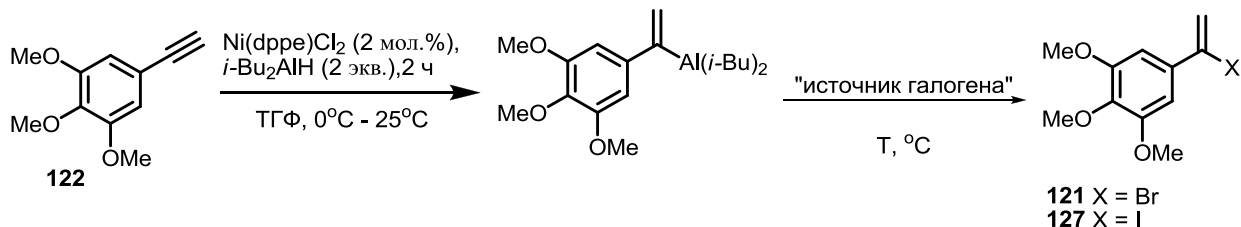
Схема 39. Механизм реакции металлирования алкина с последующим разрушением металлорганического соединения.

Дальнейшее взаимодействие получающегося алюминийорганического интермедиата **C** с источником галогена приводит к получению целевого производного **121**.

Для разрушения полученного алюминийорганического соединения первоначально использовался *N*-бромсукцинимид, однако выход винилбромида в этом случае был низким (49%) и в выделенной после колоночной хроматографии фракции содержалось до 20% 3,4,5-триметоксистирола – продукта гидролиза алюминийорганического соединения. Для расщепления связи Al-C были также использованы Br₂ и I₂. Самый высокий выход (73%) был получен в случае

применения I₂, поэтому на следующих этапах был использован синтезированный по данной методике 1-йод-1-(3,4,5-триметоксифенил)этилен.

Таблица 1. Оптимизация реакции галогенирования.



№	Источник галогена	T, °C	Выход, %
1	NBS	0	49%
2	Br ₂	0	61%
3	I ₂	-78	73%

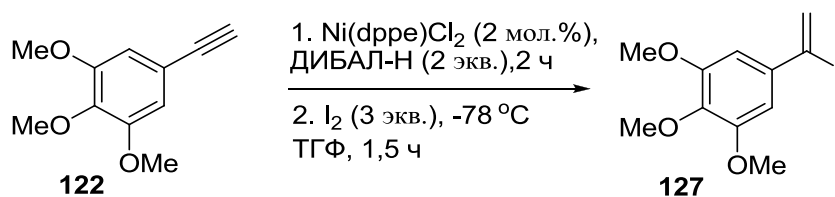
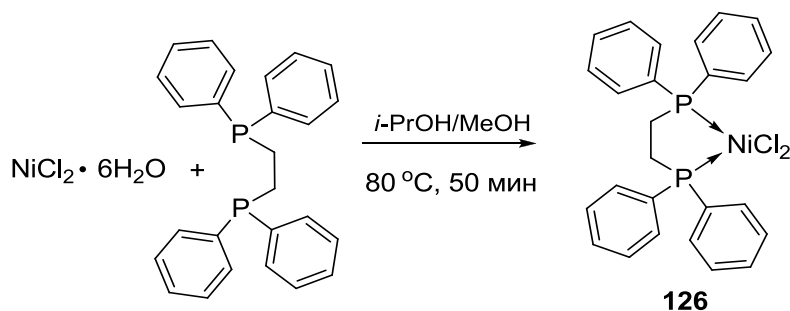


Схема 40. Синтез 1-йод-1-(3,4,5-триметоксифенил)этилена.

На заключительном этапе работы винилиодид **127** необходимо было перевести в металлоорганическое производное магния или цинка, которые в дальнейшем могут быть подвергнуты сочетанию Кумада или Негиши с соответствующими арилгалогенидами (схема 41).

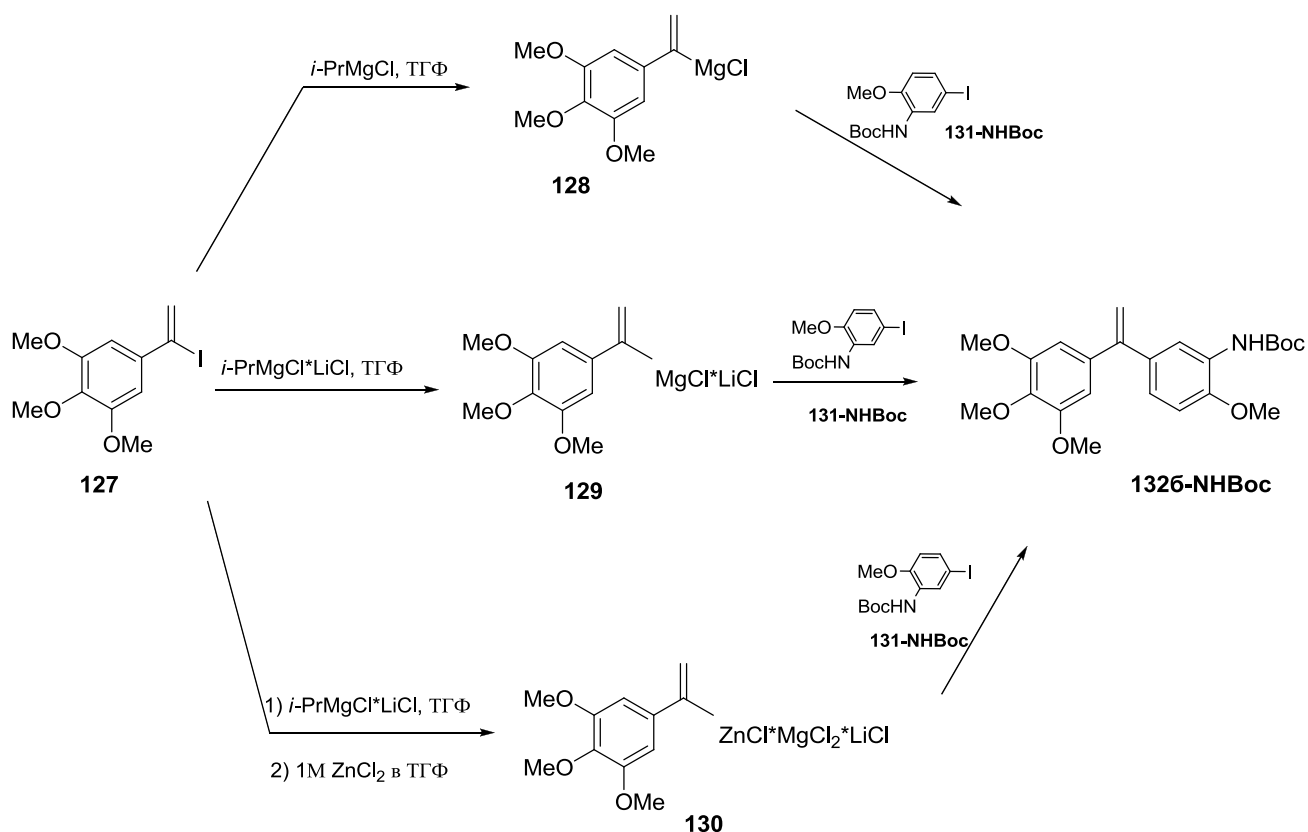


Схема 41. Получение металлорганических соединений и проведение реакции кросс-сочетания.

Для последней стадии проводилась оптимизация условий: создание различных магний и цинкорганических реагентов, использование различных катализаторов, растворителей, а также варьирование температуры реакции. В качестве тестового соединения для реакции кросс-сочетания был выбран арилйодид **131-NHBoc**.

Показано, что винилмагнийхлорид **128**, полученный по реакции винилиодида **127** с *i*-PrMgCl в результате обмена йода на магний (схема 41), в ТГФ, при -20 °С в течение 5 мин не вступает в каталитическую реакцию Кумادا с арилгалогенидом **131-NHBoc** в присутствии 5 мол.% катализаторов ($A^{\text{ta}}\text{-Phos}$)₂PdCl₂, Pd(Ph₃P)₄, DPE-PhosPd₂(dba)₃, S-PhosPd₂(dba)₃, DPE-PhosPd(OAc)₂ (таблица 2, опыты 1-5). При проведении реакции в присутствии S-PhosPd(OAc)₂ целевой продукт получен в следовых количествах (таблица 2, опыт 6).

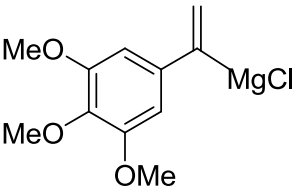
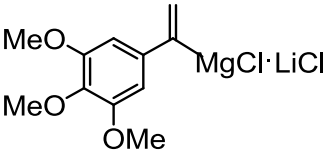
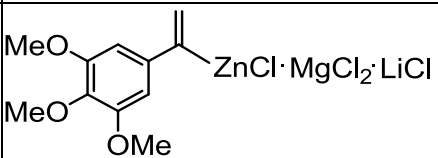
«Турбо-Гриньяр» **129**, полученный исходя из винилгалогенида **127** и *i*-PrMgCl·LiCl также был не эффективен в кросс-сочетании Кумادا в присутствии

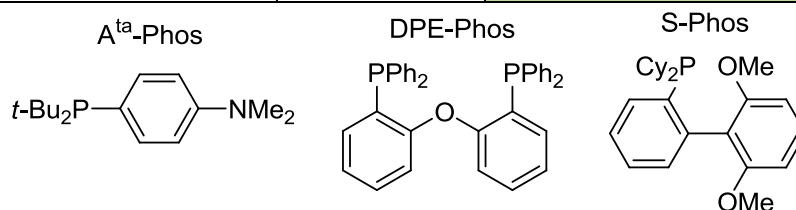
каталитических систем (A^{ta} -Phos) $_2$ PdCl $_2$, Pd(Ph $_3$ P) $_4$, DPE-PhosPd $_2$ (dba) $_3$, S-PhosPd $_2$ (dba) $_3$, Fe(acac) $_3$ в ТГФ, ДМЭ, и смесях ТГФ/*N*-метилпирролидон (таблица 2, опыты 7-10). Однако, при проведении реакции в присутствии 5 мол% S-PhosPd(OAc) $_2$ в ТГФ продукт сочетания выделен с выходом 41%. Повышение выхода реакции предположительно связано с тем, что хлорид-ион разрушает магниевые агрегаты, что приводит к образованию соединений с более полярной связью углерод-магний [113].

С целью повышения выхода изокомбретастатина на первой стадии винилмагнийхлорид **129** был превращен в соответствующее цинкорганическое соединение **130** по реакции трансметаллирования с ZnCl $_2$ (схема 43). Металлорганическое производное **130** в дальнейшем участвовало в реакции кросс-сочетания Негиши с арилгалогенидом **131-NHВос** в присутствии различных комплексов палладия (таблица 2, оп. 12-14). Максимальный выход целевого продукта **1326-NHВос** составил 76% (таблица 2, оп. 14).

Повышение выхода продукта в этом случае объясняется тем, что цинкорганические соединения менее реакционноспособны в реакциях кросс-сочетания, но при этом обладают большей селективностью, вследствие чего реакция проходит практически без образования побочных продуктов гомосочетания.

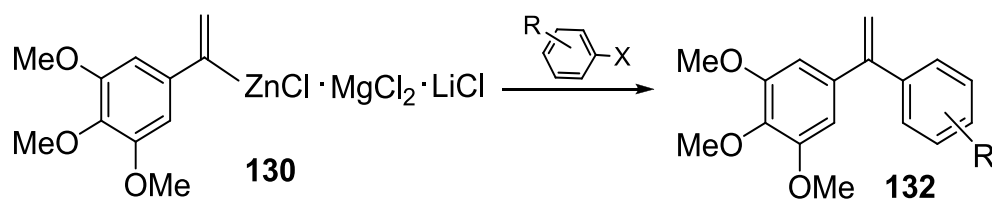
Таблица 2. Оптимизации условий реакции кросс-сочетания.

№	Металлорганическое соединение	Растворитель	Катализатор (5 мол.%)	Выход, %
1		ТГФ	(A ^{ta} -Phos) ₂ PdCl ₂	0
2			Pd(Ph ₃ P) ₄	0
3			DPE-PhosPd ₂ dba ₃	0
4			S-PhosPd ₂ dba ₃	0
5			DPEPhosPd(OAc) ₂	0
6			S-PhosPd(OAc) ₂	4
7		ТГФ+NMP	Fe(acac) ₃	0
8		ДМЭ	Fe(acac) ₃	0
9		ТГФ	(A ^{ta} -Phos) ₂ PdCl ₂	0
10		ТГФ	Pd(Ph ₃ P) ₄	0
11		ТГФ	S-PhosPd(OAc) ₂	41
12		ТГФ	(A ^{ta} -Phos) ₂ PdCl ₂	0
13			Pd(Ph ₃ P) ₄	15
14			S-PhosPd(OAc) ₂	76



Таким образом, наиболее эффективный метод получения изокомбретастинов основан на применении *i*-PrMgCl·LiCl в ТГФ при -20°C в течение 5 мин, с последующими реакциями трансметаллирования с ZnCl₂ и кросс-сочетания Негиси в присутствии 5 мол.% S-PhosPd(OAc)₂ при комнатной температуре в течение 1 ч. По предложенной методике были получены изокомбретастины **132a-л**, содержащие донорные и акцепторные заместители в ароматических кольцах, а также гетероциклические ароматические фрагменты, с выходами 58-84% (табл. 3).

Таблица 3. Выходы и цитотоксичность полученных изокомбретастинов.



№	Продукт	Выход, %	IC ₅₀ , μM			
			<i>Jurkat</i>	<i>K562</i>	<i>Colo357</i>	<i>A549</i>
132а		79	0.005	0.005	10	0.1
132б		71	0.005	0.005	0.005	0.01
132в		81	0.1	>1	0.001	0.1
132г		66	>10	>1	0.01	0.1
132д		84	0.5	>1	0.3	>40
132е		19	>10	>1	5	>0.1
132ж		26	>10	>1	>10	>10
132з		63	>10	>1	10	10
132и		71	>10	>1	>10	>10
132к		60	>10	>1	>10	>10
132л		58	>10	>1	>50	>50

При введении в изокомбретастины *N*-ацетиламинофенильных групп (**132е-ж**), выходы целевых продуктов не превышали 26% (табл. 3). Этот факт можно объяснить также использованием арилбромида вместо арилиодида.

На стадии кросс-сочетания свободные аминогруппы были защищены с использованием ди-*трет*-бутил дикарбоната, а фенольные гидроксилы – с использованием метоксиметилхлорида, которые затем удаляли раствором HCl в этиловом спирте (схема 42).

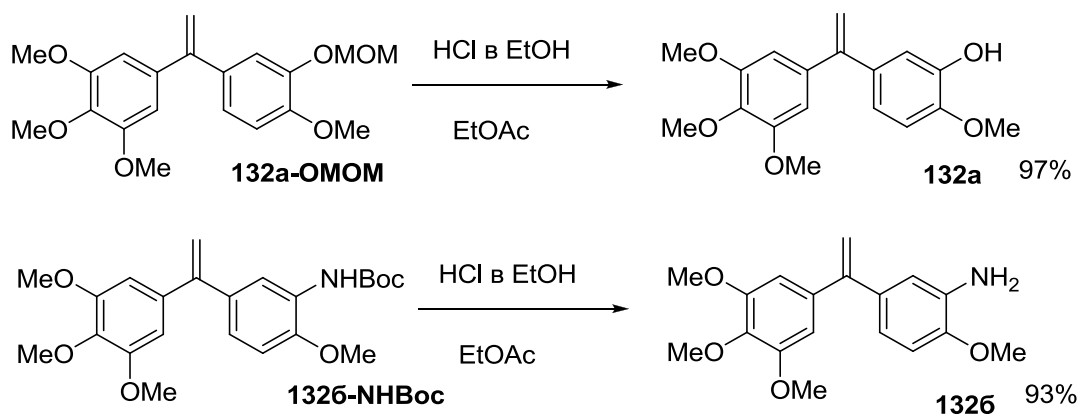


Схема 42. Удаление защитных групп в соединениях **132a-OMOM** и **1326-NHBoc**.

Цитотоксичность синтезированных соединений была изучена *in vitro* на четырех клеточных линиях опухолей человека: *Jurkat* (HTLV-1-негативный острый Т-клеточный лейкоз), *K562* (хронический миелобластный лейкоз), *Colo357* (клетки рака поджелудочной железы человека), *A549* (клетки альвеолярной аденокарциномы человека) (IC_{50} – концентрация соединения, при которой достигается ингибирование пролиферации клеток на 50%). Исследования проводились с использованием МТТ-теста [115]: после выдерживания клеток с исследуемыми соединениями в течение 72 часов; через 4 часа после добавления красителя МТТ (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиумбромида) измеряли оптическую плотность раствора полученной смеси в ДМСО, на основе которой рассчитывали IC_{50} . Во избежание ошибок все эксперименты повторяли трижды.

Показано, что пять из полученных соединений (**132а-д**) показывают цитотоксическую активность в наномолярных концентрациях (IC_{50} – 1-100 нМ) по отношению к клеточным линиям *Jurkat*, *K562*, *Colo357*, *A549* (таблица 3).

Синтез триазольных аналогов колхицина.

Целью данной части работы является синтез триазолсодержащих аналогов соединений колхицинового ряда, которые могут проявлять значительные противоопухолевые свойства (рис. 22).

Известно, что гетероциклическое производное **133** демонстрирует близкий профиль противоопухолевой активности по сравнению с водорастворимой формой *N*-ацетилколхинола **ZD6126** (рис. 22) [116-118]. Это соединение проходило клинические испытания, которые были прекращены на фазе 2 в связи с выявленной кардиотоксичностью **ZD6126** в терапевтических дозах [20].

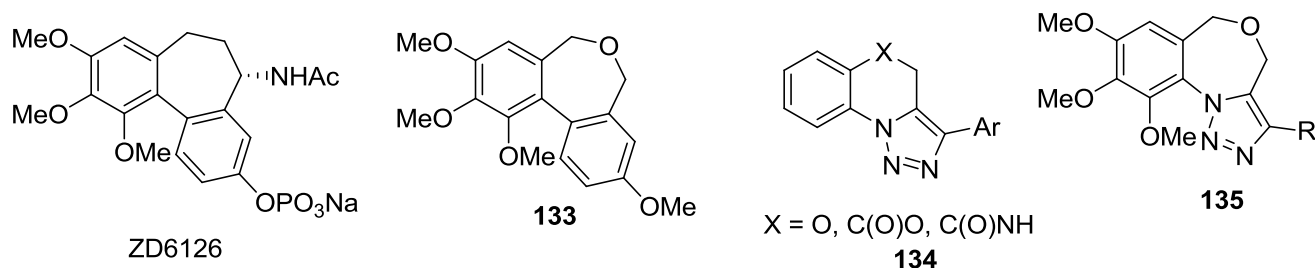


Рис. 22. Целевые соединения **135** и близкие к ним по строению биологически активные соединения.

Недавно показано, что структурно похожие на соединение **133** 1,2,3-триазолсодержащие бензоксазины, бензоксазепины и бензодиазепины **134** могут проявлять свойства антагонистов аденозиновых рецепторов, что представляет интерес для лечения не только онкологических, но и сердечнососудистых заболеваний [119]. В связи с этим у нас возникла идея синтезировать трициклические производные **135**, содержащие в качестве цикла С триазольный фрагмент.

Целевые продукты **135** могут быть получены по реакции аннелирования исходя из триазолов **136**, которые могут быть, в свою очередь, синтезированы с применением реакций диполярного циклоприсоединения с 1,5-региоселективностью, катализируемых комплексами рутения [120] из арилазидов **138** (схема 43). Они, в свою очередь, могут быть получены из коммерчески доступного замещенного бензальдегида **31**.

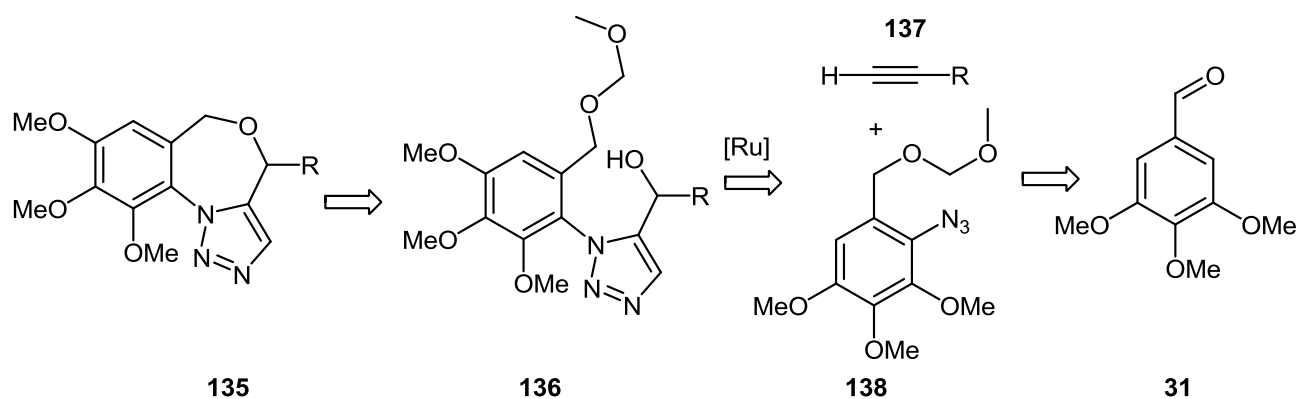


Схема 43. Ретросинтетическая схема получения целевых триазолов **135**.

Синтез арилазидов, в отличие от алкилазидов является непростой задачей [112]. Существует несколько общих методов получения арилазидов, среди которых диазотирование анилинов с последующим использованием азиды натрия [121], а также не так давно предложенный подход, предполагающий действие на анилины свежеприготовленного трифлилазида [121]. Эти реакции, как правило, проходят в мягких условиях и приводят к целевым продуктам со значительными выходами, однако, они не совместимы с наличием в субстрате ряда функциональных групп. Кроме того, альдегид **139** (рис. 23), необходимый для получения азиды **138** с использованием выше указанных методов [120, 122], синтетически труднодоступен.

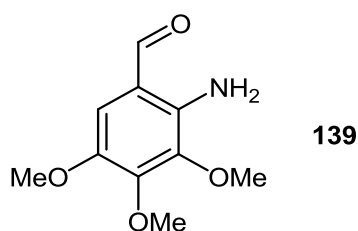


Рис. 23. 2-амино-3,4,5-триметоксибензальдегид.

Другим методом получения арилазидов может служить реакция Ульмана между арилгалогенидами и азидом натрия, катализируемая солями Cu(I) [123, 124]. Эта реакция может ускоряться при добавлении в реакцию смесь L-пролина или ряда других лигандов, способных сольватировать Cu(I) [125, 126].

Еще одним способом синтеза арилазидов являются реакции азидата натрия с триацетатами арилсвинца [127]. Последние могут быть синтезированы исходя из соответствующих арилбороновых кислот [128]. Кроме того, установлено [129], что арилбороновые кислоты реагируют с NaN₃ в присутствии каталитических количеств солей меди (II), приводя к арилазидам с хорошими выходами.

В качестве модельного субстрата для получения арилазидов нами использован вератральдегид **140**, из которого получали арилбромид **141**, необходимый для синтеза арилазида [123-129].

На первом этапе с применением классических методов [130, 131] проводили бромирование 3,4-диметоксибензальдегида **140** (схема 44), что приводило к арилбромиду **141** с выходом 85%. Карбонильная группа в производном **141** была восстановлена до спиртовой с применением NaBH₄. Гидроксильную группу в бензиловом спирте **142** защищали метоксиметильным фрагментом (схема 44), что приводило к арилгалогениду **143** с выходом 81%.

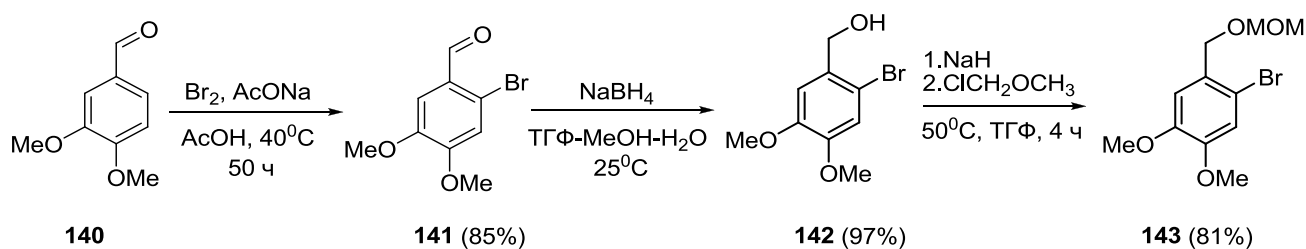


Схема 44. Получение арилбромидов, защищённых по гидроксигруппе.

Нами была предпринята попытка синтезировать арилазид исходя из арилбромидов **142** и **143** по реакции Ульмана в присутствии 10-20% CuI в качестве катализатора и 30% L-пролина, диметилэтилендиамина, тетраметилэтилендиамина и орто-фенантролина в качестве лигандов (схема 45).

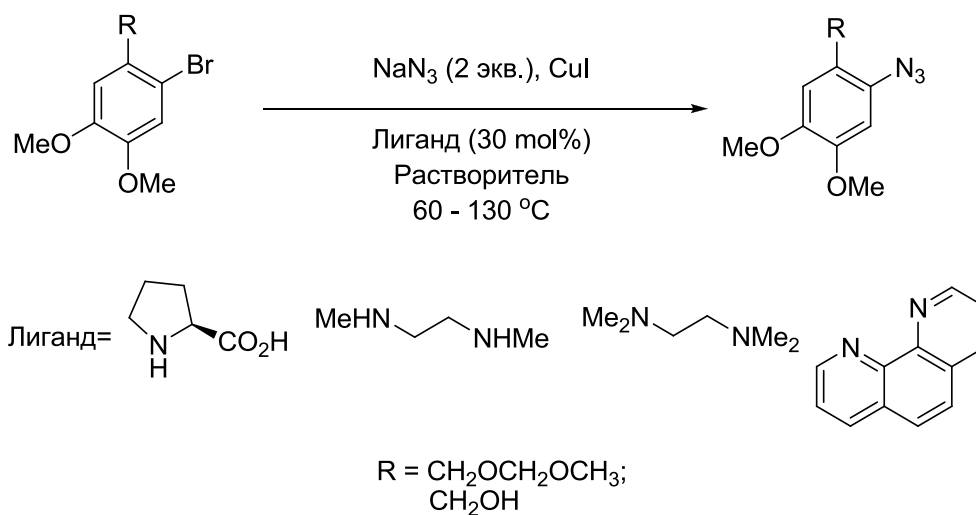


Схема 45. Схема проведения реакции Ульмана.

Реакции проводили в ДМСО, ДМФА, 1,4-диоксане, толуоле или смеси EtOH/вода при 60 – 130°C. Показано, что ни в одном из приведенных случаев не удалось синтезировать целевой арилазид. Видимо, наличие донорных заместителей в ароматическом кольце субстратов **142** и **143** существенно затрудняет протекание стадии окислительного присоединения в каталитическом цикле реакции Ульмана [132].

Таблица 4. Оптимизация условий реакции Ульмана.

№	Растворитель	Лиганд, 30 мол.%	CuI, %	T, °C	Выход, %
1	ДМСО	L-пролин	10	60	-
2		L-пролин	10	130	-
3		L-пролин	20	60	-
4		диметилэтилендиамин	10	60	-
5		тетраметилэтилендиамин	20	130	-
6	ДМФА	диметилэтилендиамин	20	60	-
7		тетраметилэтилендиамин	20	60	-
8		L-пролин	20	120	-
9	1,4-диоксан	L-пролин	10	60	-
10		диметилэтилендиамин	10	100	-
11	Толуол	L-пролин	10	60	-
12		L-пролин	20	110	-
13		диметилэтилендиамин	10	60	-
14		тетраметилэтилендиамин	20	110	-
15	EtOH/вода	L-пролин	10	60	-
16		L-пролин	20	60	-
17		диметилэтилендиамин	20	60	-

В связи с этим арилбромид **143** был превращен в арилбороновую кислоту **144**. Для этого проводили литирование соединения **143** с применением BuLi. Ариллитиевое производное вступало в реакцию с триизопропилборатом при –78°C. Полученное в результате этих реакций борониевая соль $[(i\text{-PrO})_3\text{BAr}]^-\text{Li}^+$ подвергалась гидролизу в основной среде, в результате чего были получена арилбороновая кислота **144** с выходом 55%. Последняя взаимодействовала с азидом натрия в присутствии каталитических количеств (10 мол.%) CuSO₄, приводя к целевому арилазиду **145** с выходом 89% (схема 46). Удаление

метоксиметильного фрагмента в соединении **145** путем кислотного гидролиза в ацетоне приводило к арилазиду **146** с выходом 60%.

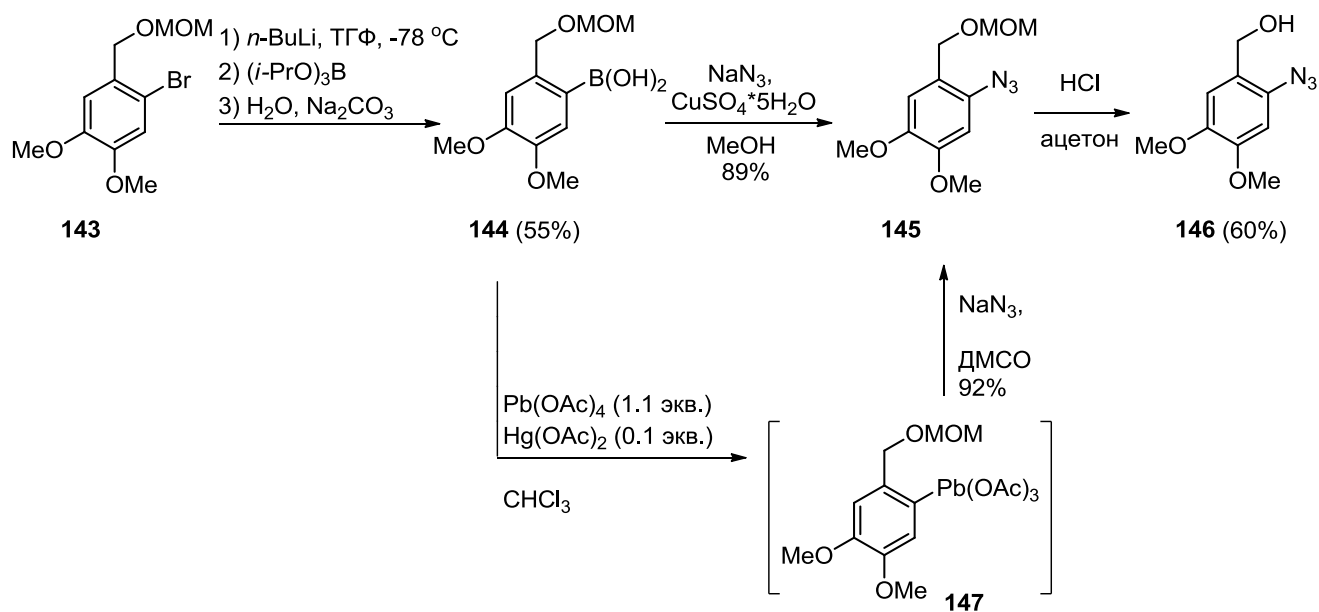


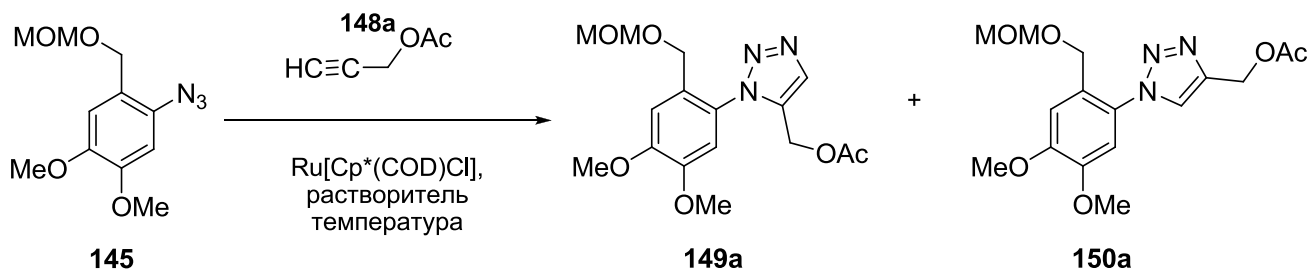
Схема 46. Получение арилазидов.

С другой стороны, показано, что реакция триацетата 4,5-диметокси-2-(метоксиметоксиметил)фенил свинца **147**, полученного *in situ* из арилбороновой кислоты **144**, приводит к 4,5-диметокси-2-(метоксиметоксиметил)фенилазиду **145** с выходом 92 % (схема 46) [133]. Однако тетраацетат свинца является токсичным соединением, а выход продуктов реакции в этом случае увеличивается незначительно, поэтому такой способ синтеза не применяли в дальнейшем.

Для синтеза арилазолов с 1,5-региоселективностью [134, 135] с применением рутениевого катализатора $\text{Ru}[\text{Cp}^*(\text{COD})\text{Cl}]$ нами были оптимизированы условия [3+2] циклоприсоединения на примере реакции арилазида **145**, с пропаргилацетатом **148a**.

