

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РАН

На правах рукописи

Харитонов
Юрий Викторович

**ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ НА ОСНОВЕ ЛАБДАНОВЫХ И
ПИМАРАНОВЫХ ДИТЕРПЕНОИДОВ: СИНТЕЗ, СВОЙСТВА, ПЕРСПЕКТИВЫ
ПРИМЕНЕНИЯ**

(02.00.03 – Органическая химия)

Диссертация на соискание учёной
степени доктора химических наук

Научный консультант
д.х.н., проф. Э.Э. Шульц

Новосибирск – 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| ОГЛАВЛЕНИЕ | 2 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| 1. ВЫБОР ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ | 13 |
| 2. ВЫДЕЛЕНИЕ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ, ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ И ПОЛУЧЕНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 15,16-ДИГИДРОИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ЖИВИЦЫ <i>PINUS SIBIRICA R. MAYR</i> | 17 |
| 3. СИНТЕЗ АМИДОВ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ И ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТ | 19 |
| 4. ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИМАРАНОВ И ЛАБДАНОИДОВ ПО ТЕРПЕНОВОМУ ОСТОВУ | 20 |
| 4.1. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ МЕТИЛДИГИДРОИЗОПИМАРАТА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ | 20 |
| 4.2. СИНТЕЗ 7-КЕТОПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ И ПРОВЕДЕНИЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ БЕКМАНА ОКСИМОВ ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭФИРА..... | 24 |
| 5. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ ПО ФУРАНОВОМУ ЦИКЛУ | 27 |
| 5.1. 16-КАРБОКСАМИДОМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 15,16-ЭПОКСИЛАБДАТРИЕНЫ..... | 27 |
| 5.2. ПОЛУЧЕНИЕ АЗЛАКТОНА МЕТИЛ 16-ФОРМИЛЛАМБЕРТИАНАТА И ЕГО ПРЕВРАЩЕНИЯ | 30 |
| 5.3. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ | 32 |
| 5.3.1. Синтез фуранолабданоидов с 1,2,4-оксадиазольным заместителем в положении С-16 | 32 |
| 5.3.2. Синтез 1,2,3-триазолсодержащих фуранолабданоидов | 35 |
| 6. СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ХИРАЛЬНЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ | 39 |
| 6.1. СИНТЕЗ ДИАЛКИНИЛЛАБДАНОИДОВ | 40 |
| 6.2. Cu-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИАЛКИНИЛЛАБДАНОИДОВ С ДИАЗИДАМИ..... | 42 |
| 6.3. ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (177), (180), (183) И (186) С ИОНОМ РТУТИ (II)..... | 47 |
| 7. РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ФУРАНОВОГО ЦИКЛА | 52 |

| | |
|---|------------|
| 7.1. СИНТЕЗ ФУРФУРИЛАМИДОВ ЛАБДАНОВОГО ТИПА И ИХ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ | 52 |
| 7.2. СИНТЕЗ ИЗОИНДОЛИНОНОВ ДИТЕРПЕНОВОГО ТИПА | 67 |
| 7.3. СИНТЕЗ ДИГИДРОИЗОИНДОЛОВ И ДИГИДРОИЗОБЕНЗОФУРАНОВ ДИТЕРПЕНОВОГО ТИПА | 70 |
| 8. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ЛАБДАТРИЕНОВ ПО ФУРАНОВОМУ ЦИКЛУ С УЧАСТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА, ЗОЛОТА И ПАЛЛАДИЯ | 81 |
| 8.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЦИНКОРГАНИЧЕСКИМИ РЕАГЕНТАМИ | 81 |
| 8.2. Au-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ С АКТИВИРОВАННЫМИ АЛКЕНАМИ..... | 84 |
| 8.3. КРОСС-СОЧЕТАНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛКЕНАМИ В ПРИСУТСТВИИ ОКИСЛИТЕЛЕЙ..... | 87 |
| ФУРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ В РЕАКЦИЯХ ХЕКА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ) | 87 |
| 8.3.1. Реакция Хека с производными фурана | 87 |
| 8.3.1.1. Межмолекулярная реакция Хека..... | 88 |
| 8.3.1.2. Внутримолекулярный вариант реакции Хека | 96 |
| 8.3.2.1. Окислительное сочетание фурановых соединений | 98 |
| 8.3.2.2. Внутримолекулярные варианты окислительной реакции Хека..... | 104 |
| 8.4. КРОСС-СОЧЕТАНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛКЕНАМИ В ПРИСУТСТВИИ ОКИСЛИТЕЛЕЙ..... | 105 |
| 9. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ | 111 |
| 9.1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (17), МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НА СТРУКТУРЫ МОЗГА И ОТДЕЛЬНЫЕ МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ | 111 |
| 9.1.1. Анальгетическая активность | 111 |
| 9.1.2. Стимулирующая активность амида ламбертиановой кислоты (17) | 112 |
| 9.1.3. Действие амида ламбертиановой кислоты (17) на поведение животных в условиях социального дискомфорта | 114 |
| 9.1.4. Исследование механизмов действия амида ламбертиановой кислоты (17)..... | 114 |
| 9.2. ТОКСИЧНОСТЬ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРИРОДНЫХ ЭПОКСИЛАБДАТРИЕНОВ | 116 |

| | |
|--|------------|
| 9.3. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ | |
| N,N'--(АЛКАНДИЛ)БИС[ЛАБДА-8(9),13,14-ТРИЕН-4-КАРБОКСАМИДОВ] | 116 |
| 9.4. АНТИОКСИДАНТНАЯ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ И ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ | 120 |
| 9.5. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ И ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ..... | 124 |
| 10. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 138 |
| 11. ВЫВОДЫ..... | 316 |
| 12. ПРИЛОЖЕНИЯ | 319 |
| 12.1. ПРИЛОЖЕНИЕ 1 | 319 |
| 12.2. ПРИЛОЖЕНИЕ 2 | 322 |
| 12.3. ПРИЛОЖЕНИЕ 3 | 325 |
| 12.4. ПРИЛОЖЕНИЕ 4 | 328 |
| 13. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 332 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ar – аргон
Ac – ацетил
AscNa – аскорбат натрия
n-Bu – *n*-бутил
t-Bu – *трет*-бутил
i-Bu – *изо*-бутил
BOC – *трет*-бутоксикарбонил
BQ – бензохинон
Cy – циклогексил
dppf – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан
DMAP – 4-диметиламинопиридин
DCE – 1,2-дихлорэтан
DCM – хлористый метилен
Et – этил
Me – метил
Py – пиридин
Ph – фенил
i-Pr – *изо*-пропил
PMB – *p*-метоксибензил
SPhos – 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил
TBS – третбутилсилил
Tol – толуол-4-ил
Tedicur – *цис,цис,цис*-тетраakis(дифенилфосфинметил)циклопентан
TBDPS – *трет*-бутилдифенилсилил
Tf – трифлат
Ts – *n*-толуолсульфонил
THP – тетрагидропиран
XPhos – 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил
DMCO – диметилсульфоксид
DMFA – диметилформамид
THF – тетрагидрофуран
NOBt – 1-гидроксибензотриазол

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Дитерпеноиды лабданового и пимаранового ряда – обширная группа соединений, продуцируемых растениями, бактериями, грибами и морскими организмами. Для соединений указанного строения выявлены антибактериальные, противовирусные, противовоспалительные, цитотоксические, противоопухолевые, кардиотонические свойства и др. Доступность некоторых лабданоидов [(-)- и (+)-склареола, лариксола, (+)-маноола] и трициклических дитерпеноидов (абиетиновой, дигидроабиетиновой и левопимаровой кислот) позволила получить на их основе труднодоступные природные соединения с высокой биологической активностью, а также новые перспективные агенты. Так, на основе (+)-склареола, лариксола и (+)-маноола разработаны схемы синтеза противоопухолевых и противовоспалительных агентов – коронарина А, Е, юннакоронарина, хедихенона, (+)-зерумина В и др. Введением в структуры абиетиновой и дигидроабиетиновой кислот и продуктов диенового синтеза левопимаровой кислоты амидных, кислородсодержащих и гетероциклических заместителей получены соединения с более высоким противоязвенным, бактерицидным, противовоспалительным и противовирусным действием.

Богатым источником дитерпенов является сосна кедровая сибирская *Pinus sibirica* R. Mayr., продуцирующая смоляные кислоты ряда абиетана, лабдана и пимарана. В число метаболитов данного типа входят ламбертиановая и изопимаровая кислоты, характеризующиеся высоким содержанием в живице растения. Проведённые синтетические трансформации ламбертиановой кислоты (окислительные и фотохимические превращения, реакции [4+2]-циклоприсоединения, аминометилирование) свидетельствуют о перспективности модификации структуры фурановых лабданоидов как с сохранением, так и со структурными изменениями фуранового цикла. Диапазон химических превращений изопимаровой кислоты более узок, при этом показано, что влияние структурных изменений на биологическую активность весьма существенно. В связи с этим, развитие работ по исследованию превращений доступных метаболитов – ламбертиановой и изопимаровой кислот, получение данных по взаимосвязи структура-активность является актуальным и представляет большие перспективы в создании новых агентов с селективным биологическим действием.

Целью работы является разработка селективных методов модификации ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров, изопимаровой кислоты и ее производных, разработка способов синтеза на их основе ценных синтонов – нитрилов, амидов, пептидов, гетероциклических и гибридных соединений новых типов, в том числе, соединений макроциклической структуры.

Научная новизна. Разработан метод получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и предложен способ выделения изопимаровой кислоты из живицы *Pinus sibirica* R. Мауг.

Исследованы окислительные превращения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты и ее производных по циклу В, получен ряд новых эпокси-, гидрокси- и оксотрициклических дитерпеноидов.

На основе окислительных превращений ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных предложены схемы получения аналогов природных 7 α -гидрокси- и 7-оксолабдатриенов. Показано, что перегруппировка Бекмана 7-кетоксимов фуранолабданоидов протекает с образованием соответствующих октагидро-1*H*-бензо[*d*]азепинов и октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепинов.

Расширен синтетический потенциал 15,16-эпоксилабдатриенов – получены их производные с нитрильным, аминотетильным, оксимным, амидными и алкинильными заместителями; на их основе предложены способы получения 16-ацетиламинотетил-, 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-, 16-(1-*R*-1,2,3-триазол-4-илэтил)-, 16-(1-*R*-1,2,3-триазол-4-илметоксиметил)лабдатриенов.

Предложены эффективные методики синтеза азотсодержащих фуранолабданоидов с фрагментами карбамоилвинилбензамида, эфира 2-бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразида α,β -ненасыщенной акриловой кислоты, 1,2,4-триазин-6-она и 2-фенил-4,5-дигидроимидазол-5-она на основе (*Z*)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметил-15,16-эпоксилабдатриена – продукта реакции Эрленмейера метил 16-формилламбертианата.

Cu-Катализируемой реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами синтезированы ранее неизвестные хиральные 1,2,3-триазолсодержащие макроциклические соединения, различающиеся размером полости, количеством атомов кислорода и степенью интегрирования в дитерпеновый остов. Показано, что состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде и диацетиле.

Проведено систематическое исследование внутримолекулярной циклизации *N*-алкенилфурфуриламидов, полученных ацилированием *N*-замещенных аминотетил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов. Показано, что выход и состав продуктов реакции существенно зависит от природы и пространственного расположения заместителей в диеновой и диенофильной части молекулы. Так, циклизация фурфуриламидов с электроноакцепторным заместителем (CO₂H) в алкенильном фрагменте протекает самопроизвольно при комнатной температуре, а с метильной группой, в основном, при нагревании. При этом α -метилзамещенные аллиламины более активны чем β -метилзамещенные. Увеличение объема

заместителя при атоме азота и введение метильной группы в линкер, соединяющий диенофильный и диеновый фрагменты облегчает протекание внутримолекулярной циклизации.

Предложен путь синтеза производных изоиндолин-1-онов и 7,9а-эпокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндол-5-онов с терпеновым заместителем, основанный на внутримолекулярной циклизации лабдановых *N*-алкенилфурфуриламидов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно.

Изучена Au(III)-катализируемая циклоизомеризация 16-алкинил- и 15,16-диалкинил-ламбертианатов. Установлено, что 16-пропаргиламинометилзамещенные и 16-пропаргилоксиметилзамещенные фуранолабданоиды региоселективно превращаются в соответствующие 4-замещенные 7-гидроксиизоиндолины или 7-гидроксидигидроизобензофураны. Показано, что циклоизомеризация 15,16-диалкинил-15,16-эпокси-8(17),13,14-лабдатриенов протекает хемоселективно с участием пропаргиламинометильного или пропаргилоксиметильного заместителя при атоме углерода C-16. В реакции метил 16-[*N*-(проп-2-ин-1-ил)-(*para*-толилсульфамидо)метил]-15-(проп-2-ин-1-илоксиметил)ламбертианата помимо продукта циклоизомеризации по пропаргиламинометильному заместителю получен *O*-(*N*-тозил-пропаргиламинометил)замещенный 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран.

Показано, что при взаимодействии метил 16-циано- или 16-формил-лабдатриенов с цинкорганическими соединениями образуются фуранолабданоиды с енаминоэфирным, β-кетоефирным и β-гидроксиэфирным заместителями в фурановом цикле.

Впервые осуществлены Au- и Pd-катализируемые реакции по фурановому циклу лабданоидов. Показано, что реакции метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами в присутствии солей золота протекают с образованием 16-алкил- или 15,16-диалкилзамещенных производных метилламбертианата, соотношение которых значительно зависит от природы алкена. Найдены условия регио- и стереоселективного проведения Pd-катализируемого окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с метилакрилатом, фенилакрилатом, метилвинилкетонем, фенилвинилкетонем и *N*-замещенными амидами акриловой кислоты, приводящие к образованию (*E*)-16-виниллабдатриеноатов.

Практическая значимость работы. Разработаны эффективные способы синтеза широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов, представляющих интерес в качестве биологически активных веществ или удобных синтонов.

Установлено, что амид ламбертиановой кислоты обладает стимулирующим действием на центральную нервную систему и нейропротекторными свойствами.

Среди синтезированных лабдатриенов с (Z)-5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметильным или карбамоилвинилбензамидным заместителем в положении С-16 выявлены вещества с антиоксидантной, гепатопротекторной и гемостимулирующей активностями. Найдены высокоэффективные гепатопротекторы в ряду терпеноидных 10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-6-карбокситеценонов.

Установлена взаимосвязь между строением и цитотоксической активностью синтезированных веществ и определены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека в ряду 16-замещенных эпоксилабдатриенов, оптически активных декалинов с 7-гидроксиизоиндолиновым или 7-гидроксидигидроизобензофурановым заместителем, С-17,18-макрогетероциклических соединений и лабдановых 1,3,4-оксадиазолов. Для N,N'-(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамид) выявлена цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток *in vitro* и противоопухолевая активность *in vivo*, выражающаяся в задержке роста перевиваемой животным злокачественной опухоли.

1,2,3-Триазолсодержащие макроциклические фуранолабданоиды, образованные циклизацией по фурановому циклу и по атому углерода С-17, охарактеризованы в качестве комплексантов Hg²⁺ нового типа.

Основные положения, выносимые на защиту:

– Метод получения метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты и способ выделения изопимаровой кислоты из живицы кедра сибирского *Pinus sibirica* R. Mayr.

– Новые производные метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты, ламбертиановой и фломизоиковой кислот, их метиловых эфиров по циклу В, содержащие эпокси-, гидроксид- и оксимную группы.

– Новые функциональные производные метиловых эфиров ламбертиановой и фломизоиковой кислот по фурановому циклу с нитрильным, аминотетильным, оксимным, амидными, енаминоэфирными, β-кетозэфирными, β-гидроксиэфирными и алкинильными заместителями и с фрагментами аминокислот и их эфиров, карбамоилвинилбензамидов, бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразидов α,β-ненасыщенных аминокислот, метилакрилата, фенилакрилата, метилвинилкетона, фенилвинилкетона и N-замещенных амидов акриловой кислоты.

– Новые гетероциклические производные фуранолабданоидов с 5(4Н)-оксазолоновым, 1,2,4-оксадиазольным, 1,2,4-триазин-6-оновым, 4,5-дигидроимидазол-5-оновым и 1,2,3-триазольным циклами.

– Синтез хиральных 1,2,3-триазолсодержащих макроциклических соединений на основе Cu-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диацетиленов лабданового ряда с диазидами.

– Способы синтеза терпенилсодержащих изоиндолин-1-онов, 7,9а-эпокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндол-5-онов, 7-гидроксиизоиндолинов и 7-гидроксидигидроизобензофуранов.

– Закономерности влияния структурных факторов на выход и состав продуктов реакции внутримолекулярной циклизации N-алкенилфурфуриламидов, полученных ацилированием N-замещенных аминометил-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов.

– Особенности протекания Au(III)-катализируемой циклоизомеризации метил 15,16-диалкинилламбертианатов.

– Новая методология синтеза метил (*E*)-16-виниллабдатриеноатов на основе реакции окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с активированными алкенами.

– Нейропротекторная, цитотоксическая, противоопухолевая, антиоксидантная, гепатопротекторная и гемостимулирующая активности синтезированных производных фуранолабданоидов.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН, приоритетное направление V-48 "Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний", проект V.48.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов", при поддержке гранта Президента РФ на поддержку исследований молодых ученых № МК 2180.2005.3 "Азотсодержащие производные дитерпеноидов на основе ламбертиановой кислоты", грантов РФФИ (№ 06-03-32150, 09-03-00183, 11-03-00242, 12-03-00535, 12-03-92200, 15-03-06546), Государственного контракта (№ 02.445.11.7430), гранта РНФ (№ 14-03-00822) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.3, НШ-3986.2012.3, НШ-2625.2014.3).

Личный вклад соискателя. Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и проведение химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию полученных результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликованы 22 статьи в рецензируемых научных журналах (включая 1 обзор), тезисы 26 докладов на российских и международных конференциях; получено 4 патента РФ.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях: VIII Молодежная научная школа-конференция по органической химии (Казань, 2005), Международная конференция Российского фонда фундаментальных исследований «Фундаментальная наука в интересах развития критических технологий» (Владимир, 2005), II Международная конференция «Химия, строение и функция биомолекул» (Minsk, 2006), IV Научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006), III International Conference «Basic science for Medicine» (Novosibirsk, 2007), Научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2007), 2 Международная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, 2007), Международная научно-практическая конференция «Терпеноиды: достижения и перспективы применения в области химии, технологии производства и медицины» (Караганда, 2008), Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2008), Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент, 2009 г), VII Всероссийская конференция с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), 2nd Annual Russian-Korean Conference «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск, 2010), IV Международная конференция «Современные аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010), Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» (Новосибирск, 2012), V Всероссийская конференция с международным участием «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2012), Кластер конференций по органической химии «Оргхим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), Первая Российская конференция по медицинской химии «MedChem Russia-2013» (Москва, 2013), VIII Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ» (Калининград, 2013), Научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» ФНМ-13. (Новосибирск, 2013), V Международная конференция СВС2015 «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015), Вторая Российская конференция по медицинской химии «MedChem Russia-2015» (Новосибирск, 2015), International Scientific and Practice Conference «Achievements and prospects for the development of phytochemistry» (Karaganda, 2015), Научная конференция грантодержателей РНФ «Фундаментальные химические исследования XXI века» (Москва, 2016), Международная конференция «Химическая биология», посвященная 90-летию академика Д. Г. Кнорре (Новосибирск, 2016 г), Fourth International Conference on Chemical Investigation and Utilization of Natural Resources-2016 (Mongolian Academy of Sciences, 2016), Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017).

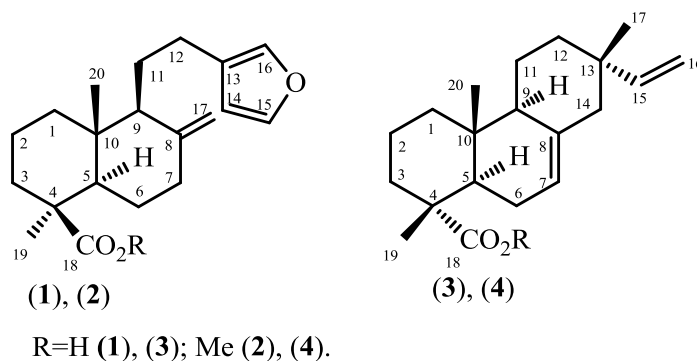
Структура диссертации. Работа изложена на 356 страницах машинописного текста, содержит 111 схем, 25 рисунков, 27 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложений и списка цитируемой литературы (305 литературных источника).

Автор выражает огромную благодарность своему **Учителю** профессору, д.х.н. Шульц Э.Э. за постоянное внимание, консультации и неоценимую помощь на всех этапах выполнения данной работы.

ГЛАВА 1. ВЫБОР ОБЪЕКТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современные тенденции по созданию ценных для медицины соединений на основе доступных веществ растительного происхождения указывают на перспективность работ, направленных на изучение химических свойств и синтетических возможностей дитерпеноидов хвойных растений. К числу этих соединений относятся ламбертиановая (1) и изоимаровая (3) кислоты (рисунок 1). Отличаясь значительной доступностью из живицы сосны сибирской *Pinus sibirica* R. Mayr. указанные соединения обладают ценными биологическими свойствами [1]. Так, ламбертиановая кислота (1) обладает антидепрессивной активностью с седативным эффектом, а ее метиловый эфир (2) свойством стимулирующего антидепрессанта подобно мелипрамину [2, 3]. В работе [4] выявлены антиаллергенные свойства кислоты (1), обусловленные действием на медиаторы аллергии, включая ингибирование продукции интерлейкина-6 (IL-6), простагландина D₂ (PGD₂), лейкотриена C₄ (LTC₄) и экспрессию циклооксигеназы-2 (COX-2). Опубликованы результаты изучения противоопухолевого действия (1) на клетки линии андроген-зависимого рака простаты LNCaP [5]. Показано, что снижение уровня пролиферации данных клеток опосредовано через ингибирование сигнального пути андрогенного рецептора. Дополнительно установлено, что (1) индуцирует апоптоз опухолевых клеток активацией транскрипционных факторов p53, p21 и p27, каспазы-9 и каспазы-3, поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), белка BAX и ингибирования регулятора клеточной смерти Bcl-2.

Рисунок 1



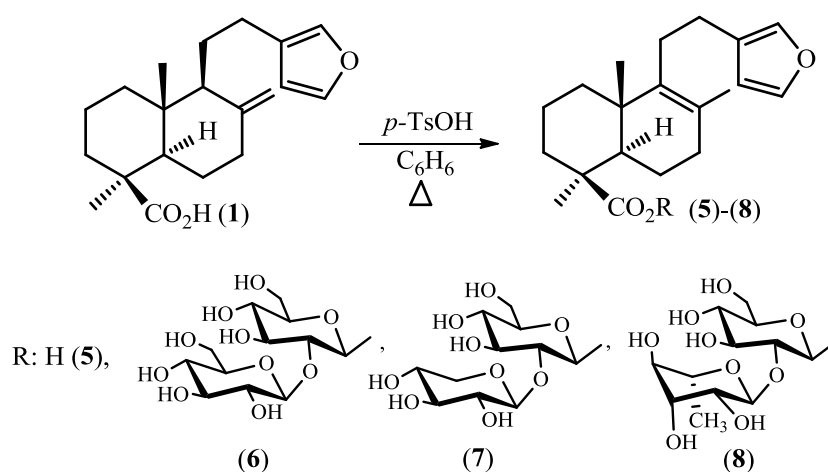
Ламбертиановая кислота (1) при действии *para*-толуолсульфокислоты в кипящем бензоле гладко претерпевает изомеризацию, приводящую к миграции двойной связи C-8(17) в положение C-8(9), с образованием 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (5) (фломизоиковой кислоты) (схема 1) [6]. Последняя, продуцируемая Збпником клубненбсным *Phlomis tuberosa*, впервые получена как продукт ферментативного гидролиза растительных гликозидов – фломизозида IV (6) и фломизозида III (7) – содержащихся в лекарственном растении *Phlomis younghusbandii* Mukerg [7, 8]. Позднее, дитерпеноид (5) идентифицирован как агликон в эремостахиине (8) (eremostachiin), выделенного из метанольного экстракта корневищ

Eremostachys glabra Boiss [9, 10]. Растения семейства губоцветных *E. glabra* Boiss и *P. younghusbandii* Mukerg применяются как местные анальгетики и при лечении лихорадки и кашля, а настойку из *P. tuberosa* принимают при воспалительных процессах в легких, бронхите, лихорадке, геморрое и некоторых заболеваниях нервной системы. Фармакологические исследования индивидуальных соединений установили, что гликозид (7), обладает значительной антиоксидантной активностью (DPPH-тест), а (3) является сильным ингибитором α -глюкозидазы ($IC^{50}=0.482\pm 0.019$) [7, 9]. Ингибиторы данного фермента представляют интерес как сахароснижающие агенты в лечении диабета II типа и связанных с ним заболеваний.

Изопимаровая кислота (3), обладает антибактериальными, антимикробными, противовоспалительными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами [11, 12, 13, 14, 15]. Дополнительно, согласно работам [16, 17] она интересна в качестве агента для предупреждения и лечения неврологических заболеваний. Последние работы, по исследованию фармакологической активности трициклического дитерпеноида (3), посвящены изучению ее как активатора кальций активируемых калиевых каналов (BK-каналов) [18, 19].

Синтетические трансформации последнего соединения, приведенные в литературе, ограничены рядом стандартных превращений, необходимых для установления структуры природных соединений (изомеризация, гидрирование, окисление) [20]. Детальный анализ проведенных модификаций фуранолабданоидов, способов получения и их биологической активности приведен в монографии [20] и в обзоре [21], в том числе с участием автора. Спектр химических превращений соединений данного структурного типа достаточно узок, при этом направление по изучению трансформаций молекул посредством катализа переходными металлами развивается автором диссертации в самое последнее время.

Схема 1



Ранее, в том числе и с участием автора, успешные примеры получения на основе ламбертиановой и фломизоиковой кислот соединений с выраженной биологической активностью включали применение трех хорошо известных, в химии природных соединений,

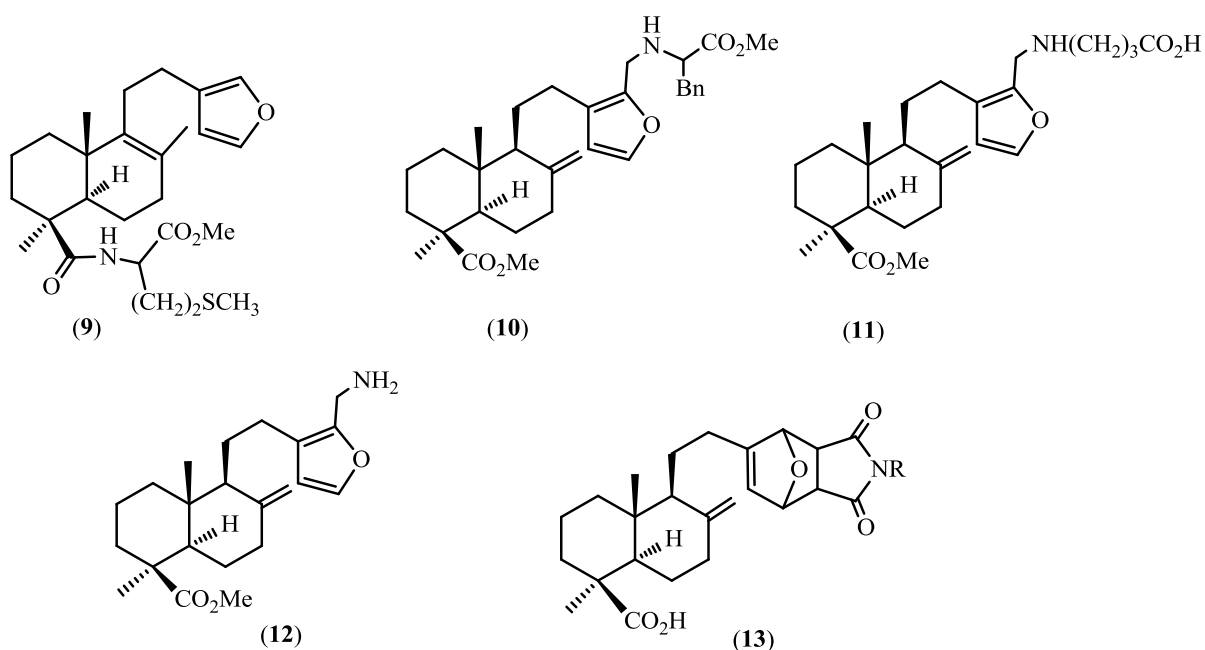
стратегий. Первая из них, самая простая и малочисленная, заключалась в изменении природы функциональных групп, обуславливающих активность. Вторая – синтез гибридных молекул, сочетающих в структуре исходное соединение и фармакоформную группу, способную усилить нативную активность или привести к возникновению новых свойств. Последняя, включала превращения, протекающие с более глубокими изменениями структуры исходных соединений, с получением веществ принципиально иного строения.

Так, в рамках первого направления получен ряд амидов фломизоиковой кислоты, проявляющие цитотоксичность на опухолевых клетках СЕМ-13 и U-937 в концентрациях меньших чем исходная кислота (**5**); наиболее высокой активностью (2-4 раза) обладал амид (**9**) с остатком метионина (рисунок 2) [22].

При введении аминотильных заместителей в фурановый цикл метилламбертианата (**2**) наблюдалось существенное изменение типа активности. Например, 16-аминометильное производное метилового эфира ламбертиановой кислоты (**10**) с фрагментом фенилаланина в отличие от (**2**) обладает антипсихотической и седативной активностью [23]. Соединение (**11**) с остатком γ -аминомасляной кислоты проявляет ноотропные свойства посредством не ингибирования ГАМК-ергической системы, характерного для (**2**), а ее активации [24]. Метил 16-аминометилламбертианат (**12**) обладая более высокой анальгетической активностью в тесте “уксусные корчи” чем (**2**) при этом в отличие от последней не влияет на термическую чувствительность животных в тесте “горячая пластина” [20].

Для продуктов циклоприсоединения ламбертиановой кислоты с малеинимидами – 7-оксанорборненов (**13**) с терпеновым заместителем – обнаружена антидепрессивная активность [25].

Рисунок 2



Как видно, исходные соединения – ламбертиановая, фломизоиковая кислоты, их метиловые эфиры и изопимаровая кислота, а также продукты их модификаций проявляют широкий спектр биологической активности. В связи с этим разработка методов направленных трансформаций указанных соединений представляет важную задачу.

В данной работе, в продолжении исследований по получению соединений с выраженным фармакологическим действием на основе ламбертиановой и фломизоиковой кислот и расширения перспективных направлений модификации изопимаровой кислоты, поставлены и решены следующие задачи:

1. Разработка оригинальной методики выделения потенциально ценных для медицины ламбертиановой и изопимаровой кислот, а также способа получения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты из живицы кедра сибирского *Pinus sibirica* R. Mayr.

2. Синтез производных ламбертиановой и фломизоиковой кислот по карбоксильной функции.

3. Проведение химических трансформаций фломизоиковой, ламбертиановой кислот, их метиловых эфиров и метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты по терпеновому скелету.

4. Разработка селективных методов модификации метиловых эфиров ламбертиановой и фломизоиковой кислот по фурановому циклу с получением их производных с различными функциональными группами, в том числе и гетероциклической структуры.

5. Синтез макроциклических соединений нового структурного типа с проведением превращений ламбертиановой кислоты более чем по одной функциональной группе (фурановый цикл, двойная связь и карбоксильная группа).

6. Разработка методов и подходов к синтезу различных гетероциклических соединений с терпеновым заместителем на основе реакций внутримолекулярной циклизации производных ламбертиановой и фломизоиковой кислот по фурановому циклу с алкенильным или алкинильным заместителем.

7. Проведение селективной функционализации метиловых эфиров ламбертиановой и фломизоиковой кислот по фурановому циклу с получением фуранолабданоидов с алкенильным, алкильным, енаминоэфирным, β -кетоефирным и β -гидроксиэфирным заместителями с помощью Au-, Pd-содержащих катализаторов, а также Zn-органических соединений.

В реализации поставленных задач использованы как классические методы модификации органических соединений, так и современные Au-, Pd- и Cu-катализируемые превращения полифункциональных соединений.

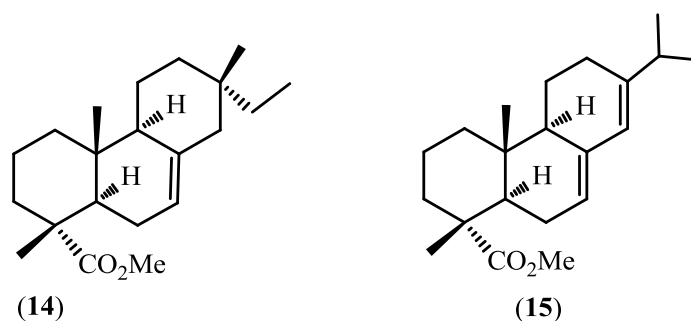
ГЛАВА 2. ВЫДЕЛЕНИЕ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ, ИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ И ПОЛУЧЕНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА 15,16-ДИГИДРОИЗОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ ИЗ ЖИВИЦЫ *PINUS SIBIRICA* R. MAYR

Источником получения дитерпеноидов (1) и (3) служила живица кедра сибирского *Pinus sibirica* R. Mayr. Ламбертиановую кислоту (1) выделяли согласно ранее описанному методу, заключающемуся в раскristаллизации солей смоляных кислот, образующихся при обработке живицы диэтиламиноом [25].

Для выделения изопимаровой кислоты (3) из живицы *Pinus sibirica* R. Mayr. в качестве солеобразующего агента предложен 2-амино-2-метил-1-пропанол. Образовавшийся осадок представлял собой, согласно данным ХМС, преимущественно смесь солей двух кислот – абиетиновой (41%) и изопимаровой (42%). Кристаллизацией солей из этанола и полученных свободных кислот из петролейного эфира соединение (3) выделили в индивидуальном виде с выходом до 6.3% от веса живицы. В предложенных в литературе методах получения (3) из живиц *Pinus sibirica* R. Mayr и *Pine oleoresin*, с использованием в качестве амина труднодоступного пиперидина, выход составлял 4.2% и 1.3% соответственно [26, 27].

Дополнительно разработан комплексный метод получения из живицы *Pinus sibirica* R. Mayr. ламбертиановой кислоты (1) и метиловых эфиров 15,16-дигидроизопимаровой (14) и абиетиновой (15) кислот (рисунок 3). Предложенный метод включал разделение дитерпеновых кислот солеобразованием с диэтиламиноом, метилирование суммы изопимаровой (3) и абиетиновой кислот, гидрирование смеси их метиловых эфиров и последующую кристаллизацию. По этому методу метил 15,16-дигидроизопимарат (14) получали с выходом 4.3% от массы живицы. Выход ламбертиановой кислоты (1) и метилового эфира абиетиновой кислоты (15) составил 3.0% и 3.3% соответственно.

Рисунок 3



Доступным сырьем для получения ламбертиановой кислоты (1) является хвоя *Pinus sibirica* R. Mayr. Исследования качественного и количественного химического состава хвои показали, что (1) является одним из основных соединений кислой фракции ее петролейного экстракта [28, 29]. Ранее предложенный нами метод выделения ламбертиановой кислоты (1), экстракцией хлористым метиленом (DCM) хвои *P. Sibirica*, собранной в декабре, позволял получать ее с

выходом до 0.9% от веса воздушно-сухого сырья [20]. При этом известно, что биосинтез компонентов растительных клеток и их превращения определяется интенсивностью протекания метаболических процессов, которые в свою очередь зависят от внешних факторов. В связи с этим, нами для установления оптимального времени сбора хвои *P. sibirica*, как источника получения ламбертиановой кислоты (**1**) проведен анализ сезонной динамики содержания (**1**) в хлористометиленовом экстракте.

Согласно данным хромато-масс-спектрометрии, DCM экстракт хвои *P. Sibirica*, после частичного отделения нейтральной части, представлял собой сложнокомпонентную смесь, содержащую не менее 50 индивидуальных соединений. В состав смоляных кислот входили дитерпеноиды лабданового ряда (ламбертиановая (**1**), пинусоловая и изокупрессовая кислоты) и трициклические дитерпеновые кислоты абиетанового (левопимаровая, абиетиновая, дигидроабиетиновая, 15-оксидигидроабиетиновая, 15-метоксидигидроабиетиновая, 7-оксодегидроабиетиновая, 7,13,15-абиетатриеновая кислоты) и пимаранового (изопимаровая (**3**), сандаракопимаровая кислоты) рядов (таблица 1). Наиболее высокое суммарное содержание смоляных кислот наблюдалось зимой ($22.82 \pm 8.80\%$). Во всех проанализированных образцах преобладающими по суммарному содержанию являлись лабд-13-еновые производные ((**1**), пинусоловая и изокупрессовая кислоты). Минимальное содержание ламбертиановой кислоты (**1**) наблюдалось в период роста *P. sibirica* (весна-лето), которое значительно увеличивалось осенью и достигала своего максимума зимой.

Таблица 1. Сезонная динамика накопления основных смоляных кислот в хвое *Pinus sibirica* R. Мауг* (по данным хромато-масс-спектрометрического анализа на газовом хроматографе Hewlett-Packard 5890/II MSD с квадрупольным масс-спектрометром (HP MSD 5971) в качестве детектора).

| Смоляные кислоты | Осень | Зима | Весна | Лето |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1.09.09-30.11.09 | 1.12.09-30.02.09 | 1.03.09-30.05.09 | 1.06.09-30.08.09 |
| Ламбертиановая (1) | 3.74±4.34 | 8.35±7.35 | 0.35±0.15 | 0.42±0.12 |
| Пинусоловая | 8.25±3.76 | 8.51±1.28 | 7.58±3.64 | 10.00±5.29 |
| Изокупрессовая | 0.68±1.18 | 2.49±4.31 | 4.25±1.50 | 0.00±0.00 |
| Левопимаровая | 0.18±0.32 | 0.22±0.38 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| Абиетиновая | 0.13±0.23 | 0.36±0.03 | 0.27±0.23 | 0.1±0.17 |
| Дигидроабиетиновая | 1.30±0.91 | 0.81±0.10 | 1.39±0.20 | 2.41±1.11 |
| 15-Оксидегидроабиетиновая | 0.74±0.41 | 71±0.71 | 0.72±1.03 | 0.09±0.15 |
| 15-Метоксидегидроабиетиновая | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 1.94±1.12 |
| 7-Оксодегидроабиетиновая | 0.37±0.33 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.23±0.40 |
| 7,13,15-Абиетатриеновая | 0.00±0.00 | 0.98±0.93 | 0.94±0.24 | 1.18±1.32 |
| Сандаракопимаровая | 0.39±0.44 | 0.18±0.31 | 0.27±0.46 | 0.69±0.62 |
| Изопимаровая (3) | 0.17±0.29 | 0.46±0.09 | 0.56±0.49 | 1.62±1.95 |
| Суммарное содержание | 15.95±1.97 | 22.82±8.80 | 16.32±3.40 | 18.78±5.68 |

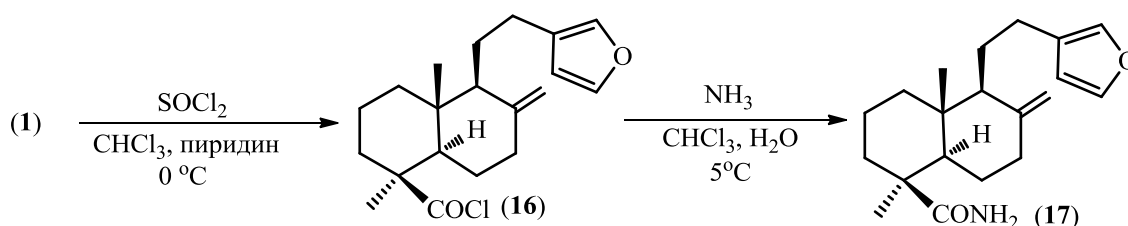
± среднеквадратическое отклонение % содержания компонентов от веса экстракта хвои

* DCM экстракт.

ГЛАВА 3. СИНТЕЗ АМИДОВ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ И ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТ

Фармакологические свойства растительных метаболитов обусловлены наличием функциональных групп. Изменение природы последних, путем направленной химической трансформации, позволяет улучшить или изменить тип биологической активности, а также придать дополнительные свойства. Так, ранее отмечено, что ламбертиановая кислота (**1**) и ее метиловый эфир (**2**), несмотря на незначительное отличие структур, обладают различным действием на центральную нервную систему. При изучении анальгетической активности метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) показано, что он в отличие от самой кислоты (**1**), оказывает выраженное угнетающее действия на висцеральную и на термическую боль в тестах “уксусные корчи” и “горячая пластина” соответственно. Для возможности дальнейшего исследования структура-активность получен амид ламбертиановой кислоты (**17**) (схема 2). Последний получали, с выходом 91%, взаимодействием (**1**) с хлористым тионилом с последующей обработкой образующегося хлорангидрида (**16**) водным аммиаком.

Схема 2

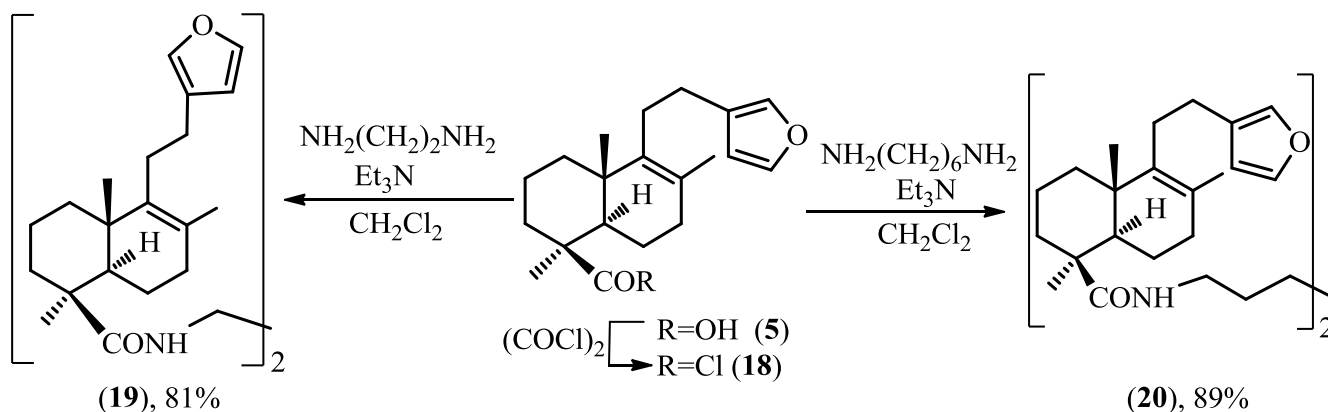


В рамках поиска противоопухолевых агентов в ряду производных исследуемых фуранолабданоидов по карбоксильной группе получены $\text{N,N}'$ -(этан-1,2-диил)- (**19**) и $\text{N,N}'$ -(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамиды) (**20**) (схема 3). Потенциальная возможность проявления ими данной активности оценивалась из многочисленного числа примеров получения амидов лупановых дитерпеноидов простой структуры, которые обладали значительно более высокой цитотоксической активностью чем исходные соединения [30]. Дополнительно учитывалось, что димеры олеоноловой кислоты, в том числе и с 1,6-гексаметилендиамидным линкером, проявляют ингибирующую активность в отношении ряда линий раковых клеток человека превосходящую как саму кислоту, так и известный противоопухолевый препарат – 5-фторурацил [31]. Получение указанных соединений на основе фломизоикой кислоты (**5**), а не его изомера (**1**), обусловлено относительно более ее высокой цитотоксичностью в отношении клеточных культур МТ-4, СЕМ и U-937 и полученных ранее результатов исследования данной активности у амидов кислоты (**5**) [22].

Бис(лабдатриенкарбоксамиды) (**19**) и (**20**) синтезировали конденсацией хлорангидрида фломизоиковой кислоты (**18**) с этилендиамином и гексаметилен-1,6-диамином соответственно.

Хлорангидрид (**18**) получали реакцией кислоты (**5**) с хлористым оксалилом в хлористом метиле.

Схема 3



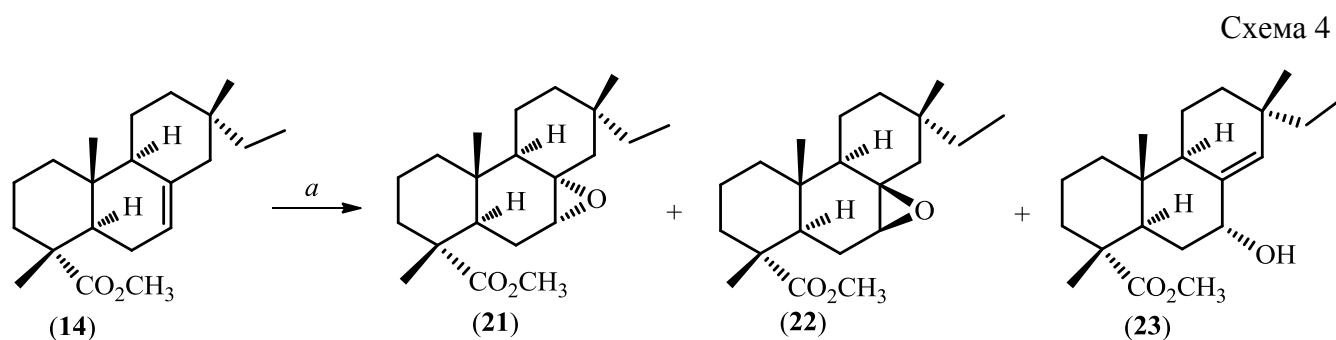
ГЛАВА 4. ПРЕВРАЩЕНИЯ ПИМАРАНОВ И ЛАБДАНОИДОВ ПО ТЕРПЕНОВОМУ ОСТОВУ

4.1. ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ МЕТИЛДИГИДРОИЗОПИМАРАТА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Изопимаровая (**3**) и 15,16-дигидроизопимаровая кислоты наряду с другими трициклическими дитерпеноидами, изучаются в качестве перспективных агентов – активаторов калиевых каналов (ВК-каналов), механизм действия которых связан со стимуляцией адаптивных процессов в клетке [18, 19]. При изучении взаимосвязи структура-активность в ряду дитерпеноидов пимаранового ряда показано, что незначительные структурные изменения оказывают значительное влияние на активацию ВК-каналов (гиперполяризацию мембраны) и мембранный потенциал эмбриональных почечных клеток человека. В частности сильно выраженное влияние на активность производных изопимаровой кислоты, в качестве активаторов ВК-каналов, оказывает наличие и расположение в структуре гидроксильных групп [32, 33]. Кроме того, интерес к синтезу гидроксипроизводных изопимаровой кислоты обусловлен наличием у природных гидроксильированных дитерпеноидов данного ряда, выделенных из морских грибов, значительной цитотоксичности по отношению к опухолевым клеткам человека [34].

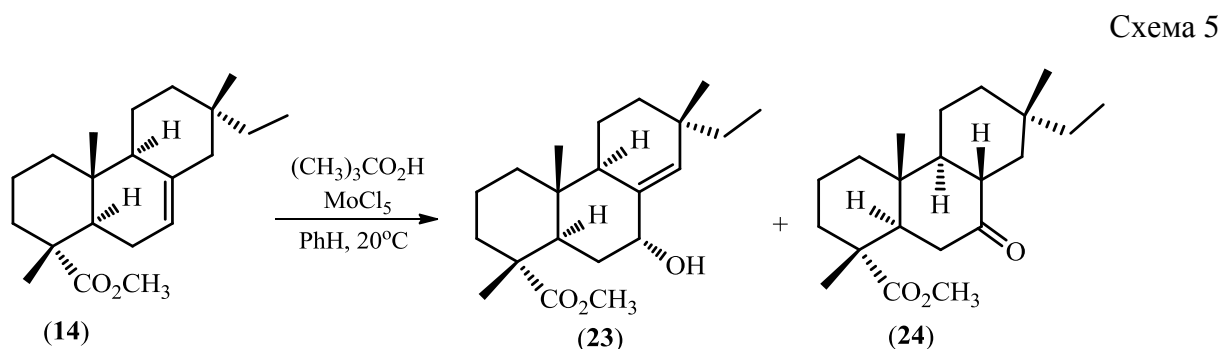
Нами исследована возможность синтеза гидроксизамещенных производных 15,16-дигидроизопимаровой кислоты [35]. Известно, что окисление изопимаровой кислоты под действием различных реагентов сопровождается изомеризацией $\Delta^{7,8}$ -двойной связи в положения 8(9) и 8(14), причем первое направление существенно преобладает [20].

Эпоксирирование метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты (**14**) 3-хлорнадбензойной кислотой (2.0 экв.) в эфире протекало с образованием 7 α ,8 α -, 7 β ,8 β -эпокси-15,16-дигидроизопимаратов (**21**), (**22**) и 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимарата (**23**) (по данным ЯМР ^1H) (схема 4). Колоночной хроматографией на силикагеле выделили смесь эпоксидов (**21**), (**22**) (выход 49%, соотношение 1.5:1) и 7 α -гидроксипроизводное (**23**) (выход 26%). Повторным хроматографированием 1-ой фракции получили индивидуальный эпоксид (**22**) (выход 19%) и спирт (**23**) (выход 28%).

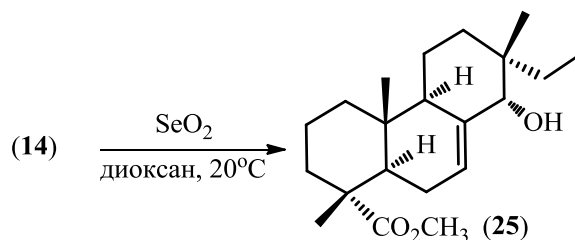


Реагенты и условия: а. 3-Cl-C₆H₄CO₃H, Et₂O, 20°C.

Окисление метилдигидроизопимарата (**14**) *трет*-бутилгидропероксидом в присутствии MoCl₅ протекало с образованием соединения (**23**) (выход 14%) и 7-оксотетрагидроизопимарата (**24**) (выход 15%) (схема 5). Как видно, стереохимический результат окисления 3-хлорнадбензойной кислотой или гидроперекисью обусловлен предпочтительностью атаки реагентом соединения (**14**) с менее затрудненной α -стороны.



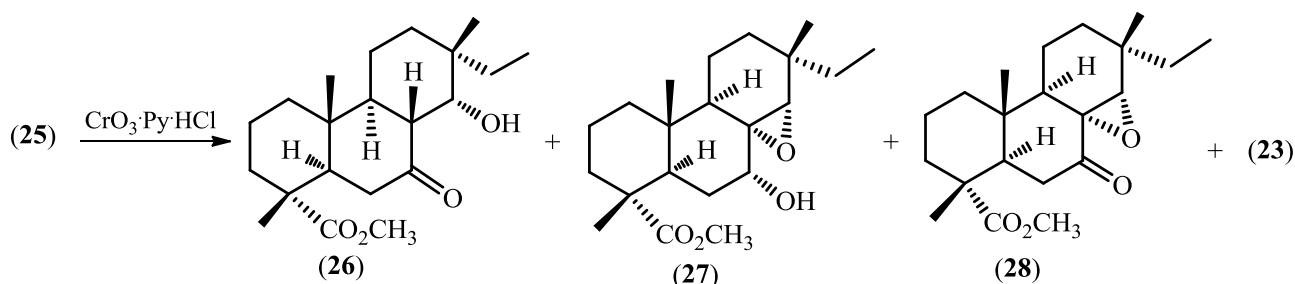
В работе [36] описано окисление метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты (**14**) диоксидом селена в водном этаноле. В результате получили смесь соединений, из которой выделили метил 7-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимарат (выход 11%) и 14-гидрокси-15,16-дигидроизопимарат (выход 8%). Метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарат (**25**) (выход 76%) получен нами в качестве основного продукта при окислении соединения (**14**) диоксидом селена в диоксане в атмосфере аргона (схема 6).



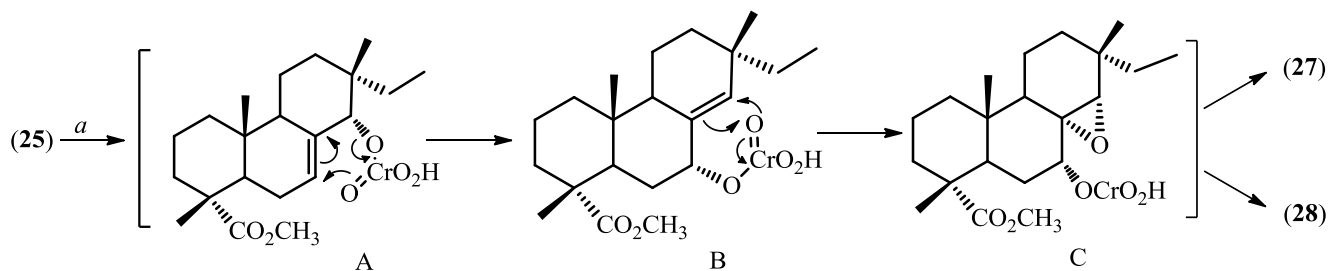
Попытки окисления метил 14-гидроксидигидроизопимарата (**25**) комплексом серный ангидрид-пиридин, N-бромацетамидом (в *трет*-бутиловом спирте или *трет*-бутиловом спирте в присутствии пиридина), N-бромсукцинимидом в водном диоксане или активной двуокисью марганца не привели к успеху.

Окисление соединения (**25**) хлорхроматом пиридиния протекало с образованием смеси соединений, соотношение которых зависит от количества используемого окислителя (схема 7). Так, при окислении (**25**) 1 экв. реагента из реакционной смеси выделили 7-оксо-14 α -гидрокситетрагидроизопимарат (**26**) (выход 23%), 7 α -гидрокси-8,14-эпоксидигидросандаракопимарат (**27**) (выход 21%) и исходное соединение (**25**) (28%). Для достижения полной конверсии необходимо использовать 1.5 экв. окислителя; при этом из реакционной смеси выделили соединения (**26**) (21%), (**27**) (28%), (**23**) (5%) и 7-оксо-8,14-эпоксид (**28**) (17%). Увеличение избытка реагента до 3 экв. приводит к образованию в основном 7-оксопроизводных (**26**) (39%) и (**28**) (30%) и 7-гидроксидигидросандаракопимарата (**23**) (6%). При использовании 5 экв. окислителя получали 7-кетопроизводные (**26**) (27%) и (**28**) (40%). Как видно, окислительные превращения метил 14 α -гидроксидигидроизопимарата (**25**) не отличаются селективностью.

Схема 7

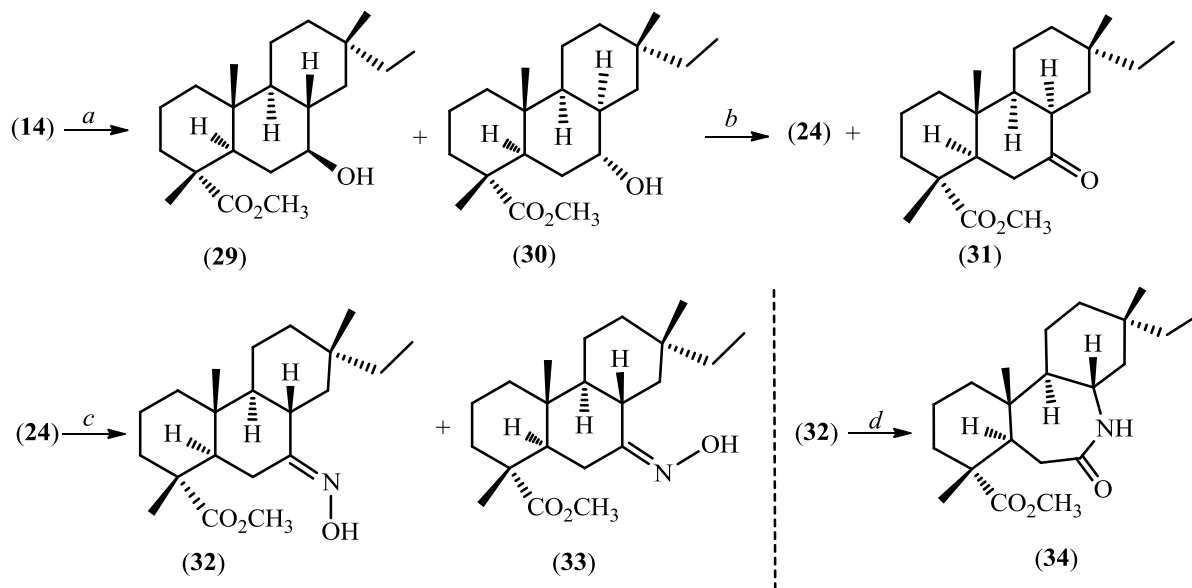


Образование эпоксисоединений (**27**), (**28**) можно представить как результат изомеризации эфира хромовой кислоты A в эфир B, с последующим образованием 8 α ,14 α -эпокси-7-оксихрома (IV) C, гидролиз которого дает эпоксиспирт (**27**), а окисление – 7-кетопроизводное (**28**) (схема 8). Нужно отметить, что подобное превращение с образованием ряда эпоксипроизводных наблюдалось авторами работы [37] при окислении реагентом Коллинза 14-гидроксипимарата.



Реагенты и условия: а. CrO₃·Py·HCl.

В работах [38, 39] O-замещенные производные оксима 7-оксодигидроабиетиновой кислоты, а также соединения, содержащие азепиновый цикл В, рассматриваются в качестве перспективных активаторов ВК-каналов. Исходным соединением в синтезе пимарановых аналогов указанных трициклических соединений является метил 7-оксотетрагидроизопимарат (**24**). В связи с низким выходом последнего в реакции окисления метил 15,16-дигидроизопимарата (**14**) трет-бутилгидропероксидом нами использована последовательность реакций гидроборирования-окисления (**14**) (схема 9). Данное превращение протекало с образованием, описанных в литературе, 7β-гидроксиизопимарата (**29**) и 7α-гидрокси-8-эпиизопимарата (**30**) (выход 86%, соотношение 1:2.5 по спектру ЯМР ¹H) [40, 41]. Окислением смеси соединений (**29**), (**30**) реагентом Джонса получали смесь соответствующих 7-оксопроизводных (**24**) и (**31**). Колоночной хроматографией на силикагеле выделяли термодинамически более стабильный метил 7-оксодигидроизопимарат (**24**) (выход 68%) [38, 42]. Оксимирование кетона (**24**) гидрохлоридом гидросиламина в метаноле в присутствии ацетата натрия приводило к образованию смеси E- (**32**) и Z-оксимов (**33**) (выход 90%, соотношение 1:1 по данным ЯМР ¹H реакционной смеси). Метил (E)-гидроксилиминодигидроизопимарат (**32**) выделяли перекристаллизацией из гексана. При обработке оксима (**32**) хлористым тиоилом в безводном диоксане получали тетрадекагидродибензо[*b,d*]азепин (**34**) (выход 93%).



Реагенты и условия: а. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, NaBH_4 , ТГФ, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$, затем H_2O_2 , NaOH , $20 \rightarrow 60^\circ\text{C}$; б. CrO_3 , водн. H_2SO_4 , 0°C ; в. $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$, NaOAc , MeOH , 20°C ; д. SOCl_2 , диоксан, $0 \rightarrow 20^\circ\text{C}$.

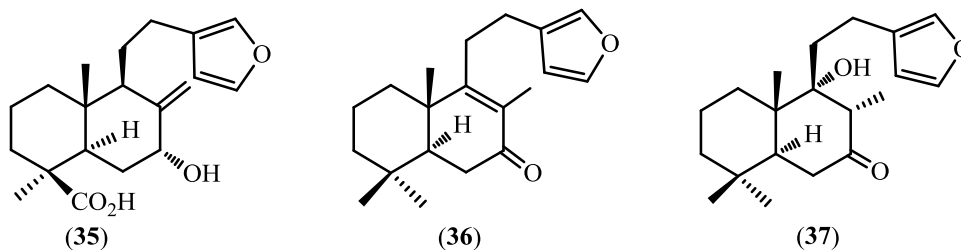
Таким образом, разработанный способ получения метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты из живицы *P. sibirica* можно отнести к разряду препаративных, позволяющий осуществить превращения данного соединения. Так, получены некоторые эпокси- и гидроксипроизводные метил 15,16-дигидроизопимаратов. Найдены условия образования метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата и метил 7-оксотетрагидроизопимарата. Показано, что (*E*)-оксим метил 7-оксотетрагидроизопимарата при обработке хлористым тионилем претерпевает перегруппировку Бекмана с образованием тетрадекагидродибензо[*b,d*]азепина.

4.2. СИНТЕЗ 7-КЕТОПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ И ПРОВЕДЕНИЕ ПЕРЕГРУППИРОВКИ БЕКМАНА ОКСИМОВ ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ЭФИРА

Функционализированные по циклу В фурановые лабданоиды выделены из экстрактов растений, обладающих противовирусной, антибактериальной, противоопухолевой, противовоспалительной, жаропонижающей и противоревматической активностями и др. [21]. Например, 7 α -гидроксиламбертиановая кислота (35) выделена из этанольного экстракта надземной части *Brachytemma calycinum*, рекомендованного для лечения и снятия симптомов остеоартрита (рисунок 4) [43]. Для 7-кетофуранолабданоида (36), хиспанона, (из *Ballota saxatilis*, *Galeopsis angustifolia*) выявлена антибактериальная и противогрибковая активности [44, 45]. Для хиспанолон (37), продуцируемого *Leonurus sp.*, на клеточных линиях RAW 264, Jurkat и THP-1 показана способность индуцировать апоптоз через уменьшение мембранного

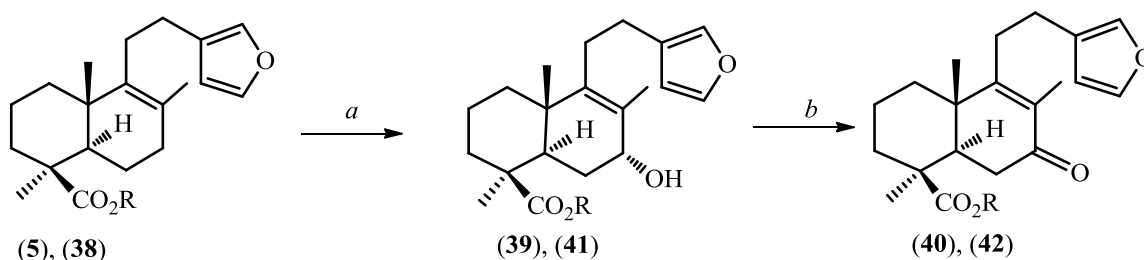
потенциала митохондрий, высвобождение апоптотических факторов и активации каспазы-9 и каспазы-3 [46]. В связи с этим представлял интерес проведение синтетических трансформаций исследуемых фуранолабданоидов по циклу В для получения аналогов известных растительных метаболитов лабданового типа.

Рисунок 4



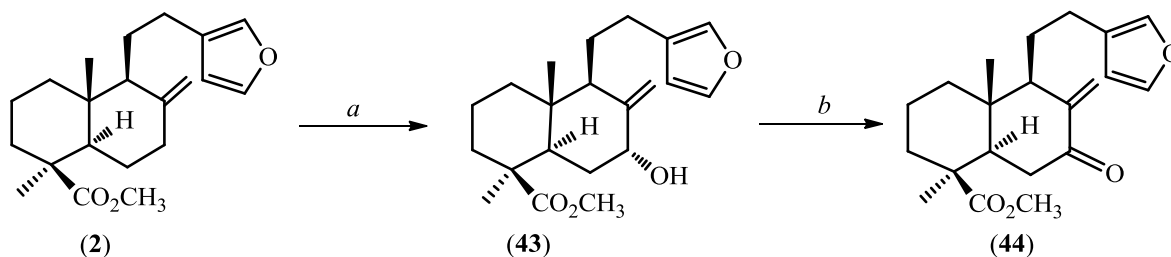
Синтез 18-карбоксыпроизводного хиспанона (**36**) из фломизоиковой кислоты (**5**) выполнен в две стадии, включающие получение 7 α -гидроксипроизводного (**39**) и последующее окисление его до 7-кетофуранолабданоида (**40**) (схема 10) [47]. Аллильное окисление проводили диоксидом селена (IV) в диоксане; реакция протекала селективно с образованием единственного изомера – 7 α -гидроксилабданоида (**39**) (выход 59%). Данный стереохимический результат определен атаккой реагентом соединения (**5**) с менее затрудненной α -стороны. Окисление (**39**) проводили активной двуокисью марганца в CH_2Cl_2 , непредельный кетон (**40**) получен с выходом 49%. Аналогичный ряд превращений, выполненный для метилового эфира (**38**), позволил получить 7 α -гидрокси- (**41**) и 7-кетолабданоиды (**42**) с выходами 74% и 69% соответственно.

Схема 10



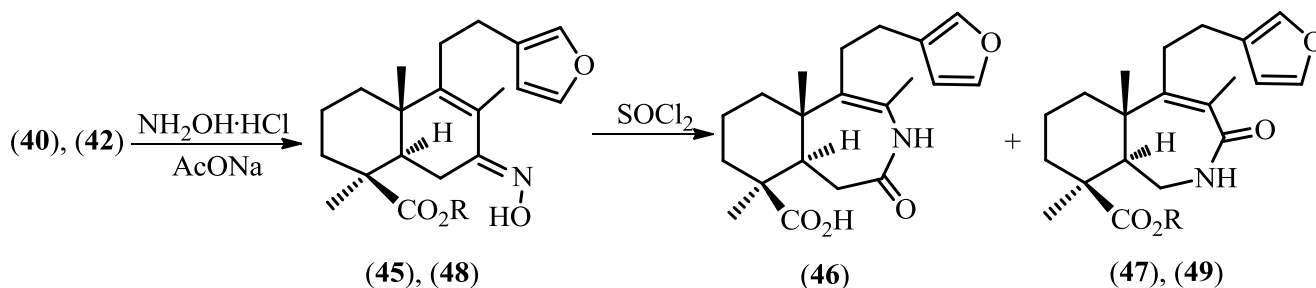
Реагенты и условия: а. SeO_2 , диоксан, Ar, rt; б. MnO_2 , CH_2Cl_2 .
 $\text{R}=\text{H}$ (**5**), (**39**), (**40**); $\text{R}=\text{CH}_3$ (**38**), (**41**), (**42**).

Ключевую стадию синтеза кетопроизводного метилового эфира ламбертиановой кислоты (**44**) – аллильное окисление метилламбертианата (**2**) – проводили действием SeO_2 в присутствии 90% *трет*-бутилгидропероксида в хлористом метиле (схема 11). Аналогично эфиру фломизоиковой кислоты (**38**), реакция протекала стереоселективно с образованием 7 α -гидроксипроизводного (**43**) (выход 68%). Последний, обработкой хлорхроматом пиридиния, превращали в кетон (**44**) с выходом 49%.

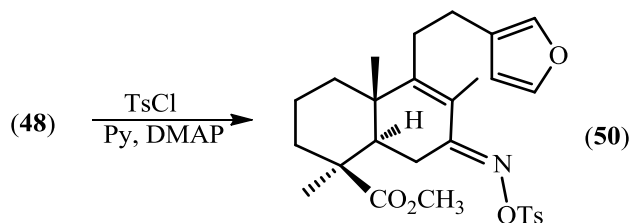


Реагенты и условия: а. SeO₂, *t*-BuO₂H, CH₂Cl₂; б. реагент Кори, CH₂Cl₂.

Нами исследована возможность превращения лабданоидных кетонов (40) и (42) в производные октагидро-1*H*-бензоазепина с помощью перегруппировки Бекмана кетооксимов (45) и (48) (схема 12). Последние получали, с высокими выходами, взаимодействием кетонов (40) и (42) с гидрохлоридом гидроксиламина в метаноле в присутствии ацетата натрия; реакции протекали с образованием *E*-оксимов (45) и (48). При обработке оксима (45) тионил хлористым в сухом диоксане образуется смесь октагидро-1*H*-бензо[*d*]азепина (46) и октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепина (47) с выходом 30% и 8% соответственно. Оксим (48) в описанных условиях дает только октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепин (49) (выход 20%). Попытка проведения перегруппировки Бекмана сульфоната оксима (50) в уксусной кислоте, насыщенной хлористым водородом, не приводит к успеху; в результате выделяли только исходное соединение (50); при проведении реакции в трифторуксусной кислоте выделяли соответствующий оксим (48).



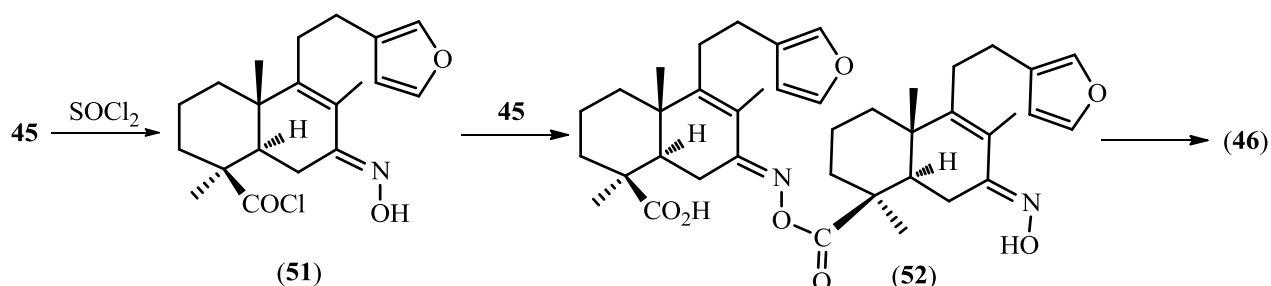
R=H (45), (47); CH₃ (48), (49)



Строение продукта перегруппировки Бекмана оксима метилового эфира 7-кетофломизоиквой кислоты (48) – октагидро-1*H*-бензо[*c*]азепина (49) – указывает на протекание в условиях реакции изомеризации исходного оксима или его эфира в (*Z*)-изомер. В случае оксима 7-кетофломизоиквой кислоты (45) можно предположить образование, при обработке его хлористым тионил, как эфира сернистой так и хлорангидрида карбоновой

кислоты (51) (схема 13). Последний при взаимодействии с исходным соединением (45), предположительно, дает эфир оксима (52), который, в силу стерических факторов, не изомеризуется в соответствующий *син*-изомер, а претерпевает перегруппировку с образованием лактама (46).

Схема 13



Строение всех синтезированных соединений установлено на основе спектральных данных, структуры соединений (39) и (49) подтверждены данными РСА (приложение 1).

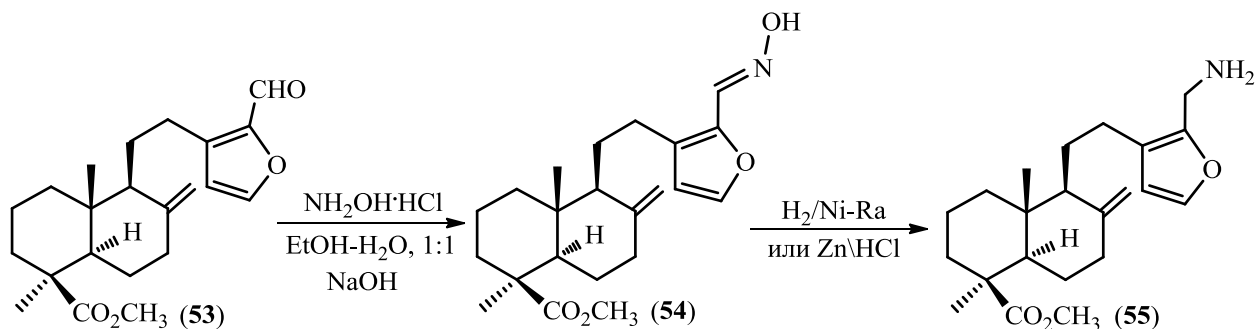
Таким образом на основе окислительных превращений ламбертиановой и фломизоиковой кислот и их производных разработаны способы получения 7-гидрокси- и 7-кетолабданоидов – аналогов природных 7 α -гидрокси- и 7-оксолабдатриенов. Осуществлены превращения по декалиновому фрагменту. Показано, что региоселективность перегруппировки Бекмана зависит от природы заместителя в декалиновом фрагменте соответствующего 7-кетоксима.

ГЛАВА 5. СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ ПО ФУРАНОВОМУ ЦИКЛУ

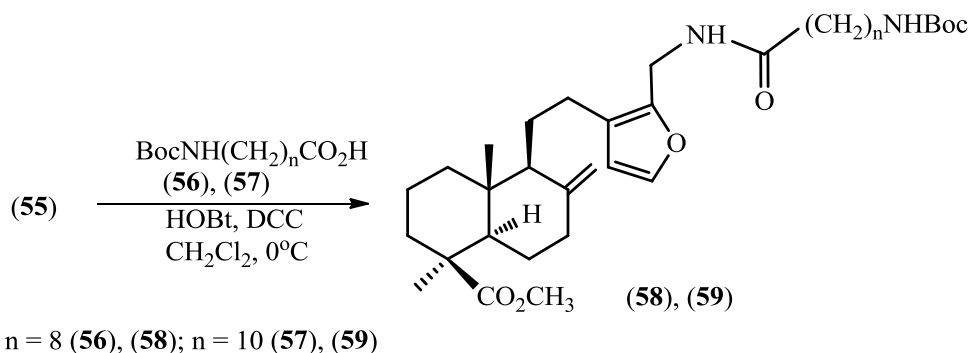
5.1. 16-КАРБОКСАМИДОМЕТИЛЗАМЕЩЕННЫЕ 15,16-ЭПОКСИЛАБДАТРИЕНЫ

Ранее, в качестве одного из наиболее перспективных подходов по получению на основе ламбертиановой кислоты соединений с выраженной фармакологической активностью отмечена функционализация по фурановому циклу. Развитие указанного направления в настоящей главе представлено синтезом производных метил 16-ацетиламинометилламбертианата, в том числе и с аминокислотным заместителем [48]. Основанием проведения озвученного типа модификации также послужили литературные данные, свидетельствующие об активном поиске иммуномодулирующих и противоопухолевых агентов среди производных дитерпеноидов с фрагментом различных аминокислот [49].

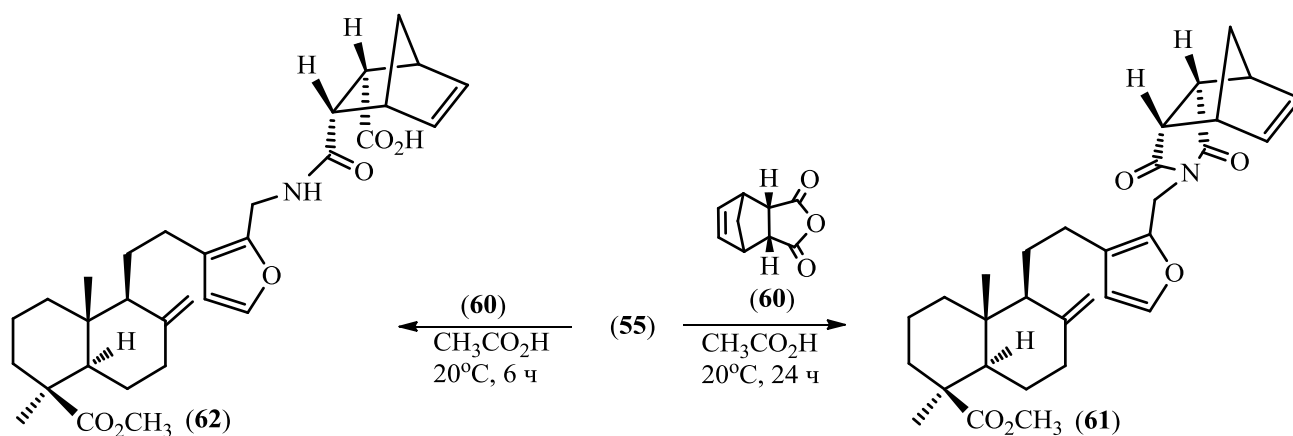
Ключевым соединением в синтезе целевых молекул являлся метил 16-аминометилламбертианат (55), полученный из альдегида (53) в две стадии: оксимирование (53) и последующее восстановление (*E*)-оксима (54) до амина (55) (схема 14). Последнее превращение осуществлено гидрированием на никеле Ренея (выход 97%) или восстановлением оксима (54) активированным цинком в присутствии соляной кислоты (выход 56%).



Конденсацией амина (55) с N-Вос-защищенными ω-аминокислотами (56) и (57), в присутствии дициклогексилкарбодиимида и 1-гидроксibenзотриазола, выполнен синтез амидов (58) и (59) (выход 57% и 77% соответственно) (схема 15).



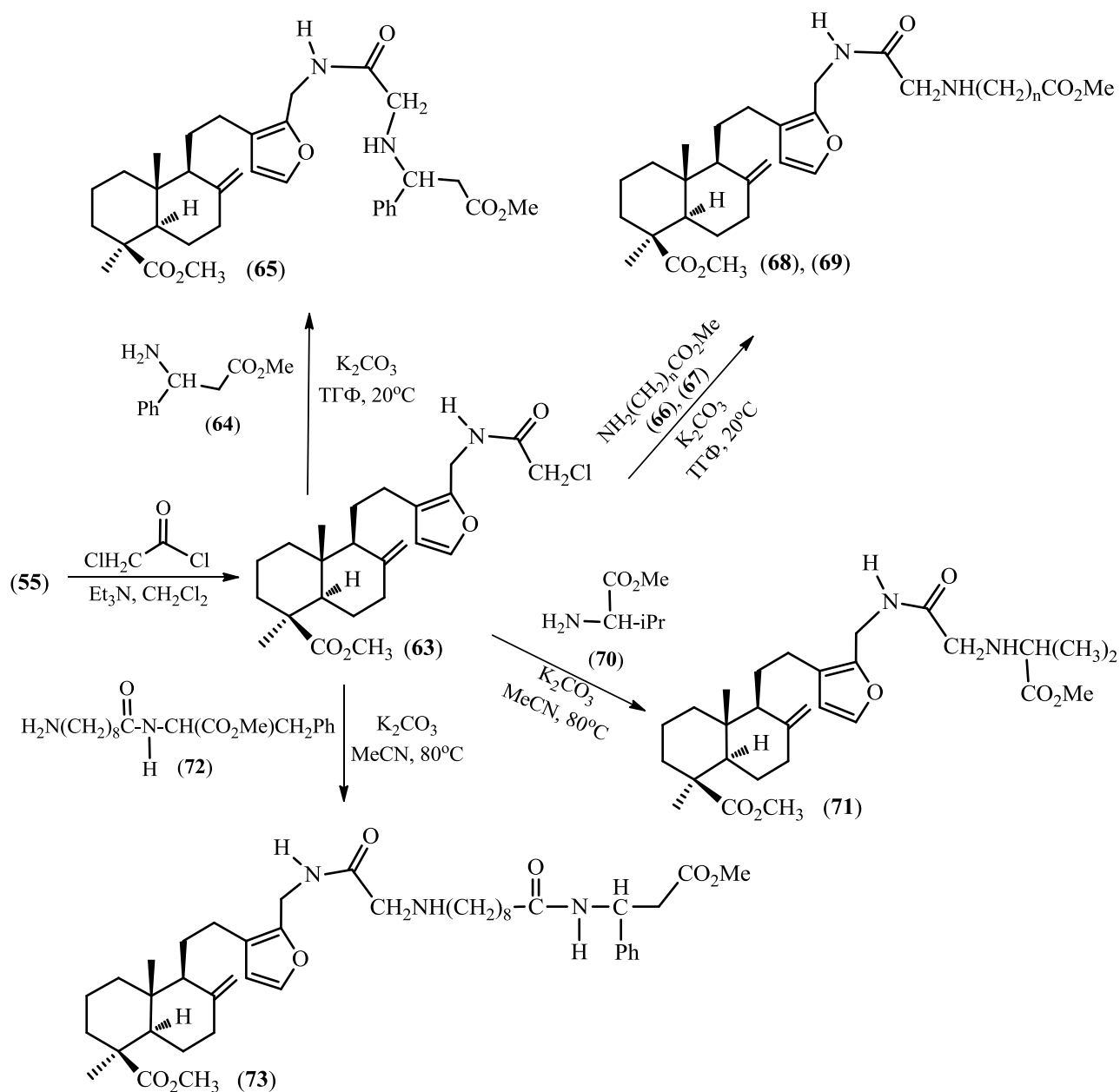
Взаимодействие метил 16-аминометилламбертианата (55) с ангидридом *эндо*-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты (60), в зависимости от условия реакции, приводит к имиду *эндо*-норборнил-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (61) (20 ч, выход 97%) или 3-карбамоилбицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-карбоновой кислоте (62) (6 ч, выход 76%) (схема 16).



Для получения N'-замещенных аминокетамидов лабданоидов использовали реакции производных различных аминокислот с N-хлорацетиламинометилламбертианатом (63) (схема 17). Последний получали взаимодействием амина (55) с хлорангидридом хлоруксусной кислоты

в хлористом метиле в присутствии триэтиламина (выход 81%). Конденсацию соединения (63) с гидрохлоридами метиловых эфиров 3-амино-3-фенилпропионовой (64), аминонанановой (66) и аминоундекановой (67) кислот проводили в присутствии K_2CO_3 в ТГФ при комнатной температуре; выход N'-замещенных амидов (65), (68) и (69) составил 61-67%. Реакцию соединения (63) с гидрохлоридом метилового эфира D,L-валина (70) проводили при кипячении реагентов в ацетонитриле в присутствии K_2CO_3 , соединение (71) получено с выходом 44%. В этих условиях (63) конденсировали с гидрохлоридом метилового эфира N-(9-аминонаноил)-3-амино-3-фенилпропионовой кислоты (72), продукт (73) выделили с выходом 39%.

Схема 17



$n = 8$ (66), (68); $n = 10$ (67), (69)

Таким образом, предложены способы получения метил 16-аминометилламбертианата и получены новые азотсодержащие производные лабданоидов: конденсацией с N-Вос-защищенными ω-аминокислотами, реакцией с ангидридом *эндо*-5-норборнен-2,3-дикарбоновой кислоты, а также конденсацией производных аминокислот с N-хлорацетиламинометилламбертианатом.

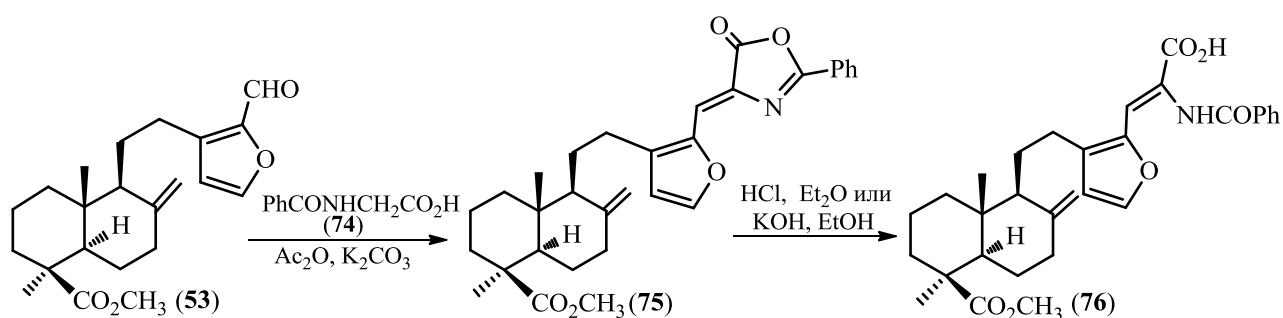
5.2. ПОЛУЧЕНИЕ АЗЛАКТОНА МЕТИЛ 16-ФОРМИЛЛАМБЕРТИАНАТА И ЕГО ПРЕВРАЩЕНИЯ

Взаимодействие альдегидов с ацилглицинами (реакция Эрленмейера) приводит к образованию 5-(4Н)-оксазолонов (азлактонов) [50, 51]. Синтетический аспект данной реакции состоит в возможности получения на основе 5-(4Н)-оксазолонов различных производных аминокислот в мягких условиях [52]. Характер альдегида оказывает существенное влияние на протекание указанной именной реакции [53, 54]. Ароматические и гетероароматические альдегиды легко вступают в реакцию с гиппуровой кислотой, образуя оксазолонны с хорошими выходами. Альдегиды жирного ряда с трудом реагируют с N-бензоилглицином. Альдегиды терпенового ряда в этой реакции не изучались.

Нами установлено, что взаимодействие лабданоидного альдегида (**53**) с гиппуровой кислотой (**74**) в стандартных условиях (кипячение в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия, 1 ч) [55] приводит к образованию соответствующего 5(4Н)-оксазолонна (**75**) с выходом 44% (конверсия 56%) (схема 18) [56]. Попытка увеличения выхода целевого продукта проведением реакции в течение более длительного периода времени (1 ч 30 мин) не привела к успеху, наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси, выход (**75**) составил 25%. Выход азлактона (**75**) удалось увеличить до 76% при замене ацетата натрия на карбонат калия. Соединение (**75**) образуется в виде индивидуального изомера с (*Z*)-конфигурацией двойной связи.

Терпеноидный 5(4Н)-оксазолон (**75**) гладко гидролизуется при обработке эфирным раствором хлористого водорода или 10%-ным раствором спиртовой щелочи; образуется индивидуальная α-аминокислота (**76**) с *Z*-конфигурацией двойной связи.

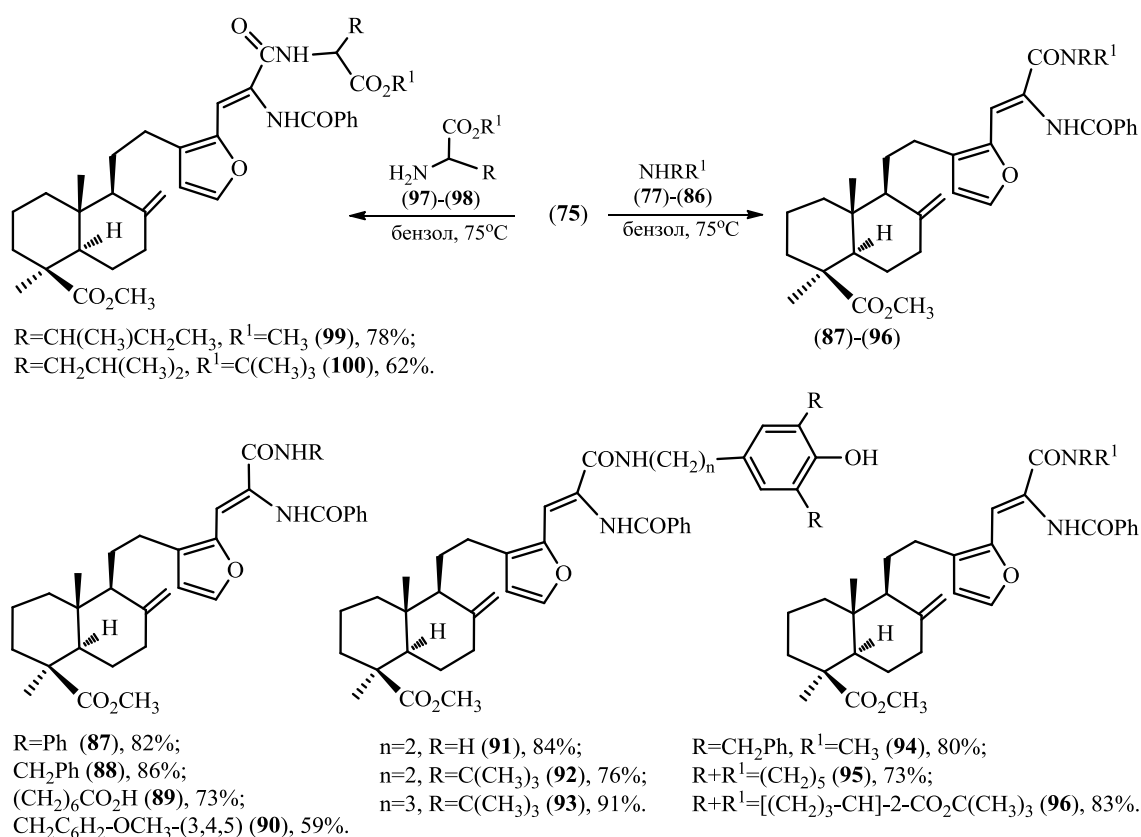
Схема 18



Реакции азлактона (**75**) с первичными аминами [анилином (**77**), бензиламином (**78**), фенил(арил)этил(пропил)-аминами (**79**)-(**82**)], а также с 7-аминогептановой кислотой (**83**) проводили при нагревании в бензоле в течение 2-4 ч, выходы 4-замещенных карбамоил-винил-бензамидов (**87**)-(**93**) составили 59-91% (схема 19). Наиболее низкий выход получен в реакции (**75**) с 3,5,6-триметоксибензамином (**80**); увеличение длины алкильного заместителя в арилалкильном фрагменте [в реакциях с соединениями (**79**), (**81**)-(**82**)] приводило к увеличению выхода. Взаимодействия 5(4H)-оксазолон (**75**) с вторичными аминами [N-метилбензиламином (**84**), пиперидином (**85**)] и *трет*-бутиловым эфиром L-пролина (**86**) протекало при более длительном нагревании (5-6 ч) и приводило к соответствующим терпеноидным карбамоил-винилбензидамам (**94**)-(**96**) (выход 73-83%). При записи спектров ЯМР соединений (**94**) и (**96**) в CDCl₃ наблюдается конформационная изомерия, обусловленная затруднением вращения вокруг амидной связи (амидная мезомерия), которая исчезает при записи спектров в DMSO-d₆ [57].

Азлактон (**75**) легко реагирует с эфирами α-аминокислот [лейцином (**97**) и изолейцином (**98**)]; соответствующие эфиры терпеноидных 2-бензоиламино-акрилоиламинокислот (**99**) и (**100**) получены с выходами 62-78%.

