УДК 547.541.2 DOI: 10.69537/VKNIIRAN.2025.22.3.019

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ ПОЛУЧЕНИЯ ДИТЕРПЕНОВ

© Мамедбейли Эльдар Гусейнгулу оглу (a), Удалова Елена Александровна (b), Аюбов Ильгар Гаджи оглу (a), Гаджиева Гюльсум Энвер гызы (c) Салманова Чимназ Гафар гызы (a)

(a) Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования
(b) Уфимский Государственный Нефтяной Технический Университет
(c) Научно-исследовательский проектный институт нефти и газа

Аннотация. Дитерпены представляют собой важный класс природных органических соединений, играющих важную роль в природных процессах и биосинтезируемых растениями и микроорганизмами. Они составляют основу целого ряда биологически важных соединений и лекарственных препаратов. Синтетические пути получения дитерпенов основываются на ряде химических процессов, среди которых стоит выделить биосинтез, циклизацию и химическую модификацию в присутствии ферментов. В этой работе нами рассмотрены наиболее основные методы синтеза различного класса дитерпенов, показаны их преимущества и недостатки отдельных синтетических подходов. Также показаны основные области применения дитерпенов.

Ключевые слова: дитерпены, изопреновые звенья, дитерпеноиды, ретинол, моно- и сексвитерпены, лекарственные препараты.

SYNTHETIC ROUTES FOR OBTAINING DITERPENES

© Mammadbeyli Eldar Huseyngulu oglu (a), Udalova Elena Aleksandrovna (b), Ayubov Ilgar Gadji oglu (a), Gadzhieva Gulsum Enver gizi (c) Salmanova Chimnaz gafarovna (a)

(a) Institute of Petrochemical Processes of Ministry of Science and Education
(b) Ufa State Oil Technical University
(c) Oil and Gas Scientific Research Project Institute

Abstract. Diterpenes are an important class of natural organic compounds that play an important role in natural processes and are biosynthesized by plants and microorganisms. They form the basis of a number of biologically important compounds and drugs. Synthetic routes to obtaining diterpenes are based on a number of chemical processes, among which biosynthesis, cyclization and chemical modification in the presence of enzymes are worth highlighting. In this paper, we consider the most basic methods for synthesizing various classes of diterpenes, showing their advantages and disadvantages of individual synthetic approaches. The main areas of application

of diterpenes are also shown.

Key words: diterpenes, isoprene units, diterpenoids, retinol, mono- and sesquiterpenes, drugs

Дитерпены представляют собой класс природных органических соединений, которые синтезируются путем ферментативной циклизации геранилгеранилпирофосфата с последующей химической модификацией. Разнообразные структуры и высокая биологическая активность сделали их привлекательными объектами как для выделения природных продуктов, так и для полного синтеза. Области применения охватывают фармацевтику, косметику и пищевые добавки, особенно в таких областях, как противовоспалительная, противораковая и антимикробная терапия. Для синтеза дитерпенов в настоящее время используют следующие методы:

1) Биосинтез: дитерпены формируются из предшественника геранилгеранилпирофосфата (GGPP), образующегося путем присоединения изопренового фрагмента к фарнезилпирофосфату (FPP).

2)Циклизация: GGPP подвергается реакциям циклизации, катализируемым дитерпенсинтазами (циклазами), с образованием различных циклических дитерпеновых структур.

3) Модификация: ферменты, такие как цитохром P450, дополнительно модифицируют эти циклические структуры посредством окисления и других реакций, образуя широкий спектр дитерпенов с разнообразными функциональными возможностями.

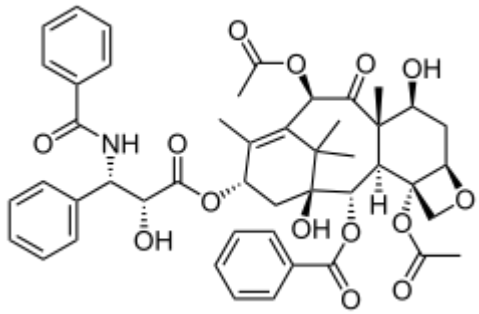
Химики разработали множество синтетических стратегий для доступа к сложным дитерпенам, часто имитируя естественные пути биосинтеза или используя инновационные перициклические реакции, такие как циклоприсоединение.

К основным областям применения дитерпенов относятся:

1)Фармацевтика: дитерпены обладают широким спектром фармакологической активности, включая противовоспалительное, противомикробное, противовирусное и противораковое действие.

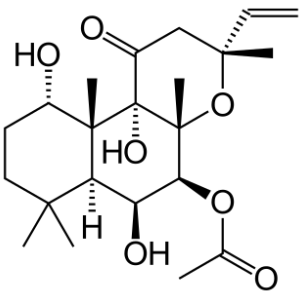
Можно привести некоторые примеры наиболее важных биологически активных дитерпенов:

Таксол (паклитаксел): дитерпен с мощной противораковой активностью, первоначально выделенный из тиса.



таксол (паклитаксел)

Форсколин: дитерпен, активирующий аденилатциклазу, используемый в исследованиях и, возможно, в некоторых фармацевтических приложениях.



форсколин

Абиетановые дитерпены: содержатся в смолах и проявляют различную биологическую активность, включая антиоксидантные и антимикробные свойства.

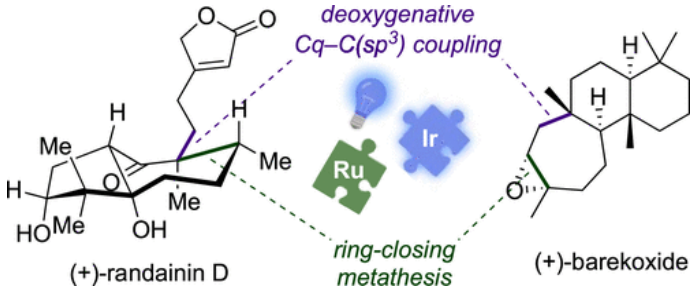
Дитерпены морского происхождения: обладают потенциалом для лечения различных заболеваний благодаря своей разнообразной биологической активности, включая противоопухолевые, антибактериальные и противовирусные эффекты.

2)Косметическая промышленность: некоторые дитерпены используются в косметических рецептурах благодаря их потенциально полезным для кожи свойствам.

3) Пищевые добавки: некоторые дитерпены включаются в пищевые продукты в качестве ароматизаторов или из-за их потенциальной пользы для здоровья.

