

УДК. 547.518

СИНТЕЗЫ ВЕЩЕСТВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ.

V*. ЭФИРЫ (2R, 3S)-N-БЕНЗОИЛФЕНИЛИЗОСЕРИНА С ЗАМЕЩЕННЫМИ БИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНАМИ

Е.В. Нуриева, О.Н. Зефирова, В.Н. Нуриев, Н.В. Зык, Д.Г. Вайсс^{**}, С.А. Кузнецов^{**}, Н.С. Зефиров

(кафедра органической химии, кафедра физической химии;
e-mail: olgaz@org.chem.msu.ru)

Представлено описание синтеза четырех эфиров (2R, 3S)-N-бензоилфенилизосерина с замещенными бицикло[3.3.1]нонанами и показана их способность вызывать слабую агрегацию белка тубулина *in vitro*.

Ключевые слова: упрощенные аналоги таксола, N-бензоилфенилизосерин, производные бицикло[3.3.1]нонана.

Таксол, выделяемый из экстрактов коры *Taxus brevifolia*, – один из наиболее эффективных противоопухолевых препаратов. В рамках программы по синтезу структурно упрощенных аналогов этого соединения мы получили производные бицикло[3.3.1]нонана, содержащие (2R,3S)-N-бензоил-β-фенилизосерил (заместитель при C¹³ в таксоле), группы, моделирующие заместители при C² и C⁴, и оксетановый фрагмент таксола [5]. В нашей работе представлено описание синтеза и результаты тестирования соединения **1** с гидроксильной группой, соответствующей заместителю при C¹ таксола, и структур **2a–в** (схема 1).

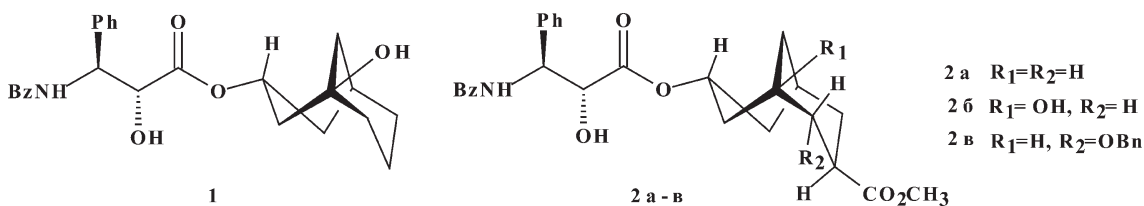
Соединение **1** было получено в пять стадий из циклогексен-2-она **3** по схеме 2. В результате конденсации соединения **3** с ацетоуксусным эфиром был синтезирован бицикло[3.3.1]нонановый β-кетозэфир **4** [6,7]. Его декарбоксилирование с образованием 1-бицикло[3.3.1]нонан-3-она **5** и восстановление последне-

го алюмогидридом лития привело к смеси диастереоизомерных диолов **6** в соотношении *эндо*:-*экзо*- 2:1. Этерификацию диола **6** осуществляли по методу [8] защищенной формой аминокислоты **7** [1,8] с дальнейшим раскрытием оксазолидинового цикла в соединении **8** (схема 2).

Структуры **2a–в** синтезировали однотипным методом из незамещенной (**9a**, R₁=R₂=H) или замещенной (**9б**, R₁=OH, R₂=H, **9в**, R₁=H, R₂=OBn) 7-*эндо*-гидроксидицикло[3.3.1]нонан-3-*экзо*-карбоновой кислоты (которую получали щелочным раскрытием 2-оксагомоадамтан-3-она или его замещенных производных [9,10]). Этерификацию метиловых эфиров кислот **9a–в** (структуры **10a–в**) проводили согласно упомянутому выше методу (схема 3).

Строение всех полученных, в том числе не описанных ранее, соединений (**1**, **2a–в**, **8**, **11a–в**) доказано с помощью данных ИК- и ЯМР-спектроскопии,

Схема 1



*Сообщения I–IV см. [1–4].