Схема 19



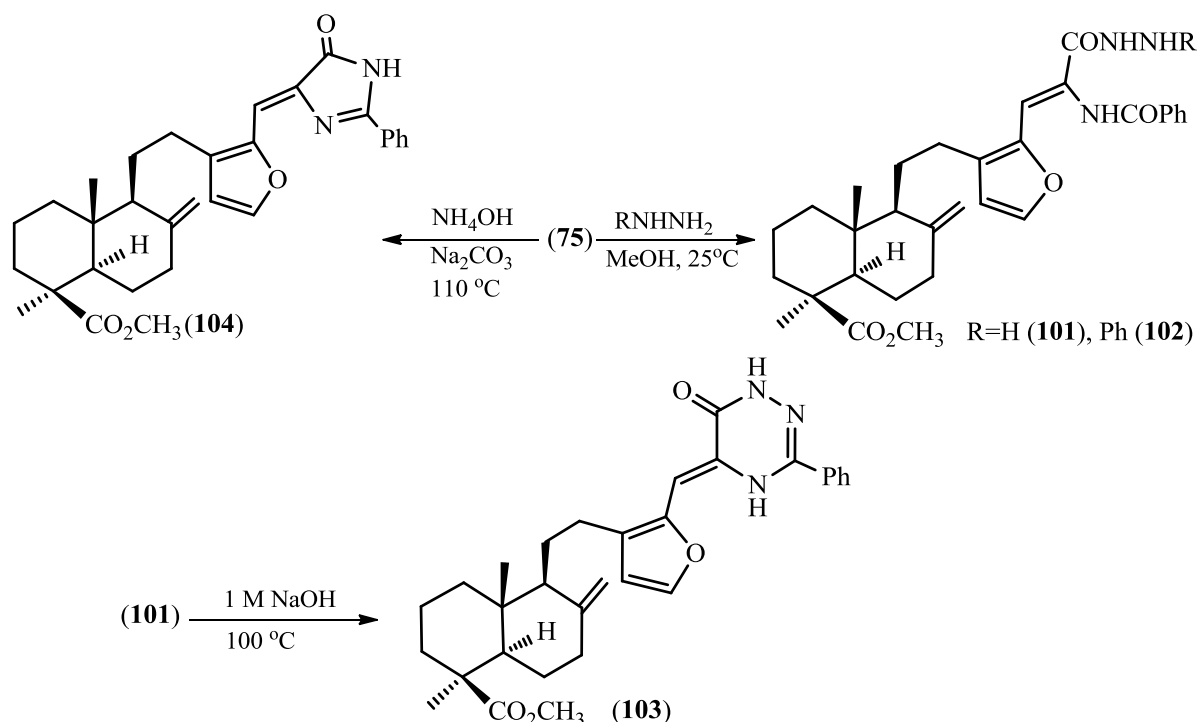
R=H: R¹=Ph (**77**), CH₂Ph (**78**), (CH₂)₂C₆H₄OH-(4) (**79**), CH₂C₆H₂-OCH₃-(3,4,5) (**80**), (CH₂)₂C₆H₂-[C(CH₃)₃]₂-(3,5)-OH-(4) (**81**), (CH₂)₃C₆H₂-[C(CH₃)₃]₂-(3,5)-OH-(4) (**82**), (CH₂)₆CO₂H (**83**); R=CH₂Ph, R¹=CH₃ (**84**); R+R¹=(CH₂)₅ (**85**), R+R¹=[(CH₂)₃-CH]-2-CO₂C(CH₃)₃ (**86**); R=CH(CH₃)CH₂CH₃, R¹=CH₃ (**97**); R=CH₂CH(CH₃)₂, R¹=C(CH₃)₃ (**98**).

Взаимодействие азлактона (**75**) с гидразин гидратом и фенилгидразином приводит к соответствующему гидразиду α,β -ненасыщенной акриловой кислоты (**101**) и (**102**) (выход 77-90%) (схема 20). Установлено, что при нагревании в 1М растворе NaOH гидразид (**101**) превращается в 3,5-дизамещенный 1,2,4-триазин-6-он (**103**) (выход 80%).

4,5-Дигидроимидазол-5-он лабданового типа (**104**) (выход 56%) синтезировали нагреванием азлактона (**75**) с гидроокисью аммония в присутствии основания в запаянной ампуле.

Соединения (**103**) и (**104**) выделены в виде индивидуальных изомеров с Z-конфигурацией двойной связи.

Схема 20



Таким образом, предложен эффективный подход к синтезу азотсодержащих фуранолабданоидов с фрагментами карбамоилвинилбензамида, эфира 2-бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразида α,β -ненасыщенной акриловой кислоты, 1,2,4-триазин-6-она и 2-фенил-4,5-дигидроимидазол-5-она на основе реакций продукта конденсации метил 16-формилламбертианата с гиппуровой кислотой с аминами, эфирами аминокислот, гидразинами и гидроксиламином.

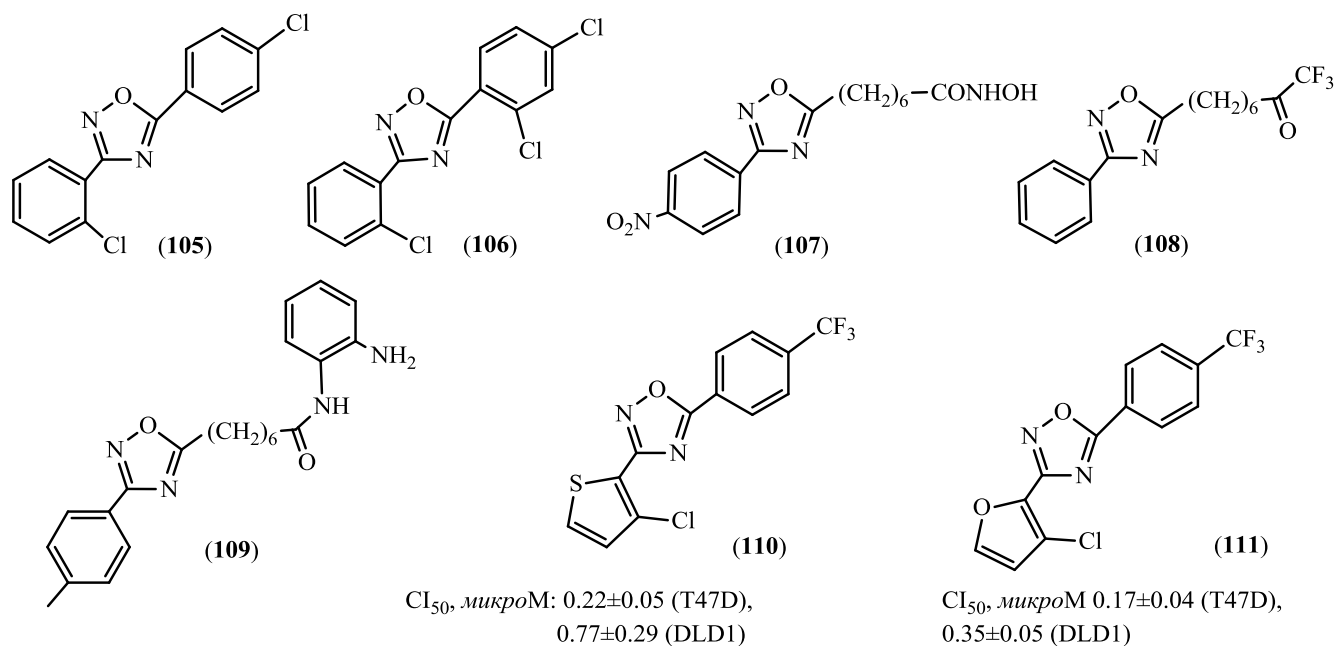
5.3. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ

5.3.1. СИНТЕЗ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ С 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫМ ЗАМЕСТИТЕЛЕМ В ПОЛОЖЕНИИ С-16

1,2,4-Оксадiazольный цикл элемент структур многих синтетических биологически активных соединений, проявляющих антипаразитарные, антигельминтные, диуретические,

противовоспалительные, гипогликемические, гипертензивные, противоопухолевые и анти-ВИЧ свойства. В ряду современных исследований по поиску лекарственных агентов в ряду производных 1,2,4-оксадиазолов можно отметить успешные работы, посвященные синтезу соединений с цитотоксической активностью. Например, в работе [58] получены 3,5-диарилзамещенные 1,2,4-оксадиазолы (**105**) и (**106**), которые значительно снижают количество опухолевых клеток асцитной карциномы Эрлиха *in vivo* и продлевают время жизни испытуемых животных (рисунок 5). 1,2,4-Оксадиазолы (**107**)-(109), являющиеся аналогами хорошо известного лекарственного препарата под торговым названием Золинза (Вориностат), проявляют сильную ингибирующую активность деацетилазы гистонов (HDAC) и антипролиферативные свойства по отношению к опухолевым клеткам линий A549, NCI-H661 и U937 [59]. В частности IC_{50} (μM) соединений (**107**), (**108**) и (**109**) на опухолевой клетке U937 составило 0.29, 0.41 и 0.45 соответственно, что меньше относительно препарата сравнения – вориностата (IC_{50} (μM) 2.83). 5-(3-хлортиофен-2-ил)-3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-Оксадиазол (**110**), представлен в работе [60] как новый сильный индуктор апоптоза, посредством активации каспаз. Приведенные результаты изучения структура-противоопухолевая активность в ряду 3,5-диарил-1,2,4-оксадиазолов на некоторых раковых клетках молочной железы и толстой кишки человека (T470, DLD1, H1299) позволяют судить, что фурановый аналог (**111**) соединения (**110**) является относительно него не менее сильным цитотоксическим агентом.

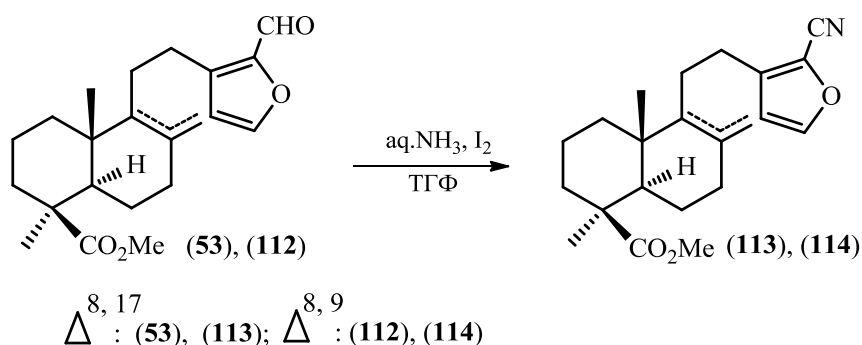
Рисунок 5



Классическим способом синтеза 1,2,4-оксадиазолов является циклодегидратация соответствующих O-ацилированных амидоксимов – продуктов взаимодействия нитрилов с гидрохлоридом гидроксиламина [61].

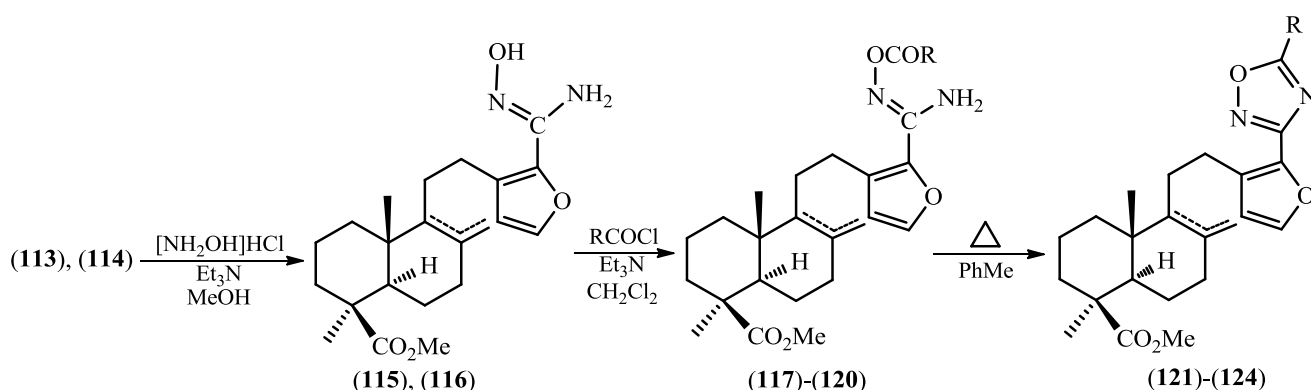
Нами найдено, что при обработке растворов метил 16-формилламбертианатов (**53**) и (**112**) в ТГФ водным раствором аммиака в присутствии иода гладко образуются лабдановые нитрилы (**113**) и (**114**) (выходы 90-91%) (схема 21) [62]. Для соединения (**113**) получены данные РСА (приложение 1).

Схема 21

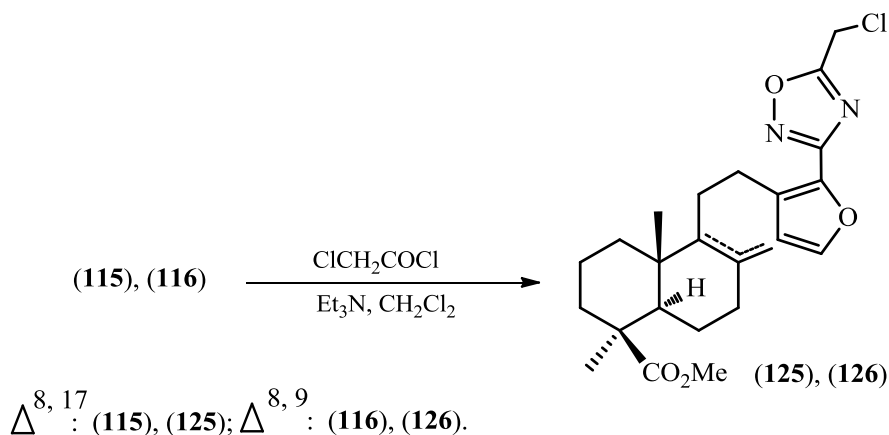


Следующие стадии синтеза 1,2,4-оксадиазолов (**121**)-(**124**), представленные на схеме 22, включали взаимодействие нитрилов (**113**) и (**114**) с гидрохлоридом гидроксиламина, ацилирование полученных амидоксимов (**115**) и (**116**) хлористым ацетилком или хлористым бензоилом и последующую внутримолекулярную циклизацию O-ацетиламидоксимов (**117**) и (**119**) и O-бензоиламидоксимов (**118**) и (**120**). Последнюю стадию проводили при кипячении в толуоле.

Схема 22



Для введения хлорметиленовой группы в положение С-5 1,2,4-оксадиазольного фрагмента амидоксимы (**115**) и (**116**) ацилировали 2-хлорацетилхлоридом; в качестве продуктов выделили соединения (**125**) и (**126**) (выход 49% и 63% соответственно) (схема 23)



Таким образом, предложен эффективный способ синтеза хиральных 1,2,4-оксадиазолов с терпеновым заместителем синтетической последовательностью, включающей превращение новых лабдановых нитрилов в амидоксимы и внутримолекулярную циклизацию O-ацилированных амидоксимов.

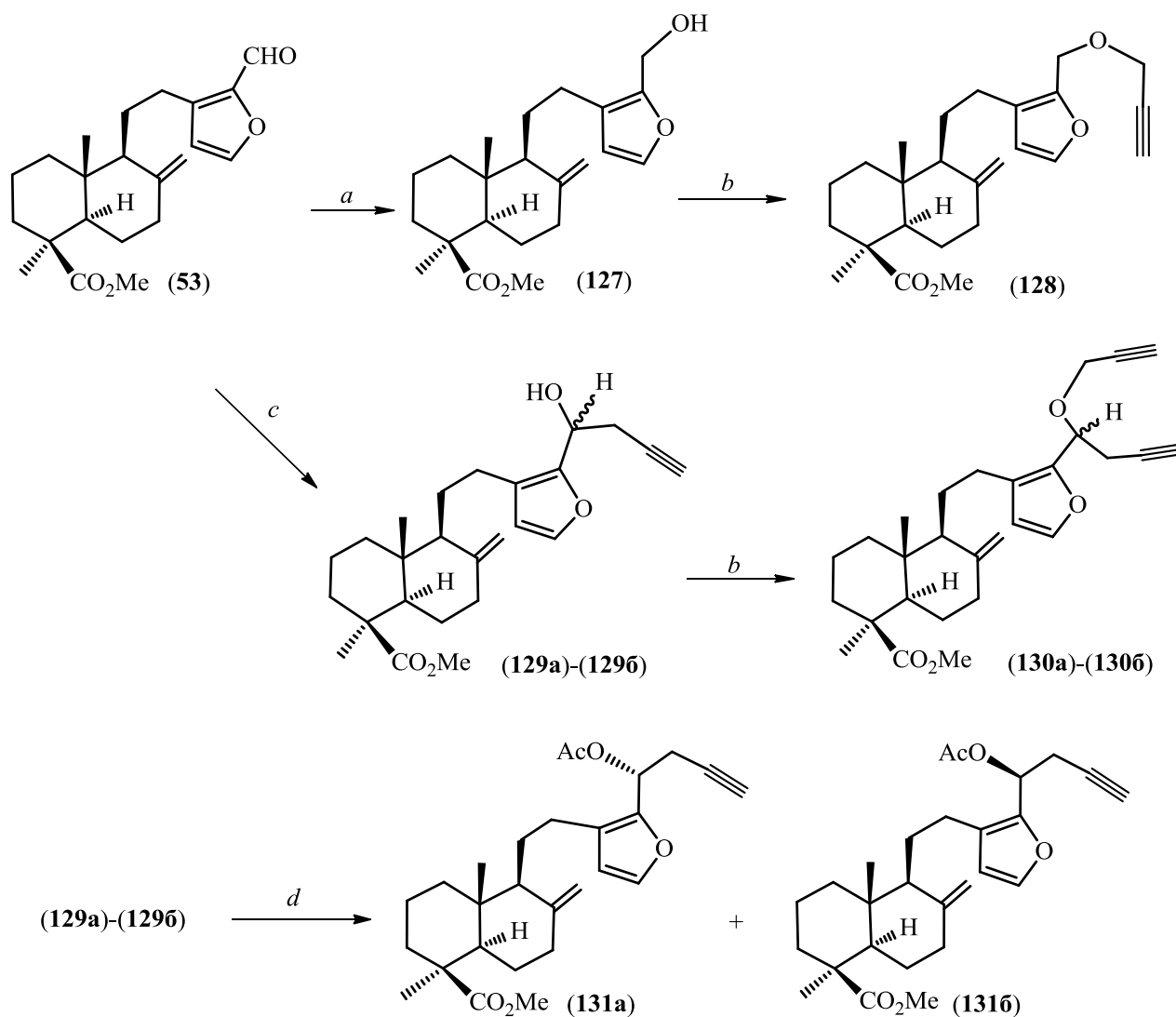
5.3.2. СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ

В качестве перспективного гетероциклического фрагмента, в получение ценных фармакологических агентов, нами также рассматривался 1,2,3-триазол. Указанный гетероциклический заместитель содержится в соединениях, обладающих антибактериальной, антиэпилептической и противоопухолевой активностью [63, 64, 65]. В ряду триазолилзамещенных соединений найдены селективные ингибиторы метионин аминокислотоксидазы 2-ого типа, протеазы ВИЧ-1, тирозин киназы [66, 67, 68]. Немаловажным достоинством данного гетероцикла является эффективность и универсальность метода его синтеза – Cu-катализируемая реакция азид-алкинового циклоприсоединения – характеризующийся высокой региоселективностью, количественными выходами, простотой оформления эксперимента и толерантностью к различным функциональным группам [69, 70].

Синтез указанного типа гетероциклических производных метилового эфира ламбертиановой кислоты проводили катализируемой соединениями меди реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения различных азидов к алкинсодержащим лабданоидам (128), (129a)-(129b) и (130a)-(130b) [71]. Последние синтезировали по разработанным нами способам получения лабдановых алкинов из метил 16-формилламбертианата (53) (схема 24). Так, альдегид (53) превращали в пропаргилфуриловый эфир (128) последовательностью стадий восстановления его боргидридом натрия в метаноле и взаимодействия полученного 16-гидроксиметилпроизводного (127) с пропаргиллом бромистым. Синтез 1'(R)- и 1'(S)-диастереоизомерных гомопротаргильных спиртов (129a)-(129b) (соотношение ~1 : 1) проведен

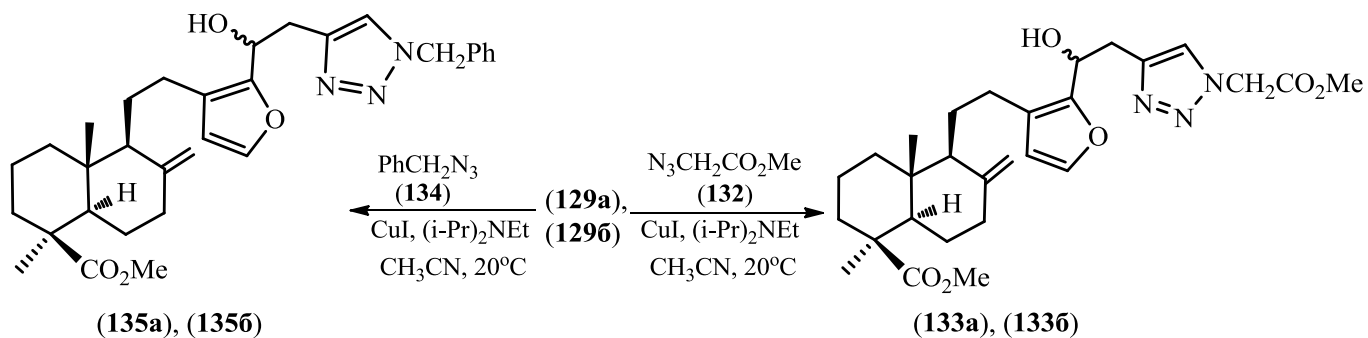
взаимодействием (**53**) с пропаргиллом бромистым в присутствии активированной цинковой пыли. Для монокристалла 1'(*R*)- диастереоизомера (**129a**) получены данные РСА (приложение 1). Соотношение гомопропаргильных спиртов (**129a**)-(**129b**) установлено из данных спектра ЯМР ^1H [по соотношению интегральных интенсивностей сигналов протонов H(17) в ацетатах (**131a**)-(**131b**)]. Диалкины (**130a**)-(**130b**) получены реакцией дитерпеновых спиртов (**129a**)-(**129b**) с пропаргиллом бромистым.

Схема 24

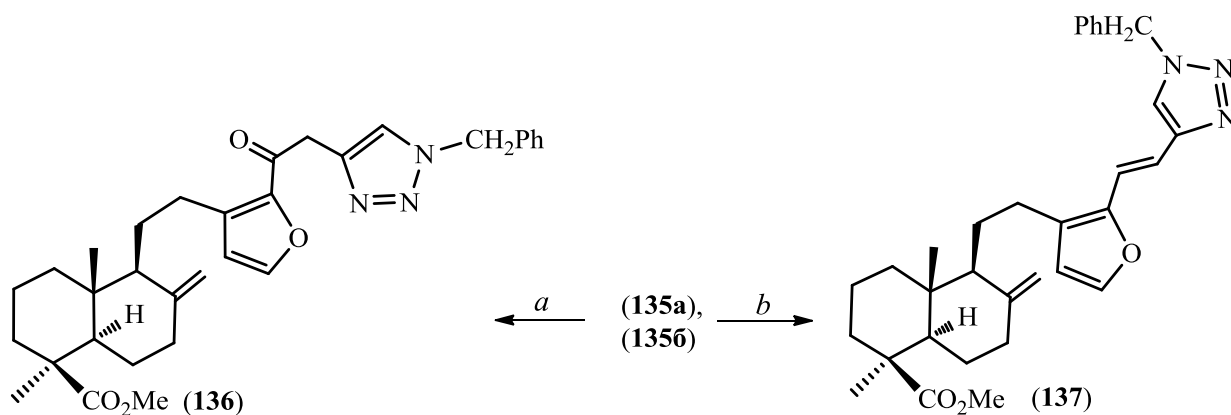


Реагенты и условия: a. NaBH_4 , MeOH ; b. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN ; c. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Zn , aq. NH_4Cl ; d. Ac_2O , Py .

Взаимодействие алкиниллабданоидов (**129a**)-(**129b**) с бензилазидом (**134**) и метил-2-азидоацетатом (**132**) проводили в ацетонитриле в присутствии диизопропилэтиламина и каталитического количества CuI ; 1'(*R*)- и 1'(*S*)-16-[2-(1-бензил-1,2,3-триазол-4-ил)-1-гидроксиэтил]- (**135a**)-(**135b**) и 1'(*R*)- и 1'(*S*)-16-[2-(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1,2,3-триазол-4-ил)-1-гидроксиэтил]-лабдатриены (**133a**)-(**133b**) выделили колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 80% и 82% соответственно (схема 25).



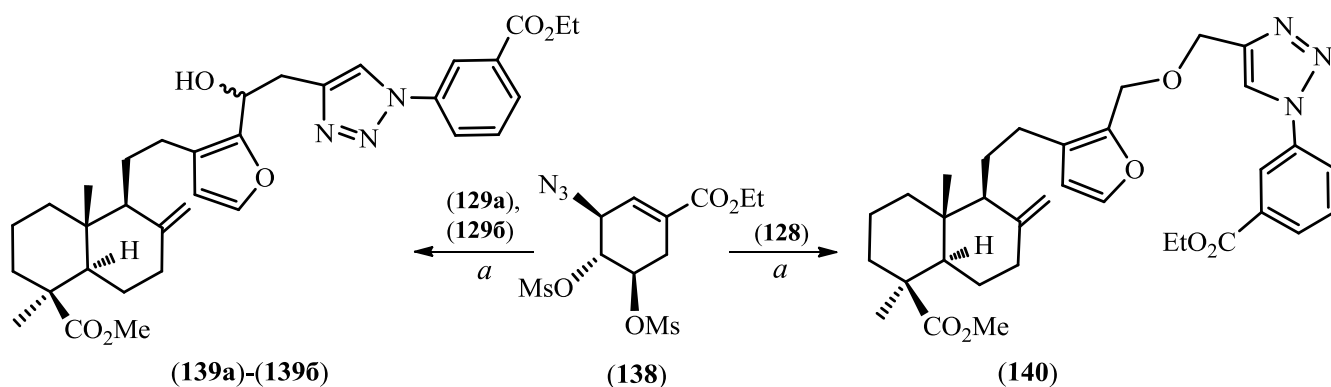
Гидроксильная группа в структуре полученных триазилиллабданоидов, например **(135a)**-**(135b)**, предоставляет широкие возможности в проведении дальнейших химических превращений. В качестве последних выбраны реакции, позволяющие получить из диастереоизомерной смеси **(135a)**-**(135b)** индивидуальные триазилиллабданоиды (схема 26). Так, при окислении спиртов **(135a)**-**(135b)** реагентом Десс-Мартина получали 1'-кетопроизводное **(136)** с выходом 65%. Стереоизомерные спирты **(135a)**-**(135b)** превращали в индивидуальный (*E*)-триазилилвиниллабданоид **(137)** обработкой их метансульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина и каталитического количества 4-диметиламинопиридина (выход 49%).



Реагенты и условия: а. периодинан Десса-Мартина, CH_2Cl_2 , 20°C ; б. MsCl , Et_3N , DMAP, EtOAc , 0°C , 1 ч, затем 20°C , 1 ч.

1,3-Диполярное циклоприсоединение (3*S*,4*R*,5*R*)-3-азидо-4,5-бис[(метансульфонил)окси]-1-(этоксикарбонил)циклогексена **(138)** к алкинам **(129a)**-**(129b)** в присутствии CuI и диизопропиламина сопровождалось элиминированием сульфоноксизаместителя и ароматизацией; образуются 16-(1-гидрокси-2-{1-[3-этоксикарбонилфенил]-1,2,3-триазол-4-ил}этил)лабдатриены **(139a)**-**(139b)** (выход 85%) (схема 27). Аналогично, в реакции азиды **(138)** с алкином **(128)** получали 1,2,3-триазол **(140)** с ароматическим заместителем (выход 87%). Легкость протекания ароматизации соединения **(138)** отмечена ранее в работе [72].

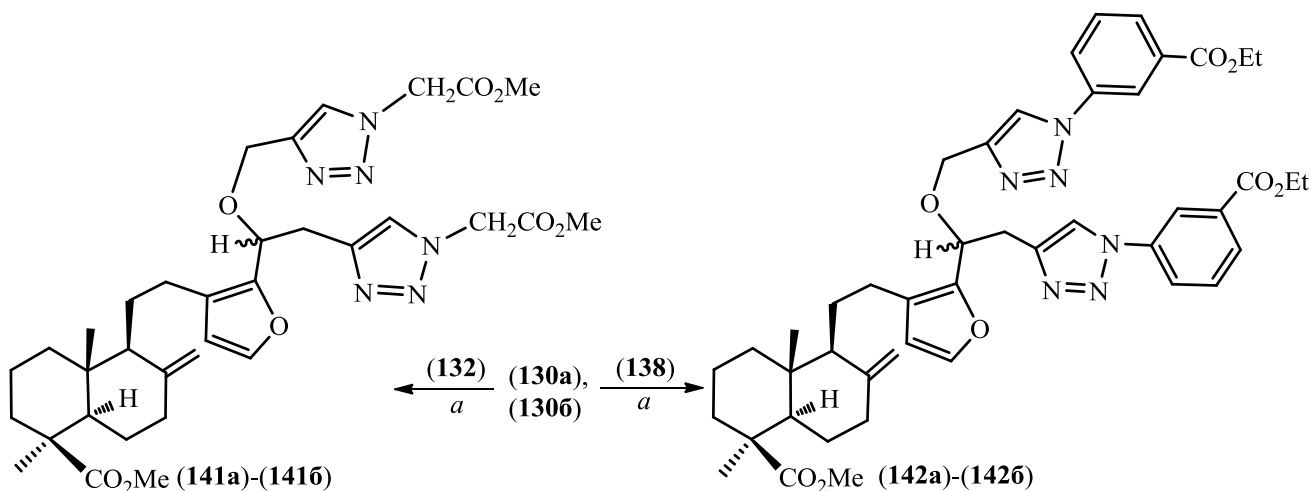
Схема 27



Реагенты и условия: а. CuI, (i-Pr)₂NEt, CH₃CN, 20°C.

В связи с ценными фармакологическими свойствами несимметричных бис-1,2,3-триазолов, полученных в работе [73], синтезированы лабданоидные бис-триазолы на основе реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с диалкинами (130a)-(130б) (схема 28). Реакции проводили с использованием метил-2-азидоацетата (132) (2 экв.) и азидоциклогексена (138) (2 экв.). Выход бис(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-триазол-4-ил) (141a)-(141б) и бис(1-арилтриазол-4-ил) (142a)-(142б) содержащих лабданоидов составил 86% и 78% соответственно.

Схема 28



Реагенты и условия: а. CuI, (i-Pr)₂NEt, CH₃CN, 20°C.

Таким образом, нами осуществлен синтез производных метилового эфира ламбертиановой кислоты, содержащих 1,2,3-триазольные и бис-(1,2,3-триазольные) заместители. Легкость протекания Cu-катализируемой реакции азид-алкинового циклоприсоединения обусловил интерес к развитию этой работы в получение макроциклических соединений.

ГЛАВА 6. СИНТЕЗ 1,2,3-ТРИАЗОЛСОДЕРЖАЩИХ ХИРАЛЬНЫХ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФУРАНОЛАБДАНОИДОВ

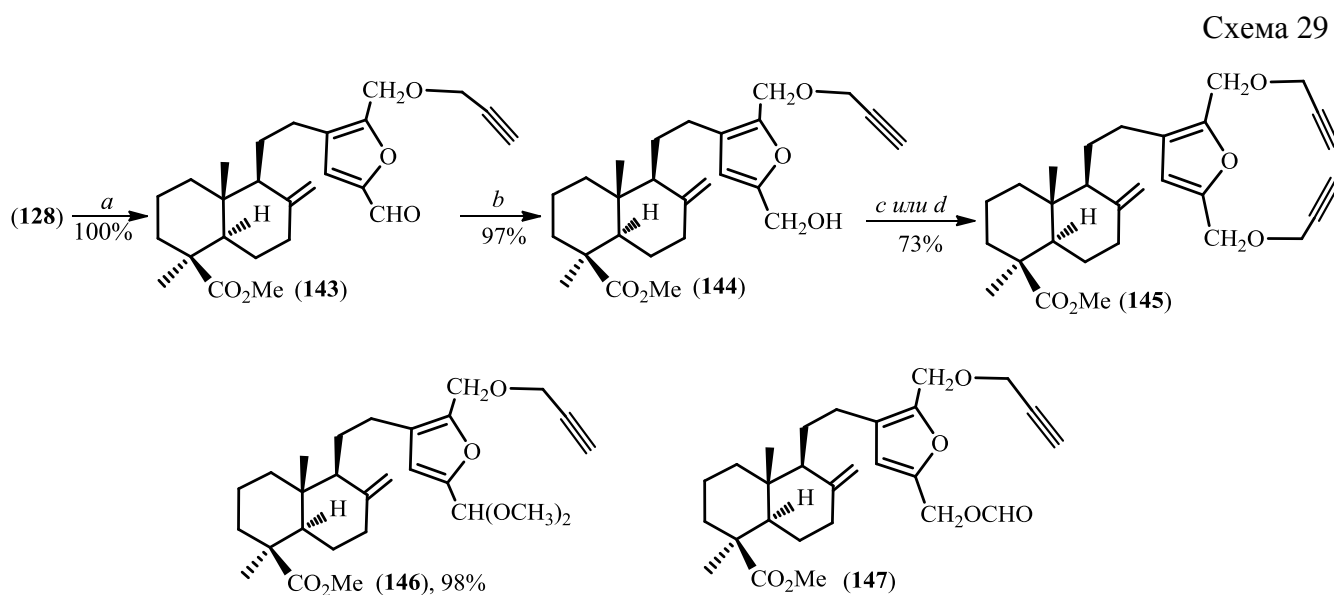
Природные и синтетические макроциклические терпеноиды представляют интересную группу соединений с необычными характеристиками и ценными биологическими свойствами. В обширном ряду макроциклических производных таксоидов, найдены селективные цитотоксические агенты по отношению к клеткам рака груди LCC6-WT, индуцирующие полимеризацию тубулина аналогично паклитакселу [74]. Природные гликотерпеноиды (гликофаны) – сифонозиды проявляют цитотоксическую активность, обусловленную индукцией апоптоза опухолевых клеток человека [75]. Макроциклические соединения из стевииола и его изомера изостевииола являются сильными противотуберкулезными агентами, превосходящие по активности исходные природные метаболиты [76]. Макроциклизацией паклитаксела получены соединения с более высокой противоопухолевой активностью на культурах линий раковых клеток мозга [77]. Введением в 22-краун-6 эфиров малеопимаровой кислоты (продукта реакции Дильса-Альдера левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом) получен ряд хиральных корандов с C_1 -симметрией, способных к хиральному распознаванию различных оптически активных молекул [78, 79, 80].

Нами впервые изучена возможность получения макроциклических производных лабдановых дитерпеноидов с помощью Cu(I)-катализируемой реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения. При этом, следует отметить, что поставленные в задачу синтеза макроциклические соединения рассматривались как с позиции получения веществ с выраженной биологической активностью так и создания соединений, обладающих свойствами селективных комплексантов катионов металлов. Возможность использования соединений в этом направлении основана на литературных данных о 1,2,3-триазольных лигандах, в том числе полученных и на основе олеаноловой и глицирретовой кислот, образующих устойчивые комплексы с различными катионами, анионами и нейтральными субстратами [81, 82, 83]. Отмечается, что 1,2,3-триазольный цикл функцию связывания выполняет за счет образования водородной связи (атом азота N-3 выступает как акцептор, а связь HC-4 как донор) и через ион-дипольное и диполь-дипольное взаимодействия [84].

Синтез целевых соединений выполнен с использованием конвергентной стратегии, включающей получение диазидов [1,5-диазопентан, 1,10-диазодекан, 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этан и 1,2-бис-(2-азидоэтокси)этан], диалкиниллабданоидов и их 1,3-диполярное циклоприсоединение. В качестве диалкиниллабданоидов, в дополнение к ранее полученным диацетиленовым производным метилламбертианата (**130a**)-(130б), синтезировали производные ламбертиановой кислоты 4 типов с оксипропаргильными и метиленоксипропаргильными заместителями при атомах углерода C-17, C-18 и C-15, C-16 соответственно.

6.1. СИНТЕЗ ДИАЛКИНИЛЛАБДАНОИДОВ

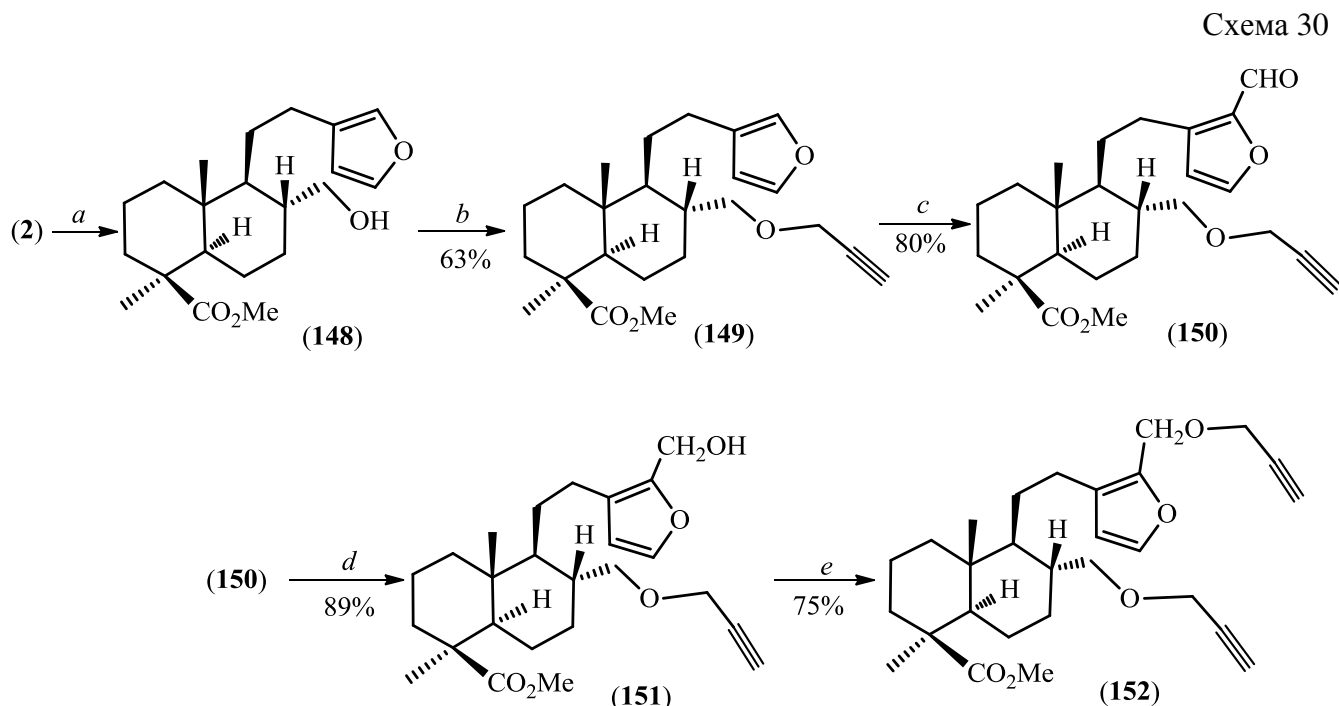
Синтез 15,16-дипропаргиллоксиметиллабда-8(17),13,14-триена (**145**) из пропаргилфурилового эфира (**128**) приведен на схеме 29. Последний получали из метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) последовательностью превращений, частично описанной в схеме 24, включающей формилирование (**2**), восстановление метил 16-формилламбертианата боргидридом натрия в метаноле и О-алкилирование соответствующего спирта пропаргилбромидом в ДМФА в присутствии гидрида натрия. Аналогичную последовательность реакций, с небольшим изменением условия в двух последних превращениях, применяли для введения пропаргиллоксиметильного заместителя по С-15. Так, восстановление альдегида (**143**) проводили обработкой боргидридом натрия в изопропиловом спирте; в метаноле получали исключительно ацеталь (**146**). Взаимодействие спирта (**144**) с пропаргиллом бромистым осуществляли в присутствии гидрида натрия в ацетонитриле; в диметилформамиде по мимо целевого продукта – дипропаргилфурилового эфира (**145**) (выход 34%) – получали метил 15-(формилоксиметил)-16-((проп-2-ин-1-илоксиметил)лабда-8,13,14-триен (**147**) (выход 23%).



Реагенты и условия: а. POCl_3 , ДМФА, AcONa ; б. NaBH_4 , *i*-PrOH; в. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , CH_3CN ; д. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , ДМФА.

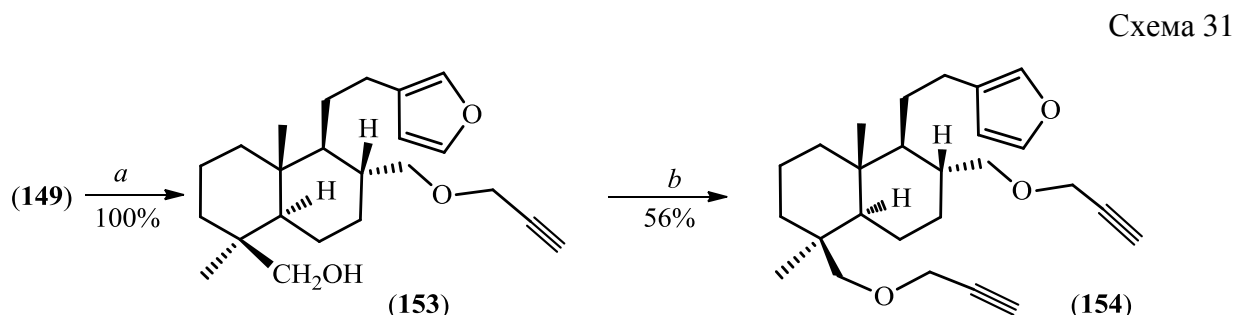
Исходным соединением в синтезе метил 16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-17-(проп-2-ин-1-илокси)лабдадиена (**152**) являлся спирт (**148**), полученный стереоселективным гидроборированием метилламбертианата (**2**) с последующей обработкой щелочным раствором пероксида водорода по известной методике [85] (схема 30). Взаимодействие (8*R*)-гидроксилабдадиена (**148**) с пропаргиллом бромистым проводили в ДМФА в присутствии гидрида натрия, выход соединения (**149**) составил 63%. Формилированием (**149**) по Вильсмайеру-Хааку получали альдегид (**150**), который гладко восстанавливали до спирта (**151**)

обработкой боргидридом натрия в метаноле. О-Алкилирование последнего пропаргилом бромистым реализовывали, с 75% выходом диацетилена (**152**), в ацетонитриле в присутствии NaH.



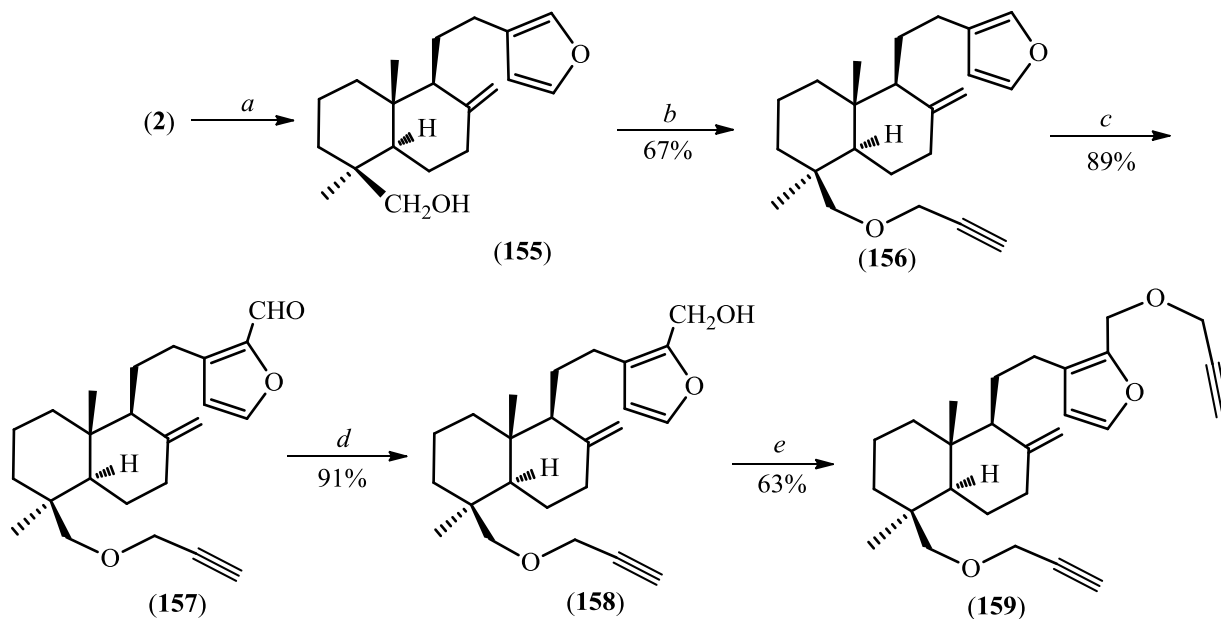
Реагенты и условия: а. B_2H_6 (из $NaBH_4$ и $BF_3 \cdot OEt_2$), ТГФ, затем $NaOH-H_2O_2$, $20^\circ C$, 16 ч; б. $BrCH_2C\equiv CH$, NaH , ДМФА, $0^\circ C$, затем $20^\circ C$, 4 ч; с. $POCl_3$, ДМФА, $AcONa$, $20^\circ C$, 48 ч; д. $NaBH_4$, $MeOH$, $20^\circ C$, 24 ч; е. $BrCH_2C\equiv CH$, NaH , CH_3CN , $0^\circ C$, затем $20^\circ C$, 24 ч.

В синтезе 17,18-дипропаргилоксиламбертианата (**154**) соединение (**149**) превращали в спирт (**153**), с количественным выходом, восстановлением алюмогидридом лития в ТГФ (схема 31). Взаимодействием последнего с пропаргилбромидом в ДМФА в присутствии гидрида натрия получали диалкиниллабданоид (**154**) с выходом 56%.



Реагенты и условия: а. $LiAlH_4$, ТГФ, $60^\circ C$, 4 ч; б. $BrCH_2C\equiv CH$, NaH , ДМФА, $0^\circ C$, затем $20^\circ C$, 20 ч.

В синтезе 18-пропаргилокси-16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]лабдатриена (**159**) из метилламбертианата (**2**), ранее описанными типами превращений, первоначально получали пропаргилловый эфир по атому углерода С-18 (**156**), а затем вводили пропаргил оксиметильный заместитель в фурановый цикл (схема 32).

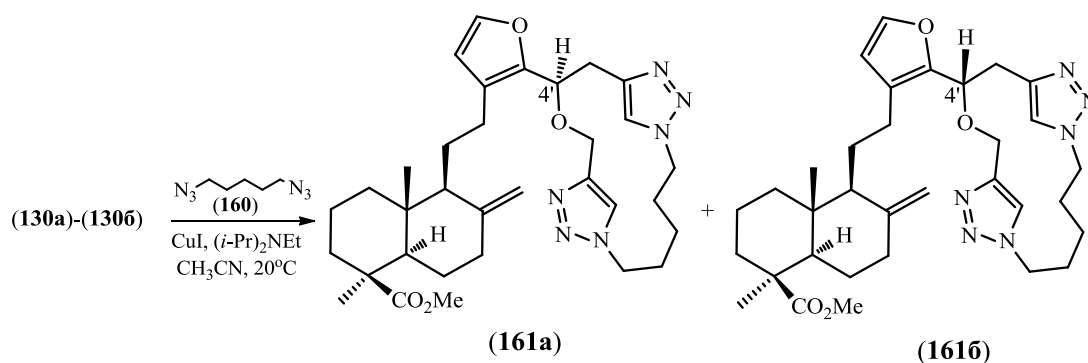


Реагенты и условия: а. LiAlH_4 , ТГФ, 60°C , 4 ч; б. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , ДМФА, 0°C , затем 20°C , 20 ч; в. POCl_3 , ДМФА, AcONa , 20°C , 48 ч; д. NaBH_4 , *i*-PrOH, 20°C , 24 ч; е. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , CH_3CN , 0°C , затем 20°C , 24 ч.

6.2. Cu-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ 1,3-ДИПОЛЯРНОЕ ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЕ ДИАЛКИНИЛЛАБДАНОИДОВ С ДИАЗИДАМИ

Реакцию диацетиленов (130а)-(130б) с 1,5-дiazидопентаном (160) (1 экв.) проводили в присутствии CuI и диизопропилэтиламина в ацетонитриле (0.05 М раствор соединений (130а)-(130б)) при комнатной температуре (схема 33) [86]. Из реакционной смеси выделены макроциклические соединения (161а)-(161б), содержащие фрагмент лабданового дитерпеноида и два 1,2,3-триазольных фрагмента, в виде смеси диастереомеров по атому С-4' с общим выходом 57%.

Схема 33



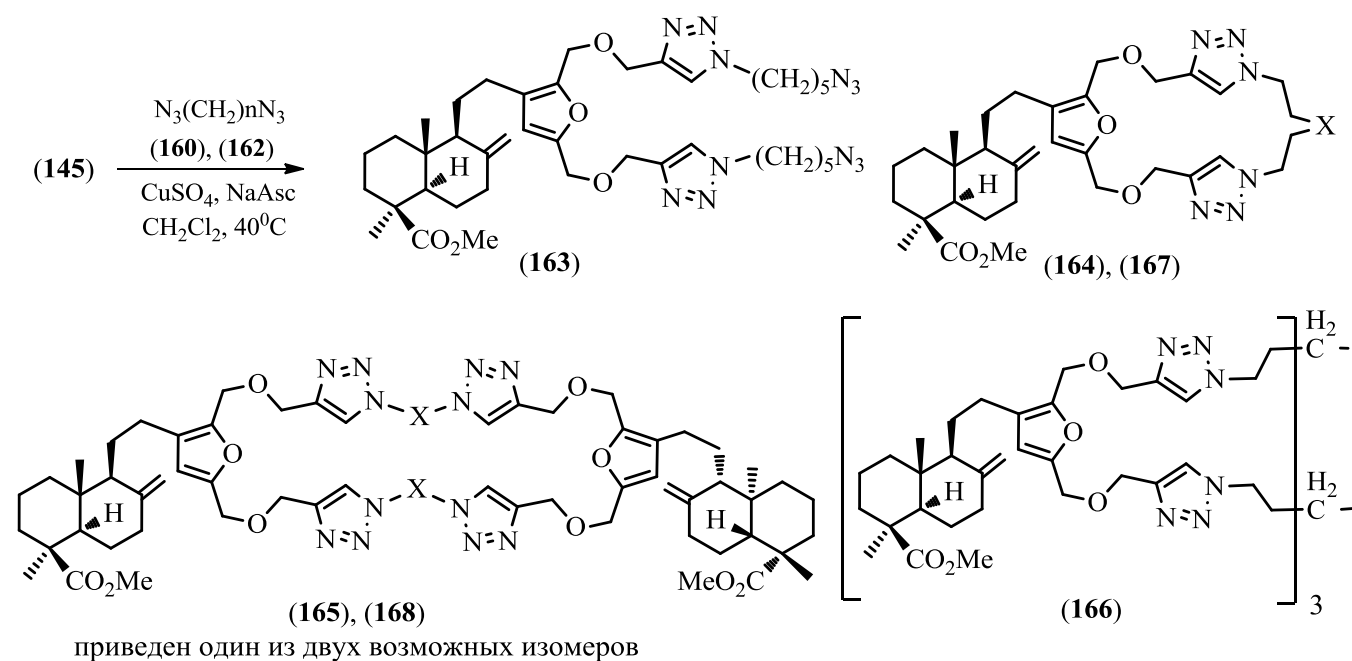
Далее, реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения проводили в присутствии CuSO_4 , аскорбата натрия в системе хлористый метилен-вода (20:1) при 40°C . Выбор последнего

условия основывался на экспериментальных данных О.И. Кременко, полученных при выполнении дипломной работы под руководством автора: реакции алкинилзамещенных производных фломизоиковой кислоты с азидами сахаров в присутствии системы CuSO_4 -аскорбат натрия давали более высокие выходы продуктов, чем в условиях с CuI и диизопропилэтиламином.

При проведении реакции 15,16-дипропаргилоксиметиллабда-8,13,15-триена (**145**) с 1 эквивалентом 1,5-диазидопентана (**160**) в системе растворителей CH_2Cl_2 - H_2O (20:1, 0.05 М раствор (**145**)) в присутствии CuSO_4 и аскорбата натрия полная конверсия исходного соединения наблюдалась за 10 часов (схема 34) [87]. Колоночной хроматографией реакционной смеси на силикагеле выделены четыре продукта: диазид (**163**) (выход 7%), макроциклическое соединение (**164**) (выход 13%), циклодимер (**165**) (выход 42%) и циклотример (**166**) (выход 20%). Оптимизация макроциклизации путем уменьшения концентрации (**145**) до 0.01 моль/л позволила получить целевой продукт (**164**) с выходом 68%, при этом время проведения реакции составило 90 ч. Дополнительно из реакционной смеси выделили димерное соединение (**165**) с выходом 12%.

В реакции диалкина (**145**) с 1,10-диазидодеканом (**162**) в последних условиях получены макроциклическое соединение (**167**) и циклодимер (**168**) с выходами 53% и 30% соответственно.

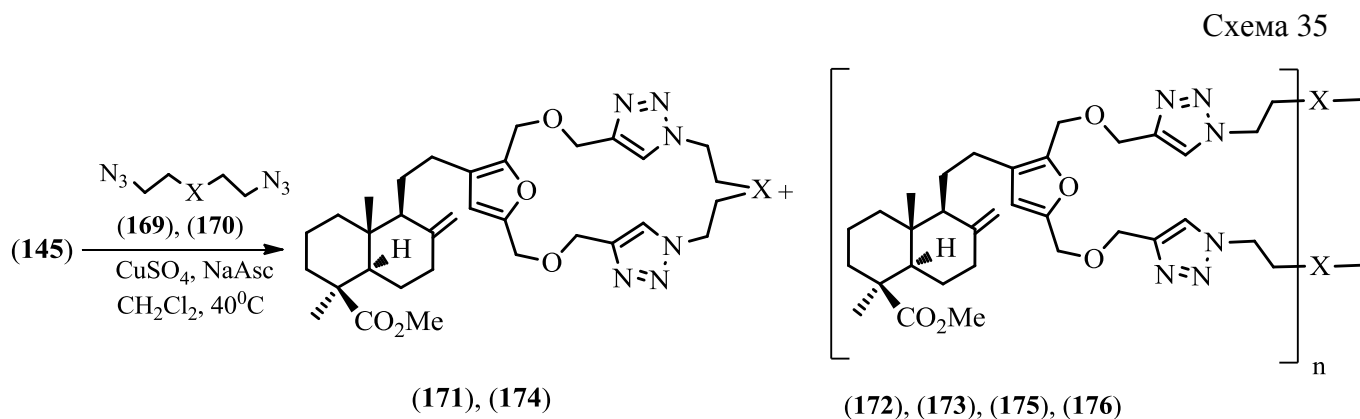
Схема 34



$\text{X} = \text{CH}_2$ (**164**); $(\text{CH}_2)_5$ (**165**); $(\text{CH}_2)_6$ (**167**); $(\text{CH}_2)_{10}$ (**168**); $n=5$ (**160**); $n=10$ (**162**).

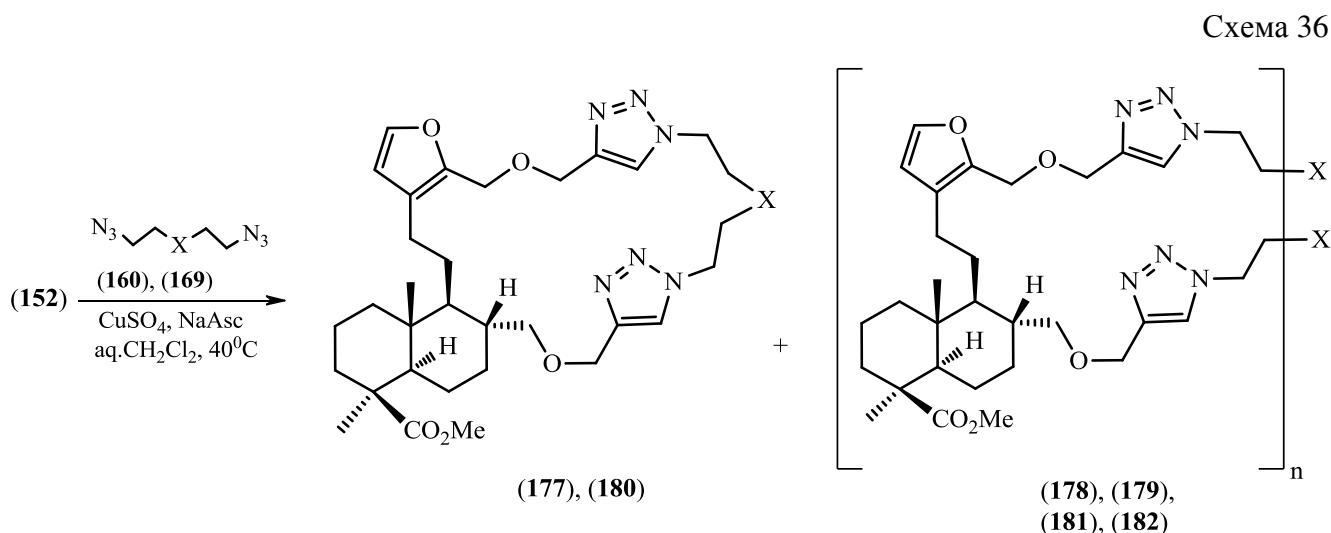
В реакции дитерпенового диалкина (**145**) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном (**169**) макроцикл (**171**) выделен с выходом 38% (схема 35). Выходы циклодимера (**172**) и циклотримера (**173**)

составили 23% и 26% соответственно. Практически аналогичные результаты получены в реакции диалкиниллабданоида (**145**) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (**170**); макроциклические соединения (**174**), (**175**) и (**176**) после колоночной хроматографии получены с выходами 32%, 10% и 31% соответственно.



X = O (**169**), (**171**)-(173); $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ (**170**), (**174**)-(176); n = 2 (**172**), (**175**); 3 (**173**), (**176**).

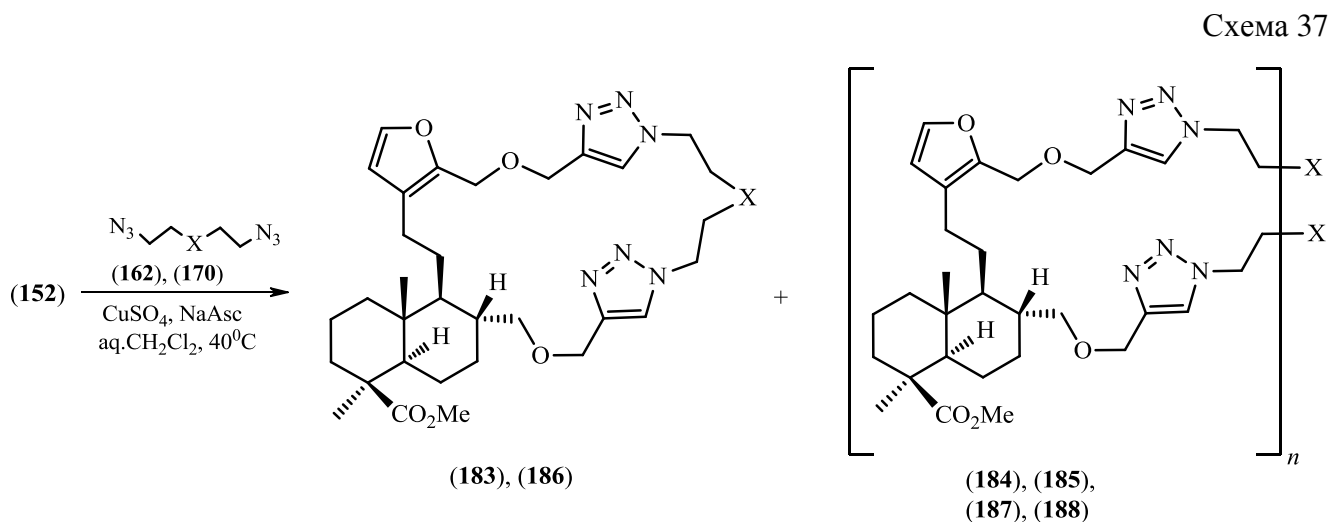
Реакцию 16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]-17-(проп-2-ин-1-илокси)лабдадиена (**152**) с 1,5-диазидопентаном (**160**) проводили в ранее описанных условиях ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, аскорбат натрия, CH_2Cl_2 - H_2O (20:1; 0.01 М раствор (**152**)), 40°C и 90 ч) [88]. Колоночной хроматографией выделено три продукта: макроциклическое соединение (бистриазол) (**177**) (29%), тетратриазол (**178**) (15%) и гексатриазол (**179**) (7%) (схема 36). Взаимодействие диалкина (**152**) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном (**169**) протекало более селективно, выход макроциклических соединений (**180**), (**181**) и (**182**) составил 47%, 15% и 16% соответственно.



X = CH_2 (**160**), (**177**)-(179); X = O (**169**), (**180**)-(182); n = 2 (**178**), (**181**); n = 3 (**179**), (**182**).

В реакции соединения (**152**) с 1,10-диазиододеканом (**162**) продукт макроциклизации (**183**) получен с выходом 49%, выходы тетратриазола (**184**) и гексатриазола (**185**) составили 19% и

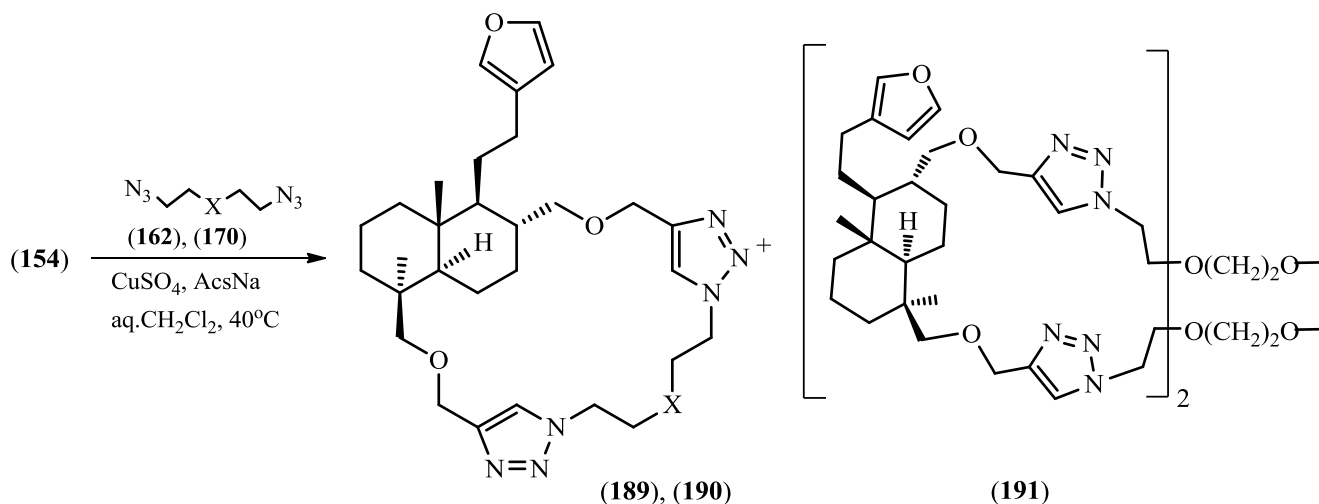
8% соответственно (схема 37). 1,3-Диполярное циклоприсоединение 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (**170**) к дипропаргилламбертианату (**152**) протекало с образованием макроцикла (**186**), циклодимера (**187**) и циклотримера (**188**), выделенные с выходами 31%, 11% и 27% соответственно.



X = (CH₂)₆ (**162**), (**183**)-(185); X = O(CH₂)₂O (**170**), (**186**)-(188); n = 2 (**184**), (**187**); n = 3 (**185**), (**188**).

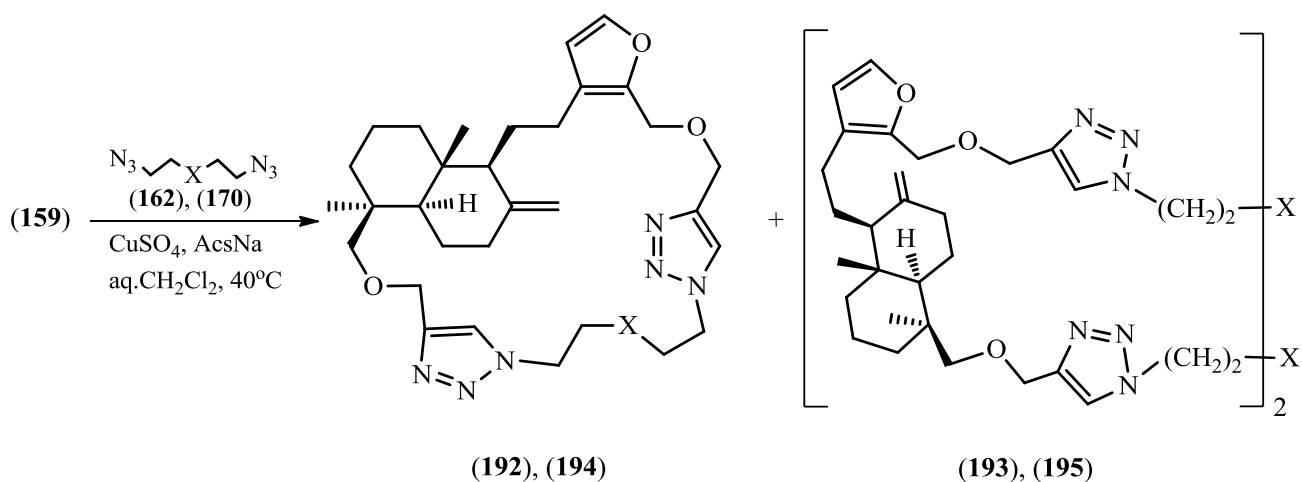
Взаимодействие 17,18-дипропаргиллоксиламбертианата (**154**) с 1,5-диазидопентаном (**160**), в ранее описанных условиях, протекало с образованием сложной смеси олигомерных продуктов. Поэтому, далее реакции макроциклизации проводили с диазидами с более длинным линкером – 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (**170**) и 1,10-диазиододеканом (**162**), которые добавляли в реакционную смесь порциями по 0.1 экв. с интервалом 10 часов.

Проведение взаимодействия (**154**) с 1,10-диазиододеканом (**162**), согласно выше приведенной методике, позволило, в качестве основного продукта реакции, получить макроциклическое соединение (**189**), выделенное колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 47% (схема 38) [89]. В реакции диацетилена (**154**) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (**170**), в аналогичных условиях, помимо продукта макроциклизации (**190**) (выход 29%) получен циклодимер (**191**) с выходом 41%.



$\text{X} = (\text{CH}_2)_6$ (162), (189); $\text{X} = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ (170), (190).

18-Пропаргилокси-16-[(проп-2-ин-1-илокси)метил]ламбертианат (159), с наиболее удаленными по терпеновому скелету алкинильными заместителями, в реакции с 1,10-диазидодеканом (162) дает макроциклическое соединение (192) и тетратриазол (193) с выходами 12% и 36% соответственно (схема 39) [90]. В взаимодействии (159) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (170) макроцикл (194) и циклодимер (195) получены с выходами 12%.

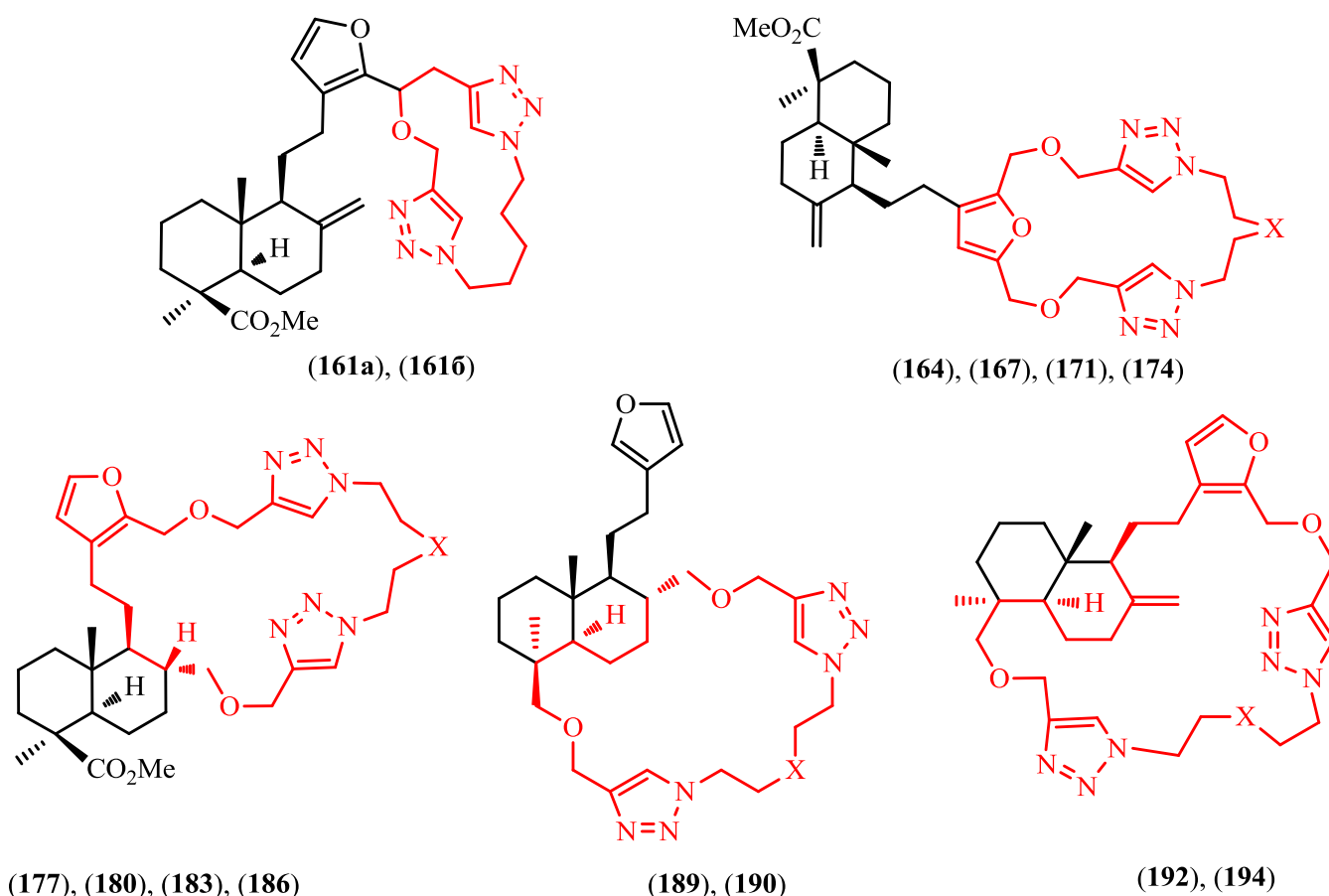


$\text{X} = (\text{CH}_2)_6$ (162), (192), (193); $\text{X} = \text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$ (170), (194), (195).

Таким образом, получено пять типов 1,2,3-триазолсодержащих макроциклических соединений, различающихся типом и степенью интегрирования в цикл структуры ламбертиановой кислоты (рисунок 6). Первый из них это лариат-эфиры (161a) и (161б), в которых макроцикл состоит из двух 1,2,3-триазольных циклов с алкил и алкилокси мостиками, а подандная боковая цепь – метилламбертианат. Второй тип, соединения (164), (167), (171), (174) включающие в циклическую систему фурановый цикл. Третий [(177), (180), (183), (186)],

четвертый [(189), (190)] и пятый [(192), (194)] – соединения, в которых в качестве линкера между 1,2,3-триазольными циклами так же выступают различные фрагменты декалинового остова дитерпеноида с двумя или тремя хиральными атомами углерода. Установлено, что выход и состав продуктов макроциклизации существенно зависит от длин линкеров цепи в диазиде и в диацетилене.

Рисунок 6



6.3. ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ (177), (180), (183) И (186) С ИОНОМ РТУТИ (II)

Изучение процессов комплексообразования макроциклических соединений (177), (180), (183) и (186) проводили методами ¹H ЯМР- и УФ- (метод молярных отношений) спектроскопии. При добавление 1 экв Hg(ClO₄)₂ к раствору указанных соединений в CD₃OD в спектрах ¹H ЯМР наблюдался заметный слабопольный сдвиг сигналов, отвечающих протонам триазольных циклов на Δδ 0.22-0.61 м.д. и для соседних с ними мостиковых метиленовых групп на Δδ 0.11-0.17 м.д. (рис. 7b, 8b, 9b и 10b). Смещение остальных сигналов протонов макроциклического остова наблюдалось, но не столь заметное. Данные изменения положения сигналов в спектрах ¹H ЯМР исследуемых соединений указывают, что за связывание иона ртути Hg²⁺ отвечаю 1,2,3-триазольные циклы молекул. Необходимо заметить, что в спектре ¹H ЯМР смеси макроцикла

(177) с пентаметиленовым мостиком с 1 экв $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ наблюдается четыре набора сигналов не соответствующих исходному соединению, что свидетельствует об образовании смеси комплексов различного состава. Кроме того в данном случае протоны фуранового цикла более чувствительны к структурным изменениям относительно соединений (180), (183) и (186) ($\Delta\delta$ 0.01-0.02) и испытывают слабopольный сдвиг на $\Delta\delta$ 0.05-0.07 м.д..

Свидетельством образования комплексов соединений (177), (180), (183) и (186) с ионом ртути (II) также является изменение спектров поглощения их растворов в этаноле при добавлении к ним аликвот $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. В полученных УФ-спектрах изобестические точки отсутствуют (рис. 7с, 8с, 9с и 10с) и наблюдается появление новой полосы поглощения в виде плеча в области 253 нм. Последняя присутствует в растворе $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ в этаноле ($\lg\epsilon=3.03$, $c=1.0\cdot 10^{-4}$ М). Наиболее отчетливые изменения в спектрах поглощения макроциклов (177), (180), (183) и (186) в растворах при изменениях в них концентрации соли наблюдались при длинах волн 218-219 нм и 275-278 нм. На основе полученных спектрофотометрических данных построены кривые отклонения оптической плотности (ΔA) при длинах волн 218-219 нм (рис. 7d, 8d, 9d и 10d) и 275-278 нм (рис. 7е, 8е, 9е и 10е) смеси соединений (177), (180), (183) и (186) с $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ относительно плотности УФ-спектра соответствующего индивидуальному соединению в зависимости от концентрации иона ртути Hg^{2+} . Полученные зависимости поглощения имеют многочисленные перегибы с участками нелинейного характера, что свидетельствует о ступенчатом комплексообразовании в котором равновесные стадии накладываются друг на друга. Для макроциклов (177), (180), (183) и (186) при длинах волн 218 нм и 275-276 нм наблюдаются согласованные перегибы при соотношении рецептор – лиганд 1 к 1 и 1 к 2. В случае соединения (180) при длине волны 218 нм кривая изменения оптического поглощения имеет максимумы при соотношении (180): $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ 1:0.4 и 1:1.6 которым в графике, построенном на основе данных УФ-спектра при длине волны 276 нм, соответствуют минимумы.

Также исследовалось комплексообразование с другими металлами, такими как Cu^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} и анионом F^- . Во всех случаях в ^1H ЯМР и УФ спектрах их смесей с макроциклами (177), (180), (183) и (186) не наблюдалось изменение в химических сдвигах сигналов протонов молекул и плотности поглощения соответственно относительно индивидуальных соединений.

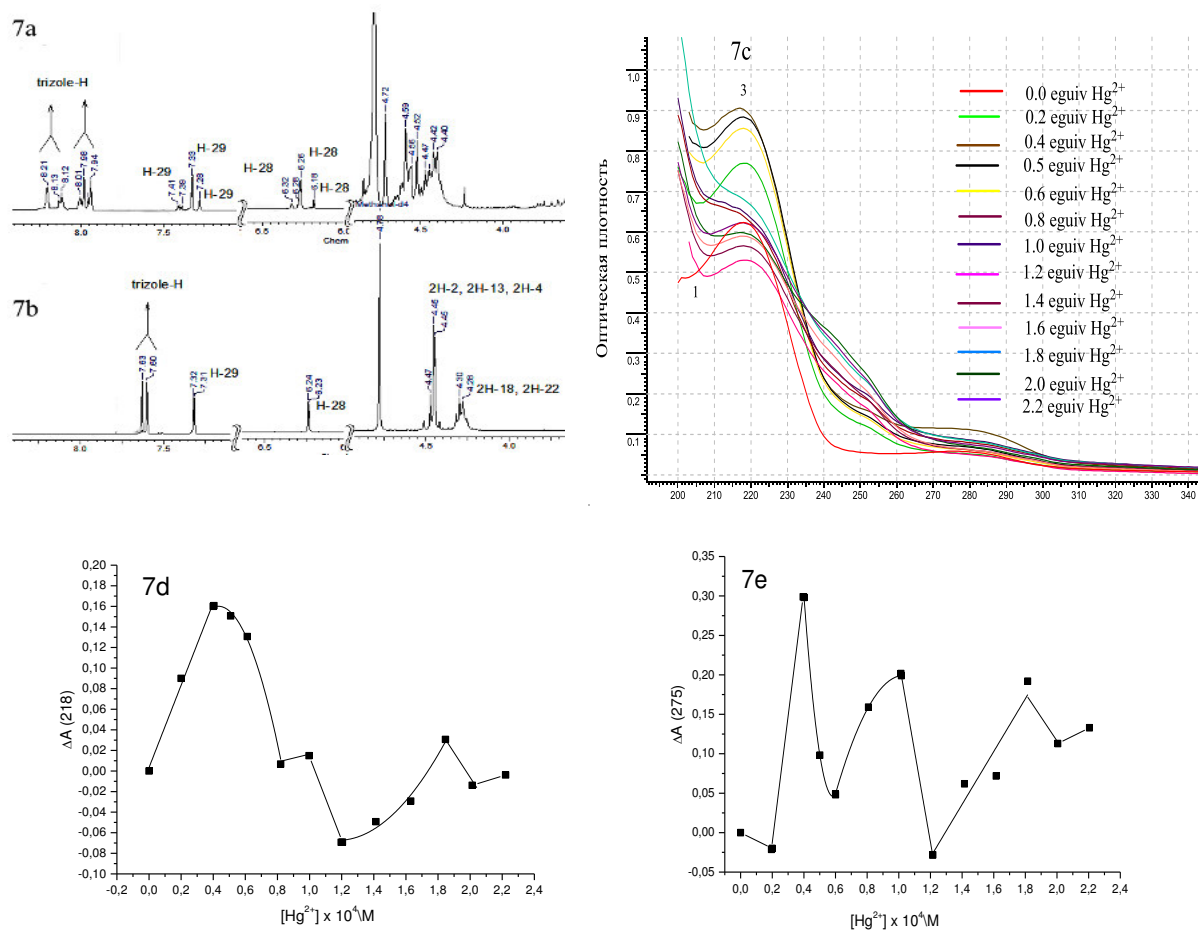


Рисунок 7. (7a) – ЯМР ^1H спектр соединения (**177**), а (7b) – соединения (**177**) + 1 экв. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (7c) – изменения спектра оптического поглощения в ходе комплексообразования (**177**) с катионами ртути (II). Концентрация (**177**) в этаноле – $1.0 \cdot 10^{-4}$ М. Кривая 1 соответствует поглощению в отсутствии Hg^{2+} , кривая 3 – поглощению раствора, содержащего $4.0 \cdot 10^{-5}$ М $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (7d) и (7e) – изменение отклонения оптической плотности (ΔA) смесей соединения (**177**) и $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ относительно оптической плотности в УФ-спектре соединения (**177**) при 218 и 276 нм соответственно в зависимости от их мольного соотношения (диапазон концентраций $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ $0.0\text{-}2.2 \times 10^{-4}$ моль/л).

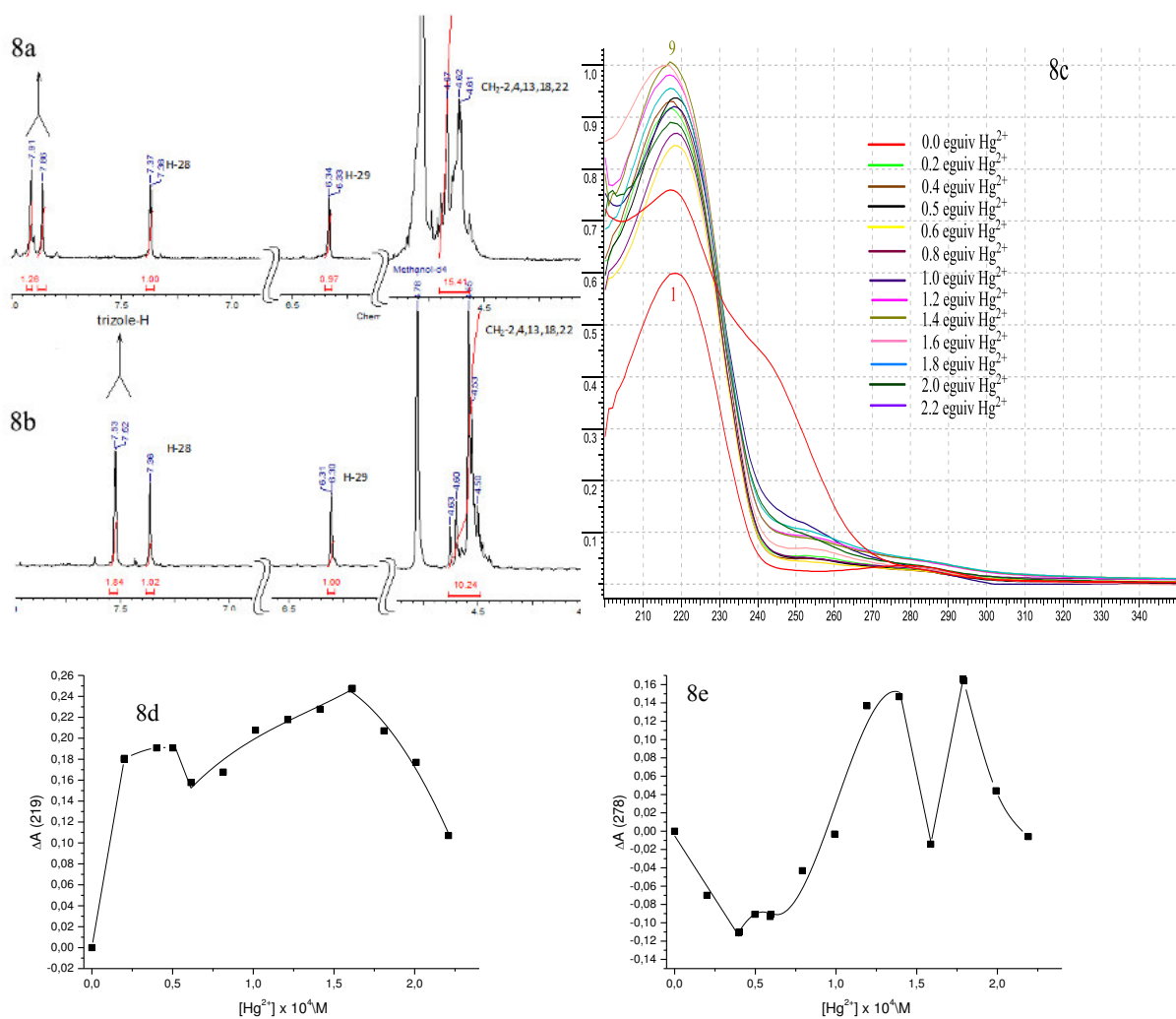


Рисунок 8. (8a) – ЯМР ^1H спектр соединения **(180)**, а (8b) соединения **(180)** + 1 экв. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (8c) – изменения спектра оптического поглощения в ходе комплексообразования **(180)** с катионами ртути (II). Концентрация **(180)** в этаноле – $1.0 \cdot 10^{-4}$ М. Кривая 1 соответствует поглощению в отсутствии Hg^{2+} , кривая 9 – поглощению раствора, содержащего $14.0 \cdot 10^{-5}$ М $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (8d) и (8e) – изменение отклонения оптической плотности (ΔA) смесей соединения **(180)** и $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ относительно оптической плотности в УФ-спектре соединения **(180)** при 219 и 279 нм соответственно в зависимости от их мольного соотношения (диапазон концентраций $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ $0.0\text{--}2.2 \times 10^{-4}$ моль/л).

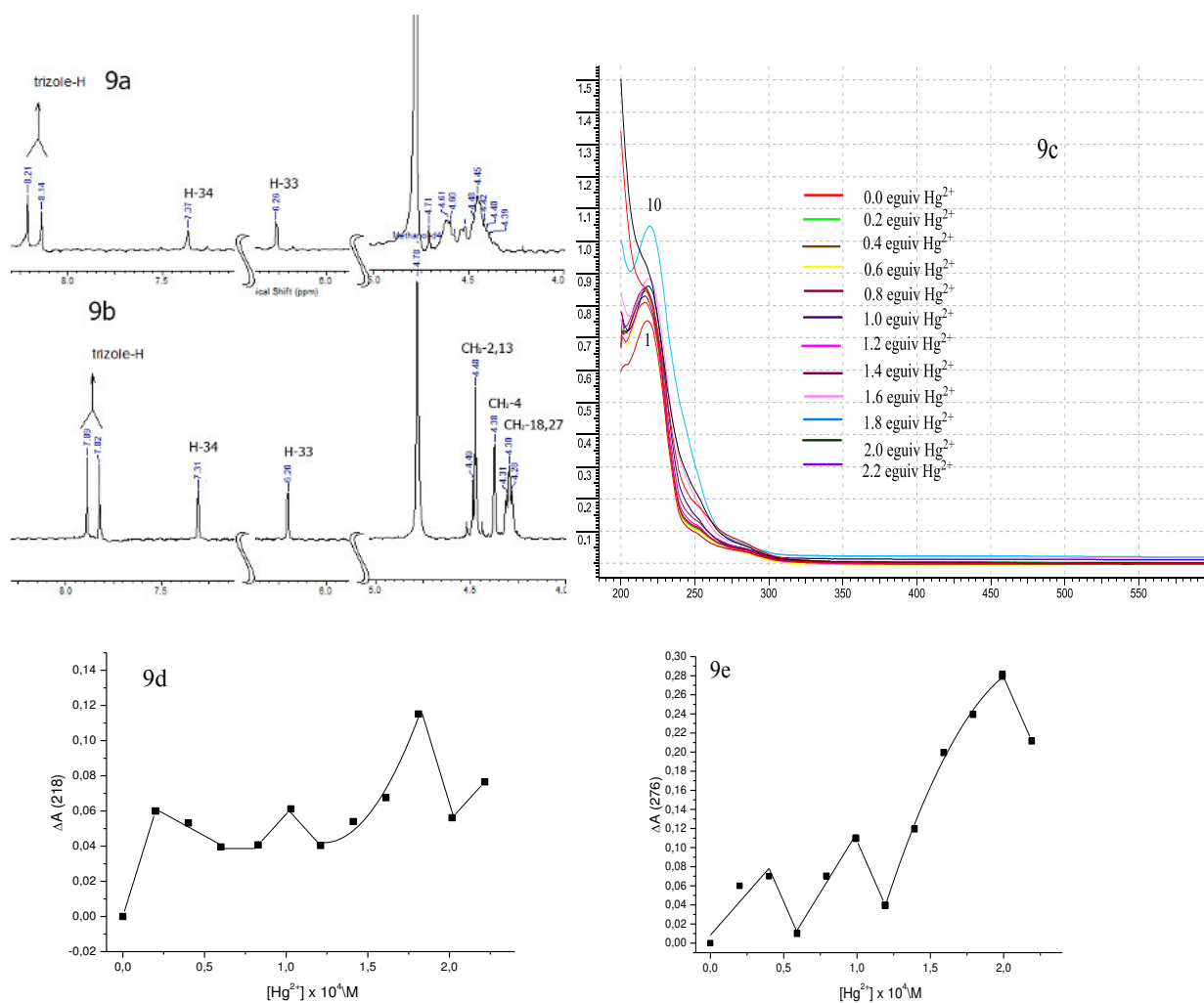


Рисунок 9. (9a) – ЯМР ^1H спектр соединения (**183**), а (9b) соединения (**183**) + 1 экв. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (9c) – изменения спектра оптического поглощения в ходе комплексообразования (**183**) с катионами ртути (II). Концентрация (**183**) в этаноле – $1.0 \cdot 10^{-4}$ М. Кривая 1 соответствует поглощению в отсутствии Hg^{2+} , кривая 10 – поглощению раствора, содержащего $18.0 \cdot 10^{-5}$ М $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (9d) и (9e) – изменение отклонения оптической плотности (ΔA) смесей соединения (**183**) и $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ относительно оптической плотности в УФ-спектре соединения (**183**) при 218 и 276 нм соответственно в зависимости от их мольного соотношения (диапазон концентраций $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ $0.0\text{-}2.2 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

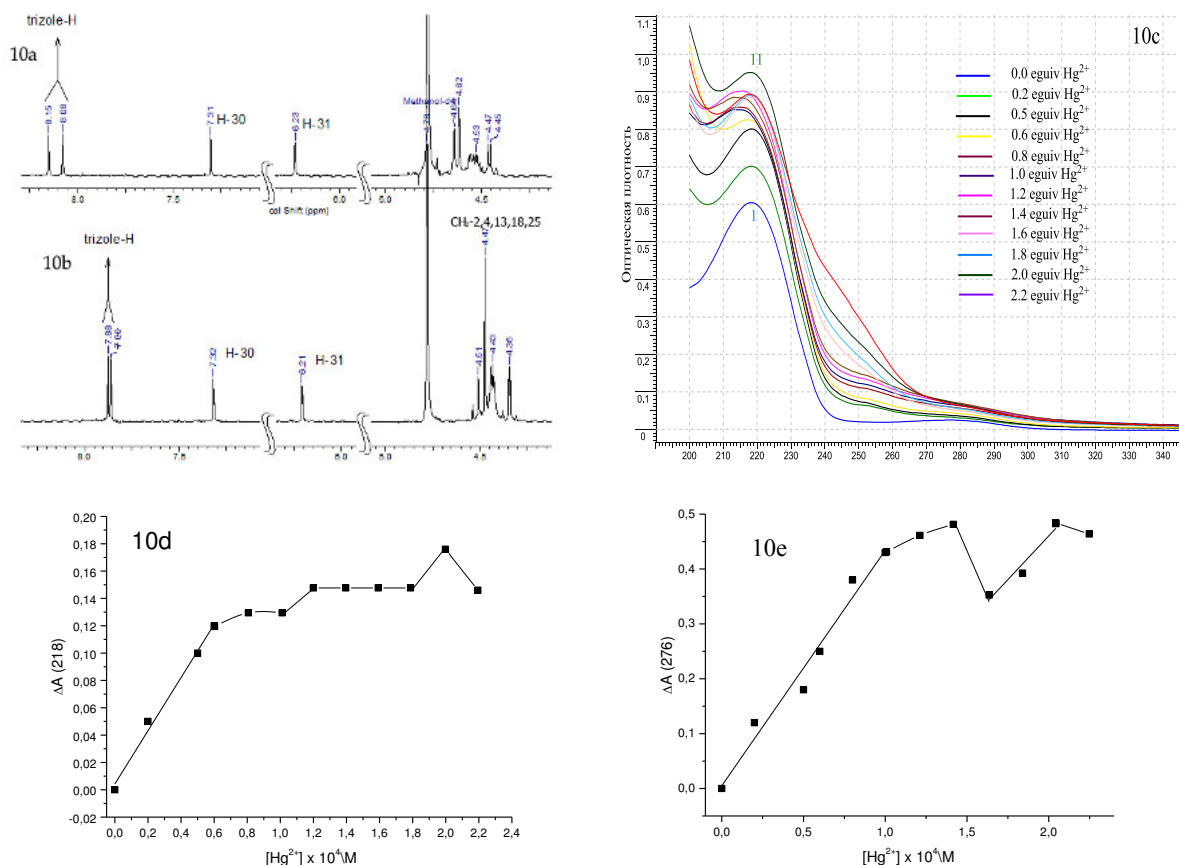


Рисунок 10. (10a) – ЯМР ^1H спектр соединения (**186**), а (10b) соединения (**186**) + 1 экв. $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (10b) – изменения спектра оптического поглощения в ходе комплексообразования (**186**) с катионами ртути (II). Концентрация (**186**) в этаноле – $1.0 \cdot 10^{-4}$ М. Кривая 1 соответствует поглощению в отсутствии Hg^{2+} , кривая 11 – поглощению раствора, содержащего $20.0 \cdot 10^{-5}$ М $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$. (10d) и (10e) – изменение отклонения оптической плотности (ΔA) смесей соединения (**186**) и $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ относительно оптической плотности в УФ-спектре соединения (**186**) при 218 и 276 нм соответственно в зависимости от их мольного соотношения (диапазон концентраций $\text{Hg}(\text{ClO}_4)_2$ $0.0\text{-}2.2 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

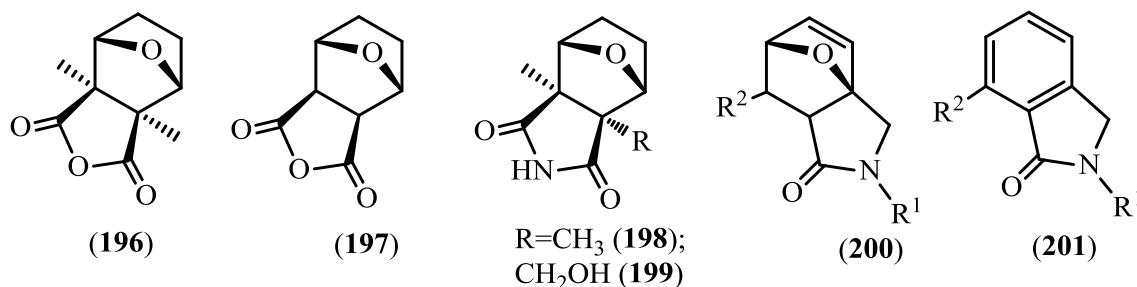
ГЛАВА 7. РЕАКЦИИ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ СО СТРУКТУРНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ФУРАНОВОГО ЦИКЛА

7.1. СИНТЕЗ ФУРФУРИЛАМИДОВ ЛАБДАНОВОГО ТИПА И ИХ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ЦИКЛИЗАЦИЯ

Кантаридин (**196**), продуцируемый жуками-нарывниками семейства Meloidae и шпанскими мушками *Cantharis vesicatoria*, является сильным ингибитором серин-треонин фосфотаз 1 (PP1) и 2A (PP2A) (рисунок 11) [91, 92, 93]. Данные протеинкиназы посредством фосфорилирования белков участвуют в многочисленных сигнальных путях, регулирующих функционирование и жизненный цикл клеток. Так, фосфотаза 1 (PP1) играет важную роль в сокращении мышц, в метаболизме гликогена, в нейротрансмиссии, митозе и апоптозе [94]. Фосфотаза 2A (PP2A) – один из самых значимых ферментов указанного класса – участвует в регуляции роста клетки, ее

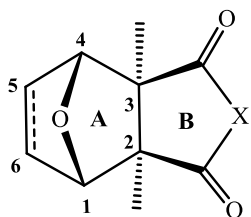
функционировании и смерти [95]. Соединения, обладающие свойством ингибитора фосфотаз 1 (PP1) и 2A (PP2A), рассматриваются в качестве фармакологических агентов в лечении иммунодефицита, сердечной недостаточности, рака, болезни Паркинсона и Альцгеймера [96]. Кантаридин (**196**) прежде всего известен своей противоопухолевой активностью, ингибирует рост раковых клеток печени, поджелудочной и молочной желез, мочевого пузыря и толстой кишки [97]. Высокая токсичность (**196**) ограничивает использование его в медицинской практике. Данный эффект значительно менее выражен для его диметильного аналога – норкантаридина (**197**), проявляющего противоопухолевый эффект в отношении лейкоза, меланомы, гепатомы, корректальной карциомы, рака желчного пузыря и шейки матки [98]. Являясь сильным ингибитором фосфотаз 1 (PP1) и 2A (PP2A) он также проявляет свойство слабого ингибитора PP2B [99]. Из экстракта жуков *Mylabris phalerate Pallas* кроме (**196**) выделены кантаридинимид (**198**) и его гидроксипроизводное (**199**) [100]. Данные природные метаболиты относительно кантаридина (**196**) и норкантаридина (**197**) являются менее сильными ингибиторами фосфотаз 1 (PP1) и 2A (PP2A). Но, невысокая токсичность и возможность модификации их структур по атому азоту, позволяет рассматривать их как более перспективные исходные соединения в разработке практически значимых фармакологических агентов. В частности, введение заместителей по атому азота позволяет решить проблемы плохой растворимости и биодоступности, свойственные для соединений (**196**) и (**197**) и их производных. Аналогами кантаридинимидов являются лактамы типа (**200**) с 7-оксабициклопептановой структурой, обуславливающей цитотоксическую активность соединений (**196**)-(199). Дополнительно, 3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ены (**200**) имеют ценность как удобные и доступные исходные соединения в синтезе изоиндолин-1-онов (**201**). Последние широко представлены как в природных так и в синтетических биологически активных соединениях.