В настоящей работе нами рассмотрены наиболее важные методы синтеза дитерпенов, а также показаны их свойства и основные области применения.

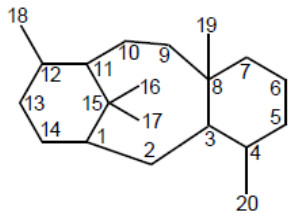
Так, в работе [1] сообщается о первом энантиоселективном полном синтезе дитерпеноида рандаинина D, имеющего гидроазуленоновое ядро с β-замещенным бутенолидным фрагментом в циклогептановом кольце. Транс-5/7 кольцевая система была образована посредством весьма сложной реакции метатезиса с замыканием цикла, приводящей к образованию тетразамещенного циклогептенона. Бутенолидный фрагмент был установлен посредством нового дезоксигенативного аллилирования в условиях Ir-фоторедокс-катализа с использованием метилоксалата в качестве red/ox-метки. Более того, разработанное аллилирование было успешно использовано в 7-стадийном полном синтезе (+)-барекоксида. Данное исследование предполагает, что этот метод дезоксигенативного аллилирования является перспективной стратегией для образования связей Cq–C(sp^3) (Cq = четвертичный центр) в контексте синтеза природных продуктов.



Морские дитерпены – важная категория вторичных метаболитов, полученных из морских источников и обнаруженных у различных морских животных, растений и грибов [2]. Растущее разнообразие дитерпеновых соединений, а также их уникальная химическая структура и специфическая биологическая активность привлекают всеобщее внимание. Эти свойства включают противовоспалительное, противовирусное, противоопухолевое, антибактериальное действие и терапевтическое действие против рака, многие из которых уже разработаны в клинические препараты. Кроме того, по мере долгосрочной эксплуатации морских медицинских ресурсов природные запасы многих морских

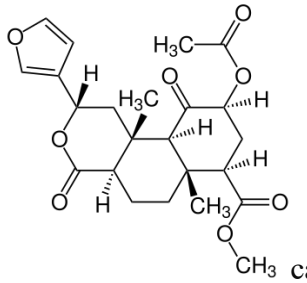
дитерпеновых соединений сокращаются, и биосинтез ключевых активных компонентов стал актуальной темой исследований. В данном обзоре авторы обобщают о дитерпеновых соединениях, обнаруженных в океане за последние пять лет, проводят реклассификацию этих соединений и суммируют их структуру, биологическую активность, биосинтез и потенциальное применение морских дитерпеноидов в период с 2019 по 2024 год. Этот обзор может служить справочным материалом для фундаментальных исследований и потенциального применения дитерпеновых соединений морского происхождения.

Углеродный скелет любой органической молекулы служит основой ее трехмерной структуры, играя ключевую роль в определении ее физических и биологических свойств [3]. Таким образом, дитерпены таксана являются одним из самых известных семейств природных продуктов, в первую очередь благодаря успеху их самого известного соединения, паклитаксела, эффективного противоракового терапевтического средства на протяжении более 25 лет. В отличие от классических таксанов, биологическая активность циклотаксанов (также называемых сложными таксанами) остается в значительной степени недостаточно изученной. Углеродные скелеты этих двух групп таксанов существенно различаются, и поэтому, как правило, для них характерны собственные различные синтетические подходы. В этой работе авторы сообщают об универсальной синтетической стратегии, основанной на взаимопревращении сложных молекулярных каркасов, что обеспечивает общий доступ к более широкому семейству дитерпенов таксана. Был получен ряд классических и циклотаксановых каркасов, включая, среди прочего, полный синтез таксинина K (2), канатаксапропеллана (5) и дипропеллана C из одного сложного промежуточного соединения. Синтетический подход намеренно избегает биомимикрии, подчёркивая вместо этого возможности стереоэлектронного контроля в организации взаимопревращений полициклических каркасов.



таксан

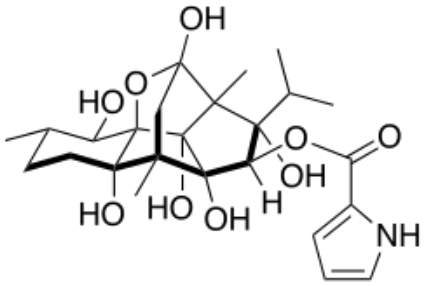
Сальвинорин А — это дитерпен неоклеродана, который, как было показано, является агонистом каппа-опиоидных рецепторов [4]. Его уникальная структура делает его привлекательной мишенью для синтетических органических химиков благодаря его семи хиральным центрам и дитерпеновому остову. Эта молекула также интересна фармакологам, поскольку является несеротонинергическим галлюциногеном и первым обнаруженным опиоидным лигандом, не содержащим основного азота. Было несколько подходов к полному синтезу сальвинорина А. Кроме того, исследовательские усилия были сосредоточены на структурной модификации остова сальвинорина А с помощью полусинтетических методов. Большинство модификаций были сосредоточены на манипуляциях с ацетатом в положении С-2 и фурановым кольцом. Однако химия также была разработана для получения аналогов в положении С-1 кетона, метилового эфира С-4 и лактона С-17.



сальвинорин А

В работе [5] описан полностью синтетический метил (+)-13-оксоподокарп-8(14)-ен-16-оата. Он, а также соответствующие насыщенные 8α,9α- и 8β,9α-кетоэфиры, являются потенциальными интермедиатами для синтеза дитерпенов. Отмечена также попытка перехода в ряд 13,14-секопимаранов из 8β,9α-эфира.

Рианодановые дитерпены – это сложные по структуре природные продукты, хорошо известные своей высокой степенью окисления и трудностями, связанными с их синтезом в классе терпенов [6]. В данной работе авторы представляют двухстадийную стратегию синтеза, основанную на широком биосинтезе терпенов, что позволило авторам впервые осуществить химический синтез гарахонона, рианоданового дитерпеноида, встречающегося в природе в небольших количествах, а также его эпимера, 3-эпи-гарахонона. Ключ к этому успеху заключается в быстром построении углеродного каркаса целевой молекулы с использованием каскадного аннелирования Хека/карбонилирующей этерификации на ранней стадии, катализируемого палладием, с последующей селективной окислительно-восстановительной манипуляцией на поздней стадии для установления желаемой степени окисления молекулы. Данное исследование не только демонстрирует синтез гарахонона и его эпимера, но и предоставляет платформу для химического синтеза других членов и аналогов этого сложного семейства дитерпеноидов.