**Институт клеточной биологии и биологических систем, Ростовский университет, г. Ростов, Германия.

Схема 2

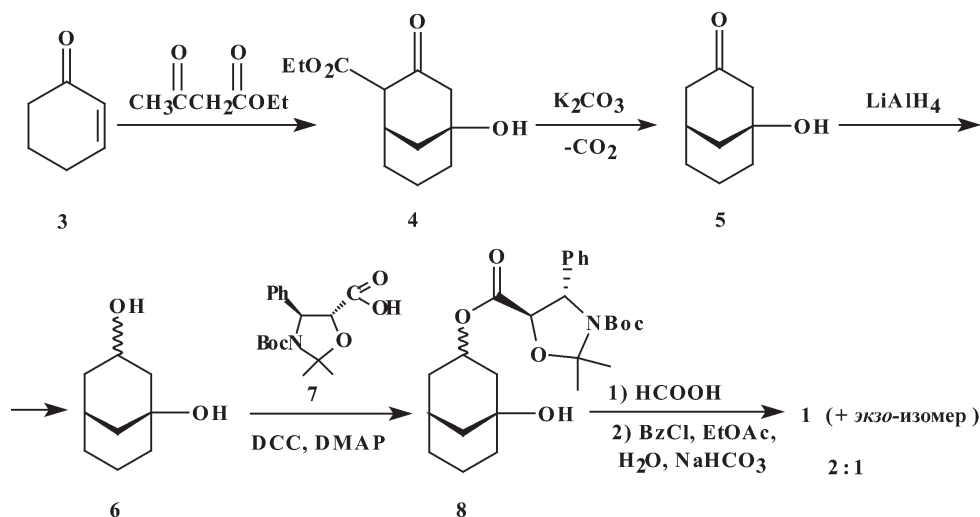
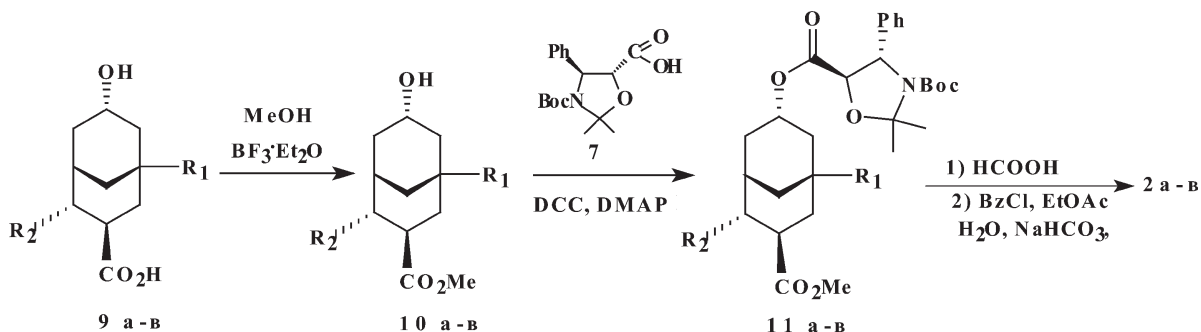


Схема 3



масс-спектрометрии и элементного анализа (см. экспериментальную часть).

Испытания биологической активности на способность веществ **1**, **2a–b** проявлять таксольную активность, а именно, стимулировать полимеризацию белка тубулина *in vitro* с образованием стабильных микротрубочек были проведены сначала методом седиментационного анализа. После инкубации очищенного тубулина с тестируемыми веществами в течение 1 ч при 37°C растворы центрифугировали через слой 10%-й сахарозы, и полученные осадки анализировали методом электрофореза в присутствии додецилсульфата натрия. Четкая полоса тубулина с молекулярным весом 55 кДа была обнаружена во всех образцах. Однако ее интенсивность в образцах с тестируемыми веществами была значительно ниже таковой для образца с таксомом. Это означает, что эфиры **1**, **2a–b** вызывают лишь слабую агрегацию (олигомеризацию) тубулина. Более того, с помощью световой видеомикроскопии с усиленным контрастом (см. экс-

периментальную часть) было показано, что соединения **1**, **2a–b**, в отличие от таксола, не способны вызывать полимеризацию тубулина до видимых в микроскоп агрегатов или микротрубочек. Таким образом, полученный результат свидетельствует о слишком сильном упрощении предложенных структур по сравнению с природной молекулой.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировались на приборе "BRUKER AVANCE-400" с рабочей частотой 400 МГц в CDCl_3 . Контроль за ходом реакций осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии на пластинках "Silufol". Для всех веществ проводилось хроматографическое разделение на колонках с силикагелем "Merck 60" (220–440 mesh ASTM), элюент – этилацетат:петролейный эфир (40–70°C) и/или диэтиловый эфир:петролейный эфир (40–70°C) в разных соотношениях. ИК-спектры регистрировали на приборе "UR-20" (в вазелиновом масле). Масс-спек-

тры регистрировали на хромато-масс-спектрометре "JMS-D300".