Рисунок 11



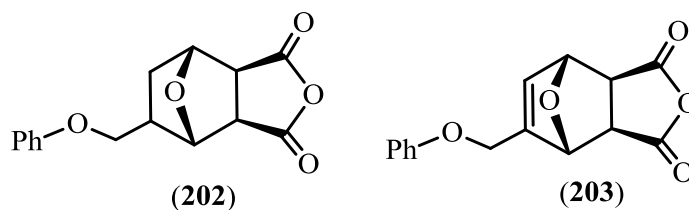
Исследования взаимосвязи структура – активность в ряду производных кантаридина установили следующие закономерности: а) важными структурными фрагментами, для проявления свойства ингибитора фосфотаз 1 (PP1) и 2A (PP2A), являются эпоксидный кислородный мостик в цикле А и карбонильная группа в цикле В; б) соединения в которых

отсутствуют заместители при С-1 или С-3 или по обоим атомам углерода более активны; с) соединения с метильными группами при С-2 и С-3 более активны, но и более токсичны и при этом не обладают свойством ингибитора фосфатазы PP2B; д) замещение атомов углерода С-5 и С-6 приводит к снижению ингибирующей активности фосфатаз 1 (PP1) и 2А (PP2А) с одновременным увеличением аналогичного типа действия на фосфатазу PP2B; е) при введении заместителей к атому азоту кантаридинимида наблюдалось усиление цитотоксической активности [101, 102].



Ранее, нами, отмечено, что продукты межмолекулярной реакции [4+2]-циклоприсоединения ламбертиановой кислоты с N-замещенными малеинимидами, представляющие собой аналоги кантаридина и кантаридинимида, обладают антидепрессантной активностью. Данные результаты согласуются с активностью производных кантаридина (**202**) и (**203**), замещенные по атому углерода С-6, как ингибиторов фосфатазы PP2B, участвующей в регуляционных процессах функционирования клеток мозга, в частности в индукции длительной депрессии и в процессах памяти и обучения (рисунок 12) [103, 104].

Рисунок 12

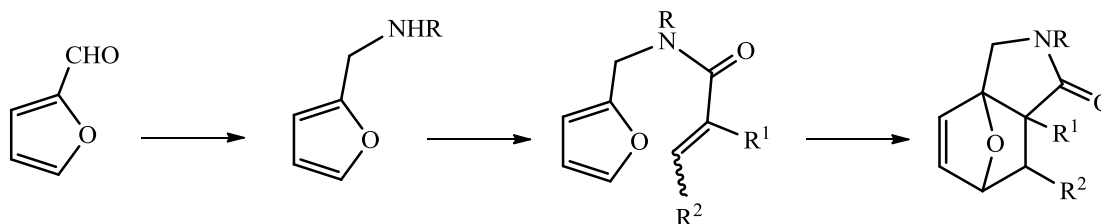


В развитие работ по получению аналогов кантаридинимидов на основе ламбертиановой кислоты выполнен синтез 3-аза-10-оксатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-енов. Наиболее эффективный и удобный метод синтеза соединений данного структурного типа основывается на внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера N-алкенилфурфуриламинов [105]. Необходимым условием протекания циклизации является наличие при атоме азота объемного заместителя или активированной двойной связи. Относительно влияния заместителей в фурановом цикле, то из приведенных данных работы [106] можно заключить, что производные фурфур-2-иламида по С-3 атому углерода как с электронодонорным так и электроноакцепторным заместителем, дают продукты [4+2] циклоприсоединения с менее высокими выходами.

Реализация поставленной задачи включает синтез N-фурфурил-N-алкиламинов и их ацильных производных (схема 40). Первые получали реакцией восстановительного аминирования метил 16-формиллабдатриенов различными аминами, а вторые ацилированием малеиновым ангидридом, хлорангидридами метакриловой и кротоновой кислот. Данные превращения позволили получить N-алкенилфурфуриламины с различными заместителями при

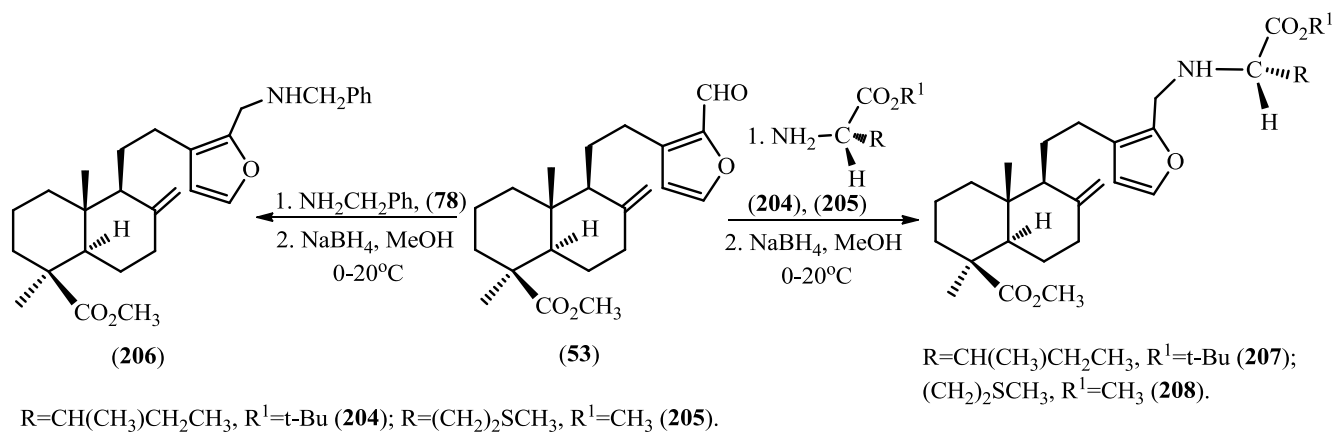
атоме азота и двойной связи и как следствие возможность провести исследование влияния их на строение и выходы продуктов внутримолекулярной реакции [4+2] циклоприсоединения.

Схема 40

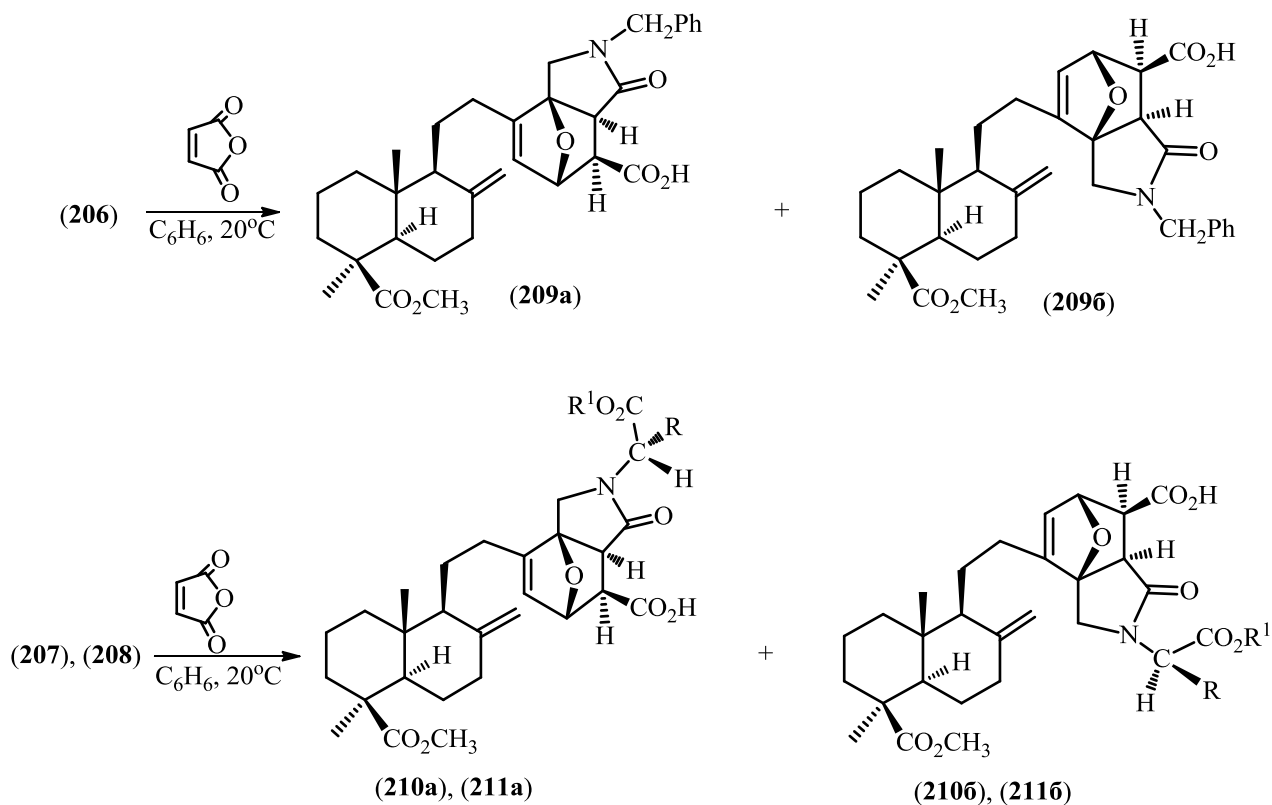


Синтез метил 16-[(N-бензил)аминометил]- и 16-[(N-((1-алкоксикарбонил)алканил)аминометил]-лабданоидов (**206**)-(208) выполнен по «one pot» протоколу, включающему взаимодействие 16-формиллабдатриена (**53**) с первичными аминами в присутствии AcONa и AcOH и последующее восстановление образующегося имина боргидридом натрия в метаноле (схема 41). В качестве аминирующих агентов использовали бензиламин (**78**), *трет*-бутиловый эфир *L*-изолейцина (**204**) и метиловый эфир *L*-метионина (**205**), выход продуктов (**206**)-(208) составил 63-76%.

Схема 41

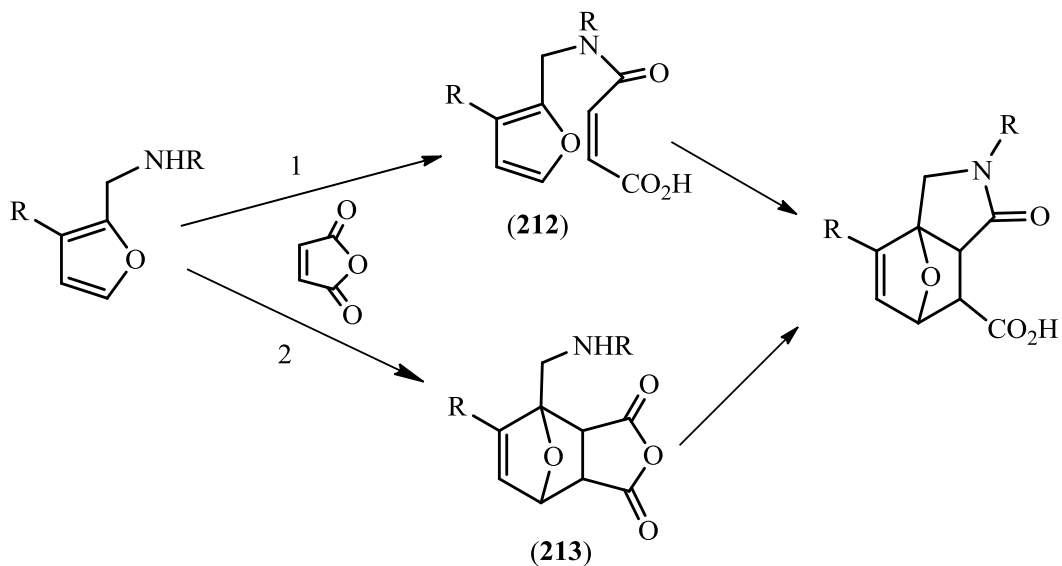


Взаимодействия фурфуриламинов (**206**)-(208) с малеиновым ангидридом проводили в бензоле при комнатной температуре (схема 42) [107, 108]. Продуктами реакций во всех случаях являлись *экзо*-аддукты, представляющие собой смесь двух диастереомеров (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-(209a)-(211a) и (1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурации (209b)-(211b), соотношение которых зависит от заместителя при атоме азота. В случае *экзо*-аддуктов с бензильным заместителем соотношение изомеров составляет 1 : 1, а для продуктов [4+2] циклоприсоединения с остатками эфиров аминокислот 2.2-2.3 : 1. В последних случаях преобладают диастереомеры с (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)-конфигурацией, выделенные колоночной хроматографией на силикагеле в индивидуальном виде.



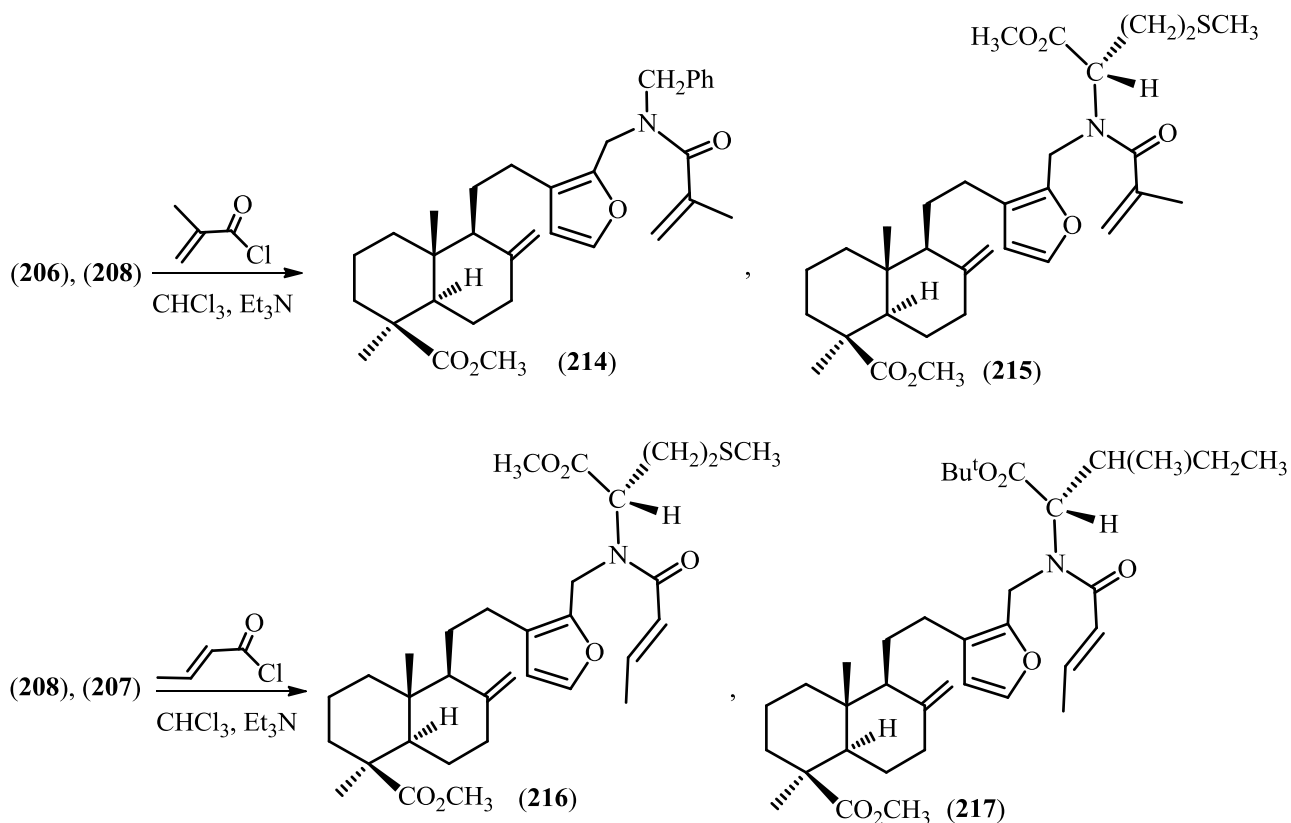
$\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{R}^1=\text{t-Bu}$ (210a), (210b); $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$, (211a), (211b).

Постулируемая последовательность превращений в реакциях фурфуриламинов (206)-(208) с малеиновым ангидридом, включает образование амида малеиновой кислоты типа (212) и последующую внутримолекулярную реакцию [4+2] циклоприсоединения (путь 1, схема 43). Альтернативный вариант образования 6-карбоксо-1,7-эпоксиизоиндолинов в данных реакциях заключается в первоначальном протекании межмолекулярного [4+2] циклоприсоединения фурфуриламинов и малеинового ангидрида, а затем внутримолекулярного ацилирования аминогруппы в промежуточном продукте типа (213) (путь 2). Полученный стереохимический результат реакций свидетельствует о реализации первого пути. Это образование продуктов исключительно *экзо*-конфигурации, что характерно для внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера N-аллилфурфуриламидов, в которой указанная стереоспецифичность контролируется длиной спейсера соединяющего фуран и двойную связь; переходное состояние соответствующее *эндо*-аддукту не реализуется в силу стерических факторов. Аналогичные результаты получены в работах [109, 110], направленных на разработку методов синтеза изоиндоло[2,1-*a*]хинолинов и изоиндоло[2,1-*b*][2]бензазепинов на основе реакции фурфуриламинов с малеиновым ангидридом.



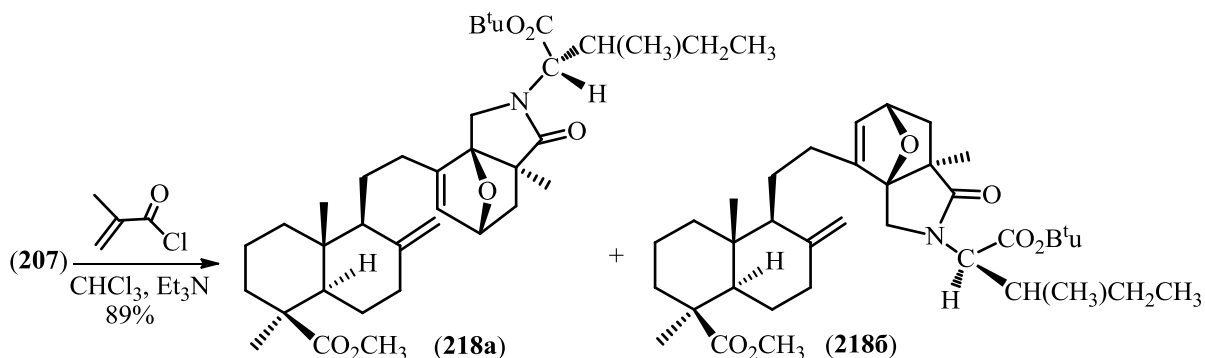
Ацилирование фурфуриламинов (**206**) и (**208**) метилакрилоилхлоридом проводили в хлороформе в присутствии триэтиламина (1.5 экв.), получали соответствующие фурфуриламиды (**214**) и (**215**) с выходами 61-64% (схема 44). В аналогичных условиях осуществляли взаимодействия соединений (**208**) и (**207**) с хлорангидридом кротоновой кислоты, выходы (**216**) и (**217**) составили 89-90%. Более высокие выходы продуктов ацилирования кротоноилхлоридом по сравнению с хлорангидридом метакриловой кислоты обусловлены стерическим эффектом α -метильной группы.

Схема 44

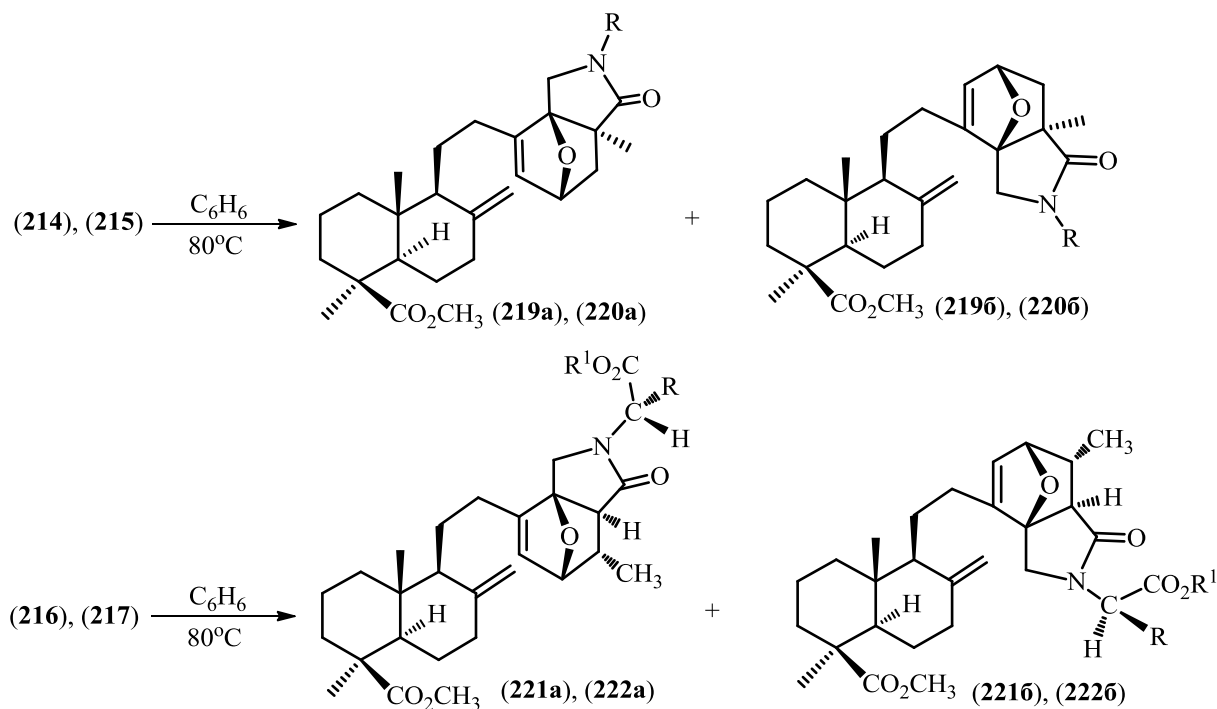


В отличие от фулфуриламинов (**206**) и (**208**), взаимодействие соединения (**207**) с метилакрилоилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина при комнатной температуре протекает с образованием продуктов [4+2]-циклоприсоединения (**218a**) и (**218b**) (схема 45). Соотношение (1*R*,5*S*,7*R*)- (**218a**) и (1*S*,5*R*,7*S*)-диастереоизомеров (**218b**) практически равно эквивалентное, общий выход 89%.

Схема 45



Внутримолекулярная циклизация соединений (**214**)-(**217**) протекала при кипячении в бензоле (8-25 ч, контроль ТСХ) (схема 46). Аналогично ранее проведенным внутримолекулярным реакциям Дильса-Альдера, образуются исключительно *экзо*-аддукты, представляющие собой смесь двух диастереомеров; (1*R*,5*S*,7*R*)- и (1*S*,5*R*,7*S*)-конфигурации в случае (**219a**), (**219b**)-(**220a**), (**220b**) и (1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-конфигурации для (**221a**), (**221b**)-(**222a**), (**222b**). Выходы продуктов составили 75-89%, соотношение изомеров близко к равноэквивалентному [от 1.2:1 для (**221a**), (**221b**) до 1:1 для (**222a**), (**222b**)]. Стереизомеры (**220a**), (**220b**)-(**222a**), (**222b**) выделены колоночной хроматографией в индивидуальном виде.



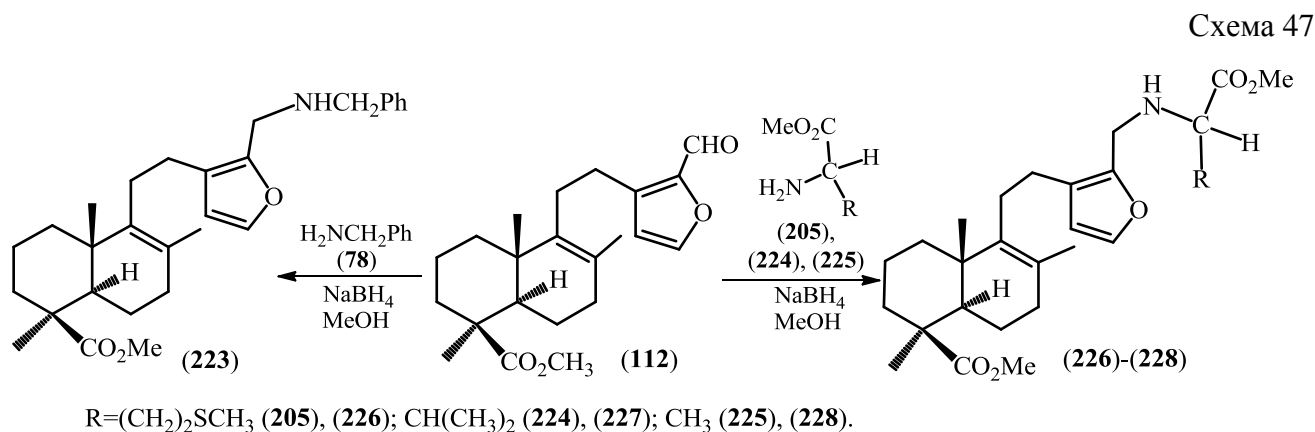
$\text{R}=\text{CH}_2\text{Ph}$ (219a)-(219b), 75%; $\text{R}=\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$ (220a)-(220b), 85%; $\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$,
 $\text{R}^1=\text{t-Bu}$ (221a)-(221b), 89%; $\text{R}=(\text{CH}_2)_2\text{SCH}_3$, $\text{R}^1=\text{CH}_3$ (222a)-(222b), 85%.

Как видно заместитель при двойной связи и при атоме азота оказывает значительное влияние на протекание внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера. Так, циклизация амидов с электроноакцепторным заместителем – CO_2H – в алкенильном фрагменте идет самопроизвольно при комнатной температуре, а с метильной группой, в основном, при нагревании. При этом, α -метилзамещенные аллиламины более активны чем β -метилзамещенные; время проведения циклизации продуктов ацилирования фурфуриламинов хлорангидами метакриловой и кротоновой кислот составило 8-10 ч и 20-24 ч соответственно. Данные результаты могут быть интерпретированы как различием степени снижения дестабилизирующих стерических взаимодействий метильного заместителя с соседними группами при переходе от исходного соединения к продукту его циклизации, а также эффектом Торпа-Ингольда. Последний, заключающийся в сближении реагирующих групп, в составе одной молекулы, при увеличении объема заместителя в линкере, согласуется с образованием продуктов внутримолекулярной циклизации на стадии проведения ацилирования амина (207), с фрагментом *tert*-бутилового эфира *L*-изолейцина при атоме азота, метилакрилоилхлоридом.

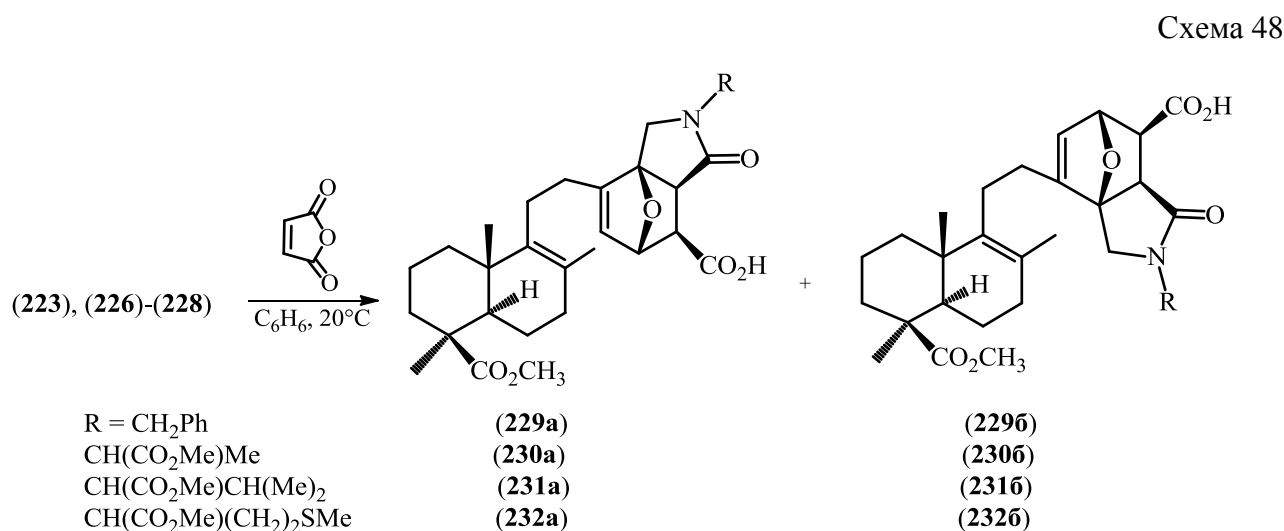
С целью расширения ряда терпенилсодержащих эпоксиизоиндолонов, и вместе с тем, установления влияния природы заместителя в диеновом фрагменте *N*-алкенилфурфуриламида на выход и состав продуктов внутримолекулярного циклоприсоединения указанную реакцию проводили с амидами метил 16-[(*N*-бензил)аминометил]- и 16-[(*N*-((1-

метоксикарбонил)алканил)аминометил]лабданоидами, полученными из метилового эфира фломизоиковой кислоты.

На первом этапе, аналогично ранее приведенной последовательности превращений из метил 16-формиллабдерианата (**53**), получали производные 16-аминометил-15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдариен-18-овой кислоты (схема 47). Восстановительное аминирование альдегида (**112**) бензиламином (**78**) и метиловыми эфирами α -аминокислот (**205**), (**224**) и (**225**) проводили в присутствии боргидрида натрия в абсолютном метаноле, выход продуктов (**223**) и (**226**)-(228) составил 76-90%.



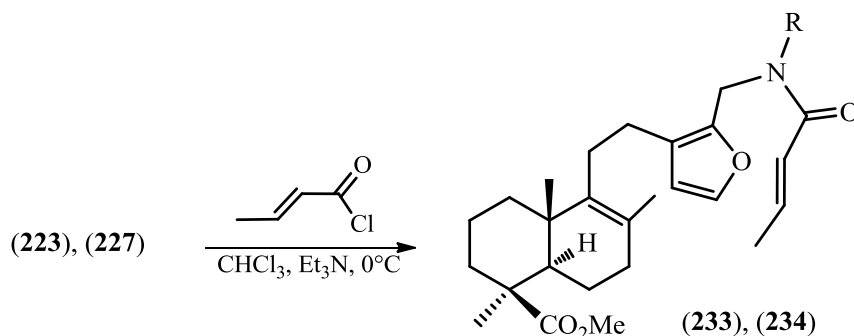
В реакциях 16-аминометильных производных лабданоидов (**223**) и (**226**)-(228) с малеиновым ангидридом в бензоле при 20°C 6-карбокси-1,7-эпоксиизоиндолиноны (**229a**), (**2296**)-(232a), (**2326**) получены с выходами 72-96% (схема 48). Образуются исключительно экзо-аддукты с (1*S*,5*S*,6*R*,7*S*)- (**229a**)-(232a) и (1*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурациями (**2296**)-(2326) [111]. Соотношение диастереомеров (**229a**)-(232a):(2296)-(2326) составило 1:1, 3:1, 2.6:1 и 4:1 соответственно.



Ацилирования фурфуриламинов (**223**) и (**227**) хлорангидридом кротоновой кислоты в хлороформе в присутствии Et₃N дают соответствующие фурфуриламиды (**233**) и (**234**). Последние выделены колоночной хроматографией на силикагеле с выходами 73% и 49%

соответственно (схема 49). Не высокий выход (**234**) является следствием дезактивирующего влияния (электроноакцепторного и стерического) остатка метилового эфира валина при атоме азота на протекание реакции ацилирования амина (**227**).

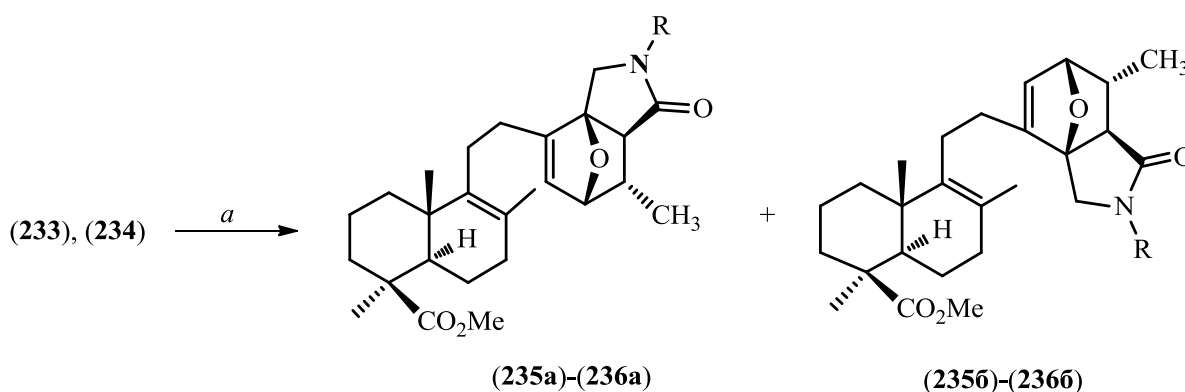
Схема 49



$\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ (**223**), (**233**); $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}(\text{Me})_2$ (**227**), (**234**).

Внутримолекулярная циклизация непредельных амидов (**233**) и (**234**) протекала при кипячении в бензоле или толуоле (схема 50). Получены терпеноидные 6-метил-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-4-оны экзо-строения в виде смеси двух диастереомеров. Соотношение изомеров с (1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- (**235a**)-(**236a**) и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-конфигурацией (**235b**)-(**236b**) составило 1:1 и 1.8:1 соответственно. При проведении реакции в течение 10 ч эпоксиизоиндолиноны (**236a**)-(**236b**) выделены с выходом 77%, а выход продуктов циклизации метил 16-[(*N*-бензил)аминометил]ламбертианата (**235a**)-(**235b**) составил лишь 16%. Увеличение времени реакции в 2 раза позволило поднять выход продуктов (**235a**)-(**235b**) до 36%. Более высокий выход (69%) эпоксиизоиндолинонов (**235a**)-(**235b**) получен при проведении реакции при 110°C в толуоле в течение 10 ч.

Схема 50



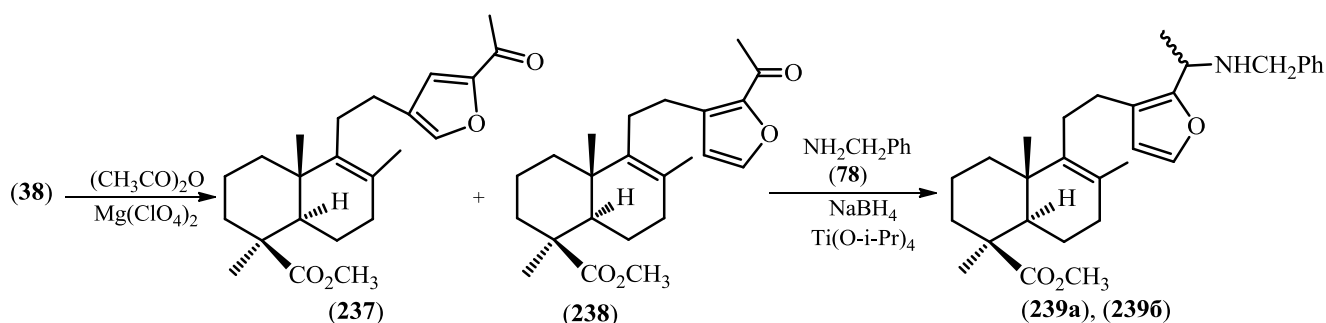
Условия: а. бензол или толуол, кипячение.

$\text{R} = \text{CH}_2\text{Ph}$ (**235a**), (**235b**); $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})\text{CH}(\text{Me})_2$ (**236a**), (**236b**).

Для исследования влияния заместителя в линкере, соединяющего диенофильный и диеновый фрагменты в лабдановых *N*-алкенилфурфуроламидах, на протекание внутримолекулярного [4+2]-циклоприсоединения проведено ацетилирование метилламбертианата (**2**). При

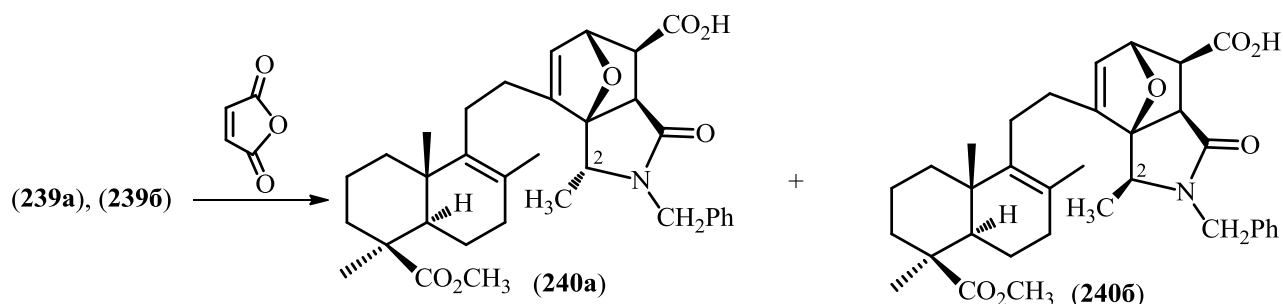
проведении данного превращения в стандартных условиях для 3-метилфурана [112], в уксусном ангидриде в присутствии $Mg(ClO_4)_4$, наблюдался сдвиг *экзо*-метиленовой связи в терпеновом фрагменте в положение $C^{8,9}$. При этом изомеризация проходила частично, что приводило к образованию смеси четырех соединений – 15-ацетил- и 16-ацетилзамещенных лабданоидов, содержащих двойную связь в положениях $C^{8,17}$ или $C^{8,9}$. В связи с этим в качестве исходного соединения использовали 8(9),13,14-лабдатриен (38). Ацетилирование (38) уксусным ангидридом в присутствии $Mg(ClO_4)_4$ давало смесь 16-ацетил- (238) и 15-ацетилфуранолабданоидов (237) (соотношение 1.6 : 1, общий выход 68%) (схема 51). Колоночной хроматографией и последующей кристаллизацией выделен ацетилфуран (238) с выходом 30%. Электронодонорный характер терпенового заместителя в фурановом цикле метилламбертианата, как и в случае формилирования, обуславливает преимущественное образование продукта реакции по атому углерода C-16. Взаимодействием (238) с бензиламином (78) в присутствии $NaBH_4$ и $Ti(O-i-Pr)_4$ получали 16-(1-бензиламино-этил)фуранолабданоид (выход 81%) в виде смеси 16a(*R*)- (239a) и 16a(*S*)-диастереоизомеров (239б).

Схема 51



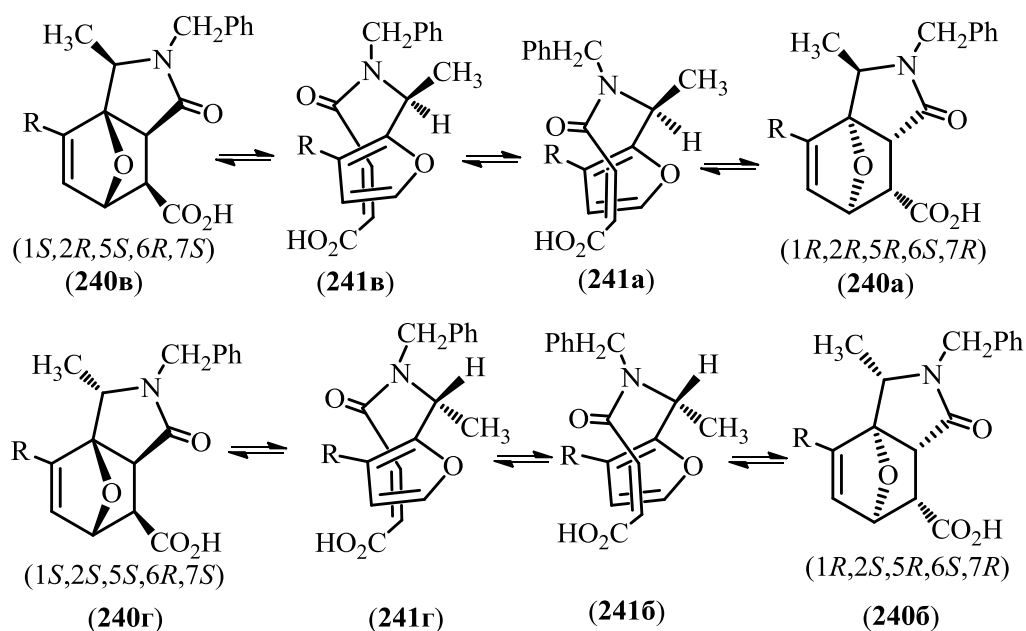
Взаимодействие фурфуриламинов (239a) и (239б) с малеиновым ангидридом в бензоле при комнатной температуре дает 2-метил-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-децены с (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*R*)- (240a) и (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурацией (240б) (выход 86%, соотношение 1:1) (схема 52). Полученные диастереоизомерные окса-аддукты различаются конфигурацией заместителя в положении C-2.

Схема 52

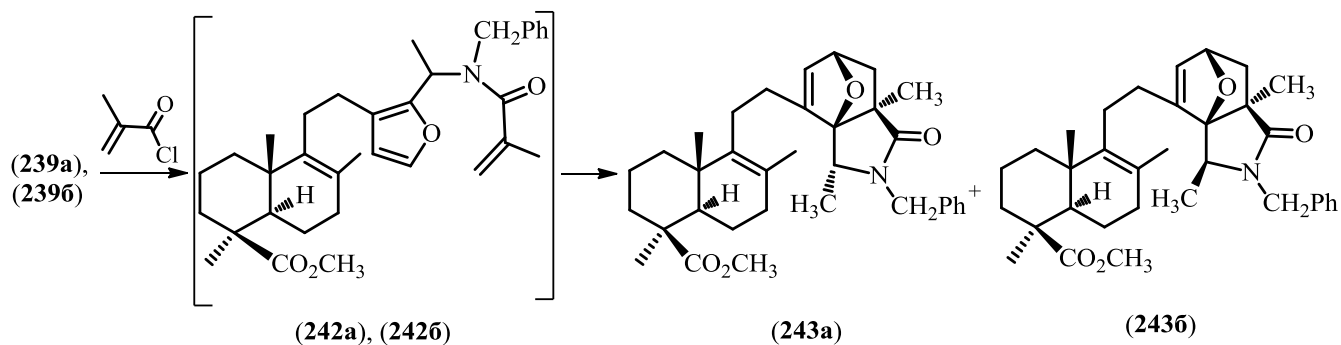


В спектре ЯМР ^1H смеси оксааддуктов (**240a**) и (**240б**) протонам метильной группы CH_3 -2 отвечают дублеты при 0.87 м.д. и 1.24 м.д. с КССВ 7 Гц, а протон Н-2 резонирует в виде дублета при 3.62 м.д. и 3.92 м.д. (J 7 Гц). Различие в химических сдвигах данных протонов, составляющее 0.30-0.37 м.д., указывает, что полученные *экзо*-аддукты имеют различную ориентацию метильной группы относительно эпоксидного мостика. Так как, исходный фурфуриламмин представляет собой смесь двух диастереомеров (**239a**) и (**239б**), то возможно образование четырех изомерных продуктов циклизации (**240a**)-(**240г**) (схема 53). Следовательно, полученным окса-аддуктам можно приписать либо (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,7*S*)- и (1*S*,2*S*,5*S*,6*R*,7*S*)- либо (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурацию. Модели переходных состояний (**241a**)-(**241г**), соответствующие данным двум вариантам, отличаются ориентацией двойной связи к фурановому циклу. При подходе двойной связи снизу следует ожидать неблагоприятные стерические взаимодействия ее с дитерпеновым заместителем в β -положении фуранового цикла. Последний эффект отсутствует при альтернативной ориентации реагирующих фрагментов. На основе приведенных данных и рассуждений полученным продуктам (**240a**) и (**240б**) приписана (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*R*)-конфигурация соответственно.

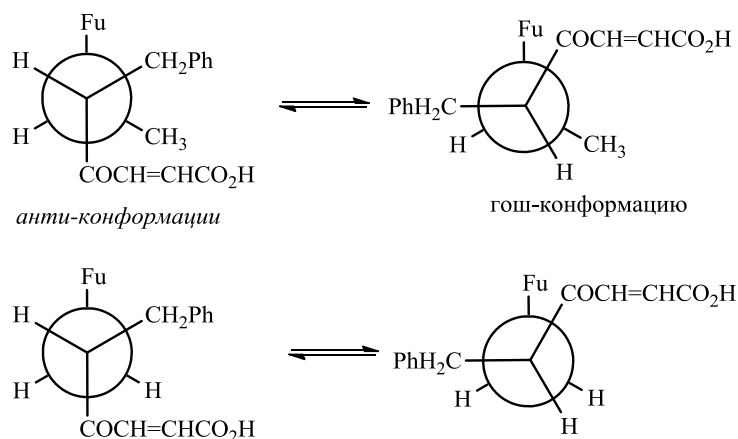
Схема 53



Аналогично, взаимодействие фурфуриламинов (**239a**) и (**239б**) с 2-метил-акрилоилхлоридом в хлороформе в присутствии триэтиламина дает 2-метил-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-децены (1*R*,2*R*,5*S*,7*S*)- (**243a**) и (1*R*,2*S*,5*S*,7*S*)-конфигурации (**243б**) (выход 86%, соотношение 1:1) (схема 54). В спектре ЯМР ^1H реакционной смеси, снятый через 2 ч после смешения реагентов, зафиксирована группа сигналов, отвечающих первоначально образующемуся фурфуриламидам (**242a**)-(**242б**).



Более высокая активность амидов (242a) и (242b) в реакции внутримолекулярного циклоприсоединения по сравнению с фурфуриламидами (214) и (215) обусловлена наличием метильной группы в α -положении заместителя фуранового цикла. Она уменьшает энергетический барьер перехода молекулы из *анти*-конформации в менее выгодную *гош*-конформацию, в которой фурановый цикл и двойная связь сближены в пространстве и вступают в взаимодействие (схема 55).

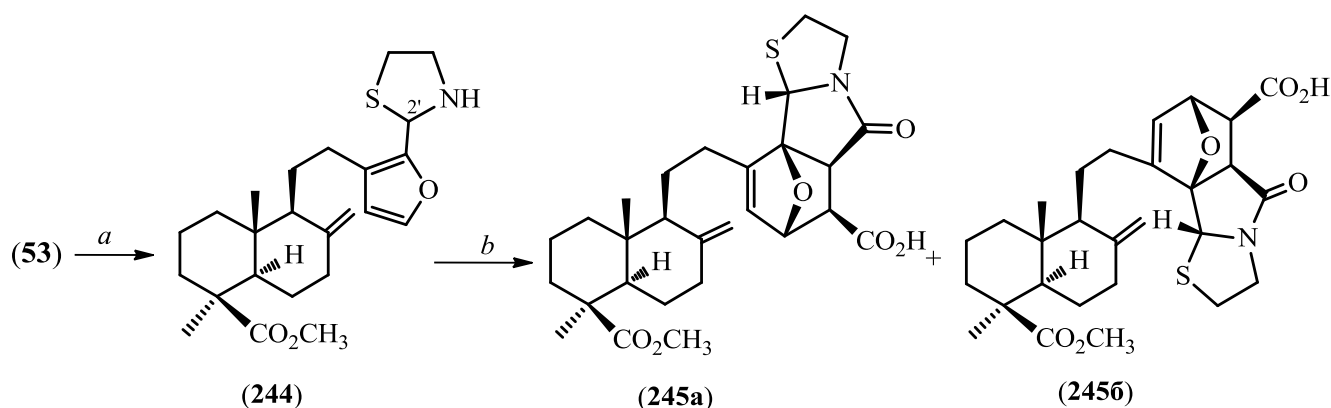


Включение атома азота в N-фурфуриламидах в циклическую систему открывает возможность синтеза эпоксиизоиндолонов, аннелированных различными гетероциклами. Ранее данный подход использован в синтезе эпоксиизоиндола аннелированного тетрагидрокарболином из фурфуриламида, в котором атом азота входил в состав тетрагидро-9H-пиридо[3,4-b]индола [113]. Нами, на примере реакций с амидами метил 16-(тиазолидин-2-ил)ламбертианата, предложен метод получения 7,9a-эпоксигексагидротиазоло[2,3-a]изоиндолинонов. Методы синтеза полицикланов указанного типа, в ряду производных которых найдены ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ-1 в наномолярной концентрации, не многочисленны и многостадийны [114].

Метил-16-(тиазолидин-2-ил)ламбертианат (244) получен реакцией альдегида (53) с гидрохлоридом цистеинамина при кипячении в бензоле в присутствии триэтиламина с выходом

83% (схема 56). Аналогично, ранее использованным фурфуриламином, соединение (244) при взаимодействии с малеиновым ангидридом в хлороформе при комнатной температуре дает продукты внутримолекулярной циклизации. Последние – 6-карбокси-7,9а-эпоксигексагидротиазоло[2,3-а]изоиндолиноны (245а) и (245б) – являются экзо-аддуктами с (5аS,6R,7S,9аS,9бS)- (245а) и (5аR,6S,7R,9аR,9бR)-конфигурацией (245б) (выход 84%, соотношение 1.2 : 1).

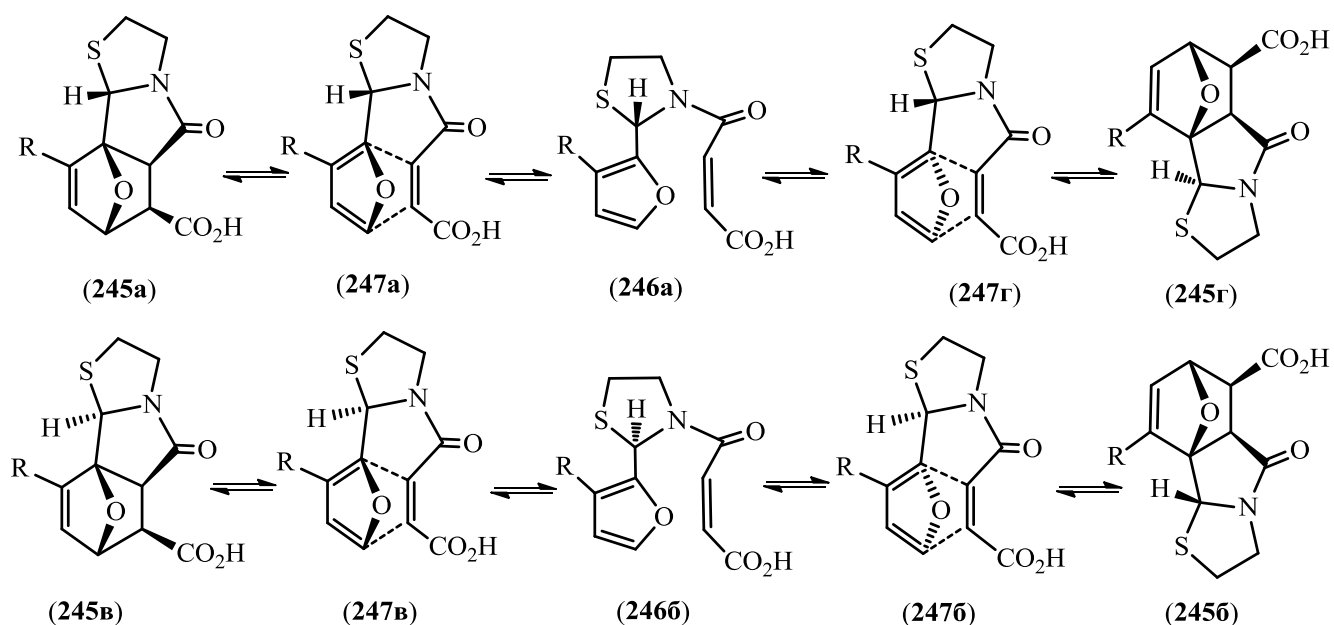
Схема 56



Условия и реагенты: а. SHCH₂CH₂NH₂·HCl, C₆H₆, 80°C; б. малеиновый ангидрид, CHCl₃, 20°C.

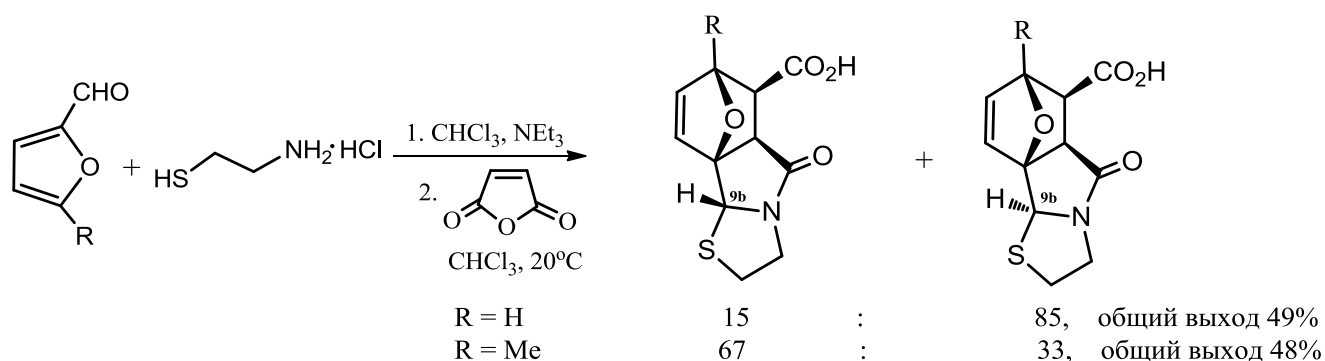
Обращает внимание стереохимический результат реакции, образуются 6-карбокси-7,9а-эпоксигексагидротиазоло[2,3-а]изоиндолы с *цис*-ориентированным протоном при атоме углерода С-9б относительно эпоксидного мостика. Предполагается, что исходный метил-16-(тиазолидин-2-ил)ламбертианат (244) представляет собой смесь двух диастереомеров по атому углерода С-2', которые при взаимодействии с малеиновым ангидридом дают соответствующие амиды (246а)-(246б) (схема 57). Внутримолекулярная циклизация последних в каждом случае может привести к образованию двух изомерных продуктов (245а), (245г) и (245б), (245в). Сопоставление строения полученных соединений (245а) и (245б) и соответствующих им переходных состояний (247а) и (247б) указывает на предпочтительность подхода двойной связи к фурановому циклу с *транс*-стороны по отношению к асимметрическому протону тиазолидинового цикла.

Схема 57

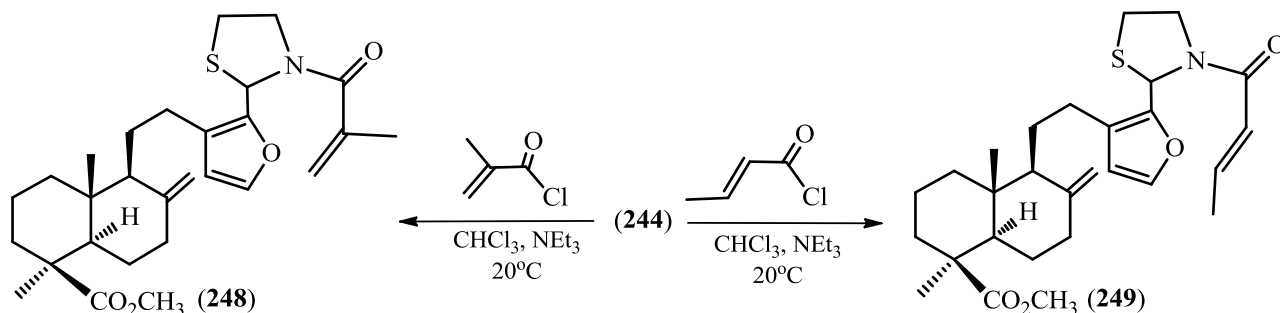


Следует отметить, что аналогичная последовательность превращений, выполненная в более поздней работе [115], для фурфуrolа и 5-метилфурфуrolа приводила к образованию 7,9а-эпокси[1,3]тиазоло[2,3-а]изоиндолов в виде двух диастереомеров по протону при атоме углерода C-9b, соотношение которых значительно зависит от заместителя – R – в фурановом цикле (схема 58).

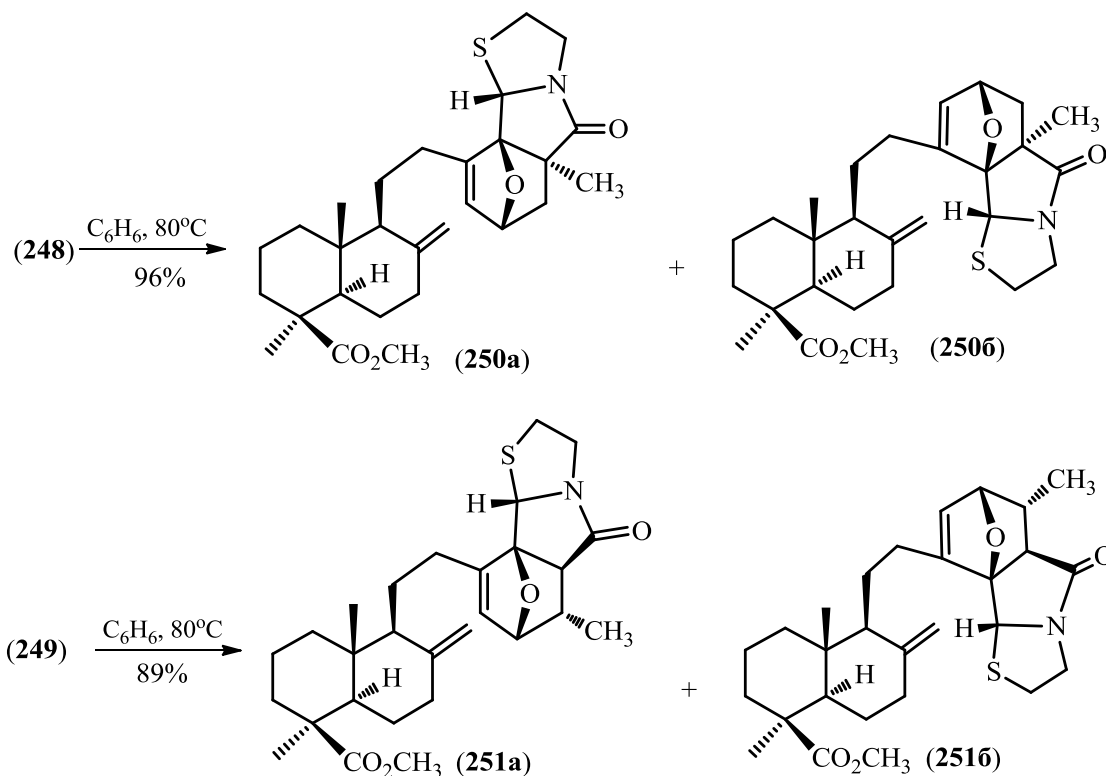
Схема 58



N-Метилакрилоил- (248) и N-кротоноил-2-фурилтиазолидины (249) получены взаимодействиями соединения (244) с хлорангидридами метакриловой и кротоновой кислот в хлороформе в присутствии триэтиламина с выходами 75% и 82% соответственно (схема 59).



Внутримолекулярная циклизация соединений **(248)** и **(249)** протекала при кипячении в бензоле, образуются 7,9а-эпоксигексагидротиазоло[2,3-а]изоиндолоны **(250а)**-**(250б)** или **(251а)**-**(251б)** (схема 60). Продукты реакций представляют смесь экзо-аддуктов с (5а*S*,7*R*,9а*R*,9б*S*)- и (5а*R*,7*S*,9а*S*,9б*R*)-конфигурацией для **(250а)** и **(250б)** или (5а*S*,6*S*,7*R*,9а*S*,9б*S*)- и (5а*R*,6*R*,7*S*,9а*R*,9б*R*)-конфигурацией для **(251а)** и **(251б)**. Соотношение диастереомерных 7,9а-эпоксигексагидротиазоло[2,3-а]изоиндолонов **(250а)** и **(250б)** составило 1.4 : 1, а изомеров **(251а)** и **(251б)** 1 : 1. Соединение **(250б)** выделено в индивидуальном виде.

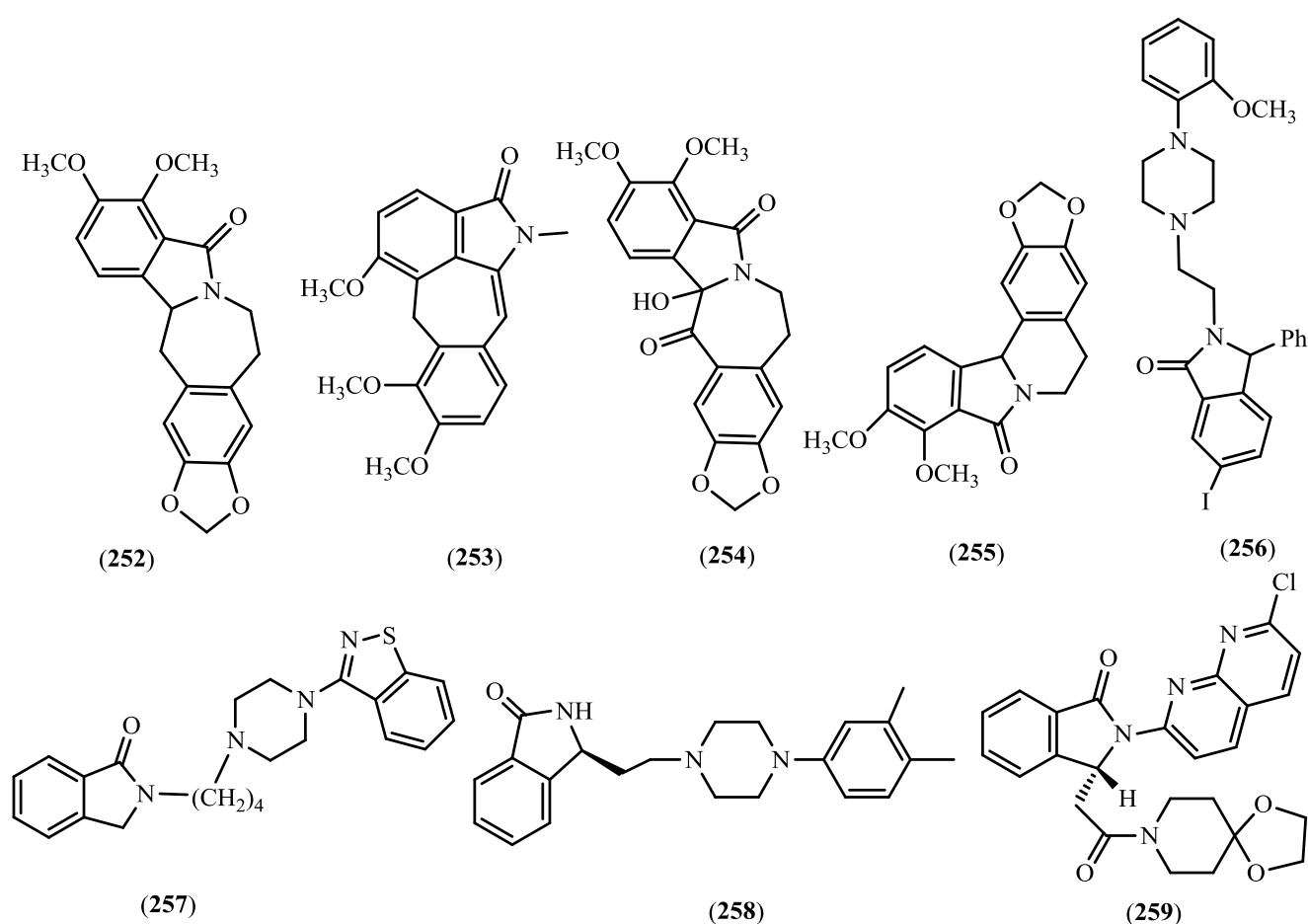


7.2. СИНТЕЗ ИЗОИНДОЛИНОВ ДИТЕРПЕНОВОГО ТИПА

Изоиндолин-1-он входит в состав биологически активных соединений синтетического и природного происхождения. Примеры природных изоиндолинонов представлены на рисунке 13 алкалоидами ленноксамином (lennoxamine) **(252)**, аристоягонином (aristoyagonine) **(253)**,

нuevoамином (nuevamine) (254) и чилинином (chilenine) (255) [116]. Соединения с изоиндолиновым циклом проявляют антигипертензивную [117], антипсихотическую [118], противовирусную [119] и противоопухолевую [120] активности. Кроме того, соединения с данным гетероциклическим фрагментом рассматриваются как селективные агенты ЦНС. Например, производные изоиндолинов (256)-(258), содержащие алкилпиперазиновые заместители, селективно связываются с серотониновыми и дофаминовыми рецепторами [121, 122, 123]. N-Нафтаридинзамещенный изоиндолин-1-он (259) проявляет анксиолитический, седативный, гипнотический эффекты и является мышечным релаксантом [124]. Другие пиперазиновые производные изоиндолин-1-онов по атому углероду С-4 известны как селективные антагонисты рецепторов уреотензина II [125].

Рисунок 13

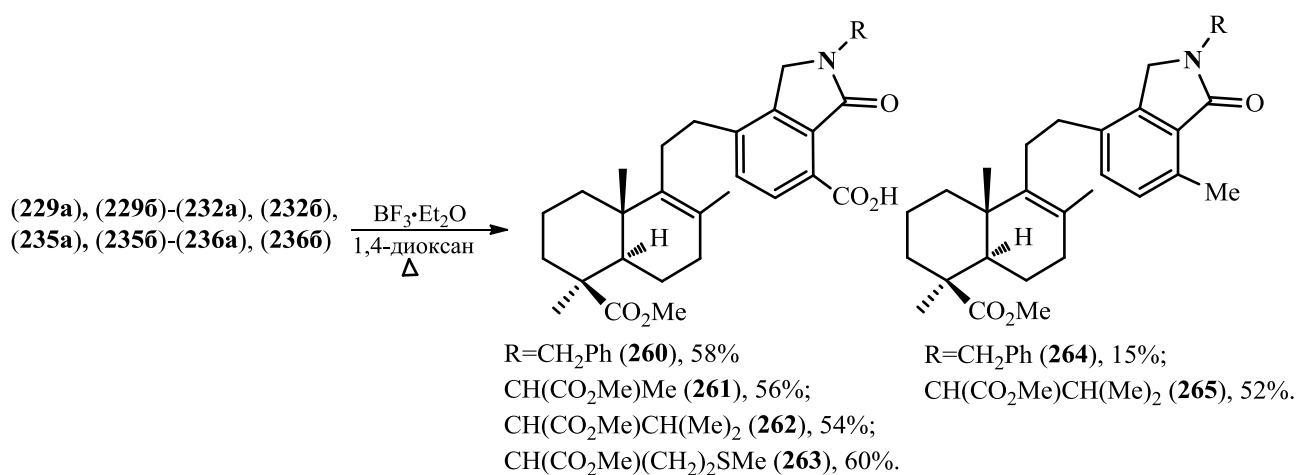


Методы синтеза изоиндолинов из эпоксиизоиндолинов, представленные в работах [126, 127, 128, 129, 130, 131], основываются на применении различных минеральных и органических кислот (HCl, H₂SO₄, 85% H₃PO₄, MsOH) и кислот Льюиса. Наиболее высокие выходы продуктов ароматизации эпоксиизоиндолинов получены при использовании эфира трехфтористого бора. Отмеченная ранее склонность экзо-метиленовой двойной связи в терпеновом скелете метилового эфира ламбертиановой кислоты претерпевать изомеризацию

под действием *p*-толуолсульфо кислоты и в присутствии перхлората магния (II), обусловила использование в целевом превращении эпоксиизоиндолов, полученных из метилового эфира флормизиоиквой кислоты.

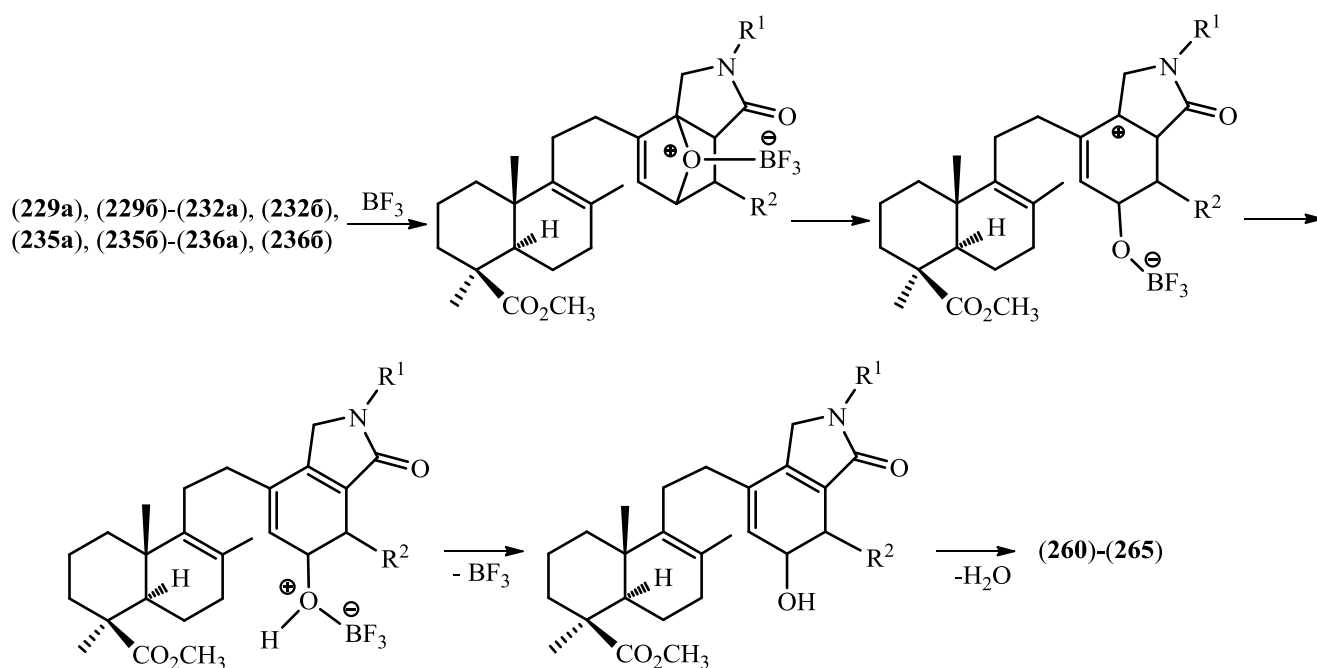
Оксааддукты (229a), (229b)-(232a), (232b) и (235a), (235b)-(236a), (236b) обрабатывали $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ в кипящем 1,4-диоксане в течение 2 ч, в результате получали только изоиндолин-1-оны (260)-(265), выход которых после колоночной хроматографии составил 15-60% (схема 61).

Схема 61



Предполагаемый механизм ароматизации эпоксиизоиндолинонов (229a), (229b)-(232a), (232b) и (235a), (235b)-(236a), (236b) включает первоначальную координацию кислоты Льюиса – BF_3 – по атому кислорода эпоксидного мостика (схема 62). Раскрытие последнего приводит к образованию третичного карбокатиона, который стабилизируется последующими стадиями элиминирования, сопровождающееся потерей молекул BF_3 и H_2O .

Схема 62



Таким образом, предложены методики синтеза N-фурфурил-N-алкениламинов лабданового ряда с помощью реакций восстановительного аминирования 16-формиллабдатриенов и ацилирования малеиновым ангидридом, хлорангидридами метакриловой и кротоновой кислот. Показано, что заместитель при двойной связи, атоме азота, в фуране и в линкере, соединяющего диенофильный и диеновый фрагменты, оказывает существенное влияние на протекание внутримолекулярной реакции Дильса-Альдера. Найдены условия образования изоиндолин-1-онов терпенового типа.

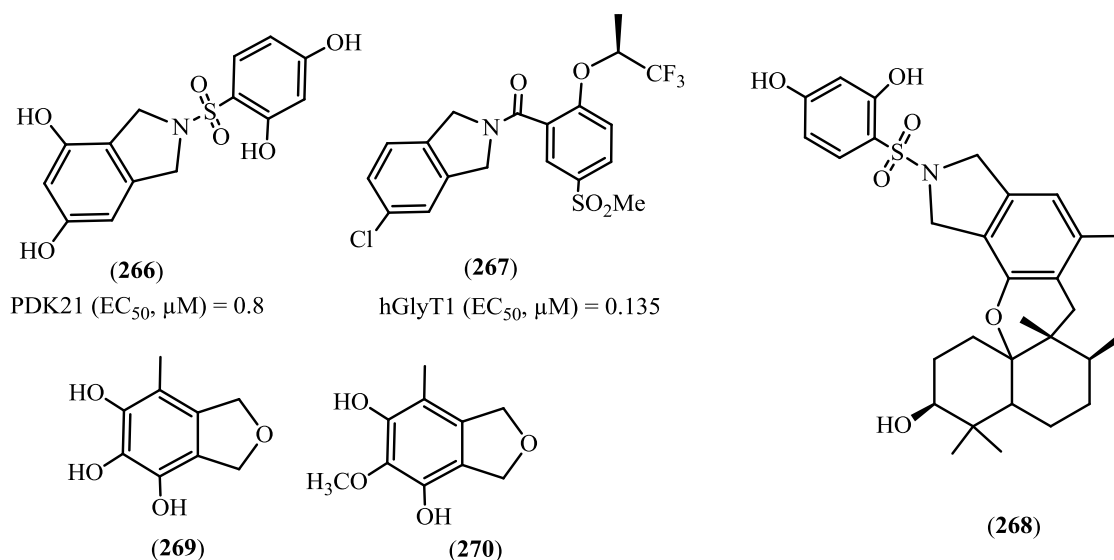
7.3. СИНТЕЗ ДИГИДРОИЗОИНДОЛОВ И ДИГИДРОИЗОБЕНЗОФУРАНОВ ДИТЕРПЕНОВОГО ТИПА

Внедрение в практику металлоорганического синтеза каталитических систем на основе соединений золота позволило не только усовершенствовать ранее известные, но и разработать новые оригинальные методы конструирования углерод-углеродных, углерод-водородных и гетероатом-углеродных связей [132, 133, 134]. С синтетической точки зрения и практической значимости целевых продуктов большое внимание привлекают Au(III)-катализируемые превращения енинового типа, частным случаем которых является циклоизомеризация алкинилфуранов. На основе последней предложены удобные и эффективные методы синтеза дигидроиндена [135, 136], дигидроиндола [137], тетрагидроизохинолина [138, 139], тетрагидрохинолина [137], фенантрена [140], дигидробензопирана [137], хромена [137], дигидроизоиндола [141, 142, 143, 144, 145, 146, 147] и дигидроизобензофурана [148, 149]. При этом, в ряду указанных методов наиболее широко исследована циклоизомеризация ω -алкинилфуранов в практически важные соединения – гидроксиизоиндолины и гидроксидигидроизобензофураны. Это превращение проведено как в условиях катализа солями золота [141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148] и его комплексами с фосфинами [150] и пиридинами [146, 151, 152] так и в условиях гетерогенного катализа [153]. Показано существенное влияние на скорость реакции электронной природы заместителей в фурановом цикле [141]. Так, введение электронодонорных заместителей увеличивает нуклеофильность фуранового цикла и тем самым облегчает прохождение реакции, а введение акцепторных ее ингибирует. Циклоизомеризация, как правило, протекает региоселективно с образованием 7-гидроксиизоиндолина или 7-гидроксидигидроизобензофурана. Алкинилфураны с электронодонорным заместителем при соседнем β -атоме углерода дают исключительно один изомер.

В ряду приведенных в литературе биологически активных дигидроизоиндолов можно отметить соединения (266) и (267), являющиеся сильными ингибиторами транспортера глицина-1 (терапевтическая мишень для лечения заболеваний ЦНС) и киназы

пируватдегидрогеназы (терапевтическая мишень для лечения ожирения, диабета, заболеваний сердца и рака) (рисунок 14) [154, 155]. Дитерпенсодержащие дигидроизоиндолы, представленные в рисунке 14 соединением (268), запатентованы в качестве противовирусных агентов [156]. Гидроксидигидробензофуран входит в состав природных соединений (269) и (270), продуцируемых грибами рода *Epicoccum* sp. и *Aspergillus flavipes* соответственно [157]. По количеству, производные дигидроизобензофурана, проявляющие биологическую активность, располагаются в следующем порядке: ЦНС-, противоопухолевые, противовоспалительные, иммуномодулирующие агенты и др.

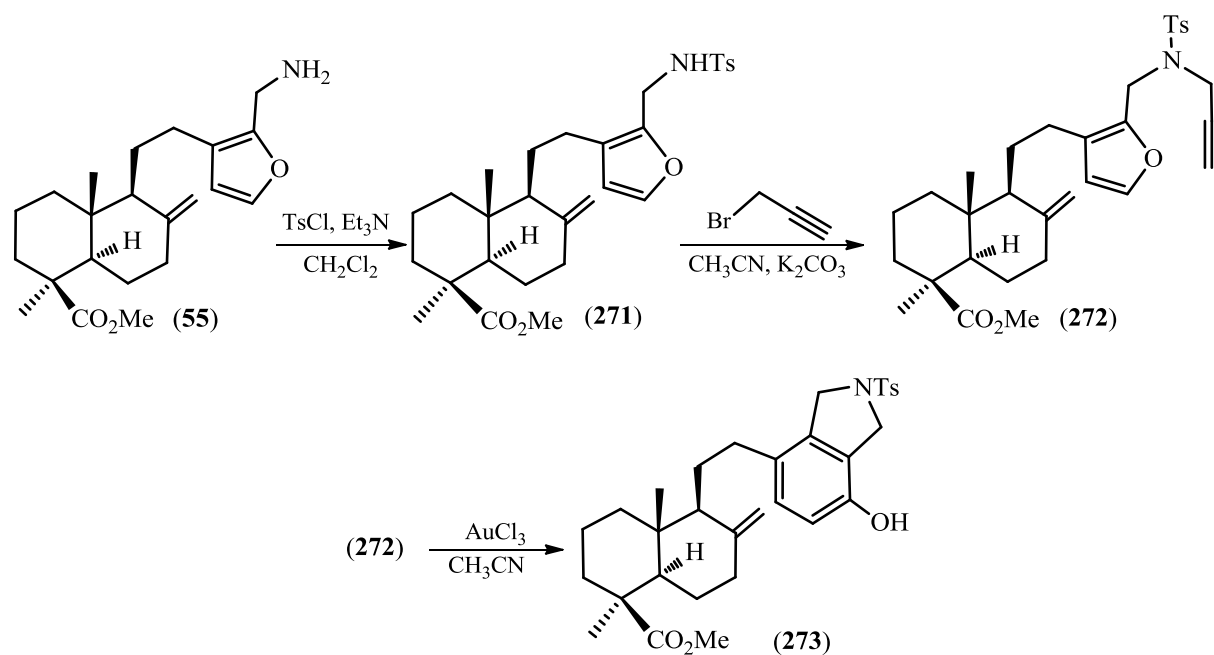
Рисунок 14



Следует отметить, что Au(III)-катализируемый метод циклоизомеризации ω-алкинилфуранов успешно использован в синтезе некоторых природных веществ, однако применение этого метода к превращениям полифункциональным фурановым соединениям дитерпенового типа не описано.

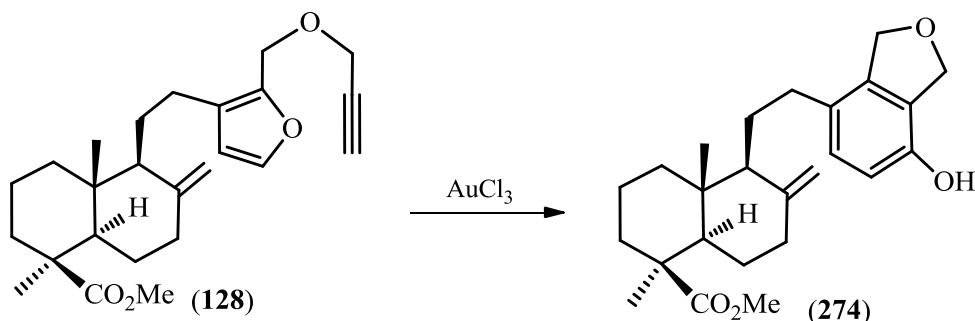
Ключевым соединением в синтезе 7-гидроксиизоиндолина лабданового типа (273) является метил 16-(аминометил)ламбертианат (55), реакцией которого с *p*-толуолсульфохлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина получен сульфамид (271) (схема 63) [158]. Алкилирование соединения (271) пропаргилом бромистым приводит к метил *N*-тозил-16-(пропаргиламинометил)-ламбертианату (272) (выход 73%). При обработке (272) AuCl₃ (5 моль%) в ацетонитриле образуется исключительно 4-замещенный 7-гидроксиизоиндолин (273) (выход 79%).

Схема 63

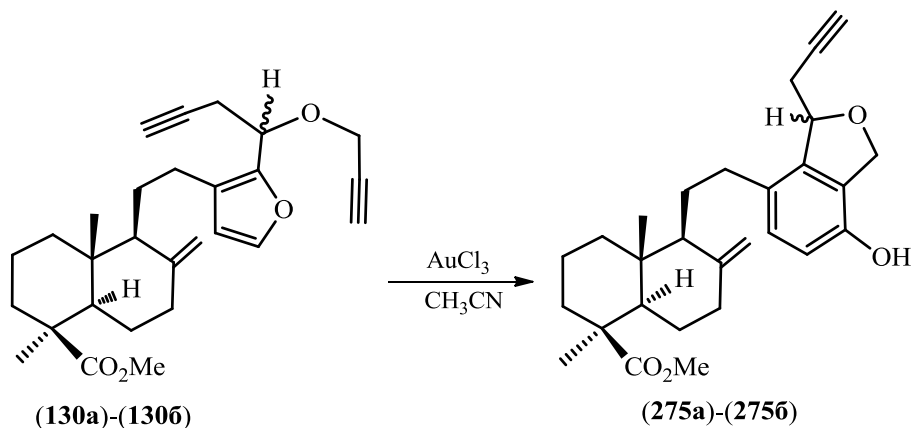


AuCl_3 -Катализируемая циклоизомеризация пропаргилфурилового эфира лабданового типа (**128**), полученного последовательностью превращений, приведенных в схеме 24, приводит к единственному продукту – терпеноидному 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурану (**274**) (выход 78%) (схема 64).

Схема 64



AuCl_3 -Катализируемая циклоизомеризация диацетиленовых производных метилового эфира ламбертиановой кислоты (**130a**)-(130б) (получены согласно схеме 24) протекает селективно с участием ацетиленовой связи, активированной кислородом и приводит к терпеноидным 3(*R*)- и 3(*S*)-7-гидрокси-3-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дигидроизобензофуранам (**275a**)-(275б) (схема 65).

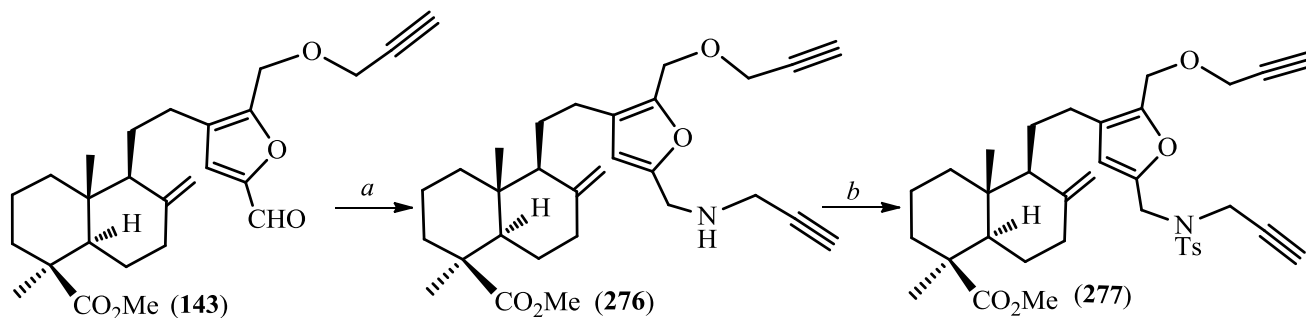


Таким образом, циклоизомеризация 16-пропаргиламинометилзамещенных и 16-пропаргилоксиметилзамещенных производных ламбертиановой кислоты в условиях катализа хлоридом золота (III) протекает с образованием 7-гидроксиизоиндолина и 7-гидроксидигидроизобензофурана соответственно.

С целью расширения синтетического приложения данного превращения, в получение функционализированных дигидроизоиндолинов и дигидроизобензофуранов, далее в качестве исходных соединений использовали 15,16-диалкинилпроизводные метилламбертианата. Последние представлены производными метилового эфира ламбертиановой кислоты, содержащие пропаргилсульфамидметильный или пропаргилоксиметильный заместители при α -атомах углерода фуранового цикла. Таким образом, исходные соединения отличаются как электронной плотностью тройной связи так и положением ее относительно терпенового заместителя. Реализация данных реакций позволит предложить метод синтеза гетероциклических соединений, указанного типа, с гидроксильным и алкинильным заместителями. Последние, получение которых в литературе не описано, обладают широким синтетическим потенциалом в органическом и металлоорганическом синтезе.

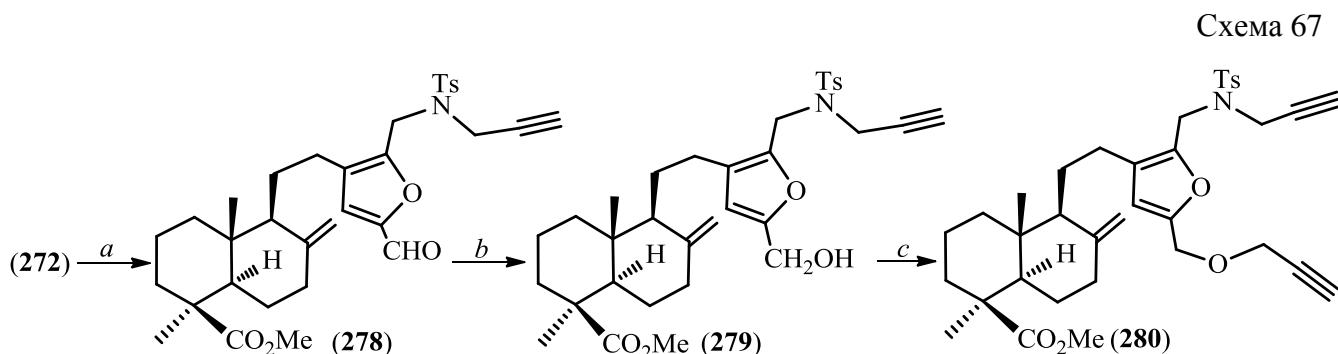
Метил 15,16-бис[(проп-2-ин-1-илокси)метил]ламбертианат (**145**) получен по схеме 29.