Как показано в таблице 5, применение в качестве растворителей ТГФ или 1,4-диоксана в различном температурном диапазоне (от комнатной температуры, до температуры кипения соответствующего растворителя) при использовании 1 – 6% катализатора $\text{Ru}[\text{Cp}^*(\text{COD})\text{Cl}]$ не приводит к целевому продукту **149a**. При

проведении реакции в толуоле при 110°C в присутствии 5% рутениевого комплекса образовывалась смесь 1,5- и 1,4-региоизомеров **149a** и **150a** в соотношении 3:2. Понижение температуры до 90 °C приводило к повышению региоселективности процесса - смесь **149a** и **150a** выделена с 65% выходом с соотношением изомеров 10:1 соответственно (схема 48). При дальнейшем снижении температуры процесса до 80 – 85°C продукты [3+2] циклоприсоединения не образовывались. Таким образом, можно сделать вывод, что при проведении реакции при 110°C основной вклад в образование продуктов [3+2] присоединения вносит классическая термическая реакция Хьюсгена [136]. При понижении температуры реакции до 90°C основным направлением, определяющим региоселективность процесса, является, очевидно, кинетически предпочтительный металлокомплексный катализ на рутениевом комплексе.

Таблица 5. Оптимизация условий реакции RuAAC азида **145** с алкином **148a**.

№	Растворитель	T, °C	мол. % Ru[Cp*(COD)Cl]	Выход, %	Региоселективность 149a:150a
1	ТГФ	25	6	-	-
2		40	3	-	-
3		65	6	-	-
4	1,4-диоксан	25	6	-	-
5		40	6	-	-
6		60	6	-	-
7		80	6	-	-
8		101	6	-	-
9	толуол	110	5	60	3:2
10		90	5	65	10:1
11		80	5	-	-
12		85	5	-	-

Оптимизированные условия реакции (5 мол% Ru[Cp*(COD)Cl], толуол, 90°C) использованы для синтеза 1,5-триазолов на основе ацетиленов, содержащих третичный, вторичный и первичный спиртовые фрагменты (схема 47).

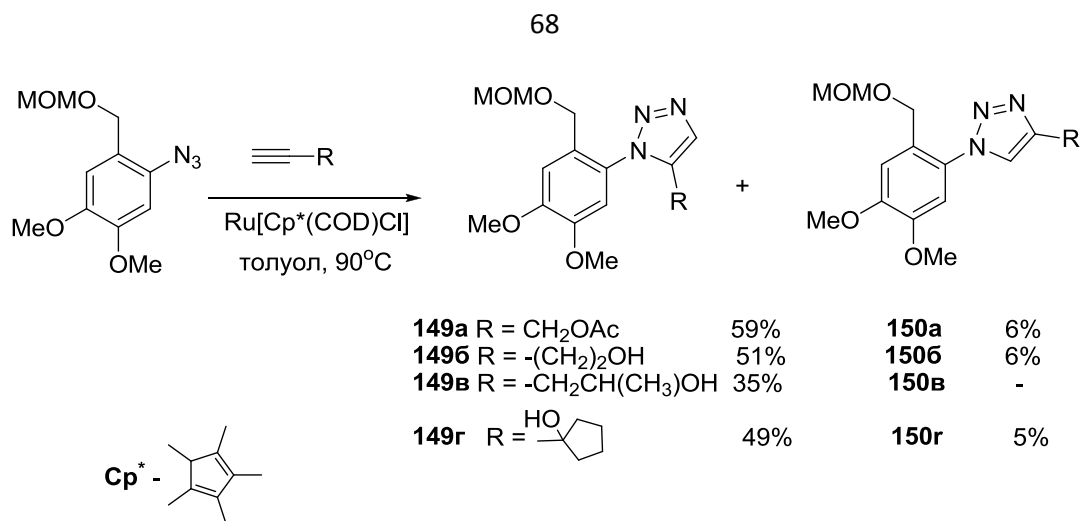


Схема 47. Получение арилтриазолов с 1,5-селективностью.

Таким образом, применение рутениевого предкатализатора Ru[Cp*(COD)Cl] позволяет с хорошими выходами и высокой региоселективностью синтезировать 1,5-дизамещенные триазолы на основе арилизидов и ацетиленов, содержащих спиртовые и сложноэфирные фрагменты.

Также был проведен встречный синтез арилтриазолов **150** (схема 48). Для этого к азиду **145**, получающемуся при взаимодействии арилборной кислоты **144** с азидом натрия в присутствии 10% CuSO₄ без выделения добавляли терминальные алкины **148** и аскорбат натрия (30%), что приводило к триазолам **150а-г** с выходами 59-89%.

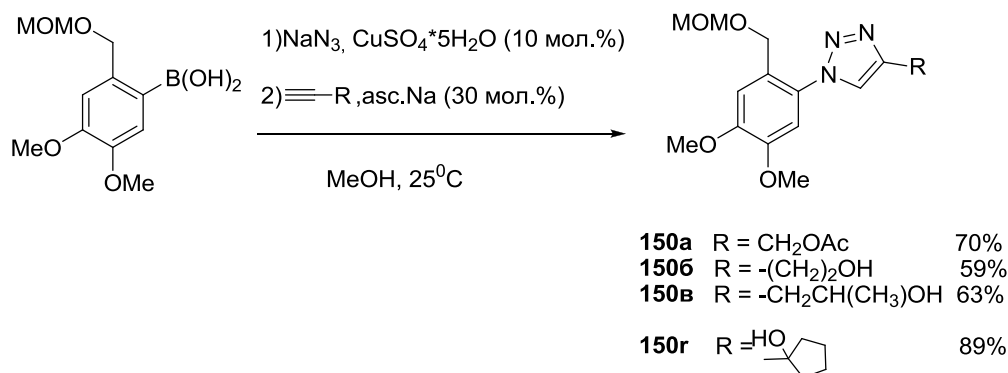


Схема 48. Встречный синтез арилтриазолов с 1,4-селективностью.

Нами была сделана попытка удалить в азольных производных **149b** и **149г** защитные метоксиметильные группы под действием HCl и провести *in situ*

аннелирование с образованием семи- или восьмичленных циклов **151б** и **151г** соответственно (схема 49).

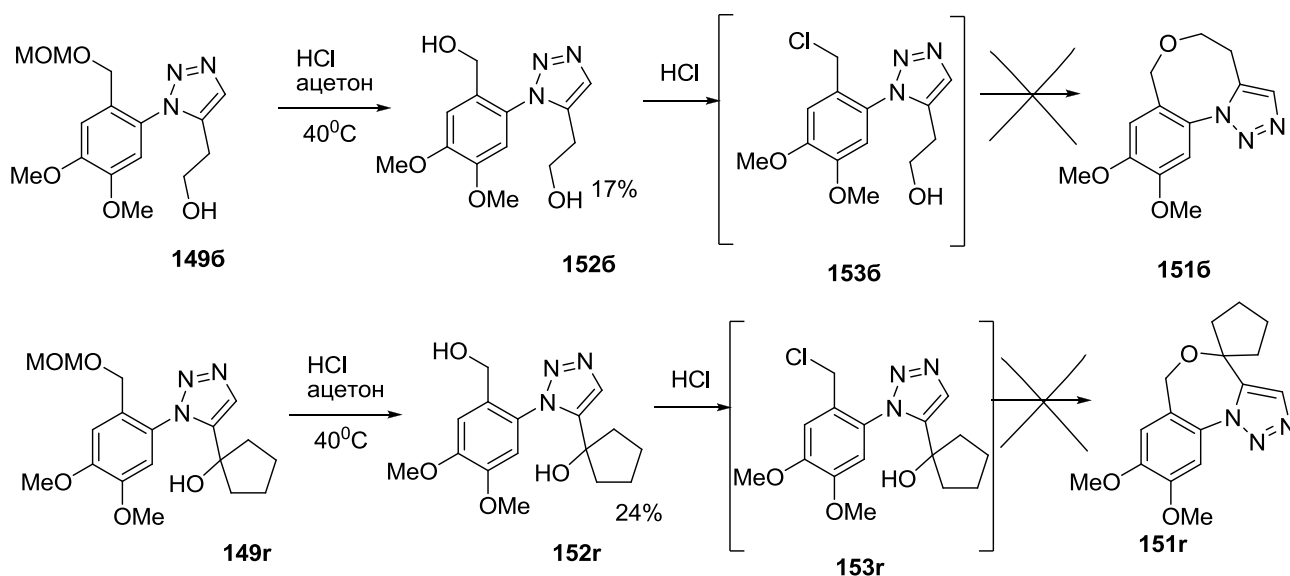


Схема 49. Удаление защитных групп и попытка проведения реакции аннелирования.

Удаление метоксиметильного фрагмента в производных **149б** и **149г** приводит к получению соответствующих азолсодержащих бензиловых спиртов **152б** и **152г** (схема 49). Последние могут подвергаться *in situ* хлорированию под действием концентрированной HCl с образованием бензилхлоридов **153б** и **153г**. Спонтанное внутримолекулярное нуклеофильное замещение может привести к трициклическим системам **151б** и **151г**.

Показано, что при удалении защитной метоксиметильной группы в соединениях **149б** и **149г** замыкание цикла не происходило. С выходами 17 и 24% получены диолы **147б** и **147г** (схема 49).

Также нами была предпринята попытка прогалогенировать соединения **149б,г** по реакции Аппеля, однако, получающиеся при этом галогенпроизводные не вступают в реакции внутримолекулярного нуклеофильного замещения с образованием трициклических продуктов.

Эти факты, очевидно, можно объяснить сложностью замыкания семи- или восьмичленного циклов с образованием достаточно напряженных трициклических продуктов **151б** и **151г**.

В связи с этим для синтеза триазолосодержащих бензоксазепинов **135** нами рассмотрен другой ретросинтетический подход (схема 50).

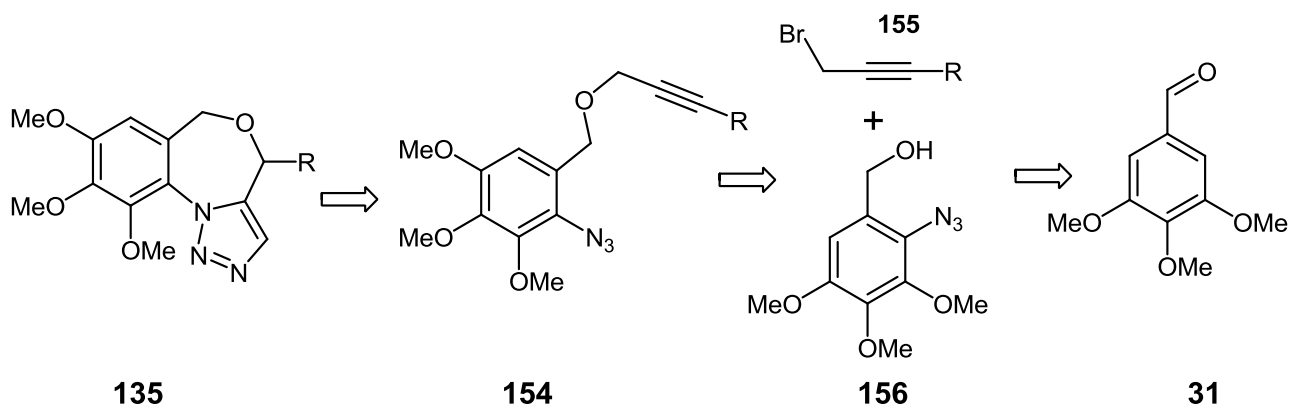


Схема 50. Ретросинтетическая схема получения арилтриазолов **135**.

В соответствии с этим направлением трициклический скелет 1,2,3-триазолосодержащих бензоксазепинов **135** может быть сконструирован с применением термической реакции Хьюсгена [136] исходя из пропаргилового эфира **154**, получаемого из арилазида **156**, который, в свою очередь, может быть получен из коммерческого замещенного бензальдегида **31**.

Показано, что арилазид **146** может быть также получен с применением более короткой последовательности реакций. Для этого арилбромид **142**, содержащий не защищенную 2-гидроксиметильную группу, превращали в арилбороновую кислоту **157**, которая легко вступает в каталитическую реакцию обмена галогена на азидную группу, приводя к целевому продукту с выходом 52% (схема 51).

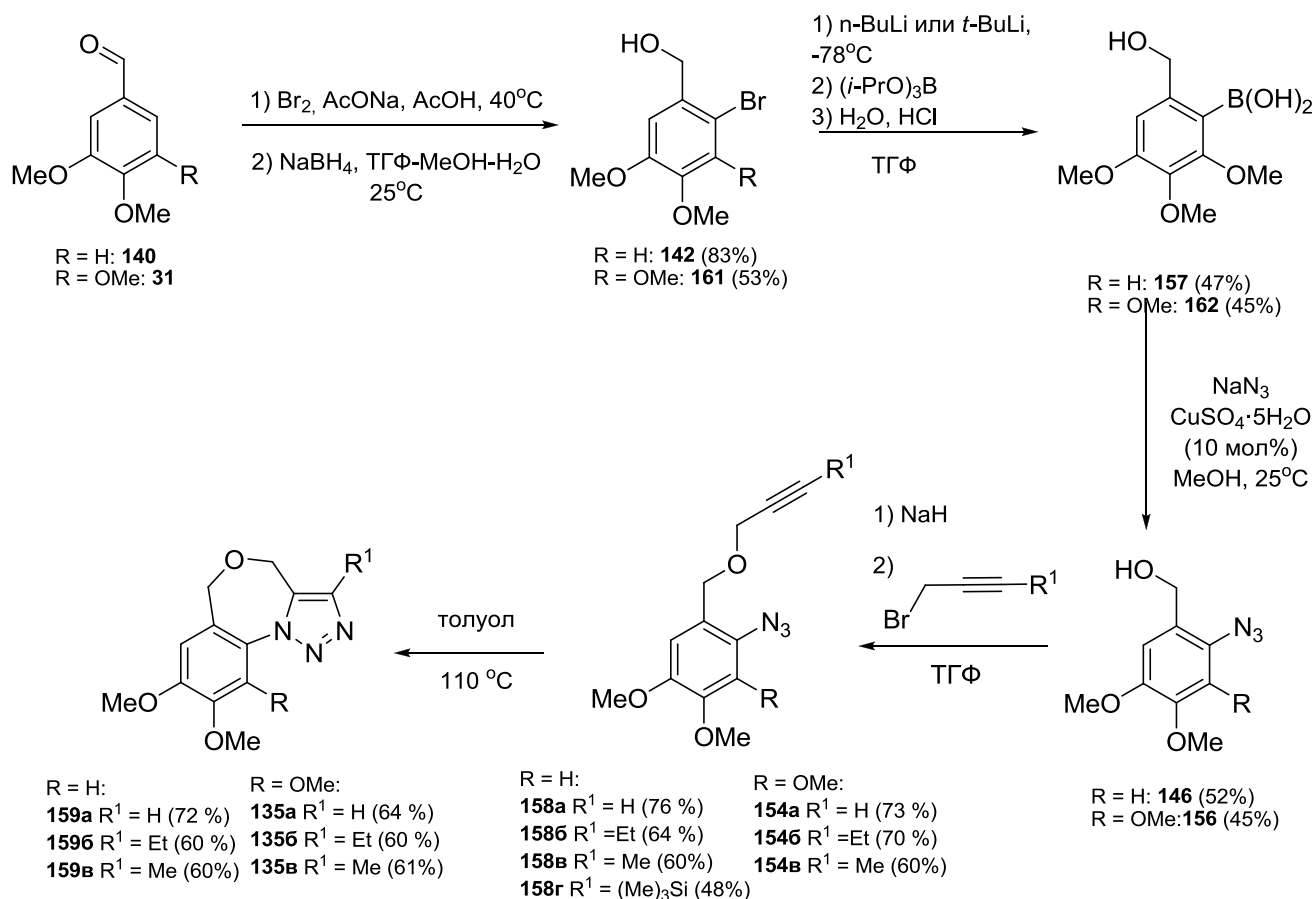


Схема 51. Получение целевых диметоксизамещённых триазолов.

Полученный арилизид **146** вступал в реакцию нуклеофильного замещения с пропаргилбромидами **155a-г**, приводя к замещённым алкинам **158a-г** с выходами 60-84%. Последующее проведение термического диполярного [2+3]-циклоприсоединения Хьюсгена приводило к трициклическим продуктам **159** с выходами 60-72% (схема 51).

Попытка проведения реакции Хьюсгена с соединением **158г** привела к отщеплению триметилсилильной группы и образования продукта **159a**.

Наиболее активные лиганды колхицинового сайта тубулина (колхицин, комбретастин А-4, подофиллотоксин) имеют в своём составе триметоксифенильную группу, поэтому было принято решение синтезировать и соединения, содержащие в бензольном кольце три метоксигруппы.

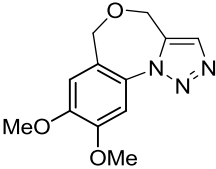
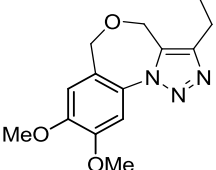
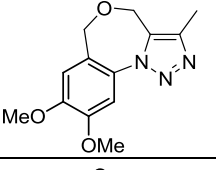
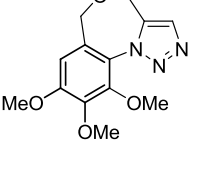
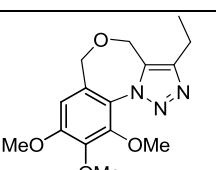
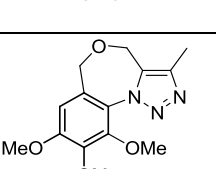
Для этого, так же, как и при использовании вератральдегида, сначала проводили бромирование 3,4,5-триметоксибензальдегида с использованием брома

в уксусной кислоте с выходом 63%; затем полученное бромпроизводное **160** восстанавливали борогидридом натрия с получением спирта **161** с выходом 83%. На следующей стадии литирование *n*-бутиллитием производного **161** не происходит, так как ароматическая система в этом соединении слишком донорная; для проведения реакции литирования был использован *трет*-бутиллитий; после добавления триизопропилбората и гидролиза была получена бороновая кислота **162** с выходом 47%. Из неё был получен арилазид **156** взаимодействием с азидом натрия в присутствии каталитических количеств сульфата меди с выходом 45% (схема 51).

Полученный арилазид **156** вступал в реакцию нуклеофильного замещения с пропаргилбромидами **155а-в**, приводя к замещенным алкинам **154а-в** с выходами 60-76%. Последующее проведение реакции диполярного [2+3]-циклоприсоединения Хьюсгена приводило к трициклическим продуктам **135** с выходами 60-64% (схема 52).

Цитотоксичность синтезированных соединений была изучена *in vitro* на клеточных линиях *BxPC-3* (клетки панкреатического рака поджелудочной железы человека), *T3M4* (клетки рака поджелудочной железы человека). Исследования проводились с использованием МТТ-теста [115].

Таблица 6. Цитотоксичность полученных триазолов.

№	Продукт	IC ₅₀ , μM	
		<i>VxPC-3</i>	<i>T3M4</i>
154a		>100	>2
154б		>50	>10
154в		>10	>100
129a		>50	2
129б		10	4
129в		10	2

Показано, что триметоксизамещенные производные **135а-в** демонстрируют цитотоксичность в низких микромолярных концентрациях (IC₅₀ = 2 и 4 μM) по отношению к клеткам *T3M4* и *VxPC-3*, тогда как производные **154а-в** обладают значительно меньшей цитотоксической активностью. Очевидно наблюдаемый факт свидетельствует о важности триметоксизамещенного цикла А для проявления противоопухолевой активности.

Синтез бензо[*b*]оксепиновых производных колхицина.

Молекулярный докинг показал, что дигидрооксепиновые аналоги соединений колхицинового ряда **163** (рис. 24) хорошо адаптируются в колхициновом сайте тубулина.

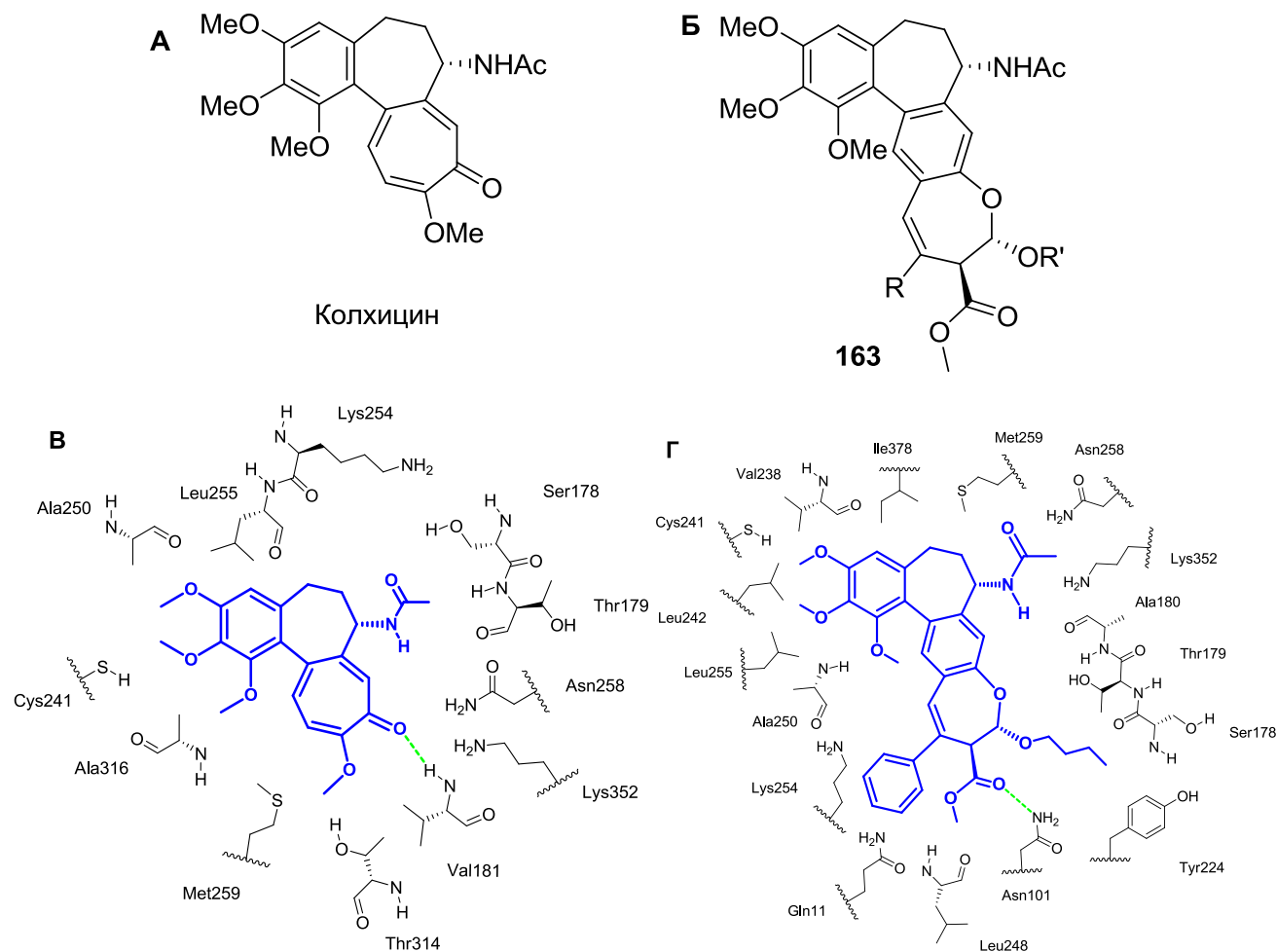


Рис. 24. Колхицин (А) и колхициноид **163а** (Б) и аминокислотное окружение колхицина (В) и соединения **163а** (Г) в колхициновом сайте тубулина

На рис. 24В слева представлено аминокислотное окружение колхицина. Триметоксибензольный фрагмент находится близко к Cys β 241, Ala β 250, Leu β 255, Ala β 316 и Lys β 254. Ацетамидная группа находится рядом с остатками Ser178 и Thr179 α -цепи. Трополоновый цикл находится в окружении Asn β 258, Met β 259, Thr β 314, Lys β 352 и Val α 181. Среди наиболее значимых контактов у триметоксибензольного фрагмента можно выделить слабополярную связь средней метоксигруппы с тиольной группой Cys β 241, а также ван-дер-ваальсовы

взаимодействия с Leu β 255 и Ala β 250; у ацетамидной группы – слабополярные взаимодействия с Ser α 178 и Thr α 179; у трополонового фрагмента – водородная связь трополоновой C=O группы с пептидной N-H группой Val α 181; также слабополярные взаимодействия трополоновой C=O группы с Lys β 352 и Asn β 258.

На рис. 24г представлено аминокислотное окружение соединения **163в**. Триметоксибензольный фрагмент находится близко к Pe β 378, Val β 238, Cys β 241, Leu β 255, Ala β 250 и Leu β 242. Ацетамидная группа находится рядом с остатками Met β 259, Asn β 258 и Lys β 352. Дигидробензоксепиновый фрагмент находится в окружении Lys β 254, Ser α 178, Thr α 179, Ala α 180, Asn α 101, Tyr α 224, Gln α 11 и Leu β 248. Среди наиболее значимых контактов у триметоксибензольного фрагмента можно выделить слабополярное взаимодействие с Cys β 241, а также ван-дер-ваальсовы взаимодействия с Leu β 242 и Ala β 250; у ацетамидной группы – слабополярное взаимодействие с Asn β 258, а также ван-дер-ваальсовы взаимодействия с Met β 259; у дигидробензоксепинового фрагмента – водородная связь между C=O фрагментом карбоксиметильной группой и боковой амидной группой Asn α 101, а также гидрофобные взаимодействия бутоксильной группы с Tyr α 224 и фенильной группы с Lys β 254.

Таким образом, основные контакты колхицина – слабополярные взаимодействия с Cys β 241, Ser α 178, Thr α 179, Lys β 352, Asn β 258; ван-дер-ваальсовы взаимодействия с Leu β 255, Ala β 250; водородная связь с Val α 181. Основные контакты соединения **163** – слабополярные взаимодействия с Cys β 241, Asn β 258; ван-дер-ваальсовы взаимодействия с Leu β 242, Ala β 250, Met β 259; водородная связь с Asn α 101; гидрофобные взаимодействия с Tyr α 224, Lys β 254. Таким образом, геометрия связывания с колхициновым сайтом колхицина и соединения **163** кардинально отличается между собой.

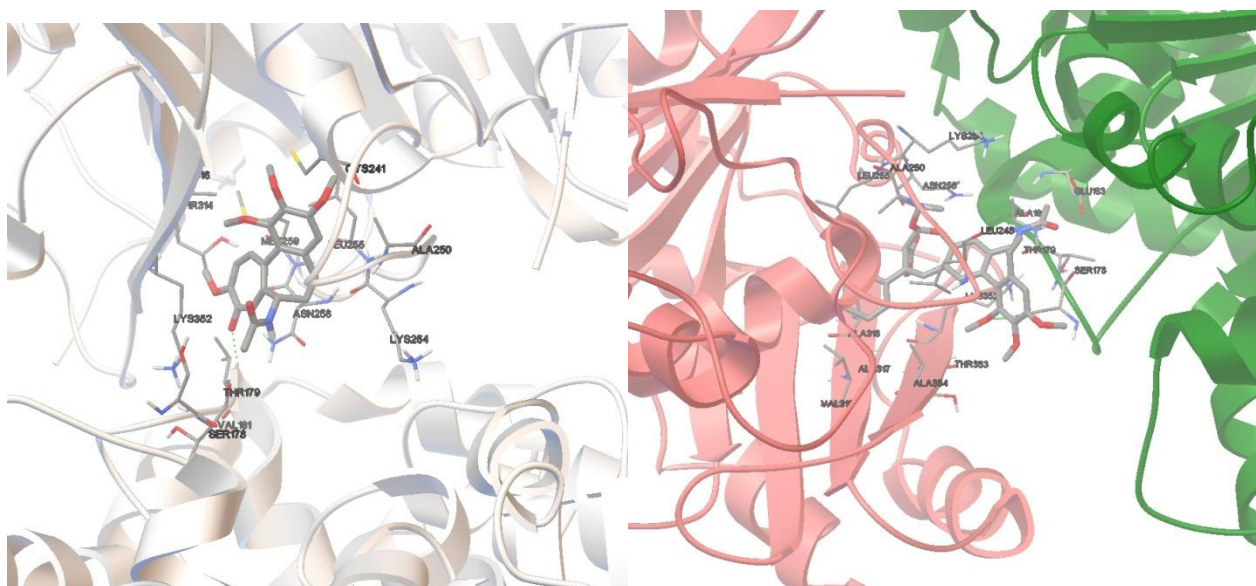


Рис.25. Рассчитанная структура колхицина (слева) и соединения **163a** (справа) в сайте связывания с тубулином.

В связи с тем, что соединения **163**, в соответствии с результатами молекулярного докинга хорошо адаптируются в колхициновом сайте тубулина, нами был разработан синтез этих производных исходя из коммерчески доступного колхицина. В соответствии с ретросинтетической схемой 53, дигидрооксепиновый цикл можно получить из енина **164** по реакции внутримолекулярной циклизации, катализируемой комплексом Au(I). В свою очередь синтетический интермедиат **164** предполагалось синтезировать с применением последовательности реакций сопряженного присоединения окса-Михаэля и кросс-сочетания Соногаширы из йодколхинола **117**. Последний доступен исходя из природного колхицина.

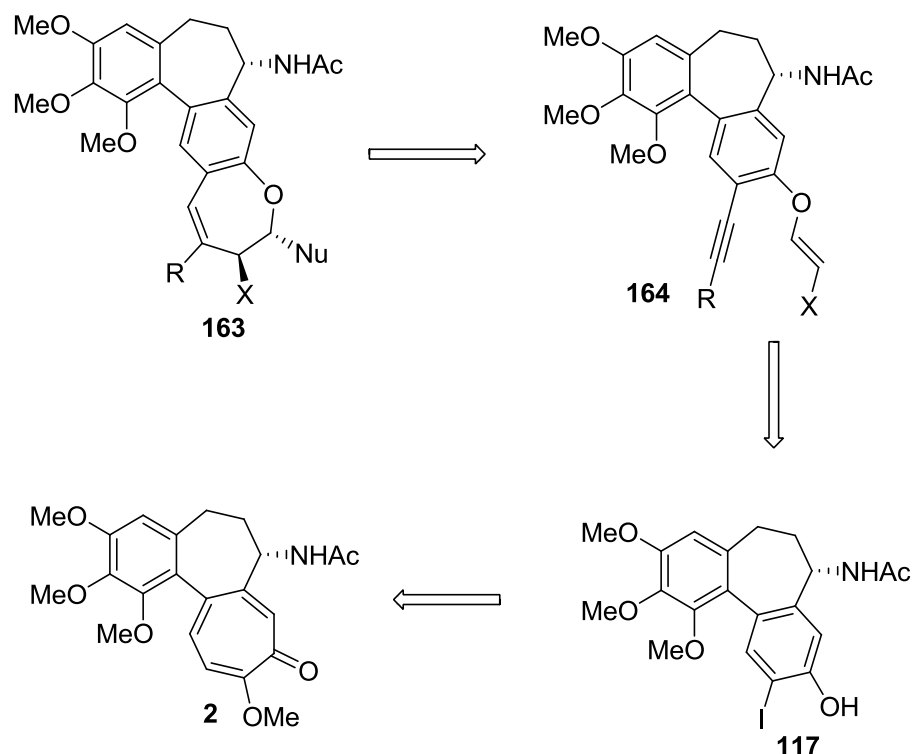


Схема 53. Ретросинтетическая схема получения соединений **163**.

Для синтеза соединений **163** на первом этапе из колхицина был получен колхицеин **165** с выходом 98% по реакции с 0.1М соляной кислотой [137] (схема 54). При этом происходит удаление метильной группы в трополоновом цикле колхицина. Затем колхицеин **165** реагировал с системой NaOH/I₂/NaI, что приводило к йодколхинолу **117**. Это превращение начинается с нуклеофильной атаки гидроксид-аниона на карбонильную группу трополонового цикла с последующей дисротаторной $\beta\pi$ -электроциклизацией, приводящей к норкадиеновому интермедиату **A** [120]. Его дальнейшее разрушение в присутствии йода приводит к аддукту **B**, который подвергается декарбоксилированию, дейодированию, ароматизации и последующему йодированию фенолят-аниона в орто-положение приводят к образованию йодколхинола **117** (схема 54).

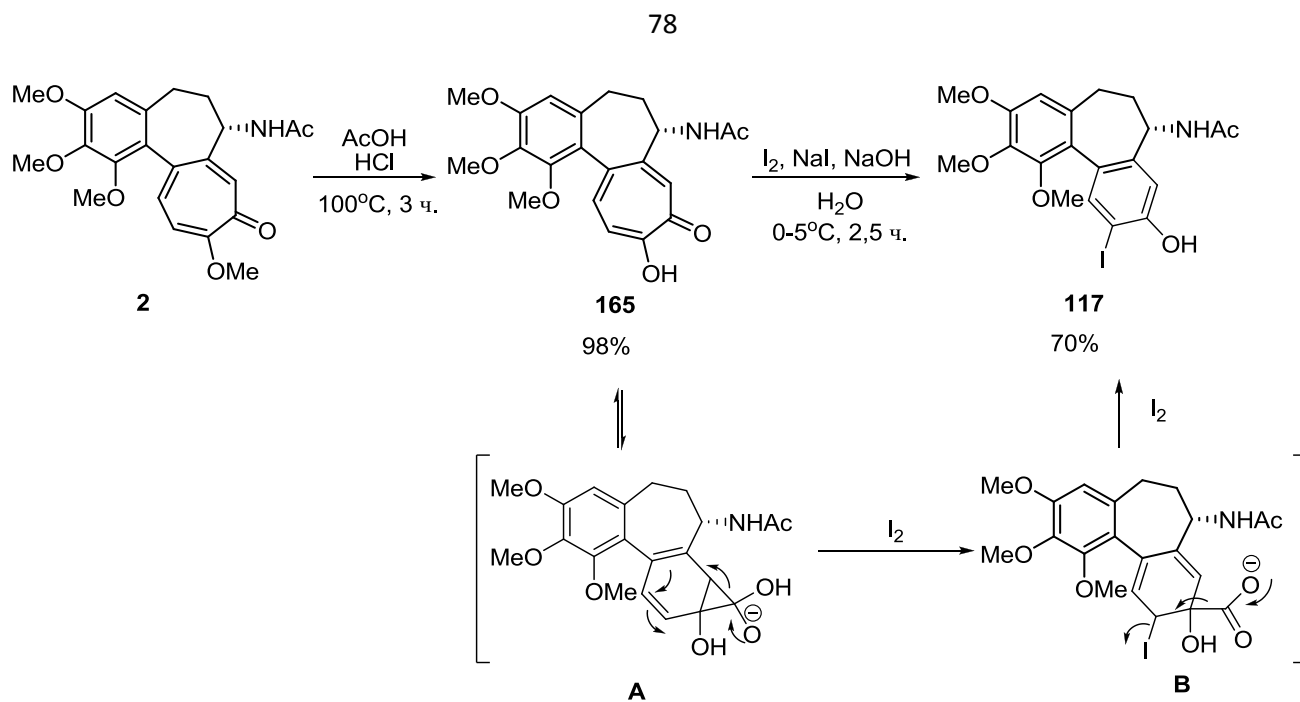


Схема 54. Получение йодколхинола **117**.