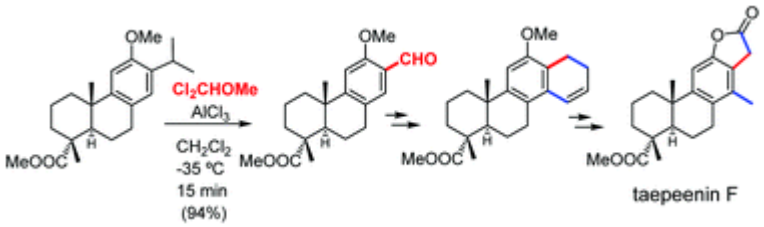
рианодин

Биомиметическая двухфазная стратегия, использующая циклизацию полиенов и последующее окисление/замещение, является эффективным подходом для дивергентного синтеза [6-6-6]-трициклических дитерпенов [7]. Однако эта стратегия требует длительных последовательностей для синтеза кислородсодержащих трициклических ароматических абиетановых/подокарпановых дитерпенов из-за множества линейных стадий окисления/замещения после циклизации. В этой работе авторы представляют новый синтетический путь, основанный на конвергентной обратной двухфазной стратегии, использующей подход обратной радикальной циклизации, который позволил осуществить унифицированные короткие синтезы четырех ароматических абиетановых/подокарпановых дитерпенов и дивергентные короткие синтезы других родственных дитерпенов. Кислородсодержащие и замещенные предшественники для циклизации были конвергентно получены с помощью ацилирования по Фриделю-Крафтсу и сайт-селективного иодирования, катализируемого родием. Радикальная окислительно-

восстановительная циклизация с использованием иридиевого фотоокислительно-восстановительного катализатора, включающая неофильную перегруппировку, преимущественно дала термодинамически выгодное 6-членное кольцо. (±)-5,6-дегидросугиол, сальвинолон, кроссогумерин A и Δ5-нимбидиол были синтезированы всего за 8 стадий. Кислородсодержащий циклизованный промежуточный продукт также был использован для дивергентной дериватизации сугиола, ферругинола, сапророхинона, криптомериололида и сальвинолона.

Описаны два подхода к синтезу кислородсодержащих дитерпенов кольца A [8]. Несколько путей синтеза колеона E на основе природной подокарпиновой кислоты позволили получить широкий спектр потенциально полезных хиральных производных, но другая схема, включающая каскадную циклизацию, привела к синтезу 0-метилового эфира (+/-)-маргоцилина [33c] (недавно выделенного из *Azadirachta indica*).

Сообщается [9] о первом синтезе ароматического дитерпена кассанового типа таэпенина F из абиетиновой кислоты. Ключевыми этапами синтетической последовательности являются ипсо-замещение изопропиловой группы производного дегидроабиетана формильной группой после обработки Cl_2CHOMe и $AlCl_3$ и окислительное расщепление промежуточного дигидронафталина. Реакция деизопропилирования производных дегидроабиетана пересмотрена, и включено дополнительное исследование по этой теме. Постулирован механизм этой реакции.

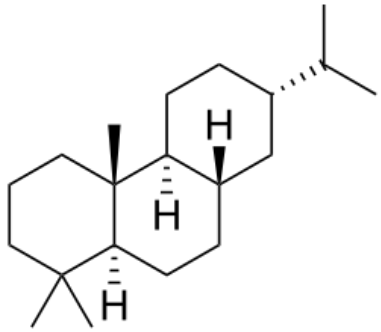


Дитерпены – одни из самых распространённых терпеноидов на планете [10]. В этой работе представлен общий обзор биосинтеза дитерпенов и некоторые примеры применения перициклических реакций для синтеза сложных дитерпенов. Были идентифицированы, секвенированы и клонированы четыре циклазных фермента, такие как аскабен-, таксадиен-, энт-копалилдифосфатсинтазы и абиетансинтазы. Перициклические реакции, такие как циклоприсоединение, сигматропные, электроциклические и еновые реакции, характеризуются согласованной серией актов разрыва и образования связей через одно циклическое переходное состояние без образования заряженного промежуточного соединения. Широкое разнообразие дитерпенов побудило химиков-органиков разрабатывать новые реакции и инновационные подходы. Среди них перициклические реакции стали одними из наиболее эффективных преобразований, порождающих широкий спектр структурного разнообразия. Хотя биосинтезы нескольких дитерпенов до конца не изучены, можно предположить, что некоторые перициклические реакции, в частности реакция Дильса-Альдера, могут быть вовлечены в эти процессы.

В работе [11] представлен обзор каурановых дитерпенов и их гликозидных производных, охватывающий аспекты их распространения, биологической активности и синтеза этих природных продуктов и их аналогов. Сначала представлены и классифицированы дитерпены в соответствии с уже установленными в литературе структурными критериями. Затем представлены каурановые дитерпены с акцентом на их химическую структуру, распространение в растительном мире и их основные, недавно

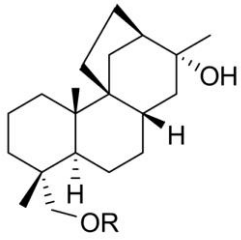
описанные биологические активности. Кроме того, последовательно рассмотрены наиболее значимые работы, опубликованные в период с 1964 года по ноябрь 2006 года, в которых описан полный синтез или структурные превращения некоторых каурановых дитерпенов, включая полусинтетические и/или микробиологические методы. В данной статье представлены некоторые общие сведения о гликозидах, а также представлены и обсуждены каурановые гликозиды с точки зрения их токсического значения и распространенности в растительном мире, с акцентом на сопутствующие аспекты их биологической активности и взаимосвязь между этой активностью и структурными факторами их молекул. Наконец, представлены основные методы гликозидирования с помощью ферментативных и химических процессов, а также кратко обсуждены несколько статей по синтезу каурановых гликозидов.