5-(1-Гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-3-трет-бутиловый эфир (4*S*,5*R*)-дигидро-2,2-диметил-4-фенил-3,5-(2*H*)-оксазолдинкарбоновой кислоты (8) синтезирован по методикам [1, 6] из 0,35 г (1,8 ммоль) диола **6** и 0,35 г (1,06 ммоль) кислоты **7** в абс. CH_2Cl_2 . Получено 0,35 г (выход 67%) **7**, бесцв. крист., $T_{\text{пл}} = 56\text{--}57^\circ\text{C}$. Найдено, %: С 67,52; Н, 8,10; N, 2,99, $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С, 67,97; Н, 8,11; N, 3,05. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,07 с (9*H*, *t*-Bu); 1,65 с (3*H*, Me); 1,71 с (3*H*, Me); 1,22–2,21 м (14*H*, скел. + OH); 4,37 д (1*H*, $J = 5,3$ Гц, NCHCHO); 4,96 м (1*H*, NCHCHO); 5,17 м (0,7*H*, $W = 7$ Гц, $\text{CHO}_{\text{эндо}}$); 5,53 м (0,3*H*, $W = 11$ Гц, $\text{CHO}_{\text{экзо}}$); 7,19–7,30 м. (5*H*, аром.).

3-((2*R*,3*S*)-*N*-Бензоил- β -фенилизосерилокси)-1-гидроксибицикло[3.3.1]нонан (1) синтезирован по методикам [1, 8] из 0,35 г (0,7 ммоль) **8** в 10 мл 85%-й муравьиной кислоты и 0,1 г (0,7 ммоль) бензоилхлорида. Получено 0,25 г (выход 78%) **1**, бел. крист., $T_{\text{пл}} = 78\text{--}80^\circ\text{C}$. Найдено, %: С, 70,81; Н, 6,56; N, 3,31. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С, 70,90; Н, 6,90; N, 3,31. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.) 1,22–2,26 м (14*H*, скел. + OH); 3,62 м (1*H*, OH); 4,56 д (1*H*, $J = 1,6$ Гц, CHOH); 5,18 м (0,7*H*, $W = 8$ Гц, $\text{CHO}_{\text{эндо}}$); 5,53 м (0,3*H*, $W = 11$ Гц, $\text{CHO}_{\text{экзо}}$); 5,72 д (1*H*, $J = 9,3$ Гц, HNCH); 7,10 м (1*H*, NH); 7,24–7,72 м. (10*H*, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C для *эндо* изомера (δ , м.д.): 28,35–42,08; 54,72 (CHN); 69,40 (C^3HO); 71,23 (C^1OH); 73,42 (CHON); 126,89–143,21 (аром.); 168,16 (NHOCBz); 173,58 (CO_2). Масс-спектр (EI, m/z , %): 432 (M^+ , 3), 415 (5), 355 (10), 286 (20), 210 (70), 105 (100).

5-(3-экзо-метоксикарбонилбицикло[3.3.1]нонан-7-эндо-иловый) 3-трет-бутиловый эфир (4*S*,5*R*)-дигидро-2,2-диметил-4-фенил-3,5-(2*H*)-оксазолдинкарбоновой кислоты (11а) получали аналогично **8** из 0,20 г (1 ммоль) **10а** [11] и 0,33 г (1 ммоль) **7**. Получили 0,43 г **11а** (бесцв. жидк.). Выход 85%. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,07 с (9*H*, Me_2); 1,04–2,09 м (18*H*, скел. + Me_2); 3,06 м (1*H*, $W = 13$ Гц, H-3скел.); 3,56 с (3*H*, OMe); 4,37 д (1*H*, $J = 5,4$ Гц, NCHCHO); 5,09 м (1*H*, NCHCHO); 5,12 м (1*H*, $W = 8$ Гц, H-7скел.); 7,2–7,4 м (5*H*, аром.).