В синтезе метил 15-((N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)-16-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (**277**) альдегид (**143**) (описан в схеме 29) вводили в реакцию с гидрохлоридом пропаргиламина (схема 66). Взаимодействие проводили в изопропиловом спирте в присутствии AcONa и AcOH с последующим добавлением в реакционную смесь NaBH_4 , выход продукта (**276**) составил 99%. Далее, реакцией метил 15-(пропаргиламинометил)ламбертианата (**276**) с *p*-толуолсульфохлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина получали целевой сульфамид (**277**) с выходом 73%.



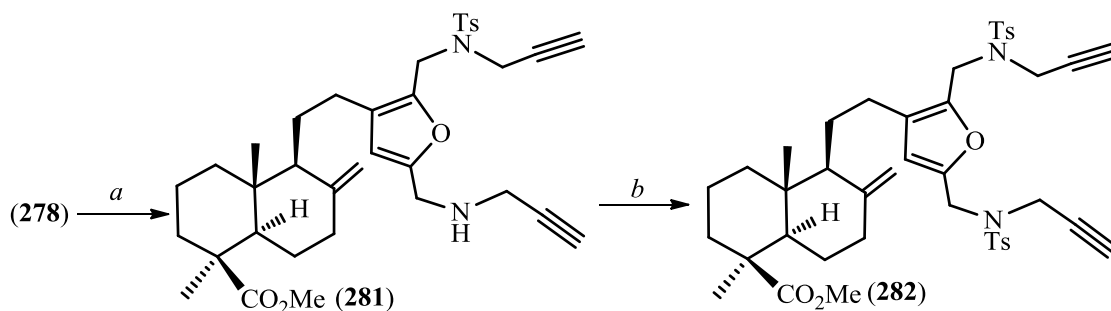
Условия и реагенты: а. $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, AcOH , AcONa , $i\text{-PrOH}$, NaBH_4 ; б. TsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Метил 15-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-16-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианат (**280**) получали из метил N-тозил-16-(пропаргиламинометил)ламбертианата (**272**) последовательностью реакций из формилирования последнего до (**278**) (выход 79%), восстановления альдегида (**278**) NaBH_4 (выход 89%) и взаимодействия спирта (**279**) с пропаргилбромидом в ацетонитриле в присутствии NaN (выход 76%) (схема 67).



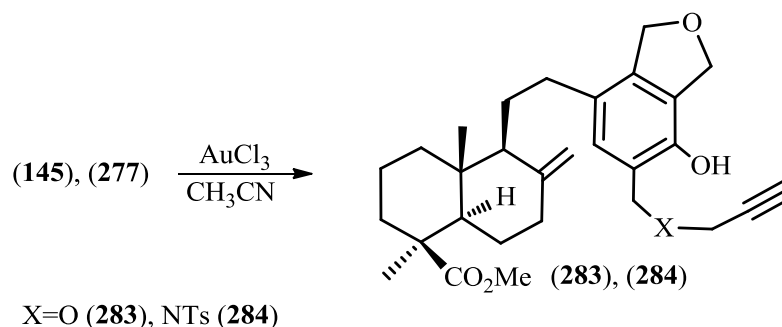
Условия и реагенты: а. POCl_3 , ДМФА, AcONa ; б. NaBH_4 , MeOH ; в. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaN , CH_3CN .

В схеме синтеза метил 15,16-бис(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианата (**282**), восстановительное аминирование метил 15-формилламбертианата (**278**) проводили в три стадии: обработка гидрохлорида пропаргиламина триэтиламино, взаимодействие пропаргиламина с альдегидом (**278**) и последующее восстановление образующегося имида боргидридом натрия в метаноле, выход соединения (**281**) составил 67% (схема 68). Тозилирование метил (пропаргиламинометил)ламбертианата (**281**) проводили в хлористом метиле в присутствии триэтиламина и DMAP; сульфамид (**282**) получен с выходом 66%.

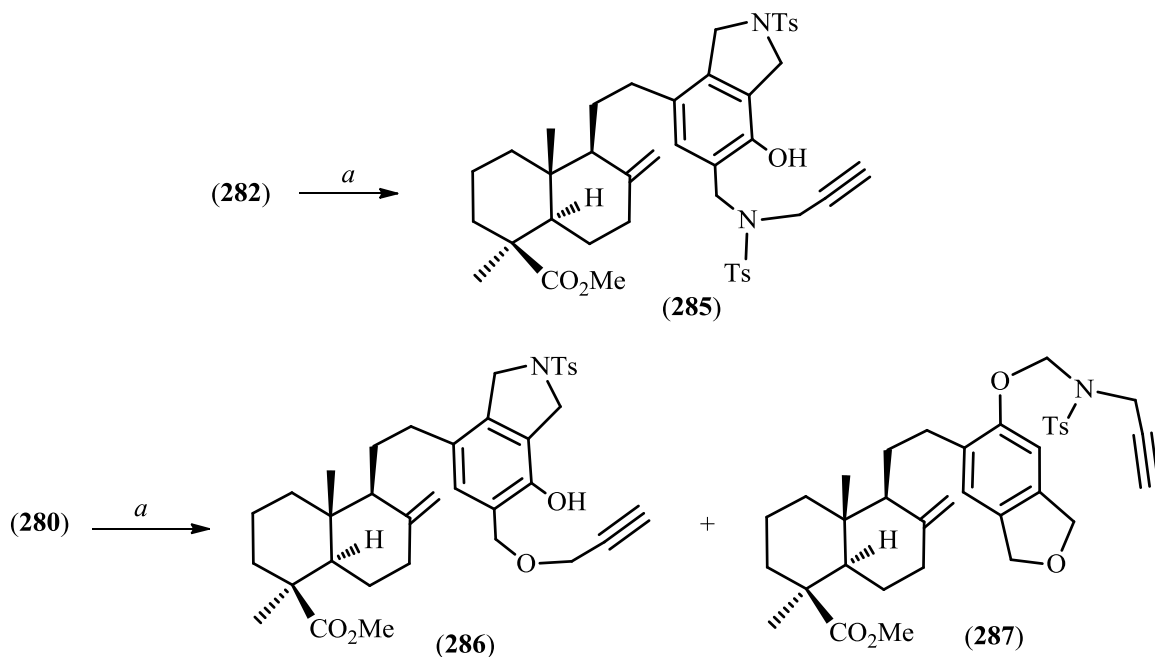


Условия и реагенты: а. (1) $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 (2) MgSO_4 (3) NaBH_4 , MeOH ;
 б: TsCl , Et_3N , DMAP , CH_2Cl_2 .

При обработке метил 15,16-бис[(проп-2-ин-1-илокси)метил]ламбертианата (**145**) хлоридом золота (III) (5 моль%) в ацетонитриле получали 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран (**283**) с выходом 56% (схема 69). Аналогично, циклоизомеризация 15-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)-16-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (**277**) в данных условиях протекала селективно по пропаргилоксиметильному заместителю при атоме углерода С-16, выход (**284**) составил 54%.



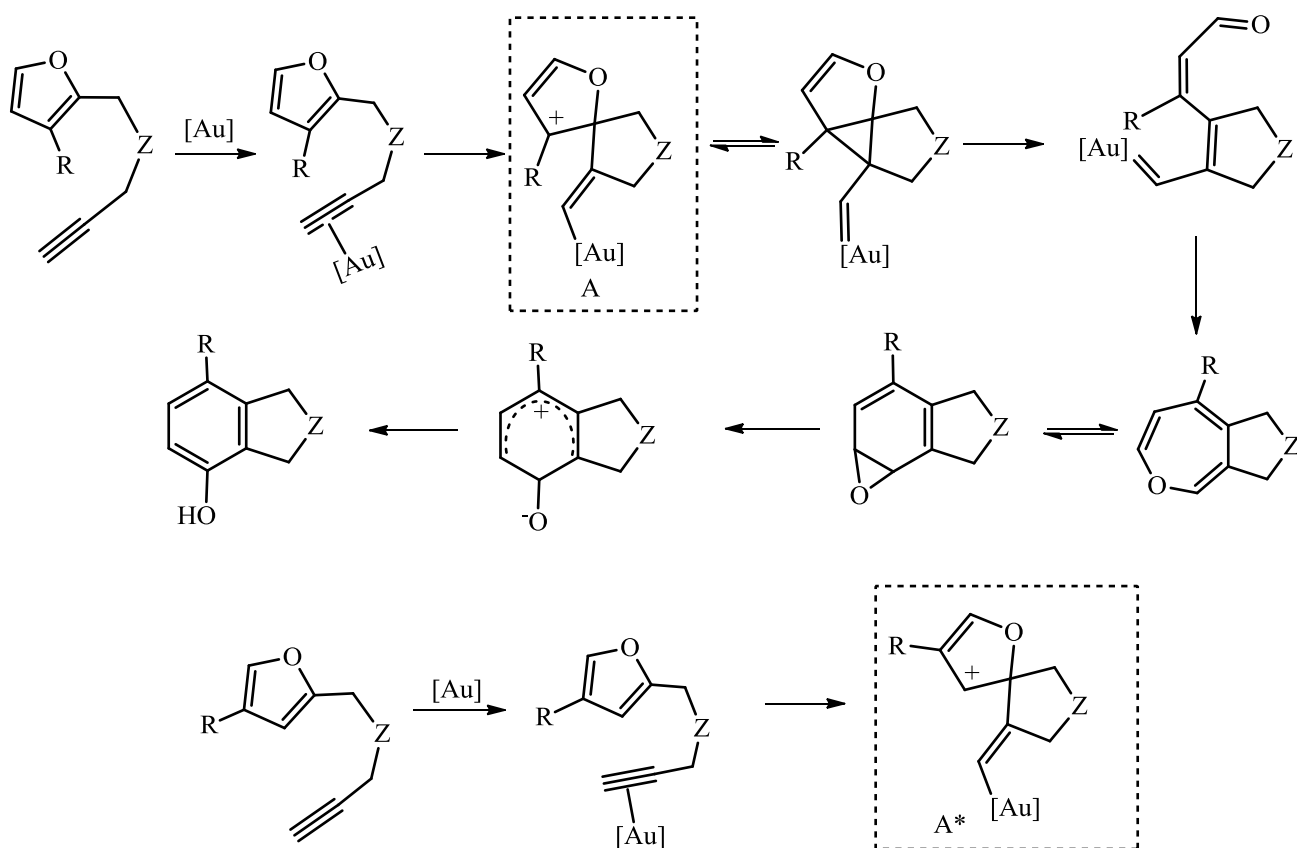
Метил 15,16-бис(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианат (**282**) в присутствии AuCl_3 (5 моль%) в ацетонитриле гладко превращается в 7-гидроксиизоиндолин (**285**) (выход 88%) (схема 70). В аналогичных условиях метил 15-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-16-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)ламбертианат (**280**) дает смесь двух соединений: 7-гидроксиизоиндолин (**286**) (выход 62%) и продукт циклоизомеризации по пропаргилоксиметильному заместителю (**287**) (выход 16%).



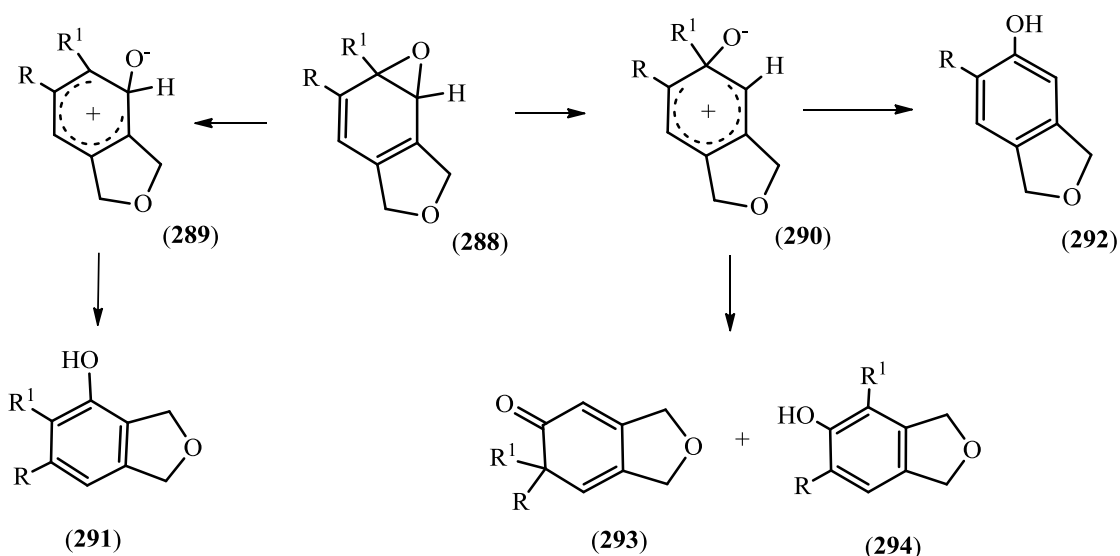
Условия и реагенты: а. AuCl₃, CH₃CN.

Таким образом, Au(III)-катализируемая циклоизомеризация метил 15,16-диалкинилламбертианатов (145), (277) и (282) протекает региоселективно с участием пропаргилсульфамидметильного или пропаргилloxиметильного заместителя при атоме углерода С-16. Данная селективность легко объясняется в рамках постулируемого в литературе [149, 152] механизма реакции, включающего первоначальную внутримолекулярную нуклеофильную атаку замещенным α-атомом углерода фуранового цикла активированной тройной связи; образующиеся в результате 2,3-дигидрофурановые карбокатионы А и А*, соответствующие двум возможным вариантам протекания данной стадии циклоизомеризации, отличаются положением терпенового заместителя в цикле и как следствие и термодинамической устойчивостью (схема 71).

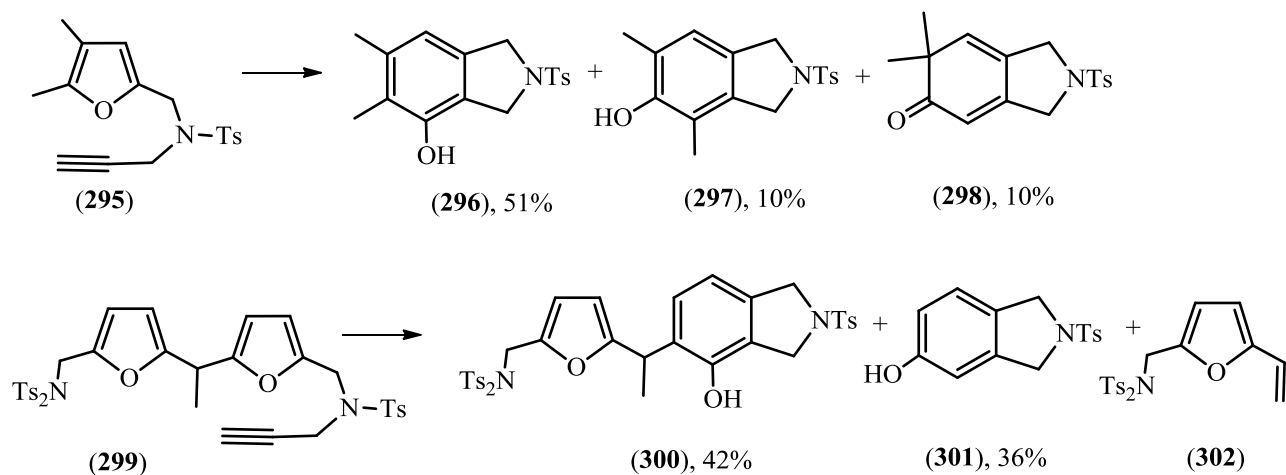
Схема 71



В случае метил 16-(N-(проп-2-ин-1-ил)арилсульфамидметил)-15-(проп-2-ин-1-илокси)ламбертианата (**280**) частичное протекание циклоизомеризации по алкинильному заместителю при атоме углерода С-15 обусловлено более сильным электроноакцепторным характером атома кислорода относительно сульфамидной группы. Указанное направление реакции, показанное на схеме 72 на примере циклоизомеризации 4,5-дизамещенного-2-пропаргиллоксиметилфурана, согласно литературным данным включает образование эпоксида строения (**288**), который через разрыв связи углерод-кислород может превратиться в цвиттер-ион (**289**) или в (**290**). Арениевый ион (**289**) является промежуточным интермедиатом на пути образования 4-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурана (**291**), а σ -комплекс (**290**) имеет несколько возможных направлений превращений; в зависимости от характера заместителя может протекать элиминирование, что дает 5-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран (**292**) или 1,2-перегруппировка – продукты строения (**293**) и (**294**).



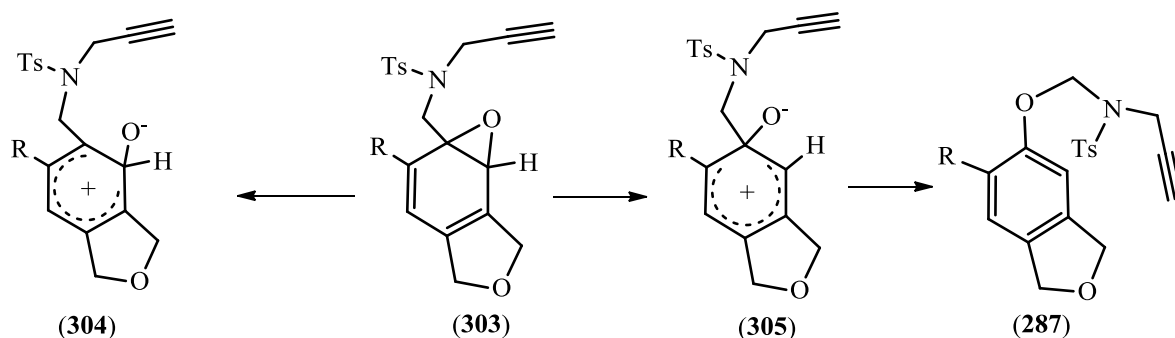
В литературе, описанные в схеме 72 типы превращений, представлены в Au(III)-катализируемой циклоизомеризации N-тозил-2-(пропаргиламинметил)фуранов (**295**) и (**299**) с метильными и этилфурильным заместителями соответственно (схема 73) [149, 159]. В первом примере реакция включала 1,2-сдвиги метильных групп [получали 4,6-диметил-изоиндолин-5-ол (**297**) и 6,6-диметил-2,3-дигидро-1*H*-изоиндол-5(6*H*)-он (**298**)], а во втором элиминирование заместителя [получали 5-гидроксиизоиндолин (**301**) и винилфуран (**302**)].



Таким образом, можно заключить, что строение продуктов циклоизомеризации 5-замещенных-2-алкенилфуранов определяется относительной стабильностью карбокатионов, образующихся из эпоксида типа (**288**) и нуклеофугностью и миграционной способностью заместителя при атоме С-5. Строение продукта превращения соединения (**280**) по алкинильному заместителю при атоме углерода С-15 свидетельствует о протекании реакции через термодинамически более стабильный, относительно (**304**), ариениевый ион (**305**) (схема 74). Образование в качестве конечного продукта N-тозил-пропаргиламинметильного эфира 5-

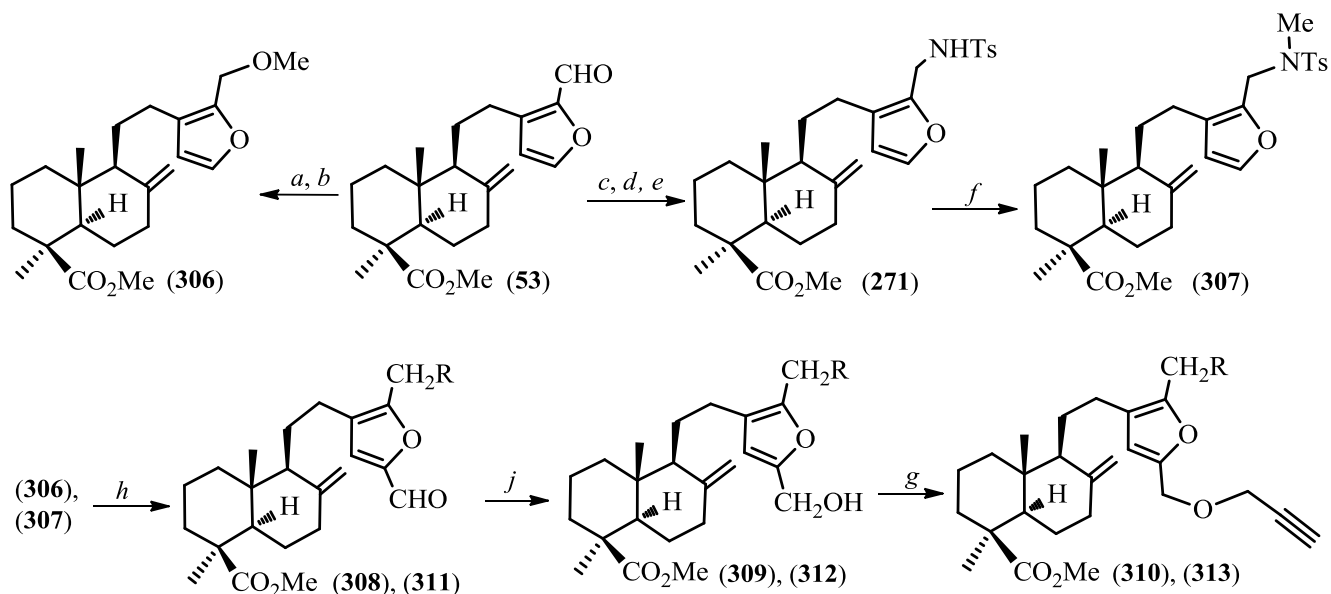
гидроксидигидроизобензофурана (**287**) можно объяснить протеканием на завершающих стадиях реакции электрофильной перегруппировки N-тозил-пропаргиламинометиленовой группы или отщеплением ее в виде карбокатиона с последующей рекомбинацией с фенолят-анионом.

Схема 74



R=(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-метил 1,4а-диметил-6-метилен-5-(этил-2)-декагидронафталин-1-карбоксилат.

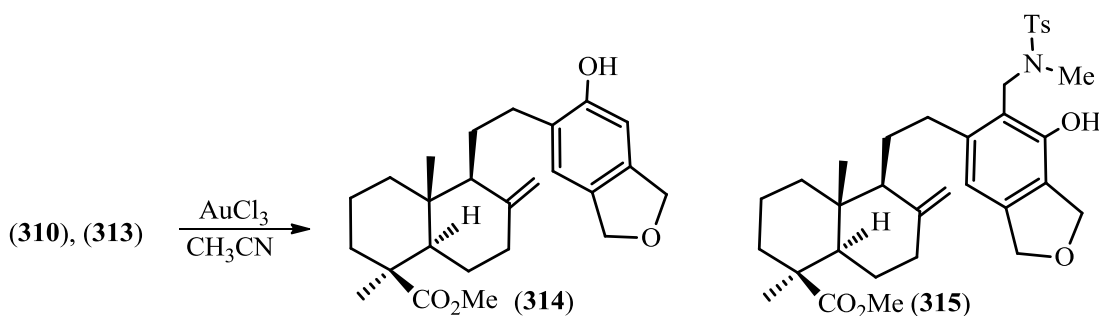
Для изучения возможности получения, Au(III)-катализируемой циклоизомеризацией пропаргиллоксиметилфуранов, 5,6-дизамещенных производных гидроксиизобензофурана синтезировали метил 15-((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианаты (**310**) и (**313**) (схема 75). В схеме синтеза алкина (**310**), взаимодействие метил 16-гидроксиметилламбертианата, полученного восстановлением альдегида (**53**), с иодистым метилом проводили в ацетонитриле в присутствии гидрида натрия (условия *a* и *b*). Введение пропаргиллоксиметильного заместителя к атому углерода C-15 соединения (**306**) выполнено ранее описанной последовательностью реакций, включающей формилирование по Вильсмайеру-Хааку, восстановление метил формилламбертианата (**308**) боргидридом натрия и взаимодействие спирта (**309**) с пропаргиллом бромистым (условия *h*, *j* и *g*). Аналогично, метил 15-((проп-2-ин-1-ил)метил)-16-((N-тозил-N-метил)аминометил)ламбертианат (**313**) синтезировали из соединения (**307**). Последний получен взаимодействием метил 16-аминометилламбертианата с *p*-толуолсульфохлоридом в хлористом метиле в присутствии триэтиламина с последующим алкилированием соединения (**271**) иодистым метилом (условия *e* и *f*).



R: OMe (**308**)-(310); R: N(Me)Ts (**311**)-(313)

Условия и реагенты: a. NaBH_4 , MeOH; b. MeI, NaH, CH_3CN ; c. $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOH; d. Zn, HCl; e. TsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 ; f. MeI, K_2CO_3 ; h. POCl_3 , ДМФА, AcONa; j. NaBH_4 , *i*-PrOH; g. $\text{BrCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, NaH, CH_3CN .

При обработке метил 15-пропаргилноксиламбертианата (**313**) хлоридом золота (III) в ацетонитриле образуется 5-гидрокси- (**314**) (выход 46%) и 4-гидрокси-5-((N-метил-N-тозил)аминометил)-1,3-дигидроизобензофураны (**315**) (выход 4%) (схема 76). В аналогичной реакции соединения (**310**), сопровождающаяся сильным осмолением, из реакционной смеси выделили только 5-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран (**314**) с выходом 3%.



Как видно, циклоизомеризация метил 15-((проп-2-ин-1-ил)метил)ламбертианата (**313**) с N-метил-N-тозиламинометильным заместителем протекает преимущественно с отщеплением последнего, продукты перегруппировки не обнаружены. Метоксиметильный заместитель, являясь “плохой” уходящей группой, обуславливает низкий выход 5-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурана (**314**).

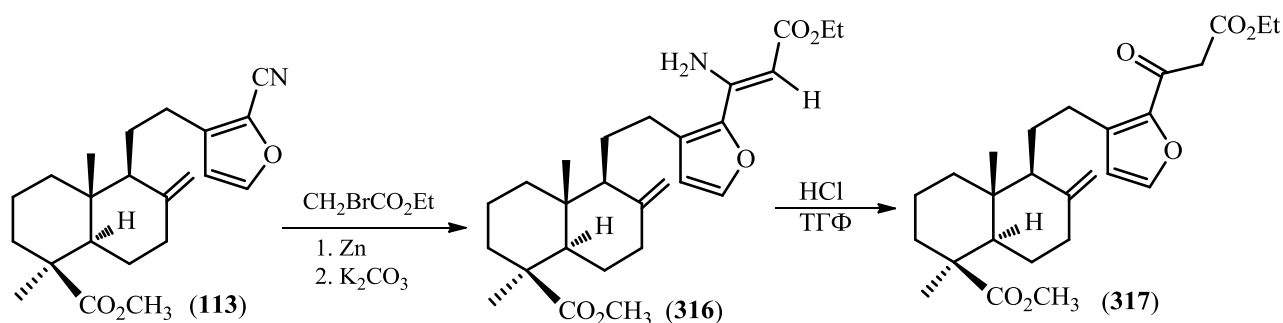
ГЛАВА 8. ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ЛАБДАТРИЕНОВ ПО ФУРАНОВОМУ ЦИКЛУ С УЧАСТИЕМ СОЕДИНЕНИЙ ЦИНКА, ЗОЛОТА И ПАЛЛАДИЯ

8.1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ С ЦИНКОРГАНИЧЕСКИМИ РЕАГЕНТАМИ

Исследование функционализации метилового эфира ламбертиановой кислоты с применением Zn-органических соединений включало проведение реакций Реформатского [160] и Блэза [161, 162] с 16-формил- (**53**) и 16-цианоламбертианатами (**113**) соответственно. При этом мы ставили в задачу получение гомологичных кислот лабданового типа, которые нами рассматриваются в качестве удобных исходных соединений в синтезе гетероциклических соединений или пептидомиметиков дитерпенового типа. Немаловажным значением при этом имела возможность получения ключевого исходного соединения – нитрила (**113**), синтез которого описан в главе 5.3.1.

Взаимодействие метил 16-цианоламбертианата (**113**) с цинковым енолятом из этилбромацетата (4 экв.) в ТГФ с последующей обработкой реакционной смеси 50% водным раствором K_2CO_3 протекало с образованием исключительно енаминоэфира (**316**) (выход 92%) (схема 77) [163]. Кислотным гидролизом последнего получали β -кетоефир (**317**) (выход 78%). Соединение (**316**) выделено в виде индивидуального изомера.

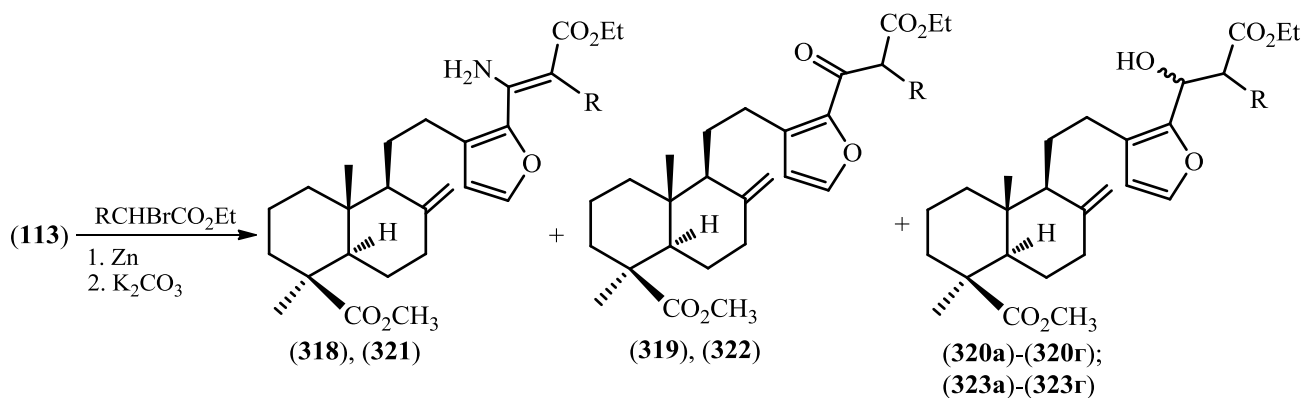
Схема 77



Цинкорганические реагенты из алкилзамещенных по 2-ому положению эфиров 2-бромуксусной кислоты взаимодействуют с метил 16-цианоламбертианатом (**113**), в описанных условиях, с образованием смеси соответствующих енаминоэфиров [(**318**), (**321**)], β -кетоефиров [(**319**), (**322**)] и β -гидроксиэфиров [(**320a**)-(**320г**), (**323a**)-(**323г**)] (схема 78). В реакции нитрила (**113**) с цинковым енолятом из эфира α -бромпропионовой кислоты соотношение соединений (**318**) : (**319**) : (**320a**)-(**320г**) составило 1 : 4 : 5 (общий выход 90%). Практически аналогичное соотношение продуктов (**321**) : (**322**) : (**323a**)-(**323г**) = 1 : 3 : 5 (общий выход 88%) наблюдалось при взаимодействии (**113**) с реактивом Реформатского, полученного из эфира α -броммасляной кислоты. При проведении реакции (**113**) с цинковым енолятом из эфира α -бромпропионовой

кислоты в бензоле удалось увеличить выход енаминоэфира [соотношение (318) : (319) : (320a)-(320г) = 5 : 2 : 1, общий выход 82%]. Попытка проведения реакции (113) с 2 экв. цинкового енолята из эфира α -бромпропионовой кислоты в ТГФ не привела к успеху; в результате выделили исходный нитрил (113). Соединения (318), (319), (320a)-(320г) и (321), (322), (323a)-(323г) разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле. При этом последовательно элюировали фракции, содержащие смесь енаминоэфира и β -кетозэфиров, а затем β -гидроксиэфиров. Енаминоэфиры (318) и (321) в индивидуальном виде не выделяли. Кислотным гидролизом смесей енаминоэфира и β -кетозэфира (318), (319) или (321), (322) получены β -кетозэфиры (319) или (322) соответственно. Гидроксиэфиры (320a)-(320г) и (323a)-(323г) образуются в виде смеси стереоизомеров, различающихся конфигурацией (*R* или *S*) асимметрических атомов C-1' и C-2'.

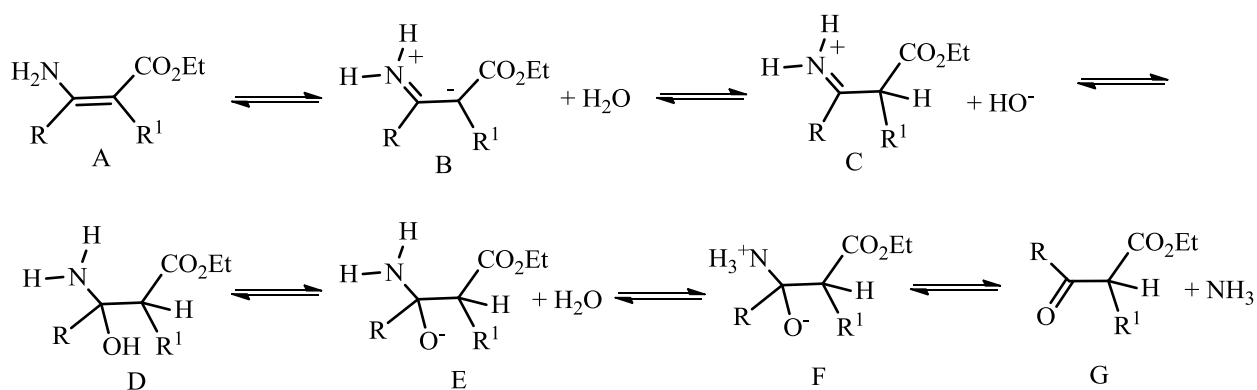
Схема 78



R = CH₃ (318)-(319), (320a)-(320g); CH₂CH₃ (321)-(322), (323a)-(323g).

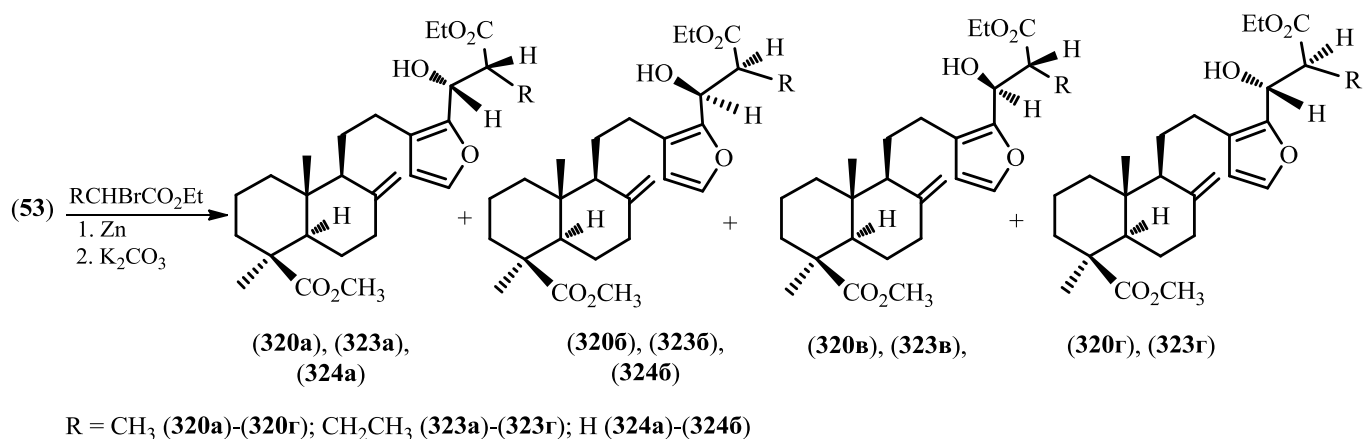
Образование β -кетозэфиров, в последних двух реакциях, можно объяснить более высокой основностью β -атома углерода енаминов с алкильным заместителем при C-2 относительно незамещенного аналога. В следствие этого количество иминиевого иона С, находящегося в равновесии с енамином А, даже в основных условиях оказывается достаточно высокой для возможности протекания гидролиза (схема 79). Последнее превращение включает присоединение гидроксид-иона и отщепление молекулы аммиака, приводящее к β -кетозэфиру G.

Образование β -гидроксиэфиров обусловлено использованием в данных реакциях избытка активированной цинковой пыли.



Взаимодействие метил 16-формилламбертианата (**53**) с цинковым енолятом из этилбромацетата протекает с образованием гидроксиэфиров (**324a**)-(**324b**) в виде смеси (1*R*)- и (1*S*)-стереоизомеров, 1:1, с выходом 73% (схема 80). (1*R*)-Стереоизомер (**324a**) выделен в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. При взаимодействии альдегида (**53**) с цинкорганическими реагентами из эфиров α -бромпропионовой или α -броммасляной кислот получали β -гидроксиэфиры (**320a**)-(**320g**) или (**323a**)-(**323g**) соответственно. По данным спектров ЯМР ^1H реакционной смеси соотношение изомеров (1*R*,2*R*; 1*S*,2*S*)- (**320a**)-(**320b**), (**323a**)-(**323b**) и (1*S*,2*R*; 1*R*,2*S*)- (**320в**)-(**320г**), (**323в**)-(**323г**) составило 3:1 в каждом случае. Характерно, что реакции протекают с преимущественным образованием (1*R*,2*R*; 1*S*,2*S*) стереоизомеров. (1*R*,2*R*; 1*S*,2*S*)-Стереоизомеры (**320a**)-(**320b**) и (1*S*,2*R*; 1*R*,2*S*)-стереоизомеры (**320в**)-(**320г**) а также изомеры (**323a**)-(**323b**) и (**323в**)-(**323г**) разделили колоночной хроматографией на силикагеле.

Схема 80



Таким образом, установлена легкость протекания реакции образования С-С связи в ряду производных фуранолабданоида под действием цинк-органических соединений. Высокие выходы енаминоэфиров, β -кетоефиров и β -гидроксиэфиров позволяют рассматривать

возможность использования их в синтезе гетероциклических соединений и пептидомиметиков дитерпенового типа.

8.2. Au-КАТАЛИЗИРУЕМОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ С АКТИВИРОВАННЫМИ АЛКЕНАМИ

Конструирование связи между атомом углерода фуранового цикла и атомом углерода с sp^3 гибридизацией ограничено небольшим числом методов, каждый из которых не носит универсальный характер и имеет определенные ограничения. Наиболее известная в ряду ароматических соединений реакция алкилирования по Фриделю-Крафтцу в случае фурана и его производных с электронодонорными заместителями, как правило, дает продукты полимеризации [164]. Подход, основанный на последовательности из литирования фурана и взаимодействия образующегося 2-литийфурана с алкилгалогенидами эффективен в синтезе относительно простых соединений с небольшим числом возможных функциональных групп [165, 166]. Получение алкилфуранов гидрированием алкенилфуранов требует использование катализаторов, характеризующихся высокой селективностью, и строгого контроля условий для остановки реакции на стадии восстановления только двойной связи [167, 168]. В качестве удобного метода синтеза алкилпроизводных фурана нами рассматривается взаимодействие его с активированными алкенами (реакция Михаэля). Реакция указанного типа включает использование в качестве катализаторов уксусной кислоты [169], SO_2 [170], $BF_3 \cdot OEt_2$ [171], $Yb(OTf)_3$ [172], $Cr(OTf)_3$ [173] и соединений золота [174, 175, 176, 177]. По совокупности числа и разнообразия структур исходных соединений, выхода целевых продуктов и возможности оптимизации каталитической активности наибольшее внимание привлекают каталитические системы на основе $AuCl_3$ и его комплексов. Немаловажной особенностью катализа Au-содержащими соединениями является механизм реакции, отличный от механизма взаимодействий в присутствии ранее перечисленных кислот Бренстеда и Льюиса. Так, каталитический эффект последних обусловлен активацией двойной связи в алкене посредством координации по атому кислорода карбонильной группы. В случае катализа солями золота, согласно данным работы [178], первоначально имеет место аурирование фуранового цикла с последующей нуклеофильной атакой по двойной связи. В связи с этим для разработки методики синтеза алкилзамещенных производных по фурановому циклу метилового эфира ламбертиановой кислоты выбрана реакция с активированными алкенами в присутствии соединений золота.

Взаимодействие метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) с 1 экв. метилвинилкетона (**325**) в присутствии 1% моль $AuCl_3$ в ацетонитриле при комнатной температуре протекало с образованием 16-(3-оксобутил)- (**326**) и 15,16-бис(3-оксобутил)-15,16-эпоксилабдатриеноатов

(327) с выходом 26% и 23% соответственно (схема 81, таблица 2, пример 1). Использование метилвинилкетона (325) в двухкратном избытке позволило увеличить выход продукта диалкилирования (327) до 32%, при этом конверсия (2) и выход соединения (326) практически не изменились (пример 2). Увеличение количества катализатора до 2% моль и времени проведения реакции до 120 ч при более полной конверсии метилламбертианата (2) приводит к уменьшению выходов продуктов реакции (326) и (327) (пример 3). Наиболее высокий выход продукта диалкилирования (327) получен при проведении реакции соединений (2) и (325) в присутствии каталитической системы из 1% AuCl₃ и 3% AgOTf (пример 4). Использование в качестве катализатора комплекса AuCl₃ с пиридином позволило получить только продукт моноалкилирования (326), но с низким выходом (пример 5). Катализируемая Ph₃PAuCl₃ реакция метилламбертианата (2) с метилвинилкетона (325) менее селективна, получены 16-(3-оксобутил)- (326) и 15,16-бис(3-оксобутил)-15,16-эпоксилабдатриеноаты (327) с выходами 16% и 8% соответственно (пример 6). Для сравнения, условия проведения реакции в присутствии трифторуксусной кислоты и *p*-толуолсульфокислоты менее эффективны, при практически полной конверсии метилламбертианата (2) выход продукта (327) не превышал 45% (примеры 7-9).

Схема 81

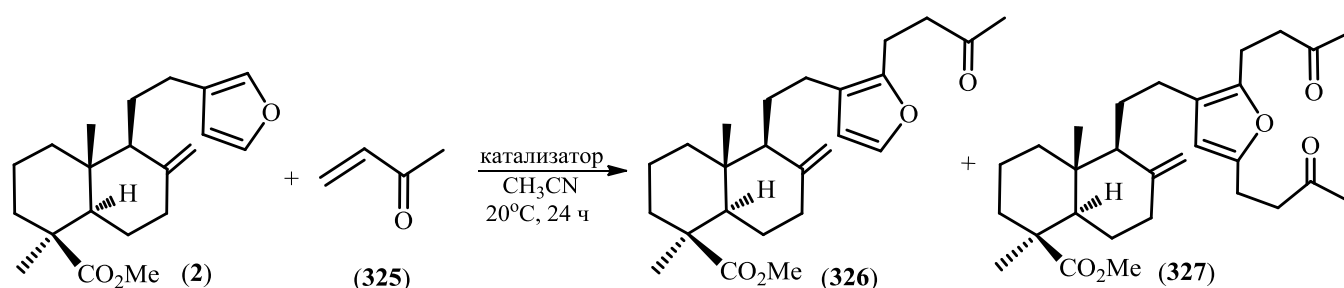


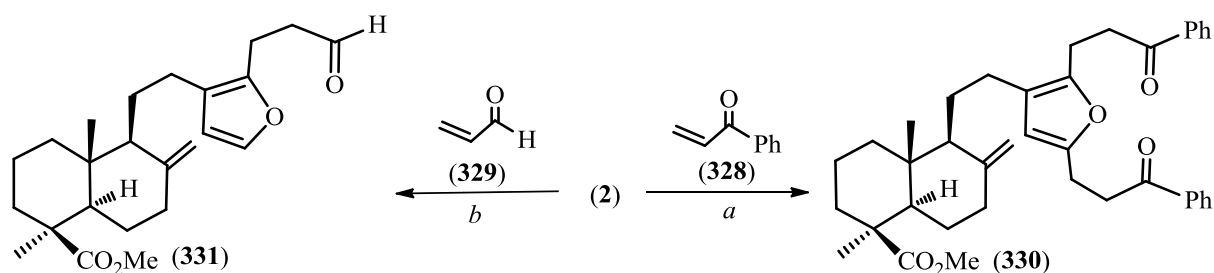
Таблица 2. Взаимодействие метилового эфира ламбертиановой кислоты (2) с метилвинилкетона (325)

| N | моль% Катализатор | Конверсия | Продукт моноалкилирования (326) | Продукт диалкилирования (327) |
|-----|---------------------------------------|-----------|---------------------------------|-------------------------------|
| 1* | 1% AuCl ₃ | 57% | 26% | 23% |
| 2 | 1% AuCl ₃ | 59% | 26% | 32% |
| 3** | 2% AuCl ₃ | 86% | 10% | 18% |
| 4 | 1% AuCl ₃ , 3% AgOTf | 100% | - | 78% |
| 5 | 2% PyAuCl ₃ | 35% | 12% | - |
| 6 | 2% Ph ₃ PAuCl ₃ | 51% | 16% | 8% |
| 7 | 10% CF ₃ CO ₂ H | 100% | - | 45% |
| 8 | 2% TsOH | 92% | 17% | 31% |
| 9 | 10% TsOH | 100% | - | 36% |

*Метилвинилкетон 1 экв., ** время реакции 120 ч

Характер заместителя при карбонильном атоме углерода в акцепторе Михаэля оказывает существенное влияние на протекание реакции и выход продукта. Так, взаимодействие метилламбертианата (2) с фенилвинилкетонем (328) в условиях примера 4 (таблица 2) приводит к продукту диалкилирования (330) с выходом 38% (схема 82). Взаимодействие фуранолабданоида (2) с акролеином (329) в условиях катализа AuCl₃ протекает с невысокой конверсией (49%); при этом наблюдается селективное образование продукта моноалкилирования – метил 16-(3-оксопропил)-15,16-эпоксилабдатриеноата (331), выделенного с выходом 25%. Данные результаты [конверсия и выход продукта (331)] обусловлены значительным осмолением реакционной смеси, вызванной полимеризацией акролеина. При проведении последней реакции в присутствии RuAuCl₃ (RuAuCl₃ сам по себе не проявляет каталитическую активность, он “дозирует” AuCl₃) образование продукта Михаэля не наблюдалось. Метилвый эфир акриловой кислоты в реакции с метилламбертианатом (2) в условиях катализа системой AuCl₃-AgOTf или Ph₃PAuCl₃ с AgOTf не активен.

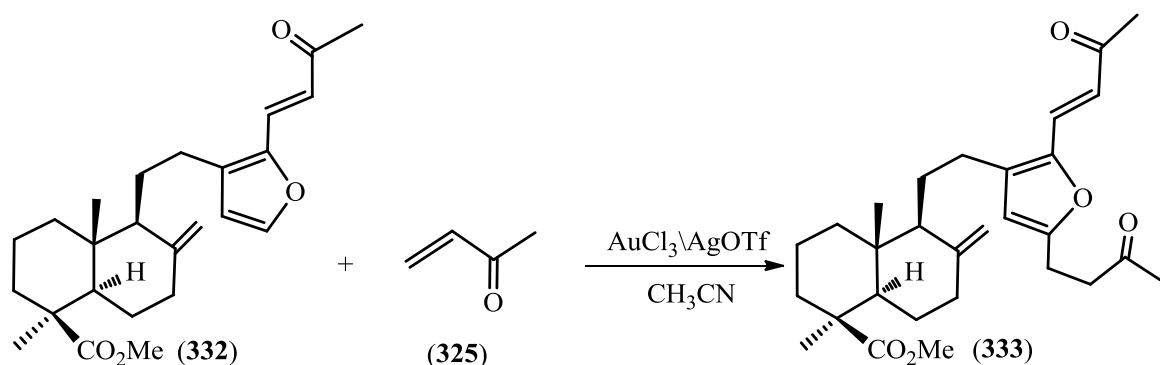
Схема 82



Условия и реагенты: а. 1%AuCl₃/3%AgOTf; б. 1%AuCl₃.

Влияние заместителя в фурановом цикле метилламбертианата на выход продукта выявлено на примере реакции соединения (332) с метилвинилкетонем (325) в присутствии 1%AuCl₃-3%AgOTf (схема 83). Низкий выход метил 18-метил-15-(3-оксобутил)-16-(2-метилкарбонилвинил)лабдатриеноата (333), составивший 24% при конверсии 74%, позволяет сделать вывод о значительном дезактивирующем эффекте электроноакцепторного заместителя на протекание целевого превращения.

Схема 83



Таким образом, Au-катализируемые реакции метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами протекают с образованием 16-алкил или 15,16-диалкилзамещенных производных метилламбертианата; выход и состав продуктов значительно зависит от природы алкена.

8.3. КРОСС-СОЧЕТАНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛКЕНАМИ В ПРИСУТСТВИИ ОКИСЛИТЕЛЕЙ

Одним из следствий избыточной π -электронной плотности в фурановом цикле является легкость протекания реакций электрофильного замещения. При этом неравномерное распределение π -электронов в цикле, обуславливает значительное различие в реакционной способности α - и β -положений фуранового кольца. Совокупность реакционной способности и региоселективности фурана и его производных в реакциях электрофильного замещения предоставляет широкие синтетические возможности в металлоорганической химии, в частности в палладий-катализируемых реакциях кросс-сочетания, протекающие с образованием новой связи углерод-углерод. Развитие химии фурана в данной области органической химии следовало параллельно прогрессу металокомплексного катализа для ароматических и гетероароматических соединений. Вместе с этим, низкая энергия стабилизации фуранового цикла, одновременно облегчающая протекание окислительного присоединения палладия, обуславливает его «ацидофобность», что накладывает определенные ограничения на применение условий с кислыми средами.

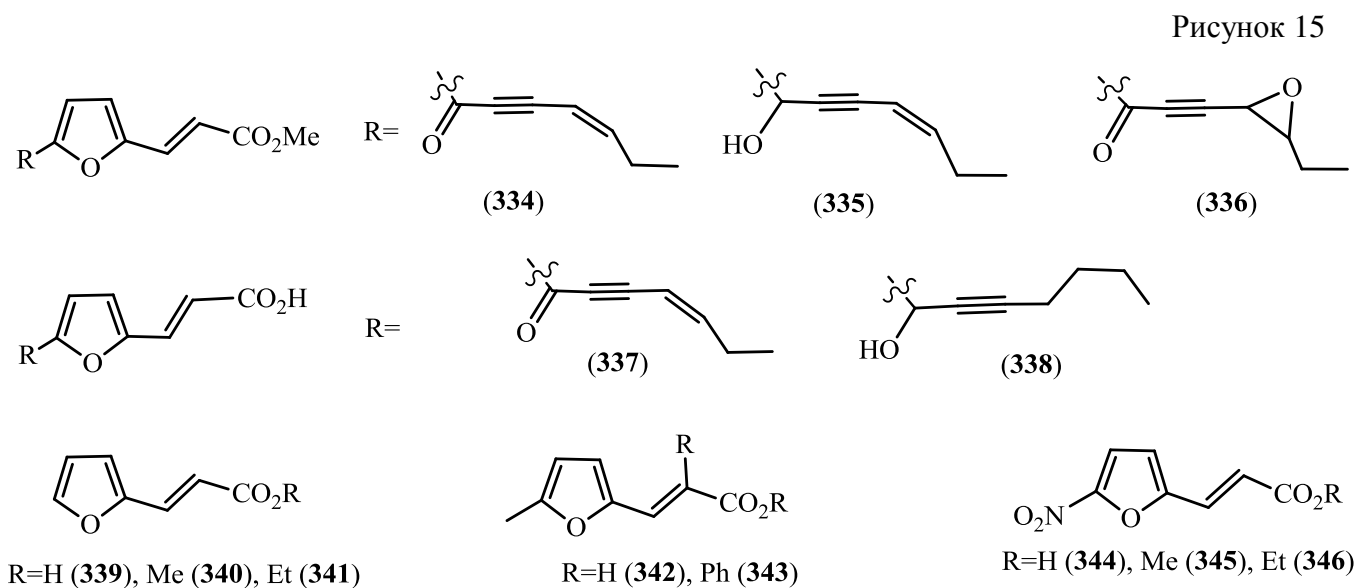
Обсуждению исследования, посвященного Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания эфира фломизоиковой кислоты с алкенами в присутствии окислителей, предшествует обзор литературы о поведении фурана и его производных в реакции Хека и окислительного сочетания. Приведенные количества катализаторов и лигандов в нем выражены в мольных процентах.

ФУРАН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ В РЕАКЦИЯХ ХЕКА И ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЕ ДАННЫЕ)

8.3.1. РЕАКЦИЯ ХЕКА С ПРОИЗВОДНЫМИ ФУРАНА

Продуктами реакции Хека с иод и бромфуранами, как правило, являются их α,β -непределные производные. Последние представлены как среди веществ природного происхождения, так и в ряду синтетических соединений, проявляющих разнообразную биологическую активность (рисунок 15). Среди растительных метаболитов можно отметить виерон (334) и его многочисленные природные производные (335)-(338), центральным структурным фрагментом которых является (*E*)-3-(фуран-2-ил)акриловая кислота (339) [179,

180]. Кислота (339) как и ее эфиры (340) и (341) обладают выраженной противоопухолевой активностью [181]. Для 5-метилфуранакриловой (342) и 5-метилфуранфенилакриловой (343) кислот выявлены антиоксидантная и противовоспалительная активности [182]. Нитропроизводные фурилакриловой кислоты (344) и ее эфиров (345)-(346) рассматриваются как перспективные антипаразитные агенты [183, 184]. Дополнительно, соединения, включающие сопряженную систему из фуранового цикла, двойной связи и карбонильного фрагмента, открывают широкие возможности конструирования на их основе различных многофункциональных органических молекул.



Традиционным методом синтеза α,β -непредельных фуранов является конденсация фурановых альдегидов и кетонов с С-Н-кислотами. В соответствии со структурой реагентов данный метод ограничен синтезом фурфулиденов с электроноакцепторными заместителями при двойной связи. Реакция Хека имеет более универсальный характер и позволяет получить соединения данного структурного типа с более широким и разнообразным числом функциональных групп. Помимо активированных алкенов в качестве исходных активных реагентов в ней могут участвовать стирол, его производные и их гетероаналоги, а также производные этилена с электронодонорными заместителями.

8.3.1.1. МЕЖМОЛЕКУЛЯРНАЯ РЕАКЦИЯ ХЕКА

В качестве исходных фурановых соединений в реакции Хека используют их иод- и бромпроизводные, а также пироксаливовую кислоту. Кросс-сочетания, как правило, идут с высокой селективностью и дают практически только продукты с (*E*)-конфигурацией двойной связи. Так, 5-бромфуран-2-карбоновая кислота (347) и ее метиловый эфир (348) взаимодействуют с метилакрилатом (349) с образованием исключительно *транс*-замещенных

алкенов (**353**) и (**354**) соответственно, реакции проводили в присутствии Pd(OAc)₂ и o-Tol₃P с выходом 44-47% (схема 84, таблица 3, примеры 1 и 2). Более высокие выходы продуктов получены в кросс-сочетаниях кислоты (**347**) и ее эфира (**348**) с (**349**) и этилакрилатом (**350**) в условиях катализа комплексом палладия с P(OMe)₃ и PPh₃ соответственно (примеры 3 и 4). В эффективном методе синтеза (*E*)-3-(2-(фуран-2-ил)винил)пиридина (**356**) реакцией (**347**) с алкеном (**351**) в качестве растворителя использовали водный полиэтиленгликоль, а источника каталитически активного палладия – Pd(OAc)₂; (**351**) генерировали *in situ*, взаимодействием триэтокси(винил)силана с 3-бромпиридином (пример 5). В подобном условии, обладающем характером "зеленой химии", с высоким выходом продукта проводили взаимодействие (**347**) с триэтокси(винил)силаном (**352**) (пример 6). Надо отметить, что (**352**) проявляет высокую активность в реакции Хека вследствие координации палладия по атому кислорода алкоксисилильной группы, способствующей протеканию стадии трансметаллирования.

Схема 84

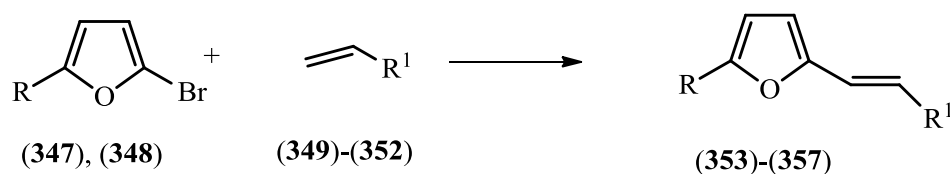


Таблица 3. Реакции 5-бромфуранов (**347**) и (**348**) с алкенами (**349**)-(352).

| № | R | R ¹ | Катализатор | Условия | Продукт, выход % | Ссылки |
|---|-----------------------------|--|--|---|------------------|--------|
| 1 | CO ₂ H (347) | CO ₂ Me (349) | 1%Pd(OAc) ₂ , 2-6%o-Tol ₃ P | CH ₃ CN, Et ₃ N, 100°C | (353), 44% | 185 |
| 2 | CO ₂ Me (348) | (349) | то же | то же | (354), 47% | 185 |
| 3 | (348) | (349) | 1%Pd(OAc) ₂ , P(OMe) ₃ | DMF, NEt ₃ , 100°C | (354), 85% | 186 |
| 4 | (347) | CO ₂ Et (350) | 1%Pd(OAc) ₂ , 1%PPh ₃ | CH ₃ CN, NEt ₃ , 100°C | (355), 80% | 187 |
| 5 | (347) | C ₅ H ₄ N (351) | Pd(OAc) ₂ | H ₂ O, PEG, NaOH, 100-150°C | (356), 84% | 188 |
| 6 | (347) | Si(OEt) ₃ (352) | 0.3%Pd(OAc) ₂ | H ₂ O, NaOH, 140-150°C | (357), 87% | 188 |

5-Бром-2-карбальдегидфуран (**358**) взаимодействует с акрилатами (**360**) и (**349**), с высокими выходами продуктов, в условиях катализа комплексом палладия с Tedicur и биядерного координационного соединения (**377**) соответственно при загрузке последних не более 0.1% (схема 85, таблица 4, примеры 1 и 2). Алкенилирование бромфурана (**358**) метилакрилатом

(349), катализируемое $\text{PdCl}_2(\text{dprpe})$, использовали в синтезе несимметричных алкенильных производных фурана последовательностью превращений из реакций Хека и Виттига, выполненное одnoreакторным способом (пример 3). Ранее приведенные комплексы палладия ($\text{PdCl}_2(\text{dprpe})$) и $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2\text{Tedicyp}$ также эффективны для проведения кросс-сочетания (358) со стиролом (361) (примеры 4 и 5). Реакция 5-иодфурурола (359) с 1-фтор-4-винилфенилом (362) выполнена в экологическом растворителе – воде в присутствии $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ и Pd@CSP , полученного модификацией углеродной сферы наночастицами палладия; тетрабутиламмоний бромид способствует диффузии реагентов к поверхности катализатора и подавляет агрегацию растворившегося $\text{Pd}(0)$ в воде (пример 6).

Алкилфурилпалладиевые интермедиаты, образующиеся в реакциях 5-бромфурурола (358) с 2-аллилоксиэтанолом (363) и с первичным (364) и вторичными (365)-(366) аллиловыми спиртами после стадии трансметаллирования, имеют два возможных пути β -элиминирования. Первый из них приводит к продуктам алкенилирования фурана, что наблюдается при взаимодействии (358) с аллиловым эфиром этиленгликоля (363) в присутствии каталитической системы $[\text{PdCl}(\text{C}_3\text{H}_5)]_2\text{-Tedicyp}$; образующийся продукт кросс-сочетания в условиях реакции претерпевает палладий-катализируемую внутримолекулярную циклизацию с образованием 1,3-диоксалана (373) (пример 7). В реакциях (358) с алкенами (364)-(366), катализируемые фосфиновым комплексом палладия (377), имеет место альтернативное направление элиминирования, получали исключительно енолы изомеризующиеся в соответствующие карбонильные соединения (374)-(376) (примеры 8-10).

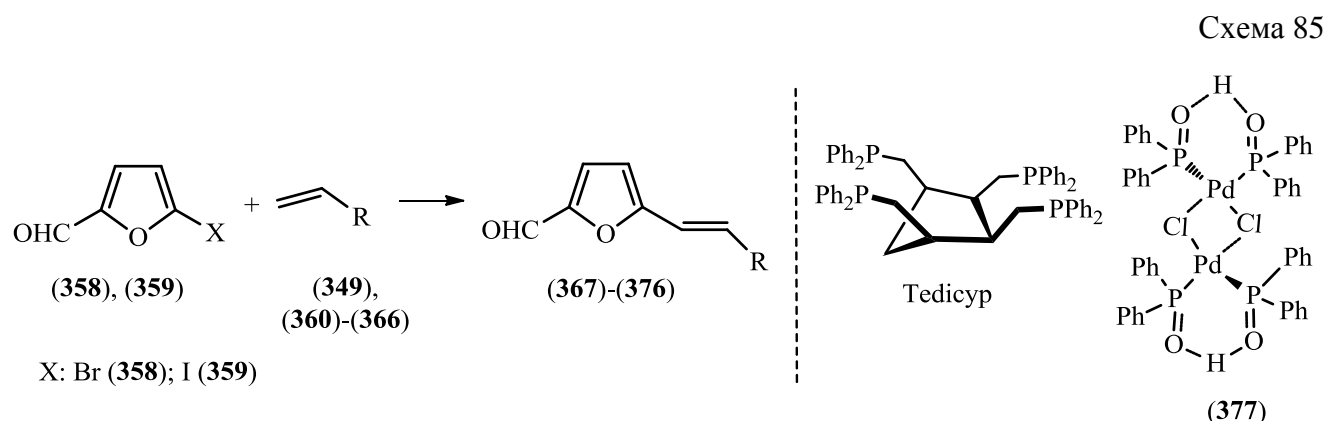
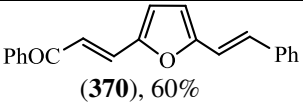
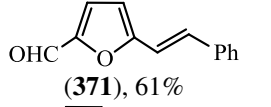
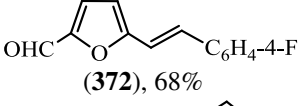
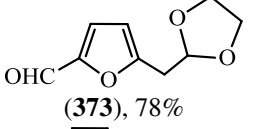
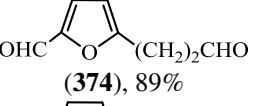
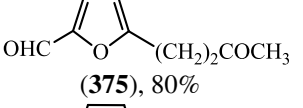
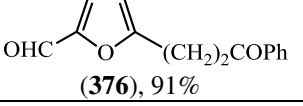


Таблица 4. Реакции 5-бром(иод)-2-карбальдегидов фурана (358) и (359) с алкенами (349), (360)-(366).

| № | X | R | Катализатор | Условия | Продукт, выход % | Ссылки |
|---|----|-----------------------------------|--|--------------------------------------|------------------|--------|
| 1 | Br | $\text{CO}_2\text{n-Bu}$ (360) | 0.1% $[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, 0.0005%Tedicyp | ДМФА, K_2CO_3 , 80°C | (367), 68% | 189 |
| 2 | Br | CO_2Me (349) | 0.1%(377) | ДМФА, AcONa , 100°C | (368), 88% | 190 |

Таблица 4 (окончание).

| № | X | R | Катализатор | Условия | Продукт, выход % | Ссылки |
|----------------|----|--|---|---|--|--------|
| 4 ^a | Br | Ph (361) | то же | то же |  (370), 60% | 191 |
| 5 | Br | (361) | 0.1% [Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂ , 0.0005% Tedicyp | ДМФА, K ₂ CO ₃ , 80°C |  (371), 61% | 189 |
| 6 | I | C ₆ H ₄ -4-F (362) | 0.5% Pd@CSP | H ₂ O, Et ₃ N, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ 90°C, 12 ч |  (372), 68% | 192 |
| 7 | Br | CH ₂ O(CH ₂) ₂ OH (363) | 0.4% [Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂ , Tedicyp | ДМФА, K ₂ CO ₃ , 130°C, 20 ч |  (373), 78% | 193 |
| 8 | Br | CH ₂ OH (364) | 1% (377) | ДМФА, AcONa, 90°C, 6 ч |  (374), 89% | 194 |
| 9 | Br | CH(CH ₃)OH (365) | то же | то же |  (375), 80% | 194 |
| 10 | Br | CH(Ph)OH (366) | то же | то же |  (376), 91% | 194 |

^a реакцию проводили с добавлением Ph₃P=CCOPh

В работе [195] реакцию 2-иодфурана (378) с 6-этинилпурином (379) использовали в синтезе аналога (380) кинетина – гормона растений группы цитокининов (схема 86). Авторами отмечено, что реакция Хека с алкеном (379) в условиях катализа комплексами палладия с фосфиновыми лигандами протекает с менее высокими выходами продуктов.

Схема 86



Данные о реакциях Хека 3-иод(бром)фуранов (381), (382), (383) и (393) с различными алкенами приведены в таблицах 5 и 6. Не смотря на значительное различие в электронной природе заместителей в сравнении с ранее приведенными производными 2-иод(бром)фуранов (347), (348), (358) и (359) и небольшое расхождение по условиям проведения реакций, представленные результаты позволяют судить, что 3-галогенфураны не менее активны. Так, 4-иод-3-триметилсиллилфуран (381) в реакции с активированными алкенами (350), (384), (325), стиролом (361) и аллиловым спиртом (364) в условиях катализа комплексом палладия с PPh₃ при нагревании в триэтиламин дает соответствующие продукты кросс-сочетания (386)-(390) с

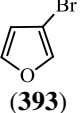

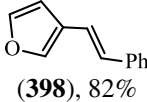
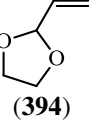
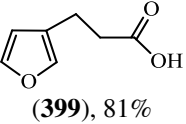
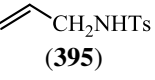
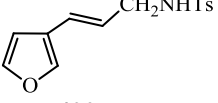
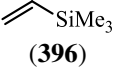
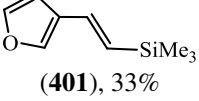
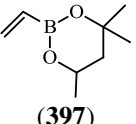
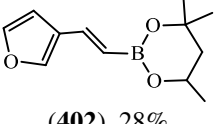
выходами 62-78% (таблица 5, примеры 1-5). Интересной особенностью данных превращений является определяющее влияние характера заместителя в алкене на регионаправленность реакции. Так, при взаимодействии фурана (**381**) с (**350**), (**384**) и (**325**), содержащих акцепторные заместители, образуются (*E*)-1,2-дизамещенные алкены (**386**)-(**388**) (β -региоселективность) (примеры 1-3). Продуктами реакций (**381**) с соединениями (**361**) и (**364**) являются терминальные алкены (**389**)-(**390**) (α -региоселективность) (примеры 4 и 5). В синтезе 1,2,3,4-тетразамещенных гетероциклов (**391**) и (**392**), взаимодействия 3-иодфуранов (**382**) и (**383**) с метилакрилатом (**349**) и метиловым эфиром 4-винилбензойной кислоты (**385**) проводили в присутствии систем Pd(OAc)₂-PPh₃ и Pd(OAc)₂-(n)-Bu₄N⁺I соответственно, выходы продуктов составили 43-55% (примеры 6 и 7).

Таблица 5. Реакции Хека 3-иодфуранов (**381**)-(**383**) с алкенами (**325**), (**349**), (**350**), (**361**), (**364**), (**384**)-(**385**).

| № | Иодфуран | Алкен | Катализатор | Условия | Продукт, выход % | Ссылки |
|---|----------------|-------|---|--|------------------|--------|
| 1 | | | 5%Pd(OAc) ₂ , 10%PPh ₃ | Et ₃ N, 90°C | | 196 |
| 2 | (381) | | то же | то же | | 196 |
| 3 | (381) | | то же | то же | | 196 |
| 4 | (381) | | то же | то же | | 196 |
| 5 | (381) | | то же | то же | | 196 |
| 6 | | | то же | ДМФА, Et ₃ N, 120°C | | 197 |
| 7 | | | 5%Pd(OAc) ₂ | n-Bu ₄ NI, Na ₂ CO ₃ , ДМФА, 80°C | | 198 |

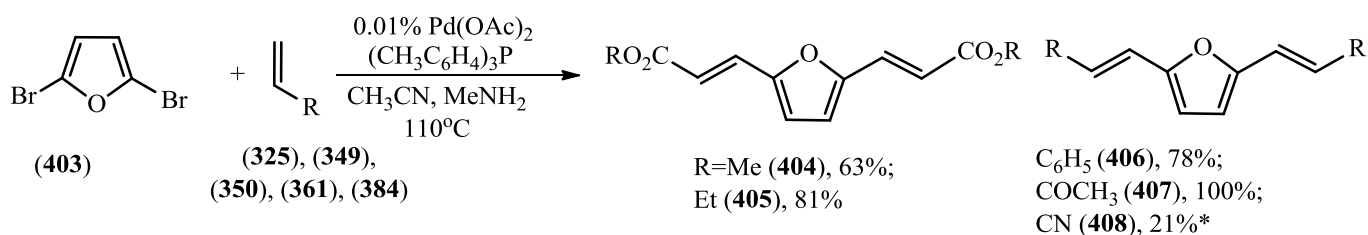
Синтез 3-[(*E*)-2-фенилэтиленил]фурана (**398**) реакцией 3-бромфурана (**393**) со стиролом (**361**) проведен как в условиях гомогенного $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2]$ так и гетерогенного $[\text{NAP-Mg-Pd}(0)]$ катализа при нагревании в ДМФА в отсутствие лигандов и основания (таблица 6, примеры 1 и 2). Согласно мнению авторов, диметилформамид выступает и как растворитель и как источник основания – диметиламина. Катализатором в первом случае выступает, образующиеся в условиях реакции коллоидные частицы $\text{Pd}(0)$, а во втором наночастицы палладия стабилизированные на оксиде магния. В реакции (**393**) с этиленацеталем акролеина (**394**) катализатором служил комплекс палладия с Tedicyp; образующийся продукт кросс-сочетания без выделения, последовательной обработкой щелочью и кислотой, превращали в целевое соединение – 3-фурилпропионовую кислоту (**399**) (пример 3). Взаимодействие (**393**) с тозилаллиламином (**395**) в присутствии системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ - *o*- ToI_3P протекает с 73% выходом продукта алкенилирования (пример 4). Реакции (**393**) с триметилвинилсиланом (**396**) и 4,4,6-триметил-2-винил-1,3,2-диоксоборинатом (**397**) в условиях катализа комплексом палладия с трифенилфосфином характеризуются невысоким выходом продуктов кросс-сочетания (**401**) и (**402**) соответственно (примеры 5 и 6). Стоит отметить, что приведенные условия с триметилвинилсиланом позволили получить (**401**) с винилтриметилсилильным фрагментом, который в условиях реакции Хека обычно претерпевает гидродесилилирование. Эфир борной кислоты (**402**) представляет интерес в синтезе природных соединений с фурилполиеновым фрагментом с помощью реакции Сузуки.

Таблица 6. Реакции Хека 3-бромфурана (**393**) с алкенами (**361**), (**394**)-(**397**).

| № | Бромфуран | Алкен | Катализатор | Условия | Продукт, выход % | Ссылки |
|---|---|---|---|--|--|--------|
| 1 |  (393) |  (361) | 4% $\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_2\text{Cl}_2$ | ДМФА, 140°C |  (398), 82% | 199 |
| 2 | (393) | (361) | NAP-Mg-Pd(0) | ДМФА, 130°C | (398), 83% | 200 |
| 3 | (393) |  (394) | 1% $\text{Pd}[(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$, 1%Tedicyp | ДМФА, K_2CO_3 , 90°C |  (399), 81% | 201 |
| 4 | (393) |  (395) | 8% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 15% <i>o</i> - ToI_3P | Bu_4NCl , Et_3N , CH_3CN , 80°C |  (400), 73% | 202 |
| 5 | (393) |  (396) | 3% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 6% Ph_3P | Et_3N , AgNO_3 , CH_3CN , 50°C |  (401), 33% | 203 |
| 6 | (393) |  (397) | 5% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 12% Ph_3P | <i>o</i> - Bu_3N , PhMe, 110°C |  (402), 28% | 204 |

Реакции 2,5-дибромфурана (**403**) с активированными алкенами (**325**), (**349**), (**350**), (**361**) и (**384**) в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂-(CH₃C₆H₄)₃P протекают исключительно с образованием продуктов диалкенилирования (**404**)-(**408**), выход составил 63-100% [185] (схема 87). Отсутствие продуктов моносочетания, даже при использовании 1 экв. олефина, может быть обусловлено как их более высокой активностью в реакции Хека относительно исходного дибромида (**403**) так и расположением их в координационной сфере комплекса палладия после стадии β-элиминирования. Образование в кросс-сочетании с винилцианидом (**384**) помимо (2*E*,2'*E*)-3,3'-(фуран-2,5-диил)диакрилонитрила (**408**) его (2*Z*,2'*E*)-изомера, вызвано малым стерическим объемом нитрильной группы.

Схема 87

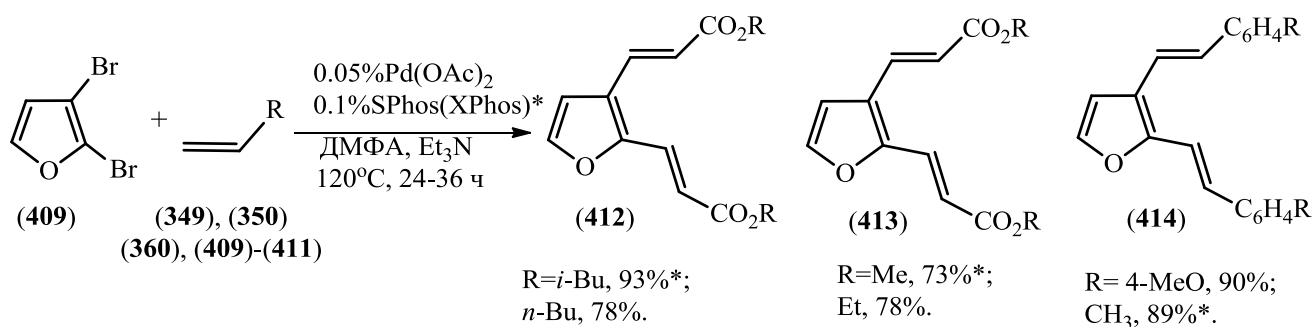


R=COCH₃ (**325**), CO₂Me (**349**), CO₂Et (**350**), C₆H₅ (**361**), CN (**384**).

*(*Z,E*)-изомер был выделен с выходом 42%

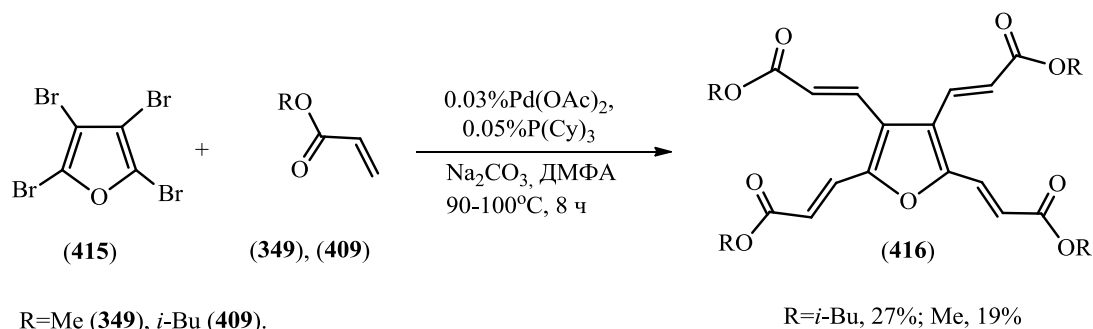
Аналогично, взаимодействия 2,3-дибромфурана (**409**) с алкенами (**349**), (**350**), (**360**), (**409**)-(**411**) дают практически только продукты дисочетания (**412**)-(**414**) с (*E*)-конфигурацией двойной связи (схема 88) [205]. Реакции катализировали комплексами палладия с фосфинами Бухвальда (SPhos или XPhos).

Схема 88

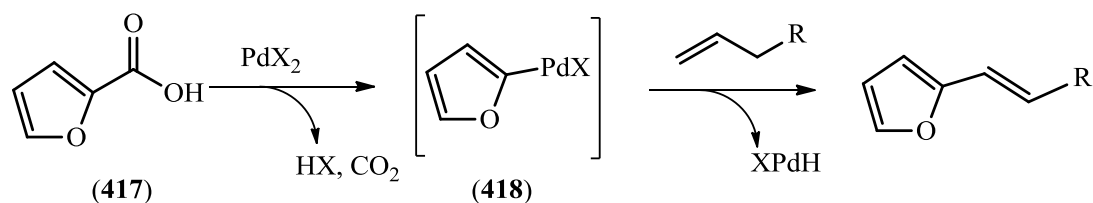


R=CO₂Me (**349**), CO₂Et (**350**), CO₂*n*-Bu (**360**), CO₂*i*-Bu (**409**), 4-MeOC₆H₄ (**410**), 4-Tol (**411**).

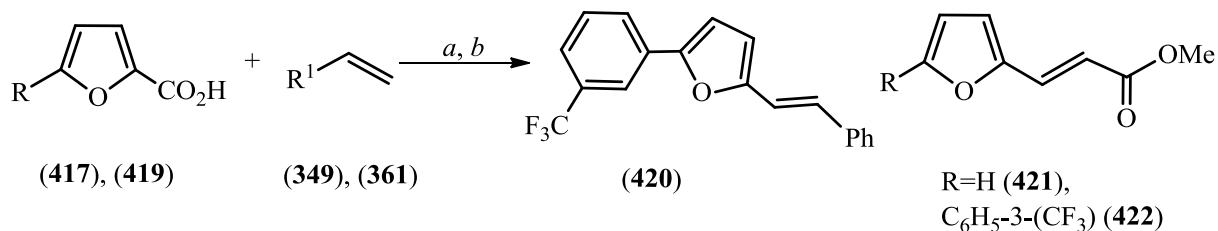
Реакции тетрабромфурана (**415**) с эфирами акриловой кислоты (**349**) и (**409**) (5 экв.) проводили в присутствии системы Pd(OAc)₂-P(Cy)₃ (схема 89) [206]. Низкий выход соединений (**416**) объяснен их лабильным характером.



В качестве исходных соединений в реакции Хека в ряду фуранов также использована пирролизиновая кислота (417) и ее производные. Согласно [207] реакция данного типа протекает через первоначальное *in situ*-замещение диоксида углерода на палладий с последующим взаимодействием фурилпалладиевого соединения (418) с алкеном (схема 90).



Определяющим фактором протекания кросс-сочетания ароматических карбоновых кислот с алкенами является стадия декарбоксилирования. Показано, что карбонат серебра, способствует последнему и в его присутствии в Pd(O₂CCF₃)₂-катализируемой реакции 5-[3-(трифторметил)фенил]фуран-2-карбоновой кислоты (419) со стиролом (361) продукт алкенилирования фурана (420) образуется с выходом 78% (схема 91) [207]. Ацетат палладия катализирует алкенилирование арил(гетарил)карбоновых кислот, в том числе и соединений (417) и (419), в отсутствие солей серебра. Эффективность данной каталитической системы обеспечивается использованием кислорода для реокисления Pd(0) до каталитически активного Pd(II). Выходы продуктов (421) и (422) реакций пирролизиновой кислоты (417) и ее производного (419) с метилакрилатом (349) в условиях (b) составили 44% и 61% соответственно (схема 91) [208].

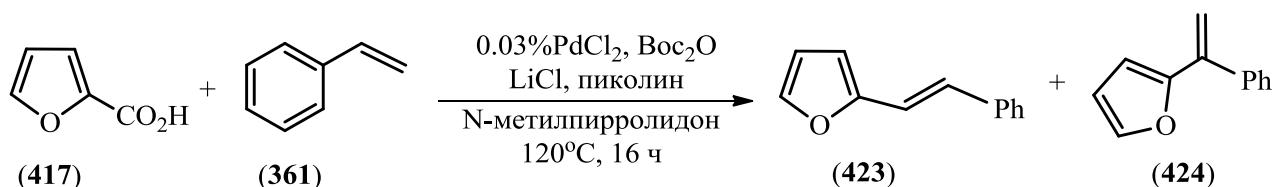


Условия и реагенты: а. 0.2%Pd(O₂CCF₃)₂, 300%Ag₂CO₃, ДМСО-ДМФА, 120⁰С;

б. 0.1%Pd(OAc)₂, O₂, ДМСО-ДМФА, 120⁰С.

R=H (417), C₆H₅-3-(CF₃) (419); R¹=CO₂Me (349), Ph (361).

Использование ангидридов ароматических карбоновых кислот позволяет проводить кросс-сочетание без добавления стереохимического количества основания для связывания кислоты, образующейся в случае арилгалогенидов, что соответственно облегчает процесс выделения целевых продуктов. Одной из интересных модификаций данного подхода является алкенилирование смешанного ангидрида, образующегося *in situ* из ароматической карбоновой кислоты и ди-*трет*-бутил дикарбоната; сопродуктами являются оксид и диоксид углерода и *трет*-бутиловый спирт. В случае кросс-сочетания фуран-2-карбоновой кислоты (417) со стиролом (361) в присутствии ди-*трет*-бутил дикарбоната и хлористого палладия образуется смесь 2-стирилфурана (423) и 2-(1-фенилвинил)фурана (424) в соотношении 20:1 (общий выход 71%) (схема 92) [209].



Механизм данной реакции на первой стадии включает окислительное присоединение палладия по t-BuCO-O связи ангидрида с последующей заменой лиганда – t-BuCO в координационной сфере металла на галогенид, что способствует стадии декарбоксилирования. Образующийся арилпалладиевый комплекс далее следует по типичному пути механизма реакции Хека.

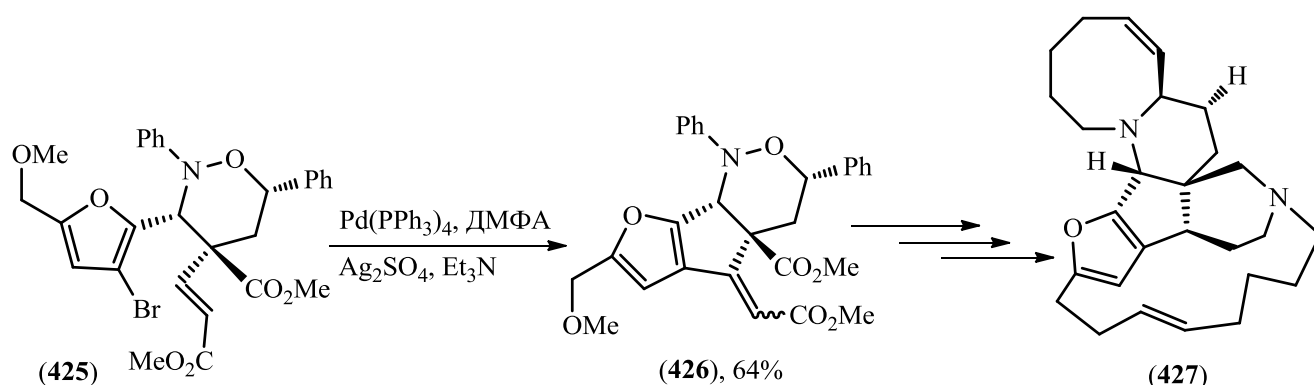
8.3.1.2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ ВАРИАНТ РЕАКЦИИ ХЕКА

Во внутримолекулярном варианте реакции Хека исходные соединения представлены β-иод- и β-бромфуранами, содержащими в соседнем положении цикла заместитель как с активированной так и не активированной двойной связью. Данное превращение использовали как в синтезе полициклических соединений с фурфурилиденовым фрагментом так и для

конструирования нового асимметрического четвертичного атома углерода в α -положении заместителя аннелированных фуранов.

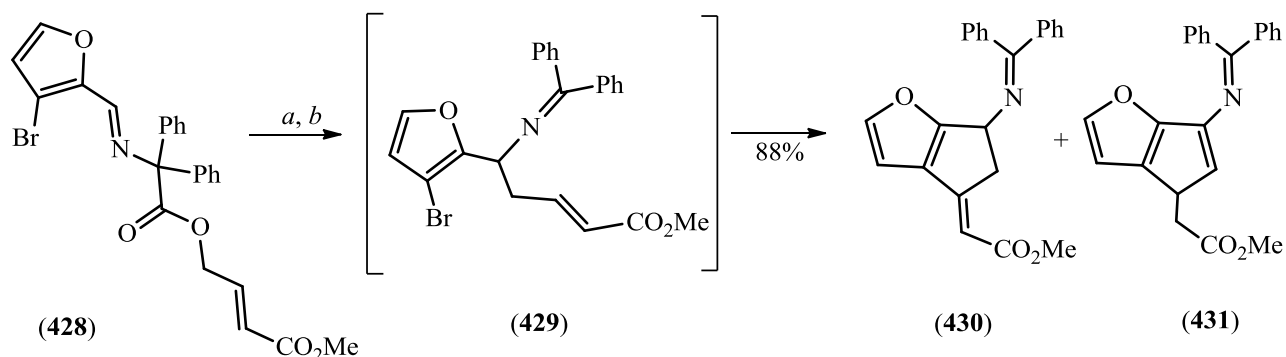
Одна из предложенных в литературе схем синтеза тетрациклического остова накадомарина А (**427**), реализованная в семь стадий, включала внутримолекулярную реакцию Хека β -бромфурана (**425**) (схема 93) [210]. Сочетание протекало по β -положению метилакрилатного фрагмента с образованием полигетероцикла (**426**) с выходом 64%. Необходимым условием получения (**426**) с высоким выходом является использование в качестве добавки сульфата серебра. Соединение (**426**) рассматривается в качестве удобного синтона для получения аналогов фураносодержащего алкалоида (**427**).

Схема 93



Разработанный в работе [211] одностадийный метод синтеза полифункционального 5,6-дигидро-4Н-циклопент[*b*]фурана (**430**) из 2-иминометил-3-бромфурана (**428**), основывается на внутримолекулярной циклизации метилового эфира 5-(3-бромфуран-2-ил)пент-2-еновой кислоты (**429**) – продукта декарбоксилирования-аллилирования соединения (**428**) (схема 94). Сочетание протекало региоселективно с преобладающим образованием соединения (**430**) (соотношение (**430**) и (**431**) 9:1, общий выход 88%).

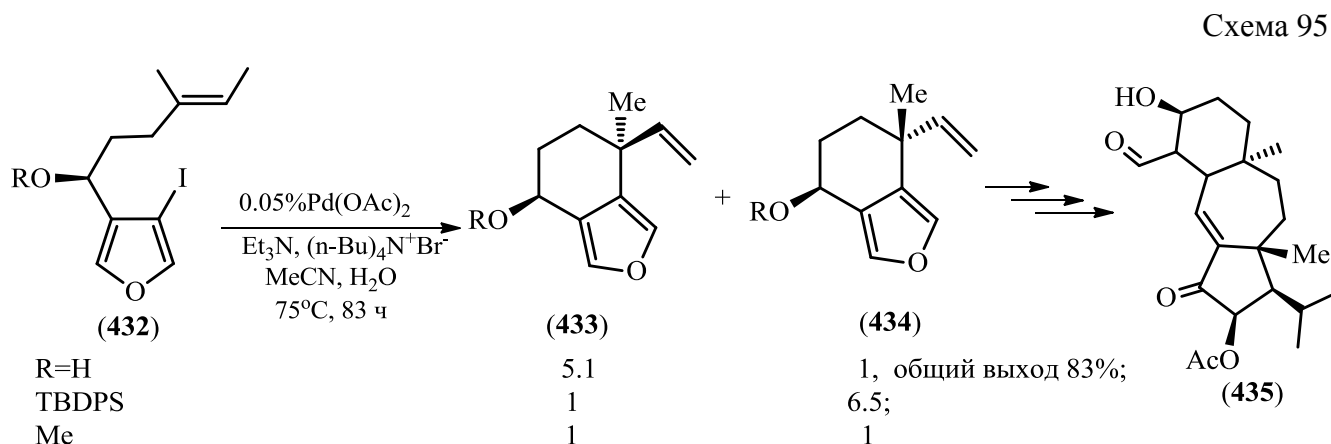
Схема 94



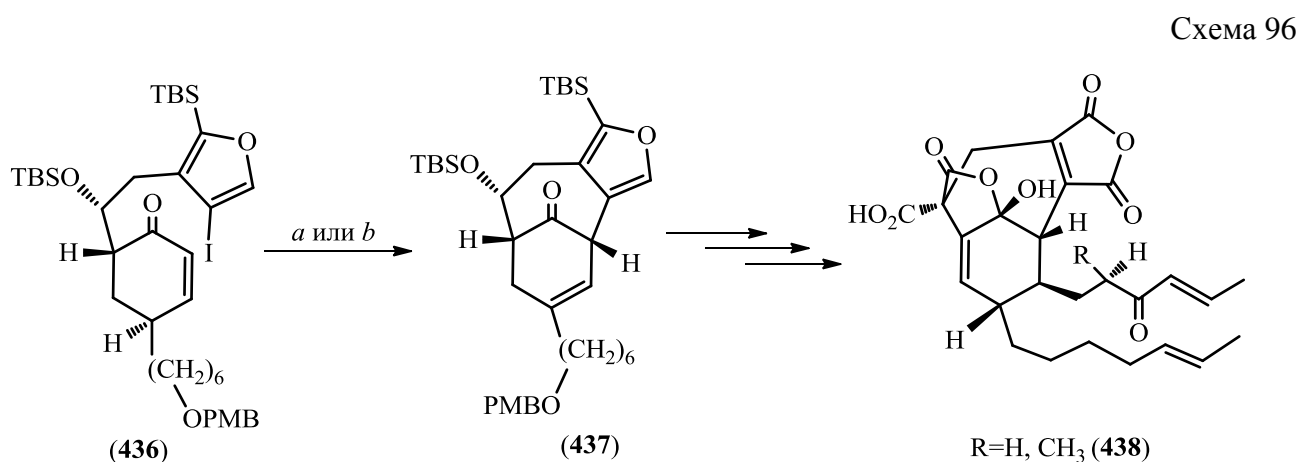
Условия и реагенты: а. 0.1%Pd(PPh₃)₄, ДМФА, 20°C; б. Et₃N, MW, 150°C.

Одной из ключевых стадий синтеза дитерпенового скелета гуанакастепена А (**435**) – природного антимикробного агента – является внутримолекулярная реакция Хека (*E*)-1-(4-

иодфуран-3-ил)-4-метилгекс-4-ена (**432**) (схема 95) [212, 213]. Кросс-сочетание протекало с образованием 4-винил-4,5,6,7-тетрагидроизобензофурана в виде смеси двух диастереоизомеров (**433**) и (**434**), соотношение которых значительно зависит от стерического объема заместителя при гидроксильной группе.



Заслуживает внимание внутримолекулярное кросс-сочетание соединения (**436**), использованное в синтезе хирального скелета полифункциональных метаболитов грибов (**438**) (схема 96) [214, 215]. Циклизация протекала стереоспецифично по атому углерода C-2 циклогексен-2-онового фрагмента с образованием исключительно диастереоизомера (**437**).



Условия и реагенты: а. [Pd(OAc)₂(PPh₃)₂], NEt₃, ТГФ, 85%; б. [Pd(OAc)₂(PPh₃)₂], NEt₃, диоксан, 24 ч, 77%.