Йодколхинол **117** в этих условиях был получен с выходом 70%. Потери продукта связаны с образованием незамещенного колхинола **166** (рис. 26).

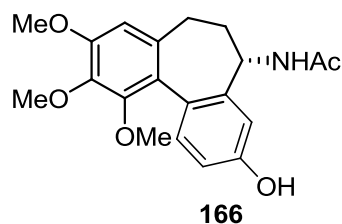


Рис. 26. Колхинол.

На следующей стадии по реакции йодколхинола **117** с терминальным алкином в присутствии основания получены виниловые эфиры йодколхинола **167** [138, 139] (схема 55).

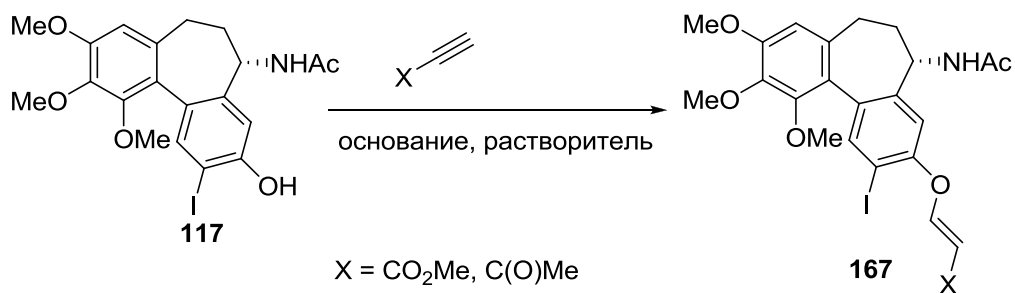


Схема 55. Схема получения виниловых эфиров

Реакция протекает как сопряженное присоединение Михаэля [140]. Предположительный механизм этой реакции показан на схеме 56: основание реагирует с алкином с образованием цвиттер-иона **A**, который депротонирует гидроксильную группу йодколхинола **117**, а затем присоединяет к себе полученный фенолят с образованием интермедиата **B**. Элиминирование интермедиатом **B** молекулы основания приводит к целевому продукту.

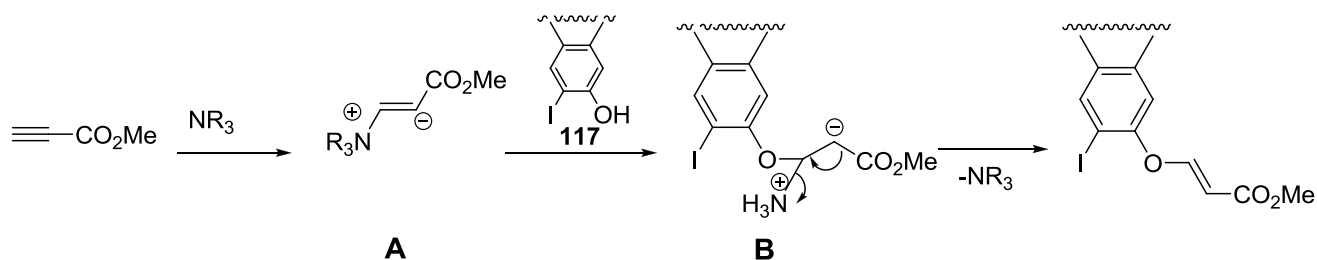


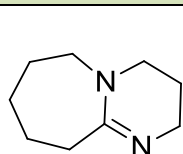
Схема 56. Механизм реакции гетеро-Михаэля.

На этой стадии проводилась оптимизация условий: использовались различные основания (DIPEA, DMAP, DBU, DABCO), растворители (ТГФ, дихлорметан, ДМФА и толуол), а также менялись температура проведения реакции и время её протекания (Таблица 8). В качестве тестового соединения использовался метилпропиолат.

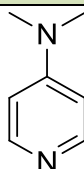
Применение ТГФ, дихлорметана, ДМФА или толуола в различном температурном диапазоне при использовании 0.1 – 0.5 эквивалентов основания (DMAP, DABCO, DABCO+DBU, DIPEA) не приводит к целевому продукту (Таблица 8, опыты 1-10). Использование одного эквивалента DABCO в качестве основания привело к образованию продукта, но с низким выходом (таблица 8, опыт 11); использование трёх эквивалентов DABCO и увеличение времени протекания реакции до трёх суток привело к получению целевого продукта **162a** с выходом, близким к количественному (таблица 8, опыт 12).

Таблица 8. Оптимизация условий реакции гетеро-Михаэля.

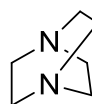
№	Основание	Растворитель	Т, °С	Время проведения, сут	Выход, %
1	DABCO (0.1 экв)	CH ₂ Cl ₂	25	1	-
2		ТГФ			-
3	DABCO (0.3 экв)	CH ₂ Cl ₂	40	1	-
4			25	2	-
5		толуол	25	1	-
6	DIPEA (0.3 экв)	CH ₂ Cl ₂	25	1	-
7	DBU (0.1 экв), DABCO (0.1 экв)	CH ₂ Cl ₂	25	1	-
8	DMAP (0.5 экв)	CH ₂ Cl ₂	25	1	-
9			40	2	-
10		DMФА	25	1	-
11	DABCO (1 экв)	CH ₂ Cl ₂	25	2	≈10%
12	DABCO (3 экв)	CH ₂ Cl ₂	25	3	95



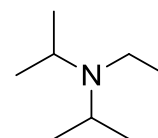
DBU



DMAP



DABCO



DIPEA

Таким образом, максимальный выход продуктов был получен при использовании 3-х эквивалентов DABCO в качестве основания и проведении реакции в дихлорметане в течение 3-х суток при комнатной температуре (рис. 27).

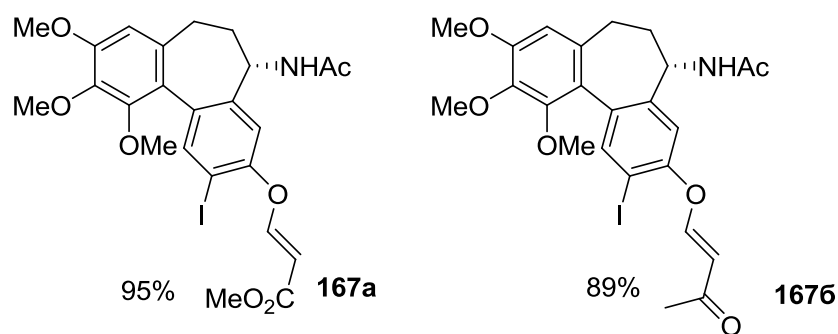


Рис. 27. Полученные виниловые эфиры йодколхинола.

Следует отметить, что в данной реакции возможно образование как *Z*-, так и *E*-изомеров. Эти изомеры возможно различить с помощью ЯМР-спектроскопии: в *Z*- и *E*- изомерах протоны при двойной связи отличаются и по химическому сдвигу, и по константе расщепления. На рис. 28 показаны химические сдвиги и константы расщепления протонов при двойной связи для *цис*- и *транс*-метил-3-(2-(фенилэтинил)-фенокси)акрилатов: константы расщепления для протонов *транс*-изомера почти вдвое больше, чем для *цис*-изомера [140].

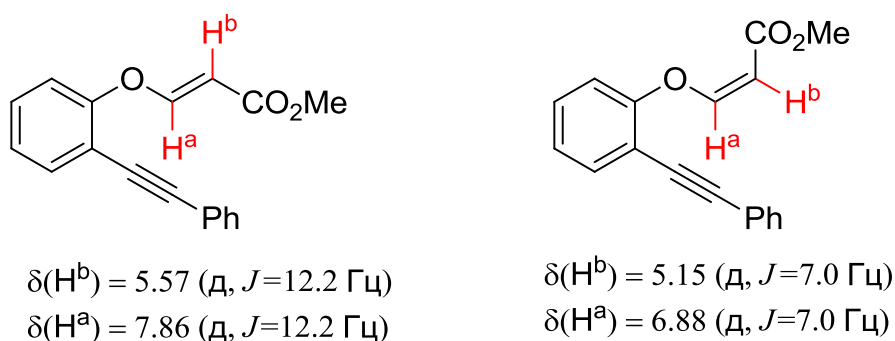
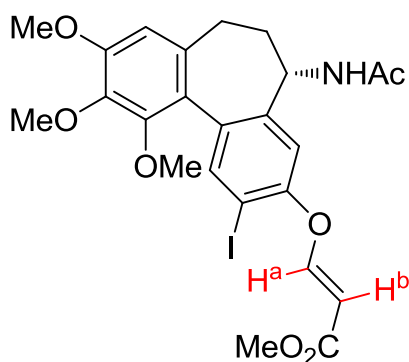


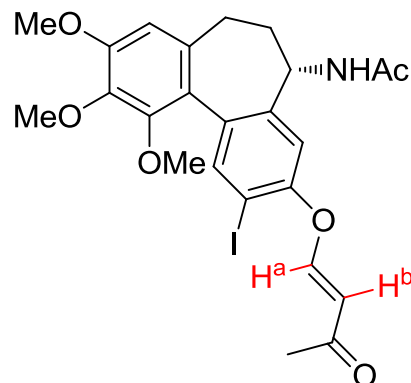
Рис. 28. Химические сдвиги и константы расщепления протонов при двойной связи *цис*- и *транс*-метил-3-(2-(фенилэтинил)-фенокси)акрилатов

Для виниловых эфиров **167** значения химических сдвигов и констант расщепления представлены на рис 29, причём в спектрах зарегистрирован только один набор сигналов для протонов при двойной связи.



$$\delta(\text{H}^b) = 7.81 \text{ (д, } J = 12.3 \text{ Гц)}$$

$$\delta(\text{H}^a) = 5.53 \text{ (д, } J = 12.3 \text{ Гц)}$$



$$\delta(\text{H}^b) = 7.96 \text{ (д, } J = 12.5 \text{ Гц)}$$

$$\delta(\text{H}^a) = 5.77 \text{ (д, } J = 12.5 \text{ Гц)}$$

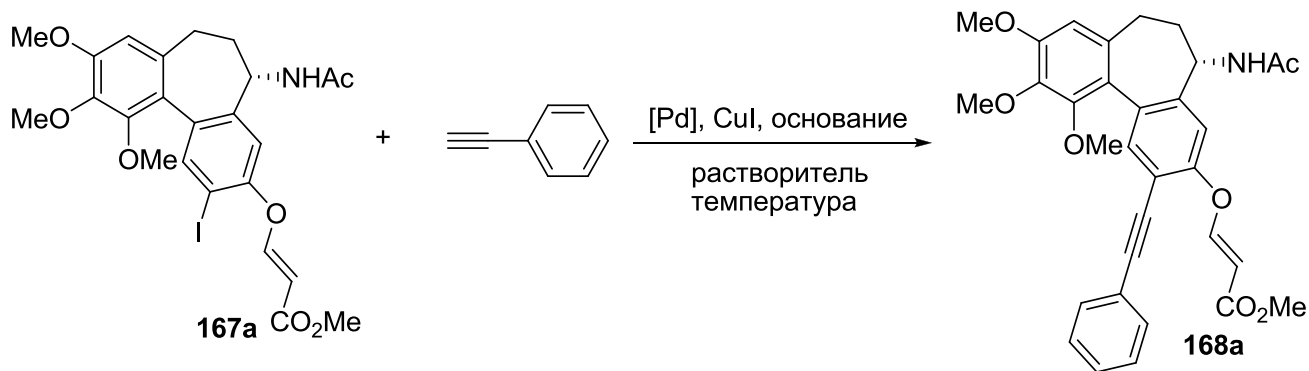
Рис. 29. Химические сдвиги и константы расщепления протонов при двойной связи виниловых эфиров **167**.

Таким образом, с помощью ЯМР-спектроскопии показано, что в данных условиях реакция образуются только *E*-изомеры.

На следующей стадии была проведена реакция кросс-сочетания Соногаширы, проходящая в присутствии каталитических количеств соли Cu(I) и палладиевого металлокомплекса [104], с образованием алкинилсодержащих аллоколхицинов.

На этой стадии проводилась оптимизация условий: использовались различные катализаторы ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ и $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ с CuI), основания (DIPEA, AcOK и K_2CO_3), растворители (ацетонитрил, 1,4-диоксан, ДМФА и толуол), а также менялись температура проведения реакции и время её протекания (Таблица 9). В качестве тестового соединения использовался фенилацетилен. Реакции проводились в температурном диапазоне 25 - 120°C.

Таблица 9. Оптимизация условий кросс-сочетания Соногаширы.



№	Каталитическая система	Растворитель	T, °C	Основание	Выход, %
1	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ (0.03 экв), CuI (0.06 экв)	Ацетонитрил	25	DIPEA (10 экв)	58
2			45		44
3		Толуол	70	DIPEA (10 экв)	60
4		ДМФА	120	DIPEA (10 экв)	40
5	Pd(Ph ₃ P) ₂ Cl ₂ (0.05 экв), CuI (0.1 экв)	Толуол	100	DIPEA (10 экв)	-
6		1,4-диоксан	100	DIPEA (10 экв)	35
7		Ацетонитрил	80	DIPEA (10 экв)	51
8	Pd(OAc) ₂ (0.05 экв), Ph ₃ P (0.15 экв) CuI (0.1 экв)	Толуол	70	DIPEA (10 экв)	24
9		Ацетонитрил	80	DIPEA (10 экв)	40
10			25	AcOK (3 экв)	60
11			45	AcOK (3 экв)	90
12			80	AcOK (3 экв)	62
13		25	K ₂ CO ₃ (3 экв)	44	
14	45	K ₂ CO ₃ (3 экв)	70		

Применение каталитической системы $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2/\text{CuI}$ и DIPEA в качестве основания в ацетонитриле, толуоле и ДМФА привело к получению продукта с максимальным выходом 60% при температуре 70°C; дальнейшее увеличение температуры и количества катализатора не приводит к увеличению выхода. Использование каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Ph}_3\text{P}/\text{CuI}$ и AcOK в качестве основания позволяет одновременно поднять выход до 90% и понизить температуру проведения реакции до 45°C; повышение температуры и замена основания на K_2CO_3 также не приводит к повышению выхода реакции.

Оптимизированные условия реакции были использованы для синтеза ряда соединений с разнообразными заместителями при тройной связи (схема 57). Для проведения реакции использовались терминальные алкины, содержащие ароматические и алкильные заместители (с выходами 63-90%), а также заместители, содержащие гидроксильную и сложноэфирную группы (с выходами 54-78%).

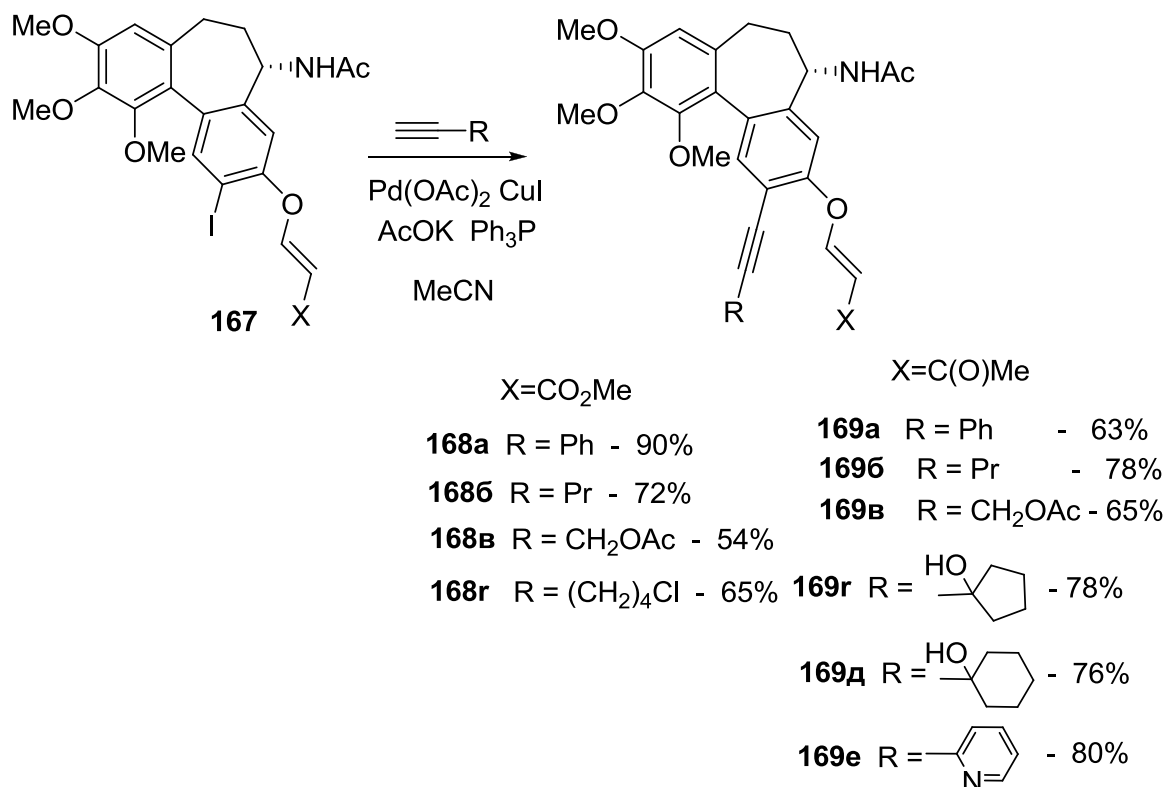


Схема 57. Схема проведения и выходы реакции Соногашире.

На последней стадии необходимо провести внутримолекулярную циклизацию полученного соединения с образованием целевых производных **163** (схема 58).

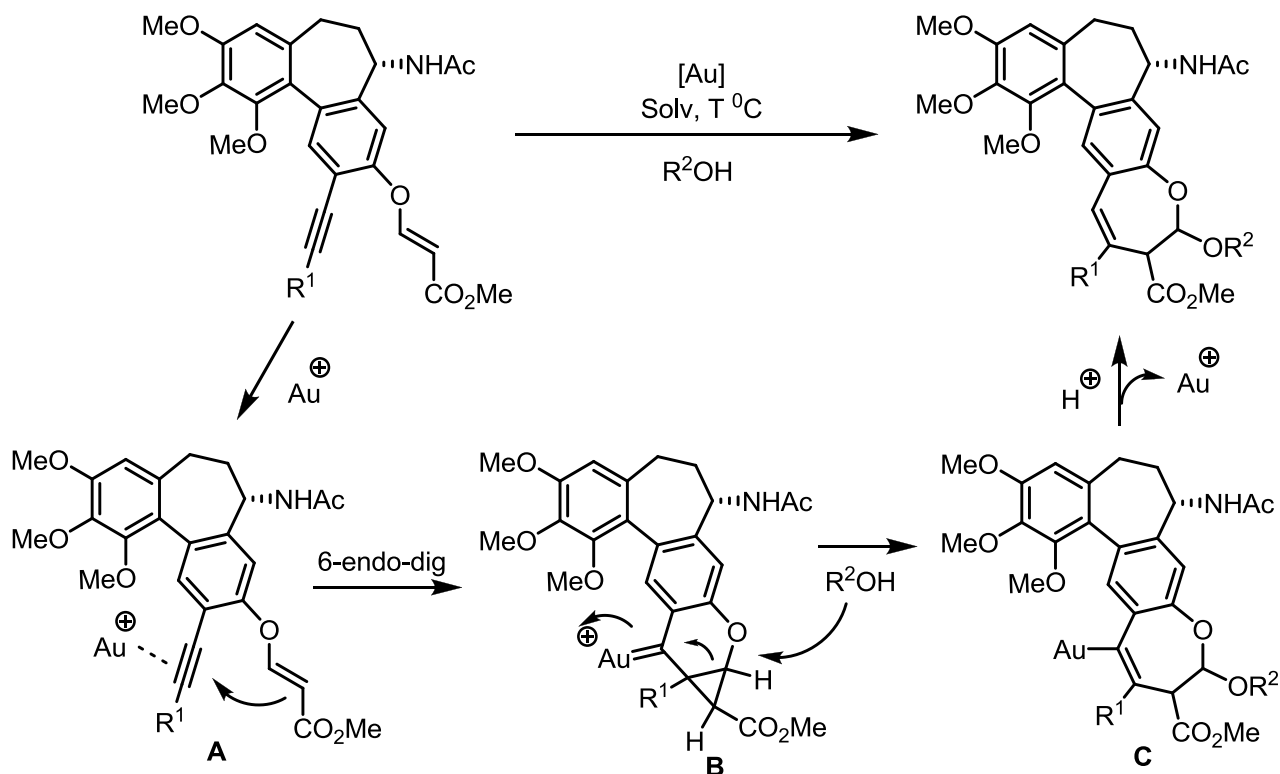


Схема 58. Предположительный механизм реакции циклизации.

Мы предполагаем [141], что на первом этапе (схема 58), очевидно, происходит координации комплекса Au^{1+} на тройную связь субстрата **168**. Электрондефицитная тройная связь в комплексе **A** подвергается 6-endo-dig циклизации с образованием пентациклического золотоорганического интермедиата **B**, содержащего замещенный циклопропановый фрагмент. Последующая нуклеофильная атака приводит к расширению циклопропил-содержащего бициклического фрагмента с образованием интермедиата **C**. Дальнейший протонолиз завершается образованием целевого аллобензоксепина и регенерации катализатора.

В качестве катализаторов использовали $\text{Ph}_3\text{PAuNTf}_2$, $(\text{C}_6\text{F}_5)_3\text{PAuNTf}_2$, $\text{Ph}_3\text{PAuSbF}_6$, которые были получены по реакции комплексов золота с солями серебра в дихлорметане с выходами от 95% до количественных (схема 59) [142].

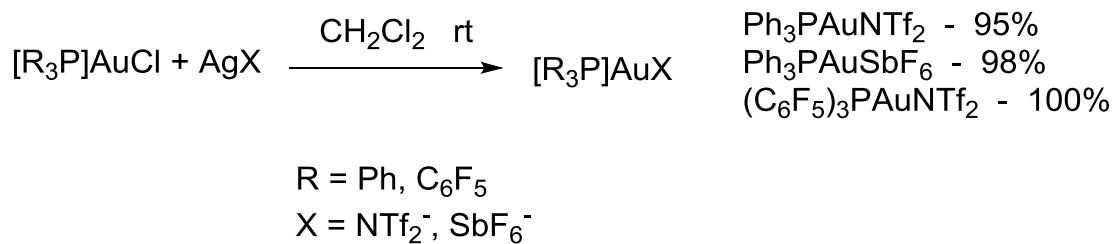
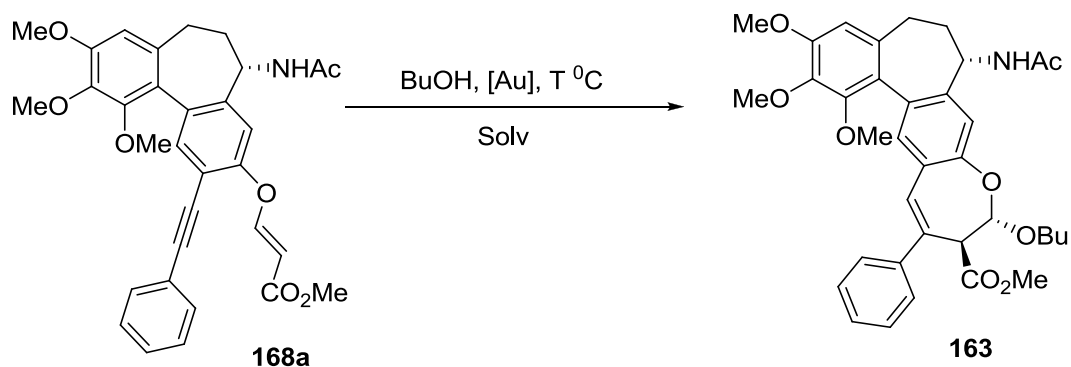


Схема 59. Получение катализаторов для реакции циклизации.

В качестве модельного субстрата для оптимизации условий проведения синтеза нами использовано соединение **168a** (таблица 10). Реакции проводили в 1,2-дихлорэтано, ТГФ, толуоле или дихлорметане с использованием 2 или 1.5 эквивалентов бутилового спирта, 5 мол.% катализаторов при температуре от комнатной до 70 °С.

Таблица 10. Оптимизация реакции циклизации.



№	Катализатор	Растворитель	T, °C	BuOH, эквив.	Выход, %	
1	Ph ₃ PAuNTf ₂ (0.05 экв.)	1,2-дихлорэтан	25	2	-	
2			70	2	-	
3			25	1.5	-	
4		Толуол	ТГФ	25	2	-
5				70	2	-
6				25	2	-
7				25	2	-
8	Ph ₃ PAuNTf ₂ \ (0.08 экв.)	1,2-дихлорэтан	25	2	ТОЛЬКО ПОБОЧНЫЙ ПРОДУКТ 170	
9	(C ₆ F ₅) ₃ PAuNTf ₂ (0.05 экв.)	1,2-дихлорэтан	25	2	-	
10			60	2	-	
11		ТГФ	25	2	-	
12		Толуол	70	2	-	
13		Дихлорметан	40	2	-	
14	Ph ₃ PAuSbF ₆ (0.05 экв.)	1,2-дихлорэтан	25	2	-	
15			60	1.5	-	
16		ТГФ	25	2	-	
17		Дихлорметан	40	2	-	

Установлено, что ни в одном из приведенных в таблице 10 случаев не удалось синтезировать целевое соединение: практически во всех случаях было выделено исходное соединение, а при увеличении количества используемого катализатора до 8 мол.% в течение 10-15 минут образуется бензофуран **170** с выходом 82%, образование которого показано на схеме 60. Мы можем предположить, что на первой стадии происходит координация комплекса Au^{1+} на двойную связь. Электронодефицитная кратная связь подвергается нуклеофильной атаке молекулой спирта, что приводит к элиминированию катализатора и винилового эфира [142-144]. Атака нуклеофильного кислорода фенольной группы на активированную катализатором тройную связь приводит к образованию фенилзамещенного бензофуранового производного **170** [145].

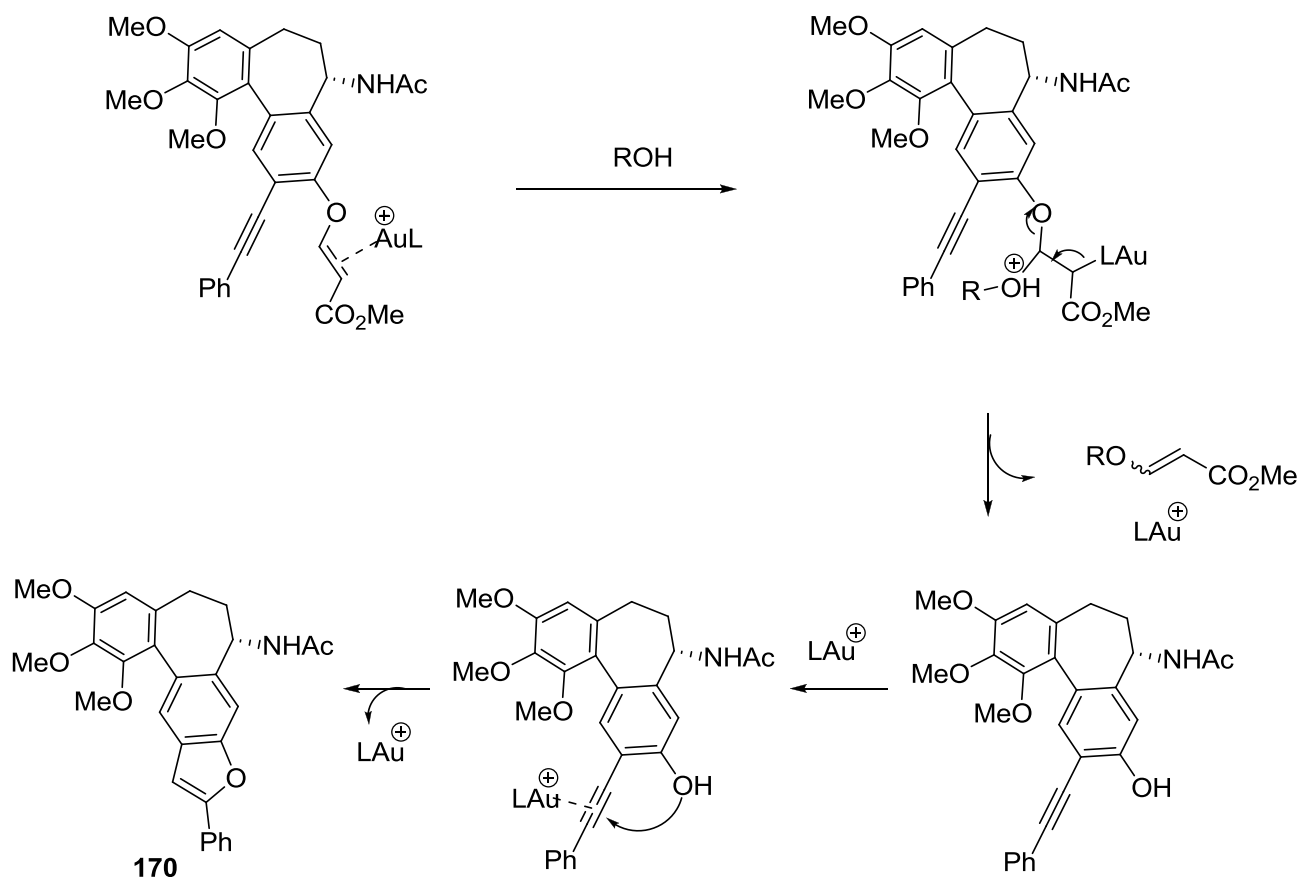


Схема 60. Предположительный механизм образования продукта **170**.

В случае проведения реакции циклизации колхициноида **168a** на комплексах золота в темноте и получения катализатора *in situ* были обнаружены следовые

количества целевого соединения (таблица 11). В случае же получения его в растворе 1,2-DCE и добавления его в реакционную смесь без предварительной очистки выходы целевых продуктов становятся существенными (25-60%).

Таблица 11. Оптимизация условий реакции циклизации соединения **168a** (во всех случаях температура 25°C).

№	Катализатор (5 мол.%)	Темнота	Растворитель	Выход, %
1	Ph ₃ PAuCl + Ag NTf ₂	Да	1,2 – DCE	42%
2	Ph ₃ PAuCl + AgSbF ₆	Нет	1,2 – DCE	25%
3	Ph ₃ PAuCl + AgSbF ₆	Да	1,2 – DCE	60%
4	(C ₆ F ₅) ₃ PAuCl + AgSbF ₆	Да	CH ₂ Cl ₂	48%
5	(C ₆ F ₅) ₃ PAuCl + AgSbF ₆	Да	1,2 – DCE	52%

Проведение реакции без доступа света существенно повышает выход реакции (видимо, за счёт повышения времени жизни катализатора), как и использование SbF₆ – аниона (его очень слабая нуклеофильность облегчает стадию активации тройной связи катионным комплексом золота LAu⁺); использование намного более акцепторного лиганда ((C₆F₅)₃P вместо Ph₃P) такого эффекта не даёт, предположительно, из-за стерической затруднённости активации тройной связи на первой стадии реакции.

Таким образом, наиболее эффективный метод получения целевых производных основан на проведении реакции при комнатной температуре в темноте с применением 2 эквивалентов спирта, 1,2-дихлорэтана в качестве растворителя, Ph₃PAuCl/AgSbF₆ в качестве каталитической системы. При использовании данного метода были получены семь новых аллоколхициноидов с хорошими – умеренными выходами (рис. 30), исходя из соединения **168**: Однако при использовании в качестве субстрата этой реакции соединений **169a-e** получить целевые продукты не удалось.

