

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук

*На правах рукописи*



**Патрушев Сергей Сергеевич**

**Синтез гетероциклических производных  
метиленлактонов эудесманового типа посредством  
реакций, катализируемых соединениями палладия и  
меди**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Шульц Эльвира Эдуардовна

Новосибирск – 2016

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Введение.....	5
Глава 1. Каталитические превращения $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонов (Литературный обзор) .....	9
1.1. Pd-катализируемое арилирование $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонов .....	12
1.2. Модификация $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактона с помощью окислительной реакции Хека.....	17
1.3. Модификация сесквитерпеновых лактонов с помощью реакции Хека .....	22
1.4. Внутримолекулярная реакция Хека замещенных лактонов.....	29
1.5. Rh- и Cu-катализируемое восстановительное арилирование и алкилирование $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонов .....	30
1.6. Кросс-метатезис $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонов с олефинами .....	31
1.7. Катализируемые переходными металлами реакции циклоприсоединения $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонов .....	34
Глава 2. Синтез и превращения гетероциклических производных метилена-лактонов эудесманового типа (Обсуждение результатов).....	37
2.1. Выбор объектов исследования .....	37
2.2. Синтез пиридиновых производных изоалантолактона.....	41
2.3. Реакция Хека изоалантолактона с 5-галогензамещенными производными урацила .....	46
2.3.1. Взаимодействие изоалантолактона с 5-иод- или 5-бром-1,3-дизамещенными урацилами .....	46
2.3.2. Взаимодействие изоалантолактона с монозамещенными производными 5-бром- и 5-иодурацила .....	51
2.4. Синтез 15-замещенных эудесманолитов в условиях реакции Хека.....	52
2.5. Синтез производных метилена-лактонов эудесманового типа, содержащих фрагмент пуриновых алкалоидов .....	54
2.5.1. Взаимодействие изоалантолактона с 8-бромкофеином .....	55
2.5.2. Взаимодействие изоалантолактона с 8-бромтеобромином, 8-бромтеофиллином и их <i>N</i> -замещенными производными .....	58
2.5.3. Взаимодействие 8-бромксантинов с 4,15-замещенными производными изоалантолактона .....	60

2.5.4. Взаимодействие алантолактона с 8-бромкофеином .....	62
2.6. Синтез фуropyримидиновых производных изоалантолактона .....	63
2.6.1. Получение пиримидиновых производных изоалантолактона по реакции Михаэля.....	63
2.6.2. Синтез 11 <i>R</i> -(5-этинилпиримидинилметил)эудесманоида и 13-{6-аминометилфуро[2,3- <i>d</i> ]пиримидин-3-ил}эудесманойдов .....	64
2.7. Определение строения полученных соединений .....	68
2.8. Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений.....	74
2.8.1. Цитотоксичность некоторых гетероциклических производных изоалантолактона .....	75
2.8.2. Противоязвенная активность и острая токсичность пиримидиновых производных изоалантолактона (31), (47), (49), (62) и соединений (32) и (74) .....	82
Глава 3. Экспериментальная часть .....	84
3.1. Синтез галогенпроизводных урацила, теofilлина и теобромина .....	85
3.2. Реакция Хека изоалантолактона с галогенпиримидинами .....	87
3.3. Реакция изоалантолактона с 5-галогенурацилами .....	94
3.4. Реакция Хека 13-замещенных производных изоалантолактона с 5-бром-1,3-диметилурацилом и 3-йодпиримидином .....	106
3.5. Реакция Хека метиленлактонов с 8-бромксантинами .....	108
3.6. Синтез пиримидиновых и фуropyримидиновых производных изоалантолактона .....	123
3.7. Рентгеноструктурный эксперимент .....	143
3.8 Биологические испытания .....	144
Выводы .....	146
Список литературы.....	148
<b>Приложение 1.</b> Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (режим монорезонанса) для соединения <b>47</b> .....	165
<b>Приложение 2.</b> Спектр ЯМР <sup>13</sup> C (режим монорезонанса) для соединения <b>48</b> .....	166
<b>Приложение 3.</b> Спектр ЯМР <sup>1</sup> H производного изоалантолактона эндоциклического строения <b>48</b> .....	167
<b>Приложение 4.</b> Спектр ЯМР <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY производного изоалантолактона эндоциклического строения <b>48</b> .....	168
<b>Приложение 5.</b> Спектр ЯМР <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY соединения <b>69</b> .....	169
<b>Приложение 6.</b> Спектр ЯМР <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY соединения <b>106</b> .....	170

## Список сокращений

асас – ацетилацетонат

AIBN – азобисизобутиронитрил

BINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

BINOL – 1,1'-би-2-нафтол

BTMAВ – бензилтриметиламмоний бромид

cod – циклооктадиен

DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

dba – дибензилиденацетон

DCE – 1,2-дихлорэтан

DCM – дихлорметан

DME – 1,2-диметоксиэтан

DPEA – диизопропилэтиламин

dp<sup>rf</sup> – 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен

KTFA – трифторацетаткалия

LDA – диизопропиламид лития

PivOH – пивалиновая кислота

PMP – пентаметилпиперидин

TEBA – бензилтриэтиламмоний хлорид

TEAC – тетраэтиламмоний хлорид

TBAB – тетрабутиламмоний бромид

TBS – *трет*-бутилдиметилсилил

TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

TES – триэтилсилил

TIPS – триизопропилсилил

DMCO – диметилсульфоксид

DMFA – диметилформамид

ТГФ – тетрагидрофуран

## Введение

**Актуальность темы.** Сесквитерпеновые лактоны – обширная группа соединений, встречающихся в различных представителях растений семейства сложноцветные (*Asteraceae*) и проявляющих разнообразную биологическую активность (противовирусную, противомикробную, противоопухолевую и противовоспалительную). Выделенные до настоящего времени сесквитерпеновые лактоны принадлежат к различным типам. Углеродный скелет, состоящий из 15 атомов углерода может быть ациклическим (секогермакранолиды), моноциклическим (гермакранолиды, ксантанолиты), бициклическим (эудесманолиты, эфемофилаболиты, кадиболиты, гвайанолиты) и трициклическими (линдаранолиты, конфертдиолиты) с одним  $\gamma$ -, двумя  $\gamma$ - или  $\delta$ - и  $\gamma$ - лактонными циклами. Лактоны эудесманового типа заслуживают внимания в связи с нахождением в их ряду эффективных лекарственных агентов. Например, метиленлактоны девясила высокого *Inula helenium* являются основой противоязвенного препарата «Аллантон» и антигельминтного препарата «Геленин», сесквитерпеновый лактон полыней  $\alpha$ -сантонин используется в качестве антигельминтного препарата, а на основе индивидуального лактона тауремизина, выделенного из полыни таврической *Artemisia taurica* разработан одноименный препарат кардиотонического действия. В последнее десятилетие сесквитерпеновые лактоны активно используются в качестве объектов для синтетических трансформаций, о чем свидетельствует рост публикаций о синтезе новых производных и изучении их биологической активности. Особое место уделяется синтезу азотсодержащих производных метиленлактонов, перспективных для разработки противовирусных и противоопухолевых агентов. При этом все более активно используются каталитические методы модификации структуры, обеспечивающие проведение направленных превращений (введение фармакофорных групп) в мягких условиях. В связи с этим, разработка селективных методов модификации структуры доступных лактонов эудесманового типа – изоалантолактона и алантолактона с введением гетероциклических фрагментов посредством реакций кросс-сочетания, катализируемых соединениями переходных металлов, представляет важную и актуальную задачу.

**Цель работы.** Изучение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа с производными пиридина, пиримидина и ксантина, а также Cu-катализируемой реакции Манниха терминального алкина на основе 13-пиримидинэудесманолитов и циклизации соответствующих пропаргиламинопроизводных пиримидинэудесманолитов.

**Научная новизна.** В процессе выполнения работы впервые исследована катализируемая соединениями палладия реакция кросс-сочетания изоалантолактона с 3-иод-, 4-иод- или 5-бромпиридинами, N(1)-замещенными или N(1),N(3)-дизамещенными 5-галогенурацилами, 8-бромксантинами; синтезированы производные эудесманолидов, содержащие пиридиновые, 2,4-диоксопиримидиновые или пуриновые заместители в положениях C(13) и (или) C(15). Варьирование состава каталитической системы, добавки и основания позволяет изменить селективность реакции кросс-сочетания с увеличением выхода (*E*)-13-(гетарил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олидов, (*E*)-13-,(*E*)-15-бис-(гетарил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олидов или 13-нор-11-(гетарил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\alpha$ ,12-олидов. Показана возможность селективной модификации производных изоалантолактона по положению C(15) с введением урацильного или пиридинового фрагмента.

Для реакции метиленлактонов эудесманового типа с 8-бромксантинами найдены условия получения продукта с эндоциклической двойной связью с выходами до 92%. Показано, что добавка тетраалкиламмониевых солей в реакции метиленлактонов с 8-бромксантинами позволяет с высокой селективностью получить 13(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесманолиды с эндоциклической двойной связью. Для указанных реакций получены данные о влиянии структуры лактона и структуры бромксантина на состав и выход продуктов.

Реакцией Соногаширы доступных производных изоалантолактона – 11*R*-[5-бром(иод)урацил-1-ил]эудесма-4(15)-ен-8 $\beta$ ,12-олидов с терминальными алкинами синтезированы 11*R*-[(5-этинил)урацил-1-ил]эудесманолиды, для которых предложены условия циклизации в соответствующие 13{2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эудесманолиды. Для получения 6-метиламинозамещенных производных фуоро[2,3-*d*]пиримидинов предложена оригинальная методика, включающая Cu-катализируемую реакцию Манниха 11*R*-[(5-этинил)урацил-1-ил]эудесманолита с циклическими вторичными аминами и формальдегидом и последующую эффективную циклизацию.

Методами ИК, УФ, ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C спектроскопии охарактеризовано строение всех впервые полученных веществ и установлена стереоселективность изучаемых реакций. Методом РСА определены геометрия и структурные параметры четырех новых гетероциклических производных изоалантолактона.

**Практическая значимость.** Разработаны методики синтеза гибридных соединений, содержащие в своей структуре фрагмент сесквитерпенового лактона (изоалантолактона, алантолактона и эпоксиизоалантолактона) и пиримидиндионов,

ксантинов (кофеина, теофиллина, теобромина) или 6-метиламино-2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидинов.

Совместно с сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН, изучивших фармакологические свойства новых производных изоалантолактона, выявлена новая группа малотоксичных противоязвенных агентов и проведен анализ “структура - противоязвенная активность”. На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование гетероциклических эудесманолоидов и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека.

**Апробация работы.** Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов"), при поддержке гранта РФФИ (№ 14-03-00822), грантов РФФИ (№ 11-03-00242, 12-03-92200, 15-03-06546) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, 9 тезисов докладов, получен один патент РФ.

Результаты диссертационной работы были представлены на Российско-корейской конференции «Современные достижения в химии природных соединений и биотехнологии» (Новосибирск, 2012); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Репино, Санкт-Петербург 2013); Международной конференции «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2013); Первой Российской конференции по медицинской химии «MedChem Russia-2013» (Москва, 2013); X Международном симпозиуме по химии природных соединений (Узбекистан, Ташкент – Бухара, 2013); III Всероссийской (с международным участием) научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014); Международной молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2015); Международном кластере конференций по медицинской химии «MedChem-2015» (Новосибирск, 2015); V Международной конференции СВС2015, посвященной 100-летию проф. А.Н. Коста «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015).

**Структура диссертации.** Работа изложена на 170 страницах машинописного текста, содержит 78 схем, 9 рисунков, 17 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (193 литературных источников) и приложения.

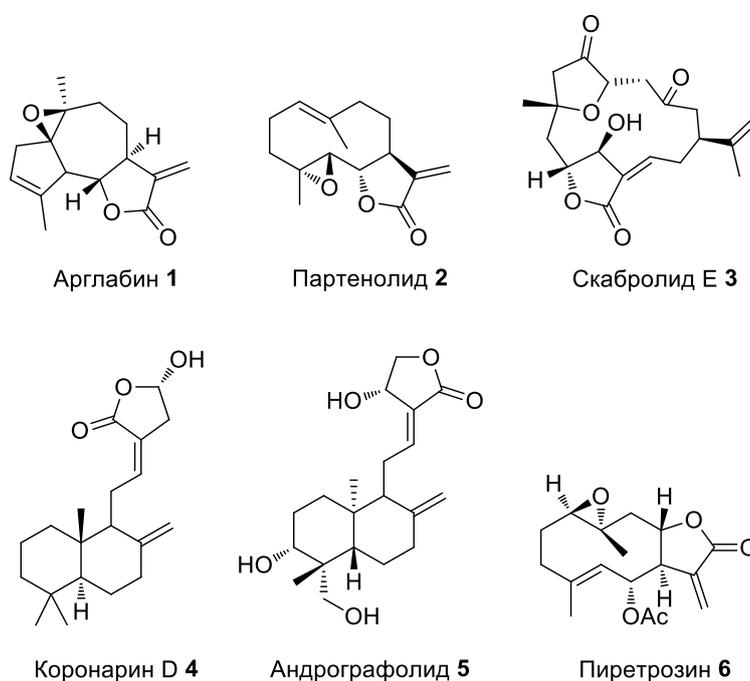
**Благодарности.** Соискатель выражает благодарность директору Химического сервисного центра коллективного пользования к.х.н. Маматюку В.И., сотрудникам группы ЯМР: Скоровой А.Б., Кандауровой В.В. за запись спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , Шакирову М.М. за запись спектров различных типов протон-протонной, углерод-протонной корреляции и эффект Оверхаузера, а также сотрудникам Лаборатории физических методов исследования за запись спектров ИК-, УФ- и определение удельного оптического вращения полученных соединений и отдельно Сальниковой О.И. за запись спектров ХМС и Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; д.х.н. Гатилову Ю.В. и Рыбаловой Т.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов; зав. лабораторией микроанализа, к.х.н. Тиховой В.Д. и сотрудникам за проведение элементного анализа.

Соискатель выражает благодарность сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г., к.б.н. Морозовой Е.А., к.б.н. Баеву Д.В. и Долгих М.П. за исследование биологической активности полученных соединений и ценные консультации при обсуждении результатов; декану медицинского факультета НГУ, д.м.н., проф. Покровскому А.Г. и Покровскому М.А. за исследование цитотоксической активности. Соискатель признателен коллективу лаборатории медицинской химии за помощь и поддержку, а также всем сотрудникам отдела медицинской химии.

Самую глубокую и искреннюю благодарность автор выражает своему научному руководителю д.х.н., проф. Шульц Эльвире Эдуардовне за внимательность, требовательность, терпение, постоянную заботу, поддержку и неоценимую помощь, проявленные во время работы и написании диссертации.

## Глава 1. Каталитические превращения $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов (Литературный обзор)

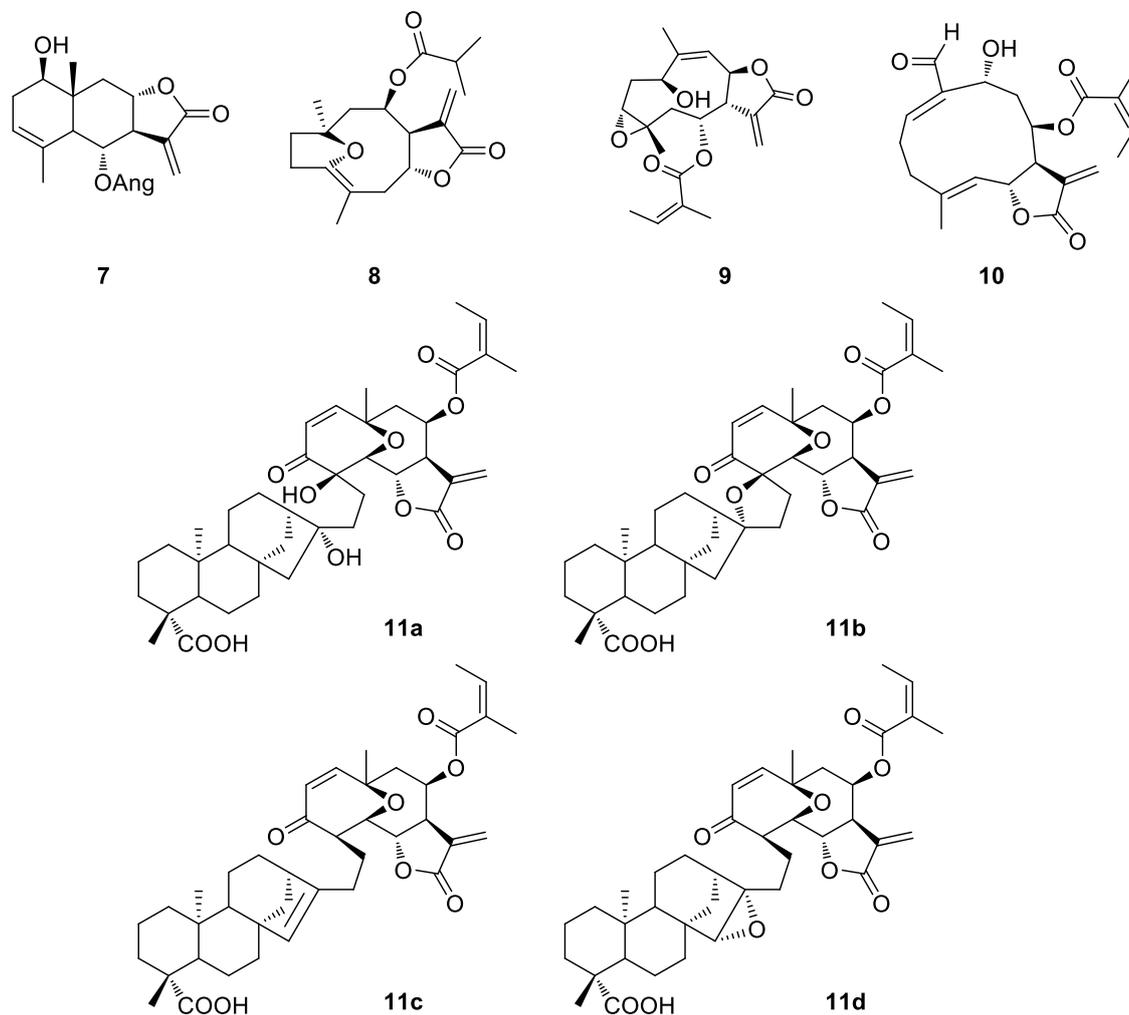
$\alpha$ -Метилен- $\gamma$ -бутиролактонный фрагмент встречается в структуре различных биологически активных и природных соединений [1-4], среди которых такие соединения, как противоопухолевые лактоны арглабин **1** и партенолид **2**, цитотоксический макроциклический лактон скабролид E **3** и цитотоксические растительные дитерпеноиды (андрографолид **5** и коронарин D **4**). Одним из первых, возможно, был выделен метиленлактон пиретрозин **6** в 1891 г [5, 6], а алкилиденлактон андрографолид **5** – в 1911 г [7, 8]. Все указанные лактоны содержатся в растениях, широко используемых в народной медицине [3].



**Рис. 1.**  $\alpha$ -Метилен- $\gamma$ -бутиролактоны **1,2,6** и  $\alpha$ -алкилиден- $\gamma$ -бутиролактоны **4,5**

Благодаря развитию спектральных методов анализа, в последнее время резко возросло количество работ по выделению и описанию новых индивидуальных метиленлактонов сложного строения. Так недавно *8b*-ангелоилокси-*9a*-гидрокси-*14*-оксо-акантоспермолид **10**, обладающий сильной цитотоксической активностью по отношению к клеткам лейкемии и рака поджелудочной железы, был выделен из *Smallanthus sonchifolius* [9]. В 2013 г из растения *Tithonia diversifolia* выделили гермакранолид **8** [10], который обладает значительной антигипергликемической активностью (увеличивает потребление глюкозы без выраженного токсического эффекта). Выделенный из чилийского растения *Leptocarpha rivularis*, лептокарпин **9** показал цитотоксическую активность по отношению к некоторым линиям опухолевых клеток человека (HT-29, PC-

3, DU-145, MCF7 и MDA MB-231) [11]. Соединение структурного типа **7** впервые было выделено из *T. Ptarmiciflorum* как продукт природного происхождения [12], а соединения дитерпеноид-сесквитерпеноидной гибридной структуры геликауриды A-D **11a-d** – из *Helianthus annuus L. var. Arianna* экстракцией в сверхкритических условиях [13].



**Рис. 2.** Примеры структур биологически активных метиленлактонов **7-11**, выделенных из природных объектов в последнее время

$\alpha$ -Метилен сесквитерпеновые лактоны проявляют цитотоксические, противовирусные, противомикробные и противоопухолевые свойства. Несмотря на то, что механизмы биологического действия сесквитерпеновых лактонов до конца не изучены, предполагается, что  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -лактоновому фрагменту принадлежит важная роль в проявлении биологического эффекта, особенно в проявлении противоопухолевой активности. Экзоциклическая двойная связь, конъюгированная с карбонильной функцией, является алкилирующим агентом и может действовать на факторы транскрипции и ферменты в организме человека. Соответственно, метиленовая группа сесквитерпеновых лактонов может реагировать с различными бинуклеофилами, в частности, с тиольными

(SH) группами цистеиновых остатков ферментов и свободном межклеточном глутатионе (GSH), приводя к снижению энзиматической активности и разрушению GSH-метаболизма и окислительно-восстановительного баланса клетки. Такое алкилирование клеточных тиолов разрушает биологические процессы и приводит к контролируемой клеточной смерти – апоптозу. В опытах *in vitro* показано, что сесквитерпеновые лактоны индуцируют апоптоз различных линий опухолевых клеток, по различным механизмам: ингибирование клеточного цикла и пролиферации и ослабляют метаболизм в различных опухолевых клетках, индуцируют ДНК фрагментацию и изменяют регуляцию клеточного цикла [14].

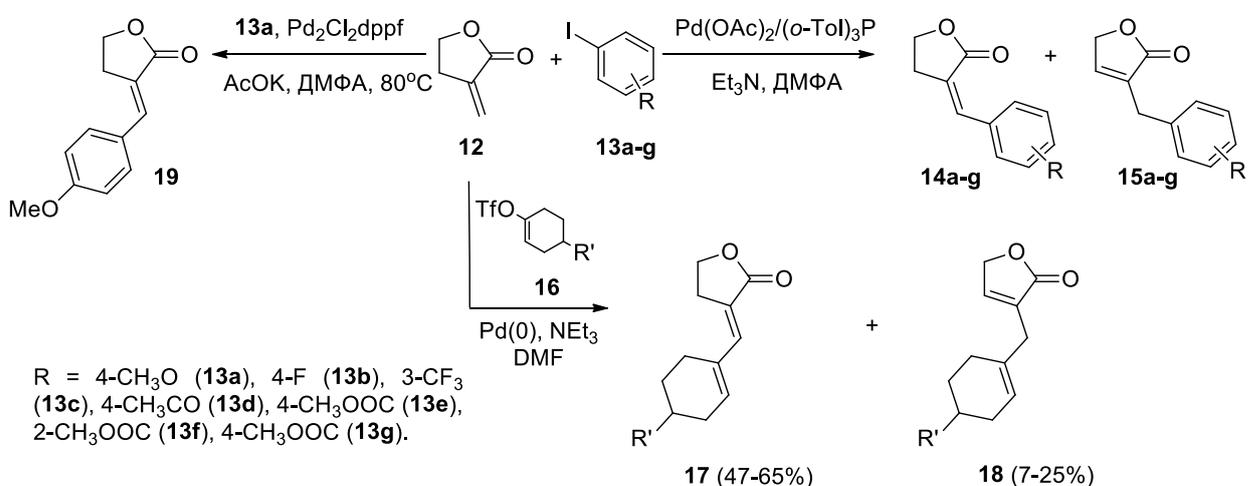
Можно предположить, что экзометиленовая группа, конъюгированная с карбонильной функцией в лактонном цикле, является ответственной за цитотоксичность сесквитерпеновых лактонов. Однако, другие факторы, такие как липофильность, молекулярная геометрия и другие функциональные группы могут изменять активность сесквитерпеновых лактонов. Известно, что бифункциональные производные лактонов, например, соединения с двумя алкилирующими центрами (например, соединения **1**, **2**) являются более сильными ингибиторами пролиферации опухолевых клеток, но и чаще всего, более токсичными. Таким образом, сесквитерпеновые лактоны обладают политаргетным механизмом действия на опухолевые клетки [15].

Разработке методов синтеза и химической модификации экзометиленлактонов и их производных уделяется значительное внимание [16, 17]. Одним из наиболее изученных способов модификации является присоединение нуклеофилов (амины, тиолы, и др.) по реакции Михаэля [18-23]. Разработаны методы модификации  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов с помощью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения [24-26]. В последнее время получают развитие методы модификации  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов, позволяющие провести селективные превращения молекул с сохранением экзометиленовой двойной связи. Алкилирование и арилирование экзоциклической двойной связи представляют перспективный путь получения соединений с разнообразным спектром биологической активности. Целью настоящего обзора является обобщение имеющихся литературных данных по каталитическим превращениям  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов.

### 1.1. Pd-катализируемое арилирование $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов

Катализируемое палладием взаимодействие галогенорганических соединений или трифлатов с олефинами (реакция Хека) [27] впервые было применено к превращениям метиленлактонов в 2000 г. [28]. Взаимодействие лактона **12** с иодаренами **13a-g** проводили в ДМФА в присутствии ацетата палладия и основания. В результате получали два изомерных продукта с экзоциклическим **14a-g** и эндоциклическим **15a-g** положением двойной связи (схема 1). Изомер **14** образовывался исключительно в (*Z*)-конфигурации. Соотношение изомеров зависело от природы каталитической системы, характера заместителя в ароматическом кольце иодида **13a-g** и основания. Образованию лактонов **15** благоприятствовало наличие электроноакцепторных групп в арилиодиде (4-CH<sub>3</sub>CO, 4-CH<sub>3</sub>OOC). Наибольший суммарный выход наблюдался при использовании системы Pd(OAc)<sub>2</sub>/(*o*-Tol)<sub>3</sub>P в присутствии триэтиламина. Проведение реакции метиленлактона **12** с иодаренами **13** в условиях безлигандного катализа приводило к увеличению содержания в реакционной смеси 3-бензилбутенолида **15**; использование в качестве основания ацетата калия позволило получить 3-бензилбутенолида **15** с большим выходом.

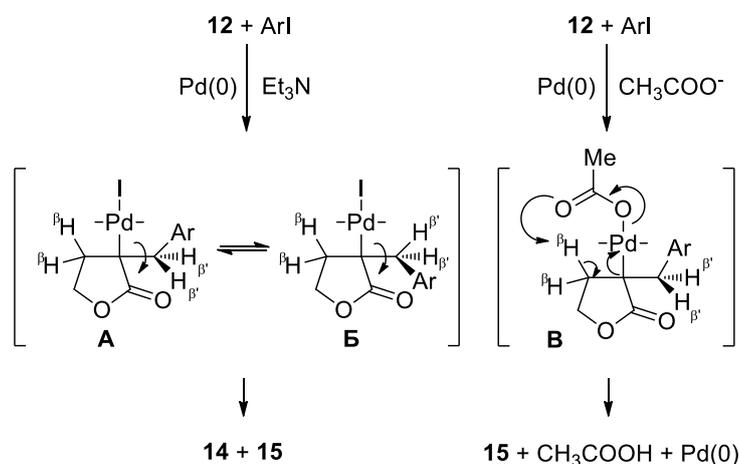
Схема 1



Авторы предположили, что низкая селективность реакции метиленлактона **12** с арилиодидами **13a-g** проявляется на стадии  $\beta$ -элиминирования. Процессы *син*- $\beta$ -элиминирования и *син*- $\beta'$ -элиминирования являются конкурирующими, вследствие чего образуется смесь продуктов **14** и **15**. Вполне вероятно, что вращение вокруг связи C <sup>$\alpha$</sup> -C <sup>$\beta'$</sup>  происходит намного быстрее, чем *син*- $\beta$ -элиминирование, в ходе чего из интермедиата **Б** образуется продукт **14**, имеющий (*Z*)-конфигурацию (схема 2). Использование в качестве основания ацетата калия привело к значительному уменьшению содержания соединения **15** в реакционной смеси. Присутствие ацетат-иона способствует образованию

интермедиата **B**, а дальнейшее *син*- $\beta$ -элиминирование обеспечивает образование продукта изомеризации по двойной связи **15**.

Схема 2

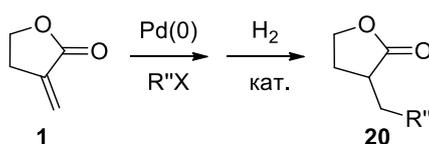


Впоследствии тот же коллектив авторов показал, что взаимодействие лактона **12** с винилтрифлатами **16** протекает с образованием эндо- и экзоциклических лактонов **17**, **18** и представляет большие возможности для получения винилзамещенных  $\alpha$ -алкилиден- $\gamma$ -бутиролактонов **17** (*E*)-конфигурации [29] (схема 1). Селективность образования (*E*)-экзоциклического лактона **17** в реакции бутиролактона **12** с винилтрифлатами **16** авторы объясняют образованием промежуточного  $\pi$ -аллилпалладиевого комплекса, изомеризация которого даёт термодинамически предпочтительный стереоизомер (схема 1) [29].

Недавно [30] для получения (*E*)-3-(4-метоксибензилиден)дигидрофуран-2(3*H*)она **8** (выход 23%) в качестве катализатора использован комплекс  $\text{Pd}_2\text{Cl}_2\text{dppf}$ , содержащий бидентатный лиганд 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, а основание – ацетат калия (схема 1).

В результате исследования [28, 29] авторы показали, что комбинированное палладий-катализируемое арилирование с последующим гидрированием  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов является удобным способом получения 3-бензил- $\gamma$ -бутиролактонов **20** [выходы составляют от 60 до 80% (схема 3)].

Схема 3



В работе [31] исследовано взаимодействие 4,5-замещенных лактонов **21** с арилиодидами **13b,h,i** в различных условиях. В качестве продуктов реакции получены

арилзамещенные метиленлактоны **22**, **23** и побочный продукт **24** (схема 4). Исследовано влияние заместителей в лактоне и арилиодиде, а также условий реакции на состав и выход продуктов (табл. 1). Природа каталитической системы, растворителя и основания оказывает значительное влияние на состав продуктов реакции. При использовании в качестве основания Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, региоселективно образуется (*E*)-изомер **22**. Выход продуктов значительно повышается при использовании добавки – тетрабутиламмоний бромид (ТБАВ) (табл. 1).

Схема 4

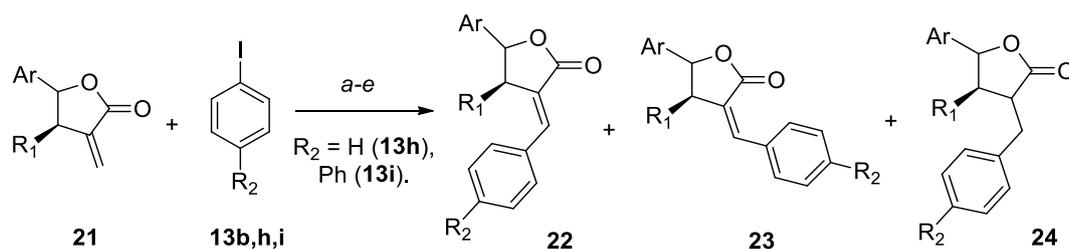
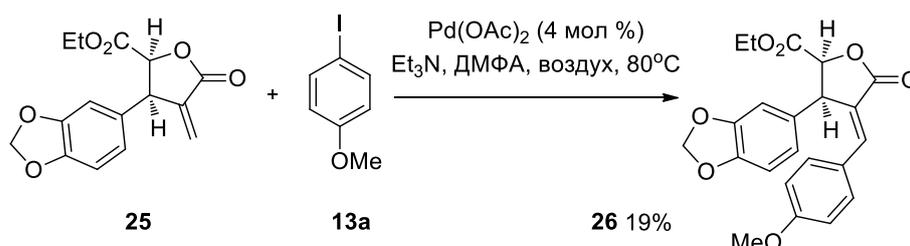


Таблица 1. Реагенты, условия и продукты реакции Хека

При- мер	Ar	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Кат-ор/лиганд /добавка	Осно- вание	Раств- ль	Условия	Выход, %	Соотн.: <b>22:23:24</b>
<i>a</i>	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	Pd(OAc) <sub>2</sub> /DABCO/-	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	120°C/48ч	0	-
<i>б</i>	Ph	Me	H	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /ТБАВ	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	90°C/24ч	64	22:1:3
<i>в</i>	Ph	Me	H	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	90°C/48ч	23	1:0:0
<i>г</i>	Ph	H	Ph	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	90°C/6ч	53	1:0:0
<i>д</i>	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	90°C/12ч	21	1:0:0
<i>e</i>	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub> /PPh <sub>3</sub> /-	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	90°C/12ч	7	1:0:0

В работе [32] показано, что реакцию арилирования метиленлактонов можно использовать как альтернативный метод синтеза аналогов природных соединений, например, мегацеротоновой кислоты. Так арилиденлактон **26** (выходом 19%) в условиях реакции Хека был получен при взаимодействии метиленлактона **25** с иоданизолом **13a** (Схема 5).

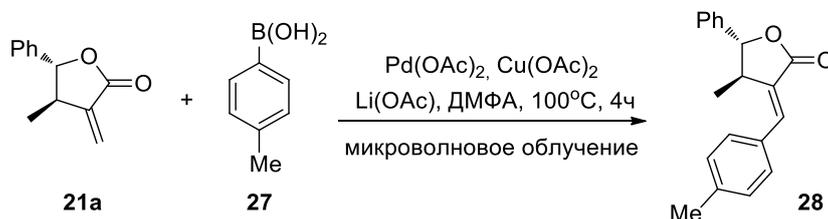
Схема 5



$\alpha$ -Метилен- $\gamma$ -бутиролактоны проявляют низкую активность в реакции кросс-сочетания с арилборными кислотами [31]. Взаимодействие (4*R*,5*R*)-4-метил-3-метилен-5-

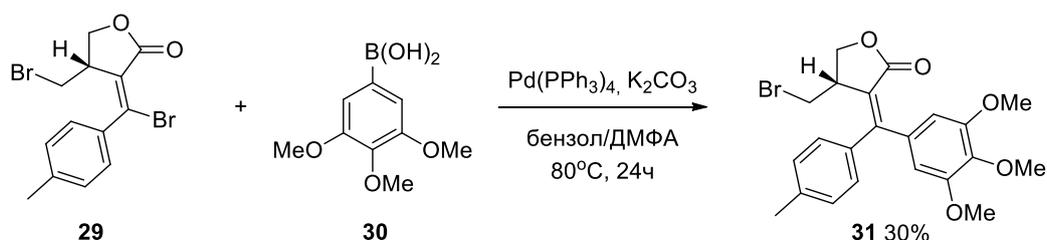
фенилдигидрофуран-2(3*H*)-оном **21a** с *n*-толилборной кислотой **27** в условиях микроволнового облучения приводит к соединению **28** с выходом 7% (Схема 6).

Схема 6



Авторами работы [33] исследована возможность участия  $\alpha$ -метиленлактонов в реакции конъюгированного присоединения к арилборным кислотам. Кросс-сочетание по Сузуки замещенного лактона **29** с триметоксифенилборной кислотой **30** приводит к образованию соответствующего диарилзамещенного метиленлактона **31** (схема 7) [33].

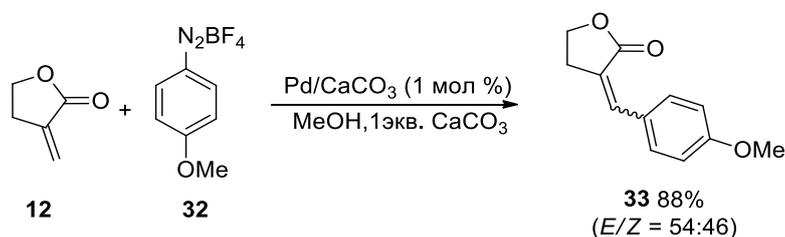
Схема 7



В работе [34] описано Pd-катализируемое арилирование лактона **12** с использованием солей арилдиазония **32**. В результате реакции образуются экзоциклический продукт **33** в виде смеси *Z/E* изомеров (схема 8). Реакция проходит с хорошими выходами и представляет значительный интерес для лабораторного и промышленного синтеза.

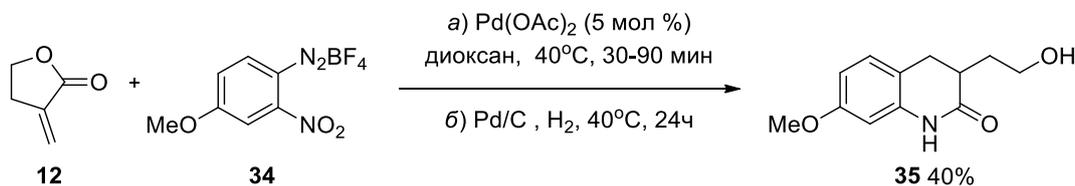
Преимущество данного метода заключается в том, что, во-первых, реакцию можно проводить в аэробных условиях и/или использовать не дегазированные растворители без потери выхода, а, во-вторых, если совместно с диазогруппой исходное ароматическое соединение **21** содержит в качестве заместителей I или TfO, то реакция преимущественно протекает по диазогруппе, с образованием целевых продуктов типа **33** [34].

Схема 8



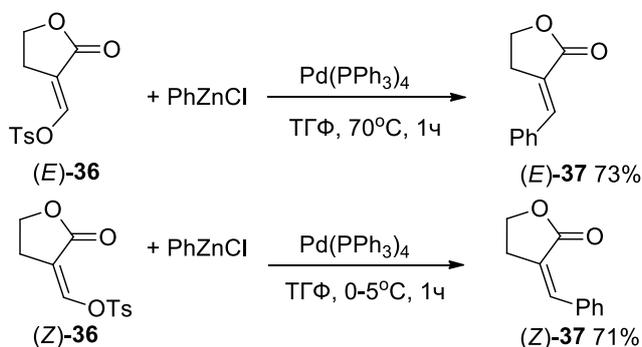
Кросс-сочетание  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактона **12** и соли арильдиазония с нитрогруппой в *орто*-положении **34** с последующим восстановлением  $H_2$  на Pd/C дает 2-хинолон **35** с выходом 40% (схема 9) [35].

Схема 9



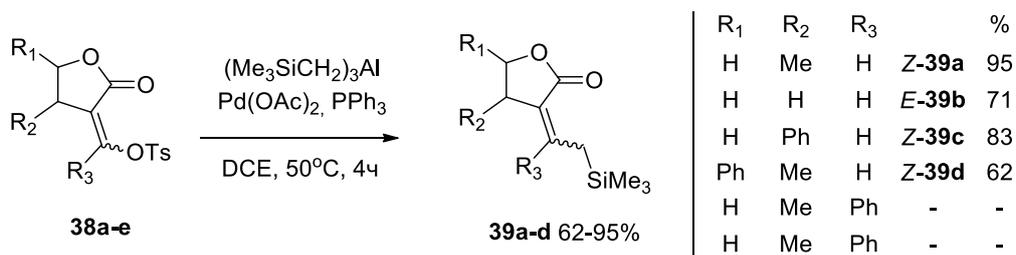
Эффективный стереоселективный синтез замещенных по метиленовой группе  $\gamma$ -бутиролактонов на основе реакции кросс-сочетания (*E*)- и (*Z*)-тозилатов  $\alpha$ -гидроксиметилен- $\gamma$ -бутиролактонов **36** с арил-, гетарил-, алкил- и алкинилцинк хлоридами с использованием катализатора тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) предложен в работе [36]. Реакция проводится в ТГФ при  $70^\circ C$  для (*E*)-изомера **36**, или  $0-5^\circ C$  – для (*Z*)-изомера **36**, для исключения изомеризации и достижения соответствующей селективности (схема 10).

Схема 10



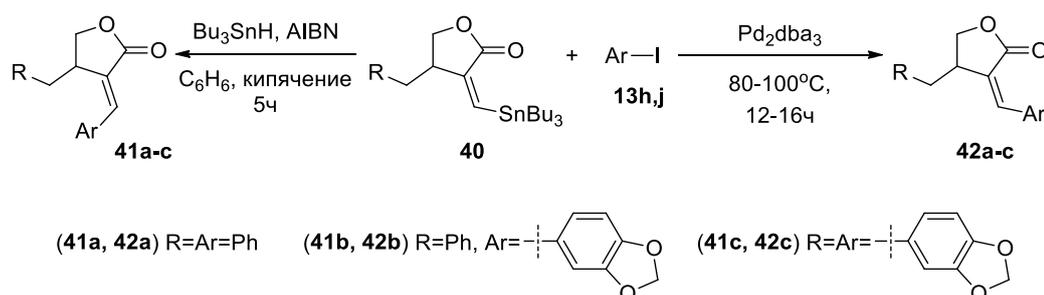
Реакция винилтрифлатов **38a-d** с  $(Me_3SiCH_2)_3Al$ , катализируемая  $Pd(OAc)_2$  и  $PPh_3$ , дает аллилсиланы с хорошими выходами 62-95% (схема 11) [37]. Интересно, что трифлат **39e**, содержащий в  $\beta$ -положении фенильный заместитель, в реакцию кросс-сочетания не вступает, что по-видимому связано по стерическим причинам.

Схема 11



*Z*- $\alpha$ -(Трибутилолово)метилен- $\gamma$ -бутиролактон **40** взаимодействует с иодбензолом **13h** в присутствии  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (1 экв) и азоизобутиронитрила AIBN (0.1 экв.) при кипячении в бензоле с образованием *E*-арилиденлактона **41a** (выход 44%). *Z*- $\alpha$ -Арилиден- $\gamma$ -бутиролактоны **42** были синтезированы в условиях Pd-катализируемого арирования. Взаимодействие лактона **40** с иодбензолом **13h** в присутствии  $\text{Pd}_2\text{dba}_3$  при 80-100°C в течение 12-16ч приводит исключительно к образованию бензилиденлактона в *Z*-конфигурации **42** с выходом 78% (схема 12) [38].

Схема 12

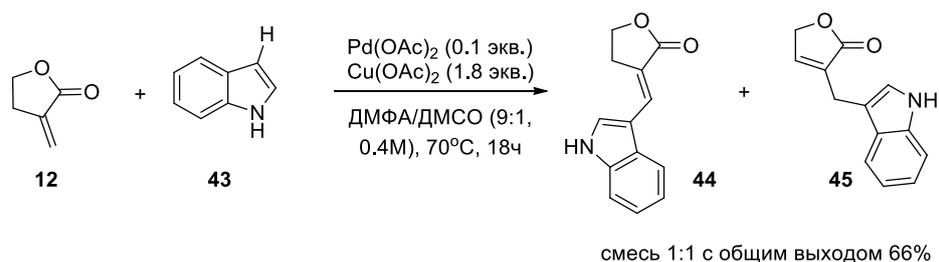


## 1.2. Модификация $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактона с помощью окислительной реакции Хека

В 1967 году Фудживаро и Моритани разработали эффективный синтетический метод получения производных стильбена путем замещения в ароматическом соединении атома водорода на двойную связь комплекса стирол-палладий хлорид [39]. В последствии данную реакцию стали называть, как реакция Фудживаро-Моритани, также она известна, как окислительная реакция Хека или реакция палладий катализируемого прямого окислительного сочетания. Несмотря на то, что данный метод образования С-С связи был разработан почти 50 лет назад, его интенсивное применение в синтетической органической химии, в том числе в приложении к трансформациям полифункциональных молекул, началось совсем недавно [40].

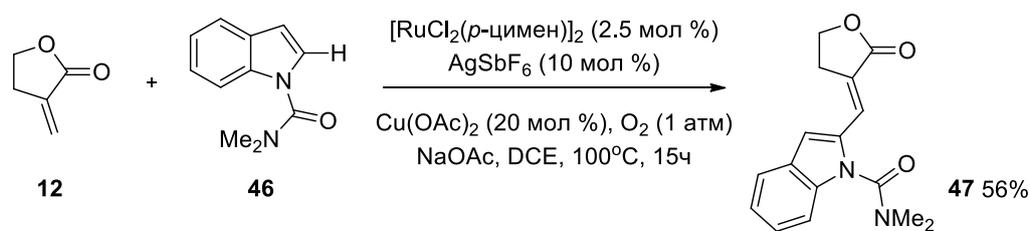
В 2005 году Гримстер с коллегами опубликовали работу [41], в которой описывалась палладий катализируемая реакция внутримолекулярного алкенилирования индола. В том числе было исследовано взаимодействие  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактона **12** с индолом **43** в присутствии системы  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  (соотношение 1:18) в смеси растворителей ДМФА/ДМСО при 70°C в течение 18ч. В результате реакции была получена смесь *экзо*- и *эндо*-изомеров **44/45** в соотношении 1:1 с выходом 66% (схема 13).

## Схема 13



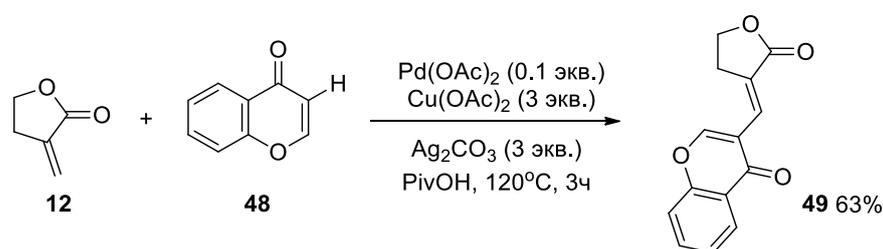
Реакция окислительного сочетания *N,N*-диметил-1*H*-индол-1-карбоксамид **46** с метиленлактоном **12**, катализируемая комплексом рутения в присутствии окислителей (ацетат меди и кислород) и добавок, давала экзометиленовый лактон **47** с выходом 56% (схема 14) [42]. Характерно, что реакция лактона **12** с индолом **43** идет по  $\beta$ -положению индола (схема 13), а реакция **12** с индолкарбоксамидом **46** – по  $\alpha$ -положению.

## Схема 14



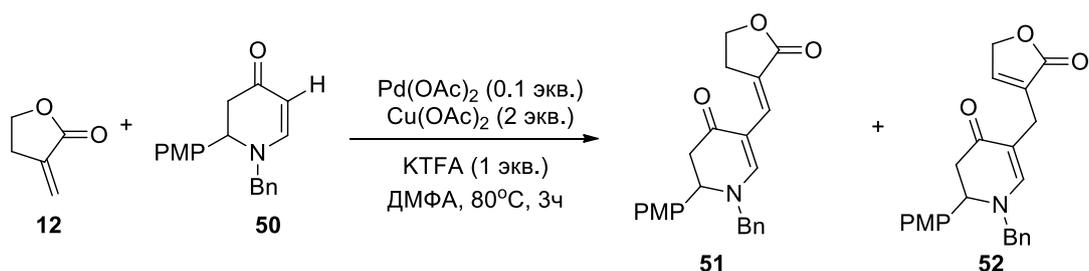
Реакция метиленлактона **12** с хромоном **48**, катализируемая  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  и  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  в присутствии добавки  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$ , растворителя в среде пивалиновой кислоты при  $120^\circ\text{C}$  в течении 24ч проходит с полной конверсией с образованием только экзоциклического продукта (*E*)-конфигурации **49** (схема 15) [43].

## Схема 15



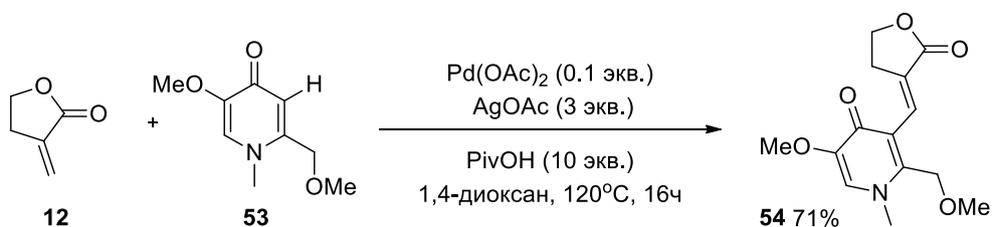
Взаимодействие лактона **12** с енамином **50** в условиях, приведенных на схеме 16, приводит к образованию смеси лактонов **51/52** в соотношении 1:2.5 с общим выходом 83% [44]. В работе показана эффективность использования трифторацетата калия в качестве добавки.

## Схема 16



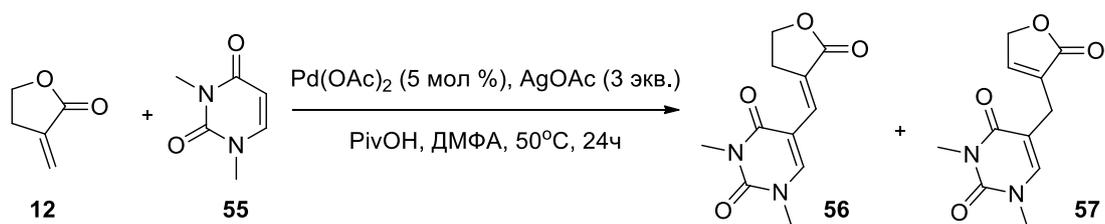
Окислительное кросс-сочетание пиридин-4(1*H*)-она **53** с лактоном **12** приводит к продукту алкенилирования **54** с выходом 71% (схема 17) [45]. В работе показана эффективность использования в качестве окислителя ацетата серебра и добавки триметилуксусной кислоты.

## Схема 17



Реакции  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактона **12** с 1,3-диметилурацилом **55**, в системе  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  -  $\text{AgOAc}$  в присутствии 3 экв. пивалиновой кислоты в ДМФА отличается высоким выходом и низкой селективностью образования экзоциклического лактона **56** (схема 18) [46]. В ходе реакции **56/57** образуются с выходом 96% в соотношении 1:4.3.

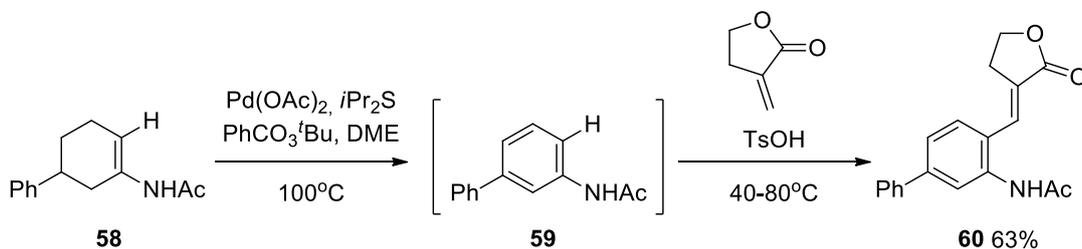
## Схема 18



В работе [47] предложен one-pot метод ароматизации циклических *N*-(ацетил)-енамидов **58** с последующим винилированием (схема 19). Так, при обработке *N*-циклогексенилацетамида **58** действию  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (0.2 экв.)–*i*-Pr<sub>2</sub>S (0.025 экв.)–PhCO<sub>3</sub><sup>t</sup>Bu (2 экв.) в диметоксиэтано генерировали соответствующий ацетанилид **59**, к которому без выделения прибавляли  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактон **12** (1.2–1.5 экв.) и *p*-толуолсульфо кислоту (0.4 экв.). В результате получали целевой арилиденлактон **60** с общим выходом 63%. Варьирование окислительных агентов [Cu(II), K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>, DDQ, PhCO<sub>3</sub>-

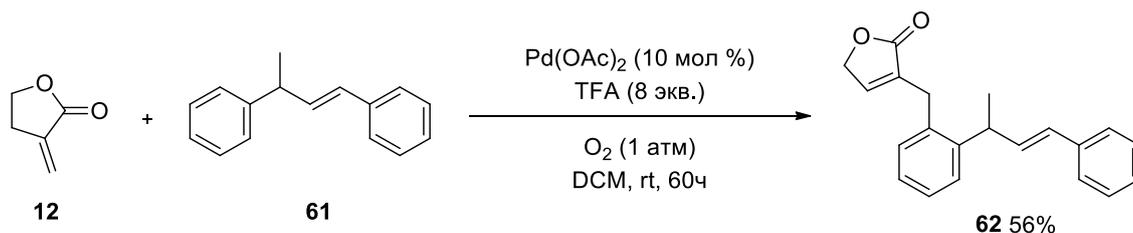
*t*-Bu, TEMPO], позволило выбрать эфир гидроперокси *трет*-бутила в качестве наиболее эффективного и экономичного окислителя. Добавка каталитического количества диизопропилсульфида использована для минимизации образования палладиевой черни.

Схема 19



В работе [48] показана высокая активность гомодимера стирола **61** в реакции с метиленлактоном **12** в условиях окислительного сочетания (схема 20). Успешному протеканию реакции способствовало использование трифторуксусной кислоты в качестве добавки.

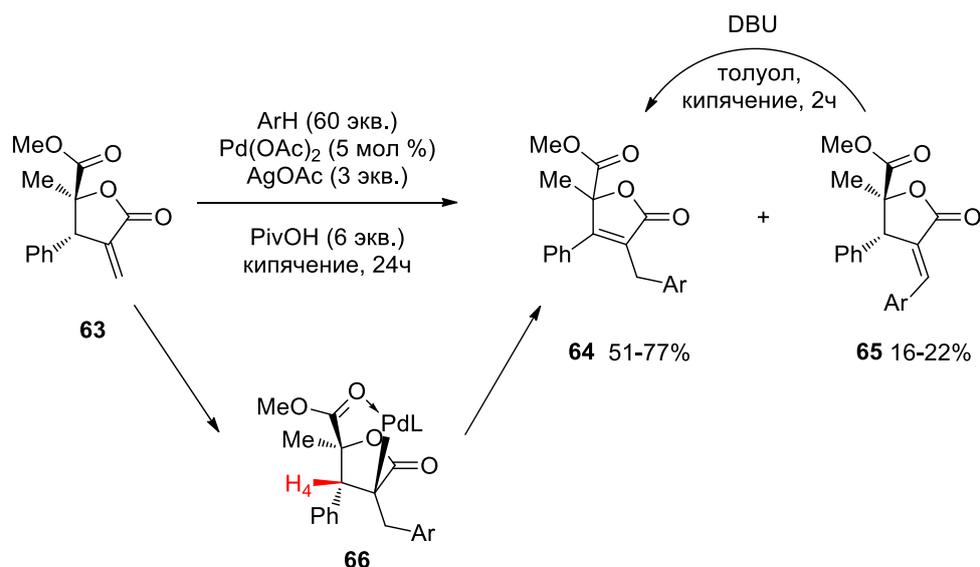
Схема 20



Подробное изучение условий окислительного арилирования метиленлактонов на примере 4,5-дизамещенного  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактона **63** приведено в работе [49]. Взаимодействие **63** с бензолом катализируемое ацетатом палладия (II) (5 моль%) в присутствии  $\text{AgOAc}$  и триметилюксусной кислоты ( $\text{PivOH}$ ) при кипячении в течение 24 ч приводило к образованию смеси продуктов бутенолида **64** и бензилиденлактона **65**. Следует отметить, что продукта сдвига двойной связи **64** образуется больше, чем **65**. Данное наблюдение авторы объясняют тем, что направляющая группа ( $-\text{COOMe}$ ) координируется с частицей палладия палладием в комплексе **66** и тем самым облегчает отщепление  $\text{H}(4)$  на стадии  $\beta$ -элиминирования (схема 21), что приводит к продукту **64**. Подобные превращения были проведены с *o*-ксилолом, *p*-ксилолом, *m*-ксилолом и дихлорбензолом, выходы соединений **64/65** составили 70/21, 64/22, 73/20 и 51/16 % соответственно.

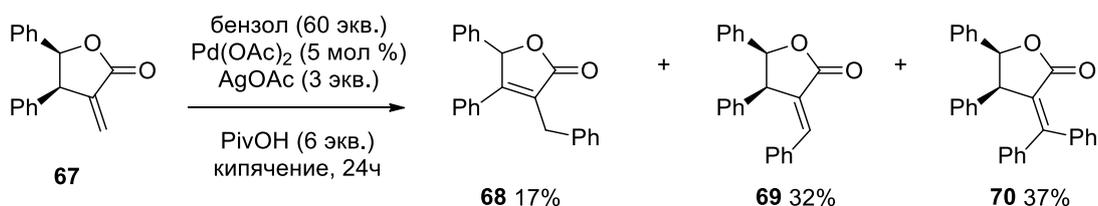
Важно отметить, что при кипячении в присутствии DBU (3 экв.) в толуоле в течение 2 ч экзометиленовый лактон **65** изомеризуется в соединение **64** с выходом 91%.

## Схема 21



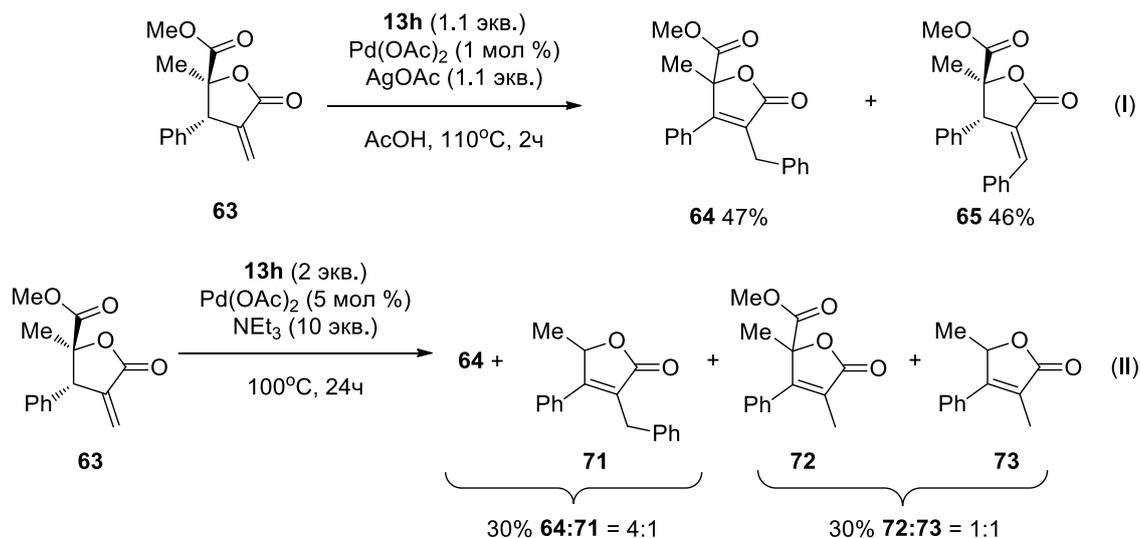
С целью исследования хелатирующего эффекта на селективность образования бутенолида **64**, авторы провели реакцию 4,5-дифенизамещенного лактона **67** с бензолом, катализируемую ацетатом палладия в присутствии  $\text{AgOAc}$  и пивалиновой кислоты при кипячении в течение 24 ч (схема 22). В результате реакции получили смесь трех соединений: бутенолида **68**, бензилиден лактона **69** и диарилированного ментилена лактона **70**. Установлено, что при увеличении загрузки  $\text{AgOAc}$  до 6 экв. выход соединения **70** увеличивается до 63%.

## Схема 22



Взаимодействие метилена лактона **63** с иодбензолом **13h** в условиях окислительного сочетания приводило к образованию продуктов реакции кросс-сочетания **64** и **65** с высоким выходом в равных соотношениях (схема 23, пример I). Взаимодействие лактона **63** с иодбензолом **13h** в классических условиях реакции Хека [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-Et}_3\text{N}$ ] протекает с образованием смеси продуктов с низким содержанием продукта **64** ~ 24% (схема 23, пример II) [49].

## Схема 23



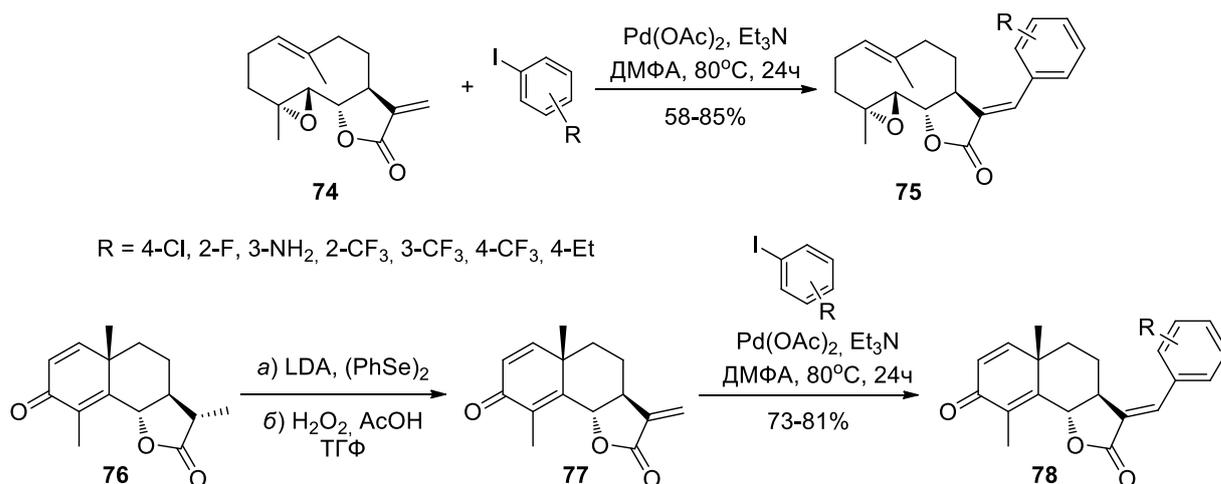
## 1.3. Модификация сесквитерпеновых лактонов с помощью реакции Хека

Значительный интерес представляет модификация сложных молекул, содержащих  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонную группу. Такие исследования позволяют получить ценную информацию о возможностях реакций образования C-C в приложении к полифункциональным молекулам, а также получить фармакологически перспективные производные. Ранее отмечалась важность разработки селективных методов модификации сесквитерпеновых лактонов, содержащих  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонный фрагмент, протекающих с сохранением экзометиленового фрагмента. В последние 5 лет появились первые сообщения о реакции Хека с участием растительных сесквитерпеновых метилена-лактонов. К доступным  $\alpha$ -метилена-лактонам относятся партенолид **74** и 11,13-дегидросантонин **77** (схема 24).

Сесквитерпеновый лактон партенолид **74** является доступным  $\alpha$ -метилена-лактоном пижмы *Tanacetum parthenium* [50], а 11,13-дегидросантонин **77** получали из доступного лактона полыни  $\alpha$ -сантонина **76** через промежуточное образование аренилселенозамещенного сантонина и последующего его окисления перекисью водорода в уксусной кислоте (схема 24) [51].

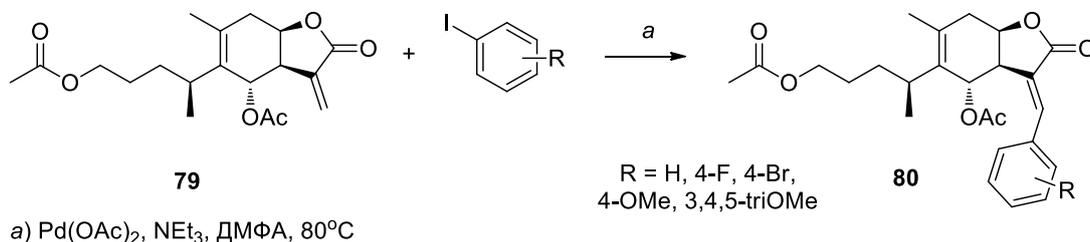
В работе [52] исследовано взаимодействие партенолида **74** и 11,13-дегидросантонина **77** в условиях реакции Хека с различными арилиодидами. Выход (*E*)-арилидензамещенных лактонов **75**, **78** в значительной степени зависят от типа заместителя в ароматическом кольце иодарена. Реакция отличается стереоселективностью (схема 24).

## Схема 24



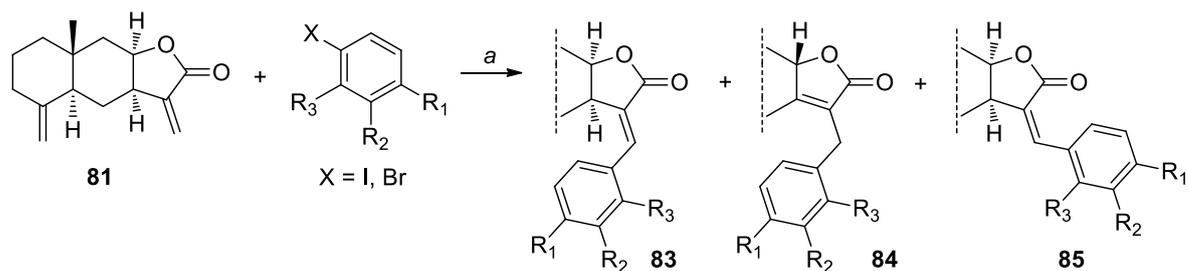
Арилированные производные сесквитерпенового лактона 1-*O*-ацетилбританнилактона **79**, метаболита растения *Inula britannica* L., были получены в работе [53]. Арилирование проводили, используя в качестве катализатора Pd(OAc)<sub>2</sub>, в Et<sub>3</sub>N в среде безводного ДМФА при 80°C (схема 25). В ходе реакции образовывался единственный арилиденлактон с экзоциклической двойной связью (*E*)-конфигурации **80**, выход которого составил 41-82%.

## Схема 25



В работах [54, 55] исследовано арилирование изоалантолактона **81** и алантолактона **82** – доступных лактонов девясила высокого *Inula helenium* [56]. Реакцию изоалантолактона **81** с арилиодидами или арилбромидами проводили в среде ДМФА в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub> и (*o*-Tol)<sub>3</sub>P (4/16 моль%), а также триэтиламина в качестве основания (120°C, 16ч). В результате реакции были выделены два основных продукта: экзоциклические арилиденлактоны (*E*)-конфигурации типа **83** (выход 79-85%), и эндоциклические лактоны типа **84** [продукты сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении C(8)] (выход 9-17%) (Схема 26). Строение соединений **83** (R<sup>2</sup>=H, R<sup>1</sup>=R<sup>3</sup>=OCH<sub>3</sub>) и **84** (R<sup>3</sup>=SCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H) было подтверждено данными РСА. В реакции изоалантолактона **81** с *n*-иодфторбензолом наряду с соединениями **83** и **84** с выходом 2% был выделен *Z*-изомер **85**. В работе [55] приводится схема образования всех структурных типов соединений.

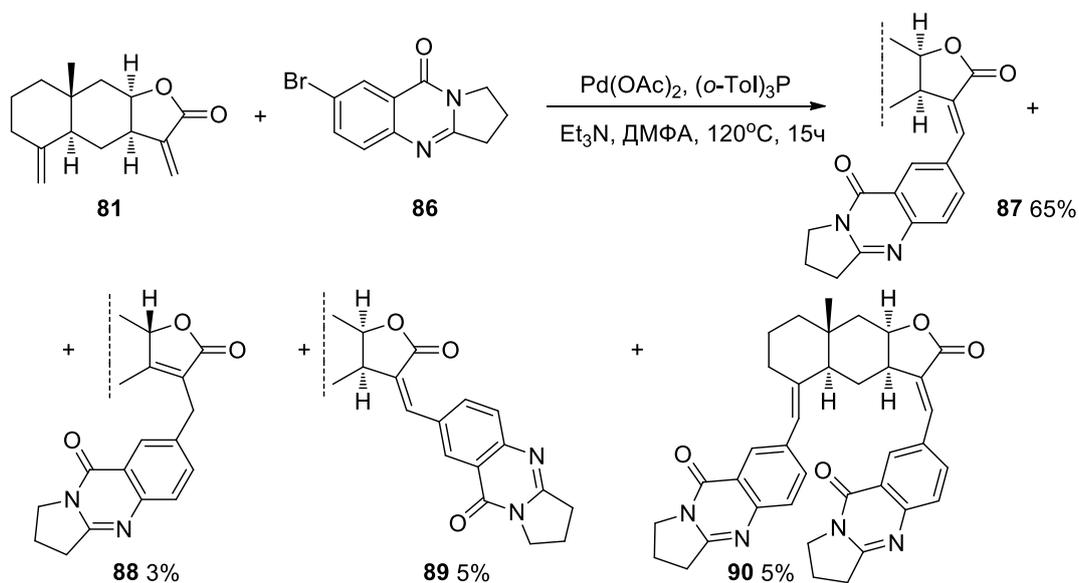
## Схема 26



a) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (o-Tol)<sub>3</sub>P, NEt<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C

В реакции изоалантолактона **81** с бромаренами основным продуктом является *E*-изомер **83**, а эндоциклический лактон **84** образуется с выходом не более 5% (*para*-бромтолуол и *ortho*-бромтолуол), либо вообще не образуется [55].

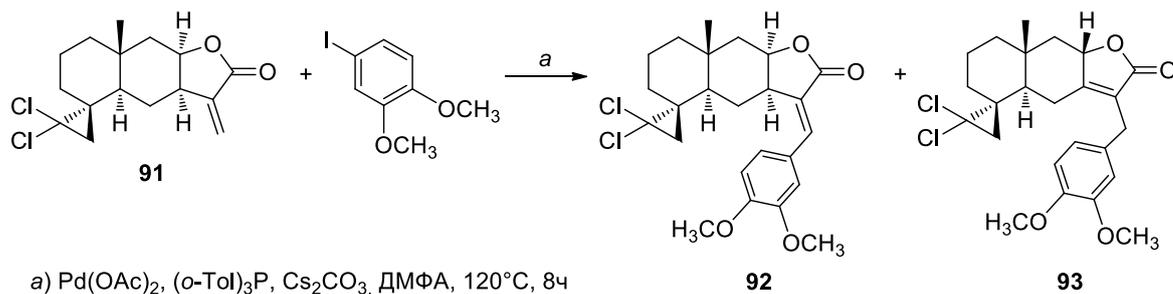
## Схема 27



Изоалантолактон **81** легко вступает в реакцию Хека с галогенидами сложного строения. В работе [57] описана реакция метиленлактона **81** с 6-бромдезоксивазицином **86** (схема 27). В результате выделено и охарактеризовано четыре продукта: арилирования по экзометиленовой связи C(11,13)- (*E*)- и (*Z*)-конфигурации **87**, **88**, бис-арилирования по связям C(11,13)- и C(4,15)- **90**, а также соединение **89** (продукт C(8)-эпимеризации изоалантолактона и изомеризации двойной связи C(11,13)).

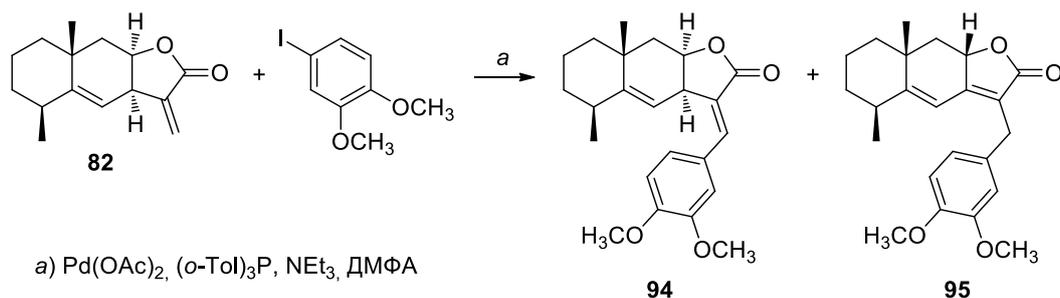
Методом дихлорциклопропанирования по Макоши в работе [58] было получено *гем*-дихлорпроизводное изоалантолактона **91**, реакцией Хека которого с 4-иодвератролом получали 11-арилидензамещенный лактон **92** (выход 63%) и продукт сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении C(8) **93** (выход 9%) соответственно (схема 28).

## Схема 28



Арилирование алантолактона **82** в присутствии каталитических количеств ацетата палладия и *трис-о*-толилфосфина а также триэтиламина дает арилзамещенные производные характеризуется снижением общего выхода продуктов увеличением выхода эндоциклического лактона [54, 59]. Так, реакция Хека алантолактона **82** с 4-иодвератролом дает продукты **94**, **95** с низкими выходами (20 и 36 % соответственно) (схема 29) [54].