8.3.2.1. ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ФУРАНОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ

В настоящее время одним из интенсивно развивающихся методов конструирования связи углерод-углерод является окислительное сочетание; ароматические или гетероциклические соединения вступают в реакцию кросс-сочетания по связям С-Н с алкенами напрямую без предварительного превращения их в галогенпроизводные. В данной реакции каталитическую активность проявляет палладий в степени окисления два, что было показано в первых работах при использовании 1 экв. Pd(OAc)₂, включающих в частности взаимодействия фурана со стиром

и метилакрилатом [216, 217, 218]. Разработка методологии проведения данного превращения с использованием каталитических количеств комплексов металла, большей частью, заключалась в поиске эффективной окислительной системы. Последняя регенерирует палладий (II) из Pd(0), образующийся на стадии восстановительного элиминирования, и скорость и глубина протекания указанной стадии каталитического цикла в значительной степени определяет выход продукта целевого превращения.

Так, при использовании в качестве окислителя 4 экв. ацетата меди (II) кросс-сочетания фурана (439) с метилакрилатом (349) и акрилонитрилом (384) проводили в присутствии 2%Pd(OAc)₂. Реакции протекали с образованием соответствующей смеси продуктов моно- (421), (444) и диалкенилирования (404), (408) (схема 97, таблица 7, примеры 1 и 2). Модификация последнего условия, включением в окислительную систему бензохинона и кислорода, позволила провести окислительные реакции Хека в присутствии 0.5 экв. Cu(OAc)₂. Бензохинон помимо роли вторичного посредника между кислородом и Pd(0), также выступает эффективным лигандом последнего, тем самым препятствует превращению его в каталитически неактивную палладиевую чернь. Взаимодействия (439) с 2 экв. стирола (361) в данных условиях приводит исключительно к продукту дисочетания (406) (пример 3). Эффективными окислителями, регенерирующие палладий (II), являются перекиси *трет*-бутилового спирта или *трет*-бутилового эфира надбензойной кислоты и системы молибден-ванадофосфорных кислот с атмосферным кислородом; выходы продуктов (445)-(446) кросс-сочетаний фурана (439) с активированными алкенами (325) и (350) составили 47-72% (примеры 4-8).

Ранее приведенные каталитические системы в кросс-сочетаниях фурана (439) также эффективны в реакциях с его метильным производным – сильваном (440) (примеры 9-11). Использование окислителей и кислой среды накладывает определенные ограничения на проведение реакций с соединениями с легко окисляемыми функциональными заместителями и нестабильных в присутствии кислот. Первый сдерживающий фактор представлен примерами взаимодействий фурфурола (441) и акриальдегида (443) в присутствии надкислот, характеризующиеся низкими выходами продуктов (примеры 12 и 13). Возможное решение второй проблемы, продемонстрировано реакциями соединений (439), (440) и (442) с алкеном (360), реализованные в основных условиях (примеры 14-16). Данные взаимодействия проводили в ДМФА в присутствии ацетата серебра и пиридина или ацетата лития.

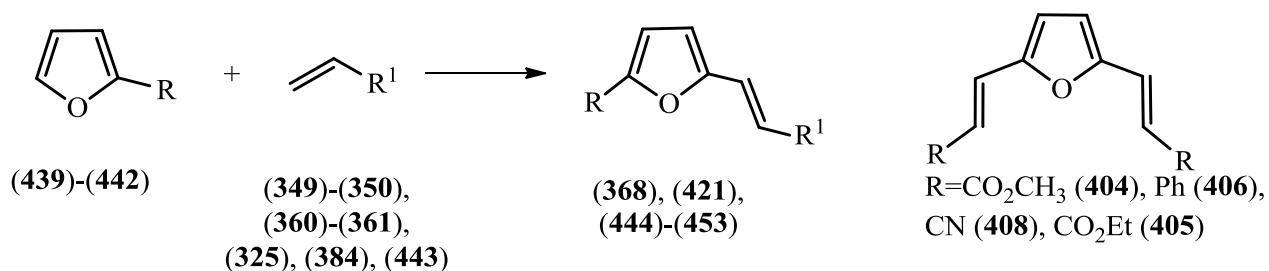
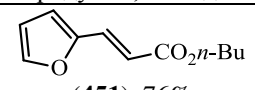
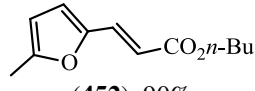
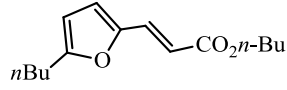


Таблица 7. Реакции окислительного сочетания фуранов (439)-(442) с алкенами (349), (350), (360), (361), (325), (384) и (443).

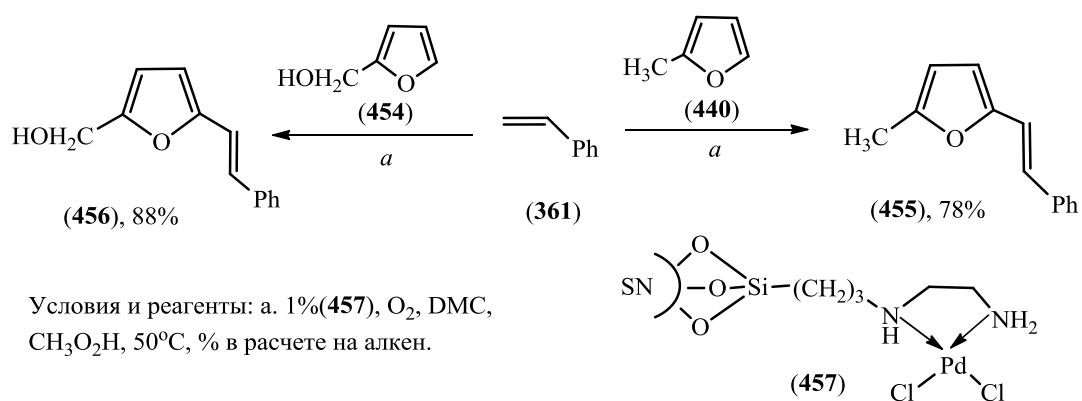
| № | R | R ¹ | Катализатор | Условия | Продукты, выход % | Ссылки |
|----|--------------|-----------------------------|------------------------------|---|-----------------------------|--------|
| 1 | H (439) | CO ₂ Me (349) | 2%Pd(OAc) ₂ | Cu(OAc) ₂ , Диоксан-АсОН, 100°C | (421), 20% + (404), 9% | 219 |
| 2 | (439) | CN (384) | то же | то же | (444), 21% + (408), 39% | 219 |
| 3 | (439) | Ph (361) | 10%Pd(OAc) ₂ | BQ, Cu(OAc) ₂ , O ₂ , Et ₂ O, EtCO ₂ H, 25°C | (406), 50% | 220 |
| 4 | (439) | COMe (325) | 0.5%Pd(OAc) ₂ | t-BuOOH, BQ, Ac ₂ O, CH ₃ CO ₂ H, 50°C | (445), 72% | 221 |
| 5 | (439) | CO ₂ Et (350) | то же | то же | (446), 56% + (405), 10% | 221 |
| 6 | (439) | (350) | 1% Pd(OCOPh) ₂ | PhCO ₃ -(t)-Bu, CH ₃ CO ₂ H, 100°C | (446), 53% | 222 |
| 7 | (439) | (350) | 1%Pd(OAc) ₂ | HPMo ₁₁ V ₁ , O ₂ , CH ₃ CH ₂ CO ₂ H, ацетилацетон, NaOAc, 50°C | (446), 47% + (405), 10% | 223 |
| 8 | (439) | (350) | 1%Pd(OAc) ₂ | H ₇ Pmo ₈ V ₄ O ₄₀ , O ₂ , CH ₃ CO ₂ H, ацетилацетон, NaOAc, 30°C | (446), 62% + (405), 11% | 224 |
| 9 | Me (440) | (361) | 10%Pd(OAc) ₂ | BQ, Cu(OAc) ₂ , O ₂ , Et ₂ O, EtCO ₂ H, 25°C | (447), 65% | 220 |
| 10 | (440) | (325) | 0.5%Pd(OAc) ₂ | t-BuOOH, BQ, Ac ₂ O, CH ₃ CO ₂ H, 50°C | (448), 73% | 221 |
| 11 | (440) | (350) | 1% Pd(OCOPh) ₂ | PhCO ₃ -(t)-Bu, CH ₃ CO ₂ H, 100°C | (449), 67% | 222 |
| 12 | CHO (441) | (349) | то же | то же | (368), 34% | 222 |
| 13 | (440) | CHO (443) | 0.5%Pd(OAc) ₂ | t-BuOOH, BQ, Ac ₂ O, CH ₃ CO ₂ H, 50°C | (450), 20% | 221 |

Таблица 7 (окончание).

| № | R | R ¹ | Катализатор | Условия | Продукты, выход % | Ссылки |
|----|--------------|-------------------------------|-------------------------|---|---|--------|
| 14 | (4-1) | CO ₂ -nBu (360) | 10%Pd(OAc) ₂ | AgOAc, ДМФА, пиридин, 120°C |  (451), 76% | 225 |
| 15 | (440) | (360) | то же | то же |  (452), 90% | 225 |
| 16 | nBu (442) | (360) | 5%Pd(OAc) ₂ | Cu(OAc) ₂ , ДМФА, LiOAc, 120°C, O ₂ |  (453), 67% | 226 |

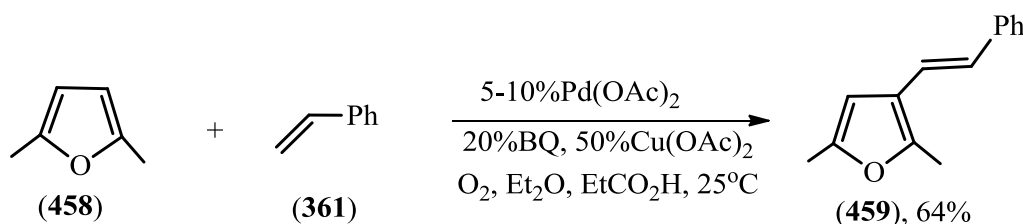
Окислительное сочетание фурана с алкенами проведено и в условиях гетерогенного катализа хлоридом палладия, закрепленного на модифицированном крахмале с помощью этилендиаминовой группы (схема 98) [227]. Катализатор (457) легко отделяется от реагентов и продукта реакции и после регенерации может быть использован не менее шести раз без потери активности. Алкенилирования 2-метилфурана (440) и фурфурилового спирта (454) стиролом (361), в описанном условии, дают соответствующий продукт кросс-сочетания (455) и (456) с ВЫСОКИМ ВЫХОДОМ.

Схема 98



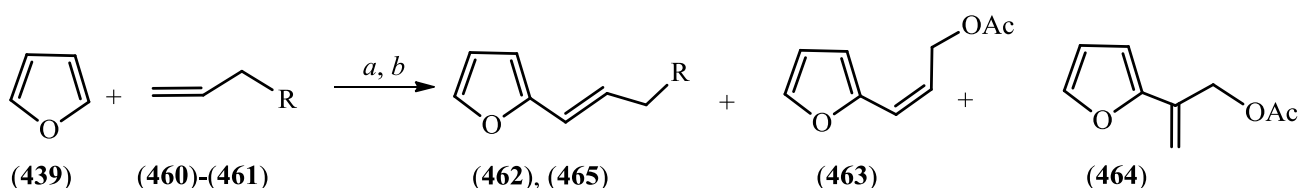
Не смотря на более высокую активность α-положения фурана относительно β-положения, реакции 2,5-диметилфурана (458) и сивьяна (440) (таблица 7, пример 9) со стиролом (361) протекают практически с идентичным выходом продукта (схема 99) [220].

Схема 99



В преобладающем числе реакций окислительного сочетания фуранов в качестве алкенов использовали стиролы и производные акриловой кислоты. В виду этого обращают внимание работы [228, 229] по исследованию олефинирования фурана (**439**) аллиловым эфиром (**460**) и аллиламином (**461**) (схема 100). Показано, что кросс-сочетание с (**460**) дает смесь ацетатов (*E*)-(**462**) и (*Z*)-(**463**) 1-(фуран-2-ил)аллиловых спиртов и 5-винилфурана (**464**) в соотношении 75:17:8 с общим выходом 60%. Взаимодействие фурана (**439**) с аллиламином (**461**) протекает с образованием исключительно (*E*)-алкена (**465**). Высокая региоселективность последней реакции обусловлена стерическим объемом двух ди-*трет*-бутил дикарбонильных групп.

Схема 100



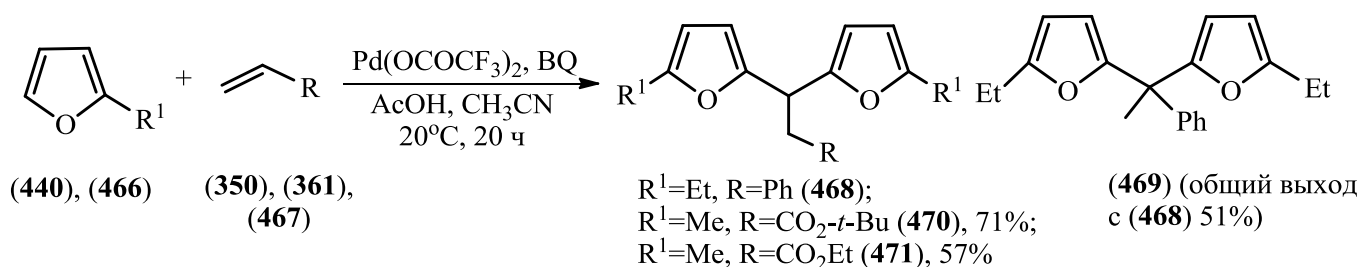
R=OAc (**460**), (**462**); N(Boc)₂ (**461**), (**465**).

Условия и реагенты: а. 5%Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, ДМСО, диоксан, 110⁰С;

б. 5%Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, Cu(OAc)₂, ДМФА, DCE, 120⁰С.

Для реакций фурана и его производных с алкенами, проводимых в уксусной или пропионовой кислотах, отмечено влияние типа используемого соразтворителя на строение продуктов. В отличие от реакций, проводимых с соразтворителями с низко координационными свойствами, окислительное кросс-сочетание в присутствии растворителей, обладающих свойствами хороших лигандов, приводит не к продуктам алкенилирования, а к дифуриралканам. Так, в реакции 2-этилфурана (**466**) со стиролом (**361**) в смеси уксусная кислота-ацетонитрил наблюдается образование дифуриралканов (**468**) и (**469**) в соотношении 9:1 (схема 101). Реакции 2-метилфурана (**440**) с акрилатами (**467**) и (**350**), в аналогичных условиях, протекают селективно с образованием соответствующих β,β-дифуриловых эфиров (**470**) и (**471**) [230].

Схема 101

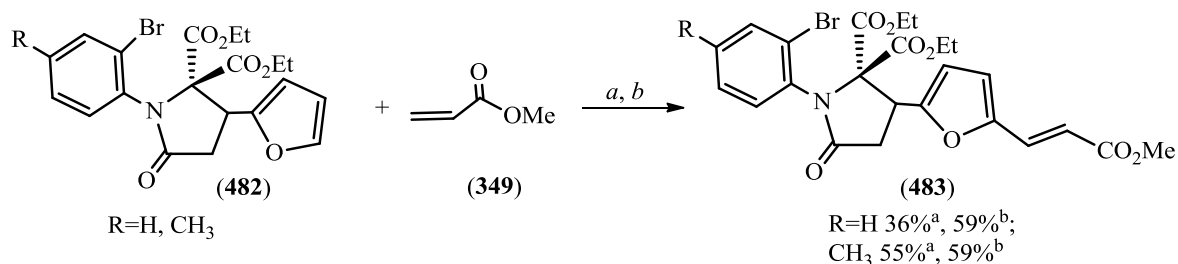


R¹=Me (**440**), Et (**466**); R=Ph (**361**), CO₂Et (**350**), CO₂-*t*-Bu (**467**)

Отдельно следует отметить эффекты диметилсульфоксида как соразтворителя: образование в качестве основного продукта ненасыщенных производных фурана (отличие от выше

Окислительное сочетание по фурановому циклу может иметь место и в условиях реакции Хека. Так, γ -лактамы (**482**) в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и трифенилфосфина при нагревании дают продукты алкенилирования по фурановому циклу (**483**); протеканию целевому кросс-сочетанию по бромарильному фрагменту препятствует наличие двух сложноэфирных групп (схема 104) [234]. Сопоставимые выходы соединений (**483**) получены при реализации данных превращений в условиях катализа системой из ацетата палладия (II) и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Схема 104

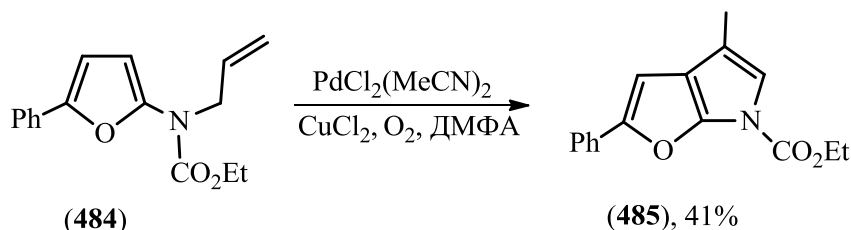


Условия и реагенты: а. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 , $n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{Cl}^-$, NaOAc , ДМФА, $110\text{-}120^\circ\text{C}$, 8-12 ч, N_2 ;
 б. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, ДМФА, $90\text{-}100^\circ\text{C}$, 8-9 ч.

8.3.2.2. ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ВАРИАНТЫ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ХЕКА

В литературе описан пример внутримолекулярного окислительного сочетания 2,5-дизамещенного фурана (**484**) в синтезе фуро[2,3-*b*]пиррола (**485**) (схема 105) [235]. Показано, что реакция протекает только с фуранами, содержащими электронодонорные заместители.

Схема 105



Таким образом, реакция Хека с момента своего открытия претерпела существенное развитие и в настоящее время является значимым методом в создании новой связи углерод-углерод, что отражено в представленном обзоре на примере соединений фуранового ряда. Успехи в разработке каталитических систем, методологий и в увеличении типов активных реагентов предали ей характер универсальной реакции, позволяющей решать широкий круг синтетических задач различной сложности. В настоящее время, помимо традиционных активированных алкенов и стиролов, используют аллильные спирты, тозилаллиламин, винилсиланы и другие олефины с электронодонорными заместителями.

Результаты исследований по проведению прямого алкенилирования фуранов, позволяют рассматривать данный метод как хорошую альтернативу реакции Хека. Он является более коротким путем к α,β -ненасыщенным фуранам. Главное внимание исследователей данного типа превращения уделено выявлению основных закономерностей окислительного кросс-сочетания, поиску эффективных условий и вовлечение в реакцию более широкого круга реагентов. При этом, возможности метода в синтезе веществ достаточно сложной структуры, в частности, для проведения модификации полифункциональных природных соединений, практически не изучены.

8.4. КРОСС-СОЧЕТАНИЕ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТЫ С АЛКЕНАМИ В ПРИСУТСТВИИ ОКИСЛИТЕЛЕЙ

С целью разработки метода синтеза алкенилзамещенных по фурановому циклу лабдатриенов проведено исследование реакции окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) с алкенами.

На основе литературных данных о выходах продуктов окислительного сочетания фурана со стиролом и их производных для проведения реакции метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) со стиролом (**361**) использовали систему из $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.5 экв.) и 1,4-бензохинон (0.1 экв.). Реакцию проводили в смеси пропионовой кислоты и диэтилового эфира (1:1, 35°C, 10 ч) в атмосфере кислорода (схема 106, таблица 8). Установлено, что указанная реакция, в которой ацетат палладия (II) и стирол брали в количестве 0.1 и два эквивалентов соответственно, не останавливается на продуктах моносочетания и протекает с образованием метил (*E*)-15,16-дистирил-15,16-эпоксилабдатриеноата (**486**) с выходом 63% (пример 1) [235]. Увеличение времени реакции, до полной конверсии исходного соединения, не приводит к увеличению выхода продукта. Взаимодействие соединения (**38**) с эквимольным количеством стирола (**361**) в аналогичных условиях также приводит к 15,16-бис-стирилфуранолабданоиду (**486**), но со значительно меньшим выходом (пример 2). При проведении реакции в присутствии 0.05 экв. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ монозамещенные фуранолабданоиды образуются только в следовых количествах, выход соединения (**486**) составил 23% (пример 3).

Изменение природы соразтворителя пропионовой кислоты привело к значительному изменению состава и выходов продуктов окислительного сочетания исследуемой реакции. Так, взаимодействие (**38**) со стиролом (**361**) в смеси пропионовой кислоты и ацетонитрила (1:1, 35°C, 10 ч) в присутствии системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{BQ}/\text{O}_2$ дает смесь 18-метил 15,16-дистирил- (**386**), 16-стирил- (**487**) и 16-(1-фенилвинил)-15,16-эпоксилабдатриеноатов (**488**) в соотношении 1 : 1 : 4.5 (пример 4). Основной продукт реакции (**488**) (выход 18% по данным ЯМР ^1H) в процессе хроматографирования на колонке претерпевает дальнейшие превращения.

Соединения **(486)** и **(487)** выделены в индивидуальном виде. При проведении данной реакции в смеси пропионовой кислоты и ДМФА (1:1, 35°C, 15 ч) конверсия составила 68%, соединения **(486)** и **(487)** получены с выходом 4% и 7% соответственно (пример 5).

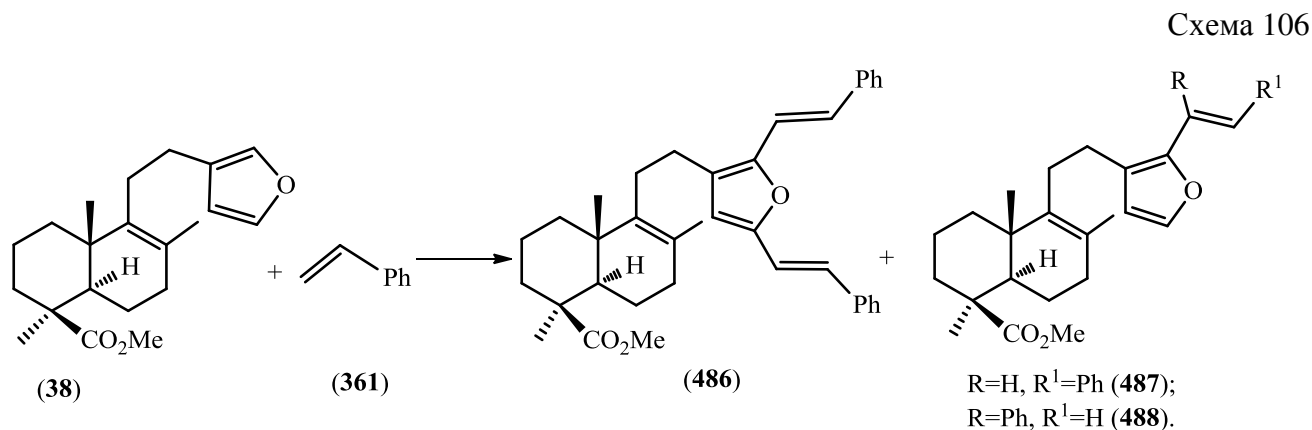


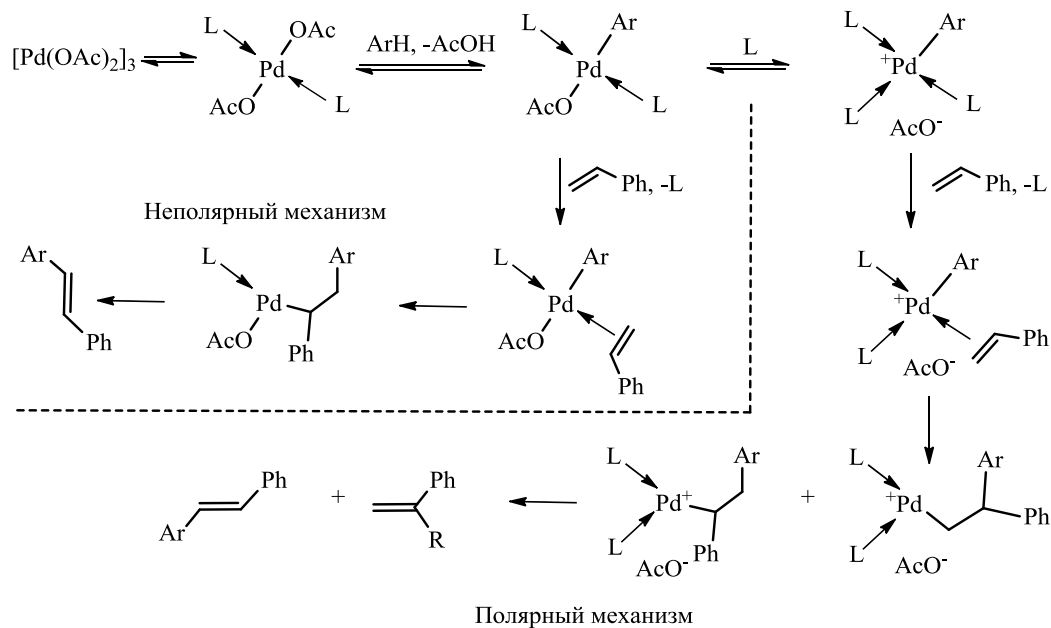
Таблица 8. Взаимодействие метилового эфира флормизоиковой кислоты **(38)** со стиролом **(361)**

| № | Растворитель | % Pd(OAc) ₂ | Конверсия, % | (486) | (487) | (488) |
|----|--|------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 1* | EtCO ₂ H-Et ₂ O | 0.1% | 90% | 63% | - | - |
| 2 | EtCO ₂ H-Et ₂ O | 0.1% | 40% | 32% | - | - |
| 3 | EtCO ₂ H-Et ₂ O | 0.05% | 57% | 23% | - | - |
| 4 | EtCO ₂ H-CH ₃ CN | 0.05% | 68% | 4% | 4% | 18% |
| 5 | EtCO ₂ H-ДМФА | 0.05% | 68% | 4% | 7% | - |

*стирол использовали в количестве 2 экв.

Как известно, региоселективность реакции Хека зависит от степени катионности арилпалладиевого интермедиата, образующегося после стадии окислительного присоединения. Аналогично, можно предположить, что природа соразтворителя, в вышерассмотренной реакции окислительного кросс-сочетания, влияет на строение образующихся продуктов через изменение протекания взаимодействия от неполярного механизма к полярному (схема 107). В первом направлении, в стадии, предшествующей координации алкена, имеет место удаление из координационной сферы металла нейтрального лиганда, в качестве которого может выступать растворитель, бензохинон и исходное соединение, а во втором ацетат аниона. Последующее направление внедрения алкена, в последнем случае, определяется не только стерическими взаимодействиями заместителей, как имеет место в реакции, протекающей по нейтральному пути, но и различием в электронной плотности атомов углерода двойной связи в стироле.

Низкие выходы продуктов взаимодействия **(38)** со стиролом **(361)** в смеси пропионовой кислоты с ацетонитрилом или диметилформамидом вероятно обусловлены низкой устойчивостью соединений с 2-(1-фенилвинил)фурановым фрагментом, являющихся основными продуктами реакции кросс-сочетания.

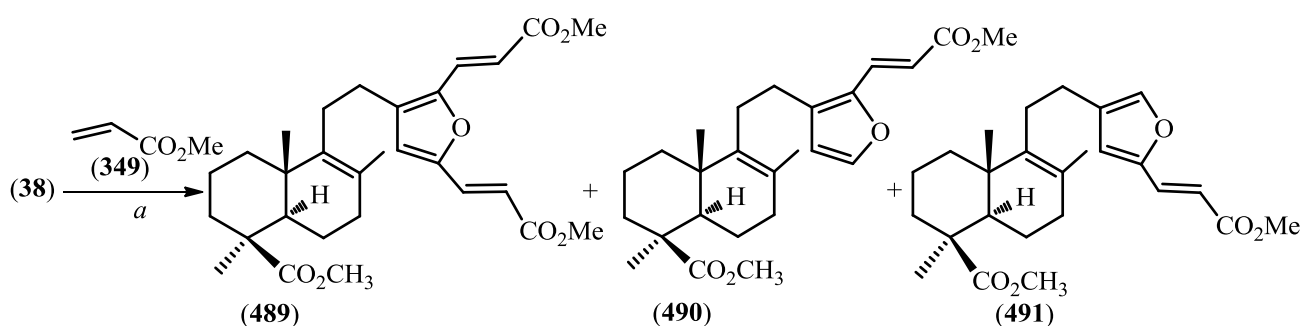


Приведенные в литературе закономерности влияния электронной природы заместителей в фурановом цикле на его активность в реакции окислительного сочетания, предполагают возможным реализацию региоселективного моноалкенилирования метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) алкенами с электроноакцепторной группой; терпеновый заместитель в фурановом цикле обусловит предпочтительность электрофильной атаки по атому углероду C-16, а введенный заместитель – менее высокую активность продукта моноалкенилирования относительно исходного соединения. Поиск данного условия выполнен на примере реакции (**38**) с метилакрилатом (**349**) [236].

Найдено, что для полного прохождения реакции (**38**) с метилакрилатом (**349**) в смеси пропионовой кислоты и эфира (1:1) при 35°C в присутствии Pd(OAc)₂ (0.05 экв.), Cu(OAc)₂ (0.5 экв.), BQ (0.1 экв.) в атмосфере O₂ требуется 80 ч (схема 108). В качестве продуктов окислительного сочетания получали метиловые эфиры 15,16-бис-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)- (**489**), 16-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)- (**490**) и 15-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (**491**), выделенные с выходом 27%, 17% и 7% соответственно. Согласно данным ЯМР ¹H спектров реакционной смеси, записанных в процессе реакции, соотношение продуктов (**489**): (**490**): (**491**) изменяется во времени. Через 10 ч оно составляет 1 : 7 : 8, через 30 ч – 1 : 2 : 1 соответственно. Таким образом, в начале реакции основными продуктами являются моно-алкенилзамещенные лабданоиды (**490**) и (**491**) и при этом они образуются практически в эквивалентном количестве. Удаление из состава окислительной системы кислорода и увеличение количества ацетата меди (II) позволило значительно изменить селективность реакции; взаимодействие (**38**) с метилакрилатом (**349**) в смеси пропионовой кислоты и эфира в атмосфере аргона в присутствии Pd(OAc)₂ (0.05 экв.),

$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 экв.) и BQ (0.1 экв.) приводило к образованию алкенильных производных (489), (490) и (491) в соотношении 1 : 5 : 1. Замена соразтворителя позволила получить только продукты моноалкенилирования, в смеси растворителей пропионовая кислота-ацетонитрил в присутствии $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.5 экв.), BQ (0.1 экв.) в атмосфере O_2 выход соединений (490) и (491) составил 54% и 5% соответственно. При изменении условий реакции заменой соразтворителя и граничного окислителя ($\text{Cu}(\text{OAc})_2$ вместо O_2) в качестве единственного продукта получили метил 16-(2-метоксикарбонилвинил)лабдатриеноат (490) (выход 34% после колоночной хроматографии, дополнительно выделили 7% исходного соединения (38)).

Схема 108



Условия и реагенты: а. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, BQ, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, $(\text{Et})_2\text{O}(\text{CH}_3\text{CN})-\text{EtCO}_2\text{H}$, 35°C .

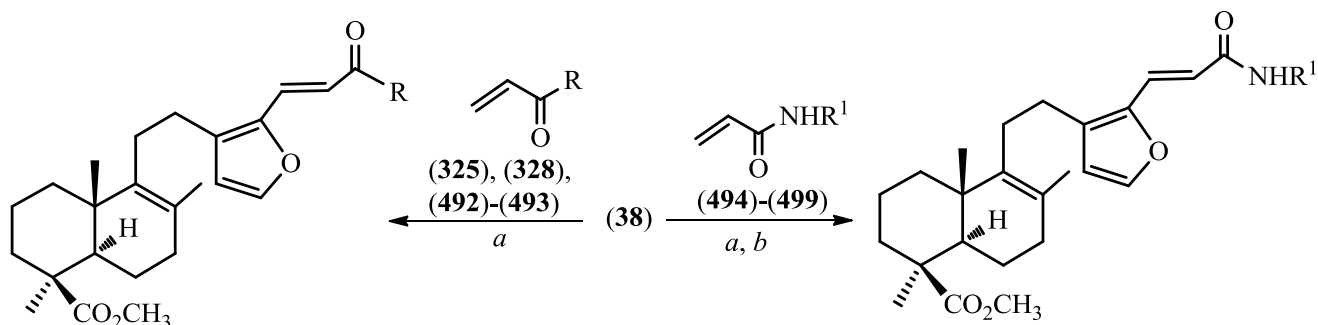
Последующее исследование синтетических возможностей окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) в синтезе ее 16-алкенилзамещенных производных включало проведение реакций (38) с фенилакрилатом (492), ненасыщенными кетонами (325) и (328), N-замещенными амидами акриловой кислоты (493)-(496) и амидами аминокислот (497)-(499) (схема 109).

Окислительное сочетание соединения (38) с фениловым эфиром акриловой кислоты (492), метилвинилкетонам (325) или фенилвинилкетонам (328) в ранее найденных условиях [$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05 экв.), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (2 экв.), BQ (0.1 экв.), пропионовая кислота-ацетонитрил, 1:1, 35°C , 80 ч] приводило к образованию исключительно 18-метил-16-(E)-(2-R-карбонилвинил)-лабдатриеноатов (500), (332) и (501), выделенных с выходом 29-54%. Следует отметить, что соединение (332) получено ранее в работе [237] со сравнимым выходом (на две стадии), формилированием метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) с последующей конденсацией 16-формиллабдатриеноата (112) с ацетоном.

В аналогичных условиях проводили взаимодействия лабданоида (38) с амидами акриловой кислоты (494)-(496). Соответствующие 18-метил-16-(E)-[3-(R-амино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]лабдатриены (503)-(505) выделили в индивидуальном виде хроматографированием на колонке с силикагелем. Наибольший выход продуктов получен в реакциях фуранолабданоида

(38) с N-арилакрилоиламидами (494) и (495), выход соединений (503) и (504) составил 59% и 42% соответственно. Во взаимодействиях дитерпеноида (38) с амидами (497)-(498), полученных из метиловых эфиров аминокислот, а также с N-акрилоилморфолином (493) продукты 16-алкенилирования (506)-(507) и (502) получены с низкими выходами (16-25 и 8%). На примере окислительного кросс-сочетания фуранолабданоида (38) с амидом (499) показано, что и в присутствии Pd(OAc)₂ (0.1 экв.), Cu(OAc)₂ (0.5 экв.), BQ (0.1 экв.) в атмосфере O₂ в смеси пропионовой кислоты и эфира при 35°C реакция протекает с низким выходом продукта (508).

Схема 109



R=OPh (500), 29%^a;

Me (332), 54%^a;

Ph (501), 44%^a;

морфолин-1-ил (502), 8%^a.

R¹=Ph (503), 59%^a; 4-MeC₆H₄ (504), 42%^a;

Bn (505), 30%^a;

CH(Me)CO₂Me (506), 20%^a;

CH(Ph)CH₂CO₂Me (507) 25%^a;

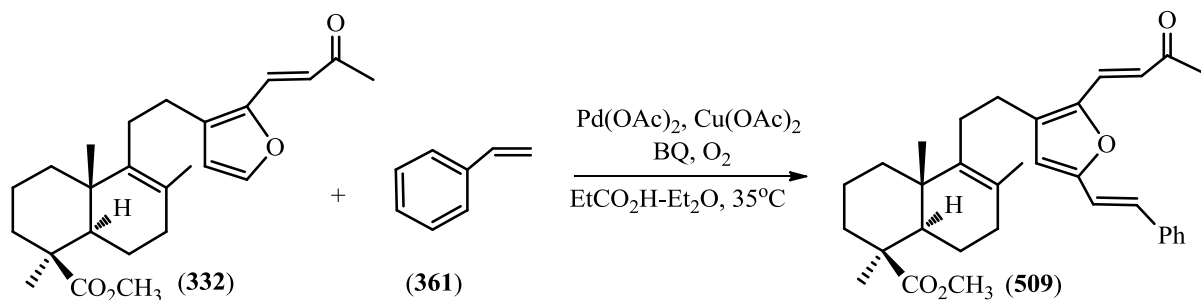
CH(Et)CO₂Me (508), 16%^b.

R=OPh (492), Me (325), Ph (328), морфолин-1-ил (493). R¹=Ph (494), 4-MeC₆H₄ (495), Bn (496), CH(Me)CO₂Me (497), CH(Ph)CH₂CO₂Me (498), CH(Et)CO₂Me (499).

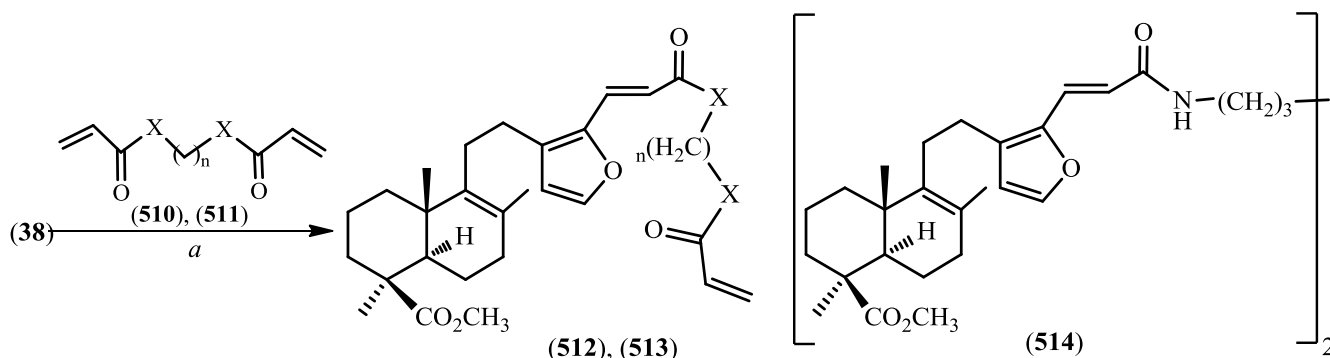
Условия и реагенты: а. Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, BQ, EtCO₂H-MeCN, 35°C; б. Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂, BQ, O₂, EtCO₂H-Et₂O, 35°C.

В виду ценных фармакологических свойств 2,5-диалкенилпроизводных фуранов [238, 239, 240] и соединений макроциклической структуры изучена возможность введения алкенильных заместителей в лабданоид (38) с помощью двойной реакции окислительного кросс-сочетания.

В синтезе несимметричных 15,16-диалкенилпроизводных дитерпеноида (38) проводили взаимодействие 16-(2-метилкарбонилвинил)лабдатриеноата (332) со стиролом (361) в присутствии Pd(OAc)₂ (0.1 экв.), Cu(OAc)₂ (0.5 экв.) и BQ (0.1 экв.) в смеси пропионовой кислоты и эфира (1:1, 35°C, 80 ч) в атмосфере O₂. Получили метил 15-стирил-16-(2-метилкарбонилвинил)лабдатриеноат (509) с выходом 10% при конверсии 50% (схема 110).



В реакции метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) с 1 экв. пентан-1,5-диилдиакрилатом (**510**) в присутствии 0.1 экв. Pd(OAc)₂, 0.5 экв. Cu(OAc)₂ и 0.1 экв. BQ в смеси пропионовой кислоты и эфира (1:1, 35°C, 80 ч) в атмосфере кислорода получили только продукт моносочетания (**512**), выделенный с выходом 10% (схема 111). При взаимодействии дитерпеноида (**38**) с N,N'-гексан-1,6-диил(бисакрилоиламидом) (**511**) в аналогичных условиях помимо 16-акрилоиламидопроизводного (**513**) (выход 26%) из реакционной смеси выделили продукт дисочетания (**514**) (выход 2%).



X=O, n=5 (**510**), (**512**); X=NH, n=6 (**511**), (**513**).

Условия и реагенты: а. Pd(OAc)₂, BQ, Cu(OAc)₂, O₂, EtCO₂H, Et₂O, 35°C.

Метилловый эфир ламбертиановой кислоты (**2**) не использовали в качестве исходного соединения, в данном типе реакции, вследствие склонности *экзо*-метиленовой двойной связи претерпевать изомеризацию в присутствии кислот и ее потенциальной способности ингибировать протекание целевого превращения через комплексообразование с палладием. Подтверждение последнего предположения, а также исключение связанной с этим возможности выполнения двойной связи роли направляющей группы, получено при попытке проведения реакции метилламбертианата (**2**) со стиролом (**361**) в описанных условиях (таблица 8, пример 1); в реакционной смеси наблюдались исключительно исходные соединения.

Таким образом, на основе реакции окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с активированными алкенами синтезированы разнообразные 16-(*E*)-

алкенилзамещенные фуранолабданоиды. Установлено, что проведение реакции в присутствии каталитической системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Cu}(\text{OAc})_2/\text{BQ}$ и применения в качестве соразтворителя ацетонитрила приводит к увеличению региоселективности реакции метилового эфира 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты с метилакрилатом.

ГЛАВА 9. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗИРОВАННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Несомненную ценность представляют не только выявленные закономерности изучаемых реакций, но и сами синтезированные в работе соединения. Как отмечалось выше, ламбертиановая кислота (**1**) обладает разнообразной биологической активностью. Интерес представляют ее азотсодержащие производные для которых выявлены ноотропная [1], нейротропная [25], противосудорожная и анальгетическая активности [241, 242].

9.1. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (17), МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НА СТРУКТУРЫ МОЗГА И ОТДЕЛЬНЫЕ МЕДИАТОРНЫЕ СИСТЕМЫ

9.1.1. АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *

Анальгетическая активность амида ламбертиановой кислоты (**17**), а также ламбертиановой (**1**) и фломизоиковой (**5**) кислот оценивалась по уменьшению болевой реакции, вызванной химическим раздражением брюшины (“уксусные корчи”, воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 0.75% уксусной кислоты по 0.1 мл на одно животное; оценка активности осуществлялась по количеству корчей в течение 3 мин.), а также по термической чувствительности животных (время нахождения животных на “горячей пластине”). Результаты приведены в таблице 9. Как видно, агент (**17**) проявляет выраженную анальгетическую активность в тесте “уксусные корчи”. Это соединение более эффективный ингибитор болевой реакции, чем используемый в медицине анальгетик – анальгин и аналог по структуре – фломизоиковая кислота (**5**). Фломизоиковая кислота (**5**) обладала анальгетической активностью на уровне анальгина.

* Автор выражает глубокую благодарность д.б.н., проф. Толстиковой Т.Г. и к.б.н. Морозовой Е.А. за проведенные исследования токсичности, стимулирующей и анальгетической активности соединений, а также полезные консультации и обсуждения.

В тесте термической чувствительности животных соединения (17) и (5) не проявили достоверного анальгетического эффекта. Таким образом, выявлена селективная анальгетическая активность эпоксилабдатриенов (17) и (5) на модели висцеральной боли.

Таблица 9. Влияние амида ламбертиановой кислоты (17), ламбертиановой (1) и фломизоиновой (5) кислот на болевую реакцию, вызванную термическим и химическим раздражением.

| Агент | Модель | “Укусные корчи” | | “Горячая пластина” |
|----------|--------|-----------------|-------|---------------------------------------|
| | | Кол-во корчей | % УБР | Латентное время болевой реакции, сек. |
| Контроль | | 8.6±1.1 | - | 20.60±2.18 |
| (1) | | 7.2±0.8 | 16.0% | 22.70±2.12 |
| (5) | | 5.5±0.7* | 35.9% | 24.80±3.45 |
| (17) | | 4.2±0.7* | 51.5 | 24.8±3.4 |
| Анальгин | | 5.7±0.4* | 33.6% | 20.2±2.26 |

* p<0,05

9.1.2. СТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (17)

Стимулирующую активность амида ламбертиановой кислоты (17) устанавливали путем исследования поведения животных в тесте “открытое поле” [243]. Двигательную активность оценивали по параметрам дистанция и скорость. Исследовательскую активность – по параметрам количество вертикальных стоек, время в вертикальных стойках, количество и время заглядываний в отверстия.

Из данных таблицы 10 следует, что соединение (17) оказывает существенное влияние на поведение животных в тесте “открытое поле” [244]. При введении в дозе 5.0 мг/кг амид (17) проявляет выраженное стимулирующее действие; увеличивается скорость движения животных и пройденное ими расстояние, а также время нахождения в вертикальных стойках и количество вертикальных стоек.

Таблица 10. Влияние амида ламбертиановой кислоты (17) на поведение животных в тесте “открытое поле” (доза 5.0 мг/кг).

| Соединения | Параметры | | | | |
|------------|----------------|-----------------|----------------------|-------------------------|------------------------------|
| | Дистанция (см) | Скорость (см/с) | Кол-во вертик. стоек | Время вертик. стоек (с) | Исследовательская активность |
| Контроль | 268.0±18.4 | 2.2±0.2 | 7.0±1.9 | 10.1±3.0 | 11.1±2.6 |
| (17) | 328.3±21.6* | 2.7±0.2* | 12.0±2.1* | 18.5±3.1 [#] | 18.0±1.9 [#] |

* p<0,1; [#] p<0,05 относительно контроля

Установлено, что влияние амида ламбертиановой кислоты (17) на поведение животных носит дозозависимый характер (таблица 11). При введении (17) в дозе 2.5 мг/кг поведенческие

реакции животных по параметрам двигательной и исследовательской активности практически не отличаются от контроля. При дозе 10.0 мг/кг стимулирующее действие по параметрам двигательной активности (дистанция и скорость) становится более выраженным (в 1.2-1.3 раза), чем в дозе 5.0 мг/кг.

Исследовательская активность животных, получивших соединение (17), в параметрах количество вертикальных стоек и время в вертикальных стойках в 1.7-2.0 раза превышает активность мышей в контрольной группе, как в дозе 5.0, так и в дозе 10.0 мг/кг. Общая исследовательская активность грызунов при введении (17) в дозе 10.0 мг/кг достоверно возрастает в два раза по сравнению с контролем.

Таблица 11. Влияние амида ламбертиановой кислоты (17) на поведение животных в тесте “открытое поле” в дозе 2.5 и 10.0 мг/кг.

| Агент (17) | Параметры | | | | | | |
|------------|----------------|-----------------|----------------------|-------------------------|---------------------|----------------|------------------------|
| | Дистанция (см) | Скорость (см/с) | Кол-во вертик. стоек | Время вертик. стоек (с) | Время заглядыв. (с) | Кол-во прыжков | Исследоват. активность |
| Контроль | 289.1±14.6 | 2.4±0.1 | 7.4±1.0 | 10.9±1.5 | 3.7±0.5 | 0.7±0.2 | 10.8±1.2 |
| 2.5 мг/кг | 264.6±19.3 | 2.2±0.2 | 6.4±1.4 | 9.5±2.1 | 5.8±1.0* | 0.8±0.8 | 10.9±1.5 |
| 10.0 мг/кг | 379.3±23.1# | 3.1±0.2** | 14.3±0.7** | 21.1±2.8# | 5.8±0.6 | 1.3±0.4* | 21.4±1.9# |

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; # $p < 0,01$ относительно контроля

В таблице 12 приведены данные по противотревожной активности животных в тесте “темная и светлая камеры”. Этот тест позволяет оценивать состояние тревожности у животных, поскольку животные с повышенным уровнем тревожности предпочитают находиться в темной камере, а с низким в светлой камере [245]. В качестве препарата сравнения использован диазепам в дозе 2.5 мг/кг, введение которого приводило к достоверному увеличению обоих показателей. Из полученных данных следует, что амид ламбертиановой кислоты (17), в отличие от диазепама, не влияет ни на латентное время первого захода животного в темную камеру, ни на время его нахождения в темной камере. Данные результаты позволяют сделать вывод о том, что введение (17) не приводит к повышению уровня тревожности и, следовательно, выявленная способность к увеличению исследовательской активности животных в тесте “открытое поле”, вероятно, связана с его способностью оказывать общее стимулирующее действие.

Таблица 12. Влияние амида ламбертиановой кислоты (17) на поведение животных в тесте “темная и светлая камеры”.

| Соединения | Параметры | |
|------------|---|---------------------------------------|
| | Латентное время захода в темный отсек камеры, (с) | Время нахождения в темной камере, (с) |
| Контроль | 58.28±9.18 | 93.21±6.64 |
| (17) | 48.72±6.12* | 85.50±7.35* |
| Диазепам | 132.00±22.70** | 159.87±11.48# |

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; # $p < 0,01$ относительно контроля

Известно, что стимулирующее действие агентов реализуется через различные нейромедиаторные системы [246]. Для исследования *in vivo* влияния соединений на

глутаматную и ГАМК-эргическую систему используется тест “хлоралгидратовый сон” [243]. Действие амида ламбертиановой кислоты (17) изучали по влиянию на снотворный эффект хлоралгидрата (таблица 13). Хлоралгидрат, в количестве 350 мг/кг, вводили внутривенно через 1 ч после введения агента. Оценивали латентное время засыпания и продолжительность сна животных. Исследование показало, что амид (17) в дозе 5 мг/кг не изменяет латентное время засыпания животных, в то время как диазепам достоверно уменьшает его. Соединение (17) практически не влияет на продолжительность хлоралгидратового сна, диазепам увеличивает его в 2 раза.

Таблица 13. Влияние амида ламбертиановой кислоты (17) на длительность “хлоралгидратового сна”.

| Соединения | Параметры | |
|------------|--------------------------------|-----------------------|
| | Латентное время засыпания, сек | Длительность сна, мин |
| Контроль | 240.62±13.57 | 86.77±8.74 |
| (17) | 266.25±17.84* | 105.76±10.38** |
| Диазепам | 192.50±18.02** | 207.79±6.19# |

* $p < 0,1$; ** $p < 0,05$; # $p < 0,01$ относительно контроля

9.1.3. ДЕЙСТВИЕ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (17) НА ПОВЕДЕНИЕ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ СОЦИАЛЬНОГО ДИСКОМФОРТА*

Амид ламбертиановой кислоты (17) в условиях социального дискомфорта самок мышей (проживание в клетке с агрессивным самцом, помещенным за прозрачную перфорированную перегородку, и ежедневное присутствие при межсамцовых конфронтациях) оказывает выраженный стресс-протекторный эффект: повышает коммуникативность, двигательную активность животных, уменьшает гипертрофию надпочечников [247].

9.1.4. ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДЕЙСТВИЯ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ (17)**

Выполненные эксперименты на срезах гиппокампа включали две последовательные серии экспериментов.

1) Определение способности амида (17) к поддержанию функционирования НМДА-рецептор-канального комплекса при отсутствии эндогенного лиганда (ионов магния).

Методика:

Срезы гиппокампа в течение 20 мин перфузировали физиологическим раствором, не содержащим ионов магния. Отсутствие ионов магния в среде приводило к снятию магниевых блока с НМДА-рецепторов и развитию эпилептиформной активности пирамидных нейронов

*Исследование выполнено в ФГБУ НИИ физиологии и фундаментальной медицины СО РАМН, д.б.н., Д.Ф. Августиневич.

**Исследование выполнено в ФГБУН Конструкторско-технологического института вычислительной техники СО РАН, в лаборатории д.б.н. А.С. Ратушняка.

поля CA1, которая проявлялась в том, что в ответе на тестирующий стимул кроме основного п-спайка возникало несколько дополнительных п-спайков (150 мин).

Результат:

В экспериментах показано, что амид (17) может оказывать воздействие непосредственно на нервную ткань (срезы гиппокампа). Действие соединения (17) проявлялось в уменьшении амплитуды, а затем и в подавлении дополнительных п-спайков. Основной ответ уменьшался на $27.34 \pm 7.41\%$ от начальной величины за все время перфузии в растворе амида (17) (150 мин). При этом не менялась амплитуда волоконного ответа, что свидетельствует о том, что амид (17) не влияет на потенциал-зависимые каналы, обеспечивающие проведение импульса.

В контрольной группе срезов, которые такое же время перфузировались в безмагниевого физиологическом растворе, не наблюдалось уменьшение числа и амплитуды дополнительных п-спайков в вызванных ответах. После отмывки амида (17) в течение часа безмагниевого раствором дополнительные спайки вновь не появлялись. Как видно, (17) нормализовал развившуюся эпилептиформную активность пирамидных нейронов поля CA1. Это свидетельствует о стабильности взаимодействия амида (17) с молекулами-мишенями. В условиях применения физиологического раствора без ионов магния, когда снимается нормальный Mg^{2+} блок ионного канала, происходят аномальное увеличение продолжительности активности НМДАР и избыточное поступление Ca^{2+} в нейрон, что может стать причиной эксайтотоксичной гибели клеток. Амид (17) при отсутствии ионов магния может блокировать развитие эпилептиформной активности и ассоциированное с ней избыточное поступление Ca^{2+} в нейрон [248, 249]. В связи с выраженным нейропротекторным эффектом амида (17) в условиях нарушения магниевого блока вторая серия экспериментов была посвящена изучению влияния (17) на НМДАР-зависимую синаптическую потенцию в физиологических условиях.

2) Перед тетанизацией срезы перфузировали нормальным физиологическим раствором, содержащим амид (17) (концентрация 0.17 μM), в течение 60 мин, при этом наблюдали незначительное уменьшение амплитуды основного спайка. После такой обработки срезов соединением (17) проводили тетанизацию (100 Гц/1с) коллатералей Шаффера. Контрольную группу перфузировали 60 мин в нормальном растворе. Достоверного различия экспериментальной ($n = 8$) и контрольной ($n = 5$) групп не обнаружилось.

Используемым в медицине низкоаффинным неконкурентным канальным блокатором является препарат мемантин. Он связывается с каналом, который находится в открытом состоянии и способен к быстрому выходу из канала. При инкубации срезов в физиологическом растворе как с мемантином, так и с амидом (17), тестирующие стимулы подавались регулярно через две минуты и НМДАР-каналы находились в открытом состоянии порядка нескольких

миллисекунд. В случаи с мемантином этого времени, вероятно, было недостаточно, чтобы он вступил в реакцию со своим сайтом связывания в канале, находящемся в открытом состоянии. Амид (17), напротив, успешно взаимодействовал, возможно, с другим сайтом, нежели мемантин, и при удалении Mg^{2+} эффективно функционировал как блокатор канала. Вероятно, это выявленное превентивное нейропротекторное свойство амида ламбертиановой кислоты (17) может проявиться как особое преимущество при дальнейших исследованиях и клинических испытаниях вещества. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения специфичности действия выбранного агента.

Приложение 2 содержит рисунки экспериментов.

9.2. ТОКСИЧНОСТЬ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПРИРОДНЫХ ЭПОКСИЛАБДАТРИЕНОВ

Острую токсичность (LD_{50}) определяли при однократном внутривенном введении веществ мышам по методу Кербера [250]. Полученные данные (таблица 14) позволяют отнести исследуемые соединения к 3-му классу умеренно токсических веществ. Наименьшей токсичностью обладают амид (17) и метиловый эфир (2) ламбертиановой кислоты.

Таблица 14. Острая токсичность (LD_{50}) ламбертиановой кислоты (1), ее метилового эфира (2), амида (17) и фломизоиковой кислоты (5).

| Соединение | (1) | (2) | (17) | (5) |
|-------------------|-----|------|------|-----|
| LD_{50} (мг/кг) | 920 | 1500 | 1500 | 633 |

Таким образом, на основе совокупности выявленных эффектов и умеренной острой токсичности амид ламбертиановой кислоты (17) может быть рекомендован для углубленных доклинических исследований.

9.3. ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ N,N'-(АЛКАНДИИЛ)БИС[ЛАБДА-8(9),13,14-ТРИЕН-4-КАРБОКСАМИДОВ]*

Растительные дитерпеноиды, признаны полезными соединениями в профилактике и лечении ряда заболеваний, включая рак [251]. В последние годы они привлекают внимание как ингибиторы тканевой инвазии и индукторы апоптоза опухолевых клеток, что делает перспективным поиск в этом ряду цитостатических агентов для противоопухолевой терапии [252].

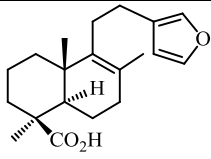
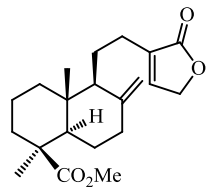
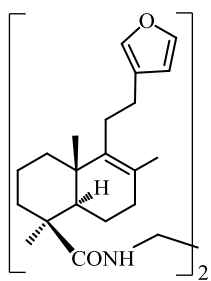
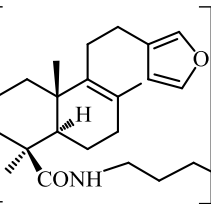
*Автор выражает глубокую благодарность д.б.н. И.В. Сорокиной за проведенные исследования противоопухолевой активности синтезированных бис-лабданоидов.

Активным противоопухолевым агентом является природный лабданоид – пинусолид. Антилейкемический и хемопревентивный потенциал пинусолида изучен *in vitro* на клеточной линии лимфомы Беркитта ВЈАВ. Показано, что пинусолид не только снижает пролиферативную активность опухолевых клеток в относительно низких концентрациях, но и специфично индуцирует апоптоз у 70% клеток в концентрации 100 мкМ. Апоптоз клеток ВЈАВ опосредован потерей потенциала митохондриальной мембраны. В сущности, пинусолид в концентрации 100 мкМ приводит к потере потенциала митохондриальной мембраны, что указывает на внутренний митохондриальный механизм апоптоза в соответствующем сигнальном пути гибели клетки. Значительная индукция апоптоза пинусолидом (100 мкМ) наблюдалась также в эксперименте *ex vivo*. При этом фрагментация ДНК происходила как в первичных лимфобластных клетках, так и в лейкемических. Пинусолид *ex vivo* преодолевал устойчивость к антрациклину первичных лимфобластов, полученных от пациентов с высоким риском ОЛЛ (острая лимфобластная лейкемия) и слабым ответом на химиотерапию [253, 254].

Нами получены данные по цитотоксической и противоопухолевой активности N,N'-этан-1,2-диил)- и N,N'-гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамидов) (19) и (20). Цитотоксическая активность соединений изучалась по способности подавлять рост опухолевых клеток в культурах: МТ-4 (лимфоциты Т-клеточной лейкемии), ВТ-474 с высокой экспрессией HER-2 (рак молочной железы), MDA-MB-231 и MCF-7 с низким уровнем экспрессии HER-2 (рак молочной железы), клетки меланомы MEL-8. Для этого определяли CTD₅₀ – концентрацию, ингибирующая на 50% жизнеспособность опухолевых клеток. Для определения CTD₅₀ использовали стандартный МТТ тест, проведенный по известному методу [255, 256].

Установлено, что соединения (19) и (20) обладают способностью подавлять рост опухолевых клеток человека (таблица 15). Наибольшей цитотоксической активностью обладает соединение (20) для опухолевых клеток меланомы MEL-8 (4.16 мкМ) и ВТ-474 (5.33 мкМ). Бис(лабдатриенкарбоксамид) (20) в 5 раз более активный ингибитор жизнеспособности опухолевых клеток MEL-8 по сравнению с соединением (19) и в 8-10 раз по сравнению с пинусолидом и фломизоиковой кислотой (5). Аналогично, (20) более активно в отношении клеток рака молочной железы MDA-MB-231. Соединение (20) проявляет ингибирующую активность для клеток Т-клеточной лейкемии МТ-4 (7.17 мкМ) и является в 5-7 раз более активным ингибитором жизнеспособности этих клеток, чем соединение (19) и агент сравнения – пинусолид. Новые бислабданоиды (19) и (20) в 3 раза более активны относительно пинусолида в отношении клеток рака молочной железы ВТ-474. При этом, для (19) наблюдалась селективность по отношению к опухолевым клеткам ВТ-474. Цитотоксическая концентрация соединения (20) на опухолевых клетках меланомы MEL-8 и рака молочной железы MDA-MB-231 оказалась на уровне таковой доксорубина.

Таблица 15. Цитотоксическая активность (СТD₅₀, мкМ) бис(лабдатриенкарбоксамидов) (**19**) и (**20**) в отношении линий опухолевых клеток человека.

| № | Соединение | MT-4 | MEL-8 | MDA-MB-231 | BT-474 |
|---|--|------------|------------|------------|------------|
| 1 |  (5) | 24.51±2.25 | 37.11±3.55 | 27.76±2.51 | Н.д. |
| 2 |  Пинусолид | 49.11±0.85 | 34.61±2.21 | 22.81±4.19 | 18.26±1.61 |
| 3 | Доксорубицин | 2.81±0.82 | 5.12±0.51 | 7.91±0.54 | 3.47±0.08 |
| 4 |  (19) | 41.36±5.44 | 21.08±3.23 | 16.33±1.98 | 5.77±1.09 |
| 5 |  (20) | 7.17±1.19 | 4.16±0.39 | 9.87±1.84 | 5.33±0.86 |

СТD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

Противоопухолевое действие бислабданоидов (**19**) и (**20**) и фломизоиковой кислоты (**5**) исследовали *in vivo* на мышях линии СВА массой 25-30 г, которым трансплантировали внутримышечно клетки злокачественной мышинной лимфомы RLS, резистентной к циклофосфану (500 тысяч клеток). Данный штамм лимфомы растет в виде солидного узла, характеризуется быстрым прогрессивным ростом. Изучаемые соединения (**19**), (**20**) и (**5**) вводили в курсовом режиме внутривенно, начиная с пятого дня после перевивки в режиме четыре раза через день в дозе 100 мг/кг в виде суспензии в воде с Твином-80 (общая курсовая доза – 400 мг/кг). В качестве эталона противоопухолевого действия являлся эффект комплекса цитостатических препаратов, вводимых однократно референтной группе мышей по стандартной схеме полихимиотерапии СНОР (ПХТ) [257]: циклофосфан (50 мг/кг),

доксорубин (4 мг/кг), винкристин (0.1 мг/кг) и преднизолон (5 мг/кг). Контролем являлись животные с опухолью без лечения. Размеры опухолевых узлов измеряли в динамике на стадии прогрессивного роста опухоли. Результаты измерений размеров опухоли в период введения агентов представлены в таблице 16. Установлено, что в ранние сроки наблюдения (13 день после перевивки) заявленные агенты не уступали ПХТ по противоопухолевому эффекту, а в конце этого периода (17 день) агенты (19) и (20) превосходили эффект противоопухолевой химиотерапии. При этом наиболее стабильно высокий и достоверный эффект показывало соединение (20) – бис(амидолабданоид), имеющий линкерную цепочку из шести атомов углерода. Данные для фломизоиковой кислоты (5) были не достоверными.

Таблица 16. Изменение размеров трансплантатов лимфомы RLS у мышей в период внутрижелудочного введения агентов (19), (20) и (5).

| Группа | Размеры опухоли, см ³ | | | |
|----------|----------------------------------|-------------|------------|------------|
| | 10 сут. | 13 сут. | 15 сут. | 17 сут. |
| Контроль | 0.61±0.05 | 1.31±0.07 | 1.89±0.16 | 3.14±0.29 |
| ПХТ СНОР | 0.51±0.06 | 0.79±0.08** | 1.51±0.04* | 2.58±0.14* |
| (19) | 0.58±0.09 | 0.83±0.19 | 1.48±0.33 | 1.81±0.55* |
| (20) | 0.46±0.06 | 0.66±0.13** | 1.07±0.26* | 1.68±0.44* |
| (5) | 0.64±0.08 | 0.96±0.21 | 1.41±0.28 | 2.14±0.45 |

*p<0.05, ** p<0.01 различия с контролем достоверны

В дополнительном эксперименте на мышах, которым имплантировали выше указанную опухоль изучали противоопухолевый эффект соединения (20) в сравнении с паклитакселом. Соединение (20) вводили внутрижелудочно в виде раствора в подсолнечном масле в дозе 100 мг/кг трижды через день (курсовая доза 300 мг/кг, через 2 дня после перевивки). Референтной группе вводили водный раствор паклитаксела в дозе 30 мг/кг, а контрольной группе – подсолнечное масло в объеме 100 мг/кг. Размер опухоли определяли через два дня после отмены введения соединений или с 11 по 18 день после перевивки (до начала гибели животных в группах). Результаты исследования приведены в таблице 17. Установлено, что соединение (20) оказывает противоопухолевое действие, выражающееся в достоверной задержке ее роста, при этом по выраженности эффекта он не уступает паклитакселю, но имеет более короткую продолжительность действия после отмены введения (на 18-ые сутки – данные не достоверны).

Таблица 17. Изменение динамики роста трансплантатов лимфомы RLS у мышей после внутрижелудочного введения агента (20) или паклитаксела.

| Группа | Размеры опухоли, см ³ | | | |
|------------------------|----------------------------------|-------------|------------|------------|
| | 11 сут. | 13 сут. | 15 сут. | 18 сут. |
| Контроль п/солн. масло | 0.42±0.03 | 1.38±0.13 | 2.64±0.27 | 4.41±0.30 |
| Паклитаксел, 30 мг/кг | 0.40±0.05 | 1.10±0.15 | 1.85±0.17* | 3.28±0.29* |
| (20), 100 мг/кг | 0.30±0.04* | 0.83±0.08** | 1.96±0.14* | 4.00±2.00 |

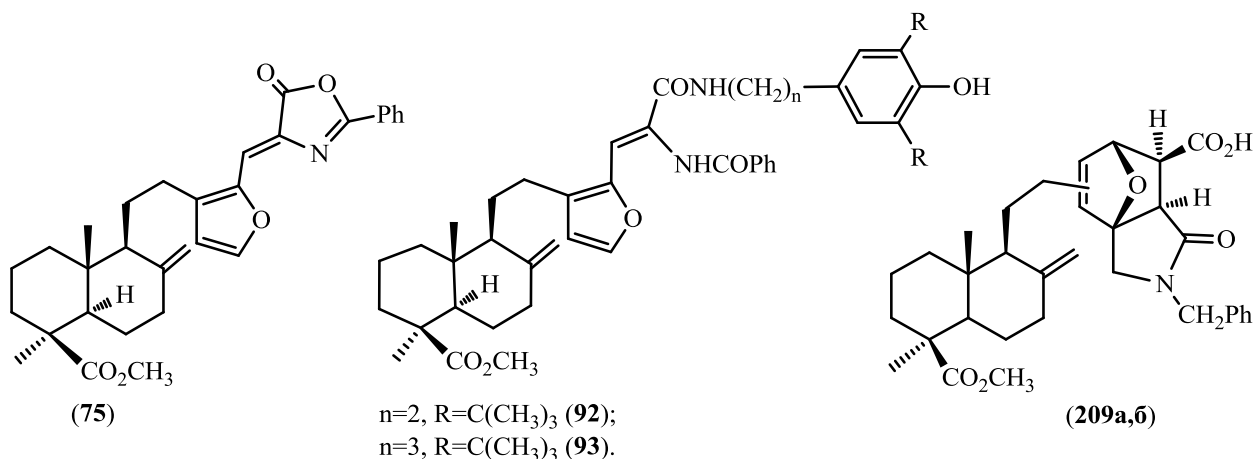
*p<0.05, ** p<0.01 различия с контролем достоверны

Таким образом, бислабданоиды (19) и (20) при курсовом внутривенном введении мышам оказывают противоопухолевое действие, выражающееся в задержке роста злокачественной опухоли. При этом соединение (19) не уступает, а (20) превосходит по эффективности цитостатическую ПХТ по стандартной схеме СНОР. Результаты, достигнутые на перевиваемой лимфоме, резистентной к циклофосфану, свидетельствуют о потенциальной способности данных бислабданоидов преодолевать феномен лекарственной устойчивости опухолевых штаммов.

9.4. АНТИОКСИДАНТНАЯ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ И ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ*

Как отмечалось ранее, перспективными биологически активными агентами являются соединения, содержащие азотистые заместители в положении С-16 эпоксилабдариенов [3], а также продукты реакции Дильса-Альдера по фурановому циклу [25]. Антиоксидантная и гепатопротекторная активности соединений (75), (92), (93) и (209а,б) изучена на модели токсического ССl₄ гепатита у мышей, а также при поражении крыс, вызванного введением циклофосфана [258, 259]. В качестве препарата сравнения использовали антиоксидант – дигидрокверцетин (ДКВ).

Рисунок 16



* Автор выражает глубокую благодарность д.б.н. проф. Т.Г. Толстиковой, д.б.н. И.В. Сорокиной, к.б.н. Д.С. Басеву за проведенные исследования противоопухолевой активности синтезированных бис-лабданоидов.

Исследование антиоксидантного и гепатопротекторных свойств на модели острого токсического гепатита показало, что соединения (**209a,б**) в условиях токсического гепатита оказывают достоверный антицитолитический эффект, снижая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в крови соответственно в 1.5 и 1.9 раз по сравнению с контролем (таблица 18). Азлактон (**75**) достоверно уменьшает активность трансаминаз в крови в 1.3-1.5 раз, а его производные с пространственно затрудненным фенильным заместителем (**92**) и (**93**) в 1.3 и в 1.7-1.9 раз соответственно. Данные агенты не уступают дигидрокверцетину по влиянию на уровень АЛТ, а по влиянию на активность АСТ соединения (**209a,б**) и (**93**) превосходят его в 1.6-1.7 раз. Все тестируемые соединения достоверно уменьшают активность щелочной фосфатазы (ЩФ), что свидетельствует об их антихолестазном действии. Азлактон (**75**) понижает уровень ЩФ в 1.9 раза, а соединения (**209a,б**), (**92**) и (**93**) в 1.5 и 2 раза соответственно по отношению к контролю. По выраженности антихолестазного эффекта агенты (**75**) и (**93**) превосходят референс в 1.4-1.5 раза, а соединения (**92**) и (**109a,б**) не уступают ДКВ.

Все исследуемые соединения не проявили влияния на интенсивность процессов перекисного окисления; концентрация малонового диальдегида (МДА) в соответствующих группах не имела достоверных различий с контролем.

Таблица 18. Влияние соединений (**75**), (**92**), (**93**) и (**109a,б**) на биохимические показатели сыворотки крови мышей с индуцированным CCl_4 гепатитом.

| Группа | Биохимические показатели | | | |
|-----------------|--------------------------|------------------|----------------------------|---------------|
| | АЛТ, Ед/л | АСТ, Ед/л | ЩФ, Ед/л | МДА, мкмоль/л |
| контроль | 880.80±37.12 | 554,00±48,34 | 174,6±15,6 (2,91±0,26) | 3.56±0.35 |
| (109a,б) | 592.47±40.76*** | 301.46±29.36***# | 1.97±0.27* | 3.89±0.22# |
| (75) | 701.50±61.29* | 373.16± 49.00* | 94.2±12.6***# | 4.55 ± 0.46# |
| (92) | 655.80±55.46** | 411.07±43.58* | 119.4±7.2* | 3.75±0.12# |
| (93) | 515.58± 60.41*** | 290.14±46.17***# | 84.6±9.6***# | 3.07±0.24 |
| ДКВ | 577.24±25.81*** | 480.47±41.14 | 130.8±8.4* (2.18±0.14*) | 3.28± 0.11 |

*P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001 – различия с контролем достоверны

#P<0,05 различия с ДКВ достоверны. В скобках данные для сравнения с (**109a,б**).

Исследование гепатопротекторных и антиоксидантных свойств на фоне токсического поражения крыс циклофосфаном установило, что как соединения (**75**), (**92**), (**93**) и (**109a,б**), так и референс препарат, не оказали существенного влияния на активность АЛТ (таблица 19). В отношении АСТ производные метилламбертианата (**75**), (**92**) и (**93**) не оказали воздействия, а соединения (**109a,б**) и ДКВ вызвали небольшое, но достоверное уменьшение активности данного фермента в крови в 1.3 и 1.4 раза соответственно по сравнению с контролем. У азлактона (**75**) и соединений (**109a,б**) обнаружена явно выраженная тенденция к антихолестазному действию, активность ЩФ снижалась относительно контроля в 1.5 и 1.3 раза

соответственно. У референс агента и карбамоил-винилбензамидов (92) и (93) антихолестатического эффекта не обнаружено. Все соединения (75), (92), (93) и (109а,б) не вызвали существенных изменений в концентрации МДА в крови по сравнению с контролем, однако они понизили уровень МДА в 1.3-1.4 раза относительно ДКВ, который в условиях данного опыта усилил интенсивность перекисного окисления. Влияние данных агентов на показатели общего обмена (белок, глюкозу) не отмечено.

Таблица 19. Влияние соединений (75), (92), (93) и (109а,б) на средние значения биохимических показателей сыворотки крови крыс на фоне интоксикации циклофосфаном

| Группа | АЛТ, Ед/л | АСТ, Ед/л | ЩФ, Ед/л | МДА, мкмоль/л | Общий белок, г/л | Глюкоза, ммоль/л |
|----------|--------------|------------------------|-------------------------|------------------------|---------------------|---------------------|
| контроль | 54.3±6.8 | 73.9±7.9 [#] | 129.0±9.5 | 1.93±0.09 [#] | 63.1±2.34 | 16.43±1.02 |
| (109а,б) | 58.4±7.2 | 58.4±5.5 | 102.6±15.8 | 1.93±0.08 | 65.27±4.12 | 14.29±0.91 |
| (75) | 62.6±2.9 | 81.4±7.1 ^{##} | 87.1±14.2 ^{*#} | 1.92±0.07 [#] | 60.26±4.17 | 14.93±0.64 |
| (92) | 67.3±3.8 | 69.5±4.7 [#] | 122.8±15.1 | 1.98±0.05 | 59.89±2.32 | 13.53±0.55* |
| (93) | 65.3±4.3 | 86.4±9.2 ^{##} | 146.2±16.7 | 1.86±0.17 | 58.73±2.92 | 14.64±0.36 |
| ДКВ | 55.2±5.2 | 53.7±3.9* | 146.3±13.6 | 2.57±0.09* | 63.14±1.52 | 14.19±0.70 |

*p<0,05 – различия с контролем достоверны;

[#]p<0,05; ^{##}p<0,001 различия с ДКВ достоверны.

Исследование гемостимулирующего действия на фоне токсического поражения крыс циклофосфаном показало, что азлактон (75) проявляет гемостимулирующий эффект, достоверно повышая количество лейкоцитов в периферической крови в 1.7 раз относительно контроля (таблица 20). Соответствующий эффект ДКВ менее выражен (1.5 раза). В отношении остальных показателей крови отмечена тенденция к их нормализации под действием 5(4Н)-оксазолон (75) положительный эффект которого превышает эффект ДКВ. Так, под его влиянием количество эритроцитов и тромбоцитов увеличивается соответственно в 1.3 и 1.2 раза, гематокрит и гемоглобин повышается в 1.3-1.2 раза по сравнению с ДКВ (в группе с ДКВ среднее содержание и концентрация гемоглобина в эритроците достоверно выше, чем в контроле).

На фоне гемодепрессии, вызванной циклофосфаном, у одного из производных азлактона (93) отмечены однонаправленные с ДКВ сдвиги в показателях периферической крови. Например, в 1.9 раз повышается количество лейкоцитов в крови относительно контроля (в группе с ДКВ 1.6 раз) и снижение количества эритроцитов и гематокрита в 1.2 раза. Относительное уменьшение эритроцитарной массы у животных этой группы компенсируется небольшим достоверным повышением количественных показателей гемоглобина в эритроцитах (МСН, МСНС).

Соединения (109а,б) проявляют тенденцию к уменьшению цитопении, вызванной циклофосфаном, повышая количество лейкоцитов и тромбоцитов относительно контроля соответственно в 1.4 и 1.2 раза (таблица 20). Данные соединения характеризуются небольшим

достоверным повышением количественных показателей гемоглобина в эритроцитах (МСН, МСНС).

Соединение (92) не вызвало достоверных сдвигов в показателях периферической крови и, таким образом, не оказало гемостимулирующего действия.

Таблица 20. Влияние соединений (75), (92), (93) и (109а,б) на средние значения показателей периферической крови крыс на фоне интоксикации циклофосфаном.

| Группа | RBC | HCT | WBC | HGB | PLT | MCV | RDW% | MPV | МСН | МСНС |
|----------|----------------|---------------|--------------|--------------|----------------|--------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| контроль | 5,06 ±0,21 | 28,0 ±1,2 | 0,9 ±0,1 | 15,5 ±0,8 | 93,9 ±8,4 | 55,3 ±1,0 | 10,2 ±0,4 | 8,8 ±0,01 | 30,6 ±0,6 | 55,5 ±0,6 |
| (109а,б) | 4,77 ±0,19 | 26,2 ±1,0 | 1,3 ±0,1 | 15,6 ±0,7 | 109,6 ±11,9 | 54,9 ±0,6 | 10,3 ±0,2 | 8,3 ±0,03* | 32,8 ±0,5* | 59,7 ±1,0* |
| (75) | 5,34 ±0,20 | 30,2 ±1,0 | 1,5± 0,1* | 16,6 ±0,7 | 107,9 ±9,6 | 55,0 ±0,5 | 10,8 ±0,6 | 8,7 ±0,04 | 31, ±0,3 | 56,4 ±0,6 |
| (92) | 5,25 ±0,31 | 28,4 ±1,2 | 1,1 ±0,2 | 16,3 ±0,3 | 97,4 ±8,8 | 53,9 ±0,8 | 10,7 ±0,6 | 8,6 ±0,05* | 31,1 ±0,6 | 57,7 ±0,5* |
| (93) | 4,33 ±0,24* | 23,7 ±1,4* | 1,7 ±0,3* | 14,2 ±0,6 | 101,1 ±17,2 | 58,5 ±1,9 | 10,6 ±0,3 | 8,5 ±0,1* | 33,0 ±0,8* | 57,4 ±0,3* |
| ДКВ | 4,19 ±0,20* | 22,6 ±0,9* | 1,4 ±0,2 | 14,2 ±0,6 | 88,3 ±8,9 | 55,3 ±0,8 | 10,2 ±0,6 | 8,3 ±0,1* | 33,9 ±0,3* | 61,3 ±0,8* |
| Норма | 6,87 ±0,14 | 38,7 ±0,7 | 17,0 ±0,9 | 19,7 ±0,6 | 257,0 ±21,2 | 57,1 ±0,9 | 13,3 ±0,7 | 9,0 ±0,1 | 29,7 ±0,5 | 52,0 ±0,4 |

*p<0,05 - различия с контролем достоверны

RBC – количество эритроцитов, HCT – гематокрит, WBC – количество лейкоцитов, HGB – гемоглобин, PLT – тромбоциты, MCV – средний объем эритроцитов, RDW% – процент распределения по абсолютному весу красной крови, MPV – объем тромбоцитов, МСН – среднее содержание гемоглобина в эритроците, МСНС – средняя концентрация гемоглобина.

На фоне нейтропении, вызванной циклофосфаном, наблюдалась тенденция к увеличению количества гранулоцитарных клеток под действием всех изучаемых соединений (75), (92), (93) и (109а,б) (таблица 21). В крови животных выявлено относительное повышение количества моноцитов, которое более сильно выражено для соединений (109а,б). Соединения (75) и (109а,б) по эффекту стимуляции образования клеток лейкоцитарного ряда превосходят ДКВ.

Таблица 21. Влияние соединений (75), (92), (93) и (109а,б) на средние значения показателей лейкоцитарной формулы крови крыс на фоне интоксикации циклофосфаном.

| Группа | эозинофилы | п/ядерные | с/ядерные | моноциты | лимфоциты |
|----------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| контроль | 0 | 0 | 1.43±0.48 | 2.43±0.81 | 96.14±0.51 |
| (109а,б) | 0 | 0.14±0.14 | 2.57±0.84 | 6.0±1.0 | 91.29±1.02 |
| (75) | 0 | 0 | 1.14±0.51 | 3.71±0.42 | 95.14±0.40 |
| (92) | 0.29±0.18 | 0 | 3.43±0.84 | 4.57±0.57 | 91.86±0.99 |
| (93) | 0.43±0.20 | 0 | 1.29±0.68 | 5.71±1.04 | 92.57±1.64 |
| ДКВ | 0 | 0 | 0.71±0.29 | 4.71±0.47 | 94.57±0.48 |
| Норма | 0.86±0.46 | 0 | 19.29±1.44 | 7.14±1.06 | 72.61±1.44 |

Представленные данные позволяют заключить, что соединения (75), (92), (93) и (109а,б) обладают высокой антиоксидантной и гепатопротекторной активностью на уровне или превышающей аналогичные активности дигидрокверцетина. Для (95), (93) и (109а,б) на фоне

гемодепрессии, вызванной циклофосфаном выявлен гемостимулирующий эффект. Данные результаты позволяют рассматривать указанные соединения в качестве перспективных корректоров токсических эффектов цитостатической полихимиотерапии.

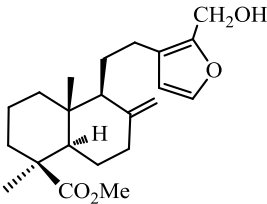
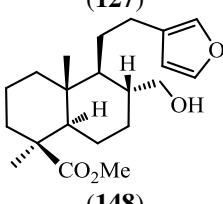
9.5. ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ И ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ*

Для большой группы синтезированных производных ламбертиановой и фломизоиковой кислот различных типов (55 соединений) получены данные о цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека.

Производные ламбертиановой кислоты с гидроксильными и ацетиленовыми группами протестированы на цитостатическую активность в отношении клеточных культур МТ-4, ВТ-474, MDA-MB-231, MEL-8, СЕМ-13 и U-937 (клетки моноцитов человека) (таблица 22). Наибольшей цитотоксической активностью на опухолевых клетках СЕМ-13 и МТ-4, превосходящей активность ламбертиановой кислоты (**1**) в 4-5 раза, обладают диалкины (**130a**)-(**130b**) (пример 6).

На клетках U-937 наибольшей цитотоксичностью обладает 15,16-диалкинилзамещенное производное (**277**) (пример 8). Соединения (**127**), (**148**) и (**153**) с гидроксиметиленовой группой проявляют заметную цитотоксичность на клеточной линии ВТ-474 (рак молочной железы) (примеры 2, 3, 11).

Таблица 22. Цитотоксическая активность (СТD₅₀, мкМ) производных ламбертиановой кислоты с гидроксильной и ацетиленовыми группами в отношении линий опухолевых клеток человека.

| № | Соединения | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 | Mel-8 | MDA-MB-231 | BT474 |
|---|---|-----------|--------------|------------|--------------|---------------|--------------|
| 1 | (1) | 69.1 ±1.0 | 92.1 ± 5.2 | 43.2 ± 2.1 | 46.27 ± 7.12 | Н.д. | Н.д. |
| 2 |  (127) | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | 80.9 ± 7.83 | 10.27 ± 1.84 |
| 3 |  (148) | Н.д. | 38.79 ± 8.16 | Н.д. | 41 ± 6.85 | 172.41 ± 8.13 | 18.1 ± 7.82 |

* Автор выражает глубокую благодарность д.м.н. проф., член. корр. РАН А.Г. Покровскому за изучение цитотоксической активности синтезированных соединений.

Таблица 22 (продолжение).

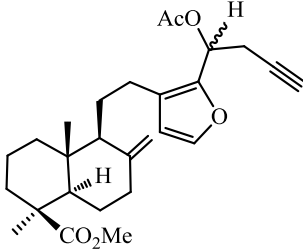
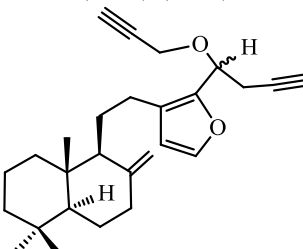
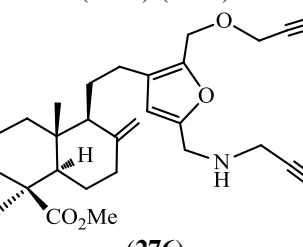
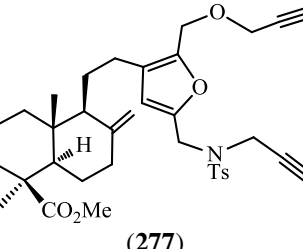
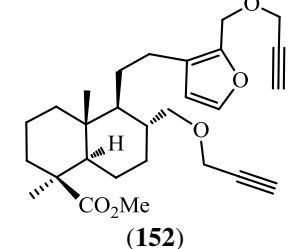
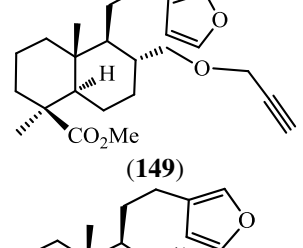
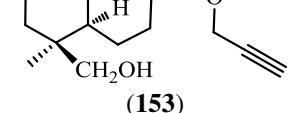
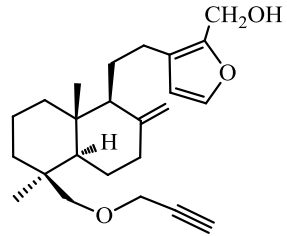
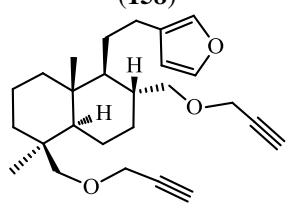
| № | Соединения | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 | MeI-8 | MDA- MB-231 | BT474 |
|----|---|---------|-----------|-----------|-------|----------------|----------------|
| 5 |  (131a)-(1316) | 27±5.9 | 24±4.5 | 58±13.3 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 6 |  (130a)-(1306) | 13±7.5 | 11±4.8 | 60±11.2 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 7 |  (276) | Н.д. | 25±4.42 | 42±2.16 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 8 |  (277) | Н.д. | 52.5±3.62 | 21.5±3.91 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 9 |  (152) | 66±8.32 | >100 | 76±3.64 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 10 |  (149) | 35±2.86 | 16.1±1.45 | 22.4±3.06 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 11 |  (153) | Н.д. | Н.д. | Н.д. | Н.д. | 83.8± 20.56 | 11.17± 4.97 |

Таблица 22 (окончание).

| № | Соединения | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 | Me1-8 | MDA-MB-231 | BT474 |
|----|--|--------|------------|-------|---------|------------|------------------|
| 13 |  (158) | Н.д. | 33.78±2.92 | Н.д. | 68±3,78 | Н.д. | Н.д. |
| 14 |  (154) | Н.д. | 18.94±2.12 | Н.д. | 58±2.46 | >200 | 106.06± 19.62 |

СТD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

В таблице 23 приведены данные о цитотоксической активности азотсодержащих производных по фурановому циклу лабдатриенов (1) и (5). Среди метил 16-(пропаргиламинометил)-ламбертианатов наиболее высокой активностью для опухолевых клеток меланомы МТ-4 (9.5 мкМ) и рака молочной железы ВТ-474 (7.77мкМ) обладает соединение (278) с альдегидной группой (пример 6). При этом (278) не токсично для клеток мелономы и рака молочной железы MDA-MB-231.

На моделях опухолевых клеток СЕМ-13, МТ-4 и U-937 наибольшую цитотоксичность проявляют амиды лабданоидов (58) и (59), содержащие в заместителе фрагменты длиноцепочных аминокислот с N-Вос-защищенной аминогруппой (примеры 9-10). В сравнении с последними, аминокетамидами производные метилламбертианата (69), (65) и (71) проявляя высокую активность на опухолевых клетках СЕМ-13 и U-937 малотоксичны в отношении клеток линии МТ-4 (примеры 11-13). Обращает внимание избирательная цитотоксичность метил 16-(хлорацетиламинометил)ламбертианата (63) в отношении опухолевых клеток U-937 (пример 8).

Таблица 23. Цитотоксическая активность (CTD₅₀, мкМ) азотсодержащих производных лабдатриенов в отношении линий опухолевых клеток человека.

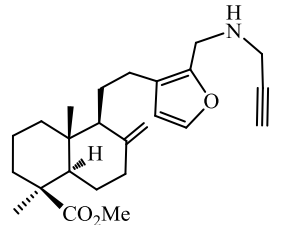
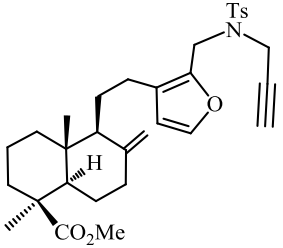
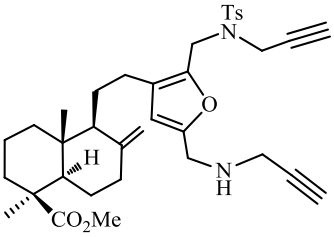
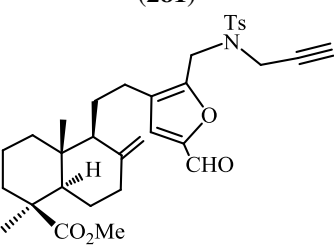
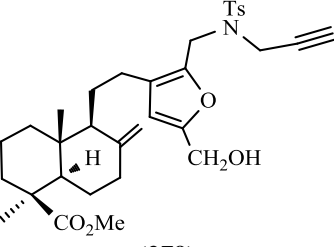
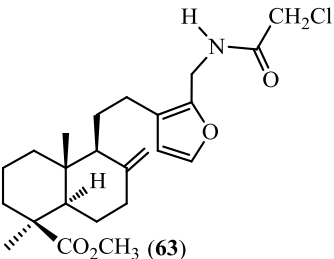
| № | Соединение | CEM-13 | MT-4 | U-937 | Me1-8 | MDA-MB-231 | BT474 |
|---|--|----------|-----------|----------|------------|-------------|------------|
| 1 | (1) | 69.1±1.0 | 92.1±5.2 | 43.2±2.1 | 46.27±7.12 | Н.д. | Н.д. |
| 2 | (5) | 59.0±6.4 | 24.5±2.2 | 35.3±3.2 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 3 |  | Н.д. | 33±5.27 | 28±8.54 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 4 |  (272) | Н.д. | >200 | Н.д. | >200 | >200 | >200 |
| 5 |  (281) | Н.д. | >200 | Н.д. | >200 | >200 | >200 |
| 6 |  (278) | Н.д. | 9.5±1.88 | Н.д. | >200 | >200 | 7.77±4.09 |
| 7 |  (279) | Н.д. | 25.98±2.9 | Н.д. | 88±4.21 | 103.27±6.13 | 21.51±6.16 |
| 8 |  (63) | 37.4 | 111.9 | 7.5 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |

Таблица 23 (продолжение).