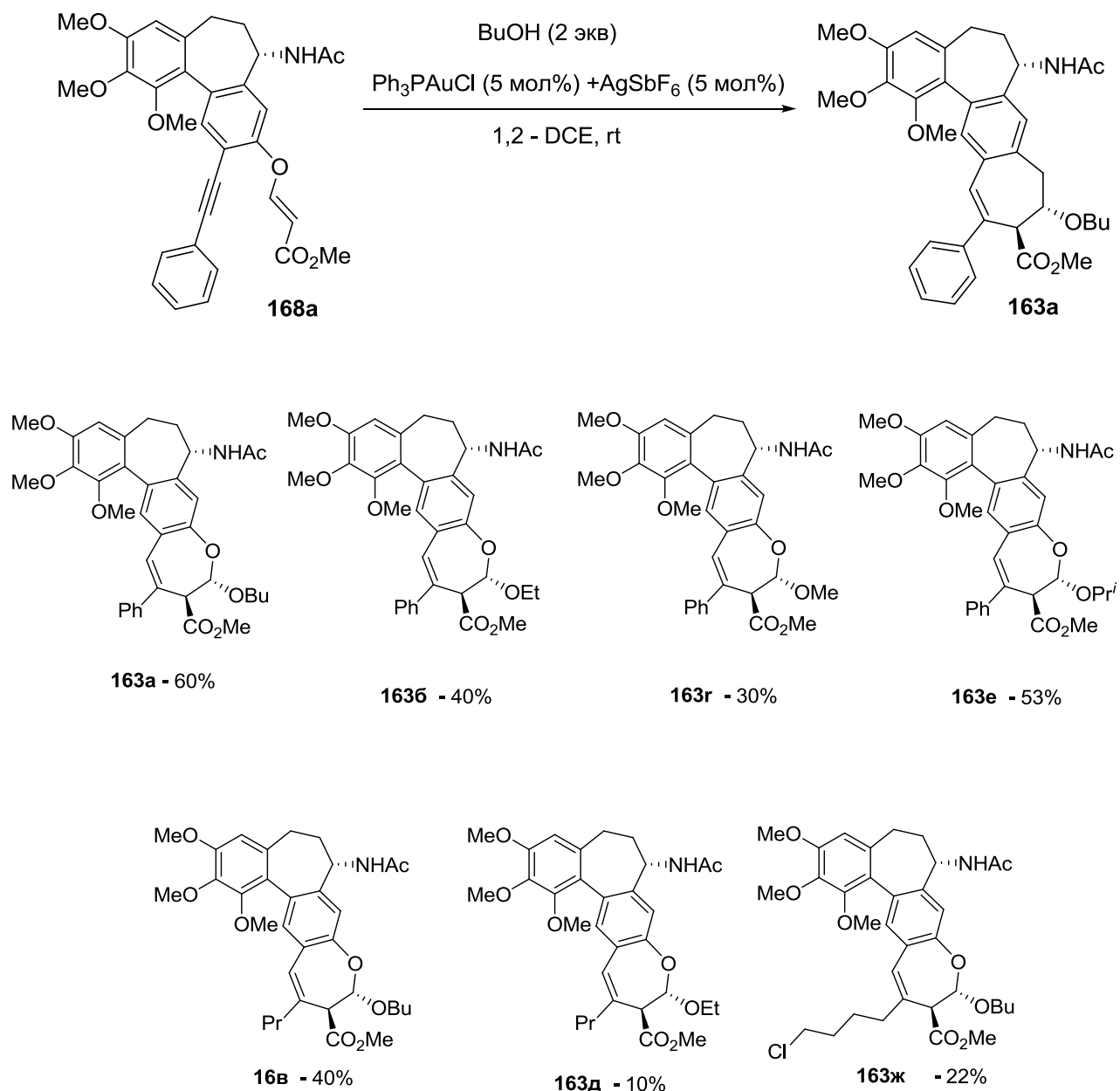


Рис. 30. Полученные целевые соединения **163**.

Цитотоксичность синтезированных соединений была изучена *in vitro* на клеточных линиях *HEK293* (клетки почек эмбрионов человека), *PANC-1* (опухолевые клетки протоков поджелудочной железы человека), *Colo357* (клетки рака поджелудочной железы человека), *HeLa* (клетки раковой опухоли шейки матки человека), *Colon26* (опухолевые клетки эпителия толстого кишечника мышей) с применением стандартного МТТ-теста [115].

Таблица 12. Цитотоксичность полученных соединений.

№	IC ₅₀ , μM				
	<i>HEK293</i>	<i>PANC-1</i>	<i>Colo357</i>	<i>HeLa</i>	<i>Colon26</i>
163а	3	3	2	2	2
163б	1	3	0.6	0.5	0.2
163в	2	3	4	3	3
163г	0.5	4	0.5	0.5	0.5
163д	0.2	0.8	10	3	3
колхицин	0.006	0.03	0.004	0.02	0.006

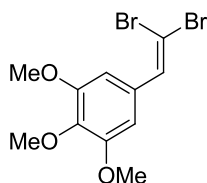
Показано, что все полученные соединения демонстрируют относительно хорошую цитотоксичность (IC₅₀ = 0.2 – 4 μM) по отношению к клеточным линиям *HEK293*, *PANC-1*, *Colo357*, *HeLa*, *Colon26*, хоть и меньшую, чем колхицин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Agilent DD2 400» в CDCl_3 и ДМСО на рабочих частотах 400 и 101 МГц соответственно и «Bruker ARX 200» на рабочих частотах 200 и 50 МГц соответственно. Химические сдвиги приведены в шкале δ относительно Me_4Si . Для проведения колоночной хроматографии использовали AlfaAesarSilicagel 60 (70-230 mesh). Коммерчески доступные реагенты («Aldrich», «AlfaAesar», «Acros») использовали без предварительной очистки. Растворители готовили к использованию с применением стандартных методик очистки. Применяли петролейный эфир с интервалом кипения 40-70°C.

1. Синтез изокомбретастинов.

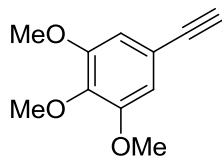
Синтез 1,1-дибром-2-(3,4,5-триметоксифенил)этилена **123**



7.47 г (22.5 ммоль) тетрабромметана растворили в 90 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона. Раствор охладили на ледяной бане, затем добавили 11.8 г (45 ммоль) трифенилфосфина. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Затем к смеси по каплям добавили раствор 3,4,5-триметоксибензальдегида **31** (3 г (15 ммоль) в 30 мл CH_2Cl_2), перемешивали в течение 2 ч при 0°C, затем оставили на ночь при комнатной температуре. Продукт выделили методом КХ на силикагеле (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:4). Было выделено 4.96 г (14.1 ммоль) продукта **123** (94%) в виде светло-коричневых кристаллов, т.пл. 49-51°C (лит. т.пл. 40°C [147]).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 7.41 (с, 1H), 6.79 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.86 (с, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 153.12, 136.72, 130.69, 105.85, 103.87, 88.93, 60.99, 56.28.

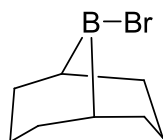
Синтез 3,4,5-триметоксифенилацетилен **122**



4.63 г (13.2 ммоль) соединения **123** растворили в 15 мл ТГФ и охладили до -78°C . В течение 45 мин к раствору по каплям добавили 20.1 мл 2.5М раствора BuLi в гексане и перемешивали в течение 1ч при -78°C . Затем к смеси при комнатной температуре добавили по каплям 30 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь 3 раза экстрагировали этилацетатом, органическую фракцию промывали насыщенным раствором NaCl, сушили безводным Na_2SO_4 , растворитель удалили при пониженном давлении. Продукт выделили методом КХ на силикагеле (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:7). Было выделено 1.84 г (9.6 ммоль) продукта **122** (73%) в виде белых кристаллов, т.пл. $53\text{-}55^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 6.73 (с, 2H), 3.85 (с, 9H), 3.03 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 153.19, 139.44, 117.16, 109.50, 83.84, 76.35, 61.09, 56.29.

Синтез 9-бромборобицикло[3.3.1]нонана **124**.

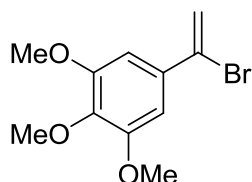


5 г (41 ммоль) 9-ББН поместили в круглодонную колбу и растворили в 100 мл CH_2Cl_2 . Реакционную колбу соединили с ловушкой для улавливания HBr, которую заполнили ацетоном и охлаждали жидким азотом. К полученному раствору по каплям добавили 3.68 г (23 ммоль) Br_2 в 20 мл пентана в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона. Продукт отогнали при пониженном давлении (15 мм рт ст) при $103\text{-}104^{\circ}\text{C}$ (лит. т.кип. = $90\text{-}92^{\circ}\text{C}$ при 10 мм рт ст. [111]). Было выделено 4.1 г (20.4 ммоль) продукта **124** (50%) в виде светло-желтой жидкости, дымящей на воздухе.

Синтез [1,2-бис(дифенилфосфино)этан]никель(II)хлорида **126**

374 мг (0.94 ммоль) 1,2-бис(дифенилфосфино)этана растворили в 20 мл *i*-PrOH, полученный раствор нагрели до 80°C и по каплям добавили к нему раствор 238 мг (1 ммоль) NiCl₂·6H₂O в 15 мл смеси *i*-PrOH/MeOH 2:1. Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 80°C, оставили на 40 мин охлаждаться. Затем смесь отфильтровали на фильтре Шотта и промыли 2 раза метилтретбутиловым эфиром. Полученные кристаллы высушили в вакууме. Было выделено 354 мг (0.67 ммоль) продукта **126** (71%) в виде светло-коричневых кристаллов с т.пл. 261-263°C (лит. т.пл. = 263-265°C [112]).

Синтез 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1-бромэтилена **121**



Метод 1. 414 мг (2.06 ммоль) В-Br-9-ББН растворили в 4 мл CH₂Cl₂ в атмосфере аргона, охладили до -10°C, по каплям добавили раствор алкина **122** в 2 мл CH₂Cl₂ и оставили на ночь. К реакционной смеси по каплям добавили 1 мл уксусной кислоты, 10 мл 2.5 М раствора NaOH, затем 2 мл H₂O₂. Промыли смесь в делительной воронке водой и насыщенным раствором соды. Смесь 3 раза экстрагировали этилацетатом, органическую фракцию промыли насыщенным раствором NaCl, затем сушили над безводным Na₂SO₄, растворители удалили при пониженном давлении. Продукт выделили методом КХ на силикагеле (элюент EtOAc – петролейный эфир, 1:7). Было выделено 43 мг (0.157 ммоль) продукта **121** (12%) в виде желтого масла.

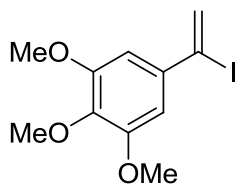
Найдено, %: С 48.57; Н 4.58. Вычислено, %: С 48.37; Н 4.80, C₁₁H₁₃BrO₃.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): δ 6.80 (s, 2H), 6.04 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 5.73 (d, *J* = 1.9 Гц, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.85 (s, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): δ 153.07, 138.47, 134.62, 123.04, 107.31, 103.73, 60.87, 56.11.

Метод 2. 13 мг (0.025 ммоль) $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ растворили в 2 мл ТГФ в атмосфере аргона и медленно добавили к раствору 1 мл 1 М раствора ДИБАЛ-Н в толуоле при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C и медленно добавили раствор 96 мг (0.5 ммоль) алкина **122** в 1 мл ТГФ, оставили перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь снова охладили до 0°C , по каплям добавили раствор 223 мг (1.25 ммоль) N-бромсукцинимиды в 3 мл ТГФ и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выливали в насыщенный раствор сегнетовой соли, экстрагировали диэтиловым эфиром 3 раза, органическую фракцию промыли насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 , растворители удалили при пониженном давлении. Продукт выделили методом КХ на силикагеле (элюент ацетон – петролейный эфир, 1:10). Было выделено 48 мг (0.177 ммоль) продукта **121** (49%) в виде жёлтого масла.

Метод 3. 13.2 мг (0.025 ммоль) $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ растворили в 2 мл ТГФ в атмосфере аргона и медленно добавили к раствору 1 мл 1 М раствора ДИБАЛ-Н в толуоле при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C и добавили раствор 96 мг (0.5 ммоль) алкина **122** в 1 мл ТГФ, оставили перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь снова охладили до 0°C , по каплям добавили 200 мг (1.25 ммоль) Br_2 в 3 мл ТГФ и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь вылили в насыщенный раствор сегнетовой соли, экстрагировали диэтиловым эфиром 3 раза, органическую фракцию промыли насыщенным раствором NaCl , сушили над безводным Na_2SO_4 , растворители удалили при пониженном давлении. Продукт выделили методом КХ на силикагеле (элюент ацетон – петролейный эфир, 1:10). Было выделено 61 мг (0.22 ммоль) продукта **121** (61%) в виде жёлтого масла.

Синтез 1-(3,4,5-триметоксифенил)-1-йодэтилена **127**



42.2 мг (0.08 ммоль) $\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ растворили в 8 мл ТГФ в атмосфере аргона и медленно добавили к раствору 7.5 мл 1 М раствора ДИБАЛ-Н в толуоле при комнатной температуре. Смесь охладил до 0°C и медленно добавили раствор 800 мг (4.17 ммоль) алкина **122** в 8 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь охладил до -78°C , по каплям добавили раствор 3.18 г (12.51 ммоль) I_2 в 8 мл ТГФ и оставили перемешиваться в течение 1.5 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охладил до -30°C , добавили 40 мл насыщенного раствора сегнетовой соли и перемешивали в течение 10 мин при -30°C , затем в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь 3 раза экстрагировали метилтретбутиловым эфиром, органическую фракцию промыли насыщенным раствором NaHSO_3 и насыщенным раствором NaCl , затем сушили над безводным Na_2SO_4 , растворители удаляли при пониженном давлении. Продукт выделили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир - ацетон, 10:1). Было выделено 970 мг (3.03 ммоль) продукта **127** (73%) в виде светло-жёлтого масла.

Найдено, %: С 41.41; Н 4.17. Вычислено, %: С 41.27; Н 4.09, $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IO}_3$.

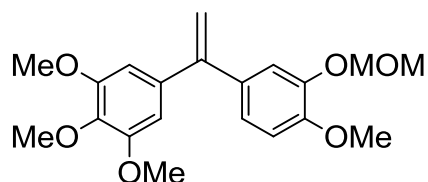
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 6.73 (с, 2H), 6.40 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 6.04 (д, $J = 1.7$ Гц, 1H), 3.88 (с, 6H), 3.85 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): δ 152.67, 138.77, 137.62, 127.04, 107.31, 105.73, 61.07, 56.34.

Синтез изокомбретастатинов (общая методика):

В сухом шленке с магнитной мешалкой, заполненном аргоном, готовили раствор соединения **127** (48 мг, 0.15 ммоль) в 1.5 мл сухого ТГФ. При -20°C к нему медленно прибавили раствор $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (0.17 мл 0.97 М раствор в ТГФ, 0.165 ммоль), реакционную смесь перемешивали при этой же температуре 20 мин.

Затем к ней добавили раствор $ZnCl_2$ (0.15 мл 1 М раствора в ТГФ, 0.15 ммоль) и реакционную смесь нагрели до комнатной температуры. Арилгалогенид (0.15 ммоль) поместили в круглодонную колбу под аргоном, к нему прибавили раствор $Pd(OAc)_2$ (1.35 мг, 0.006 ммоль) и *S*-Phos (3.7 мг, 0.009 ммоль) в 1 мл ТГФ; затем к полученному раствору по каплям добавили раствор цинкорганического реагента (0.15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 часов, гидролизовали насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промыли насыщенным раствором $NaCl$, отгоняли растворитель при пониженном давлении.

1-(4'-метилокси-3'-метилоксиметилоксифенил)-1-(3'',4'',5''-триметилоксифенил)этилен 132a-OMOM

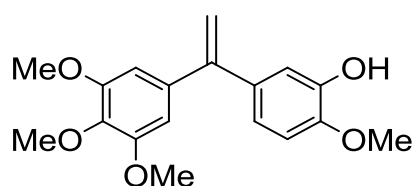


Продукт **132a-OMOM** был очищен методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/ $EtOAc$, 5:1) и выделен в виде коричневого масла (81%).

Найдено, %: С 66.23; Н 6.52. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.71, $C_{20}H_{24}O_6$.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 7.18 (д, $J = 2.0$ Гц, 1H), 6.98 (дд, $J = 8.4, 2.0$ Гц, 1H), 6.86 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 6.56 (с, 2H), 5.38 (с, 1H), 5.34 (с, 1H), 5.21 (с, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 3.50 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 153.00, 152.92, 149.88, 149.45, 145.97, 137.30, 134.12, 122.85, 116.87, 112.96, 111.34, 105.74, 95.68, 61.02, 56.36, 56.22, 56.02.

1-(3'-гидрокси-4'-метилоксифенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132a

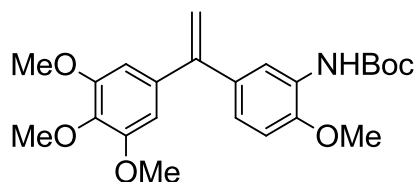


Раствор HCl в EtOH (2 мл, 0.5M) прибавили к раствору **132a-ОМОМ** (18 мг, 0.05 ммоль) в 1 мл EtOAc при комнатной температуре. Реакционная смесь перемешивалась 3 часа, затем её гидролизовали насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали Et₂O. Органическую фазу сушили при пониженном давлении, Продукт **132a** выделили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 3:1) в виде жёлтого масла (15 мг, 0.049 ммоль, 97%).

Найдено, %: С 68.46; Н 6.23. Вычислено, %: С 68.34; Н 6.37, C₁₈H₂₀O₅.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 6.97 (д, *J* = 2.0 Гц, 1H), 6.85 (дд, *J* = 8.3, 2.0 Гц, 1H), 6.81 (д, *J* = 8.3 Гц, 1H), 6.55 (с, 2H), 5.38 (д, *J* = 1.1 Гц, 1H), 5.31 (д, *J* = 1.1 Гц, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.82 (с, 6H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 152.95, 149.68, 146.55, 145.33, 137.87, 137.57, 134.84, 120.32, 114.60, 113.00, 110.28, 105.87, 61.06, 56.28, 56.12.

1-[3'-(*N*-трет-бутоксикарбониламино)-4'-метоксифенил]-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 1326-NHBoc

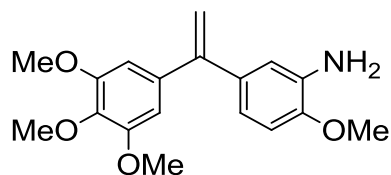


Продукт **1326-NHBoc** был очищен методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 9:1, затем 1:1) и выделен в виде бледно-жёлтого масла (76%).

Найдено, %: С 66.70; Н 7.19; N 3.49. Вычислено, %: С 66.49; Н 7.04; N 3.37, C₂₃H₂₉NO₆.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 8.18 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 6.87 (дд, *J* = 8.4, 2.0 Гц, 1H), 6.79 (с, 1H), 6.57 (с, 2H), 5.42 (д, *J* = 0.9 Гц, 1H), 5.33 (д, *J* = 0.9 Гц, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 1.50 (с, 9H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 52.89, 152.84, 149.71, 147.49, 137.80, 137.64, 134.31, 127.94, 122.71, 118.10, 113.29, 109.45, 105.86, 80.51, 61.00, 56.24, 55.85, 28.47.

1-(3'-амино-4'-метоксифенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132б

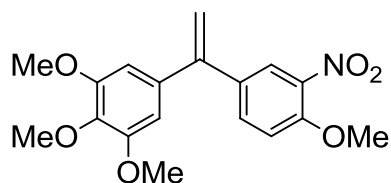


Раствор HCl в EtOH (3 мл, 3M) прибавили к раствору **132б-NHВос** (20 мг, 0.048 ммоль) в 2 мл EtOAc при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 20 часов, затем нейтрализовали раствором 3M NaOH и экстрагировали EtOAc. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт **132б** очистили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 3:1) и выделили в виде коричневой пены (14 мг, 0.044 ммоль, 93%).

Найдено, %: С 68.69; Н 6.59; N 4.32. Вычислено, %: С 68.55; Н 6.71; N 4.44, C₁₈H₂₁NO₄.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 6.78 – 6.69 (м, 3H), 6.56 (с, 2H), 5.34 (д, J = 0.5 Гц, 1H), 5.27 (д, J = 0.5 Гц, 1H), 3.87 (с, 6H), 3.82 (с, 6H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 152.90, 150.09, 147.40, 137.88, 137.79, 135.78, 134.30, 118.82, 115.08, 112.47, 110.02, 105.87, 61.06, 56.29, 55.68.

1-(4'-метокси-3'-нитрофенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132в

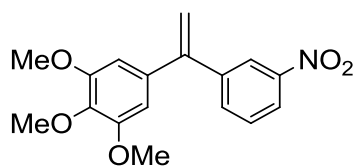


После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 4:1) продукт **132в** был выделен в виде жёлтых кристаллов (81%), т.пл. 103-105°C.

Найдено, %: С 62.20; Н 5.65; N 4.16. Вычислено, %: С 62.60; Н 5.55; N 4.06, C₁₈H₁₉NO₆.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 7.86 (д, J = 2.3 Гц, 1H), 7.51 (дд, J = 8.7, 2.3 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 8.7 Гц, 1H), 6.50 (с, 2H), 5.43 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.82 (с, 6H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 153.22, 152.56, 149.81, 147.71, 139.62, 138.32, 136.23, 134.00, 133.80, 125.22, 114.72, 113.30, 105.65, 61.04, 56.74, 56.30.

1-(3'-нитрофенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132г

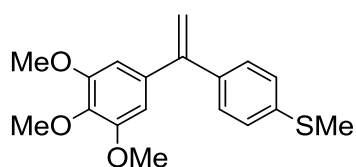


После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 6:1) продукт **132г** был выделен в виде жёлтых кристаллов (66%), т.пл. 69-70°C.

Найдено, %: С 65.02; Н 5.58; N 4.32. Вычислено, %: С 64.75; Н 5.43; N 4.44, C₁₇H₁₇NO₅.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 8.25 (с, 1H), 8.18 (дд, J = 8.2, 1.2 Гц, 1H), 7.67 (д, J = 7.8 Гц, 1H), 7.57 – 7.46 (м, 1H), 6.49 (с, 2H), 5.56 (с, 1H), 5.54 (с, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.81 (с, 6H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 153.29, 148.47, 148.25, 143.19, 138.42, 135.99, 134.35, 129.27, 123.09, 122.85, 116.30, 105.65, 61.06, 56.32.

1-(4'-метилтиофенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132д

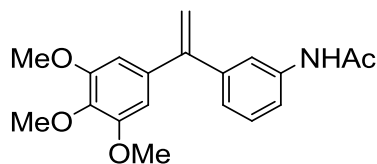


После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 10:1) продукт **132д** был выделен в виде коричневого масла (84%).

Найдено, %: С 68.45; Н 6.29. Вычислено, %: С 68.33; Н 6.37, C₁₈H₂₀O₃S.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 7.29 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.21 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 6.54 (с, 2H), 5.42 (с, 1H), 5.38 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 2.50 (с, 3H). Спектр ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 153.00, 149.57, 138.30, 138.01, 137.92, 137.23, 128.75, 126.11, 113.59, 105.72, 61.03, 56.25, 15.74.

1-(3'- N-ацетиламинофенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132е

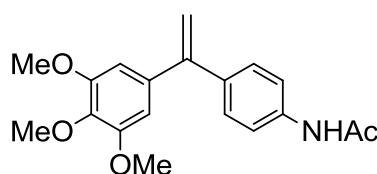


Синтез проводится аналогично общей методике с использованием 3-N-ацетиламинофенилбромида (16 мг, 0.075 ммоль), раствора Pd(OAc)₂ (1.3 мг, 0.006 ммоль) и S-Phos (4 мг, 0.009 ммоль) в 1 мл ТГФ и двойного избытка раствора цинкорганического реагента (0.15 ммоль). После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc, 1:1) продукт **132е** был выделен в виде коричневой пены (19%).

Найдено, %: С 69.60; Н 6.59; N 4.34. Вычислено, %: С 69.71; Н 6.47; N 4.28, C₁₉H₂₁NO₄.

Спектр ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 7.63 (д, J = 8.0 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (м, 1H), 7.11 (д, J = 7.7 Гц, 1H), 6.53 (с, 2H), 5.44 (с, 1H), 5.42 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 2.16 (с, 3H). Спектр ¹³C ЯМР (101 Гц, CDCl₃ δ, м.д.): 168.44, 153.05, 149.68, 142.22, 138.00, 137.88, 137.13, 129.04, 124.46, 119.80, 119.77, 114.54, 105.80, 61.06, 56.32, 24.76

1-(4'- N-ацетиламинофенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен 132ж

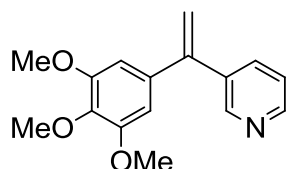


Синтез проводится аналогично общей методике с использованием 4-N-ацетиламинофенилбромида (16 мг, 0.075 ммоль), раствора Pd(OAc)₂ (1.3 мг, 0.006 ммоль) и S-Phos (4 мг, 0.009 ммоль) в 1 мл ТГФ и двойного избытка раствора цинкорганического реагента (0.15 ммоль). После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/EtOAc 1:1) продукт **132ж** был выделен в виде коричневой пены (26%).

Найдено, %: С 69.60; Н 6.36; N 4.35. Вычислено, %: С 69.71; Н 6.47; N 4.28, C₁₉H₂₁NO₄.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 7.48 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 7.33 (д, $J = 8.5$ Гц, 2H), 6.54 (с, 2H), 5.41 (с, 1H), 5.37 (с, 1H), 3.88 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 2.19 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 168.36, 153.04, 149.54, 137.97, 137.66, 137.33, 132.11, 129.05, 119.59, 113.61, 105.78, 61.07, 56.29, 24.82.

1-(3'-пиридил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен **132з**

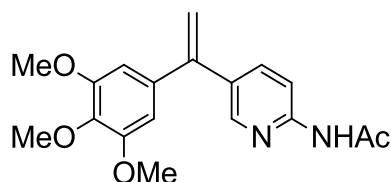


После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/ EtOAc , 3:1) продукт **132з** был выделен в виде коричневого масла (63%).

Найдено, %: С 70.70; Н 6.41; N 5.23. Вычислено, %: С 70.83; Н 6.32; N 5.16, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3$.

Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 8.64 (д, $J = 1.9$ Гц, 1H), 8.56 (дд, $J = 4.7, 1.3$ Гц, 1H), 7.63 (дт, $J = 7.9, 1.9$ Гц, 1H), 7.27 (дд, $J = 7.9, 4.7$ Гц, 1H), 6.50 (с, 2H), 5.52 (с, 1H), 5.47 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.80 (с, 6H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 153.21, 149.32, 149.14, 147.05, 138.31, 137.03, 136.22, 135.68, 123.16, 115.53, 105.55, 61.04, 56.28.

1-(4'-N-ацетиламино-3'-пиридил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен **132и**

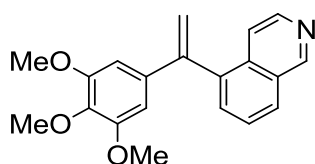


Синтез проводится аналогично общей методике с использованием 4'-N-ацетиламино-3'-пиридилбромида (16 мг, 0.075 ммоль), раствора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1.35 мг, 0.006 ммоль) и *S*-Phos (3.7 мг, 0.009 ммоль) в 1 мл ТГФ и двойного избытка раствора цинкорганического реагента (0.15 ммоль). После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/ EtOAc , 1:1) продукт **132и** был выделен в виде жёлтых кристаллов (71%), т.пл. 135-140°C.

Найдено, %: С 65.98; Н 6.23; N 8.65. Вычислено, %: С 65.84; Н 6.14; N 8.53, $C_{18}H_{20}N_2O_4$.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 8.38 (с, 1H), 8.27 (д, $J = 2.2$ Гц, 1H), 8.18 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.68 (дд, $J = 8.6, 2.2$ Гц, 1H), 6.51 (с, 2H), 5.45 (с, 1H), 5.43 (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.81 (с, 6H), 2.22 (с, 3H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 168.82, 153.23, 151.01, 147.15, 146.60, 138.31, 138.26, 136.33, 133.24, 114.60, 113.35, 105.53, 61.07, 56.30, 24.86.

1-(5'-изохинолинил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен **132к**

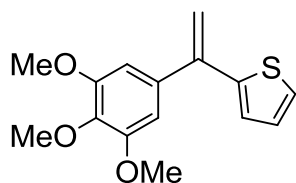


После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/ $EtOAc$, 2:1) продукт **132к** был выделен в виде жёлтых кристаллов (60%), т.пл. 91-93°C.

Найдено, %: С 74.92; Н 6.09; N 4.45. Вычислено, %: С 74.75; Н 5.96; N 4.36, $C_{20}H_{19}NO_3$.

Спектр 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): δ 9.27 (с, 1H), 8.41 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 7.97 (дд, $J = 7.6, 0.9$ Гц, 1H), 7.67 – 7.60 (м, 2H), 7.56 (д, $J = 6.0$ Гц, 1H), 6.48 (с, 2H), 5.92 (д, $J = 0.6$ Гц, 1H), 5.36 (д, $J = 0.6$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.71 (с, 6H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 153.31, 152.92, 147.07, 143.31, 138.79, 138.39, 136.57, 134.66, 131.41, 128.92, 127.78, 126.93, 119.02, 116.93, 104.40, 61.04, 56.24

1-(2'-тиофенил)-1-(3'',4'',5''-триметоксифенил)этилен **132л**



После очистки методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/ $EtOAc$, 4:1) продукт **132л** был выделен в виде коричневого масла (58%).

Найдено, %: С 65.30; Н 5.73. Вычислено, %: С 65.19; Н 5.84, $C_{15}H_{16}O_3S$.

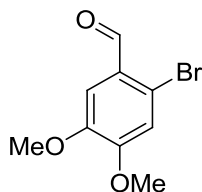
Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): δ 7.25 (дд, $J = 4.8, 1.3$ Гц, 1H), 7.01 – 6.95 (м, 2H), 6.67 (с, 2H), 5.56 (с, 1H), 5.23 (с, 1H), 3.89 (с, 3H), 3.85 (с, 6H). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 153.41, 152.99, 144.71, 143.43, 136.75, 127.43, 126.61, 125.32, 113.28, 105.75, 61.03, 56.28.

2. Синтез триазольных производных колхицина.

Синтез 2-бромзамещённых бензальдегидов (общая методика):

К раствору бензальдегида в уксусной кислоте добавили 3 эквивалента ацетата натрия, а затем по каплям – бром. Реакционную смесь перемешивали при 40°C до полного исчезновения в ТСХ пятна исходного бензальдегида и появления пятна бромпроизводного. Затем к реакционной смеси добавили метил-*трет*-бутиловый эфир, 2М раствор NaOH до нейтральной среды и воду. Органический слой отделили. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . Легколетучие продукты удалили при пониженном давлении. После перекристаллизации оставшейся смеси из системы хлороформ-петролейный эфир выделили продукт.

2-бром-4,5-диметоксибензальдегид **141**

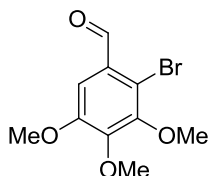


Использовали 2.5 г (14.9 ммоль) 3,4-диметоксибензальдегида, 36 мл AcOH , 3.6 г (44.0 ммоль) ацетата натрия, 2.5 мл (48.6 ммоль) брома. Реакционную смесь перемешивали 30 ч при 40°C . Затем к ней добавили 200 мл МТБЭ, 2М раствор NaOH до нейтральной среды и 100 мл воды. Органический слой отделили. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . Легколетучие продукты удалили при пониженном давлении. После перекристаллизации оставшейся смеси выделили 2.8 г (77 %) продукта **141** в виде желтоватых кристаллов (т.пл.= 145°C ; лит. т.пл.= $149-151^\circ\text{C}$ [148]).

Найдено, %: С 44.23; Н 3.79. Вычислено, %: С 44.11; Н 3.70, $C_9H_9BrO_3$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 10.17 (с, 1H), 7.39 (с, 1H), 7.04 (с, 1H), 3.95 (с, 3H), 3.90 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 190.89, 154.62, 149.00, 120.51, 115.57, 110.56, 56.63, 56.28.

2-бром-3,4,5-триметоксибензальдегид **160**



Использовали 7 г (0.035 моль) 3,4,5-триметоксибензальдегида, 108 мл $AcOH$, 14.3 г (0.105 моль) ацетата натрия, 1.8 мл (0.045 моль) брома. Реакционную смесь перемешивали 6 ч при $40^\circ C$. Затем к реакционной смеси добавили 300 мл МТБЭ, 2М раствор $NaOH$ до нейтральной среды и 100 мл воды. Органический слой отделили. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 . Легколетучие продукты удалили при пониженном давлении. После перекристаллизации оставшейся смеси выделили 6.1 г (63 %) продукта **160** в виде желтоватых кристаллов (т.пл.= $70^\circ C$ лит.т.пл.= $71^\circ C$ [149]).

Найдено, %: С 43.79; Н 4.12. Вычислено, %: С 43.66; Н 4.03, $C_{10}H_{11}BrO_4$.

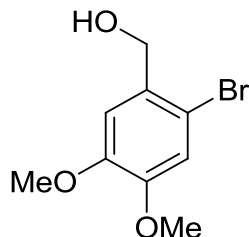
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 10.28 (с, 1H), 7.30 (с, 1H), 3.97 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 3.90 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 191.17, 153.15, 150.91, 148.84, 128.93, 115.74, 107.60, 61.39, 61.32, 56.37.

Синтез 2-бромбензиловых спиртов (общая методика):

Бензальдегид растворили в ТГФ, к полученному раствору добавили метанол и 0.5 эквивалента $NaBH_4$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, разбавили водой, органический растворитель удалили при пониженном давлении. Оставшийся водный слой экстрагировали эфиром, сушили над безводным Na_2SO_4 . Легколетучие продукты удалили при пониженном

давлении. Твердый остаток перекристаллизовали из смеси хлороформ-петролейный эфир.