## Схема 29

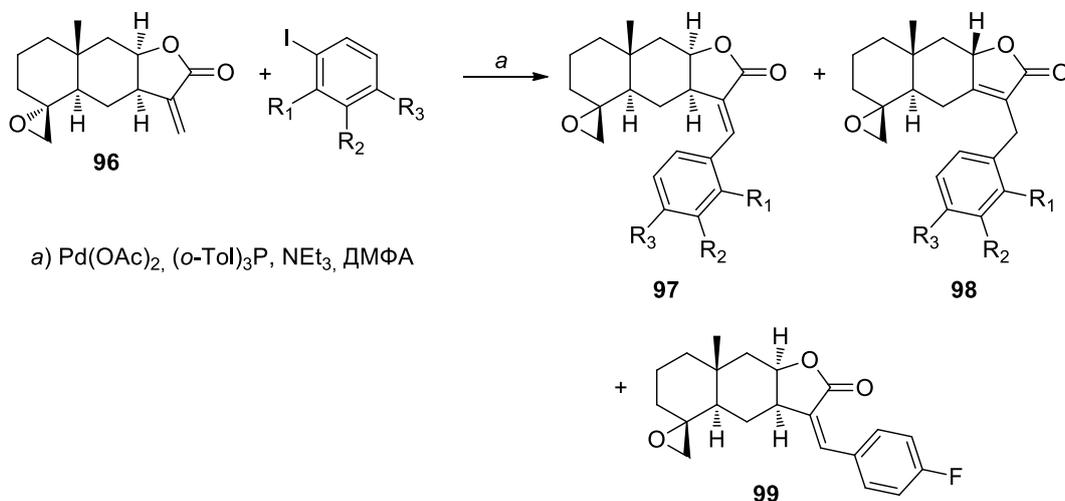


Реакция лактона **82** с 4-фториодбензолом, 4-иоданизолом, 2,4-диметоксиидбензолом и 4-иодбензонитрилом приводит к соответствующим смесям двух изомеров. Следует отметить низкую активность алантолактона **82** в реакции с арилбромидами. При проведении реакции **82** с бромбензолом и 4-бромтолуолом в присутствии Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P и Et<sub>3</sub>N в ДМФА при 120°C конверсия метиленлактона **82** через 20 ч не превышала 10%. Как видно, результат взаимодействия  $\alpha$ -метиленлактонов **81**, **82** с арилгалогенидами существенно зависит от их строения.

Взаимодействие 4,15-эпоксизоалантолактона **96** с 4-фториодбензолом, 4-иодвератролом и 4-бромпирокатехином, катализируемое системой Pd(OAc)<sub>2</sub>/*(o*-Tol)<sub>3</sub>P, в присутствии триэтиламина в среде ДМФА протекает с образованием соответствующих смесей (*E*)-13-арилзудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олидов **97** (выходы 55-80%) и эндоциклических изомерных 11-арил-13-норметилзудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\alpha$ ,12-олидов **98** (выход 10-20%) [59]. При взаимодействии метиленлактона с 4-фториодбензолом

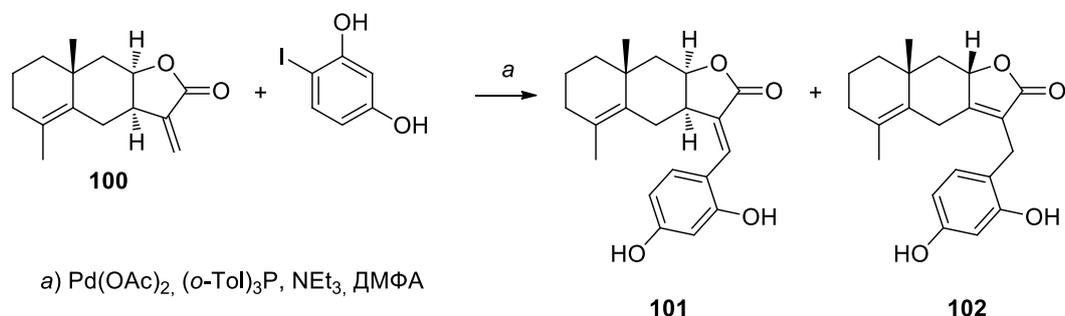
наряду с соответствующими производными типа **97** (60%) и **98** (10%) выделен *Z*-арилиденлактон **99** (выход 6%) (схема 30).

Схема 30



Реакция аллоалантолактона **100** с 4-иодвератролом в условиях  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2-(o\text{-Tol})_3\text{P}-\text{Et}_3\text{N}-\text{ДМФА}-120^\circ\text{C}-10\text{ч}]$  протекает с образованием соединений **101** и **102** (выход 30 и 35% соответственно) (схема 31) [59].

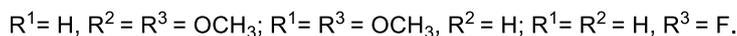
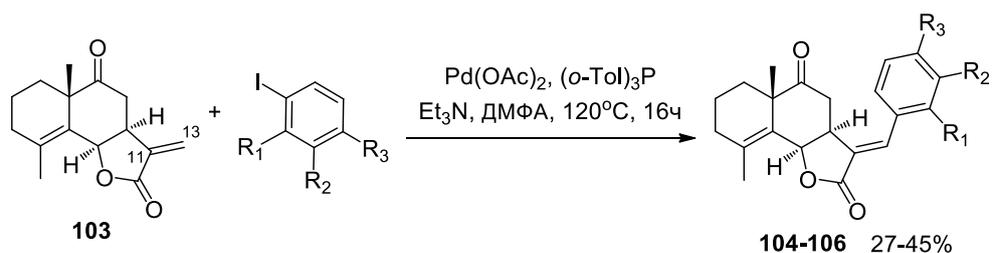
Схема 31



Как видно, структура лактона оказывает значительное влияние на селективность реакции. В реакциях кросс-сочетания изоалантолактона **81** и его производных **91** и **96** с галоидаренами в качестве основных продуктов выделяли соответствующие (*E*)-13-замещенные производные **83**, **87**, **92**, **97**. Для алантолактона **82** и аллоалантолактона **100** выявлена меньшая активность в реакции Хека.

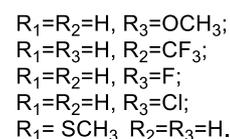
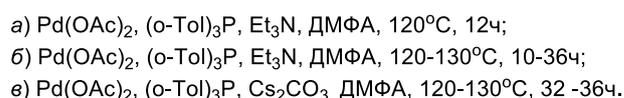
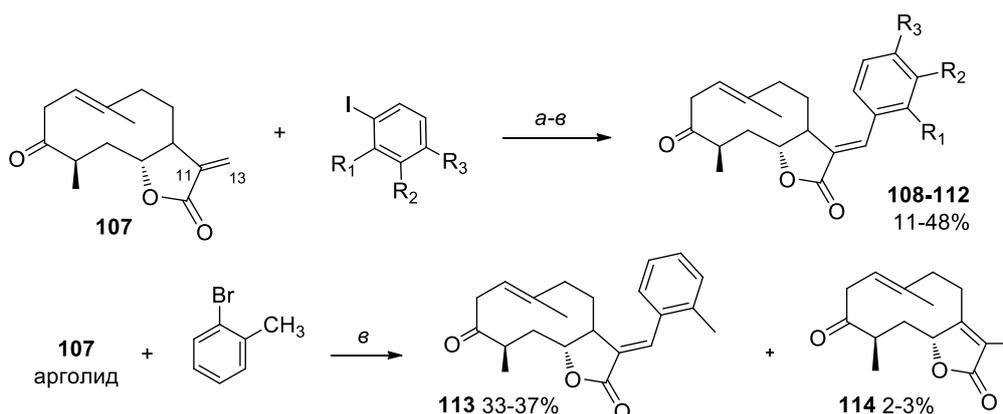
Высокая селективность отмечена в реакции Хека доступного метаболита полыни турнефоровской турнефорина **103** с арилгалогенидами [60]. Реакция с арилиодидами протекала исключительно с образованием соответствующих (*E*)-13-арилзудесма-4(5),11(13)-диен-6 $\alpha$ ,12-олидов **104-106** (схема 32). Выход продуктов составил 27-45%. Строение полученных соединений однозначно подтверждено данными РСА.

## Схема 32



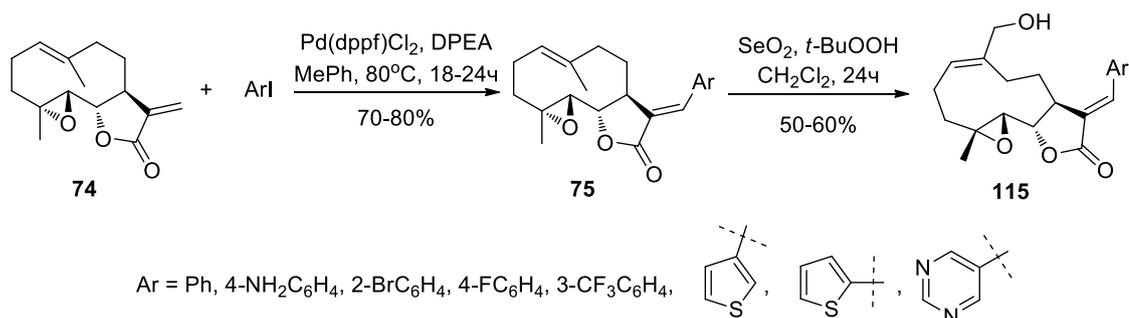
Работа по исследованию реакцию Хека гермакранового лактона арголида **107** с иод(бром)аренами представлена в работе [61]. Реакция проходит с образованием арилиден лактонов (*E*)-конфигурации **108-112** (выход 11-48%). Взаимодействие арголида **107** с *o*-бромтолуолом в условиях [Pd(OAc)<sub>2</sub>–(*o*-Tol)<sub>3</sub>P–Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>–ДМФА–120°C–32-36ч] приводит к продукту **113** с выходом 37% и продукту изомеризации C(11,13) двойной связи **114** с выходом 3% (схема 33).

## Схема 33



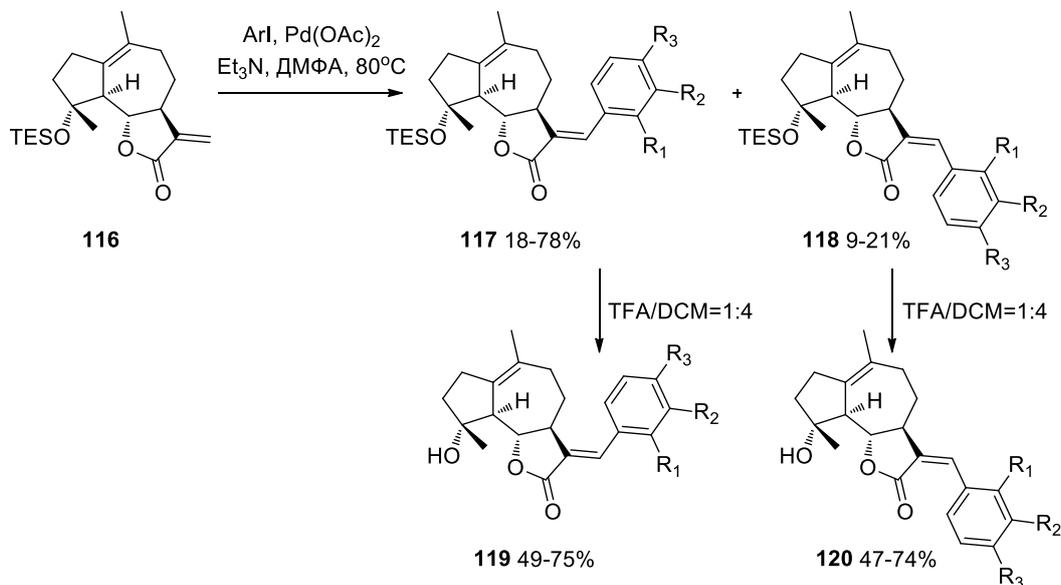
Реакцией Хека партенолида **74** с иод-ароматическими и иод-гетероароматическими соединениями, катализируемой Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> в присутствии DPEA, получены производные **75** (*E*)-конфигурации (выход 70-80%; схема 34). Авторы работы [62] отмечают, что при замене ацетата палладия (II) [52] на палладий (II) ферроценовый катализатор выход арилированных продуктов партенолида значительно выше. Следует отметить, что введение гетероароматических иодидов в реакцию Хека с партенолидом позволило получить гибридные структуры, содержащие α-, β-теофен или 5-пиримидина в C(13) положении метиленлактона. Последующее окисление соединений **75** системой диоксид селена/*трет*-бутилгидропероксид приводит к соответствующим арилированным производным меламподнолида-В **115** (выход 50-60%).

## Схема 34



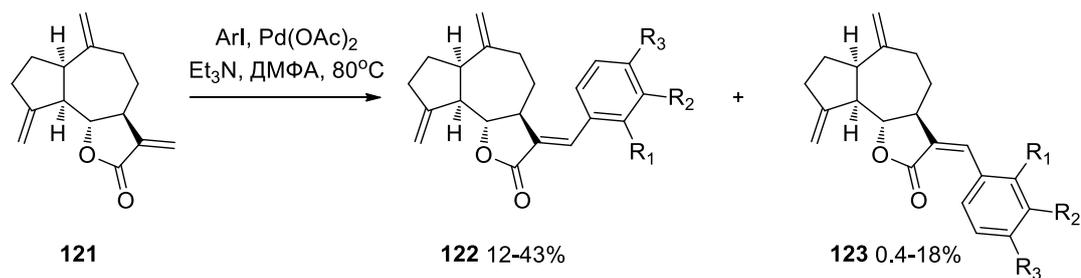
Модификация сесквитерпеновых метиленлактонов гваянового типа с помощью реакции Хека впервые описана в работе [63]. В условиях реакции Хека [Pd(OAc)<sub>2</sub>– Et<sub>3</sub>N– ДМФА–80°C] лактон **116** взаимодействует с арилиодидами с образованием смеси продуктов в (*E*)- и (*Z*)-конфигурации, где (*E*)-продукта **117** образуется больше, чем (*Z*)-продукта **118**. Последующие снятие защитной группы (TES) в присутствии трифторуксусной кислоты в хлористом метиле позволяет получить арилированные производные михелиолида **119** и **120** с хорошими выходами (схема 35).

## Схема 35



Взаимодействие дегидрокостус лактона **121** с арилиодидами в условиях реакции Хека протекает исключительно по ненасыщенной двойной связи C(11,13). Также как и для метиленлактона **116**, реакция протекает с образованием (*E*)-олефина **122** в качестве основного продукта (выход 12-43%). (*Z*)-олефины **123** образуются с выходом 0.4-18% (схема 36). Стерические факторы оказывают большое влияние на реакцию кросс-сочетания **121** с арилиодидами, так **121** взаимодействует с 1-иод-3,4,5-триметоксибензолом с образованием (*E*)-олефина с выходом 41% и (*Z*)-олефина с выходом 31%.

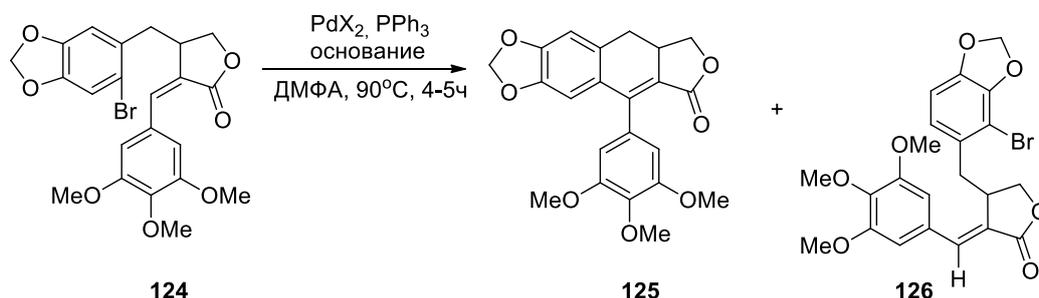
## Схема 36



## 1.4. Внутримолекулярная реакция Хека замещенных лактонов

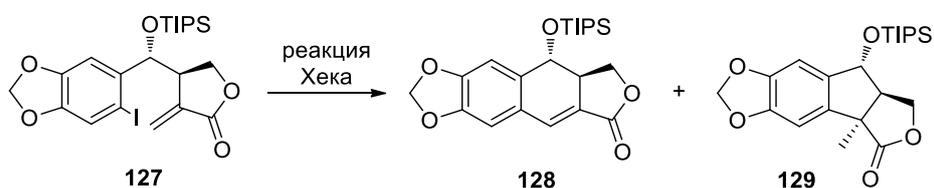
В работе [64] описан пример внутримолекулярной реакции Хека (*Z*)-лактона **124**. Реакция проходит при нагревании бромарилиденлактона **124** в ДМФА в присутствии  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  (0.2/1.2 экв) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 экв) до  $90^\circ\text{C}$  в течение 5 ч и приводит к циклическому продукту **125** с выходом 54% (схема 37). Использование бис(трифенилфосфин)палладий дихлорида  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  в качестве катализатора позволяет увеличить выход **125** до 75%. Характерно, что попытка циклизации (*E*)-изомера **126** не привела к успеху; в результате получали сложную смесь продуктов.

## Схема 37



Успешный метод создания функционализированного арилтетралинового фрагмента подофиллотоксина – известного противоопухолевого и противовирусного агента описан в работе [65]. В условиях  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3-i\text{-Pr}_2\text{NEt}-\text{CH}_3\text{CN}-110^\circ\text{C}-48\text{ч}]$  с выходом 31% был получен продукт **129**, при этом продукт **128** не образовывался. Использование  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{dppf}$  (1:2), а в качестве основания  $\text{PMP}$  и добавку  $\text{TfOAc}$  в диоксане при нагревании **127** до  $110^\circ\text{C}$  в течение 23 часов привело к образованию подофиллотоксинового остова **128** с выходом 85% (схема 38).

## Схема 38

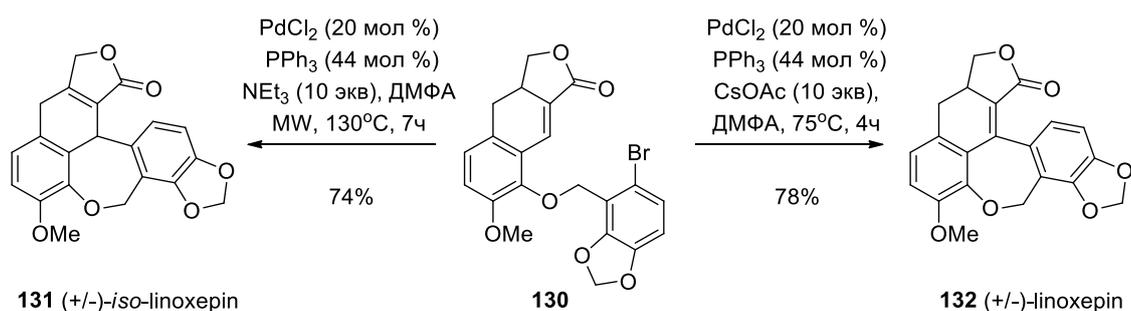


Авторами работы [66] был предложен эффективный метод синтеза лигнона линоксепина **132** с помощью внутримолекулярной реакции Хека. Промежуточное соединение **130** в условиях  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3\text{-Et}_3\text{N-DMFA-130}^\circ\text{C-7ч}]$  с использованием микроволнового излучения дает продукт внутримолекулярного кросс-сочетания **131** с выходом 74% (схема 39). Вопреки предположениям авторы получили изомер линоксепина **131**, который они назвали изолиноксепин. Структура изолиноксепина **120** подтверждена данными РСА.

Известно, что соединения родия и рутения способствуют изомеризации олефинов в более термодинамически выгодные сопряженные системы. Кроме того, по данным квантово-химических расчетов линоксепин на 14.46 ккал/моль термодинамически стабильнее, чем изолиноксепин. Однако изомеризовать **130** в линоксепин в присутствии катализаторов на основе рутения или родия не удалось.

Pd-катализируемая реакция 1,4-присоединения соединения **130** в условиях  $[\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-PPh}_3\text{-HCOONa-DMFA:MeCN-55}^\circ\text{C-13ч}]$  протекает с образованием ( $\pm$ )-линоксепина **132** с низкой конверсией, а ожидаемого дигидроленоксипина не было обнаружено. Последующий скрининг неорганических оснований привел к улучшенному методу синтеза целевого продукта. Так, авторы показали, что использование ацетата цезия позволяет получить ( $\pm$ )-линоксепин **132** с выходом 78% (схема 39), структура которого также была подтверждена РСА.

Схема 39

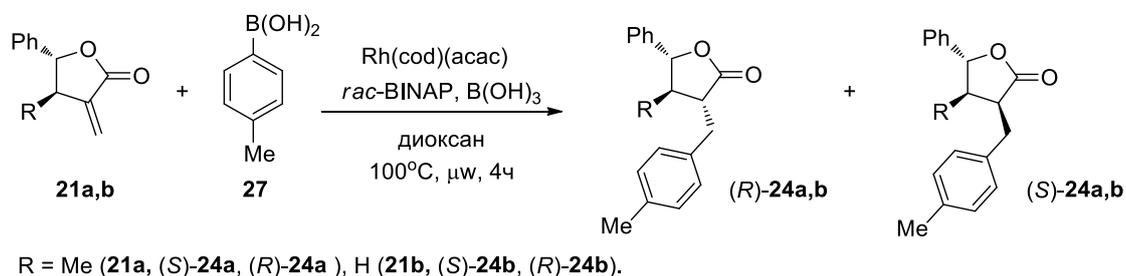


### 1.5 Rh- и Cu-катализируемое восстановительное арилирование и алкилирование $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов

Rh-катализируемое восстановительное сочетание *para*-толилборной кислоты **27** с ( $4R,5R$ )- $\alpha$ -метилен- $\beta$ -метил- $\gamma$ -фениллактоном **21a** приводит к образованию  $\alpha$ -алкилированных- $\gamma$ -лактонов ( $R$ )-**24a** и ( $S$ )-**24a** (схема 40), соотношение которых составило 1:10, а выход – 74%. Интересно, что реакция ( $R$ )- $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -фениллактона **21b** с *para*-толилборной кислотой **27** протекает с образованием смеси продуктов ( $R$ )-**24b** и ( $S$ )-**24b** в

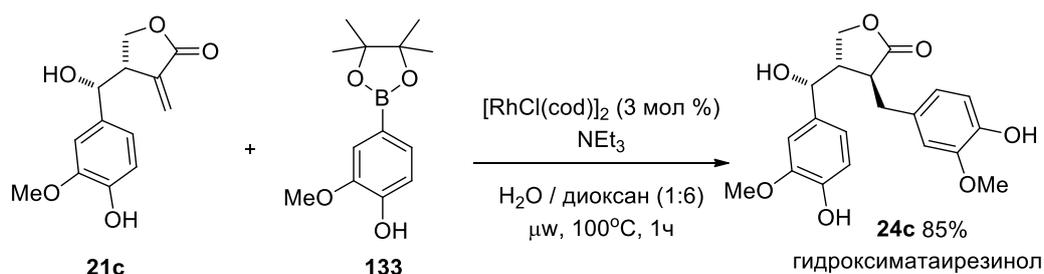
соотношении 1.2:1, откуда можно сделать вывод, что наличие метильной группы при атоме C(4) в соединении **21a** определяет стереоселективность реакции [31].

Схема 40



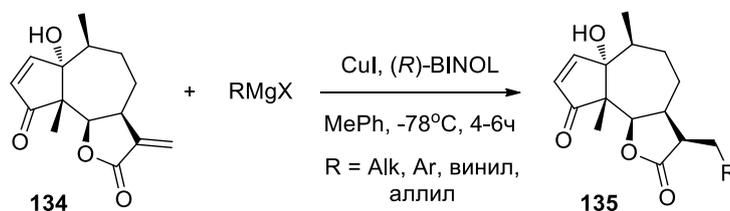
С помощью Rh(I)-катализируемой реакции 1,4-присоединения ванилинборного эфира пинакола **133** с гидроксиметилванилиновому производному метиленлактона **21c** стереоселективно и с высоким выходом синтезирован природный лигнан дибензилбутиролактонового типа **24c** (схема 41) [67].

Схема 41



Для синтеза производных партенина, содержащих алкильные заместители в положении C(13) исследовано взаимодействие метиленлактона **134** с реагентами Гриньяра [68]. Проведение реакции в присутствии иодида меди (I) и (*R*)-BINOL позволяет селективно синтезировать соответствующие производные **135** (схема 42). Реакция протекает хемо- и диастереоселективно с высокими выходами (61-83%).

Схема 42



### 1.6. Кросс-метатезис $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов с олефинами

Еще одним ценным методом создания двойной углерод-углеродной связи является реакция метатезиса олефинов [69]. Известны следующие коммерчески доступные

катализаторы метатезиса: молибдений алкоксиимидаоалкилиден [Mo]-1 **136** (катализатор Широка) и рутений бензилиденные катализаторы **137-139** (катализаторы Граббса 1-ого, 2-ого и 3-его поколения) (рис.3).

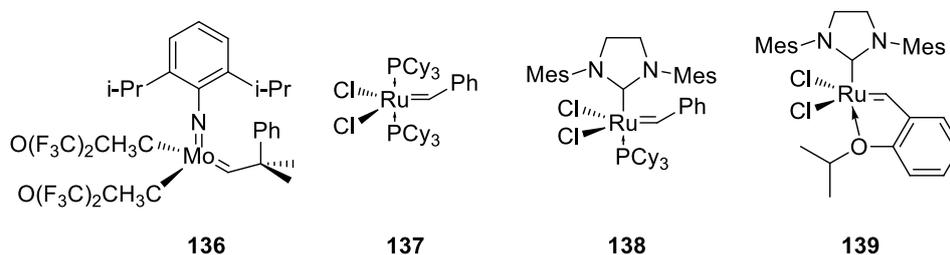
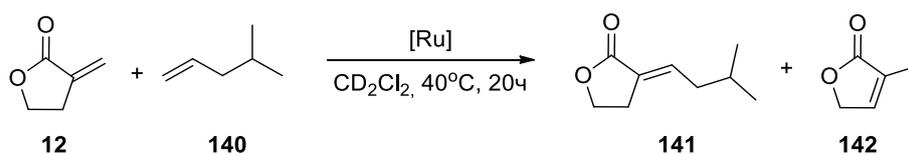


Рис. 3. Катализаторы Широка **136** и Граббса I-III **137-139**

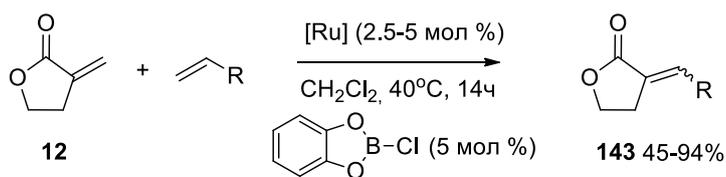
Реакция метатезиса  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -лактонов с терминальными олефинами была исследована двумя независимыми группами в 2007 г [70, 71]. Взаимодействие лактона **12** с 4-метилпентеном **140** исследовалось в ампуле ЯМР [70]. Было показано, что эта реакция не протекает совсем в присутствии катализаторов Граббса I и III поколения **137**, **139**. Взаимодействие **12** и **140** в присутствии катализатора **138** приводило к смеси исходного лактона **12**, продукта сочетания **141** и бутенолида **142** в соотношении 42:48:10 (схема 43). Следует отметить, что изомеризация олефинов часто является побочным процессом реакции метатезиса. Результаты сильно изменились, когда вместе с катализатором **138** использовали добавки (5.0 моль%), такие как хлородициклогексилфосфин (35/36/1 = 16:84:0), хлоридифенилфосфин (35/36/1 = 88:12:0), хлорокатехолборан (35/36/1 = 91:9:0) [70] или 2,6-дихлоро-1,4-бензохинон [70, 71].

Схема 43



Основным продуктом реакции метатезиса являлись (*E*)-изомеры **143**. Ряд различных терминальных олефинов был исследован в реакции с метилена- $\gamma$ -лактоном **12** (схема 44). Как видно из схемы, наибольшая (*E*)-селективность наблюдалась в реакциях с виниларенами и линейными олефинами.

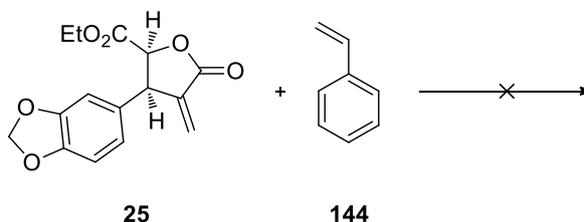
## Схема 44



$R = \text{Ar (E/Z} \sim 20:1), R = \text{Alk (E/Z} \sim 10(20):1),$   
 $R = \text{CH}_2\text{PO(OEt)}_2 \text{ (E/Z} = 5:1), \text{CH}_2\text{SiMe}_3 \text{ (E/Z} = 5:1)$

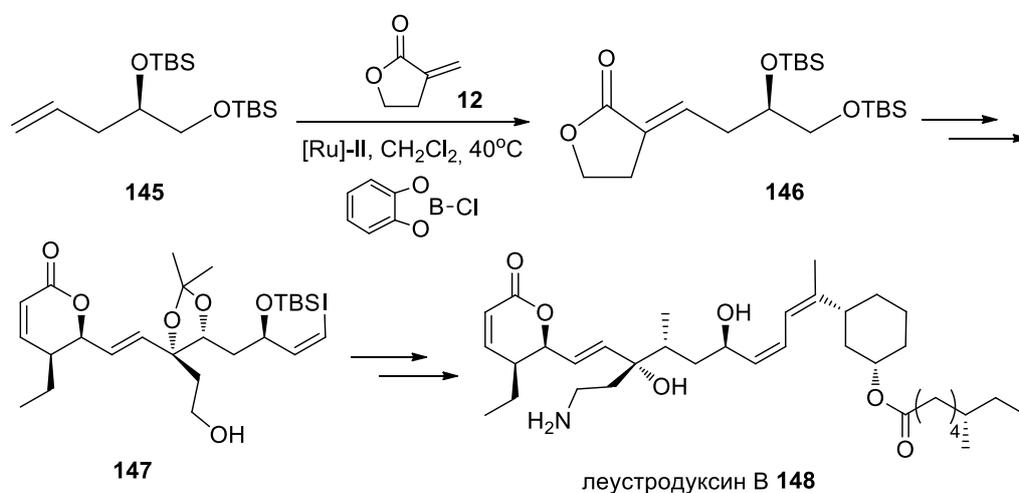
Следует отметить, что реакция метатезиса олефинов также чувствительна к природе метиленлактона. Попытка проведения реакции метатезиса лактона **25** со стиролом **144** в обозначенных условиях не привела к успеху (схема 45) [32].

## Схема 45



Однако, методология кросс-метатезиса успешно использована в синтезе  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного  $\delta$ -лактона леустродуксина В **148** – селективного ингибитора протеин фосфатазы [72]. Реакцией алкена **145** с лактоном **12** в оптимизированных условиях получали ключевое соединение –  $\alpha$ -алкилиден- $\gamma$ -бутиролактон **146** (выход 72%). Последующие трансформации приводили к интермедиату **147** предшественнику леустродуксина В **148** (схема 46).

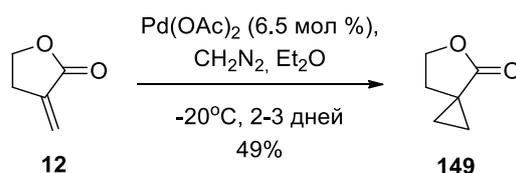
## Схема 46



### 1.7. Катализируемые переходными металлами реакции циклоприсоединения $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонов

Электронодефицитная двойная связь  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактона легко вступает в реакции циклоприсоединения (схема 47). При этом образуются спироциклические системы, содержащие фрагмент  $\gamma$ -бутиролактона. Так соединение **149** было получено с помощью реакции циклопропанирования  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактона **12** диазометаном, катализируемой ацетатом палладия (II). Выход соединения **149** составил 49% [73].

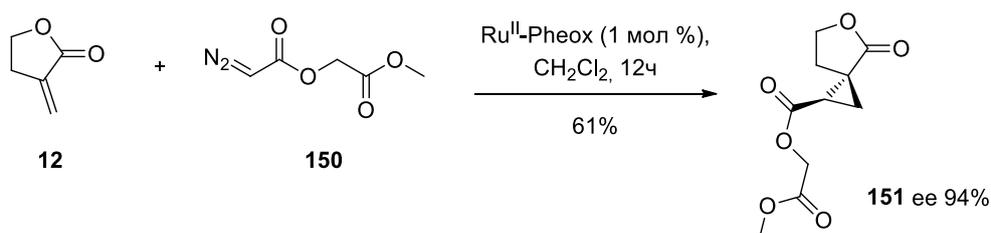
Схема 47



Синтез спироциклических производных  $\gamma$ -бутиролактона сопряжен с проблемой стереоселективности и соотношение продуктов реакции будет зависеть от строения диполя и полярофила. Однако этот процесс можно контролировать, если применить каталитический подход.

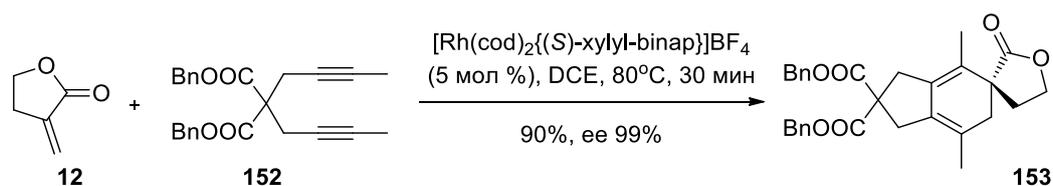
$\alpha$ -Метилена- $\gamma$ -бутиролактон **12** проявил высокую активность и хемоселективность в реакции циклопропанирования метил(диазоацетокси)ацетатом **150**, катализируемой 1 мол %  $\text{Ru}^{\text{II}}$ -Pheox [74]. Spiро[2.4]гептан **151** был получен с выходом 61% и с высокой диастереоселективностью и энантиоселективностью (схема 48).

Схема 48



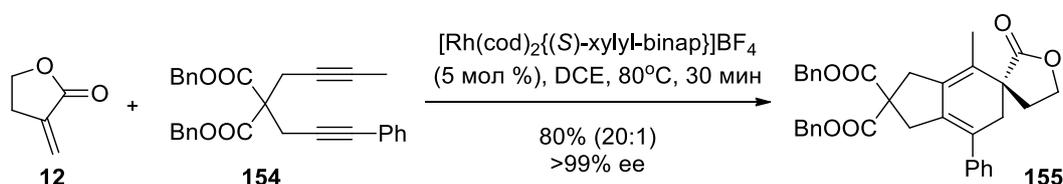
В работе [75] исследовалась Rh-катализируемая реакция углерод-связанных симметричных диенов **152** с  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактонами. Так взаимодействие **12** с диацетиленом **152**, катализируемое  $[\text{Rh}(\text{cod})_2\{(\text{S})\text{-xylyl-binar}\}]\text{BF}_4$  в дихлорэтане при  $80^\circ\text{C}$  в течение 30 мин, стереоспецифично приводит к бициклическому циклогекса-1,3-диену **153**, содержащему спирофрагмент  $\gamma$ -бутиролактона с выходом 90% и ee 99% (схема 49).

## Схема 49



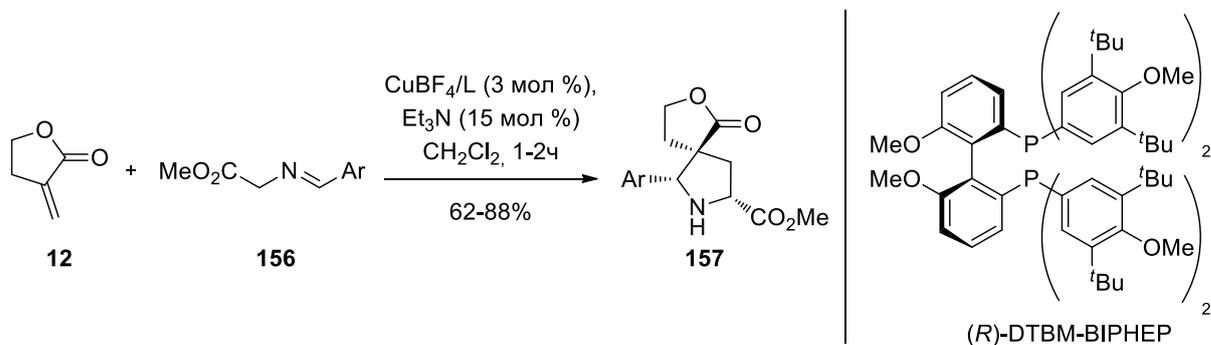
Реакции [2+2+2]-циклоприсоединения несимметричного диена **154** с  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактоном **12** проходит регио- и стереоспецифично с выходом 80% и ee >99% (схема 50).

## Схема 50



Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения имида **156** и лактона **12**, катализируемая соединениями меди, описана в работе [76]. Взаимодействие лактона **12** с метиловым эфиром *N*-(4-хлоро-бензилиден)-глицина, в присутствии  $\text{Cu}(\text{MeCN})\text{BF}_4$  и (*S*)-BINAP, а также триэтиламина в дихлорметане проходит с образованием двух диастереомеров *эндо*- и *экзо*-конфигурации в соотношении 60:40 с выходом 80% и ee 74% (схема 51). Среди ряда бифенильных и бинафтильных фосфиновых лигандов наибольшую селективность проявил пространственно затрудненный бифенильный фосфиновый лиганд (*R*)-DTBM-BIPHEP – экзоциклический продукт **157** был получен с выходом 88% и ee >99%. Реакцию 1,3-диполярного присоединения  $\alpha$ -метилена- $\gamma$ -бутиролактона **1** к различным имидам провели в оптимизированных условиях. Выход *экзо*-спиро[бутиролактон-пирролидинов] составил 62-88% с ee 96-99%.

## Схема 51



Анализ литературных данных по участию  $\alpha$ -метилден- $\gamma$ -лактонов в реакциях кросс-сочетания и циклоприсоединения, катализируемых переходными металлами, позволяет сделать следующие обобщения.

В реакцию Хека были введены  $\alpha$ -метилден- $\gamma$ -лактоны разнообразного строения. Как видно, состав продуктов реакции существенно зависит от структуры метилденлактона: в случае реакции арилиодидов с  $\alpha$ -метилден- $\gamma$ -бутиролактоном **1** образуются в основном (*Z*)-изомеры, арирование полициклических лактонов партенолида или 11,13-дигидросантонина, содержащих *транс*-аннелированный лактонный цикл, приводит к арилиденлактонам (*E*)-конфигурации. Арирование незамещенного  $\alpha$ -метилден- $\gamma$ -лактона арилиодидами, также как и изоалантолактона (с *цис*-аннелированным лактонным циклом), протекает с образованием, в основном, двух изомерных продуктов с экзо- и эндоциклическим положением двойной связи.

Внимания заслуживают результаты по исследованию химического поведения метилденлактонов в реакции окислительного сочетания. Эта реакция представляется перспективным способом введения фармакофорных группировок и функциональных групп. Варьирование каталитических и окислительных систем и различные способы активации дают возможность эффективно контролировать хемоселективность процессов.

Полученные в последние годы результаты свидетельствуют о перспективности селективного получения разнообразных  $\alpha$ -метилден-(арилден)- $\gamma$ -бутиролактонов в реакциях с участием винилиодидов или винилтрифлатов.

Исследования по введению экзометилденлактонов в реакцию кросс-метатезиса с рядом терминальных олефинов позволили выявить значительный потенциал этой реакции для превращений метилденлактонов различного строения, в том числе, для синтеза природных соединений и лекарственных веществ. Отмечается существенная роль добавок 2,6-дихлорбензохинона и хлоркатехолборана, которые препятствуют образованию ряда побочных продуктов.

Катализируемые переходными металлами реакции циклоприсоединения различных диполей к  $\alpha$ -метилден- $\gamma$ -бутиролактону позволяют стереоселективно получить спироциклические производные, содержащие фрагмент  $\gamma$ -бутиролактона.

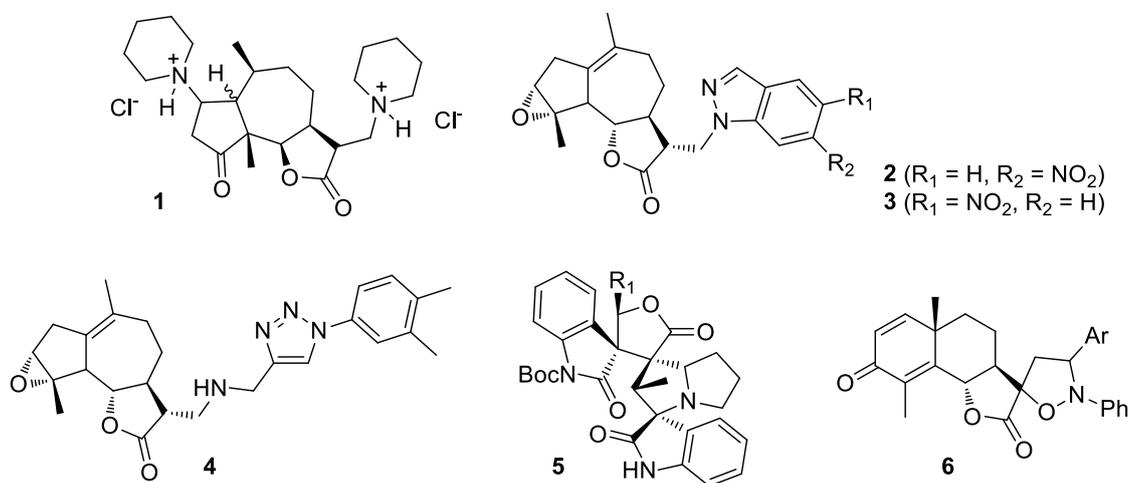
Таким образом, на основе совокупности данных по модификации полифункциональных метилденлактонов с помощью Pd-катализируемых реакций, можно констатировать значительную перспективу таких подходов. Развитие работ по направленной модификации замещенных лактонов с получением продуктов, содержащих экзометилденный лактонный фрагмент, является актуальным и представляет значительные перспективы в синтезе новых фармакологически активных агентов и соединений для получения материалов с заданными свойствами.

## Глава 2. Синтез и превращения гетероциклических производных метиленлактонов эудесманового типа (Обсуждение результатов)

### 2.1. Выбор объектов исследования

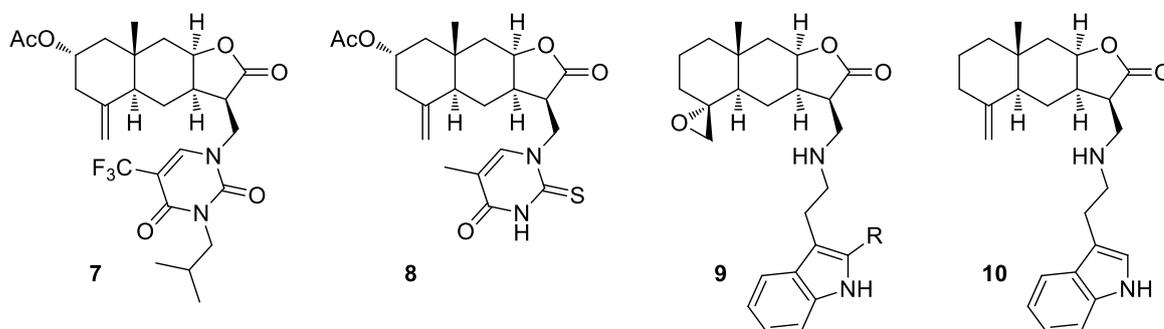
Приведенный в главе 1 анализ литературных данных по каталитическим превращениям  $\alpha$ -метилен- $\gamma$ -бутиролактонов, свидетельствует о том, что в последнее время возрос интерес к модификации этих соединений посредством реакции Хека. Внимание уделялось арилированию природных сесквитерпеновых лактонов и их производных: партенолиду [52, 62], 11,13-дегидро- $\alpha$ -сантонину [52], арголиду [61], михелиолиду [63], дегидрокостус лактону [63], турнефорину [60], изоалантолактону [54, 55, 77], 4,15-эпоксизоалантолактону [59], 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактону [58], алантолактону [54, 59], 1,6-*O,O*-диацетилбританнилактону [53]. Были синтезированы 11-арилиден- и 13-арил-замещенные гвайанолиды, гермакранолиды, эудесманолиды, проявляющие цитотоксическую, противоопухолевую [52, 53, 58, 60, 63, 78] и анальгетическую активность [61, 78]. В ряду арилированных производных изоалантолактона запатентованы перспективные противоязвенные агенты [79]. С помощью реакции Хека изоалантолактона с галогензамещенными производными алкалоидов в нашей лаборатории были синтезированы гибридные структуры, содержащие фрагмент изоалантолактона и фрагмент природных алкалоидов – дезоксивазицинона и лаппаконитина [57]. Производные метиленлактонов, модифицированных гетероциклическими фрагментами, составляют относительно небольшую группу веществ. Вместе с тем, следует отметить, что такие модификации имеют перспективу в плане создания селективных биологически активных агентов. Так, производное дигидропиперидинил дигидрохлорида сесквитерпенового лактона псевдогвайанового типа амброзина **1** рекомендовано для доклинических исследований в качестве водорастворимого противоопухолевого агента [80], для 13-(6-нитроиндазолил)-11,13-дигидролюдартина **2** и 13-(5-нитроиндазолил)-11,13-дигидролюдартина **3** выявлена высокая цитотоксическая активность и селективность противоопухолевого действия в отношении опухолевых клеток простаты или рака легкого A-549 соответственно [81]. Интерес представляют 1,2,3-триазолил модифицированные производные людартина, в частности, соединение **4**, проявляющее селективную цитотоксичность в отношении человеческой нейробластомы T98G [82]. В работах [83, 84] описаны примеры получения спирогетероциклических производных по экзометиленовой двойной связи с получением соединений типа **5**, **6**. Для синтеза мультиспирогетероциклического соединения **5** использована катализируемая *L*-пролином энантиоселективная реакция 3-спиро-( $\alpha$ -

алкилиден- $\gamma$ -бутиролактоно)оксоиндола с изатином [83]; спироизоксазолидиновые производные сантонины **6** синтезированы реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения 11,13-дигидросантонины с нитронами [84]. В ряду производных **6** ( $\text{Ar} = 4\text{-BrC}_6\text{H}_4$ ) найден перспективный противоопухолевый агент (селективность к опухолевым клеткам PC-3, TNP-1 и MCF-7) и ингибитор NF-kB зависимых биологических функций [84].



**Рис. 4.** Гетероциклические производные сесквитерпеновых лактонов **1-4, 6** и мультиспирогетероциклический  $\gamma$ -бутиролактон **5**

Эти данные свидетельствуют о перспективности модификации сесквитерпеновых лактонов с введением азотсодержащих гетероциклических фрагментов в молекулу. Для введения азотсодержащих гетероциклических фрагментов в молекулу метиленлактонов эудесманового типа использована, в основном, аза-реакция Михаэля [4, 18, 19, 85-87]. В ряду пиримидинзамещенных эудесманолидов найдены цитотоксические агенты **7** и **8**, ингибирующие репликацию DNA в опухолевых клетках [86]. В работе [87] получены производные изоалантолактона с триптаминовым заместителем **9, 10** в качестве антиоксидантов.



**Рис. 5.** Гетероциклические производные увалина **7, 8**, изоалантолактона **10** и 4,15-эпоксиизоалантолактона **9**

Как видно, разработка методов направленных трансформаций лактонов эудесманового типа с введением разнообразных гетероциклических фрагментов представляет важную и актуальную задачу.

Наше внимание привлекла возможность синтеза гетероциклических производных посредством реакции Хека доступных метиленлактонов девясила высокого *Inula helenium* изоалантолактона **11**\* и алантолактона **12**\*, которые проявляют широкий спектр биологической активности [88-93] и могут быть получены в индивидуальном виде в количестве достаточном для дальнейших превращений [56]. Использование методологии Pd-катализируемых реакций метиленлактонов с галогензамещенными производными гетероциклических соединений обеспечивает введение необходимых фармакофорных группировок и полифункциональных групп, что является весьма полезным при поиске и дизайне новых биологически активных агентов. Как видно из данных литературного обзора, изоалантолактон **11** проявил себя в качестве активного компонента в реакции Хека с арилгалогенидами [54, 55, 57, 59]. Сведения о взаимодействии метиленлактонов эудесманового типа с галогензамещенными производными пиридина, пиримидина, а также ксантинов в литературе отсутствуют. В качестве галогенсодержащих гетероциклических соединений мы выбрали: 3-иодпиридин **13**, 4-иодпиридин **14**, замещенные 3-бромпиридины **15-17**, 5-иод- или 5-бром-замещенные урацилы **18-23**, 8-бромкофеин **24**, 8-бромтеобромин **25**, 8-бромтеофиллин **26**, N-замещенные 8-бромксантины **27-29**. Следует отметить, что в литературе имеются единичные сообщения о реакции кросс-сочетания с участием галогенурацилов [94-98], а 8-бромксантины в реакции Хека практически не вовлекались, за исключением реакции [99-101]. Другие возможности в синтезе гетероциклов представляют химические модификации доступных продуктов реакции *aza*-Михаэля изоалантолактона **11** с бром и иодурацилами (соединения **30**, **31**). Развитие работы в этом направлении представляется важным и перспективным в связи с ценной биологической активностью пиримидинзамещенных сесквитерпеноидов **7**, **8** [86].

Таким образом, целью настоящей работы является изучение Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания метиленлактонов эудесманового типа с производными пиридина, пиримидина и ксантина, а также Cu-катализируемой реакции Манниха терминального алкина на основе 13-пиримидинэудесманолидов и циклизации соответствующих пропаргиламинопроизводных пиримидинэудесманолидов.

---

\* Соединение **11** упомянуто в гл. 1 под номером **81**, соединение **12** – под номером **82**.

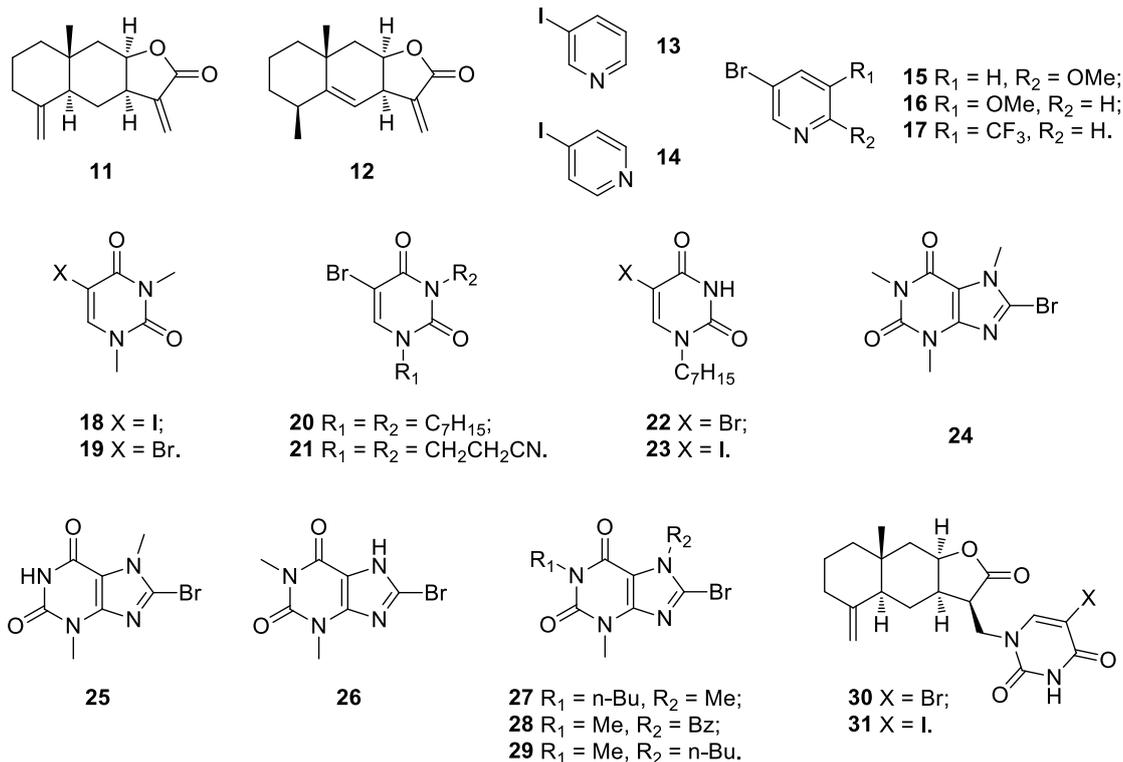


Рис. 6. Объекты исследования

При этом планировалось решение следующих задач:

1. Исследование реакции изоалантолактона с галогенпиридинами. Получение данных и влияния природы галогенпиридина и каталитической системы на соотношение и выход продуктов реакции.

2. Разработка способов синтеза пиридинзамещенных производных изоалантолактона; выявление закономерностей протекания реакции Хека изоалантолактона с замещенными урацилами. Изучение возможностей образования 15-(*E*)-пиридинилэудесманолитов.

3. Изучение реакции Хека ряда метиленлактонов эудесманового типа [изоалантолактона, алантолактона, 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактона и (4,15)-эпоксиизоалантолактона] с 8-бромксантинами; получение данных о влиянии структуры реагирующих компонентов, состава каталитической системы и условий реакции на выход и соотношение продуктов.

4. Разработка способов синтеза 11*R*-(5-этинилпиридинил)эудесманолитов на основе продуктов реакции *аза*-Михаэля, исследование их активности в Cu-катализируемой реакции Манниха со вторичными аминами и формальдегидом и изучение условий циклизации пропаргиламинопиридинилэудесманолитов в соответствующие 13-{оксофуоро[2,3-*d*]пиридин-3(2*H*)-ил}эудесманолиты.

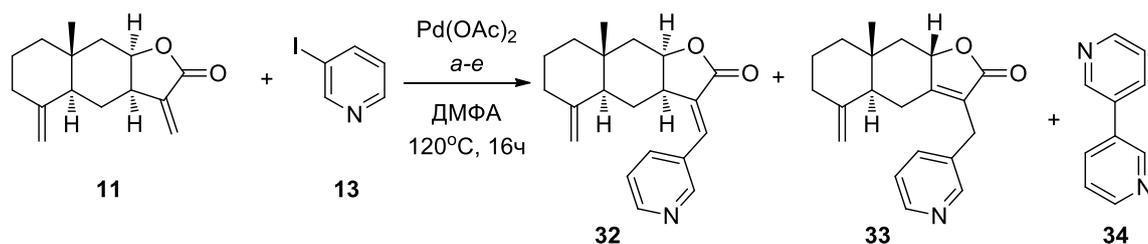
5. Анализ некоторых данных структура-активность в ряду синтезированных гетероциклических производных эудесманолитов.

## 2.2. Синтез пиридиновых производных изоалантолактона

Ранее [55] было показано, что взаимодействие изоалантолактона **11** с иодбензолами, катализируемое системой  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  – *трис*-(*о*-толил)фосфин (4/16 мол %), в среде ДМФА в присутствии триэтиламина в качестве основания ( $120^\circ\text{C}$ , 16 ч) протекала с образованием соответствующих смесей (*E*)-13-арилэудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олидов (выход 50-85%) и 13-нор-11-арилметилэудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\alpha$ ,12-олидов (выход 3-25%). Реакция изоалантолактона **11** с 3-иодпиридином **13** [102], в указанных условиях приводила к смеси (*E*)-13-(пиридин-3-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олида **32** и 13-нор-11-[(пиридин-3-ил)метил]эудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\alpha$ ,12-олидов **33**, выделенных с выходом 46 и 22% (схема 52). По данным ЯМР  $^1\text{H}$  реакционной смеси конверсия исходного соединения составила 70%, соотношение **32:33**, 2:1. Аналогичный результат (конверсия 65%, соотношение **32:33**, 2:1) был получен при проведении Pd-катализируемой реакции в отсутствие лиганда (условия Colby D.A. *et al.*) [52]. В Главе 1 мы отмечали, что ТВАВ (условия Джеффри [103, 104]) позволяет увеличить выход продуктов реакции Хека метиленактонов с арилиодидами [31] и оказывает сильное влияние на соотношение продуктов реакции [105]. Добавление ТВАВ в реакции **11** и **13** не повлияло на соотношение продуктов реакции **32:33** (2:1), конверсия составила 80%; в реакции также образуется 3,3'-бипиридин (до 30%, данные ХМС). В специальных опытах было установлено, что при выдерживании 13-(пиридин-ил)эудесманолида **32** в условиях реакции [ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ –(*o*-Tol) $_3\text{P}$ –Et $_3\text{N}$ –ДМФА– $120^\circ\text{C}$ –16 ч) изомеризация в **33** не происходит. Замена основания на ацетат натрия позволила изменить соотношение **32:33** = 1:1 (конверсия 88%). Способность ацетатов смещать соотношение продуктов реакции в сторону образования продукта с эндоциклической двойной связью упоминалась ранее [28, 29]. Как видно, реакция изоалантолактона **11** с 3-иодпиридином **13** отличается меньшей селективностью образования соединений с экзометиленовой двойной связью.

Известно, что селективность реакции Хека возрастает при использовании в качестве основания карбонатов щелочных металлов [31, 54, 55, 61]. Взаимодействие изоалантолактона **11** с 3-иодпиридином **13** в присутствии карбоната цезия (условия *e*) приводило к образованию соединений **32**, **33** в соотношении 5:1 (конверсия 80%). При использовании более дешевого основания – карбоната калия при равных условиях эксперимента (условия *d*) отмечалось увеличение конверсии (до 88%), однако соотношение изомеров, **32:33** составило 3:1. Как видно, варьирование основания позволяет изменить селективность реакции лактона **11** с 3-иодпиридином **33**.

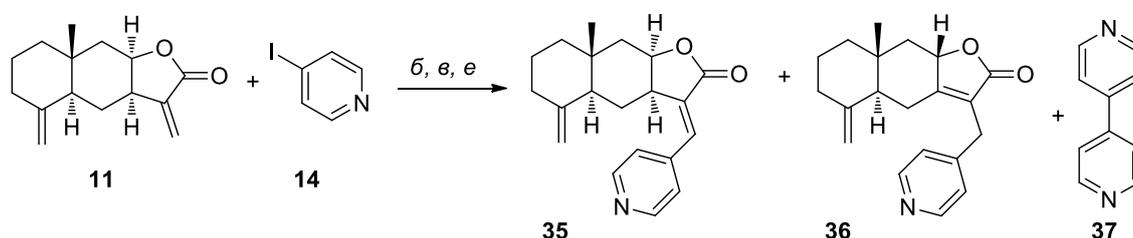
## Схема 52

Таблица 2. Влияние условий реакции на соотношение продуктов **32:33**

№	Лиганд	Основание	Конверсия, %	<b>32:33</b>
<i>a</i>	-	Et <sub>3</sub> N	65	2:1
<i>б</i>	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N	70	2:1
<i>в</i>	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N/ТВАВ	80	2:1
<i>г</i>	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	NaOAc	66	1:1
<i>д</i>	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	88	3:1
<i>е</i>	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	80	>5:1

Еще меньшая селективность образования (*E*)-13-пиридилизоалантолактона **35** отмечалась при взаимодействии метиленлактона **11** с 4-иодпиридином **14**. Реакция изоалантолактона **11** с иодидом **14**, катализируемая Pd(OAc)<sub>2</sub> – (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, в присутствии Et<sub>3</sub>N в среде ДМФА при 120°C в течение 16 ч проходила с конверсией 70%, а соотношение **35**, **36** составило 1:1 (схема 53). Использование ТВАВ позволило получить смесь продуктов с конверсией 95% относительно исходного лактона, соотношение **35**, **36** – 1:1. Интересно, что замена основания на карбонат цезия приводило к смеси продуктов реакции в соотношении 1:2 (конверсии 83%). В этих условиях отмечалось значительное образование 4,4'-бипиридина **37** (до ~30% по данным ХМС). Реакции лактона **11** с 4-иодпиридином **14** отличалась высоким выходом продукта изомеризации двойной связи **36**.

## Схема 53

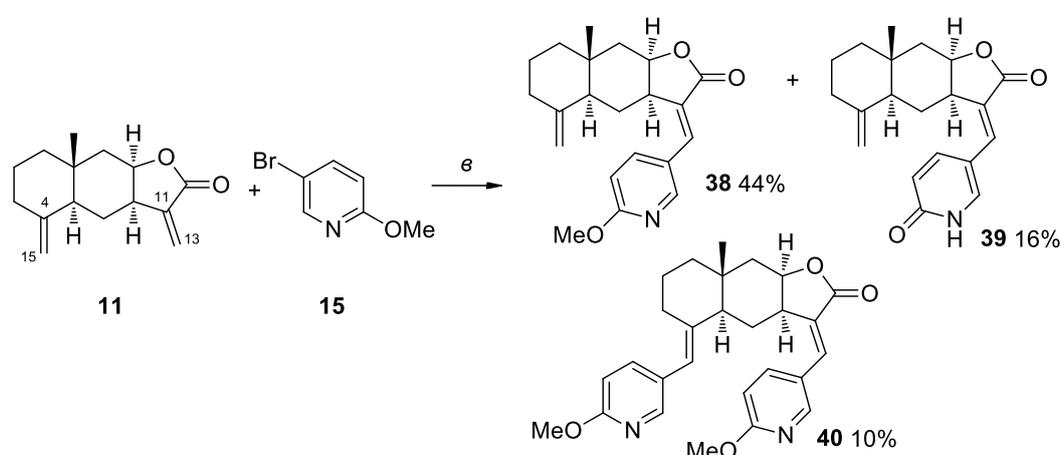


Реагенты и условия: *б*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120°C, 16ч; *в*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 16ч; *е*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 16ч.

Реакция лактона **11** с бромидом **15**, катализируемая системой Pd(OAc)<sub>2</sub> – (*o*-Tol)<sub>3</sub>P в присутствии триэтиламина и ТВАВ (120°C, 20 ч), также в качестве основного продукта давала соединение **38** дополнительно выделили (*E*)-13-(1*H*-2-оксопиридинон-5-

ил)эудесманолид **39** и 13,15-бис(пиридин-3-ил)эудесманолид **40** – продукт реакции кросс-сочетания по обеим двойным связям изоалантолактона **11**. Выходы продуктов **38**, **39** и **40** представлены на схеме 54. Как видно, реакция сопровождалась образованием пиридинового цикла. По-видимому, *O*-деметилированию способствует присутствие в системе тетрабутиламмоний бромида (бромид аниона), который дает соль  $\alpha$ -метоксипиридиния. Последующее  $S_N2$  замещение с отщеплением метилбромида в условиях водной обработки дает соответствующий пиридон. В литературе описаны примеры превращения *орто*-метоксипиридинов в пиридоны под действием реагентов TMSI-вода или водного HI [106], или водного HBr [107].

Схема 54



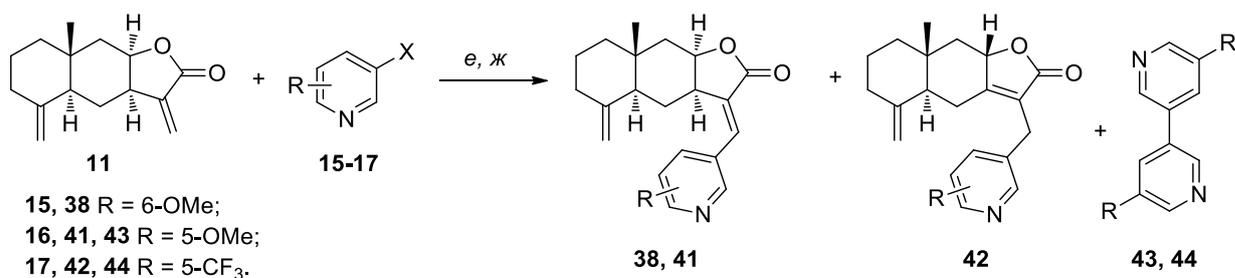
Реагенты и условия: в) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (o-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 120°С, 16ч.

С целью изучения влияния структуры бромпиридина на состав и выход продуктов реакции с изоалантолактоном в присутствии карбоната цезия, мы провели реакции с 3-бром-6-метоксипиридином **15**, 3-бром-5-метоксипиридином **16** и 3-бром-5-(трифторметил)пиридином **17**. Взаимодействие изоалантолактона **11** с бромпиридинами **15** (конверсия 23%), **16** (конверсия 15%) в условиях [Pd(OAc)<sub>2</sub>-(o-Tol)<sub>3</sub>P-Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-ДМФА-120°С-16ч] проходило с низкой конверсией с образованием единственного экзоциклического продукта в *E*-конфигурации (схема 55). По данным ХМС подтверждено образование продукта гомосочетания соединения **16** 5,5'-бис(метокси)3,3'-бипиридина (выходом 11%) 3-Бром-5-(трифторметил)пиридин **17** в этих условиях с изоалантолактоном не реагировал; в качестве продукта реакции выделили продукт гомосочетания - 5,5'-бис(трифторметил)-3,3'-бипиридин (выход 17%).

В последнее время в качестве эффективных лигандов Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания, в том числе реакции Хека, рассматриваются производные ксантинов – кофеина и теофиллина [108-110]. Так, реакция Хека 4-бромацетофенона с метилакрилатом

успешно осуществлена в присутствии диоида бис-(1,3,7,9-тетраметилксантин-8-илиден)палладия [109]. Производные ксантинов оказались эффективными лигандами в реакции Сузуки-Мияуры галогенпиридинов с фенилборной кислотой [109, 110]. Мы предположили, что замена лиганда *трис*-(*о*-толил)фосфина на кофеин **45** позволит увеличить конверсию и селективность реакции Хека лактона **11** с галогенпиридинами.

Схема 55

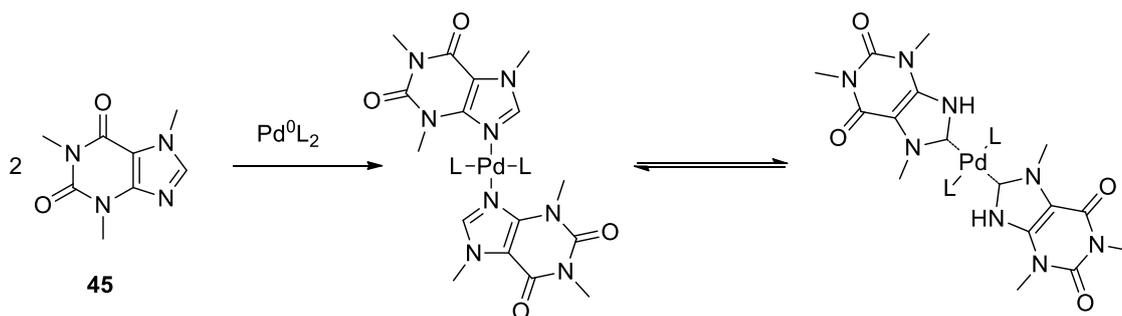


Реагенты и условия: *е*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*о*-Tol)<sub>3</sub>P, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 16ч;

*ж*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, кофеин, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 16ч.

Действительно, взаимодействие лактона **11** с 3-иодпиридином **13**, катализируемое системой Pd(OAc)<sub>2</sub>/кофеин **45**, в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в ДМФА при 120°C в течение 16 ч проходило с полной конверсией и преимущественным образованием экзоциклического продукта (соотношение **32:33**, 10:1) выделенного с выходом 64% после колоночной хроматографии.

Схема 56. Предположительный механизм действия кофеина

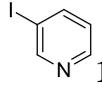
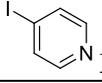
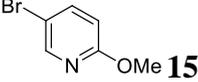
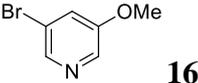
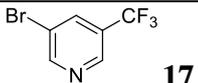


Проведение реакции кросс-сочетания **11** и **14**, катализируемой ацетатом палладия (4 мол %), в присутствии кофеина (8 мол %) и карбоната цезия позволило провести полное превращение исходного лактона с образованием исключительно продукта сдвига двойной связи **36** (выход 53%). Как видно, соотношение изомерных продуктов **32,33** существенно зависит от природы иодпиридина. Реакции лактона **11** с 4-иодпиридином **14** отличались высоким выходом продукта изомеризации двойной связи **36**.

Взаимодействие лактона **11** с замещенными 3-бромпиридинами, катализируемое системой Pd(OAc)<sub>2</sub>/кофеин, в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> протекало более успешно. В результате

реакции были получены соответствующие 13(пиридин-3-ил)эудесманолиды **38**, **41** или **42** с выходом 51-89%. Характерно, что реакция изоалантолактона **11** с метоксизамещенными бромпиридинами **15**, **16** приводила к (*E*)-(пиридинил)эудесманолидам **38**, **41** с выходом 51 или 89%, а в реакции с трифторметилзамещенным пиридином получался изомер эндоциклического строения **42**. Как видно, при взаимодействии изоалантолактона **11** с метоксизамещенными бромпиридинами образования соединений эндоциклического строения не наблюдалось.

**Таблица 3.** Реакции Хека изоалантолактона с иод- и бромпиридинами в усл. ж

№	Галогенид	Конверсия, %	Продукт	Выход, %
1	 <b>13</b>	100	<b>32</b>	64
2	 <b>14</b>	100	<b>36</b>	53
3	 <b>15</b>	60	<b>38</b>	51
4	 <b>16</b>	93	<b>41</b>	89
5	 <b>17</b>	100	<b>42</b>	72

Таким образом, катализируемой соединениями палладия реакцией кросс-сочетания изоалантолактона **11** с галогенпиридинами, впервые синтезированы производные эудесманолидов, содержащие пиридиновые заместители в положении С(13). Варьирование состава каталитической системы и основания позволяет изменить селективность реакции кросс-сочетания с увеличением выхода (*E*)-13-(пиридинил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олидов или 13-нор-11-(пиридинилметил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\alpha$ ,12-олидов. Существенное влияние на выход и состав продуктов реакции оказывает природа галогенпиридина. Если в реакции лактона **11** с 3-иодпиридином **13**, а также 3-бромпиридинами **15**, **16**, содержащими электронодонорный заместитель в положениях 5 или 6, в основном, образуются соединения экзоциклического строения **32**, **38**, **41**, то в реакции с 4-иодпиридином **14** или 3-бром-5-(трифторметил)пиридином **17** основными продуктами являются 13-нор-11-(пиридинилметил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\alpha$ ,12-олиды **36** и **42**.

### 2.3. Реакция Хека изоалантолактона с 5-галогензамещенными производными урацила

Производные урацила нашли значительное применение в конструировании фармакологически ценных соединений. За счет более прочного связывания с биомишенью производные урацила могут усилить физиологический эффект или придать новый вид активности целевым соединениям. В ряду 5-замещенных производных урацила выявлены селективные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 [111], антагонисты АМРА и каинатных рецепторов [112], а в ряду пиримидинзамещенных сесквитерпеноидов найдены цитотоксические агенты [86]. Нами исследовано взаимодействие изоалантолактона **11** с N(1)-моно- или N(1),N(3)-дизамещенными 5-бром- или 5-иодурацилами в присутствии соединений палладия.

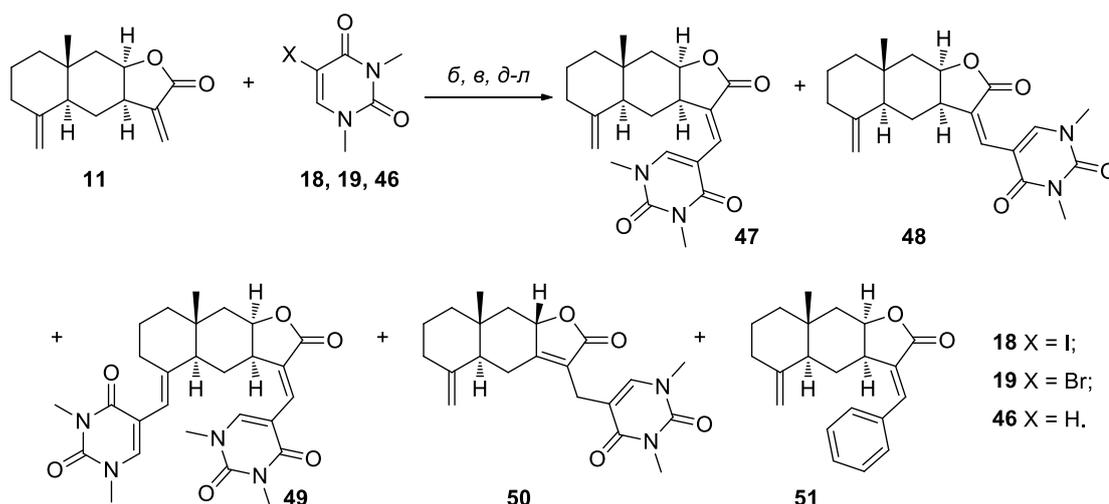
#### 2.3.1 Взаимодействие изоалантолактона с 5-иод- или 5-бром-1,3-дизамещенными урацилами

Нами установлено [113], что взаимодействие изоалантолактона **11** с 5-иод-1,3-диметилурацилом **18**, катализируемое системой Pd(OAc)<sub>2</sub>-(*o*-Tol)<sub>3</sub>P (4:16 мол%) в среде ДМФА в присутствии Et<sub>3</sub>N протекало с конверсией 71% с образованием в основном 13*E*-[(1,3-диметил)-2,4-диоксопиримидин-5-ил]изоалантолактона **47** (табл. 4). Для достижения полного превращения лактона **11** при взаимодействии с 5-бром-1,3-диметилурацилом **19** потребовалось увеличить время реакции до 30 ч при температуре 120-130°C. В составе продуктов реакции лактона **11** и **19** определяли (*Z*)-изомер **48**, 13,14(бис)-пиримидинозамещенных производных изоалантолактона **49** и эндоциклический продукт **50** в соотношении 12:2:4:1. Использование трифенилфосфина в качестве лиганда (условия *э*) позволило уменьшить время реакции до 18 ч и исключить образование дизамещенного лактона **49**, однако реакция сопровождалась увеличением выхода эндоциклического лактона **50** и образованием известного 13-фенилизалантолактона **51** (соотношение **47:48:50:51** = 8:1:3:3). Применение BINAP в качестве лиганда (условия *и*) приводило к образованию тех же соединений, но отличалось большей селективностью (соотношение **47:48:50:51** = 9:1:2:1) с низкой конверсией (табл. 4).