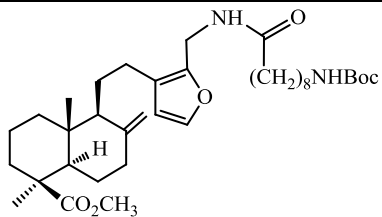
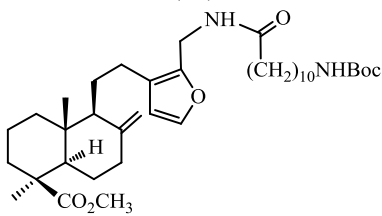
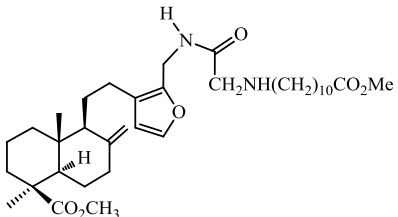
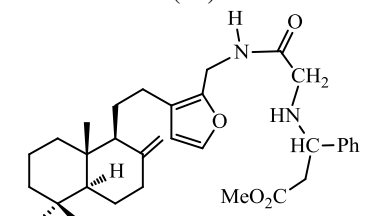
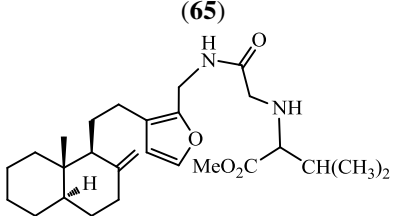
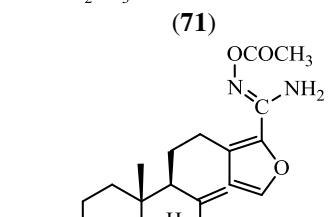
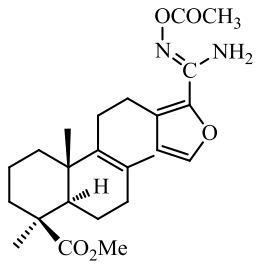
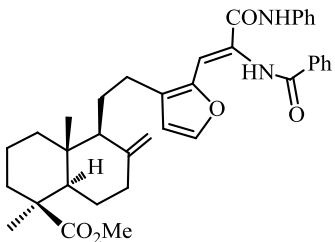
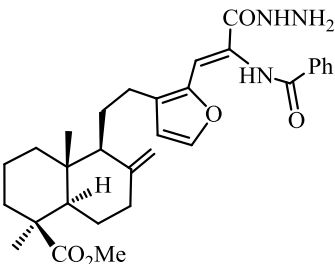
| № | Соединение | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 | MeI-8 | MDA-MB-231 | BT474 |
|----|--|--------|------|-------|-------|------------|-------|
| 9 |  <p>(58)</p> | 9.9 | 11.1 | 4.2 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 10 |  <p>(59)</p> | 6.2 | 9.2 | 12.5 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 11 |  <p>(69)</p> | 9.4 | 60.2 | 15.9 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 12 |  <p>(65)</p> | 13.4 | 77.7 | 37.1 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 13 |  <p>(71)</p> | 28.0 | 64.1 | 3.9 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 14 |  <p>(117)</p> | 40.6 | 23.4 | 30.2 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |

Таблица 23 (окончание).

| № | Соединение | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 | MeI-8 | MDA- MB-231 | BT474 |
|----|---|--------|-----------------|--------|---------|----------------|----------------|
| 15 |  (119) | 42±5.7 | 95±4.5 | 34±7.8 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 16 |  (87) | Н.д. | 114.58± 3.85 | Н.д. | 26±3.34 | >200 | 55.5± 21.04 |
| 17 |  (101) | Н.д. | >200 | Н.д. | >200 | >200 | 41.27± 14.4 |

STD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

Гетероциклические производные метиллабдатриенов протестированы на цитостатическую активность в отношении клеточных культур МТ-4, СЕМ-13 и U-937 (таблица 24). Соединение (61) с фрагментом имида *эндо*-норборнил-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты проявило высокую цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам СЕМ-13 и МТ-4 (пример 5). В ряду производных метилламбертианата с 1,2,3-триазольным циклом наибольшую цитотоксичность на трех видах опухолевых клеток показали соединения (135а)-(135б) и (139а)-(139б) содержащие 2-[арил(бензил)-1,2,3-триазол-4-ил]-1-гидроксиэтильные заместители в положении С-16, а также соединение (136) лабдановый остов которого соединен с триазольным фрагментом с помощью этанонового линкера (примеры 6, 8 и 9). Цитотоксическая активность указанных производных по отношению к опухолевым клеткам человека увеличилась в 5-6 раз по сравнению с умеренной цитотоксичностью ламбертиановой кислоты (1).

1,2,4-Оксадиазольные производные фуранолабданоидов (121), (123) и (125), (126) на приведенных линиях клеток значительно превосходят по цитотоксической активности исходные дитерпеноиды (1) и (5) (примеры 12-15) [260]. Данный эффект наиболее выражен для 1,3,4-оксадиазола (125), с хлорметильным заместителем, с избирательной цитотоксичностью по

отношению к опухолевым клеткам СЕМ-13. Относительно известного лекарственного препарата – доксорубицина соединение (125) обладает более высокой активностью к злокачественным клеткам линий СЕМ-13 и МТ-4. 1,3,4-Оксадиазолы с 8(17),13,14-лабдатриеновым скелетом (121), (125) в сравнении с их аналогами с лабда-8(9),13,14-триеновым остовом (123), (126) имеют меньшие значения концентрации при которой происходит ингибирование роста клеток.

Таблица 24. Цитотоксическая активность (СТD₅₀, мкМ) гетероциклических производных лабдатриенов в отношении линий опухолевых клеток человека.

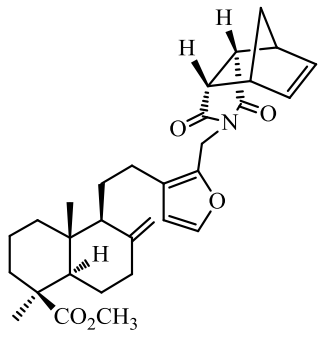
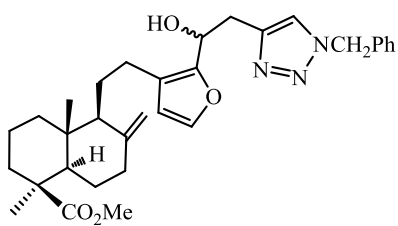
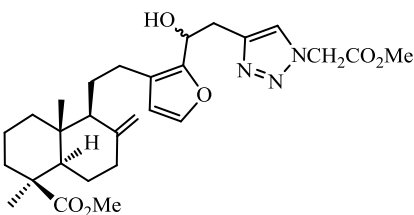
| № | Соединение | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 |
|---|--|----------|----------|----------|
| 1 | (1) | 69.1±1.0 | 92.1±5.2 | 43.2±2.1 |
| 2 | (5) | 59.0±6.4 | 24.5±2.2 | 35.3±3.2 |
| 3 | Писунолид | 9.2±0.04 | 49.1±0.8 | 34.1±0.8 |
| 4 | Доксорубицин | 3.4±2.11 | 2.8±0.8 | 0.2±0.06 |
| 5 |  (61) | 9.9 | 8.3 | 67.2 |
| 6 |  (135a)-(1356) | 12±3.7 | 18±4.2 | 16±4.7 |
| 7 |  (133a)-(1336) | 47±8.5 | 39±8.3 | 40±4.2 |

Таблица 24 (продолжение).

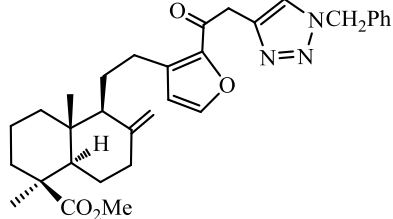
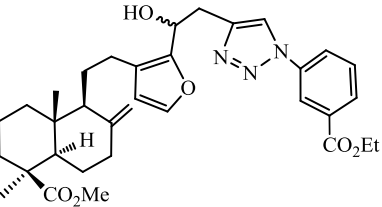
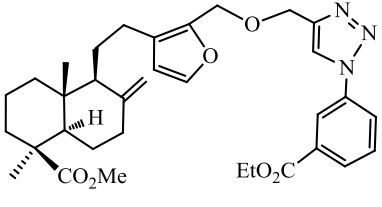
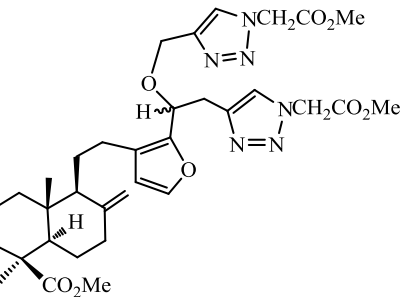
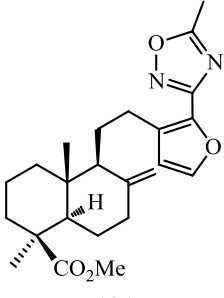
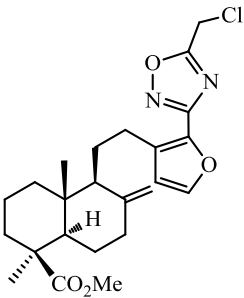
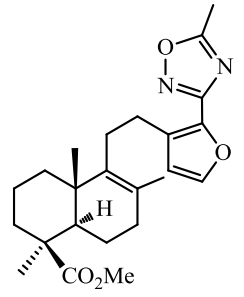
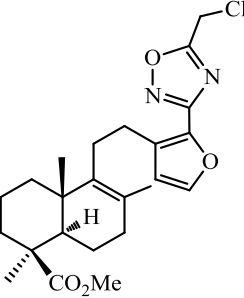
| № | Соединение | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 |
|----|--|---------|----------|----------|
| 8 |  <p>(136)</p> | 10±3.5 | 16±3.8 | 7±3.8 |
| 9 |  <p>(139a)-(139f)</p> | 24±6.9 | 21±6.6 | 8±3.4 |
| 10 |  <p>(140)</p> | 41±7.5 | 76±9.4 | 36±7.2 |
| 11 |  <p>(141a)-(141f)</p> | 31±5.9 | 42±6.6 | 31±8.2 |
| 12 |  <p>(121)</p> | 1.9±0.1 | 23.5±1.2 | 24.4±2.1 |

Таблица 24 (окончание).

| № | Соединение | СЕМ-13 | МТ-4 | U-937 |
|----|--|-----------|-----------|----------|
| 13 |  (125) | 0.08±0.03 | 0.35±0.11 | 3.7±0.74 |
| 14 |  (123) | 26.0±5.2 | 21.1±3.5 | 33.1±4.1 |
| 15 |  (126) | 0.34±0.15 | 6.0±3.6 | 9.0±2.2 |

СТD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

Соединения (125) и (126), содержащие хлорметильный заместитель обладают наибольшей цитотоксичностью. Для этих соединений получены дополнительные данные по цитотоксичности к различным опухолевым клеткам линии рака молочной железы (MCF-7, MDA-MB-231) и меланомы (MEL-8) (таблица 25). Соединение (125) демонстрирует высокую активность на клетках рака меланомы (MEL-8), которая в 2 раза больше чем для его аналога (126) и сопоставима с цитотоксичностью доксорубина. В случае линий клеток опухолей MCF-7 и MDA-MB-231 1,3,4-оксадиазолы (125) и (126) проявляют слабую активность.

Таблица 25. Цитотоксическая активность 1,3,4-оксадиазолов (**125**) и (**126**)

| Соединения | Цитотоксичность (CTD ₅₀ , мкМ) на клетках линий ^[a] | | |
|--------------|---|------------|----------|
| | MCF-7 | MDA-MB-231 | MEL-8 |
| (125) | 17.1±2.5 | 11.9±0.8 | 12.0±0.5 |
| (126) | 10.6±2.1 | 12.9±1.8 | 6.5±0.8 |
| Доксорубицин | 3.5±0.6 | 7.9±0.5 | 5.1±0.5 |

CTD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

Дополнительно, соединения (**125**) и (**126**) исследованы на способность индуцировать апоптоз в опухолевых клетках U-937 и MCF-7. Апоптотические изменения в клетках измерялись с использованием флуоресцентного красителя – пропидиум иодида (PI). Соединения использовались в концентрациях соответствующих ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток (CTD₅₀). Во всех экспериментах наблюдалось увеличение числа клеток, находящихся в фазе клеточного цикла Sub-G1, характерного для клеток в состоянии апоптоза. Показано, что обработка клеток линии U-937 соединением (**125**) при концентрации 3.7 мМ приводит к индукции апоптоза через 24 ч в 46.8% клетках, а через 48 ч в 84.4% клетках (приложение 3). Для соединения (**126**) при концентрации 9.0 мМ данный эффект составил 79.2% через 24 ч и 75% после 48 ч (приложение 3). При обработке клеток линии MCF-7 соединениями (**125**) и (**126**) при концентрации 17.1 мМ и 10.6 мМ соответственно наблюдается индукция апоптоза в 75.7–83.8% клетках после 24 ч и в 94.6-96% в клетках после 48 ч (приложение 3).

Цитотоксическая активность макроциклических соединений в отношении клеточных культур МТ-4, MEL-8 и U-937 приведена в таблице 26. Из приведенных данных видно, что макроциклическое соединение (**189**) обладает значительной цитотоксичностью для опухолевых клеток меланомы (MEL-8) и моноцитной лимфомы человека (U-937), превосходящей активность ламбертиановой кислоты (**1**) в 10-11 раз (пример 9). Макрогетероцикл (**190**) также обладает более высокой цитотоксичностью по сравнению с исходным фуранолабданоидом (**1**), для него характерна избирательная цитотоксичность по отношению к опухолевым клеткам U-937 (пример 10).

Таблица 26. Цитотоксическая активность (CTD₅₀, мкМ) макроциклических соединений в отношении линий опухолевых клеток человека.

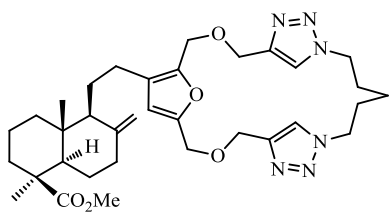
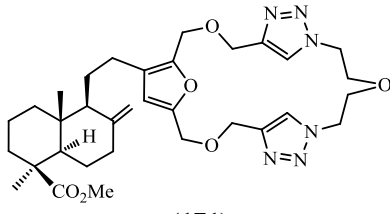
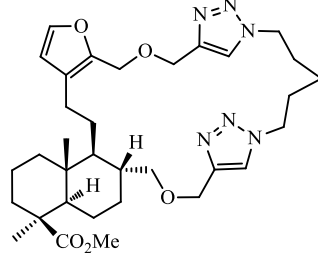
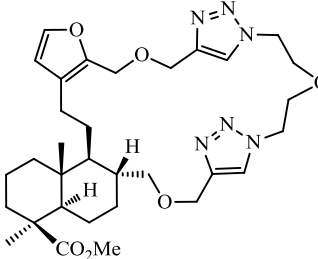
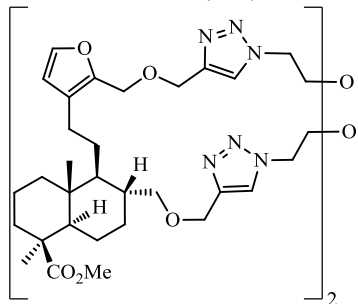
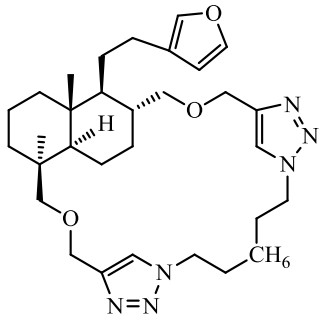
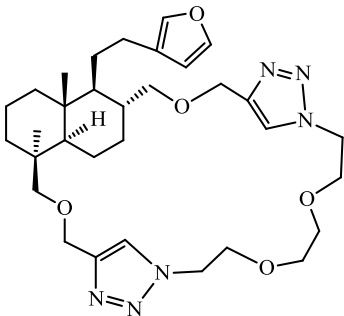
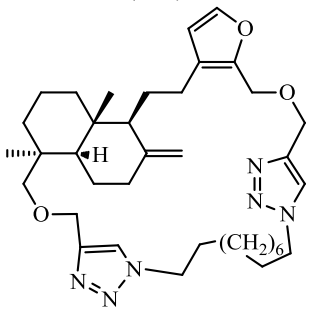
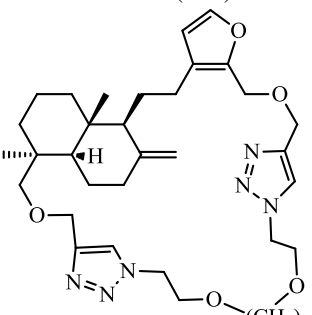
| № | Соединения | MEL-8 | MT-4 | U-937 |
|---|--|------------|------------|------------|
| 1 | (1) | 46.27±7.12 | 92.11±5.21 | 43.21±2.11 |
| 2 | (2) | 58±2.46 | 18.94±2.12 | 34.71±5.68 |
| 3 | Доксорубицин | 5.1±0.5 | 2.8±0.8 | 0.2±0.06 |
| 4 |  (164) | Н.д. | 20±3.62 | 45±2.77 |
| 5 |  (171) | Н.д. | 52.5±2.54 | 47±5.35 |
| 6 |  (177) | Н.д. | 52.5±2.54 | 47±5.35 |
| 7 |  (180) | Н.д. | 37±3.04 | 64±6.36 |
| 8 |  (181) | Н.д. | 42±3.4 | 56±11.89 |

Таблица 26 (окончание).

| № | Соединения | MEL-8 | MT-4 | U-937 |
|----|--|------------|------------|-----------|
| 9 |  (189) | 4.67±1.03 | 13.12±2.76 | 3.77±0.56 |
| 10 |  (190) | 37.98±7.55 | 43.69±5.84 | 13.1±4.1 |
| 11 |  (192) | 67±18.21 | 57±8.21 | Н.д. |
| 12 |  (194) | 79±13.86 | 77.3±1.15 | Н.д. |

STD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

Для некоторых производных изоиндолин-1-она и изобензофурана, содержащих декалиновый заместитель, получены данные по цитотоксической активности в отношении клеточных культур опухолевых клеток человека (таблица 27). Обращает внимание селективность этих соединений в отношении некоторых клеток. Так, 7-гидроксиизоиндолин (286) проявил выраженную активность к клеткам BT474, а 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран (284) к U-

937 (примеры 4 и 5). Лабданоидные изоиндолиноны (**260**)-(**263**), содержащие кислотную функцию в положении С-4, обладали значительной цитотоксичностью по отношению к клеткам МТ-4, наиболее активны соединения, содержащие при атоме азота бензильный или (1-метоксикарбонил)-3-(метилтио)пропильный заместители (**260**) и (**263**) (примеры 6-9).

Таблица 27. Цитотоксическая активность (СТD₅₀, мкМ) гетероциклических соединений с 8(17),13,15-лабдатриеновым и лабда-8(9),13,14-триеновым заместителем в отношении линий опухолевых клеток человека.

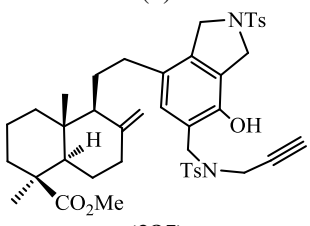
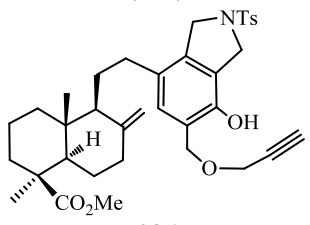
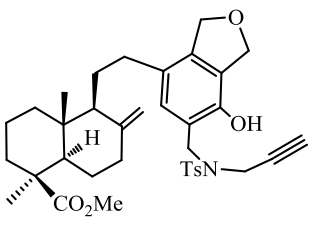
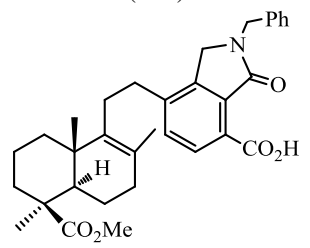
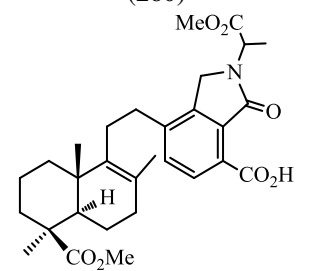
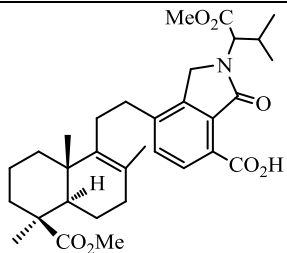
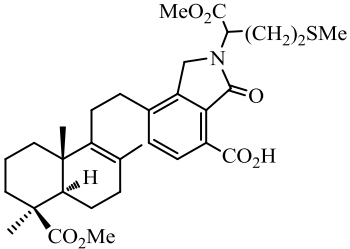
| № | Соединения | MEL-8 | MT-4 | U-937 | CEM-13 | BT474 |
|---|---|------------|------------|----------|----------|-----------|
| 1 | (1) | 46.27±7.12 | 92.1±5.2 | 43.2±2.1 | 69.1±1.0 | Н.д. |
| 2 | (5) | 37.11±3.55 | 24.5±2.2 | 35.3±3.2 | 59.0±6.4 | Н.д. |
| 3 |  (285) | >200 | 36.22±8.94 | Н.д. | Н.д. | Н.д. |
| 4 |  (286) | >200 | 16.96±0.87 | Н.д. | Н.д. | 5.33±0.36 |
| 5 |  (284) | Н.д. | 28±3.88 | 7.7±3.63 | Н.д. | Н.д. |
| 6 |  (260) | Н.д. | 2.8±0.8 | Н.д. | 95±10.6 | Н.д. |
| 7 |  (261) | Н.д. | 20±7.8 | Н.д. | 31± 6.1 | Н.д. |

Таблица 27 (окончание).

| № | Соединения | MEL-8 | MT-4 | U-937 | CEM-13 | BT474 |
|---|--|-------|-----------|-------|---------|-------|
| 8 |  <p>(262)</p> | Н.д. | 20± 3.5 | Н.д. | 61± 8.8 | Н.д. |
| 9 |  <p>(263)</p> | Н.д. | 2.1± 0.11 | Н.д. | 88±11.2 | Н.д. |

STD₅₀: концентрация вещества, при которой наблюдалось ингибирование на 50% жизнеспособность опухолевых клеток после 72 ч инкубирования.

Таким образом, в ряду синтезированных соединений можно выделить несколько групп цитотоксических агентов, перспективных для изучения противоопухолевых свойств:

- 15,16-эпоксилабдатриены, содержащие (5-хлорметил)-1,2,4-оксадиазольный заместитель в положении С-16;
- макрогетероциклические соединения, макроциклический фрагмент в которых образован по положениям С-17,18 лабданового скелета;
- оптически активные гибридные соединения, содержащие декалиновый остов и изоиндолиновый или изобензофурановый заместители.

ГЛАВА 10. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования СО РАН.

ИК-спектры записывали на приборе Vector-22 в таблетках KBr или в чистом виде. УФ-спектр записывали на спектрометре HP 8453 UV-Vis в этаноле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометрах AV-400 фирмы Bruker с рабочей частотой 400.13 МГц для ^1H и 100.61 МГц для ^{13}C , DRX-500 фирмы Bruker с рабочей частотой 500.13 МГц для ^1H и 125.76 МГц для ^{13}C для растворов веществ в CDCl_3 . Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли по стандартным методикам снятия спектра в режиме J-модуляции (JMOD) и с внерезонансным подавлением протонов (off-resonance). Спектры 2D ЯМР ^1H - ^1H (COSY) и ^{13}C - ^1H (COXH, COLOC) соединений записывали на приборе Bruker AV-600 с рабочей частотой 600.30 МГц для ^1H и 150.96 МГц для ^{13}C в CDCl_3 с использованием стандартных программ фирмы Bruker. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы растворителя – дейтерохлороформа (δC 76.90 м.д.) и остаточный сигнал протона хлороформа (δH 7.24 м.д.). Масс-спектры соединений получали на масс-спектрометрах высокого разрешения Finnigan MAT 8200 и DFS (Double Focusing Sector) Thermo Electron Corporation с ионизирующим напряжением 70 эВ. Величины удельного вращения ($[\alpha]_D$) измеряли на поляриметрах Polamat A и PolAAG 73005 в хлороформе при комнатной температуре. Молекулярную массу соединений (164)-(168) и (171)-(195) определяли на парофазном осмометре Knauer. Элементный анализ выполняли на CHN-анализаторе модель 1106 фирмы Carlo Erba. Рентгеноструктурный эксперимент проводили на дифрактометре Bruker P4 (Mo K α -излучение с графитовым монохроматором, $2\theta/\theta$ -сканирование в области $2\theta < 50^\circ$). Вводили поправку на поглощение эмпирическим методом по Ψ -кривым. Структуры расшифровывали прямым методом по программе SHELXS-97. Уточнение параметров структур проводили методом наименьших квадратов в полноматричном анизотропном приближении по программе SHELXL-97.

Протекание реакции и чистоту полученных продуктов контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-П-А-УФ с использованием систем: хлороформ – этанол (10:1); петролейный эфир - этилацетат (10:1). Пятна проявляли опрыскиванием пластин 20% H_2SO_4 с последующим нагреванием до 100°C или в УФ-свете.

Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле КСК (0-70 мк) или Acros (0.035-0.70 мм, диаметр пор 6 нм).

Живицу сосны сибирской *Pinus sibirica* R. Мауг. заготавливали в Алтайском крае. В работе использовали 3-амино-3-фенилпропионовую, аминонанановую, аминoundекановую, гиппуровую кислоты, хлорангидрид хлоруксусной кислоты, реагент Десс-Мартина, POCl_3 ,

NaBH₄, 60% NaH в масле, CuSO₄·5H₂O, CuI, CF₃CO₂H, SeO₂, 3-хлорнадбензойную кислоту, *трет*-бутилгидропероксид, 2-амино-2-метил-1-пропанол, 4-диметиламинопиридин, N,N-дициклогексилкарбодиимид, 1-гидроксибензотриазол, тирамин, L-лейцин, L-изолейцин, аскорбат натрия, диизопропилэтиламин, 80% раствор пропаргилбромида в толуоле, цистеинамин, хлорангидрид кротоновой и метакриловой кислот, иодистый метил, этилбромацетат, этиловые эфиры α-бромпропионовой и α-броммасляной кислот, метилвинилкетон, фенилвинилкетон, акролеин, стирол, метилакрилат фирмы Alfa Aesar или Sigma-Aldrich. Применяли пропаргиламин гидрохлорид фирмы “Acros”; L-аланин, L-метионин, D,L-валин фирмы Lancaster; диэтиламин фирмы ООО Компонент-Реактив; боргидрид натрия фирмы Вектон.

Использовали свежеперегнанные растворители и реагенты. Хлористый тионил очищали перегонкой над льняным маслом; BF₃·Et₂O - над гидридом кальция; триэтиламин и пиридин - над гидроксидом калия. Цинк активировали промыванием 2%-ной соляной кислотой, затем водой, спиртом, ацетоном и абсолютным эфиром с последующим высушиванием при 80°C в вакууме. Палладий на угле [261], хлорхромат пиридиния [262], реагент Джонса [263], ангидрид бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты [264], никель Ренея [265], бензилазид [266], метил-2-азидоацетат [267], (3*S*,4*R*,5*R*)-3-азидо-4,5-бис[(метансульфонил)окси]-1-(этоксикарбонил)циклогексен [268], 1,5-диазидопентан [269], 1,10-диазидодекан [270], 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этан [271], 1,2-бис(2-азидоэтокси)этан [271], фенилакрилат [272], винилфенилкетон [273], N,N-(гексан-1,6-диил)диакриламид [274], Pd(OAc)₂ [275], AuCl₃ [276], AgOTf [277], Ph₃PAuCl₃ [278], Hg(ClO₄)₂ [279] получали по известным методикам.

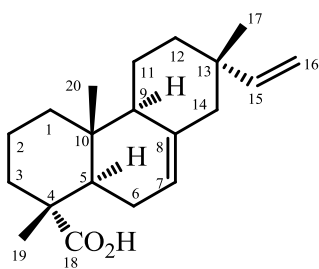
Фломизоиковую кислоту (**5**) и ее хлорангидрид (**18**) получали по методикам, описанных в работе [280], метил 16-гидроксиметилламбертианат и метил 16-формилламбертианат (**53**) по методикам работы [281], метил 16-N-бензиламинометилламбертианат (**206**) по методике работы [282], (8*R*)-гидроксилабдадиен (**148**) по методике работы [283], 18-гидроксилабдатриен (**155**) по методике работы [284], метиловый эфир фломизоиковой кислоты (**38**) и метил 16-формилламбертианат (**112**) по методикам работы [22].

(1*R*,4*aR*,4*bS*,7*S*,10*aR*)

1,4*a*,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-

додекагидрофенантрен 1-карбоновая кислота [изопимаровая

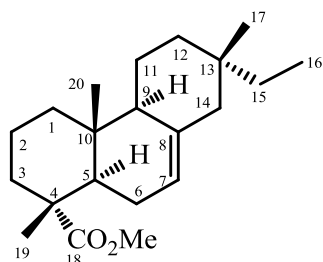
кислота] (**3**). К раствору 700 г живицы *Pinus sibirica* в 600 мл петролейного эфира добавили 20 мл 2-амино-2-метил-1-пропанола. Через 2 ч к смеси добавили ещё 300 мл петролейного эфира, кипятили 30 мин, охладили до комнатной температуры, образовавшийся осадок отфильтровали, дважды



перекристаллизовывали из этанола. Осадок растворили в хлороформе, последовательно

промыли 5%-ным водн. раствором HCl (3×100 мл), водой (3×100 мл) и сушили MgSO₄. Хлороформный раствор упарили, остаток кристаллизовали из петролейного эфира. Получили 44 г (6.3%) изопимаровой кислоты (**3**) в виде белого осадка. т. пл. 148-151°C (петролейный эфир). [α]₅₈₉ - 11.94° (с 0.67, CHCl₃). лит. [285] т. пл. 160-161°C. [α]₅₈₉ - 0° (этанол).

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-метил 1,4a,7-триметил-7-этил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додэкагидрофенантрен-1-карбоксилата [метиловый эфир 15,16-дигидроизопимаровой кислоты] (14). К раствору 700.0 г живицы *Pinus sibirica* в 600 мл петролейного эфира

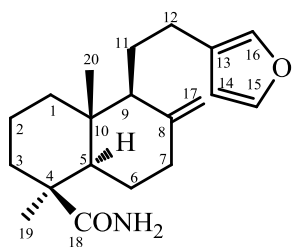


добавили 30 мл диэтиламина (до появления в парах диэтиламина) и выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Образовавшийся осадок диэтиламмониевых солей смоляных кислот отфильтровали, промыли петролейным эфиром (2×70 мл), перекристаллизовали из петролейного эфира, этанола растворили в хлороформе, промыли 5%-ным водн. раствором HCl (3×100 мл), водой (3×100 мл) и сушили MgSO₄. Хлороформный раствор упарили, в остатке получили 21.0 г (3%) ламбертиановой кислоты (**1**). Маточный раствор упарили до 350 мл и оставили при комнатной температуре на 2 сут. Образовавшийся осадок отфильтровали,

промыли петролейным эфиром (2×50 мл), трижды перекристаллизовали из этанола, затем растворили в хлороформе, промыли 5%-ным водн. раствором HCl (3×100 мл), водой (3×100 мл) и сушили MgSO₄. Хлороформный раствор упарили, в остатке получили 70 г твердой смеси абиетиновой и изопимаровой кислот (**3**) (соотношение 1 : 1, по данным ЯМР ¹H), которую растворили в 100 мл метанола и поместили в 3-горлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и капельной воронкой. К раствору добавили 44.0 г диметилсульфата и при хорошем перемешивании в течении 45 мин прикапали 80.0 мл. 50%-ного водн. раствора KOH (температура не должна превышать 40°C). Реакционную смесь перемешивали 7 ч при комнатной температуре, метанол упарили, к остатку добавили 100 мл воды и экстрагировали CHCl₃ (3×70 мл). Объединенный экстракт промыли 1%-ным водн. раствором NaOH (2×100 мл), водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, в остатке получили 64.4 г (92%) метиловых эфиров изопимаровой и абиетиновой кислот. К раствору последних соединений в 100 мл этанола добавили 6.4 г 10% Pd/C и гидрировали в токе водорода при комнатной температуре в течение 2 ч (до прекращения поглощения водорода), катализатор отфильтровали, промыли этанолом, объединенные растворы упарили в вакууме до объема 40-50 мл, остаток кристаллизовали из этанола. Получили 30.0 г (4.3%) метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты (**14**). Колоночной хроматографией остатка на силикагеле выделили 23.0 г (3.3%) метилового эфира абиетиновой кислоты. Соединение (**14**), Т. пл. 58-60 °C. [α]₅₈₉ -3.9 (с 2.0,

CHCl₃). Лит [286], масло, [α]₅₈₉ - 3.9° (с 1.1, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε) 243 (2.35). Данные ИК-, Масс-, ЯМР ¹H и ¹³C спектров соответствуют приведенным в работе [286].

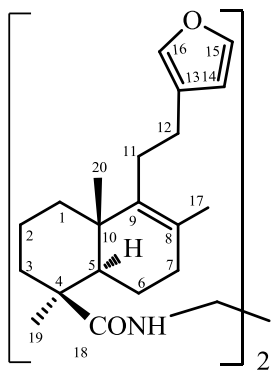
(1S,4aR,5S,8aR)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,4a-диметил-6-метиледекагидронафталин-1-карбоксамид (амид ламбертиановой кислоты) (17). К раствору 3.1 г (10 ммоль) ламбертиановой кислоты (**1**) и 1 мл пиридина в 20 мл хлороформа при хорошем перемешивании и охлаждении до 0-5°C добавили по каплям 0.8 мл хлористого тионила. Смесь перемешивали в течении 1 ч при +5°C и добавили при перемешивании к 10 мл конц. раствора аммиака, охлажденного до +5°C. Реакционную массу перемешивали 1 ч, затем добавили 20 мл хлороформа, органический слой отделили, промыли водой и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент –



этилацетат). Выделили 2.8 г (91%) соединения (**17**) в виде масла, [α]_D²⁰ +102.5° (с 0.64, CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3410, 3360, 3141, 2952, 1690, 1680, 1660, 1612, 1515, 1500, 1480, 1440, 1380, 1360, 1235, 1220, 1190, 1160, 1145, 1090, 1045, 972, 890, 820, 795, 750. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.64 с (3H, C²⁰H₃), 1.01 д.д.д (1H, H³, J 13.5, 4.6, 1.8). 1.12 д.д.д (1H, H¹, J 13.8, 4.5, 2.2), 1.18 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 2.0), 1.51-1.62 м (3H, H^{2,9,11}), 1.71 м (1H, H⁶), 1.79-1.91 м (4H, H^{1,2,6,7}), 2.19-2.25 м (2H, H^{3,6}), 2.23 м (1H, H¹²), 2.42 м (1H, H⁷), 2.53 м (1H, H¹²), 4.56 с (1H, H¹⁷), 4.87 с (1H, H¹⁷), 5.53 уш.с (1H, NH, J_{полуширины} 4.1), 5.88 уш.с (1H, NH, J_{полуширины} 4.1), 6.23 д.д (1H, H¹⁴, J 2.5, 1.8), 7.16 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.31 д (1H, H¹⁶, J 2.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.75 к (C²⁰), 20.03 т (C²), 23.43 т (C¹²), 24.13 т (C¹¹), 26.56 т (C⁶), 30.01 к (C¹⁹), 38.44 т (C³), 38.71 т (C⁷), 39.23 т (C¹), 40.22 с (C¹⁰), 44.01 с (C⁴), 55.10 д (C⁹), 56.29 д (C⁵), 106.58 т (C¹⁷), 110.81 д (C¹⁴), 125.28 с (C¹³), 138.57 д (C¹⁵), 142.52 д (C¹⁶), 147.47 с (C⁸), 179.71 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z. (I_{отн.}, %): 398 (0.6), 358 (0.3), 339 (0.9), 283 (0.6), 265 (0.8), 249 (7), 189 (26), 150 (100), 133 (13), 108 (30), 83 (24), 59 (24). Найдено: m/z 315.2444 [M]⁺. C₂₀H₂₉NO₂. Вычислено: M 315.2452.

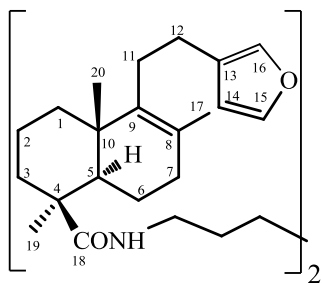
(1S,1'S,4aS,4a'S,8aR,8a'R)-N,N'-(этан-1,6-диил)бис(5-(2-(фуран-3-ил)этил)-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбамид (19). К раствору 1.10 г (3.2 ммоль) хлорангидрида 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (**18**) в 15 мл хлористого метилена добавили 0.21 г (3.2 ммоль) этилдиамин и по каплям 0.73 мл (6.4 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, растворитель упарили в вакууме, к остатку добавили серный эфир. Выпавший осадок гидрохлорида триэтиламина отфильтровали, маточный раствор упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (20:1, система хлороформ). Получили 0.82 г (81%) соединения (**19**) в виде масла. [α]_D²⁰ + 101.20° (с 0.50, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 600, 755, 874,

1025, 1064, 1164, 1192, 1233, 1255, 1377, 1462, 1519, 1643, 1759, 2871, 2932, 3392. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.84 с (6H, C^{20}H_3), 1.08 д.т (2H, H^3 , J 13.5, 4.4), 1.17 с (6H, C^{19}H_3), 1.20



д.т (2H, H^1 , J 14.1, 4.0), 1.34 д (2H, H^5 , J 12.1), 1.57 м (2H, H^2), 1.62 с (6H, C^{17}H_3), 1.71-1.84 м (4H, $\text{H}^{6,2}$), 1.88-2.02 м (6H, $\text{H}^{1,6,7}$), 2.05-2.15 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.10 д.м (2H, H^3 , J 9.6), 2.24 м (2H, H^{11}), 2.43 м (4H, $\text{H}^{12,12}$), 3.34 уш.с (4H, 2CH_2), 6.28 д.д (1H, H^{14} , J 1.6, 0.8), 6.35 уш.с (2H, NH), 7.22 уш.с (1H, H^{16}), 7.33 д.д (1H, H^{15} , J 1.6, 0.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.86 к (C^{20}), 19.51 к (C^{17}), 19.62 т (C^2), 21.09 т (C^6), 25.48 т (C^{12}), 28.66 т (C^{11}), 29.44 к (C^{19}), 34.22 т (C^7), 37.27 т (C^1), 37.60 т (C^3), 39.49 с (C^{10}), 40.10 т (CH_2), 43.43 с (C^4), 53.50 д (C^5), 110.54 д (C^{14}), 125.24 с (C^{13}), 126.72 с (C^8), 138.07 д (C^{15}), 138.77 с (C^9), 142.36 д (C^{16}), 178.01 с (C^{18}). Найдено, %: С 77.09, Н 9.64, N 3.89. $\text{C}_{44}\text{H}_{64}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 77.14, Н 9.42, N 4.09.

(1S,1'S,4aS,4a'S,8aR,8a'R)-N,N'-(гексан-1,6-диил)бис(5-(2-(фуран-3-ил)этил)-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбамид (18)). К раствору 1.10 г (3.2 ммоль) хлорангидрида 15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (18) в 15 мл хлористого метилена добавили 0.44 г (3.2 ммоль) гексаметилен-1,6-диамина и по каплям 0.73 мл (6.4 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, растворитель упарили в вакууме, к остатку добавили серный эфир. Выпавший осадок

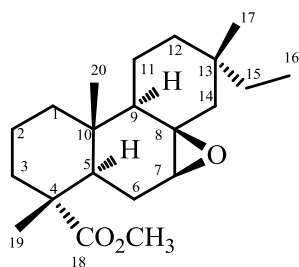


гидрохлорида триэтиламина отфильтровали, маточный раствор упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (20:1, система хлороформ). Получили 1.06 г (89%) соединения (20) в виде белой аморфной массы. $[\alpha]_D^{20} +116.98^\circ$ (с 1.06, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 1024, 1066, 1167, 1180, 1256, 1377, 1459, 1520, 1643, 1759, 2873, 2935, 3391. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.84 с (6H, C^{20}H_3),

1.06 д.т (2H, H^3 , J 13.6, 4.1), 1.15 с (6H, C^{19}H_3), 1.18 с (2H, H^1), 1.30 м (4H, CH_2), 1.31 м (2H, H^5), 1.30 т (4H, CH_2 , J 6.7), 1.53 м (2H, H^2), 1.61 с (6H, C^{17}H_3), 1.72-1.82 м (4H, $\text{H}^{6,2}$), 1.87 м, 1.91 м, 1.99 м (6H, $\text{H}^{1,6,7}$), 2.07 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.10 д.м (2H, H^3 , J 9.6), 2.21 м (2H, H^{11}), 2.41 м (4H, $\text{H}^{12,12}$), 3.15 д (2H, CH_2 , J 6.7), 3.20 д (2H, CH_2 , J 6.7), 5.62 т (2H, NH, J 6.7), 6.26 д.д (1H, H^{14} , J 1.5, 0.9), 7.21 т (1H, H^{16} , J 0.9), 7.33 д.д (1H, H^{15} , J 1.5, 0.9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.87 к (C^{20}), 19.46 к (C^{17}), 19.60 т (C^2), 21.15 т (C^6), 25.42 т (C^{12}), 26.23 т (CH_2), 28.63 т (C^{11}), 29.03 т (CH_2), 29.54 к (C^{19}), 34.23 т (C^7), 37.31 т (C^1), 37.70 т (C^3), 38.89 т (CH_2), 39.50 с (C^{10}), 43.46 с (C^4), 53.44 д (C^5), 110.52 д (C^{14}), 125.21 с (C^{13}), 126.63 с (C^8), 138.03 д (C^{15}), 138.84 с (C^9), 142.32 д (C^{16}), 176.52 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z. ($I_{\text{отн.}}$, %): 712 (35), 632 (19), 631 (39), 539 (40), 538 (100), 495 (24), 494 (76), 410 (11), 305 (16), 189 (16), 121 (11). Найдено: m/z 712.5172 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено: М 712.5174.

Окисление метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты (14). а) К раствору 1.00 г (3.14 ммоль) соединения (14) в 20 мл эфира добавили 1.08 г (6.28 ммоль) 3-хлорнадбензойной кислоты. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20°C, затем разбавили 50 мл эфира, промыли 10%-ным водн. раствором NaOH (3×50 мл), водой (3×40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.51 г (49%) смеси 7α,8α- и 7β,8β-эпоксидов (21), (22) и 0.27 г (26%) 7α-гидроксисандаракопимарата (23). Повторной колоночной хроматографией на силикагеле смеси эпоксидов (21) и (22) выделили 0.20 г (19%) индивидуального 7β,8β-эпоксидигидроизопимарата (22) и 0.29 г (28%) 7α-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимарата (23).

(3S,4aR,5aS,6aR,7R,10aS,10bR)-Метил 3,7,10a-триметил-3-этилдодекагидро-1H-фенантро[8a,9-b]оксирен-7-карбоксилат (метильный эфир 7β,8β-эпокси-15,16-



дигидроизопимаровой кислоты) (22). Т. пл. 75-78°C. УФ спектр, λ_{макс.},

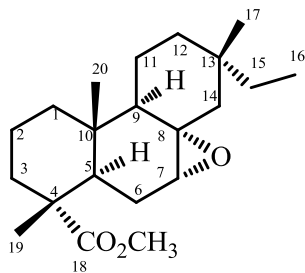
нм (lg ε): 220 (2.95), 235 (2.65). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1150, 1188, 1225, 1250, 1385, 1439, 1460, 1636, 1720, 2851, 2880, 2924, 2941, 2955, 3425.

Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.77 т (3H, C¹⁶H₃, J_{16,15} 7.5), 0.84 с (3H, C²⁰H₃), 0.84 м (1H, H¹⁴), 0.90 с (4H, C¹⁷H₃, H¹), 1.11 с (3H, C¹⁹H₃), 1.14 к (2H, H^{15,15}, J_{16,15} 7.5), 1.19 м (1H, H¹²), 1.25 м (1H, H⁹), 1.39 т.д (1H,

H², J 14.2, 3.5), 1.45 м (1H, H^{6a}), 1.49 м, 1.52 м, 1.64 м (5H, H^{2,11,11,3,12}), 1.60 д (1H, H¹⁴, J_{14,14} 13.5), 1.60 д.т (1H, H³, J 12.8, 4.3), 1.70 м (1H, H¹), 1.70 д.д (1H, H^{5a}, J_{5a,6a} 13.3, 4.0), 1.74 м (1H, H^{6a}), 2.76 д (1H, H⁷, J 6.0), 3.59 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 7.49 к (C¹⁶), 15.41 к (C²⁰), 16.49 к (C¹⁹), 17.21 т (C²), 19.31 т (C¹¹), 22.26 к (C¹⁷), 23.93 т (C⁶), 34.50 с (C¹³), 34.82 с (C¹⁰), 37.27 т (C³), 37.54 т (C¹²), 37.84 т (C¹⁵), 39.10 т (C¹), 44.96 д (C⁵), 45.17 т (C¹⁴), 46.37 с (C⁴), 51.74 к (OCH₃), 52.15 д (C⁹), 56.62 д (C⁷), 60.32 с (C⁸), 178.88 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 334 (24), 319 (42), 275 (12), 259 (27), 257 (18), 241 (10), 196 (13), 195 (100), 194 (32), 179 (38), 166 (12), 135 (68), 133 (10), 123 (67), 121 (16), 119 (11), 109 (23), 107 (22), 105 (13), 95 (15), 93 (19), 91 (16), 81 (22), 79 (16), 69 (10), 67 (15), 55 (20), 41 (14). Найдено: [M] 334.2501. C₂₁H₃₄O₃. Вычислено: 334.2503.

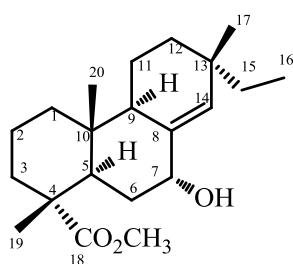
(3S,4aS,5aR,6aR,7R,10aS,10bR)-Метил 3,7,10a-триметил-3-этилдодекагидро-1H-фенантро[8a,9-b]оксирен-7-карбоксилат [метильный эфир 7α,8α-эпокси-15,16-

дигидроизопимаровой кислоты] (21). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц) (из смеси соединений (21) и (22), соотношение 1.5:1): 0.75 т (3H, C¹⁶H₃, J 6.3), 0.86 с (3H, C²⁰H₃), 0.89 м (1H, H¹⁴), 1.06 с (4H, C¹⁷H₃, H¹), 1.11 с (3H, C¹⁹H₃), 1.18 м (2H, H^{15,15}), 1.18 м (1H, H¹²), 1.25 м (1H, H⁹), 1.37 м (1H, H²), 1.42 м (1H, H^{6a}), 1.47 м, 1.54 м, 1.57 м (7H, H^{2,11,11,3,12,14,3}), 1.61 д.д (1H, H^{5a}, J_{5a,6a} 11.9, J_{5a,6a} 2.0), 1.68 м (1H, H¹), 1.76 д.д (1H, H^{6a}, J_{6a5a} 11.9, J_{6a6a} 5.4), 2.72 уш.с (1H, H⁷),



3.52 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 7.96 к (C¹⁶), 14.62 к (C²⁰), 17.03 к (C¹⁹), 17.77 т (C²), 18.53 т (C¹¹), 22.24 к (C¹⁷), 24.42 т (C⁶), 33.99 с (C¹³), 34.80 с (C¹⁰), 36.06 т (C³), 36.20 т (C¹²), 36.60 т (C¹⁵), 38.10 т (C¹), 44.93 д (C⁵), 45.18 т (C¹⁴), 46.14 с (C⁴), 51.64 к (OCH₃), 53.66 д (C⁹), 56.21 д (C⁷), 59.46 с (C⁸), 178.06 с (C¹⁸)

(1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-Метил 9-гидрокси-1,4a,7-триметил-7-этил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додэкагидрофенантрен-1-карбоксилат (метиловый эфир 7α-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты) (23). Т. пл. 60-62°C (гексан). [α]_D²⁰ -13.64° (с 0.44, CHCl₃). Лит [36] Т. субл. 92°C. УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 237 (4.19), 276 (2.55). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 868, 1030, 1047, 1080, 1101, 1119, 1148, 1196, 1244, 1385, 1434, 1445, 1462, 1722, 2849,



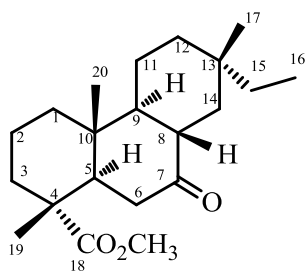
2868, 2947, 3431, 3528, 3557. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.77 с (3H, C²⁰H₃), 0.80 т (3H, C¹⁶H₃, J 7.5), 0.87 с (3H, C¹⁷H₃), 1.16 м (1H, H¹), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.21 м (1H, H¹⁵), 1.24, 1.25 м (2H, H^{12,12}), 1.30 м (1H, H^{6a}), 1.32 м (1H, H¹⁵), 1.40 м (1H, H¹¹), 1.52 м (2H, H^{2,2}), 1.58 м, 1.59 м (2H, H^{11,3a}), 1.65 м (1H, H^{6a}), 1.67 м (1H, H¹), 1.75 д.т (1H, H^{3a}, J 12.0, 5.7), 2.16 т (1H, H⁹, J_{9a,11} 8.5), 2.36 д (1H, H^{5a}, J_{5a,6a}

12.5), 3.65 с (3H, OCH₃), 4.09 т (1H, H^{7a}, J 2.6), 5.45 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 8.01 к (C¹⁶), 14.17 к (C²⁰), 16.84 к (C¹⁹), 18.03 т (C²), 18.21 т (C¹¹), 24.98 к (C¹⁷), 31.49 т (C⁶), 33.09 т (C¹⁵), 33.85 с (C¹³), 35.78 т (C¹²), 36.80 т (C³), 37.52 с (C¹⁰), 38.06 т (C¹), 41.88 д (C⁵), 46.79 д (C⁹), 46.86 с (C⁴), 51.92 к (OCH₃), 72.96 д (C⁷), 136.82 д (C¹⁴), 138.13 с (C⁸), 178.21 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 334 (17), 316 (23), 301 (11), 288 (17), 287 (84), 257 (26), 256 (14), 245 (22), 242 (15), 228 (14), 227 (64), 187 (12), 171 (17), 167 (29), 166 (100), 159 (14), 157 (15), 145 (35), 137 (10), 133 (12), 131 (15), 123 (45), 121 (16), 119 (17), 109 (27), 107 (21), 105 (25), 95 (33), 93 (19), 91 (18), 81 (26), 79 (15), 77 (10), 69 (10), 67 (16), 55 (24), 41(21). Найдено: [M] 334.2496. C₂₁H₃₄O₃. Вычислено: 334.2502.

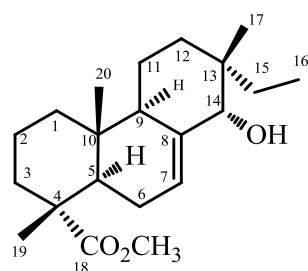
б). К раствору 0.50 г (1.57 ммоль) метилового эфира дигидроизоимаровой кислоты (**14**) в 20 мл бензола добавили 0.47 г (4.72 ммоль) 90%-ного водн. раствора *трет*-бутилгидропероксида и 0.09 г (0.34 ммоль) MoCl₅. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при 20°C, разбавили 50 мл хлороформа, промыли водой (3×40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.08 г (15%) метил 7-оксотетрагидроизоимарата (**24**) и 0.07 г (14%) 7α-гидроксисандаракопимарата (**23**).

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-Метил 1,4a,7-триметил-9-оксо-7-этилтетрадекагидрофенантрен-1-карбоксилат (метиловый эфир 7-оксотетрагидроизоимаровой кислоты)

(24). $[\alpha]_D^{20}$ -0.05 (с 3.27, CHCl_3). Лит [35] т. пл. 83°C (водн. MeOH), $[\alpha]_D^{20} + 10^\circ$ (с 0.37). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1245, 1713, 1728. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 224 (3.05), 251 (3.01). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J , Гц): 0.74 с (3H, C^{17}H_3), 0.79 т (3H, C^{16}H_3 , J 7.6), 0.97-1.01 м (4H, $\text{H}^{1,3,12,9}$), 1.06 с (3H, C^{20}H_3), 1.17 с (3H, C^{19}H_3), 1.20 м (2H, $\text{H}^{15,15}$), 1.29 д.д (1H, H^{11} , J 12.3, 3.5), 1.37 д.к (1H, H^{12} , J 12.3, 2.9), 1.55-1.59 м (4H, $\text{H}^{2,11,2,14}$), 1.70-1.73 м (2H, $\text{H}^{3,14}$), 1.77 д.м (1H, H^1 , J 12.8), 1.91 д.д (1H, $\text{H}^{6\alpha}$, $J_{6\alpha\beta}$ 14.4, $J_{6\epsilon\delta}$ 3.0), 2.05 д.д (1H, $\text{H}^{5\alpha}$, $J_{5\alpha\beta}$ 14.4, $J_{5\alpha\epsilon}$ 3.0), 2.17 д.т (1H, $\text{H}^{8\alpha}$, J 12.3, 2.9), 2.34 т (1H, $\text{H}^{6\alpha}$, J 14.4), 3.60 с (3H, OCH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 7.47 к (C^{16}), 13.73 к (C^{20}), 15.99 к (C^{19}), 17.70 т (C^2), 20.65 т (C^{11}), 21.02 к (C^{17}), 32.21 с (C^{10}), 36.06 с (C^{13}), 36.25 т (C^{12}), 36.54 т (C^3), 36.59 т (C^{14}), 37.50 т (C^1), 37.94 т (C^{15}), 40.96 т (C^6), 45.41 д (C^8), 47.06 с (C^4), 48.45 д (C^5), 51.97 к (OCH_3), 55.83 д (C^9), 177.80 с (C^{18}), 211.39 с (C^7). Найдено, %: С 75.03; Н 9.97. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.41; Н 10.25.



(1R,4aR,4bR,7S,8S,10aR)-Метил 8-гидрокси-1,4a,7-триметил-7-этил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксилат (метилловый эфир 14α-гидрокси-



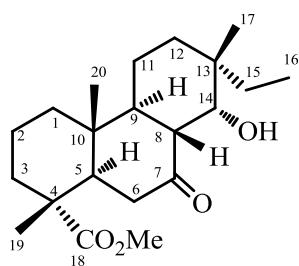
15,16-дигидроизопимаровой кислоты) (25). К раствору 1.00 г (3.14 ммоль) метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты (14) в 7 мл диоксана в токе аргона добавили 0.42 г (3.78 ммоль) оксида селена (IV). Реакционную смесь перемешивали 10 ч при комнатной температуре, разбавили 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Объединенные органические слои промыли водой (3×50

мл) и сушили MgSO_4 . Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1) и перекристаллизацией из петролейного эфира получили 0.80 г (76%) метилового эфира 14α-гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (25). $[\alpha]_D^{20}$ -0.1° (с 3.1, CHCl_3). Т. пл. 72-75°C (петролейный эфир 40-70°C). Лит [36], Т. пл. 84°C (пентан). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1167, 1705, 3524. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 229 (2.89), 309 (2.84). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J , Гц): 0.67 с (3H, C^{17}H_3), 0.85 т (3H, C^{16}H_3 , J 7.5), 0.85 с (3H, C^{20}H_3), 1.12 д.д.д (1H, H^1 , J 13.1, 10.2, 7.3), 1.20 м (1H, H^{12}), 1.25 с (3H, C^{19}H_3), 1.27 к (1H, H^{15} , J 7.5), 1.35 м (1H, H^{11}), 1.42 к (1H, H^{15} , J 7.5), 1.46 м (1H, H^{11}), 1.52 м (2H, H^2), 1.58 м, 1.61 м, 1.64 м (3H, $\text{H}^{12,3,6}$), 1.74 м (1H, H^3), 1.82 д.к (1H, H^1 , J 13.1, 1.3), 1.94 м (1H, H^5), 2.00 м (1H, H^6), 2.11-2.15 м (1H, H^9), 3.58 с (1H, H^{14}), 3.63 с (3H, OCH_3), 5.58 д (1H, H^7 , J 6.4). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 7.34 к (C^{16}), 14.96 к (C^{20}), 17.26 к (C^{19}), 17.87 т (C^2), 19.31 т (C^{11}), 19.70 к (C^{17}), 25.04 т (C^6), 30.40 т (C^{12}), 31.56 т (C^{15}), 34.67 с (C^{10}), 36.33 с (C^{13}), 36.81 т (C^3), 38.57 т (C^1), 44.83 д (C^5), 46.35 с (C^4), 47.35 д (C^9), 51.83 к (OCH_3), 79.20 д (C^{14}), 125.49 д (C^7), 139.33 с (C^8), 178.99 с (C^{18}). Найдено, %: С 74.61; Н 9.53. $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.19; Н 9.78.

Окисление метилового эфира 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (25). а).

К раствору 0.50 г (1.51 моль) соединения (25) в 20 мл хлористого метилена добавили 0.33 г (1.51 ммоль) хлорхромата пиридиния. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, перкалировали через слой силикагеля (10 г, диаметр колонки 20 мм, элюент – хлороформ). Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.19 г соединения (25), 0.12 г (23%) метилового эфира 7-оксо-14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (26) и 0.11 г (21%) метилового эфира 7 α -гидрокси-8,14-эпокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (27). б). К раствору 0.50 г (1.51 ммоль) соединения (25) в 20 мл хлористого метилена добавили 0.49 г (2.27 ммоль) хлорхромата пиридиния. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, обрабатывали по методу (а). Колоночной хроматографией последовательно выделили 0.09 г (17%) метилового эфира 7-оксо-8,14-эпокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (28), 0.03 г (5%) соединения (23), 0.11 г (21%) гидроксикетона (26) и 0.15 г (28%) эпоксида (27). в). К раствору 0.50 г (1.51 ммоль) соединения (25) в 20 мл хлористого метилена добавили 0.98 г (4.53 ммоль) хлорхромата пиридиния. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, обработали по методу (а). Последовательно элюировали 0.16 г (30%) эпоксида (28), 0.03 г (6%) соединения (23) и 0.21 г (39%) гидроксикетона (26). г). К раствору 0.50 г (1.51 ммоль) соединения (25) в 20 мл хлористого метилена добавили 1.63 г (7.54 ммоль) хлорхромата пиридиния. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при комнатной температуре, обработали по методу (а). Последовательно элюировали 0.21 г (40%) соединения (28) и 0.14 г (27%) гидроксикетона (26).

(1R,4aR,4bS,7S,8R,8aR,10aR)-Метил 8-гидрокси-1,4a,7-триметил-9-оксо-7-этилтетрадекагидрофенантрен-1-карбоксилат (метильный эфир 7-оксо-14 α -гидрокси-тетрагидроизопимаровой кислоты) (26). Выход 23% - в условиях (а), 21% - (б), 39% - (в), 27% - (г). Т. пл. 76-78 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{20} +52.0^{\circ}$ (с 0.10, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 250 (2.75). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 835, 988, 1078, 1105, 1151, 1167, 1190, 1246, 1304, 1327, 1387, 1433, 1464, 1703,



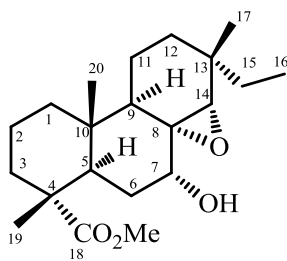
1720, 2862, 2883, 2928, 2939, 2974, 3427. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.76 с (3H, C¹⁷H₃), 0.83 т (3H, C¹⁶H₃, J 7.5), 1.08 с (4H, C²⁰H₃, H^{1a}), 1.20 с (5H, C¹⁹H₃, H^{15,12a}), 1.36 д.т (1H, H^{11 β} , J_{11 β ,12a}=J_{11 β ,11a} 12.1, J_{11 β ,9} 3.8), 1.47 д.д (1H, H^{2 β} , J_{12a,12 β} 13.1, J_{11 β ,12 β} 3.2), 1.51-1.54 м (2H, H^{15,11a}), 1.56-1.63 м (3H, H^{3,2,2}), 1.69-1.74 м (2H, H^{9,3}), 1.80 д (1H, H^{1 β} , J_{1a,1 β} 14.0), 1.95 д.д (1H, H^{6 β} , J_{6 β ,6a} 14.2, J_{6 β ,5a} 2.7), 2.10 д.д (1H, H^{5a}, J_{6a,5a} 14.2, J_{5a,6 β} 2.7), 2.33 д (1H, H^{8a}, J_{8a,9a} 13.2), 2.39 т (1H, H^{6a}, J_{6 β ,6a}=J_{6a,5a} 14.2), 2.54 уш.с (1H, OH), 3.64 с (3H, OCH₃), 3.93 уш.с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 7.22 к (C¹⁶), 13.71 к (C²⁰), 16.16 к (C¹⁹), 17.74 т (C²), 19.84 к (C¹⁷), 20.11 т (C¹¹), 31.60 т (C¹²), 32.16 т (C¹⁵), 35.86 с (C¹⁰), 35.96 с (C¹³),

36.59 т (C³), 37.52 т (C¹), 41.43 т (C⁶), 47.08 с (C⁴), 44.11 д (C⁵), 48.65 д (C⁹), 50.32 д (C⁸), 52.14 к (OCH₃), 69.76 д (C¹⁴), 177.76 с (C¹⁸), 213.34 с (C⁷). Найдено, %: С 72.03; Н 9.63. С₂₁Н₃₄О₄. Вычислено, %: С 71.96; Н 9.78.

(3S,3aS,4aS,5R,6aR,7R,10aS,10bR)-Метил

5-гидрокси-3,7,10а-триметил-3-

этилдодекагидро-1Н-фенантро[1,10а-в]оксирен-7-карбоксилат (метилловый эфир 7а-гидрокси-8α,14α-эпокси-15,16-тетрагидроизопимаровой кислоты) (27). Выход 21% - в



условиях (а), 28% - (б). Т. пл. 53-57°С. $[\alpha]_D^{20}$ -19.2° (с 0.52, CHCl₃). УФ

спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$ нм (lg ε): 349 (4.17), 570 (3.23). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1009,

1055, 1074, 1144, 1157, 1188, 1250, 1387, 1441, 1460, 1639, 1724, 2872,

2943, 3433, 3489. Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.88 т (3Н, C¹⁶Н₃,

J 7.5), 0.93 с (3Н, C¹⁷Н₃), 0.99 с (3Н, C²⁰Н₃), 1.12 м (2Н, Н^{12,1}), 1.22 с (4Н,

C¹⁹Н₃, Н¹²), 1.28 к (1Н, Н¹⁵, J 7.5), 1.34 м (1Н, Н¹¹), 1.43 к (1Н, Н¹⁵, J 7.5),

1.46 м, 1.48 м (2Н, Н^{11,6a}), 1.52 м (2Н, Н^{2,2}), 1.59 д.м (1Н, Н³, J 13.5), 1.74 м, 1.76 м (3Н, Н^{1,3,6a}),

1.89 т (1Н, Н⁹, J 7.2), 2.23 ш.с (1Н, ОН), 2.37 д.д (1Н, Н⁵, J 12.6, 3.4), 2.83 уш.с (1Н, Н¹⁴), 3.44 т

(1Н, Н⁷, J 3.7), 3.66 с (3Н, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 7.64 к (C¹⁶), 16.80 т (C¹¹), 16.99 к

(C¹⁹), 13.37 к (C²⁰), 17.62 т (C²), 20.94 к (C¹⁷), 29.81 т (C¹²), 29.87 т (C⁶), 32.77 с (C¹³), 33.20 т

(C¹⁵), 36.33 т (C³), 37.77 с (C¹⁰), 39.04 т (C¹), 41.27 д (C⁵), 44.64 д (C⁹), 46.71 с (C⁴), 51.98 к

(OCH₃), 63.92 с (C⁸), 69.66 д (C¹⁴), 70.55 д (C⁷), 178.58 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 350 (5),

332 (21), 263 (27), 258 (21), 257 (100), 237 (10), 236 (37), 177 (45), 175 (11), 161 (31), 159 (13), 151

(11), 147 (10), 123 (28), 121 (19), 119 (10), 109 (37), 107 (22), 105 (15), 97 (13), 96 (21), 95 (14), 93

(18), 91 (17), 81 (25), 79 (15), 69 (11), 67 (18), 55 (36), 43 (12), 41 (29), 29 (10). Найдено: [M]

350.2454. С₂₁Н₃₄О₄. Вычислено: 350.2452.

(3S,3aS,4aR,6aR,7R,10aS,10bR)-Метил 3,7,10а-триметил-5-оксо-3-этилдодека-гидро-1Н-фенантро[1,10а-в]оксирен-7-карбоксилат (метилловый эфир 7-оксо-8α,14α-эпокси-15,16-

дигидроизопимаровой кислоты) (28). Выход 17% - в условиях (б), 30% - (в), 40% - (г). $[\alpha]_D^{20}$ -

47.5° (с 0.40, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 756, 800, 816, 862, 978, 1011,

1030, 1063, 1086, 1107, 1123, 1146, 1200, 1234, 1258, 1391, 1409, 1435,

1460, 1628, 1726, 2880, 2949, 3402. Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J,

Гц): 0.88 т (3Н, C¹⁶Н₃, J 7.5), 0.91 с (3Н, C¹⁷Н₃), 1.03 с (3Н, C²⁰Н₃), 1.09

м (1Н, Н¹²), 1.25 т.д (1Н, Н^{1a}, J_{1a,1b}= J_{1a,2a} 13.2, J_{2a,1a} 3.5), 1.24 с (3Н,

C¹⁹Н₃), 1.33 д (2Н, Н^{12,11}, J 9.4), 1.41 к (1Н, Н¹⁵, J 7.5), 1.42 к (1Н, Н¹⁵, J

7.5), 1.46 м (1Н, Н¹¹), 1.56 м (1Н, Н^{2a}), 1.59 д.т (1Н, Н^{2a}, J_{2a,2a} 13.2, J_{2a,1a}=J_{2a,3a} 3.5), 1.69 т.д.д (1Н,

Н^{3a}, J_{3a,3a}=J_{3a,2a} 13.2, J_{3a,2a} 3.5, J_{3a,1a} 1.1), 1.73 т.д (1Н, Н^{3a}, J_{3a,3a} 13.2, J_{3a,2a} 3.5), 1.82 д.д.д (1Н, Н^{1a},

J_{1a,1a} 13.2, J_{1a,2a} 3.5, J_{1a,3a} 1.1), 1.92 д.т (1Н, Н⁹, J 9.4, 1.9), 2.34 д.д (1Н, Н^{6a}, J_{6a,6a} 18.3, J_{6a,5a} 5.5), 2.38

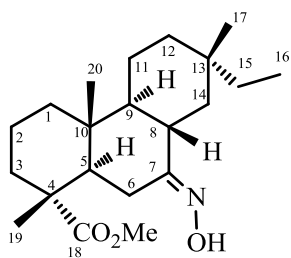
д.д (1H, H^{6a}, J_{6a,6a} 18.3, J_{6a,5a} 12.8), 2.50 д.д (1H, H⁵, J_{6a,5a} 12.8, J_{6a,5a} 5.5), 3.22 с (1H, H¹⁴), 3.64 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 7.49 к (C¹⁶), 15.81 к (C²⁰), 16.65 к (C¹⁹), 16.83 т (C¹¹), 17.40 т (C²), 19.46 к (C¹⁷), 28.50 т (C¹²), 33.46 с (C¹³), 33.82 т (C¹⁵), 36.53 т (C³), 36.60 с (C¹⁰), 38.51 т (C¹), 39.41 т (C⁶), 43.06 д (C⁵), 45.95 с (C⁴), 48.24 д (C⁹), 52.15 к (OCH₃), 59.27 с (C⁸), 68.03 д (C¹⁴), 177.75 с (C¹⁸), 207.46 с (C⁷). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 348 (17), 333 (13), 320 (10), 289 (23), 278 (18), 273 (27), 253 (11), 209 (32), 184 (14), 181 (27), 180 (36), 175 (19), 167 (15), 152 (11), 149 (26), 137 (11), 135 (13), 123 (13), 121 (25), 109 (31), 107 (43), 105 (15), 97 (11), 96 (100), 95 (16), 93 (24), 91 (22), 81 (45), 79 (24), 77 (13), 69 (14), 67 (26), 55 (56), 53 (12), 43 (17), 41 (41). Найдено: [M] 348.2296. C₂₁H₃₂O₄. Вычислено: 348.2295.

(8aS,9S)- и (8aR,9R)-(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-Метил 9-гидрокси-1,4a,7-триметил-7-этилтетрадекагидрофенантрен-1-карбоксилаты (метиловые эфиры 7β-гидрокситетрагидроизопимаровой и 7α-гидрокси-8-эпитетрагидроизопимаровой кислот) (29), (30). К суспензии 1.00 г (3.14 ммоль) метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты (14) и 1.28 г (33.64 ммоль) NaBH₄ в 30 мл абс. ТГФ в токе аргона при перемешивании при 0°C добавили по каплям свежеперегнаный 3.52 мл (28.60 ммоль) BF₃·OEt₂. Реакционную массу перемешивали 1 ч при 0°C и 5 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Полученный гетерогенный раствор охладили до 0°C и осторожно по каплям последовательно добавили 6.8 мл 3М NaOH и 4.48 мл 33% H₂O₂. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной, кипятили 5 ч, добавили 10 мл насыщенного раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Органический слой промыли водой (3×40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.91 г (86%) смеси метиловых эфиров 7β- и 7α-гидрокситетрагидроизопимаровых кислот (29) и (30). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C соответствуют данным, приведенным в работе [41].

Окисление изоимаранов (29) и (30) реагентом Джонса. К раствору 1.00 г (2.97 ммоль) смеси соединений (29) и (30) в 20 мл ацетона при 0°C прибавили 2 мл реагента Джонса. Реакционную смесь перемешивали при 0°C 30 мин, затем разбавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×40 мл). Органический слой промыли водой (3×40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.68 г (68%) метилового эфира 7-оксотетрагидроизопимаровой кислоты (24).

(1R,4aR,4bS,7S,8aS,10aR,E)-Метил 9-гидроксиимино-1,4a,7-триметил-7-этилтетрагидрофенантрен-1-карбоксилат (7E-оксим метилового эфира тетрагидроизопимаровой кислоты) (32). К раствору 1.00 г (3.01 ммоль) соединения (24) в 20 мл метанола добавили 0.38 г (5.41 ммоль) NH₂OH·HCl и 1.36 г (16.54 ммоль) NaOAc.

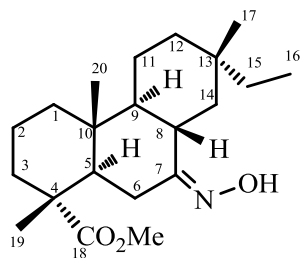
Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель упарили в вакууме, к остатку добавили 40 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Органический слой промыли водой (3×30 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток кристаллизовали из петролейного эфира. Получили 0.37 г (35%) *E*-оксима (**32**). Маточный раствор упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1), дополнительно выделили 0.63 г (60%) смеси *E*-оксима (**32**) и *Z*-оксима (**33**). Соединение (**32**), Т. пл. 142-144°C (петролейный эфир). $[\alpha]_D^{20}$ -0.14 (с 3.09, CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 998, 1619, 3266, 1693. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ ,



м.д. (J, Гц): 0.79 с (6H, C¹⁷H₃, C¹⁶H₃), 0.96 м (4H, H^{1,3,12,9}), 0.98 с (3H, C²⁰H₃), 1.22 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 м (2H, H^{15,15}), 1.39 д.м (1H, H¹¹, J 11.0), 1.56 м (5H, H^{2,11,2,14,12}), 1.70 м, 1.73 м (4H, H^{3,14,6,5}), 1.84 д.м (1H, H¹, J 13.4), 2.22 т (1H, H⁸, J 11.6), 2.98 д (1H, H⁶, J 13.7), 3.64 с (3H, OCH₃), 8.97 ш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 7.54 к (C¹⁶), 13.77 к (C²⁰), 16.29 к (C¹⁹), 17.83 т (C²), 20.43 т (C¹¹), 21.32 к (C¹⁷), 23.05 т (C⁶), 32.28 с (C¹⁰), 36.21 с (C¹³), 36.42 т (C¹²), 36.55 т (C³), 37.06 д (C⁸), 37.69 д (C¹⁴), 37.98 т (C¹), 38.17 т (C¹⁵), 47.26 с (C⁴), 48.10 д (C⁵), 51.87 к (OCH₃), 56.20 д (C⁹), 161.91 с (C⁷), 178.42 с (C¹⁸). Найдено, %: C 72.05; H 9.98; N 3.98. C₂₁H₃₅NO₃. Вычислено, %: C 72.17; H 10.09; N 4.01.

(1R,4aR,4bS,7S,8aS,10aR,Z)-Метил тетрагидрофенантрен-1-карбоксилат

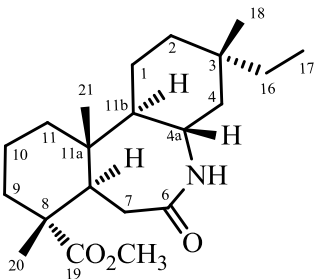
9-гидроксиимино-1,4a,7-триметил-7-этил-тетрагидроизоимаровой кислоты) (33). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ ,



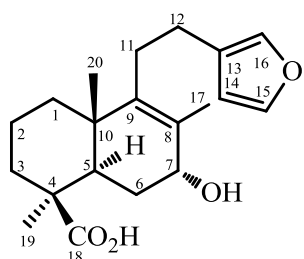
м.д. (J, Гц): (из спектра смеси **32:33**, 1 : 1): 0.80 т (3H, C¹⁶H₃, J 7.4), 0.84 с (3H, C¹⁷H₃), 0.96 с (7H, C²⁰H₃, H^{1,3,12,9}), 1.27 с (3H, C¹⁹H₃), 1.30 м (2H, H^{15,15}), 1.43 д.м (1H, H¹¹, J 12.9), 1.61 м (5H, H^{2,11,2,14,12}), 1.71-1.80 м (4H, H^{3,14,6,5}), 1.89 д.м (1H, H¹, J 13.4), 2.26 т (1H, H⁸, J 11.6), 2.60 д.д (1H, H⁶, J 17.4, 3.4), 3.66 с (3H, OCH₃).

(3S,4aS,7aR,8R,11aS,11bR)-Метил 3,8,11a-триметил-6-оксо-3-этилтетрадекагидро-1H-дibenzo[b,d]азепин-8-карбоксилат (34). К раствору 0.30 г (0.86 ммоль) *E*-оксима (32**) в 20 мл абс. диоксана при 0°C прикапали 2 мл свежеперегнанного SOCl₂. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течении 10 мин, затем 1 ч при комнатной температуре. Добавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×40 мл). Органический слой промыли водой (3×40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Получили 0.28 г (93%) соединения (**34**). $[\alpha]_D^{20}$ -0.34 (с 3.11, CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1246, 1387, 1435, 1460, 1665, 1703, 1722, 2883, 2939, 2957, 3429. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.70 с (3H, C¹⁸H₃), 0.70 т (3H, C¹⁷H₃, J 7.6), 0.94 с (3H, C²¹H₃), 0.95-1.03 м (4H, H^{11,9,2,11b}), 1.10 с (3H, C²⁰H₃), 1.11-1.14 м (2H, H^{16,16}), 1.16-1.21**

м (1H, H¹), 1.25-1.30 м (1H, H²), 1.42-1.60 м (6H, H^{10,1,10,4,9,4}), 1.64 д.д (1H, H^{7a}, J 14.4, 1.6), 1.77 д.м (1H, H¹¹, J 13.2), 2.22 д (1H, H⁷, J 9.8), 2.51 д.д (1H, H⁷, J 14.4, 9.8), 3.34 м (1H, H^{4a}), 3.57 с (3H, OCH₃), 5.63 ш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 7.17 к (C¹⁷), 14.76 к (C²¹), 17.05 к (C²⁰), 17.36 т (C¹⁰), 19.66 т (C¹), 20.28 к (C¹⁸), 32.44 с (C^{11a}), 35.25 с (C³), 35.59 т (C²), 35.84 т (C⁹), 37.20 т (C⁴), 39.07 т (C¹¹), 39.60 т (C¹⁶), 44.85 т (C⁷), 45.39 д (C^{4a}), 47.39 д (C^{7a}), 48.92 с (C⁸), 51.86 к (OCH₃), 55.44 д (C^{11b}), 177.48 с (C⁶), 177.90 с (C¹⁹). Найдено, %: С 72.21; Н 10.24; N 3.71. С₂₁Н₃₅NO₃. Вычислено, %: С 72.17; Н 10.09; N 4.01.



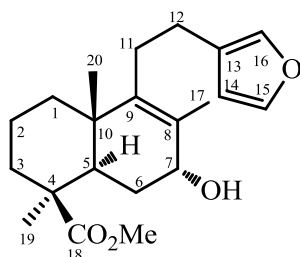
(1S,4aS,7R,8aR)-7-Гидрокси-1,4а,6-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4а, 7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоновая кислота (7R-гидрокси-15,16-эпокси-8(9), 13(16),14-лабдатриен-18-овая кислота) (39). К раствору 1.00 г (3.16 ммоль) фломизоиковой кислоты (5) в диоксане в токе аргона добавили 0.42 г (3.79 ммоль) оксида селена (IV). Реакционную смесь перемешивали 13 ч, разбавили 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Органический слой промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Кристаллизацией из эфира получили 0.62 г (59%) 7-гидроксифломизоиковой кислоты (39) в виде белого осадка. Т. пл. 103-105°С. [α]_D²⁰ +94.4° (с 1.1, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 600, 780, 874, 1026, 1209, 1256, 1445, 1469, 1503, 1650, 1692, 2609, 2935, 3412. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.84 с (3H, C²⁰H₃), 1.06 д.т (1H, H³, J 13.3, 4.1), 1.24 м (1H, H¹), 1.26 с (3H, C¹⁹H₃), 1.52 д.м (1H, H², J 13.0, 2.9), 1.73 д (1H, H⁵, J 11.7), 1.75 с (3H, C¹⁷H₃), 1.84 м, 1.87 м (2H, H^{1,2}), 1.91 м (1H, H⁶), 1.97 м (1H, H¹¹), 2.16-2.77 м (3H, H^{3,6,11}), 2.47 м (2H, H¹²), 3.47 м (1H, OH), 3.50 д (1H, H⁷, J 2.3), 3.72 м (1H, OH), 6.27 д.д (1H, H¹⁴, J 1.8, 0.9), 7.21



д.д (1H, H¹⁶, J 1.4, 0.9), 7.33 д.д (1H, H¹⁵, J 1.8, 1.4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.18 к (C²⁰), 17.64 к (C¹⁷), 19.24 т (C²), 24.97 т (C¹²), 25.63 т (C⁶), 28.30 к (C¹⁹), 28.82 т (C¹¹), 36.38 т (C³), 37.04 т (C¹), 40.21 с (C¹⁰), 43.26 с (C⁴), 46.71 д (C⁵), 70.30 д (C⁷), 110.60 д (C¹⁴), 125.07 с (C¹³), 127.96 с (C⁸), 138.32 д (C¹⁶), 142.68 д (C¹⁵), 144.11 с (C⁹), 183.78 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 314 (14), 253 (14), 250 (33), 237 (24), 233 (48), 232 (23), 217 (16), 191 (21), 188 (12), 187 (79), 174 (17), 173 (100), 159 (32), 145 (39), 135 (27), 133 (31), 119 (49), 105 (36), 95 (44), 91 (44), 81 (80), 67 (27), 53 (32), 42 (27), 41 (40), 28 (30). Найдено: [M] 332.1980. С₂₀Н₂₈О₄. Вычислено: 332.1982.

(1S,4aS,7R,8aR)-Метил 7-гидрокси-1,4а,6-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (41). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) в диоксане в токе аргона добавили 0.40 г (3.63 ммоль) оксида селена (IV). Реакционную смесь перемешивали 13 ч, разбавили 50 мл воды и

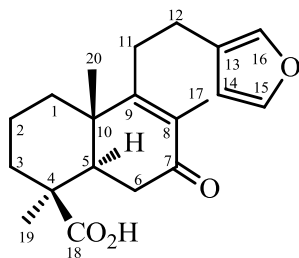
экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Органический слой промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.76 г (74%) соединения (**41**) в виде масла.



$[\alpha]_D^{20} +124.48^\circ$ (с 2.1, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 600, 756, 779, 874, 991, 1026, 1054, 1143, 1161, 1198, 1234, 1380, 1443, 1466, 1501, 1651, 1724, 2873, 2948, 3391. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.71 с (3H, C²⁰H₃), 1.04 т.д (1H, H³, J 13.5, 4.4), 1.20 с (3H, C¹⁹H₃), 1.22 м (1H, H¹), 1.53 д.м (1H, H², J 13.9), 1.62 д.д (1H, H⁵, J 13.0, 2.2), 1.77 с (3H, C¹⁷H₃), 1.82-1.91 м (2H, H^{1,2}), 1.95 д.т (1H, H⁶, J 14.4, 4.2), 2.05 т.д (1H,

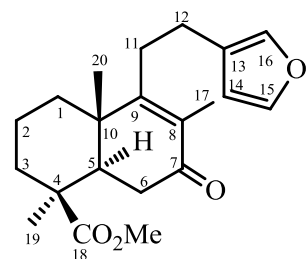
H⁶, J 14.4, 2.0), 2.12 м (1H, H¹¹), 2.22 м (2H, H^{3,11}), 2.43 м (2H, H¹²), 3.60 с (3H, OCH₃), 3.93 д (1H, H⁷, J 2.2), 6.26 д.д (1H, H¹⁴, J 1.6, 1.0), 7.20 д.д (1H, H¹⁶, J 1.0, 0.8), 7.32 д.д (1H, H¹⁵, J 1.6, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.99 к (C²⁰), 17.67 к (C¹⁷), 19.33 т (C²), 25.01 т (C¹²), 28.13 к (C¹⁹), 28.84 т (C¹¹), 30.14 т (C⁶), 36.46 т (C³), 37.38 т (C¹), 40.03 с (C¹⁰), 43.37 с (C⁴), 46.73 д (C⁵), 51.13 к (OCH₃), 70.16 д (C⁷), 110.61 д (C¹⁴), 125.10 с (C¹³), 128.16 с (C⁸), 138.32 д (C¹⁶), 142.66 д (C¹⁵), 143.93 с (C⁹), 177.88 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 346 (6), 328 (18), 369 (18), 265 (21), 264 (100), 253 (17), 251 (47), 191 (96), 189 (19), 187 (31), 173 (45), 149 (17), 145 (17), 135 (72), 133 (19), 123 (27), 121 (19), 119 (21), 109 (25), 108 (18), 107 (23), 105 (26), 85 (19), 83 (29), 81 (79), 79 (22), 67 (26), 57 (18), 55 (24), 53 (30), 43 (22), 41 (32). Найдено: [M] 346.2136. C₂₁H₃₀O₄. Вычислено: 346.2139.

(1S,4aS,8aR)-1,4a,6-Триметил-7-оксо-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоновая кислота (7-Оксо-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овая кислота) (40). К раствору 1.00 г (3.01 ммоль) 7-гидроксилабданоида (**39**) в CH₂Cl₂ при интенсивном перемешивании добавили 6.54 г (75.20 ммоль) свежеприготовленного оксида марганца (IV). Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, осадок отфильтровали, промыли CH₂Cl₂. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Последовательно элюировали 0.49 г (49%) кетона (**40**) и 0.50 г исходного соединения (**39**). Соединение (40): $[\alpha]_D^{20} + 119.36^\circ$ (с 2.52, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 248 (3.89). ИК спектр, ν , см⁻¹: 600, 756, 874, 1025, 1160, 1261, 1346, 1379, 1469, 1501, 1606, 1661, 1694, 1722, 2631, 2939, 3145. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 1.01 с (3H, C²⁰H₃), 1.08 д.т (1H, H³, J 13.6, 4.3), 1.24 с (3H, C¹⁹H₃), 1.38 д.т (1H, H¹, J 13.1, 3.6), 1.61 т.д (1H, H², J 14.1, 2.8), 1.79 с (3H, C¹⁷H₃), 1.90 д.д (1H, H⁵, J 15.0, 3.2), 1.93 т.д (1H, H², J 14.1, 3.2), 1.99 д.м (1H, H¹, J 12.6), 2.23 д.м (1H, H³, J 13.2), 2.38-2.45 м (2H, H¹¹), 2.52 м (2H, H¹²), 2.74 д.д (1H, H⁶, J 17.6, 3.2), 2.96 (д.д 1H, H⁶, J 17.6, 15.0), 6.28 д (1H, H¹⁴, J 1.6), 7.24 д (1H, H¹⁶, J 1.0), 7.34 д.д (1H, H¹⁵, J 1.0, 1.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 11.10 к (C²⁰), 15.48 к



(C¹⁷), 18.61 т (C²), 23.71 т (C¹²), 27.48 к (C¹⁹), 30.06 т (C¹¹), 35.50 т (C³), 35.98 т (C⁶), 36.54 т (C¹), 41.04 с (C¹⁰), 43.03 с (C⁴), 50.23 д (C⁵), 110.08 д (C¹⁴), 123.91 с (C¹³), 130.36 с (C⁸), 138.16 д (C¹⁶), 142.60 д (C¹⁵), 165.19 с (C⁹), 182.25 с (C¹⁸), 199.81 с (C⁷). Найдено: [M] 330.1823. C₂₀H₂₆O₄. Вычислено: 330.1826.

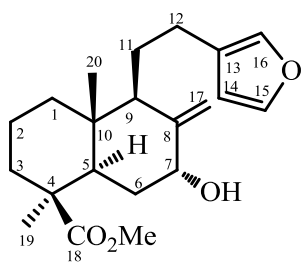
(1S,4aS,8aR)-Метил 1,4а,6-триметил-7-оксо-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4а,7, 8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (42). К раствору 1.00 г (2.89 ммоль) 7-гидроксилабданоида (41) в CH₂Cl₂ при интенсивном перемешивании добавили 6.54 г (75.20 ммоль) активной двуокиси марганца (IV). Реакционную смесь перемешивали 24 ч, осадок отфильтровали, промыли CH₂Cl₂. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.69 г (69%) кетона (42). [α]_D²⁰ +127.45° (с 1.96, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 203 (4.01), 246 (4.02). ИК спектр, ν, см⁻¹: 791, 870, 1026, 1086, 1139, 1163, 1191, 1234, 1332, 1380, 1462, 1608, 1659, 1722, 2860, 2939, 2958, 3424. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.83 (3H, с, C²⁰H₃), 0.99



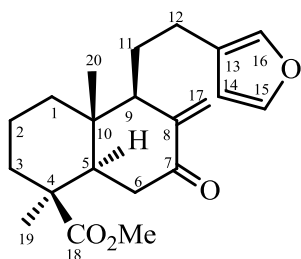
т (1H, H³, J 13.5), 1.09 с (3H, C¹⁹H₃), 1.30 м (1H, H¹), 1.53 д.м (1H, H², J 14.4), 1.71 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.80 д.д (1H, H⁵, J 15.0, 3.2), 1.81 м (1H, H²), 1.91 м (1H, H¹), 2.16 м (1H, H³), 2.30-2.40 м (2H, H¹¹), 2.43-2.45 м (2H, H¹²), 2.64 д.д (1H, H⁶, J 17.4, 3.2), 2.92 д.д (1H, H⁶, J 17.6, 15.0), 3.56 с (3H, OCH₃), 6.21 д (1H, H¹⁴, J 1.6), 7.22 д (1H, H¹⁶, J 0.8), 7.30 д.д (1H, H¹⁵, J 1.6, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 11.35 к (C²⁰), 15.52 к (C¹⁷), 18.95 т (C²), 24.01 т (C¹²), 27.54 к (C¹⁹), 30.30 т (C¹¹), 35.81 т (C³), 36.46 т (C⁶), 37.13 т (C¹), 41.12 с (C¹⁰), 43.39 с (C⁴), 50.55 д (C⁵), 51.29 к (OCH₃), 110.39 д (C¹⁴), 124.23 с (C¹³), 130.35 с (C⁸), 138.42 д (C¹⁶), 142.82 д (C¹⁵), 164.85 с (C⁹), 176.81 с (C¹⁸), 199.38 с (C⁷). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 344 (13), 286 (39), 326 (15), 251 (10), 250 (18), 190 (12), 189 (75), 177 (15), 176 (51), 161 (11), 149 (10), 135 (25), 105 (11), 110 (10), 95 (11), 91 (13), 82 (15), 81 (100), 53 (14), 41 (13), 28 (17), 18 (38). Найдено: [M] 344.1986. C₂₁H₂₈O₄. Вычислено: 344.1982.

Метил (1S,4aS,5R,7R,8aR)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-7-гидрокси-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (43). К перемешиваемому раствору 1.35 г (12.12 ммоль) оксида селена (IV) и 2.0 мл (2.40 ммоль) 90% трет-бутилгидропероксида в хлористом метиле в токе аргона по каплям добавили раствор 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (2) в 10 мл CH₂Cl₂ при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, разбавили 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Органический слой промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1).

Получили 0.71 г (68%) соединения (**43**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +32.38^\circ$ (с 2.54, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C^{20}H_3), 1.04 т.д (1H, H^3 , J 13.4, 4.0). 1.06 т.д (1H, H^1 , J 13.8, 4.0), 1.13 с (3H, C^{19}H_3), 1.20 м (1H, H^5), 1.45-1.57 м (3H, $\text{H}^{2,9,11}$), 1.70-1.83 м (3H, $\text{H}^{6,1,2}$), 1.99-2.24 м (3H, $\text{H}^{3,6,12,11}$), 2.49 м (1H, H^{12}), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.37 с (1H, H^{17}), 4.64 с (1H, H^{17}), 5.05 с (1H, H^7), 6.22 д (1H, H^{14} , J 1.8), 7.16 с (1H, H^{15} , J 1.8), 7.30 с (1H, H^{16}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.55 к (C^{20}), 19.83 т (C^2), 23.18 т (C^{12}), 23.69 т (C^{11}), 28.44 к (C^{19}), 32.28 т (C^6), 37.93 т (C^3), 38.63 т (C^1), 40.05 с (C^{10}), 43.78 с (C^4), 48.30 д (C^9), 48.83 д (C^5), 51.10 к (OCH_3), 73.76 д (C^7), 106.58 т (C^{17}), 110.77 д (C^{14}), 125.14 с (C^{13}), 138.53 д (C^{15}), 142.60 д (C^{16}), 148.83 с (C^8), 177.73 с (C^{18}). Найдено, %: С 72.53; Н 9.98. $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.98; Н 10.12.



Метил (1S,4aR,5R,8aR)-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,4a-диметил-6-метилен-7-оксодекагидронафталин-1-карбоксилат (44). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.89 ммоль) 7-гидроксилабданоида (**43**) в 15 мл хлористого метилена при комнатной температуре добавили порциями 0.93 г (4.34 ммоль) пиридиний хлорхромата. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, вылили 50 мл насыщенного водного раствора карбоната натрия и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Органический слой промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.63 г (63%) соединения (**44**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +29.54^\circ$ (с 1.78, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.65 с (3H, C^{20}H_3), 1.03 м (2H, $\text{H}^{3,1}$), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.34 д (1H, H^5 , J 7.6), 1.55 м, 1.66 м (3H, $\text{H}^{2,9,11}$), 1.87 м (2H, $\text{H}^{1,2}$), 2.24 м (3H, $\text{H}^{3,12,11}$), 2.54 м (1H, H^{12}), 2.80 м (1H, H^6), 3.07 м (1H, H^6), 3.62 с (3H, OCH_3), 5.10 с (1H, H^{17}), 5.78 с (1H, H^{17}), 6.23 с (1H, H^{14}), 7.17 с (1H, H^{15}), 7.32 с (1H, H^{16}).

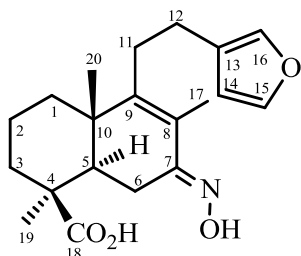


Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.26 к (C^{20}), 19.54 т (C^2), 23.25 т (C^{12}), 24.76 т (C^{11}), 27.86 к (C^{19}), 29.50 т (C^6), 37.69 т (C^3), 38.56 т (C^1), 39.99 т (C^{10}), 43.99 т (C^4), 51.32 к (OCH_3), 52.53 д (C^9), 53.43 д (C^5), 110.56 д (C^{14}), 117.06 т (C^{17}), 124.40 с (C^{13}), 138.72 д (C^{15}), 142.74 д (C^{16}), 147.82 с (C^8), 176.73 (C^{18}), 203.79 с (C^7). Найдено, %: С 73.44; Н 9.59. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 73.37; Н 9.64.