2-бром-4,5-диметоксибензиловый спирт **142**

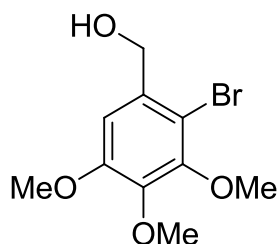


Использовали 0.53 г (1.5 ммоль) бензальдегида **1416**, 0.03 г (0.76 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 25 минут. При перекристаллизации продукт **142** выделили в виде белых кристаллов, выход 97 %, т.пл.=143°C; лит.т.пл. 141°C [133]).

Найдено, %: С 43.92; Н 4.58. Вычислено, %: С 43.75; Н 4.49, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{BrO}_3$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.91 (с, 1H), 6.90 (с, 1H), 4.55 (с, 2H), 3.77 (с, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 149.0, 148.6, 131.8, 115.4, 112.5, 111.9, 64.9, 56.2, 56.1.

2-бром-3,4,5-триметоксибензиловый спирт **161**

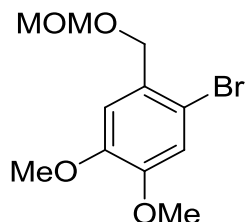


Использовали 7 г (25.4 ммоль) бензальдегида **160**, 0.35 г (12.9 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 10 минут. При перекристаллизации продукт **161** выделили в виде белых кристаллов, выход 83%, т.пл.=55°C; лит. т.пл. 55°C [149]).

Найдено, %: С 43.45; Н 4.82. Вычислено, %: С 43.34; Н 4.73, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{BrO}_4$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.89 (с, 1H), 4.70 (д, $J = 5.6$ Гц, 2H), 3.90 (с, 3H), 3.87 (с, 6H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 153.07, 150.97, 142.53, 135.47, 108.48, 107.81, 65.29, 61.26, 61.17, 56.31.

Синтез 2-бром-4,5-диметокси-1-(метоксиметоксиметил)бензола **143**

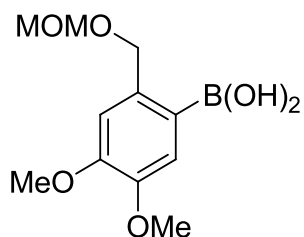


К 530 мг (1.43 ммоль) производного **143** в 15 мл безводного ТГФ при 0°C в атмосфере аргона прибавили 40 мг (1.58 ммоль) NaN . Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем к ней добавили по каплям 120 мг (1.43 ммоль) хлорметоксиметана в 5 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, затем 2 ч при 60°C и оставили на ночь при комнатной температуре. ТГФ удалили при пониженном давлении. Получившуюся вязкую массу растворили в 30 мл CH_2Cl_2 и промыли водой (3×7 мл). Продукт **143** выделили с применением КХ на силикагеле (EtOAc – петролейный эфир, 1:4) с выходом 63 % в виде вязкого светло-коричневого масла.

Найдено, %: С 45.51; Н 5.29. Вычислено, %: С 45.38; Н 5.19, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$.

Спектр ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.40 (3H, с); 3.83 (3H, с); 3.85 (3H, с); 4.57 (2H, с), 4.71 (2H, с); 6.96 (1H, с); 6.97 (1H, с). Спектр ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.5, 56.0, 56.2, 68.7, 96.0, 112.3, 113.2, 115.4, 129.2, 148.4, 149.0.

Синтез 4,5-диметокси-2-метоксиметоксиметилфенилборной кислоты **144**



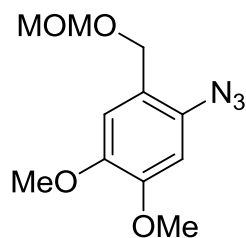
К 0.38 г (0.93 ммоль) соединения **143** в 5 мл безводного ТГФ в атмосфере аргона при -78°C прибавили по каплям 0.6 мл 1.6 Н раствора *n*-бутиллития в

гексане. Реакционную смесь выдержали 15 мин при -78°C , затем к ней по каплям прибавили 0.23 мл (0.98 ммоль) триизопропилбората. Реакционную смесь выдержали при -78°C в течение 1.5 ч, затем температуру медленно подняли до комнатной и оставили перемешиваться на ночь. К полученной смеси по каплям добавили 3 мл воды и легколетучие продукты удалили при пониженном давлении. Остаток растворили в 30 мл этилацетата и 10 мл воды. Смесь интенсивно встряхивали в делительной воронке 10 мин. Органический слой отделили и промыли водой (2×10). Водный слой экстрагировали этилацетатом. Все органические экстракты собрали. Легколетучие продукты удалили при пониженном давлении. Оставшуюся вязкую массу растворили в хлороформе, сушили над безводным Na_2SO_4 . Легколетучие продукты удалили при пониженном давлении. Твердый остаток перекристаллизовали из смеси хлороформ-петролейный эфир. Продукт **143** был получен в количестве 136 мг (55%) в виде бесцветных кристаллов, т. пл. 125°C , лит. т.пл. 126°C [133]).

Найдено, %: С 51.79; Н 6.78. Вычислено, %: С 51.60; Н 6.69, $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BO}_6$.

Спектр ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.41 (3H, с); 3.91 (3H, с); 3.93 (3H, с); 4.66 (2H, с); 4.68 (2H, с); 6.59 (2H, с); 6.81 (1H, с); 7.41 (1H, с). Спектр ^{13}C ЯМР (50 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 55.7, 55.8, 55.9, 69.8, 94.0, 113.9, 118.3, 134.0, 148.3, 150.2.

Синтез 4,5-диметокси-2-(метоксиметоксиметил)фенилазида **145**



Смесь 0.2 г (0.78 ммоль) соединения **144**, 0.346 г (0.78 ммоль) тетраацетата свинца и 0.025 г (0.078 ммоль) ацетата ртути растворили в безводном хлороформе в атмосфере аргона, и грели при 40°C в течение 2 часов. Затем охладили до комнатной температуры и оставляли на 12 часов. Хлороформ удаляли при пониженном давлении. После этого внесли 0.153 г (2.3 ммоль) азида натрия и 3 мл ДМСО, перемешивали при комнатной температуре 10 часов. Смесь разбавили

водой (50 мл) и экстрагировали хлороформом, затем удалили его при пониженном давлении. Продукт был выделен методом КХ на силикагеле (элюент: этилацетат/петролейный эфир – 1/4): выделено 170 мг (89%) продукта **145** в виде желтого масла. ИК (KBr): 2104 cm^{-1} (N_3).

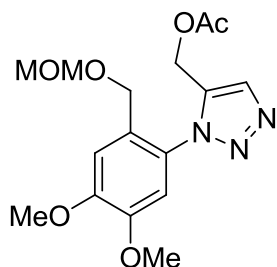
Найдено, %: С 52.23; Н 6.01; N 16.70. Вычислено, %: С 52.17; Н 5.97; N 16.59, $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$.

Спектр ^1H ЯМР (200 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 3.40 (с, 3H); 3.87 (с, 3H); 3.89 (с, 3H); 4.49 (с, 2H); 4.68 (с, 2H); 6.64 (с, 1H); 6.89 (s, 1 H). Спектр ^{13}C (50 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 55.3, 56.0, 56.1, 64.3, 95.4, 101.8, 113.0, 120.9, 130.2, 146.3, 149.5.

Синтез триазольных производных 144а-г (общая методика).

В двугорлой колбе растворили 0.06 экв. $\text{Ru}[\text{Cr}^*(\text{COD})\text{Cl}]$ в 2 мл толуола в атмосфере аргона. Затем в эту колбу добавили 3 мл раствора смеси азида **145** (3 экв) с алкином **136** (1.5 экв) в толуоле. Реакционную смесь грели при 90°C 8-10 часов. За ходом реакции следили при помощи ТСХ. Растворитель удалили при пониженном давлении, остаток очищали с применением КХ на силикагеле (элюент – петролейный эфир: этилацетат 3:2). В реакции выделили смеси триазолов **149** и **150** в соотношении 10:1.

1-(4',5'-Диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-5-ацетилоксиметил-1,2,3-триазол **149а**.

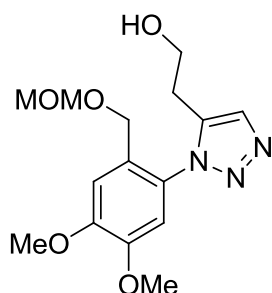


Использовали 93 мг (0.329 ммоль) азида **145**, 2.5 мг (0.00658 ммоль) $\text{Ru}[\text{Cr}^*(\text{COD})\text{Cl}]$, 16 мг (0.1645 ммоль) алкина **136а**. Выход **149а** составил 56 мг (65%), желтое масло.

Найдено, %: С 54.60; Н 6.13;. Вычислено, %: С 54.70; Н 6.02; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$.

Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 2.00 (с, 3H), 3.23 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 4.19 (с, 2H), 4.48 (с, 2H), 4.99 (с, 2H), 6.80 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 7.82 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (50 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 20.5, 54.0, 55.3, 56.1, 56.2, 64.6, 95.9, 110.4, 111.8, 126.2, 128.1, 133.9, 134.2, 148.6, 150.5, 169.9.

1-(4',5'-диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-5-(2''-гидроксиэтил)-1,2,3-триазол 149б.

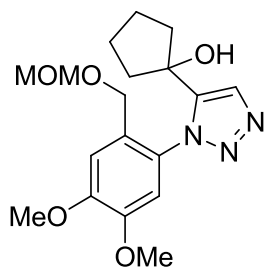


Использовали 104 мг (0.367 ммоль) азида **145**, 3 мг (0.0073 ммоль) $\text{Ru}[\text{Cr}^*(\text{COD})\text{Cl}]$, 13 мг (0.183 ммоль) алкина **136б**. Выход соединения **149б** составил 75 мг (57%), желтое масло.

Найдено, %: С 55.93; Н 6.75; N 12.84. Вычислено, %: С 55.72; Н 6.55; N 12.96; $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$.

Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 1.83 (т, 2H, J 4.1 Гц), 2.77 (т, 2H, J 4.1 Гц), 3.23 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.22 (с, 2H), 4.47 (с, 2H), 6.82 (с, 1H), 7.05 (с, 1H), 7.64 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (50 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 26.8, 55.4, 56.1, 56.2, 60.2, 64.9, 95.9, 110.5, 112.0, 127.0, 127.8, 132.4, 136.9, 148.8, 150.2.

1-(4',5'-диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-5-(1''-гидроксициклопент-1-ил)-1,2,3-триазол 149г



Использовали 104 мг (0.367 ммоль) азида **145**, 3 мг (0.0073 ммоль) $Ru[Cr^*(COD)Cl]$, 13 мг (0.183 ммоль) алкина **136г**. Выделено 82 мг, 54% производного **149г** в виде желтого масла.

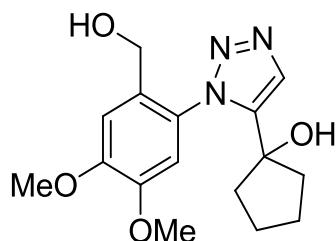
Найдено, %: С 59.65; Н 6.80; N 11.90;. Вычислено, %: С 59.49; Н 6.93; N 11.56; $C_{18}H_{25}N_3O_5$.

Спектр 1H ЯМР (200.13 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 1.64-1.75 (м, 2H), 1.79-1.89 (м, 6H), 3.23 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 4.19 (уш.с, 2H), 4.49 (с, 2H), 6.86 (с, 1H), 6.99 (с, 1H), 7.61 (с, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР ^{13}C (50 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.)

Общая методика синтеза производных **152б** и **152г**

Исходное соединение **149** растворили в ацетоне, добавили к нему 5-6 капель концентрированной соляной кислоты. Смесь перемешивали при 40°C в течение 2-3 ч. За ходом реакции следили по ТСХ, отгоняли растворитель, экстрагировали хлороформом, промывали раствором бикарбоната натрия, выделили продукт методом КХ на силикагеле (элюент - этилацетат)

1-(4',5'-диметокси-2'-гидроксиметилфенил)-5-(1''-гидроксициклопент-1-ил)-1,2,3-триазол **152г**

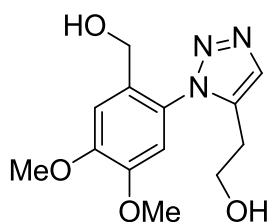


Использовали 82 мг соединения **149г**. Выделено 17 мг, 24% производного **152г** в виде желтого масла.

Найдено, %: С 60.29; Н 6.72. Вычислено, %: С 60.17; Н 6.63, $C_{16}H_{21}N_3O_4$.

Спектр 1H ЯМР (200 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 1.58-1.74 (м, 2H), 2.01-2.08 (м, 2H), 2.50-2.62 (м, 2H), 2.72-2.82 (м, 2H), 3.33 (уш. с, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.97 (с, 3H), 4.38 (с, 2H), 6.42 (с, 1H), 6.86 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 7.77 (с, 1H). Спектр ^{13}C ЯМР (50 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 23.1, 33.2, 33.3, 56.2, 56.3, 57.4, 61.6, 107.9, 113.2, 113.5, 120.9, 121.9, 129.1, 149.5, 148.9.

1-(4',5'-Диметокси-2'-гидроксиметилфенил)-5-(2''-гидроксиэтил)-1,2,3-триазол 1526.



Использовали 75 мг соединения **1496**. Выделено 12 мг, 17% производного **1526** в виде желтого вязкого масла.

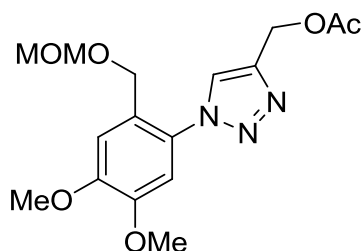
Найдено, %: С 56.03; Н 6.20. Вычислено, %: С 55.91; Н 6.14, C₁₃H₁₇N₃O₄.

Спектр ¹Н ЯМР (200 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 2.81 (т, J = 5.6 Гц), 3.78 (т, 2Н, J = 5.6 Гц), 3.85 (с, 3Н), 3.96 (с, 3Н), 4.22 (с, 2Н), 6.77 (с, 1Н), 7.09 (с, 1Н), 7.66 (с, 1Н). Спектр ¹³С ЯМР (50 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 26.4, 29.7, 56.2, 56.3, 60.3, 60.5, 110.0, 112.5, 126.5, 131.0, 148.8, 150.4, 152.8.

Синтез триазольных производных 150а-г (общая методика).

В колбу помещали азид **145** (1 экв.) и растворяли в ТГФ, после чего добавляли алкин **136** (1,5 эквивалента). Затем приливали воду (соотношение объёмов Н₂О/ТГФ=1/1). Далее в колбу при интенсивном перемешивании вносили раствор аскорбата натрия (0.3 экв.). В последнюю очередь по каплям приливали 0.1М раствор сульфата меди (II) (0.07 экв.). За ходом реакции следили при помощи ТСХ. Для выделения продукта использовали КХ на силикагеле.

1-(4',5'-Диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-4-ацетилоксиметил-1,2,3-триазол 150а.

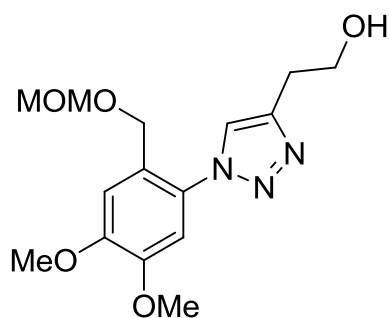


Использовали 46 мг (0.18 ммоль) азида **145**, 26 мг (0.27 ммоль) алкина **136a**, по 2 мл воды и ТГФ. Выход **150a** составил 30 мг (47%), желтое масло (элюент: этилацетат:петролейный эфир – 1:1).

Найдено, %: С 54.06; Н 6.13; N 12.69. Вычислено, %: С 54.70; Н 6.02; N 12.50; $C_{16}H_{21}N_3O_6$.

Спектр ЯМР 1H (200 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 2.09 (с, 3H), 3.32 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.34 (с, 2H), 4.61 (с, 2H), 5.28 (с, 2H), 6.94 (с, 1H), 7.04 (с, 1H), 7.97 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (50 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.), м.д.: 20.8, 55.5, 56.2, 56.2, 57.2, 64.9, 95.8, 109.2, 112.4, 124.9, 126.1, 128.8, 142.5, 148.9, 149.9, 170.8.

1-(4',5'-Диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-4-(2''-гидроксиэтил)-1,2,3-триазол 150б.

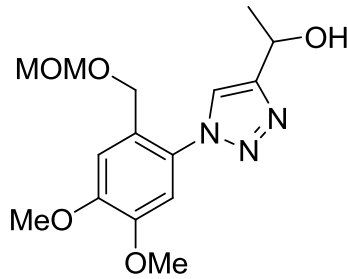


Использовали 50 мг (0.1767 ммоль) азида **145**, 19 мг (0.265 ммоль) алкина **136b**, по 2 мл воды и ТГФ. Выход **150б** составил 24 мг (59%), желтое масло (элюент - этилацетат).

Найдено, %: С 55.88; Н 6.75; N 12.82. Вычислено, %: С 55.72; Н 6.55; N 12.96, $C_{15}H_{21}N_3O_5$.

Спектр ЯМР 1H (200 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.) 2.58-3.19 (м, 4H), 3.31 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 4.35 (с, 2H), 4.59 (с, 2H), 6.94 (с, 1H), 7.03 (с, 1H), 8.85 (уш. с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (50 МГц, $CDCl_3$) 28.6, 55.5, 56.1, 56.2, 61.5, 64.8, 95.7, 109.2, 112.4, 124.9, 129.1, 129.2, 129.3, 148.9, 148.9, 149.8.

1-(4',5'-диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-4-(1''-гидроксиэтил)-1,2,3-триазол 150в.

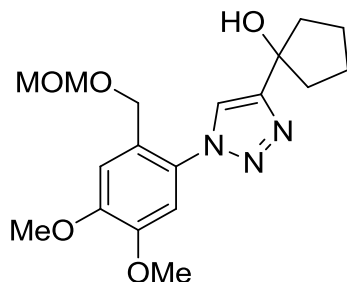


Использовали 50 мг (0.1767 ммоль) азида **145**, 19 мг (0.264 ммоль) алкина **136в**, по 2 мл воды и ТГФ., Выделено 29 мг, 63% производного **150в** в виде желтого масла (элюент - этилацетат).

Найдено, %: С 55.83; Н 6.45; N 12.80. Вычислено, %: С 55.72; Н 6.55; N 12.96; С₁₅Н₂₁Н₃О₅.

Спектр ЯМР ¹Н (200.13 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 1.65 (д, 3Н, J = 3.4 Гц), 3.32 (с, 3Н), 3.89 (с, 3Н), 3.96 (с, 3Н), 4,36 (с, 2Н), 4.62 (с, 2Н), 5.15 (кв., 2Н, J = 3.4 Гц), 6.94 (с, 1Н), 7.05 (с, 1Н), 7.85 (с, 1Н). Спектр ЯМР ¹³С (200.13 МГц, CDCl₃, δ, м.д.) 23.1, 55.5, 56.2, 56.3, 63.0, 64.9, 95.8, 109.2, 112.4, 122.6, 125.0, 129.0, 149.0, 149.8, 152.0.

1-(4',5'-Диметокси-2'-метоксиметоксиметилфенил)-4-(1''-гидроксициклопент-1-ил)-1,2,3-триазол 150г.

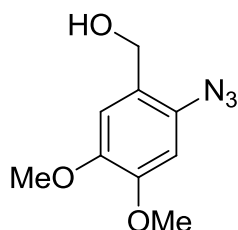


Использовали 41 мг (0.16 ммоль) соединения **145**, 26 мг (0.24 ммоль) алкина **136г**, по 2 мл воды и ТГФ. Выход **150г** составил 31 мг (89%), жёлтое масло. (элюент: этилацетат:петролейный эфир 1:1).

Найдено, %: С 59.58; Н 6.86; N 11.80. Вычислено, %: С 59.49; Н 6.93; N 11.56; С₁₈Н₂₅Н₃О₅.

Спектр ЯМР ^1H (200.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 2.16-1.84 (м, 8H); 3.32 (с, 3H); 3.89 (с, 3H); 3.95 (с, 3H); 4.37 (с, 2H); 4.61 (с, 2H); 6.94 (с, 1H); 7.04 (с, 1H); 7.83 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (200.13 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 23.5, 41.2, 55.5, 56.18, 56.22, 65.0, 78.7, 95.8, 109.2, 112.3, 122.2, 124.9, 129.0, 148.9, 149.8, 150.4.

Синтез 4,5-диметокси-2-(гидроксиметил)фенилазида **146**



К раствору 913мг (3.61 ммоль) **145** в ацетоне по каплям добавляли концентрированный раствор HCl до исчезновения в ТСХ пятна исходного соединения (элюент петролейный эфир:этилацетат 5:2). Продукт **146** выделяли методом КХ на силикагеле в виде светло-коричневых кристаллов 452 мг (2.17 ммоль) с выходом 60 % (т.пл.=96°C)

Найдено, %: С 51.78; Н 5.26; N 19.90. Вычислено, %: С 51.67; Н 5.30; N 20.09, $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_3$.

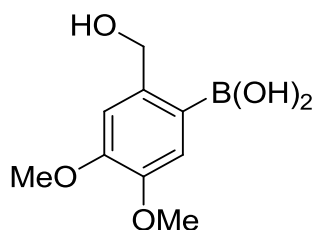
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 6.84 (с, 1H), 6.57 (с, 1H), 4.49 (с, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 149.28, 146.33, 129.42, 112.24, 101.81, 60.69, 56.12, 22.65, 14.08.

Синтез 2-(гидроксиметил)фенилбороновых кислот (общая методика).

К раствору бензилового спирта в безводном ТГФ в атмосфере аргона при -78°C прибавляли по каплям 3 эквивалента раствора бутиллития в гексане. Реакционную смесь выдерживали 15 мин при -78°C , затем к ней по каплям прибавляли 3 эквивалента триизопропилбората. Реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 1.5 ч, затем температуру медленно поднимали до комнатной и оставляли перемешиваться на ночь. К полученной смеси по каплям добавляли HCl и органические легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате. Смесь интенсивно встряхивали в делительной

воронке 10 мин. Органический слой отделяли и промывали водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Все органические экстракты собирали. Легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся вязкую массу растворяли в хлороформе, сушили над безводным Na_2SO_4 . Легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении. Твердый остаток перекристаллизовывали из смеси хлороформ-петролейный эфир.

4,5-диметокси-2-(гидроксиметил)фенилбороновая кислота **157**

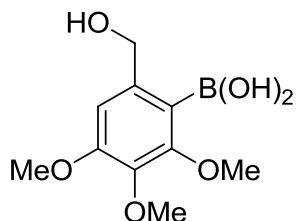


Использовали 1 г (4 ммоль) 2-бром-4,5-диметоксибензилового спирта **142** в 25 мл безводного ТГФ, 5.3 мл 1.6 Н раствора н-бутиллития в гексане, 3.2 мл (14 ммоль) триизопропилбората. Выход продукта **157** составил 47%, белые кристаллы (т.пл.=95°C).

Найдено, %: С 51.11; Н 6.25. Вычислено, %: С 50.99; Н 6.18, $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{BO}_5$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 7.17 (с, 1H), 6.80 (с, 1H), 5.00 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.83 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 152.38, 148.90, 147.47, 111.48, 103.64, 70.89, 55.91, 55.87.

3,4,5-триметокси-2-(гидроксиметил)фенилбороновая кислота **162**



Использовали 1 г (3.6 ммоль) 2-бром-3,4,5-триметоксибензилового спирта **161** в 25 мл безводного ТГФ, 6.7 мл 1.6 Н раствора н-бутиллития в гексане, 3.2 мл

(14 ммоль) триизопротилбората. Выход продукта **162** составил 47%, белые кристаллы (т.пл.=65°C).

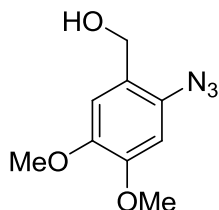
Найдено, %: С 49.71; Н 6.31. Вычислено, %: С 49.62; Н 6.25, C₁₀H₁₅BO₆.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 6.52 (с, 1H), 4.88 (с, 2H), 3.78 (с, 6H), 3.72 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 152.38, 148.90, 147.47, 111.48, 103.64, 70.89, 55.91, 55.87.

Синтез 2-гидроксиметилфенилазидов (общая методика):

Бороновую кислоту, азид натрия (2 эквивалента) и сульфат меди (0.2 эквивалента) растворили в метаноле и перемешивали до полного исчезновения в ТСХ пятна исходного соединения. Растворитель удаляли при пониженном давлении; в сухой остаток добавляли воду; экстрагировали этилацетатом, сушили над безводным Na₂SO₄. Легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли методом КХ на силикагеле. Легколетучие продукты удаляли при пониженном давлении.

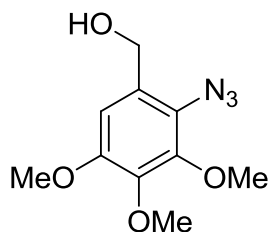
4,5-диметокси-2-(гидроксиметил)фенилазид **146**



Использовали 600 мг (2.5 ммоль) бороновой кислоты **157**, 322 мг (4.96 ммоль) азида натрия, 122 мг (0.5 ммоль) CuSO₄·5H₂O. Продукт **146** был выделен методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат 5:2) с выходом 40% в виде тёмно-коричневых кристаллов (т.пл.=96°C)

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 6.84 (с, 1H), 6.57 (с, 1H), 4.49 (с, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 149.28, 146.33, 129.42, 112.24, 101.81, 60.69, 56.12, 22.65, 14.08.

3,4,5-триметокси-2-(гидроксиметил)фенилазид **156**



Использовали 100 мг (0.41 ммоль) бороновой кислоты **162**, 54 мг (0.82 ммоль) азиды натрия, 20.5 мг (0.082 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Продукт **156** был выделен методом КХ на силикагеле с выходом 45% в виде тёмно-коричневых кристаллов (т.пл.=74°C).

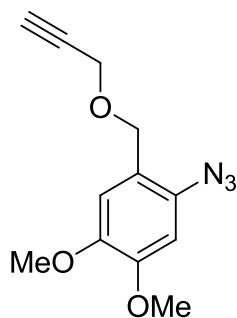
Найдено, %: С 50.26; Н 5.45; N 17.67. Вычислено, %: С 50.21; Н 5.48; N 17.56, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 6.68 (с, 1H), 4.58 (с, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.84 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.) 149.28, 146.33, 129.42, 112.24, 101.81, 60.69, 56.12, 22.65, 14.08.

Общая методика алкилирования 2-гидроксиметилфенилазидов:

Исходный азид растворили в ТГФ в инертной атмосфере и охладили реакционную смесь до 0°C. К раствору добавили NaN в масле и перемешивали при комнатной температуре 1 час. Затем раствор снова охладили до 0°C и добавили пропаргилбромид. Раствор снова перемешивали при комнатной температуре сутки. Продукт выделяли методом КХ на силикагеле.

4,5-диметокси-2-(пропаргоксиметил)фенилазид **158a**

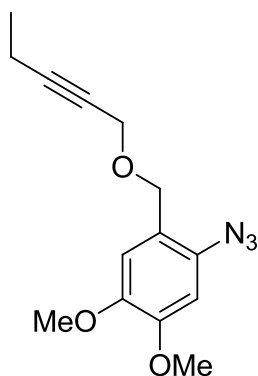


Использовали 227 мг (1.08 ммоль) арилазида **146**, 65 мг (1.62 ммоль) NaH, 167 мкл (1.4 ммоль) пропаргилбромида. Продукт **158a** выделили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат 6:1) с выходом 76% в виде светло-жёлтых кристаллов (т.пл.=60°C).

Найдено, %: С 58.34; Н 5.28; N 16.89. Вычислено, %: С 58.29; Н 5.30; N 16.99, C₁₂H₁₃N₃O₃.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 6.92 (с, 1H), 6.65 (с, 1H), 4.52 (с, 2H), 4.19 (д, *J* = 2.4 Гц, 2H), 3.91 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 2.48 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 149.85, 146.55, 130.48, 120.67, 113.15, 101.94, 79.76, 74.83, 66.78, 57.55, 56.35, 56.31.

4,5-диметокси-2-((пентин-2-ил)оксиметил)фенилазид **158б**

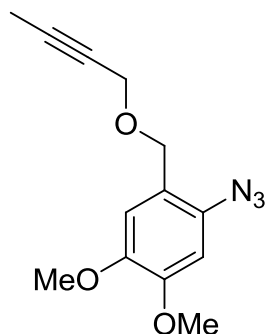


Использовали 50 мг (0.24 ммоль) арилазида **146**, 14 мг (0.36 ммоль) NaH, 167 мкл (0.36 ммоль) 1-бромпентина-3. Продукт **158б** выделили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат 3:1) с выходом 64% в виде коричневых кристаллов (т.пл.=53-55°C).

Найдено, %: С 61.17; Н 6.15; N 15.19. Вычислено, %: С 61.08; Н 6.22; N 15.26, C₁₄H₁₇N₃O₃.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 6.92 (с, 1H), 6.63 (с, 1H), 4.48 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 2.03 (с, 1H), 1.25 (т, *J* = 7.1 Гц, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 149.68, 146.50, 130.33, 121.09, 113.11, 101.90, 88.78, 75.25, 66.53, 58.15, 56.31, 56.28, 13.92, 12.62

4,5-диметокси-2-((бутин-2-ил)оксиметил)фенилазид **158в**

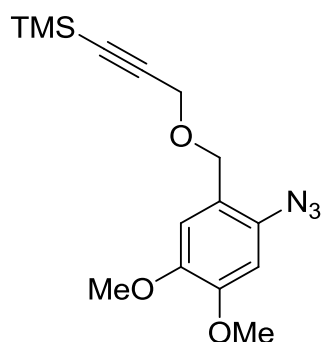


Использовали 50 мг (0.24 ммоль) арилазида **146**, 14 мг (0.36 ммоль) NaH, 167 мкл (0.36 ммоль) 1-бромбутина-2. Продукт **158в** выделили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат 3:1) с выходом 60% в виде светло-коричневых кристаллов (т.пл.=47-49°C).

Найдено, %: С 59.85; Н 5.86; N 16.00. Вычислено, %: С 59.76; Н 5.79; N 16.08, C₁₃H₁₅N₃O₃.

Спектр ЯМР ¹H (400МГц, CDCl₃ δ, м.д.) δ 6.92 (с, 1H), 6.63 (с, 1H), 4.47 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 1.87 (т, J = 2.3 Гц, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.): 149.66, 146.49, 130.27, 121.07, 113.04, 112.26, 101.90, 82.86, 75.13, 66.62, 58.18, 56.31.

4,5-диметокси-2-((3-триметилсилилбутин-2-ил)оксиметил)фенилазид **158г**

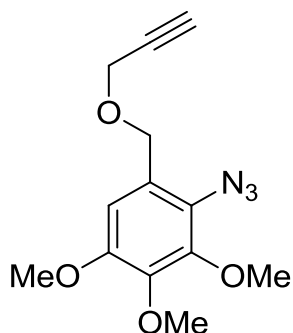


Использовали 100 мг (0.42 ммоль) арилазида **146**, 25 мг (0.63 ммоль) NaH, 88 мкл (0.54 ммоль) 1-триметилсилил-3-бромбутана-1. Продукт **158г** выделили методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир/этилацетат 3:1) с выходом 48% в виде светло-коричневого вязкого масла.

Найдено, %: С 56.49; Н 6.54; N 13.19. Вычислено, %: С 56.40; Н 6.63; N 13.15, $C_{15}H_{21}N_3O_3Si$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 6.97 (с, 1H), 6.62 (с, 1H), 4.63 (с, 1H), 4.58 (с, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 0.16 (с, 12H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 149.09, 146.62, 133.71, 128.70, 124.40, 119.04, 111.82, 111.07, 110.33, 101.91, 64.78, 59.93, 56.31, 56.28, 56.05, 55.91.

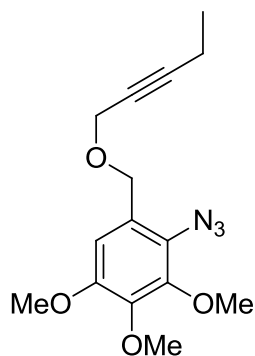
2,3,4-триметокси-6-[(пропин-2'-ил)оксиметил]фенилазид **154a**



Использовали 130 мг (0.54 ммоль) арилазида **156**, 37 мг (0.92 ммоль) NaH, 72 мкл (0.65 ммоль) пропаргилбромида. Продукт **154a** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат – 6:1). Выход 150 мг (73%), тёмно-жёлтое вязкое масло.

Найдено, %: С 57.41; Н 5.29; N 15.21. Вычислено, %: С 56.31; Н 5.45; N 15.11; $C_{13}H_{15}N_3O_4$.

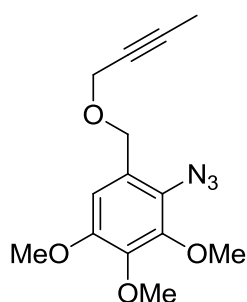
Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.) δ 2.48 (т, $J = 2.2$ Гц, 1 H), 3.84 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.21 (д, $J = 2.1$ Гц, 2H), 4.52 (с, 2H), 6.72 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.) δ 56.28, 57.83, 61.08, 61.87, 67.52, 74.89, 79.67, 107.86, 124.14, 124.73, 131.71, 142.46, 150.77.

2,3,4-триметокси-6-[(пентин-2'-ил)оксиметил]фенилазид 154б.

Использовали 50 мг (0.21 ммоль) арилазида **156**, 14 мг (0.36 ммоль) NaH, 167 мкл (0.36 ммоль) 1-бромпентина-3. Продукт **154б** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат – 3:1). Выход 65 мг (70%), светло-жёлтое вязкое масло.