Абиетановые дитерпеноиды (АД), синтезируемые в корнях различных видов *Salvia,* такие как этиопинон, 1-оксоэтиопинон, сальвиписон и ферругинол, обладают разнообразной известной биологической активностью [12]. Авторы показали, что этиопинон обладает многообещающей цитотоксической активностью в отношении нескольких линий клеток опухолей человека, включая аденокарциному молочной железы MCF7, HeLa, эпителиальную карциному, аденокарциному предстательной железы PC3 и меланому человека A375. Низкое содержание этих соединений в природных источниках и ограниченная возможность их химического синтеза с низкими затратами побудили нас оптимизировать производство абиетановых дитерпеноидов путем таргетирования генов пути метилэритритолфосфата (MEP), из которого они происходят. В этой работе авторы сообщают о текущих и продолжающихся усилиях по усилению метаболического потока в сторону этого интересного класса соединений в волосистых корнях Salvia sclarea (HRs). Подавление экспрессии гена, кодирующего ген энт-копалилдифосфатсинтазы (entCPPS), действующий на латеральный геранилгеранилпирофосфатный (GGPP) конкурентный гиббереллиновый путь, увеличило содержание этиопинона и других АД в HR *S. sclarea,* косвенно указывая на то, что пул GGPP является метаболическим ограничением накопления АД. Это было подтверждено сверхэкспрессией гена GGPPS (геранилгеранилдифосфатсинтазы), которая также вызвала значительное 8-кратное увеличение содержания дитерпена абиетана по сравнению с базальным конститутивным уровнем, с существенным усиливающим эффектом на накопление этиопинона в HR *S. sclarea*. Значительное накопление этиопинона и других соединений АД также было достигнуто при сверхэкспрессии гена CPPS (копалилдифосфатсинтазы), указывая на этот биосинтетический этап как на еще одну потенциальную метаболическую мишень для оптимизации биосинтеза этого класса соединений. Однако, несмотря на значительное увеличение уровня абиетановых дитерпеноидов при коэкспрессии генов GGPPS и CPPS, оно было менее эффективным, чем при сверхэкспрессии этих двух генов по отдельности. В совокупности представленные в работе результаты добавляют новые и инструментальные знания для рациональной разработки платформы на основе волосистых корней для получения надежных количеств этиопинона и других антидепрессантов, что способствует более глубокому пониманию их молекулярных фармакологических мишеней и потенциальной будущей коммерциализации.



абиетан

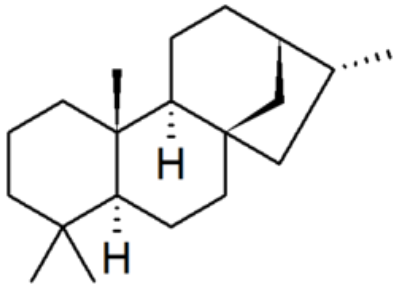
В статье [13] представлен обзор научной деятельности, проведённой в отношении стемарановых дитерпенов и дитерпеноидов, выделенных из различных природных источников по всему миру. В статье представлены данные об установлении структуры стемарановых дитерпенов и дитерпеноидов, а также об их биогенезе и биосинтезе. Также рассмотрены биотрансформации и биологическая активность стемарановых дитерпенов и дитерпеноидов. В заключение описаны работы, приведшие к синтезу и энантиосинтезу стемарановых дитерпенов и дитерпеноидов.



(+)-**1** R = H
(+)-**13** R = $SO_2C_6H_4Me$-*p* стемарин и его производные

Дитерпеновые природные продукты построены из 20-углеродного строительного блока с широким спектром возможных структур и модификаций [14]. Химический синтез специфических молекул, некоторые из которых обладают ценной биологической активностью, сложен из-за необходимости селективного окисления и перегруппировок при использовании широко доступных структур. Чжан и соавторы охарактеризовали селективность трёх окислительных ферментов, каждый из которых атакует разные позиции общей структуры. Затем они успешно объединили химические превращения с ферментативным окислением, получив девять различных соединений, относящихся к трём семействам дитерпенов. Эти результаты подчёркивают потенциал гибридных органо-биокаталитических схем для дивергентного синтеза.

Девять сложных дитерпенов были синтезированы с использованием гибридного окислительного подхода, сочетающего химические и ферментативные методы окисления C–H [15]



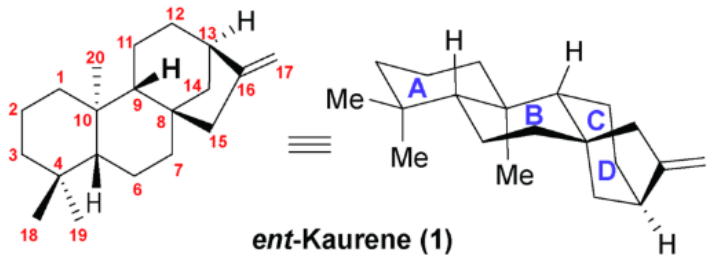
кауран

В обзоре [16] описывается синтез нескольких видов природных скелетных продуктов, включая ароматические дитерпены с кольцом C, лабданы, дитерпеноиды, пурины и трикарбоциклические дитерпены из дитерпеноида (+)-маноола.

Синтез и изучение свойств различных дитерпенов также обсуждались в работах [17-20].

В обзоре [21] описываются стратегии химического синтеза ксеникановых дитерпеноидов и структурно родственных им метаболитов. Представлены отдельные представители четырёх различных подклассов семейства дитерпеноидов *Xenia*: ксеницины, ксениолиды, ксениафилланы и ксениаэфиры. Синтетические стратегии обсуждаются с акцентом на отдельные ключевые реакции, способствующие построению редкого девятичленного карбоцикла, являющегося характерной структурной особенностью этих природных продуктов. Кроме того, проиллюстрирован предполагаемый путь биосинтеза ксениканов.

Энт-каурановые дитерпеноиды, широко распространенные в наземных растениях, представляют собой важную группу тетрациклических дитерпенов с разнообразными структурами и разнообразной биологической активностью [22]. Все больше исследований показывают, что эти соединения обладают мощной противоопухолевой, антибактериальной и противовоспалительной активностью. Тетрациклические энт-каурановые дитерпеноиды обладают привлекательным структурным разнообразием благодаря внутримолекулярной циклизации, окислительному расщеплению и перегруппировкам их исходных соединений. В результате полный синтез энт-каурановых дитерпеноидов получил большое внимание со стороны синтетического сообщества в последние десятилетия. В этом обзоре описывается недавний прогресс в этой области, который включает полный синтез C-20 некислородсодержащих энт-кауранов, таких как (+)-лунгшенгенин D и фарицины A-C; полный синтез кислородсодержащих энт-кауранов C-20, таких как маокристалл P, эриокаликсин B, неолаксифлорин L и ксерофилузин I; полный синтез секо-энт-кауранов, таких как скульпомеатин N, трихорабдал A, маокристалл Z, энмейн, изодокапин, скульпонин R, лондирабдиол, лонгирабдолактон и эффузин; и полный синтез нор- или перегруппированных энт-кауранов, таких как юнгерманнеоны B и C, маокристалл V, юнгерматробрунин A и каурадиенон.