7-эндо-((2*R*,3*S*)-*N*-Бензоил- β -фенилизосерилокси)-3-экзо-метоксикарбонилбицикло[3.3.1]нонан (2а) получали аналогично **1** из 0,2 г (0,3 ммоль) **11а** в 10 мл 85%-й HCOOH и 0,06 г (0,4 ммоль) бензоилхлорида. Получено 0,08 г (выход 57%) **2а**, бесцв. крист., $T_{\text{пл}} = 136\text{--}138^\circ\text{C}$. Найдено, %: С, 69,16; Н,

6,13; N, 2,21. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С, 69,66; Н, 6,71; N, 3,01. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,31 м (1*H*); 1,46–1,67 м (5*H*); 1,77 м (1*H*); 1,91 м (1*H*); 2,11–2,23 м (4*H*); 3,17 м (1*H*, $W = 12$ Гц, H-3скел.); 3,31 с (1*H*, OH); 3,60 с (3*H*, OMe); 4,54 д (1*H*, $J = 1,8$ Гц, NCHCHO); 5,09 м (1*H*, $W = 7$ Гц, H-7скел.); 5,70 дд (1*H*, $J = 1,8, 9,1$ Гц, NCHCHO); 6,94 д (1*H*, $J = 9,1$ Гц, NH); 7,29–7,71 м (10*H*, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 25,64; 25,73; 29,91; 32,76; 33,03; 34,02; 34,31; 34,35; 51,56 (OMe); 54,71 (1*C*, CHNH); 70,26 (CHON); 73,62 (C-7); 126,89; 127,02; 127,86; 128,62; 128,66; 131,68; 134,21; 138,81; 166,70 (C=O); 172,21 (C=O); 177,18 (C=O).

Метил 3-экзо-7-эндо-1,7-дигидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат (10б) синтезирован по методике [10] из 1,9 г (11 ммоль) лактона кемантана. Получили 0,69 г **10б** (выход 29%). Найдено, %: С, 61,66; Н, 8,47; O 29,87. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 61,68; Н, 8,52; O, 29,80. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,34–2,01 м (12*H*); 2,34 м (1*H*, H-3); 3,46 с (1*H*, OH); 3,65 с (3*H*, Me), 4,18 м (1*H*, $W = 7$ Гц, H-7). Спектр ИК (KBr, cm^{-1}) 1730 (C=O), 3450 уш. (OH).

5-((1*R,3*S**,5*R**,7*S**)-1-гидрокси-3-метоксикарбонилбицикло[3.3.1]нонан-7-иловый)-3-трет-бутиловый эфир (4*S*,5*R*)-дигидро-2,2-диметил-4-фенил-3,5-(2*H*)-оксазолдинкарбоновой кислоты (11б)** синтезирован аналогично **8** из 0,40 г (1,9 ммоль) **10б** и 0,33 г (1 ммоль) кислоты **7**. Получили 0,35 г **11б** в виде смеси диастереомеров (выход 67%). В ЯМР-спектре для некоторых протонов наблюдали два набора сигналов в соотношении 3:1. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,11 с (9*H*, *t*-Bu); 1,42–2,06 м (18*H*); 3,22 м (0,75*H*, H-3скел.); 3,33 м (0,25*H*, H-3скел.); 3,60 с (2*H*, OMe); 3,60 с (2*H*, OMe); 3,66 (1*H*, OMe); 4,33 д (1*H*, $J = 6,03$ Гц, OCHCHN); 4,99 м (1*H*, OCHCHN); 5,12 м (0,25*H*, H-7скел.); 5,12 м (0,75*H*, H-7скел.); 7,25–7,34 с (5*H*, Ph).