Найдено, %: С 59.22; Н 6.35; N 13.84. Вычислено, %: С 59.01; Н 6.27; N 13.77; C₁₅H₁₉N₃O₄.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃ δ, м.д.) δ 1.17 (т, J = 7.0 Гц, 3H), 2.24 (д, J = 6.7 Гц, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.12 (с, 3H), 4.21 (с, 2H), 4.49 (с, 2H), 6.73 (с, 1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃ δ, м.д.) δ 14.40, 18.50, 27.65, 29.85, 53.57, 56.42, 61.29, 62.82, 67.21, 108.76, 126.13, 144.23, 146.10, 147.89, 154.17.

6-(бутин-2'-ил)оксиметил-2,3,4-триметоксифенилазид 154в

Использовали 170 мг (0.71 ммоль) арилазида **156**, 57 мг (1.42 ммоль) NaH, 73 мкл (0.85 ммоль) 1-бромбутина-2. Продукт выделяли методом КХ на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат - 3:1). Выход **154в** 124 мг (60%), коричневое масло.

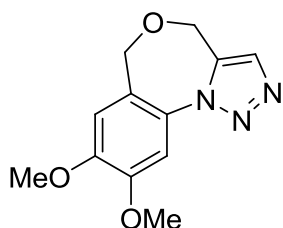
Найдено, %: С 57.42; Н 5.64; N 14.54. Вычислено, %: С 57.72; Н 5.88; N 14.43; C₁₄H₁₇N₃O₄.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.) δ 1.88 (т, $J = 2.3$ Гц, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 4.17 (кв, $J = 2.3$ Гц, 2H), 4.49 (с, 2H), 6.73 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.) δ 14.26, 22.79, 31.73, 56.30, 58.51, 61.09, 61.88, 67.40, 82.99, 107.79, 124.13, 125.19, 148.16, 150.77.

Общая методика проведения внутримолекулярной реакции Хьюсгена:

Исходное вещество растворили в толуоле и грели при 110°C сутки. Продукт выделяли методом КХ на силикагеле.

8,9-диметокси-4,6-дигидробензо[e][1,2,3]триазоло[5,1-c][1,4]оксазепин **159a**.

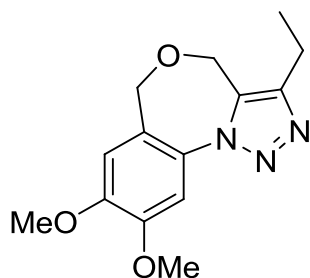


Использовали 60 мг (0.25 ммоль) арилазида **158a**. Продукт **159a** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат 1:1) в виде светло-коричневых кристаллов, выход составил 72% (т.пл.= 197°C).

Найдено, %: С 57.94; Н 5.37; N 17.11. Вычислено, %: С 58.29; Н 5.30; N 17.00; $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 7.76 (с, 1H), 7.53 (с, 1H), 6.90 (с, 1H), 4.68 (с, 2H), 4.47 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.95 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 150.42, 149.46, 134.23, 132.82, 130.06, 121.49, 112.45, 105.68, 68.00, 58.17, 56.53, 56.41.

8,9-диметокси-3-этил-4,6-дигидро-[1,2,3]триазоло[1,5-с][1,4]бензоксазепин 159б.

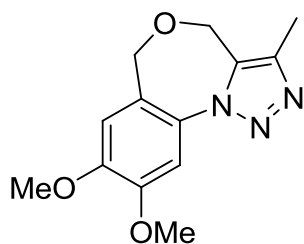


Использовали 50 мг (0.20 ммоль) арилазида **158б**. Продукт **159б** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат 1:1) в виде светло-коричневых кристаллов, выход составил 60% (т.пл.=193°C).

Найдено, %: С 61.72; Н 6.55; N 15.19. Вычислено, %: С 61.08; Н 6.22; N 15.27; $C_{14}H_{17}N_3O_3$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 7.50 (с, 1H), 6.90 (с, 1H), 4.60 (с, 2H), 4.45 (с, 2H), 3.98 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.79 (к, $J = 7.6$ Гц, 2H), 1.35 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 150.39, 149.29, 147.09, 130.50, 121.35, 112.51, 105.64, 67.82, 57.60, 56.52, 56.41, 18.55, 14.43.

3-метил-8,9-диметокси-4,6-дигидробензо[е][1,2,3]триазоло[5,1-с][1,4]оксазепин 159в.



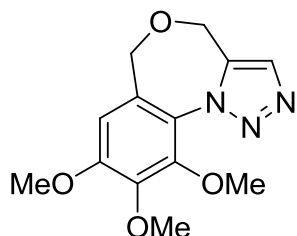
Использовали 78 мг (0.30 ммоль) арилазида **158в**. Продукт **159в** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент петролейный эфир:этилацетат 1:1) в виде светло-коричневых кристаллов, выход составил 60% (т.пл.=164°C).

Найдено, %: С 59.55; Н 5.92; N 16.17. Вычислено, %: С 59.76; Н 5.79; N 16.09; $C_{13}H_{15}N_3O_3$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$ δ , м.д.): 7.49 (с, 1H), 6.89 (с, 1H), 4.59 (с, 2H), 4.44 (с, 2H), 3.97 (с, 3H), 3.95 (с, 3H), 2.40 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц,

CDCl_3 δ , м.д.): 150.37, 149.28, 141.37, 130.81, 130.41, 121.34, 112.49, 105.52, 67.83, 57.72, 56.50, 56.39, 10.31

8,9,10-триметокси-4,6-дигидро-[1,2,3]триазоло[1,5-с][1,4]бензоксазепин 163а.

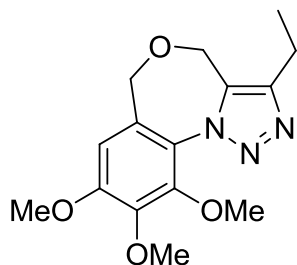


Использовали 55 мг (0.2 ммоль) арилазида **154а** и 4 мл толуола. Продукт **163а** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат - 3:1). Выход 35 мг (63 %), тёмно-коричневые кристаллы, т.пл. 167-170 °С.

Найдено, %: С 57.08; Н 5.54; N 15.00. Вычислено, %: С 56.31; Н 5.45; N 15.11; $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 3.94 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 4.02 (с, 3H), 4.27 (с, 2H), 4.58 (с, 2H), 6.77 (с, 1H), 7.80 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, CDCl_3 δ , м.д.): 56.41, 56.59, 61.26, 62.72, 67.17, 108.73, 123.81, 126.13, 132.04, 140.56, 144.21, 147.89, 154.32.

8,9,10-триметокси-3-этил-4,6-дигидро-[1,2,3]триазоло[1,5-с][1,4]бензоксазепин 163б

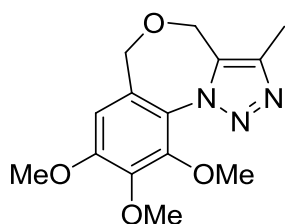


Использовали 20 мг (0.06 ммоль) арилазида **154б** и 2 мл толуола. Продукт **163б** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат - 3:1). Выход 10.8 мг (54%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 135 °С.

Найдено, %: С 58.41; Н 6.45; N 13.87. Вычислено, %: С 59.01; Н 6.27; N 13.77;
 $C_{15}H_{19}N_3O_4$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.38 (т, J 7.0 Гц, 3H), 2.82 (кв, J 7.3 Гц, 2H), 3.94 (с, 3H), 3.97 (с, 3H), 4.04 (с, 2H), 4.27 (с, 2H), 6.76 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 12.62, 13.91, 56.26, 58.45, 58.64, 61.85, 67.27, 107.83, 108.04, 108.94, 125.18, 132.97, 142.32, 150.74, 152.92

3-метил-8,9,10-триметокси-4,6-дигидро-[1,2,3]триазоло[1,5-с][1,4]бензоксазепин 163в.



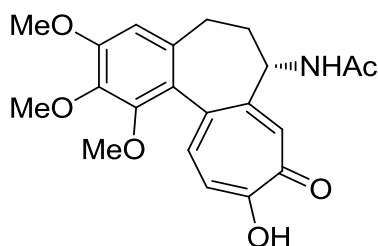
Использовали 15 мг (0.05 ммоль) арилазида **154в** и 2 мл толуола. Продукт **163в** выделяли методом КХ на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат - 3:1). Выход 9 мг (61%), светло-коричневые кристаллы, т.пл. 131 °С.

Найдено, %: С 58.24; Н 5.64; N 14.53. Вычислено, %: С 57.72; Н 5.88; N 14.43;
 $C_{14}H_{17}N_3O_4$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 2.45 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 4.01 (с, 3H), 4.27 (с, 2H), 4.52 (с, 2H), 6.76 (с, 1H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 10.29, 56.16, 56.43, 61.31, 62.70, 67.17, 108.72, 124.17, 126.11, 131.00, 140.46, 144.19, 147.88, 154.21.

3. Синтез бензо[b]оксепиновых производных колхицина.

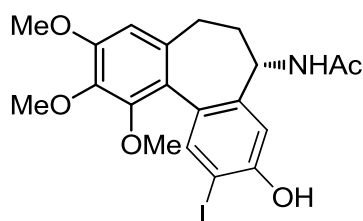
Синтез 7-ацетамино-10-гидрокси-1,2,3-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[а]гептален-9-она 165.



Раствор колхицина (1.5 г, 3.75 ммоль) в 15 мл уксусной кислоты смешали с 90 мл 1М раствора HCl. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение трёх часов. Затем раствор охладили до комнатной температуры и добавляли твёрдый Na₂CO₃ до pH=6. Полученный жёлтый раствор трижды проэкстрагировали CHCl₃, органический слой был промыт NaCl и высушен над Na₂SO₄. После упаривания растворителя и удаления всех летучих веществ в вакууме было получено 1.42 г (3.63 ммоль, 98%) колхицеина **160** в виде зеленоватой пены, т.пл.=150°C (лит. т.пл.=150°C [137]).

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.63 (д, *J* = 7.3 Гц, 1H), 7.32 (д, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.15 (д, *J* = 11.8 Гц, 1H), 6.80 (с, 1H), 4.43 – 4.27 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.78 (с, 3H), 3.56 (с, 3H), 2.35 – 1.89 (м, 4H), 1.87 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 29.64, 37.26, 52.61, 55.94, 61.22, 61.27, 107.22, 119.95, 122.53, 125.71, 134.31, 136.37, 141.32, 150.69, 151.57, 153.47, 170.36, 175.59.

Синтез N-(3-гидрокси-2-йодо-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[а,с]циклогептен-5-ил)-ацетамида **117**.



Раствор колхицеина **165** (1.42 г, 3.63 ммоль) в 29 мл воды был охлажден до 0°C, затем к раствору был добавлен NaOH (1.45 г, 36.3 ммоль) с последующим добавлением по каплям водный раствора йода (2.82г, 11.1ммоль) и NaI (15.83г, 85.1ммоль) в 143 мл воды в течение часа. Реакционную смесь перемешивали 2 часа при температуре 0-5°C, затем её температуру довели до комнатной и добавили эквивалентное количество Na₂SO₃ для нейтрализации избытка йода. После этого добавляли HCl (конц.) до pH=2, при этом выпали желто-зеленые кристаллы, которые были отделены фильтрованием, промыты водой и высушены под вакуумом. Оставшийся маточный раствор был трижды проэкстрагирован EtOAc, органический слой промыт NaCl и высушен над Na₂SO₄. После

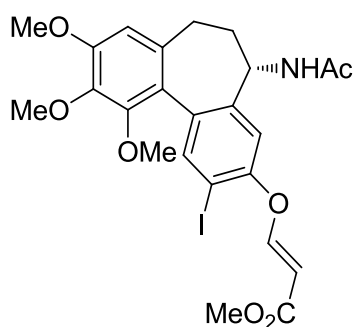
упаривания растворителя полученные желтоватые кристаллы были добавлены к кристаллам, выделенным ранее фильтрованием. Продукт был очищен методом КХ на силикагеле, элюент 8:1:1 (петролейный эфир:EtOAc:EtOH). Всего было получено 1.25 г йодколхинола **116** (70%), т.пл.=237°C (лит. т.пл.=238°C [137]).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 10.28 (с, 1H), 8.38 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.56 (с, 1H), 6.86 (с, 1H), 6.76 (с, 1H), 4.40 – 4.33 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.77 (с, 3H), 3.48 (с, 3H), 2.23 – 1.87 (м, 4H), 1.87 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 22.51, 29.87, 37.78, 48.13, 55.72, 60.41, 81.29, 107.98, 109.96, 123.14, 126.49, 134.65, 139.06, 140.41, 142.30, 150.06, 152.10, 155.52, 168.20.

Общая методика проведения реакции окса-Михаэля.

В сосуд Шленка была помещена смесь йодколхинола **116** и DABCO. После создания инертной атмосферы вещества растворяли в дихлорметане, и далее к смеси по каплям добавлялся алкин. Реакционную смесь оставляли на 72 часа при 40°C, и далее продукт был выделен методом КХ на силикагеле, элюент петролейный эфир:этилацетат:этанол 8:1:1.

N-(3-(*E*)-2-карбоксиметилэтенилокси-2-йодо-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a,c]циклогептен-5-ил)-ацетамид **167a**.

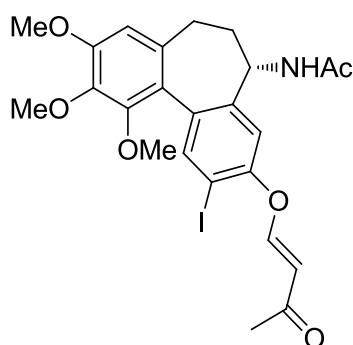


Использовали 500 мг (1.04 ммоль) йодколхинола **117**, 348 мг (3.12 ммоль) DABCO, 102 мкл (1.14 ммоль) метилпропиолата. Получено 500 мг продукта **167a** (84%).

Найдено, %: С 50.99; Н 4.68. Вычислено, %: С 50.81; Н 4.62, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{INO}_7$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.44 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.81 (д, $J = 12.3$ Гц, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.16 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 5.53 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.55 – 4.44 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.54 (с, 3H), 2.10 (м, 4H), 1.86 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 168.56, 166.39, 159.41, 153.57, 152.96, 150.15, 143.36, 140.48, 140.07, 134.94, 133.05, 122.07, 114.15, 108.27, 101.58, 85.01, 60.75, 60.56, 55.85, 51.24, 48.08, 38.21, 29.81, 22.61.

N-(3-(*E*)-3-оксобутен-1-илокси-2-йодо-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[а,с]циклогептен-5-ил)-ацетамид 1676.



Использовали 200 мг (0.41 ммоль) йодколхинола **117**, 138 мг (1.23 ммоль) ДАВСО, 24 мкл (0.41 ммоль) бутин-3-она-2. Получено 220 мг продукта **1676** (95%).

Найдено, %: С 52.17; Н 4.80. Вычислено, %: С 52.28; Н 4.75, $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{INO}_6$.

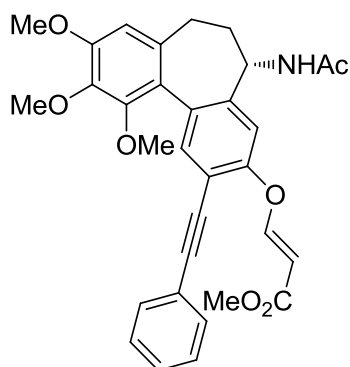
Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.45 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.96 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.20 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 5.77 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 4.51 (дт, $J = 12.3, 7.8$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.55 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 2.19 – 1.92 (м, 4H), 1.87 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 196.58, 168.58, 159.97, 153.65, 152.96, 150.16, 143.33, 140.50, 140.04, 134.92, 132.94, 122.11, 114.26, 112.43, 108.28, 85.02, 60.76, 60.55, 55.85, 48.05, 36.52, 29.85, 27.46, 22.62.

Общая методика проведения реакции Соногашира.

В сосуд Шленка были помещены смесь исходного арильодида, диацетата палладия, иодида меди(I), трифенилфосфина и ацетата калия. После создания

инертной атмосферы вещества растворяли в ацетонитриле, и далее к смеси добавляли алкин. Реакционную смесь оставляли на 12 часов при 45°C. Продукт был выделен методом КХ на силикагеле, элюент петролейный эфир:этилацетат:этанол 7:1:1.

N-(3-(E)-2-карбоксиметилэтилокси-2-фенилэтинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a,c]циклогептен-5-ил)-ацетамид 168a.

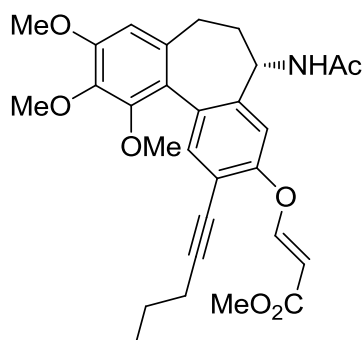


Использовали 150 мг (0.26 ммоль) арилйодида **167a**, 3 мг диацетата палладия (0.013 ммоль), 5 мг йодида меди(I) (0.026 ммоль), 11 мг трифенилфосфина (0.039 ммоль), 76 мг (0.78 ммоль) ацетата калия, 28 мкл (0.26 ммоль) фенилацетилена. Получено 105 мг продукта **168a** (75%) в виде жёлтого масла.

Найдено, %: С 70.88; Н 5.69. Вычислено, %: С 70.97; Н 5.77, C₃₂H₃₁NO₇.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.44 (д, J = 8.6 Гц, 1H), 7.81 (д, J = 12.3 Гц, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.51 (д, J = 7.6 Гц, 2H), 7.38 (т, J = 6.7 Гц, 3H), 7.19 (с, 1H), 6.79 (с, 1H), 5.54 (д, J = 12.2 Гц, 1H), 4.65 – 4.47 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.67 (с, 3H), 3.55 (с, 3H), 2.27 – 2.02 (м, 4H), 1.89 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 168.67, 168.62, 166.54, 166.41, 159.68, 159.35, 154.39, 153.62, 153.00, 152.95, 150.29, 150.19, 144.09, 143.40, 140.58, 140.53, 140.14, 134.95, 134.30, 133.77, 133.08, 132.90, 131.36, 128.98, 128.91, 122.46, 122.11, 120.92, 114.11, 113.93, 111.40, 108.22, 101.63, 101.35, 92.95, 85.35, 84.91, 60.75, 60.55, 60.53, 55.81, 51.21, 51.18, 48.15, 29.87, 22.63, 22.60.

N-(3-(E)-2-карбоксиметилэтилокси-2-пропилэтинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[а,с]циклогептен-5-ил)-ацетамид 168б.

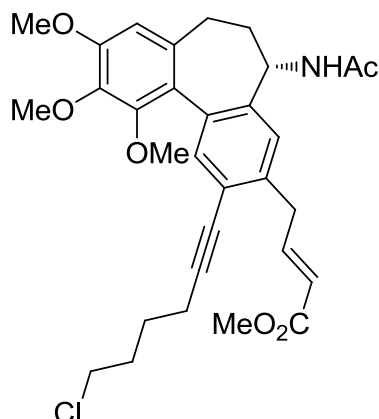


Использовали 150 мг (0.26 ммоль) арилйодида **167а**, 3 мг диацетата палладия (0.013 ммоль), 5 мг йодида меди(I) (0.026 ммоль), 11 мг трифенилфосфина (0.039 ммоль), 76 мг (0.78 ммоль) ацетата калия, 26 мкл (0.26 ммоль) пентина-1. Получено 124 мг продукта **168б** (65%) в виде жёлтого масла.

Найдено, %: С 68.68; Н 6.58. Вычислено, %: С 68.62; Н 6.55, C₂₉H₃₃NO₇.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.43 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 7.84 (д, J = 12.2 Гц, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.15 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 5.52 (д, J = 12.2 Гц, 1H), 4.56 – 4.49 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.65 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 2.41 (т, J = 6.8 Гц, 2H), 2.25 – 2.01 (м, 4H), 1.87 (с, 3H), 1.53 (дд, J = 14.3, 7.1 Гц, 2H), 0.97 (т, J = 7.3 Гц, 3H). Спектр ЯМР ¹³C(101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 168.57, 166.53, 160.04, 154.28, 152.83, 150.22, 142.70, 140.51, 134.89, 134.21, 131.24, 122.57, 114.05, 112.64, 109.55, 108.26, 100.75, 95.83, 75.39, 60.72, 60.57, 55.84, 51.15, 48.14, 29.84, 22.64, 21.43, 20.76, 13.18.

N-(3-(E)-2-карбоксиметилэтилокси-2-(4-хлорбутил)этинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a,c]циклогептен-5-ил)-ацетамид 168г.

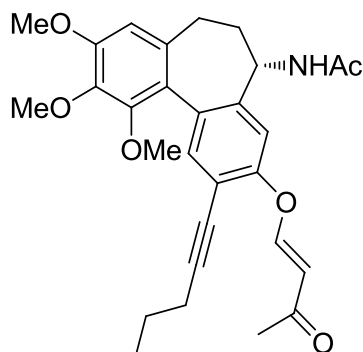


Использовали 682 мг (1.18 ммоль) арилийодида **167а**, 13 мг диацетата палладия (0.06 ммоль), 23 мг йодида меди(I) (0.118 ммоль), 46 мг трифенилфосфина (0.177 ммоль), 693 мг (7.08 ммоль) ацетата калия, 150 мкл (1.3 ммоль) фенилацетилена. Получено 430 мг продукта **168г** (65%) в виде жёлтого масла.

Найдено, %: С 67.29; Н 6.50. Вычислено, %: С 67.20; Н 6.55, $C_{31}H_{36}ClNO_6$.

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $(CD_3)_2SO$, δ , м.д.): 8.46 (д, $J = 8.4$ Гц, 1H), 7.87 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.19 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 5.56 (д, $J = 12.2$ Гц, 1H), 4.56 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 3.68 (с, 3H), 3.66 (с, 2H), 3.54 (с, 3H), 2.44 – 2.01 (м, 4H), 1.90 (с, 3H), 1.88 – 1.84 (м, 5H), 1.66 (дд, $J = 14.6, 7.1$ Гц, 2H), 1.06 – 0.79 (м, 2H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(CD_3)_2SO$, δ , м.д.): 168.59, 166.54, 159.95, 154.35, 152.86, 150.24, 142.82, 140.54, 134.91, 134.24, 131.26, 122.59, 113.99, 112.53, 108.23, 100.84, 95.35, 75.63, 60.72, 60.55, 55.81, 51.14, 48.19, 44.82, 38.37, 31.20, 25.29, 25.19, 22.62, 18.16.

N-(3-(E)-3-оксобутен-1-илокси-2-пропилэтинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a,c]циклогептен-5-ил)-ацетамид 169б.

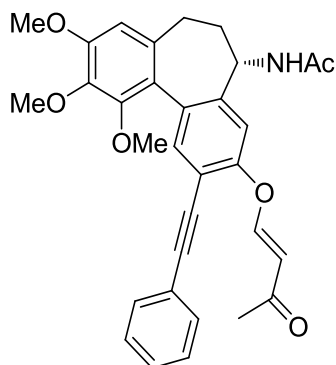


Использовали 200 мг (0.36 ммоль) арилйодида **167б**, 4 мг диацетата палладия (0.018 ммоль), 7 мг йодида меди(I) (0.036 ммоль), 14 мг трифенилфосфина (0.054 ммоль), 106 мг (1.08 ммоль) ацетата калия, 24 мкл (0.36 ммоль) пентина-1. Получено 140 мг продукта **169б** (78%) в виде коричневого масла.

Найдено, %: С 70.79; Н 6.70. Вычислено, %: С 70.86; Н 6.77, C₂₉H₃₃NO₆.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.42 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.99 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.17 (с, 1H), 6.81 (с, 1H), 5.74 (д, J = 12.4 Гц, 1H), 4.54 (дд, J = 12.2, 5.1 Гц, 1H), 4.03 (с, 2H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 2.41 (т, J = 6.9 Гц, 2H), 2.21 (с, 2H), 2.06 (м, 4H), 1.87 (с, 4H), 1.53 (дд, J = 14.3, 7.1 Гц, 2H), 0.97 (т, J = 7.4 Гц, 3H). Спектр ЯМР ¹³C(101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 196.54, 168.56, 160.91, 154.36, 152.82, 150.21, 142.65, 140.52, 134.86, 134.84, 134.21, 131.15, 122.59, 114.25, 112.74, 111.77, 108.26, 95.79, 75.47, 60.73, 60.56, 55.84, 48.09, 29.85, 27.19, 22.64, 21.47, 20.76, 13.21.

N-(3-(E)-3-оксобутен-1-илокси-2-фенилэтинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a,c]циклогептен-5-ил)-ацетамид 169а

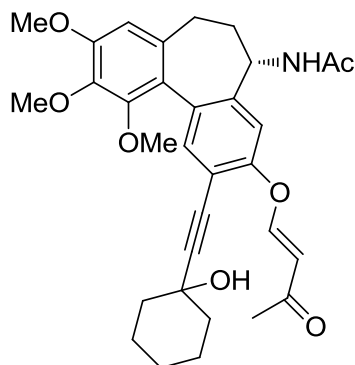


Использовали 200 мг (0.36 ммоль) арилйодида **1676**, 4 мг диацетата палладия (0.018 ммоль), 7 мг йодида меди(I) (0.036 ммоль), 14 мг трифенилфосфина (0.054 ммоль), 106 мг (1.08 ммоль) ацетата калия, 24 мкл (0.41 ммоль) фенилацетилена. Получено 155 мг продукта **169a** (81%) в виде коричневого масла.

Найдено, %: С 73.09; Н 5.90. Вычислено, %: С 73.13; Н 5.94, C₃₂H₃₁NO₆.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д): 8.48 (д, J = 8.5 Гц, 1H), 8.10 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.53 – 7.48 (м, 2H), 7.45 – 7.40 (м, 3H), 7.27 (с, 1H), 6.83 (с, 1H), 5.87 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 4.60 (дд, J = 9.3, 5.9 Гц, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.54 (с, 3H), 2.21 (с, 3H), 2.17 – 1.92 (м, 4H), 1.90 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 96.66, 168.69, 160.72, 154.45, 152.94, 150.29, 143.83, 140.59, 134.94, 134.20, 131.33, 131.20, 129.08, 128.82, 122.52, 122.05, 114.30, 112.09, 111.83, 108.32, 94.17, 84.36, 60.79, 60.61, 55.86, 48.28, 38.37, 29.88, 27.34, 22.66.

N-(3-(E)-3-оксобутен-1-илокси-2-(1-гидроксициклогексил)этинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a, c]циклогептен-5-ил)-ацетамид 169д.



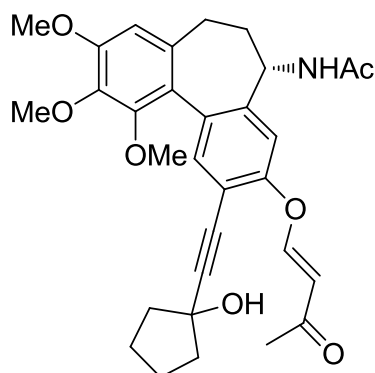
Использовали 200 мг (0.36 ммоль) арилйодида **1676**, 4 мг диацетата палладия (0.018 ммоль), 7 мг йодида меди(I) (0.036 ммоль), 14 мг трифенилфосфина (0.054 ммоль), 106 мг (1.08 ммоль) ацетата калия, 45 мг (0.41 ммоль) 1-этинилциклогексанола. Получено 124 мг продукта **169д** (65%) в виде жёлтого масла.

Найдено, %: С 70.28; Н 6.89. Вычислено, %: С 70.18; Н 6.81, C₃₂H₃₇NO₇.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.46 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 8.00 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.22 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 5.79 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 4.93

(с, 2H), 4.60 – 4.51 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 2.22 (д, $J = 14.9$ Гц, 3H), 2.21 – 2.09 (м, 2H), 2.05 (с, 2H), 1.88 (с, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 196.65, 169.69, 168.64, 160.36, 154.61, 152.93, 150.22, 144.12, 140.54, 134.89, 134.48, 131.17, 122.37, 114.11, 112.36, 110.88, 108.32, 89.05, 80.59, 60.75, 60.60, 55.86, 52.23, 48.22, 38.31, 29.82, 27.26, 22.65, 20.43.

N-(3-(E)-3-оксобутен-1-илокси-2-(1-гидроксициклопентил)этинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenzo[a, c]циклогептен-5-ил)-ацетамид 169г.

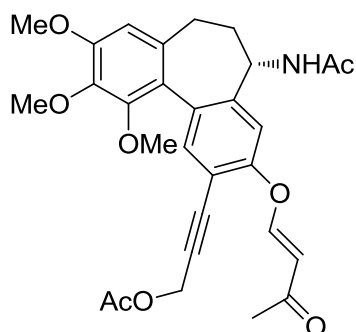


Использовали 200 мг (0.36 ммоль) арилйодида **1676**, 4 мг диацетата палладия (0.018 ммоль), 7 мг йодида меди(I) (0.036 ммоль), 14 мг трифенилфосфина (0.054 ммоль), 106 мг (1.08 ммоль) ацетата калия, 40 мг (0.41 ммоль) 1-этинилциклопентанола. Получено 108 мг продукта **169г** (57%) в виде жёлтого масла.

Найдено, %: С 69.70; Н 6.70. Вычислено, %: С 69.78; Н 6.61, $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_7$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.42 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.98 (д, $J = 12.5$ Гц, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.19 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 5.36 (с, 1H), 4.60 – 4.51 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.50 (с, 3H), 2.20 (д, $J = 10.4$ Гц, 3H), 2.18 – 1.89 (м, 4H), 1.88 (с, 3H), 1.86 – 1.60 (м, 8H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 196.55, 168.57, 161.06, 154.29, 152.84, 150.21, 143.07, 140.52, 134.88, 134.12, 131.25, 122.54, 114.50, 112.31, 111.76, 108.29, 100.33, 79.17, 76.19, 72.93, 60.75, 60.59, 48.10, 41.85, 41.82, 38.36, 29.82, 27.16, 23.01, 22.65.

N-(3-(E)-3-оксобутен-1-ил)окси-2-(1-ацетокси)этинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[а,с]циклогеп-тен-5-ил)-ацетамид 169в.

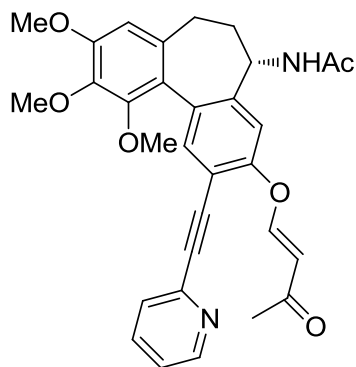


Использовали 200 мг (0.36 ммоль) арилйодида **1676**, 4 мг диацетата палладия (0.018 ммоль), 7 мг йодида меди(I) (0.036 ммоль), 14 мг трифенилфосфина (0.054 ммоль), 106 мг (1.08 ммоль) ацетата калия, 36 мкл (0.41 ммоль) пропаргилацетата. Получено 124 мг продукта **169в** (65%) в виде коричневого масла.

Найдено, %: С 66.89; Н 6.08. Вычислено, %: С 66.78; Н 5.99, C₂₉H₃₁NO₈.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.46 (д, J = 8.2 Гц, 1H), 8.00 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.22 (с, 1H), 6.82 (с, 1H), 5.79 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 4.93 (с, 2H), 4.60 – 4.51 (м, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 2.22 (д, J = 14.9 Гц, 3H), 2.21 – 2.09 (м, 2H), 2.05 (с, 2H), 1.88 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C(101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 196.65, 169.69, 168.64, 160.36, 154.61, 152.93, 150.22, 144.12, 140.54, 134.89, 134.48, 131.17, 122.37, 114.11, 112.36, 110.88, 108.32, 89.05, 80.59, 60.75, 60.60, 55.86, 52.23, 48.22, 38.31, 29.82, 27.26, 22.65, 20.43.

N-(3-(E)-3-оксобутен-1-ил)окси-2-α-пиридилэтинил-9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-дibenзо[а,с]циклогеп-тен-5-ил)-ацетамид 169е.



Использовали 200 мг (0.36 ммоль) арилйодида **1676**, 4 мг диацетата палладия (0.018 ммоль), 7 мг йодида меди(I) (0.036 ммоль), 14 мг трифенилфосфина (0.054 ммоль), 106 мг (1.08 ммоль) ацетата калия, 36 мкл (0.41 ммоль) 1-этинилпиридина. Получено 124 мг продукта **169e** (65%) в виде жёлтого масла.

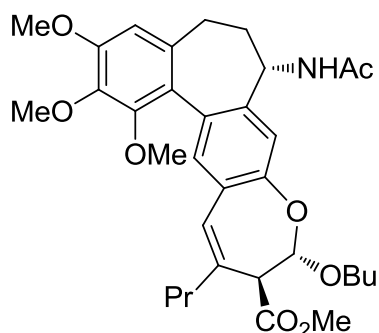
Найдено, %: С 70.83; Н 5.81. Вычислено, %: С 70.71; Н 5.74, C₃₁H₃₀N₂O₆.

Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 8.61 (д, J = 4.6 Гц, 1H), 8.48 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 8.11 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 7.85 (дд, J = 8.7, 7.7 Гц, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.42 (дд, J = 6.7, 5.7 Гц, 1H), 7.28 (с, 1H), 6.84 (с, 1H), 5.88 (д, J = 12.5 Гц, 1H), 4.64 – 4.53 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.55 (с, 3H), 2.23 (с, 3H), 2.20 – 1.93 (м, 4H), 1.90 (с, 3H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, (CD₃)₂SO, δ, м.д.): 196.67, 168.65, 160.29, 154.70, 152.95, 150.28, 150.25, 150.22, 144.58, 142.03, 140.55, 136.89, 136.85, 134.90, 134.55, 131.26, 127.30, 123.73, 122.35, 114.11, 112.49, 110.80, 108.33, 93.50, 83.42, 79.17, 60.77, 60.59, 55.86, 48.29, 30.95, 29.83, 28.47, 27.35, 22.66, 22.48, 22.05, 20.61, 13.96, 11.25.