(1S,4aS,8aR,E)-7-Гидроксиимино-1,4a,6-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоновая кислота (45). К раствору 1.00 (3.03 ммоль) 7-оксолабдатриеновой кислоты (**40**) в 20 мл метанола добавили 0.38 г (5.45 ммоль) гидроксиламина гидрохлорида и 1.37 г (16.67 ммоль) NaOAc . Реакционную смесь перемешивали 5 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель упарили, к

остатку добавили 40 мл воды и экстрагировали хлороформом (3×30 мл). Органический слой промыли водой (3×30 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.93 г (89%) оксима (**45**).

$[\alpha]_D^{20} +166.25^\circ$ (с 2.08, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 243 (3.97). ИК спектр, ν , см⁻¹: 751,



780, 811, 874, 909, 943, 978, 1025, 1062, 1144, 1165, 1186, 1331, 1355,

1381, 1466, 1501, 1619, 1693, 1773, 2553, 2938, 3266. Спектр ЯМР ¹H

CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.94 с (3H, C²⁰H₃), 1.07 м (1H, H³), 1.28 с (3H,

C¹⁹H₃), 1.32 м (1H, H¹), 1.62 д.д (1H, H⁵, J 14.6, 2.8), 1.81 м (1H, H²), 1.84

с (3H, C¹⁷H₃), 1.93 м (1H, H²), 2.00 м (1H, H¹), 2.26 м (1H, H³), 2.34 м (1H,

H¹), 2.45-2.52 м (4H, H^{11,12}), 2.77 д.д (1H, H⁶, J 17.6, 14.6), 3.46 д.д (1H,

H⁶, J 17.6, 2.8), 6.30 д.д (1H, H⁴, J 1.6, 0.8), 7.28 д (1H, H¹⁶, J 0.8), 7.35 д.д (1H, H¹⁵, J 1.6, 0.8).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.32 к (C²⁰), 16.68 к (C¹⁷), 19.33 т (C²), 21.68 т (C⁶), 25.17 т (C¹²), 28.21

к (C¹⁹), 29.66 т (C¹¹), 36.31 т (C³), 37.48 т (C¹), 40.27 с (C¹⁰), 43.66 с (C⁴), 49.67 д (C⁵), 110.55 д

(C¹⁴), 124.12 с (C¹³), 124.57 с (C⁸), 138.45 д (C¹⁶), 142.82 д (C¹⁵), 153.54 с (C⁹), 158.17 с (C⁷),

182.84 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 345 (14), 328 (26), 315 (20), 314 (44), 264 (45), 251 (39),

250 (96), 248 (19), 234 (23), 233 (57), 232 (76), 188 (24), 187 (62), 186 (37), 175 (28), 174 (21), 173

(73), 171 (23), 159 (31), 145 (38), 133 (27), 131 (22), 119 (40), 107 (24), 105 (35), 96 (23), 95 (48), 93

(23), 91 (40), 81 (100), 79 (22), 77 (24), 67 (25), 55 (21), 53 (34). Найдено: [M] 345.1940.

C₂₀H₂₇O₄N. Вычислено: 345.1935.

(1S,4aS,8aR,E)-Метил 7-гидроксиимино-1,4а,6-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (48). К раствору 1.00 г (2.90 ммоль) 7-

оксолабдатриена (**42**) в 20 мл метанола добавили 0.24 г (3.48 ммоль) гидросиламина гидрохлорида и 1.31 г (15.96 ммоль) NaOAc. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при

комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель упарили, к остатку добавили 40 мл воды и экстрагировали хлороформом (3х30 мл). Органический слой промыли водой (3х30 мл) и

сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Кристаллизацией из петролейного эфира получили

1.02 г (98%) соединения (**48**) в виде белого осадка. Т. пл. 131-133°С. $[\alpha]_D^{20} +134.50^\circ$ (с 0.80,

CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 201 (4.1), 243 (4.25). ИК спектр, ν , см⁻¹: 779, 872, 904, 962,

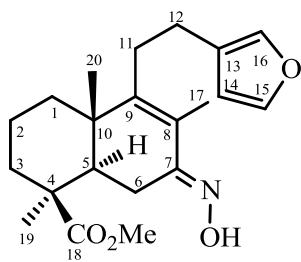
1026, 1143, 1196, 1236, 1356, 1379, 1439, 1462, 1502, 1626, 1724, 2854, 2943, 3248. Спектр ЯМР

¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.81 с (3H, C²⁰H₃), 1.04 д.т (1H, H³, J 13.5, 3.8), 1.25 с (3H, C¹⁹H₃), 1.33

д.т (1H, H¹, J 13.4, 3.5), 1.58 м (2H, H^{2,5}), 1.87 с (3H, C¹⁷H₃), 1.92 м (1H, H²), 2.97 м (1H, H¹), 2.23

м (1H, H³), 2.30 м (1H, H¹¹), 2.41 м (1H, H¹¹), 2.47-2.53 м (2H, H¹²), 2.69 д.д (1H, H⁶, J 17.7, 14.5),

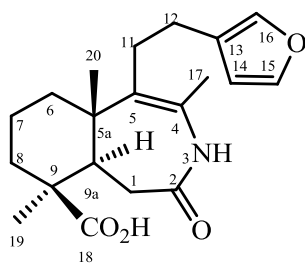
3.43 д.д (1H, H⁶, J 17.7, 3.5), 3.65 с (3H, OCH₃), 6.28 д.д (1H, H⁴, J 1.4, 0.9), 7.23 д (1H, H¹⁶, J



0.9), 7.34 д (1H, H¹⁵, *J* 1.4, 0.9). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.09 к (C²⁰), 16.29 к (C¹⁷), 19.28 т (C²), 21.18 т (C⁶), 25.17 т (C¹²), 27.92 к (C¹⁹), 29.57 т (C¹¹), 36.36 т (C³), 37.72 т (C¹), 40.00 с (C¹⁰), 43.88 с (C⁴), 49.76 д (C⁵), 51.32 к (OCH₃), 110.56 д (C¹⁴), 124.53* с (C¹³), 124.67* с (C⁸), 138.43 д (C¹⁶), 142.80 д (C¹⁵), 152.06 с (C⁹), 157.97 с (C⁷), 177.36 с (C¹⁸). Масс-

спектр, m/z (I_{общ.}, %): 359 (7), 342 (19), 278 (26), 265 (36), 264 (100), 246 (35), 218 (43), 204 (18), 200 (14), 188 (10), 187 (11), 186 (52), 159 (12), 158 (11), 146 (13), 145 (11), 144 (14), 136 (11), 132 (10), 119 (10), 107 (14), 105 (16), 91 (21), 81 (73), 79 (14), 77 (14), 67 (11), 55 (13), 53 (38), 41 (22), 27 (11). Найдено: [M] 359.2087. C₂₁H₂₉NO₄. Вычислено: 359.2091.

Перегруппировка Бекмана оксима (45). К раствору 0.50 г (1.45 ммоль) оксима (45) в 20 мл абсолютного диоксана при 0°C прикапали 2 мл свежеперегнанного SOCl₂. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при 0°C и 1 ч при комнатной температуре, затем разбавили водой (30 мл) и экстрагировали хлороформом (3×40 мл). Органический слой промыли водой (3×40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Последовательно элюировали 0.15 г (30%) октагидро-1H-бензо[*d*]азепина (46) и 0.04 г (8%) октагидро-1H-бензо[*c*]азепина (47). Кристаллизацией фракции 1 из петролейного эфира выделили **(5a*S*,9*S*,9a*R*)-9-карбоксо-4,5a,9-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-2-оксо-2,3,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1H-бензо[*d*]азепин (46)** в виде белого осадка. Т. пл. 202-205°C. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (3.91). ИК спектр, ν, см⁻¹: 674, 721, 779, 819, 873, 1146, 1165, 1221, 1443, 1468, 1614, 1693, 2858, 2938, 2959, 3433. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.81 с (3H, C¹⁹H₃), 1.13 д.т (1H, H⁸, *J* 13.5, 4.1), 1.39 с (3H, C²⁰H₃), 1.48 д.т (1H, H⁶, *J* 13.5, 2.9), 1.63 м (1H, H⁷), 1.66 д.д (1H, H^{9a}, *J* 12.4, 3.2), 1.99 с (3H, C¹⁷H₃), 1.98 м (1H, H⁶), 2.17 т.д (1H, H⁷, *J* 13.5, 2.7), 2.32 м (1H, H⁸), 2.42-2.54 м (4H, H^{11,12}), 3.18 д.д (1H, H¹, *J* 16.8, 3.2), 3.53 д.д (1H, H¹, *J* 16.8, 12.4), 6.27 д (1H, H¹⁴, *J* 1.6), 7.23 д (1H, H¹⁶, *J* 0.8), 7.34 д.д (1H, H¹⁵,

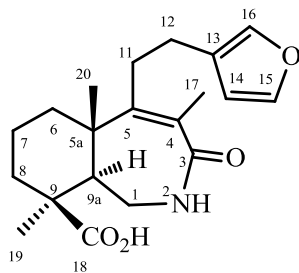


J 1.6, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.66 к (C¹⁷), 18.46 к (C²⁰), 19.15 т (C⁷), 24.63 т (C¹²), 27.96 к (C¹⁹), 28.82 т (C¹), 29.65 т (C¹¹), 35.69 т (C⁶), 37.62 т (C⁸), 39.42 с (C^{5a}), 44.93 с (C⁹), 46.85 д (C^{9a}), 110.47 д (C¹⁴), 124.24* с (C¹³), 124.30* с (C⁴), 138.50 д (C¹⁶), 142.85 д (C¹⁵), 158.20 с (C⁵), 165.20 с (C²), 172.66 с (C¹⁸). Найдено: [M] 345.1931. C₂₀H₂₇NO₄.

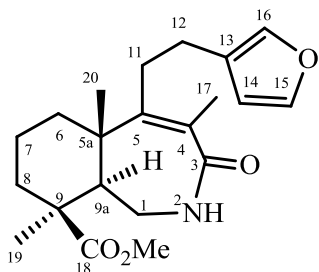
Вычислено: 345.1935.

(5a*S*,9*S*,9a*R*)-9-карбоксо-4,5a,9-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-3-оксо-2,3,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1H-бензо[*c*]азепин (47). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (3.90). ИК спектр, ν, см⁻¹: 673, 734, 1149, 1169, 1227, 1458, 1468, 1649, 1724, 2861, 2938, 2954, 3432. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.94 м (1H, H⁸), 1.24 с (3H, C¹⁹H₃), 1.27 с (3H, C²⁰H₃), 1.37 м (1H, H⁶), 1.62-

1.74 м (2H, H^{7,9a}), 1.91 с (3H, C¹⁷H₃), 1.90-2.08 м (2H, H^{6,7}), 2.24 м (1H, H⁸), 2.40-2.55 м (4H, H^{11,12}), 3.48 м (1H, H¹), 3.94 д.д (1H, H¹, J 14.7, 4.6), 6.31 д (1H, H¹⁴, J 1.5), 7.27 д (1H, H¹⁶, J 0.8), 7.38 д.д (1H, H¹⁵, J 1.5, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 15.57 к (C¹⁷), 19.81 т (C⁷), 21.93 к (C²⁰), 25.28 т (C¹²), 30.17 т (C¹¹), 30.22 к (C¹⁹), 36.36 т (C¹), 39.16 т (C⁶), 40.39 т (C⁸), 42.32 с (C^{5a}), 43.90 с (C⁹), 58.78 д (C^{9a}), 110.74 д (C¹⁴), 124.43 с (C¹³), 127.87 с (C⁴), 138.71 д (C¹⁶), 143.05 д (C¹⁵), 152.17 с (C⁵), 177.87 с (C³), 182.28 с (C¹⁸). Найдено: [M] 345.1937. C₂₀H₂₇NO₄. Вычислено: 345.1935.

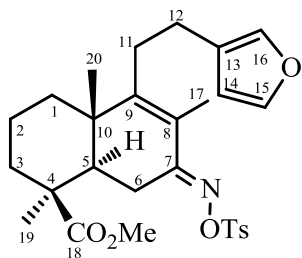


Перегруппировка Бекмана оксима (48). К раствору 0.50 г (1.39 ммоль) оксима (48) в 20 мл абсолютного диоксана при 0°C прикапали 2 мл свежеперегнанного SOCl₂. Реакционную смесь перемешивали 9 ч при комнатной температуре, добавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Органический слой промыли водой (3x40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.10 г (20%) (5a*S*,9*S*,9a*R*)-9-метоксикарбонил-4,5a,9-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-3-оксо-2,3,5a,6,7,8,9,9a-октагидро-1*H*-бензо[с]азепина (49). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (3.86). ИК спектр, ν, см⁻¹: 754, 1153, 1203, 1232, 1363, 1382, 1468, 1649, 1724, 1755, 2945, 2890, 3290, 3421. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.95 д.т (1H, H⁸, J 13.5, 4.1), 1.08 с (3H, C¹⁹H₃), 1.21 с (3H, C²⁰H₃), 1.53 м (2H, H^{6,9a}), 1.62 м (1H, H⁷), 1.72 м (1H, H⁶), 1.72 т.д (1H, H⁷, J 13.2, 3.8), 1.94 с (3H, C¹⁷H₃), 2.20 м (1H, H⁸), 2.35-2.48 м (4H, H^{11,12}), 3.46 д.д (1H, H¹, J 12.7, 4.2), 3.64 с (3H, OCH₃), 3.62 м (1H, H¹), 6.26 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.47 уш.с (1H, NH), 7.21 д (1H, H¹⁶, J 0.8), 7.32 д.д (1H, H¹⁵, J 1.8, 0.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 16.83 к (C¹⁷), 19.39 т (C⁷), 20.88 к (C²⁰), 24.95 т (C¹²), 29.03 к (C¹⁹), 30.60 т (C¹¹), 36.68 т (C¹), 38.54 т (C⁶), 39.96 т (C⁸), 43.40 с (C^{5a}), 44.17 с (C⁹), 51.72 к (OCH₃), 58.18 д (C^{9a}), 110.48 д (C¹⁴), 124.26 с (C¹³), 127.99 с (C⁴), 138.41 д (C¹⁶), 142.77 д (C¹⁵), 150.48 с (C⁵), 174.77 с (C³), 177.14 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 358 (36), 344 (32), 278 (33), 204 (23), 191 (100), 190 (89), 189 (34), 176 (35), 162 (28), 161 (24), 121 (20), 119 (21), 105 (31), 91 (35), 85 (30), 83 (49), 81 (84), 79 (23), 77 (21), 67 (20), 55 (21), 53 (32), 41 (29). Найдено: [M] 358.2008. C₂₁H₂₂NO₄. Вычислено: 359.2091.

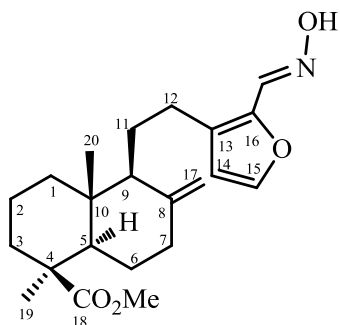


(1*S*,4a*S*,8a*R*,*E*)-Метил 1,4a,6-триметил-5-[2-(фуран-3-ил)этил]-7-[(тозилокси)-имино]-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (50). К раствору 1.00 (2.78 ммоль) оксима (48) в 10 мл пиридина добавили 2.65 г (13.91 ммоль) тозила хлористого и 0.01 г (0.08 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при комнатной температуре, оставили на ночь, затем вылили в 50 мл 10% водного раствора соляной кислоты и экстрагировали хлороформом (3x30 мл). Органический слой промыли водой (3x30 мл) и

сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 1.43 г (100%) соединения (**50**) в виде масла. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.00 д.т (1H, H³, J 13.4, 4.0), 1.21 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 д.т (1H, H¹, J 13.2, 4.0), 1.52 д.д (1H, H⁵, J 14.5, 3.8), 1.56 м (1H, H²), 1.76 с (3H, C¹⁷H₃), 1.83 д.т (1H, H², J 14.0, 3.5), 2.93 д.т (1H, H¹, J 12.1, 3.1), 2.22 д.т (1H, H³, J 13.7, 3.1), 2.26-2.37 м (2H, H¹¹), 2.41-2.48 м (2H, H¹²), 2.47 с (3H, CH₃), 2.67 д.д (1H, H⁶, J 18.0, 14.5), 3.29 д.д (1H, H⁶, J 18.0, 3.8), 3.65 с (3H, OCH₃), 6.26 д.д (1H, H¹⁴, J 1.6, 1.0), 7.22 д (1H, H¹⁶, J 1.0), 7.32 д (2H, H^{3',5'}, J 8.6), 7.33 д.д (1H, H¹⁵, J 1.6, 0.8), 7.39 д (2H, H^{2',6'}, J 8.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 12.74 к (C²⁰), 17.02 к (C¹⁷), 19.06 т (C²), 21.51 к (CH₃), 22.54 т (C⁶), 24.69 т (C¹²), 27.66 к (C¹⁹), 29.79 т (C¹¹), 36.86 т (C³), 37.35 т (C¹), 40.08 с (C¹⁰), 43.57 с (C⁴), 49.08 д (C⁵), 51.38 к (OCH₃), 110.51 д (C¹⁴), 123.32* с (C¹³), 124.36* с (C⁸), 128.88 д (C^{2',6'}), 129.30 д (C^{3',5'}), 138.43 д (C¹⁶), 141.36 с (C^{4'}), 142.93 д (C¹⁵), 146.93 с (C¹), 157.63 с (C⁹), 164.30 с (C⁷), 176.73 с (C¹⁸). Найдено: [M] 513.2178. C₂₈H₃₅NO₆S. Вычислено: 513.2180.



(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-(2-{2-[(*E*)-(гидроксиимино)метил]фуран-3-ил}этил)-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (**54**). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.8 ммоль) альдегида (**53**) в водном этаноле (EtOH-H₂O 1:1) добавили 0.20 г (2.8 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 0.12 г (2.8 ммоль) NaOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 ч, затем добавили 50 мл воды, продукт извлекли хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (40x3 раза), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. В остатке получили 1.04 г (100%) соединения (**54**) в виде масла. [α]_D²⁰ +20.06° (с 17.16; CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 203 (4.05), 276 (4.07). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 891, 1642, 2938 (C=CH₂), 954, 3492 (=NOH), 1154, 1227, 1725 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.91 д.т (1H, H^{1α}, J 13.2, 3.9), 0.98 д.т (1H, H^{3α}, J 13.2, 3.9), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 д.д (1H, H^{5α}, J_{5α6β} 12.7, J_{5α6α} 2.9), 1.45 д.м (1H, H², J 14.2), 1.54 уш.с (1H, H⁹), 1.59 м (1H, H¹¹), 1.66-1.80 м (4H, H^{11,6,1β,2}), 1.84 д.т (1H, H^{7α}, J 13.2, 3.9), 1.94 д.м (1H, H⁶, J 12.5), 2.11 д.м (1H, H^{3β}, J_{геM} 13.2), 2.33-2.38 м (1H, H¹²), 2.39 т.д (1H, H^{7β}, J_{геM} 13.2, 2.9), 2.56-2.61 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.54 с, 4.89 с (2H, H^{17,17}), 6.29 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.5), 7.36 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.5), 7.94 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.19 к (C²⁰), 19.44 т (C²), 22.56 т (C¹²), 23.71 т (C¹¹), 25.78 т (C⁶), 28.28 к (C¹⁹), 37.65 т (C³), 38.13 т (C⁷), 38.54 т (C¹), 39.67 с (C¹⁰), 43.82 с (C⁴), 50.72 к (OCH₃), 54.27 д (C⁹), 55.70 д (C⁵), 106.17 т (C¹⁷), 112.22 д (C¹⁴), 128.69 с (C¹³), 138.39 д (CH=), 142.37 с (C¹⁶), 143.36 д (C¹⁵), 147.23 с (C⁸), 177.37 с (C¹⁸).

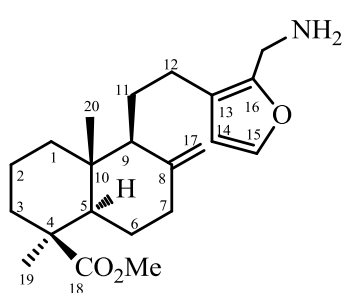


113 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 д.д (1H, H^{5α}, J_{5α6β} 12.7, J_{5α6α} 2.9), 1.45 д.м (1H, H², J 14.2), 1.54 уш.с (1H, H⁹), 1.59 м (1H, H¹¹), 1.66-1.80 м (4H, H^{11,6,1β,2}), 1.84 д.т (1H, H^{7α}, J 13.2, 3.9), 1.94 д.м (1H, H⁶, J 12.5), 2.11 д.м (1H, H^{3β}, J_{геM} 13.2), 2.33-2.38 м (1H, H¹²), 2.39 т.д (1H, H^{7β}, J_{геM} 13.2, 2.9), 2.56-2.61 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.54 с, 4.89 с (2H, H^{17,17}), 6.29 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.5), 7.36 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.5), 7.94 с (1H, CH=). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.19 к (C²⁰), 19.44 т (C²), 22.56 т (C¹²), 23.71 т (C¹¹), 25.78 т (C⁶), 28.28 к (C¹⁹), 37.65 т (C³), 38.13 т (C⁷), 38.54 т (C¹), 39.67 с (C¹⁰), 43.82 с (C⁴), 50.72 к (OCH₃), 54.27 д (C⁹), 55.70 д (C⁵), 106.17 т (C¹⁷), 112.22 д (C¹⁴), 128.69 с (C¹³), 138.39 д (CH=), 142.37 с (C¹⁶), 143.36 д (C¹⁵), 147.23 с (C⁸), 177.37 с (C¹⁸).

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил

5-{2-[2-(аминометил)-фуран-3-ил]этил}-1,4*a*-диметил-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (55). а). К раствору 1.00 г (2.8 ммоль) оксима (54) в этаноле добавили 1 мл 12М соляной кислоты и 0.44 г (6.74 ммоль) Zn. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 15 мин, добавили 50 мл воды, продукт извлекли хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (40x3 раза), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - хлороформ), получили 0.54 г (56%) амина (55). б). К раствору 1.00 г (2.8 ммоль) оксима (54) в этаноле добавили 10 мл 2N водного раствора NaOH и 1 г никеля Ренея. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 5 ч. Катализатор отфильтровали, растворитель упарили в вакууме. К остатку добавили 15 мл насыщенного раствора щавелевой кислоты в эфире. Выпавший осадок отфильтровали. Получили 1.17 г (97%) оксалата амина (55). Т. пл. 165-168°C. $[\alpha]_D^{20} +33.21^\circ$ (с 0.29, EtOH). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 193 (2.55), 206 (2.38),



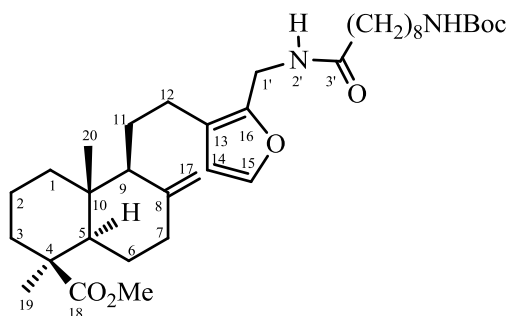
212 (2.30), 226 (2.37), 242 (2.39). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 893, 1642, 2946 (C=CH₂), 1156, 1230, 1724 (CO₂Me), 3431 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C²⁰H₃), 1.01 д.т (1H, H^{1a}, J 13.5, 3.2), 1.01 д.т (1H, H^{3a}, J 13.5, 3.2), 1.16 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 д (1H, H^{5a}, J_{5a6 β} 11.2), 1.51 м (3H, H^{2,9,11}), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.74-1.82 м (3H, H^{2,6,1 β}), 1.87 м (1H, H^{7a}), 1.98 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H^{3 β} , J_{ге m} 13.2), 2.28 м (1H, H¹²), 2.40 д (1H, H^{7 β} , J_{ге m} 11.1), 2.53 м (1H, H¹²), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.03 ш.с (2H, CH₂N), 4.56 с, 4.90 с (2H, H^{17,17}), 4.76 ш.с (2H, NH₂), 6.28 с (1H, H¹⁴), 7.24 с (1H, H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 11.65 к (C²⁰), 19.01 т (C²), 21.93 т (C¹²), 23.33 т (C¹¹), 25.43 т (C⁶), 27.81 к (C¹⁹), 33.01 т (CH₂N), 37.20 т (C³), 37.77 т (C⁷), 38.14 т (C¹), 39.30 с (C¹⁰), 43.89 с (C⁴), 50.32 к (OCH₃), 54.11 д (C⁹), 55.35 д (C⁵), 105.67 т (C¹⁷), 110.86 д (C¹⁴), 124.49 с (C¹³), 141.08 с (C¹⁶), 142.46 д (C¹⁵), 146.86 с (C⁸), 177.54 с (C¹⁸). Найдено: [M] 359.2450. C₂₂H₃₃NO₃. Вычислено: 359.2456.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил

5-{2-[2-({9-[(трет-бутоксикарбонил)амино]нонанамидо}-

метил)фуран-3-ил]этил}-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (58).

К перемешиваемому раствору 0.80 г (2.79 ммоль) 9-(трет-бутоксикарбонил)-9-аминононановой кислоты (56) в 20 мл безводного хлористого метилена при 0°C в атмосфере аргона прибавили 0.38 г (2.79 ммоль) 1-гидроксибензотриазола и 0.57 г (2.79 ммоль) N,N-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C и 5 ч при комнатной температуре, затем охладили до 0°C и прибавили 1.00 г (2.23 ммоль) гидрохлорида метил 16-

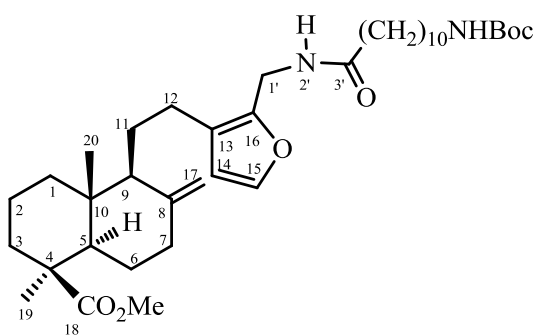


аминометилламбертианата (**55**) и 0.31 г (3.02 ммоль) триэтиламина. Температуру реакционной смеси подняли до комнатной и выдерживали при периодическом перемешивании 1 сутки, затем охладили до 0°C, выпавший осадок отфильтровали и промыли охлажденным хлористым метиленом. Объединенные фильтраты промыли 10% соляной кислотой, водой, 5% раствором бикарбоната натрия, водой, сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток растворили в 3 мл хлористого метилена, охладили до -10°C, выпавший осадок циклогексилмочевины отфильтровали, промыли охлажденным хлористым метиленом и фильтрат упарили. Эту процедуру повторили 2 раза. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.78 г (57%) соединения (**58**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +15.80^0$ (с 10.34; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 202 (4.01), 220 (3.74), 282 (1.97). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 892, 2932 (C=CH₂), 1166, 1229, 1722, (CO₂Me), 1651, 3310 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.96 м (1H, H¹), 0.98 д.т (1H, H³, J 13.2, 3.9), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (11H, 5CH₂, H⁵), 1.40 с (12H, C(CH₃)₃, CH₂, H²), 1.54 м (1H, H⁹), 1.58 м (1H, H¹¹), 1.73 м, 1.76 м, 1.80 м, 1.85 м (5H, H^{11,2,6,1,7}), 1.97 м (1H, H⁶), 2.12 т (3H, COCH₂, H³, J 8.1), 2.24 м (1H, H¹²), 2.39 д.м (1H, H⁷, J 11.7), 2.48 м (1H, H¹²), 3.05 д (2H, NH₂CH₂, J 5.6), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.30 д (2H, CH₂N, J 4.6), 4.55 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 5.90 ш.с (1H, NH), 6.19 с (1H, H¹⁴), 7.24 с (1H, H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.50 к (C²⁰), 19.81 т (C²), 22.94 т (C¹²), 24.41 т (C¹¹), 24.41 т (CH₂), 24.84 т (CH₂), 25.43 т (CH₂), 26.14 т (C⁶), 28.26 к (C(CH₃)₃), 28.60 к (C¹⁹), 28.90 т (CH₂), 28.99 т (CH₂), 29.02 т (CH₂), 34.48 т (CH₂NH), 36.37 т (COCH₂), 38.04 т (C³), 38.60 т (C⁷), 38.91 т (C¹), 40.03 с (C¹⁰), 40.43 т (CH₂NH₂), 44.16 с (C⁴), 50.99 к (OCH₃), 54.90 д (C⁹), 56.11 д (C⁵), 106.44 т (C¹⁷), 111.50 д (C¹⁴), 122.14 с (C¹³), 141.35 д (C¹⁵), 146.28 с (C¹⁶), 147.61 с (C⁸), 169.78 с (CO), 172.57 с (CO), 177.60 с (C¹⁸). Найдено, %: С 70.63; Н 9.21; N 4.25. С₃₆Н₅₈Н₂О₆. Вычислено, %: С 70.32; Н 9.51; N 4.56.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-({9-[(трет-бутоксикарбонил)амино]ундеканамидо}-метил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (59**).**

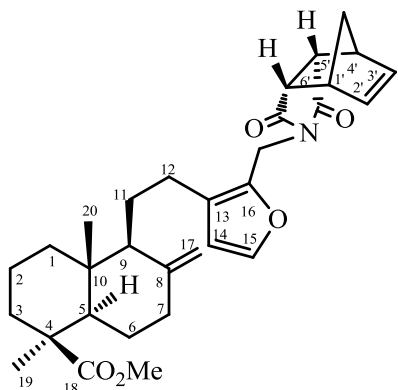
К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.6 ммоль) 11-(трет-бутоксикарбонил)-11-аминоундекановой кислоты (**57**) в 20 мл безводного хлористого метилена при 0°C в атмосфере аргона прибавили 0.22 г (1.6 ммоль) 1-гидроксибензотриазола и 0.33 г (1.6 ммоль) N,N-дициклогексилкарбодиимида. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при 0°C и 5 ч при комнатной температуре, затем охладили до 0°C и прибавили 0.60 г (1.3 ммоль) гидрохлорида метил 16-аминометилламбертианата (**55**) и 0.17 г (1.7 ммоль) триэтиламина. Температуру реакционной смеси подняли до комнатной и выдерживали при периодическом перемешивании 1 сутки, затем охладили до 0°C, выпавший осадок отфильтровали и промыли охлажденным хлористым метиленом. Объединенные фильтраты промыли 10% соляной кислотой, водой, 5% раствором бикарбоната натрия, водой, сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток

растворили в 3 мл хлористого метилена, охладили до -10°C , выпавший осадок циклогексилмочевины отфильтровали, промыли охлажденным хлористым метиленом и фильтрат упарили. Эту процедуру повторили 2 раза. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.66 г (77%) соединения (**59**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +24.70$ (с 9.56; CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 203 (4.06), 220 (3.84), 275 (2.71). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 892, 2930



($\text{C}=\text{CH}_2$), 1167, 1230, 1714 (CO_2Me), 1651, 3320 (CONH). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 т.д (1H, $\text{H}^{1\alpha}$, J 13.3, 4.0), 1.01 д.т (1H, $\text{H}^{3\alpha}$, J 13.3, 4.3), 1.16 с (3H, C^{19}H_3), 1.25 м (15H, 7 CH_2 , $\text{H}^{5\alpha}$), 1.43 с (12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, CH_2 , H^2), 1.56 м (1H, H^9), 1.60 м (1H, H^{11}), 1.74 м, 1.78 м, 1.82 м, 1.89 м (5H, $\text{H}^{11,2,6,1\beta,7\alpha}$), 1.97 м (1H, H^6), 2.14 т (3H, COCH_2 , $\text{H}^{3\beta}$, J 8.0), 2.26 м (1H, H^{12}), 2.41 д.м (1H, $\text{H}^{7\beta}$, J 12.1), 2.51 м (1H, H^{12}), 3.06 д (1H, NHCH_2 , J 6.3), 3.10 д (1H, NHCH_2 , J 6.3), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.33 д (1H, CH_2N , J 5.0), 4.33 д (1H, CH_2N , J 5.0), 4.57 с, 4.90 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 5.67 т (1H, NH , J 4.5), 6.21 д (1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 2.0), 7.27 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 2.0). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.46 к (C^{20}), 19.76 т (C^2), 22.92 т (C^{12}), 24.44 т (C^{11}), 25.49 т (CH_2), 26.09 т (C^6), 26.60 т (CH_2), 28.26 к ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.60 к (C^{19}), 29.07 т (CH_2), 29.09 т (CH_2), 29.13 т (CH_2), 29.19 т (CH_2), 29.28 т (CH_2), 29.86 т (CH_2), 34.23 т (CH_2NH), 36.29 т (COCH_2), 37.98 т (C^3), 38.55 т (C^7), 38.84 т (C^1), 39.96 с (C^{10}), 40.43 т (CH_2NH_2), 44.09 с (C^4), 50.93 к (OCH_3), 54.84 д (C^9), 56.04 д (C^5), 106.42 т (C^{17}), 111.42 д (C^{14}), 121.93 с (C^{13}), 141.17 д (C^{15}), 146.39 с (C^{16}), 147.52 с (C^8), 172.65 с (CO), 177.52 с (C^{18}). Найдено, %: С 70.92; Н 9.38; N 4.35. $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 70.99; Н 9.72; N 4.36.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-{2-[(1,3-диоксо-3a,4,7,7a-тетрагидро-1H-4,7-метаноизоиндол-2(3H)-ил)метил]фуран-3-ил}этил)-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (61). К раствору 0.50 г



(1.11 ммоль) амина (**55**) в 10 мл уксусной кислоты добавили 0.22 г (1.34 ммоль) ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (**60**). Реакционную смесь перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 10 мл эфира. Выпавший осадок отфильтровали и сушили под вакуумом. Получили 0.71 г (выход 97%) соединения (**61**). Т. пл. $129-123^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} +24.50^{\circ}$ (с 1.53; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 907, 1642, 2948 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 1165, 1231, 1716 (CO_2Me), 1771 (CO). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C^{20}H_3), 0.94-1.05 м (2H, $\text{H}^{1\alpha,3\alpha}$), 1.15 с

(3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H^{5 α} , J_{5 α 6 β} 12.5, J_{5 α 6 α} 3.2), 1.49 д (2H, CH₂, J 9.3), 1.41-1.56 м (1H, H²), 1.58 с (2H, H^{11,9}), 1.65 м (1H, H¹¹), 1.74-1.82 м (3H, H^{2,6,1 β}), 1.83 д.д (1H, H^{7 α} , 12.5, 4.2), 1.97 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H³, J_{ге π} 11.7), 2.29-2.36 м (1H, H¹²), 2.40 т.д (1H, H^{7 β} , J_{ге π} 12.5, 2.9), 2.52-2.58 м (1H, H¹²), 3.21* д (1H, H^{5'}, J 2.9), 3.22* д (1H, H^{6'}, J 2.9), 3.33 уш.с (2H, H^{4',1'}, J_{3',4'} = J_{2',1'} 2.9), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.35 д (1H, CH₂Fu, J 14.9), 4.40 д (1H, CH₂Fu, J 14.9), 4.62 с, 4.90 с (2H, H^{17,17}), 5.89 д.д (1H, H^{3'}, J_{3',2'} 6.5, J_{3',4'} 2.9), 5.92* д.д (1H, H^{2'}, J_{2',3'} 6.5, J_{2',1'} 2.9), 6.14 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.7), 7.21 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.7). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.17 к (C²⁰), 19.49 т (C²), 22.64 т (C¹²), 24.04 т (C¹¹), 25.81 т (C⁶), 28.31 к (C¹⁹), 34.07 т (CH₂), 37.70 т (C³), 38.25 т (C⁷), 38.51 т (C¹), 39.67 с (C¹⁰), 43.76 с (C⁴), 44.43 д (C^{1',4'}), 45.20 д (C^{5',6'}), 50.61 к (OCH₃), 51.40 т (CH₂Fu), 54.69 д (C⁹), 55.71 д (C⁵), 106.17 т (C¹⁷), 110.87 д (C¹⁴), 122.86 с (C¹³), 133.62* д (C^{2'}), 133.66* д (C^{3'}), 141.03 д (C¹⁵), 143.80 с (C¹⁶), 147.27 с (C⁸), 176.41 с (CO, CO), 177.11 с (C¹⁸). Найдено %: C 73.24, H 7.71, N 2.27. C₃₁H₃₉NO₅. Вычислено %: C 73.63, H 7.77, N 2.77.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

5-(2-(((2R,3S)-3-карбоксивицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2-

карбоксамидо)метил]фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-

карбоксилат (62). К раствору 0.50 г (1.11 ммоль) амина (**55**) в 10 мл уксусной кислоты добавили 0.22 г (1.34 ммоль) ангидрида бицикло[2.2.1]гепт-5-ен-2,3-дикарбоновой кислоты (**60**).

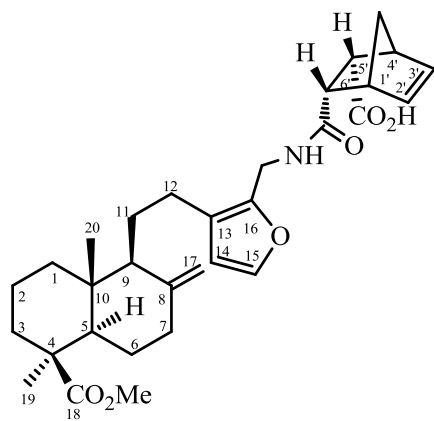
Реакционную смесь перемешивали 6 ч. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 10

мл эфира. Выпавший осадок отфильтровали и сушили под вакуумом. Получили 0.44 г (выход 76%) соединения (**62**). Т.

пл. 130-131°C. $[\alpha]_D^{20}$ +29.39° (с 4.11; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 241 (3.40), 280 (2.98). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 893, 1646,

2946, (C=CH₂), 1163, 1250, 1707 (CO₂Me), 1772 (CO₂H).

Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 д.т (1H, H^{1 α} , J 12.9, 4.0), 1.01 д.т (1H, H^{3 α} , J 13.2, 4.0), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.д (1H, H^{5 α} , J_{5 α 6 β} 12.5, J_{5 α 6 α} 2.9), 1.31 д, 1.45 д



(2H, CH₂, J 8.5), 1.49 м (1H, H²), 1.56 с (2H, H^{11,9}), 1.66 м (1H, H¹¹), 1.75 м, 1.78 м (3H, H^{2,6,1 β}), 1.83 м (1H, H^{7 α}), 1.97 м (1H, H⁶), 2.14 д.м (1H, H³, J_{ге π} 13.0), 2.23 м (1H, H¹²), 2.40 т.д (1H, H^{7 β} , J_{ге π} 12.1,

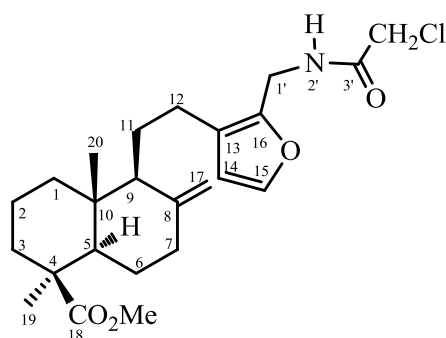
J 2.9), 2.48 м (1H, H¹²), 3.07 уш.с (1H, H^{1'}, J_{2',1'} 2.9), 3.13 д.д (1H, H^{6'}, J_{6',5'} 9.9, J 3.1), 3.21 уш.с (1H, H^{4'}, J_{3',4'} 3.0), 3.26 д.д (1H, H^{5'}, J_{5',6'} 9.9, J 2.9), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.25-4.30 м (2H, CH₂Fu), 4.55 с,

4.89 с (2H, H^{17,17}), 6.13 д.д (1H, H^{3'}, J_{3',2'} 5.5, J_{3',4'} 3.0), 6.20 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.38 д.д (1H, H^{2'}, J_{2',3'} 5.5, J_{2',1'} 2.9), 7.28 д (1H, H¹⁵, J 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.17 к (C²⁰), 19.47 т (C²), 22.61 т (C¹²), 24.10 т (C¹¹), 25.78 т (C⁶), 28.33 к (C¹⁹), 34.32 т (CH₂), 37.70 т (C³), 38.25 т (C⁷), 38.58 т (C¹),

39.71 с (C¹⁰), 43.82 с (C⁴), 46.64* д (C^{1'}), 47.58* д (C^{4'}), 48.48 т (CH₂Fu), 49.01* д (C⁵), 49.49* д (C⁶), 50.71 к (OCH₃), 54.59 д (C⁹), 55.74 д (C⁵), 106.13 т (C¹⁷), 112.12 д (C¹⁴), 121.89 с (C¹³),

133.43* д (C^{2'}), 135.86* д (C^{3'}), 141.12 с (C¹⁶), 145.39 д (C¹⁵), 147.31 д (C⁸), 172.68 с (CO₂H), 175.65 с (CO), 177.34 с (C¹⁸). Найдено %: С 71.01, Н 7.77, N 2.34. С₃₁Н₄₁NO₆. Вычислено %: С 71.10, Н 7.89, N 2.67.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-{2-[2-(2-хлорацетил)аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (63). К перемешиваемому раствору 0.58 г (1.6 ммоль) амина (**55**) и 0.22 г (1.9 ммоль) 2-хлорацетилхлорида в 20 мл хлористого метилена в токе аргона прибавили по каплям 0.24 г (2.4 ммоль) триэтиламина. Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок (Et₃N·HCl) отфильтровали.



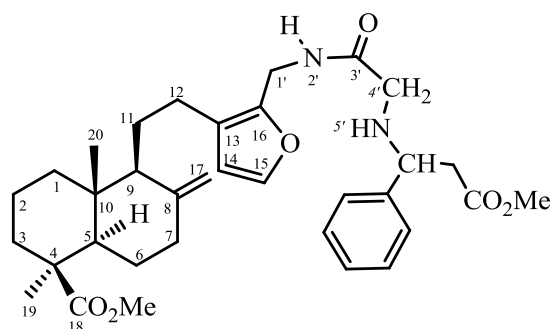
Маточный раствор упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ).

Получили 0.79 г (81%) соединения (**63**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +27.73^\circ$ (с 5.65; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 202 (2.70), 220 (2.82), 279 (2.39). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 893, 1668, 2946 (C=CH₂), 1154, 1722 (CO₂Me), 1214, 1532, 3297 (NHCO).

Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C²⁰H₃), 0.93 д.т (1H, H^{1α}, J 13.9, 4.1), 0.98 д.т (1H, H^{3α}, J 13.2, 4.1), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.22 д.д (1H, H^{5α}, J_{5α6β} 12.3, J_{5α6α} 2.9), 1.48 м (1H, H²), 1.53 м (1H, H⁹), 1.63 м (1H, H¹¹), 1.72 м, 1.76 м, 1.80 м, 1.84 м (5H, H^{11,2,6,1β,6}), 1.93 м (1H, H^{7α}), 2.11 д.м (1H, H^{3β}, J_{геи} 13.0), 2.24 м (1H, H¹²), 2.38 д.м (1H, H^{7β}, J 10.7), 2.29 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.02 с (2H, CH₂Cl), 4.36 д (2H, CH₂N, J 5.6), 4.54 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 6.20 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.8), 6.76 ш.с (1H, NH), 7.27 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.45 к (C²⁰), 19.75 т (C²), 21.89 т (C¹²), 24.33 т (C¹¹), 26.09 т (C⁶), 28.60 к (C¹⁹), 34.63 т (CH₂N), 37.97 т (C³), 38.54 т (C⁷), 38.86 т (C¹), 39.97 с (C¹⁰), 42.32 т (CH₂Cl), 44.09 с (C⁴), 50.97 к (OCH₃), 54.79 д (C⁹), 56.04 д (C⁵), 106.39 т (C¹⁷), 111.51 д (C¹⁴), 122.72 с (C¹³), 141.72 д (C¹⁵), 145.16 с (C¹⁶), 147.57 с (C⁸), 165.38 с (CO), 177.57 с (C¹⁸). Найдено: [M] 435.2166. С₂₄Н₃₄NO₄Cl. Вычислено: 435.2171.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-[2-(2-{(3-метокси-3-оксо-1-фенилпропил)амино}ацетиламино}метил)фуран-3-ил}этил)-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (65). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.15 ммоль) соединения (**63**) и 0.25 г (1.38 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 3-амино-3-фенилпропионовой кислоты (**64**) в 15 мл ТГФ прибавили 0.32 г (2.30 ммоль) K₂CO₃. Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Реакционную массу разбавили 50 мл эфира и промыли водой (3x50 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.40 г (61%) соединения (**65**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +26.73$ (с 1.11; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 203 (4.34), 230 (3.97). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 892,

2948 (C=CH₂), 1154, 1229, 1724 (CO₂Me), 1674, 3368 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.96 д.т (1H, H^{1α}, J 13.1, 3.0), 0.99 д.т (1H, H^{3α}, J 13.1, 2.3), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H^{5α}, J_{5α6β} 11.8, J_{5α6α} 3.0), 1.47 м (1H, H²), 1.56 м (1H, H⁹), 1.62-1.80 м (5H, H^{11,11,2,6,1β}), 1.85 м (1H, H^{7α}), 1.95 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H^{3β}, J_{геи} 13.1), 2.26 м (1H, H¹²), 2.39 д.т (1H, H^{7β}, J 11.8, 2.8), 2.52 м (1H, H¹²), 2.62 м (2H, CH₂), 3.05 д (1H, COCH₂, J 17.3), 3.12 д (1H, COCH₂, J 17.3), 3.57 с (3H, OCH₃), 3.60 с (3H, CHCO₂CH₃), 3.98 д.д (1H, CH, J 8.2, 5.6), 4.25-4.41



м (2H, CH₂N), 4.57 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 6.21 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.8), 7.18 м (2H, Ph), 7.28 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.8), 7.26-7.30 м (3H, Ph), 7.47 т (1H, NH, J 5.1).

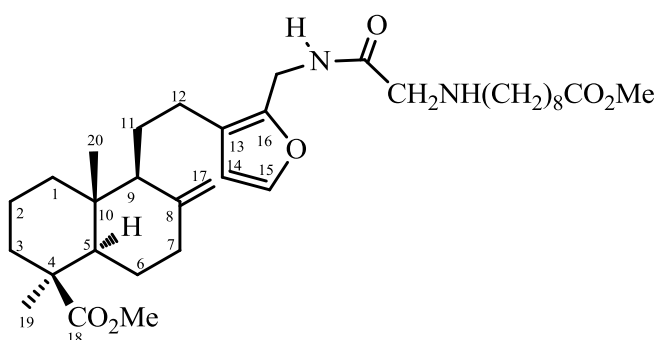
Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.51 к (C²⁰), 19.82 т (C²), 23.07 т (C¹²), 24.53 т (C¹¹), 26.16 т (C⁶), 28.67 к (C¹⁹), 33.87 т (CH₂N), 38.05 т (C³), 38.60 т (C⁷), 36.68 т (C¹), 40.03 с (C¹⁰), 42.10 т (CH₂), 44.15 с (C⁴), 49.61 т

(COCH₂), 51.00 к (CO₂CH₃), 51.62 к (OCH₃), 55.01 д (C⁹), 56.09 д (C⁵), 59.02 д (CH), 106.44 т (C¹⁷), 111.44 д (C¹⁴), 122.08 с (C¹³), 126.62 д (C^{2''}, 6''), 127.76 д (C^{4''}), 128.69 д (C^{3''}, 5''), 141.01 с (C^{1''}), 141.29 д (C¹⁵), 146.35 с (C¹⁶), 147.64 с (C⁸), 170.85 с (CO), 171.94 с (COCH₃), 177.61 с (C¹⁸).

Найдено: [M] 578.3358. C₃₄H₄₆O₆N₂. Вычислено: 578.3350.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-({2-[(9-метокси-9-оксонил)амино]ацетиламино}-метил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (68).

К перемешиваемому раствору 0.71 г (1.6 ммоль) соединения (63) и 0.55 г (2.5 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 9-аминононановой кислоты (66) в 15 мл ТГФ прибавили 0.67 г (4.9 ммоль) K₂CO₃. Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Реакционную массу разбавили 50 мл серного эфира и промыли водой (3x50



мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме.

Остаток хроматографировали на силикагеле

(элюент – хлороформ). Получили 0.60 г (64%)

соединения (68) в виде масла. [α]_D²⁰ +23.32 (с

3.69; CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 203

(3.99), 218 (3.83). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 892, 2932

(C=CH₂), 1164, 1229, 1725 (CO₂Me), 1637, 3350

(CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.96 д.т (1H, H^{1α}, J 13.8, 3.5),

0.99 д.т (1H, H^{3α}, J 13.1, 4.0), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (11H, H^{5α}, 5CH₂), 1.39 т (2H, CH₂, J 6.6),

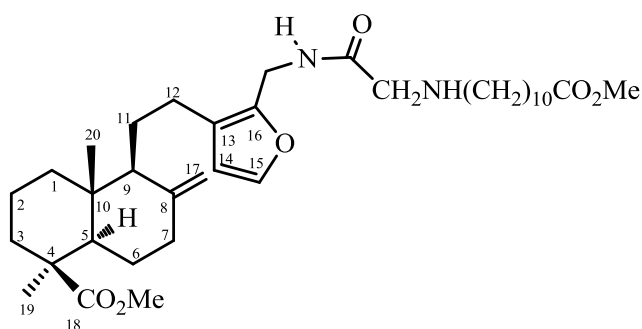
1.46 м (1H, H²), 1.55 м (1H, H⁹), 1.67 м (1H, H¹¹), 1.74 м, 1.77 м, 1.80 м, 1.83 м (5H, H^{11,2,6,1β,7α}),

1.95 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H^{3β}, J_{геи} 13.2), 2.23 м (1H, H¹²), 2.27 т (2H, CH₂CO₂CH₃, J 7.5), 2.39

д.т (1H, H^{7β}, *J* 12.1, 3.0), 2.53 т (3H, HNCH₂, H¹², *J* 7.2), 3.23 с (2H, COCH₂N), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.64 с (3H, CO₂CH₃), 4.34 д (2H, CH₂N, *J* 5.5), 4.56 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 6.19 д (1H, H¹⁴, *J*_{14,15} 1.8), 7.26 д (1H, H¹⁵, *J*_{14,15} 1.8), 7.41 ш.с (1H, NHCO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.38 к (C²⁰), 19.70 т (C²), 22.86 т (C¹²), 24.39 т (C¹¹), 24.63 т (CH₂), 26.03 т (C⁶), 26.79 т (CH₂), 28.51 к (C¹⁹), 28.78 т (CH₂), 28.91 т (CH₂), 28.99 т (CH₂), 29.69 т (CH₂), 33.66* т (CH₂CO₂CH₃), 33.73* т (CH₂N), 37.91 т (C³), 38.46 т (C⁷), 38.76 т (C¹), 39.87 с (C¹⁰), 43.98 с (C⁴), 49.86 т (HNCH₂), 50.82 к (OCH₃), 51.11 к (COCH₃), 52.16 т (COCH₂NH), 54.76 д (C⁹), 55.95 д (C⁵), 106.31 т (C¹⁷), 111.33 д (C¹⁴), 121.80 с (C¹³), 141.18 д (C¹⁵), 146.23 с (C¹⁶), 147.44 с (C⁸), 171.14 с (CO), 173.80 с (CO₂CH₃), 177.30 с (C¹⁸).
Найдено: [M] 586.3986. C₃₄H₅₄O₆N₂. Вычислено: 586.3976.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-({2-[(11-метокси-11-оксоундецил)амино]ацетиламино}метил)фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метиленадекагидронафталин-1-карбоксилат

(69). К перемешиваемому раствору 0.95 г (2.18 ммоль) соединения **(63)** и 0.52 г (2.40 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 9-аминоундекановой кислоты **(67)** в 15 мл ТГФ прибавили 0.60 г (4.36 ммоль) K₂CO₃. Смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Затем разбавили 50 мл серного эфира, промыли водой (3x50 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.94 г (67%) соединения **(69)** в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 203 (4.08), 220 (3.90). ИК-спектр,

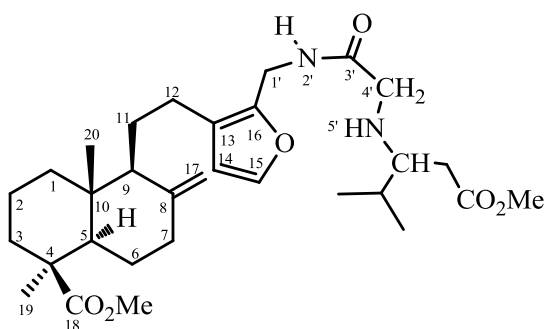


ν, см⁻¹: 892, 2929 (C=CH₂), 1165, 1726 (CO₂Me), 1674, 3350 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.43 с (3H, C²⁰H₃), 0.92 т (1H, H^{1a}, *J* 13.2), 0.96 д.т (1H, H^{3a}, *J* 13.0, 3.5), 1.11 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (15H, H^{5a}, 7CH₂), 1.35 т (2H, CH₂, *J* 5.8), 1.45 м (1H, H²), 1.52 м (1H, H⁹), 1.58 м (1H, H¹¹), 1.70 м, 1.74 м, 1.79 м,

1.84 м (5H, H^{11,2,6,1β,7a}), 1.92 м (1H, H⁶), 2.09 д.м (1H, H^{3β}, *J*_{gem} 13.2), 2.19 м (1H, H¹²), 2.24 т (2H, CH₂CO₂CH₃, *J* 7.6), 2.36 д.м (1H, H^{7β}, *J* 12.3), 2.49 т (3H, H¹², NHCH₂, *J* 7.0), 3.19 с (2H, COCH₂N), 3.55 с (3H, OCH₃), 3.60 с (3H, CO₂CH₃), 4.31 д (2H, CH₂N, *J* 5.6), 4.53 с, 4.85 с (2H, H^{17,17}), 6.16 д (1H, H¹⁴, *J*_{14,15} 1.8), 7.23 д (1H, H¹⁵, *J*_{14,15} 1.8), 7.38 т (1H, NHCO, *J* 4.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.17 к (C²⁰), 19.48 т (C²), 22.67 т (C¹²), 24.18 т (C¹¹), 24.48 т (CH₂), 25.81 т (C⁶), 26.66 т (CH₂), 28.33 к (C¹⁹), 28.67 т (CH₂), 28.77 т (CH₂), 28.91 т (CH₂), 28.99 т (CH₂), 29.03 т (CH₂), 29.62 т (CH₂), 33.49* т (CH₂CO₂CH₃), 33.62* т (CH₂N), 37.72 т (C³), 38.27 т (C⁷), 38.57 т (C¹), 39.69 с (C¹⁰), 43.81 с (C⁴), 49.77 т (CH₂NH), 50.67 к (OCH₃), 50.96 к (COCH₃), 52.07 т (COCH₂N), 54.57 д (C⁹), 55.78 д (C⁵), 106.08 т (C¹⁷), 111.13 д (C¹⁴), 121.66 с (C¹³), 141.00 д (C¹⁵), 145.98 с (C¹⁶), 147.28 с (C⁸), 171.08 с (CO), 173.81 с (CO₂CH₃), 177.25 с (C¹⁸). Найдено: [M] 614.4270. C₃₆H₅₈O₆N₂.
Вычислено: 614.4289.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-{2-[2-({2-[(1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино]-ацетиламино}метил)фуран-3-ил]этил}-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-

карбоксилат (71). К раствору 0.83 г (1.9 ммоль) соединения (63) в 10 мл ацетонитрила добавили 0.38 г (2.3 ммоль) гидрохлорида метилового эфира D,L-валина (70) и 0.58 г (4.2 ммоль) K₂CO₃. Реакционную смесь кипятили в течение 20 ч, охладили до комнатной температуры, добавили 50 мл воды, продукт экстрагировали хлороформом (3x30 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.44 г (44%) соединения



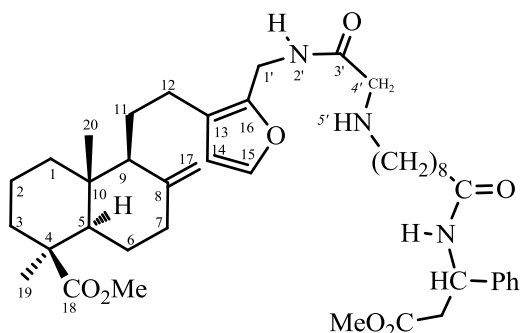
(71) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +25.00$ (с 1.83; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ε): 202 (4.19), 220 (3.97). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 893, 2961 (C=CH₂), 1153, 1229, 1724 (CO₂Me), 1680, 3368 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.86 д, 0.88 д (6H, CH(CH₃)₂, J 6.8), 0.96 д.т (1H, H^{1α}, J 13.2, 3.2), 0.99 д.т (1H, H^{3α}, J 13.3, 3.9), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H,

H^{5α}, J_{5αβ} 11.9, J_{5α6α} 2.9), 1.48 м (1H, H²), 1.55 м (1H, H⁹), 1.64 м (1H, H¹¹), 1.75 д.д (1H, CH(CH₃)₂, J 11.7, 3.7), 1.80 м, 1.86 м, 1.89 м, 1.95 м (6H, H^{11,2,6,1β,7α,6}), 1.95 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H^{3β}, J_{гем} 13.2), 2.25 м (1H, H¹²), 2.39 д.т (1H, H^{7β}, J 12.2, 3.0), 2.50 м (1H, H¹²), 2.90 д (1H, CHCO₂Me, J 5.6), 2.96 д (1H, COCH₂, J 17.4), 3.41 д (1H, COCH₂, J 17.4), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.68 с (3H, CHCO₂CH₃), 4.28 д.д (1H, CH₂N, J 15.5, 5.0), 4.39 д.д (1H, CH₂N, J 15.5, 5.9), 4.55 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 6.20 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.7), 7.26 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.7), 7.36 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.50 к (C²⁰), 17.92 к (CH₃), 19.29 к (CH₃), 19.81 т (C²), 23.00 т (C¹²), 24.50 т (C¹¹), 26.15 т (C⁶), 28.66 к (C¹⁹), 31.21 д (CH(CH₃)₂), 33.84 т (COCH₂), 38.05 т (C³), 38.60 т (C⁷), 38.92 т (C¹), 40.02 с (C¹⁰), 44.15 с (C⁴), 50.98 к (CO₂CH₃), 51.62 к (OCH₃), 54.96 д (C⁹), 56.12 д (C⁵), 67.29 д (CHCO₂CH₃), 106.42 т (C¹⁷), 111.47 д (C¹⁴), 122.07 с (C¹³), 141.37 д (C¹⁵), 146.08 с (C¹⁶), 147.64 с (C⁸), 170.63 с (CO), 174.73 с (COCH₃), 177.59 с (C¹⁸). Найдено: [M] 530.3358. C₃₀H₄₆O₆N₂. Вычислено: 530.3350.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 1,4-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(3,14,18-триоксо-16-фенил-19-

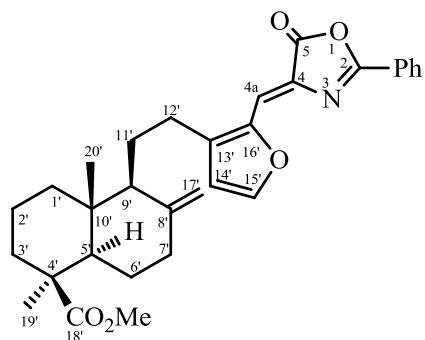
окса-2,5,15-триазаикозил)фуран-3-ил]этил}декагидронафталин-1-карбоксилат (73). К раствору 0.5 г (1.1 ммоль) соединения (63) и 0.43 г (1.1 ммоль) гидрохлорида метилового эфира N-(9-аминононаноил)-3-амино-3-фенилпропионовой кислоты (72) в 15 мл ацетонитрила прибавили 0.32 г (2.3 ммоль) K₂CO₃. Реакционную смесь кипятили 20 ч, охладили до комнатной температуры, добавили 50 мл воды, продукт экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.84 г

(39%) соединения (**73**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +17.29^\circ$ (с 0.67; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1165, 1228, 1722 (CO_2Me), 1651, 1656, 3301 (CONH). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J , Гц): 0.46 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 д.т (1H, $\text{H}^{1\alpha}$, J 13.4, 3.9), 1.01 д.т (1H, $\text{H}^{3\alpha}$, J 13.5, 3.9), 1.16 с (3H, C^{19}H_3), 1.25 м (11H, 5CH_2 , $\text{H}^{5\alpha}$), 1.28 м (2H, CH_2), 1.46 м (1H, H^2), 1.56 м (1H, H^9), 1.67 м (1H, H^{11}), 1.75-1.88 м (5H, $\text{H}^{11,2,6,1\beta,7\alpha}$), 1.98 м (1H, H^6), 2.14 д.м (1H, $\text{H}^{3\beta}$, J_{gem} 13.2), 2.18-2.29 м (3H, H^{12} , $\text{C}^{13'}\text{H}_2$), 2.39-2.55 т (3H, $\text{C}^{6'}\text{H}_2$, $\text{H}^{12,7\beta}$, J 7.2), 2.82 д.д (1H, CH_2Ph , J 15.7, 5.9), 2.92 д.д (1H, CH_2Ph , J 15.7, 5.9), 3.13 с (2H, COCH_2N), 3.60 с (6H, 2OCH_3), 4.33 д (2H, CH_2N , J 5.4), 4.57 с, 4.90 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 5.43 м (1H, CH), 6.20 д (1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 2.0), 6.62 д (1H, CONHCH_2 , J 8.6), 6.89 т (1H, CH_2NHCO , J 5.1), 7.25 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 2.0), 7.28 м, 7.30 м, 7.32 м, 7.33 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.52 к (C^{20}), 19.70 т (C^2), 22.98 т (C^{12}), 24.42 т (C^{11}), 25.39 т (CH_2), 26.16 т (C^6), 26.92 т (CH_2), 28.67 к (C^{19}), 28.84 т (CH_2), 28.89 т (CH_2), 29.10 т (CH_2), 29.57 т (CH_2), 33.77* т ($\text{C}^{13'}\text{H}_2$), 34.30* т (CH_2N), 36.52 т (CH_2), 38.04 т (C^3), 38.58 т (C^7), 38.90 т (C^1), 38.04 с (C^{10}), 44.17 с (C^4), 48.96 т ($\text{C}^{6'}\text{H}_2$), 49.28 д (CH), 51.03 к (OCH_3), 51.73 к (COCH_3), 61.96 т (COCH_2N), 54.88 д (C^9), 56.07 д (C^5), 106.44 т (C^{17}), 111.49 д (C^{14}), 122.34 с (C^{13}), 126.11 д ($\text{C}^{2'',6''}$), 127.48 д ($\text{C}^{4''}$), 128.57 д ($\text{C}^{3'',5''}$), 140.51 с ($\text{C}^{1''}$), 141.50 д (C^{15}), 145.86 с (C^{16}), 147.65 с (C^8), 171.64 с (NHCOCH_2), 174.19 с (CH_2CONH), 1777.62 с (CO_2Me), 177.69 с (C^{18}). Найдено %: С 69.89, Н 8.34, N 5.36. $\text{C}_{43}\text{H}_{63}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено %: С 70.36, Н 8.65, N 5.72.



Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-1,4а-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(5-оксо-2-фенил-4-оксазол-4(5H)-илиденметил)-фуран-3-ил]этил}-декагидронафталин-1-карбоксилат (Z-Метил-16-(5-оксо-2-фенил-оксазол-4-илиденметил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат)

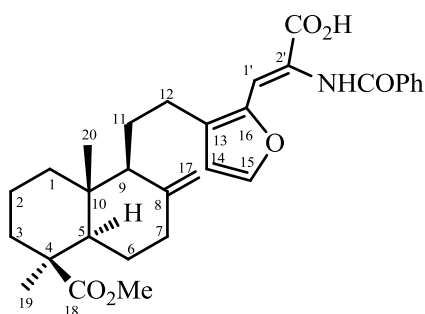
(**75**). а). К раствору 1.00 г (2.8 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**53**) в 15 мл уксусного ангидрида при перемешивании добавили 0.50 г (2.79 ммоль) гиппуровой кислоты (**74**) и 0.38 г (2.8 ммоль) карбоната калия. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч и оставили на



ночь. Выпавший осадок отфильтровали, промыли водой, сушили под вакуумом и перекристаллизовали из смеси петролейный эфир-эфир (2:1). Получили 1.06 г (76%) соединения (**75**). б). К раствору метил 1.00 г (2.8 ммоль) 16-формилламбертианата (**53**) в 15 мл уксусного ангидрида добавили 0.50 г (2.8 ммоль) гиппуровой кислоты (**74**) и 0.23 г (2.8 ммоль) ацетата натрия. Реакционную смесь кипятили в течение 1 ч, охладили до комнатной температуры и перколировали через 25 г окиси алюминия.

Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 1.00 г смеси исходного соединения (**53**) и продукта (**75**). Кристаллизацией из смеси петролейный эфир-эфир (6:1) выделили 0.61 г (44%) соединения (**75**). Т. пл. 112-115°C. $[\alpha]_D^{20} +1.2$ (с 7.7, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 232 (3.41), 266 (3.75), 392 (4.18), 409 (4.17). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 702, 780, 883, 983, 1551 (C=C), 1645, 1720, 1759, 1789 (C=O). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.43 с (3H, C²⁰H₃), 0.82 д.д.д (1H, H^{1'}, J 13.5, 13.2, 4.2), 0.90 т.д (1H, H^{3'}, J 13.2, 4.0), 1.06 с (3H, C¹⁹H₃), 1.13 д.д (1H, H^{5'}, J 12.4, 3.1), 1.38 д.м (1H, H^{2'}, J_{зем} 14.2), 1.48 д (1H, H^{9'}, J 10.8), 1.60-1.80 м (6H, H^{7',2',6',11',11',1'}), 1.89 д.м (1H, H^{6'}, J_{зем} 13.2), 2.05 д.д.д (1H, H^{3'}, J 13.2, 3.3, 1.3), 2.36 м (1H, H^{7'}, J_{зем} 12.6), 2.51 д.д.д (1H, H^{12'}, J 14.4, 9.0, 7.7), 2.66 д.д.д (1H, H^{12'}, J 14.4, 7.8, 4.5), 3.51 с (3H, OCH₃), 4.53 с, 4.92 с (2H, H^{17',17'}), 6.40 д (1H, H^{14'}, J 1.8), 6.92 с (1H, H^{4a}), 7.41 м (2H, H^{3'',5''}), 7.48 м (1H, H^{4''}), 7.68 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 8.07 м (2H, H^{2'',6''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.36 к (C^{20'}), 19.54 т (C^{2'}), 23.49 т (C^{12'}), 23.89 т (C^{11'}), 25.90 т (C^{6'}), 28.39 к (C^{19'}), 37.74 т (C^{3'}), 38.19 т (C^{7'}), 38.65 т (C^{1'}), 39.78 с (C^{10'}), 43.87 с (C^{4'}), 50.81 к (OCH₃), 54.17 д (C^{9'}), 55.77 д (C^{5'}), 106.58 т (C^{17'}), 113.67 д (C^{14'}), 115.00 д (C^{4a}), 125.32 с (C^{1''}), 127.86 д (C^{2'',6''}), 128.18 с (C⁴), 128.49 д (C^{3'',5''}), 132.64 д (C^{4''}), 137.80 с (C^{13'}), 146.80 с (C^{16'}), 147.14 с (C^{8'}), 147.71 д (C^{15'}), 162.14 с (C²), 167.53 с (C⁵), 177.27 с (C^{18'}). Найдено, %: С 74.03, Н 7.11, N 2.7. С₃₁Н₃₅NO₅. Вычислено, %: С 74.25, Н 6.99, N 2.79.

Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-бензоиламино-2-карбокси-винил)-фуран-3-ил]-этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-(2-бензоиламино-2-карбокси-винил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (76). а). К раствору 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (**75**) в 5 мл эфира добавили 10 мл эфира, насыщенного HCl. Реакционную массу оставили на ночь. Выпавший осадок отфильтровали и сушили под вакуумом. Получили 0.45 г (87%) соединения (**76**). б). К раствору 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (**75**) в 5 мл этанола добавили 0.07 г (1.2 ммоль) КОН. Реакционную смесь перемешивали 6 ч, оставили на ночь, вылили на лед и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Органические вытяжки объединили,



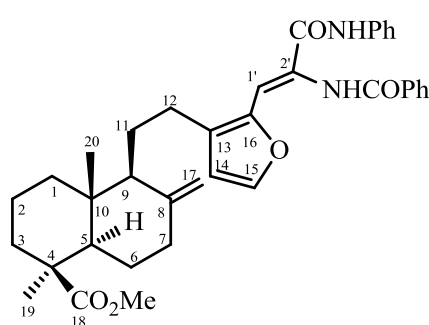
промыли холодной водой (3x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток кристаллизовали из эфира. Получили 0.43 г (82%) соединения (**76**). Т. пл. 211-213°C. $[\alpha]_D^{20} +15.5^{\circ}$ (с 3.2, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 224 (3.02), 319 (3.22). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 724, 752, 891, 1510 (C=C), 1693, 1725 (C=O), 1572, 1603, 1642, 1665 (CONH), 3360 (NH, OH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C²⁰H₃), 0.95 т.д (1H, H¹, J 13.2, 3.2), 1.00 т.д (1H, H³, J 13.3, 3.2), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 2.6), 1.47 д.м (1H, H², J 13.2), 1.60 м (2H, H^{9,11}), 1.69-1.80 м (4H, H^{1,6,2,11}), 1.88 м (1H, H⁷), 1.97 д.м (1H, H⁶, J_{зем} 13.1),

2.12 д.м. (1H, H³, J_{зем} 13.3), 2.40 м (2H, H^{12,7}), 2.64 м (1H, H¹², J 14.5, 6.8, 4.2), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.57 с, 4.94 с (2H, H^{17,17}), 6.39 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.15 с (1H, H¹), 7.46 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.49 т (2H, H^{7;9'}, J 7.4), 7.57 т (1H, H^{8'}, J 7.4), 7.93 д (2H, H^{6;10'}, J 7.4), 8.65 у.с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.51 к (C²⁰), 19.76 т (C²), 23.50 т (C¹²), 24.24 т (C¹¹), 26.14 т (C⁶), 28.63 к (C¹⁹), 38.00 т (C³), 38.48 т (C⁷), 38.92 т (C¹), 40.05 с (C¹⁰), 44.15 с (C⁴), 51.04 к (OCH₃), 54.82 д (C⁹), 56.00 д (C⁵), 106.61 т (C¹⁷), 113.29 д (C¹⁴), 115.31 д (C¹), 121.78 с (C^{2'}), 127.46 д (C^{6;10'}), 128.71 д (C^{7;9'}), 132.31 д (C⁸), 132.67 с (C¹³), 133.11 с (C^{5'}), 144.34 д (C¹⁵), 145.99 с (C¹⁶), 147.43 с (C⁸), 166.40 с (C^{4'}), 167.60 с (C=O), 177.70 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 501 [M-18] (3), 275 (6), 315 (6), 252 (6), 239 (10), 121 (12), 105 (100), 77 (23). Найдено %: С 75.32, Н 8.63, N 3.62. С₃₁Н₃₇NO₆. Вычислено %: С 75.39, Н 8.38, N 3.66.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-бензоиламино-2-фенилкарбамоил-винил)-фуран-3-ил]-этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-(2-бензоиламино-2-фенилкарбамоил-винил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (87).

К раствору 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) в 7 мл бензола добавили 0.11 г (1.2 ммоль) анилина (77). Реакционную массу выдерживали 2 ч при 70°C (баня). После охлаждения осадок отфильтровали, промыли эфиром и высушили в вакууме. Получили 0.49 г (82%) соединения (87).

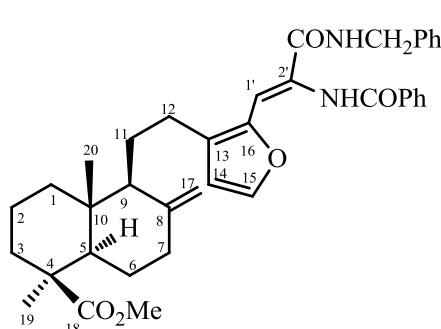
Т. пл. 156-159°C. [α]_D²⁰ +14.8 (с 3.1, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 226 (3.89), 326 (4.05). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 700, 754, 891, 1500, 1600, 3075 (C=C), 1722 (C=O), 1638, 1657, 3420 [C(O)NH]. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C²⁰H₃), 0.91 т.д (1H, H¹, J 13.5, 3.3), 0.98 т.д (1H,



H³, J 13.6, 3.0), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.22 д.д (1H, H⁵, J 12.8, 2.6), 1.45 д.м (1H, H², J_{зем} 12.8), 1.48-1.53 м (2H, H^{9,11}), 1.61 м (1H, H¹¹), 1.67-1.79 м (3H, H^{1,6,2}), 1.85 т.д (1H, H⁷, J 12.8, 3.2), 1.95 д.м (1H, H⁶, J_{зем} 13.2), 2.11 д.м (1H, H³, J_{зем} 13.6), 2.26 м (1H, H¹², J_{зем} 15.5), 2.38 д.т (1H, H⁷, J 12.8, 2.6), 2.46 д.д.д (1H, H¹², J 15.5, 6.6, 4.2), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.52 с, 4.90 с (2H, H^{17,17}), 6.40 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.85 с (1H, H¹), 7.04 т (1H, H^{4''}, J 7.6), 7.24 м (2H, H^{3'',5''}), 7.34 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.46 м (2H, H^{7;9'}), 7.55 т (1H, H^{8'}, J 8.0), 7.57 м (2H, H^{2'',6''}), 7.95 д (2H, H^{6;10'}, J 7.6), 8.71 с (1H, H^{3'}), 8.80 с (1H, NH-Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.47 к (C²⁰), 19.73 т (C²), 23.20 т (C¹²), 24.14 т (C¹¹), 26.10 т (C⁶), 28.60 к (C¹⁹), 37.96 т (C³), 38.46 т (C⁷), 38.88 т (C¹), 40.00 с (C¹⁰), 44.11 с (C⁴), 51.01 к (OCH₃), 54.75 д (C⁹), 55.92 д (C⁵), 106.53 т (C¹⁷), 111.52 д (C¹), 112.86 д (C¹⁴), 120.07 д (C^{2'';6''}), 123.99 д (C^{4''}), 126.40 с (C^{2'}), 127.44 д (C^{6;10'}), 128.63 д, 128.66 д (C^{3'';5'';7;9'}), 130.52 с (C¹³), 132.23 д (C⁸), 132.94 с (C^{1''}), 137.98 с (C^{5'}), 143.52 д (C¹⁵), 146.16 с (C¹⁶), 147.49 с (C⁸), 163.00 с (C=O), 166.00 с (C^{4'}), 177.62 с (C¹⁸). Найдено, %: С 74.52, Н 7.79, N 4.59. С₃₇Н₄₂Н₂О₅. Вычислено, %: С 74.75, Н 7.71, N 4.71.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-бензоиламино-2-бензилкарбамоил-винил)-фуран-3-ил]-этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-(2-бензоиламино-2-бензилкарбамоил-винил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат)

(88). Раствор 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.14 г (1.2 ммоль) бензиламина (78) в 7 мл бензола нагревали 2 ч при 70°C (баня). Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 7 мл эфира. Образовавшийся осадок отфильтровали, промыли эфиром (3x10 мл), затем высушили в вакууме. Получили 0.38 г (62%) соединения (88). Колоночной хроматографией маточного раствора на силикагеле дополнительно выделили 0.15 г (24%) продукта (88) (элюент –

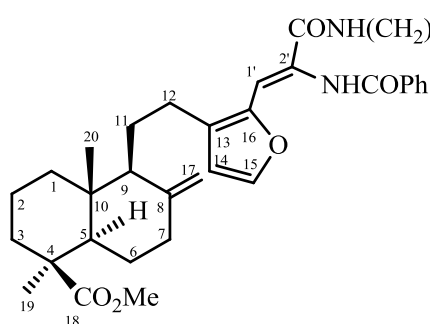


хлороформ). Т. пл. 98-100°C. $[\alpha]_D^{20} +12.3$ (с 5.4, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.08), 317 (4.36). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 698, 715, 750, 893, 1516, 1575 (C=C), 1721 (C=O), 1645, 3424 [C(O)NH]. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C^{20}H_3), 0.93 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.13 с (3H, C^{19}H_3), 1.22 м (1H, H^5), 1.44 м (1H, H^2), 1.58 м (2H, $\text{H}^{9,11}$), 1.70-1.88 м (5H, $\text{H}^{11,1,2,7,6}$), 1.94 м (1H, H^6), 2.09 м (1H, H^3), 2.32 м (2H, $\text{H}^{7,12}$), 2.53 м (1H, H^{12}), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.86 с (2H, CH_2), 4.55 с, 4.86 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 6.32 д (1H, H^{14} , J 1.8), 6.67 с (1H, $\text{H}^{1'}$), 7.05 м (4H, $\text{H}^{15,4'',3'',5''}$), 7.30 м (5H, NH, $\text{H}^{2'',6'',7'',9'}$), 7.41 т (1H, $\text{H}^{8'}$, J 7), 7.75 д (2H, $\text{H}^{6',10'}$), 8.64 с (1H, $\text{H}^{3'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.48 к (C^{20}), 19.78 т (C^2), 23.50 т (C^{12}), 24.26 т (C^{11}), 26.15 т (C^6), 28.64 к (C^{19}), 38.03 т (C^3), 38.54 т (C^7), 38.92 т (C^1), 40.07 с (C^{10}), 43.40 т (C_{CH_2}), 44.16 с (C^4), 50.94 к (OCH_3), 55.16 д (C^9), 56.04 д (C^5), 106.48 т (C^{17}), 109.00 д ($\text{C}^{1'}$), 112.50 д (C^{14}), 127.44 д ($\text{C}^{6',10'}$), 127.47 с ($\text{C}^{2'}$), 127.75 д ($\text{C}^{2'',6''}$), 128.36 д ($\text{C}^{3'',5''}$), 128.36 с ($\text{C}^{4''}$), 128.47 д ($\text{C}^{7',9'}$), 130.52 с (C^{13}), 131.39 д ($\text{C}^{8'}$), 134.32 с (C^5), 134.43 с ($\text{C}^{1''}$), 143.30 д (C^{15}), 147.06 с (C^{16}), 147.62 с (C^8), 165.29 с ($\text{C}^{4'}$), 170.53 с (C_{CONH}), 177.61 с (C^{18}). Найдено, %: С 75.35, Н 7.23, N 4.64. $\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 75.00, Н 7.24, N 4.64.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-{2-[2-бензоиламино-2-(6-карбоксихексилкарбамоил)-винил]-фуран-3-ил}-этил)-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-[2-бензоиламино-2-(6-карбоксихексилкарбамоил)-винил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат)

(89). К раствору 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) в 7 мл бензола добавили 0.17 г (1.1 ммоль) 7-аминогептановой кислоты (83). Реакционную смесь нагревали при 70°C 4 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Кристаллизацией из эфира выделили 0.47 г (73%) соединения (89). Т. пл. 106-109°C. $[\alpha]_D^{20} +17.3^\circ$ (с 2.5, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 227 (3.05), 315 (3.25). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 712, 889, 907, 1522 (C=C), 1717 (CO_2Me), 1572, 1650, 1661 (CONH), 3274, 3300 (OH, NH). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C^{20}H_3), 0.92 т.д (1H, H^1 , J 13.3, 3.4), 0.98 т.д

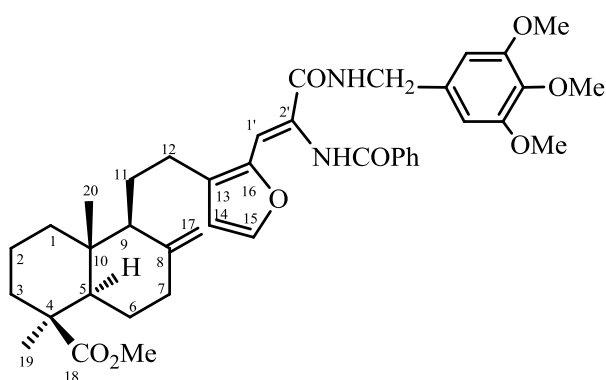
(1H, H³, *J* 13.1, 2.9), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H⁵, *J* 12.6, 2.8), 1.34 м (4H, H^{5',4''}), 1.45 м (1H, H², *J*_{gem} 12.8), 1.50-1.62 м (5H, 1H-H⁹ и 4H-H^{6'',3''}), 1.66 м (1H, H²), 1.70-1.79 м (4H, H^{1,6,11,11'}),



CONH(CH₂)₆CO₂H 1.86 т.д (1H, H⁷, *J* 12.8, 3.6), 1.95 д.м (1H, H⁶, *J*_{gem} 12.8), 2.11 д.м (1H, H³, *J*_{gem} 13.1), 2.28 т (2H, H^{2'',2''}, *J* 7.2), 2.34 м, 2.37 м (2H, H^{12,7}), 2.56 м (1H, H¹², *J* 14.8, 6.6, 4.0), 3.32 м (2H, H^{7''}), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.55 с, 4.91 с (2H, H^{17,17'}), 6.30 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 6.57 т (1H, CONH, *J* 6.0), 6.81 с (1H, H¹), 7.33 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8), 7.46 м (2H,

H^{7',9'}), 7.52 т (1H, H^{8'}, *J* 7), 7.91 м (2H, H^{6',10'}), 8.56 у.с (1H, H^{3'}, *J*_{полуширины} 4.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.47 к (C²⁰), 19.74 т (C²), 23.26 т (C¹²), 24.18 т (C¹¹), 24.33 т (C^{6''}), 26.11 т (C⁶), 26.24 т, 28.44 т (C^{5',4''}), 28.59 к (C¹⁹), 29.01 т (C^{3''}), 33.72 т (C^{2''}), 37.97 т (C³), 38.50 т (C⁷), 38.89 т (C¹), 39.79 т (C^{7''}), 40.01 с (C¹⁰), 44.12 с (C⁴), 51.01 к (OCH₃), 54.74 д (C⁹), 55.94 д (C⁵), 106.50 т (C¹⁷), 110.60 д (C^{1'}), 112.82 д (C¹⁴), 126.12 с (C^{2'}), 127.39 д (C^{6',10'}), 128.61 д (C^{7',9'}), 130.04 с (C¹³), 132.10 д (C^{8'}), 133.21 с (C^{5'}), 143.24 д (C¹⁵), 146.24 с (C¹⁶), 147.56 с (C⁸), 164.88 с (CONH), 165.05 с (C^{4'}), 177.64 (C¹⁸), 178.30 с (C^{7''}). Найдено, %: С 71.02, Н 7.59, N 4.29. С₃₈H₅₀N₂O₇. Вычислено, %: С 70.59, Н 7.74, N 4.33.