Образование побочного продукта **51**, можно объяснить деструкцией фосфинового лиганда с разрывом связи С-Р и переносом арильного заместителя фосфинового лиганда на палладий с последующим участием данного заместителя в формировании продукта реакции. Аналогичное превращение, сопровождающееся в том числе дезактивацией катализатора, описано в работах [114, 115]. На схеме 58 приведены возможные изомерные превращения гетарилпалладиевого интермедиата **A**, предусматривающие арил-

гетарильный обмен между палладием и координированным фосфиновым лигандом. Последующее взаимодействие арилпалладиевых комплексов **Б**, **В** с метилиденовой группой лактона приводит к образованию продукта **51**. Методом хромато-масс-спектрометрии было зафиксировано соединение **52** с молекулярным ионом  $M^+=340$ , что подтверждает образование промежуточного соединения **Б**.

### Схема 57



*Реагенты и условия:* б) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120-130°C, 18-30ч; в) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 16ч; д) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 16ч; е) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 16ч; з) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 130°C, 18ч; и) Pd(OAc)<sub>2</sub>, BINAP, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 130°C, 18ч; к) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТЕАС, ДМФА, 130°C, 30ч; л) Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.2 экв.), MeCN, 83°C, 20ч.

**Таблица 4.** Взаимодействие изоаллоксантола с 5-иод-1,3-диметилурацилом, 5-бром-1,3-диметилурацилом

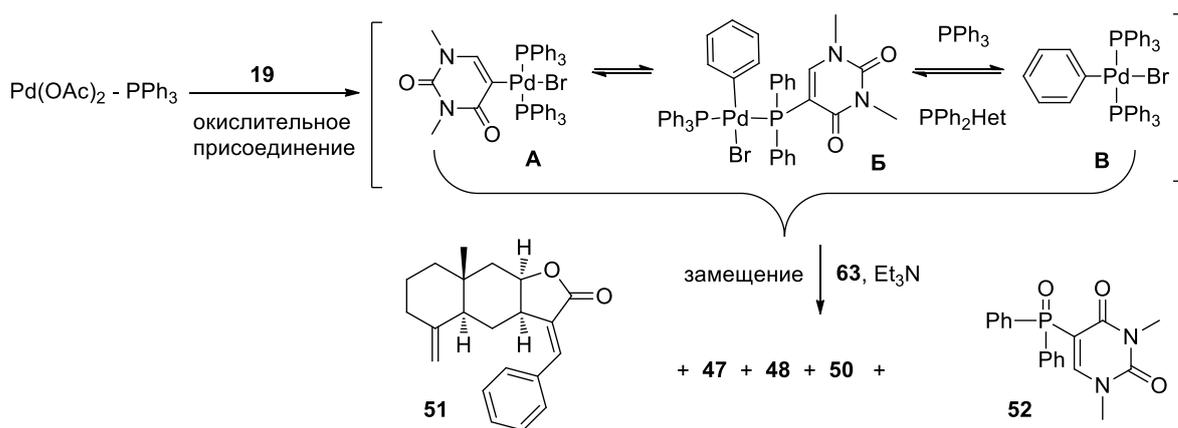
№	Урацил	Условия	Конверсия, %	Соотношение				
				47	48	49	50	51
1	<b>18</b>	б) Pd(OAc) <sub>2</sub> , ( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P, Et <sub>3</sub> N, ДМФА, 120-130°C, 18-30ч	71	19	1	-	-	-
2	<b>19</b>	б) Pd(OAc) <sub>2</sub> , ( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P, Et <sub>3</sub> N, ДМФА, 120-130°C, 18-30ч	95	12	2	4	1	-
3	<b>19</b>	з) Pd(OAc) <sub>2</sub> , Ph <sub>3</sub> P, Et <sub>3</sub> N, ДМФА, 130°C, 18ч	96	8	1	-	3	3
4	<b>19</b>	и) Pd(OAc) <sub>2</sub> , BINAP, Et <sub>3</sub> N, ДМФА, 130°C, 18ч	55	9	1	-	2	1
5	<b>46</b>	л) Pd(OAc) <sub>2</sub> (1.2 экв.), MeCN, 83°C, 20ч	25	10	1	-	-	-

Попытка проведения реакции метиленлактона **11** с 5-бром-1,3-диметилурацилом **46** в условиях безлигандного катализа (15% Pd(OAc)<sub>2</sub>, MeCN, 83°C, 20ч) [55, раздел 2.2.,

условия *a*] не привела к успеху (по данным ТСХ, ЯМР  $^1\text{H}$  и хромато-масс-спектра реакционной смеси).

Известно [116, 117], что 1,3-диметилаурацил **46** участвует в качестве активного компонента в реакциях Pd-катализируемого окислительного сочетания с терминальными алкенами. Так, реакция изоалантолактона **11** с 1,3-диметилаурацилом **46** в условиях работы [117] (условия *л*) привела к ожидаемым продуктам **47** и **48** (конверсия 25%, соотношение 10:1 соответственно).

**Схема 58.** Схема образования 13-фенилизоалантолактона **51**



В таблице 5 приведены результаты по влиянию природы основания и добавок на конверсию и соотношение продуктов реакции Хека изоалантолактона **11** с 5-бром-1,3-диметилаурацилом **19** (каталитическая система –  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ -(*o*-Tol) $_3\text{P}$ ). Известно, что селективность реакции Хека возрастает при использовании в качестве основания карбонатов щелочных металлов [31, 54, 55, 61]. Взаимодействие изоалантолактона **11** с 5-бром-1,3-диметилаурацилом **19** в присутствии карбоната цезия приводило к образованию соединений **47:48:49** = 5:1:1. В присутствии более дешевого основания  $\text{K}_2\text{CO}_3$  при тех же условиях эксперимента (*д*) отмечалось снижение конверсии до 74% (**47:48** = 7:1).

Одним из эффективных путей увеличения выходов продуктов реакций кросс-сочетания, в частности реакции Хека, является добавление тетраалкиламмониевых солей к реакционной смеси (условия Джеффри) [31, 103-105, 118-121]. По данным работ [118, 119] указанная добавка способствует стабилизации образующихся *in situ* металлических коллоидов и предотвращает их агрегацию в более крупные неактивные частицы. Обсуждается также эффект тетраалкиламмониевых солей как катализаторов фазового переноса [120]. Взаимодействие изоалантолактона **11** с 5-бром-1,3-диметилаурацилом **19** в присутствии ТВАВ (условия *в*) характеризовалось увеличением селективности образования соединения **47** [соотношение **47:48:49:50** = 7:1:1:1] и суммарного выхода продуктов. Использование тетраэтиламмоний хлорида (TEACl) в качестве добавки при

равных условиях эксперимента ( $\kappa$ ) приводило к увеличению выхода ( $Z$ )-изомера **48** и дизамещенного лактона **49** [соотношение **47:48:49:50** = 6:1:2:1], т.е. к снижению селективности реакции.

Как видно, варьирование состава каталитической системы, добавки и основания позволяет изменить селективность реакции лактона **11** с 5-бром-1,3-диметилурацилом **19**. Основной продукт во всех реакциях – ( $E$ )-13-(1,3-диметил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)изоалантолактон **47** легко выделялся колоночной хроматографией на силикагеле. Его максимальный выход составил 58% (условия  $\delta$ ). Соединения **48**, **50** выделяли с выходами 8 и 9% при проведении реакции в условиях  $\delta$  и  $\epsilon$ . Соединение **49** получали с выходом 13 и 18% (условия  $\epsilon$ ,  $\kappa$ ). Особенностью взаимодействия лактона **11** с 5-бромурацилом **19** является значительное образование 13,15-бис(1,3-диметил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманоида **49** – продукта реакции кросс-сочетания по обоим двойным связям изоалантолактона **11**. Выход соединения **49** возрастает с увеличением времени контакта реагентов, при проведении реакции в присутствии TEACl (условия  $\kappa$ ), а также при использовании Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания (условия  $\epsilon$ ).

**Таблица 5.** Влияние природы основания и добавки на конверсию и соотношение продуктов реакции Хека изоалантолактона **11** с 5-бром-1,3-диметилурацилом **19**

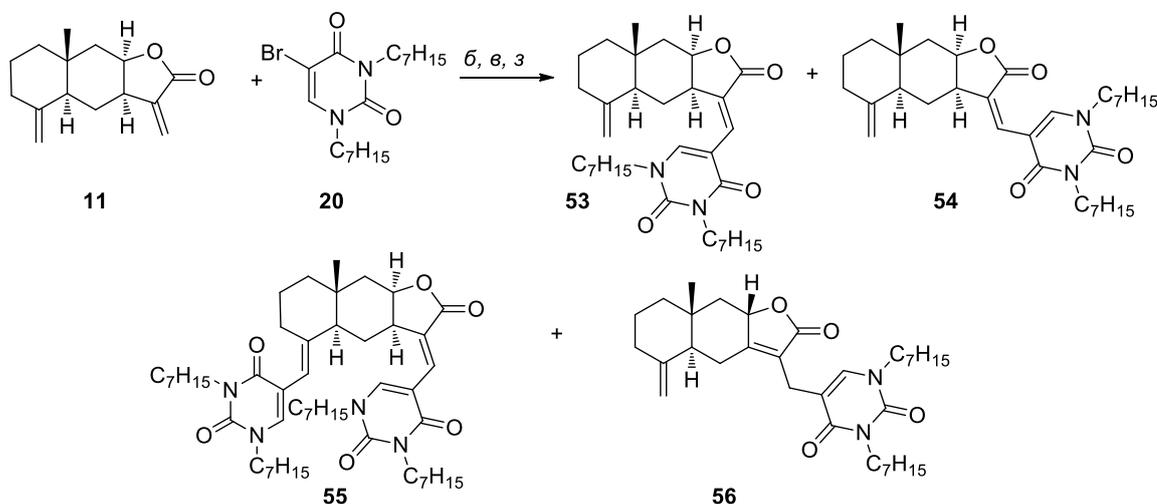
№	Основание/ добавка	Конверсия, %	Соотношение			
			<b>47</b>	<b>48</b>	<b>49</b>	<b>50</b>
$\delta$	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	74	7	1	-	-
$\epsilon$	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	93	5	1	1	-
$\epsilon$	Et <sub>3</sub> N/TBAB	99	7	1	1	1
$\kappa$	Et <sub>3</sub> N/TEACl	94	6	1	2	1

Взаимодействие изоалантолактона **11** с 5-бром-1,3-дигептилурацилом **20** в условиях  $\delta$  или  $\epsilon$  приводило к образованию ( $E$ )-13-(1,3-дигептил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманоида **53** в качестве основного продукта. Дополнительно образовывались 13-( $Z$ )-(1,3-дигептил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманоид **54**, 13,15-бис(2,4-диоксотетрагидропиримидино)эудесманоид **55** и эндоциклический лактон **56**. На основании анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H реакционных масс определяли, что соотношение лактонов **53:54:55:56** составляет 8:1:1:1 (условия  $\delta$ ) или 10:1:2:1 (условия  $\epsilon$ ). При использовании трифенилфосфина в качестве лиганда ( $\zeta$ ) 13,15-бис(2,4-диоксотетрагидро-пиримидино)эудесманоид **55** не образовывался и значительно увеличивался выход лактона **51**; соотношение образующихся при этом соединений **53:54:56:51** составляло 10:1:5:4. Индивидуальные соединения **53**, **55** и **56** выделяли с

выходом 67÷70, 16 и 3% соответственно после колоночной хроматографии реакционных смесей на силикагеле.

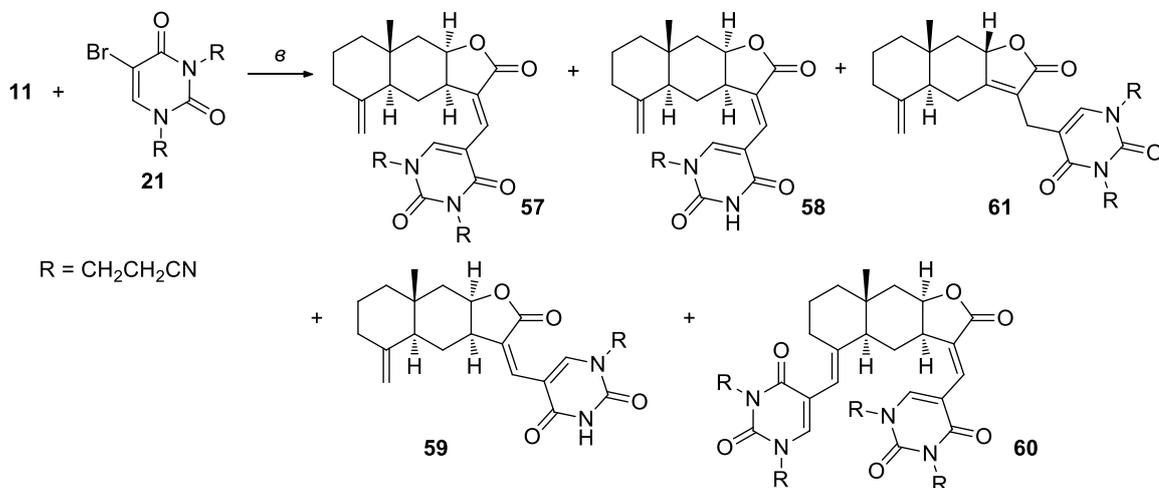
Реакция изоалантолактона **11** с 5-бром-1,3-(2-цианоэтил)урацилом **21** (условия *в*) приводила к образованию изомерных 13-(2,4-диоксотетрагидропиримидино)-замещенных лактонов **57-59**, **61** и 13,15-дизамещенного лактона **60**. После колоночной хроматографии реакционной смеси на силикагеле соединения **57**, **58**, **59**, **60** и **61** выделили в индивидуальном виде с выходом 20, 32, 6, 4 и 10% соответственно (схема 60). Образование лактонов **58** и **59**, содержащих монозамещенный урацильный заместитель, связано с известной легкостью реакции *ретро*-Михаэля для производных 1,3-бис-(2-цианоэтил)урацила [122]. Структура (*E*)-лактона **58** подтверждена данными РСА (рис. 7).

### Схема 59



Реагенты и условия: б) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120-130°C, 30ч; в) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 130°C, 30ч; з) Pd(OAc)<sub>2</sub>, Ph<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 130°C, 18ч.

### Схема 60

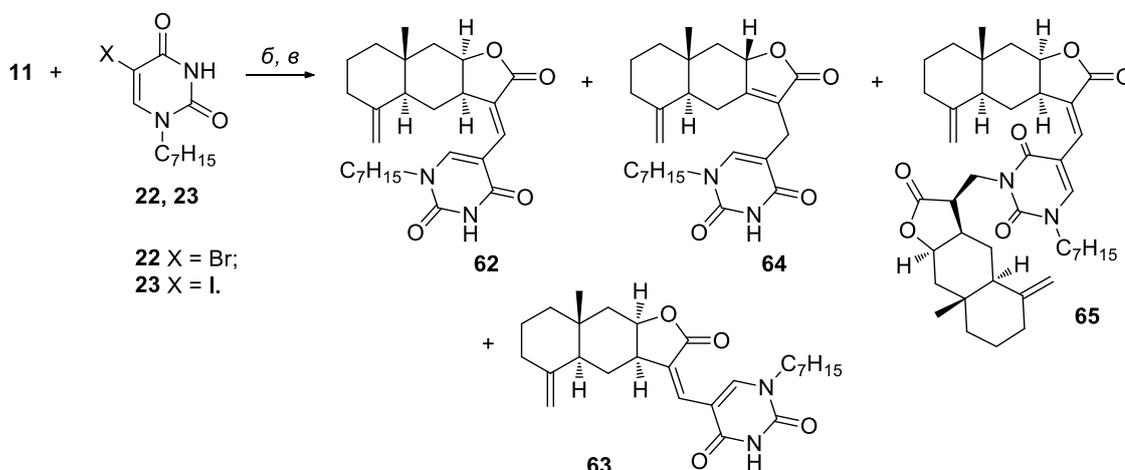


Реагенты и условия: в) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 130°C, 30ч.

### 2.3.2. Взаимодействие изоалантолактона с монозамещенными производными 5-бром- и 5-иодурацила

Взаимодействие изоалантолактона **11** с 5-бром-1-гептилурацилом **22** (условия б) протекало с образованием смеси изомерных лактонов **62-64** и соединения **65** – продукта присоединения по Михаэлю лактона **11** к монозамещенному урацилу **62** (соотношение **62:63:64:65**, 7:1:2:1.5). Реакция изоалантолактона **11** с 1-гептил-5-иодурацилом **23** в присутствии ТВАВ (условия в), отличалась бóльшей селективностью; соединения **62**, **63**, **64** получали в соотношении 10 : 1 : 2.

Схема 61



Реагенты и условия: б) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (o-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120-130°C, 30ч; в)

Pd(OAc)<sub>2</sub>, (o-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 130°C, 30ч.

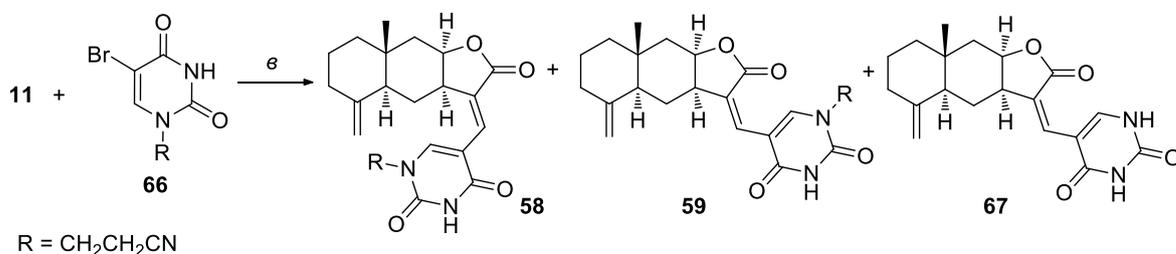
Таблица 6. Взаимодействие изоалантолактона с 5-бром-1-*n*-гептилурацилом и 5-иод-1-*n*-гептилурацилом

№	Урацил	Основание/ добавка	Конверсия, %	Выход, %			
				62	63	64	65
б	22	Et <sub>3</sub> N	72	58	8	19	15
в	23	Et <sub>3</sub> N/ТВАВ	86	70	7	23	-

Взаимодействие изоалантолактона **11** с 5-бром-1-(2-цианоэтил)урацилом **66** при равных условиях эксперимента приводило к образованию трех соединений: основного (*E*)-13-[1-(2-цианоэтил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил]эудесманонида **58** и (*Z*)-13-[1-(2-цианоэтил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил]- и 13-(*Z*)-[2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил]-замещенных лактонов **59**, **67**, выделенных с выходом 43, 4 и 14% соответственно. Как видно, отмеченное выше увеличение селективности образования (*E*)-13-замещенных производных изоалантолактона **11** в реакциях кросс-сочетания с участием 1,3-дизамещенных 5-галогенурацилов **19**, **20**, **21** в условиях в, характерно также для монозамещенных 5-галогенурацилов **23**, **66**. Следует также отметить, что катализируемая

соединениями палладия реакция изоалантолактона **11** с монозамещенными галогенурацилами **22**, **23**, **66**, протекала селективно по связи C(11,13); возможный побочный продукт реакции аминирования по незащищённому атому азота N(3) исходных урацилов не образовывался.

Схема 62



Реагенты и условия: в) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (o-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, TBAH, ДМФА, 130°C, 30ч.

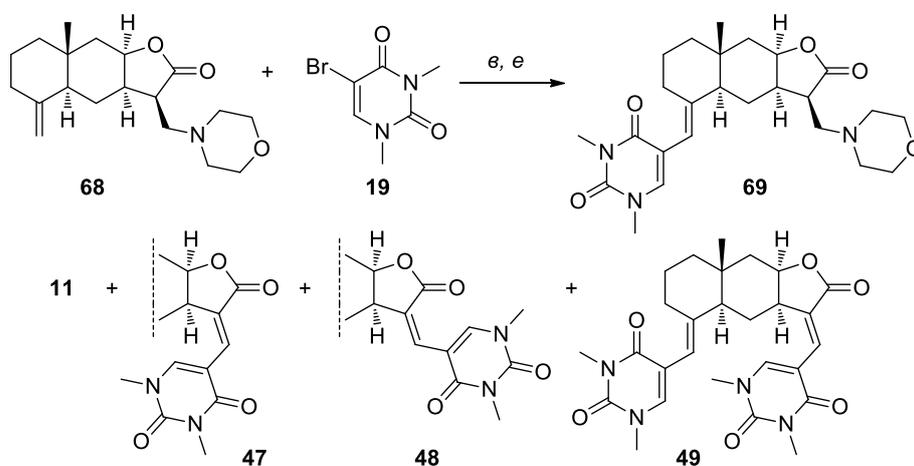
Таким образом, катализируемой соединениями палладия реакцией кросс-сочетания изоалантолактона с N(1)-замещенными или N(1),N(3)-дизамещенными 5-галогенурацилами синтезированы производные эудесманолоидов, содержащие 2,4-диоксопиримидиновые заместители в положениях C(13) и (или) C(15). Варьирование состава каталитической системы, добавки и основания позволяет изменить селективность реакции кросс-сочетания с увеличением выхода (*E*)-13-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов, (*E*)-13-,(*E*)-15-бис-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов или 13-нор-11-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-илметил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8α,12-олидов. Выявлена легкость образования продуктов *ретро*-реакции Михаэля при взаимодействии изоалантолактона с 5-бром-1-(2-цианоэтил)- или 5-бром-1,3-бис(2-цианоэтил)урацилами.

#### 2.4. Синтез 15-замещенных эудесманолоидов в условиях реакции Хека

Ранее было показано, что C(4,15)-двойная связь изоалантолактона **11** способна вступать в реакцию Хека с арилгалогенидами [55], галогенпиридинами [102] (раздел 2.2) и 5-галогенурацилами [113] (раздел 2.3). В связи с этим нас заинтересовала возможность получения C(15)-замещенных производных изоалантолактона. Ранее мы показали, что выход продукта бис-сочетания возрастает с увеличением времени контакта реагентов, при проведении реакции в присутствии тетраалкиламмониевых солей, а также при использовании Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в качестве основания. Значительное образование C(15)-замещенных эудесманолоидов свидетельствует о высокой активности экзометиленой двойной связи кольца А в реакции кросс-сочетания.

Для изучения возможности получения 15-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманолидов нами исследовано взаимодействие доступного морфолинового аддукта изоалантолактона **68** [123] с 5-бромдиметилурацилом **19** (условия *e*). При этом конверсия лактона **68** составила 66%. В составе продуктов реакции обнаруживали соединения **47**, **48**, **49** и **69**, соотношение 5 : 1 : 3 : 1 (схема 63). Как видно, в обозначенных условиях легко протекала *retro*-реакция Михаэля лактона **68** с образованием лактона **11**, который при взаимодействии с бромидом **19** давал соединения **47**, **48**, **49**. Реакция Хека лактона **11** с бромидом **19** в более мягких условиях *в* в присутствии добавки ТВАВ также конкурировала с *retro*-реакцией Михаэля, однако продукт **69** выделяли с выходом 36%.

Схема 63



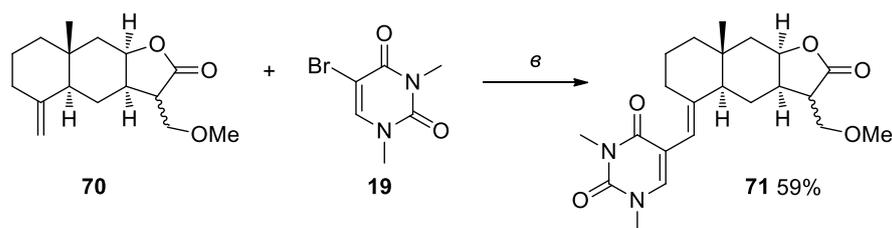
Реагенты и условия: *в*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 30ч; *e*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 30ч.

**Таблица 7.** Взаимодействие морфолинового аддукта изоалантолактона с 5-бром-1,3-диметилурацилом

№	Основание	Конверсия, %	Выход, %				
			<b>69</b>	<b>11</b>	<b>47</b>	<b>48</b>	<b>49</b>
<i>e</i>	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	66	11	-	49	11	29
<i>в</i>	Et <sub>3</sub> N, ТВАВ	74	36	14	21	3	25

Введение в описанную реакцию Хека 13-метокси-11,13-дигидроизоалантолактона **70** (соотношение диастереомеров *R*- и *S*-конфигурации 1:1) позволило синтезировать 15-(*E*)-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесманолид **71** в качестве основного продукта (схема 64). Соотношение продуктов *R*-**71** и *S*-**71** в ходе реакции не изменилось (1:1).

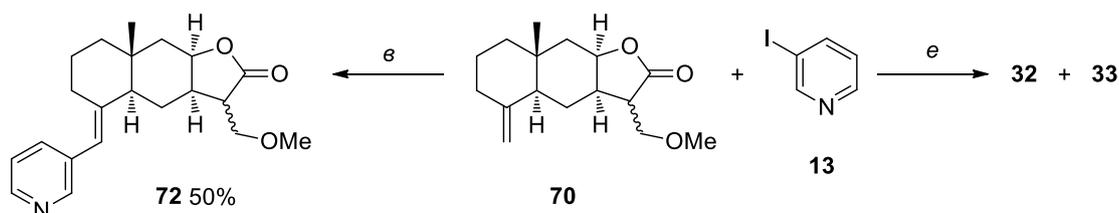
## Схема 64



Реагенты и условия: *v*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N/ТВАВ, ДМФА, 120°C, 30ч.

Взаимодействие **70** с иодидом **13** в условиях *v* приводило к образованию смеси целевых продуктов (соотношение *R*-**71** и *S*-**71**, 1:1) с выходом 50%. Реакция лактона **70** с 3-иодпиридином **72**, катализируемая системой Pd(OAc)<sub>2</sub> – (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, в присутствии карбоната цезия в ДМФА (120°C, 30ч) конкурировало с реакцией *ретро*-Михаэля и в результате образовывались продукты **32** и **33** с выходом 69 и 11% соответственно.

## Схема 65



Реагенты и условия: *v*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ТВАВ, ДМФА, 120°C, 30ч; *e*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, 120°C, 30ч.

Таким образом, нами показана возможность модификации лактонов, содержащих 4,15-экзометиленовую двойную связь, с образованием С-С-связи в положении С(15) в условиях реакции Хека. Характерна стреселективность реакции; образуются соединения 15(*E*)-конфигурации двойной связи.

## 2.5. Синтез производных метиленлактонов эудесманового типа, содержащих фрагмент пуриновых алкалоидов

В основе структуры пуриновых алкалоидов, таких как кофеин, теобромин, теофиллин, лежит конденсированная гетероциклическая система ксантина. Несмотря на то, что указанные алкалоиды были выделены в 30-х годах прошлого столетия, в последние годы возрождается интерес к модификации этих соединений [124, 125]. Это связано с нахождением широкого спектра биологической активности как самих алкалоидов, так и их производных и выявлением существенного влияния структурных изменений на биологическую активность ксантинов. Производные (*E*)-8-(стирил)кофеина [126], 8-замещенные бензамидофенилксантины [127] и 8-арил(гетарил)ксантины [128] описаны в

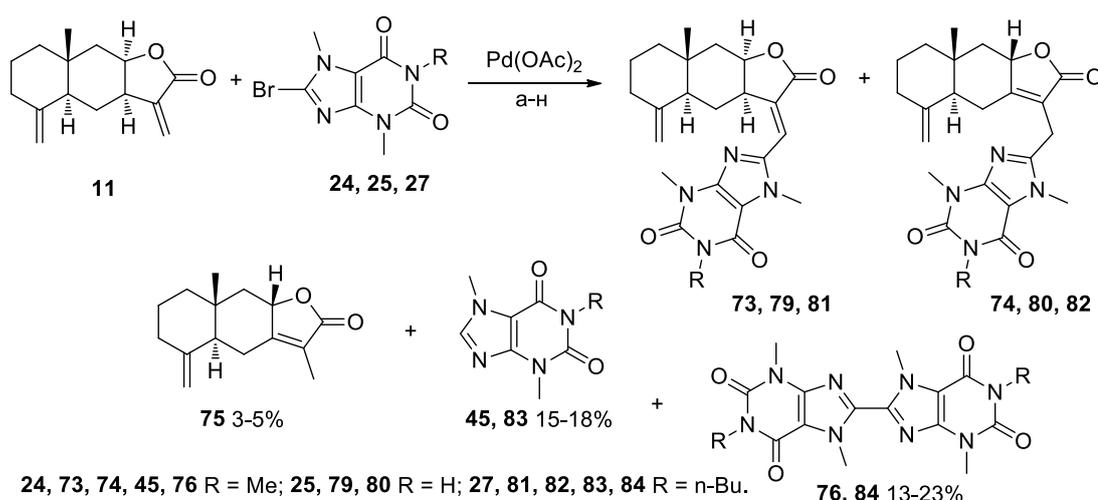
качестве ингибиторов МАО-В и антагонистов аденозиновых рецепторов A2A [129, 130] или A2B [131, 132] подтипов и могут рассматриваться в качестве агентов для лечения нейрогенеративных, иммунных и воспалительных заболеваний [133, 134]. Для производных ксантинов выявлено ингибирование ацетилхолинэстеразы и соответственно, эти соединения имеют потенциал в лечении васкулярной деменции или болезни Альцгеймера [135]. 8-Гидразиноксантины обладают противоопухолевой активностью *in vitro* [136]. В связи с этими данными представляет интерес синтез производных ксантинов, содержащих при атоме С-8 сесквитерпеноидный фрагмент.

Для введения сесквитерпеноидного заместителя в положение С-8 нами исследована реакция метиленлактонов с 8-бромксантинами. 8-Бромкофеин **24** получали путем бромирования кофеина в присутствии NBS [137]. 8-Бромтеобромин **25** и 8-бромтеофиллин **26** были получены по стандартной методике бромирования в уксусной кислоте с хорошими выходами. Из 8-бромтеофиллина в присутствии хлористого бензоила в смеси триэтиламин-хлороформ (1:10) получили 8-бром-N<sup>7</sup>-бензоилтеофиллин **28** с выходом 81%. 8-Бром-1-бутил-3,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион **27** получали из 8-бромтеобромина **25** в присутствии NaN действием *n*-BuBr в ДМФА (60°C, 12ч) с выходом 81%. Соединение **28** получали алкилированием 8-бромтеофиллина **26** бромистым бутилом (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФА, комнатная температура, 6 ч; выход 80%).

### 2.5.1. Взаимодействие изоалантолактона с 8-бромкофеином

Взаимодействие изоалантолактона **11** с 8-бромкофеином **24** в присутствии каталитической системы Pd(OAc)<sub>2</sub>-(*o*-Tol)<sub>3</sub>P и триэтиламина в среде ДМФА (120°C, 20 ч) протекало с образованием смеси (*E*)-13-(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\alpha$ ,12-олида **73** и 13-нор-11-[(1,3,7-триметил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)метил]эудесма-4(15),7(11)-диен-8 $\beta$ ,12-олида **74**, выделенных с выходом 52 и 32% (схема 66, таблица 8, условия *a*) [138]. По данным спектра ЯМР конверсия реакции составила 85%, соотношение **73**, **74**, 3:2. В ходе реакции наблюдалось образование в небольших количествах астеролида **75** – продукта изомеризации изоалантолактона **11** (не более 5% от общей реакционной массы; данные хромато-масс-спектра и ЯМР <sup>1</sup>H). Спектральные данные и знак угла оптического вращения астеролида **75** совпадают с характеристиками метаболита растения *Aster umbellatus* [139]. Также в качестве побочных продуктов выделяли кофеин **45** (9-18%) и продукт его димеризации 8,8'-бис-(1,3,7-триметилксантин) **76** (11-23%).

## Схема 66

Таблица 8. Реакция кросс-сочетания изоалантолактона **11** с 8-бромкофеином **24**.

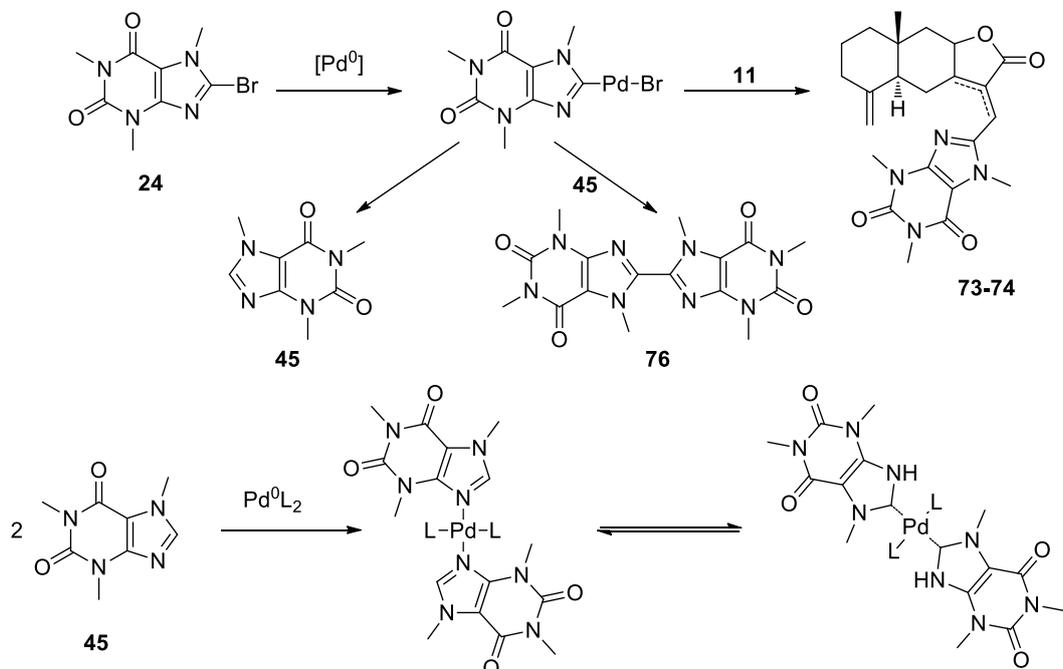
Влияние основания и добавки на конверсию и соотношение продуктов реакции

№	Изб. <b>24</b> экв.	Лиганд	Основание / добавка (экв.)	Растворитель	Т, °С	t, ч	Конв., %	Соотноше
								ние
								<b>73/74</b>
<i>a</i>	1.2	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N	ДМФА	120	20	85	3:2
<i>б</i>	1.2	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	ДМФА	120	20	50	3:2
<i>в</i>	1.2	-	Et <sub>3</sub> N	ДМФА	120	20	75	1:1
<i>г</i>	1.2	-	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ	H <sub>2</sub> O	120	20	90	только <b>73</b>
<i>д</i>	1.2	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ	ДМФА	120	40	70	1:6
<i>e</i>	1.2	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ	ДМФА	140	40	>80	1:25
<i>ж</i>	1.5	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ	ДМФА	140	40	>96	1:50
<i>з</i>	1.5	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ (0.5)	ДМФА	140	40	>88	1:50
<i>и</i>	1.5	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ (0.1)	ДМФА	140	40	>84	1:50
<i>к</i>	1.2	-	Et <sub>3</sub> N / ТВАВ	ДМФА	120	20	82	1:3
<i>л</i>	1.5	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТЕВА (1.0)	ДМФА	140	40	100	1:5
<i>м</i>	1.5	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ВТМАВ (1.0)	ДМФА	140	40	88	1:14
<i>н</i>	1.5	( <i>o</i> -Tol) <sub>3</sub> P	Et <sub>3</sub> N / ТЕАС (1.0)	ДМФА	140	40	89	1:25

Соотношение продуктов реакции **11** с бромидом **24** в присутствии карбонат цезия (табл. 8, условия *б*) не изменялось; конверсия исходного лактона составила 50%. Реакция изоалантолактона **11** с 8-бромкофеином **24** в условиях безлигандного катализа (табл. 8, условия *в*) протекала с конверсией 75% и образованием соединений **73**, **74** в соотношении 1:1. На состав продуктов реакции в условиях безлигандного катализа значительное влияние оказывал растворитель; при проведении реакции в воде (условия *г*) наблюдалось увеличение конверсии и селективность образования экзоциклического продукта **73**. Можно предположить, что кофеин, образующийся в результате реакции дегалогенирования, участвует в каталитическом цикле в качестве лиганда и обуславливает

изменение селективности реакции. Аналогичный результат по значительному влиянию добавки кофеина на соотношение продуктов реакции мы получили при изучении реакции изоалантолактона **11** с галогенпиридинами в присутствии  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (схема 55, раздел 2.2.).

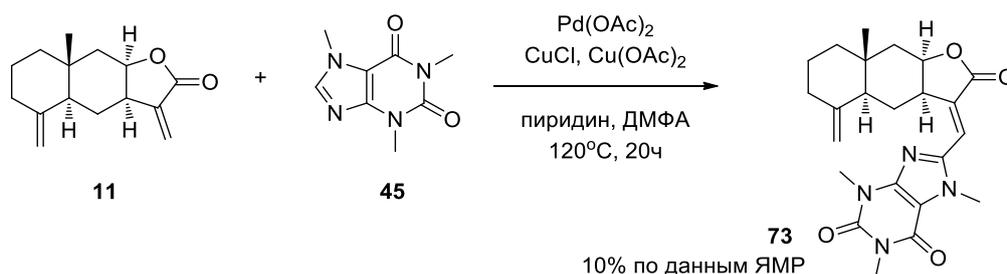
Схема 67



Ранее, в разделах 2.3.1 и 2.3.2 мы показали, что добавка ТВАВ (условия Джеффри), позволяет увеличить выход продуктов и изменить селективность реакции. Взаимодействие изоалантолактона **11** с 8-бромкофеином **24** в присутствии ТВАВ (табл. 8, условия *д*) приводило к образованию экзо- и эндоциклических лактонов **73**, **74** в соотношении 1:6 (конверсия 70%). Повышение температуры реакции и изменение соотношения реагирующих компонентов позволило увеличить конверсию реакции до 96%, а выход эндоциклического соединения **74** до 92% (табл. 8, условия *е*, *ж*). Уменьшение концентрации добавки привело только к уменьшению конверсии, а соотношение продуктов **73-74** не изменялось (табл. 8, условия *з*, *и*). Соотношение продуктов реакции **73**, **74** при добавлении ТВАВ в ДМФА в отсутствие лиганда (табл. 8, *к*) составило 1:3 (конверсия 82%). Увеличение селективности образования продукта **74** наблюдалось также в опытах с другими добавками: бензилтриэтиламмоний хлорид (соотношение **73-74**, 1:5), бензилтриметиламмоний бромид (соотношение **73-74**, 1:14), тетраэтиламмоний хлорид (соотношение **73-74**, 1:25). Как видно, увеличение температуры и времени реакции, а также добавка тетраалкиламмониевых солей способствуют образованию соединения с эндоциклической двойной связью **74**.

В работе [140] описан способ получения 8-алкенилкофеина с помощью Pd-катализируемой реакции окислительного кросс-сочетания. Мы предположили, что проведение реакции в достаточно мягких условиях будет способствовать образованию экзоциклического продукта **73**. Так, реакция изоалантолактона **11** с кофеином **45**, катализируемая ацетатом палладия и хлоридом меди в присутствии ацетата меди и пиридина в ДМФА при 120°C в течение 20ч, проходит с образованием единственного продукта **73**, однако конверсия исходного лактона составила всего лишь 10% (схема 68).

Схема 68



Таким образом, на примере реакции изоалантолактона **11** с 8-бромкофеином **24** мы нашли условия *a*, в которых продукт кросс-сочетания с экзоциклической двойной связью **73** может быть выделен с выходом 52% и условия *ж*, в которых эндоциклический продукт **74** – с выходом 92%. Для получения данных по влиянию структуры реагирующих компонентов на состав и выход продуктов реакции, мы исследовали взаимодействие метиленлактонов **11**, **12**, **77**<sup>\*</sup>, **78**<sup>†</sup> с другими ксантинами **25-29** в обозначенных условиях *a* и *ж*.

### 2.5.2. Взаимодействие изоалантолактона с 8-бромтеобромином, 8-бромтеофиллином и их *N*-замещенными производными

Результаты взаимодействия изоалантолактона **11** с 8-бромтеобромином **25** и 1-(*n*-бутил)-8-бромтеобромином **27** приведены в таблице 9 (схема 66). Как видно, оба ксантина проявили высокую активность в реакции кросс-сочетания. Можно отметить несколько большую селективность образования эндоциклического лактона **82** по сравнению с лактоном **81** в опытах с добавлением ТВАВ. При разделении реакционной смеси на колонке с силикагелем выделили некоторые побочные продукты: астеролид **75** (4%), 1-*n*-бутилтеобромин **83** (6%), 8,8'-бис-(1-(*n*-бутил)-3,7-диметил)ксантин **84** (13%).

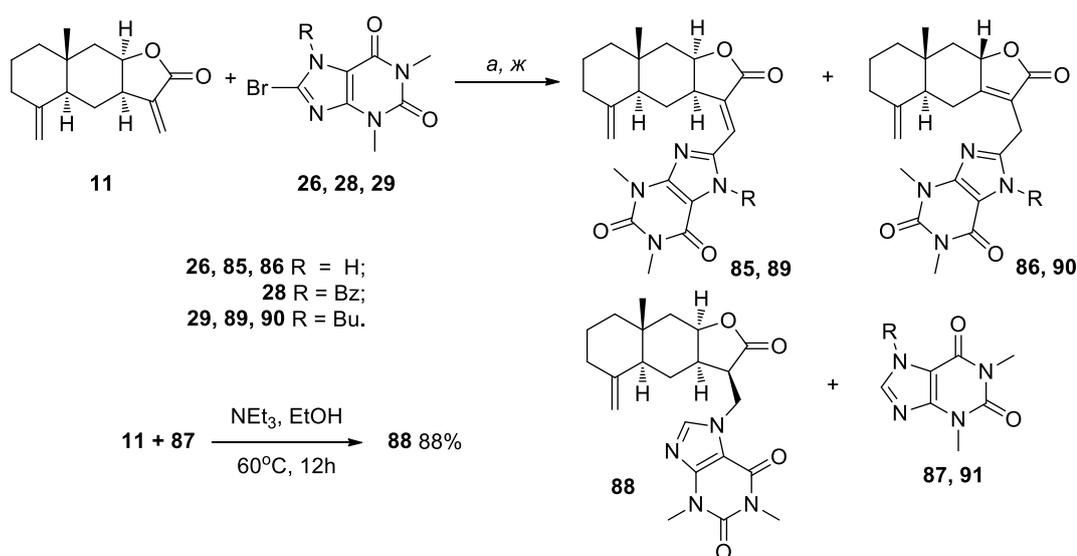
\* 4,15-Эпоксизоалантолактон **77** упомянут в гл. 1 под номером **96**, 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактон **78** – под номером **91**.

Таблица 9. Реакция Хека изоалантолактона **11** с 8-бромтеобромином **25** и **27**

№	Ксантин	Усл.	Конверсия, %	Соотношение <i>экзо/эндо</i>	Выход <i>экзо/эндо</i> , %
1		<i>a</i>	76	<b>79-80</b> , 3:2	44/32
		<i>ж</i>	93	<b>79-80</b> , 1:5	8/87
2		<i>a</i>	100	<b>81-82</b> , 3:2	41/56
		<i>ж</i>	100	<b>81-82</b> , 1:15	4/92

Взаимодействие 8-бромтеофиллина **26** с изоалантолактоном **11** в условиях *a* протекало с низкой конверсией и приводило к образованию смеси соединений: продуктов реакции кросс-сочетания **85**, **86** и продукта нуклеофильного присоединения теофиллина к изоалантолактону **88** с выходами 20, 6 и 18% соответственно (схема 69, табл. 10). Вероятно, теофиллин **86**, полученный в результате дегалогенирования, вступает в реакцию *аза*-Михаэля с изоалантолактоном **11**. 11*R*-[(1,3-Диметил-2,6-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-пурин-7(6*H*)-ил)метил]-11,13-дигидроизоалантолактон **88** (выход 88%) был получен встречным синтезом из теофиллина **87** и изоалантолакта **11** (триэтиламин, 60°C, EtOH, 12 ч). Характерно, что в этих условиях 8-бромтеофиллин **26** не реагировал с изоалантолактоном **11**. Проведение реакции лактона **11** с бромидом **26** в присутствии ТВАВ позволило увеличить конверсию, изменить селективность и выделить соединения **85**, **86**; при этом соединение **88** выделено не было.

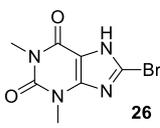
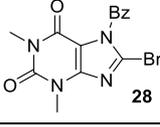
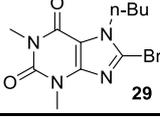
Схема 69



Реагенты и условия: *a*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120°C, 20 ч; *ж*) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, ТВАВ, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 140°C, 40 ч.

Взаимодействие бензоилированного производного 8-бромтеофиллина **28** с изоалантолактоном **11** приводит к образованию соединений **85**, **86** с выходами 44 и 15% (условия *a*), 22 и 48% (условия *ж*). Характерно, что реакция Хека сопровождалась дебензоилированием. 7-(*n*-Бутил)-8-бромтеофиллин **29** проявил более высокую активность в реакции с метиленлактоном **11**. Характерно некоторое снижение селективности реакции образования соединений **89**, **90** в указанных условиях по сравнению в реакции метиленлактона **11** с 8-брокофеином **24**.

**Таблица 10.** Реакция Хека изоалантолактона с 8-бромтеофиллином **26**, **28** и **29**

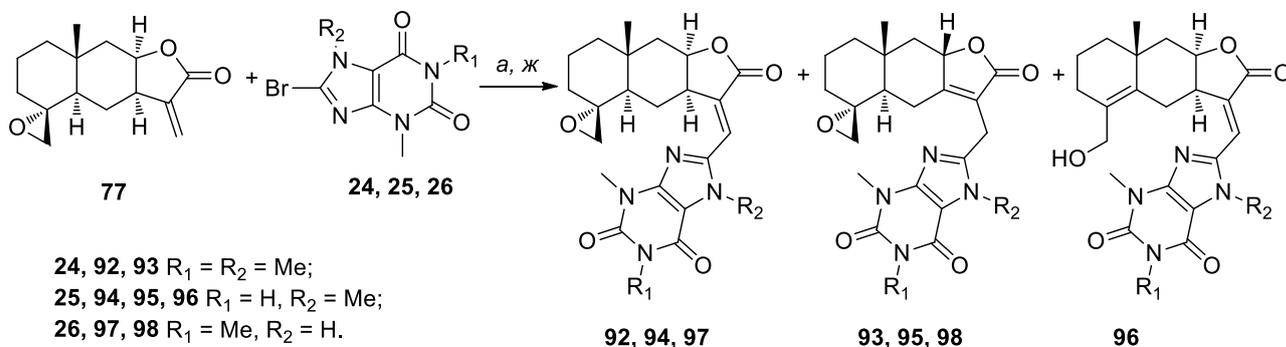
№	Ксантин	Усл.	Конверсия, %	Соотношение экзо/эндо	Выход экзо/эндо, %
1		<i>a</i>	47	<b>85-86</b> , 3:1	20/6
		<i>ж</i>	90	<b>85-86</b> , 1:2	22/48
2		<i>a</i>	62	<b>85-86</b> , 3:1	44/15
		<i>ж</i>	90	<b>85-86</b> , 1:2	22/48
3		<i>a</i>	78	<b>89-90</b> , 1:1	39/34
		<i>ж</i>	92	<b>89-90</b> , 1:5	14/75

### 2.5.3. Взаимодействие 8-бромксантинов с 4,15-замещенными производными изоалантолактона

4,15-Эпоксизоалантолактон **77** [59] и 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактон **78** [58] проявили высокую активность в реакции Хека с арилгалогенидами. Результаты взаимодействия 4,15-эпоксизоалантолактона **77** с 8-бромксантинами **24**, **25**, **26** приведены в таблице 11 (схема 70). Так, метиленлактон **77** проявил высокую активность в реакции с 8-бромкофеином **24** в условиях *a* и *ж*. Выходы продуктов **92** и **93** составили 53 и 46%. Реакция лактона **77** с 8-бромкофеином **24** в условиях добавки ТВАВ протекала с меньшей селективностью образования соединения **93** - продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении С(8). Взаимодействие 4,15-эпоксизоалантолактона **77** с 8-бромтеобромином **25** в условиях *a* протекало с высокой степенью превращения и образованием смеси изомерных (*E*)-13-(пурин-8-ил)эудесманолида **94** и продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении С(8) **95**; в этих условиях дополнительно выделяли продукт раскрытия эпоксидного цикла **96** (выход 30%). Селективность указанной реакции была аналогична селективности реакции Хека указанного бромида с изоалантолактоном **11**. Взаимодействие метиленлактона **77** с 8-бромтеофиллином **26** проходило с низкой

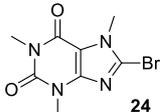
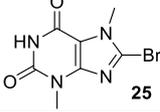
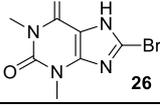
конверсией (также как и в реакции изоалантолактона **11** с бромидом **26**), а соотношение продуктов **97**, **98** составило 2:1. Гибридные структуры **97** и **98**, содержащие фрагмент 4,15-эпоксизоалантолактона **77** и теofilлина, выделяли с выходами 35 и 18%.

### Схема 70



Реагенты и условия: а)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА,  $120^\circ\text{C}$ , 20 ч; ж)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $(o\text{-Tol})_3\text{P}$ , ТВАВ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ДМФА,  $140^\circ\text{C}$ , 40 ч.

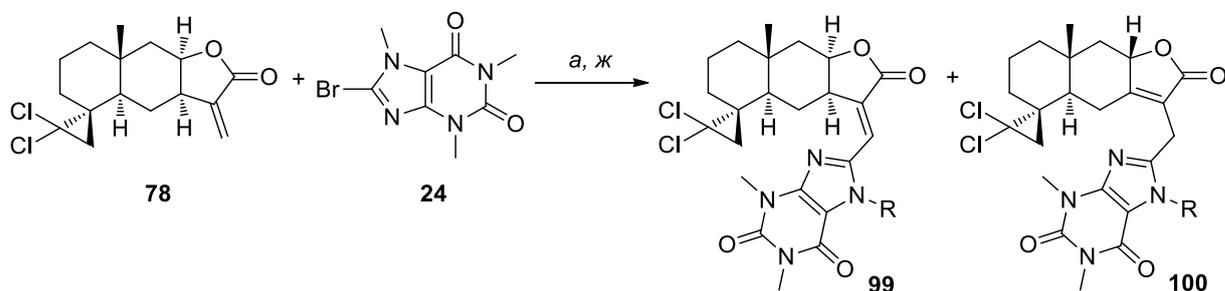
Таблица 11. Реакция Хека 4,15-эпоксизоалантолактона **77** с 8-бромксантинами **25-26**

№	Ксантин	Усл.	Конверсия, %	Соотношение экзо/эндо	Выход экзо/эндо, %
1	 24	<i>a</i>	96	<b>92-93</b> , 3:2	53/27
		<i>ж</i>	99	<b>92-93</b> , 1:7	3/46
2	 25	<i>a</i>	100	<b>94-95</b> , 2:1	38/28
3	 26	<i>a</i>	57	<b>97-98</b> , 2:1	35/18

Взаимодействие 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактона **78** с 8-бромкофеином **24** в условиях *a* протекало с высокой конверсией и приводило к образованию смеси изомерных продуктов **99**, **100** в соотношении 3:2. Выход соединений **99**, **100** после колоночной хроматографии составил 52 и 31%. Большую селективность реакции метиленлактона **78** с бромидом **25** удалось достичь при использовании в качестве добавки ТВАВ: соотношение продуктов **99**, **100** составило 1:8 (выход после колоночной хроматографии 9 и 76% соответственно, схема 71). Соединение **100** (выход 40%) получали также встречным синтезом из производного **74** по реакции циклопропанирования в условиях работы [58]. Из полученных данных следует, что 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактон **78** проявляет высокую активность в реакции кросс-сочетания с 8-

бромкофеином **24** с образованием продуктов эндо- и экзоциклического строения, соотношение которых аналогично соотношению **73:74**.

Схема 71

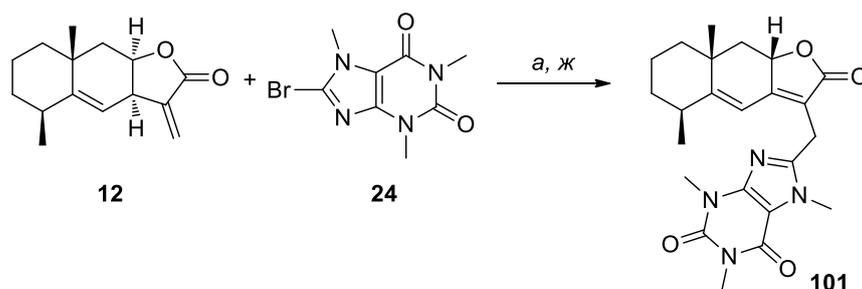


Реагенты и условия: а) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120°C, 20 ч; ж) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, ТВАВ, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 140°C, 40 ч.

#### 2.5.4. Взаимодействие алантолактона с 8-бромкофеином

В работах [54, 59] было показано низкая активность алантолактона **12** в реакции Хека с арилгалогенидами. Алантолактон **12** оказался менее активным в реакции кросс-сочетания с 8-бромкофеином **24** в условиях *а* – конверсия реакции составила 30%. Для этой реакции характерно образование только продукта сдвига двойной связи и обращения конфигурации в положении С(8) **101**. Реакция алантолактона с 8-бромкофеином **24** в условиях *ж* проходит с конверсией 96%, выход соединения **101** после колоночной хроматографии составил 46% (схема 72).

Схема 72



Реагенты и условия: а) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 120°C, 20 ч; ж) Pd(OAc)<sub>2</sub>, (*o*-Tol)<sub>3</sub>P, ТВАВ, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 140°C, 40 ч.

Как видно, для алантолактона **12** характерна селективность образования эндоциклического лактона **101** в реакции с 8-бромкофеином **24**. Значительное влияние структуры метиленлактона эудесманового типа на выход и соотношение продуктов реакции было отмечено в работе [59]. Было выявлено, что в реакции Хека арилгалогенидов с алантолактоном **12** или аллоалантолактоном, особенностью структуры которых является отсутствие протона при атоме С-5 ( $\alpha$ -Н атома), в качестве основных продуктов образуются соединения эндоциклического строения. Результат реакции

лактона **12** с 8-бромкофеином **24** находится в согласии с этими данными. Вероятно также, что образование эндоциклического продукта **101** в случае алантолактона является предпочтительным вследствие возникающего в молекуле эндоциклического продукта **101** сопряжения  $C^5=C^6-C^7=C^{11}-C^{12}=O$ .

## 2.6. Синтез фуропиримидиновых производных изоалантолактона

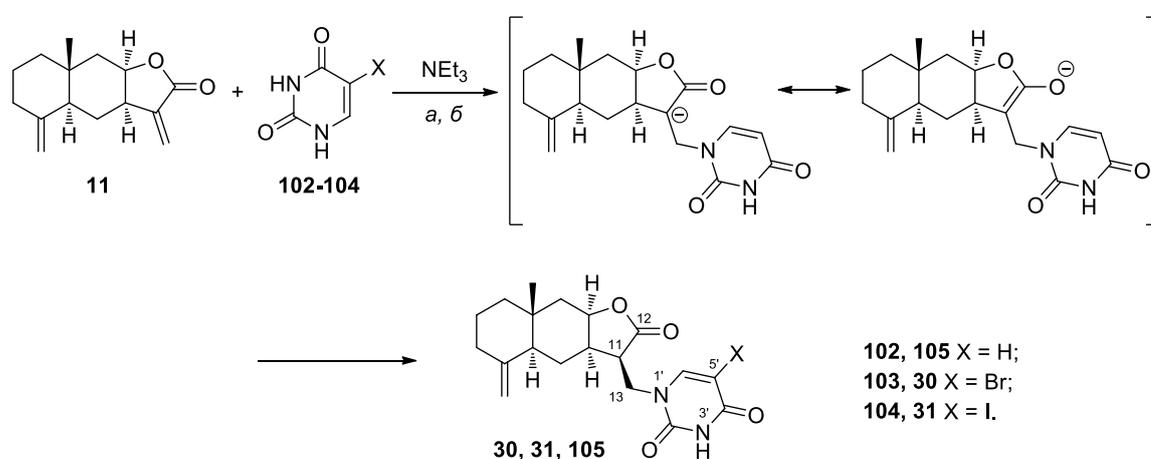
Фуро[2,3-*d*]пиримидины обладают различными видами биологической активности, включая противоопухолевые [141] и противовирусные [142-144] свойства. Эти соединения представляют интерес для медицинской химии, поскольку являются селективными ингибиторами Chk-1 [145], GSK-3 $\beta$  [146], RTK (с-Met) [147], ASK-1 [148] и RIP1 [149] киназ. В ряду противовирусных агентов этого типа выделяются бициклические аналоги нуклеозидов и производные фуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-онов, содержащие фрагмент 4',5'-дидегидро-*L*-аскорбиновой кислоты при атоме N(3) [142-144]. В связи с этими данными представляет интерес получение и исследование фуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-онов, содержащих при атоме N(3) фрагменты разнообразных природных биологически активных соединений, в частности, сесквитерпеновых лактонов. Производные изоалантолактона, содержащие фуро[2,3-*d*]пиримидиновый заместитель ранее не были синтезированы. При этом интерес представляет получение (фуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил)эудесманолидов, содержащих различные заместители в положении C(6) фуропиримидинового фрагмента, поскольку известно, что заместители в  $\alpha$ -положении фуранового цикла оказывают существенное влияние на противоопухолевую и противовирусную активность соединений с фуро[2,3-*d*]пиримидиновым остовом [148, 149].

### 2.6.1. Получение пиримидиновых производных изоалантолактона по реакции Михаэля

Реакция аза-Михаэля изоалантолактона **11** с урацилом **102** в водном спирте при комнатной температуре протекала региоселективно с образованием продукта присоединения по экзоциклической двойной связи лактонного цикла – 11*R*-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-илметил)эудесма-4(15)-ен-8 $\beta$ ,12-олида **105** (выход 85%) (схема 73) [150]. Регио- и стереселективностью характеризуется также взаимодействие метиленлактона **11** с 5-бром- или 5-иодурацилами **103** и **104**; для достижения полной конверсии исходного соединения потребовалось дополнительное нагревание реакционной смеси до 60°C. 11*R*-[5-бром(иод)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-илметил]эудесма-4(15)-ен-8 $\beta$ ,12-олиды **30**, **31** выделяли с выходом 75 и 83% соответственно.

Вследствие хиральности исходной молекулы лактона  $sp^3$  гибридизованный атом C(11) также становится хиральным и приобретает (*R*)-конфигурацию. Стереоконфигурация нового асимметрического центра установлена на основании спектров NOE-корреляций по наличию NOE-эффекта между протонами H(5)-H(7), H(7)-H(11) и H(8)-H(11), а также на наличие данных РСА соединения **105**. Аналогичные результаты были получены при изучении реакции Михаэля изоалантолактона с различными аминами [18], алкалоидами [19], а также производного увалина (метиленлактона эвдесмеанового типа) [20] и дегидрокостус лактона [151] с пиримидинами.

Схема 73



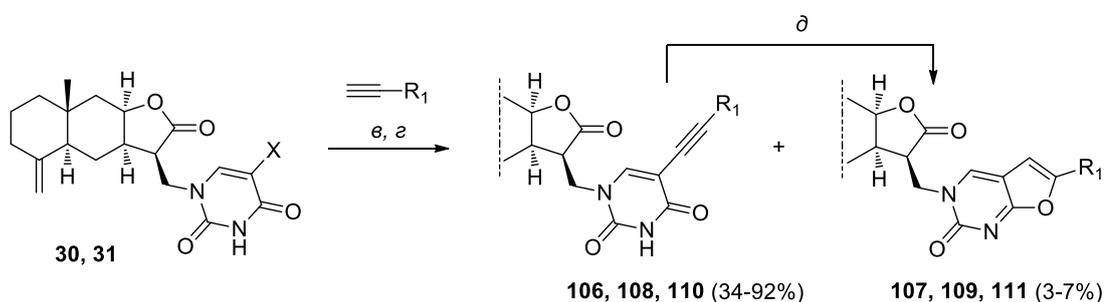
Реагенты и условия: а) H<sub>2</sub>O/EtOH, 20°C, 48ч; б) 1. H<sub>2</sub>O/EtOH, 20°C, 24ч, 2. H<sub>2</sub>O/EtOH, 60°C, 3ч

### 2.6.2. Синтез 11*R*-(5-этинилпиримидинилметил)эвдесманоида и 13-{6-аминометилфуро[2,3-*d*]пиримидин-3-ил}эвдесманолидов

В настоящее время в качестве эффективного метода получения фуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-онов активно изучаются реакции циклизации 5-алкинилпиримидинов [152-154]. Реакции протекают в мягких условиях в присутствии солей серебра [155], цинка [156], меди [143] и палладия [154, 157]. Для синтеза {фуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолидов нами исследовались реакции циклизации [5-(алкинил)-2,4-диоксотетрагидро-пиримидин-1-ил]эвдесманолидов, полученных по реакции кросс-сочетания 11*R*-(5-иод-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесманоида **31** с терминальными алкинами. Установлено, что соединение **31** обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания с фенилацетиленом и 2-этинилпиридином. Реакцию проводили при комнатной температуре в присутствии Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 моль. %), CuI (20 моль. %) и Et<sub>3</sub>N (2 экв.) в ДМФА. Выход 5-алкинипиримидинов **106** или **108**

составил 84 и 70% соответственно (схема 74). Дополнительно выделяли продукты циклизации – 3,6-дизамещенные фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **107**, **109** (выход 9 и 3%). При обработке соединений **106**, **108** действием AgNO<sub>3</sub> (10 мол%) в ацетоне получали соответствующие фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **107**, **109**, содержащие фенильный или пиридиновый заместитель в α-положении фуранового цикла (выход 81 и 100% соответственно). Выходы продуктов реакций **31** с пропаргиловым спиртом представлены в таблице 12. Низкий выход пропаргилового производного **110** связан с низкой конверсией исходного иодида **31**, а также с побочным процессом, в результате которого образуется продукт дегалогенирования **105** с выходом 12%.

Схема 74



$\text{R}_1 = \text{Ph}$  (**106**, **107**), 3-*Py* (**108**, **109**), CH<sub>2</sub>OH (**110**, **111**).

*Реагенты и условия:* в) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 20°C, 5-12ч; з) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 60°C, 18ч; д) AgNO<sub>3</sub> (10 мол %), ацетон, 20°C, 24-48ч

**Таблица 12.** Реакция Сонагаширы соединения **31** с терминальными ацетиленами в условиях в

№	Ацетилен	Продукт (выход, %)	
1	Фенилацетилен	<b>106</b> (84)	<b>107</b> (7)
2	2-Этинилпиридин	<b>108</b> (70)	<b>109</b> (3)
3	Пропаргиловый спирт	<b>110</b> (34)	<b>111</b> (6)

Взаимодействие иодида **31** с метилпропиолатом в описанных условиях приводило к образованию продуктов нуклеофильного присоединения **112a,b** (конверсия 60%, выход 54 и 30% соответственно) (схема 75). В работах [158, 159] описана реакция Михаэля урацильных нуклеозидов с метиловым эфиром пропионовой кислоты в присутствии Et<sub>3</sub>N, DABCO и DMAP.

Соединение **113** (выход 78%) получено в качестве единственного продукта при проведении реакции кросс-сочетания в присутствии большого избытка метилпропиолата

и нагревании до 60°C. Характерно, что в этих условиях образования продуктов циклизации (фууро[2,3-*d*]пиримидинов) не наблюдалось.

Кросс-сочетание иодида **31** с триметилсилилацетиленом протекало с образованием соединения **114** (выход 92%). Взаимодействие бромида **30** с триметилсилилацетиленом проходило только при нагревании до 60°C; после колоночной хроматографии выделяли соединение **114** (выход 85%) (схема 76). При действии на **114** тетрабутиламмоний фторида в ТГФ или фтористого аммония в присутствии тетрабутиламмоний бромида в метаноле получали 11*R*-(5-этинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-илметил)эудесма-4(15)-ен-8β,12-олид **115** (выход 70-93%). Легкость образования и выделения **115** обеспечили целесообразность проведения дальнейших трансформаций этого соединения.

Схема 75

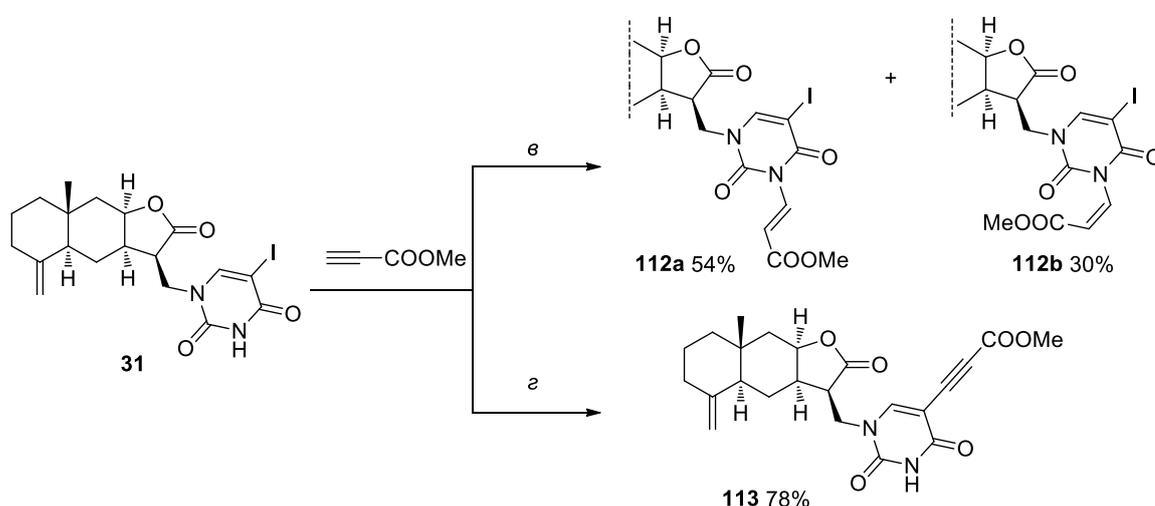
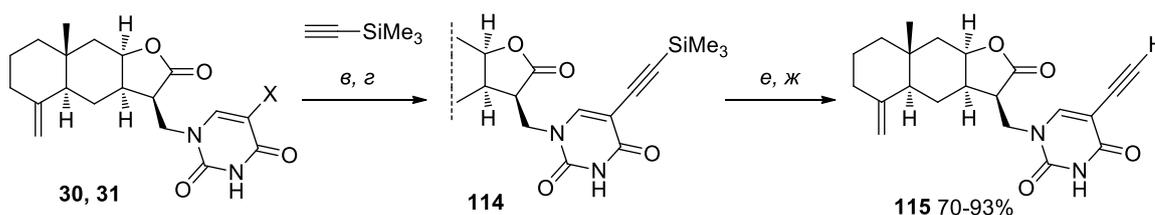


Схема 76

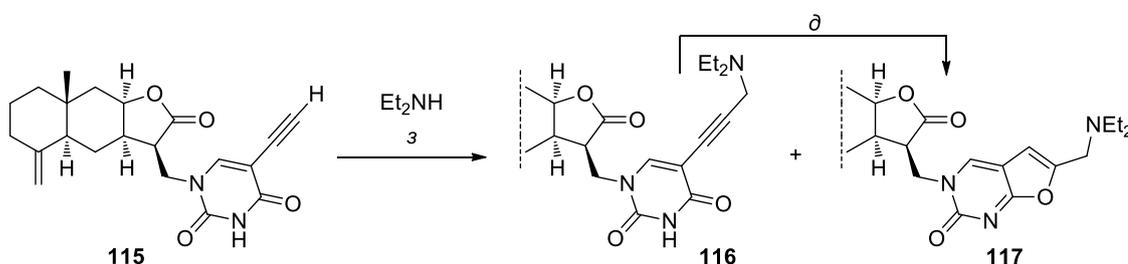


*Реагенты и условия:* *в*) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 20°C, 5-12ч; *з*) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, ДМФА, 60°C, 18ч; *е*) TBAF (1.3 экв.), ТГФ, 20°C, 2ч; *ж*) NH<sub>4</sub>F (3 экв.), ТВАВ (1 экв.), MeOH, Ar, 20°C, 24h

Нами исследована возможность получения {фууро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эудесманолидов, содержащих метиламинозаместители в положении С(6) бициклического фрагмента. Ключевые соединения - [5-(*R*-амино)пропинил]-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил}эудесма-4(15)-ен-8β,12-олиды получали с помощью

катализируемой соединениями меди реакции Манниха терминального алкина **115** со вторичными аминами и формальдегидом. Эта реакция позволяет с хорошими выходами синтезировать пропаргиламино-производные различных полифункциональных соединений [160-162]. Мы показали, что при взаимодействии терминального алкина **115** с диэтиламином и формальдегидом в диоксане в присутствии каталитических количеств CuI образуется 5-[(3-диэтиламино)пропинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил]эудесманолит **116** (73%) (схема 77). Увеличение температуры реакции до 95°C приводит к смеси соединения **116** и продукта циклизации **117** (соотношение 1:2, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ). Индивидуальное соединение **117** (выход 82%) получали при циклизации **116** под действием нитрата серебра в ацетоне.

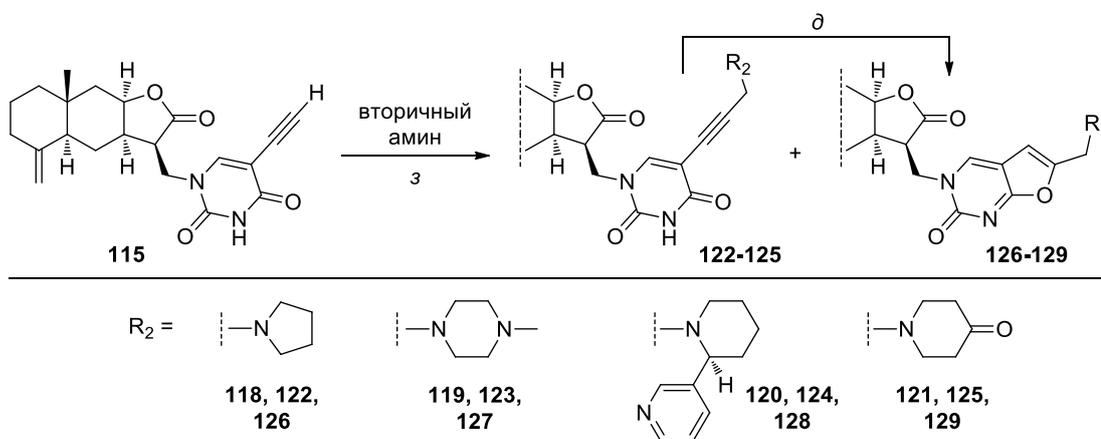
Схема 77



Реагенты и условия: з) CuI (5 мол %), параформ, диоксан, 60°C 5ч

Реакция Манниха алкина **115** с циклическими вторичными аминами – пирролидином, N-метилпиперазином, анабазином или пиперидин-4-оном и формальдегидом протекала с образованием целевых соединений **122-125** (схема 78, табл. 13), которые при действии на них  $\text{AgNO}_3$  (10 моль %) в ацетоне гладко циклизовались в соответствующие фуру[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **126-129**.

Схема 78



Реагенты и условия: д)  $\text{AgNO}_3$  (10 мол %), ацетон, 20°C, 24-48ч; з) CuI (5 мол %), параформ, диоксан, 60°C, 5-10ч

**Таблица 13.** Cu-катализируемая реакция Манниха ацетилена **115** со вторичными аминами и формальдегидом и Ag-катализируемая реакция циклизации пропаргиламинов **122-125**

№	Вторичный амин	Реакция Манниха		Реакция циклизации
		Время	Продукт (выход, %)	Продукт (выход, %)
1	Пирролидин <b>118</b>	5ч	<b>122</b> (78)	<b>126</b> (82)
2	<i>N</i> -Метилпиперазин <b>119</b>	5ч	<b>123</b> (84)	<b>127</b> (95)
3	(-)-( <i>S</i> )-Анабазин <b>120</b>	5ч	<b>124</b> (70)	<b>128</b> (75)
4	4-Пиперидон <b>121</b>	10ч	<b>125</b> (75)	<b>129</b> (85)

Таким образом, Pd-катализируемой реакцией кросс-сочетания доступных производных изоалантолактона – 11*R*-[5-бром(иод)урацил-1-ил]эудесма-4(15)-ен-8β,12-олидов – с терминальными алкинами синтезированы 11*R*-[(5-этинил)урацил-1-ил]эудесманолиды, для которых предложены условия циклизации в соответствующие 13{2-оксофура[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эудесманолиды действием нитрата серебра в ацетоне. Для получения 6-метиламинозамещённых производных фура[2,3-*d*]пиримидинов предложена оригинальная методика, включающая Cu-катализируемую реакцию Манниха 11*R*-[(5-этинил)урацил-1-ил]эудесманолида с циклическими вторичными аминами – пирролидином, *N*-метилпиперазином, анабазинном или пиперидин-4-оном – и последующую Ag-катализируемую эффективную циклизацию.