Натуральные продукты являются незаменимым источником жизненно важных лекарств, но поиск лекарств на основе натуральных продуктов часто страдает от дефицита природных запасов и неизвестности механизма действия. Изучение и разработка противораковых дитерпенов куркузона сталкиваются с подобной дилеммой. Между тем, многие биологически подтвержденные мишени для заболеваний считаются «нелекарственными» из-за отсутствия ферментативной активности и/или прогнозируемых участков связывания с малыми молекулами [23]. Онкогенный активатор ATM 1,

ассоциированный с BRCA1 (BRAT1), относится к такой «нелекарственной» категории. В настоящей работе мы представляем наши синтетические и хемопротеомные исследования дитерпенов куркузона, которые привели к эффективному полному синтезу и идентификации BRAT1 в качестве клеточной мишени. Авторы впервые продемонстрировали, что BRAT1 может быть ингибирован малой молекулой (куркузоном D), что приводит к нарушению ответа на повреждения ДНК, снижению миграции раковых клеток, усилению активности этопозида, повреждающего ДНК, и другим фенотипам, сходным с подавлением BRAT1.

Дитерпены ятрофана, выделенные из растений семейства молочайных (E*uphorbiaceae*), представляют собой класс биологически и структурно интересных природных продуктов [24]. В данной работе описаны различные стратегии получения промежуточного продукта для полного синтеза дитерпена ятрофана. Ключевые стратегии получения прекурсоров ятрофана включают гидрометаллирование и радикальные реакции.

Канатакспропеллан относится к важному в медицине семейству таксановых дитерпенов [25]. Наиболее известный из них, таксол, является одним из наиболее часто используемых в клинике противораковых препаратов в настоящее время. Канатакспропеллан имеет таксановый скелет с тремя дополнительными трансаннулярными C–C связями, что приводит к образованию в общей сложности шести смежных четвертичных атомов углерода, четыре из которых расположены в циклобутановом кольце. К сожалению, выделение канатакспропеллана из природных источников неэффективно. В настоящей работе авторы сообщают о полном синтезе (–)-канатакспропеллана за 26 стадий с общим выходом 0,5% из известного промежуточного соединения, что соответствует 29 стадиям из коммерческого материала. Основная структура (–)-канатакспропеллана (2) была собрана в две стадии с использованием последовательности фотоциклоприсоединения Дильса–Альдера/орто-алкен-арена. Энантиоселективность была достигнута путем разработки хиральных силоксанов, которые использовались в качестве вспомогательных веществ в реакции Дильса–Альдера.

(+)-Персеанол – это изорианодановый дитерпен с мощными антифидантными и инсектицидными свойствами, выделенный из тропического кустарника *Persea indica*. Он структурно близок к (+)-рианодину, высокоаффинному лиганду и модулятору рианодиновых рецепторов (RyR) — лиганд-управляемых ионных каналов, критически важных для внутриклеточной передачи Ca^{2+}-сигнала у позвоночных и беспозвоночных [26]. В то время как рианодин модулирует RyR-зависимое высвобождение Ca^{2+} у многих организмов, включая млекопитающих, предварительные данные указывают на то, что конгенеры рианодана и изорианодана, не содержащие пиррол-2-карбоксилатного эфира, такие как персеанол, могут обладать селективной активностью у насекомых. В данной работе авторы сообщают о первом химическом синтезе (+)-персеанола, который осуществляется в 16 стадий из коммерчески доступного (R)-пулегона. Синтез включает двухстадийный процесс аннелирования, который быстро собирает тетрациклическое ядро из легкодоступных циклопентильных строительных блоков. В данной работе показано, как конвергентное фрагментное связывание в сочетании со стратегическими методами окисления может обеспечить компактный синтез сложных и высокоокисленных дитерпеновых природных продуктов.

Несколько органических соединений, особенно циклических соединений, содержащих двойную или тройную связь, а также карбонильных соединений и ароматических соединений были бромированы с использованием нескольких известных реагентов, например, N-бромсукцинимида, брома в уксусной кислоте, бромида аммония, перекиси водорода в уксусной кислоте, четырехбромистого углерода, трехбромистого фосфора, 2,4,4,6-тетрабромциклогекс-2,5-диенона. Полученные соединения были использованы для синтеза нескольких сесквитерпенов, например, эудес-4(14)7(11)-диен-8-она, глютинозона, платифиллида, окциденталола, дрим-8-ен-7-она, какалола, элемола, баккенолида А, 10-бром-α-шамигрена, аллолауринтеро, аплизина, костунолида, гумулена, бисаболленов, бициклоэлемена, окцидола, лонгифолина, ювабиолов, футронолида и т. д. Важность некоторых из упомянутых реагентов для бромирования была также отмечена при синтезе растительного гормона абсцизовой кислоты, морского терпена синдерола и α-азарона, вещества с мощной гиполипидемической активностью. Полученные бромированием соединения также использовались для синтеза дитерпенов, таких как таксодион, спато-13,17-диен-5-ол и гиббереллин А12. Некоторые из этих бромированных соединений использовались для синтеза многих замещенных тетралонов, тетралинов и нафталинов, например, 6,7-диметокси-2-тетралона, 8-метил-7-метокси-1-тетралона, 8-метил-1-тетралона, 1,4-диметокси-1-ацетилнафталина, 7-метокси-1-нафтилуксусной кислоты, 5,6-диметокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты, 2-гидрокси-1,4-диметоксинафталина, которые затем использовались для синтеза многих биологически активных соединении [27].

Практический синтез производного циклопентана, общего для дитерпенов, выделенных из растения *Euphorbia helioscopia L.*, был успешно осуществлен на основе оптически активного производного циклопентен-диола [28].

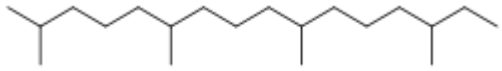
Представлен подробный обзор современных подходов к полному синтезу четырёх различных дитерпеноидов – гинкголидов, тонантцитлолона, ингенола и элеутеробина [29]. Ввиду сложности структуры все они представляют серьёзные трудности для полного синтеза, гарантируя разнообразные стратегические решения и богатую синтетическую химию. Кроме того, все четыре дитерпеноида имеют большое значение благодаря своим биологическим (целевым) и фармацевтическим свойствам.