Общая методика проведения реакции циклизации.

В шленк с мешалкой было помещено исходное соединение, его растворяли в 1.5 мл 1,2-дихлорэтана в инертной атмосфере; полученная система была изолирована от попадания дневного света при помощи фольги. Далее добавили раствор спирта в 0.5 мл дихлорэтана и смесь Ph₃PAuCl и Ag[SbF₆] в 1 мл 1,2-дихлорэтана. Реакционную смесь перемешивали 24 часа при комнатной температуре в темноте. Продукт был выделен методом КХ на силикагеле, элюент петролейный эфир:этилацетат:этанол 9:1:1.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-бутоксипро-3-карбоксиметил-4-пропил)бензоксепино[а]дигидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 163в.

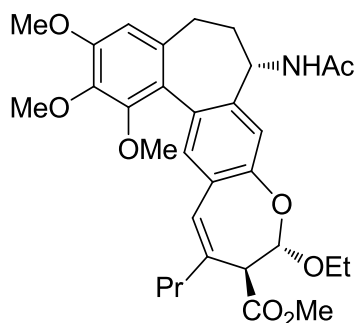


Использовано 100 мг (0.197 ммоль) соединения **168б**, 29 мг (0.394 ммоль) бутанола, 5 мг (0.0099 ммоль) Ph_3PAuCl и 4 мг (0.0099 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход продукта **163в** в виде жёлтого масла составил 46 мг (40%).

Найдено, %: С 68.25; Н 7.52. Вычислено, %: С 68.14; Н 7.45, $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.37 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 6.36 (с, 1H), 5.37 (дд, $J = 13.3, 5.6$ Гц, 1H), 4.50 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.78 (д, $J = 2.8$ Гц, 3H), 3.65 (д, $J = 3.5$ Гц, 3H), 3.55 (с, 3H), 2.21 – 1.88 (м, 4H), 1.86 (с, 3H), 1.38 (дд, $J = 14.1, 6.8$ Гц, 11H), 1.01 (ддд, $J = 40.2, 14.2, 7.0$ Гц, 16H), 0.87 (т, $J = 7.7$ Гц, 14H), 0.74 (дт, $J = 20.4, 7.4$ Гц, 13H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.66, 168.46, 152.36, 151.34, 150.30, 140.80, 140.57, 136.67, 134.87, 134.76, 133.78, 133.51, 133.08, 132.70, 128.75, 128.64, 126.72, 126.49, 124.96, 124.84, 123.77, 121.26, 115.19, 108.11, 105.28, 102.14, 101.04, 99.61, 68.10, 67.99, 60.78, 60.63, 60.61, 60.54, 56.21, 55.86, 52.14, 52.04, 47.83, 30.78, 22.64, 20.99, 20.84, 18.56, 18.51, 13.52, 13.49, 13.43, 13.40.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-этокси-3-карбоксиметил-4-пропил)бензоксепино[а]ди-гидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 163д.

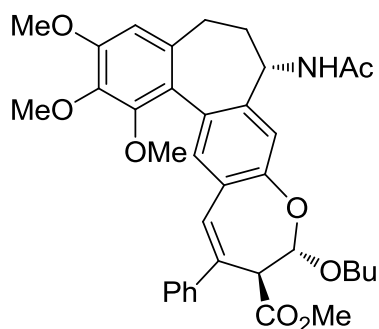


Использовано 100 мг (0.197 ммоль) соединения **168б**, 18 мг (0.394 ммоль) бутанола, 5 мг (0.0099 ммоль) Ph_3PAuCl и 4 мг (0.0099 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход продукта **163д** в виде жёлтого масла составил 11 мг (10%).

Найдено, %: С 67.38; Н 7.23. Вычислено, %: С 67.25; Н 7.10, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.37 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J = 5.1$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J = 3.7$ Гц, 1H), 6.78 (д, $J = 3.6$ Гц, 1H), 6.36 (с, 1H), 5.37 (дд, $J = 13.3, 5.6$ Гц, 1H), 4.50 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.78 (д, $J = 2.8$ Гц, 3H), 3.65 (д, $J = 3.5$ Гц, 3H), 3.55 (с, 3H), 2.21 – 1.88 (м, 4H), 1.86 (с, 3H), 1.38 (дд, $J = 14.1, 6.8$ Гц, 11H), 0.87 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 0.74 (дт, $J = 20.4, 7.4$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.66, 168.46, 152.36, 151.34, 150.30, 140.80, 140.57, 136.67, 134.87, 134.76, 133.78, 133.51, 133.08, 132.70, 128.75, 128.64, 126.72, 126.49, 124.96, 124.84, 123.77, 121.26, 115.19, 108.11, 105.28, 102.14, 101.04, 99.61, 68.10, 67.99, 60.78, 60.63, 60.61, 60.54, 56.21, 55.86, 52.14, 52.04, 47.83, 30.78, 22.64, 20.99, 20.84, 18.56, 18.51, 13.49, 13.40.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-бутокси-3-карбоксиметил-4-фенил) бензоксепино[а]дигидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 163а.

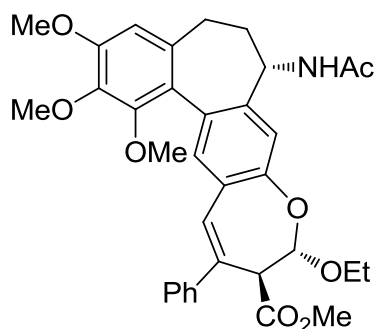


Использовано 40 мг (0.074 ммоль) соединения **168а**, 11 мг (0.148 ммоль) бутанола, 2 мг (0.0037 ммоль) Ph_3PAuCl и 2 мг (0.0037 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход **163а** в виде жёлтого масла составил 27 мг (60%).

Найдено, %: С 70.37; Н 6.62. Вычислено, %: С 70.23; Н 6.71, $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.43 – 8.33 (м, 1H), 7.48 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.36 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H), 7.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.89 (д, $J = 21.2$ Гц, 1H), 5.64 (дд, $J = 18.9, 4.7$ Гц, 1H), 4.51 – 4.60 (м, 1H), 4.47 (т, $J = 4.6$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (т, $J = 5.2$ Гц, 3H), 3.68 (дд, $J = 15.1, 7.6$ Гц, 1H), 3.59 (с, 2H), 3.56 (с, 2H), 3.51 (с, 1H), 3.46 (с, 1H), 1.96 – 2.23 (м, 4H), 1.87 (д, $J = 7.5$ Гц, 3H), 1.16 – 0.89 (м, 2H), 0.90 – 0.80 (м, 2H), 0.69 (дт, $J = 14.7, 7.4$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.35, 169.31, 168.39, 168.22, 152.36, 152.32, 151.24, 151.01, 150.37, 150.32, 142.07, 142.01, 141.74, 141.58, 140.58, 140.54, 134.81, 134.68, 134.35, 134.09, 132.77, 132.37, 129.56, 129.06, 128.46, 128.41, 128.37, 128.34, 127.20, 126.23, 126.16, 124.55, 124.36, 124.22, 123.69, 115.32, 115.17, 108.08, 98.93, 97.92, 68.28, 68.10, 60.79, 60.60, 60.54, 60.50, 60.47, 55.82, 52.20, 52.01, 47.82, 38.43, 30.77, 22.64, 18.47, 13.44, 13.38.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-этокси-3-карбоксиметил-4-фенил)бензоксепино[а]дигидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 1636.

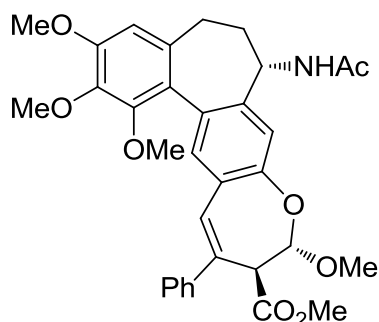


Использовано 40 мг (0.074 ммоль) соединения **168a**, 11 мг (0.148 ммоль) бутанола, 2 мг (0.0037 ммоль) Ph_3PAuCl и 2 мг (0.0037 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход продукта **1636** в виде жёлтого масла составил 17 мг (40%).

Найдено, %: С 69.64; Н 6.29. Вычислено, %: С 69.49; Н 6.35, $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.44 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.36 (т, $J = 6.8$ Гц, 3H), 7.27 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.03 (с, 1H), 6.88 (д, $J = 17.5$ Гц, 1H), 6.79 (д, $J = 4.4$ Гц, 1H), 5.63 (дд, $J = 15.9, 5.1$ Гц, 1H), 4.54 (дт, $J = 12.0, 8.2$ Гц, 1H), 4.47 (т, $J = 6.2$ Гц, 1H), 3.83 (с, 3H), 3.79 (д, $J = 6.2$ Гц, 3H), 3.77 – 3.72 (м, 1H), 3.66 (дд, $J = 9.4, 7.4$ Гц, 1H), 3.59 (с, 2H), 3.54 (с, 2H), 3.49 (д, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.23 – 1.98 (м, 4H), 1.89 (с, 3H), 1.03 (дт, $J = 11.3, 6.4$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.36, 169.32, 168.44, 168.37, 154.61, 152.38, 152.36, 151.71, 151.42, 151.26, 150.52, 150.35, 150.32, 142.00, 141.94, 141.84, 141.63, 141.05, 140.56, 140.52, 134.82, 134.74, 134.39, 134.06, 132.95, 132.58, 129.53, 128.55, 128.49, 128.36, 128.33, 128.25, 127.23, 126.28, 126.21, 125.55, 124.18, 123.88, 123.66, 123.61, 115.16, 108.08, 107.93, 99.15, 98.40, 69.84, 64.21, 60.80, 60.58, 60.51, 55.96, 55.82, 55.75, 52.17, 47.94, 47.85, 22.66, 14.71.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-метокси-3-карбоксиметил-4-фенил)бензоксепно[а]дигидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 163г.

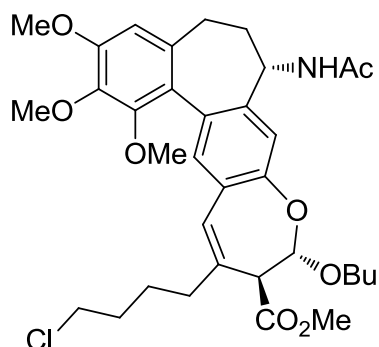


Использовано 40 мг (0.074 ммоль) соединения **168a**, 11 мг (0.148 ммоль) бутанола, 2 мг (0.0037 ммоль) Ph_3PAuCl и 2 мг (0.0037 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход продукта **163г** в виде жёлтого масла составил 32 мг (30%).

Найдено, %: С 69.24; Н 6.21. Вычислено, %: С 69.10; Н 6.15, $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.43 – 8.33 (м, 1H), 7.48 (д, $J = 7.6$ Гц, 2H), 7.36 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H), 7.28 (т, $J = 7.3$ Гц, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.89 (д, $J = 21.2$ Гц, 1H), 5.64 (дд, $J = 18.9, 4.7$ Гц, 1H), 4.51 – 4.60 (м, 1H), 4.47 (т, $J = 4.6$ Гц, 1H), 3.84 (с, 3H), 3.79 (т, $J = 5.2$ Гц, 3H), 3.68 (дд, $J = 15.1, 7.6$ Гц, 1H), 3.59 (с, 2H), 3.56 (с, 2H), 3.51 (с, 1H), 3.46 (с, 1H), 1.96 – 2.23 (м, 4H), 1.87 (д, $J = 7.5$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.35, 169.31, 168.39, 168.22, 152.36, 152.32, 151.24, 151.01, 150.37, 150.32, 142.07, 142.01, 141.74, 141.58, 140.58, 140.54, 134.81, 134.68, 134.35, 134.09, 132.77, 132.37, 129.56, 129.06, 128.46, 128.41, 128.37, 128.34, 127.20, 126.23, 126.16, 124.55, 124.36, 124.22, 123.69, 115.32, 115.17, 108.08, 98.93, 97.92, 68.28, 68.10, 60.79, 60.60, 60.54, 60.50, 60.47, 55.82, 52.20, 52.01, 47.82, 38.43, 30.77, 22.64, 18.47, 13.44, 13.38.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-изопропилокси-3-карбоксиметил-4-(4-хлорбутил))бензоксепино[а]дигидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 163ж.

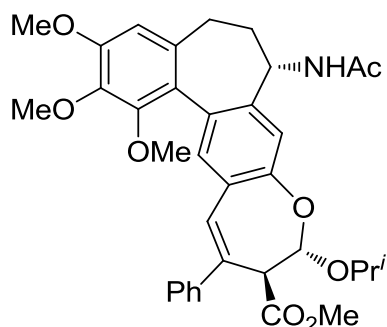


Использовано 96 мг (0.184 ммоль) соединения **168г**, 22 мг (0.37 ммоль) бутанола, 5 мг (0.009 ммоль) Ph_3PAuCl и 3 мг (0.009 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход продукта **163ж** в виде жёлтого масла составил 30 мг (22%).

Найдено, %: С 64.97; Н 7.14. Вычислено, %: С 64.80; Н 7.04, $\text{C}_{34}\text{H}_{44}\text{ClNO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.42 (дт, $J = 19.2, 9.5$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 12.9, 6.1$ Гц, 2H), 7.40 – 7.32 (м 3H), 7.00 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 6.90 – 6.83 (м, 1H), 6.79 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.66 (т, $J = 5.0$ Гц, 1H), 4.57 – 4.47 (м, 1H), 4.42 (дд, $J = 5.2, 2.5$ Гц, 1H), 4.00 (тд, $J = 12.4, 8.7$ Гц, 1H), 3.85 (дд, $J = 7.2, 2.6$ Гц, 4H), 3.79 (д, $J = 2.8$ Гц, 3H), 3.68 – 3.58 (м, 3H), 3.54 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 3.33 (с, 3H), 2.22 – 1.98 (м, 3H), 1.88 (д, $J = 5.9$ Гц, 4H), 1.09 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.96 (дд, $J = 12.3, 6.2$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.39, 169.33, 168.41, 168.32, 152.38, 152.33, 151.60, 151.46, 150.40, 150.31, 142.00, 141.93, 141.81, 141.63, 140.57, 140.55, 134.83, 134.69, 134.26, 133.04, 132.68, 129.43, 128.55, 128.33, 128.31, 127.22, 126.30, 126.25, 124.47, 124.44, 123.68, 123.66, 115.23, 108.08, 101.60, 98.07, 97.41, 70.77, 70.54, 69.79, 60.81, 60.55, 60.50, 60.47, 55.85, 55.82, 52.08, 51.92, 51.25, 47.86, 30.09, 22.73, 22.63, 22.61, 21.40, 21.30.

N-(9,10,11-триметокси-6,7-дигидро-5H-бензо[с]-([2S,3S]-2,3-дигидро-2-изопропилокси-3-карбоксиметил-4-фенил)бензоксепино[а]дигидроциклогептен-5-ил)-ацетамид 163е.



Использовано 100 мг (0.184 ммоль) соединения **168а**, 22 мг (0.37 ммоль) бутанола, 5 мг (0.009 ммоль) Ph_3PAuCl и 3 мг (0.009 ммоль) $\text{Ag}[\text{SbF}_6]$. Выход продукта **163е** в виде жёлтого масла составил 60 мг (53%).

Найдено, %: С 69.99; Н 6.42. Вычислено, %: С 69.87; Н 6.53, $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{NO}_8$.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 8.42 (дт, $J = 19.2, 9.5$ Гц, 1H), 7.49 (дд, $J = 12.9, 6.1$ Гц, 2H), 7.40 – 7.32 (м 3H), 7.00 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 6.90 – 6.83 (м, 1H), 6.79 (д, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.66 (т, $J = 5.0$ Гц, 1H), 4.57 – 4.47 (м, 1H), 4.42 (дд, $J = 5.2, 2.5$ Гц, 1H), 4.00 (тд, $J = 12.4, 8.7$ Гц, 1H), 3.85 (дд, $J = 7.2, 2.6$ Гц, 4H), 3.79 (д, $J = 2.8$ Гц, 3H), 3.68 – 3.58 (м, 3H), 3.54 (д, $J = 6.7$ Гц, 3H), 3.33 (с, 3H), 2.22 – 1.98 (м, 3H), 1.88 (д, $J = 5.9$ Гц, 4H), 1.09 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H), 0.96 (дд, $J = 12.3, 6.2$ Гц, 3H). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, δ , м.д.): 169.39, 169.33, 168.41, 168.32, 152.38, 152.33, 151.60, 151.46, 150.40, 150.31, 142.00, 141.93, 141.81, 141.63, 140.57, 140.55, 134.83, 134.69, 134.26, 133.04, 132.68, 129.43, 128.55, 128.33, 128.31, 127.22, 126.30, 126.25, 124.47, 124.44, 123.68, 123.66, 115.23, 108.08, 101.60, 98.07, 97.41, 70.77, 70.54, 69.79, 60.81, 60.55, 60.50, 60.47, 55.85, 55.82, 52.08, 51.92, 51.25, 47.86, 30.09, 22.73, 22.63, 22.61, 21.40, 21.30.

Подготовка клеточной культуры. Клетки культивировали в среде RPMI 1640 (GIBCO, Invitrogen, Karlsruhe, Germany), содержащей 10% термически инактивированной эмбриональной сыворотки теленка, 0.56 мг L-глутамина, 100.000 I.U. пенициллина и $0.1\text{г}^{-1}\cdot\text{л}$ стрептомицина. За 24 ч. до эксперимента

плотность клеток доводили до $3 \cdot 10^5$ клеток*мл⁻¹ для достижения стандартных условий роста. Для проведения исследований пролиферации и апоптоза клеточную культуру разбавляли до $1 \cdot 10^5$ клеток*мл⁻¹ непосредственно перед введением раствора терапевтического агента.

Исследование пролиферации и выживаемости клеток методом CASY cell counting. Готовили исходный 40 мМ раствор исследуемых соединений в диметилсульфоксиде (ДМСО). Клетки линии Nalm 6 сеяли в инкубационном растворе с плотностью $1 \cdot 10^5$ клеток*мл⁻¹ в 96-луночный планшет, после чего создавали различные концентрации терапевтических агентов. Клетки без терапевтических агентов использовали в качестве контроля. Проводили инкубацию в течение 24 ч., затем клеточную культуру пересуспендировали в среде культивирования, каждую лунку (100 мкл) разбавляли добавлением 10 мл CASYton (готового к использованию изотонического солевого раствора) для немедленного автоматического подсчета клеток с помощью CASY® Cell Counter. Автоматическое распознавание проводили по трем категориям: живые клетки, мертвые клетки, клеточные остатки. В результате для исследуемых противоопухолевых агентов были рассчитаны параметры IC₅₀.

ВЫВОДЫ

1. Предложен новый метод синтеза изокомбретастатинов в 5 стадий, исходя из коммерчески доступного 3,4,5-триметоксибензальдегида с применением в качестве ключевой стадии каталитической реакции Негиши. Установлено, что некоторые из полученных соединений проявляют *in vitro* цитотоксическую активность в низких наномолярных концентрациях по отношению к клеточным линиям *Jurkat*, *K562*, *Colo357* и *A549*.

2. Разработана методика синтеза триазольных аналогов колхицина в шесть стадий, исходя из коммерчески доступных метоксибензальдегидов с использованием термической внутримолекулярной реакции Хьюсгена в качестве ключевой стадии. Установлено, что триметоксизамещенные производные **135a-b** демонстрируют цитотоксичность в низких микромолярных концентрациях ($IC_{50} = 2$ и $4 \mu M$) по отношению к клеткам *T3M4* и *VxPC-3*.

3. Разработана методика синтеза бензо[*b*]оксепиновых производных колхицина в 5 стадий, исходя из коммерчески доступного колхицина. Ключевой стадией синтеза является внутримолекулярная циклизация в присутствии комплекса золота (I). Получены семь новых производных, проявляющих цитотоксическую активность в низких микромолярных концентрациях и субмикромолярных концентрациях по отношению к клеткам *HEK293*, *PANC-1*, *Colo357*, *HeLa*, *Colon26*.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McLaughlin, F. The cell cycle, chromatin and cancer: mechanism-based therapeutics come of age / F. McLaughlin, P. Finn, N. B. La Thangue // *Drug Discovery Today*. – 2003. – V.8. – P.793–802.
2. Nam, N.H. Combretastatin A-4 analogues as antimetabolic antitumor agents / N.H. Nam // *Current Medicinal Chemistry* – 2003. – V.10. – P.1697-1722.
3. Dumontet, C. Microtubule-binding agents: a dynamic field of cancer therapeutics / C. Dumontet, M.A. Jordan // *Nat. Rev. Drug Discovery* – 2010. – V.9. – P.790-803.
4. Giannakakou, P. Tubulin/Microtubules: Still a Promising Target for New Chemotherapeutic Agents / P. Giannakakou, D. Sackett, T. Fojo // *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. – 2000. – V. 92. – P. 182–183.
5. Wood, K. W. Past and future of the mitotic spindle as an oncology target / K. W. Wood, W.D. Cornwell, J.R. Jackson // *Current Opinion Pharmacology*. – 2001. – V.1. – P.370-377.
6. Bates, D. Microtubule destabilising agents: far more than just antimetabolic anticancer drugs / D. Bates, A. Eastman // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2017. – V.83. – P.255-268.
7. Fanale, D. Stabilizing versus Destabilizing the Microtubules: A Double-Edge Sword for an Effective Cancer Treatment Option? / D. Fanale, G. Bronte, F. Passiglia, V. Calò, M. Castiglia, F. Di Piazza, N. Barraco, A. Cangemi, M. T. Catarella, L. Insalaco, A. Listi, R. Maragliano, D. Massihnia, A. Perez, F. Toia, G. Cicero, V. Bazan // *Analytical Cellular Pathology*. – 2015. – V.2015. – 19 pages.
8. Mooney, C.J. A phase II trial of fosbretabulin in advanced anaplastic thyroid carcinoma and correlation of baseline serum-soluble intracellular adhesion molecule-1 with outcome / C.J. Mooney, G. Nagaiah, P. Fu, J.K. Wasman, M.M. Cooney, P.S. Savvides, J.A. Bokar, A. Dowlati, D. Wang, S.S. Agarwala, S.M. Flick, P.H. Hartman, J.D. Ortiz, P.N. Lavertu, S.C. Remick // *Thyroid*. – 2009. – V.19. – P.233-240.

9. Kingston, D.G.I. Tubulin-Interactive Natural Products as Anticancer Agents / D.G.I. Kingston // *J. Nat. Prod.* – 2009. – V.72. – P.507-515.
10. Lippert, J.W. Vascular disrupting agents / J.W. Lippert // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V.15. – P.605-615.
11. Jaroch, K. Combretastatins: In vitro structure-activity relationship, mode of action and current clinical status / K. Jaroch, M. Karolak, P. Górski, A. Jaroch, A. Krajewski, A. Ilnicka, A. Sloderbach, T. Stefanski, S. Sobiak // *Pharmacological Reports* – 2016. – V.68. – P.1266-1275.
12. Babu, B. Acetyl analogs of combretastatin A-4: Synthesis and biological studies / B. Babu, M. Lee, L. Lee, R. Strobel, O. Brockway, A. Nickols, R. Sjöholm, S. Tzou, S. Chavda, D. Desta, G. Fraley, A. Siegfried, W. Pennington, R.M. Hartley, C. Westbrook, S.L. Mooberry, K. Kiakos, J.A. Hartley, M. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V.19. – P.2359-2367.
13. Chang, C.-Y. Antimitotic and vascular disrupting agents: 2-Hydroxy-3,4,5-trimethoxybenzophenones / C.-Y. Chang, H.-Y. Chuang, H.-Y. Lee, T.-K. Yeh, C.-C. Kuo, C.-Y. Chang, J.-Y. Chang, J.-P. Liou // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2014. – V.77. – P.306-314.
14. Murata, R. Comparative effects of combretastatin A-4 disodium phosphate and 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid on blood perfusion in a murine tumour and normal tissues / R. Murata, J. Overgaard, M. R. Horsman // *Int. J. Radiat. Biol.* – 2001. – V.77. – P.195-204.
15. Cushman, M. Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization / M. Cushman, G. Nagarathnam, D. Gopal, A.K. Chakraborti, C.M. Lin, E. Hamel // *J. Med. Chem.* – 1991. – V.34. – P.2579-2588.
16. Cushman, M. Synthesis and evaluation of analogs of (Z)-1-(4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethene as potential cytotoxic and antimitotic agents / M. Cushman, G. Nagarathnam, D. Gopal, H.M. He, C.M. Lin, E. Hamel // *J. Med. Chem.* – 1992. – V.35. – P.2293-2306.
17. Besse-Hammer, T. A dose-escalating study of XRP6258 in combination

with capecitabine, in patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC) progressing after anthracycline and taxane therapy: Preliminary results / T. Besse-Hammer , C. Villanueva , M. Campone , J. Machiels , A. Awada , E. Magherini , F. Dubin , D. Semiond , X. B. Pivot // *Journal of Clinical Oncology* – 2009. – V.27. – P.1053.

18. Finkelstein, Y. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug / Y. Finkelstein, S.E. Aks, J.R. Hutson, D.N. Juurlink, P. Nguyen, G. Dubnov-Raz, U. Pollak, G. Koren, Y. Bentur // *Clin. Toxicol.* – 2010. – V.48. – P.407-414.

19. Putterman C., Colchicine Intoxication: Clinical Pharmacology, Risk Factors, Features, and Management / C. Putterman, E. Ben-Chetrit, Y. Caraco, M. Levy // *Semin. Arthritis Rheum.* – 1991. – V.21. – P.143-155.

20. Lu, Y. An Overview of Tubulin Inhibitors That Interact with the Colchicine Binding Site / Y. Lu, J. Chen, M. Xiao, W. Li, D. D. Miller // *Pharm. Res.* – 2012. – V.29. – P.2943-2971.

21. Pellegrini, F. Review: tubulin function, action of antitubulin drugs, and new drug development / F. Pellegrini, D.R. Budman // *Cancer Invest.* – 2005. – V.23. – P.264-273.

22. Islam, M.N. Microtubulin Binding Sites as Target for Developing Anticancer Agents / M.N. Islam, M.N. Iskander // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* – 2004. – V.4. – P.1077-1104.

23. Nishiguchi, G.A. 7,11-epi-Thyrsiferol: Completion of Its Synthesis, Evaluation of Its Antimitotic Properties, and the Further Development of an SAR Model / G.A. Nishiguchi, J. Graham, A. Bouraoui, R.S. Jacobs, R.D. Little // *J.Org.Chem.* – 2006. – V.71. – P.5936-5941.

24. Ravelli, R.B. Insight into tubulin regulation from a complex with colchicine and a stathmin-like domain / R.B. Ravelli, B. Gigant, P.A. Curmi, I. Jourdain, S. Lachkar, A. Sobel, M. Knossow // *Nature* – 2004. – V.428. – P.198-202.

25. Nguyen, T.L. A common pharmacophore for a diverse set of colchicine site inhibitors using a structure-based approach / T.L. Nguyen, C. McGrath, A.R. Hermone, J.C. Burnett, D.W. Zaharevitz, B.W. Day, P. Wirf, E. Hamel, R. Gussio // *J. Med.Chem.* – 2005. – V.48. – P.6107-6116.

26. Borrel, C. New antitubulin derivatives in the combretastatin A4 series: synthesis and biological evaluation / C. Borrel, S. Thoret, X. Cachet, D. Guenard, F. Tillequin, M. Koch, S. Michel // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V.13. – P. 3853-3864.
27. Tron, G.C. Medicinal Chemistry of Combretastatin A4: Present and Future Directions / G.C.Tron, T. Pirali, G. Sorba, F. Pagliai, S. Busacca, A.A. Genazzani // *J. Med. Chem.* – 2006. – V.49. – P.3033-3044.
28. Pettit, G.R. Isolation, structure, and synthesis of combretastatin A-2, A-3, and B-2. / G.R. Pettit, S.B. Singh // *Can. J. Chem.* – 1987. – V.65. – P.2390–2396.
29. Gaukroger, K. Structural requirements for the interaction of combretastatins with tubulin: how important is the trimethoxy unit? / K. Gaukroger, J.A. Hadfield, N.J. Lawrence, S. Nolan, A.T. McGown // *Org. Biomol. Chem.* – 2003. – V.1. – P.3033-3037.
30. Pettit, G.R. Antineoplastic Agents. 509. Synthesis of Fluorcombstatin Phosphate and Related 3-Halostilbenes / G.R. Pettit, M.D. Minardi, H.J. Rosenberg, E. Hamel, M.C. Bibby // *J. Nat. Prod.* – 2005. – V.68. – 1450-1458.
31. Simoni, D. Novel A-Ring and B-Ring Modified Combretastatin A-4 (CA-4) Analogues Endowed with Interesting Cytotoxic Activity / D. Simoni, R. Romagnoli, R. Baruchello, R. Rondanin, G. Grisolia, M. Eleopra, M. Rizzi, M. Tolomeo, G. Giannini, D. Alloatti, M. Castorina, M. Marcellini, C. Pisano // *J. Med. Chem.* – 2008. – V.51. – P.6211-6215.
32. Young, S.L. Combretastatin A4 phosphate: background and current clinical status / S.L. Young, D.J. Chaplin // *Expert Opin. Investig. Drugs* – 2004. – V.13. – P.1171-1182.
33. Pettit, G.R. Antineoplastic Agents. 445. Synthesis and Evaluation of Structural Modifications of (Z)- and (E)-Combretastatin A-4 / G.R. Pettit, M.R. Rhodes, L.D. Herald, E. Hamel, J.M. Schmidt // *J. Med. Chem.* – 2005. – V.48. – P.4087-4099.
34. Kong, Y. Structure-Based Discovery of a Boronic Acid Bioisostere of Combretastatin A-4 / Y. Kong, J. Grembecka, M.C. Edler, E. Hamel, S.L. Mooberry, M. Sabat, J. Rieger, M.L. Brown // *Chem. Biol.* – 2005. – V.12. – P.1007-1014.

35. Pinney, K.G. Synthesis and Biological Evaluation of Aryl Azide Derivatives of Combretastatin A-4 as Molecular Probes for Tubulin / K.G. Pinney, M.P. Mejia, V. M. Villalobos, B.E. Rosenquist, G.R. Pettit, P. Verdier-Pinard, E. Hamel // *Bioorgan. Med. Chem.* – 2000. – V.8. – P.2417-2425.
36. Siemann, D.V. Vascular-targeting therapies for treatment of malignant disease / D.V. Siemann, D.J. Chaplin, M.R. Horsman // *Cancer* – 2004. – V.100. – P.2491-2499.
37. Sheng, Y. Combretastatin family member OXI4503 induces tumor vascular collapse through the induction of endothelial apoptosis / Y. Sheng, J. Hua, K. G. Pinney, C. M. Garner, R. R. Kane, J. A. Prezioso, D. J. Chaplin, K. Edvardsen // *Int. J. Cancer* – 2004. – V.111. – P.604–610.
38. Bukhari, S.N.A. Development of combretastatins as potent tubulin polymerization inhibitors / S. N. A. Bukhari, G. B. Kumar, H. M. Revankar, H.-L. Qin // *Bioorganic Chemistry* – 2017. – V.72. – P.130–147.
39. Gerova, M.S. Combretastatin A-4 analogues with benzoxazolone scaffold: Synthesis, structure and biological activity / M.S. Gerova, S.R. Stateva, E.M. Radonova, R.B. Kalenderska, R.I. Rusew, R.P. Nikolova, C.D. Chanev, B.L. Shivachev, M.D. Apostolova, O.I. Petrov // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2016. – V.120. – P.121-133.
40. Simoni, D. Novel Combretastatin Analogues Endowed with Antitumor Activity / D. Simoni, R. Romagnoli, R. Baruchello, R. Rondanin, M. Rizzi, M. G. Pavani, D. Alloatti, G. Giannini, M. Marcellini, T. Riccioni, M. Castorina, M. B. Guglielmi, F. Bucci, P. Carminati, C. Pisano // *Journal of Medicinal Chemistry* – 2006. – V.49. – P.3143-3152.
41. Perez-Melero, C. A new family of quinoline and quinoxaline analogues of combretastatins / C. Perez-Melero, A.B.S. Maya, B. del Rey, R. Pelaez, E. Caballero, M. Medarde // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V.14. – P.3771–3774.
42. Li, W. Tubulin inhibitors targeting the colchicines binding site: a perspective of privileged structures / W. Li, H. Sun, S. Xu, Z. Zhu, J. Xu // *Future Med. Chem.* – 2017. – V.9. – P.1765-1794.