## 2.7. Определение строения полученных соединений

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, а также данными масс-спектрометрии и ИК, УФ, ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N (соединение **62**) и <sup>19</sup>F (соединения **42**, **44**) спектроскопии. Пространственное строение соединений **58**, **74**, **105** и **124** установлено на основе данных РСА (рис. 7-9).

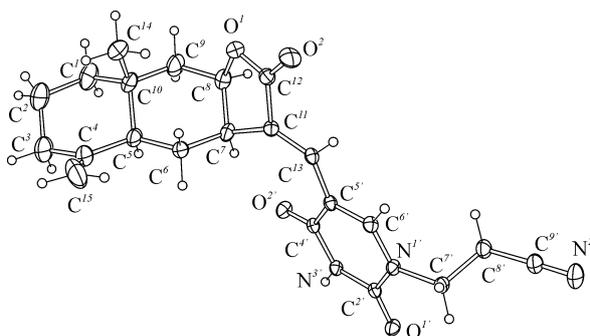
(*E*)-Конфигурация двойной связи C(11,13) лактонов *E*-изомеров **32**, **35**, **38**, **39**, **41**, **47**, **51**, **53**, **57**, **58**, **62**, **65**, **73**, **79**, **81**, **85**, **89**, **92**, **94**, **96**, **97**, **99** и продуктов бис-сочетания **40**, **49**, **55**, **60** следует из наличия в спектре ЯМР <sup>13</sup>C (режим монорезонанса) углерод-протоном *cis*-KCCB между олефиновым протоном и карбонильным углеродом лактона (<sup>3</sup>*J* = 6.5-7.3 Гц); соответствующая <sup>3</sup>*J*-*транс*-константа для (*Z*)-изомеров **48**, **54**, **59**, **63**, **67** составляет 13.1-13.5 Гц (Приложение 1 и 2). Сигнал протона H(13) (*E*)-изомерных продуктов расположен в слабом поле в области 7.05-7.38 м.д.; для (*Z*)-изомеров область δ составляет 6.98-7.05 м.д. Характерной особенностью спектров ЯМР <sup>1</sup>H (*E*)-изомеров **32**, **35**, **38**, **39**, **41**, **47**, **51**, **53**, **57**, **58**, **62**, **65**, **73**, **79**, **81**, **85**, **89**, **92**, **94**, **96**, **97**, **99** является слабopольный сдвиг протона H(7) (δ = 3.35-4.06 м.д.) по сравнению с расположением

соответствующего протона в спектре изоалантолактона **63** или в спектре (*Z*)-изомеров **48, 54, 59, 63, 67** ( $\delta = 2.88-3.03$  м.д.).

Существование пиримидиновых производных изоалантолактона **47-50, 53-65, 67** в амидной форме подтверждается данными спектров ИК и ЯМР  $^{15}\text{N}$ . Так, в ИК спектрах соединений **47-50, 53-57, 60, 61, 65** и **58-59, 62-64, 67** присутствуют интенсивные полосы поглощения при 1705 и 1649  $\text{см}^{-1}$ , что соответствует валентным колебаниям связей  $\text{C}(2')=\text{O}(1')$  и  $\text{C}(4')=\text{O}(2')$ . В спектрах ЯМР  $^{15}\text{N}$  соединений **62** сигнал атома  $\text{N}(1')$  проявляется в виде синглета при -240.26 – -245.24. м.д., сигнал атома  $\text{N}(3')$  имеет вид дублета [ $\delta$ -225.77 – -225.04 м.д.,  $J(\text{N},\text{H}) = 91$  Гц].

При записи в различных условиях УФ спектра (*E*)-13-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8 $\beta$ ,12-олида **62** наблюдаются следующие изменения. УФ спектр спиртового раствора содержит интенсивные максимумы поглощения при 266 и 318 нм. Подкисление раствора не вызывает существенных изменений в спектре; при подщелачивании спиртового раствора наблюдается появление интенсивной полосы 222 нм и bathochromный сдвиг указанных максимумов поглощения до 269 и 330 нм, что, вероятно, обусловлено увеличением длины сопряжения за счет енолизации карбонильной группы в положении  $\text{C}(4')$ .

Строение (*E*)-экзоциклических производных изоалантолактона подтверждено данными РСА на примере соединения **58**. Анализ геометрии и внутримолекулярных взаимодействий проводили с помощью программы PLATON [163, 164]. Две независимые молекулы в кристалле соединения **58** образуют димеры посредством водородных связей  $\text{N}-\text{H}\dots\text{O}$ . Геометрия кристаллографически независимых молекул различается торсионным углом  $\text{C}(11)-\text{C}(13)-\text{C}(5')-\text{C}(4')$  между пиримидиновым циклом и двойной связью  $\text{C}(11)=\text{C}(13)$  равным 15.0(3) для одной и -19.0(3) $^\circ$  для второй молекулы, а также геометрией фрагмента  $\text{N}(1')-\text{C}(7')-\text{C}(8')-\text{C}(9')-\text{N}(2')$ : длина связи  $\text{N}(1')-\text{C}(7')$  равна 1.460(2) и 1.474(2) Å, торсионный угол  $\text{N}(1')-\text{C}(7')-\text{C}(8')-\text{C}(9')$  – 176.3(2) и -72.2(2) $^\circ$  для двух независимых молекул. *транс*-Сочлененные шестичленные циклы декалинового фрагмента находятся в конформации *кресла*, лактонный цикл имеет конформацию искаженного конверта с отклонением атома  $\text{C}(7)$  из плоскости атомов  $\text{C}(11)\text{C}(12)\text{O}(1)\text{C}(8)$  (фрагмент плоский в пределах  $\pm 0.037(2)$  и  $\pm 0.040(2)$  Å) на 0.570(2) и 0.542(2) Å, угол складчатости 35 и 34 $^\circ$ . В Кембриджской базе структурных данных [165, 166] имеется всего 5 лактонов эудесманового типа с аналогичной конформацией и конфигурацией асимметрических центров трициклического фрагмента [55, 167-170].



**Рис 7.** Пространственная структура молекулы соединения **58** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Параметры водородных связей N(3')-H...O(1'A) и N(3'A)-H...O(1'): расстояния H...O 2.00 и 2.07, N...O 2.859(2) и 2.923(2) Å, угол N-H...O 172 и 170°. Водородносвязанные димеры в свою очередь связаны в стопки вдоль оси *a* взаимодействиями  $\pi$ -систем пиримидиндионовых фрагментов соседних молекул между собой, а также с кетогруппой лактонного цикла. Параметры взаимодействия  $\pi(N(1')\div C(6'))\dots\pi(N(1'A)\div C(6'A))$  – расстояние между центрами пиримидиновых циклов Cg...Cg 3.9190(9) Å, от центра цикла до плоскости соседнего 3.1769(7) Å, межплоскостной угол 2.98(7)°, взаимодействий C(4')=O(2')... $\pi(N(1'A)\div C(6'A))$  и C(4'A)=O(2'A)... $\pi(N(1')\div C(6'))$  – расстояния O...Cg 3.117(1) и 3.373(2) Å, углы C=O...Cg 88.2(1) и 81.9(1)°, взаимодействий C(12)=O(2)... $\pi(N(1')\div C(6'))$  и C(12A)=O(2A)... $\pi(N(1'A)\div C(6'A))$  – расстояния O...Cg 3.091(2) и 3.027(2) Å, углы C=O...Cg 94.8(1) и 119.0(1)°. Стопки упакованы в слои с помощью слабых водородных связей C(6')-H...O(2A) и C(6'A)-H...O(2) с параметрами: расстояния H...O 2.18 и 2.25, C...O 3.079(2) и 3.141(2), углы C-H...O 163 и 161°, а также взаимодействие водорода при атоме C(8A) со связью C(9') $\equiv$ N(2') с расстоянием H(8A)...N(2') 2.62 Å, H(8A)...C(9') 2.83 Å. Можно отметить слабые межслоевые контакты H(8A)...N(2') 2.70 Å. Суммы Ван-дер-ваальсовых радиусов [171] H...O 2.68, N...O 3.22, C...O 3.35, C...C 3.54, N...C 3.41, N...N 3.28, C...H 2.87, N...H 2.74.

Особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **33, 36, 42, 50, 56, 61, 64, 74, 80, 82, 86, 90, 93, 95, 98, 100, 101** является наличие сигналов протонов метиленовой группы при атоме C(13) [например, для **33**  $\delta = 3.50$  д и 3.56 д (2H, H(13),  $J = 15.0$  Гц)] и значительное увеличение разницы химических сдвигов протонов H(9) ( $\Delta\delta = 1.2$  м.д.). Сильнопольный протон H(9) [ $\delta = 1.07$  м.д. для **33**] имеет аксиально-аксиальную константу с протоном H(8) ( $J = 11.8$  Гц) (Приложение 3). 8-(S)-Конфигурация соединений **33, 36, 42, 50, 56, 61, 64, 74, 80, 82, 86, 90, 93, 95, 98, 100, 101** подтверждается данными экспериментов NOESY соединений **33, 63, 74**, в котором наблюдается кросс-пик между сигналами протонов метильной группы 14-CH<sub>3</sub> и H(8) (Приложение 4).

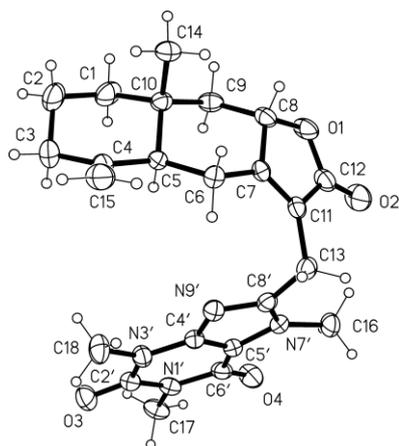
Пространственная структура для эндоциклических производных подтверждена данными РСА для соединения **74**. Длины связи в молекуле **74** совпадают со среднестатистическими значениями [172, 165]. *транс*-Сочлененные шестичленные кольца декалинового фрагмента находятся в конформации *кресло*. Лактонный цикл лежит в плоскости в пределах  $\pm 0.012(2)$  Å с отклонением атомов O(2) и C(13) из плоскости цикла равным  $0.018(2)$  и  $0.086(2)$  Å. Положение бициклического пуринового фрагмента определяется торсионными углами C(12)-C(11)-C(13)-C(8')  $-89.3(2)^\circ$  и C(11)-C(13)-C(8')-N(9')  $-79.1(2)^\circ$ . Существуют внутримолекулярные водородные связи C(16)-H(16A)...O(2) (табл. 14) между карбоксильной группой лактонного цикла и метильным заместителем пуринового цикла. Бициклический пуриновый фрагмент находится в плоскости в  $\pm 0.035(2)$  Å со следующими отклонениями атомов: O(3) –  $0.035(2)$ , O(4) –  $-0.083(1)$ , C(13) –  $-0.112(2)$ , C(16) –  $0.070(2)$ , C(17) –  $-0.073(2)$  и C(18) –  $0.050(2)$  Å. Существуют три внутримолекулярных водородных связи в пуриновом фрагменте (табл. 14), которые определяют ориентацию метильных групп ксантина. В Кембриджской базе структурных данных [165] имеется всего 3 лактона эудесманового типа с аналогичной конформацией и конфигурацией асимметрических центров трициклического фрагмента [55, 173, 174]. Два схожих лактона – (4*aS*,8*aR*,9*aS*)-8*a*-метил-5-метилен-3-(2-(метилтио)бензил)-4*a*,5,6,7,8,8*a*,9,9*a*-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(4*H*)-он [55] и эудесма-4(15),7(11)-диен-8*a*,12-олид [173] – также имеют схожие с учетом экспериментальной погрешности длины связи трициклического фрагмента.

В кристаллической структуре соединения **74** образуются C-H...O водородные связи C-H... $\pi$ -взаимодействия, представленные в таблице 14.

**Таблица 14.** Параметры внутри- и межмолекулярных водородных связей и C-H... $\pi$ -взаимодействий в кристаллах соединения **74**

H/C-H... $\pi$ - взаимодействия	H...A/ H...Cg* (Å)	D...A/ Dpln* (Å)	D-H...A/ C-H...Cg* (°)
C(16)-H(16A)...O(2) <sub>внутри</sub>	2.46	3.357(3)	156
C(16)-H(16B)...O(4) <sub>внутри</sub>	2.48	3.130(3)	125
C(17)-H(17B)...O(4) <sub>внутри</sub>	2.26	2.710(3)	108
C(18)-H(18C)...N(9') <sub>внутри</sub>	2.52	2.913(2)	105
C(16)-H(16C)...O(3) <sub>меж</sub>	2.57	3.488(2)	160
C(17)-H(17A)...O(1) <sub>меж</sub>	2.51	3.360(3)	148
C(2)-H(2A)... $\pi$ <sub>лактон</sub>	2.88	2.78	147
C(15)-N(15B)... $\pi$ <sub>имидазол</sub>	2.73	2.72	134
C(17)-N(17B)... $\pi$ <sub>имидазол</sub>	2.93	2.70	154

\* Параметры C-H... $\pi$ -взаимодействий: расстояние от H к центру кольца - H...Cg, от H к плоскости кольца Dpln и угол C-H...Cg



**Рис 8.** Пространственная структура молекулы соединения **74** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

Особенностью строения продуктов бис-сочетания **40**, **49**, **55**, **60** и C(15)-замещенных производных эудесманолидов **69**, **71**, **72** является наличие сигнала синглетной формы протона H(15) в области 5.51-5.95 м.д. (*E*)-конфигурация двойной связи подтверждается данными NOESY эксперимента соединения **40** и **69**, для которых наблюдаются кросс-пики между сигналами протонов H(15)-H(5), H(15)-H(6A), H(15)-H(6B), H(15)-H(6'') (Приложение 5).

Стереоконфигурация 11*R*-замещенных производных изоалантолактона **30**, **31**, **88**, **105-117**, **122-130** однозначно установлена на основании спектров NOE-корреляций по наличию NOE-эффекта между протонами H(5)-H(7), H(7)-H(11) и H(8)-H(11) (Приложение б), а также на наличие данных РСА соединения **105** (рис. 9). Для 11*R*-замещенных производных изоалантолактона характерно наличие сигналов метиленовой группы при атоме C(13) [например, для **105**  $\delta = 3.67$  д.д (1H, H(13),  $J = 14.0$ ,  $J = 8.3$  Гц) и 4.27 д.д (1H, H(13),  $J = 14.0$ ,  $J = 4.2$  Гц)] со значительным увеличением разницы химических сдвигов протонов H(13) ( $\Delta\delta = 0.2$ -0.6 м.д.). Разница химических сдвигов протонов H(13) [ $\delta = 3.61$  д.д (1H, H(13),  $J = 9.4$ ,  $J = 4.0$  Гц) и 3.69 д.д (1H, H(13),  $J = 9.4$ ,  $J = 6.3$  Гц)] для 11*S*-13-метоксиизоалантолактона **S-70** составляет  $\Delta\delta \sim 0.1$  м.д. Данные спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  подтверждают наличие фрагмента 11*R*-эудесма-4(15)-ен-8 $\beta$ ,12-олида (11,13-дигидроизоалантолактона) в пиридиновых **30**, **31**, **105**, **122-125** и фуropyримидиновых производных изоалантолактона **126-129**. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  наблюдаются сигналы протонов экзометиленовой группы при  $\delta$  4.40-4.50 и 4.72-4.80 м. д. в виде дублетов с константой 0.8-1.2 Гц, сигнал протонов метильной группы при атоме C(10) в виде синглета при  $\delta$  0.76-0.82 м. д. и характерный слабополюсный сигнал протона при атоме C(8) ( $\delta$  4.47-4.57 м. д.) в виде дублета дублетов дублетов (KCCB 4.9-6.0; 3.0-4.6 и 1.2-2.0 Гц). *Цис*-сочленение лактонного и декагидронафталинового циклов подтверждается значением

КССВ ( $J(7,8)$  4.9-6.0 Гц). Протон при атоме С(7) имеет характерное взаимодействие с протоном при атоме С(11) ( $J(7,11)$  5.3-6.4 Гц).

Присутствие алкильного заместителя в структуре соединений **122-125** подтверждается данными ИК спектров [интенсивные полосы валентных колебаний при  $2186\text{ см}^{-1}$  для соединения **114** с триметилсилил-этинильным заместителем;  $2114\text{ см}^{-1}$  для соединения **115** с концевым ацетиленовым заместителем;  $2220\text{--}2237\text{ см}^{-1}$  для соединений **108**, **110** и **122-125**, ацетиленовый линкер в которых соединяет пиримидиндионовый и алкильный, фенильный или пиридиновый заместители] [175].

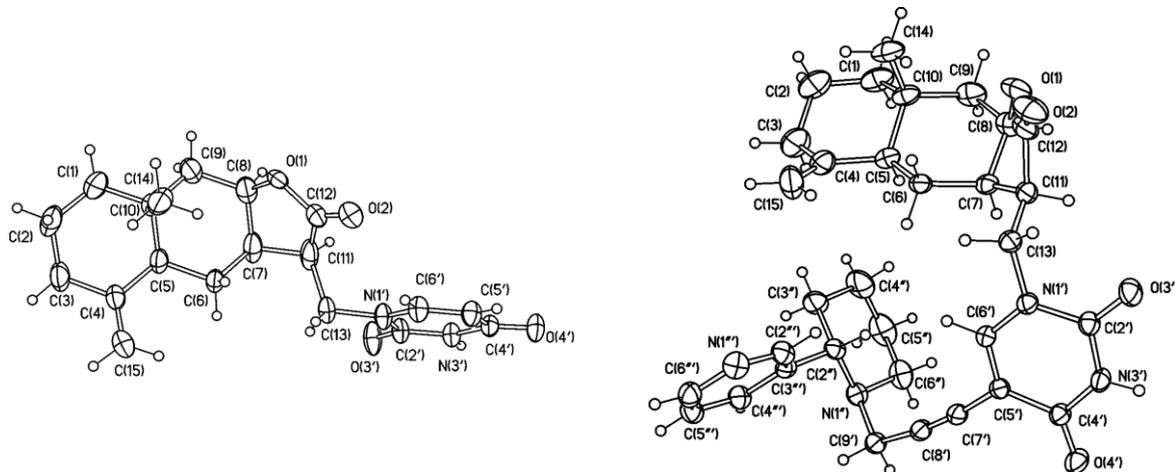
Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **126-129** содержат синглетные сигналы протонов фуоро[2,3-d]пиримидинового заместителя в области [ $\delta$  (H(4')) 8.18 – 8.47 и  $\delta$  (H(5')) 6.18 – 7.22 м. д.] [ср 153, 154].

Характерной особенностью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **124**, содержащего пропаргилаанабазиновый заместитель в положении С(5) пиперидиндионового фрагмента, является уширение сигналов протонов пиридинового цикла, в особенности протонов H(2'') и H(6'') и сигналов атомов углерода пиридинового цикла С(2''), С(3''), С(5'') и С(6''), что может быть следствием инверсии атома азота пиперидинового цикла. При записи спектров соединения **124** при температуре  $-46^\circ\text{C}$  ( $227^\circ\text{K}$ ) указанное уширение сигналов исчезает и соответственно увеличивается интенсивность сигнала.

Строение соединений **105** и **124** однозначно установлено из данных РСА. Пространственное строение соединений **105** и **124** показано на рис. 9. В обеих структурах *транс*-сочлененные шестичленные циклы декалинового фрагмента находятся в конформации кресло, лактонный цикл имеет конформацию искаженного конверта с отклонением атома С(7) из плоскости атомов С(11)-С(12)-О(1)-С(8) [фрагмент плоский в пределах  $\pm 0.010(6)$  и  $\pm 0.013(3)$  Å] на  $0.592(6)$  и  $0.657(3)$  Å, угол складчатости  $36$  и  $42^\circ$ . В Кембриджской базе структурных данных [165] имеется всего три лактона эудесманового типа с такой же конформацией и конфигурацией асимметрических центров трициклического фрагмента [176, 177]. Положение пиримидинового цикла в молекулах соединений **105** и **124** определяется торсионными углами С(12)-С(11)-С(13)-N(1')  $-79.7(3)$  и  $-165.0(2)^\circ$  и С(11)-С(13)-N(1')-С(6')  $86.8(3)$  и  $-91.6(2)^\circ$  для **105** и **124** соответственно. В молекулах соединений **105** и **124** наблюдаются сокращенные по Роланду [171] контакты Н...О: С(13)-Н...О(3')  $2.38$  и  $2.48$  Å, С(14)-Н...О(1)  $2.56$  и  $2.51$  Å в соединениях **105** и **124** соответственно, а также С(6')-Н...О(2)  $2.46$  Å в **105** и С(13)-Н...О(2)  $2.57$  Å в **124**. Значение длины связи С(7') $\equiv$ С(8')  $1.189(2)$  Å в молекуле соединения **124** не отличается от табличного [172], валентные углы при sp-гибридизованных атомах С(7') и С(8') равны

174.1(2) и 174.0(2)° соответственно. Заметим, что отклонение фрагмента C-C≡C-C от линейности отмечается и в других случаях; в 3-фениленбензоциклине, например, один из валентных углов C≡C-C равен 170.4° [165]. Пиперидиновый цикл с sp<sup>3</sup>-гибридизованным атомом азота в соединении **124** находится в конформации ванна, его ориентация определяется торсионными углами C(7')-C(8')-C(9')-N(1'') и C(8')-C(9')-N(1'')-C(2'') равными 21.2(2) и -57.8(2)°, плоскость пиридинового цикла находится под углом 51.4(2)° к связи C(2'')-N(1'') пиперидинового цикла.

Молекулы соединения **105** образуют в кристалле бесконечные цепочки вдоль оси b посредством межмолекулярной водородной связи N(3')-H...O(4') с расстояниями N-H 0.98(3) Å и H...O 1.89(3) Å, и углом N-H...O 165(2)°. Цепочки, в свою очередь, уложены в слои, параллельные плоскости (a, b) с укороченными контактами C(9)-H...O(4') 2.66 Å, C(11)-H...O(2) 2.52 Å и C(8)-H...C(5') 2.76 Å. Межслоевые укороченные контакты отсутствуют. В кристаллах соединения **124** также наблюдаются водородносвязанные цепочки вдоль b, параметры связи N(3')-H...N(1'''): расстояния N-H 0.85(2) Å и H...N 2.01(2) Å, и угол N-H...N 167(2)°. В трехмерной структуре кристалла между водородносвязанными цепочками выделяются укороченные контакты C(4'')-H...O(2) 2.44 Å и C(5''')-H...O(3') 2.71 Å.



**Рис 9.** Пространственная структура соединений **105** и **124** по данным РСА в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

## 2.8. Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений

Синтез обширной группы производных метиленлактонов, содержащих разнообразные гетероциклические заместители в лактонном цикле, обусловил наш интерес в изучении некоторых аспектов биологической активности соединений и получении данных по взаимосвязи структура-активность.

### 2.8.1. Цитотоксичность некоторых гетероциклических производных изоалантолактона

Цитотоксические свойства синтезированных гетероциклических производных изоалантолактона в отношении клеточных культур СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека), U-937 (клетки моноцитной лейкемии-лимфомы человека) и МТ-4 (клетки Т-клеточной лейкемии человека) исследовались на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ. Цитотоксичность исследуемых соединений установлена путём определения концентрации, ингибирующей жизнеспособность опухолевых клеток на 50% (GI<sub>50</sub>). Для определения GI<sub>50</sub> использован стандартный МТТ-тест [178]. Данные по цитотоксической активности приведены в таблице 15.

В ряду пиридиновых и пиримидиновых производных изоалантолактона (табл. 15, №3-7) наблюдается низкая цитотоксическая активность, однако следует отметить селективное действие по отношению к клеткам МТ-4 соединений (*E*)-13-(4-пиридин)изоалантолактона **32**, а также (*E*)-13-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов **53**, **62**, **65**, (*E*)-13-,(*E*)-15-бис-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидро-пиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов **49**, **60** и 13-нор-11-(1*R*,3*R*-2,4-диоксотетрагидро-пиримидин-5-илметил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8α,12-олидов **59**, **61**, **64**.

В ряду ксантиновых производных (*E*)-13-(пуриин-8-ил)эудесманолиды проявили большую активность по сравнению с 13-(пуриин-8-илметил)эудесманолидами. Отмечена селективность бутилпиримидиновых производных (*E*)-13-(пуриин-8-ил)эудесманолидов **81**, **89** и 13-(пуриин-8-илметил)эудесманолидов **82**, **90** по отношению к клеткам СЕМ-13. (*E*)-13-(кофеин-8-ил)изоалантолактон **73** и 13-(кофеин-8-илметил)изоалантолактон **74** показали селективное действие на клетки МТ-4. 4,15-Эпокси-(*E*)-13-(кофеин-8-ил)-производные **92**, **94-97** проявили высокую активность на клетках СЕМ-13. Соединения 94-96 – активны на всех трех типах исследуемых линий клеток.

11*R*-(5-*R*-Этинилпиримидин-1-илметил)эудесманолиды и 11*R*-(6-(*R*)-фуropипиримидин)эудесманолиды проявили селективное действие по отношению к клеткам U-937 (**108**, **113**, **115**, **122** и **109**, **130**, **126**, **128**). Интересные результаты показало соединение **113** и его фуropипиримидиновый аналог **130**, которые в концентрациях 10 μМ подавляли рост клеток всех исследуемых линий. Фуropипиримидиновые производные эудесманолидов оказались активнее пропаргиламин-производных, так циклизированные производные **117**, **126**, **128** активнее пропаргильных **116**, **122-124** на клетках МТ-4 и U-937.

Таким образом, гетероциклические производные изоалантолактона содержащие экзоциклическую C(11,13)-двойную связь проявили большую активность по сравнению с эндоциклическими производными. Пиридиновые, пиримидиновые и ксантиновые производные изоалантолактона как и сам изоалантолактон ингибируют рост клеток линии

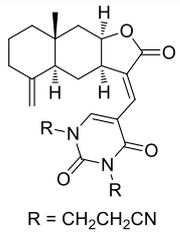
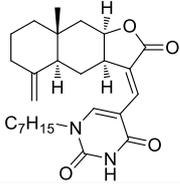
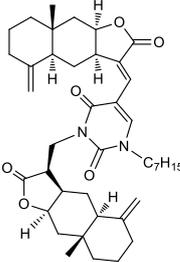
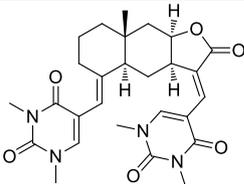
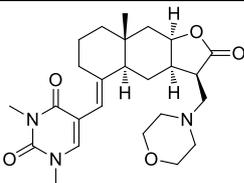
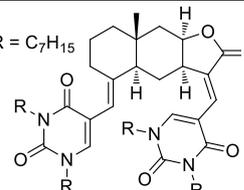
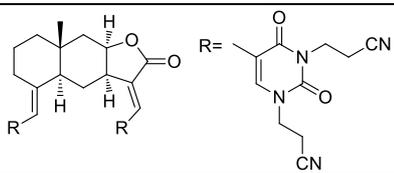
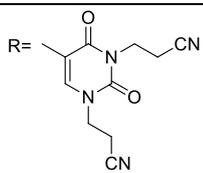
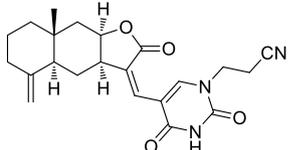
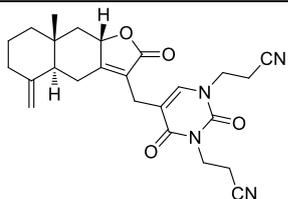
MT-4. Введение в структуру эудесманолида фрагмента бутилтеофиллина и бутилтеобромина способствует подавлению роста клеток линии СЕМ-13. Изменение структурные изоалантолактона по кольцу А значительно увеличивают цитотоксичность (E)-13-(пурин-8-ил)эудесманолидов. 11R-(5-R-Этинилпиримидин-1-илметил)- и 11R-(6-R-фуropyримиди)эудесмаенолиды проявили активность по отношению к линии клеткок U-937.

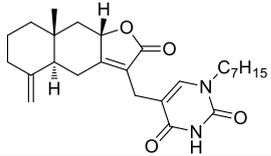
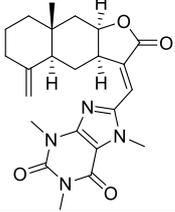
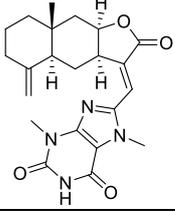
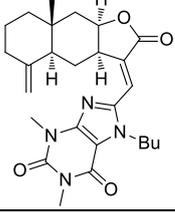
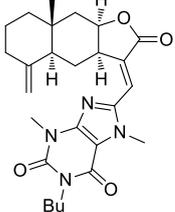
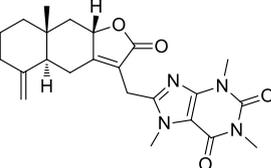
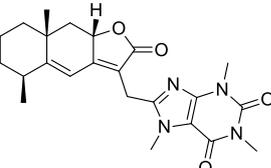
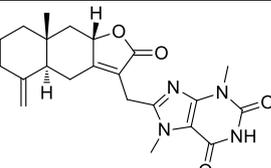
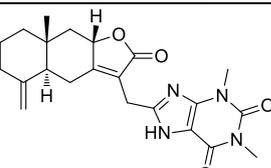
**Таблица 15.** Цитотоксичность гетероциклических производных изоалантолактона

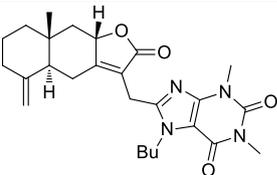
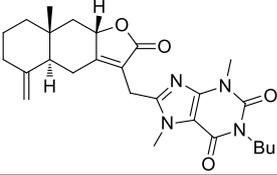
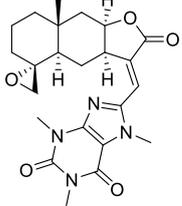
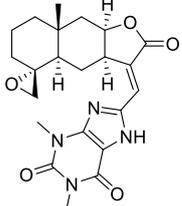
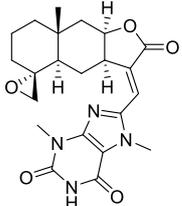
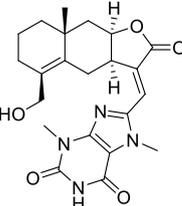
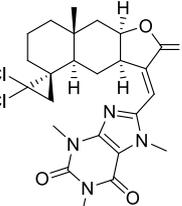
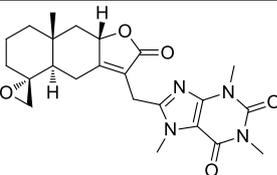
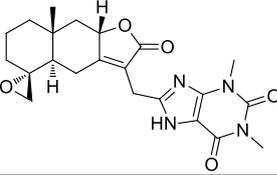
№	Соединение	Структура	Цитотоксичность, GI <sub>50</sub> <sup>*</sup> , μM <sup>†</sup>		
			СЕМ-13	U-937	MT-4
1.	<b>11</b>		21.1	18.5	2.4
2.	<b>78</b>		10.6	11.1	3.2
3.	<b>32</b>		45	22	48
4.	<b>35</b>		58.3±11.7	97.1±7.3	23.6±4.3
5.	<b>36</b>		>100	>100	>100
6.	<b>38</b>		>100	>100	>100
7.	<b>39</b>		>100	>100	62.9±5.5
8.	<b>47</b>		36	78	>100

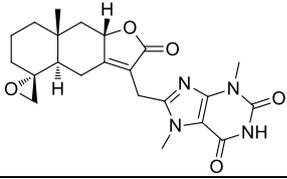
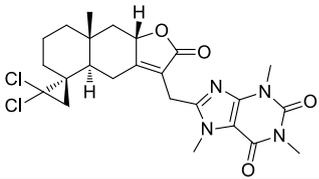
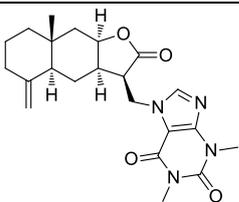
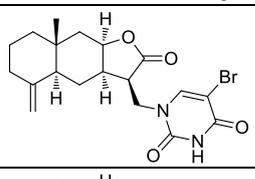
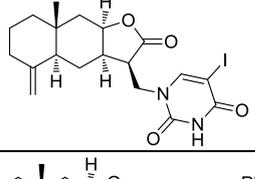
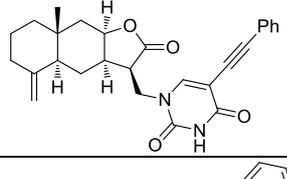
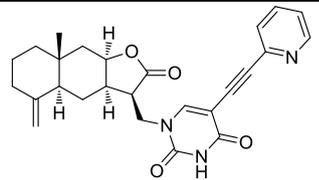
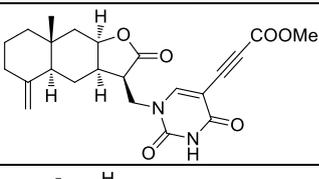
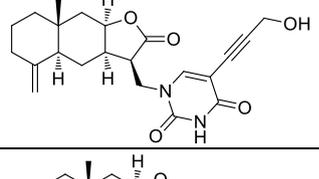
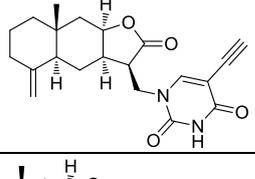
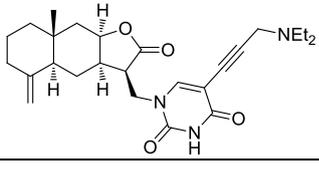
\* GI<sub>50</sub> – концентрация при которой наблюдается 50% ингибирование роста опухолевых клеток после инкубации 72 ч

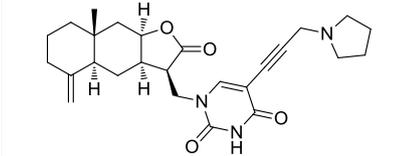
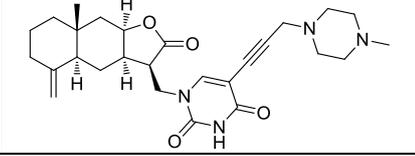
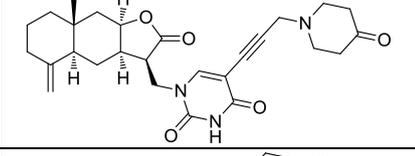
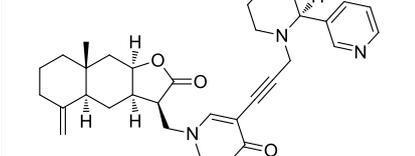
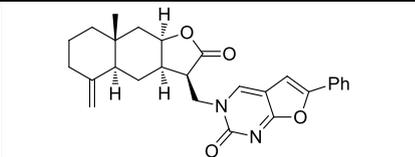
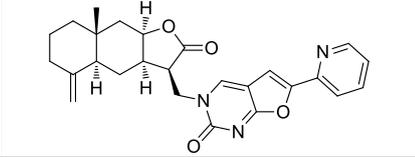
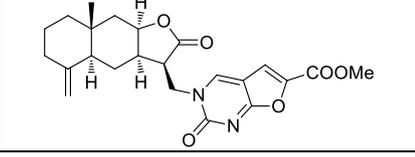
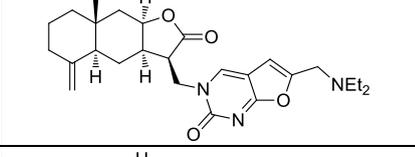
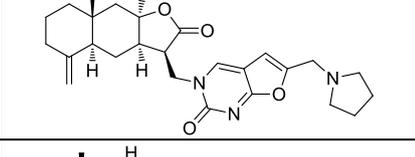
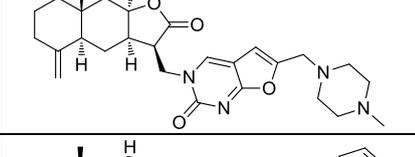
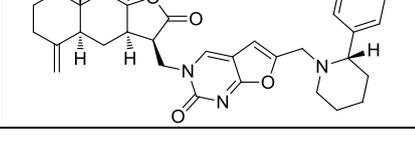
† Экспериментальные данные получены как среднее значение трех независимо проведенных экспериментов

9.	<b>53</b>	 <p>R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN</p>	41.0±9.6	28.0±3.4	20.0±2.7
10.	<b>62</b>		44.0±1.7	40.0±5.5	35.0±0.7
11.	<b>65</b>		50.0±13.0	42.0±13.4	16.0±6.6
12.	<b>49</b>		32±4.6	30±1.9	22±4.5
13.	<b>69</b>		61.0±8.4	37.0±5.5	28.0±6.2
14.	<b>55</b>	 <p>R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub></p>	64.0±8.7	48.0±6.4	62.0±2.7
15.	<b>60</b>	 <p>R = </p>	74.0±5.5	77.0±8.5	33.0±1.1
16.	<b>59</b>		43.0±1.9	32.0±6.4	28.0±7.1
17.	<b>61</b>		40.0±5.3	45.0±4.4	31.0±7.4

18.	<b>64</b>		33.0±1.5	27.0±1.9	18.0±7.8
19.	<b>73</b>		35.0±7.0	52.0±13.1	5.8±2.2
20.	<b>79</b>		17.8±2.6	>100	78.0±2.6
21.	<b>89</b>		19.1±2.9	53±3.9	41,5±5,9
22.	<b>81</b>		25.1±3.4	33±6.2	46±4.5
23.	<b>74</b>		58.0±5.4	37.0±8.9	24.0±6.8
24.	<b>101</b>		50.7±7.1	>100	51.9±3.9
25.	<b>80</b>		>100	>100	>100
26.	<b>86</b>		85.4±37.2	>100	>100

27.	<b>90</b>		35.9±5.1	52±4.8	45±5.1
28.	<b>82</b>		22.1±2.2	41±2.0	35±2.1
29.	<b>92</b>		15.9±8.9	>100	11.4±0.5
30.	<b>97</b>		14.9±1.9	54±6.1	50±9.1
31.	<b>94</b>		6.6±1.1	5.5±0.8	11±1.0
32.	<b>96</b>		8.1±2.1	12.5±1.6	25±3.2
33.	<b>99</b>		35.5±13.0	>100	29.6±2.4
34.	<b>93</b>		>100	>100	>100
35.	<b>98</b>		23.1±3.2	48±2.2	47±4.1

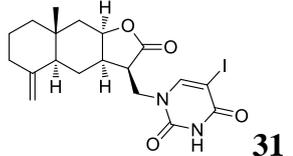
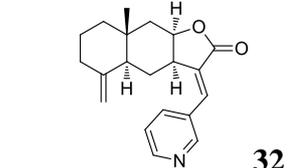
36.	<b>95</b>		13.8±2.6	21±4.3	17±2.2
37.	<b>100</b>		-	65±4.2	15±1.4
38.	<b>88</b>		85.0±4.9	>100	31.6±2.4
39.	<b>30</b>		64.0±3.7	78.0±7.8	76.0±7.8
40.	<b>31</b>		38.0±8.4	43.0±6.0	72.0±6.9
41.	<b>106</b>		41.0±5.9	7.2±3.7	40.0±1.8
42.	<b>108</b>		22.0±12.8	28.0±9.4	59.0±4.3
43.	<b>113</b>		22.0±8.7	4.9±0.5	7.5±0.8
44.	<b>110</b>		77.0±11.8	37.0±4.3	83.0±3.5
45.	<b>115</b>		12.0±8.9	20.0±12.9	42.0±18.0
46.	<b>116</b>		22.0±8.7	43.0±17.9	60.0±20.9

47.	<b>122</b>		32.0±4.4	23.0±3.5	35.0±5.5
48.	<b>123</b>		32.0±3.3	98.0±8.6	52.0±11.0
49.	<b>125</b>		35.0±7.2	63.0±1.5	45.0±4.3
50.	<b>124</b>		33.0±14.7	>100	50.0±7.9
51.	<b>107</b>		54.0±11.6	73.0±15.5	65.0±8.6
52.	<b>109</b>		45.0±4.3	22.0±2.7	26.0±10.0
53.	<b>130</b>		5.5±1.1	13.5±2.9	3.6±0.8
54.	<b>117</b>		6.1±6.0	46.0±5.1	90.0±8.5
55.	<b>126</b>		33.0±18.7	17.0±1.7	38.0±7.9
56.	<b>127</b>		36.0±12.0	58.0±8.9	63.0±21.5
57.	<b>128</b>		8.7±5.9	11.0±1.3	31.0±3.2

### 2.8.2. Противоязвенная активность и острая токсичность пиримидиновых производных изоалантолактона (31), (47), (49), (62) и соединений (32) и (74)

Для соединений **11**, **31**, **32**, **47**, **49**, **62**, **74** изучена противоязвенная активность (таблицы 16, 17). Соединения **31**, **32**, **47**, **49**, **62**, **74** значительно блокировали развитие язв желудка, вызванных индометацином. Наибольшую активность проявили производные изоалантолактона, содержащие фрагменты 1,3-диметилурацилурацила в положении С(11,13) **47** или в положениях С(11,13) и С(4,15) **49**, эндоциклическое производное изоалантолактона **74**, содержащее фрагмент кофеина в положении С(13). Препарат сравнения – изоалантолактон **11** не проявил активности на указанной модели и его введение увеличивало количество язв. Следует отметить, что в сравнении с арилированным производными изоалантолактона **83** (глава 1, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OMe) [55, 79] пиримидиновые производные изоалантолактона **47** и **49** проявили в 7 и 3 раза большую активность. Природа заместителя при атомах азота урацильного фрагмента также оказывает влияние на активность. Эудесманолиды **31**, содержащий в положении С(13) фрагмент 5-иодурацила, **32**, содержащий моно-*N*(3)-гептилзамещенный урацильный заместитель в положении С(13) проявили практически равную противоязвенную активность с аналогом по свойствам **83** (глава 1, R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H, R<sub>3</sub>=OMe) [79]. Для соединений **31**, **47**, **49**, **62** установлено, что LD<sub>50</sub> составляет 2000 мг/кг. Эти соединения относятся к 3-му классу умеренно опасных веществ. По результатам данного исследования получен патент РФ [179].

**Таблица 16.\*** Противоязвенная активность гетероциклических производных изоалантолактона

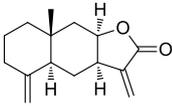
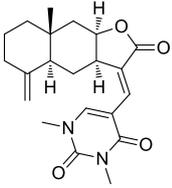
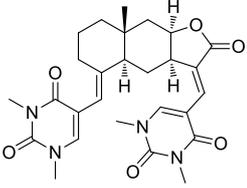
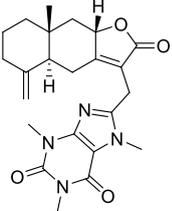
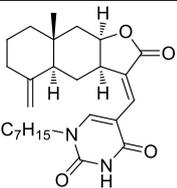
Соединение	Количество язв	ИП <sup>†</sup>	ПА <sup>‡</sup>
Контрольная группа (введение индометацина)	59	5.8	
 <b>31</b>	17	2.3	2.5
 <b>32</b>	21	2.9	2.0

\* Данные получены сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН.

<sup>†</sup> Индекс Паулса (ИП) - произведение среднего количества язв на количество животных с язвами, в %.

<sup>‡</sup> Противоязвенная активность (ПА) - отношение ИП контрольной группы к ИП опытной группы. Исследуемые агенты считаются эффективными, если ПА составляет 2 и более единиц.

**Таблица 17.<sup>††</sup>** Противоязвенная активность гетероциклических производных изоалантолактона

Соединение	Количество язв	ИП <sup>‡‡</sup>	ПА <sup>§§</sup>
Контрольная группа (введение индометацина)	30	5.0	
 <b>11</b> *	50	2.5	0.7
 <b>47</b>	6	0.3	16.7
 <b>49</b>	9	1.0	5.0
 <b>74</b>	11	1.2	4.2
 <b>62</b>	16	1.8	2.8

\* Данные для изоалантолактона **11** получены в другой контрольной группе

### Глава 3. Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. УФ спектры поглощения записаны на спектрометре HP 8453 UV-Vis для растворов в EtOH ( $10^{-4}$  моль/л). Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-300 (300 и 75 МГц соответственно), Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно, соединения **40**, **50**, **54**, **84**, **98**, **100**) и Bruker AV-600 (600 и 150 МГц соответственно). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и  $^{19}\text{F}$  для соединения **42**, **44** зарегистрирован на спектрометре Bruker AV-300 (300, 75 и 280 МГц соответственно). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$  соединения **62** регистрировали на приборе Bruker AV-600 (рабочая частота 60.84 МГц). Растворитель –  $d^6\text{-DMSO-CDCl}_3$  (1:3) (соединение **67**),  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$  (1:1) (соединение **39**, **58**, **59**, **79**, **85**) и  $\text{CDCl}_3$  (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  определены по стандартным методикам снятия спектра в режиме монорезонанса. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы протон-протонной и углерод-протонной корреляционной спектроскопии  $^1\text{H-}^1\text{H}$  и  $^1\text{H-}^{13}\text{C}$  (COSY, COLOC, COXH, NOESY – время смешения 1 с, задержка между импульсами – 2 с). При описании спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  использовали нумерацию атомов остова и заместителей, приведенную на схемах. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific (температура испарителя 50-280°C, источник ионизации - электрораспыление). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на нагревательном столике «Stuart SMF-38». Значения удельного вращения измерены на поляриметре PolAAR 3005, значения вращения выражены в (градмл)/(гдм), а концентрация – в г на 100 мл раствора. Продукты реакции выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (фирмы Acros, 0.035-0.240 мм) (элюенты –  $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$ , 100:0→100:10;  $\text{PhH-EtOAc}$ ). Ход реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент  $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$ , 9:1 или  $\text{PhH-EtOAc}$ , 3:1, проявитель пары иода или УФ облучение.

Растворители ( $\text{PhH}$ ,  $\text{PhCH}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , ДМФА,  $\text{CHCl}_3$ , EtOAc, MeOH, ТГФ, 1,4-диоксан, ацетон), а также  $\text{Et}_3\text{N}$  очищали по стандартным методикам и перегоняли в токе аргона непосредственно перед проведением реакций. Использовали 3-иодпиридин, 4-иодпиридин, 5-бром-2-метоксипиридином, 3-бром-5-метоксипиридин, 3-бром-5-(трифторметил)-пиридин, урацил, 5-иодурацил, 5-бромцурацил, 5-иод-1,3-диметилурацил,  $\text{Pd(PPh}_3)_4$ , (*o*-Tol) $_3\text{P}$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , BINAP, кофеин, теобромин, теофиллин,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , ТВАВ, TEACl, ТЕВА, ВТМАВ, CuI,  $\text{NH}_4\text{F}$ ,  $\text{Bu}_4\text{NBr}$ ,  $\text{AgNO}_3$ , пирролидин, *N*-метилпиперазин, пиперидин-

4-он фирмы Alfa Aesar. Pd(OAc)<sub>2</sub> и Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> синтезировали по методикам, описанным в [180, 181]. В работе использовали изоалантолактон **11** и алантолактон **12**, которые выделяли экстракцией *Inula helenium* L. с последующим разделением через морфолиновые аддукты по методике [123], [**11** т.пл. 104-106°C (петролейный эфир), [α]<sub>D</sub> +173° (с 5.1, CHCl<sub>3</sub>)] [123]. 4,15-Эпоксизоалантолактон **76** [182] и 4,15-(2,2-дихлорциклопропил-1-ил)изоалантолактон **77** [58] получали согласно литературным методикам. 5-Бром-1,3-(диметил)урацил **19** получали метилированием 5-бромурацила **102** диметилсульфатом, выход 86%, т. пл. 181-182°C (EtOH), лит. 184-185°C [183]. 5-Бром-1,3-(2-цианоэтил)урацил **21** и 5-бром-1-(2-цианоэтил)урацил **65** получали по методике работы [184]. 8-Бромкофеин **24** получали по методике [137] с выходом 64%.

### 3.1. Синтез галогенпроизводных урацила, теофиллина и теобромина

**3.1.1. Получение 5-бром-1,3-(ди-*n*-гептил)урацила (20) и 5-бром-1-гептилурацила (22).** К суспензии 1.12 г (10 ммоль) урацила в 7 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.96 г (24 ммоль) NaN (60% диспер. в минеральном масле) и 4.3 г (24 ммоль) 1-бромгептан. Реакционную смесь перемешивали 7 ч при 70°C, по охлаждению выливали в холодную воду (20мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали водой (5×30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и упарили под вакуумом. Остаток хроматографировали на колонке с силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>-EtOH, 100:0→100:5), получали 1,3-дигептилурацил (выход 60%, маслообразное вещество) и 1-*n*-гептилурацил [40%, т.пл. 67-68°C (EtOAc)] и бромировали в присутствии NBS по следующей методике.

К раствору 0.92 г (3.00 ммоль) 1,3-ди-*n*-гептилурацила в 30 мл CCl<sub>4</sub> добавили 0.53 г (3.00 ммоль) N-бромсукцинимид и 3 мг перекиси бензоила. Реакционную смесь кипятили 1 ч, по охлаждению отфильтровывали осадок сукцинимид. Фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на колонке (элюент – CHCl<sub>3</sub>-EtOH, 100:0→100:4). Получили соединение **20** 0.95 г (2.45 ммоль), выход 82%, т. пл. 67-68°C (EtOH). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 760, 1340, 1450, 1653, 1701, 2853, 2872, 2922, 2955. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 211(3.99), 284 (3.99). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 0.82-0.86 (6H, м, CH<sub>3</sub>), 1.26-1.29 (16H, м, 4×CH<sub>2</sub>), 1.57-1.68 (4H, м, 2×CH<sub>2</sub>), 3.72 (2H, д.д, J = 9.7, J = 7.4, CH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, д.д, J = 9.7, J = 7.4, CH<sub>2</sub>), 7.45 (1H, с, CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 22.1 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 26.37 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (CH<sub>2</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 95.6 (C-5), 141.2 (C-6), 150.2 (C-2), 158.8 (C-4). Найдено, %: C 55.75; H 8.25; N 6.75; Br 20.96. C<sub>18</sub>H<sub>31</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: C 55.81; H 8.07; N 7.23; Br 20.63.

5-Бром-1-гептилурацил **22** получали из 1-*n*-гептилурацила по описанной методике. Выход 73%, т. пл. 137-139°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1340, 1423, 1454, 1616, 1651, 1703, 2856, 2928, 2955, 3038, 3059. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 212 (3.99), 283 (3.92). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.86 (3H, т,  $J = 6.7$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.26-1.30 (8H, м,  $4 \times \text{CH}_2$ ), 1.67 (2H, д.д.д.д,  $J = 9.4$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 6.9$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (2H, д.д,  $J = 8.7$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.48 (1H, с, 6-CH), 9.38 (1H, с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.2 ( $\text{CH}_2$ ), 96.1 (C-5), 143.7 (C-6), 150.1 (C-2), 159.4 (C-4). Найдено, %: C 45.82; H 5.83; N 10.06; Br 27.93.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: C 45.69; H 5.93; N 9.69; Br 27.63.

**3.1.2. Синтез 1-гептил-5-иодурацила (23).** Для получения соединения 1-гептил-5-иодурацила **23** использовали известную методологию [185], включающую получение  $\text{N}^3$ -бензоил-5-иодурацила,  $\text{N}^1$ -алкилирование и дебензоилирование. Выход 76%, т.пл. 145-146°C (EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1427, 1454, 1612, 1670, 1703, 2853, 2922, 2951, 3024. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 218 (3.98), 291 (3.92). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.86 (3H, т,  $J = 6.8$ ,  $\text{CH}_3$ ), 1.26-1.30 (H, м,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.66 (2H, д.д.д,  $J = 9.2$ ,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (2H, д.д,  $J = 9.0$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2$ ), 7.51 (1H, с, 6-CH), 9.16 (1H, уш.с, 3-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ) 49.1 ( $\text{CH}_2$ ), 67.4 (C-5), 148.8 (C-6), 150.3 (C-2), 160.4 (C-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 336 (42), 209 (100), 238 (63), 208 (45), 41 (30). Найдено:  $[M]$  336.0323.  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_2\text{I}$ . Вычислено:  $[M]$  336.0329.

### 3.1.3. Бромирование теофиллина и теобромина.

**8-Бром-3,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (25).** 0.02 Моль теобромина суспензировали в смеси 50 мл уксусной кислоты и 20 мл воды. Раствор нагрели до 80°C и прикапали к нему 0,06 моль брома (9.6 г). Реакционную смесь выдерживали 16 ч, затем охладили в бане со льдом и образовавшийся осадок отфильтровали на воронке Бюхнера, промыли водой и сушили. Выход >99%. Т.пл. 339-341°C с разложением (AcOH). Вычислено, %: C 32.45; H 2.72; N 21.63; Br 30.84.  $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrN}_4\text{O}_2$ . Найдено, %: C 32.44; H 2.79; N 21.74; Br 30.85.

**8-Бром-1,3-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (26).** Реакцию проводили в 3-горлой колбе с механической мешалкой, обратным холодильником и капельной воронкой. Теофиллин (0.02 моль, 3.6 г) растворили в смеси 50 мл уксусной кислоты и 20 мл воды и нагрели до 50°C до тех пор пока среда не стала гомогенной. После полного растворения теофиллина к реакционной смеси медленно прикапали бром (0.02 моль, 4.16 г). После полного прибавления брома смесь выдерживали 2 ч, затем охладили в бане со льдом и образовавшийся осадок отфильтровали на воронке Бюхнера, промыли водой и сушили.

Выход 75%. Т.пл. 304-306°C с разложением (AcOH). Вычислено, %: С 32.45; Н 2.72; N 21.63; Br 30.84.  $C_7H_7BrN_4O_2$ . Найдено, %: С 32.51; Н 2.79; N 21.44; Br 30.91.

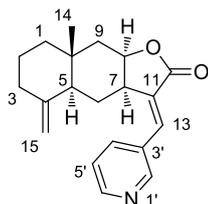
**3.1.4. Синтез 8-бром-1-бутил-3,7-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона (27).** К раствору 8-бромтеобромина (3 ммоль, 777 мг) в ДМФА (40 мл) в присутствии NaN (3 ммоль, 72 мг) при 60°C прикапывали n-BuBr (3.3 ммоль, 411 мг). Смесь нагревали в течение 12ч. После окончания реакции (контроль по ТСХ), реакционную смесь выливали в воду (80 мл), осадок отфильтровали, промывали водой и перекристаллизовали из спирта. Выход 81%. Т.пл. 134-136°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $CH_3$ ), 1.33 (2H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.7$ ,  $J = 7.4$ ,  $CH_2$ ), 1.54 (2H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.6$ ,  $J = 7.5$ ,  $CH_2$ ), 3.46 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.88 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.90 (2H, д.д,  $J = 8.8$ ,  $J = 7.4$ ,  $NCH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 15.9 ( $CH_3$ ), 22.3 ( $CH_2$ ), 31.9 ( $CH_3$ ), 32.2 ( $CH_2$ ), 36.1 ( $CH_3$ ), 43.4 ( $NCH_2$ ), 111.6 (C-5'), 130.2 (C-8'), 150.2 (C-6'), 153.2 (C-2'), 156.5 (C-4'). Вычислено, %: С 41.92; Н 4.80; N 17.78; Br 25.35.  $C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ . Найдено, %: С 41.94; Н 4.77; N 17.85; Br 25.41.

**3.1.5. Синтез 8-бром-7-бутил-1,3-диметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-диона (29).** В плоскодонную одностороннюю колбу с обратным холодильником поместили 8-бромтеофиллин (2 ммоль, 518 мг)  $K_2CO_3$  (553 мг, 4 ммоль) и 20 мл ДМФА и перемешивали на магнитной мешалке в течение 20 минут. Затем к реакционной смеси прибавили бутилбромид (4 ммоль, 548 мг) и смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре. После полной конверсии бромтеофиллина (контроль по ТСХ) смесь разбавили водой (40 мл) и охладили до 4°C. Осадок собрали, промыли водой 2x10мл и сушили. Выход 80%. Т.пл. 126-128°C (EtOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.89 (3H, т,  $J = 7.4$ ,  $CH_3$ ), 1.32 (2H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.7$ ,  $J = 7.4$ ,  $CH_2$ ), 1.72 (2H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.6$ ,  $J = 7.5$ ,  $CH_2$ ), 3.32 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.48 (3H, с,  $CH_3$ ), 4.25 (2H, д.д,  $J = 8.8$ ,  $J = 7.4$ ,  $NCH_2$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.4 ( $CH_3$ ), 19.4 ( $CH_2$ ), 27.8 ( $CH_3$ ), 29.6 ( $CH_3$ ), 32.1 ( $CH_2$ ), 47.2 ( $CH_2$ ), 108.6 (C-5), 127.1 (C-8), 148.0 (C-6), 151.0 (C-2), 153.8 (C-4). Вычислено, %: С 41.92; Н 4.80; N 17.78; Br 25.35.  $C_{11}H_{15}BrN_4O_2$ . Найдено, %: С 41.99; Н 4.79; N 17.87; Br 25.40.

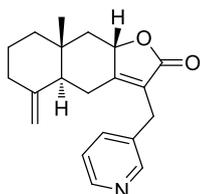
## 3.2. Реакция Хека изоалантолактона с галогенпиридинами

**Общая методика:** В стеклянную ампулу в токе аргона последовательно загружают молекулярные сита (10 мг, 3Å), (0.5 ммоль) изоалантолактона **11**, (0.6 ммоль) галогенпиридина **13-17**, 4.5 мг (4 мол %) ацетата палладия, лиганд, основание и 3 мл ДМФА (при необходимости 1 экв. ТВАВ) (охлаждение до 0-5°C). Ампулу запаивают и нагревают 16 ч при 120°C. По окончании реакции ампулу охлаждают, вскрывают, отфильтровывают, а фильтрат выливают в насыщенный раствор хлорида натрия (30 мл) и

экстрагируют этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl (1×30 мл), водой (2×30 мл), сушат над MgSO<sub>4</sub> и упаривают в вакууме водоструйного насоса. Маслообразный остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент хлороформ-этанол, 100:1→100:4). Последовательно выделяют исходный лактон **11** (при неполной конверсии), продукты реакции **32**, **35**, **38**, **39**, **40**, **41** затем **33**, **36**, **42** и продукты гомосочетания (3,3'-бипиридин **34** [186] 4,4'-бипиридин **37** [187], 3,3'-бис(5-метоксипиридин) **43** [188] и 5,5'-бис(трифторметил)-3,3'-бипиридин **44**).

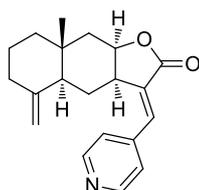


**3.2.1. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-8a-Метил-5-метилен-3-(пиридин-3-илметилен)декагидро-нафто[2,3-*b*]фуран-2(3H)-он (32).** Выход 280 мг (46%, условия б); 96 мг (62% - е); 99 мг (64% - ж). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 207-209°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{27} + 291$  (с 1.23, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 712, 889, 1000, 1172, 1215, 1423, 1657, 1737, 2830, 2911, 2929. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм, (lgε): 274 (4.20). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 0.85 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.26 (1H, д.д.д, J = 13.0, J = 12.7, J = 3.0, 1-CH<sub>2</sub>), 1.42 (1H, д.д, J = 13.9, J = 12.4, 6-CH<sub>2</sub>), 1.54 (1H, д.д, J = 15.8, J = 4.8, 9-CH<sub>2</sub>), 1.55–1.62 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.91 (1H, д, J = 12.4, 5-CH), 1.95 (1H, д.д.д, J = 13.9, J = 6.6, J = 2.1, 6-CH<sub>2</sub>), 2.01 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 13.1, J = 5.9, 3-CH<sub>2</sub>), 2.25 (1H, д.д, J = 15.8, J = 1.6, 9-CH<sub>2</sub>), 2.33 (1H, д, J = 13.3, 3-CH<sub>2</sub>), 3.40 (1H, д.д.д, J = 12.4, J = 6.2, J = 5.1, 7-CH), 4.38 (1H, д, J = 1.3, 15-CH<sub>2</sub>), 4.51 (1H, д.д.д, J = 5.1, J = 4.8, J = 1.6, 8-CH), 4.75 (1H, д, J = 1.3, 15-CH<sub>2</sub>), 7.36 (1H, д.д, J = 8.0, J = 4.8, 5'-CH), 7.38 (1H, с, 13-CH), 7.80 (1H, д.д.д, J = 8.0, J = 1.9, J = 1.8, 4'-CH), 8.58 (1H, д.д, J = 4.8, J = 1.6, 6'-CH), 8.78 (1H, д, J = 1.8, 2'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 22.6 (C-2), 24.6 (C-6), 34.4 (C-10), 36.7 (C-3), 39.6 (C-7), 41.2 (C-9), 42.1 (C-1), 46.3 (C-5), 76.9 (C-8), 106.7 (C-15), 123.8 (C-5'), 130.2 (C-11), 131.0 (C-13), 135.0 (C-3'), 136.2 (C-4'), 148.7 (C-4), 150.1 (C-6'), 150.3 (C-2'), 171.5 (C-12). Найдено, %: С 77.67; Н 7.44; N 4.53. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 76.90; Н 7.78; N 4.32.

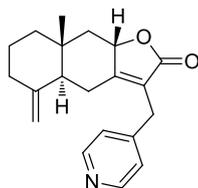


**3.2.2. (4aS,8aR,9aS)-8a-Метил-5-метилен-3-(пиридин-3-илметил)-4a,5,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(4H)-он (33).** Выход 134 мг (22%, условия б); 20 мг (13% - е). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{26} + 132^\circ$  (с 0.40, CHCl<sub>3</sub>). ИК

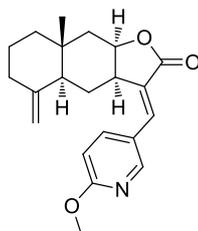
спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 714, 891, 1016, 1026, 1045, 1057, 1067, 1101, 1128, 1340, 1425, 1441, 1477, 1647, 1680, 1751, 2851, 2864, 2932. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 222 (4.14), 257 (3.57), 263 (3.60), 269 (3.52). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.07 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 11.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.24 (1H, д.д.д,  $J = 14.7$ ,  $J = 13.7$ ,  $J = 4.4$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.50-1.59 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.76 (1H, д,  $J = 13.0$ , 5- $\text{CH}$ ), 1.88 (1H, д.д.д,  $J = 14.5$ ,  $J = 13.5$ ,  $J = 4.6$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.25 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 6.3$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.27–2.31 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.71 (1H, д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 3.6$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.50 (1H, д,  $J = 15.0$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.56 (1H, д,  $J = 15.0$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 4.50 (1H, д,  $J = 1.5$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.79 (1H, д,  $J = 1.5$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.81 (1H, д.д,  $J = 11.8$ ,  $J = 6.3$ , 8- $\text{CH}$ ), 7.15 (1H, д.д,  $J = 7.8$ ,  $J = 4.5$ , 5'- $\text{CH}$ ), 7.55 (1H, д,  $J = 7.8$ , 4'- $\text{CH}$ ), 8.38 (1H, д,  $J = 4.5$ , 6'- $\text{CH}$ ), 8.39 (1H, с, 2'- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.2 (14- $\text{CH}_3$ ), 22.0 (C-2), 25.6 (C-6), 26.3 (C-13), 35.9 (C-3) 36.7 (C-10), 40.4 (C-1), 47.3 (C-9), 49.8 (C-5), 77.9 (C-8), 106.8 (C-15), 122.4 (C-11), 123.4 (C-5'), 133.7 (C-3'), 135.9 (C-4'), 147.6 (C-6'), 147.8 (C-4), 149.3 (C-2'), 164.2 (C-7), 173.4 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 309 (100), 308 (31), 310 (24), 294 (23), 93 (14), 264 (11), 130 (11), 77 (10), 91 (10), 92 (10). Найдено:  $[M]$  309.1722.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено:  $[M]$  309.1723.



**3.2.3. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-8a-Метил-5-метилен-3-(пиридин-4-илметилен)декагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(3H)-он (36).** Выход 253 мг (41%, условия б); 290 мг (47% - в); 45 мг (29% - е). Белые кристаллы. Т.пл. 164-166°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{31+356^\circ}$  (с 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 540, 812, 889, 1001, 1171, 1223, 1416, 1591, 1746, 2930. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 269 (4.32). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.85 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.26 (1H, д.д.д,  $J = 13.2$ , 12.6, 3.0, 1- $\text{CH}_2$ ), 1.42 (1H, д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 12.7$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 1.54 (1H, д.д,  $J = 15.8$ ,  $J = 4.6$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.54–1.61 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.92 (1H, д,  $J = 12.7$ , 5- $\text{CH}$ ), 1.93 (1H, д.д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 2.5$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.01 (1H, д.д.д,  $J = 13.7$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.9$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.25 (1H, д.д,  $J = 15.8$ ,  $J = 1.4$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.33 (1H, д,  $J = 13.0$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 3.43 (1H, д.д.д,  $J = 12.7$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 5.1$ , 7- $\text{CH}$ ), 4.39 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.52 (1H, д.д.д,  $J = 5.1$ ,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.4$ , 8- $\text{CH}$ ), 4.76 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 7.32 (1H, с, 13- $\text{CH}$ ), 7.34 (2H, д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 1.3$ , 3'- $\text{CH}$ , 5'- $\text{CH}$ ), 8.66 (1H, д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 1.3$ , 2'- $\text{CH}$ , 4'- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 22.6 (C-2), 24.6 (C-6), 34.3 (C-10), 36.7 (C-3), 39.6 (C-7), 41.1 (C-9), 42.0 (C-1), 46.2 (C-5), 77.0 (C-8), 106.8 (C-15), 123.1 (C-3', C-5'), 131.8 (C-13), 137.4 (C-11), 141.4 (C-4'), 148.7 (C-4), 150.6 (C-2', C-6'), 171.2 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 309 (100), 267 (60), 294 (26), 310 (22), 79 (20), 117 (20), 173 (19), 174 (19), 121 (19), 93 (18). Найдено:  $[M]$  309.1721.  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ . Вычислено:  $[M]$  309.1723.

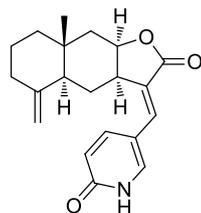


**3.2.4. (4a*S*,8a*R*,9a*S*)-8a-Метил-5-метилен-3-(пиридин-4-илметил)-4a,5,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(4*H*)-он (37).** Выход 204 мг (33%, условия б); 284 мг (46% - в); 93 мг (56% - е); 82 мг (53% - ж). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{28+126^\circ}$  (*c* 0.35, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 474, 791, 891, 1015, 1045, 1057, 1070, 1099, 1416, 1599, 1647, 1686, 1732, 1749, 2851, 2934. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 222 (4.23), 257 (3.48), 263(3.41). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.13 (1H, д.д, *J* = 12.1, *J* = 11.9, 9-CH<sub>2</sub>), 1.30 (1H, д.д.д, *J* = 14.2, *J* = 13.8, *J* = 4.9, 1-CH<sub>2</sub>), 1.56-1.65 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.79 (1H, д, *J* = 12.8, 5-CH), 1.94 (1H, д.д.д, *J* = 13.9, *J* = 13.3, *J* = 5.3, 3-CH<sub>2</sub>), 2.30-2.36 (3H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>), 2.71 (1H, д.д, *J* = 13.9, *J* = 3.7, 6-CH<sub>2</sub>), 3.54 (1H, д, *J* = 15.0, 13-CH<sub>2</sub>), 3.61 (1H, д, *J* = 15.0, 13-CH<sub>2</sub>), 4.54 (1H, д, *J* = 0.9, 15-CH<sub>2</sub>), 4.85 (1H, д, *J* = 0.9, 15-CH<sub>2</sub>), 4.88 (1H, д.д, *J* = 11.6, *J* = 6.4, 8-CH), 7.14 (2H, д, *J* = 6.0, 3'-CH, 5'-CH), 8.48 (2H, д, *J* = 6.0, 3'-CH, 5'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.3 (14-CH<sub>3</sub>), 22.1 (C-2), 25.9 (C-6), 28.5 (C-13), 36.1 (C-3) 36.8 (C-10), 40.6 (C-1), 47.5 (C-9), 50.0 (C-5), 78.1 (C-8), 107.0 (C-15), 121.9 (C-11), 123.6 (C-3', C-5'), 147.3 (C-4'), 148.0 (C-4), 149.8 (C-2', C-6'), 165.0 (C-7), 173.5 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 309 (100), 93 (24), 310 (23), 130 (18), 77 (16), 91 (15), 79 (15), 294 (15), 93 (11), 201 (10). Найдено: [*M*] 309.1725. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>. Вычислено: [*M*] 309.1723.



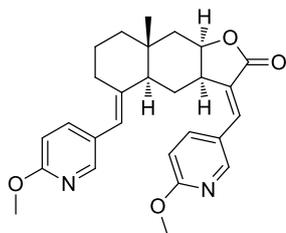
**3.2.5. (3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*,*E*)-3-[(6-Метоксипиридин-3-ил)метилен]-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(3*H*)-он (38).** Выход 39 мг (23%, условия б); 86 мг (51% - ж); 300 мг (44% - в). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 161-162°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{27+450^\circ}$  (*c* 0.33, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 829, 893, 937, 959, 1001, 1016, 1089, 1128, 1171, 1206, 1261, 1294, 1315, 1331, 1358, 1395, 1441, 1497, 1562, 1599, 1651, 1738, 1747, 2839, 2930. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 288 (4.29), 307 (4.32). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.85 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.25 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 12.5, *J* = 3.0, 1-CH<sub>2</sub>), 1.38 (1H, д.д, *J* = 14.0, *J* = 12.4, 6-CH<sub>2</sub>), 1.52 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 4.8, 9-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.61 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.89 (1H, д, *J* = 12.7, 5-CH), 1.96 (1H, д.д.д, *J* = 14.0, *J* = 6.6, *J* = 2.5, 6-CH<sub>2</sub>), 2.00 (1H, д.д.д, *J* = 13.5, *J* = 13.2, *J* = 5.7, 3-CH<sub>2</sub>), 2.24 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 1.4, 9-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д, *J* = 13.5, 3-CH<sub>2</sub>), 3.34 (1H, д.д.д, *J* = 12.4, *J* = 6.6, *J* = 5.3, 7-CH), 3.95 (3H,

c, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.48 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.4$ , 8-CH), 4.74 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15-CH<sub>2</sub>), 6.78 (1H, д,  $J = 8.7$ , 5'-CH), 7.33 (1H, с, 13-CH), 7.71 (1H, д.д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.5$ , 4'-CH), 8.34 (1H, д,  $J = 2.5$ , 2'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 22.6 (C-2), 24.5 (C-6), 34.4 (C-10), 36.7 (C-3), 39.5 (C-7), 41.2 (C-9), 42.1 (C-1), 46.3 (C-5), 53.7 (OCH<sub>3</sub>), 76.8 (C-8), 106.7 (C-15), 111.5 (C-5'), 123.6 (C-3'), 131.3 (C-13), 131.4 (C-11), 138.6 (C-4'), 148.8 (C-4), 149.1 (C-2'), 164.5 (C-6'), 172.1 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 339 (100), 203 (33), 340 (28), 146 (14), 338 (11), 204 (5), 79 (5), 175 (5), 91 (4), 81 (4). Найдено:  $[M]$  339.1831. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено:  $[M]$  339.1829.

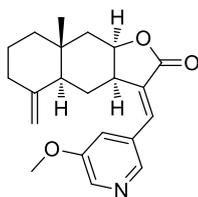


### 3.2.6. 5-*{(E)-[(3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-*

**оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3(2*H*)-илиден]метил}пиридин-2(1*H*)-он (39).** Выход 100 мг (16%, условия *в*).  $[\alpha]_{589}^{31+556^\circ}$  ( $c$  0.43, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 469, 528, 897, 999, 1128, 1175, 1207, 1223, 1240, 1317, 1433, 1543, 1584, 1609, 1655, 1744, 2839, 2866, 2909, 2928, 2965, 2984, 3069, 3142, 3169. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 225 (3.91), 308 (4.35). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.24 (1H, д.д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 2.8$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.35 (1H, д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 12.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.51 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 4.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.52–1.60 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.85 (1H, д.д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 2.4$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.89 (1H, д,  $J = 12.8$ , 5-CH), 1.98 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 12.9$ ,  $J = 5.1$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.22 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 1.3$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.31 (1H, д,  $J = 13.6$ , 3-CH<sub>2</sub>), 3.28 (1H, д.д.д,  $J = 12.5$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 5.3$ , 7-CH), 4.37 (1H, д,  $J = 0.9$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.47 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.3$ , 8-CH), 4.74 (1H, д,  $J = 0.9$ , 15-CH<sub>2</sub>), 6.62 (1H, д,  $J = 9.5$ , 5'-H), 7.11 (1H, с, 13-CH), 7.58 (1H, д,  $J = 2.5$ , 2'-CH), 7.68 (1H, д.д,  $J = 9.5$ ,  $J = 2.5$ , 4'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.5 (14-CH<sub>3</sub>), 22.5 (C-2), 24.9 (C-6), 34.3 (C-10), 36.7 (C-3), 39.1 (C-7), 41.1 (C-9), 42.0 (C-1), 46.1 (C-5), 76.6 (C-8), 106.6 (C-15), 115.0 (C-3'), 120.9 (C-5'), 129.9 (C-13), 130.0 (C-11), 137.9 (C-4'), 140.3 (C-2'), 148.8 (C-4), 163.7 (C-6'), 172.2 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 325 (100), 189 (73), 132 (35), 161 (26), 91 (26), 326 (22), 18 (77), 79 (17), 83 (17), 108 (17). Найдено:  $[M]$  325.1669. C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено:  $[M]$  325.1673.