Семейства структурно родственных молекул часто представляют собой интересные цели для химиков-органиков, занимающихся разработкой новых методов и стратегий синтеза природных продуктов [30]. Хотя эти синтетические исследования, как правило, сосредоточены на конкретных молекулах, они часто приводят к обобщению концепций и значительным возможностям для более глубокого изучения. Исторически хорошо изученные семейства природных продуктов, такие как простаноиды, индольные алкалоиды и макролидные антибиотики, убедительно свидетельствуют о непреходящей ценности этой коллективной деятельности. В этом мини-обзоре авторы обращают внимание на полициклическое семейство дитерпенов, выделенных из растений рода *Isodon*, и описываем современные методы и стратегии, используемые для их полного синтеза. Интересное семейство: сложные полициклические дитерпены могут быть выделены из растений рода *Isodon*. В этом мини-обзоре кратко излагается недавний опыт синтетических исследований, завершившийся успешным полным синтезом этих дитерпенов.

Исследованиям в области изучения свойств и областей применения дитерпенов также посвящены статьи [31-34].

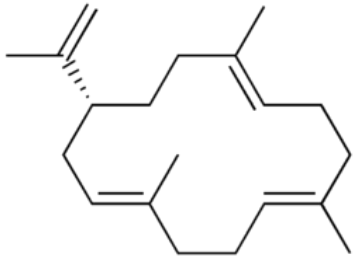
Таким образом, дитерпены представляют собой класс терпенов, состоящих из четырёх изопреновых фрагментов, часто с молекулярной формулой $C_{20}H_{32.}$ Они биосинтезируются растениями, животными и грибами через ГМГ-КоА-редуктазный путь, при этом первичным промежуточным продуктом является геранилгеранилпирофосфат . Дитерпены составляют основу биологически важных соединений, таких как ретинол, ретиналь и фитол. В зависимости от количества колец в структуре дитерпена они подразделяются на следующие группы:

Фитановые дитерпены – нет колец



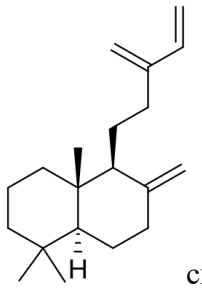
фитан

Цембреновые дитерпены - 1 кольцо



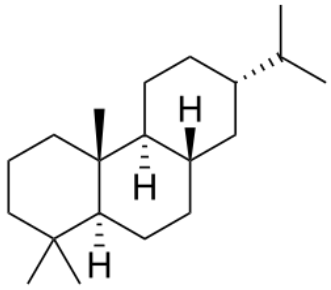
цембрен А

Склареновые (лабдановые) дитерпены - 2 кольца



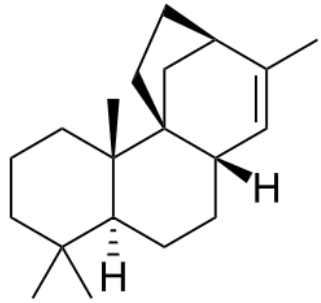
скларен (лабдан)

Абиетановые дитерпены - 3 кольца



абиетан

Стемореновые (стемоденовые) дитерпены – 4 кольца



стемоден

Все эти дитерпены обладают высокой биологической активностью, в связи с чем потенциал исследований по их свойствам и областям применения весьма широк и требует проведения дальнейших систематических исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vyhivskyi O., Baudoin O. Total Synthesis of the Diterpenes (+)-Randainin D and (+)-Barekoxide via Photoredox-Catalyzed Deoxygenative Allylation // J. Amer. Chem. Soc. 2024. Vol. 146. N 16. Pp. 11486-11492
2. Zhang L., Cebao L., Chen X., Feng Zh. Marine-Derived Diterpenes from 2019 to 2024: Structures, Biological Activities, Synthesis and Potential Applications // Mar. Drugs. 2025. Vol. 23. N 2. Pp. 72-84
3. Pan L., Schneider F., Ottenbruch M., Wiechert R. A general strategy for the synthesis of taxane diterpenes // Nature. 2024. Vol. 632. Pp. 543-549
4. Lovell K., Prevatt-Smith K.M., Lozama A., Prisinzano Th. Synthesis of Neoclerodane Diterpenes and Their Pharmacological Effects // Topics in Current Chemistry. 2011. Vol. 299. Pp. 141-185
5. Barltrop J.A., Day A.C. Synthesis of diterpenes—VI: Methyl (+)-13-oxopodocarp-8(14)-en-16-oate and related compounds // Tetrahedron. 1966. Vol. 22. N 9. Pp. 3181-3184
6. Qiao J-B., Menh L., Pei J-Y., Shao H. Total Synthesis of Ryanodane Diterpenoids Garajonone and 3-*epi*-Garajonone // Angewandte Chemie International Edition. 2025. Vol. 64. N 5. Pp. 17647-17658
7. Hashimoto R., Hanaya K., Sugai T., Higashibayashi Sh. Unified short syntheses of oxygenated tricyclic aromatic diterpenes by radical cyclization with a photoredox catalyst // Communicational Chemistry. 2023. Vol. 6. Pp. 169-178
8. urnell R.H., Cote Ch., Girard M. Approaches to the Synthesis of Aromatic Diterpenes Oxygenated in Ring A: Synthesis of Margocilin O-Methyl Ether // Journal of Natural Products. 2004. Vol. 56. N 4. Pp. 172-179
9. Gutierrez P., Allarejos J., Linares-Patomino P.J., Chahboun R. Synthesis of cassane-type diterpenes from abietane compounds: the first synthesis of taepeenin F // Organic Chemistry Frontiers. 2018. Vol. 5. N 17. Pp. 2537-2541
10. Barriault L. Diterpenes // Chapter 8 in book From Biosynthesis to Total Synthesis: Strategies and Tactics for Natural Products. 2016. 408 p.
11. Garcia P.A., Oliveira A.P., Batista R. Occurrence, Biological Activities and Synthesis of Kaurane Diterpenes and their Glycosides // Molecules. 2007. Vol. 12. N 3. Pp. 455-483
12. Vaccaro M.C., Alfieri M., Tommasi N., Moses T., Goossens A. Boosting the Synthesis of Pharmaceutically Active Abietane Diterpenes in *S. sclarea* Hairy Roots by Engineering the *GGPPS* and *CPPS* Genes // Front. Plant Sci. 2020. Vol. 11. Pp. 324-3227