(1*R,3*S**,5*R**,7*S**)-7-((2*R*,3*S*)-*N*-Бензоил- β -фенилизосерилокси)-1-гидрокси-3-метоксикарбонилбицикло[3.3.1]нонан (2б)** синтезирован аналогично **2а** из 0,2 г (0,39 ммоль) **11б**. Получено 0,67 г (выход 89%) **2б**, бесцв. крист., $T_{\text{пл}} = 172^\circ\text{C}$. Найдено, %: С, 67,34; Н, 6,49; N, 2,91. $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С, 66,98; Н, 6,37; N, 2,85. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1,42–1,64 м (5*H*); 1,72–2,15 м (7*H*); 2,35 м (1*H*, OH); 3,36 уш м (1*H*, $W = 12$ Гц, H-3скел.); 3,62 с (3*H*, OCH_3); 4,59 м (1*H*, $J = 2,4$ Гц, CHOH); 5,18 м (1*H*, $W = 7$ Гц, H-7скел.); 5,75 дт (1*H*, $J = 2,4, 9,0$ Гц, CHN); 7,00 д (1*H*, $J = 9,0$ Гц, NH); 7,28–7,50 м (8*H*, аром.); 7,73–7,76 м (2*H*, аром.). Спектр ЯМР

^{13}C (δ , м.д.): 29.10–42.67; 51.40 (Me); 54.72 (CHN); 68.37 (C-7скел.); 72.29 (СНОН); 73.67 (C-1скел.); 126.93–138.79 (аром.); 166.93(C=O); 173.12 (C=O); 176.19 (C=O). Спектр ИК (KBr, см $^{-1}$): 1470; 1525; 1580 и 1605 (мал. инт.); 1650 уш.; 1720–1740 уш.; 3300–3400 уш.

Метил 2-эндо-(бензилокси)-7-эндо-гидроксибицикло[3.3.1]нонан-3-экзо-карбоксилат (10в). Синтезировали по методике [9, 10] кипячением раствора 0,57 г (3,7 ммоль) 5-бензилоксигомоадамантан-3-она и 6 г гидроксида натрия в 30 мл смеси метанола и воды (1:3) Полученную кислоту очищали хроматографически, элюент – хлороформ:метанол (1:9). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.20–2.22 м (12H); 2.43 м (1H, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 8.4$ Гц, H-3скел.); 3.54 м (1H, $W = 7$ Гц, H-7); 4.09 м (1H, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 8.4$ Гц, H-2скел.); 4.46 д (1H, $J_{\text{gem}} = 12,4$ Гц, CH_2Ph); 4.57 д (1H, $J_{\text{gem}} = 12,4$ Гц, CH_2Ph); 7,27–7.55 м (6H). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 25.46; 28.70; 30.72; 33.66; 36.62; 41.00; 63.70 (C-3); 70.57(PhCH_2O); 80.19 (C-7); 127.17; 127.26; 127.94; 139.82; 178,86 (C=O).

Этерификацию 0,5 г карбоновой кислоты проводили в растворе 50 мл хлороформа и 5 мл метанола в присутствии 0,03 г *n*-толуолсульфокислоты моногидрата. Реакционную смесь кипятили с насадкой Дина-Старка, через 6 ч промывали водой (2×10 мл), растворитель упаривали, остаток подвергли хроматографической очистке на колонке с силикагелем, элюент: диэтиловый эфир:петролейный эфир (40–60°). Получили 0,41 г (37%) метилового эфира **10в** в виде белого кристаллического вещества. $T_{\text{пл}} = 60\text{--}62^\circ\text{C}$. Найдено, %: C, 70.95; H, 7.83 $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 71.03; H, 7.95; O, 21.03 Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1.18 – 2.21 м. (11H); 2.40 м (1H, $J_{\text{H}_2\text{H}_3} = 8.5$ Гц, H-3); 3.64 с (3H, OCH_3); 3.70 м (1H, $W = 7$ Гц, H-7); 3.94 м (1H, $J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 1.2$ Гц, $J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 8.5$ Гц, H-2); 4.42 д (1H, $J_{\text{gem}} = 12,4$ Гц, CH_2Ph); 4.53 д (1H, $J_{\text{gem}} = 12,4$ Гц, CH_2Ph); 7,23–7.32 м (5H, аромат.). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 25.51; 32.40; 33.51; 34.38; 37.87; 41.98; 42.16; 51.54 (Me); 70.62 (СНОН); 73.67 (CH_2Ph); 80.48 (C-2); 127.55; 128.13; 128.90; 138.68; 176.39 (CO_2).