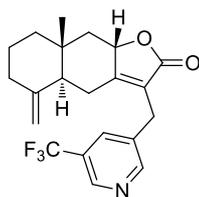


**3.2.7. (3E,3aR,4aR,5E,8aR,9aR)-3,5-Бис[(6-метоксипиридин-3-ил)метилен]-8a-метилдекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(3H)-он (40).** Выход 89 мг (10%, условия *в*). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{28} +419^\circ$  (*c* 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 752, 831, 993, 1026, 1099, 1128, 1144, 1161, 1184, 1200, 1217, 1254, 1265, 1288, 1346, 1360, 1371, 1394, 1444, 1460, 1493, 1564, 1599, 1655, 1751, 2929, 2941. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 247 (4.13), 288 (4.21), 303 (4.18). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.91 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.32 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 13.5$ ,  $J = 5.5$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.48–1.63 (5H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 6- $\text{CH}_2$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.76 (1H, д.д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 13.0$ ,  $J = 3.9$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.01–2.07 (2H, м, 5- $\text{CH}$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.28 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 1.2$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.84 (1H, д,  $J = 13.3$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 3.39 (1H, д.д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.4$ ,  $J = 5.5$ , 7- $\text{CH}$ ), 3.88 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3.94 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.2$ , 8- $\text{CH}$ ), 5.82 (1H, с, 15- $\text{CH}$ ), 6.65 (1H, д,  $J = 8.5$ , 5''- $\text{CH}$ ), 6.79 (1H, д,  $J = 8.7$ , 5'- $\text{CH}$ ), 7.32 (1H, д.д,  $J = 8.6$ ,  $J = 2.4$ , 4''- $\text{CH}$ ), 7.34 (1H, с, 13- $\text{CH}$ ), 7.73 (1H, д.д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.4$ , 4'- $\text{CH}$ ), 7.93 (1H, д,  $J = 2.3$ , 2''- $\text{CH}$ ), 8.37 (1H, д,  $J = 2.3$ , 2'- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 22.3 (C-2), 24.3 (C-6), 30.1 (C-10), 34.9 (C-3), 39.4 (C-7), 41.1 (C-9), 42.0 (C-1), 46.9 (C-5), 53.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 53.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 77.7 (C-8), 109.8 (C-5''), 111.3 (C-5'), 117.4 (C-15), 123.3 (C-3''), 126.5 (C-3'), 131.0 (C-11), 131.2 (C-13), 138.5 (C-4''), 138.9 (C-4'), 143.0 (C-4), 146.0 (C-2''), 148.9 (C-2'), 162.0 (C-6''), 164.2 (C-6'), 171.9 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 446 (79), 83 (100), 162 (37), 85 (36), 447 (24), 122 (17), 161 (9), 146 (9), 47 (8), 160 (6). Найдено:  $[M]$  446.2204.  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$  Вычислено:  $[M]$  446.2200.



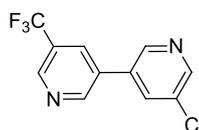
**3.2.8. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-3-[(5-Метоксипиридин-3-ил)метилен]-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(3H)-он (41).** Выход 25 мг (15%, условия *е*), 151 мг (89% - *жс*). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 168-170°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{27} +380^\circ$  (*c* 0.20,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 890, 1001, 1041, 1171, 1190, 1213, 1300, 1427, 1446, 1583, 1656, 1741, 2902, 2926. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 219 (4.13), 246 (4.12), 272 (4.11), 312 (3.97). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.84 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.25 (1H, д.д.д,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 4.7$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.40 (1H, д.д,  $J = 13.3$ ,  $J = 12.5$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 1.52 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 4.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.53–1.61 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.89 (1H, д,  $J = 12.8$ , 5- $\text{CH}$ ), 1.94 (1H, д.д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 2.6$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.00 (1H, д.д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.9$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.24 (1H,

д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 1.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д,  $J = 13.5$ , 3-CH<sub>2</sub>), 3.39 (1H, д.д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 6.7$ ,  $J = 5.3$ , 7-CH), 3.87 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.3$ , 8-CH), 4.74 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-H), 7.24 (1H, д.д,  $J = 2.8$ ,  $J = 2.2$ , 4'-CH), 7.35 (1H, с, 13-CH), 2.28 (1H, д,  $J = 2.8$ , 6'-CH), 8.40 (1H, д,  $J = 1.6$ , 2'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 22.5 (C-2), 24.6 (C-6), 34.3 (C-10), 36.7 (C-3), 39.6 (C-7), 41.1 (C-9), 42.0 (C-1), 46.2 (C-5), 55.6 (OCH<sub>3</sub>), 76.9 (C-8), 106.7 (C-15), 120.9 (C-4'), 130.6 (C-11), 131.1 (C-13), 135.1 (C-3'), 137.7 (C-6'), 142.4 (C-2'), 148.6 (C-4), 155.5 (C-5'), 171.5 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 339 (100), 203 (30), 340 (24), 204 (16), 324 (13), 298 (13), 175 (11), 147 (10), 79 (9), 146 (9). Найдено:  $[M]$  339.1832. C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено:  $[M]$  339.1829.



### 3.2.9. (4aS,8aR,9aS)-8a-Метил-5-метилден-3-[[5-

(трифторметил)пиридин-3-ил]метил]-4а,5,6,7,8,8а,9,9а-октагидрофуро[2,3-*b*]фуран-2(4H)-он (42). Выход 136 мг (72%, условия ж). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{28} +94^\circ$  (с 0.50, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 715, 895, 1016, 1028, 1047, 1057, 1068, 1090, 1134, 1165, 1215, 1338, 1441, 1680, 1753, 2933. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  (lgε): 221 (4.13), 262 (3.42). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.13 (1H, д.д,  $J = 12.7$ ,  $J = 12.0$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.29 (1H, д.д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 12.6$ ,  $J = 4.8$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.56 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.81 (1H, д,  $J = 12.7$ , 5-CH), 1.94 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 13.3$ ,  $J = 5.8$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д,  $J = 12.5$ ,  $J = 6.5$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.33-2.40 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>), 2.72 (1H, д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 3.6$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.62 (1H, д,  $J = 15.2$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.68 (1H, д,  $J = 15.2$ , 13-CH<sub>2</sub>), 4.54 (1H, д,  $J = 0.8$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.85 (1H, д,  $J = 1.5$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.88 (1H, д.д,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.3$ , 8-CH), 7.80 (1H, с, 4'-CH), 8.64 (1H, д,  $J = 1.5$ , 2'-CH), 8.71 (1H, д,  $J = 1.0$ , 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.3 (14-CH<sub>3</sub>), 22.1 (C-2), 25.9 (C-6), 26.3 (C-13), 36.0 (C-3), 36.8 (C-10), 40.6 (C-1), 47.5 (C-9), 50.0 (C-5), 78.2 (C-8), 107.0 (C-15), 121.6 (C-11), 123.3 (CF<sub>3</sub>), 126.5 (C-5'), 132.9 (C-4'), 134.0 (C-3'), 144.7 (C-6'), 147.8 (C-4), 152.7 (C-2'), 165.1 (C-7), 173.2 (C-12). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м.д.: 99.3 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 377 (100), 278 (21), 362 (12), 376 (11), 161 (9), 91 (8), 93 (8), 79 (8), 41 (7), 339 (7). Найдено:  $[M]$  377.1589. C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>3</sub>. Вычислено:  $[M]$  377.1597.

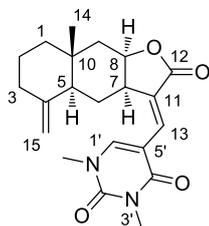


**3.2.10. 5,5'-Бис(трифторметил)-3,3'-бипиридин (44).** Выход 12 мг (16%). Бесцветные кристаллы. Т.пл. 167-169°C (CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 8.12 (2H, с, 4'-CH), 8.94 (2H, с, 2'-CH), 9.01 (2H, д,  $J = 1.7$ , 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.:

122.9 (CF<sub>3</sub>), 127.2 (C-5'), 131.6 (C-4'), 132.1 (C-3'), 146.5 (C-6'), 159.0 (C-2'). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м.д.: 99.2 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 292 (100), 223 (19), 273 (16), 293 (14), 69 (7), 291 (6), 196 (5), 75 (4), 176 (4), 203 (3). Найдено: [M] 292.0432. C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>F<sub>6</sub>. Вычислено: [M] 292.0430.

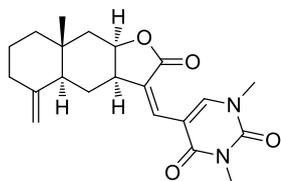
### 3.3. Реакция изоалантолактона с 5-галогенурацилами

**Общая методика.** Двугорлую стеклянную ампулу заполняли аргоном. В токе аргона в ампулу последовательно загружали 0.50 ммоль (116 мг) изоалантолактона **11**, 0.55 ммоль соответствующего 5-галогенурацила **18-23**, 4 мол. % ацетата палладия, 16 мол. % (*o*-Tol)<sub>3</sub>P (условия *б, в, д, е*) (PPh<sub>3</sub> – условия *з* или BINAP – условия *и*), 2-4 мл ДМФА и 0.9 ммоль триэтиламина (условия *б, в, з-л*) (или Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – *е*, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> – *д*), добавляли молекулярные сита 3Å и запаивали. При проведении реакции в условиях *в, к* дополнительно добавляли 0.50 ммоль ТВАВ или ТЕАСI. Реакционную смесь нагревали 18-33 ч при 120-130°C. По окончании давали системе остыть, ампулу вскрывали, выливали содержимое в воду и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл). Объединенный эфирный слой промывали водой (4×30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали под вакуумом. Маслообразный остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа и хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-этанол, 100:1→100:10). Последовательно элюировали *трис*-(*о*-толил)фосфин, исходный лактон, смесь всех продуктов реакции (элюент – хлороформ-этанол, 100:0→100:3). Для выделения индивидуальных соединений использовали повторное хроматографирование на силикагеле (элюент – бензол-этилацетат, 30:1→3:1) и перекристаллизацию из соответствующего растворителя. В отдельных случаях очистку аналитических образцов проводили с помощью препаративной ТСХ.

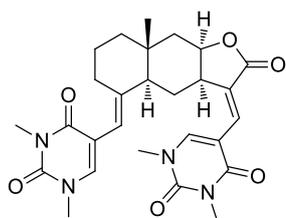


**3.3.1. (3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*,*E*)-3-[(1,3-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метил]-8a-метил-5-метил-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран (47).** Выход 58% (*б*). Т.пл. 113-116°C (Et<sub>2</sub>O). [α]<sub>D</sub> +373° (*c* 1.3, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 756, 1167, 1211, 1342, 1369, 1454, 1483, 1626, 1657, 1713, 1747, 2928. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 266 (3.85), 317 (4.11). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.82 с (3H, 14-CH<sub>3</sub>), 1.23 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 13.4, *J* = 5.3, 1-CH<sub>2</sub>), 1.30 (1H, д.д, *J* = 13.5, *J* = 12.4, 6-CH<sub>2</sub>), 1.50 (1H, д.д, *J* = 15.9, *J* = 5.1, 9-CH<sub>2</sub>), 1.52-1.59 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>,

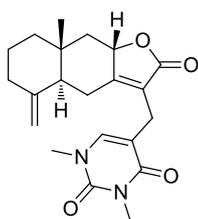
2-CH<sub>2</sub>), 1.77 (1H, д.д.д,  $J = 13.7, J = 6.9, J = 2.9$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.89 (1H, д,  $J = 13.0$ , 5-CH), 1.99 (1H, д.д.д,  $J = 12.5, 5.9, 5.3$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.20 (1H, д.д,  $J = 15.9, J = 1.8$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.31 (1H, д,  $J = 12.9$ , 3-CH<sub>2</sub>), 3.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.59 (1H, д.д.д,  $J = 11.8, J = 6.3, J = 5.3$ , 7-CH), 4.40 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.49 (1H, д.д.д,  $J = 6.3, J = 4.7, J = 1.5$ , 8-CH), 4.75 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.15 (1H, д.д,  $J = 1.2, J = 0.6$ , 13-CH), 7.47 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.6 (C-14), 22.7 (C-2), 26.2 (C-6), 28.3 (C-7'), 34.4 (C-10), 36.8 (C-3), 37.6 (C-8'), 40.4 (C-7), 41.3 (C-9), 42.1 (C-1), 46.3 (C-5), 76.8 (C-8), 106.4 (C-15), 109.0 (C-5'), 126.2 (C-13), 132.4 (C-11), 144.6 (C-6'), 149.3 (C-4), 150.7 (C-2'), 160.8 (C-4'), 172.2 (C-12). Найдено, %: C 66.11; H 6.54; N 7.35. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 68.09; H 7.07; N 7.56.



**3.3.2. (3aR,4aS,8aR,9aR,Z)-3-[(1,3-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метилен]-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран (48).** Выход 8% (б). Т.пл. 223-224°C (EtOAc).  $[\alpha]_D^{+87}$  (с 0.25, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 754, 772, 800, 908, 1007, 1038, 1099, 1128, 1146, 1173, 1205, 1225, 1261, 1329, 1367, 1398, 1429, 1454, 1462, 1607, 1641, 1659, 1707, 1744, 2839, 2851, 2922, 2947. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 223 (3.82), 268 (3.88), 325 (4.00). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.23 (1H, м, 1-CH<sub>2</sub>), 1.42 (1H, д.д,  $J = 13.8, J = 12.2$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.47 (1H, д.д,  $J = 15.9, J = 4.7$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.50-1.59 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.73 (1H, д.д.д,  $J = 14.1, J = 6.9, J = 2.8$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.83 (1H, д,  $J = 12.5$ , 5-CH), 1.99 (1H, д.д.д,  $J = 16.4, J = 10.8, J = 3.2$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.20 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>), 2.31 (1H, д,  $J = 13.0$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.98 (1H, д.д.д,  $J = 11.8, J = 7.2, J = 6.2$ , 7-CH), 3.37 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.47 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.42 (1H, д,  $J = 1.5$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.61 (1H, д.д.д,  $J = 6.5, J = 5.0, J = 1.8$ , 8-CH), 4.74 (1H, д,  $J = 1.5$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.05 (1H, с, 13-CH), 9.32 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.6 (C-14), 22.6 (C-2), 28.1 (C-6), 28.2 (C-7'), 34.2 (C-10), 36.7 (C-3), 37.7 (C-8'), 41.3 (C-1), 42.1 (C-9), 44.0 (C-7), 46.0 (C-5), 77.4 (C-8), 106.5 (C-15), 107.0 (C-5'), 128.2 (C-13), 130.7 (C-11), 146.5 (C-6'), 148.9 (C-4), 151.0 (C-2'), 162.6 (C-4'), 170.5 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 370 (1), 324 (100), 309 (76), 352 (36), 325 (24). Найдено:  $[M-18]$  352.1784. C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено:  $[M]$  370.1887.

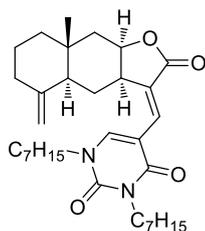


**3.3.3. (3E,3aR,4aR,5E,8aR,9aR)-3,5-Бис[(1,3-диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-ил)метилен]-8a-метил-2-оксодекагидронапто[2,3-b]фуран (49).** Выход 13% (в), 18% (к). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{+322^\circ}$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 756, 1161, 1190, 1207, 1342, 1367, 1454, 1481, 1651, 1707, 1751. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 228 (4.17), 277 (4.13), 310 (4.22). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.28-1.36 (2H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>), 1.50 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 5.4, *J* = 3.6, 2-CH<sub>2</sub>), 1.54 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 4.6, 9-CH<sub>2</sub>), 1.58 (1H, д, *J* = 13.2, 1-CH<sub>2</sub>), 1.67 (1H, д, *J* = 13.2, 2-CH<sub>2</sub>), 1.78 (1H, д.д.д, *J* = 14.9, *J* = 13.6, *J* = 3.6, 3-CH<sub>2</sub>), 1.85 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 6.8, *J* = 2.2, 6-CH<sub>2</sub>), 2.01 (1H, д, *J* = 12.5, 5-CH), 2.21 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 0.8, 9-CH<sub>2</sub>), 2.64 (1H, д, *J* = 13.2, 3-CH<sub>2</sub>), 3.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.48 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.70 (1H, д.д.д, *J* = 11.8, *J* = 6.8, *J* = 6.1, 7-CH), 4.47 (1H, д.д.д, *J* = 6.1, *J* = 4.6, *J* = 0.8, 8-CH), 5.54 (1H, с, 15-CH), 6.91 (1H, с, 6''-CH), 7.07 (1H, с, 13-CH), 7.50 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.9 (C-14), 22.7 (C-2), 26.1 (C-6), 27.9 (C-7''), 28.3 (C-7'), 30.9 (C-3), 35.2 (C-10), 37.0 (C-8''), 37.6 (C-8'), 40.3 (C-7), 42.2 (C-1), 41.4 (C-9), 47.3 (C-5), 76.4 (C-8), 108.8 (C-5'), 110.9 (C-5''), 112.1 (C-15), 126.4 (C-13), 132.2 (C-11), 139.8 (C-6''), 145.0 (C-4), 145.3 (C-6'), 150.7 (C-2'), 151.3 (C-2''), 160.6 (C-4'), 163.5 (C-4''), 172.2 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 508 (1), 83 (100), 85 (65), 47 (22), 153 (12), 87 (10), 48 (9), 490 (5), 462 (4), 353 (3), 309 (3), 42 (3), 355 (2). Найдено: [*M*] 508.2322. C<sub>27</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено: [*M*] 508.2316.



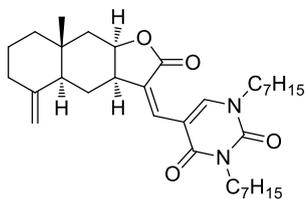
**3.3.4. (4aS,8aR,9aS)-3-[(1,3-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил) метил]-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронапто[2,3-b]фуран (50).** Выход 9% (в) по спектру ЯМР <sup>1</sup>H реакционной массы, в индивидуальном виде не выделено. Смесь 47:50 (соотношение 3:1), характерные сигналы соединения 50 в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, *J* = 7.2, CH<sub>3</sub>), 1.11 (1H, д.д, *J* = 11.9, *J* = 11.8, 9-CH<sub>2</sub>), 1.85 (1H, д, *J* = 12.8, 5-CH), 1.96 (1H, д.д.д, *J* = 14.1, *J* = 12.8, *J* = 5.4, 3-CH<sub>2</sub>), 2.27 (1H, д.д, *J* = 12.1, *J* = 6.4, 9-CH<sub>2</sub>), 2.33 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 13.2, 6-CH<sub>2</sub>), 2.34 (1H, д, *J* = 13.2, 3-CH<sub>2</sub>), 3.11 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 3.8, 6-CH<sub>2</sub>), 3.15 (1H, д, *J* = 14.2, 13-CH<sub>2</sub>), 3.25 (1H, д, *J* = 14.2, 13-CH<sub>2</sub>), 3.30 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 4.67

(1H, уш.с,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.81 (1H, д.д,  $J = 11.3$ ,  $J = 6.2$ , 8-CH), 4.86 (1H, уш.с,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.36 (1H, с, 6'-CH).



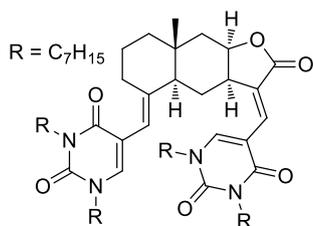
**3.3.5. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-3-[(1,3-Дигептил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метилен]-8а-метил-5-метилен-2-**

**оксодекагидронафто[2,3-Ь]фуран (53).** Выход 67% (б), 70% (в). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D +133^\circ$  (с 0.6, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1171, 1207, 1259, 1356, 1379, 1458, 1624, 1662, 1710, 1744, 2856, 2928, 2955. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 225 (4.31), 277 (4.15), 310 (4.22). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 0.85 (6H, м, 2xCH<sub>3</sub>), 1.23-1.31 (18H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>, 8xCH<sub>2</sub>), 1.50 (1H, д.д,  $J = 15.4$ ,  $J = 4.3$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.69 (7H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2'-CH<sub>2</sub> и 2xCH<sub>2</sub>), 1.76 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 7.0$ ,  $J = 2.4$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.88 (1H, д,  $J = 12.7$ , 5-CH), 1.99 (1H, д.д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 12.5$ ,  $J = 4.6$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.20 (1H, д.д,  $J = 15.5$ ,  $J = 1.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.30 (1H, д,  $J = 12.7$ , H-3), 3.58 (1H, д.д.д,  $J = 11.6$ ,  $J = 6.7$ ,  $J = 5.6$ , 7-CH), 3.78 (2H, д.д,  $J = 12.5$ ,  $J = 6.9$ , CH<sub>2</sub>), 3.93 (2H, д.д,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.6$ , CH<sub>2</sub>), 4.38 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.47 (1H, д.д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 4.9$ ,  $J = 1.6$ , 8-CH), 4.73 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.14 (1H, с, 13-CH), 7.41 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.9 (CH<sub>3</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (C-14), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (C-2), 26.3 (C-6), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (C-10), 36.8 (C-3), 40.4 (C-7), 41.3 (C-9), 41.8 (CH<sub>2</sub>), 42.1 (C-1), 46.3 (C-5), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 76.8 (C-8), 106.4 (C-15), 109.0 (C-5'), 126.6 (C-13), 132.0 (C-11), 144.1 (C-6'), 149.2 (C-4), 150.2 (C-2'), 160.4 (C-4'), 172.3 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 538 (79), 521 (100), 477 (63), 492 (62), 321 (62). Найдено:  $[M]$  538.3763. C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено:  $[M]$  538.3765.



**3.3.6. (3aR,4aS,8aR,9aR,Z)-3-[(1,3-Дигептил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)метилен]-8а-метил-5-метилен-2-**

**оксодекагидронафто[2,3-Ь]фуран (54).** Выход 5% по спектру ЯМР <sup>1</sup>H реакционной массы, в индивидуальном виде не выделено. Смесь **53:54** (соотношение 2:1), характерные сигналы соединения **54** в спектре ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.81 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 2.95 (1H, д.д.д,  $J = 11.9$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 6.3$ , 7-CH), 4.43 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.74 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.00 (1H, с, 13-CH), 9.37 (1H, с, 6'-CH).



### 3.3.7. (3E,3aR,4aR,5E,8aR,9aR)-3,5-Бис[(1,3-дигептил-2,4-

диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-ил)метилен]-8a-метил-2-

оксододекагидронафто[2,3-b]фуран (55). Выход 16% (б). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D$

+257° (с 0.3, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1165, 1186, 1362, 1379, 1458, 1657, 1707, 1751,

2856, 2928, 2957. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 223 (4.22), 274 (4.15), 311 (4.21). Спектр ЯМР

<sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 0.82-0.86 (15H, м, 14-CH<sub>3</sub>, 4×C<sup>зентил</sup>H<sub>3</sub>), 1.24-1.32 (34H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>,

16×CH<sub>2</sub><sup>зентил</sup>), 1.53-1.72 (12H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>, 4×CH<sub>2</sub><sup>зентил</sup>), 1.80 (1H, д.д.д, J

= 14.0, J = 13.6, J = 3.5, 3-CH<sub>2</sub>), 1.85 (1H, д.д.д, J = 13.7, J = 5.9, J = 1.9, 6-CH<sub>2</sub>), 2.01 (1H, д,

J = 12.3, 5-CH), 2.22 (1H, д.д, J = 15.6, J = 1.4, 9-CH<sub>2</sub>), 2.66 (1H, д, J = 13.4, 3-CH<sub>2</sub>), 3.63-

3.98 (9H, м, 7-CH, 8×CH<sub>2</sub><sup>зентил</sup>), 4.48 (1H, д.д, J = 5.5, J = 4.2, 8-CH), 5.57 (1H, с, 15-CH<sub>2</sub>),

6.68 (1H, с, 6''-CH), 7.04 (1H, с, 13-CH), 7.41 (1H, с, 6''-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.9

(4×CH<sub>3</sub>), 17.9 (C-14), 22.4 (3×CH<sub>2</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 22.8 (C-2), 26.3 (C-6), 26.8 (2×CH<sub>2</sub>), 27.4

(2×CH<sub>2</sub>), 28.7 (2×CH<sub>2</sub>), 28.8 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (2×CH<sub>2</sub>), 30.9 (C-3), 31.5 (2×CH<sub>2</sub>), 31.6 (2×CH<sub>2</sub>),

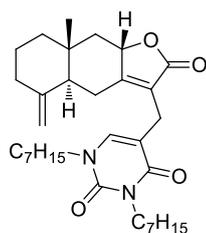
35.2 (C-10), 40.3 (C-7), 41.4 (C-9), 41.6 (CH<sub>2</sub>), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (C-1), 47.4 (C-5), 49.5 (CH<sub>2</sub>),

50.4 (CH<sub>2</sub>), 76.4 (C-8), 108.9 (C-5'), 110.9 (C-5''), 112.4 (C-15), 126.9 (C-13), 131.9 (C-11),

139.2 (C-6''), 144.6 (C-4), 145.2 (C-6''), 150.2 (C-2'), 150.8 (C-2''), 160.2 (C-4'), 162.9 (C-

4''), 172.5 (C-12). Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 845 (3), 321 (100), 57 (66), 43 (45), 41 (44).

Найдено: [M] 844.6075. C<sub>51</sub>H<sub>80</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено: [M] 844.6072.



### 3.3.8. (4aS,8aR,9aS)-3-[(1,3-Дигептил-2,4-диоксо-1,2,3,4-

тетрагидропиримидин-5-ил) метил]-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-

декагидронафто[2,3-b]фуран (56). Выход 3% (б). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D$  +385° (с

0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1085, 1356, 1379, 1460, 1645, 1663, 1701, 1751, 2856, 2928,

2952. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 213 (4.21), 274 (3.88). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 0.84

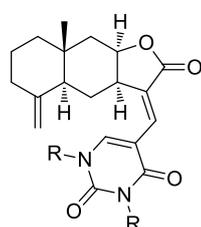
(3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 0.87 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 1.09 (1H, д.д, J = 11.9, J = 11.7, 9-CH<sub>2</sub>),

1.23-1.30 (17H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 8×CH<sub>2</sub><sup>зентил</sup>), 1.54-1.67 (7H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2×CH<sub>2</sub><sup>зентил</sup>),

1.84 (1H, д, J = 12.7, 5-CH), 1.95 (1H, д.д.д, J = 13.6, J = 12.5, J = 6.0, 3-CH<sub>2</sub>), 2.28 (1H, д.д, J

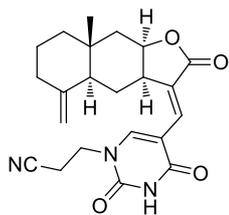
= 12.2, J = 6.4, 9-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д, J = 13.6, J = 13.3, 6-CH<sub>2</sub>), 2.36 (1H, д, J = 12.8, 3-CH<sub>2</sub>),

2.71 (1H, д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 3.6$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.17 (1H, д,  $J = 14.2$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.28 (1H, д,  $J = 14.2$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.68 (2H, д.д,  $J = 7.6$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 3.87 (2H, д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 4.67 (1H, уш.с,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.82 (1H, д.д,  $J = 11.5$ ,  $J = 6.4$ , 8-CH), 4.86 (1H, уш.с,  $J = 1.5$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.32 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.9 (CH<sub>3</sub>), 14.0 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (C-14), 21.0 (C-13), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (C-2), 25.9 (C-6), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.6 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (C-3), 34.7 (C-10), 40.8 (C-1), 42.4 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (C-9), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 50.1 (C-5), 78.1 (C-8), 107.2 (C-15), 108.9 (C-5'), 120.7 (C-11), 140.8 (C-6'), 147.9 (C-4), 151.0 (C-2'), 162.7 (C-7), 165.0 (C-4'), 174.2 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 538 (4), 305 (100), 57 (68), 43 (54), 41 (43). Найдено:  $[M]$  538.3764. C<sub>33</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено:  $[M]$  538.3765.

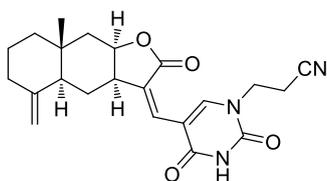


R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CN

**3.3.9. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-3-[[1,3-Бис(2-цианоэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидро-пиримидин-5-ил]метилен}-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран (57).** Выход: 20% (в). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{+245^\circ}$  ( $c$  0.9, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1173, 1204, 1219, 1383, 1458, 1628, 1661, 1715, 1747. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 264 (3.89), 313 (4.08). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.81 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.24 (1H, д.д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 12.7$ ,  $J = 5.1$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.33 (1H, д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 12.6$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.50 (1H, д.д.д,  $J = 18.6$ ,  $J = 15.8$ ,  $J = 4.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.60-1.63 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.80 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 6.7$ ,  $J = 2.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.90 (1H, д,  $J = 12.5$ , 5-CH), 2.06 (1H, д.д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 5.8$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.18 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 1.4$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.31 (1H, д,  $J = 12.7$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.76 (2H, д.д,  $J = 6.9$ ,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>), 2.85 (2H, м, CH<sub>2</sub>) 3.49 (1H, д.д.д,  $J = 11.5$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 5.8$ , 7-CH), 4.05 (2H, д.д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 5.2$ , CH<sub>2</sub>), 4.18 (2H, д.д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 5.6$ , CH<sub>2</sub>), 4.29 (2H, д.д,  $J = 6.9$ ,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>), 4.39 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.46 (1H, д.д.д,  $J = 5.2$ ,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.3$ , 8-CH), 4.74 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.17 (1H, д.д,  $J = 0.7$ ,  $J = 0.5$ , 13-CH), 7.67 (1H, уш.с,  $J = 0.7$ , 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.0 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (C-14), 17.7 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-2), 25.9 (C-6), 34.2 (C-10), 36.8 (C-3), 37.0 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 46.1 (C-5), 46.5 (CH<sub>2</sub>), 77.0 (C-8), 106.5 (C-15), 109.9 (C-5'), 116.8 (CN), 116.8 (CN), 124.8 (C-13), 133.9 (C-11), 143.1 (C-6'), 149.1 (C-4), 149.8 (C-2'), 160.2 (C-4'), 171.7 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 448 (38), 402 (100), 430 (30), 387 (28), 403 (27). Найдено:  $[M]$  448.2103. C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Вычислено:  $[M]$  448.2105.

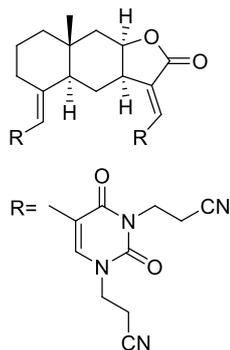


**3.3.10. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-3-[[1-(2-Цианоэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]метилен]-8а-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-Ь]фуран (58).** Выход 32% [из соединения **21**]; 43% [из **66**]. Т.пл. 230-233°C (EtOH).  $[\alpha]_D +331^\circ$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 440, 754, 858, 876, 893, 935, 959, 993, 1034, 1140, 1171, 1211, 1248, 1259, 1298, 1344, 1377, 1414, 1456, 1645, 1659, 1692, 1730, 1740, 2250, 2839, 2862, 2926, 2961, 2986, 3071, 3188, 3435. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (*IgE*): 263 (3.87), 312 (4.12). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.85 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.27 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 13.0, *J* = 12.4, 1-CH<sub>2</sub>), 1.33 (1H, д.д.д, *J* = 14.2, *J* = 12.5, *J* = 5.5, 6-CH<sub>2</sub>), 1.58 (1H, д, *J* = 12.5, 9-CH<sub>2</sub>), 1.60-1.63 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.96 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 6.8, *J* = 2.3, 6-CH<sub>2</sub>), 2.00 (1H, д, *J* = 12.7, 5-CH), 2.06 (1H, д.д.д, *J* = 13.8, *J* = 12.6, *J* = 5.5, 3-CH<sub>2</sub>), 2.20 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.4, 9-CH<sub>2</sub>), 2.31 (1H, д, *J* = 13.2, 3-CH<sub>2</sub>), 2.94 (2H, д.д, *J* = 6.4, *J* = 6.3, CH<sub>2</sub>), 3.65 (1H, д.д.д, *J* = 11.9, *J* = 6.2, *J* = 5.4, 7-CH), 4.17 (2H, д.д, *J* = 6.4, *J* = 6.3, CH<sub>2</sub>), 4.46 (1H, д, *J* = 1.3, 15-CH<sub>2</sub>), 4.55 (1H, д.д.д, *J* = 5.6, *J* = 4.6, *J* = 1.7, 8-CH), 4.77 (1H, д, *J* = 1.3, 15-CH<sub>2</sub>), 7.15 (1H, д.д, *J* = 1.5, *J* = 0.8, 13-CH), 7.47 (1H, уш.с, *J* = 0.8, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.3 (C-14), 17.4 (C-7'), 23.4 (C-2), 25.7 (C-6), 34.0 (C-10), 36.5 (C-3), 39.6 (C-7), 40.8 (C-9), 41.7 (C-1), 45.1 (C-8'), 45.8 (C-5), 77.0 (C-8), 106.2 (C-15), 110.3 (C-5'), 116.8 (C-9'), 124.4 (C-13), 133.1 (C-11), 144.8 (C-6'), 148.9 (C-4), 149.5 (C-2'), 161.2 (C-4'), 172.1 (C-12). Найдено, %: C 66.07; H 6.16; N 10.75. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 66.82; H 6.37; N 10.63.



**3.3.11. (3aR,4aS,8aR,9aR,Z)-3-[[1-(2-Цианометил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]метилен]-8а-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-Ь]фуран (59).** Выход 4% [из соединения **21**]; 6% [из **66**]. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D +5^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1094, 1130, 1173, 1205, 1223, 1373, 1440, 1661, 1734, 2930. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (*IgE*): 268 (3.92), 324 (4.07). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.84 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.28 (1H, д.д.д, *J* = 14.2, 13.7, 4.7, 1-CH<sub>2</sub>), 1.44 (1H, д.д, *J* = 13.7, 12.4, 6-CH<sub>2</sub>), 1.53-1.63 (4H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>), 1.78 (1H, д.д.д, *J* = 14.0, *J* = 7.2, *J* = 2.6, 6-CH<sub>2</sub>), 1.89 (1H, д.д, *J* = 12.3, *J* = 1.2, 5-CH), 2.03 (1H, д.д.д, *J* = 14.1, *J* = 13.2, *J* = 5.7, 3-CH<sub>2</sub>), 2.15 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 1.6, 9-CH<sub>2</sub>), 2.34 (1H,

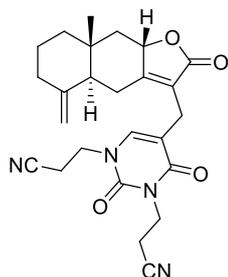
д,  $J = 13.2$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.82 (1H, д.д,  $J = 7.0$ ,  $J = 6.9$ , CH<sub>2</sub>), 3.03 (1H, д.д.д,  $J = 11.5$ ,  $J = 6.9$ ,  $J = 6.2$ , 7-CH), 4.27 (1H, д.д,  $J = 7.0$ ,  $J = 6.9$ , CH<sub>2</sub>), 4.46 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.64 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.5$ , 8-CH), 4.77 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 6.98 (1H, с, 13-CH), 9.03 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.3 (CH<sub>2</sub>), 18.0 (C-14), 23.1 (C-2), 28.6 (C-6), 34.6 (C-10), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (C-3), 41.7 (C-9), 42.5 (C-1), 44.4 (C-7), 46.4 (C-5), 78.3 (C-8), 106.9 (C-15), 107.2 (C-5'), 117.7 (CN), 128.7 (C-13), 131.9 (C-11), 144.0 (C-6'), 149.5 (C-4), 151.2 (C-2'), 163.3 (C-4'), 171.4 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 395 (39), 349 (100), 117 (54), 377 (35), 402 (34). Найдено: [M] 395.1837. C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>O<sub>4</sub>N<sub>3</sub>. Вычислено: [M] 395.1840.



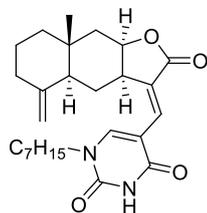
**3.3.12. (3E,3aR,4aR,5E,8aR,9aR)-3,5-Бис{[1,3-бис-(2-цианоэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]метилен}-8a-метил-2-**

**оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран (60).** Выход 4%. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{+308^\circ}$  ( $c$  0.5, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 760, 1167, 1188, 1211, 1231, 1258, 1362, 1383, 1423, 1458, 1657, 1709, 1749, 2930. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ /нм ( $\lg \epsilon$ ): 268 (4.33). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.84 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.31 (1H, д.д.д,  $J = 14.6$ ,  $J = 13.3$ ,  $J = 4.0$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.37 (1H, д.д,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.6$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.50 (1H, д.д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 3.8$ ,  $J = 3.6$ , 2-CH<sub>2</sub>), 1.55 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 3.9$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.58 (1H, д,  $J = 13.3$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.67 (1H, д,  $J = 13.4$ , 2-CH<sub>2</sub>), 1.79 (1H, д.д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 4.4$ , 3-CH<sub>2</sub>), 1.87 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 6.7$ ,  $J = 2.2$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.03 (1H, д,  $J = 12.7$ , 5-CH), 2.20 (1H, д.д,  $J = 15.8$ ,  $J = 1.1$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.69 (1H, д,  $J = 14.2$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.74 (2H, д.д,  $J = 6.9$ ,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>), 2.77 (2H, д.д,  $J = 7.0$ ,  $J = 6.9$ , CH<sub>2</sub>), 2.80 (1H, д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 5.5$ , CH<sub>2</sub>), 2.83-2.90 (3H, м, 2×CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 3.55 (1H, д.д.д,  $J = 11.7$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 5.4$ , 7-CH), 3.94 (2H, д.д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 5.2$ , CH<sub>2</sub>), 4.06-4.12 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 4.18 (2H, д.д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 6.0$ , CH<sub>2</sub>), 4.24 (2H, д.д,  $J = 6.9$ ,  $J = 6.8$ , CH<sub>2</sub>), 4.28 (2H, д.д,  $J = 6.9$ ,  $J = 6.9$ , CH<sub>2</sub>), 4.47 (1H, д.д.д,  $J = 5.4$ ,  $J = 4.3$ ,  $J = 1.1$ , 8-CH), 5.51 (1H, с, 15-CH), 7.10 (1H, с, 6''-CH), 7.15 (1H, с, 13-CH), 7.70 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.0 (2×CH<sub>2</sub>), 17.5 (CH<sub>2</sub>), 17.6 (CH<sub>2</sub>), 17.7 (CH<sub>2</sub>), 17.9 (C-14), 22.6 (C-2), 25.8 (C-6), 30.9 (C-3), 35.2 (C-10), 36.7 (CH<sub>2</sub>), 37.1 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (C-7), 41.2 (C-9), 42.0 (C-1), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 46.4 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (C-5), 76.7 (C-8), 109.7 (C-5'), 111.2 (C-15), 112.0 (C-5''), 116.8 (CN), 117.0 (2×CN), 117.1 (CN), 125.2 (C-13), 133.6 (C-11), 139.6 (C-6''), 143.6 (C-6'), 146.5 (C-4), 149.8 (C-2'), 150.2 (C-2''), 160.2

(C-4'), 162.1 (C-4''), 171.7 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 664 (0.06), 53 (100), 52 (84), 51 (37), 44 (17). Найдено:  $[M]$  664.2760-664.2796.  $C_{35}H_{36}O_6N_8$ . Вычислено:  $[M]$  664.2752.

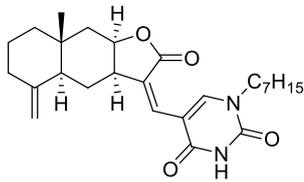


**3.3.13. (4a*S*,8a*R*,9a*S*)-3-[[1,3-Бис-(2-цианоэтил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил]метил]-8а-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4а,5,6,7,8,8а,9,9а-декагидронафто[2,3-Ь]-фуран (61).** Выход 10%. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{+91}$  ( $c$  0.3,  $CHCl_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 733, 760, 1016, 1069, 1221, 1359, 1379, 1425, 1460, 1647, 1665, 1707, 1747, 2936, 2970, 3437. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $I_{gE}$ ): 214 (4.16), 270 (3.84). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, с, 14- $CH_3$ ), 1.13 (1H, д.д,  $J = 11.9$ ,  $J = 11.8$ , 9- $CH_2$ ), 1.31 (1H, д.д.д,  $J = 14.2$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 4.5$ , 1- $CH_2$ ), 1.52-1.63 (3H, м, 1- $CH_2$ , 2- $CH_2$ , 2- $CH_2$ ), 1.88 (1H, д,  $J = 12.7$ , 5- $CH$ ), 1.98 (1H, д.д.д,  $J = 14.3$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.6$ , 3- $CH_2$ ), 2.26 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 6.3$ , 9- $CH_2$ ), 2.30–2.36 (2H, м, 3- $CH_2$ , 6- $CH_2$ ), 2.70 (2H, д.д,  $J = 7.4$ ,  $J = 6.9$ ,  $CH_2$ ), 2.79 (2H, д.д,  $J = 6.6$ ,  $J = 6.5$ ,  $CH_2$ ), 3.11 (1H, д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 3.5$ , 6- $CH_2$ ), 3.24 (1H, д,  $J = 14.8$ , 13- $CH_2$ ), 3.27 (1H, д,  $J = 14.8$ , 13- $CH_2$ ), 4.00 (2H, д.д,  $J = 6.5$ ,  $J = 6.4$ ,  $CH_2$ ), 4.17-4.27 (2H, м,  $CH_2$ ), 4.65 (1H, уш.с,  $J = 2.0$ , 15- $CH_2$ ), 4.83 (1H, д.д,  $J = 11.5$ ,  $J = 6.4$ , 8- $CH$ ), 4.87 (1H, уш.с,  $J = 2.0$ , 15- $CH_2$ ), 7.44 (1H, с, 6'- $CH$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.0 ( $CH_2$ ), 16.4 (C-14), 17.4 ( $CH_2$ ), 20.9 (C-13), 22.2 (C-2), 25.9 (C-6), 36.1 (C-3), 36.6 ( $CH_2$ ), 36.7 (C-10), 40.5 ( $CH_2$ ), 45.7 (C-1), 47.3 (C-9), 49.8 (C-5), 78.4 (C-8), 107.0 (C-15), 110.2 (C-5'), 116.5 (CN), 116.8 (CN), 128.2 (C-11), 140.7 (C-6'), 148.1 (C-4), 150.4 (C-2'), 161.9 (C-7), 166.0 (C-4'), 174.1 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 448 (4), 230 (100), 171 (30), 66 (28), 402 (27). Найдено:  $[M]$  448.2099.  $C_{25}H_{28}O_4N_4$ . Вычислено:  $[M]$  448.2105.

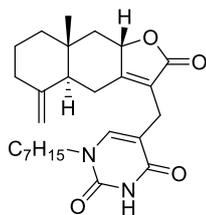


**3.3.14. (3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*,*E*)-3-[(1-Гептил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-метилен]-8а-метил-5-метилен-2-оксододагидронафто[2,3-Ь]фуран (62).** Выход 29%. Т.пл. 188-190°C (EtOH).  $[\alpha]_D^{+302}$  ( $c$  0.4,  $CHCl_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1171, 1209, 1458, 1622, 1649, 1688, 1705, 1738, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $I_{gE}$ ): 266 (3.95), 318 (4.26) (EtOH); 266 (3.97), 318 (4.27) (EtOH+HCl); 222 (4.28), 269 (3.96), 330 (4.24) (EtOH+KOH). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.81 (3H, с, 14- $CH_3$ ), 0.86 (3H, т,  $J = 6.9$ ,  $CH_3$ ), 1.20-1.21 (10H, м, 1- $CH_2$ , 6- $CH_2$ , 4 $\times$  $CH_2$ ), 1.48-1.71 (6H, м, 1-

CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.80 (1H, д.д.д,  $J = 13.9, J = 6.7, J = 2.4$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.88 (1H, д,  $J = 12.4$ , 5-CH), 1.98 (1H, д.д.д,  $J = 14.1, J = 13.2, J = 5.2$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.19 (1H, д.д,  $J = 15.7, J = 1.1$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.30 (1H, д,  $J = 12.8$ , 3-CH<sub>2</sub>), 3.64 (1H, д.д.д,  $J = 11.4, J = 6.5, J = 5.6$ , 7-CH), 3.76 (2H, д.д.д,  $J = 8.1, J = 7.1, J = 2.4$ , CH<sub>2</sub>), 4.37 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.47 (1H, д.д.д,  $J = 5.4, J = 4.6, J = 1.4$ , 8-CH), 4.71 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.05 (1H, с, 13-CH), 7.46 (1H, с, 6'-CH), 9.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.9 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (C-14), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (C-2), 26.3 (C-6), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C-10), 36.8 (C-3), 40.5 (C-7), 41.3 (C-9), 42.1 (C-1), 46.28 (C-5), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 76.9 (C-8), 106.4 (C-15), 109.8 (C-5'), 125.2 (C-13), 132.7 (C-11), 146.70 (C-6'), 149.2 (C-4), 149.6 (C-2'), 160.7 (C-4'), 172.3 (C-12). Спектр ЯМР <sup>15</sup>N, δ, м.д. ( $J$ , Гц): -240.3 (1'-N), -225.04 (3'-NH,  $J = 91$ ). Найдено, %: C 70.67; H 8.06; N 6.29. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 70.88; H 8.24; N 6.36.

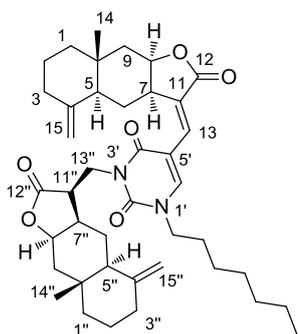


**3.3.15. (3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*,*Z*)-3-[(1-Гептил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-метиле]-8a-метил-5-метиле-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран (63).** Выход 4%. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D +96^\circ$  ( $c$  0.1, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1092, 1169, 1205, 1375, 1462, 1614, 1649, 1692, 1735, 2856, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 219 (3.58), 267 (3.79), 325 (4.00). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 0.86 (3H, т, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.1$ ), 1.22-1.33 (1H, м, 9-CH<sub>2</sub>), 1.44 (1H, д.д,  $J = 13.6, J = 12.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.48 (1H, д.д,  $J = 15.2, J = 4.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.51-1.61 (5H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub><sup>зентил</sup>), 1.73 (1H, д.д.д,  $J = 13.8, J = 7.1, J = 2.2$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.83 (1H, д,  $J = 12.6$ , 5-CH), 1.99 (1H, д.д.д,  $J = 14.0, J = 12.9, J = 5.2$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.18 (1H, д.д,  $J = 15.9, J = 1.5$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д,  $J = 13.0$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.95 (1H, д.д.д,  $J = 11.8, J = 6.9, J = 5.9$ , 7-CH), 3.79 (2H, д.д,  $J = 7.5, J = 7.4$ , CH<sub>2</sub>), 4.43 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.61 (1H, д.д.д,  $J = 5.5, J = 4.9, J = 1.5$ , 8-CH), 4.75 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 6.99 (1H, с, 13-CH), 9.38 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.9 (CH<sub>3</sub>), 17.6 (C-14), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-2), 26.2 (C-6), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (C-10), 36.7 (C-3), 41.3 (C-9), 42.1 (C-1), 44.0 (C-7), 46.0 (C-5), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 77.4 (C-8), 106.6 (C-15), 107.7 (C-5'), 127.1 (C-13), 131.1 (C-11), 148.0 (C-6'), 148.8 (C-4), 149.6 (C-2'), 162.5 (C-4'), 170.5 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 440 (37), 394 (100), 379 (61), 422 (48), 57 (37). Найдено:  $[M]$  440.2667. C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> Вычислено:  $[M]$  440.2670.



**3.3.16. (4a*S*,8a*R*,9a*S*)-3-[(1-Гептил-2,4-диоксо-1,2,3,4-**

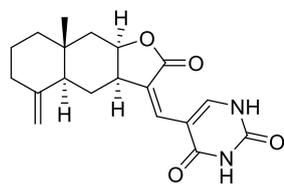
**тетрагидропиримидин-5-ил)-метил]-8а-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4а,5,6,7,8,8а,9,9а-декагидронафто[2,3-Ь]фуран (64).** Выход 14%. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D +117^\circ$  ( $c$  0.25,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 756, 1358, 1462, 1680, 1705, 1749, 2856, 2930. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 274 (3.88) (EtOH); 274 (4.03) (EtOH+HCl); 271 (4.00) (EtOH+KOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.85 (3H, т,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.2$ ), 0.86 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.11 (1H, д.д,  $J = 11.9$ ,  $J = 11.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.21-1.32 (9H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 4 $\times$  $\text{CH}_2^{\text{зенитил}}$ ), 1.53-1.66 (5H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2^{\text{зенитил}}$ ) 1.85 (1H, д,  $J = 13.0$ , 5- $\text{CH}$ ), 1.96 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 13.0$ ,  $J = 5.7$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.27 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 6.3$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.33 (1H, д.д,  $J = 13.3$ ,  $J = 13.2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.34 (1H, д,  $J = 13.2$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 3.11 (1H, д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 3.7$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.15 (1H, д,  $J = 14.2$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.25 (1H, д,  $J = 14.2$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.64 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.68 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 7.4$ ,  $\text{CH}_2$ ), 4.66 (1H, уш.с,  $J = 1.0$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.81 (1H, д.д,  $J = 11.5$ ,  $J = 6.3$ , 8- $\text{CH}$ ), 4.85 (1H, уш.с,  $J = 1.0$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 7.38 (1H, с, 6'- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 16.4 (C-14), 20.4 (C-13), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.4 (C-2), 25.9 (C-6), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.5 ( $\text{CH}_2$ ), 36.2 (C-3), 36.7 (C-10), 40.7 (C-1), 47.4 (C-9), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 50.0 (C-5), 78.2 (C-8), 107.2 (C-15), 109.8 (C-5'), 120.3 (C-11), 143.0 (C-6'), 147.9 (C-4), 150.5 (C-2'), 163.1 (C-7), 165.3 (C-4'), 174.1 (C-12). Спектр ЯМР  $^{15}\text{N}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): -245.24 (1'-N), -225.77 (3'-NH,  $J = 91$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 440 (37), 305 (100), 230 (76), 223 (62), 83 (52). Найдено:  $[M]$  440.2668.  $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{N}_2$  Вычислено:  $[M]$  440.2670.



**3.3.17. 3-Гептил-5-{(E)-[(3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*)-8а-метил-5-**

**метилен-2-оксодекагидро-нафто[2,3-Ь]фуран-3(2*H*)-илиден]метил}-1-[[{(3*S*,3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*)-8а-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-Ь]фуран-3-ил]метил}-2,6-диоксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин (65).** Маслообразное вещество. Выход 6%.  $[\alpha]_D +239^\circ$  ( $c$  0.4,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 889, 1169, 1207, 1259, 1344, 1377, 1460, 1624, 1662, 1713, 1757, 2860, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 269 (3.97), 318 (4.19). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.79 (3H, с, 14''- $\text{CH}_3$ ), 0.81 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 0.86 (3H, д.д,  $J$

= 6.9,  $J = 6.8$ , CH<sub>3</sub>), 1.16-1.30 (12H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 1''-CH<sub>2</sub>, 6-CH<sub>2</sub>, 6''-CH<sub>2</sub>, 4xCH<sub>2</sub>), 1.45 (1H, д.д,  $J = 15.5$ ,  $J = 3.9$ , 9''-CH<sub>2</sub>), 1.48-1.57 (9H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>, 1''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>, 2''-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.69-1.74 (3H, м, 6-CH<sub>2</sub>, 6''-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 1.84 (1H, д,  $J = 12.2$ , 5-CH), 1.91-2.01 (3H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 3''-CH<sub>2</sub>), 2.12 (1H, д.д,  $J = 15.2$ ,  $J = 1.1$ , 9''-CH<sub>2</sub>), 2.19 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 0.8$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.31 (2H, д,  $J = 12.4$ , 3-CH<sub>2</sub>, 3''-CH<sub>2</sub>), 2.39 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.4$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 4.3$ , 7''-CH), 3.27 (1H, д.д.д,  $J = 1.9$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 6.1$ , 11''-CH), 3.59 (1H, д.д.д,  $J = 11.3$ ,  $J = 6.9$ ,  $J = 5.9$ , 7-CH), 3.76 (2H, м, CH<sub>2</sub>), 4.23 (1H, д.д,  $J = 13.6$ , 8.3, 13''-CH<sub>2</sub>), 4.35 (1H, уш.с,  $J = 0.8$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.39 (1H, м, 8''-CH), 4.46 (1H, д.д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 4.9$ ,  $J = 1.2$ , 8-CH), 4.48 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 5.7$ , 13''-CH<sub>2</sub>), 4.56 (1H, уш.с,  $J = 0.8$ , 15''-CH<sub>2</sub>), 4.71 (1H, уш.с,  $J = 0.8$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.77 (1H, уш.с,  $J = 0.8$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.10 (1H, с, 13-CH), 7.45 (1H, с, 6'-H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.9 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (C-14), 17.7 (C-14''), 21.2 (C-2''), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 22.5 (C-6''), 22.6 (C-2), 26.3 (C-6), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 28.9 (CH<sub>2</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C-10), 34.5 (C-10''), 36.5 (C-3''), 36.8 (C-3), 37.4 (C-13''), 38.9 (C-7''), 40.3 (C-7), 41.3 (C-9), 41.4 (C-9''), 42.1 (C-1, C-1''), 45.0 (C-11''), 46.2 (C-5''), 46.4 (C-5), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 76.8 (C-8''), 77.7 (C-8), 106.3 (C-15), 106.8 (C-15''), 108.8 (C-5'), 126.3 (C-13), 132.3 (C-11), 144.7 (C-6'), 148.8 (C-4), 149.2 (C-4''), 150.3 (C-2'), 160.4 (C-4'), 172.2 (C-12), 175.75 (C-12''). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 672 (40), 394 (100), 379 (59), 440 (57), 452 (47). Найдено: [M] 672.4138. C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>. Вычислено: [M] 672.4133.

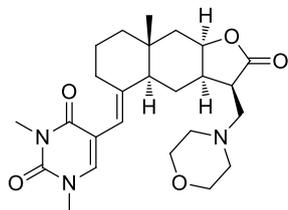


**3.3.18. (3aR,4aS,8aR,9aR,Z)-3-[(2,4-Диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-метилен]-8a-метил-5-метилен-2-**

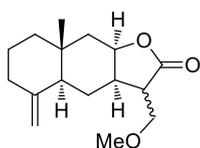
**оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран (67).** Выход 6%. ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 839, 1092, 1169, 1219, 1385, 1491, 1634, 1657, 1719, 2920, 2939, 3192, 3435. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max/нм}}$  ( $\lg \epsilon$ ): 263 (3.90), 312 (4.09). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.74 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17 (1H, д.д.д,  $J = 14.5$ ,  $J = 13.8$ ,  $J = 4.3$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.32 (1H, д.д,  $J = 25.9$ ,  $J = 12.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.41-1.54 (4H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>), 1.65 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 2.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.83 (1H, д,  $J = 12.5$ , 5-CH), 1.95 (1H, д.д.д,  $J = 14.5$ ,  $J = 13.3$ ,  $J = 4.2$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.03 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 1.1$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.23 (1H, д,  $J = 12.8$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.88 (1H, д.д.д,  $J = 11.8$ ,  $J = 6.8$ ,  $J = 6.4$ , 7-CH), 4.35 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 6.0$ ,  $J = 5.0$ ,  $J = 1.4$ , 8-CH), 4.74 (1H, д,  $J = 1.5$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.05 (1H, с, 13-CH), 9.02 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.2 (C-14), 22.1 (C-2), 27.7 (C-6), 33.7 (C-10), 36.2 (C-3), 40.8 (C-9), 41.5 (C-1), 43.3 (C-7), 45.4 (C-5), 76.6 (C-8), 106.0 (C-15), 106.5 (C-5'), 127.7 (C-13), 129.4 (C-11), 144.5 (C-6'), 148.5 (C-4), 150.4

(C-2'), 162.6 (C-4'), 169.8 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 342 (23), 296 (100), 41 (72), 91 (60), 43 (52). Найдено:  $[M]$  342.1576.  $C_{19}H_{22}O_4N_2$  Вычислено:  $[M]$  342.1574.

### 3.4. Реакция Хека 13-замещенных производных изоалантолактона с 5-бром-1,3-диметилаурацилом и 3-подпиридином



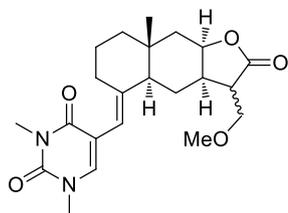
**3.4.1. (3*R*,3*aR*,4*aR*,8*aR*,9*aR*,*E*)-5-[(1,3-Диметил-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-ил)метилен]-8*a*-метил-3-(морфолинометил)-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран (69).** Синтез выполнялся согласно общей методике 3.3. Выход 36% (*e*), 11% (*e*). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{+111^\circ}$  (*c* 0.25,  $CHCl_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 756, 1117, 1151, 1168, 1186, 1342, 1366, 1454, 1653, 1703, 1766, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $lg\epsilon$ ): 227 (4.11), 284 (3.88). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, с, 14- $CH_3$ ), 1.19-1.25 (1H, м, 1- $CH_2$ ), 1.29 (1H, д.д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.1$ ,  $J = 4.3$ , 2- $CH_2$ ), 1.47-1.52 (2H, м, 6- $CH_2$ , 9- $CH_2$ ), 1.57 (1H, д,  $J = 13.2$ , 1- $CH_2$ ), 1.64 (1H, д,  $J = 13.2$ , 6- $CH_2$ ), 1.75-1.77 (1H, м, 2- $CH_2$ ), 1.78 (1H, д.д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 4.6$ , 3- $CH_2$ ), 1.95 (1H, д,  $J = 12.3$ , 5-CH), 2.18 (1H, д.д,  $J = 15.5$ ,  $J = 1.7$ , 9- $CH_2$ ), 2.42 (2H, с,  $CH_2$ ), 2.51 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.3$ ,  $J = 10.5$ ,  $J = 10.1$ ,  $J = 4.6$ , 7-CH), 2.55 (2H, с,  $CH_2$ ), 2.63 (1H, д,  $J = 13.6$ , 3- $CH_2$ ), 2.65 (1H, д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 4.2$ , 13- $CH_2$ ), 2.73 (1H, д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 4.2$ , 13- $CH_2$ ), 2.95 (1H, д.д.д,  $J = 5.9$ ,  $J = 5.2$ ,  $J = 5.0$ , 11-CH), 3.34 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.39 (3H, с,  $CH_3$ ), 3.67 (4H, м,  $2 \times CH_2$ ), 4.45 (1H, д.д.д,  $J = 4.7$ ,  $J = 3.8$ ,  $J = 1.5$ , 8-CH), 5.61 (1H, с, 15-CH), 6.92 (1H, уш.с,  $J = 0.6$ , 6'-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.0 (C-14), 20.8 (C-2), 22.6 (C-6), 28.0 (C-7'), 30.9 (C-3), 35.6 (C-10), 37.0 (C-8'), 39.3 (C-7), 41.6 (C-9), 42.2 (C-1), 45.1 (C-11), 47.4 (C-5), 53.39 (C-13), 53.6 ( $2 \times CH_2$ ), 66.7 ( $2 \times CH_2$ ), 77.8 (C-8), 110.9 (C-5'), 112.1 (C-15), 139.9 (C-6'), 145.2 (C-4), 151.4 (C-2'), 163.1 (C-4'), 177.3 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 457 (12), 100 (100), 153 (26), 58 (24), 96 (13). Найдено:  $[M]$  457.2570.  $C_{25}H_{35}O_5N_3$ . Вычислено:  $[M]$  457.2571.



**3.4.2. (3*S*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-3-(Метоксиметил)-8*a*-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-*b*]фуран-2(3*H*)-он (S-70).** К раствору изоалантолактона 1.16 г (5 ммоль) в 15 мл MeOH в круглодонной колбе на 50мл прикапывали раствор MeONa (5.5 ммоль) в 5 мл MeOH и перемешивали в течение 5 ч. Реакционную смесь упаривали, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×30мл) и сушили над  $MgSO_4$ . После упаривания органической фазы твердую массу перекристаллизовывали из спирта и

получали кристаллы (**S-70**):(**R-70**) в соотношении 1:1 по данным ЯМР с выходом 90%. Соединения (**S-70**):(**R-70**) хорошо разделялись колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ). Соединение (**S-70**). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.80 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.22 (1H, д.д.д,  $J = 13.1, J = 12.8, J = 5.6$ , H-1), 1.30 (1H, д.д,  $J = 13.3, J = 12.6$ , H-6), 1.44 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 4.6$ , H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.70 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 6.5, J = 2.4$ , H-6), 1.80 (1H, д,  $J = 12.5$ , H-5), 1.98 (1H, д.д.д,  $J = 14.0, J = 12.4, J = 6.6$ , H-3), 2.14 (1H, д.д,  $J = 15.5, J = 1.2$ , H-9), 2.33 (1H, м,  $J_{\text{гем}} 11.6$ , H-3), 2.42 (1H, д.т.д,  $J = 12.2, J = 6.6, J = 6.3, J = 5.3$ , H-7), 2.54 (1H, д.д.д,  $J = 6.4, J = 6.2, J = 4.0$ , H-11), 3.34 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3.61 (1H, д.д,  $J = 9.4, J = 4.0$ , H-13), 3.69 (1H, д.д,  $J = 9.4, J = 6.3$ , H-13), 4.44 (1H, д,  $J = 1.5$ , H-15), 4.73 (1H, д.д.д,  $J = 5.2, J = 4.7, J = 1.6$ , H-8), 4.75 (1H, д,  $J = 1.5$ , H-15).

**(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-3-(Метоксиметил)-8a-метил-5-метилендекагидро-нафто[2,3-b]фуран-2(3H)-он (R-70)**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.81 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.22 (1H, д.д,  $J = 13.0, J = 12.8$ , H-6), 1.25 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 12.4, J = 4.8$ , H-1), 1.49 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 4.2$ , H-9), 1.51-1.62 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д,  $J = 13.4, J = 5.8, J = 2.4$ , H-6), 1.81 (1H, д,  $J = 12.4$ , H-5), 2.00 (1H, д.д.д,  $J = 14.2, J = 12.4, J = 7.3$ , H-3), 2.17 (1H, д.д,  $J = 15.5, J = 1.6$ , H-9), 2.34 (1H, м,  $J_{\text{гем}} 12.4$ , H-3), 2.56 (1H, д.т.д,  $J = 12.1, J = 6.0, J = 5.8, J = 4.4$ , H-7), 3.08 (1H, д.д.д,  $J = 10.1, J = 6.3, J = 4.8$ , H-11), 3.39 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3.60 (1H, д.д,  $J = 10.1, J = 9.9$ , H-13), 3.78 (1H, д.д,  $J = 9.9, J = 4.8$ , H-13), 4.49 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15), 4.50 (1H, м, H-8), 4.79 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15).

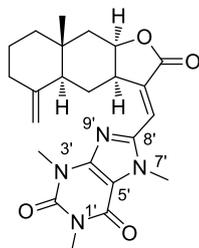


**3.4.3. 5-((E)-((3aR,4aR,8aR,9aR)-3-(Метоксиметил)-8a-метил-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-5(2H)-илиден)метил)-1,3-диметилпиримидин-2,4(1H,3H)-дион (S-71):(R-71)**. Синтез выполнялся согласно общей методике 3.3. Выход 59% соотношение 1:1. Соединение (**S-71**). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.22 (1H, д.д.д,  $J = 13.1, J = 12.8, J = 5.6$ , H-1), 1.30 (1H, д.д,  $J = 13.3, J = 12.6$ , H-6), 1.44 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 4.6$ , H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.70 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 6.5, J = 2.4$ , H-6), 1.78 (1H, д.д.д,  $J = 14.0, J = 12.4, J = 6.6$ , H-3), 1.91 (1H, д,  $J = 12.4$ , H-5), 2.14 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 1.6$ , H-9), 2.40 (1H, д.т.д,  $J = 12.2, J = 6.6, J = 6.3, J = 5.3$ , H-7), 2.52 (1H, д.д.д,  $J = 6.4, J = 6.0, J = 3.9$ , H-11), 2.66 (1H, м,  $J_{\text{гем}} = 12.9$ , H-3), 3.31 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.32 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ), 3.38 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 (1H, д.д,  $J = 9.3, J = 3.9$ , H-13), 3.68 (1H, д.д,  $J = 9.3, J = 5.6$ , H-13), 4.71 (1H, д.д.д,  $J = 5.1, J = 4.6, J = 1.7$ , H-8), 5.60 (1H, д,  $J = 0.6$ , H-15), 6.91 (1H, д,  $J = 1.0$ , 6'-CH). Соединение (**R-71**). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

(CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.82 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.22 (1H, д.д, *J* = 13.0, *J* = 12.8, H-6), 1.25 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 12.4, *J* = 4.8, H-1), 1.49 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 4.2, H-9), 1.51-1.62 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.4, *J* = 5.8, *J* = 2.4, H-6), 1.80 (1H, д.д.д, *J* = 14.2, *J* = 12.4, *J* = 7.3, H-3), 1.93 (1H, д, *J* = 12.4, H-5), 2.16 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.9, H-9), 2.56 (1H, д.т.д, *J* = 12.1, *J* = 6.0, *J* = 5.8, *J* = 4.4, H-7), 2.66 (1H, м, *J*<sub>геи</sub> = 12.9, H-3), 3.05 (1H, д.д.д, *J* = 10.1, *J* = 6.3, *J* = 4.8, H-11), 3.33 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.35 (3H, с, CH<sub>3</sub>), 3.38 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 3.58 (1H, д.д, *J* = 10.0, *J* = 9.9, H-13), 3.73 (1H, д.д, *J* = 9.9, *J* = 4.9, H-13), 4.45 (1H, д.д.д, *J* = 4.6, *J* = 3.9, *J* = 1.4, H-8), 5.62 (1H, д, *J* = 0.8, H-15), 6.92 (1H, д, *J* = 1.0, 6'-CH).

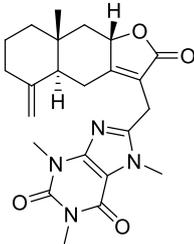
### 3.5. Реакция Хека метиленлактонов с 8-бромксантинами

**Общая методика. Метод А:** Перед реакцией посуду тщательно прокаливали, Et<sub>3</sub>N и ДМФА перегоняли в токе аргона, а метиленлактон, 8-бромксантин, ацетат палладия, *трис*-(*о*-толил)фосфин и тетрабутиламмоний бромид высушивали в вакууме. В стеклянную ампулу в токе аргона последовательно загружали молекулярные сита (2 шт., 3Å), (1.0 ммоль) метиленлактон, (1.5 ммоль) 8-бромксантина, 9 мг (0.04 ммоль, 4 мол. %) ацетата палладия, 48 мг (0.16 ммоль, 16 мол. %) *трис*-(*о*-толил)фосфина, 151 мг (1.5 ммоль) триэтиламина и 5 мл ДМФА (охлаждение до 0-5°C). По методу **В** добавляли 322 мг тетрабутиламмоний бромида (1 экв.). Ампулу запаивали и нагревали 20-42 ч при 120-140°C. По окончании реакции ампулу охлаждали, вскрывали, отфильтровывали 8,8'-бис-(1,3,7-триметилксантин), а фильтрат выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (3×30 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub> и упаривали в вакууме водоструйного насоса. Маслообразный остаток растворяли в минимальном количестве хлороформа и хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент хлороформ-этанол, 100:1→100:4). Последовательно выделяли *трис*-(*о*-толил)фосфин, исходный лактон (при неполной конверсии) с изомеризованным продуктом и продукты реакции.



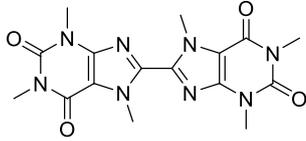
**3.5.1. 1,3,7-Триметил-8-[(*E*)-[(3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3(2*H*)-илиден]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (или (*E*)-13-(кофеин)изоалантолактон) (73).** Выход по методу **А** – 52%, по методу **В** – 2%. Т.пл. 293-295°C (EtOH). [α]<sub>589</sub><sup>22</sup>+267° (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr),

$\text{cm}^{-1}$ : 748, 756, 1180, 1215, 1227, 1341, 1439, 1553, 1599, 1659, 1711, 1753, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{HM}$  ( $\lg \epsilon$ ): 229 (4.05), 248 (4.07), 279 (3.92), 350 (4.33). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.23 (1H, д.д,  $J = 13.3$ ,  $J = 12.1$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 1.27 (1H, д.д.д,  $J = 13.2$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 3.1$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.56 (1H, д.д,  $J = 15.4$ ,  $J = 4.2$ , 9- $\text{CH}_2$ ) 1.52-1.63 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.92 (1H, д.д,  $J = 12.4$ ,  $J = 1.1$ , 5- $\text{CH}$ ), 2.03 (1H, д.д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 12.9$ ,  $J = 5.5$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.24 (1H, д.д,  $J = 15.4$ ,  $J = 1.6$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.25 (1H, д.д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 7.1$ ,  $J = 2.8$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.32 (1H, д, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J = 13.5$ ), 3.39 (3H, с, 3'- $\text{NCH}_3$ ), 3.53 (3H, с, 1'- $\text{NCH}_3$ ), 4.02 (1H, д.д.д,  $J = 11.6$ ,  $J = 6.4$ ,  $J = 5.3$ , 7- $\text{CH}$ ), 4.07 (3H, с, 7'- $\text{NCH}_3$ ), 4.36 (1H, д,  $J = 1.4$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.57 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.9$ ,  $J = 1.5$ , 8- $\text{CH}$ ), 4.72 (1H, д,  $J = 1.4$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 7.20 (1H, д,  $J = 1.4$ , 13- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.5 (14- $\text{CH}_3$ ), 22.6 (C-2), 23.7 (C-6), 27.9 (3'- $\text{NCH}_3$ ), 29.6 (1'- $\text{NCH}_3$ ), 31.8 (7'- $\text{NCH}_3$ ), 34.3 (C-10), 36.8 (C-3), 40.2 (C-7), 41.2 (C-1), 42.0 (C-9), 46.1 (C-5), 77.7 (C-8), 106.6 (C-15), 108.4 (C-5'), 115.6 (C-13), 140.9 (C-11), 146.2 (C-8'), 148.4 (C-6'), 149.0 (C-4), 151.4 (C-2'), 155.2 (C-4'), 171.1 (C-12). Вычислено, %: C 65.09; H 6.60; N 13.21.  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4$ . Найдено, %: C 64.50; H 6.30; N 13.19. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 424 (100), 379 (40), 425 (26), 67 (21), 208 (16). Найдено: [M] 424.2106.  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_4$  Вычислено: [M] 424.2105.



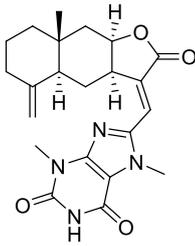
**3.5.2. 1,3,7-Триметил-8-[[[(4a*S*,8a*R*,9a*S*)-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (74).** Выход по методу **A** – 32%, по методу **B** – 92%. Т.пл. 201-203°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{28+165^\circ}$  ( $c$  0.37,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр (КВГ),  $\text{cm}^{-1}$ : 500, 750, 758, 891, 980, 1016, 1043, 1057, 1069, 1099, 1126, 1221, 1290, 1342, 1385, 1408, 1439, 1493, 1545, 1607, 1661, 1703, 1749, 2854, 2866, 2936. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{HM}$  ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.45), 211 (4.46), 277 (4.06). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.85 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.10 (1H, д.д,  $J = 11.9$ ,  $J = 11.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.24 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 13.3$ ,  $J = 4.3$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.52-1.60 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.83-1.89 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 2.28 (1H, д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.4$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.30 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.31–2.34 (1H, м, 3- $\text{CH}_2$ ), 2.98 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 3.5$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.31 (3H, с, 3'- $\text{NCH}_3$ ), 3.41 (3H, с, 1'- $\text{NCH}_3$ ), 3.64 (1H, д,  $J = 15.6$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.68 (1H, д,  $J = 15.6$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.96 (3H, с, 7'- $\text{NCH}_3$ ), 4.53 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.81 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.87 (1H, д.д,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.4$ , 8- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.3 (14- $\text{CH}_3$ ), 20.8 (C-13), 22.0 (C-2), 26.0 (C-6), 27.6 (3'- $\text{NCH}_3$ ), 29.3 (1'- $\text{NCH}_3$ ), 31.9 (7'- $\text{NCH}_3$ ), 36.0 (C-3) 36.7 (C-10), 40.5 (C-1), 47.6 (C-9), 49.8 (C-5), 77.4 (C-8), 106.9 (C-15), 107.3 (C-5'), 118.5 (C-11),

147.6 (C-8'), 147.8 (C-6'), 149.9 (C-4), 151.4 (C-2'), 155.0 (C-4'), 167.2 (C-7), 173.2 (C-12).  
 Вычислено, %: С 65.09; Н 6.60; N 13.21. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Найдено, %: С 64.50; Н 6.30; N 13.19.  
 Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 424 (38), 121 (100), 41 (75), 39 (71), 91 (54). Найдено: [M] 424.  
 424.2101. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 424.2105.