13. Leonelli F., Valletta A., Miuneco L.M., Bettolo R. Stemarane Diterpenes and Diterpenoids // Inter. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. N 11. Pp. 2627-2634
14. Zhang X., King-Smith E., Dong L-B., Yaqng L-Ch. Divergent synthesis of complex diterpenes through a hybrid oxidative approach // Science. 2020. Vol. 360. N 6505. Pp. 799-806
15. Zhang X., King-Smith E., Dong L-B., Yang L-Ch. Divergent Synthesis of Complex ent-Kauranes, ent-Atisanes and ent-Trachylobanes via a Hybrid Oxidative Approach // ChemRxiv. 2020. V 2. Pp. 174-179
16. Salazar F., Villamizar J.E. Use of (+)-manool in the Synthesis of Natural Products. Part II. Diterpenes and Relatives // Physical Sciences. 2013. N 2. Pp. 213-219
17. Masamune S. Total Syntheses of Diterpenes and Diterpene Alkaloids. IV Garryine // J. Amer. Chem. Soc. 1964. Vol. 86. N 2. Pp. 290-292
18. Barltrop J.A., Day A.C. Synthesis of diterpenes. Part II. An intermediate for the synthesis of diterpenoid acids // Journal of the Chemical Society. 1959. N 9. Pp. 671-678
19. Didrell S.E., Tao Y., Reisman S.E. Synthesis of Complex Diterpenes: Strategies Guided by Oxidation Pattern Analysis // Chem. Res. 2021. Vol. 54. N 6. Pp. 1360-1373
20. Lovell K.M., Prevatt-Smith K.M., Lozama A., Prisinzano Th. Synthesis of Neoclerodane Diterpenes and Their Pharmacological Effects // Chapter in book Chemistry of Opioids. 2010. Pp. 141-185
21. Huber T., Weishelt, Magauer Th. Synthesis of *Xenia* diterpenoids and related metabolites isolated from marine organisms // Beilstein J. Org. Chem. 2016. Vol. 11. Pp. 2521-2539
22. Wu L., Wang J., Dawei M. The Total Synthesis of *ent*-Kaurane Diterpenoids // Progress in Chemistry. 2019. Vol. 31. N 11. Pp. 1460-1471
23. Chengsen C., Dowyer B., Chang L., Abegg D. Total Synthesis and Chemoproteomics Connect Curcusone Diterpenes with Oncogenic Protein BRAT1 // J. Amer. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. N 11. Pp. 120-127
24. Furst R., Lentsch Ch., Rinner U. Synthetic studies towards an advanced precursor of the jatrophane diterpene Pl-4 // Synthesis. 2014. Vol. 46. N 3. Pp. 357-367
25. Schneider F., Samarin K., Zanella S., Gaich T. Total synthesis of the complex taxane diterpene canataxpropellane // Science. 2020. Vol. 367. N 6478. Pp. 676-681
26. Han A., Tao Y., Reisman S.E. A 16-Step Synthesis of the Isoryanodane Diterpene (+)-Perseanol // Nature. 2019. Vol. 573. Pp. 563-567
27. Poon S., Bananee K., Vera A., Liadis B. Reagents for Bromination; Application in the Synthesis of Diterpenes, Sesquiterpenes and Bioactive Compounds // Current Organic Chemistry. 2017. Vol. 21. N 10. Pp. 889-907
28. Matsuura T., Nishiyama Sh., Yamamura Sh. Efficient Synthesis of the Optically Active Cyclopentane Derivative, A Versatile Intermediate Toward the *Euphorbia* Diterpenes // Chemistry Letters. 1993. Vol. 22. N 9. Pp. 1503-1505
29. Busch T., Kirschning A. Recent advances in the total synthesis of pharmaceutically relevant diterpenes // Natural Product Reports. 2008. Vol. 25. N 2. Pp. 318-341
30. Lazarski K.E., Montz B.J., Thomson R.J. The total synthesis of isodon diterpenes // Angewandte Chemie International Edition. 2014. Vol. 53. N 40. Pp. 10588-10599

31. Banerjee A., Bedoya L., Maidonado A., Mendoza L. A Brief Summary on Robinson Annulation Reaction. Application in Synthesis of Diterpenes // Organic and Medicinal Chemistry. 2025. Vol. 14. N 1. Pp. 1-12.
32. Banerjee A., Cabrera E. Use of 5-methoxy-a-tetralone in synthesis of diterpenes and sesquiterpenes // CIENCIA. 2012. N 2. Pp. 105-110.
33. Frija L., Frade R., Afonso C. Isolation, Chemical, and Biotransformation Routes of Labdane-type Diterpenes // Science. 2012. N 3. Pp. 137-148.
34. Piers E., Abeysekera B.F., Herbert D., Sucking J. Total synthesis of the stemodane-type diterpenoids (±)-stemodin and (±)-maritimol. Formal total synthesis of (±)-stemodinone and (±)-2-desoxystemodinone // Canadian Journal of Chemistry. 1985. Vol. 63. N 12. Pp. 267-284.

REFERENCES

1. Vyhivskyi O., Baudoin O. Total Synthesis of the Diterpenes (+)-Randainin D and (+)-Barekoxide via Photoredox-Catalyzed Deoxygenative Allylation // J. Amer. Chem. Soc. 2024. Vol. 146. N 16. Pp. 11486-11492
2. Zhang L., Cebao L., Chen X., Feng Zh. Marine-Derived Diterpenes from 2019 to 2024: Structures, Biological Activities, Synthesis and Potential Applications // Mar. Drugs. 2025. Vol. 23. N 2. Pp. 72-84
3. Pan L., Schneider F., Ottenbruch M., Wiechert R. A general strategy for the synthesis of taxane diterpenes // Nature. 2024. Vol. 632. Pp. 543-549
4. Lovell K., Prevatt-Smith K.M., Lozama A., Prisinzano Th. Synthesis of Neoclerodane Diterpenes and Their Pharmacological Effects // Topics in Current Chemistry. 2011. Vol. 299. Pp. 141-185
5. Barltrop J.A., Day A.C. Synthesis of diterpenes—VI: Methyl (+)-13-oxopodocarp-8(14)-en-16-oate and related compounds // Tetrahedron. 1966. Vol. 22. N 9. Pp. 3181-3184
6. Qiao J-B., Menh L., Pei J-Y., Shao H. Total Synthesis of Ryanodane Diterpenoids Garajonone and 3-*epi*-Garajonone // Angewandte Chemie International Edition. 2025. Vol. 64. N 5. Pp. 17647-17658
7. Hashimoto R., Hanaya K., Sugai T., Higashibayashi Sh. Unified short syntheses of oxygenated tricyclic aromatic diterpenes by radical cyclization with a photoredox catalyst // Communicational Chemistry. 2023. Vol. 6. Pp. 169-178
8. Burnell R.H., Cote Ch., Girard M. Approaches to the Synthesis of Aromatic Diterpenes Oxygenated in Ring A: Synthesis of Margocilin O-Methyl Ether // Journal of Natural Products. 2004. Vol. 56. N 4. Pp. 172-179
9. Gutierrez P., Allarejos J., Linares-Patomino P.J., Chahboun R. Synthesis of cassane-type diterpenes from abietane compounds: the first synthesis of taepeenin F // Organic Chemistry Frontiers. 2018. Vol. 5. N 17. Pp. 2537-2541
10. Barriault L. Diterpenes // Chapter 8 in book From Biosynthesis to Total Synthesis: Strategies and Tactics for Natural Products. 2016. 408 p.
11. Garcia P.A., Oliveira A.P., Batista R. Occurrence, Biological Activities and Synthesis of Kaurane Diterpenes and their Glycosides // Molecules. 2007. Vol. 12. N 3. Pp. 455-483