5-((1R*,2S*,3S*,5R*,7S*)-2-бензилокси-3-метоксикарбонилбицикло[3.3.1]нонан-7-ловый)-3-трет-бутиловый эфир (4S,5R)-дигидро-2,2-диметил-4-фенил-3,5-(2H)-оксазолидин-карбоновой кислоты (11в) получали аналогично **8** из 0,11 г

(0,3 ммоль) **10в** [12] и 0,13 г (0,04 ммоль) кислоты **7**. Получили 0,17 г **11в** (бесцв. жидк.) в виде смеси диастереоизомеров. Выход 94%. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.11 уш с (9H, *t*-Bu); 1.19–2.09 м (16H, Me_2 + скел.); 2.40–2.44 м (1H, H-3скел.); 3.63 уш с (3H, OMe); 3.91–4.06 м (1H, H-2скел.); 4.41 м (1H, OCHCHN); 4.42–4.53 м (1H, CH_2Ph); 5.09–5.19 м (1H, H-7скел.); 5.29 м (1H, OCHCHN); 7,20–7.49 м (10H, Ph).

(1R*,2S*,3S*,5R*,7S*)-7-((2R,3S)-N-Бензоил- β -фенилизосерилокси)-2-бензилоксиокси-3-метоксикарбонилбицикло[3.3.1]нонан (2в) получали аналогично **1** из 0.17 г (0.28 ммоль) **11в** в 10 мл 85% HCOOH и 0.04 г (0,28 ммоль) бензоилхлорида. Получено 0,14 г (выход 88%) **2в** в виде смеси диастереоизомеров., бесцв. крист., $T_{\text{пл}} = 150\text{--}152^\circ\text{C}$. Найдено, %: C, 71.91; H, 6.54; N, 2.45. $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO}_7$. Вычислено, %: C, 71.43; H, 6.52; N, 2.45. В ЯМР спектре для некоторых протонов наблюдали два набора сигналов в соотношении 1:1. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д.): 1.30–1.40 м (2H); 1.56–1.62 м (4H); 1.66–1.72 м (1H); 1.94–1.99 м (2H); 2.08–2.22 м (1H); 2.43 м (1H); 3.24 м (0.5H, H-3скел.); 3.32 м (0.5H, H-3скел.); 3.69 уш с (3H, OMe); 3.64–3.78 м (1H, $J_{\text{H}_2\text{H}_1} = 1.2$ Гц, $J_{\text{H}_3\text{H}_2} = 8.5$ Гц, H-2скел.); 4.42 и 4.46 два д (1H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Гц, CH_2Ph); 4.55 и 4.57 два д (1H, $J_{\text{gem}} = 11.7$ Гц, CH_2Ph); 4.62 м (0.5H, $J = 2.7$ Гц, CHON); 4.65 м (0.5H, $J = 2.7$ Гц, CHON); 5.12–5.23 м (1H, H-7); 5.72 дд (0.5H, $J = 2.7, 8.4$ Гц, CHN); 5.83 дд (0.5H, $J = 2.7, 9.8$ Гц, CHN); 7.01 д (0.5H, $J = 9.8$ Гц, NH); 7.08 д (0.5H, $J = 8.4$ Гц, NH); 7,21–7.51 м (13H, аром.); 7.80 (2H, аром.). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 25.95–39.10 (скел.); 51.30 и 51.42 (OMe); 54.82 и 54.91 (CHN); 68.37; 68.39; 71.92; 72.04; 73.47; 81.80; 82.03; 126.14–141.85 (аром.); 167.56; 167.69; 174.22 (CO_2); 177.21 и 177.34(CO_2).

Для испытаний биологической активности эфиров **1** и **2а-в** готовили исходные растворы этих соединений (5 мМ) и раствор таксола в ДМСО. Тестирование способности эфиров **1** и **2а-в** в интервале концентраций 10–100 мМ стимулировать сборку микротрубочек *in vitro* проводили в присутствии очищенного тубулина [13] в концентрации 1–2 мг/мл. Процесс образования МТ анализировали с помощью световой видеомикроскопии с усиленным контрастом [14] и метода седиментационного анализа [15] (в качестве позитивного контроля использовали 25 мМ раствор таксола).