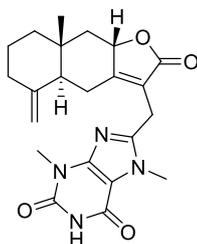
### 3.5.3. 8,8'-Бис-(1,3,7-триметилксантин) (76).

Отфильтровали на фильтре Шотта после вскрытия ампулы. Промыли небольшим количеством этилацетата и хлороформа. Вещество хорошо флюоресцирует под УФ-лампой. Выход 23% от 8ВС. Т.пл. >360°C (ДМФА). Вещество ни в чем не растворяется (вода, этанол, хлороформ, бензол, ДМФА, уксусная кислота, этилацетат). ИК-спектр (КВr), см<sup>-1</sup>: 488, 746, 1339, 1423, 1450, 1539, 1603, 1670, 1699. Вычислено, %: С 49.74; Н 4.70; N 29.00. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Найдено, %: С 49.14; Н 4.57; N 29.44. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 368 (100), 67 (32), 385 (19), 387 (19), 82 (9). Найдено: [M] 386.1447. C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 386.1446.

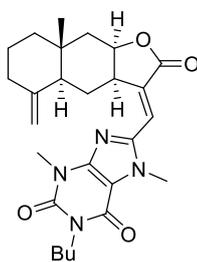


**3.5.4. 3,7-Диметил-8-[(*E*)-{(3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3(2*H*)-илиднэ]метил}-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (79).** Выход по методу **A** – 44%, по методу **B** – 8%. Т.пл. >250°C (EtOH). [α]<sub>589</sub><sup>30</sup>+441° (*c* 0.34, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (КВr), см<sup>-1</sup>: 1219, 1341, 1441, 1547, 1591, 1666, 1709, 1753, 2930. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 225 (4.06), 249 (4.05), 275 (3.91), 349 (4.35). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.86 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.23 (1H, д.д, *J* = 13.1, *J* = 12.6, 6-CH<sub>2</sub>), 1.31 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 12.9, *J* = 4.0, 1-CH<sub>2</sub>), 1.54-1.63 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.63 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 4.6, 9-CH<sub>2</sub>), 1.97 (1H, д.д, *J* = 12.5, *J* = 1.2, 5-CH), 2.06 (1H, д.д.д, *J* = 13.1, *J* = 12.8, *J* = 5.2, 3-CH<sub>2</sub>), 2.24 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 0.9, 9-CH<sub>2</sub>), 2.25 (1H, д.д.д, *J* = 13.8, *J* = 7.0, *J* = 2.5, 6-CH<sub>2</sub>), 2.33 (1H, д, *J* = 14.7, 3-CH<sub>2</sub>), 3.52 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 4.04 (1H, д.д.д, *J* = 11.7, *J* = 6.0, *J* = 5.7, 7-CH), 4.10 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.40 (1H, д, *J* = 0.9, 15-CH<sub>2</sub>), 4.63 (1H, д.д.д, *J* = 5.5, *J* = 4.6, *J* = 1.6, 8-CH), 4.75 (1H, д, *J* = 0.9, 15-CH), 7.22 (1H, д, *J* = 1.3, 13-CH), 9.59 (1H, с, 3'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.5 (14-CH<sub>3</sub>), 22.5 (C-2), 23.7 (C-6), 28.9 (1'-NCH<sub>3</sub>), 31.9 (7'-NCH<sub>3</sub>), 34.2 (C-10), 36.8 (C-3), 40.2 (C-7), 41.1 (C-1), 42.0 (C-9), 46.1 (C-5), 77.7 (C-8), 106.6 (C-15), 108.6 (C-5'), 115.3 (C-13), 141.4 (C-11), 146.8 (C-8'), 148.9 (C-6'), 150.2 (C-4), 150.9

(C-2'), 154.8 (C-4'), 171.0 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410 (100), 123 (94), 83 (42), 365 (27), 85 (27). Найдено: [M] 410.1943.  $C_{22}H_{26}O_4N_4$ . Вычислено: [M] 410.1949.

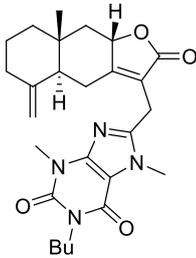


**3.5.5. 3,7-Диметил-8-[[*(4aS,8aR,9aS)*-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (80).** Выход по методу **A** – 32%, по методу **B** – 87%. Т.пл. 236-238°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{30+172^\circ}$  ( $c$  0.51,  $CHCl_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 680, 760, 856, 870, 897, 1013, 1036, 1065, 1124, 1223, 1298, 1341, 1385, 1406, 1429, 1441, 1497, 1551, 1595, 1690, 1744, 2830, 2934, 2982, 3155, 3518, 3570. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/nm$  ( $I_{\text{гг}}$ ): 277 (4.18). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.84 (3H, с, 14- $CH_3$ ), 1.11 (1H, д.д,  $J = 11.9$ ,  $J = 11.8$ , 9- $CH_2$ ), 1.24 (1H, д.д.д,  $J = 13.7$ ,  $J = 13.5$ ,  $J = 4.9$ , 1- $CH_2$ ), 1.52-1.60 (3H, м, 1- $CH_2$ , 2- $CH_2$ , 2- $CH_2$ ), 1.84-1.89 (2H, м, 3- $CH_2$ , 5- $CH_2$ ), 2.29 (1H, д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.5$ , 9- $CH_2$ ), 2.31 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.2$ , 6- $CH_2$ ), 2.54–2.56 (1H, м, 3- $CH_2$ ), 2.95 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 3.5$ , 6- $CH_2$ ), 3.36 (3H, с, 1'- $NCH_3$ ), 3.63 (1H, д,  $J = 15.8$ , 12- $CH_2$ ), 3.67 (1H, д,  $J = 15.8$ , 13- $CH_2$ ), 3.93 (3H, с, 7'- $NCH_3$ ), 4.53 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15- $CH_2$ ), 4.81 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15- $CH_2$ ), 4.89 (1H, д.д,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.4$ , 8-CH), 9.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 16.3 (14- $CH_3$ ), 20.7 (C-13), 22.0 (C-2), 26.0 (C-6), 28.5 (1'- $NCH_3$ ), 32.0 (7'- $NCH_3$ ), 36.0 (C-3), 36.7 (C-10), 40.5 (C-1), 47.5 (C-9), 49.8 (C-5), 78.6 (C-8), 107.0 (C-15), 107.7 (C-5'), 118.3 (C-11), 147.8 (C-8'), 149.4 (C-6'), 150.6 (C-4), 151.1 (C-2'), 154.7 (C-4'), 167.6 (C-7), 173.5 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410 (100), 411 (27), 365 (26), 83 (24), 85 (16). Найдено: [M] 410.1948.  $C_{22}H_{26}O_4N_4$ . Вычислено: [M] 410.1949.



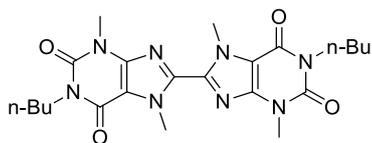
**3.5.6. 1-Бутил-3,7-диметил-8-[(*E*)-[[*(3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3(2*H*)-илиден]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (81).** Выход по методу **A** – 41%, по методу **B** – 4%. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{29+411^\circ}$  ( $c$  0.33,  $CHCl_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 683, 762, 895, 1177, 1213, 1225, 1339, 1439, 1551, 1601, 1663, 1755, 2930, 2953. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/nm$  ( $I_{\text{гг}}$ ): 223 (4.01), 249 (4.06), 280 (3.90), 351 (4.35). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, с, 14- $CH_3$ ), 0.92 (3H, т,  $CH_3$ ,  $J = 7.3$ ), 1.22 (1H, д.д,  $J = 13.2$ ,  $J = 12.6$ , 6- $CH_2$ ), 1.27 (1H, д.д.д,  $J = 13.0$ ,  $J =$

12.8,  $J = 2.9$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.36 (2H, д.д.д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.6$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 1.56 (1H, д.д,  $J = 16.0$ ,  $J = 3.2$ , 9-CH<sub>2</sub>) 1.54-1.62 (5H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.92 (1H, д.д,  $J = 12.0$ ,  $J = 2.0$ , 5-CH), 2.02 (1H, д.д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.6$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.24 (1H, д.д,  $J = 16.0$ ,  $J = 1.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.25 (1H, д.д.д,  $J = 13.7$ ,  $J = 7.0$ ,  $J = 2.6$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д,  $J = 13.5$ , 3-CH<sub>2</sub>), 3.51 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.98 (2H, д.д,  $J = 9.1$ ,  $J = 7.6$ , CH<sub>2</sub>), 4.02 (1H, д.д.д,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.8$ ,  $J = 5.7$ , 7-CH), 4.07 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.36 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.57 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.2$ , 8-CH), 4.71 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.20 (1H, д,  $J = 1.2$ , 13-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (14-CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-2), 23.7 (C-6), 29.6 (3'-NCH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (7'-NCH<sub>3</sub>), 34.3 (C-10), 36.8 (C-3), 40.2 (C-7), 41.2 (C-1), 41.2 (7'-NCH<sub>2</sub>), 42.0 (C-9), 46.1 (C-5), 77.7 (C-8), 106.6 (C-15), 108.5 (C-5'), 115.6 (C-13), 140.8 (C-11), 146.2 (C-8'), 148.4 (C-6'), 149.0 (C-4), 151.1 (C-2'), 155.1 (C-4'), 171.2 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 466 (38), 83 (100), 85 (62), 47 (29), 18 (19). Найдено: [M] 466.2572. C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 466.2575.



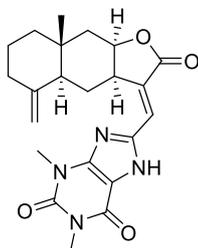
**3.5.7. 1-Бутил-3,7-диметил-8-[(4a*S*,8a*R*,9a*S*)-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (82).** Выход по методу **A** – 56%, по методу **B** – 92%. Т.пл. 121-123°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{29} +96^\circ$  ( $c$  0.25, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 762, 1016, 1045, 1059, 1219, 1339, 1408, 1439, 1543, 1610, 1661, 1703, 1751, 2870, 2932, 2955. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 204 (4.52), 278 (4.02). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.88 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 0.91 (3H, т,  $J = 7.3$ , CH<sub>3</sub>), 1.14 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 11.9$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.27 (1H, д.д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 4.4$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.35 (2H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.6$ ,  $J = 7.3$ , CH<sub>2</sub>), 1.56-1.64 (5H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>), 1.88-1.91 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 13.4$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.6$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.35–2.37 (1H, м, 3-CH<sub>2</sub>), 3.00 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 3.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.44 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.66 (1H, д,  $J = 15.8$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.71 (1H, д,  $J = 15.8$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.95 (2H, д.д,  $J = 7.7$ ,  $J = 7.6$ , 3'-NCH<sub>2</sub>), 3.99 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.56 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.85 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.90 (1H, д.д,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.5$ , 8-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.7 (CH<sub>3</sub>), 16.4 (14-CH<sub>3</sub>), 20.1 (CH<sub>2</sub>), 20.9 (C-13), 22.1 (C-2), 26.1 (C-6), 29.3 (3'-NCH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (1'-NCH<sub>3</sub>), 36.1 (C-3) 36.8 (C-10), 40.6 (C-1), 41.0 (7'-NCH<sub>2</sub>), 47.6 (C-9), 49.9 (C-5), 78.5 (C-8), 107.0 (C-15), 107.5 (C-5'), 118.6 (C-11), 147.7 (C-8'), 147.9 (C-6'), 149.9 (C-4), 151.3 (C-2'), 155.0 (C-4'), 167.3 (C-7), 173.4 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 466 (100),

305 (40), 467 (29), 421 (24), 449 (11). Найдено: [M] 466.2569. C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 466.2575.



### 3.5.8. 8,8'-Бис-(1-бутил-3,7-диметил-1H-пурин-

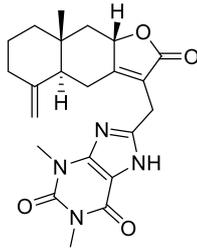
**2,6(3H,7H)-дион) 84** отфильтровали на стеклянном фильтре после вскрытия ампулы. Промыли небольшим количеством этилацетата и хлороформа. Вещество хорошо флюоресцирует под УФ-лампой. Выход 13%. Т.пл. 338°C с разложением (ДМФА). Вещество ни в чем не растворяется (вода, этанол, хлороформ, бензол, ДМФА, уксусная кислота, этилацетат). УФ-спектр (EtOH+CHCl<sub>3</sub>), λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 347 (3.97). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 748, 1327, 1337, 1429, 1450, 1537, 1605, 1672, 1697, 2957. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 0.90 (3H, т, J = 7.4, CH<sub>3</sub>), 1.35 (2H, д.д.д, J = 7.9, J = 7.8, J = 7.5, CH<sub>2</sub>), 1.59 (2H, д.д.д, J = 8.5, J = 7.8, J = 7.5, CH<sub>2</sub>), 3.55 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.97 (2H, д.д, J = 9.3, J = 7.6, 3'-N(CH<sub>2</sub>)), 4.37 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 13.3 (CH<sub>3</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>), 29.3 (1'-NCH<sub>3</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 34.5 (7'-NCH<sub>3</sub>), 41.1 (3'-N(CH<sub>2</sub>)), 108.6 (C-5'), 139.3 (C-8'), 147.0 (C-6'), 150.9 (C-2'), 154.9 (C-4'). Вычислено, %: C 56.16; H 6.43; N 23.81. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Найдено, %: C 45.40; H 6.02; N 23.55. Масс-спектр, m/z (I<sub>отн</sub>, %): 470 (100), 358 (80), 453 (37), 414 (30), 67 (29). Найдено: [M] 470.2389. C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 470. 2385.



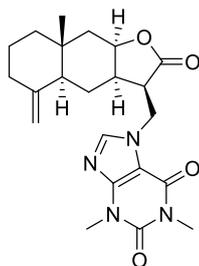
### 3.5.9. 1,3-Диметил-8-{(E)-[3aR,4aS,8aR,9aR]-8a-метил-5-метилен-

**2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3(2H)-илиден)метил}-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (85).** Выход продуктов реакции изоалантолактона с 8-бромтеофиллином по методу **A** – 20%, по методу **B** – 22%. Выход продуктов реакции изоалантолактона с 7-бензоил-8-бромтеофиллином по методу **A** – 44%, по методу **B** – 22%. Т.пл. >250°C (EtOH). [α]<sub>589</sub><sup>30</sup>+407° (с 0.51, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 1171, 1182, 1215, 1261, 1491, 1568, 1597, 1630, 1655, 1670, 1715, 1724, 1753, 2924, 3171. УФ-спектр, λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 228 (4.02), 247 (4.06), 274 (3.85), 349 (4.35). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (J, Гц): 0.83 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.24 (1H, д.д, J = 13.2, J = 12.3, 6-CH<sub>2</sub>), 1.30 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 12.5, J = 2.5, 1-CH<sub>2</sub>), 1.56-1.62 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>), 1.96 (1H, д.д, J = 12.5, J = 1.3, 5-CH), 2.05 (1H, д.д.д, J = 13.5, J = 12.9, J = 4.7, 3-CH<sub>2</sub>), 2.24 (1H, д.д, J = 15.6, J = 1.1, 9-CH<sub>2</sub>), 2.28 (1H, д.д.д, J = 13.6, J = 7.8, J = 2.4, 6-CH<sub>2</sub>), 2.33 (1H, д, J = 13.3, 3-CH<sub>2</sub>), 3.40 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>),

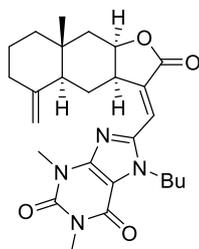
3.58 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 4.06 (1H, д.д.д,  $J = 11.8, J = 6.4, J = 5.6$ , 7-CH), 4.38 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.62 (1H, д.д.д,  $J = 5.6, J = 4.9, J = 1.4$ , 8-CH), 4.73 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.11 (1H, д,  $J = 1.2$ , 13-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.7 (14-CH<sub>3</sub>), 22.8 (C-2), 24.1 (C-6), 28.3 (3'-NCH<sub>3</sub>), 30.3 (1'-NCH<sub>3</sub>), 34.5 (C-10), 37.0 (C-3), 40.3 (C-7), 41.4 (C-1), 42.3 (C-9), 46.3 (C-5), 78.5 (C-8), 106.8 (C-15), 106.8 (C-5'), 119.6 (C-13), 140.0 (C-11), 146.7 (C-8'), 149.3 (C-4), 149.6 (C-6'), 152.1 (C-2'), 155.3 (C-4'), 172.3 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410 (100), 365 (38), 411 (26), 366 (10), 194 (8). Найдено: [M] 410.1947. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 410.1949.



**3.5.10. 1,3-Диметил-8-[[[(4a*S*,8a*R*,9a*S*)-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (86).** Выход продуктов реакции изоалантолактона с 8-бромтеофиллином по методу **A** – 6%, по методу **B** – 48%. Выход продуктов реакции изоалантолактона с 7-бензоил-8-бромтеофиллином по методу **A** – 15%, по методу **B** – 48%. Т.пл. 140-142°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{29} +18^\circ$  ( $c$  0.39, CHCl<sub>3</sub>) ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 734, 939, 964, 1146, 1267, 1749, 2909, 2920, 2941. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 211 (4.10). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.87 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17 (1H, д.д,  $J = 12.0, J = 11.9$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.27 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 13.3, J = 4.0$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.54-1.65 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.88-1.94 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д,  $J = 12.2, J = 6.5$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.34 (1H, д.д,  $J = 13.6, J = 13.2$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.34–2.36 (1H, м, 3-CH<sub>2</sub>), 2.90 (1H, д.д,  $J = 13.8, J = 3.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.42 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.54 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.80 (1H, д,  $J = 15.9$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.84 (1H, д,  $J = 15.9$ , 13-CH<sub>2</sub>), 4.54 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.84 (1H, д,  $J = 1.0$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.92 (1H, д.д,  $J = 11.5, J = 6.4$ , 8-CH), 12.0 (1H, с, 7'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.4 (14-CH<sub>3</sub>), 22.1 (C-2), 23.1 (C-13), 26.1 (C-6), 28.2 (3'-NCH<sub>3</sub>), 30.0 (1'-NCH<sub>3</sub>), 36.1 (C-3), 36.8 (C-10), 40.6 (C-1), 47.4 (C-9), 49.9 (C-5), 78.8 (C-8), 107.0 (C-5'), 107.1 (C-15), 118.9 (C-11), 147.9 (C-6'), 148.6 (C-8'), 150.2 (C-4), 151.5 (C-2'), 155.1 (C-4'), 167.0 (C-7), 174.0 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410 (1), 218 (100), 107 (83), 91 (62), 79 (43). Найдено: [M] 410.1953. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 410.1949.

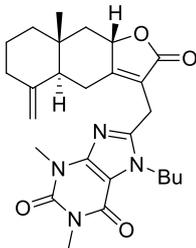


**3.5.11. 1,3-Диметил-7-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (88).** (2.0 Ммоль) Изаалантолактона **11**, (2.2 ммоль) теofilлина **87** в 222 мг (2.2 ммоль) триэтиламина и 10 мл EtOH перемешивали 12 ч при 60°C. По окончании реакции (контроль по ТСХ) колбу охладили и выпавший осадок отфильтровали и промыли небольшим количеством холодного этилового спирта. Выход 88%, в условиях **A** выход реакции составил 17%. Т.пл. 175°C с разложением (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{30} +26^\circ$  (*c* 0.58, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 745, 953, 980, 1155, 1178, 1190, 1223, 1368, 1410, 1443, 1458, 1476, 1547, 1661, 1705, 1757, 2932, 3578. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 274 (3.85). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.19-1.23 (1H, м, 1-CH<sub>2</sub>), 1.26 (1H, д.д, *J* = 12.4, *J* = 12.6, 6-CH<sub>2</sub>), 1.43 (1H, д.д, *J* = 15.5, *J* = 4.1, 9-CH<sub>2</sub>), 1.50-1.57 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.1, *J* = 5.5, *J* = 1.5, 6-CH<sub>2</sub>), 1.77 (1H, д, *J* = 12.3, 5-CH), 1.96 (1H, д.д.д, *J* = 14.1, *J* = 12.8, *J* = 5.8, 3-CH<sub>2</sub>), 2.14 (1H, д.д, *J* = 15.5, *J* = 1.9, 9-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д, *J* = 14.1, 3-CH<sub>2</sub>), 2.63 (1H, д.т.д, *J* = 12.3, *J* = 6.2, *J* = 6.1, *J* = 4.6, 7-CH), 3.36 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.39 (1H, д.д.д, *J* = 8.3, *J* = 6.1, *J* = 5.1, 11-CH), 3.55 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 4.43 (1H, д, *J* = 1.3, 15-CH<sub>2</sub>), 4.44 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 8.3, 13-CH<sub>2</sub>), 4.49 (1H, д.д.д, *J* = 4.6, *J* = 4.1, *J* = 1.9, 8-CH), 4.62 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 5.1, 13-CH), 4.77 (1H, д, *J* = 1.3, 15-CH<sub>2</sub>), 7.78 (1H, с, 8'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.1 (C-6), 22.4 (C-2), 27.9 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.7 (1'-NCH<sub>3</sub>), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.0 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 43.1 (C-13), 46.2 (C-5), 47.3 (C-11), 77.8 (C-8), 106.3 (C-5'), 106.4 (C-15), 142.5 (C-8'), 148.8 (C-4), 149.1 (C-6'), 151.4 (C-2'), 155.2 (C-4'), 176.3 (C-12). Вычислено, %: C 64.06; H 6.84; N 13.58. C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Найдено, %: C 64.01; H 6.81; N 13.62.



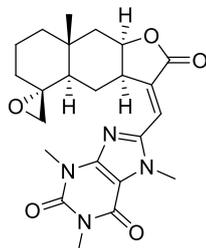
**3.5.12. 7-Бутил-1,3-диметил-8-[(*E*)-[*(3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3(2*H*)-илиден]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (89).** Выход по методу **A** – 39%, по методу **B** – 14%. Т.пл. 235-237°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{30} +428^\circ$  (*c* 0.43, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 1175, 1213, 1412, 1547, 1601,

1665, 1705, 1749, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 228 (4.06), 248 (4.08), 279 (3.91), 350 (4.33). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.83 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 0.93 (3H, д.д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.3$ , CH<sub>3</sub>), 1.23 (1H, д.д,  $J = 12.9$ ,  $J = 12.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 1.27 (1H, д.д.д,  $J = 12.9$ ,  $J = 12.0$ ,  $J = 3.1$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.36 (2H, д.д.д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 1.56 (1H, д.д,  $J = 15.4$ ,  $J = 4.0$ , 9-CH<sub>2</sub>) 1.50-1.62 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.76 (2H, д.д.д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 1.92 (1H, д.д,  $J = 12.3$ ,  $J = 0.9$ , 5-CH), 2.03 (1H, д.д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.1$ ,  $J = 5.7$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.24 (1H, д.д,  $J = 15.4$ ,  $J = 1.5$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.26 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 6.9$ ,  $J = 2.6$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д,  $J = 13.4$ , 3-CH<sub>2</sub>), 3.38 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.52 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 4.02 (1H, д.д.д,  $J = 11.6$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 5.3$ , 7-CH), 4.36 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.40 (1H, д.д,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 4.45 (1H, д.д,  $J = 9.2$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 4.57 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.9$ ,  $J = 1.5$ , 8-CH), 4.71 (1H, д,  $J = 1.3$ , 15-CH<sub>2</sub>), 7.17 (1H, д,  $J = 1.5$ , 13-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.5 (CH<sub>3</sub>), 17.5 (14-CH<sub>3</sub>), 19.6 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (C-2), 23.7 (C-6), 27.9 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.6 (1'-NCH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 34.3 (C-10), 36.8 (C-3), 40.3 (C-7), 41.2 (C-1), 42.0 (C-9), 45.3 (7'-NCH<sub>2</sub>), 46.1 (C-5), 77.7 (C-8), 106.6 (C-15), 107.9 (C-5'), 115.8 (C-13), 140.8 (C-11), 145.7 (C8'), 148.5 (C-6'), 149.0 (C-4), 151.4 (C-2'), 154.8 (C-4'), 171.2 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 466 (100), 467 (30), 235 (18), 421 (17), 41 (12). Найдено: [M] 466.2573. C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 466.2575.

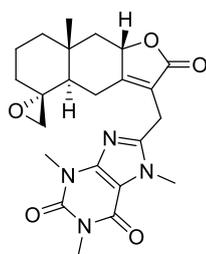


**3.5.13. 7-Бутил-1,3-диметил-8-[[[(4a*S*,8a*R*,9a*S*)-8a-метил-5-метилен-2-оксо-2,4,4a,5,6,7,8,8a,9,9a-декагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (90).** Выход по методу **A** – 34%, по методу **B** – 75%. Т.пл. 98-100°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{29+32^\circ}$  ( $c$  0.49, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr),  $\text{см}^{-1}$ : 1045, 1221, 1344, 1418, 1456, 1543, 1665, 1707, 1755, 2936. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 277 (4.06). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.88 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 0.95 (3H, д.д,  $J = 8.0$ ,  $J = 7.3$ , CH<sub>3</sub>), 1.15 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 11.8$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.27 (1H, д.д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 13.2$ ,  $J = 4.4$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.39 (2H, д.д.д,  $J = 8.1$ ,  $J = 7.8$ ,  $J = 7.5$ , CH<sub>2</sub>), 1.54-1.62 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.76 (2H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 7.5$ ,  $J = 4.7$ , CH<sub>2</sub>), 1.83-1.89 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 13.2$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.33 (1H, д.д,  $J = 12.3$ ,  $J = 6.5$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.35–2.37 (1H, м, 3-CH<sub>2</sub>), 3.02 (1H, д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 3.5$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.37 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.45 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.67 (1H, д,  $J = 15.9$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.72 (1H, д,  $J = 15.9$ , 13-CH<sub>2</sub>), 4.34 (2H, д.д,  $J = 7.7$ ,  $J = 7.6$ , 7'-NCH<sub>2</sub>), 4.55 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.85 (1H, д,  $J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.90 (1H, д.д,  $J = 11.5$ ,  $J = 6.5$ , 8-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 13.6 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (14-CH<sub>3</sub>), 19.7 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (C-13), 22.1 (C-2), 26.2 (C-6), 27.8 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.4 (1'-NCH<sub>3</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (C-3) 36.8 (C-10), 40.7 (C-1), 45.4 (7'-NCH<sub>2</sub>), 47.7 (C-9), 49.9 (C-5),

78.4 (C-8), 106.9 (C-15), 107.0 (C-5'), 118.7 (C-11), 147.9 (C-8'), 148.0 (C-6'), 149.5 (C-4), 151.6 (C-2'), 154.7 (C-4'), 167.3 (C-7), 173.3 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 466 (100), 467 (29), 235 (20), 305 (12), 421 (10). Найдено: [M] 466.2579.  $C_{26}H_{34}N_4O_4$ . Вычислено: [M] 466.2575.

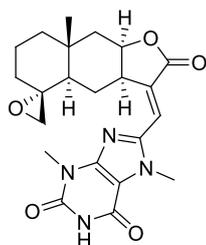


**3.5.14. 1,3,7-Триметил-8- $\{E\}$ - $[(2'R,3aR,4aR,8aR,9aR)$ -8a-метил-2-оксодигидро-2H-спиро(нафто[2,3-*b*]фуран-5,2'-оксиран)-3(4aH,6H,7H,8H,8aH,9H,9aH)-илиден]метил}-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (92).** Выход по методу А – 53%, по методу В – 3%. Т.пл. 188-191°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{30} +232^\circ$  ( $c$  0.50,  $CHCl_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $cm^{-1}$ : 748, 762, 1178, 1192, 1213, 1223, 1341, 1439, 1551, 1597, 1661, 1709, 1755, 2932. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/nm$  ( $lg\epsilon$ ): 226 (4.03), 248 (4.03), 279 (3.90), 349 (4.29). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.76 (1H, д.д, 6- $CH_2$ ,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.1$ ), 0.97 (3H, с, 14- $CH_3$ ), 1.20 (1H, д.д.д,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.5$ ,  $J = 5.6$ , 1- $CH_2$ ), 1.31 (1H, д,  $J = 12.7$ , 3- $CH_2$ ), 1.55 (1H, д.д,  $J = 15.8$ ,  $J = 4.6$ , 9- $CH_2$ ) 1.59 (1H, д,  $J = 13.1$ , 1- $CH_2$ ), 1.65-1.70 (2H, м, 2- $CH_2$ , 2- $CH_2$ ), 1.73 (1H, д.д,  $J = 12.8$ ,  $J = 2.3$ , 5-CH), 1.90 (1H, д.д.д,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.7$ ,  $J = 6.8$ , 3- $CH_2$ ), 2.18 (1H, д.д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 6.9$ ,  $J = 2.6$ , 6- $CH_2$ ), 2.23 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 1.1$ , 9- $CH_2$ ), 2.47 (1H, д,  $J = 4.4$ , 15- $CH_2$ ), 2.57 (1H, д.д,  $J = 4.4$ ,  $J = 1.7$ , 15- $CH_2$ ), 3.36 (3H, с, 3'- $NCH_3$ ), 3.54 (3H, с, 1'- $NCH_3$ ), 3.91 (1H, д.д.д,  $J = 11.3$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 4.6$ , 7-CH), 4.04 (3H, с, 7'- $NCH_3$ ), 4.54 (1H, д.д.д,  $J = 5.3$ ,  $J = 4.6$ ,  $J = 1.1$ , 8-CH), 7.16 (1H, д,  $J = 1.4$ , 13-CH). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 18.5 (14- $CH_3$ ), 19.5 (C-6), 20.2 (C-2), 27.9 (3'- $NCH_3$ ), 29.7 (1'- $NCH_3$ ), 31.8 (7'- $NCH_3$ ), 34.3 (C-10), 35.2 (C-3), 40.1 (C-7), 41.2 (C-1), 41.6 (C-9), 44.1 (C-5), 50.4 (C-15), 58.4 (C-4), 77.4 (C-8), 108.4 (C-5'), 115.9 (C-13), 140.2 (C-11), 146.0 (C-8'), 148.4 (C-6'), 151.3 (C-2'), 155.1 (C-4'), 171.0 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 440 (100), 91 (31), 83 (29), 107 (25), 395 (25). Найдено: [M] 440.2061.  $C_{23}H_{28}O_5N_4$ . Вычислено: [M] 440.2054.



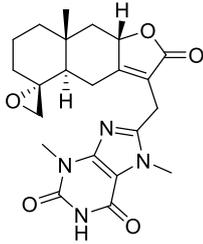
**3.5.15. 1,3,7-Триметил-8- $\{[(2'R,4aR,8aR,9aS)$ -8a-метил-2-оксо-4,4a,6,7,8,8a,9,9a-октагидро-2H-спиро(нафто[2,3-*b*]фуран-5,2'-оксиран)-3-ил]метил}-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (93).** Выход по методу А – 27%, по методу В – 46%. Т.пл. 240-

242°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{29} + 71^\circ$  (*c* 0.7, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 1422, 1440, 1549, 1651, 1686, 1705, 1747. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 210 (4.53), 277 (4.09). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.04 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.13 (1H, д.д, *J* = 12.0, *J* = 11.9, 9-CH<sub>2</sub>), 1.22 (1H, д.д.д, *J* = 13.7, *J* = 12.6, *J* = 5.2, 1-CH<sub>2</sub>), 1.36 (1H, д, *J* = 11.2, 3-CH<sub>2</sub>), 1.60 (1H, д, *J* = 13.4, 1-CH<sub>2</sub>), 1.71-1.78 (4H, м, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>, 5-CH<sub>2</sub>), 1.80 (1H, д.д, *J* = 13.2, *J* = 13.0, 6-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д.д, *J* = 12.4, *J* = 6.4, 9-CH<sub>2</sub>), 2.60 (1H, д, *J* = 4.2, 15-CH<sub>2</sub>), 2.75 (1H, д.д, *J* = 4.2, *J* = 1.5, 15-CH<sub>2</sub>), 2.94 (1H, д.д, *J* = 13.2, *J* = 3.2, 6-CH<sub>2</sub>), 3.36 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.50 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.62 (1H, д, *J* = 15.8, 13-CH<sub>2</sub>), 3.68 (1H, д, *J* = 15.8, 13-CH<sub>2</sub>), 3.99 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.87 (1H, д.д, *J* = 11.5, *J* = 6.4, 8-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 17.3 (14-CH<sub>3</sub>), 20.4 (C-2), 20.9 (C-13), 22.2 (C-6), 27.8 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.6 (1'-NCH<sub>3</sub>), 32.0 (7'-NCH<sub>3</sub>), 35.0 (C-3), 37.0 (C-10), 40.0 (C-1), 47.7 (C-5), 48.1 (C-9), 50.2 (C-15), 58.7 (C-4), 78.3 (C-8), 107.5 (C-5'), 119.1 (C-11), 147.8 (C-6'), 149.8 (C-8'), 151.6 (C-2'), 155.2 (C-4'), 165.9 (C-7), 173.2 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 440 (100), 441 (27), 67 (18), 395 (16), 208 (10). Найдено: [M] 440.2048. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 440.2054.

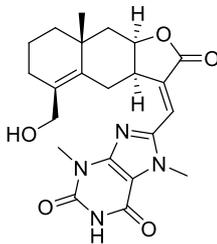


**3.5.16. 3,7-Диметил-8-{(E)-[(2'R,3aR,4aR,8aR,9aR)-8a-метил-2-оксодигидро-2H-спиро(нафто[2,3-b]фуран-5,2'-оксиран)-3(4aH,6H,7H,8H,8aH,9H,9aH)-илиден]метил}-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (94).** Выход по методу А – 38%. Т.пл. 219-221°C с разложением (EtOAc).  $[\alpha]_{589}^{29} + 322^\circ$  (*c* 0.48, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 764, 1148, 1178, 1215, 1223, 1341, 1439, 1547, 1591, 1690, 1753, 2930. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lgε): 201 (4.03), 223 (4.01), 249 (3.99), 276 (3.85), 350 (4.29). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.78 (1H, д.д, *J* = 13.2, *J* = 12.0, 6-CH<sub>2</sub>), 0.98 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 13.1, *J* = 6.1, 1-CH<sub>2</sub>), 1.33 (1H, д, *J* = 12.5, 3-CH<sub>2</sub>), 1.56 (1H, д.д, *J* = 16.1, *J* = 4.7, 9-CH<sub>2</sub>) 1.60 (1H, д, *J* = 12.9, 1-CH<sub>2</sub>), 1.66-1.71 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.74 (1H, д.д, *J* = 12.8, *J* = 2.3, 5-CH), 1.91 (1H, д.д.д, *J* = 13.1, *J* = 12.0, *J* = 6.3, 3-CH<sub>2</sub>), 2.19 (1H, д.д.д, *J* = 13.7, *J* = 6.9, *J* = 2.4, 6-CH<sub>2</sub>), 2.24 (1H, д.д, *J* = 15.9, *J* = 1.3, 9-CH<sub>2</sub>), 2.48 (1H, д, *J* = 4.4, 15-CH<sub>2</sub>), 2.61 (1H, д.д, *J* = 4.4, *J* = 1.8, 15-CH<sub>2</sub>), 3.50 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.91 (1H, д.д.д, *J* = 11.2, *J* = 6.3, *J* = 5.3, 7-CH), 4.02 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.56 (1H, д.д.д, *J* = 5.2, *J* = 4.9, *J* = 1.3, 8-CH), 7.15 (1H, д, *J* = 1.3, 13-CH), 9.08 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 18.5 (14-CH<sub>3</sub>), 19.6 (C-6), 20.2 (C-2), 28.9 (3'-NCH<sub>3</sub>), 31.9 (7'-NCH<sub>3</sub>), 34.3 (C-10), 35.3 (C-3), 40.2 (C-7), 41.3 (C-1), 41.7 (C-9), 44.2 (C-5), 50.5 (C-15), 58.6 (C-4), 77.5 (C-8), 108.6 (C-5'), 115.7 (C-13), 140.8 (C-11), 146.6 (C-8'), 150.3 (C-6'), 150.7 (C-2'), 154.6 (C-4'), 170.9 (C-12).

Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 426 (81), 149 (100), 57 (64), 41 (59), 43 (57). Найдено: [M] 426.1895.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4$ . Вычислено: [M] 426.1898.

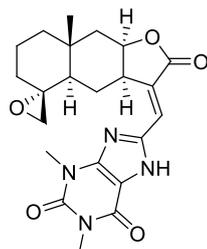


**3.5.17. 3,7-Диметил-8-((2'*R*,4a*R*,8a*R*,9a*S*)-8a-метил-2-оксо-4,4a,6,7,8,8a,9,9a-октагидро-2*H*-спиро(нафто[2,3-*b*]фуран-5,2'-оксиран)-3-ил)метил}-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (95).** Выход по методу А – 28%. Т.пл. 162-164°C с разложением (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{29} + 72^\circ$  ( $c$  0.29,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 750, 1219, 1408, 1441, 1545, 1599, 1697, 1749, 2936. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 207 (4.39), 277 (3.96). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.02 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.13 (1H, д.д,  $J = 12.0$ ,  $J = 11.9$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.20 (1H, д.д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 5.4$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.34 (1H, д,  $J = 11.6$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 1.58 (1H, д,  $J = 13.6$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.68-1.76 (4H, м, 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 3- $\text{CH}_2$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 1.80 (1H, д.д,  $J = 13.2$ ,  $J = 13.1$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.29 (1H, д.д,  $J = 12.3$ ,  $J = 6.5$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.59 (1H, д,  $J = 4.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 2.75 (1H, д.д,  $J = 4.0$ ,  $J = 1.2$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 2.91 (1H, д.д,  $J = 13.2$ ,  $J = 3.1$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.43 (3H, с, 3'- $\text{NCH}_3$ ), 3.61 (1H, д,  $J = 15.9$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.66 (1H, д,  $J = 15.9$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.94 (3H, с, 7'- $\text{NCH}_3$ ), 4.87 (1H, д.д,  $J = 11.4$ ,  $J = 6.5$ , 8-CH), 9.15 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.2 (14- $\text{CH}_3$ ), 20.2 (C-2), 20.7 (C-13), 22.1 (C-6), 28.8 (3'- $\text{NCH}_3$ ), 32.0 (7'- $\text{NCH}_3$ ), 35.0 (C-3), 36.9 (C-10), 39.8 (C-1), 47.6 (C-5), 48.0 (C-9), 50.2 (C-15), 58.7 (C-4), 78.3 (C-8), 107.7 (C-5'), 118.8 (C-11), 149.6 (C-6'), 150.4 (C-8'), 151.0 (C-2'), 154.6 (C-4'), 166.0 (C-7), 173.2 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 426 (3), 83 (100), 85 (66), 18 (64), 43 (16). Найдено: [M] 426.1897.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4$ . Вычислено: [M] 426.1898.

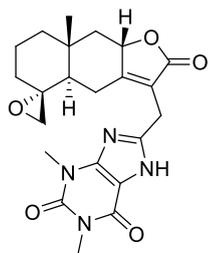


**3.5.18. 8-((*E*)-[(3a*R*,8a*R*,9a*R*)-5-(Гидроксиметил)-8a-метил-2-оксо-3a,4,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-3(2*H*)-илиден]метил}-3,7-диметил-1*H*-пурин-2,6(3*H*,7*H*)-дион (96).** Выход по методу А – 30%. Т.пл. >250°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{27} + 180^\circ$  ( $c$  0.10,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 1204, 1549, 1653, 1695, 1753. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\text{lg}\epsilon$ ): 249 (4.05), 272 (3.92), 352 (4.32). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.16 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.37-1.42 (1H, м, 1- $\text{CH}_2$ ), 1.57-1.62 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.77 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 4.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.87 (1H, д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 12.1$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.13-2.17 (2H, м, 3- $\text{CH}_2$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.18 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 2.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 3.29 (1H, д.д.д,  $J = 14.4$ ,  $J = 7.9$ , 6- $\text{CH}_2$ ),

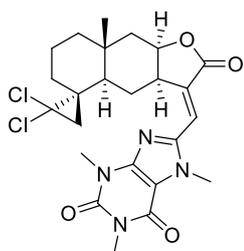
3.55 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.95 (1H, д.д.д,  $J = 11.8, J = 6.5, J = 5.4$ , 7-CH), 4.06 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.06 (1H, д,  $J = 11.4$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.20 (1H, д,  $J = 11.4$ , 15-CH<sub>2</sub>), 4.60 (1H, д.д.д,  $J = 5.9, J = 4.8, J = 3.1$ , 8-CH), 7.24 (1H, д,  $J = 1.5$ , 13-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 18.5 (C-2), 24.3 (C-6), 26.8 (Me), 28.7 (C-3), 28.9 (NMe), 32.0 (NMe), 33.6 (C-10), 39.5 (C-1), 41.9 (C-9), 42.1 (C-7), 62.01(C-15), 78.2 (C-8), 109.1 (C-5'), 116.4 (C-13), 132.0 (C-4), 135.4 (C-5), 140.4 (C-11), 146.9 (C-8'), 150.4 (C-6'), 151.4 (C-2'), 155.2 (C-4'), 171.7 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 426 (77), 408 (100), 67 (90), 180 (83), 349 (67). Найдено: [M] 426.1892. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 426.1898.



**3.5.19. 1,3-Диметил-8-{(E)-[(2'R,3aR,4aR,8aR,9aR)-8a-метил-2-оксооктагидро-2H-спиро(нафто[2,3-b]фуран-5,2'-оксиран)-3(3aH)-илиден]метил}-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (97).** Выход по методу А – 61%. Т.пл. >250°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{27+455^\circ}$  ( $c$  0.13, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 498, 741, 762, 982, 1177, 1211, 1261, 1333, 1356, 1387, 1414, 1456, 1497, 1566, 1593, 1645, 1670, 1710, 1759, 2831, 2843, 2862, 2926, 2993, 3030, 3038. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 226 (3.94), 247 (3.96), 271 (3.77), 345 (4.27). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.73 (1H, д.д,  $J = 13.1, J = 12.3$ , 6-CH<sub>2</sub>), 0.91 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17 (1H, д.д.д,  $J = 13.2, J = 12.6, J = 5.4$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.27 (1H, д,  $J = 12.6$ , 3-CH<sub>2</sub>), 1.51 (1H, д.д,  $J = 15.9, J = 4.7$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.54 (1H, д,  $J = 13.9$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.58-1.65 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.71 (1H, д.д,  $J = 12.9, J = 2.1$ , 5-CH), 1.86 (1H, д.д.д,  $J = 13.4, J = 12.2, J = 5.6$ , 3-CH<sub>2</sub>), 2.12 (1H, д.д.д,  $J = 13.5, J = 6.9, J = 2.3$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.18 (1H, д.д,  $J = 15.7, J = 1.0$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.44 (1H, д,  $J = 4.4$ , 15-CH<sub>2</sub>), 2.56 (1H, д.д,  $J = 4.4, J = 1.2$ , 15-CH<sub>2</sub>), 3.34 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.53 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.88 (1H, д.д.д,  $J = 11.4, J = 5.9, J = 5.6$ , 7-CH), 4.51 (1H, д.д.д,  $J = 5.5, J = 4.3, J = 1.2$ , 8-CH), 7.05 (1H, д,  $J = 0.8$ , 13-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 18.4 (14-CH<sub>3</sub>), 19.5 (C-6), 20.1 (C-2), 28.1 (3'-NCH<sub>3</sub>), 30.0 (1'-NCH<sub>3</sub>), 34.2 (C-10), 35.2 (C-3), 39.9 (C-7), 41.1 (C-1), 41.6 (C-9), 44.0 (C5), 50.5 (C-15), 58.7 (C-4), 77.6 (C-8), 108.0 (C-5'), 119.4 (C-13), 139.2 (C-11), 146.1 (C-8'), 149.4 (C-6'), 151.5 (C-2'), 155.1 (C-4'), 171.5 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 426 (100), 180 (24), 67 (20), 194 (19). Найдено: [M] 426.1897. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>N<sub>4</sub>. Вычислено: [M] 426.1898.

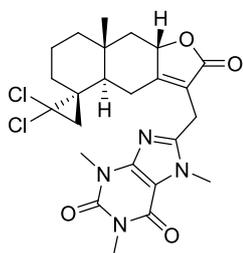


**3.5.20. 1,3-Диметил-8-[(2'R,4aR,8aR,9aS)-8a-метил-2-оксо-4,4a,6,7,8,8a,9,9a-октагидро-2H-спиро(нафто[2,3-b]фуран-5,2'-оксиран)-3-ил]метил}-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (98).** Выход по методу А – 32%. Т.пл. 152°C с разложением (EtOH). ИК-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 748, 762, 982, 1055, 1217, 1348, 1412, 1447, 1499, 1539, 1560, 1657, 1705, 1755, 2936. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 207 (4.41), 276 (3.96). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.03 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.16 (1H, д.д,  $J = 12.1, J = 12.0$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.22 (1H, д.д.д,  $J = 14.0, J = 12.6, J = 5.2$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.35 (1H, д,  $J = 11.6$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 1.60 (1H, д,  $J = 14.0$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.69-1.78 (4H, м, 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 3- $\text{CH}_2$ , 5- $\text{CH}_2$ ), 1.81 (1H, д.д,  $J = 13.3, J = 13.2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 2.32 (1H, д.д,  $J = 12.4, J = 6.4$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.60 (1H, д,  $J = 4.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 2.75 (1H, д.д,  $J = 4.1, J = 1.2$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 2.85 (1H, д.д,  $J = 13.2, J = 3.0$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 3.40 (3H, с, 3'- $\text{NCH}_3$ ), 3.56 (3H, с, 1'- $\text{NCH}_3$ ), 3.74 (1H, д,  $J = 16.0$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 3.80 (1H, д,  $J = 16.0$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 4.88 (1H, д.д,  $J = 11.4, J = 6.3$ , 8-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.1 (14- $\text{CH}_3$ ), 20.2 (C-2), 22.0 (C-6), 23.3 (C-13), 28.1 (3'- $\text{NCH}_3$ ), 30.0 (1'- $\text{NCH}_3$ ), 34.8 (C-3), 36.9 (C-10), 39.8 (C-1), 47.5 (C-5), 47.7 (C-9), 50.1 (C-15), 58.6 (C-4), 78.5 (C-8), 107.0 (C-5'), 119.2 (C-11), 148.5 (C-6'), 149.8 (C-8'), 151.5 (C-2'), 155.0 (C-4'), 165.6 (C-7), 173.8 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 426 (45), 194 (100), 180 (76), 91 (64), 349 (58). Найдено: [M] 426.1893.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_4$ . Вычислено: [M] 426.1898.

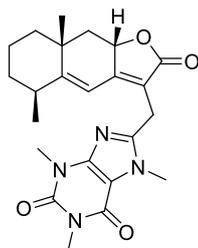


**3.5.21. 8-[(E)-[(1S,3a'R,4a'R,8a'R,9a'R)-2,2-Дихлор-8a'-метил-2'-оксо-2'H-спиро(циклопропан-1,5'-нафто[2,3-b]фуран)-3'(3a'H,4'H,4a'H,6'H,7'H,8'H,8a'H,9'H,9a'H)-илиден]метил}-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (99).** Выход по методу А – 52%, по методу В – 9%. Т.пл. 240-242°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{30+287^\circ}$  ( $c$  0.31,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК-спектр (KBr),  $\text{cm}^{-1}$ : 748, 760, 982, 1043, 1140, 1177, 1202, 1219, 1242, 1341, 1423, 1441, 1547, 1597, 1666, 1705, 1757, 2928. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 226 (4.09), 247 (4.07), 280 (3.92), 352 (4.30). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.86 (1H, д.д,  $J = 13.5, J = 12.2$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 0.99 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.21 (1H, д.д.д,  $J = 13.4, J = 12.2, J = 5.2$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.22 (1H, д,  $J = 7.8$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 1.42 (1H, д,  $J = 7.8$ , 15-CH), 1.54-1.59 (3H, м, 1- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ , 2- $\text{CH}_2$ ), 1.59 (1H, д.д,  $J = 15.8, J = 4.7$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.67 (1H, д,  $J = 13.8$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 1.91 (1H,

д.д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 13.6$ ,  $J = 6.3$ , 3-CH<sub>2</sub>), 1.92 (1H, д.д,  $J = 12.3$ ,  $J = 2.2$ , 5-CH), 2.21 (1H, д.д,  $J = 15.8$ ,  $J = 1.2$ , 9-CH<sub>2</sub>), 2.88 (1H, д.д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 2.1$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.37 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.54 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 4.01 (1H, д.д.д,  $J = 11.7$ ,  $J = 6.6$ ,  $J = 5.5$ , 7-CH), 4.05 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.53 (1H, д.д.д,  $J = 5.5$ ,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.3$ , 8-CH), 7.17 (1H, д,  $J = 1.3$ , 13-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 18.8 (C-2), 19.1 (14-CH<sub>3</sub>), 22.9 (C-6), 27.5 (C-15), 27.9 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.8 (1'-NCH<sub>3</sub>), 31.7 (C-4), 31.8 (7'-NCH<sub>3</sub>), 34.2 (C-10), 36.0 (C-3), 40.5 (C-7), 41.6 (C-1), 42.3 (C-5), 42.4 (C-9), 66.4 (CCl<sub>2</sub>), 76.9 (C-8), 108.4 (C-5'), 115.8 (C-13), 140. (C-11), 145.9 (C-8'), 148.4 (C-6'), 151.3 (C-2'), 155.1 (C-4'), 171.0 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 506 (7), 410 (100), 411 (27), 365 (16), 351 (13). Найдено: [M] 506.1489. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено: [M] 506.1482.



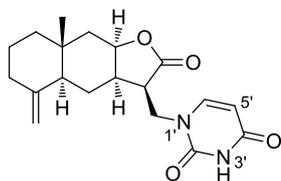
**3.5.22. 8-[(1S,4a'R,8a'R,9a'S)-2,2-Дихлоро-8a'-метил-2'-оксо-4',4a',6',7',8',8a',9',9a'-октагидро-2'H-спиро(циклопропан-1,5'-нафто[2,3-b]фуран)-3'-ил]метил}-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (100).** Выход по методу А – 31%, по методу В – 76%. Т.пл. 244-246°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{30} +91^\circ$  ( $c$  2.41, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 737, 1029, 1042, 1221, 1433, 1426, 1547, 1651, 1697, 1751. УФ-спектр,  $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$  ( $\lg \epsilon$ ): 209 (4.50), 277 (4.05). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 1.03 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.11 (1H, д.д,  $J = 12.1$ ,  $J = 12.0$ , 9-CH<sub>2</sub>), 1.23 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 13.4$ ,  $J = 4.8$ , 1-CH<sub>2</sub>), 1.35 (1H, д,  $J = 7.8$ , 15-CH<sub>2</sub>), 1.55 (1H, д,  $J = 7.8$ , 15-CH<sub>2</sub>), 1.54-1.64 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>, 2-CH<sub>2</sub>), 1.72-1.77 (2H, м, 3-CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>), 1.86 (1H, д.д,  $J = 13.5$ ,  $J = 13.3$ , 6-CH<sub>2</sub>), 2.04 (1H, д.д,  $J = 12.8$ ,  $J = 4.0$ , 5-CH), 2.25 (1H, д.д,  $J = 12.5$ ,  $J = 6.5$ , 9-CH<sub>2</sub>), 3.35 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.50 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.63 (1H, д,  $J = 15.8$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.68 (1H, д,  $J = 15.8$ , 13-CH<sub>2</sub>), 3.86 (1H, д.д,  $J = 13.9$ ,  $J = 4.0$ , 6-CH<sub>2</sub>), 3.94 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 4.86 (1H, д.д,  $J = 11.7$ ,  $J = 6.3$ , 8-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 17.5 (14-CH<sub>3</sub>), 19.3 (C-2), 21.0 (C-13), 25.1 (C-6), 27.5 (C-15), 27.7 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.6 (1'-NCH<sub>3</sub>), 32.0 (7'-NCH<sub>3</sub>), 33.6 (C-4), 36.6 (C-3), 37.5 (C-10), 40.4 (C-1), 46.6 (C-5), 48.6 (C-9), 65.7 (CCl<sub>2</sub>), 77.7 (C-8), 107.5 (C-5'), 119.4 (C-11), 147.6 (C-8'), 147.8 (C-6'), 151.5 (C-2'), 155.1 (C-4'), 166.4 (C-7), 173.3 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 506 (89), 410 (100), 423 (99), 508 (62), 207 (59). Найдено: [M] 506.1479. C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>. Вычислено: [M] 506.1482.



**3.5.23. 8-[[[(5S,8aR,9aS)-5,8a-Диметил-2-оксо-2,5,6,7,8,8a,9,9a-октагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-1,3,7-триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион (101).** Выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюент – хлороформ-этанол (100:0→100:5). Выход по методу **A** – 26%, по методу **B** – 46%. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{29}$ -102° (*c* 0.54, CHCl<sub>3</sub>). ИК-спектр (KBr), см<sup>-1</sup>: 748, 760, 1030, 1441, 1545, 1601, 1705, 1749, 2934. УФ-спектр,  $\lambda_{\max}$ /нм (lgε): 206 (4.30), 282 (4.28). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.20 (3H, д, *J* = 7.6, 15-CH<sub>3</sub>), 1.32 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 13.4, *J* = 3.5, 1-CH<sub>2</sub>), 1.34 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.45-1.51 (2H, м, 2-CH<sub>2</sub>, 9-CH<sub>2</sub>), 1.58-1.64 (3H, м, 1-CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>, 3-CH<sub>2</sub>), 1.85 (1H, д.д.д, *J* = 13.5, *J* = 13.4, *J* = 3.5, 2-CH<sub>2</sub>), 2.10 (1H, д.д, *J* = 11.6, *J* = 4.8, 9-CH<sub>2</sub>), 2.63 (1H, д.д.д, *J* = 13.8, *J* = 7.4, *J* = 6.6, 4-CH), 3.37 (3H, с, 3'-NCH<sub>3</sub>), 3.53 (3H, с, 1'-NCH<sub>3</sub>), 3.72 (1H, д, *J* = 16.0, 13-CH<sub>2</sub>), 3.76 (1H, д, *J* = 16.0, 13-CH<sub>2</sub>), 3.96 (3H, с, 7'-NCH<sub>3</sub>), 5.04 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 4.8, 8-CH), 6.25 (1H, с, 6-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 16.4 (C-2), 21.5 (C-13), 22.1 (C-15), 25.9 (14-CH<sub>3</sub>), 27.8 (3'-NCH<sub>3</sub>), 29.6 (1'-NCH<sub>3</sub>), 32.1 (7'-NCH<sub>3</sub>), 32.4 (C-3) 38.2 (C-10), 38.3 (C-4), 41.7 (C-1), 46.5 (C-9), 76.4 (C-8), 107.6 (C-5'), 113.7 (C-11), 113.9 (C-6), 147.7 (C-6'), 150.2 (C-8'), 151.6 (C-2'), 155.2 (C-5), 160.4 (C-4'), 164.5 (C-7), 173.9 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 424 (100), 365 (55), 67 (31), 425 (29), 409 (16). Найдено: [M] 424.2109. C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub> Вычислено: [M] 424.2105.

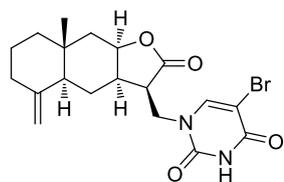
### 3.6. Синтез пиримидиновых и фуropипиримидиновых производных изоалантолактона

#### 3.6.1. Реакция Михаэля изоалантолактона (11) с урацилом (102), 5-бромурацилом (103) и иодурацилом (104)



**3.6.1.1. 1-[[[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (104).** К суспензии 0.56 г (5.00 ммоль) урацила **102** в смеси 15 мл воды и 20 мл 95% этанола последовательно добавили 6 мл триэтиламина и 1.16 г (5.00 ммоль) изоалантолактона **11**. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч и упаривали в вакууме. Остаток растворяли в 20 мл хлороформа, отфильтровывали от механических примесей, упаривали и перекристаллизовывали из этилацетата. По

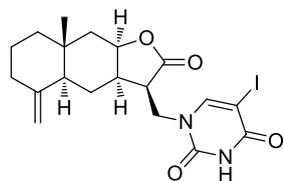
охлаждении осадок отфильтровывали, получали 1.46 г (85%) в виде белых кристаллов. Т.пл. 215-217 °С (EtOAc).  $R_f = 0.41$  (CHCl<sub>3</sub>-EtOH, 9:1).  $[\alpha]_{589}^{26} + 41^\circ$  (*c* 0.19, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1167, 1248, 1369, 1464, 1680, 1757, 2928. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 201 (4.09), 264 (3.97). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.16-1.24 (2H, м, H-1,6), 1.45 (1H, д.д, *J* = 15.5, *J* = 4.0, H-9), 1.48-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 5.9, *J* = 2.2, H-6), 1.79 (1H, д, *J* = 12.0, H-5), 1.97 (1H, д.д.д, *J* = 14.2, *J* = 12.8, *J* = 7.0, H-3), 2.14 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.5, H-9), 2.32 (1H, м, *J*<sub>геом</sub> 14.2, H-3), 2.64 (1H, д.т.д, *J* = 12.4, *J* = 6.1, *J* = 6.1, *J* = 5.3, H-7), 3.14 (1H, д.д.д, *J* = 8.3, *J* = 5.3, *J* = 4.2, H-11), 3.67 (1H, д.д, *J* = 14.0, *J* = 8.3, H-13), 4.27 (1H, д.д, *J* = 14.3, *J* = 4.2, H-13), 4.43 (1H, д, *J* = 0.9, H-15), 4.50 (1H, д.д.д, *J* = 6.1, *J* = 5.6, *J* = 1.4, H-8), 4.77 (1H, д, *J* = 0.9, H-15), 5.70 (1H, д.д, *J* = 7.9, *J* = 1.2, H-5'), 7.50 (1H, д, *J* = 7.9, H-6'), 9.39 (1H, уш.с, H-3'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.2 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 45.5 (13-CH<sub>2</sub>), 46.2 (C-5), 46.4 (C-11), 78.2 (C-8), 101.8 (C-5'), 106.4 (C-15), 145.7 (C-6'), 148.8 (C-2'), 150.9 (C-4), 163.7 (C-4'), 177.1 (C-12). Найдено, %: С 65.92; Н 6.94; N 7.85. С<sub>19</sub>Н<sub>24</sub>Н<sub>2</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.26; Н 7.02; N 8.13.



### 3.6.1.2. 5-Бром-1-[[[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-

*метил*ен-2-оксододекагидронафто-[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион [11*R*-(5-бром-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эудесма-4(15)-ен-8 $\beta$ ,12-олид] (30). К суспензии 0.95 г (5.00 ммоль) 5-бромурацила **103** в смеси 10 мл воды и 40 мл этанола последовательно добавляли 1.4 мл триэтиламина и 1.28 г (5.50 ммоль) изоалантолактона **11**. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и 3 ч при нагревании 60°C. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывали (0.90 г), маточный раствор упаривали до половины, вновь выпавший осадок отфильтровывали (0.69 г). Суммарный выход 75%. Т.пл. 231-233°C (EtOH-H<sub>2</sub>O, 1:1).  $[\alpha]_{589}^{29} + 27^\circ$  (*c* 0.65, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 887, 949, 1167, 1194, 1342, 1447, 1460, 1624, 1676, 1749, 2837, 2868, 2889, 2930, 2995, 3026. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 202 (5.73), 281 (5.64). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.14-1.25 (2H, м, H-1,6), 1.45 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 4.2, H-9), 1.51-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 6.0, *J* = 2.4, H-6), 1.78 (1H, д, *J* = 12.3, H-5), 1.97 (1H, д.д.д, *J* = 13.9, *J* = 12.8, *J* = 5.4, H-3), 2.15 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.7, H-9), 2.31 (1H, д.м, *J* = 12.8, H-3), 2.64 (1H, д.д.д.д, *J* = 12.3, *J* = 6.3, *J* = 5.2, *J* = 4.1, H-7), 3.16 (1H, д.д.д, *J* = 8.3, *J* = 6.3, *J* = 4.2, H-11), 3.67 (1H, д.д, *J* = 14.3, *J* = 8.3, H-13), 4.29 (1H, д.д, *J* = 14.3, *J* = 4.2, H-13), 4.42 (1H, д, *J*

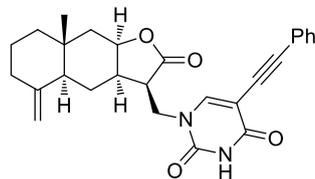
= 1.0, H-15), 4.52 (1H, д.д.д,  $J = 5.2, J = 4.6, J = 1.7$ , H-8), 4.76 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 7.87 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.64 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.04 (C-2), 22.47 (C-6), 34.52 (C-10), 36.53 (C-3), 39.52 (C-7), 41.09 (C-9), 41.96 (C-1), 45.90 (C-13), 46.18 (C-5), 46.27 (C-11), 78.39 (C-8), 96.14 (C-5'), 106.55 (C-15), 145.12 (C-6'), 148.85 (C-2'), 150.38 (C-4), 159.35 (C-4'), 177.11 (C-12). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $d_5$ -пиридин),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.80 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.11 (1H, д.д.д,  $J = 11.5, J = 9.4, J = 8.3$ , H-6), 1.25-1.45 (5H, м, H-1,1,2,2,9), 1.66 (1H, д,  $J = 12.0$ , H-5), 1.85 (1H, д.д.д,  $J = 13.2, J = 5.9, J = 2.2$ , H-6), 1.90 (1H, м, H-3), 2.00 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 1.9$ , H-9), 2.22 (1H, д.м,  $J = 13.7$ , H-3), 2.57 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.1, J = 6.2, J = 6.0, J = 4.2$ , H-7), 3.61 (1H, д.д.д,  $J = 7.0, J = 6.7, J = 6.2$ , H-11), 4.18 (1H, д.д,  $J = 14.0, J = 7.0$ , H-13), 4.51 (1H, д.д,  $J = 14.0, J = 6.2$ , H-13), 4.52 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-15), 4.54 (1H, м, H-8), 4.77 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-15), 7.49 (1H, с, H-6'), 14.00 (1H, уш.с, H-3'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $d_5$ -пиридин),  $\delta$ , м.д.: 17.9 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.6 (C-2), 22.9 (C-6), 34.8 (C-10), 36.8 (C-3), 39.3 (C-7), 41.4 (C-9), 42.1 (C-1), 45.5 (13- $\text{CH}_2$ ), 46.4 (C-5), 46.8 (C-11), 78.4 (C-8), 96.3 (C-5'), 106.9 (C-15), 146.1 (C-6'), 149.5 (C-2'), 151.7 (C-4), 160.8 (C-4'), 177.3 (C-12). Найдено, %: C 54.17; H 5.58; N 6.82; Br 19.15.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{BrN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 53.91; H 5.48; N 6.62; Br 18.88.



**3.6.1.3. 5-Иод-1-[[[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион [11R-(5-иод-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эудесма-4(15)-ен-8 $\beta$ ,12-олид] (31).** К суспензии 1.19 г (5.00 ммоль) 5-иодурацила **104** в смеси 10 мл воды и 40 мл этанола последовательно добавляли 1.4 мл триэтиламина и 1.28 г (5.50 ммоль) изоалантолактона **11**. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре и 3 ч при нагревании 60°C. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывали (0.81 г), маточный раствор упаривали до половины, вновь выпавший осадок отфильтровывали (0.70 г), остаток после упаривания маточного раствора хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент  $\text{CHCl}_3$ -EtOH, 100:0→100:5). Дополнительно выделяли еще 0.45 г продукта (суммарный выход 83%). Т.пл. 205-207°C (EtOH- $\text{H}_2\text{O}$ , 1:1).  $[\alpha]_{589}^{29} +30^\circ$  ( $c$  0.56, EtOH). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 885, 949, 1167, 1192, 1337, 1346, 1427, 1445, 1456, 1611, 1665, 1742, 2831, 2864, 2930, 2993. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 201 (5.66), 219 (5.42), 284 (5.36). УФ спектр (EtOH+KOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 205 (4.45), 281 (3.76). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.77 (3H, с,  $\text{H}_3\text{C}$ -14), 1.15-1.26 (2H, м, H-1,6), 1.48 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 4.3$ , H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.67 (1H, д.д.д,  $J = 13.5, J = 6.0, J = 2.6$ , H-6), 1.80

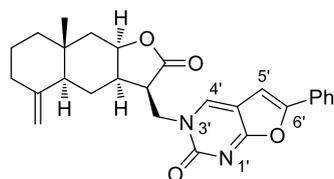
(1H, д,  $J = 12.3$  Н-5), 1.98 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 12.8, J = 5.5$ , Н-3), 2.13 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 1.8$  Н-9), 2.31 (1H, д.м,  $J = 12.9$ , Н-3), 2.61 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.3, J = 6.2, J = 6.0, J = 4.4$ , Н-7), 3.19 (1H, д.д.д,  $J = 8.0, J = 6.2, J = 4.9$ , Н-11), 3.77 (1H, д.д,  $J = 14.2, J = 8.0$  Н-13), 4.22 (1H, д.д,  $J = 14.2, J = 4.9$ , Н-13), 4.45 (1H, д,  $J = 1.1$ , Н-15), 4.53 (1H, д.д.д,  $J = 5.1, J = 4.4, J = 1.7$ , Н-8), 4.76 (1H, д,  $J = 1.1$ , Н-15), 8.01 (1H, с, Н-6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.9 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.4 (C-2), 22.9 (C-6), 34.9 (C-10), 36.9 (C-3), 39.6 (C-7), 41.5 (C-9), 42.3 (C-1), 45.8 (13- $\text{CH}_2$ ), 46.5 (C-5), 46.6 (C-11), 67.7 (C-5'), 79.0 (C-8), 106.7 (C-15), 149.3 (C-6'), 150.8 (C-2'), 151.4 (C-4), 161.9 (C-4'), 177.9 (C-12). Найдено, %: С 48.74; Н 4.87; N 5.78; I 26.68.  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{IN}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 48.52; Н 4.93; N 5.96; I 26.98.

### 3.6.2. Реакция Соногаширы бромида (30) и иодида (31) с терминальными алкинами

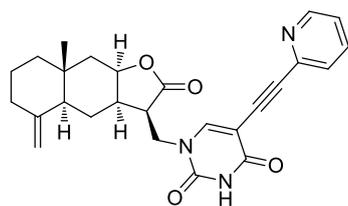


**3.6.2.1. 1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-(фенилэтинил)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион (106).** К раствору 235 мг (0.50 ммоль) соединения **31** в 6 мл ДМФА в токе аргона добавляют 35 мг (0.05 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  и 19 мг (0.10 ммоль)  $\text{CuI}$ . Колбу вакуумируют и заполняют аргоном, затем добавляют 77 мг (0.75 ммоль) фенилацетилена и 101 мг (1.00 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 20 ч в токе аргона (контроль по ТСХ), затем разбавляют насыщ. водн. раствором  $\text{NaCl}$  (30 мл), продукт экстрагируют хлороформом (5×20 мл). Объединенные органические вытяжки промывают водой (3×30 мл), сушат  $\text{MgSO}_4$ , растворитель удаляют в вакууме. Маслянистый остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент –  $\text{CHCl}_3$ -EtOH, 100:0→100:5). Последовательно выделяют 16 мг (7%) 6'-фенил-1-эудесманолидофуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3H)-она **107** и 186 мг (84%) соединения **106**, т.пл. 239-240°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{27} +12^\circ$  (с 0.98,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 754, 1151, 1164, 1223, 1244, 1346, 1369, 1456, 1630, 1647, 1695, 1726, 1757, 2220, 2304, 2922. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 223 (4.10), 264 (4.16), 280 (4.14), 310 (4.32). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.79 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.18 (1H, д.д,  $J = 12.9, J = 12.7$ , Н-6), 1.22 (1H, д.д.д,  $J = 13.3, J = 12.8, J = 5.3$ , Н-1), 1.45 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 4.1$ , Н-9), 1.51-1.60 (3H, м, Н-1,2,2), 1.68 (1H, д.д.д,  $J = 13.3, J = 5.9, J = 2.0$ , Н-6), 1.79 (1H, д,  $J = 12.1$ , Н-5), 1.97 (1H, д.д.д,  $J = 14.2, J = 12.8, J = 5.5$ , Н-3), 2.15 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 0.9$ , Н-9), 2.32 (1H, д.м,  $J = 12.9$ , Н-3), 2.63 (1H, д.д.д.д,  $J = 11.9, J = 6.1, J = 5.6, J = 4.5$ , Н-7), 3.16 (1H, д.д.д,  $J = 8.0, J = 6.1, J = 4.4$ , Н-11), 3.71 (1H, д.д,  $J = 14.1, J = 8.0$ , Н-13),

4.30 (1H, д.д,  $J = 14.1, J = 4.4$ , H-13), 4.44 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 4.52 (1H, д.д.д,  $J = 5.6, J = 3.7, J = 1.2$ , H-8), 4.78 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 7.29-7.30 (3H, м, H-3'',4'',5''), 7.48 (2H, д.д,  $J = 5.9, J = 2.4$ , H-2'',6''), 7.83 (1H, с, H-6'), 9.05 (1H, с H-3'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.7 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.0 (C-2), 22.5 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.2 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 45.9 (13- $\text{CH}_2$ ), 46.2 (C-5), 46.3 (C-11), 78.3 (C-8), 79.6 (C-7'), 93.9 (C-8'), 100.0 (C-5'), 106.5 (C-15), 122.4 (C-1''), 128.2 (C-3'',5''), 128.5 (C-4''), 131.6 (C-2'',6''), 147.8 (C-6'), 148.8 (C-4), 149.8 (C-2'), 161.4 (C-4'), 176.9 (C-12). Найдено, %: С 72.87; Н 6.42; N 6.20.  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 72.95; Н 6.35; N 6.30.

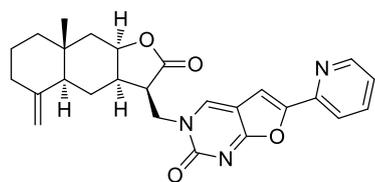


**3.6.2.2. 3-[[[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-6-фенилфуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3H)-он (107).** Т.пл. 348-349°C ( $\text{CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{589}^{25} +16^\circ$  ( $c$  0.16,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 691, 766, 889, 1128, 1166, 1217, 1337, 1377, 1387, 1414, 1443, 1454, 1572, 1595, 1610, 1645, 1668, 1763, 2930, 3451. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.78 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.17-1.26 (2H, м, H-1,6), 1.46 (1H, д.д,  $J = 15.9, J = 4.1$ , H-9), 1.48-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.68 (1H, д.д.д,  $J = 13.2, J = 5.7, J = 2.5$ , H-6), 1.80 (1H, д,  $J = 11.8$ , H-5), 1.98 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 12.7, J = 6.0$ , H-3), 2.11 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 1.7$ , H-9), 2.30 (1H, д.м,  $J = 13.0$ , H-3), 2.72 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.2, J = 6.2, J = 5.9, J = 4.3$ , H-7), 3.33 (1H, д.д.д,  $J = 9.0, J = 6.2, J = 3.2$ , H-11), 3.90 (1H, д.д,  $J = 13.4, J = 9.0$ , H-13), 4.47 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-15), 4.55 (1H, д.д.д,  $J = 5.9, J = 4.0, J = 1.8$ , H-8), 4.56 (1H, д.д,  $J = 13.4, J = 3.2$ , H-13), 4.79 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-15), 6.77 (1H, с, H-5'), 7.35-7.42 (3H, м, H-3'',4'',5''), 7.70-7.73 (2H, м, H-2'',6''), 8.34 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.1 (C-2), 22.5 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.5 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 45.4 (C-11), 46.1 (C-5), 49.1 (13- $\text{CH}_2$ ), 78.6 (C-8), 97.5 (C-5'), 106.4 (C-15), 108.5 (C-4a'), 124.9 (C-2'',6''), 128.1 (C-1''), 128.9 (C-3'',5''), 129.8 (C-4''), 142.4 (C-4'), 149.1 (C-4), 155.8 (C-2'), 155.9 (C-6'), 171.9 (C-7a'), 178.3 (C-12). Найдено, %: С 72.51; Н 6.22; N 6.19.  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 72.95; Н 6.35; N 6.30.