12. Vaccaro M.C., Alfieri M., Tommasi N., Moses T., Goossens A. Boosting the Synthesis of Pharmaceutically Active Abietane Diterpenes in *S. sclarea* Hairy Roots by Engineering the *GGPPS* and *CPPS* Genes // Front. Plant Sci. 2020. Vol. 11. Pp. 324-3227
13. Leonelli F., Valletta A., Miuneco L.M., Bettolo R. Stemarane Diterpenes and Diterpenoids // Inter. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. N 11. Pp. 2627-2634
14. Zhang X., King-Smith E., Dong L-B., Yaqng L-Ch. Divergent synthesis of complex diterpenes through a hybrid oxidative approach // Science. 2020. Vol. 360. N 6505. Pp. 799-806
15. Zhang X., King-Smith E., Dong L-B., Yang L-Ch. Divergent Synthesis of Complex ent-Kauranes, ent-Atisanes and ent-Trachylobanes via a Hybrid Oxidative Approach // ChemRxiv. 2020. V 2. Pp. 174-179
16. Salazar F., Villamizar J.E. Use of (+)-manool in the Synthesis of Natural Products. Part II. Diterpenes and Relatives // Physical Sciences. 2013. N 2. Pp. 213-219
17. Masamune S. Total Syntheses of Diterpenes and Diterpene Alkaloids. IV Garryine // J. Amer. Chem. Soc. 1964. Vol. 86. N 2. Pp. 290-292
18. Barltrop J.A., Day A.C. Synthesis of diterpenes. Part II. An intermediate for the synthesis of diterpenoid acids // Journal of the Chemical Society. 1959. N 9. Pp. 671-678
19. Didrell S.E., Tao Y., Reisman S.E. Synthesis of Complex Diterpenes: Strategies Guided by Oxidation Pattern Analysis // Chem. Res. 2021. Vol. 54. N 6. Pp. 1360-1373
20. Lovell K.M., Prevatt-Smith K.M., Lozama A., Prisinzano Th. Synthesis of Neoclerodane Diterpenes and Their Pharmacological Effects // Chapter in book Chemistry of Opioids. 2010. Pp. 141-185
21. Huber T., Weishelt, Magauer Th. Synthesis of *Xenia* diterpenoids and related metabolites isolated from marine organisms // Beilstein J. Org. Chem. 2016. Vol. 11. Pp. 2521-2539
22. Wu L., Wang J., Dawei M. The Total Synthesis of *ent*-Kaurane Diterpenoids // Progress in Chemistry. 2019. Vol. 31. N 11. Pp. 1460-1471
23. Chengsen C., Dowyer B., Chang L., Abegg D. Total Synthesis and Chemoproteomics Connect Curcusone Diterpenes with Oncogenic Protein BRAT1 // J. Amer. Chem. Soc. 2021. Vol. 143. N 11. Pp. 120-127
24. Furst R., Lentsch Ch., Rinner U. Synthetic studies towards an advanced precursor of the jatrophane diterpene Pl-4 // Synthesis. 2014. Vol. 46. N 3. Pp. 357-367
25. Schneider F., Samarin K., Zanella S., Gaich T. Total synthesis of the complex taxane diterpene canataxpropellane // Science. 2020. Vol. 367. N 6478. Pp. 676-681
26. Han A., Tao Y., Reisman S.E. A 16-Step Synthesis of the Isoryanodane Diterpene (+)-Perseanol // Nature. 2019. Vol. 573. Pp. 563-567
27. Poon S., Bananee K., Vera A., Liadis B. Reagents for Bromination; Application in the Synthesis of Diterpenes, Sesquiterpenes and Bioactive Compounds // Current Organic Chemistry. 2017. Vol. 21. N 10. Pp. 889-907
28. Matsuura T., Nishiyama Sh., Yamamura Sh. Efficient Synthesis of the Optically Active Cyclopentane Derivative, A Versatile Intermediate Toward the *Euphorbia* Diterpenes // Chemistry Letters. 1993. Vol. 22. N 9. Pp. 1503-1505
29. Busch T., Kirschning A. Recent advances in the total synthesis of pharmaceutically relevant diterpenes // Natural Product Reports. 2008. Vol. 25. N 2. Pp. 318-341

30. Lazarski K.E., Montz B.J., Thomson R.J. The total synthesis of isodon diterpenes // Angewandte Chemie International Edition. 2014. Vol. 53. N 40. Pp. 10588-10599
31. Banerjee A., Bedoya L., Maidonado A., Mendoza L. A Brief Summary on Robinson Annulation Reaction. Application in Synthesis of Diterpenes // Organic and Medicinal Chemistry. 2025. Vol. 14. N 1. Pp. 1-12.
32. Banerjee A., Cabrera E. Use of 5-methoxy-a-tetralone in synthesis of diterpenes and sesquiterpenes // CIENCIA. 2012. N 2. Pp. 105-110.
33. Frija L., Frade R., Afonso C. Isolation, Chemical, and Biotransformation Routes of Labdane-type Diterpenes // Science. 2012. N 3. Pp. 137-148.
34. Piers E., Abeysekera B.F., Herbert D., Sucking J. Total synthesis of the stemodane-type diterpenoids (±)-stemodin and (±)-maritimol. Formal total synthesis of (±)-stemodinone and (±)-2-desoxystemodinone // Canadian Journal of Chemistry. 1985. Vol. 63. N 12. Pp. 267-284.