43. Kaffy, J. Synthesis and biological evaluation of vinylogous combretastatin A-4 derivatives / J. Kaffy, R. Pontikis, J.C. Florent, C. Monneret // *Org. Biomol.Chem.* – 2005. – V.3. – P.2657-2660.
44. Duski, S. Potent antimitotic and cell growth inhibitory properties of substituted chalcones / S. Duski, R. Forrest, J.A. Hadfield, A. Kendall, N.J. Lawrence // *Bioorg. Med. Chem.* – 1998. – V.8. – P.1051-1056.
45. Ohsumi, K. Novel Combretastatin Analogues Effective against Murine Solid Tumors: Design and Structure–Activity Relationships / K. Ohsumi, R. Nakagawa, Y. Fukuda, T. Hatanaka, Y. Morinaga, Y. Nihei, K. Ohishi, Y. Suga, Y. Akiyama, T. Tsuji // *J. Med. Chem.* – 1998. – V.41. – P.3022-3032.
46. Hadfield, J.A. Synthesis and evaluation of double bond substituted combretastatins / J.A. Hadfield, K. Gaukroger, N. Hirst, A.P. Weston, N.J. Lawrence, A.T. McGown // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2005. – V.40. – P.529-541.
47. Simoni, D. Heterocyclic and Phenyl Double-Bond-Locked Combretastatin Analogues Possessing Potent Apoptosis-Inducing Activity in HL60 and in MDR Cell Lines / D. Simoni, G. Grisolia, G. Giannini, M. Roberti, R. Rondanin, L. Piccagli, R. Baruchello, M. Rossi, R. Romagnoli, F. P. Invidiata, S. Grimaudo, M. K. Jung, E. Hamel, N. Gebbia, L. Crosta, V. Abbadessa, A. D. Cristina, L. Dusonchet, M. Meli, M. Tolomeo // *J. Med. Chem.* – 2005. – V.48. – P.723-736.
48. LeBlanc, R. Synthesis and cytotoxicity of epoxide and pyrazole analogs of the combretastatins / R. LeBlanc, J. Dickson, T. Brown, M. Stewart, H.N. Pati, D. VanDerveer, H. Arman, J. Harris, W. Pennington, H.L. Holt Jr., M. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V.13. – P.6025-6034.
49. Schobert, R. 4-(3-Halo/amino-4,5-dimethoxyphenyl)-5-aryloxazoles and -N-methylimidazoles That Are Cytotoxic against CombretastatinAResistant Tumor Cells and Vascular Disrupting in a Cisplatin Resistant Germ Cell Tumor Model / R. Schobert, B. Biersack, A. Dietrich, K. Effenberger, S. Knauer, T. Mueller // *J. Med. Chem.* – 2010. – V.53. – P.6595–6602.

50. Pettit, G.R. Antineoplastic agents. 291. Isolation and synthesis of combretastatins A-4, A-5, and A-6 / G.R. Pettit, S.B. Singh, M.R. Boyd, E. Hamel, R.K. Pettit, J.M. Schmidt, F. Hogan, // *J. Med. Chem.* – 1995. – V.38. – P.1666-1672.
51. Harrowven, D. C. The Synthesis of a Combretastatin A-4 Based Library and Discovery of New Cooperative ortho-Effects in Wittig Reactions Leading to (Z)-Stilbenes / D.C. Harrowven, I.L. Guy, M. Howell, G. Packham // *Synlett* – 2006. – V.18. – P.2977-2980.
52. Stefański, T. Design, synthesis, and biological evaluation of novel combretastatin A-4 thio derivatives as microtubule targeting agents / T. Stefański, R. Mikstacka, R. Kurczab, Z. Dutkiewicz, M. Kucińska, M. Murias, Mał. Zielińska-Przyjemska, M. Cichocki, A. Teubert, M. Kaczmarek, A. Hogendorf, S. Sobiak // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2018. – V.144. – P.797-816.
53. Robinson, J. E. A Ramberg–Backlund route to the stilbenoid anti-cancer agents combretastatin A-4 and DMU-212 / J.E. Robinson, R. J. K. Taylor – *Chem. Commun.* – 2007. – P.1617-1619.
54. Chan, T.-L. A new one-flask Ramberg–Bäcklund reaction / T.-L. Chan, S. Fong, Y. Li, T.-O. Man, C.-D. Poon // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1994. – P.1771-1772.
55. Lawrence, N.J. The Synthesis of (E) and (Z)-Combretastatins A-4 and a Phenanthrene from *Combretum caffrum* / N.J. Lawrence, F.A Ghani, L.A. Hepworth, J. A. Hadfield, A.T. McGown, R.G. Pritchard // *Synthesis* – 1999. – P.1656-1660.
56. Odlo, K. Synthesis of combretastatins A-1 and B-1/ K. Odlo, J. Klaveness, P. Rongved T.V. Hansen // *Tetrahedron Letters* – 2006. – V.47 – P.1101–1103.
57. Hamze, A. Regiochemical Aspects of the Platinum Oxide Catalyzed Hydrosilylation of Alkynes /A. Hamze, O .Provot, J.-D. Brion, M. Alami // *Synthesis* – 2007. – P.2025-2036.
58. Hamze, A. Platinum Oxide Catalyzed Hydrosilylation of Unsymmetrical Internal Aryl Alkynes under Ortho-Substituent Regiocontrol / A. Hamze, O. Provot, M. Alami, J.-D. Brion // *Org. Lett.* – 2005. – V.7. – P.5625-5628

59. Giraud, A. One-pot hydrosilylation–protodesilylation of functionalized diarylalkynes: a highly selective access to Z-stilbenes. Application to the synthesis of combretastatin A-4 / A. Giraud, O. Provot, A. Hamze, J.-D. Brion, M. Alami // *Tetrahedron Letters* – 2008. – V.49. – P.1107-1110.
60. Lipeeva, A.V. Synthesis and Cytotoxic Activity of a New Group of Heterocyclic Analogues of the Combretastatins / A.V. Lipeeva, E.E. Shults, M.M. Shakirov, M.A. Pokrovsky, A.G. Pokrovsky // *Molecules* – 2014. – V.19. – P.7881-7900.
61. Petrov, O.I. New Efficient Synthesis of Combretastatin A-4 via Colvin Rearrangement / O.I. Petrov, M.S. Gerova, C.D. Chanev, K.V. Petrova // *Synthesis* – 2011. – V.22. – P.3711–3715.
62. Pati, H.N. Synthesis And Biological Evaluation Of Cis-Combretastatin Analogs And Their Novel 1,2,3-Triazole Derivatives / H.N. Pati, M. Wicks, H.L. Holt Jr., R. LeBlanc, P. Weisbruch, L. Forrest, M. Lee // *Heterocyclic Communications* – 2005. – V.11. – P.117-120.
63. Obora, Y. Cross-coupling reaction of thermally stable titanium(II)-alkyne complexes with aryl halides catalysed by a nickel complex / Y. Obora, H. Moriya, M. Tokunaga, Y. Tsuji // *Chem.Commun.* – 2003. – P.2820-2821.
64. Eisch, J.J. Coordination-Induced Reductive Elimination and Titanium(II) Carbenoid Transfer in Reactions of Dialkyltitanium(IV) Complexes with Unsaturated Organic Substrates / J.J. Eisch, J.N. Gitua // *Organometallics* – 2003. – V.22. – P.24-26.
65. Lara-Ochoa, F. A new synthesis of combretastatins A-4 and AVE-8062A / F. Lara-Ochoa, G. Espinosa-Perez // *Tetrahedron Letters* – 2007. – V.48. – P.7007-7010.
66. Abe, S. The Palladium–Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Enol Acetates of α -Bromo Ketones with 1-Alkenyl-, Aryl-, or Alkylboron Compounds; A Facile Synthesis of Ketones and Their Enol Acetates / S. Abe, N. Miyaoura, A. Suzuki // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1992. – V.65. – P.2863-2865.

67. Potter, G.A. Highly stereoselective access to an (E)-vinyl bromide from an aryl ketone leads to short syntheses of (Z)-tamoxifen and important substituted derivatives / G.A. Potter, R. McCague // *J. Org. Chem.* – 1990. – V.55. – P.6184-6187.
68. Willson, T.M. 3-[4-(1,2-Diphenylbut-1-enyl)phenyl]acrylic Acid: A Non-Steroid Estrogen with Functional Selectivity for Bone over Uterus in Rats / T.M. Willson, B.R. Henke, T.M. Momtahan, P.S. Charifson, K.W. Batchelor, D.B. Lubahn, L.B. Moore, B.B. Oliver, H.R. Sauls, J.A. Triantafillou, S.G. Wolfe, P.G. Baer // *J. Med. Chem.* – 1994. – V.37. – P.1550-1552.
69. Shimizu, M. Generation and Carbonyl Addition Reactions of Dibromofluoromethylithium Derived from Tribromofluoromethane as Applied to the Stereoselective Synthesis of Fluoro Olefins and 2-Bromo-2-fluoro-1,3-alkanediols / M. Shimizu, N. Yamada, Y. Takebe, T. Hata, M. Kuroboshi, T. Hiyama // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1998. – V.71. – P.2903-2921.
70. Chen, C. Synthesis of fluorinated olefins via the palladium catalyzed cross-coupling reaction of 1-fluorovinyl halides with organoboranes / C. Chen, K. Wilcoxon, N. Strack, J.R. McCarthy // *Tetrahedron Letters* – 1999. – V.40. – P.827-830.
71. Sharp, J. T. Reactions of triene-conjugated diazo-compounds: reaction paths from o-(1,3-dienyl)aryldiazomethanes to 3,8-methano-1,2-diazocines and to pyrrolo[2,1-a]phthalazines via intramolecular (3 + 2) and 1,1-cycloaddition reactions / J.T. Sharp, P.Wilson, S.Parsonsa, R.O. Gould // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, - 2000. – P.1139-1148.
72. Bazin, M.-A. An Efficient Microwave-Promoted Route to (Z)-Stilbenes from trans-Cinnamic Acids: Synthesis of Combretastatin A-4 and Analogues / M.-A. Bazina, M. Jouannea, H. El-Kashefb, S. Rault // *Synlett* – 2009. – P.2789-2794.
73. Dohle, W. Fe(III)-Catalyzed Cross-Coupling Between Functionalized Arylmagnesium Compounds and Alkenyl Halides / W. Dohle, F. Kopp, G. Cahiez, P. Knochel // *Synlett* – 2001. – P.1901-1904.
74. Camacho-Davila, A.A. Kumada–Corriu Cross Coupling Route to the Anti-Cancer Agent Combretastatin A-4 / A.A. Camacho-Davila // *Synth. Commun.* – 2008. – V.38. – P.3823-3833.

75. Tamao, K. Nickel-Phosphine Complex-Catalyzed Grignard Coupling. I. Cross-Coupling of Alkyl, Aryl, and Alkenyl Grignard Reagents with Aryl and Alkenyl Halides: General Scope and Limitations / K. Tamao, K. Sumitani, Y. Kiso, M. Zembayashi, A. Fujioka, S. Kodama, I. Nakajima, A. Minato, M. Kumada // *Bull. Soc. Chem. Jpn.* – 1976. – V.49. 1958
76. Malysheva Y.B. New Method of Synthesis and Biological Evaluation of Some Combretastatin A-4 Analogues / Y.B. Malysheva, S. Combes, A.Yu. Fedorov, P. Knochel, A.E. Gavryushin // *Synlett* – 2012. – P.1205–1208.
77. Hamze, A. Synthesis, Biological Evaluation of 1,1-Diarylethylenes as a Novel Class of Antimitotic Agents / A. Hamze, A. Giraud, S. Messaoudi, O. Provot, J.-F. Peyrat, J. Bignon, J.-M. Liu, J. Wdzieczak-Bakala, S. Thoret, J. Dubois, J.-D. Brion, M. Alami // *ChemMedChem* – 2009. – V.4. – P.1912-1924.
78. Hamze, A. B-Ring-Modified isoCombretastatin A-4 Analogues Endowed with Interesting Anticancer Activities / A. Hamze, E. Rasolofonjatovo, O. Provot, C. Mousset, D. Veau, J. Rodrigo, J. Bignon, J.-M. Liu, J. Wdzieczak-Bakala, S. Thoret, J. Dubois, J.-D. Brion, M. Alami // *ChemMedChem* – 2011. – V.6. – P.2179 – 2191.
79. Álvarez, R. Isocombretastatins A: 1,1-Diarylethenes as potent inhibitors of tubulin polymerization and cytotoxic compounds / R. Álvarez, C. Álvarez, F. Mollinedo, B.G. Sierra, M. Medarde, R. Peláez // *Bioorganic and Medicinal Chemistry* – 2009. – V.17. – P.6422-6431.
80. Naret, T. A fluorine scan of a tubulin polymerization inhibitor isocombretastatin A-4: Design, synthesis, molecular modelling, and biological evaluation / T. Naret, J. Bignon, G. Bernadat, M. Benchekroun, H. Levaique, C. Lenoir, J. Dubois, A. Pruvost, F. Saller, D. Borgel, B. Manoury, V. Leblais, R. Darrigrand, S. Apcher, J.-D. Brion, E. Schmitt, F.R. Leroux, M. Alami, A. Hamze // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2018. – V.143. – P.473-490.
81. Barluenga, J. N-Tosylhydrazones as Reagents for Cross-Coupling Reactions: A Route to Polysubstituted Olefins / J. Barluenga, P. Moriel, C. Valdes, F. Aznar // *Angew.Chem.* – 2007. – V.119. – P., 5683 –5686.

82. Aziz, J. Synthesis, biological evaluation, and structure–activity relationships of tri- and tetrasubstituted olefins related to isocombretastatin A-4 as new tubulin inhibitors / J. Aziz, E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, G. Bernadat, E. Morvan, J. Bignon, J. Wdzieczak-Bakala, D. Desravines, J. Dubois, M. Tueni, A. Yassine, J.-D. Briona M. Alami // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V.11. – P.430-442.

83. Urban, F. J. Process Research on [(2S)-(3-Fluorophenyl)-(1S)-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)ethyl]carbamic Acid tert-Butyl Ester, a Lactone Intermediate for an Aspartyl Protease Inhibitor / F.J. Urban, V.J. Jasys // *Org. Process Res. Dev.* – 2004. – V.8. – P.169-175.

84. Balasubramaniam, S. Weinreb amide based building blocks for convenient access to 1,1-diarylethenes and isocombretastatin analogues / S. Balasubramaniam, H. Kommidi, I.S. Aidhen // *Tetrahedron Letters* – 2011. – V.52. – P.2683-2686.

85. Nakagawa-Goto, K. Antitumor agents. Part 236: Synthesis of water-soluble colchicine derivatives / K. Nakagawa-Goto, C.X. Chen, E. Hamel, C.-C. Wu, K.F. Bastow, A. Brossi, K.-H. Lee // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 2005. – V.15. – P.235-238.

86. Roesner, M. Biological Effects of Modified Colchicines. Improved Preparation of 2-Demet hylcolchicine, 3-Demethylcolchicine, and (+)-Colchicine and Reassignment of the Position of the Double Bond in Dehydro-7-deacetamidocolchicines / M. Rosner, H.-G. Capraro, A.E. Jacobson, L. Atwell, A. Brossi, M.A. Iorio, T.H. Williams, R.H. Sik, C.F. Chignell // *Journal of Medicinal Chemistry* – 1981. – V.24. – P.257-261.

87. Kumar, A. Potential anticancer role of colchicine-based derivatives: an overview / A. Kumar, P.R. Sharma, D.M. Mondhe // *Anticancer Drugs* – 2017. – V.28. – P.250-262.

88. Bergemann, S. Novel B-Ring Modified Alcolcolchicinoids of the NCME Series: Design, Synthesis, Antimicrotubule Activity and Cytotoxicity / S. Bergemann, R. Brecht, F. Buttner, D. Guenard, R. Gust, G. Seitz, M.T. Stubbs, S. Thoret // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – V.11. – P.1269–1281.

89. Janik M.E. Synthesis and antimicrotubule activity of combretatropone derivatives / M.E.Janik, S.L. Bane // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V.10. – P.1895-1903.
90. Dong, M. Novel Natural Product- and Privileged Scaffold-Based Tubulin Inhibitors Targeting the Colchicine Binding Site / M. Dong, F. Liu, H. Zhou, S. Zhai, B. Yan // *Molecules* – 2016. – V.21. – P.1375-1400.
91. Thomopoulou, P. New colchicine-derived triazoles and their influence on cytotoxicity and microtubule morphology / P.Thomopoulou, J. Sachs, N. Teusch, A. Mariappan, J. Gopalakrishnan, H.-G. Schmalz // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2015. – V.7. – P.188–191.
92. Hastie, S.B. The Binding of Isocolchicine to Tubulin: mechanisms of ligand association with tubulin / S.B. Hastie, R.C. Williams, Jr. D. Puett, T.L. Macdonald // *J. Biol. Chem.* – 1989. – V.264. – P.6682-6688.
93. Dumortier, C. Mechanism of tubulin–colchicine recognition: a kinetic study of the binding of the colchicine analogues colchicide and isocolchicine / C. Dumortier, Q. Yan, S. Bane, Y. Engelborghs // *Biochemical Journal* – 1997. – V.327. – P.685-688.
94. Das, L. -NH-Dansyl Isocolchicine Exhibits a Significantly Improved Tubulin-Binding Affinity and Microtubule Inhibition in Comparison to Isocolchicine by Binding Tubulin through Its A and B Rings / L. Das, A.B. Datta, S. Gupta, A. Poddar, S. Sengupta, M.E. Janik, B. Bhattacharyya // *Biochemistry* – 2005. – V.44. – P.3249-3258.
95. Berg, U. The First Colchicine Analogue With An Eight Membered B-Ring. Structure, Optical Resolution And Inhibition Of Microtubule Assembly / U. Berg, H. Bladh, C. Svensson, M. Wallin // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* – 1997. – V.7. – P.2771-2776.
96. Sun, L. Antitumor agents. 139. Synthesis and biological evaluation of thiocolchicine analogs 5,6-dihydro-6(S)-acyloxy)- and 5,6-dihydro- 6(S)-[(aroyloxy)methyl]-1,2,3-trimethoxy-9-(methylthio)-8H- cyclohepta[a]naphthalen-8-

ones as novel cytotoxic and antimetabolic agents / L. Sun, A.T. McPhail, E. Hamel, C.M. Lin, S.B. Hastie, J.J. Chang, K.H. Lee // *J. Med. Chem.* – 1993. – V.36. – P.544-551.

97. Lin, C.M. Interactions of tubulin with potent natural and synthetic analogs of the antimetabolic agent combretastatin: a structure-activity study. / C.M. Lin, S.B. Singh, P.S. Chu, R.O. Dempsy, J.M. Schmidt, G.R Pettit, E. Hamel // *Mol. Pharmacol.* – 1988. – V.34. – P.200-208.

98. Shen, L.H. Synthesis and Antitumour Activity of Novel Colchicine C-10 Derivatives / L.H. Shen, L. Zhang, H.X. Wang, X. Wang, G.J. Zhang // *Asian Journal of Chemistry* – 2014. – V.26. – P.7475-7476.

99. Yang, B. Syntheses and biological evaluation of ring-C modified colchicine analogs / B. Yang, Z.C. Zhu, H.V. Goodson, M.J. Miller // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – V.20. – P.3831-3833.

100. Sitnikov, N.S. Total synthesis of indole-derived allocolchicine analogues exhibiting strong apoptosis-inducing activity / N. Sitnikov, J. Velder, L. Abodo, N. Cuvelier, N.J. Neudorfl, A. Prokop, G. Krause, A.Y. Fedorov, H.-G. Schmalz // *Chem. Eur. J.* – 2012. – V.18. – P.12096-12102.

101. Sitnikov, N.S. Synthesis of indole-derived allocolchicine congeners through Pd-Catalyzed intramolecular C-H arylation reaction / N.S. Sitnikov, A.S. Kokisheva, G.K. Fukin, J.-M. Neudorfl, H. Sutorius, A. Prokop, V.V. Fokin, H.-G. Schmalz, A.Yu Fedorov // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V.29. – P.6481.6492.

102. Sitnikov, N.S. Synthesis of indole-derived allocolchicine congeners exhibiting pronounced anti-proliferative and apoptosis-inducing properties / // *Med. Chem. Commun.* – 2015. – V.6. – P.2158-2162.

103. Shegravina, E.S. Synthesis and biological evaluation of novel non-racemic indole-containing allocolchicinoids / E.S. Shchegravina, A.A. Maleev, S.K. Ignatov, I.A. Gracheva, A. Stein, H.-G. Schmalz, A.E. Gavryushin, A.A. Zubareva, E.V. Svirshchevskaya, A.Yu. Fedorov / *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2017. – V.141. – P.51-60.

104. Voitovich, Yu.V. Synthesis and Biological Evaluation of Furanoallocolchicinoids / Yu.V. Voitovich, E.S. Shegravina, N.S. Sitnikov, V.I.

Faerman, V.V. Fokin, H.-G. Schmalz, S.Combes, D.Allegro, P. Barbier, I.P. Beletskaya, E.V. Svirshchevskaya, A.Yu. Fedorov // *J. Med. Chem.* – 2015. – V.58. – P.692-704.

105. Gracheva, Iu.A. Synthesis and cytostatic properties of polyfunctionalized furanoalcolchicinoids / Iu.A. Gracheva, Iu.V. Voitovich, V.I. Faerman, N.S. Sitnikov, E.V. Myrsikova, H.-G. Schmalz, E.V. Svirshevskaya, A.Yu Fedorov // *European Journal of Medicinal Chemistry* – 2017. – V.126. – P.432-443.

106. Nagaiah, G. Combretastatin A4 phosphate: a novel vascular disrupting agent. / G. Nagaiah, S.C. Remick // *Future Oncol.* – 2010. – V.6. – P.1219-1228.

107. Patnaik, P. *A Comprehensive Guide to the Hazardous Properties of Chemical Substances.* – Wiley. New York. – 2007. – 229 p

108. Buttner, F. Two novel series of alcolchicinoids with modified seven membered B-rings: design, synthesis, inhibition of tubulin assembly and cytotoxicity / F. Büttner, S. Bergemann, D. Guénard, R. Gust, G. Seitz, S. Thoret// *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. – V.13. – P.3497-3511.

109. Brachet, E. Pd-Catalyzed Reaction of Sterically Hindered Hydrazones with Aryl Halides: Synthesis of Tetra-Substituted Olefins Related to iso-Combretastatin A4 / E. Brachet, A. Hamze, J.-F. Peyrat, J.-D. Brion, M. Alami // *Org. Lett.* – 2010. – V.12. – P.4042-4045

110. Pelphrey, P.M. Highly Efficient Ligands for Dihydrofolate Reductase from *Cryptosporidium hominis* and *Toxoplasma gondii* Inspired by Structural Analysis / P.M. Pelphrey, V.M. Popov, T.M. Joska, J.M. Beierlein, E.S.D. Bolstad, Y.A. Fillingham, D.L. Wright, A.C. Anderson // *J. Med. Chem.* – 2007. – V.50. – P.940-950.

111. Brown H.C. Organoboranes: XXIV. Facile substitution and exchange reactions of 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) and its B-substituted derivatives. Simple convenient preparations of B-halo derivatives / H.C.Brown, S.U. Kulkarni // *J.Organomet.Chem.* – 1979. – V.168. – P.281-293.

112. Gao, F. r-Selective Ni-Catalyzed Hydroalumination of Aryl- and Alkyl-Substituted Terminal Alkynes: Practical Syntheses of Internal Vinyl Aluminums,

Halides, or Boronates / F. Gao, A.A. Hoveyda // *JACS.* – 2010. – V.132. – P.10961–10963.

113. Krasovsky, A. A LiCl-Mediated Br/Mg Exchange Reaction for the Preparation of Functionalized Aryl- and Heteroarylmagnesium Compounds from Organic Bromides / A.Krasovskiy, P. Knochel // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2004. – V.43. – P.3333-3336.

114. Hatanaka, T. Novel B-ring modified combretastatin analogues: Syntheses and antineoplastic activity / T. Hatanaka, K. Fujita, K. Ohsumi, R. Nakagawa, Y. Fukuda, Y. Nihei, Y. Suga, Y. Akiyama, T. Tsuji. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1998. – V.8. – P.3371-3374.

115. Mosmann, T.J. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays / T.J. Mosmann // *Immunol. Methods*, 1983, 65, 55.

116. Joncour, A. Biaryl axis as a stereochemical relay for the enantioselective synthesis of antimicrotubule agents/ A. Joncour, A. Décor, S. Thoret, A. Chiaroni, O. Baudoin // *Angew.Chem., Int. Ed.* – 2006. – V.45. – P.4149-4152.

117. Joncour A. Asymmetric Synthesis of Antimicrotubule Biaryl Hybrids of Allocolchicine and Steganacin / A. Joncour, A. Décor, J.-M. Liu, M.-E. Tran Huu Dau, O. Baudoin // *Chem. Eur. J.* – 2007. – V.13. – P.5450-5465.

118. Joncour A. Synthesis of Anti-Microtubule Biaryls and Preliminary Evaluation as Vascular-Disrupting Agents/ A. Joncour, J.-M. Liu, A. Décor, S. Thoret, J. Wdzieczak-Bakala, J. Bignon, O. Baudoin // *ChemMedChem.* – 2008. – V.3. – P.1731-1739.

119. Chatterjee N. An approach toward the syntheses of triazolo benzoxazines, triazolo quinoxalines, triazolo benzodiazepines, triazolo benzoxazepines, and triazolo benzothiazines via a simple and convenient protocol using basic alumina as solid support / N. Chatterjee, S. Sarkar, R. Pal, A.K. Sen // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V.55. – P.2261-2265.

120. Zhang, L. Ruthenium-Catalyzed Cycloaddition of Alkynes and Organic Azides / L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H.H.Y. Sun, I.D. Williams, K.B. Sharpless, V.V. Fokin, G. Jia // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V.127. – P.15998-15999.
121. Scriven, E.F.V. Azides: their preparation and synthetic uses / E.F.V. Scriven, K. Turnbull // *Chem. Rev.* – 1988. – V.88. – P.297-368.
122. Rodrigues, J.A.R. Diastereoselective Synthesis of Cularine Alkaloids via Enium Ions and an Easy Entry to Isoquinolines by Aza-Wittig Electrocyclic Ring Closure / J.A.R. Rodrigues, R.A. Abramovitch, J.D.F. de Sousa, G.C. Leiva // *J. Org. Chem.* – 2004. – V.69. – P.2920-2928.
123. Álvarez, R. Endowing Indole-Based Tubulin Inhibitors with an Anchor for Derivatization: Highly Potent 3-Substituted Indolephenstatins and Indoleisocombretastatins / R. Álvarez, P. Puebla, J.F. Díaz, A.C. Bento, R. García-Navas, J. de la Iglesia-Vicente, F. Mollinedo, J.M. Andreu, M. Medarde, R. Peláez // *J. Med. Chem.* – 2013. – V.56. – P.2813-2827.
124. Liu, T. Simple Conversion of Aromatic Amines into Azides / Q. Liu, Y. Tor // *Org. Lett.* – 2003. – V.5 – P.2571-2572.
125. Nicolaus, N. Azides Derived from Colchicine and their Use in Library Synthesis: a Practical Entry to New Bioactive Derivatives of an Old Natural Drug / N. Nicolaus, J. Zapke, P. Riesterer, J.-M. Neudörfl, A. Prokop, H. Oschkinat, H.-G. Schmalz // *Chem. Med. Chem.* – 2010. – V.5. – P.661-665.
126. Suzuki, H. The Copper(I) Iodide-assisted Reaction of Nonactivated Aryl Iodides with Some Alkali Metal Pseudohalides / S. Hitomi, M. Keiko, S. Misao // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1980. – V.53. – P.1765-1766.
127. Zhu, W. Synthesis of aryl azides and vinyl azides via proline-promoted CuI-catalyzed coupling reactions / W. Zhu, D. Ma // *Chem. Commun.* – 2004. – P.888-889.
128. Andersen, J. Rapid Synthesis of Aryl Azides from Aryl Halides under Mild Conditions / J. Andersen, U. Madsen, F. Björkling, X. Liang // *Synlett* – 2005. – P.2209-2213.

129. Finet, J.-P. In *Comprehensive Organometallic Chemistry III*, V.9 / Crabtree, R.; Mingos, D. M. P., Eds.; Elsevier: Oxford, 2006; Chap. 9.9. 381-424.

130. Morgan, J. Reaction of arylboronic acids and their derivatives with lead tetra-acetate. The generation of aryl-lead triacetates, and meta- and para-phenylenebis(lead triacetate), in situ for electrophilic arylation / J. Morgan, J.T. Pinhey // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* – 1990. – P.715-720.

131. Tao, Ch.-Zh. Copper-catalyzed synthesis of aryl azides and 1-aryl-1,2,3-triazoles from boronic acids / Ch.-Zh.Tao, X. Cui, J. Li, A.-X. Liu, L. Liu, Q.-X. Guo // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V.48. – P.3525-3529.

132. Grimes, K.D. Copper(II)-Catalyzed Conversion of Aryl/Heteroaryl Boronic Acids, Boronates, and Trifluoroborates into the Corresponding Azides: Substrate Scope and Limitations / K.D. Grimes, A. Gupte, C.C. Aldrich // *Synthesis* – 2010. – P.1441-1448.

133. Naumov, M. I. Cascade Synthesis of Polyoxygenated 6H,11H-[2]Benzopyrano-[4,3-c][1]benzopyran-11-ones / M.I. Naumov, S.A. Sutirin, A.S. Shavyrin, O.G. Ganina, I.P. Beletskaya, V. Bourgarel-Rey, S. Combes, J.-P. Finet, A.Yu. Fedorov // *J. Org. Chem.* – 2007. – V.72. – P.3293-3301.

134. Huber, M.-L. Reaction of aryl-lead triacetates with sodium azide in dimethyl sulphoxide: a new route to aryl azides / M.-L.Huber, J.T.Pinhey // *J.Chem. Perkin Trans 1* – 1990. – P.721-722

135. Boren, B. C. Ruthenium-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition: Scope and Mechanism / B.C. Boren, S. Narayan, L.K. Rasmussen, L. Zhang, H. Zhao, Z. Lin, G. Jia, V.V. Fokin // *J. Am .Chem. Soc.* – 2008. – V.130. – P.8923-8930.

136. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions. Past and Future / R. Huisgen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – V.2. – P.565-598.

137. Nicolaus, N. A Convenient Entry to New C-7-Modified Colchicinoids through Azide Alkyne [3+2] Cycloaddition: Application of Ring-Contractive Rearrangements / N. Nicolaus, J. Reball, N. Sitnikov, J. Velder, A. Termath, A.Yu. Fedorov, H.-G. Schmalz // *Heterocycles* – 2011. – V.82. – P.1585-1600.

138. Shi, Q. Antitumor Agents. 172. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Deacetamidothiocolchicin-7-ols and Ester Analogs as Antitubulin Agents / Q. Shi, P. Verdier-Pinard, A. Brossi, E. Hamel, A.T. McPhail, K.-H. Lee // *J. Med. Chem.* – 1997. – V.40. – P.961-966.
139. Cai, W. Protein–ligand recognition using spherical harmonic molecular surfaces: towards a fast and efficient filter for large virtual throughput screening / W. Cai, X. Shao, B. Maigret // *J. Mol. Graph. Model.* – 2002. – V.20. – P.313-328.
140. Fan, M.-J. DABCO-Catalyzed Reaction of Phenols or 1,2-Diphenols with Activated Alkynes Leading to the Formation of Alkenoic Acid Esters or 1,3-Dioxole Derivatives / M.-J. Fan, G.-Q. Li, L.-H. Li, S.-D. Yang, Y.-M. Liang // *Synthesis* – 2006. – V.14. – P.2286-2292.
141. Liu, J. Gold-Catalyzed Cyclizations of (o-Alkynyl)phenoxyacrylates with External Nucleophiles: Regio- and Stereoselective Synthesis of Functionalized Benzo[b]oxepines / J. Liu, Y. Liu // *Org. Lett.* – 2012. – V.14. – P.4742-4745.
142. Speck, K. Sequential O–H/C–H Bond Insertion of Phenols Initiated by the Gold(I)-Catalyzed Cyclization of 1-Bromo-1,5-enynes / K. Speck, K. Karaghiosoff, T. Magauer // *Org. Lett.* – 2015. – V.17. - P.1982-1985.
143. Hirai, T. Enhancement of Reaction Efficiency by Functionalized Alcohols on Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Hydroalkoxylation of Unactivated Olefins / T. Hirai, A. Hamasaki, A. Nakamura M. Tokunaga // *Org. Lett.* – 2009. – V.11. – P.5510-5513.
144. Zhang, X. Efficient addition of alcohols, amines and phenol to unactivated alkenes by AuIII or PdII stabilized by CuCl₂ / X. Zhanga, A. Corma // *Dalton Trans.* – 2008. – P.397-403.
145. Yang, C.-G. Gold(I)-Catalyzed Intermolecular Addition of Phenols and Carboxylic Acids to Olefins / C.-G. Yang, C. He // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V.127. – P.6966-6967.
146. Zhang, Y. Gold-catalyzed Alkyne Hydroxylation: Synthesis of 2-Substituted Benzo[b]furan Compounds / Y. Zhang, Z.-J. Xin, J.-J. Xue, Y. Li // *Chin. J. Chem.* – 2008. – V.26. – P.1461-1464.

147. Bestmann, H.J. Reactions with phosphinealkylenes. XXXIX. New methods for the preparation of 1-bromoacetylenes and aromatic and conjugated enynes / H.J. Bestmann, H. Frey // *Liebigs Annalen der Chemie* – 1980. – I.12 – P.2061-2071.

148. Dictionary of organic compounds / Buckingham, J.; Donoghy, S. M. - Chapman & Hall: Easton, Pennsylvania, 1982; 5, 7766 p.

149. Gutsche, C.D. Experiments in the Colchicine Field. V. The Thermal and Photochemical Decomposition of Various 2-(β -Phenylethyl)-phenyldiazomethanes and 2-(γ -Phenylpropyl)-phenyldiazomethanes / C.D. Gutsche, E.F. Jason, R.S. Coffey, H.E. Johnson // *JACS* – 1958. – V.80. – P.5756-5767.

150. Ziegler F.E. The ambient temperature Ullmann reaction and its application to the total synthesis of (.+-.)-steganacin / F.E. Ziegler, I. Chliwner, K.W. Fowler, S.J. Kanfer, S.J. Kuo, N.D. Sinha // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V.102. – P.790-798.

151. Alajarín, M. Intramolecular [2 + 2] cycloaddition of ketenimines with imines. Synthesis and chemical behaviour of azeto[2,1-b]quinazolines / M. Alajarín, P. Molina, A. Vidal, F. Tovar // *Tetrahedron* – 1997. – V.53. – P.13449-13472.