**3.6.2.3. 1-[[[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-5-(пиридин-2-**

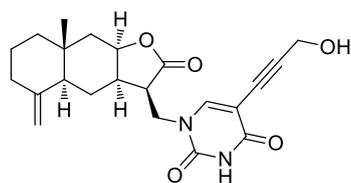
илэтинил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**108**) получают по описанной выше методике из 470 мг (1.00 ммоль) иодида **31** и 155 мг (1.50 ммоль) 2-этинилпиридина в присутствии 70 мг (0.10 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 38 мг (0.20 ммоль) CuI и 202 мг (2.00 ммоль) триэтиламина в 6 мл ДМФА при комнатной температуре в течение 20ч. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl<sub>3</sub>) выделяют 311 мг (70%) соединения **108** и 14 мг (3%) соединения **109**. Соединение **108**, т.пл. 242-243°C (EtOH). [α]<sub>589</sub><sup>27</sup>+32° (с 0.21, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 779, 1155, 1170, 1298, 1385, 1427, 1456, 1583, 1626, 1674, 1713, 1761, 2222, 2934, 3069, 3437. УФ спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>, нм, (lg ε): 222 (3.93), 255 (3.88), 315 (4.35). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.74 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.15 (1H, д.д, J = 12.9, J = 12.7, H-6), 1.17 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 12.8, J = 5.3, H-1), 1.41 (1H, д.д, J = 15.6, J = 4.2, H-9), 1.46-1.53 (3H, м, H-1,2,2), 1.63 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 6.1, J = 2.2, H-6), 1.74 (1H, д, J = 12.1, H-5), 1.92 (1H, д.д.д, J = 13.9, J = 12.8, J = 5.7, H-3), 2.09 (1H, д.д, J = 15.7, J = 1.3, H-9), 2.26 (1H, д.м, J = 12.6, H-3), 2.57 (1H, д.д.д.д, J = 12.1, J = 6.2, J = 6.1, J = 4.5, H-7), 3.17 (1H, д.д.д, J = 7.6, J = 6.2, J = 5.2, H-11), 3.80 (1H, д.д, J = 14.2, J = 7.6, H-13), 4.21 (1H, д.д, J = 14.2, J = 5.2, H-13), 4.41 (1H, д, J = 0.8, H-15), 4.47 (1H, д.д.д, J = 6.1, J = 3.9, J = 2.0, H-8), 4.72 (1H, д, J = 0.8, H-15), 7.20 (1H, д.д, J = 6.0, J = 5.9, H-4''), 7.50 (1H, д, J = 7.7, H-2''), 7.63 (1H, д.д.д, J = 7.8, J = 7.7, J = 1.4, H-3''), 7.98 (1H, с, H-6'), 8.50 (1H, с, H-5''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 17.3 (14-CH<sub>3</sub>), 20.7 (C-2), 22.1 (C-6), 34.2 (C-10), 36.2 (C-3), 38.7 (C-7), 40.8 (C-9), 41.6 (C-1), 45.4 (13-CH<sub>2</sub>), 45.8 (C-5), 45.8 (C-11), 77.9 (C-8), 80.4 (C-7'), 92.0 (C-8'), 98.4 (C-5'), 106.2 (C-15), 122.7 (C-4''), 127.0 (C-2''), 136.2 (C-3''), 142.1 (C-1''), 148.4 (C-4), 149.1 (C-6'), 149.2 (C-5''), 149.6 (C-2'), 161.4 (C-4'), 176.4 (C-12). Найдено, %: C 70.18; H 6.25; N 9.52. C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 70.09; H 6.11; N 9.43.



#### 3.6.2.4. 3-[[[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилден-

2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил}-6-(пиридин-2-ил)фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (**109**). Т.пл. 324-325°C (CHCl<sub>3</sub>). [α]<sub>589</sub><sup>25</sup>+117° (с 0.06, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 775, 1128, 1165, 1346, 1362, 1377, 1414, 1468, 1574, 1616, 1653, 1672, 1757, 2922, 3441. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD), δ, м.д. (J, Гц): 0.76 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.24 (2H, м, H-1,6), 1.44 (1H, д.д, J = 15.8, J = 4.4, H-9), 1.47-1.56 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, J = 13.0, J = 5.8, J = 2.2, H-6), 1.78 (1H, д, J = 12.0, H-5), 1.95 (1H, д.д.д, J = 13.6, J = 12.8, J = 5.1, H-3), 2.10 (1H, д.д, J = 15.7, J = 1.7, H-9), 2.28 (1H, д.м, J = 12.9, H-3), 2.70 (1H, д.д.д.д, J = 12.2, J = 6.3, J = 5.9, J = 4.2, H-7), 3.32 (1H, д.д.д, J = 9.0, J = 6.3, J = 3.3, H-11), 3.92 (1H, д.д, J = 13.4, J = 9.0, H-13), 4.42 (1H, д, J = 0.9, H-15), 4.50 (1H, д.д.д, J = 5.9,

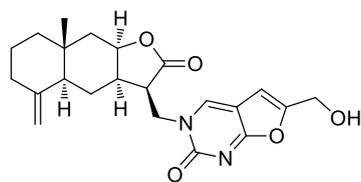
$J = 4.0$ ,  $J = 1.9$ , H-8), 4.53 (1H, д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 3.3$ , H-13), 4.74 (1H, д,  $J = 0.9$ , H-15), 7.22 (1H, с, H-5'), 7.27 (1H, д.д.д,  $J = 8.3$ ,  $J = 5.8$ ,  $J = 6.3$ , H-4''), 7.77-7.78 (2H, м, H-2'',3''), 8.47 (1H, с, H-4'), 8.58 (1H, д,  $J = 5.8$ , H-6''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.5 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 34.4 (C-10), 36.5 (C-3), 39.4 (C-7), 40.9 (C-9), 41.8 (C-1), 45.1 (C-11), 46.1 (C-5), 49.2 (13- $\text{CH}_2$ ), 78.4 (C-8), 101.6 (C-5'), 106.2 (C-15), 107.8 (C-4a'), 120.4 (C-2''), 124.0 (C-4''), 127.4 (C-3''), 144.3 (C-4'), 146.8 (C-1''), 148.9 (C-4), 149.9 (C-5''), 154.0 (C-2'), 155.2 (C-6'), 171.7 (C-7a'), 177.9 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 446 (18), 445 (44), 214 (45), 213 (100), 190 (19), 171 (33), 161 (19), 105 (24), 79 (26), 55 (28). Найдено,  $m/z$ : 445.2003 [M].  $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 445.1999.



## 3.6.2.5.

## 5-(3-Гидроксипроп-1-инил)-1-

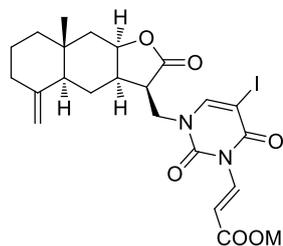
**[[{(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}пиридин-2,4(1H,3H)-дион (110).** Выход 34%. Т.пл.  $>250^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{589}^{27+48}$  (с 0.77  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1167, 1246, 1350, 1375, 1458, 1682, 1765, 2930, 3460. УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 274(3.85). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.77 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.17 (1H, д.д,  $J = 12.8$ ,  $J = 12.6$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 1.23 (1H, д.д.д,  $J = 14.0$ ,  $J = 12.5$ ,  $J = 5.4$ , 1- $\text{CH}_2$ ), 1.46 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 4.3$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.67 (1H, д.д.д,  $J = 13.4$ ,  $J = 6.0$ ,  $J = 2.3$ , 6- $\text{CH}_2$ ), 1.79 (1H, д,  $J = 12.2$ , 5-CH), 1.97 (1H, д.д.д,  $J = 13.8$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 5.5$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.13 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 1.8$ , 9- $\text{CH}_2$ ), 2.30 (1H, д,  $J = 12.8$ , 3- $\text{CH}_2$ ), 2.61 (1H, д.д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 6.0$ , 4.37-CH), 3.19 (1H, д.д.д,  $J = 7.7$ ,  $J = 6.1$ ,  $J = 5.0$ , 11-CH), 3.76 (1H, д.д,  $J = 14.2$ ,  $J = 7.7$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 4.23 (1H, д.д,  $J = 14.2$ ,  $J = 5.0$ , 13- $\text{CH}_2$ ), 4.33 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ), 4.45 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 4.52 (1H, д.д.д,  $J = 4.5$ ,  $J = 3.7$ ,  $J = 1.7$ , 8-CH), 4.76 (1H, д,  $J = 1.1$ , 15- $\text{CH}_2$ ), 7.80 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м.д.: 17.7 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.1 (C-2), 22.5 (C-6), 34.6 (C-10), 36.6 (C-3), 39.2 (C-7), 41.2 (C-9), 42.0 (C-1), 45.7 (C-13), 46.3 (C-5), 46.3 (C-11), 50.6 ( $\text{CH}_2$ ), 75.5 (C-7'), 78.6 (C-8), 92.8 (C-8'), 99.0 (C-5'), 106.5 (C-15), 148.6 (C-6'), 148.9 (C-4), 150.2 (C-2'), 163.2 (C-4'), 177.4 (C-12). Найдено, %: C 70.09; H 6.11; N 9.43.  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5 + 0.50 \text{CHCl}_3$ . Вычислено, %: C 66.32; H 6.58; N 7.03.



## 3.6.2.6. 6-(Гидроксиметил)-3-[[{(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-

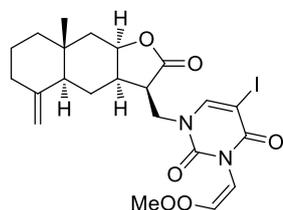
метил-5-метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}фуоро[2,3-

**d]**пириимидин-2(3*H*)-он (**111**). Выход: 6%. Т.пл. 231°C (CHCl<sub>3</sub>).  $[\alpha]_{589}^{26}$ -6 (с 0.13 CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 783, 899, 908, 1034, 1128, 1134, 1171, 1201, 1215, 1333, 1350, 1379, 1391, 1414, 1439, 1452, 1570, 1610, 1628, 1647, 1674, 1778, 2837, 2858, 2914, 2930, 3331. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 245(4.04), 329(3.78). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.81 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.24-1.30 (2H, м, H-1,6), 1.50-1.61 (3H, м, H-1,2,2,9), 1.72 (1H, д.д.д, *J* = 13.4, *J* = 5.9, *J* = 2.5, 6-CH<sub>2</sub>), 1.86 (1H, д, *J* = 12.4, 5-CH), 2.01 (1H, д.д.д, *J* = 13.4, *J* = 13.0, *J* = 5.7, 3-CH), 2.14 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.9, 9-CH<sub>2</sub>), 2.33 (1H, д, *J* = 13.1, 3-CH<sub>2</sub>), 2.71 (1H, д.д.д, *J* = 12.3, *J* = 6.2, *J* = 6.0, *J* = 4.2, 7-CH), 3.39 (1H, д.д.д, *J* = 8.5, *J* = 6.4, *J* = 4.3, 11-CH), 4.08 (1H, д.д, *J* = 13.5, *J* = 8.5, 13-CH<sub>2</sub>), 4.49 (1H, д.д, *J* = 13.5, *J* = 4.3, 13-CH<sub>2</sub>), 4.52 (1H, д, *J* = 1.4, 15-CH<sub>2</sub>), 4.55 (2H, д, *J* = 0.8, CH<sub>2</sub>), 4.57 (1H, д.д.д, *J* = 4.6, *J* = 4.2, *J* = 1.7, 8-CH), 4.79 (1H, д, *J* = 1.4, 15-CH<sub>2</sub>), 6.77 (1H, д.д, *J* = 1.2, *J* = 1.0, 4'-CH), 8.46 (1H, с, 5'-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 18.1 (14-CH<sub>3</sub>), 21.8 (C-2), 23.2 (C-6), 35.1 (C-10), 37.2 (C-3), 40.1 (C-7), 41.8 (C-9), 42.7 (C-1), 45.9 (C-11), 46.9 (C-5), 49.5 (C-13), 57.2 (C-9'), 79.4 (C-8), 101.3 (C-7'), 106.8 (C-15), 108.3 (C-5'), 144.4 (C-6'), 149.7 (C-4), 158.7 (C-2'), 158.8 (C-8'), 172.9 (C-4'), 178.9 (C-12). Найдено, %: С 64.71; Н 6.40; N 6.44. C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + 0.10 CHCl<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 66.32; Н 6.58; N 7.03.

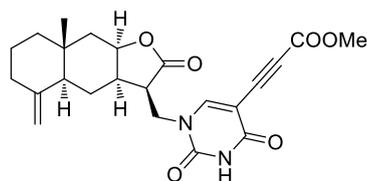


**3.6.2.7. (E)-Метил[3-(3-[[3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*]-8*a*-метил-5-метил-2-оксододекагидрофуро[2,3-*b*]фуран-3-ил)метил]-2,6-диоксо-2,3-дигидропириимидин-1(6*H*)-ил)акрилаты (**112a**) получают при взаимодействии 470 мг (1.00 ммоль) иодида **31** и 126 мг (1.5 ммоль) метилпропиолата в присутствии 70 мг (0.10 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 38 мг (0.20 ммоль) CuI и 202 мг (2.00 ммоль) триэтиламина в 6 мл ДМФА при комнатной температуре в течение 20ч. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – хлороформ-этанол, 100:0→100:5) выделяют 155 мг (33%) соединения **31**, 179 мг (32%) **112a** и 100 мг (18%) **112b**. Соединение **112a**, маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{26+33}$  (с 0.33, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 760, 1165, 1196, 1220, 1229, 1244, 1256, 1281, 1303, 1341, 1362, 1423, 1620, 1678, 1724, 1765, 2930. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 217 (4.15), 264 (3.91), 304 (3.73). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17 (1H, д.д, *J* = 12.6, *J* = 12.4, H-6), 1.22 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 12.6, *J* = 5.7, H-1), 1.46 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 4.1, H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.67 (1H, д.д.д, *J* = 13.4, *J* = 6.1, *J* = 2.2, H-6), 1.80 (1H, д, *J* = 12.0, H-5), 1.97 (1H, д.д.д, *J* = 14.2, *J* = 13.0, *J* =**

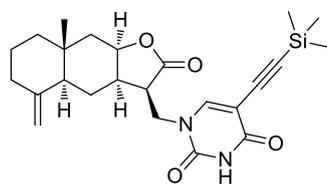
6.2, H-3), 2.14 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 1.8$ , H-9), 2.31 (1H, д.м,  $J = 13.0$ , H-3), 2.64 (1H, д.д.д,  $J = 12.3, J = 6.3, J = 5.6, J = 4.2$ , H-7), 3.14 (1H, д.д.д,  $J = 8.2, J = 6.3, J = 4.2$ , H-11), 3.71 (1H, д.д,  $J = 14.1, J = 8.2$ , H-13), 3.74 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>), 4.31 (1H, д.д,  $J = 14.1, J = 4.2$ , H-13), 4.42 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 4.52 (1H, д.д.д,  $J = 5.6, J = 4.0, J = 1.9$ , H-8), 4.76 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 7.00 (1H, д,  $J = 14.8$ , H-8'), 7.98 (1H, с, H-6'), 8.16 (1H, д,  $J = 14.8$ , H-7'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 17.3 (14-CH<sub>3</sub>), 20.7 (C-2), 22.1 (C-6), 34.2 (C-10), 36.2 (C-3), 39.1 (C-7), 40.8 (C-9), 41.6 (C-1), 46.8 (13-CH<sub>2</sub>), 46.8 (C-11), 46.9 (C-5), 51.4 (COOCH<sub>3</sub>), 66.1 (C-5'), 78.0 (C-8), 106.2 (C-15), 114.0 (C-8'), 134.3 (C-7'), 148.3 (C-6'), 148.4 (C-2'), 149.4 (C-4), 158.1 (C-4'), 166.8 (C-9'), 176.6 (C-12). Найдено, %: С 49.46; Н 4.34; N 4.87; I 22.67. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 49.83; Н 4.91; N 5.05; I 22.89. Найдено,  $m/z$ : 554.0907 [M]. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>I. Вычислено,  $m/z$ : 554.0908.



**3.6.2.8. (Z)-Метил[3-(3-((3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилден-2-оксододагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил)метил)-2,6-диоксо-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил]акрилаты (112b).** Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{26+27^\circ}$  ( $c$  0.62, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 756, 1167, 1219, 1259, 1346, 1362, 1429, 1620, 1674, 1724, 1765, 2930, 3435. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 215 (4.08), 399 (3.79). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. ( $J$ , Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.16 (1H, д.д,  $J = 12.8, J = 12.5$ , H-6), 1.21 (1H, д.д.д,  $J = 13.2, J = 12.9, J = 6.0$ , H-1), 1.44 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 4.2$ , H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.68 (1H, д.д.д,  $J = 13.2, J = 6.0, J = 2.4$ , H-6), 1.77 (1H, д.д,  $J = 12.1, J = 0.9$ , H-5), 1.95 (1H, д.д.д,  $J = 13.6, J = 12.8, J = 5.7$ , H-3), 2.14 (1H, д.д,  $J = 15.6, J = 1.8$ , H-9), 2.31 (1H, д.м,  $J = 12.6$ , H-3), 2.61 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.3, J = 6.2, J = 5.1, J = 4.3$ , H-7), 3.19 (1H, д.д.д,  $J = 7.4, J = 6.2, J = 5.0$ , H-11), 3.63 (3H, с, COOCH<sub>3</sub>), 3.74 (1H, д.д,  $J = 14.1, J = 7.4$ , H-13), 4.28 (1H, д.д,  $J = 14.1, J = 5.0$ , H-13), 4.42 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 5.1, J = 4.4, J = 1.7$ , H-8), 4.76 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15), 6.09 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-8'), 6.66 (1H, д,  $J = 8.9$ , H-7'), 7.95 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 17.8 (14-CH<sub>3</sub>), 21.2 (C-2), 22.6 (C-6), 34.6 (C-10), 36.7 (C-3), 39.2 (C-7), 41.3 (C-9), 42.1 (C-1), 46.3 (C-5), 46.6 (13-CH<sub>2</sub>), 46.7 (C-11), 51.8 (COOCH<sub>3</sub>), 66.6 (C-5'), 78.4 (C-8), 106.7 (C-15), 120.8 (C-8'), 132.3 (C-7'), 148.8 (C-6'), 148.9 (C-2'), 149.6 (C-4), 158.8 (C-4'), 163.9 (C-9'), 176.9 (C-12). Найдено, %: С 49.62; Н 4.58; N 4.94; I 22.44. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 49.83; Н 4.91; N 5.05; I 22.89. Найдено,  $m/z$ : 554.0903 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>O<sub>6</sub>N<sub>2</sub>I. Вычислено,  $m/z$ : 554.0908.

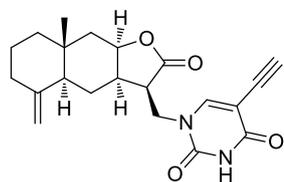


**3.6.2.9. Метил 3-(1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиридин-5-ил)пропионат (113).** При взаимодействии 470 мг (1.00 ммоль) иодида **31** с 185 мг (2.20 ммоль) метилпропиолата в присутствии 70 мг (0.10 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 38 мг (0.20 ммоль)  $\text{CuI}$  и 121 мг (1.20 ммоль) триэтиламина в 6 мл ДМФА при нагревании до  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч получают 332 мг (78%) соединения **106d**. Т.пл.  $165\text{--}167^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{589}^{26}$ - $2^\circ$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 897, 1086, 1130, 1144, 1161, 1250, 1315, 1344, 1379, 1431, 1445, 1470, 1626, 1647, 1686, 1707, 1757, 2222, 2810, 2839, 2866, 2912, 2943, 2970, 2984, 3046. УФ спектр ( $\text{EtOH}$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 248 (3.93), 303 (4.23). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.78 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.17 (1H, д.д,  $J = 12.8$ ,  $J = 12.6$ , H-6), 1.22 (1H, д.д.д,  $J = 13.3$ ,  $J = 12.5$ ,  $J = 5.4$ , H-1), 1.46 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 4.3$ , H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.8$ ,  $J = 2.3$ , H-6), 1.79 (1H, д,  $J = 12.3$ , H-5), 1.97 (1H, д.д.д,  $J = 13.7$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 5.6$ , H-3), 2.13 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 1.8$ , H-9), 2.31 (1H, д.м,  $J = 12.8$ , H-3), 2.65 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 5.1$ ,  $J = 4.3$ , H-7), 3.19 (1H, д.д.д,  $J = 8.2$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 4.6$ , H-11), 3.75 (3H, с,  $\text{COOCH}_3$ ), 3.77 (1H, д.д,  $J = 14.2$ ,  $J = 8.2$ , H-13), 4.30 (1H, д.д,  $J = 14.2$ ,  $J = 4.6$ , H-13), 4.43 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 4.53 (1H, д.д.д,  $J = 5.1$ ,  $J = 3.9$ ,  $J = 1.9$ , H-8), 4.76 (1H, д,  $J = 1.0$ , H-15), 8.06 (1H, с, H-6'), 9.59 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.0 (C-2), 22.5 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.1 (C-7), 41.0 (C-9), 41.9 (C-1), 45.9 (13- $\text{CH}_2$ ), 46.1 (C-5), 46.3 (C-11), 52.7 ( $\text{COOCH}_3$ ), 78.2 (C-7'), 78.3 (C-8), 84.8 (C-8'), 96.1 (C-5'), 106.5 (C-15), 152.6 (C-6'), 148.8 (C-4), 149.5 (C-2'), 153.8 (C-9'), 161.1 (C-4'), 176.9 (C-12). Найдено, %: C 64.35; H 5.83; N 6.42.  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: C 64.78; H 6.15; N 6.57.



**3.6.2.10. 1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-[[триметилсилил]этинил]пиридин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (114)** получают двумя методами: а) при взаимодействии 1.175 г (2.50 ммоль) иодида **31** и 318 мг (3.25 ммоль) триметилсилилацетилен в присутствии 88 мг (0.125 ммоль)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ , 24 мг (0.125 ммоль)  $\text{CuI}$  и 505 мг (5.00 ммоль) триэтиламина при комнатной температуре в течение 20ч; б) – при реакции 220 мг (0.50 ммоль) бромиды **30** и 73 мг (0.75 ммоль) триметилсилилацетилен в присутствии 35

мг (0.05 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9 мг (0.05 ммоль) CuI и 101 мг (1.00 ммоль) триэтиламина при нагревании до 60°C в течение 10 ч. Выход 92% (a); 85% (b). Т.пл. 213-215°C (CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> = 0.60 (хлороформ-этанол, 9:1); = 0.29 (бензол-этилацетат, 3:1). [α]<sub>589</sub><sup>26</sup>+22° (с 0.29, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 758, 845, 897, 1168, 1231, 1250, 1377, 1454, 1624, 1711, 1763, 2186, 2903, 2932. УФ спектр, λ<sub>max</sub>, нм, (lg ε): 233 (4.07), 296 (4.15). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (J, Гц): 0.19 (9H, с, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.78 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.16 (1H, д.д, J = 12.7, J = 12.5, H-6), 1.21 (1H, д.д.д, J = 14.0, J = 12.5, J = 5.8, H-1), 1.45 (1H, д.д, J = 15.6, J = 4.3, H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 6.0, J = 2.3, H-6), 1.78 (1H, д, J = 12.2, H-5), 1.97 (1H, д.д.д, J = 13.8, J = 12.9, J = 5.7, H-3), 2.14 (1H, д.д, J = 15.6, J = 1.8, H-9), 2.31 (1H, д.м, J = 12.5, H-3), 2.61 (1H, д.д.д.д, J = 12.2, J = 6.4, J = 5.1, J = 4.3, H-7), 3.13 (1H, д.д.д, J = 7.9, J = 6.4, J = 4.5, H-11), 3.66 (1H, д.д, J = 14.2, J = 7.9, H-13), 4.28 (1H, д.д, J = 14.2, J = 4.5, H-13), 4.42 (1H, д, J = 1.0, H-15), 4.51 (1H, д.д.д, J = 5.1, J = 4.0, J = 2.0, H-8), 4.74 (1H, д, J = 1.0, H-15), 7.77 (1H, с, H-4'), 9.28 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: -0.3 [Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.2 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 45.9 (13-CH<sub>2</sub>), 46.1 (C-5), 46.3 (C-11), 78.2 (C-8), 94.6 (C-7'), 99.7 (C-5'), 99.9 (C-8'), 106.4 (C-15), 148.7 (C-4), 148.8 (C-6'), 149.8 (C-2'), 161.5 (C-4'), 176.9 (C-12). Найдено, %: С 65.85; Н 7.12; N 6.19. C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si. Вычислено, %: С 65.45; Н 7.27; N 6.36.



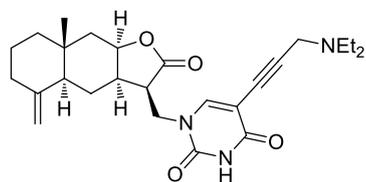
**3.6.3. 5-Этинил-1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидро-нафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион [11*R*-(5-этинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эудесма-4(15)-ен-8β,12-олид] (115).**

а) К раствору 1.025 г (2.30 ммоль) соединения **114** в 40 мл ТГФ при перемешивании в токе аргона прикапывают 3 мл 1 М раствора тетрабутиламмоний фторида в ТГФ. Смесь перемешивают 1 ч при комнатной температуре, растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-этанол, 100:0→100:1), получают 592 мг (70%) соединения **115**.

б) К раствору 882 мг (2.00 ммоль) соединения **114** в 60 мл MeOH при перемешивании в токе аргона последовательно добавляют 644 мг (2.00 ммоль) тетрабутиламмоний бромид и 223 мг (6.00 ммоль) фторида аммония. Реакционную смесь перемешивают в течение суток при комнатной температуре. Образовавшийся осадок соединения **115** (448 мг) отфильтровывают, маточный раствор упаривают и

хроматографируют на силикагеле. Получают еще 237 мг соединения **115**. Общий выход составил 93%. Т.пл. 305-311°C (CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> = 0.57 (хлороформ-этанол, 9:1); = 0.14 (бензол-этилацетат, 3:1). [α]<sub>589</sub><sup>26</sup>+28° (с 0.39, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 885, 955, 1163, 1178, 1192, 1221, 1344, 1361, 1431, 1452, 1470, 1626, 1653, 1682, 1734, 1749, 2114, 2845, 2866, 2934, 2972, 2992, 3036, 3088, 3219, 3437. УФ спектр, λ<sub>макс</sub>, нм, (lg ε): 227 (3.96), 289 (4.06). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD), δ, м.д. (J, Гц): 0.81 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.22 (1H, д.д, J = 13.0, J = 12.6, H-6), 1.28 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 12.8, J = 5.3, H-1), 1.52 (1H, д.д, J = 15.6, J = 4.4, H-9), 1.54-1.63 (3H, м, H-1,2,2), 1.71 (1H, д.д.д, J = 13.3, J = 6.0, J = 2.4, H-6), 1.84 (1H, д, J = 12.2, H-5), 2.02 (1H, д.д.д, J = 13.5, J = 12.8, J = 5.6, H-3), 2.16 (1H, д.д, J = 15.6, J = 1.8, H-9), 2.34 (1H, д.м, J = 12.7, H-3), 2.65 (1H, д.д.д.д, J = 12.2, J = 6.3, J = 4.9, J = 4.3, H-7), 3.26 (1H, д.д.д, J = 7.9, J = 6.3, J = 5.1, H-11), 3.32 (1H, с, H-8'), 3.84 (1H, д.д, J = 14.2, J = 7.9, H-13), 4.26 (1H, д.д, J = 14.2, J = 5.1, H-13), 4.50 (1H, д, J = 1.1, H-15), 4.57 (1H, д.д.д, J = 4.9, J = 4.4, J = 1.8, H-8), 4.80 (1H, д, J = 1.1, H-15), 7.96 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD), δ, м.д.: 17.9 (14-CH<sub>3</sub>), 21.6 (C-2), 23.0 (C-6), 35.0 (C-10), 37.0 (C-3), 39.6 (C-7), 41.6 (C-9), 42.4 (C-1), 46.1 (13-CH<sub>2</sub>), 46.6 (C-5), 46.7 (C-11), 74.7 (C-7'), 79.2 (C-8), 82.5 (C-8'), 98.9 (C-5'), 106.8 (C-15), 149.4 (C-4), 150.2 (C-6'), 150.8 (C-2'), 163.6 (C-4'), 178.1 (C-12). Найдено, %: С 68.12; Н 6.34; N 7.42. C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.46; Н 6.57; N 7.60.

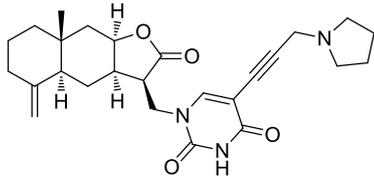
### 3.6.4. Синтез пропаргиламинопроизводных с помощью реакции Манниха



#### 3.6.4.1. 5-[3-(Диэтиламино)проп-1-инил]-1-

{[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилден-2-оксододекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил]метил}пиридин-2,4(1H,3H)-дион (**116**). В двугорлую колбу в атмосфере аргона последовательно загружают 60 мг (2.00 ммоль) параформа, 22 мг (0.30 ммоль) диэтиламина, 2 мг (0.01 ммоль) CuI, 76 мг (0.20 ммоль) соединения **115** и 4 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивают 5 ч при 60°C (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную массу выливают в насыщ. водн. раствор NaCl (30 мл), продукт экстрагируют хлороформом (3×30 мл). Объединенные экстракты промывают водой (3×30 мл), сушат MgSO<sub>4</sub> и упаривают. Остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-этанол, 100:0→100:2). Получают 66 мг (73%) соединения **116**. Т.пл. 150-152°C (CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> = 0.38 (хлороформ-этанол, 9:1). [α]<sub>589</sub><sup>26</sup>+22° (с 0.48, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1169, 1198, 1232, 1246, 1348, 1379, 1456, 1629, 1649, 1709, 1761, 2234, 2839, 2932, 2970. УФ спектр, λ<sub>макс</sub>, нм, (lg ε): 231

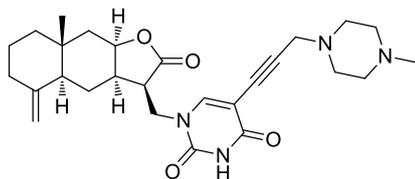
(4.05), 293 (4.12). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.77 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.05 (6H, д.д,  $J = 7.2$ ,  $J = 7.2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 1.16 (1H, д.д,  $J = 12.8$ ,  $J = 12.6$ , H-6), 1.21 (1H, д.д.д,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.6$ ,  $J = 6.0$ , H-1), 1.44 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 4.2$ , H-9), 1.50-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д,  $J = 13.3$ ,  $J = 5.8$ ,  $J = 2.4$ , H-6), 1.78 (1H, д,  $J = 12.2$ , H-5), 1.97 (1H, д.д.д,  $J = 13.7$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 5.8$ , H-3), 2.14 (1H, д.д,  $J = 15.5$ ,  $J = 1.8$ , H-9), 2.31 (1H, д.м,  $J = 12.9$ , H-3), 2.58 (4H, д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 7.3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 2.61 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.2$ ,  $J = 5.1$ ,  $J = 4.2$ , H-7), 3.16 (1H, д.д.д,  $J = 7.7$ ,  $J = 6.2$ ,  $J = 4.6$ , H-11), 3.60 (2H, с,  $\text{H}_2\text{C}-9'$ ), 3.68 (1H, д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 7.7$ , H-13), 4.25 (1H, д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 4.6$ , H-13), 4.42 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 5.1$ ,  $J = 4.2$ ,  $J = 1.8$ , H-8), 4.77 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15), 7.69 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 12.2 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.2 (C-7), 41.1 (C-9), 41.4 ( $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ), 41.9 (C-1), 45.8 (13- $\text{CH}_2$ ), 46.2 (C-5), 46.4 (C-11), 47.0 ( $\text{H}_2\text{C}-9'$ ), 75.4 (C-7'), 78.2 (C-8), 89.3 (C-8'), 99.9 (C-5'), 106.4 (C-15), 147.6 (C-6'), 148.8 (C-4), 150.0 (C-2'), 161.9 (C-4'), 176.8 (C-12). Найдено, %: C 68.42; H 7.32; N 9.12.  $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено, %: C 68.87; H 7.72; N 9.27.



### 3.6.4.2. 1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-

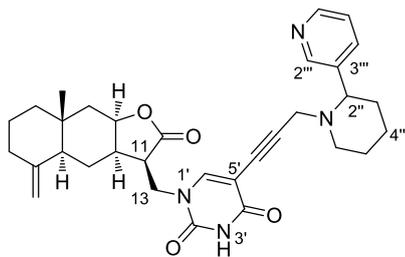
метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-[3-(пирролидин-1-ил)проп-1-инил]пиримидин-2,4(*1H,3H*)-дион (**122**) получают при взаимодействии 76 мг (0.20 ммоль) соединения **115**, 21 мг (0.30 ммоль) пирролидина, 60 мг (2.00 ммоль) параформа и 2 мг (0.01 ммоль)  $\text{CuI}$  в 4 мл диоксана в описанных условиях. Выход 70 мг (78%). Т.пл.  $140^\circ\text{C}$  ( $\text{CHCl}_3$ ).  $[\alpha]_{589}^{27} +15^\circ$  ( $c$  0.68,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 1163, 1246, 1346, 1379, 1443, 1630, 1647, 1697, 1765, 2237, 2930. УФ спектр ( $\text{EtOH}$ ),  $\lambda_{\text{max}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 231 (3.99), 292 (4.07). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.77 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.16 (1H, д.д,  $J = 12.8$ ,  $J = 12.5$ , H-6), 1.21 (1H, д.д.д,  $J = 13.1$ ,  $J = 12.6$ ,  $J = 6.0$ , H-1), 1.44 (1H, д.д,  $J = 15.7$ ,  $J = 4.3$ , H-9), 1.50-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.65 (1H, д.д.д,  $J = 13.2$ ,  $J = 5.7$ ,  $J = 2.2$ , H-6), 1.76-1.79 (5H, м, H-5,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 1.96 (1H, д.д.д,  $J = 13.6$ ,  $J = 12.8$ ,  $J = 5.7$ , H-3), 2.13 (1H, д.д,  $J = 15.6$ ,  $J = 1.6$ , H-9), 2.30 (1H, д.м,  $J = 12.5$ , H-3), 2.60 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.2$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 4.9$ ,  $J = 4.0$ , H-7), 2.67 (4H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 3.14 (1H, д.д.д,  $J = 7.8$ ,  $J = 6.3$ ,  $J = 4.7$ , H-11), 3.61 (2H, д,  $J = 1.2$ , 9'- $\text{CH}_2$ ), 3.68 (1H, д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 7.8$ , H-13), 4.23 (1H, д.д,  $J = 14.1$ ,  $J = 4.7$ , H-13), 4.42 (1H, д,  $J = 0.8$ , H-15), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 4.9$ ,  $J = 4.0$ ,  $J = 1.8$ , H-8), 4.75 (1H, д,  $J = 0.8$ , H-15), 7.70 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 23.7 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.1 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 43.4

(NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 45.7 (13-CH<sub>2</sub>), 46.1 (C-5), 46.3 (C-11), 52.1 (9'-CH<sub>2</sub>), 75.1 (C-7'), 78.2 (C-8), 89.8 (C-8'), 99.6 (C-5'), 106.5 (C-15), 147.8 (C-6'), 148.8 (C-4), 150.2 (C-2'), 162.2 (C-4'), 176.8 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 452 (14), 451 (44), 450 (12), 382 (27), 232 (39), 218 (17), 217 (35), 191 (19), 190 (100), 177 (19), 176 (29), 164 (25), 150 (59), 149 (30), 145 (36), 131 (36), 121 (41), 105 (49), 93 (59), 91 (73), 79 (64), 70 (90). Найдено, *m/z*: 451.2465 [M]. C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 451.2466.



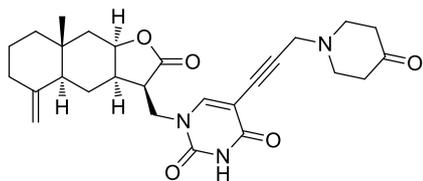
### 3.6.4.3. 1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-

метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-инил]пиримидин-2,4(*1H,3H*)-дион (**123**) получают при взаимодействии 76 мг (0.20 ммоль) соединения **115**, 30 мг (0.30 ммоль) 4-метилпиперазина, 60 мг (2.00 ммоль) параформа и 2 мг (0.01 ммоль) CuI в 4 мл диоксана в описанных условиях. Выход 81 мг (84%). Т.пл. 170-173°C (CHCl<sub>3</sub>). [α]<sub>589</sub><sup>26+33°</sup> (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 758, 1146, 1165, 1250, 1288, 1331, 1346, 1375, 1450, 1629, 1645, 1693, 1711, 1763, 2235, 2800, 2939, 2909, 2936. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм, (lg ε): 231 (4.02), 292 (4.08). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>) 1.17 (1H, д.д, *J* = 12.7, *J* = 12.6, H-6), 1.22 (1H, д.д.д, , *J* = 13.2, *J* = 12.6, *J* = 5.0, H-1), 1.44 (1H, д.д, *J* = 15.5, *J* = 4.1, H-9), 1.50-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 6.0, *J* = 2.3, H-6), 1.78 (1H, д, *J* = 12.2, H-5), 1.97 (1H, д.д.д, *J* = 13.9, *J* = 12.7, *J* = 5.8, H-3), 2.14 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.6, H-9), 2.27 (3H, с, NCH<sub>3</sub>), 2.31 (1H, д.м, *J* = 12.5, H-3), 2.52 (4H, уш.с, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 2.60 (1H, д.д.д.д, *J* = 12.2, *J* = 6.3, *J* = 5.0, *J* = 4.2, H-7), 2.66 (4H, уш.с CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 3.16 (1H, д.д.д, *J* = 7.8, *J* = 6.3, *J* = 4.7, H-11), 3.48 (2H, с, 9'-CH<sub>2</sub>), 3.67 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 7.8, H-13), 4.26 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 4.7, H-13), 4.44 (1H, д, *J* = 0.9, H-15), 4.51 (1H, д.д.д, *J* = 5.0, *J* = 3.0, *J* = 1.6, H-8), 4.77 (1H, д, *J* = 0.9, H-15), 7.71 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.1 (C-2), 22.5 (C-6), 34.5 (C-10), 36.6 (C-3), 39.2 (C-7), 41.2 (C-9), 42.0 (C-1), 45.4 (NCH<sub>3</sub>), 45.6 (13-CH<sub>2</sub>), 46.2 (C-5), 46.4 (C-11), 47.4 ((CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NCH<sub>3</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 54.6 (9'-CH<sub>2</sub>), 74.2 (C-7'), 78.2 (C-8), 88.9 (C-8'), 99.5 (C-5'), 106.5 (C-15), 147.8 (C-6'), 148.8 (C-4), 150.1 (C-2'), 161.9 (C-4'), 176.9 (C-12). Найдено, %: C 67.29; H 7.22; N 11.34. C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 67.48; H 7.55; N 11.66.



### 3.6.4.4. 1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-

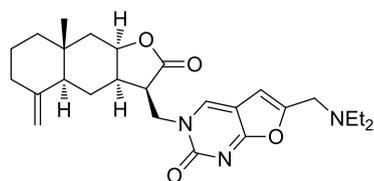
**метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-{3-[2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]проп-1-инил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (124)** получают при взаимодействии 76 мг (0.20 ммоль) соединения **115**, 49 мг (0.30 ммоль) анабазина, 60 мг (2.00 ммоль) параформа и 2 мг (0.01 ммоль) CuI в 4 мл диоксана в описанных условиях. Выход 76 мг (70%). Т.пл. 198°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{25} -136^\circ$  (*c* 0.27, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 891, 961, 1097, 1109, 1122, 1167, 1217, 1246, 1285, 1296, 1327, 1344, 1371, 1425, 1443, 1622, 1639, 1670, 1680, 1709, 1772, 2228, 2808, 2851, 2924, 2934. УФ спектр (EtOH),  $\lambda_{\max}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 232 (3.97), 293 (4.04). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.18 (1H, д.д, *J* = 12.7, *J* = 12.6, H-6), 1.21 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 12.3, *J* = 5.6, H-1), 1.37 (1H, м, H-4''), 1.44 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 4.2, H-9), 1.50-1.58 (4H, м, H-1,2,2,3''), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.1, *J* = 5.5, *J* = 1.9, H-6), 1.71-1.81 (5H, м, H-5,3'',4'',5'',5''), 1.96 (1H, д.д.д, *J* = 13.6, *J* = 12.8, *J* = 5.8, H-3), 2.13 (1H, д.д, *J* = 15.5, *J* = 1.5, H-9), 2.30 (1H, д.м, *J* = 12.8, H-3), 2.58-2.64 (2H, м, H-7, H-6''), 2.97 (1H, д, *J* = 11.5, H-6''), 3.17 (1H, м, H-11), 3.21 (1H, д, *J* = 17.5, 9'-CH<sub>2</sub>), 3.31 (1H, д, *J* = 17.5, 9'-CH<sub>2</sub>), 3.45 (1H, д, *J* = 10.0, H-2''), 3.72 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 7.7, H-13), 4.26 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 4.5, H-13), 4.43 (1H, д, *J* = 0.8, H-15), 4.50 (1H, д.д.д, *J* = 5.1, *J* = 3.9, *J* = 1.3, H-8), 4.74 (1H, д, *J* = 0.8, H-15), 7.33 (1H, м, H-5'''), 7.74 (1H, с, H-6'), 7.91 (1H, д, *J* = 7.0, H-4'''), 8.51 (1H, м, H-6'''), 8.67 (1H, уш. с, *J*<sub>полуширины</sub> = 10, H-2'''), 10.51 (1H, уш.с, H-3'). Сигналы протонов пиридинового цикла в спектре ЯМР <sup>1</sup>H при 223°K: 7.34 (1H, т, *J* = 7.0, H-5'''), 7.89 (1H, д, *J* = 7.0, H-4'''), 8.50 (1H, уш.д, H-6'''), 8.68 (1H, уш.с, *J*<sub>полуширины</sub> = 3.0, H-2'''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C-6), 22.4 (C-2), 24.5 (C-4''), 25.7 (C-5''), 34.5 (C-10), 35.2 (C-3''), 36.5 (C-3), 39.2 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 45.7 (13-CH<sub>2</sub>), 46.2 (C-5), 46.4 (C-11), 44.9 (9'-CH<sub>2</sub>), 53.2 (C-6''), 63.4 (C-2''), 76.5 (C-7'), 78.2 (C-8), 88.8 (C-8'), 99.8 (C-5'), 106.4 (C-15), 135.1 (C-4'''), 147.6 (C-4), 148.8 (C-6'), 150.2 (C-2'), 162.1 (C-4'), 176.8 (C-12). Сигналы атомов углерода пиридинового цикла в спектре ЯМР <sup>13</sup>C при 223°K в CDCl<sub>3</sub>: 124.20 (C-5'''), 134.98 (C-4'''), 138.25 (C-3'''), 148.27 (C-6'''), 150.07 (C-2'''). Найдено, %: С 70.62; Н 6.87; N 10.19. С<sub>32</sub>Н<sub>38</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 70.82; Н 7.06; N 10.32.



### 3.6.4.5. 1-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-

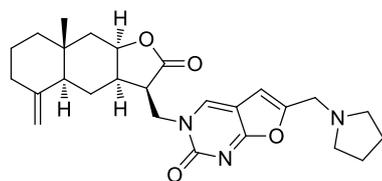
метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-[3-(4-оксопиперидин-1-ил)проп-1-инил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (**125**) получают при нагревании (60°C) 221 мг (0.60 ммоль) соединения **115**, 111 мг (0.72 ммоль) пиперидин-4-она гидрохлорида моногидрата, 180 мг (6.00 ммоль) параформа, 246 (3.00 ммоль) NaOAc и 6 мг (0.03 ммоль) CuI в 12 мл диоксана в присутствии молекулярных сит 3Å в течении 10 ч. Выход 216 мг (75%). Т.пл 136-138°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{26+8^\circ}$  (*c* 0.85, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1169, 1219, 1281, 1385, 1435, 1454, 1624, 1709, 1765, 2222, 2930. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 224 (4.14), 292 (4.07). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.77 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.16 (1H, д.д, *J* = 12.8, *J* = 12.4, H-6), 1.21 (1H, д.д.д, *J* = 13.4, *J* = 12.8, *J* = 5.6, H-1), 1.44 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 4.3, H-9), 1.50-1.59 (3H, м, H-1,2,2), 1.65 (1H, д.д.д, *J* = 13.3, *J* = 5.8, *J* = 2.3, H-6), 1.78 (1H, д, *J* = 12.4, H-5), 1.96 (1H, д.д.д, *J* = 13.5, *J* = 12.8, *J* = 5.4, H-3), 2.13 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.8, H-9), 2.30 (1H, д.м, *J* = 12.5, H-3), 2.49 (4H, д.д, *J* = 6.1, *J* = 6.0, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>), 2.61 (1H, д.д.д.д, *J* = 12.2, *J* = 6.4, *J* = 5.2, *J* = 4.1, H-7), 2.89 (4H, д.д, *J* = 6.1, *J* = 6.0, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.14 (1H, д.д.д, *J* = 8.1, *J* = 6.4, *J* = 4.3, H-11), 3.62 (2H, с 9'-CH<sub>2</sub>), 3.66 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 8.1, H-13), 4.27 (1H, д.д, *J* = 14.1, *J* = 4.3, H-13), 4.41 (1H, д, *J* = 1.1, H-15), 4.51 (1H, д.д.д, *J* = 5.2, *J* = 4.4, *J* = 1.8, H-8), 4.75 (1H, д, *J* = 1.1, H-15), 7.75 (1H, с, H-6'), 9.88 (1H, с, H-3'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.2 (C-7), 40.8 (CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>), 41.0 (C-9), 41.9 (C-1), 45.9 (13-CH<sub>2</sub>), 46.1 (C-5), 46.2 (C-11), 47.0 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 51.8 (9'-CH<sub>2</sub>), 76.2 (C-7'), 78.2 (C-8), 88.6 (C-8'), 99.2 (C-5'), 106.4 (C-15), 148.3 (C-6'), 148.8 (C-4), 149.9 (C-2'), 162.0 (C-4'), 177.0 (C-12), 208.2 (CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>). Найдено, %: С 67.23; Н 6.71; N 8.42. C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 67.62; Н 6.94; N 8.76.

**3.6.5. Синтез 6-замещенных 3-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-метил-5-метилен-2-оксододекагидро-нафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-онов (общая методика).** К раствору 5-(алкинил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **106**, **108**, **116**, **122-125** (0.1 ммоль) в 3 мл ацетона добавляют 2 мг (0.01 ммоль) AgNO<sub>3</sub>. Смесь перемешивают в отсутствии света при комнатной температуре в течение 24-48 ч (контроль по ТСХ). Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-этанол, 100:0→100:5).



### 3.6.5.1. 6-[(Диэтиламино)метил]-3-

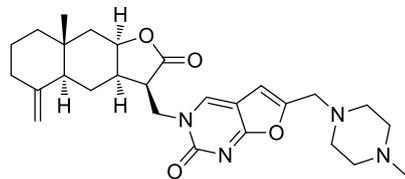
**{[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилден-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил]метил}фуоро[2,3-d]пиримидин-2(3H)-он (117).** Выход 37 мг (82%). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{27-35^\circ}$  (*c* 0.89, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1124, 1165, 1344, 1375, 1416, 1572, 1616, 1672, 1759, 2932, 2966. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 245 (4.05), 328 (3.75). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.80 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.06 (6H, д.д, *J* = 7.1, *J* = 7.1, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19-1.26 (2H, м, H-1,6), 1.46 (1H, д.д, *J* = 15.8, *J* = 4.3, H-9), 1.51-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.68 (1H, д.д.д, *J* = 13.3, *J* = 5.9, *J* = 2.5, H-6), 1.80 (1H, д, *J* = 12.2, H-5), 1.99 (1H, д.д.д, *J* = 13.3, *J* = 12.8, *J* = 5.5, H-3), 2.13 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.9, H-9), 2.32 (1H, д.м, *J* = 12.8, H-3), 2.58 (4H, д.д, *J* = 14.3, *J* = 7.1, N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73 (1H, д.д.д.д, *J* = 12.3, *J* = 6.2, *J* = 4.9, *J* = 4.2, H-7), 3.32 (1H, д.д.д, *J* = 8.9, *J* = 6.2, *J* = 3.1, H-11), 3.66 (2H, с, 6a'-CH<sub>2</sub>), 3.81 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 8.9, H-13), 4.43 (1H, д, *J* = 1.2, H-15), 4.50 (1H, д.д.д, *J* = 4.9, *J* = 3.9, *J* = 1.7, H-8), 4.57 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 3.1, H-13), 4.77 (1H, д, *J* = 1.2, H-15), 6.32 (1H, с, H-5'), 8.20 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 12.0 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.7 (14-CH<sub>3</sub>), 21.1 (C-2), 22.5 (C-6), 34.5 (C-10), 36.6 (C-3), 39.6 (C-7), 41.2 (C-9), 42.0 (C-1), 45.5 (C-11), 46.2 (C-5), 47.2 (N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 48.9 (6a'-CH<sub>2</sub>), 49.1 (13-CH<sub>2</sub>), 78.2 (C-8), 101.5 (C-5'), 106.4 (C-15), 107.2 (C-4a'), 141.6 (C-4'), 148.9 (C-4), 155.2 (C-2'), 156.6 (C-6'), 172.2 (C-7a'), 177.9 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 454 (2), 453 (6), 382 (30), 381 (100), 185 (21), 149 (51), 133 (29), 123 (25), 107 (31), 105 (26), 93 (34), 91 (45), 84 (34), 77 (38). Найдено, *m/z*: 453.2627 [M]. C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 453.2622.



### 3.6.5.2. 3-[[[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-

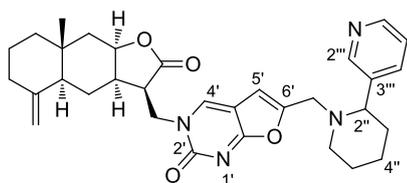
**метилден-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил]метил}-6-(пирролидин-1-илметил)фуоро[2,3-d]пиримидин-2(3H)-он (126).** Выход 37 мг (82%). Т.пл. ~200°C с разложением (CHCl<sub>3</sub>).  $[\alpha]_{589}^{27-47^\circ}$  (*c* 0.51, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1111, 1128, 1161, 1196, 1344, 1377, 1416, 1441, 1574, 1622, 1647, 1674, 1680, 1757, 2930. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (lg  $\epsilon$ ): 245 (4.03), 330 (3.79). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.18-1.25 (2H, м, H-1,6), 1.45 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 4.1, H-9), 1.50-1.60 (3H, м, H-1,2,2), 1.66 (1H, д.д.д, *J* = 13.1, *J* = 5.8, *J* = 2.3, H-6), 1.77-1.80 (5H, м, H-5, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.97 (1H, д.д.д, *J* = 13.5, *J* = 12.7, *J* = 5.4, H-3), 2.12 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.8, H-9), 2.30 (1H, д.м, *J* = 12.9, H-

3), 2.61 (4H, м,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 2.72 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.3, J = 6.2, J = 5.0, J = 4.2$ , H-7), 3.32 (1H, д.д.д,  $J = 8.9, J = 6.2, J = 3.1$ , H-11), 3.66 (2H, с,  $6a'\text{-CH}_2$ ), 3.81 (1H, д.д,  $J = 13.3, J = 8.9$ , H-13), 4.42 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-15), 4.50 (1H, д.д.д,  $J = 5.0, J = 3.9, J = 1.6$ , H-8), 4.56 (1H, д.д,  $J = 13.3, J = 3.1$ , H-13), 4.76 (1H, д,  $J = 1.1$ , H-15), 6.33 (1H, с, H-5'), 8.22 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.0 (C-2), 22.4 (C-6), 23.4 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 39.5 (C-7), 41.1 (C-9), 41.9 (C-1), 45.3 (C-11), 46.1 (C-5), 48.9 (13- $\text{CH}_2$ ), 51.8 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $6a'\text{-CH}_2$ ), 78.2 (C-8), 101.2 (C-5'), 106.3 (C-15), 107.1 (C-4a'), 141.9 (C-4'), 148.9 (C-4), 155.2 (C-2'), 156.1 (C-6'), 172.1 (C-7a'), 177.9 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 452 (4), 451 (14), 382 (47), 381 (100), 232 (5), 218 (11), 190 (12), 150 (18), 149 (29). Найдено,  $m/z$ : 451.2468 [M].  $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 451.2466.



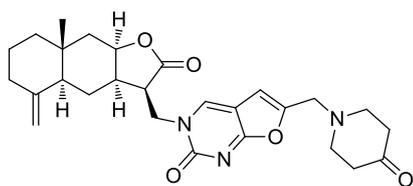
### 3.6.5.3. 3-[[*(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)*-8a-Метил-5-

метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-6-[[*(4-метилпиперазин-1-ил)метил*]фуρο[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (127)]. Выход 46 мг (95%). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_{589}^{28-43^\circ}$  ( $c$  0.75,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 893, 1130, 1167, 1207, 1283, 1336, 1348, 1377, 1416, 1454, 1572, 1614, 1647, 1678, 1755, 2801, 2839, 2858, 2934, 3435. УФ спектр ( $\text{EtOH}$ ),  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, ( $\lg \epsilon$ ): 244 (4.13), 327 (3.73). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д. ( $J$ , Гц): 0.82 (3H, с, 14- $\text{CH}_3$ ), 1.23-1.30 (2H, м, H-1,6), 1.51 (1H, д.д,  $J = 15.8, J = 4.2$ , H-9), 1.53-1.63 (3H, м, H-1,2,2), 1.71 (1H, д.д.д,  $J = 13.2, J = 5.7, J = 2.5$ , H-6), 1.85 (1H, д,  $J = 12.0$ , H-5), 2.02 (1H, д.д.д,  $J = 14.0, J = 12.6, J = 5.6$ , H-3), 2.15 (1H, д.д,  $J = 15.7, J = 1.7$ , H-9), 2.17 (3H, с,  $\text{NCH}_3$ ), 2.34 (1H, д.м,  $J = 12.9$ , H-3), 2.74 (1H, д.д.д.д,  $J = 12.2, J = 6.2, J = 5.4, J = 4.3$ , H-7), 2.78 (4H, уш.с,  $(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 2.90 (4H, уш.с,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 3.34 (1H, д.д.д,  $J = 9.0, J = 6.3, J = 3.5$ , H-11), 3.67 (2H, с,  $6a'\text{-CH}_2$ ), 3.99 (1H, д.д,  $J = 13.5, J = 9.0$ , H-13), 4.50 (1H, д,  $J = 1.2$ , H-15), 4.54 (1H, д.д,  $J = 13.5, J = 3.5$ , H-13), 4.57 (1H, д.д.д,  $J = 5.4, J = 4.0, J = 1.8$ , H-8), 4.80 (1H, д,  $J = 0.9$ , H-15), 6.54 (1H, с, H-5'), 8.43 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 17.9 (14- $\text{CH}_3$ ), 21.4 (C-2), 22.8 (C-6), 34.8 (C-10), 36.9 (C-3), 39.8 (C-7), 41.4 (C-9), 42.3 (C-1), 43.4 ( $\text{NCH}_3$ ), 45.4 (C-11), 46.5 (C-5), 49.4 (13- $\text{CH}_2$ ), 49.8 ( $(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_3$ ), 53.9 ( $6a'\text{-CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$ ), 78.9 (C-8), 104.0 (C-5'), 106.6 (C-15), 107.4 (C-4a'), 144.0 (C-4'), 149.3 (C-4), 153.8 (C-2'), 156.0 (C-6'), 172.4 (C-7a'), 178.5 (C-12). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 481 (7), 480 (25), 382 (7), 381 (7), 249 (19), 248 (100), 232 (35), 217 (42), 190 (87), 177 (69), 176 (22), 149 (44), 131 (21), 99 (66), 91 (43), 70 (29). Найдено,  $m/z$ : 480.2727 [M].  $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$ . Вычислено,  $m/z$ : 480.2731.



### 3.6.5.4. 3-[[[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-

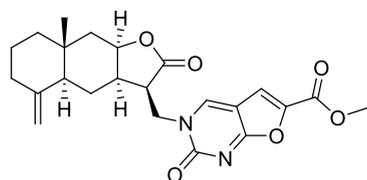
метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-6-[[(*R*)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]метил}фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (128). Выход 41 мг (75%). Т.пл. 202-207°C (EtOH).  $[\alpha]_{589}^{28} -94^{\circ}$  (*c* 0.48, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 781, 891, 1101, 1115, 1128, 1165, 1323, 1333, 1373, 1391, 1414, 1425, 1440, 1568, 1618, 1647, 1670, 1769, 1782, 2858, 2930. УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс}}$ , нм, (lg $\epsilon$ ): 247 (4.13), 328 (3.84). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.21 (1H, д.д, *J* = 12.8, *J* = 12.5, H-6), 1.21 (1H, м, H-1), 1.31 (1H, д.д.д.д, *J* = 13.0, *J* = 12.9, *J* = 3.8, *J* = 3.7, H-4''), 1.45 (1H, д.д, *J* = 15.7, *J* = 4.3, H-9), 1.49-1.79 (10H, м, H-1,2,2,5,6,3'',3'',4'',5'',5''), 1.97 (1H, д.д.д, *J* = 13.8, *J* = 12.8, *J* = 5.6, H-3), 2.12 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.8, H-9), 2.27 (1H, д.д.д, *J* = 12.3, *J* = 11.5, *J* = 2.8, H-6''), 2.30 (1H, д.м, *J* = 13.5, H-3), 2.70 (1H, д.д.д.д, *J* = 12.3, *J* = 6.2, *J* = 4.9, *J* = 4.2, H-7), 3.09 (1H, д, *J* = 11.5, H-6''), 3.19 (1H, д, *J* = 15.8, 6*a*'-CH<sub>2</sub>), 3.24 (1H, д.д, *J* = 11.1, *J* = 2.7, H-2''), 3.32 (1H, д.д.д, *J* = 8.9, *J* = 6.2, *J* = 3.1, H-11), 3.52 (1H, д, *J* = 15.8, 6*a*'-CH<sub>2</sub>), 3.80 (1H, д.д, *J* = 13.3, = 8.9, H-13), 4.42 (1H, д, *J* = 1.1, H-15), 4.49 (1H, д.д.д, *J* = 4.9, *J* = 4.3, *J* = 1.7, H-8), 4.55 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 3.1, H-13), 4.75 (1H, д, *J* = 1.1, H-15), 6.18 (1H, с, H-5'), 7.25 (1H, д.д, *J* = 8.0, *J* = 4.8, H-5'''), 7.75 (1H, д, *J* = 8.0, H-4'''), 8.18 (1H, с, H-4'), 8.47 (1H, д.д, *J* = 4.7, *J* = 1.5, H-6'''), 8.55 (1H, д, *J* = 1.5, H-2'''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 21.0 (C-6), 22.4 (C-2), 24.5 (C-4''), 25.7 (C-5''), 34.5 (C-10), 36.5 (C-3), 36.7 (C-3''), 39.5 (C-7), 41.0 (C-9), 41.9 (C-1), 45.3 (C-11), 46.1 (C-5), 48.9 (13-CH<sub>2</sub>), 51.4 (6*a*'-CH<sub>2</sub>), 53.6 (C-6''), 64.9 (C-2''), 78.2 (C-8), 101.7 (C-5'), 106.3 (C-15), 106.9 (C-4*a*'), 123.6 (C-5'''), 135.1 (C-4'''), 139.6 (C-3'''), 141.7 (C-4'), 148.7 (C-6'''), 148.9 (C-4), 149.9 (C-2'''), 155.1 (C-2'), 155.9 (C-6'), 172.1 (C-7*a*'), 177.9 (C-12). Найдено, %: С 70.46; Н 7.11; N 10.04. С<sub>32</sub>Н<sub>38</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 70.82; Н 7.06; N 10.32. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 543 (7), 542 (11), 382 (20), 381 (63), 310 (39), 298 (32), 246 (26), 232 (100), 192 (24), 190 (47), 161 (51), 149 (97), 131 (22), 105 (34), 91 (55), 84 (53), 69(40). Найдено, *m/z*: 542.2884 [M]. С<sub>32</sub>Н<sub>38</sub>Н<sub>4</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, *m/z*: 542.2888.



### 3.6.5.5. 3-[[[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-

метилен-2-оксододекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-6-[(4-оксопиперидин-1-

ил)метил]фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (129). Выход 41 мг (85%). Т.пл. 187-191°C (CHCl<sub>3</sub>). [α]<sub>589</sub><sup>28</sup>-52° (с 1.03, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 756, 1130, 1165, 1200, 1346, 1377, 1416, 1562, 1572, 1645, 1672, 1720, 1761, 2926. УФ спектр, λ<sub>макс</sub>, нм, (lg ε): 245 (4.15), 326 (3.76). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.76 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.19 (1H, д.д, *J* = 12.8, *J* = 12.6, H-6), 1.20 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 12.9, *J* = 4.9, H-1), 1.44 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 4.1, H-9), 1.47-1.57 (3H, м, H-1,2,2), 1.64 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 5.6, *J* = 1.9, H-6), 1.77 (1H, д, *J* = 12.1, H-5), 1.95 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 12.7, *J* = 5.1, H-3), 2.10 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.4, H-9), 2.28 (1H, д.м, *J* = 12.9, H-3), 2.43 (4H, д.д, *J* = 6.0, *J* = 5.9, CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>), 2.69 (1H, д.д.д.д, *J* = 12.1, *J* = 6.4, *J* = 5.0, *J* = 4.2, H-7), 2.81 (4H, д.д, *J* = 6.0, *J* = 5.9, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 3.31 (1H, д.д.д, *J* = 9.0, *J* = 6.4, *J* = 3.1, H-11), 3.66 (2H, с, 6a'-CH<sub>2</sub>), 3.82 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 9.0, H-13), 4.40 (1H, д, *J* = 1.0, H-15), 4.49 (1H, д.д.д, *J* = 5.0, *J* = 3.9, *J* = 1.8, H-8), 4.54 (1H, д.д, *J* = 13.3, *J* = 3.1, H-13), 4.73 (1H, д, *J* = 1.0, H-15), 6.18 (1H, с, H-5'), 8.27 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 17.6 (14-CH<sub>3</sub>), 20.9 (C-2), 22.3 (C-6), 34.4 (C-10), 36.4 (C-3), 39.4 (C-7), 40.9 (CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>, C-9), 41.80 (C-1), 45.05 (C-11), 46.02 (C-5), 48.87 (13-CH<sub>2</sub>), 52.56 (CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>), 53.76 (6a'-CH<sub>2</sub>), 78.13 (C-8), 102.32 (C-5'), 106.27 (C-15), 106.58 (C-4a'), 142.37 (C-4'), 148.85 (C-4), 154.48 (C-2'), 155.00 (C-6'), 172.04 (C-7a'), 177.83 (C-12), 207.96 (CH<sub>2</sub>C(O)CH<sub>2</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 480 (2), 479 (4), 382 (16), 381 (34), 247 (37), 232 (17), 217 (11), 190 (40), 150 (21), 149 (100), 131 (10), 121 (12), 105 (12), 91 (16), 79 (15). Найдено, *m/z*: 479.2409 [M]. C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 449.2415.



**3.6.5.6. Метил 3-[[[(3*R*,3a*R*,4a*S*,8a*R*,9a*R*)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-2-оксо-2,3-дигидрофууро[2,3-*d*]пиримидин-6-карбоксилат (130)** Циклизацию в присутствии нитрата серебра проводили согласно общей методике. Выход 15% (конверсия 20%, комнатная температура, 24ч). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.80 (3H, с, 14-CH<sub>3</sub>), 1.17-1.28 (2H, м, H-1,6), 1.44-1.61 (3H, м, H-1,2,2,9), 1.67 (1H, д.д.д, *J* = 13.2, *J* = 5.6, *J* = 1.2, 6-CH<sub>2</sub>), 1.82 (1H, д, *J* = 11.8, 5-CH), 1.99 (1H, д.д.д, *J* = 13.4, *J* = 13.0, *J* = 5.6, 3-CH), 2.14 (1H, д.д, *J* = 15.6, *J* = 1.9, 9-CH<sub>2</sub>), 2.32 (1H, д, *J* = 14.9, 3-CH<sub>2</sub>), 2.74 (1H, д.д.д, *J* = 12.4, *J* = 6.2, *J* = 5.9, *J* = 4.3, 7-CH), 3.31 (1H, д.д.д, *J* = 8.8, *J* = 6.4, *J* = 3.0, 11-CH), 3.90 (1H, д.д, *J* = 13.2, *J* = 8.8, 13-CH<sub>2</sub>), 3.92 (1H, с, CH<sub>3</sub>), 4.44 (1H, д, *J* = 1.4, 15-CH<sub>2</sub>), 4.54 (1H, д.д.д, *J* = 4.6, *J* = 4.2, *J* = 1.7, 8-CH), 4.60 (1H, д.д, *J* = 13.2, *J* = 3.0, 13-CH<sub>2</sub>), 4.77 (1H, д, *J* = 1.4, 15-CH<sub>2</sub>), 7.31 (1H, с, 4'-CH), 8.65 (1H, с, 5'-CH). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 426 (4), 84 (100), 77 (68), 91 (61), 41 (49). Найдено: [M] 426.1790. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> Вычислено: [M] 426.1785.

### 3.7. Рентгеноструктурный эксперимент\*

Рентгеноструктурный эксперимент для кристаллов соединения **58**, **74**, **105** и **106j** проведен на дифрактометре Bruker Каппа АРЕХ II (MoK $\alpha$ -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор, максимальный угол 2 $\theta$  для соединений **58**, **74**, **105** и **106j** составил 54.2, 54.9, 55.0 и 54.1° соответственно) при температуре 296(2) К. Ввели поправку на поглощение по программе SADABS. Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 [189] и уточнены в анизотропно-изотропном (для атомов Н) приближении по программе SHELXL-97 [189]. Позиции водородов рассчитаны геометрически, параметры атомов Н уточнены в изотропном приближении по модели “наездника”, кроме водорода при атоме N(3') для соединений **105** и **106j**, параметры которого уточнялись независимо.

Кристаллографические данные для соединения **58**. Монокристаллы соединения **58** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы триклинные:  $a$  6.4258(2),  $b$  9.0965(3),  $c$  18.1309(6) Å,  $\alpha$  82.418(2),  $\beta$  83.577(2),  $\gamma$  84.679(2)°,  $V$  1040.66(6) Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P1$ ,  $Z$  2,  $d_{\text{выч}}$  1.262 г/см<sup>3</sup>,  $\mu$  0.088мм<sup>-1</sup>. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.80×0.25×0.04 мм. Измерили интенсивности 9240 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2 = 0.1292$ ,  $S = 1.052$ , уточняли 523 параметра ( $R = 0.0432$  для 2663  $F > 4\sigma$ ). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 926780).

Кристаллографические данные для соединения **74**. Бесцветные кристаллы, выращены из этанола, моноклинные:  $a$  8.7736(4),  $b$  11.5782(5),  $c$  11.3315(6) Å,  $\beta$  107.367(2)°,  $V$  1098.61(9) Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1$ ,  $Z = 2$ ,  $C_{23}H_{28}N_4O_4$ ,  $d_{\text{выч}} = 1.283$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.089$  мм<sup>-1</sup>, трансмиссия 0.8035 – 0.8621. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.73×0.30×0.15 мм. Измерили интенсивности 5028 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2 = 0.1041$ ,  $S = 1.047$ , уточняли 284 параметров ( $R$  0.0360 для 4485  $I > 2\sigma(I)$ ). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1417705).

Кристаллографические данные для соединения **105**. Монокристаллы соединения **105** выращены из этилацетата, моноклинные:  $a$  11.6850(7),  $b$  6.7151(5),  $c$  11.8035(8) Å,  $\beta$  98.303(3)°,  $V$  916.5(1) Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1$ ,  $Z = 2$ ,  $C_{19}H_{24}N_2O_4$ ,  $d_{\text{выч}} 1.248$  г/см<sup>3</sup>,

\* Рентгеноструктурный эксперимент выполнен Рыбаловой Т.В.

$\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.088 \text{ мм}^{-1}$ , трансмиссия 0.8746 – 0.9280, размер образца 0.34×0.30×0.18 мм. Измерили интенсивности 3338 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2$  0.1697,  $S = 1.096$ , уточняли 230 параметров ( $R = 0.0538$  для 2876  $F > 4\sigma$ ). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 995028)

Кристаллографические данные для соединения **124**. Монокристаллы соединения **106j** выращены из этанола, моноклинные:  $a$  10.8880(4),  $b$  10.8946(3),  $c$  13.2628(4) Å,  $\beta$  108.778(1)°,  $V$  1489.50(8) Å<sup>3</sup>, пространственная группа  $P2_1$ ,  $Z = 2$ ,  $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$ ,  $d_{\text{выч}}$  1.210 г/см<sup>3</sup>,  $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.081 \text{ мм}^{-1}$ , трансмиссия 0.8023 – 0.8620, размер образца 0.80×0.70×0.60 мм. Измерили интенсивности 6212 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения:  $wR_2$  0.1244,  $S = 1.059$ , уточняли 366 параметров ( $R = 0.0390$  для 5634  $F > 4\sigma$ ). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 995029) CIF-файлы структур соединений **58**, **74**, **105** и **124** доступны по запросу на следующем интернет-сайте: [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

### 3.8 Биологические испытания

*Цитотоксичность.*\* В работе использовались опухолевые линии клеток СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека), U-937 (клетки моноцитов лейкомии-лимфомы человека) и МТ-4 (клетки Т-клеточной лейкемии человека). Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 ммоль/л *L*-глутамин, 80 мкг/мл гентамицина и 30 мг/мл линкомицина, при температуре 37°C в атмосфере 5%-ного  $\text{CO}_2$  в инкубаторе. Исследуемые вещества растворяли в ДМСО и добавляли к клеточной культуре в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию: 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. Клетки, инкубируемые без добавления исследуемых соединений, использовались в качестве контроля. Клетки культивировали 72 часа. Для определения  $\text{GI}_{50}$  использован стандартный МТТ-тест [178, 190], который широко применяется для оценки цитотоксичности потенциально активных соединений и основан на восстановлении бесцветной соли тетразолия [бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-диметилтетразолия – МТТ-реагент] митохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана. Количество формазана в ДМСО измеряется спектрометрически и снижение показателя оптической плотности в пробах по сравнению

\* Анализ цитотоксической активности полученных соединений выполнен на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ. Зав. каф., д.м.н., проф. Покровский А.Г.

с контрольным опытом свидетельствует о цитотоксическом действии вещества [191]. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения данных, полученных из 3-х независимых повторов экспериментов.

*Противоязвенная активность.*\* Для исследования противоязвенного эффекта была использована стандартная модель экспериментальной язвы, которая воспроизводилась внутрижелудочным введением индометацина в дозе 20 мг/кг на фоне введенного в дозе 30 мг/кг заявляемого соединения. Модель воспроизводилась согласно методическим рекомендациям [192]. Через 24 ч животных забивали и подсчитывали количество и площадь язв, интегральный Индекс Паулса и противоязвенную активность.

*Острая токсичность ( $LD_{50}$ )<sup>§§§</sup>.*  $LD_{50}$  определяли на беспородных мышах массой 18-23 г при однократном внутрижелудочном способе введения. Параметры токсичности рассчитывали по методу Кербера [193]. Установлено, что  $LD_{50}$  соединений **31, 32, 47, 49, 62** превышает максимально возможную для разового введения дозу 2000 мг/кг. Соединения относятся к 3-му классу умеренно опасных веществ.

---

\* Исследования противоязвенной активности и острой токсичности проводились в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Зав. лаб., д.б.н, проф. Толстикова Т.Г.

## Выводы

1. Реакцией Хека изоалантолактона с галогенпиридинами синтезированы производные эудесманолидов, содержащие пиридиновые заместители в положении С(13). Строение галогенпиридина оказывает существенное влияние на выход и состав продуктов реакции. Показана эффективность каталитической системы Pd(OAc)<sub>2</sub>-кофеин в указанной реакции.

2. Реакция кросс-сочетания изоалантолактона с 5-бром-(5-иод)-1,3-дизамещенными или 5-бром(5-иод)-1-замещенными урацилами в присутствии каталитической системы Pd(OAc)<sub>2</sub>-(*o*-Tol)<sub>3</sub>P, триэтиламина в качестве основания и добавки тетрабутиламмоний бромида, протекает с образованием, в основном, (*E*)-13-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-5-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов. Увеличение времени реакции способствует образованию (*E*)-13-, (*E*)-13-бис(пиримидинил)замещенных производных изоалантолактона. Предложен метод получения гетероциклических производных изоалантолактона по положению С(15).

3. Отмечена легкость образования продуктов аза-реакции Михаэля при взаимодействии изоалантолактона с 5-бром- или 5-иодурацилами. Выявлена стереоселективность реакции.

4. Исследована реакция кросс-сочетания изоалантолактона, 4,15-модифицированных производных изоалантолактона и алантолактона с 8-бромксантинами. Показана легкость протекания дегидробромирования 8-бромксантинов в условиях реакции. Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонентов и условий реакции на состав и выход продуктов:

- изоалантолактон и его 4,15-модифицированные производные более активны в реакции кросс-сочетания по сравнению с алантолактоном;
- проведение реакции в условиях безлигандного катализа в диметилформамиде или воде приводит к увеличению выхода (*E*)-13-(2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесма-4(15),11(13)-диен-8β,12-олидов;
- добавка тетрабутиламмоний бромида позволяет с высокой селективностью получить 13-нор-11-(2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1*H*-пурин-8-ил)эудесма-4(15),7(11)-диен-8α,12-олиды.