Работа выполнена в рамках договора о научном сотрудничестве между МГУ и Ростовским университетом при финансовой поддержке немецкой организации DAAD, а также при поддержке грантов РФФИ (проект № 09-03-00879) и ОХНМ 9.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селюнина Е.В., Зефирова О.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. С. 237.
2. Аверина Н.В., Лапина Т.В., Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. С. 244.
3. Аверина Н.В., Зефирова О.Н., Борисова Г.С., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2005. **46**. С. 34.
4. Зефирова О. Н., Нуриева Е.В., Нуриев В.Н., Кузнецов С.А., Вайсс Д.Г., Тлеженов Р.Т., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2007. **48**. С. 319.
5. Zefirova O. N., Nurieva E. V., Lemcke, H., Ivanov A. A., Zyk N. V., Weiss D. G., Kuznetsov S. A., Zefirov N. S. // Mendeleev Commun. 2008. **18**. P. 183.
6. Braude B.A., Evans E.A. // J.Chem.Soc. 1954. P. 607-615.
7. Momose T., Muraoka O. // Chem. Pharm. Bull. 1978. **26**. С. 268.
8. Commerzon A., Buzard D., Bernard F., Bourzat J. D. // Tetrahedron Lett. 1992. **33**. P. 5185.
9. Renzoni G. E. and Borden W. T. // J. Org. Chem. 1983. **48**. P. 5231.
10. Partch R., Brewser W., Stokes B. // Croat. Chem. Acta. 1985. **58**. P. 661.
11. Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Нуриев В.Н., Иванов А.А., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2008. **44**. С. 1134.
12. Zefirova O. N., Nurieva, Nuriev V.N., Potekhin K.A., Maleev A.V., Zyk N. V., Zefirov N. S. // Mendeleev Commun. 2007. **17**. P. 332.
13. Kuznetsov S.A., Rodionov V.I., Bershinsky A.D., Gelfand V.I., Rosenblat V.A. // Cell Biol. Int. Rep. 1980. **4**. P. 1017.
14. Weiss D.G. Video-enhanced contrast microscopy. // In: Cell Biology: A Laboratory Handbook (ed. J.E. Celis). Vol. III. Chapter 6. San Diego, 2005. P. 57.
15. Rodionov V.I., Gyoeva F.K., Kashina A.S., Kuznetsov S.A., Gelfand V.I. // J. Biol. Chem. 1990. **265**. P. 5702.

Поступила в редакцию 11.09.08

THE SYNTHESIS OF COMPOUNDS WITH POTENTIAL ANTITUMOUR ACTIVITY. V. (2R,3S)-N-BENZOYLPHENYLISOSERINE ESTERS WITH SUBSTITUTED BICYCLO[3.3.1]NONANES.

E.V. Nurieva, O.N. Zefirova, V.N. Nuriev, N.V. Zyk, D.G. Weiss, S.A. Kuznetsov, N.S. Zefirov

(Division of organic chemistry, division of physical chemistry)

Four (2R,3S)-N-benzoylphenylisoserine esters with substituted bicyclo[3.3.1]nonanes were synthesized. The compounds were found to be unable to promote tubulin polymerization, but caused a weak tubulin aggregation (oligomerization).

Key words: *simplified taxol analogues, N-benzoylphenylisoserine, bicyclo[3.3.1]nonane derivatives.*

Сведения об авторах: Нуриева Евгения Владимировна – науч. сотр. химического факультета МГУ, канд. хим. наук (whirab@mail.ru); Зефирова Ольга Николаевна – доцент химического факультета МГУ, канд. хим. наук (olgaz@org.chem.msu.ru); Нуриев Вячеслав Назимович – ассистент химического факультета МГУ, канд. хим. наук (whirab@mail.ru); Зык Николай Васильевич – зав. лабораторией биологически активных органических соединений химического факультета МГУ, докт. хим. наук (zyk@org.chem.msu.ru); Вайс Думер (Weiss Dieter) – профессор Института клеточной биологии и биологических систем Ростокского университета (г. Росток, Германия), *Institute of Biological Sciences, Cell Biology and Biosystems Technology, University of Rostock* (dieter.weiss@uni-rostock.de); Кузнецов Сергей Анатольевич – доцент Института клеточной биологии и биологических систем Ростокского университета (г. Росток, Германия), *Institute of Biological Sciences, Cell Biology and Biosystems Technology, University of Rostock* (kuznetsov@uni-rostock.de); Зефиров Николай Серафимович – профессор химического факультета МГУ, действительный член РАН, докт. хим. наук, (zefirov@org.chem.msu.ru).