5. Предложен селективный способ синтеза 11*R*-5-этинил-N(1)-[эудесма-4(15)-ен-8β,12-олидо]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона и на его основе разработан синтетический подход, позволяющий ввести 2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидинильный заместитель в структуру эудесманолида. Установлена высокая активность 5-этинил-N(1)-[эудесма-4(15)-

ен-8 $\beta$ ,12-олидо]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона в Cu-катализируемой реакции Манниха со вторичными аминами и формальдегидом.

6. На базе медицинского факультета НГУ осуществлено первичное тестирование *in vitro* 55 новых гетероциклических производных сесквитерпеноидов и выявлены перспективные агенты, ингибирующие рост опухолевых клеток человека. В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН в результате экспериментов *in vivo* выявлены производные пиримидинов, обладающие значительной противоязвенной активностью.

## Список литературы

---

- [1] Hoffmann, H.M.R., Rabe, J. Synthesis and biological activity of  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1985. – V.24. – P. 94-110.
- [2] Picman, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones // *Biochem. Syst. Ecol.* – 1986. – V.14. – P. 255-281.
- [3] Fraga, B.M. Natural sesquiterpenoids // *Nat. Prod. Rep.* – 2013. – V.30. – P. 1226-1264.
- [4] Ghantous, A., Gali-Muhtasib, H., Vuorela, H., Saliba, N.A., Darwiche, N. What made sesquiterpene lactones reach cancer clinical trials? // *Drug Discovery Today.* – 2010. – V.15. – P. 668-678.
- [5] Thoms, H. // *Ber. Deut. Pharm. Ges.* – 1891. – V.1. – P. 241.
- [6] Gabe, E.J., Neidle, S., Rogers, D., Nordman, C.E. X-Ray determination of the molecular structure of a 3-o-chlorophenylisoxazoline derivative of pyrethrosin // *J. Chem. Soc. D.* – 1971. – P. 559-560.
- [7] Gorter, K. Sur le principe amer de l'*Andrographis paniculata* N // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1911. – V.30. – P. 151-160.
- [8] Smith III, A.B., Toder, B. H., Carroll, P. J., Donohue, J. Andrographolide: an X-ray crystallographic analysis // *J. Crystallogr. Spectrosc. Res.* – 1982. – V.12. – P. 309.
- [9] De Ford C., Ulloa J. L., Catalán C. A.N., Grau A., Martino V.S., Muschietti L. V., Merfort I. The sesquiterpene lactone polymatin B from *Smilax sonchifolius* induces different cell death mechanisms in three cancer cell lines // *Phytochemistry.* – 2015. – V.117. – P. 332–339.
- [10] Zhao, G., Li, X., Chen, W., Xi, Z., Sun, L. Three new sesquiterpenes from *Tithonia diversifolia* and their anti-hyperglycemic activity // *Fitoterapia.* – 2012. – V.83. – P.1590–1597.
- [11] Bosio, C., Tomasoni, G., Martínez, R., Olea, A. F., Carrasco, H., Villena, J. Cytotoxic and apoptotic effects of leptocarpin, a plant-derived sesquiterpene lactone, on human cancer cell lines // *Chem.-Bio. Interactions.* – 2015. – 242. – P. 415-421
- [12] Triana, J., Eiroa, J.L., Morales, M., Pérez, F.J., Brouard, I., Marrero, M.T., Estévez, S., Quintana, J., Estévez, F., Castillo, Q.A., León, F. A chemotaxonomic study of endemic species of genus *Tanacetum* from the Canary Islands // *Phytochemistry.* – 2013. – V.92. – P.87–104.
- [13] Torres, A., Molinillo, J.M.G., Varela, R.M., Casas, L., Mantell, C., Martínez de la Ossa, E.J., Macías, F.A. Helikaurolicides A–D with a Diterpene-Sesquiterpene Skeleton from Supercritical Fluid Extracts of *Helianthus annuus* L. var. *Arianna* // *Org. Lett.* – 2015. – V.17. – P. 4730–4733.

- [14] Roy, A., Manikkam, R. Cytotoxic impact of costunolide isolated from *Costus speciosus* on breast cancer via differential regulation of cell cycle — an in-vitro and in-silico approach // *Phytother. Res.* – 2015. – V.29. – P. 1532–1539.
- [15] Kreuger M.R, Grootjans S., Biavatti M.W., Vandenabeele P., D’Herde K. Sesquiterpene lactones as drugs with multiple targets in cancer treatment: focus on parthenolide // *Anticancer Drugs.* – 2012. – V.23. – P. 883–896.
- [16] Santana, A., Molinillo, J. M. G., Macías, F.A. Trends in the synthesis and functionalization of guaianolides // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – P. 2093–2110.
- [17] Kitson, R.R.A., Millemaggi, A., Taylor, R.J.K. The renaissance of  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones: new synthetic approaches // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2009. – V.48. – P. 9426 – 9451.
- [18] Lawrence, N.J., McGown, A.T., Nduka, J., Hadfield, J.A., Pritchard, R.G. Cytotoxic Michael-type amine adducts of  $\alpha$ -methylene lactones alantolactone and isoalantolactone // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2001. - V.11. - P. 429-431.
- [19] Клочков, С.Г., Афанасьева, С.В., Ерматова, А.В., Чудинов, А.В. Модификация алантолактонов природными алкалоидами // *ХПС.* - 2011. - №5. - С. 630-637.
- [20] Diaz, E., Nava, J.L., Barrios, H., Quiroz, B., Guzman, A., Leon, L.G., Fuentes, A.B. 2D  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR evidence for stereoselective formation of a new bond C – N, C – S or C – C in the reaction of ivalin acetate with substituted pyrimidines // *Spectrochimica Acta Part A.* - 1998. - V.54. - P. 567 - 574.
- [21] Khazir, J., Riley, D.L., Chashoo, G., Mir, B.A., Liles, D., Islam, Md.A., Singh, S.K., Vishwakarma, R.A., Pilcher L.A. Design, synthesis and anticancer activity of Michael-type thiol adducts of  $\alpha$ -santonin analogue with exocyclic methylene // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V.101. – P. 769–779.
- [22] Diaz, E., Barrios, H., Nava, J.L., Enriquez, R.G., Guzmán, A., Leticia, L.G., Fuentes, J.F., Fuentes B., A.; Quintero, A., Solano, J.D. Stereoselective Michael addition of 6-amino-1,3-dimethyl-2,4-pyrimidinedione to the exocyclic methylene of three sesquiterpene lactones.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR evidence of a new C-C bond and lactam formation // *J. Heterocyclic Chem.* – 1977. – V.34. – P. 1037-1041.
- [23] Клочков, С. Г., Пухов С.А., Афанасьева, С.В., Аникина, Л.В., Ерматова, А.В. Продукты аминирования лактонов *Inula britannica* и их противоопухолевая активность // *ХПС.* - 2015. - №3. - С. 381-388.
- [24] Mahendhar D.R., Qazi, N.A., Sawant, S.D., et al. Design and synthesis of spiro derivatives of parthenin as novel anti-cancer agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V.46. – P. 3210–3217.

- [25] Томилов, Ю.В., Ревунов, Е.В., Шулишов, Е.В., Семенов, В.В. 1,3-Диполярное присоединение диазоциклопропана к метиленлактонам эудесманового типа и термолиз образующихся спирановых пиразолинов // Изв. АН. – 2012. – №2. – С. 280-286.
- [26] Khazir, J., Singh, P.P., Reddy, D.M., et al. Synthesis and anticancer activity of novel spiro-isoxazoline and spiro-isoxazolidine derivatives of  $\alpha$ -santonin // Eur. J. Med. Chem. – 2013. – V.63. – P. 279–289.
- [27] Beletskaya, I.P., Cheprakov, A.V. The Heck reaction as a sharpening stone of palladium catalysis // Chem. Rev. – 2000. – V.100. – P. 3009-3066.
- [28] Arcadi, A., Chiarini, M., Marinelli, F. Palladium-catalyzed arylation of (Z)-benzylidene- $\gamma$ -butyrolactones and 3-benzyl- $\gamma$ -butyrolactones // Org. Lett. – 2000. – V.2. – P. 69-72.
- [29] Arcadi, A., Chiarini, M., Marinelli, F. Palladium-catalysed vinylic substitution of aryl/vinyl iodides and triflates with  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone an application to the synthesis of 3-alkyl- $\gamma$ -butyrolactones through combined palladium-catalysed coupling/hydrogenation reactions // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – P. 3165-3173.
- [30] Mariano, M., Hartmann, R.W., Engel, M. Systematic diversification of benzylidene heterocycles yields novel inhibitor scaffolds selective for Dyrk1A, Clk1 and CK2 // Eur. J. Med. Chem. – 2016. – V.112. – P. 209–216.
- [31] Elford, T.G., Ulaczyk-Lesanco, A., Pascale, G., Wright, G.D., Hall, D.G. Diversity-oriented synthesis and preliminary biological screening of highly substituted five-membered lactones and lactams originating from an allylboration of aldehydes and imines // J. Comb. Chem. – 2009. – N.11. – P. 155-168.
- [32] Krabbe, S.W., Johnson, J.S. Asymmetric total syntheses of megacerotonic acid and shimobashiric acid A // Org. Lett. – 2015. – V.17. – No.5. – P. 1188-1191.
- [33] Abrams, J.N., Zhao, Q., Ghiviriga, I., Minaruzzaman. Palladium(II)-catalyzed enyne cyclization strategies toward the podophyllotoxine ring system // Tetrahedron. – 2012. – V.68. – P. 423-428.
- [34] Brunner, H. Application of a new combination of palladium and CaCO<sub>3</sub> for an aerobic Heck reaction using arenediazonium-salts // Tetrahedron Lett. – 1999. – V.40. – P. 4815-4818.
- [35] Felpin, F.-X., Coste, J., Zakri C., Fouquet, E. Preparation of 2-Quinolones by Sequential Heck Reduction–Cyclization (HRC) Reactions by Using a Multitask Palladium Catalyst // Chem. Eur. J. – 2009. – V.15. – P. 7238-7245.
- [36] Castulik, J., Mazal, C. Selective synthesis of  $\alpha$ -alkylidene and substituted alkylidene- $\gamma$ -lactones // Tetrahedron Lett. – 2000. – V.41. – P. 2741-2744.

- [37] Capuzzi, M., Gambacorta, A., Gasperi, T., Loreto, M.A., Tardella, P.A.  $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -vinyl- $\gamma$ -butyrolactone Derivatives from  $\alpha$ -{[(Trimethylsilyl)methyl]alkylidene}- $\gamma$ -butyrolactones // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 5076-5082.
- [38] Lee, E., Hur, C.U., Jeong, Y.C., Rhee, Y.H., Chang, M.H. Preparation of *E*- and *Z*- $\alpha$ -arylidene- $\gamma$ -butyrolactones from *Z*- $\alpha$ -stannylmethylene- $\gamma$ -butyrolactones: stereoselective synthesis of ( $\pm$ )-savinin and ( $\pm$ )-gadain // J. Chem. Soc., Chem. Comm. – 1991. – P. 1314-1315.
- [39] Moritani, I., Fujiwara, Y. Aromatic substitution of styrene-palladium chloride complex // Tetrahedron Lett. - 1967. - No.12. - P. 1119-1122.
- [40] Yeung, C.S., Dong, V.M. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds // Chem. Rev. – 2011. – V.111. – P. 1215-1292.
- [41] Grimster, N.P., Gauntlett, C., Godfrey, C.R.A., Gaunt, M.J. Palladium-catalyzed intermolecular alkenylation of indoles by solvent-controlled regioselective C-H functionalization // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – V.44. – P. 3125-3129.
- [42] Zhang, L.-Q., Yang, S., Huang, X., Youa, J., Song, F. Aerobic Ru-catalyzed direct C2-olefination of N-heteroarenes with alkenes directed by a removable N-dimethylcarbamoyl group // Chem. Comm. – 2013. – V.49. – P. 8830-8832.
- [43] Kim, D., Hong, S. Palladium(II)-catalyzed direct intermolecular alkenylation of chromones // Org. Lett. – 2011. – V.13. – No.16. – P. 4466-4469.
- [44] Yu, Y.-Y., Niphakis, M.J., Georg, G.I. Palladium(II)-catalyzed dehydrogenative alkenylation of cyclic enamines via the Fujiwara-Moritani reaction // Org. Lett. – 2011. – V.13. – No.21. – P. 5932-5935.
- [45] Zhang, G., Li, Z., Huang, Y., Xu, J., Wu, X., Yao, H. Direct C3-alkenylation of pyridin-4(1H)-one via oxidative Heck coupling // Tetrahedron. – 2013. – V.69. – P. 1115-1119.
- [46] Yu, Y.-Y., Georg G.I. Dehydrogenative alkenylation of uracils via palladium-catalyzed regioselective C-H activation // Chem. Comm. – 2013. – V.49. – P. 3694-3696.
- [47] Kim, J., Moon, Y., Lee, S., Hong, S. A Pd-Catalyzed one-pot dehydrogenative aromatization and ortho-functionalization sequence of N-acetyl enamides // Chem. Comm. – 2014. – V.50. – P. 3227-3230.
- [48] Gandeepan, P., Cheng, C.-H. Allylic Carbon–Carbon Double Bond Directed Pd-Catalyzed Oxidative ortho-Olefination of Arenes // J. Am. Chem. Soc – 2012. – V.134. – No 13. – P. 5738-5741.
- [49] Kim, S.H., Kim, K.H., Lee, H.J., Kim, J.N. An expedient synthesis of 3-arylmethylbutenolides from  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones: a useful synthetic application of

palladium-catalyzed chelation-controlled oxidative arylation protocol // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V.54. – P. 329-334.

[50] Robles, M., Aregullin, M., West, J., Rodriguez, E. Recent studies on the zoopharmacognosy, pharmacology and neurotoxicology of sesquiterpene lactones // *Planta Med.* – 1995. – V.61. – P. 199-203.

[51] Адекенов, С.М., Гафуров, Н.М. Реакции, влияющие на  $\gamma$ -лактонное кольцо  $\alpha$ -сантонины // *ХПС.* – 1992. – No.5. – С. 518.

[52] Han, C., Barrios, F.J., Riofski, M.V., Colby, D.A. Semisynthetic derivatives of sesquiterpene lactones by palladium-catalyzed arylation of the alpha-methylene-gamma-lactone substructure // *J. Org. Chem.* – 2009. – V.74. – P. 7176-7179.

[53] Dong, S., Tang, J.-J., Zhang, C.-C., Tian, J.-M., Guo, J.-T., Zhang, Q., Li, H., Gao, J.-M. Semisynthesis and in vitro cytotoxic evaluation of new analogues of 1-*O*-acetylbritannilactone, a sesquiterpene from *Inula britannica* // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – P. 71-82.

[54] Беловодский, А.В., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Сесквитерпеновые лактоны в реакции палладий-катализируемого кросс-сочетания // *Докл. АН.* – 2009. – 426. – С. 762-765.

[55] Беловодский, А.В., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Багрянская, И. Ю., Гатилов, В. Ю., Толстиков, Г.А. Синтетические трансформации метиленлактонов эудесманового типа. Поведение изоалантолактона в условиях реакции Хека // *Журн. Орг. Химии.* – 2010. – Т.46. – Вып.11. – С. 1710-1724.

[56] Милман, И.А. Аланто- и изоалантолактон // *ХПС.* – 1990. – Т.3. – С. 307-320.

[57] Беловодский, В.А., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Романов, В. Ю., Элмурадов, Б.Ж., Шахидоятов, Х.М., Толстиков, Г.А. Синтез гибридных молекул, включающих фрагмент сесквитерпеновых лактонов и растительных алкалоидов // *ХПС.* – 2010. – №6. – С. 747-751.

[58] Шульц, Э.Э., Беловодский, А.В., Шакиров, М.М., Гатилов, Ю.В., Покровский, А.Г., Покровский, М.А., Толстиков, Г.А. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. Синтез и превращения *гем*-дихлорциклопропилзамещенных производных изоалантолактона // *ХПС.* – 2012. – №2. – С. 215-220.

[59] Шульц, Э.Э., Беловодский, А.В., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VI. Производные алантолактона и изоалантолактона в реакции Хека // *Изв. АН.* – 2012. – №10. – С. 1959-1968.

[60] Шульц Э.Э., Патрушев С.С., Беловодский А.В., Шакиров М.М., Рыбалова Т.В., Покровский А.Г., Покровский М.А., Толстиков Г.А., Адекенов С.М. Синтетические

---

трансформации сесквитерпеновых лактонов. V. Синтез и цитотоксическая активность 13-арилзамещенных производных турнефорина // ХПС – 2012. – С. 221-224.

[61] Есенбаева, А.Е., Шульц, Э.Э., Гатилов, Ю.В., Шакиров, М.М., Патрушев, С.С., Атажанова, Г.А., Кенешева, А.Б., Адекенов, С.М. Синтез 13-арилзамещенных производных сесквитерпенового лактона арголид и их анальгетическая активность // ХПС. – 2013. – С. 752-757

[62] Penthala, N.R., Bommagani, S., Janganati, V., MacNicol, K.B., Cragle, C.E., Madadi, N.R., Hardy, L.L., MacNicol, A.M., Crooks, P.A. Heck products of parthenolide and melampomagnolide-B as anticancer modulators that modify cell cycle progression // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – V.85. – P. 517–525.

[63] Ding, Y.-H., Fan, H.-X., Long, J., Zhang, Q., Chen, Y. The application of Heck reaction in the synthesis of guaianolide sesquiterpene lactones derivatives selectively inhibiting resistant acute leukemic cells // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V.23. – P. 6087-6092.

[64] Ishibashi, H. Synthesis of podophyllotoxin derivatives by means of tributyltin hydride- or palladium-mediated cyclization of  $\alpha$ -benzylidene- $\beta$ -(*o*-bromobenzyl)- $\gamma$ -lactones // Tetrahedron. – 1993. – V.49. – P. 4173-4182.

[65] Charruault, L., Michelet, V., Genet, J.-P. Pd-catalyzed route to ( $\pm$ )-podophyllotoxin skeleton. Synthesis of the aryltetralin derivative // Tetrahedron Lett. – 2002. – V.43. – P. 4757-4760.

[66] Qureshi, Z., Weinstabl, H., Suhartono, M., Liu, H., Thesmar, P., Lautens, M. Application of the palladium-catalysed norbornene-assisted Catellani reaction towards the total synthesis of (+)-linoxepin and isolinoxepin // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – P. 4053-4069.

[67] Hodgson, D.M., Talbot, E.P.A., Clark, B.P. Stereoselective synthesis of  $\beta$ -(hydroxymethylaryl/alkyl)- $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactones // Org. Lett. – 2011. – V.13. – No.10. – P. 2594-2597.

[68] Kashanna, J., Jangili, P., Kumar, R.A., Rao, B.R. Chemo and diastereoselective conjugate addition of Grignard reagents on parthenin, a bioactive natural sesquiterpene lactone // Tetrahedron Lett. – 2013. – V.54. – P. 1634-1637.

[69] Connon, S.J., Blechert, S. Recent developments in olefin cross-metathesis // Angew. Chem., Int. Ed. – 2003. – V.42. – P. 1900-1923.

[70] Moise, J., Arseniyadis, S., Cossy, J. Cross-metathesis between  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone and olefins: a dramatic additive effect // Org. Lett. - 2007. - V.9. - No.9. - P. 1695-1698.

[71] Raju, R., Allen, L.J., Le, T., Taylor, C.D., Howell, A.R. Cross metathesis of  $\alpha$ -methylene lactones II:  $\gamma$ - and  $\delta$ -lactones // Org. Lett. - 2007. - V.9. - No.9. - P. 1699-1701.

- [72] Moise, J., Sonawane, R.P., Corsi, C., Wendeborn, S.V., Arseniyadis, S., Cossy, J. Formal synthesis of Leustroducsin B // *Synlett.* - 2008. - No.17. - P. 2617-2620.
- [73] Peterson, E.M., Xu, K., Holland, K.D., McKeon, A.C., Rothman, S.M., Ferrendelli, J.A., Covey, D.F.  $\alpha$ -Spirocyclopentyl- and  $\alpha$ -spirocyclopropyl- $\gamma$ -butyrolactones: conformationally constrained derivatives of anticonvulsant and convulsant  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\gamma$ -butyrolactones // *J. Med. Chem.* - 1994. - V.37. - P. 275-286.
- [74] Chanthamath, S., Takaki, S., Shibatomi, K., Iwasa, S. Highly stereoselective cyclopropanation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds with methyl(diazoacetoxy)acetate catalyzed by a chiral ruthenium(II) complex // *Angew. Chem., Int. Ed.* - 2013. - V.52. - P. 5818-5821.
- [75] Tsuchikama, K., Kuwata, Y., Shibata, T. Highly enantioselective construction of a chiral spirocyclic structure by the [2 + 2 + 2] cycloaddition of diynes and exo-methylene cyclic compounds // *J. Am. Chem. Soc.* - 2006. - V.128. - P. 13686-13687.
- [76] Li, Q.-H., Liu, T.-L., Wei, L., Zhou, X., Tao, H.-Y., Wang, C.-J. exo-Selective construction of spiro-[butyrolactone-pyrrolidine] via 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -butyrolactone catalyzed by Cu(I)/DTBM-BIPHEP // *Chem. Comm.* - 2013. - V.49. - P. 9642-9644.
- [77] Guo, R.-X., Li, L.-G., Zhang, M.-L., Sauriol, F., Shi, Q.-W., Gu, Y.-C., Kiyota, H. Structural modification of isoalantolactone and biological activity against the hepatoma cell lines // *Heterocycl. Commun.* - V.20. - No.2. - P. 117-121.
- [78] Шульц, Э.Э., Кишкентаева, А.С., Патрушев, С.С., Атажанова, Г.А., Адекенов, С.М. Модификация сесквитерпеновых лактонов с помощью реакции Хека. Некоторые результаты и перспективы // *Фарм. бюлл.* - 2013. - №1-3. - С. 20-27.
- [79] Пат. 2413724 .Российская Федерация, МПК7 C07D 307/92, A61K 31/343, A61P 1/04. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-3-арилиден-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-b] фуран-2(3H)-оны, обладающие противоязвенной активностью / Шульц Э.Э., Беловодский А.В., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Морозова Е.А., Толстиков Г.А.; заявитель и патентообладатель НИОХ СО РАН. №2009137115/04(052484); заявл. 07.10.2009; опубл. 10.03.2011, Бюл.№7. - 10 с.
- [80] Hejchman, E., Haugwitz, R.D., Cushman, M. Synthesis and cytotoxicity of water-soluble ambrosin prodrug candidates // *J. Med. Chem.* - 1995. - V.38. - P. 3407-3410.
- [81] Lone, S.H., Bhat, K.A., Shakeel-u-Rehman, Majeed, R., Hamid, A., Khuroo, M.A., Synthesis and biological evaluation of amino analogs of Ludartin: Potent and selective cytotoxic agents // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2013. - V.23. - No.17. - P. 4931-4934.

- [82] Lone, S.H., Bhat, K.A., Majeed, R., Hamid, A., Khuroo, M.A. Click chemistry inspired facile synthesis and bioevaluation of novel triazolyl analogs of Ludartin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V.24. – No.4. – P. 1047-1051.
- [83] Cerisoli, L., Lombardo, M., Trombini, C., Quintavalla A. The first enantioselective organocatalytic synthesis of 3-spiro- $\alpha$ -alkylidene- $\gamma$ -butyrolactone oxindoles // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V.22. –P. 3865–3872
- [84] Khazir, J., Singh, P.P., Reddy, D.M., Hyder, I., Shafi, S., Sawant, S.D., Chashoo, G., Mahajan, A., Alam, M.S., Saxena, A.K., Arvinda, S., Gupta, B.D., Kumar H.M.S. Synthesis and anticancer activity of novel spiro-isoxazoline and spiro-isoxazolidine derivatives of  $\alpha$ -santonin // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V.63. – P. 279–289.
- [85] Клочков, С.Г., Афанасьева, С.В., Пухов С.А. Образование новой гетероциклической системы на основе природного алантолактона // *ХГС* – 2012. – №2. – С. 406-407.
- [86] Quintero, A., Pelcastre, A., Solano, J.D., Diaz, E., Guzman, A. Antitumoral activity of new pyrimidine derivatives of sesquiterpene lactones // *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* – 1999. – No.3. – P. 108-112.
- [87] Клочков, С.Г., Афанасьева, С.В., Бульчев, Ю.Н., Неганова, М.Е., Шевцова, Е.Ф. Синтез и биологическая активность конъюгатов с триптамими // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2012. – №2. – С.407-412.
- [88] Qiu, J., Luo, M., Wang, J., Dong, J., Li, H., Leng, B., Zhang, Q., Dia, X., Zhang, Y., Niu, X., Deng, X. Isoalantolactone protects against *Staphylococcus aureus* pneumonia // *FEMS Microbiol. Lett.* – 2011. – V.324 – P. 147-155.
- [89] Khan, M., Ding, C., Rasul, A., Yi, F., Li, T., Gao, H., Gao, R., Zhong, L., Zhang, K., Fang, X., Ma, T. Isoalantolactone induces reactive oxygen species mediated apoptosis in pancreatic carcinoma PANC-1 Cells // *Int. J. Biol. Sci.* – 2012. – V.8. – P. 533-547.
- [90] Kataria, D., Chahal, K.K. Chemistry and antifungal potential of alantolides from *Inula racemosa* H // *J. Chem. Sci.* – 2013. – V.125. – P. 187-191.
- [91] Seca, A.M.L., Grigore, A., Pinto, D.C.G.A., Silva, A.M.S. The genus *Inula* and their metabolites: From ethnopharmacological to medicinal uses // *J. Ethnopharmacol.* – 2014. – V.154. – P. 286-310.
- [92] Cai, H., Meng, X., Li, Y., Yang, C., Liu, Y. Growth inhibition effects of isoalantolactone on K562/A02 Cells: caspase-dependent apoptotic pathways, S phase arrest, and downregulation of Bcr/Abl // *Phytotherapy Res.* – 2014. – V.28. – P. 1679-1686.

- [93] Schomburg, C., Schuehly, W., Da Costa, F.B., Klempnauer, K.-H., Schmidt, T.J. Natural sesquiterpene lactones as inhibitors of Myb-dependent gene expression: structure–activity relationships // *Eur.J. Med. Chem.* – 2013. – V.63. – P. 313-320.
- [94] Hirota, K., Kitade, Y., Isobe, Y., Maki, Y. Palladium catalyzed coupling of 5-hydroxyuracil trifluoromethanesulfonates (triflates) with alkenes and alkynes // *Heterocycles.* – 1987. – V.26. – No.2. – P. 355-358.
- [95] Wada, A., Ohki, K., Nagai, S., Kanatomo, S. Palladium-catalyzed conjugate addition type reaction of 5-iodopyrimidines with  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones // *J. Heterocyclic Chem.* – 1991. – V.28. – No.2. – P. 509-512.
- [96] Matsushashi, H., Hatanaka, Y., Kuroboshi, M., Hiyama, T. Synthesis of 5-Substituted Pyrimidine Nucleosides through a Palladium-catalyzed Cross-Coupling of Alkenylhalosilanes // *Heterocycles.* – 1996. – V.42. – No.1. – P. 375-384.
- [97] Brown, S., Grigg, R., Hinsley, J., Korn, S., Sridharan, V., D Uttley, M. Three-component Heck–Diels–Alder cascade processes involving alkylallenes, aryl iodides and dienophiles // *Tetrahedron.* – 2001. – V.57. – P. 10347-10355.
- [98] Aurelien, M., Ugo, P., Roy, V, Luigi, A.A., Steven, N.P. Expeditious convergent procedure for the preparation of bis(POC) prodrugs of new (E)-4-phosphono-but-2-en-1-yl nucleosides // *Tetrahedron.* - 2011. - V.67. - No.29. - P. 5319-5328.
- [99] Jacobson, K.A., Shi, D., Gallo-Rodriguez, C., Manning Jr., M., Muller, C., Daly, J.W., Neumeyer, J.L., Kiriasis, L., Pflleiderer W. Effect of trifluoromethyl and other substituents on activity of xanthines at adenosine receptors // *J. Med. Chem.* – 1993. – V.36. – No.18. – P. 2639-2644.
- [100] Vollmann, K., Müller, C.E. Synthesis of 8-substituted xanthine derivatives by Suzuki cross-coupling reaction // *Heterocycles.* – 2002. – V.57. – No.5. – P. 871-879.
- [101] Denmark, S.E., Baird, J.D., Regens, C.S. Palladium-catalyzed cross-coupling of five-membered heterocyclic silanolates // *J. Org. Chem.* – 2008. – V.73. – No.4. – P. 1440–1455.
- [102] Патрушев, С.С., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. 9. Синтез 13-(пиридинил)эвдесманолидов // *ХГС.* – 2016. 2016. – №3. – С. 163-169.
- [103] Jeffery, T. Palladium-catalysed vinylation of organic halides under solid–liquid phase transfer conditions // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1984. – P. 1287-1289.
- [104] Jeffery, T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reaction // *Tetrahedron.* – 1996. – 52. – P. 10113-10130.

- 
- [105] Jeffery, T., David, M. [Pd/Base/QX] catalyst systems for directing Heck-type reactions // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V.39. – No.32. – P. 5751–5754.
- [106] Josien, H., Ko, S.-B., Bom, D., Curran, D. P. A general synthetic approach to the (20S)-camptothecin family of antitumor agents by a regiocontrolled cascade radical cyclization of aryl isonitriles // *Chem. Eur. J.* – V.4. – P. 67–83.
- [107] Hibi, S., Ueno, K., Nagato, S., Kawano, K., Ito, K., Norimine, Y., Takenaka, O., Hanada, T., Yonaga, M. Discovery of 2-(2-oxo-1-phenyl-5-pyridin-2-yl-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrile (perampanel): A novel, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropanoic acid (AMPA) receptor antagonist // *J. Med. Chem.* – 2012. – V.55. – P. 10584-10600.
- [108] Schaper, L.-A., Hock, S. J., Herrmann, W. A., Kühn, F. E. Synthesis and application of water-soluble NHC transition-metal complexes // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V.52. – P. 270-289.
- [109] Luo, F.-T., Lo, H.-K. Short synthesis of bis-NHC-Pd catalyst derived from caffeine and its applications to Suzuki, Heck, and Sonogashira reactions in aqueous solution // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V.696. – P. 1262-1265.
- [110] Conelly-Espinosa, P., Toscano, R.A., Morales-Morales, D. Synthesis and characterization of hydrophilic theophylline base compounds and their use as ligands in the microwave assisted Suzuki–Miyaura couplings of halopyridines in water // *Tetrahedron. Lett.* – 2014. – V.55. – P. 5841-5845.
- [111] Novikov, M.S., Valuev-Elliston, V.T., Babkov, D.A., Paramonova, M.P., Ivanov, A.V., Gavryushov, S.A., Khandazhinskaya, A.L., Kochetkov, S.N., Pannecouque, C., Graciela, A., Snoeck, R., Balzarini, J., Seley-Radtke, K.L. N1,N3-disubstituted uracils as nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V.21. – P. 1150-1158.
- [112] Dolman, N.P., More, J.C., Alt, A., Knauss, J.L., Troop, H.M., Bleakman, D., Collingridge, G.L., Jane, D.E. Structure–activity relationship studies on N3-substituted willardiine derivatives acting as AMPA or kainate receptor antagonists // *J. Med. Chem.* – 2006. – V.49. – P. 2579-2592.
- [113] Патрушев, С.С., Шакиров, М.М., Рыбалова, Т.В., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VII. Катализируемое соединениями палладия кросс-сочетание изоалантолактона с 5-бром- и 5-иод-урацилами // *Журн. Орган. Химии.* – 2013. – №12. – С. 1802-1815.

- [114] Kikukawa, K., Yamane, T., Ohbe, Y., Takagi, M., Matsuda, T. Reaction of coordinated phosphines. V. Aryl and alkyl transfer from tertiary phosphine to transition metal // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 1979. – V.52. – No.4. – P. 1187-1190.
- [115] Herrmann, W.A., Brobmer, C., Ofele, K., Beller, M., Fisher, H. Coordination chemistry and mechanisms of metal-catalyzed CC- coupling reactions. Part 7. Heck vinylation of aryl halides with butyl acrylate: relevance of PC bond cleavage to catalyst deactivation // *J. Mol. Cat. A: Chem.* – 1995. – V.103. – P. 133.
- [116] Толстикова, Г.А., Мустафин, А.Г., Гатауллин, Р.Р., Спирихин, Л.В., Султанова, В.С., Абдрахманов, И.Б. Окислительное присоединение эфиров непредельных кислот к 1,3-диметилурацилу и пиримидиновым нуклеозидам // *Изв. АН.* – 1992. – №7. – С. 1616-1619.
- [117] Hirota, K., Isobe, Y., Kitade, Y., Maki, Y. A simple synthesis of 5-(1-alkenyl)uracil derivatives by palladium-catalyzed oxidative coupling of uracils with olefins // *Synthesis.* – 1987. – No.5. – P. 495-496.
- [118] Bönemann, H., Brinkmann, R., Köppler, R., Neiteler, P., Richter, J. A general approach to NR<sub>4</sub><sup>+</sup>-stabilized metal colloids in organic phases // *Adv. Mater.* – 1992. – V.4. – P. 804–806.
- [119] Klingelhofer, S., Heitz, W., Greiner, A., Oestereich, S., Forster, S., Antonietti, M. Preparation of palladium colloids in block copolymer micelles and their use for the catalysis of the Heck reaction // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V.119. – P. 10116- 10120.
- [120] Caló, V., Nacci, A., Monopoli, A., Detomaso, A., Iliade, P. Pd nanoparticle catalyzed Heck arylation of 1,1-disubstituted alkenes in ionic liquids. Study on factors affecting the regioselectivity of the coupling process // *Organometallics.* – 2003. – V.22. – P. 4193-4197.
- [121] Caló, V., Nacci, A., Monopoli, A., Detomaso, A., Iliade, P. Pd nanoparticles catalyzed stereospecific synthesis of  $\beta$ -aryl cinnamic esters in ionic liquids // *J. Org. Chem.* – 2003. – V.68. – No.12. – P. 2929-2933.
- [122] Boncel, S., Maczka, M., Walczak, K.Z. Michael versus retro-Michael reaction in the regioselective synthesis of N-1 and N-3 uracil adducts // *Tetrahedron.* - 2010. - V.66. - P. 8450-8457.
- [123] Srivastava, S.C., Mehra, M.M., Trivedi, G.K., Bhattachary, S.C. Separation of alantolides and some reactions of alantolactone // *Indian J. Chem., Sect. B.* - 1971. - V.9. - P. 512.
- [124] Melnik, M., Sprusansky, O., Musil, P., Bio-medical aspects of purine alkaloids // *Adv. Biol. Chem.* – 2014. V.4. – P. 274-280.
- [125] Szentmiklosi, A.J., Cseppento, A., Gesztelyi, R., Zsuga, J., Kortvely, A., Harmati, G., Nanasi, P.P. Xanthine derivatives in the heart: blessed or cursed? // *Curr. Med. Chem.* – 2011. – V.18. – No.24. – P. 3695-3706.

- 
- [126] Van den Berg, D., Zoellner, K. R., Ogunrombi, M.O., Malan S.F., Terre'Blanche, G., Castagnoli, N., Bergh, J.J., Petzer, J.P. Inhibition of monoamine oxidase B by selected benzimidazole and caffeine analogues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V.15. – No.11. – P. 3692-3702.
- [127] Song, B., Xiao, T., Qi, X., Li, L.-N., Qin, K., Nian, S., Hu, G.-X., Yu, Y., Liang, G., Ye, F. Design and synthesis of 8-substituted benzamido-phenylxanthine derivatives as MAO-B inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V.22. – No.12. – P. 1739-1742.
- [128] Hu, S., Nian, S., Qin, K., Xiao, T., Li, L., Qi, X., Ye, F., Liang, G., Hu, G., He, J., Yu, Y., Song, B. Design, synthesis and inhibitory activities of 8-(substituted styrolformamido)phenylxanthine derivatives on monoamine oxidase B // *Chem. Pharm. Bull.* – 2012. – V.60. – P. 385-390.
- [129] Van der Walt, M.M., Terre'Blanche, G., Petzer, A., Lourens, A.C.U., Petzer, J.P. The adenosine A2A antagonistic properties of selected C8-substituted xanthines // *Bioorg. Chem.* – 2013. – V.49. – P. 49-58.
- [130] Yadav, R., Bansal, R., Rohilla, S., Kachler, S., Klotz, K.-N. Synthesis and pharmacological characterization of novel xanthine carboxylate amides as A2A adenosine receptor ligands exhibiting bronchospasmolytic activity // *Bioorganic Chemistry.* – 2016. – V.65 – No.1. P. 26-37.
- [131] Kalla, R.V., Elzein, E., Perry, T., Li, X., Palle, V., Varkhedkar, V., Gimbel, A., Maa, T., Zeng, D., Zablocki, J. Novel 1,3-disubstituted 8-(1-benzyl-1*H*-pyrazol-4-yl) xanthines: high affinity and selective A2B adenosine receptor antagonists // *J. Med. Chem.* – 2006. – V.49. – P. 3682-3692.
- [132] Borrmann, T., Hinz, S., Bertarelli, D.C., Li, W., Florin, N.C., Scheiff, A.B., Müller, C.E. 1-Alkyl-8-(piperazine-1-sulfonyl)phenylxanthines: development and characterization of adenosine A2B receptor antagonists and a new radioligand with subnanomolar affinity and subtype specificity // *J. Med. Chem.* – 2009. – V.52. – P. 3994-4006.
- [133] Pretorius, J., Malan, S.F., Jr. Castagnoli, N., Bergh, J.J., Petzer, J.P. Dual inhibition of monoamine oxidase B and antagonism of the adenosine A2A receptor by (*E,E*)-8-(4-phenylbutadien-1-yl)caffeine analogues // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – V.16. – P. 8676-8684.
- [134] Brunschweiger, A., Koch, P., Schlenk, M., Pineda, F., Küppers, P., Hinz, S., Köse, M., Ullrich, S., Hockemeyer, J., Wiese, M., Heer, J., Müller, C.E. 8-Benzyltetrahydropyrazino[2,1-*f*]purinediones: water-soluble tricyclic xanthine derivatives as multitarget drugs for neurodegenerative diseases // *ChemMedChem.* – 2014. – P. 1704-1724.

- [135] Mohamed, T., Osman, W., Tin, G., Rao, P.P.N. Selective inhibition of human acetylcholinesterase by xanthine derivatives: In vitro inhibition and molecular modeling investigations // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – P. 4336-4341.
- [136] Kaplánek, R., Jakubek, M., Rak, J., Kejik, Z., Havlik, M., Dolenský, B., Frydrych, I., Hajdúuch, M., Kolár, M., Bogdanová, K., Králova, J., Džubák, P., Kral, V. Caffeine–hydrazones as anticancer agents with pronounced selectivity toward T-lymphoblastic leukaemia cells. *Bioorg. Chem.* – 2015. V.60. – P. 19-29.
- [137] Rad, M.N., Behrouz, S., Nekoei, A-R. 8-Bromocaffeine (8-BC): A new versatile reagent for conversion of aldoximes into nitriles // *Synlett.* – 2012. – P. 1191-1198.
- [138] Патрушев, С.С., Шульц, Э.Э. Синтез и биологическая активность 13(2,6-диоксо-2,3-дигидро-1H-пурин-8-ил)эвдесманолоидов // «V Международная конференция СВС-2015. Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 31 Августа – 3 Сентября, 2015).
- [139] Bohlmann, F., Dutta, L.N., Knauf, W., Robinson, H., King, R.M. Neue sesquiterpenlactone aus *aster umbellatus* // *Phytochemistry.* – 1980. – V.19. – P. 433-436.
- [140] Huang, Y., Song, F., Wang, Z., et.al. Dehydrogenative Heck coupling of biologically relevant N-heteroarenes with alkenes: discovery of fluorescent core frameworks // *Chem. Commun.* – 2012. – V.48. P. 2864–2866.
- [141] Gangjee, A., Zeng, Y., McGuire, J.J., Kisliuk, R.L., Synthesis of classical, four-carbon bridged 5-substituted furo[2,3-d]pyrimidine and 6-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine analogues as antifolates // *J. Med. Chem.* – 2005. – V.48. – P. 5329-5336.
- [142] Amblard, F., Aucagne, V., Guenot, P., Schinazi, R.F., Agrofoglio, L.A. Synthesis and antiviral activity of novel acyclic nucleosides in the 5-alkynyl- and 6-alkylfuro[2,3-d]pyrimidine series // *Bioorg. Med. Chem.* – 2005. - V.13. – P. 1239-1248.
- [143] Gazivoda, T., Šokčević, M., Kralj, M., Šuman, L., Pavelić, K., De Clercq, E., Andrei, G., Snoeck, R., Balzarini, J., Mintas, M., Raić-Malić, S. Synthesis and antiviral and cytostatic evaluations of the new C-5 substituted pyrimidine and furo[2,3-d]pyrimidine 4',5'-didehydro-1-ascorbic acid derivatives // *J. Med. Chem.* – 2007. – V.50. – P. 4105-4112.
- [144] Robins, M.J., Nowak, I., Rajwanshi, V.K., Miranda, K., Cannon, J.F., Peterson, M.A. Andrei, G., Snoeck, R., De Clercq, E., Balzarini, J. Synthesis and Antiviral Evaluation of 6-(Alkyl-heteroaryl)furo[2,3-d]pyrimidin-2(3H)-one Nucleosides and Analogues with Ethynyl, Ethenyl, and Ethyl Spacers at C6 of the Furopyrimidine Core // *J. Med. Chem.* – 2007. – V.50. – P. 3897-3905.

- [145] Foloppe, N., Fisher, L.M., Howes, R., Kierstan, P., Potter, A., Robertson, A.G.S., Surgenor, A.E. Structure-based design of novel Chk1 inhibitors: insights into hydrogen bonding and protein–ligand affinity // *J. Med. Chem.* – 2005. – V.48. – P. 4332-4345.
- [146] Miyazaki, Y., Maeda, Y., Sato, H., Nakano, M., Mellor, G.W. Rational design of 4-amino-5,6-diaryl-furo[2,3-*d*]pyrimidines as potent glycogen synthase kinase-3 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V.18. – P. 1967-1971.
- [147] Zhao, A., Gao, X., Wang, Y., Ai, J., Wang, Y., Chen, Y., Geng, M., Shang, A. Discovery of novel c-Met kinase inhibitors bearing a thieno[2,3-*d*]pyrimidine or furo[2,3-*d*]pyrimidine scaffold // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V.19. – P. 3906-3912.
- [148] Jiao, X.Y., Kopecky, D.J., Liu, J.S., Liu, J.Q., Jaen, J.C., Cardozo, M.G., Sharma, R., Walker, N., Wesche, H., Li, S., Farrelly, E., Xiao, S.-H., Wang, Z. Kayser, F. Synthesis and optimization of substituted furo[2,3-*d*]-pyrimidin-4-amines and 7*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-4-amines as ACK1 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V.22. – P. 6212-6217.
- [149] Harris, P.A., Bandyopadhyay, D., Berger, S.B., Campobasso, N., Capriotti, C.A., Cox, J.A., Dare, L., Finger, J.N., Hoffman, S.J., Kahler, K.M., Lehr, R., Lich, J.D., Nagilla, R. Nolte, R.T., Quелlette, M.T., Pao, C.S., Schaeffer, M.C., Smallwood, A., Sun, H.H., Swift, B.A., Totoritis, R.D., Ward, P., Marquis, R.W., Bertin, J., Gough, P.J. Discovery of small molecule RIP1 kinase inhibitors for the treatment of pathologies associated with necroptosis // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2013. – V.4. – P. 1238-1243.
- [150] Патрушев, С.С., Шакиров, М.М., Рыбалова, Т.В., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов. VIII. Синтез 13{2-оксофуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил}эвдесманолидов // *ХГС* – 2014. – №8. – С. 1155-1173
- [151] Diaz, E., Nava, J.L., Barrios, H., Chavez, I., Guzman, A., Fuentes, J.F., Fuentes, A.B. 2D NMR studies of the structures of the stereoselective adducts of the dehydrocostus lactone with pyrimidine derivatives // *Spectroscopy Lett.* - 1998. - V.31. - P. 51-61.
- [152] Mendonça Jr., F.G.B., dos Anjos, J.V., Sinou, D., de Melo, S.J., Srivastava, R.M. Palladium-catalyzed alkynylation (Sonogashira coupling) at C-5 of the uracil moiety in modified unsaturated pyranosyl nucleosides // *Synthesis.* – 2007. – P. 1890-1897.
- [153] Fresneau, M., Hiebel, M.-A., Agrofoglio, L.A., Berteina-Raboin, S. One-pot Sonogashira-cyclization protocol to obtain substituted furopyrimidine nucleosides in aqueous conditions // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V.53. – P. 1760-1763.
- [154] Kraljević, T.G., Bistrović, A., Dedić, M., Pavelić, S.K., Sedić, M., Raić-Malić, S. Efficient palladium-mediated or base-induced 5-endo-dig cyclisation of C5-alkynylated pyrimidine

---

derivatives: conventional and microwave-assisted synthesis of novel furo[2,3-d]pyrimidines // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V.53. – P. 5144-5147.

[155] Aucagne, V., Amblard, F., Agrofoglio, L.A. Highly efficient AgNO<sub>3</sub>-catalyzed preparation of substituted furano-pyrimidine nucleosides // *Synlett.* - 2004. - No.13. - Pp 2406–2408.

[156] Sniady, A., Durham, A., Morreale, M.S., Marcinek, A., Szafert, S., et al. Zinc-catalyzed cycloisomerizations. Synthesis of substituted furans and furopyrimidine nucleosides // *J. Org. Chem.* – 2008. – V.73. – P. 5881-5889.

[157] Janeba, Z., Balzarini, J., Andrei, G., Snoeck, R., De Clercq, E., Robins, M.J. Synthesis and biological evaluation of acyclic 3-[(2-hydroxyethoxy)methyl] analogues of antiviral furo- and pyrrolo[2,3-d]pyrimidine nucleosides // *J. Med. Chem.* – 2005. – V.48. – P. 4690-4696.

[158] Costa, A.M., Vilarrasa, J. Hybrids of macrolides and nucleobases or nucleosides // *Tetrahedron Lett.* 2000. – V.41.- P. 3371–3375.

[159] Mola, L., Font, J., Bosch, L., Caner, J., Costa, A.M., Etxebarria-Jardí, G., Pineda, O., de Vicente, D., Vilarrasa, J. Nucleophile-catalyzed additions to activated triple bonds. Protection of lactams, imides, and nucleosides with MocVinyl and related groups // *J. Org. Chem.* – 2013. – V.78. – No.12. – Pp. 5832–5842.

[160] Bieber, L.W., da Silva, M.F. Mild and efficient synthesis of propargylamines by copper-catalyzed Mannich reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V.45. – P. 8281-8283.

[161] Stefani, H.A., Guarezemini, A.S., Cella, R. Homocoupling reactions of alkynes, alkenes and alkyl compounds // *Tetrahedron.* – 2010. – V.66. – P. 7871-7918.

[162] Бауман, В.Т., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстикова, Г.А. Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов. Синтез N'-замещенных 1-алкинил-7 $\alpha$ ,8 $\alpha$ -(2,5-диоксо-пирролидино)-[3,4-h]-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаинов и их превращения // *Журн. Орган. Химии.* – 2012. – Т.48. – С. 1489-1499.

[163] Spek, A.L., PLATON. A multipurpose crystallographic tool (Version, 10M). Utrecht, Univ., The Netherlands, 2003.

[164] Spek, A.L., Single-crystal structure validation with the program PLATON // *J. Appl. Cryst.* – 2003. – V.36. - P. 7-13.

[165] Allen, F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising // *Acta Crystallogr., Sect. B.* – 2002. – V.58. – P. 380-388.

[166] Cambridge Structural Database (Version 5.27). Univ. Cambridge, UK.

[167] Ober, A.G., Fronczek, F.R., Fischer, N.H. The molecular structure of subcordatolide C, a eudesmanolide from *Calea subcordata* // *J. Nat. Prod.* – 1984. – V.47. – P. 920-923.

- [168] Appendino, G., Calleri, M., Chiari, G., Viterbo, D. 5-Deoxy-5-hydroperoxytelekin *O*-methyl derivative and its pyrazoline adduct, C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> and C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> // Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun. – 1984. – V.40. – P. 97-100.
- [169] Adekenov, S.M., Budesinsky, M., Abdikalikov, M.A., Turdybekov, C.M., Saman, D., Bloszyk, E., Drozd, B., Holub, M. Sesquiterpenic lactones of the *Inula caspica* BLUME species // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1990. – V.55. – P. 1568-1579.
- [170] Gao, X., Chen, G. 5 $\alpha$ -Hydroxy-eudesm-4(15),11(13)-dien-8 $\beta$ ,12-olide // Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online. – 2012. – V.68. – o1208.
- [171] Rowland, R.S., Taylor, R. Intermolecular nonbonded contact distances in organic crystal structures: comparison with distances expected from van der waals radii // J. Phys. Chem. – 1996. – V.100. – P. 7384-7391.
- [172] Allen, F.H., Kenard, O., Watson, D.G., Bramer, L., Orpen, A.G., Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-ray and neutron diffraction. Part 1. Bond lengths in organic compounds // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1987. – S.1-19.
- [173] Bagal, S.K., Adlington, R.M., Baldwin, J.E., Marquez, R. Dimerization of butenolide structures. A biomimetic approach to the dimeric sesquiterpene lactones ( $\pm$ )-biatractylolide and ( $\pm$ )-biepiasterolide // J. Org. Chem. – 2004. – V.69. – P. 9100-9108.
- [174] De Delgado, G.D., Ramirez V, B., Delgado, J.M., Rosquete P, C. The crystal structure of eudesma-4(15),7(11)-dien-8 $\alpha$ , 12-olide: a sesquiterpene lactone from *Trattinickia rhoifolia* Willd // J. Chem. Cryst. – 1995. – V.25. – P. 371-374.
- [175] Наканиси, К. Инфракрасные спектры и строение органических соединений. – М., 1965. – С. 33.
- [176] Клочков, С.Г., Ананьев, И.В., Пухов, С.А., Афанасьева, С.В. Стереохимия азареакции михаэля с участием природных алантолактонов // ХГС. – 2012. – С. 750-.
- [177] Currie, M., Sim, G.A. Sesquiterpenoids. Part XIV. X-Ray study of 13 $\beta$ -p-bromophenylthio-11 $\alpha$ ,13-dihydropulchellin-C diacetate (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ -diacetoxy-13 $\beta$ -p-bromophenylthio-11 $\alpha$ ,13-dihydroisolantolactone): stereochemistry of addition of thiols to sesquiterpenoid  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactones // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1973. – P. 400-404.
- [178] Wilson J. K., Sargent J. M., Elgie A. W., Hill J. G., Taylor C. G. A feasibility study of the MTT assay for chemosensitivity testing in ovarian malignancy // Br. J. Cancer. – 1990. – V. 62 – № 2. – P. 189-194.
- [179] Пат. № 2536870 Российская Федерация. 13-*E*-(2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)эвдесманолиды, обладающие противоязвенной активностью / Шульц Э.Э., Патрушев С.С., Долгих М.П., Толстикова Т.Г.; заявитель и

патентообладатель НИОХ СО РАН. №2013147548/04(073979); заявл. 24.10.2013; опубл. 02.09.2014, Бюл.№36. - 12 с.

[180] Джемилев, У.М., Поподько, Н.Р., Козлова, Е.В. Металлокомплексный катализ в органическом синтезе. – М.: Химия. – 1999. – С. 104.

[181] Шульпин, Г.Б. Органические реакции, катализируемые комплексами металлов. – М.: Наука. – 1988. – С. 275.

[182] Schlewer, G., Stampf, J.-L., Benzra, C. Synthesis of .alpha.-methylene-.gamma.-butyrolactones: a structure-activity relationship study of their allergenic power // J. Med. Chem. – 1980. – V.23. – P. 1031-1038.

[183] Celewicz, L., Koroniak, H. The Synthesis of 5-Bromo-1,3-Dimethyluracil and its 6-Alkyl Derivatives // Synth. Commun. – 1985. – V.15. – P. 1001-1005.

[184] Novacek, A. Nucleic acid components and their analogues. CXXXV. N-Substitution of 5-bromo-6-azauracil and 5-bromouracil // Collect. Czech. Chem. Commun. – 1971. – V.36. – P. 1964-1972.

[185] Montagu, A., Pradère, U., Roy, V., Nolan, S.P., Agrofoglio, L.A. Expedient convergent procedure for the preparation of bis(POC) prodrugs of new (E)-4-phosphono-but-2-en-1-yl nucleosides // Tetrahedron. – 2011. – V.67. – P. 5319-5328.

[186] Iranpoor, N., Panahi, F. Nickel-catalyzed one-pot deoxygenation and reductive homocoupling of phenols via C–O Activation using TCT reagent // Org. Lett. – 2015. V.17. – P. 214-217.

[187] Puthiaraj, P., Sureshab, P., Pitchumani, K. Aerobic homocoupling of arylboronic acids catalysed by copper terephthalate metal–organic frameworks // Green Chem. – 2014. – V.16. – P. 2865-2875.

[188] Dehmlow, E.V., Slegers, A. Synthesen von hydroxylierten Bipyridinen, III. Synthese von unsymmetrischen und symmetrischen Dihydroxybipyridinen // Liebigs Ann. Chem. – 1992. – P. 953-959.

[189] Sheldrick G.M. SHELX-97 release 97-2. Univ. Göttingen, Germany. – 1998.

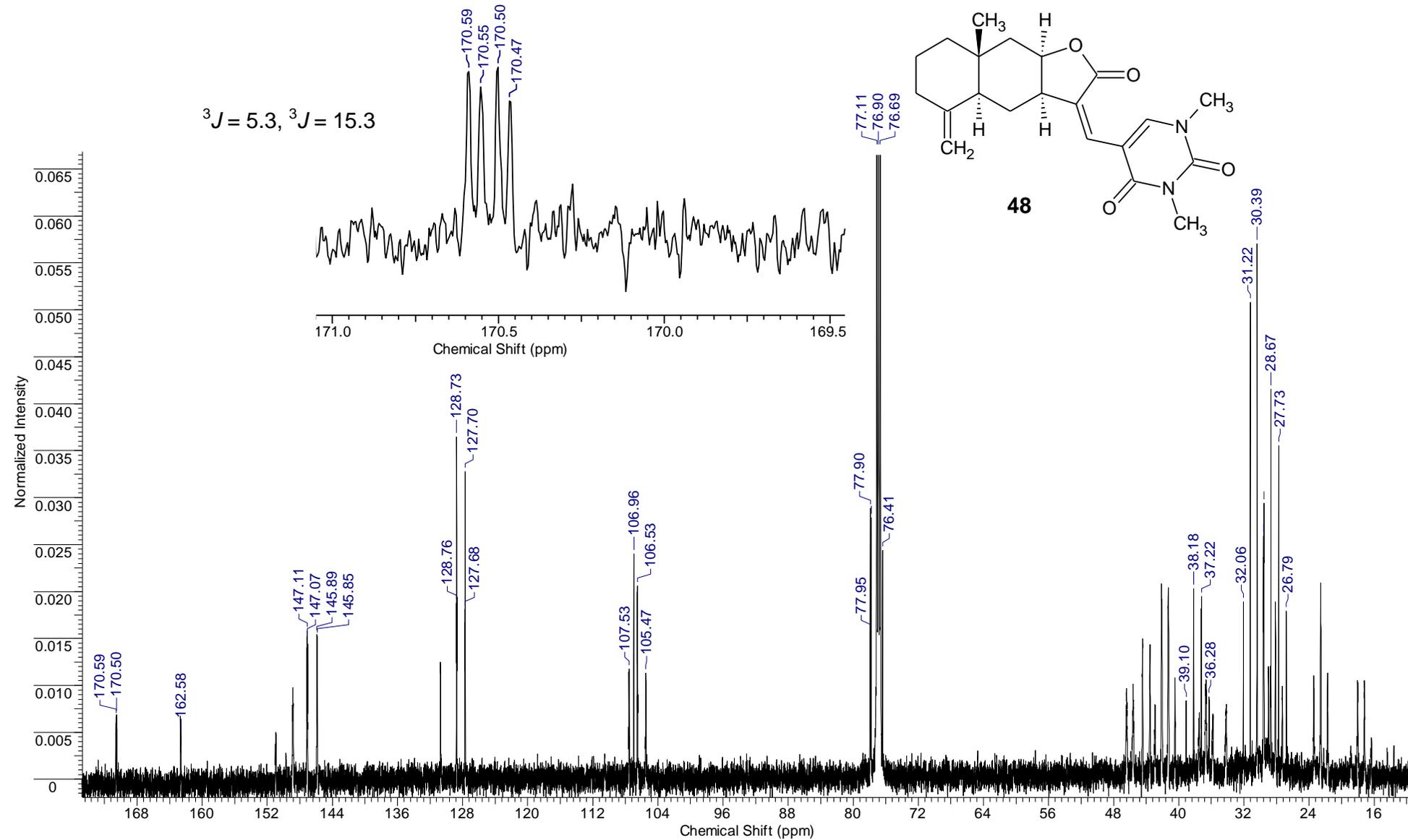
[190] Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. – 1983. – V.65. – № 1. – P. 55-63.

[191] Wan, H., Williams, R., Doherty, P., Williams, D.F. A study of the reproducibility of the MTT test // J. Mater. Sci., Mater. Med. – 1994. – V.5. – № 3. – P. 154-159.

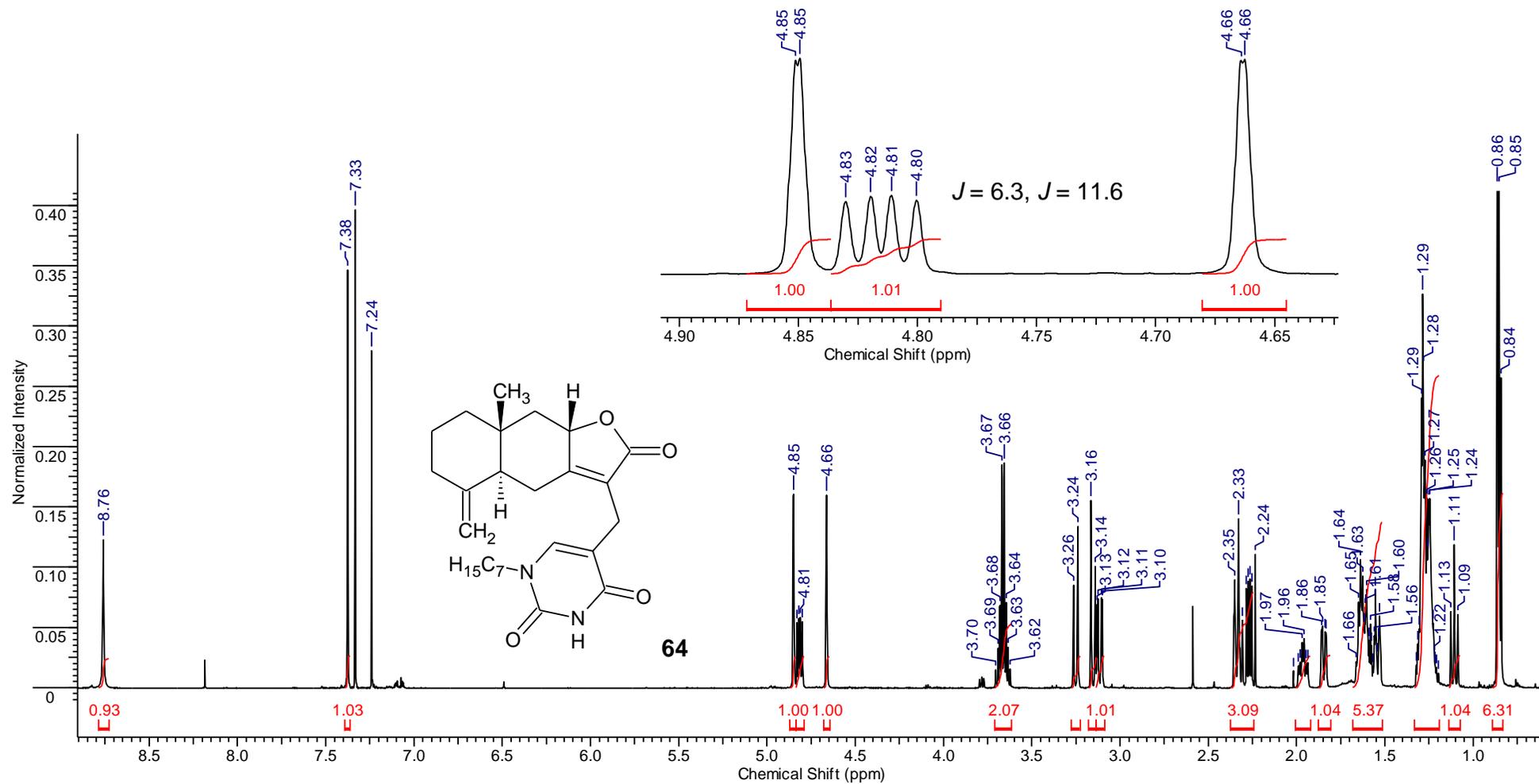
[192] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под редакцией Хабриева Р.У. М.: Медицина. – 2005. – С. 832

[193] Саноцкий, И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина. – 1970. – 342 с.

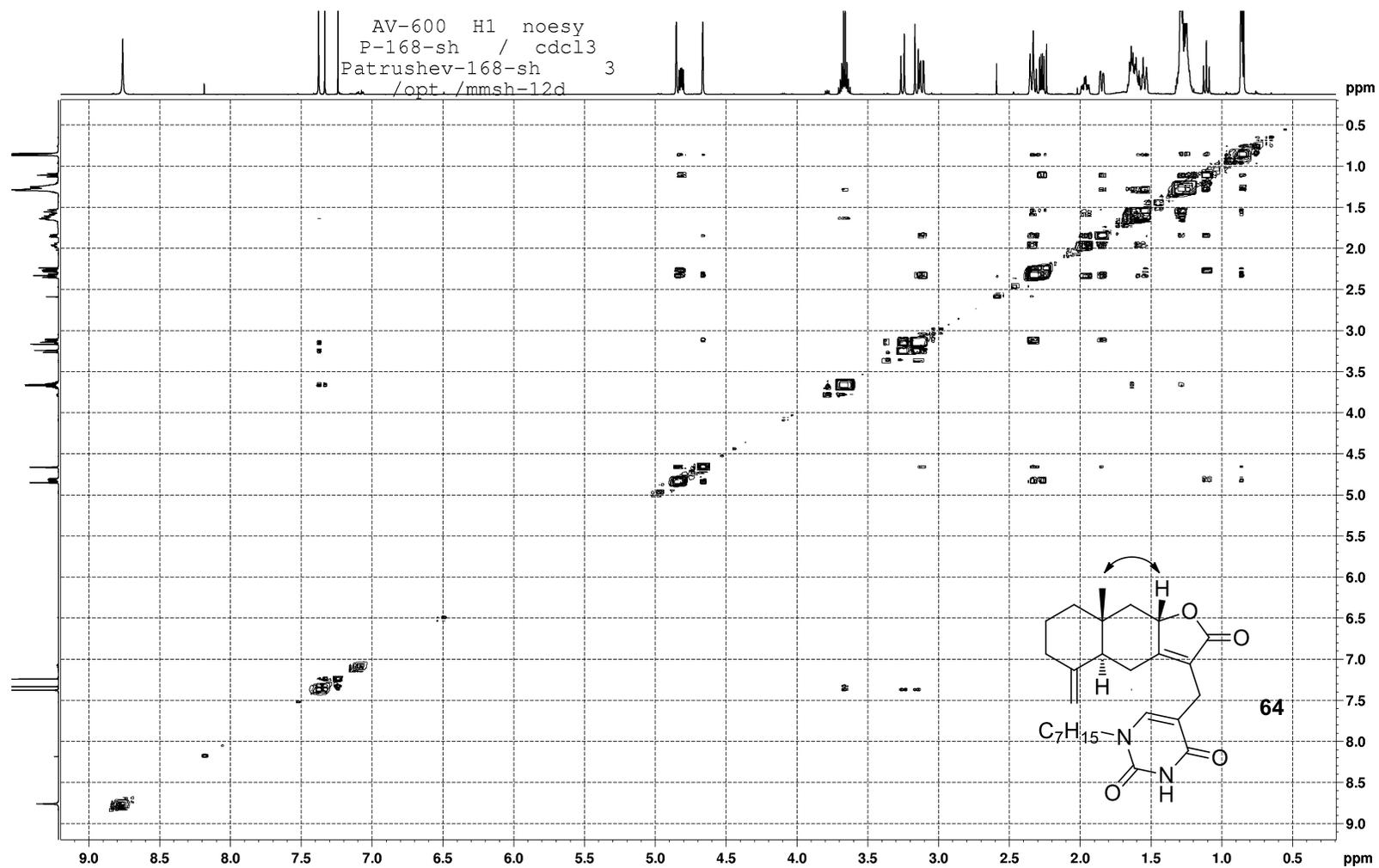




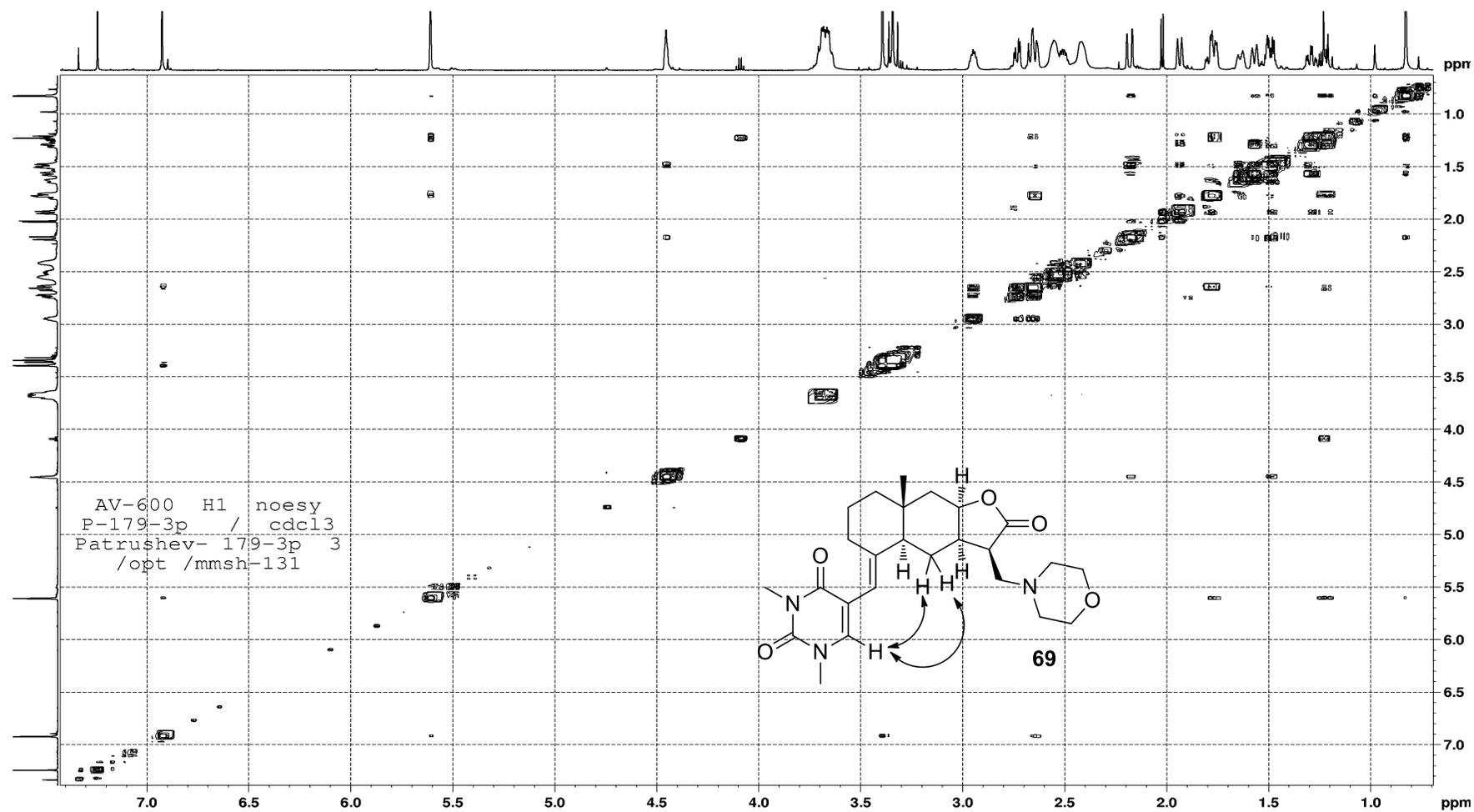
Приложение 2. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (режим монорезонанса) для соединения **48**



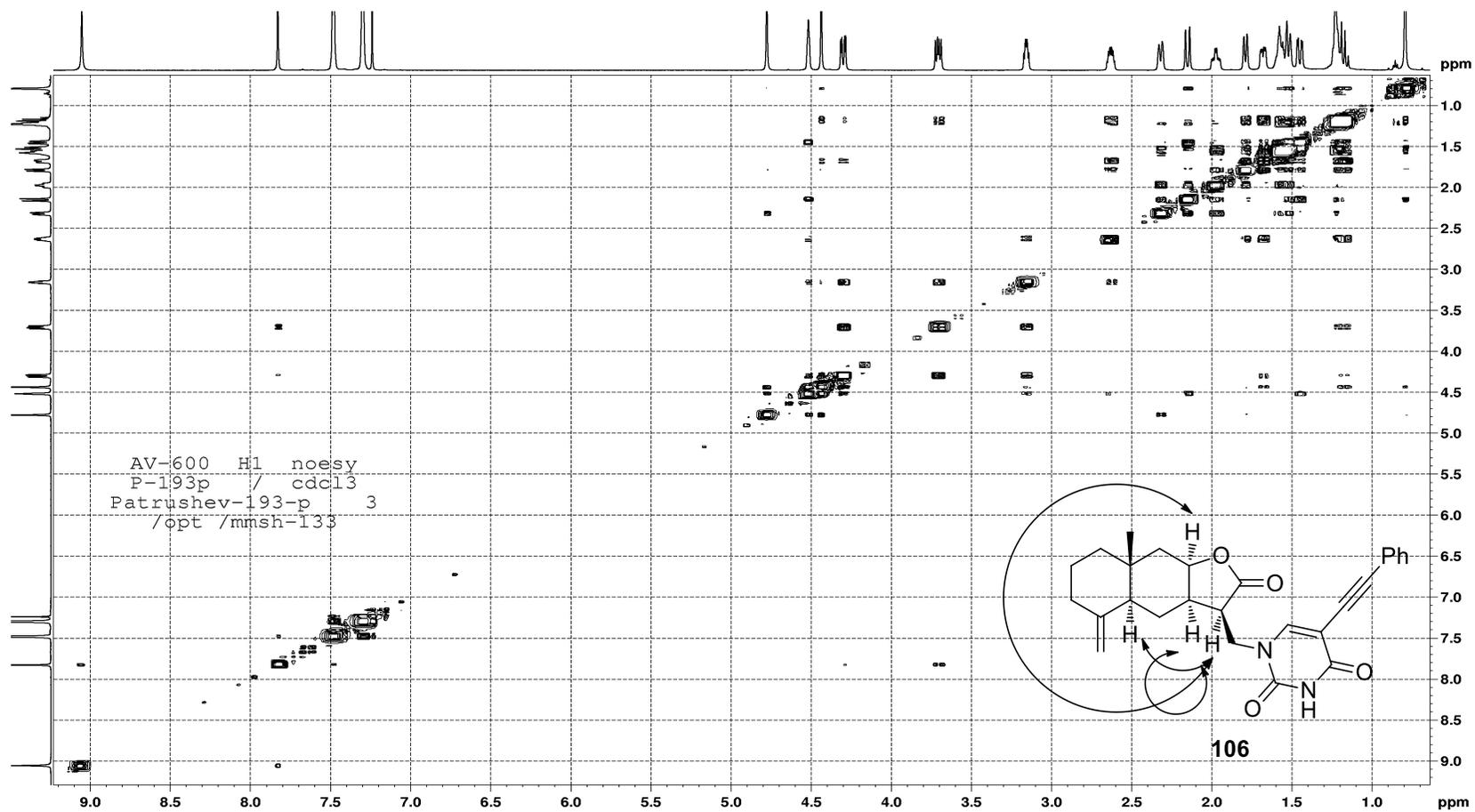
Приложение 3. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  производного изоалантолактона эндосциклического строения 48



Приложение 4. Спектр ЯМР  $^1H$ - $^1H$  NOESY производного изоалантолактона эндоциклического строения 48



Приложение 5. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения **69**

Приложение 6. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY соединения 106