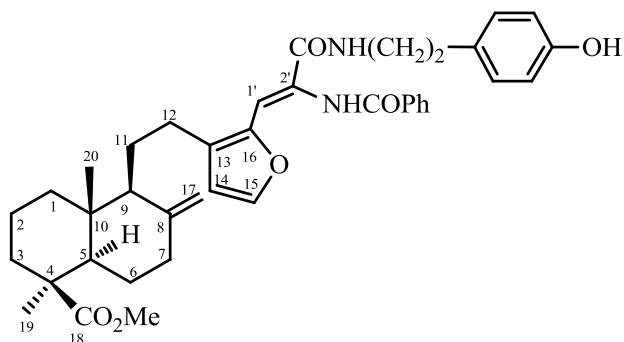
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-{2-[2-бензоиламино-2-(3,4,5-триметокси-бензилкарба-моил)-винил]-фуран-3-ил}-этил)-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-[2-бензоиламино-2-(3,4,5-триметокси-бензилкарбамоил)-винил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (90). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.22 г (1.1 ммоль) 3,4,5-триметоксибензиламина (80) в 7 мл бензола нагревали на масляной бане (70°C) 4 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Фракцию, содержащую продукт, растерли в гексане. Получили 41.0 г (59%) соединения (90). Т. пл. 78-80°C. [α]_D²⁰ +12.9° (с 3.4, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 230 (2.94),



316 (3.28). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 714, 775, 892, 1508 (C=C), 1721 (C=O), 1638, 1670, 3368, 3410 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 м (1H, H¹), 0.99 м (1H, H³), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H⁵, *J* 12.5, 2.8), 1.46 м (1H, H²), 1.56 м (2H, H^{9,11}), 1.68-1.81 м (4H, H^{1,6,2,11}), 1.86 м (1H, H⁷), 1.96 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H³, *J*_{gem} 13.1), 2.38 м (2H, H^{12,7}), 2.60 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.79 с (3H, OCH₃ при C^{4''}), 3.84 с (6H, 2xOCH₃ при C^{3',5''}), 4.51 д (2H, CH₂Ar, *J* 6.2), 4.55 с, 4.89 с (2H, H^{17,17'}), 6.34 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 6.61 с (2H, H^{2'',6''}), 6.70 т (1H,

CONH, J 6.1), 6.88 с (1H, $H^{1'}$), 7.37 д (1H, H^{15} , J 1.8), 7.46 м (2H, $H^{7';9'}$), 7.54 т (1H, $H^{8'}$, J 7.4), 7.90 д (2H, $H^{6';10'}$, J 7.8), 8.60 у.с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.49 к (C^{20}), 19.78 т (C^2), 23.37 т (C^{12}), 24.23 т (C^{11}), 26.14 т (C^6), 28.59 к (C^{19}), 38.03 т (C^3), 38.52 т (C^7), 38.98 т (C^1), 40.06 с (C^{10}), 43.94 т (CH_2), 44.17 с (C^4), 50.93 к (OCH_3), 54.94 д (C^9), 56.04 к (OCH_3 при $C^{3'';5''}$), 56.04 д (C^5), 65.64 к (OCH_3 при $C^{4''}$), 104.57 д ($C^{2'';6''}$), 106.47 т (C^{17}), 111.03 д ($C^{1'}$), 112.92 д (C^{14}), 126.29 с (C^2), 127.31 д ($C^{6';10'}$), 128.65 д ($C^{7';9'}$), 130.11 с (C^{13}), 132.16 д (C^8), 133.22 с, 133.90 с ($C^{4'';5'}$), 137.08 с ($C^{1''}$), 143.38 д (C^{15}), 146.31 с (C^{16}), 147.60 с (C^8), 153.28 с ($C^{3'';5''}$), 164.83 с (CONH), 166.22 с ($C^{4'}$), 177.52 с (C^{18}). Найдено, %: С 70.17, Н 7.25, N 3.97. $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_8$. Вычислено, %: С 70.49, Н 7.16, N 4.01.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-[2-(2-{2-бензоиламино-2-[2-(4-гидроксифенил)-этилкарбамоил]-винил}-фуран-3-ил)-этил]-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-{2-бензоиламино-2-[2-(4-гидроксифенил)-этилкарбамоил]-винил}-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (91). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.14 г (1.0 ммоль) тирамина (79) в 7 мл бензола нагревали на масляной бане (70°C) 4 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Кристаллизацией из диэтилового эфира выделили 0.53 г (84%) соединения (91). Т. пл. 125-128°C. $[\alpha]_D^{20} +13.7$ (с 6.5, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 225 (3.33), 316 (3.38). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 712, 828, 893, 1515 (C=C), 1723 (C=O), 1648, 1650, 3423



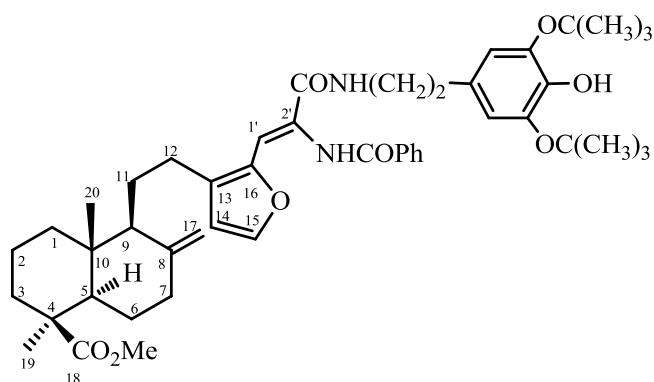
(CONH), 3347 (OH). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J , Гц): 0.43 с (3H, $C^{20}\text{H}_3$), 0.89 т.д (1H, H^1 , J 13.2, 3.1), 0.95 т.д (1H, H^3 , J 13.3, 2.6), 1.10 с (3H, $C^{19}\text{H}_3$), 1.21 д (1H, H^5 , J 12.4, 2.2), 1.42 м (1H, H^2 , $J_{\text{зем}}$ 12.6), 1.50 м (2H, $H^{9;11}$), 1.61 м (1H, $H^{1'}$), 1.66-1.75 м (3H, $H^{1;6;2}$), 1.84 т.д (1H, H^7 , J 13.2, 3.0), 1.92 м (1H, H^6), 2.07 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{зем}}$ 13.3),

2.27 м (1H, H^{12}), 2.35 м (1H, H^7 , $J_{\text{зем}}$ 12.6), 2.49 м (1H, H^{12}), 2.66 т (2H, CH_2 , J 6.3), 3.45 д.д (2H, CH_2NH , J 14.1, 6.3), 3.54 с (3H, OCH_3), 4.51 с, 4.87 с (2H, $H^{17;17}$), 6.27 д (1H, H^{14} , J 1.8), 6.63 уш.с (1H, CONH), 6.67 м (2H, $H^{3'';5''}$), 6.74 с (1H, $H^{1'}$), 6.86 д (2H, $H^{2'';6''}$, J 7.2), 7.29 д (1H, H^{15} , J 1.8), 7.38 м (2H, $H^{7';9'}$), 7.46 т (1H, $H^{8'}$, J 7.1), 7.83 м (2H, $H^{6';10'}$), 8.00 ш.с (1H, OH), 8.56 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.37 к (C^{20}), 19.62 т (C^2), 23.08 т (C^{12}), 24.02 т (C^{11}), 25.99 т (C^6), 28.47 к (C^{19}), 34.34 т (CH_2), 37.79 т (C^3), 38.34 т (C^7), 38.68 т (C^1), 39.89 с (C^{10}), 41.31 т (CH_2N), 44.00 с (C^4), 50.96 к (OCH_3), 54.56 д (C^9), 55.74 д (C^5), 106.44 т (C^{17}), 111.44 д ($C^{1'}$), 112.67 д (C^{14}), 115.41 д ($C^{3'';5''}$), 125.52 с (C^2), 127.31 д ($C^{6';10'}$), 128.48 д ($C^{2'';6''}$), 129.33 с ($C^{1''}$), 129.40 д ($C^{7';9'}$), 130.19 с (C^{13}), 132.03 д (C^8), 132.87 с (C^5), 143.38 д (C^{15}), 145.90 с (C^{16}), 147.40 с (C^8), 155.14 с ($C^{4''}$),

165.25 с (CONH), 166.53 с (C^{4'}), 177.72 с (C¹⁸). Найдено, %: С 73.15, Н 7.36, N 4.45. С₃₉Н₄₆Н₂О₆. Вычислено, %: С 73.35, Н 7.21, N 4.39.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-[2-(2-{2-бензоиламино-2-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-этилкарбамоил]-винил}-фуран-3-ил)-этил]-1,4a-диметил-6-метилена-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-{2-бензоиламино-2-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-этилкарбамоил]-винил}-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат)

(92). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (**75**) и 0.27 г (1.1 ммоль) 3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенилэтиламина (**81**) в 7 мл бензола нагревали при 70°C 4 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Кристаллизацией из эфира выделили 0.57 г (76%) соединения (**92**). Т. пл. 91-93°C. $[\alpha]_D^{20} +9.4^\circ$ (с 1.9, СНCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 226 (2.89), 316 (3.26). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 713, 750, 769, 890, 1515 (C=C), 1722 (C=O), 1578, 1640, 1665 (CONH), 3300, 3426 (ОН, NH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 т.д (1H, H¹, J 13.3, 3.8), 0.99 т.д (1H, H³, J 13.5, 3.5), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.д (1H, H⁵, J 12.4, 3.0), 1.37 с (18H, 2x(CH₃)₃), 1.48 м (1H, H²), 1.56 м (2H, H^{9,11}),

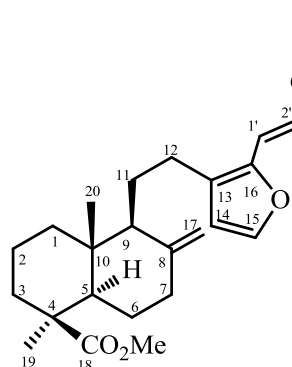


1.68-1.80 м (4H, H^{1,6,2,11}), 1.87 м (1H, H⁷, J_{зем} 12.6), 1.96 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H³, J_{зем} 12.6), 2.33 м (2H, H^{12,7}), 2.58 м (1H, H¹², J 14.2, 6.8, 4.2), 2.79 т (2H, CH₂-Ar, J 6.2), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.61 м (2H, NH-CH₂), 4.56 с, 4.91 с (2H, H^{17,17}), 5.07 с (1H, OH), 6.32 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.54 т (1H, CONH, J 5.6), 6.83 с (1H, H¹), 7.00 с (2H, H^{2'',6''}), 7.34 д (1H, H¹⁵, J

1.8), 7.46 т (2H, H^{7',9'}, J 7.0), 7.54 т (1H, H^{8'}, J 7.0), 7.91 д (2H, H^{6',10'}, J 7.8), 8.55 у.с (1H, H^{3'}, J_{полуширины} 5.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.44 к (C²⁰), 19.69 т (C²), 23.21 т (C¹²), 24.12 т (C¹¹), 26.07 т (C⁶), 28.56 к (C¹⁹), 30.09 к (C(CH₃)₃), 34.06 с (C(CH₃)₃), 35.58 т (C(CH₂-Ar), 37.93 т (C³), 38.43 т (C⁷), 38.86 т (C¹), 39.98 т (C(CH₂-N), 41.56 с (C¹⁰), 44.07 с (C⁴), 50.96 к (OCH₃), 54.70 д (C⁹), 55.90 д (C⁵), 106.48 т (C¹⁷), 110.72 д (C¹), 112.78 д (C¹⁴), 125.11 д (C^{2'',6''}), 126.31 с (C^{2'}), 127.32 д (C^{6',10'}), 128.58 д (C^{7',9'}), 129.33 с, 129.81 с (C^{5',13}), 132.05 д (C^{8'}), 133.19 с (C^{1''}), 135.76 с (C^{3'',5''}), 143.14 д (C¹⁵), 146.24 с (C¹⁶), 147.50 с (C⁸), 152.10 с (C^{4''}), 164.80 с (CONH), 166.22 с (C^{4'}), 177.58 с (C¹⁸). Найдено, %: С 74.61, Н 8.73, N 3.70. С₄₇Н₆₂Н₂О₆. Вычислено, %: С 75.20, Н 8.28, N 3.73.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-[2-(2-{2-бензоиламино-2-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропилкарбамоил]-винил}-фуран-3-ил)-этил]-1,4a-диметил-6-метилена-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-{2-бензоиламино-2-[2-(3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)-пропилкарбамоил]-винил}-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат)

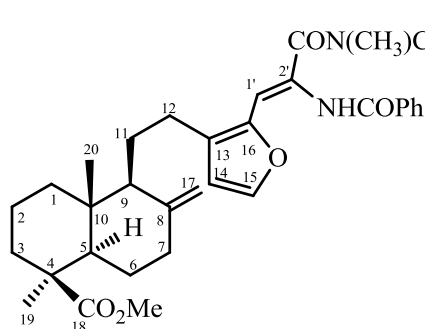
(93). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.27 г (1.1 ммоль) 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилпропиламина (82) в 7 мл бензола нагревали 4 ч при 70°C. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Кристаллизацией из эфира выделили 0.69 г (выход 91%) соединения (93). Т. пл. 85-87°C. $[\alpha]_D^{20} +11.1^\circ$ (с 3.2, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (2.89), 315 (3.24). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 713, 747, 769, 890, 1513 (C=C), 1723 (C=O), 1546, 1580, 1641, 1665 (CONH), 3325, 3400 (ОН, NH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C²⁰H₃), 0.93 т.д (1H, H¹, J 13.5, 3.2), 0.98 т.д (1H, H³, J 13.2, 3.0), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.д (1H, H⁵, J 12.8, 2.6), 1.40 с (18H, 2x(CH₃)₃), 1.45 м (1H, H²), 1.55 м (2H, H^{9,11}), 1.66-1.80 м (4H, H^{1,7,2,11}), 1.86 м (3H, 2H-CH₂ и H⁶), 1.96 д.м (1H, H⁶, J_{зем} 12.8), 2.12 д.м (1H, H³, J_{зем} 13.2), 2.38 м (2H, H^{12,7}), 2.58 м (3H, 2H-CH₂Ar и H¹²), 3.41 м (2H, N-CH₂), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.56 с, 4.92 с (2H, H^{17,17}), 5.03 с (1H, OH), 6.33 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.52 т (1H, NH, J



6.2), 6.81 с (1H, H¹), 6.97 с (2H, H^{2'',6''}), 7.35 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.47 т (2H, H^{7',9'}, J 7.2), 7.55 т (1H, H^{8'}, J 7.2), 7.93 д (2H, H^{6',10'}, J 7.2), 8.59 у.с (1H, H^{3'}, J_{полуширины} 5.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.50 к (C²⁰), 19.76 т (C²), 23.27 т (C¹²), 24.21 т (C¹¹), 26.13 т (C⁶), 28.61 к (C¹⁹), 30.21 к (C(CH₃)₃), 31.59 т (C(CH₂)), 35.09 т (C(CH₂Ar)), 34.14 с (C(CH₃)₃), 37.99 т (C³), 38.51 т (C⁷), 38.92 т (C¹), 39.69 т (C(CH₂N)), 40.04 с (C¹⁰), 44.13 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃), 54.74 д (C⁹), 55.95 д (C⁵), 106.55 т (C¹⁷), 110.60 д (C¹), 112.87 д (C¹⁴), 124.76 д (C^{2'',6''}), 126.53 с (C^{2'}), 127.38 д (C^{6',10'}), 128.65 д (C^{7',9'}), 129.79 с (C¹³), 132.03 с (C^{5'}), 132.14 д (C^{8'}), 133.25 с (C^{1''}), 135.62 с (C^{3'',5''}), 143.17 д (C¹⁵), 146.36 с (C¹⁶), 147.57 с (C⁸), 151.74 с (C^{4''}), 164.88 с (CONH), 166.22 с (C^{4'}), 177.65 с (C¹⁸).
Найдено, %: С 75.32, Н 8.63, N 3.62. С₄₈О₆Н₂Н₆₄ Вычислено, %: С 75.39, Н 8.38, N 3.66.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил-5-(2-{2-[2-бензоиламино-2-(2-бензил-метил-карбамоил)-винил]-фуран-3-ил}-этил)-1,4*a*-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-[2-бензоиламино-2-(2-бензил-метил-карбамоил)-винил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (94). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.15 г (1.2 ммоль) N-бензилметиламина (84) в 7 мл бензола нагревали при 70°C 6 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Кристаллизацией из петролейного эфира выделили 0.49 г (80%) продукта (94). Т. пл. 69-72°C. $[\alpha]_D^{20} +9.9^\circ$ (с 3.1, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (3.11), 319 (3.12). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 706, 732, 890, 912, 1515 (C=C), 1581, 1646, 1680, 3419 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с, 0.50 с (3H, C²⁰H₃), 0.87 м (1H, H¹), 1.02 т.д (1H, H³), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 м (1H,

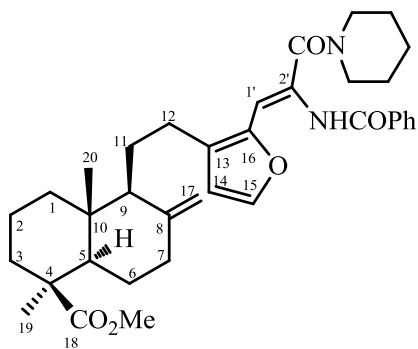
H⁵), 1.51 м (3H, H^{9,11,2}), 1.71-1.98 м (6H, H^{1,6,2,11,7,6}), 2.14 м (1H, H³), 2.37 м (2H, H^{12,7}), 2.56 м (1H, H¹²), 3.03 с (3H, NCH₃), 3.62 с (3H, OCH₃), 4.55 с, 4.57 с (1H, H¹⁷), 4.71, 4.78 с (2H, CH₂), 4.90 с, 4.94 с (1H, H¹⁷), 5.74 с, 5.81 с (1H, H^{1'}), 6.32 с, 6.38 с (1H, H¹⁴), 7.32-7.45 м (4H, H^{15,3'',4'',5''}), 7.49 м (2H, H^{7',9'}), 7.53 м (3H, H^{2'',6''8'}), 7.96 д (2H, H^{6',10'}), 9.51 у.с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹H, (CD₃)₂SO, δ, м.д. (J, Гц): 0.30 с (3H, C²⁰H₃), 0.79 м (1H, H¹), 0.89 т.д (1H, H³, J 13.2, 3.0), 0.99 с (3H, C¹⁹H₃), 1.16 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 2.8), 1.28 м, 1.44 м (3H, H^{9,11,2}), 1.56 м, 1.74 т, 1.80 м (6H, H^{1,6,2,11,7,6}, J 13), 1.91 д (1H, H³, J 14), 2.22 м (2H, H^{12,7}), 2.72 м (1H, H¹²), 3.22 с (3H, NCH₃), 3.42 с (3H, OCH₃), 4.45 с (1H, H¹⁷), 4.51 м (2H, CH₂, J 7.0), 4.78 с (1H, H¹⁷), 5.92 с (1H, H^{1'}), 6.39 с (1H, H¹⁴), 7.16 м, 7.24 м (5H, Ph), 7.42 т (2H, H^{7',9'}, J 7.2), 7.49 т (1H, H^{8'}, J 7.2), 7.62 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.90 д (2H, H^{6',10'}, J 7.2), 9.87 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.62 к (C²⁰), 19.90 т (C²), 23.01 т, 23.22 т



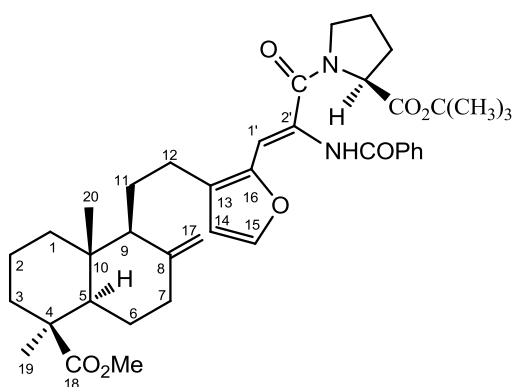
(C¹²), 24.14 т, 24.31 т (C¹¹), 26.26 т (C⁶), 28.74 к (C¹⁹), 32.93 т, 36.44 т (NCH₂Ph), 38.14 т (C³), 38.65 т (C⁷), 39.04 т (C¹), 40.14 с (C¹⁰), 44.28 с (C⁴), 51.13 к (OCH₃), 50.56 к (NCH₃), 54.62 д, 54.71 д (C⁹), 55.16 к (NCH₃), 56.11 д (C⁵), 100.77 д, 101.04 д (C^{1'}), 106.50 т (C¹⁷), 112.94 д (C¹⁴), 126.02 с, 126.19 с (C^{2'}), 127.02 д (C^{4''}), 127.43 д (C^{6',10'}), 127.75 с (C¹³), 128.26 д (C^{2'',6''}), 128.62 д (C^{3'',5''}), 128.79 д (C^{7',9'}), 132.21 д (C^{8'}), 133.20 с (C⁵), 136.92 с, 137.12 с (C^{1''}), 141.94 д (C¹⁵), 146.71 с, 147.10 с (C¹⁶), 147.82 с, 147.81 с (C⁸), 163.95 с, 164.13 с (CON(CH₃)CH₂Ph), 167.86 с, 168.44 с (C^{4'}), 177.69 с (C¹⁸). Найдено, %: С 75.23, Н 7.36, N 4.10. С₃₉Н₄₆Н₂О₅. Вычислено: С 75.24, Н 7.36, N 4.50.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-бензоиламино-3-оксо-3-пиперидин-1-ил-пропенил)-фуран-3-ил]-этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-[(2-бензоиламино-3-оксо-3-пиперидин-1-ил)-пропенил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (95). К раствору 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) в 7 мл бензола добавили 0.10 г (1.2 ммоль) пиперидина (85). Реакционную смесь нагревали при 70°C 5 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Фракцию, содержащую продукт, растерли в гексане. Получили 0.43 г (73%) соединения (95). Т. пл. 89-90°C. $[\alpha]_D^{20} +13.7^\circ$ (с 3.3, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 227 (4.16), 320 (4.23). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 707, 853, 889, 1514 (C=C), 1723 (C=O), 1581, 1644, 1683, 3423 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 м (1H, H¹), 1.00 т.д (1H, H³, J 13.3, 3.1), 1.16 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 2.8), 1.50 м (1H, H²), 1.57-1.82 м (12H, H^{9,11,1,6,2,11,3'',3'',4'',4'',5'',5''}), 1.83 т.д (1H, H⁷, J 12.6, 3.4), 1.96 м (1H, H⁶), 2.14 д.м. (1H, H³, J_{gem} 13.3), 2.31 м (1H, H¹²), 2.11 м (1H, H⁷, J_{gem} 12.6), 2.55 м (1H, H¹²), 3.60 с (3H, OCH₃), 3.60 м (4H, 2H^{2',6''}), 4.58 с, 4.92 с (2H, H^{17,17}), 5.67 с (1H, H^{1'}), 6.35 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.47 м (3H, H^{15,7',9'}), 7.52

т (1H, H^{8'}, J 7), 7.91 д (2H, H^{6',10'}, J 8), 9.47 у.с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.50 к (C²⁰), 19.78 т (C²), 23.15 т (C¹²), 24.23 т (C¹¹), 24.60 т (C^{4''}), 25.18 т, 25.38 т (C^{3'',5''}), 26.12 т (C⁶), 28.61 к (C¹⁹), 38.01 т (C³), 38.52 т (C⁷), 38.97 т (C¹), 40.05 с (C¹⁰), 42.78 т, 48.45 т (C^{2'',6''}), 44.16 с (C⁴), 51.02 к (OCH₃), 54.58 д (C⁹), 55.96 д (C⁵), 100.12 д (C^{1'}), 106.35 т (C¹⁷), 112.80 д (C¹⁴), 125.55 с (C^{2'}), 127.26 д (C^{6',10'}), 127.71 с (C¹³), 128.62 д (C^{7',9'}), 132.97 д (C^{8'}), 133.23 с (C^{5'}), 141.68 д (C¹⁵), 146.99 с (C¹⁶), 147.80 с (C⁸), 163.67 с (CONH), 166.21 с (C^{4'}), 177.58 с (C¹⁸). Найдено, %: С 73.72, Н 7.85, N 4.78. С₃₆Н₄₆Н₂О₅. Вычислено, %: С 73.72, Н 7.85, N 4.78.



(S)-трет-Бутил-1-(Z-(1S,4aR,5S,8aR)-1-(2-Бензоиламино-3-{3-[2-(5-метоксикарбонил-5,8a-диметил-2-метилден-декагидронафталин-1-ил)-этил]-фуран-2-ил}-акрилоил))пирролидин-2-карбоксилат (96). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.20 г (1.2 ммоль) трет-бутилового эфира L-пролина (86) в 7 мл бензола нагревали при 70°C 5 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток кристаллизовали из эфира. Получили 0.56 г (83%)

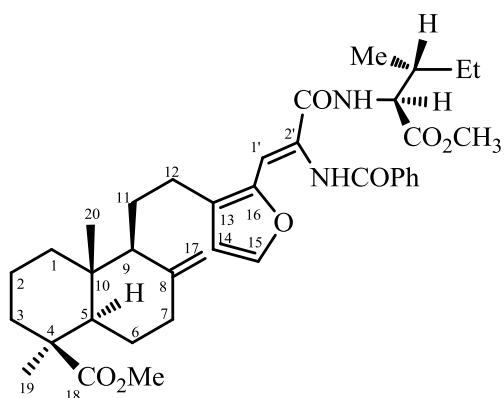


соединения (96). Т. пл. 173-175°C. $[\alpha]_D^{20} +17.9^\circ$ (с 3.3, СНCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ε): 228 (3.13), 319 (3.22). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 720, 760, 886, 909, 1510 (C=C), 1727 (C=O), 1580, 1638, 1661, 3422, 3510 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C²⁰H₃), 1.00 м (2H, H^{1,3}), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H⁵), 1.47 с (12H, 9H-(CH₃)₃ и 3H, H^{2,4'',4''}), 1.57 с (2H, H^{9,11}), 1.68-1.90 м (5H, H^{1,7,2,11,6}), 1.96 м (3H, H^{6,3'',3''}), 2.12 м (1H, H³), 2.31 м (1H, H¹²), 2.40 м (1H, H⁷), 2.56 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.79 м (2H, H^{5'',5''}), 4.53 с (1H, H¹⁷), 4.55 м (1H, H^{2''}), 4.91 с (1H, H¹⁷), 5.86 с, 5.94 с (1H, H^{1'}), 6.34 д, 6.35 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.45 м (3H, H^{15,7',9'}), 7.53 м (1H, H^{8'}), 7.88 д (2H, H^{6',10'}, J 7.8), 9.24 у.с, 9.30 у.с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹H (CD₃)₂SO, δ, м.д. (J, Гц): 0.31 с (3H, C²⁰H₃), 0.87 м (2H, H^{1,3}), 0.99 с (3H, C¹⁹H₃), 1.16 м (1H, H⁵), 1.29 с (9H, (CH₃)₃), 1.43 м, 1.49 м (3H, H^{2,4'',4''}), 1.58 м, 1.69 м, 1.79 м (10H, H^{9,11,1,7,2,11,6,3'',3''}), 1.91 д.м (1H, H³, J_{gem} 13.2), 2.05 м (1H, H¹²), 2.19 м, 2.24 м (2H, H^{7,12}), 3.22 с (3H, OCH₃), 3.50 м (2H, H^{5'',5''}), 4.10 д.д (1H, H^{2''}, J 7.0, 5.0), 4.46 с (1H, H¹⁷), 4.78 с (1H, H¹⁷), 6.06 с (1H, H^{1'}), 6.40 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.40 т (2H, H^{7',9'}, J 7.2), 7.48 т (1H, H^{8'}, J 7.2), 7.60 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.87 д (2H, H^{6',10'}, J 7.2), 9.82 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃)SO, δ, м.д.: 12.63 к (C²⁰), 19.76 т (C²), 23.36 т (C¹²), 24.42 т (C¹¹), 25.06 т (C^{4''}), 26.12 т (C⁶), 27.87 к (C¹⁹), 28.03 к ((CH₃)₃), 29.00 т (C^{3''}), 37.79 т (C³), 38.26 т (C⁷), 38.63 т (C¹), 40.18 с (C¹⁰), 43.94 с (C⁴), 49.10 т (C^{5''}), 51.31 к (OCH₃), 54.59 д (C⁹), 55.39 д

(C⁵), 59.98 т (C^{2''}), 80.40 с (C(CH₃)₃), 106.63 т (C¹⁷), 109.27 д (C^{1'}), 113.08 д (C¹⁴), 126.58 с (C^{2'}), 127.41 д (C¹³), 127.96 с (C^{6';10'}), 128.81 д (C^{7';9'}), 132.17 д (C^{8'}), 133.35 с (C^{5'}), 145.82 д (C¹⁵), 146.56 с (C¹⁶), 147.96 с (C⁸), 164.31 с (CONH), 165.87 с (C^{4'}), 171.48 с (C=O), 177.71 с (C¹⁸).
Найдено, %: С 71.21, Н 7.86, N 3.91. С₄₀Н₅₂Н₂О₇. Вычислено, %: С 71.42, Н 7.73, N 4.17.

Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-{2-[2-бензоиламино-2-((1S,2R)-1-метоксикарбонил-2-метил-бутилкарбамоил)-винил]-фуран-3-ил}-этил)-1,4а-диметил-6-метилен-декагидро-нафталин-1-карбоксилат (Метил-16-[2-бензоиламино-2-((1S,2R)-1-метоксикарбонил-2-метил-бутилкарбамоил)-винил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (99).

Смесь 0.35 г (0.64 ммоль) азлактона (75) и 0.12 г (0.77 ммоль) метилового эфира L-изо-лейцина (97) в 7 мл бензола нагревали при 70°C 6 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 200:1). Фракцию, содержащую продукт, кристаллизовали из петролейного эфира. Выделили 0.35 г (78%) соединения (99). Т. пл. 57-60°C. $[\alpha]_D^{20} +15.8^\circ$ (с 3.2, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lgε): 227 (3.18), 317 (3.06). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 712, 748, 891, 1511 (C=C), 1273, 1724 (C=O), 1578, 1652, 1673, 3369, 3431 (CONH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц):

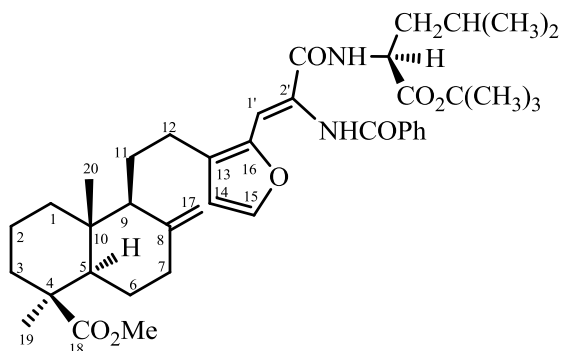


0.45 с (3H, C²⁰H₃), 0.89 т (3H, C^{6''}H₃, J 7), 0.93 д (3H, CH₃, J 7.2), 0.98 м (2H, H^{1,3}), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.17 м (1H, H^{5''}), 1.28 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 2.6), 1.44 м (2H, H^{2,5''}), 1.56 м (1H, H⁹), 1.58 м (1H, H¹¹), 1.67-1.81 м (4H, H^{11,2,1,7}), 1.86 м (1H, H⁶, J 12.0, 4.0), 1.94 м (2H, H^{6,4''}), 2.10 м (1H, H³), 2.38 м (2H, H^{7,12}), 2.57 м (1H, H¹²), 3.56 с (3H, OCH₃), 3.68 с (3H, OCH₃), 4.54 с (1H, H¹⁷), 4.70 д.д (1H, H^{3''}, J 8.2, 4.5), 4.91 с (1H, H¹⁷), 6.32 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.85 с (1H, H^{1'}), 6.91 д (1H,

H^{2''}, J 5.8), 7.36 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.46 т (2H, H^{7';9'}, J 7.8), 7.53 т (1H, H^{8'}, J 7.8), 7.91 д (2H, H^{10';6'}, J 8), 8.54 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.46 к (C^{6''}), 12.43 к (C²⁰), 15.25 к (CH₃), 19.69 т (C²), 23.29 т (C¹²), 24.16 т (C¹¹), 25.03 т (C^{5''}), 26.07 т (C⁶), 28.55 к (C¹⁹), 37.93 т (C³), 37.99 д (C^{4''}), 38.40 т (C⁷), 38.85 т (C¹), 39.97 с (C¹⁰), 44.07 с (C⁴), 50.95 к (OCH₃), 51.86 к (OCH₃), 54.75 д (C⁹), 55.89 д (C⁵), 56.67 д (C^{3''}), 106.45 т (C¹⁷), 111.22 д (C^{1'}), 112.85 д (C¹⁴), 125.86 с (C^{2'}), 127.28 д (C^{10';6'}), 128.58 д (C^{7';9'}), 130.18 с (C¹³), 131.98 д (C^{8'}), 133.37 с (C^{5'}), 143.30 д (C¹⁵), 146.19 с (C¹⁶), 147.50 с (C⁸), 164.33 с (C^{1''}), 166.33 с (C^{4'}), 172.20 (C=O), 177.57 с (C¹⁸). Найдено %: С 70.44, Н 7.73, N 4.15. С₃₈Н₅₀Н₂О₇. Вычислено %: С 70.59, Н 7.73, N 4.33.

Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-{2-[2-бензоиламино-2-((S)-1-трет-бутоксикарбонил-3-метил-бутилкарбамоил)-винил]-фуран-3-ил}-этил)-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-[2-бензоиламино-2-((S)-1-трет-

бутоксикарбонил-3-метил-бутилкарбамоил)-винил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (100). Смесь 0.50 г (1.0 ммоль) азлактона (75) и 0.17 г (1.2 ммоль) трет-бутилового эфира *L*-лейцина (98) в 7 мл бензола нагревали при 70°C 6 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Фракцию, содержащую продукт, кристаллизовали из петролейного эфира, получили 0.41 г



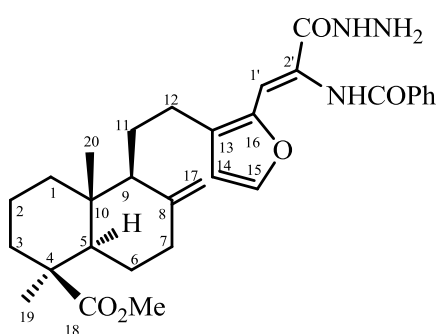
(62%) соединения (100). Т. пл. 122-124°C. $[\alpha]_D^{20} +17.8^\circ$

(с 3.4, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 226 (4.06), 317 (4.26). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 694, 728, 848, 889, 1518 (C=C), 1725 (C=O), 1553, 1581, 1631, 1651, 3262, 3440 (CONH). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (*J*, Гц): 0.46 с (3H, C^{20}H_3), 0.91 д, 0.96 д (6H, CH_3 , *J* 7.0), 0.98 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.13 с (3H, C^{19}H_3), 1.24 д.д. (1H, H^5 , *J* 12.8, 2.8), 1.42 с (9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.49 м (1H, H^2), 1.55 м (2H, $\text{H}^{9,11}$),

1.57-1.78 м (6H, $\text{H}^{11,1,2,6,4'',4''}$), 1.87 м (1H, H^7), 1.94 д.м (1H, H^6 , *J*_{зем} 13.8), 2.10 д.м (1H, H^3 , *J* 13.6), 2.38 м (2H, $\text{H}^{7,12}$), 2.58 м (1H, H^{12}), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.57 с (1H, H^{17}), 4.62 м (1H, $\text{H}^{3''}$), 4.91 с (1H, H^{17}), 6.31 д (1H, H^{14} , *J* 1.8), 6.76 м (1H, $\text{H}^{2''}$), 6.86 с (1H, $\text{H}^{1'}$), 7.35 д (1H, H^{15} , *J* 1.8), 7.46 т (2H, $\text{H}^{7',9'}$, *J* 7.8), 7.53 т (1H, $\text{H}^{8'}$, *J* 7.8), 7.92 д (2H, $\text{H}^{6',10'}$, *J* 7.8), 8.47 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.46 к (C^{20}), 19.71 т (C^2), 22.16 к, 22.63 к (CH_3 при $\text{C}^{5''}$), 23.31 т (C^{12}), 24.16 т (C^{11}), 24.72 д ($\text{C}^{5''}$), 26.09 т (C^6), 27.82 к ($(\text{CH}_3)_3$), 28.59 к (C^{19}), 37.95 т (C^3), 38.44 т (C^7), 38.88 т (C^1), 39.98 с (C^{10}), 42.07 т ($\text{C}^{4''}$), 44.10 с (C^4), 50.98 к (OCH_3), 51.67 д ($\text{C}^{3''}$), 54.70 д (C^9), 55.92 д (C^5), 81.61 д ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 106.48 т (C^{17}), 111.51 д ($\text{C}^{1'}$), 112.82 д (C^{14}), 125.90 с ($\text{C}^{2'}$), 127.34 д ($\text{C}^{10',6'}$), 128.57 д ($\text{C}^{7',9'}$), 130.28 с (C^{13}), 131.97 д ($\text{C}^{8'}$), 133.42 с ($\text{C}^{5'}$), 143.27 д (C^{15}), 146.22 с (C^{16}), 147.52 с (C^8), 164.16 с ($\text{C}^{1''}$), 166.24 с ($\text{C}^{4'}$), 171.99 с (C=O), 177.62 с (C^{18}). Найдено %: С 71.55, Н 8.23, N 4.20. $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено %: С 71.51, Н 8.14, N 4.07.

***Z*-(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил-5-{2-[2-(2-бензоиламино-2-гидразинокарбонил-винил)-фуран-3-ил]-этил}-1,4*a*-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-(2-бензоиламино-2-гидразинокарбонил)-винил-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (101).** К раствору 1.00 г (2.0 ммоль) азлактона (75) в 10 мл метилового спирта при перемешивании прибавили по каплям 0.2 мл гидразингидрата. Реакционную массу перемешивали 5 ч и оставили на ночь. Растворитель удалили в вакууме, остаток растерли в гексане. Получили 0.96 г (90%) соединения (101). Т. пл. 72-75°C. $[\alpha]_D^{20} +2.76^\circ$ (с 3.2, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 225 (2.99), 318 (3.11), 405 (2.02). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 713, 750, 888, 1467 (C=C), 1722 (C=O), 1665, 1664, 3309 (CONH, NH_2). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (*J*, Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.94 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.14 с (3H, C^{19}H_3), 1.25 д.д. (1H, H^5 , *J* 12.6, 2.8), 1.46 м (1H, H^2), 1.55

м (1H, H⁹), 1.66-1.80 м (5H, H^{1,6,2,11,11}), 1.87 т.д (1H, H⁷, J 13.0, 3.3), 1.96 д.м (1H, H⁶, J_{зем} 12.6), 2.12 д.м (1H, H³, J_{зем} 13.3), 2.34 м (1H, H¹²), 2.38 м (1H, H⁷), 2.57 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 3.60 уш.с (2H, NH₂), 4.55 с, 4.92 с (2H, H^{17,17}), 6.33 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.75 с (1H, H^{1'}), 7.32 с (1H,



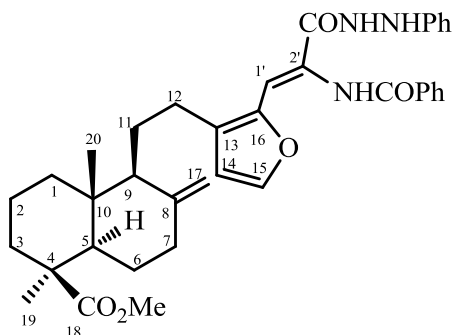
CONH), 7.36 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.44 т (2H, H^{7',9'}, J 7.2), 7.52 т (1H, H^{8'}, J 7.2), 7.89 д (2H, H^{6',10'}, J 7.2), 8.60 ш.с (1H, H^{3'}).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.51 к (C²⁰), 19.74 т (C²), 23.30 т (C¹²), 24.16 т (C¹¹), 26.10 т (C⁶), 28.66 к (C¹⁹), 37.98 т (C³), 38.38 т (C⁷), 38.92 т (C¹), 40.03 с (C¹⁰), 44.12 с (C⁴), 51.05 к (OCH₃), 54.92 д (C⁹), 56.00 д (C⁵), 106.06 т (C¹⁷), 111.11 д (C^{1'}), 113.04 д (C¹⁴), 124.43 с (C^{2'}), 127.47 д (C^{6',10'}), 129.19 д

(C^{7',9'}), 130.48 с (C¹³), 132.20 с (C^{5'}), 133.10 д (C^{8'}), 142.78 д (C¹⁵), 146.09 с (C¹⁶), 147.40 с (C⁸), 165.53 с (C^{4'}, CONH), 177.56 с (C¹⁸). Найдено %: С 69.23, Н 7.39, N 7.46. С₃₁Н₃₉Н₃О₅. Вычислено %: С 69.79, Н 7.31, N 7.88.

Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-{2-[2-бензоиламино-2-(N-фенил-гидразинокарбонил)-винил]-фуран-3-ил}-этил)-1,4a-диметил-6-метилден-декагидронафталин-1-карбоксилат [Метил-16-[2-бензоиламино-2-(N-фенил-гидразинокарбонил)-винил]-15,16-эпокси-

8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат] (102). К раствору 0.50



г (1.0 ммоль) азлактона (75) в 10 мл метилового спирта при перемешивании прикапали 0.13 г (2.0 ммоль) фенилгидразина. Реакционную массу перемешивали 5 ч и оставили на ночь. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент хлороформ). Кристаллизацией из эфира выделили 0.47 г (77%) соединения (102). Т. пл. 141-144°C. [α]_D²⁰ +5.9° (с 2.2,

CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 233 (3.96), 318 (3.96). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 692, 760, 899, 1496 (C=C), 1723 (C=O), 1624, 1644, 1664, 3239, 3325, 3431 (CONH, NH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.92 т.д (1H, H¹, J 13.0, 3.0), 0.97 т.д (1H, H³, J 13.1, 3.2), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H⁵, J 12.8, 3.0), 1.45 д.м (1H, H², J_{зем} 13.0), 1.55 с (1H, H⁹), 1.60 м (1H, H¹¹), 1.67-1.76 м (4H, H^{1,7,2,11}), 1.84 м (1H, H⁷), 1.93 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H³, J_{зем} 13.1), 2.39 м (2H, H^{12,7}), 2.59 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.57 с, 4.93 с (2H, H¹⁷), 6.26 ш.с (1H, NHPh, J_{полуширины} 12 Гц), 6.35 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.73 т (1H, H^{4''}, J 8), 6.90 м (3H, H^{1',2'',6''}, J 8.0), 7.20 т (2H, H^{3'',5''}, J 8.0), 7.40 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.47 т (2H, H^{7',9'}, J 7.2), 7.56 т (1H, H^{8'}, J 7.2), 7.93 д (2H, H^{6',10'}, J 7.2), 8.33 ш.с (1H, CONH, J_{полуширины} 5), 8.64 с (1H, H^{3'}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.48 к (C²⁰), 19.74 т (C²), 23.34 т (C¹²), 24.18 т (C¹¹), 26.11 т (C⁶), 28.58 к (C¹⁹), 37.98 т (C³), 38.49 т (C⁷),

38.92 т (C¹), 40.03 с (C¹⁰), 44.13 с (C⁴), 50.97 к (OCH₃), 54.78 д (C⁹), 55.98 д (C⁵), 106.52 т (C¹⁷), 111.85 д (C¹), 113.04 д (C¹⁴), 113.69 д (C^{2'',6''}), 120.89 д (C^{4''}), 124.45 с (C^{2'}), 127.37 д (C^{6',10'}), 128.69* д (C^{7',9'}), 128.96* д (C^{3'',5''}), 132.34 с (C¹³), 132.42 д (C⁸), 133.04 с (C⁵), 143.83 д (C¹⁵), 146.19 с (C¹⁶), 147.55 с (C⁸), 147.55 с (C¹), 165.57 с (C⁴), 166.65 с (CONH), 177.57 с (C¹⁸).
Найдено %: С 72.54, Н 7.15, N 7.03. С₃₇Н₄₃Н₃О₅. Вычислено %: С 72.88, Н 7.11, N 6.89.

Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-1,4а-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(6-оксо-3-фенил-1,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазин-5-илиденметил)-фуран-3-ил]этил}-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метил-16-(6-оксо-3-фенил-1,6-дигидро-4Н-[1,2,4]триазин-5-илиден-метил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (103). 0.50 г (0.9 ммоль) Гидразида (**101**) нагревали в 10

мл 1 М водн. раствора NaOH при 100°C 10 мин. Реакционную массу охладили, подкислили 6 М HCl (1 мл) до pH 1, продукт извлекли хлороформом (3x25 мл). Органические экстракты промыли водой (3x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1 : 1). Кристаллизацией

из эфира выделили 0.39 г (80%) соединения (**103**). Т. пл.

165-168°C. $[\alpha]_D^{20} +17.5^\circ$ (с 2.8, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм

(lg ε): 254 (3.16), 327 (3.22), 340 (3.22). УФ спектр в 1М

NaOH, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 285, 320, 405. УФ спектр в 1М HCl,

$\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 251, 326, 340. ИК спектр, ν , см⁻¹: 692, 770,

892, 1519 (C=C), 1724 (C=O), 1640, 1670 (C=O, C=N),

3202, 3409 (NH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц):

0.48 с (3H, C^{20'}H₃), 1.02 м (1H, H^{1'}), 1.06 м (1H, H^{3'}), 1.15 с

(3H, C^{19'}H₃), 1.31 д.д (1H, H^{5'}, J 12.0, 2.8), 1.52 д.м (1H, H^{2'}, J_{gem} 14), 1.65 м (2H, H^{9',11'}), 1.73-1.88

м (4H, H^{1',6',2',11'}), 1.93 м (1H, H^{7'}), 2.02 м (1H, H^{6'}), 2.18 д.м (1H, H^{3'}, J 13.0), 2.42 м (1H, H^{12'}),

2.47 м (1H, H^{7'}), 2.65 м (1H, H^{12'}), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.59 с, 4.94 с (2H, H^{17',17'}), 6.33 с (1H, H^{5a}),

6.38 д (1H, H^{14'}, J 1.8), 7.46 д (1H, H^{15'}, J 1.8), 7.47 м (3H, H^{3'',4'',5''}), 7.73 м (2H, H^{2'',6''}), 9.07 с (1H,

H¹) 9.09 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.38 к (C^{20'}), 19.67 т (C^{2'}), 23.19 т (C^{12'}), 24.19 т

(C^{11'}), 26.03 т (C^{6'}), 28.52 к (C^{19'}), 37.96 т (C^{3'}), 38.43 т (C^{7'}), 38.88 т (C^{1'}), 39.93 с (C^{10'}), 44.05 с

(C^{4'}), 50.87 к (OCH₃), 54.89 д (C^{9'}), 55.98 д (C^{5'}), 91.36 д (C^{5a}), 106.45 т (C^{17'}), 112.96 д (C^{14'}),

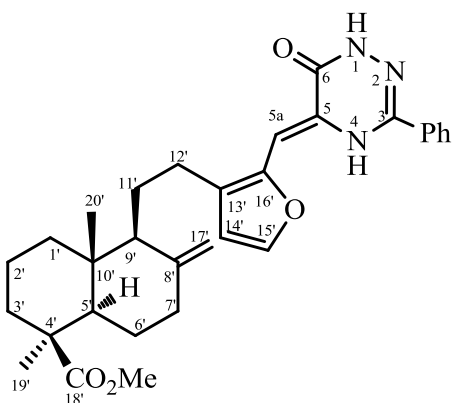
123.96 с (C⁵), 125.11 д (C^{2'',6''}), 131.03 д (C^{3'',5''}), 130.40 д (C^{4''}), 131.03 с (C^{13'}), 141.04 д (C^{15'}),

141.42 с (C^{16'}), 147.40 с (C^{1''}), 148.11 с (C^{8'}), 159.49 с (C³), 161.38 с (C⁶), 177.53 с (C^{18'}). Масс-

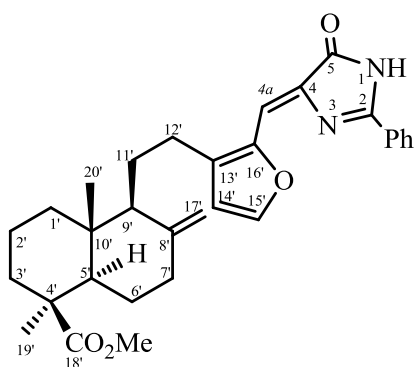
спектр, m/z (I_{отн.}, %): 515 [M]⁺ (26), 279 (21), 266 (33), 187 (83), 130 (18), 121 (100), 118 (55), 109

(39), 105 (34), 93 (30), 77 (47), 55 (57), 43 (60). Найдено: [M] 515.27657. С₃₁Н₃₇Н₃О₄. Вычислено:

515.27839.



Z-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-1,4а-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(5-оксо-2-фенил-1,5-дигидроимидазол-4-илиденметил)-фуран-3-ил]этил}-декагидронафталин-1-карбоксилат [Метил-16-(5-оксо-2-фенил-1,5-дигидроимидазол-4-илиденметил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат] (104). Смесь 0.25 г (0.5 ммоль) азлактона (75), 0.06 г (0.6 ммоль) карбоната натрия и 10 мл гидроокиси аммония нагревали в запаянной ампуле при 110-115°C в течение 14 ч. Охладили до комнатной температуры, ампулу вскрыли, реакцию смесь вылили в воду (30 мл), продукт экстрагировали хлористым метиленом (3x30 мл). Объединенный органический экстракт сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Фракции, содержавшие продукт, упарили в вакууме, кристаллизацией из эфира выделили 0.14 г (56%) имидазолона (104). Т. пл. 208-209°C.



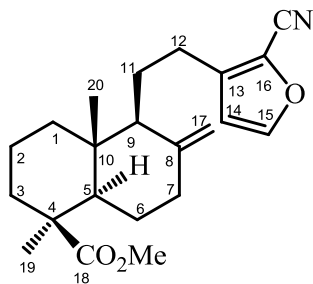
продукт, упарили в вакууме, кристаллизацией из эфира выделили 0.14 г (56%) имидазолона (104). Т. пл. 208-209°C.

$[\alpha]_D^{20} +12.5^\circ$ (с 1.1, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 266 (3.94), 407 (4.19), 420 (4.03). ИК спектр, ν , см⁻¹: 694, 784, 899, 918, 1500, 1531, 1598, 1631, 3069 (C=C, C=N), 1700, 1722 (C=O), 3120, 3200, 3400, 3427 (NH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C^{20'}H₃), 0.85 т.д (1H, H^{1'}, J 13.2, 4.2), 0.94 т.д (1H, H^{3'}, J 13.2, 4.0), 1.10 с (3H, C^{19'}H₃), 1.19 д.д (1H,

H^{5'}, J 12.5, 2.8), 1.43 д.м (1H, H^{2'}, J 14.4), 1.58 м (1H, H^{9'}), 1.69-1.88 м (6H, H^{1',6',2',11',11',7'}), 1.91 м (1H, H^{6'}), 2.09 д.м (1H, H^{3'}, J_{зем} 12.4), 2.42 д.д.д (1H, H^{7'}, J 12.2, 4.2, 2.5), 2.68 м, 2.74 м (2H, H^{12',12'}), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.65 с, 5.02 с (2H, H^{17',17'}), 6.43 д (1H, H^{14'}, J 1.7), 7.03 у.с (1H, H^{4a}), 7.54 м (3H, H^{3'',5'',4''}), 7.72 д (1H, H^{15'}, J 1.7), 8.19 м (2H, H^{2'',6''}), 11.79 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C, δ м.д.: 12.64 к (C^{20'}), 19.79 т (C^{2'}), 23.70 т (C^{12'}), 24.16 т (C^{11'}), 26.16 т (C^{6'}), 28.52 к (C^{19'}), 38.00 т (C^{3'}), 38.52 т (C^{7'}), 38.90 т (C^{1'}), 40.01 с (C^{10'}), 44.16 с (C^{4'}), 51.00 к (OCH₃), 54.26 д (C^{9'}), 56.06 д (C^{5'}), 106.71 т (C^{17'}), 112.70 д (C^{4a}), 113.70 д (C^{14'}), 127.24 д (C^{2'',6''}), 128.06 с (C^{1''}), 128.82 д (C^{3'',5''}), 132.00 д (C^{4''}), 135.82 с (C^{13'}), 137.02 с (C^{16'}), 147.39 д (C^{15'}), 147.64 с (C^{8'}), 148.01 с (C^{4'}), 158.04 с (C²), 174.05 с (C⁵), 177.59 с (C^{18'}). Найдено %: С 74.61, Н 7.11, N 5.41. С₃₁Н₃₆Н₂О₄. Вычислено %: С 74.40, Н 7.20, N 5.60.

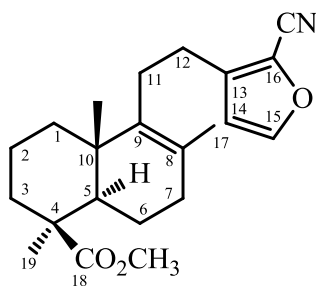
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-цианофуран-3-ил)этил]-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (Метилвый эфир 16-циано-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (113). К раствору 0.50 г (1.40 ммоль) метил 16-формилламбертианата (53) в 2 мл ТГФ при интенсивном перемешивании добавили 5 мл NH₃ и 0.39 г (1.54 ммоль) I₂. Реакционную смесь перемешивали 5 ч, разбавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Органические фракции объединили, промыли водой (3x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток кристаллизовали из

гексана. Получили 0.45 г (91%) нитрила (**113**). Т. пл. 72-75°C. $[\alpha]_D^{20} +34.92^\circ$ (с 1.9, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 201 (4.06), 241 (4.02), 279 (3.06). ИК спектр, ν , см⁻¹: 788, 894, 1034, 1091, 1124, 1153, 1166, 1204, 1592, 1644, 1678, 1724, 2224, 3070, 3147.



Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 м (1H, H¹), 1.00 м (1H, H³), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.д (1H, H⁵, J 11.7, 2.6), 1.49 м (1H, H²), 1.58 м (1H, H⁹), 1.63 м (1H, H¹¹), 1.73 м, 1.77 м, 1.82 м, (4H, H^{11,12,6}), 1.87 м (1H, H⁷), 1.96 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H³, J_{гем} 12.3), 2.39 м (2H, H^{12,7}), 2.69 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.54 с, 4.90 с (2H, H^{17,17}), 6.36 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.43 д (1H, H¹⁵, J 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.13 к (C²⁰), 19.45 т (C²), 23.35 т (C¹²), 23.48 т (C¹¹), 25.77 т (C⁶), 28.32 к (C¹⁹), 37.68 т (C³), 38.16 т (C⁷), 38.63 т (C¹), 39.78 с (C¹⁰), 43.80 с (C⁴), 50.69 к (OCH₃), 54.80 д (C⁹), 55.73 д (C⁵), 106.22 т (C¹⁷), 111.13 с (CN), 112.02 д (C¹⁴), 123.12 с (C¹³), 138.98 с (C¹⁶), 146.63 д (C¹⁵), 146.80 с (C⁸), 177.15 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 357 (0.39), 356 (2), 355 (9), 340 (10), 296 (15), 249 (13), 189 (26), 181 (12), 122 (11), 121 (100), 119 (11), 110 (37), 107 (22), 109 (19), 105 (14), 95 (11), 93 (17), 91 (15), 81 (27), 79 (15), 67.0 (12), 55.0 (14), 43.9 (19), 41.0 (14). Найдено: [M] 355.2137. C₂₂H₂₉O₃N. Вычислено: 355.2142.

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-[2-(2-цианофуран-3-ил)этил]-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (114). К раствору 0.50 г (1.40 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**112**) в 2 мл ТГФ при интенсивном перемешивании добавили 5 мл NH₃ и 0.39 г (1.54 ммоль) I₂. Реакционную смесь перемешивали 5 ч, разбавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Органические фракции объединили, промыли водой

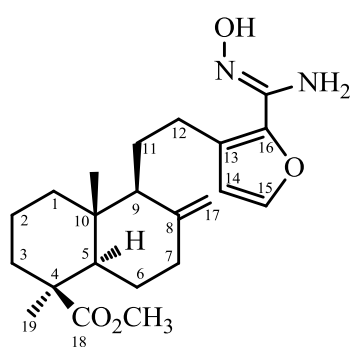


(3x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, полученное масло хроматографировали на силикагеле (20:1, петролейный эфир – серный эфир 4:1). Получили 0.89 г (90%) нитрила (**114**). $[\alpha]_D^{20} +97.35$ (с 0.30, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 617, 773, 822, 895, 984, 1038, 1138, 1157, 1192, 1231, 1329, 1379, 1406, 1449, 1466, 1628, 1724, 2224, 2853, 2874, 2934, 2951, 3119, 3142, 3416. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.00 т.д (1H, H³, J 13.4, 4.1), 1.19 уш.с (4H, H¹, C¹⁹H₃), 1.32 д (1H, H⁵, J 12.5), 1.53 д.м (1H, H², J 13.8), 1.62 с (3H, C¹⁷H₃), 1.70 м (1H, H⁶), 1.79-1.87 м (2H, H^{1,2}), 1.93 м (1H, H⁷), 1.96 м (1H, H⁶), 2.03 м (1H, H¹¹), 2.12 м (1H, H⁷), 2.19 д.м (1H, H¹¹, J 13.1), 2.26 м (1H, H³), 2.59 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 6.40 с (1H, H¹⁴), 7.44 с (1H, H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.64 к (C²⁰), 19.41 т (C²), 19.69 к (C¹⁷), 20.64 т (C⁶), 25.64 т (C¹²), 28.16 т (C¹¹), 28.30 к (C¹⁷H₃), 34.18 т (C⁷), 37.10 т (C¹), 37.53 т (C³), 39.48 с (C¹⁰), 43.74 с (C⁴), 50.99 к (OCH₃), 53.30 д (C⁵), 111.49 с (CN), 112.16 д (C¹⁴), 123.20 с (C¹³), 128.35 с (C⁸), 137.56 с (C⁹), 139.09 с (C¹⁶),

146.88 д (C^{15}), 177.88 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 355 (19), 189 (100), 280 (85), 175 (76), 340 (69), 119 (53), 133 (50). Найдено: $[M]$ 55.2136. $C_{22}H_{29}NO_3$. Вычислено: 355.2142.

Общая методика получения амидоксимов метиловых эфиров ламбертиановой (115) и фломизонковой (116) кислот. К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.8 ммоль) нитрила (113) или (114) в 10 мл метанола последовательно добавили 0.59 г (8.4 ммоль) гидроксилamina солянокислого и 2.13 мл (11.3 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, добавили 50 мл воды, продукт извлекали хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили $MgSO_4$ и упарили в вакууме. Остаток кристаллизовали из гексана или хлороформа. Амидоксимы (115) и (116) получили в виде белого осадка.

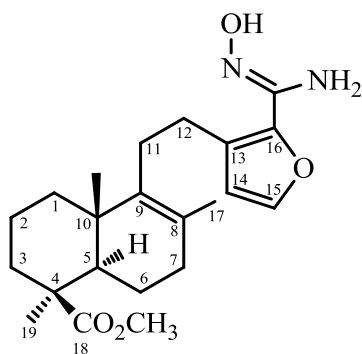
(Z)-(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(N'-гидроксикарбамимидоил)фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (115). Выход 78%. Т. пл. 62-65°C (гексан). $[\alpha]_D^{20} +20.06^\circ$ (с 17.16, $CHCl_3$). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 256 (3.85). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 893, 926, 1157, 1228, 1444, 1581, 1606, 1649, 1724, 2947, 3412, 3491. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ ,



м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.99 д.т (1H, $H^{1\alpha}$, J 13.3, 4.1), 1.01 д.т (1H, $H^{3\alpha}$, J 13.5, 3.5), 1.14 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.26 д.д (1H, $H^{5\alpha}$, $J_{5\alpha\beta}$ 12.3, $J_{5\alpha\delta}$ 2.6), 1.45 д.м (1H, H^2 , J 11.3), 1.58 м (1H, H^{11}), 1.62 уш.с (1H, H^9), 1.77, 1.81 м (4H, $H^{11,6,1\beta,2}$), 1.87 д.м (1H, $H^{7\alpha}$, J 12.2), 1.94 д.д (1H, H^6 , J 12.3, 2.6), 2.12 д.м (1H, $H^{3\beta}$, $J_{\text{гем}}$ 14.3), 2.39 м (1H, $H^{7\beta}$), 2.50 м (1H, H^{12}), 2.73 м (1H, H^{12}), 3.58 с (3H, OCH_3), 4.61 с, 4.87 с (2H, $H^{17,17}$), 4.94 с (2H, NH_2), 6.32 д (1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 1.8), 7.32 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 1.8), 7.87 ш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.35 к (C^{20}), 19.71 т (C^2), 23.51 т (C^{12}), 23.93 т (C^{11}), 26.03 т (C^6), 28.55 к (C^{19}), 37.93 т (C^3), 38.47 т (C^7), 38.67 т (C^1), 39.97 с (C^4), 44.02 с (C^{10}), 50.90 к (OCH_3), 55.14 д (C^9), 55.97 д (C^5), 106.36 т (C^{17}), 113.25 д (C^{14}), 125.40 с (C^{13}), 140.20 с (C^{16}), 141.42 д (C^{15}), 146.25 с (C^8), 147.61 д ($CH=$), 177.57 с (C^{18}). Найдено: $[M]$ 401.2558. $C_{22}H_{31}NO_4$. Вычислено: 401.2561.

(Z)-(1S,4aS,8aR)-Метил-5-{2-[2-(N'-гидроксикарбамимидоил)фуран-3-ил]этил}-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (116). Выход 86%. Т. пл. 53-55°C (из хлороформа). $[\alpha]_D^{20} +81.15$ (с 0.42, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 606, 667, 704, 845, 893, 926, 982, 1038, 1074, 1099, 1140, 1159, 1192, 1231, 1329, 1358, 1379, 1445, 1468, 1509, 1645, 1722, 2855, 2874, 2938, 2951, 3393, 3499. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, $C^{20}H_3$), 1.00 т.д (1H, H^3 , J 13.5, 4.3), 1.17 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.20 м (1H, H^1), 1.31 д.д (1H, H^5 , J 12.6, 1.8), 1.50 д.м (1H, H^2 , J 14.1), 1.62 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.70 к.д (1H, H^6 , J 12.5, 5.7), 1.81 к.т (1H, H^2 , J 13.9, 3.7), 1.90-1.94 м (3H, $H^{1,6,7}$), 1.98-2.10 м (2H, $H^{7,11}$), 2.17 д.м (1H, H^3 , J 13.4), 2.23 м (1H, H^{11}), 2.67 м (2H,

H^{12,12}), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.93 уш.с (2H, NH₂), 6.37 с (1H, H¹⁴), 7.32 с (1H, H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C,

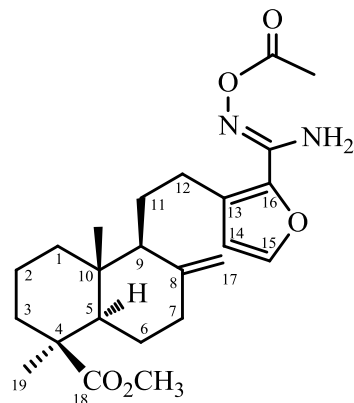


δ, м.д.: 17.59 к (C²⁰), 19.51 т (C²), 19.65 к (C¹⁷), 20.74 т (C⁶), 25.87 т (C¹²), 28.06 т (C¹¹), 28.34 к (C¹⁷H₃), 34.26 т (C⁷), 36.96 т (C¹), 37.63 т (C³), 39.49 с (C¹⁰), 43.78 с (C⁴), 50.97 к (OCH₃), 53.43 д (C⁵), 113.07 д (C¹⁴), 125.52 с (C¹³), 127.41 с (C⁸), 138.53 с (C⁹), 140.09 с (C=N), 141.60 д (C¹⁵), 146.77 с (C¹⁶), 178.05 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 388 (13), 140 (100), 371 (17), 124 (11). Найдено: [M] 388.2358. C₂₂H₃₂N₂O₄. Вычислено: 388.2357.

Общая методика получения О-ацетиламидоксимонов метиловых эфиров ламбертиановой (117) и фломизоиновой (119) кислот. К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.57 ммоль) амидоксима (115) или (116) и 0.22 мл (3.09 ммоль) ацетилхлорида в 10 мл хлористого метилена в токе аргона добавили по каплям 0.71 мл (5.15 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, добавили 50 мл воды, продукт извлекали хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили соединение (117) или (119) в виде масла.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-((Z)-N'-ацетоксикарбамимидоил)фуран-3-ил]этил}-1,4a-

диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (117).

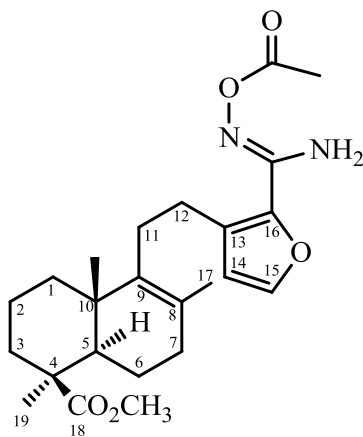


Выход 100%. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 257 (3.96). ИК спектр, ν, см⁻¹: 667, 755, 892, 947, 1005, 1155, 1228, 1366, 1435, 1504, 1603, 1638, 1721, 1756, 2847, 2946, 3370, 3505. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.99 д.т (2H, H^{1a, 3a}, J 13.5, 3.2), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.д (1H, H^{5α}, J_{5αβ} 12.4, J_{5α6α} 2.8), 1.45 д.м (1H, H², J 12.5), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.60 уш.с (1H, H⁹), 1.73 м, 1.76 м, 1.78 м (4H, H^{11,6,1β,2}), 1.85 м (1H, H^{7α}), 1.93 м (1H, H⁶), 2.10 д.м (1H, H^{3β}, J_{гем} 13.9), 2.20 с (3H, CH₃), 2.37 м (1H, H^{7β}), 2.60 м (1H, H¹²), 2.80 м (1H,

H¹²), 3.56 с (3H, OCH₃), 4.62 с, 4.85 с (2H, H^{17,17}), 5.18 с (2H, NH₂), 6.34 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.5), 7.35 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.89 к (C²⁰), 19.21 к (CH₃), 19.27 т (C²), 23.27* т (C¹¹), 23.71* т (C¹²), 25.56 т (C⁶), 28.05 к (C¹⁹), 37.46 т (C³), 37.96 т (C⁷), 38.26 т (C¹), 39.51 с (C¹⁰), 43.53 с (C⁴), 50.38 к (OCH₃), 54.83 д (C⁹), 55.44 д (C⁵), 106.08 т (C¹⁷), 113.18 д (C¹⁴), 127.53 с (C¹³), 138.42 с (C¹⁶), 144.14 д (C¹⁵), 147.04 с (C⁸), 149.08 с (C=), 168.80 с (CO), 176.98 с (C¹⁸).

(1S,4aS,8aR)-Метил-5-{2-[2-((Z)-N'-ацетоксикарбамимидоил)фуран-3-ил]этил}-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (119). Выход 94%. [α]_D²⁰ +81.34 (с 0.27, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 598, 646, 665, 677, 756, 822, 893, 945, 1005, 1038, 1080,

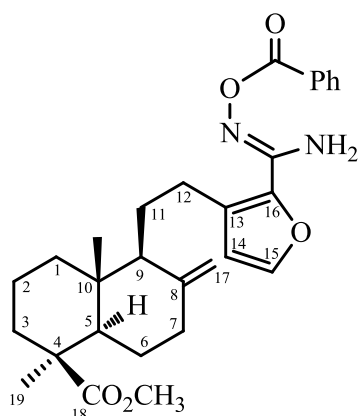
1094, 1140, 1159, 1213, 1227, 1329, 1366, 1433, 1466, 1504, 1584, 1605, 1636, 1722, 1759, 2831, 2855, 2874, 2936, 2951, 3115, 3148, 3370, 3503. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C^{20}H_3), 1.00 т.д (1H, H^3 , J 13.5, 4.3), 1.17 с (3H, C^{19}H_3), 1.20 м (1H, H^1), 1.31 д (1H, H^5 , J 12.6), 1.49 д.м (1H, H^2 , J 13.9), 1.69 с (3H, C^{17}H_3), 1.70 к.д (1H, H^6 , J 12.6, 5.6), 1.81 к.т (1H, H^2 , J 13.8, 3.5), 1.90-1.94 м (3H, $\text{H}^{1,6,7}$), 2.00 м (1H, H^7), 2.09 т.д (1H, H^{11} , J 12.8, 4.7), 2.16-2.25 м (5H, $\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3$, $\text{H}^{3,11}$), 2.79 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.60 с (3H, OCH_3), 5.15 уш.с (2H, NH_2), 6.40 д (1H, H^{14} , J 1.6), 7.36 д (1H, H^{15} , J 1.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.57 к (C^{20}), 19.46 т (C^2), 19.67 к (C^{17}), 19.75 к ($\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3$), 20.72 т (C^6), 25.95 т (C^{12}), 28.22 т (C^{11}), 28.32 к (C^{17}H_3), 34.23 т (C^7), 36.99 т (C^1), 37.63 т (C^3), 39.50 с (C^{10}), 43.78 с (C^4), 50.91, 50.93 к (OCH_3), 53.40 д (C^5), 113.61 д (C^{14}), 127.54 с (C^8), 128.25 с (C^{13}), 138.40 с (C^9), 138.55 с ($\text{C}=\text{N}$), 142.68 д (C^{15}), 149.49 с (C^{16}), 168.75 с ($\text{O}(\text{CO})\text{CH}_3$), 178.03 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 430 (2), 371 (100), 124 (58), 122 (42), 135 (29), 372



(28), 43 (18), 189 (16), 182 (16). Найдено: $[M]$ 430.2460. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено: 430.2462.

Общая методика получения О-бензоиламидоксимов метиловых эфиров ламбертиановой (118) и фломизоиновой (120) кислот. К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.57 ммоль) амидоксима (115) или (116) и 0.36 мл (3.09 ммоль) бензоилхлорида в 10 мл хлористого метилена в токе аргона добавили по каплям 0.71 мл (5.15 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч, добавили 50 мл воды, продукт извлекали хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили соединение (118) в виде масла или (120) в виде осадка.

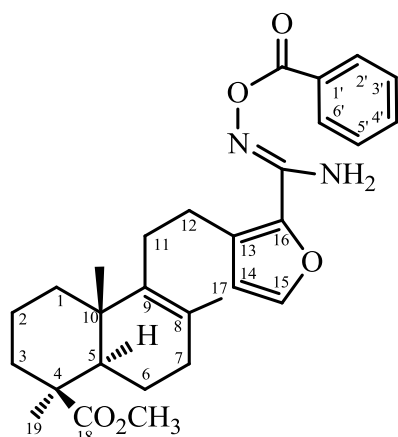
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-((Z)-N'-(бензоилокси)карбамимидоил)фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилден-декагидронафталин-1-карбоксилат (119). Выход 88%. УФ спектр,



$\lambda_{\text{макс.}}$ нм ($\lg \epsilon$): 229 (4.21), 267 (4.11). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 708, 757, 892, 1025, 1066, 1089, 1154, 1261, 1316, 1450, 1603, 1634, 1724, 2847, 2947, 3380, 3501. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.50 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 д.т (2H, $\text{H}^{1\alpha, 3\alpha}$, J 13.2, 4.2), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.30 д.д (1H, $\text{H}^{5\alpha}$, $J_{5\alpha 6\beta}$ 12.6, $J_{5\alpha 6\alpha}$ 2.3), 1.46 д.м (1H, H^2 , J 14.2), 1.65 м (1H, H^{11}), 1.70 уш.с (1H, H^9), 1.78 м, 1.81 м, 1.84 м (4H, $\text{H}^{1,6,1\beta,2}$), 1.90 м (1H, $\text{H}^{7\alpha}$), 1.97 м (1H, H^6), 2.12 д.м (1H, $\text{H}^{3\beta}$, $J_{\text{гем}}$ 13.2), 2.39 м (1H, $\text{H}^{7\beta}$), 2.70 м (1H, H^{12}), 2.91 м (1H, H^{12}), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.70

с, 4.90 с (2H, H^{17,17}), 5.20 с (2H, NH₂), 6.40 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.5), 7.40 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.5), 7.47 т (2H, H^{3',5'}, J 7.6), 7.57 м (1H, H^{4'}), 8.07 д.д (2H, H^{2',6'}, J 7.6, 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.50 к (C²⁰), 19.85 т (C²), 23.91 т (C¹²), 24.48 т (C¹¹), 26.16 т (C⁶), 28.69 к (C¹⁹), 38.07 т (C³), 38.57 т (C⁷), 38.83 т (C¹), 40.16 с (C¹⁰), 44.18 с (C⁴), 51.02 к (OCH₃), 55.50 д (C⁹), 56.06 д (C⁵), 106.73 т (C¹⁷), 113.90 д (C¹⁴), 128.37 д (C^{3',5'}), 128.84 с (C¹³), 129.33 д (C^{2',6'}), 129.54 с (C^{1'}), 132.82 д (C^{4'}), 138.87 с (C¹⁶), 142.74 д (C¹⁵), 147.66 с (C⁸), 150.70 с (C=), 163.65 с (CO), 177.80 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 492 (0.53), 474 (15), 371 (10), 239 (18), 225 (10), 122 (44), 121 (26), 105 (100), 77 (43), 51 (13). Найдено: [M] 492.2630. C₂₉H₃₆O₅N₂. Вычислено: 492.2619.

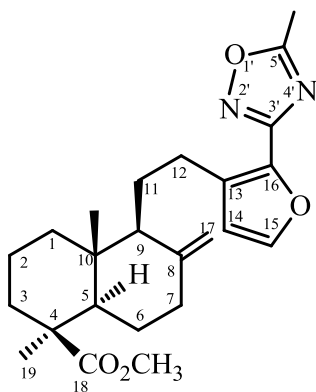
(Z)-(1S,4aS,8aR)-Метил-5-[2-(2-[N'-(бензоилокси)карбамимидоил]фуран-3-ил)этил]-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (120). Выход 68%. Т.



пл. 58-60°C (из эфира). $[\alpha]_D^{20} +76.87$ (с 0.27, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 677, 708, 758, 772, 858, 893, 922, 982, 1024, 1034, 1065, 1088, 1140, 1157, 1177, 1192, 1248, 1260, 1315, 1327, 1368, 1377, 1435, 1450, 1468, 1503, 1585, 1601, 1634, 1724, 2874, 2897, 2951, 3063, 3148, 3370, 3503. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.76 с (3H, C²⁰H₃), 1.00 т.д (1H, H³, J 13.5, 4.3), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 т.д (1H, H¹, J 12.8, 3.4), 1.33 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 1.8), 1.49 д.м (1H, H², J 14.1), 1.67 с (3H, C¹⁷H₃), 1.70 м (1H, H⁶), 1.79 к.т (1H, H², J 13.8, 3.7), 1.89-1.94 м (2H, H^{6,7}), 1.97-2.06 м (2H, H^{1,7}), 2.09-2.17 м (2H, H^{3,11}), 2.28 т.д (1H, H¹¹, J 12.8, 5.3), 2.88 м (2H, H^{12,12}), 3.59 с (3H, OCH₃), 5.20 уш.с (2H, NH₂), 6.43 д (1H, H¹⁴, J 1.6), 7.38 д (1H, H¹⁵, J 1.6), 7.45 т (2H, H^{2',5'}, J 7.8), 7.56 т (1H, H^{4'}, J 7.4), 8.05 д (2H, H^{2',5'}, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.57 к (C²⁰), 19.45 т (C²), 19.71 к (C¹⁷), 20.75 т (C⁶), 26.02 т (C¹²), 28.31 т (C¹¹), 28.33 к (C¹⁷H₃), 34.25 т (C⁷), 36.91 т (C¹), 37.63 т (C³), 39.51 с (C¹⁰), 43.79 с (C⁴), 50.90 к (OCH₃), 53.37 д (C⁵), 113.75 д (C¹⁴), 127.59 с (C⁸), 128.36 д (C^{3',5'}), 128.69 с (C¹³), 129.30 д (C^{2',6'}), 129.60 с (C^{1'}), 132.77 д (C^{4'}), 138.37 с (C⁹), 138.63 с (C=N), 142.73 д (C¹⁵), 150.64 с (C¹⁶), 163.34 с (O(CO)Ph), 178.12 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 492 (0.38), 105 (100), 77. (46), 124 (39), 122 (33), 239 (27), 226 (17), 371 (16), 135 (15). Найдено: [M] 492.2614. C₂₉H₃₆N₂O₅. Вычислено: 492.2619.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-1,4а-диметил-5-[2-[2-(5-(метил))-1,2,4-оксадиазол-3-ил]фуран-3-ил]этил}-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (121). Раствор 1.00 г (2.32 ммоль) соединения (117) в 10 мл толуола кипятили 50 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.60 г (63%) 1,2,4-оксадиазола (121) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +30.83^\circ$ (с 2.72, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 262 (3.96). ИК спектр, ν , см⁻¹: 665, 758, 888, 986, 1031, 1092, 1154, 1185, 1229, 1268, 1347, 1423, 1448,

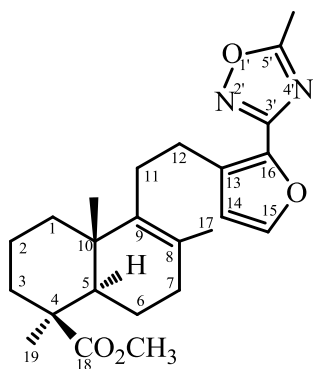
1460, 1523, 1585, 1626, 1722, 2846, 2946. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.44 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 д.т (2H, $\text{H}^{1\alpha, 3\alpha}$, J 13.5, 3.9), 1.11 с (3H, C^{19}H_3), 1.23 д.д (1H, $\text{H}^{5\alpha}$, $J_{5\alpha 6\beta}$ 12.2, $J_{5\alpha 6\alpha}$ 2.7), 1.42 д.м (1H, H^2 , J 14.2), 1.60 м (1H, H^{11}), 1.62 уш.с (1H, H^9), 1.72 м, 1.75 м, 1.77 м (4H, $\text{H}^{11,6,1\beta,2}$), 1.82 м (1H, $\text{H}^{7\alpha}$), 1.93 м (1H, H^6), 2.09 д.м (1H, $\text{H}^{3\beta}$, $J_{\text{гем}}$ 13.2), 2.36 т.д (1H, $\text{H}^{7\beta}$, J 12.0, 2.7), 2.57 с (3H, CH_3), 2.62 м (1H, H^{12}), 2.88 м (1H, H^{12}), 3.54 с (3H, OCH_3), 4.64 с, 4.85 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 6.38 д



(1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 1.5), 7.45 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 1.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.09* к (C^{20}), 12.44* к (CH_3), 19.81 т (C^2), 24.04* т (C^{11}), 24.07* т (C^{12}), 26.11 т (C^6), 28.65 к (C^{19}), 38.06 т (C^3), 38.57 т (C^7), 38.89 т (C^1), 40.12 с (C^{10}), 44.14 с (C^4), 50.97 к (OCH_3), 55.44 д (C^9), 56.12 д (C^5), 106.44 т (C^{17}), 113.52 д (C^{14}), 130.56 с (C^{13}), 137.36 с (C^{16}), 144.08 д (C^{15}), 147.60 с (C^8), 161.73 с ($\text{C}^{3'}$), 175.89 с (C^5), 177.55 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 412 (13), 411 (10), 397 (13), 369 (10), 353 (15), 245 (12), 231 (13), 203 (10), 189 (24), 177 (29), 166 (15), 164 (14), 163 (15), 133 (10),

122 (11), 121 (100), 119 (11), 109 (12), 107 (21), 105 (14), 95 (11), 93 (17), 91 (15), 81 (27), 79 (16), 67 (11), 55 (15), 43 (25), 41 (13), 18 (12). Найдено: $[M]$ 412.2338. $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_4 \text{N}_2$. Вычислено: 412.2357.

(1S,4aS,8aR)-Метил-1,4а,6-триметил-5-{2-[2-(5-метил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуран-3-ил]этил}-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (123). Раствор 0.63 г (1.46 ммоль) соединения (119) в 15 мл толуола кипятили в токе аргона 30 часов. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ).

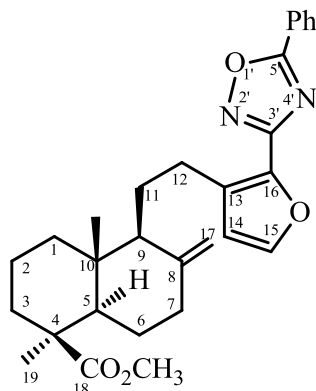


Получили 0.42 г (70%) 1,2,4-оксадиазола (123) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +87.27$ (с 0.37, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 610, 669, 700, 758, 810, 820, 887, 947, 961, 980, 1015, 1038, 1084, 1121, 1140, 1152, 1165, 1190, 1229, 1269, 1329, 1346, 1377, 1425, 1435, 1462, 1522, 1584, 1626, 1724, 2853, 2874, 2936, 2951, 3113, 3136. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.77 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 т.д (1H, H^3 , J 13.5, 4.3), 1.19 с (3H, C^{19}H_3), 1.23 т.д (1H, H^1 , J 12.9, 3.7), 1.33 д (1H, H^5 , J 12.3), 1.52 д.м (1H, H^2 , J 14.1), 1.67 с (3H, C^{17}H_3), 1.71 м (1H, H^6), 1.83 кв.м (1H, H^2 , J 13.8),

1.93-2.06 м (4H, $\text{H}^{1,6,7,7}$), 2.11 м (1H, H^{11}), 2.20 д.м (1H, H^3 , J 13.2), 2.26 м (1H, H^{11}), 2.59 с (3H, CH_3), 2.84 т (2H, $\text{H}^{12,12}$, J 8.7), 3.60 с (3H, OCH_3), 6.45 с (1H, H^{14}), 7.48 с (1H, H^{15}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.08 к (CH_3), 17.57 к (C^{20}), 19.52 т (C^2), 19.61 к (C^{17}), 20.73 т (C^6), 25.81 т (C^{12}), 28.33 т (C^{11}), 28.41 к (C^{17}H_3), 34.27 т (C^7), 37.00 т (C^1), 37.64 т (C^3), 39.55 с (C^{10}), 43.78 с (C^4), 50.93 к (OCH_3), 53.42 д (C^5), 113.22 д (C^{14}), 127.62 с (C^8), 130.39 с (C^{13}), 137.74 с (C^{16}), 138.34 с (C^9), 144.16 д (C^{15}), 161.76 с ($\text{C}^{3'}$), 175.92 с (C^5), 177.99 с (C^{18}).

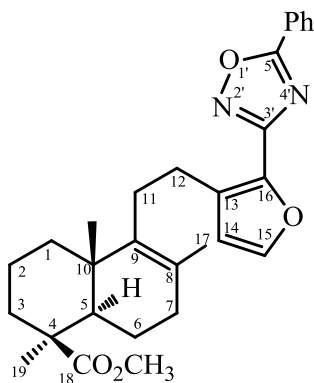
Общая методика получения 5-фенил-1,2,4-оксадиазолов (122) и (124). Раствор 1.00 г (2.03 ммоль) *O*-бензоиламидоксима (118) или (120) в 10 мл толуола кипятили 12 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили соединение (122) в виде масла или (124) в виде осадка.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил-1,4*a*-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуран-3-ил]этил}-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (122). Выход 74%. $[\alpha]_D^{20} +12.39^\circ$ (с 8.47, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 260 (4.50). ИК спектр, ν , см⁻¹: 704, 757, 888,



1154, 1185, 1228, 1350, 1415, 1450, 1521, 1561, 1609, 1722, 2846, 2946. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C²⁰H₃), 1.01 м (2H, H^{1*α*, 3*α*}), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 д.д (1H, H^{5*α*}, *J*_{5*α*β} 12.1, *J*_{5*α*β*α*} 2.8), 1.45 м (1H, H²), 1.68 м (1H, H¹¹), 1.69 уш.с (1H, H⁹), 1.73 м, 1.78 м, 1.81 м, 1.84 м (4H, H^{11,6,1β,2}), 1.87 м (1H, H^{7*α*}), 1.97 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H^{3*β*}, *J*_{ге^m} 14.2), 2.40 т.д (1H, H^{7*β*}, *J* 11.0, 2.8), 2.78 м (1H, H¹²), 3.00 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.74 с, 4.94 с (2H, H^{17,17}), 6.45 д (1H, H¹⁴, *J*_{14,15} 1.7), 7.53 м (3H, H^{3'',5''}, H¹⁵), 7.59 м (1H, H^{4''}), 8.20 д (2H, H^{2'',6''}, *J* 7.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.39 к (C²⁰), 19.76 т (C²), 24.13* т (C¹²), 24.20* т (C¹¹), 26.02 т (C⁶), 28.53 к (C¹⁹), 37.96 т (C³), 38.52 т (C⁷), 38.86 т (C¹), 40.02 с (C¹⁰), 43.99 с (C⁴), 50.82 к (OCH₃), 55.41 д (C⁹), 56.01 д (C⁵), 106.44 т (C¹⁷), 113.54 д (C¹⁴), 123.78 с (C¹³), 127.92* д (C^{3'',5''}), 128.79* д (C^{2'',6''}), 130.84 с (C^{1''}), 132.54 д (C^{4''}), 137.46 с (C¹⁶), 144.10 д (C¹⁵), 147.55 с (C⁸), 162.13 с (C^{3'}), 174.89 с (C^{5'}), 177.23 с (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 474 (8), 355 (17), 340 (10), 296 (27), 239 (19), 189 (22), 188 (11), 186 (12), 181 (16), 173 (12), 172 (13), 122 (12), 121 (100), 119 (11), 109 (22), 107 (21), 105 (59), 95 (11), 93 (17), 91 (16), 83 (16), 81 (27), 79 (15), 77 (21), 67 (12), 55 (16), 41 (14), 28 (11), 18 (10). Найдено: [M] 474.2440. C₂₉H₃₄O₄N₂. Вычислено: 474.2435.

(1*S*,4*aS*,8*aR*)-Метил-1,4*a*,6-триметил-5-{2-[2-(5-фенил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуран-3-ил]этил}-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-карбоксилат (124). Выход 70%. Т. пл. 82°C (из хлороформа). $[\alpha]_D^{20} +71.48$ (с 0.31, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 689, 702, 745, 756, 764, 816, 887, 908, 961,

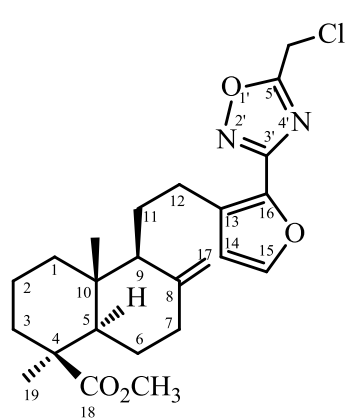


980, 1026, 1038, 1071, 1094, 1128, 1140, 1157, 1188, 1231, 1275, 1327, 1350, 1379, 1416, 1450, 1462, 1522, 1562, 1609, 1630, 1722, 1776, 2855, 2874, 2938, 2955, 2988, 3433. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.80 с (3H, C²⁰H₃), 1.02 т.д (1H, H³, *J* 13.5, 4.3), 1.20 с (3H, C¹⁹H₃), 1.29 т.д (1H, H¹, *J* 13.4, 3.7), 1.36 д.м (1H, H⁵, *J* 11.6), 1.53 д.м (1H, H², *J* 13.9), 1.72 с (3H, C¹⁷H₃), 1.74 м (1H, H⁶), 1.84 м (1H, H²), 1.93-1.98 м (2H, H^{6,7}), 2.03-2.09 м (2H,

$H^{1,7}$), 2.16 м (1H, H^{11}), 2.21 д.м (1H, H^3 , J 13.2), 2.30 т.д (1H, H^{11} , J 12.9, 5.0), 2.94 м (2H, $H^{12,12}$), 3.61 с (3H, OCH₃), 6.48 с (1H, H^{14}), 7.53 м (3H, H^{15} , $H^{3'',5''}$), 7.58 т (1H, $H^{4''}$, J 7.3), 8.17 д (2H, $H^{2'',6''}$, J 7.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.60 к (C²⁰), 19.54 т (C²), 19.74 к (C¹⁷), 20.73 т (C⁶), 25.92 т (C¹²), 28.33 к (C¹⁷), 28.63 т (C¹¹), 34.27 т (C⁷), 37.07 т (C¹), 37.63 т (C³), 39.58 с (C¹⁰), 43.78 с (C⁴), 50.97 к (OCH₃), 53.44 д (C⁵), 113.34 д (C¹⁴), 123.92 с (C¹³), 127.65 с (C⁸), 128.08 д (C^{2'',6''}), 128.94 д (C^{3'',5''}), 130.74 с (C^{1''}), 132.71 д (C^{4''}), 137.21 с (C¹⁶), 138.46 с (C⁹), 144.28 д (C¹⁵), 162.30 с (C^{3'}), 175.19 с (C^{5'}), 178.00 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 474 (13), 105 (100), 102 (85), 116 (70), 188 (55), 243 (52), 239 (35), 77 (33), 189 (26). Найдено: [M] 474.2511. C₂₉H₃₄N₂O₄. Вычислено: 474.2513.

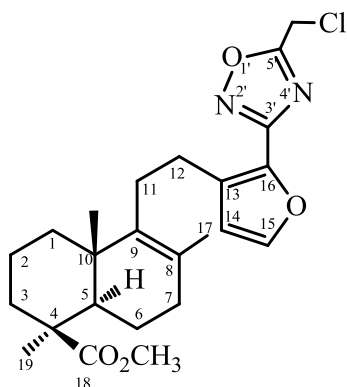
Общая методика получения 5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолов (125) и (126). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.57 ммоль) амидоксима (115) или (116) и 0.23 мл (3.09 ммоль) 2-хлорацетил хлорида в 10 мл хлористого метилена в токе аргона добавили по каплям 0.71 мл (5.15 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6-10 ч, добавили 50 мл воды, продукт извлекали хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили соединение (125) или (126) в виде масла.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(5-(хлорметил))-1,2,4-оксадиазол-3-ил]-фуран-3-ил}этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (125). Выход 49%. $[\alpha]_D^{20} +10.84^\circ$



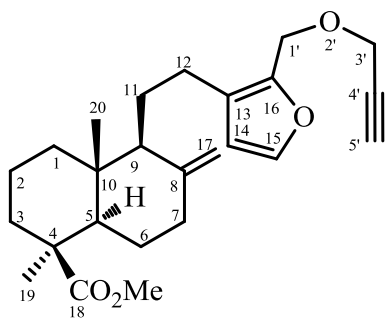
(с 3.26, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 206 (3.60), 245 (3.89), 266 (3.96). ИК спектр, ν , см⁻¹: 757, 888, 1155, 1229, 1464, 1521, 1625, 1644, 1722, 2846, 2947. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 1.00 д.т (2H, $H^{1\alpha,3\alpha}$ J 13.5, 3.9), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, $H^{5\alpha}$, $J_{5\alpha\beta}$ 12.5, $J_{5\alpha\delta}$ 2.7), 1.46 д.м (1H, H^2 , J 14.4), 1.63 м (1H, H^{11}), 1.64 уш.с (1H, H^9), 1.74 м, 1.77 м, 1.81 м (4H, $H^{11,6,1\beta,2}$), 1.85 д.д (1H, $H^{7\alpha}$, J 12.3, 3.8), 1.96 д.д (1H, H^6 , J 12.5, 3.2), 2.12 д.м (1H, $H^{3\beta}$, $J_{\text{гем}}$ 13.0), 2.39 т.д (1H, $H^{7\beta}$, J 12.0, 2.9), 2.66 м (1H, H^{12}), 2.92 м (1H, H^{12}), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.66 с (1H, H^{17}), 4.70 с (2H, CH₂Cl), 4.89 с (1H, H^{17}), 6.43 д (1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 1.7), 7.50 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 1.7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.19 к (C²⁰), 19.56 т (C²), 23.83* т (C¹¹), 23.87* т (C¹²), 25.86 т (C⁶), 28.39 к (C¹⁹), 32.91 т (CH₂Cl), 37.79 т (C³), 38.32 т (C⁷), 38.64 т (C¹), 39.87 с (C¹⁰), 43.86 с (C⁴), 50.73 к (OCH₃), 55.21 д (C⁹), 55.83 д (C⁵), 106.27 т (C¹⁷), 113.44 д (C¹⁴), 131.32 с (C¹³), 136.47 с (C¹⁶), 144.32 д (C¹⁵), 147.29 с (C⁸), 161.75 с (C^{3'}), 173.57 с (C^{5'}), 177.23 с (C¹⁸). Найдено %: C 64.50, H 7.09, N 5.98. C₂₄H₃₁ClN₂O₄. Вычислено %: C 64.49, H 6.99, N 6.27.

(1*S*,4*aS*,8*aR*)-Метил-5-{2-[2-(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазол-3-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4*a*,6-триметил-1,2,3,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-карбоксилат (126). Выход 63%. $[\alpha]_D^{20} +79.67$ (с 0.49, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 608, 679, 756, 820, 887, 918, 986, 1038, 1084, 1119, 1152, 1188, 1232, 1265, 1348, 1379, 1435, 1462, 1520, 1584, 1624, 1722, 2112, 2853, 2922, 3464, 3744. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.77 с (3H, C²⁰H₃), 1.01 т.д (1H, H³, J 13.4, 4.1), 1.19 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 т.д (1H, H¹, J 13.2, 4.0), 1.34 д (1H, H⁵, J 12.0), 1.53 д.м (1H, H², J 14.1), 1.67 с (3H, C¹⁷H₃), 1.71 м (1H, H⁶), 1.83 м (1H, H²), 1.92-2.07 м (4H, H^{1,6,7,7'}), 2.12 м (1H, H¹¹), 2.20 д.м (1H, H³, J 13.2), 2.26 м (1H, H¹¹), 2.86 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 4.69 с (2H, CH₂Cl), 6.47 с (1H, H¹⁴), 7.51 с (1H, H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.59 к (C²⁰), 19.51 т (C²), 19.67 к (C¹⁷), 20.72 т (C⁶), 25.84 т (C¹²), 28.33 к (C¹⁹), 28.41 т (C¹¹), 33.06 т (CH₂Cl), 34.27 т (C⁷), 37.01 т (C¹), 37.62 т (C³), 39.55 с (C¹⁰), 43.78 с (C⁴), 50.96 к (OCH₃), 53.41 д (C⁵), 113.42 д (C¹⁴), 127.79 с (C⁸), 131.41 с (C¹³), 136.47 с (C¹⁶), 138.25 с (C⁹), 144.64 д (C¹⁵), 162.07 с (C^{3'}), 173.78 с (C^{5'}), 177.99 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 446 (19), 189 (100), 136 (65), 133 (39), 119 (34), 175 (34), 98 (34), 150 (31), 105 (30). Найдено: [M] 446.1966.



C₂₄H₃₁N₂O₄Cl. Вычислено: 446.1967.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 1,4*a*-диметил-6-метилен-5-(2-{2-[(проп-2-ин-1-илокси)-метил]фуран-3-ил}этил)декагидронафталин-1-карбоксилат (128). К перемешиваемому

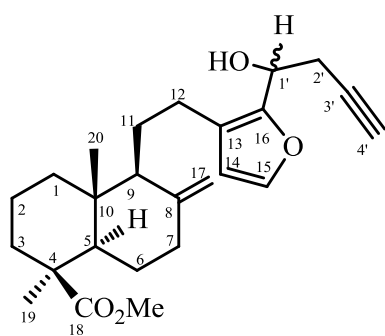


раствору 1.00 г (2.8 ммоль) соединения (127) в 10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.33 г (8.3 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.61 мл (5.5 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 4 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.61 г (55%) соединения (128) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +37.29^\circ$ (с 3.10, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 221 (3.83). ИК спектр, ν , см⁻¹: 741, 891, 1074, 1153, 1229, 1382, 1449, 1466, 1643, 1724, 2849, 2934, 2943, 3306. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.42 с (3H, C²⁰H₃), 0.89 д.т (1H, H¹, J 13.4, 3.2), 0.93 д.т (1H, H³, J 13.3, 3.5), 1.08 с (3H, C¹⁹H₃), 1.19 м (1H, H⁵), 1.40 м (1H, H²), 1.51 м (1H, H⁹), 1.62 м (1H, H¹¹), 1.68-1.83 м (5H, H^{1,2,6,7*a*,11}), 1.89 м (1H, H⁶), 2.06 д.м (1H, H³, J_{гем} 13.2), 2.23 м (1H, H¹²), 2.33 м (1H, H⁷), 2.48 м (1H, H¹²), 2.50 м (1H, H^{5'}), 3.51 с (3H, OCH₃), 4.01 д (1H,

$H^{3'}$, J 2.3), 4.02 д (1H, $H^{3'}$, J 2.3), 4.38 с (2H, $H^{1'}$), 4.52 с, 4.82 с (2H, H^{17}), 6.16 д (1H, H^{14} , J 1.5), 7.24 д (1H, H^{15} , J 1.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.32 к (C^{20}), 19.62 т (C^2), 22.87 т (C^{12}), 24.38 т (C^{11}), 25.94 т (C^6), 28.43 к (C^{19}), 37.83 т (C^3), 38.37 т (C^7), 38.68 т (C^1), 39.80 с (C^{10}), 43.91 с (C^4), 50.74 к (OCH₃), 54.51 д (C^9), 55.85 д (C^5), 56.25 т (C^3), 60.70 т ($C^{1'}$), 74.38 д ($C^{5'}$), 79.25 с ($C^{4'}$), 106.18 т (C^{17}), 111.17 д (C^{14}), 124.63 с (C^{13}), 141.90 д (C^{15}), 146.11 с (C^{16}), 147.47 с (C^8), 177.21 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 398 (1.58), 342 (13), 283 (13), 189 (28), 188 (12), 161 (12), 133 (14), 121 (100), 120 (15), 119 (21), 110 (15), 109 (16), 107 (27), 105 (23), 95 (29), 94 (38), 93 (22), 91 (33), 85 (16), 83 (14), 81 (36), 79 (23), 77 (18), 71 (20), 69 (16), 67 (19), 57 (34), 55 (37), 53 (14), 43 (33), 41 (39), 39 (16), 29 (14). Найдено: $[M]$ 398.2455. $C_{25}H_{34}O_4$. Вычислено: 398.2452.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-((R)-1-гидроксибут-3-ин-1-ил)фуран-3-ил]этил}- и 5-{2-[2-((S)-1-гидроксибут-3-ин-1-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-

декагидронафталин-1-карбоксилаты (129а,б). а). К перемешиваемому раствору 0.40 г (2.8 ммоль) пропаргилмагнийбромида в 20 мл абсолютного эфира при $-40^{\circ}C$ в токе аргона прибавили по каплям раствор 1.00 г (2.8 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**53**) в 10 мл эфира. Температуру реакционной смеси подняли до $+10^{\circ}C$ и перемешивали ещё 10 мин.



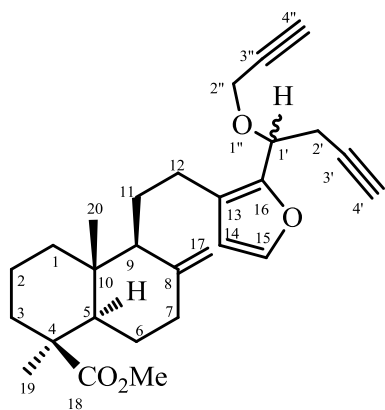
Наблюдается образование крупнозернистой белой суспензии. В реакционную массу осторожно добавили 100 мл водного раствора гидрохлорида аммония (на 100 г H_2O добавили 17 г NH_4Cl) и интенсивно перемешивали до разделения фаз. Органический слой отделили, водный экстрагировали эфиром (3x30 мл). Объединенные органические слои сушили $MgSO_4$.

Растворитель удалили в вакууме, в остатке получили 0.83 г (74%) смеси диастереоизомеров (**129а,б**) в виде масла. б). К перемешиваемой суспензии 1.00 г (2.8 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**53**), 0.91 г (5.6 ммоль) активированной цинковой пыли и 0.62 мл 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле в 20 мл ТГФ при $0^{\circ}C$ в течение 1 ч прикапали 5 мл насыщенного раствора гидрохлорида аммония. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 24 ч. Органический слой отделили, водную фазу экстрагировали диэтиловым эфиром (3x30 мл). Объединенную органическую фазу промыли насыщенным водным раствором гидрохлорида аммония (2x20 мл), насыщенным раствором $NaCl$ (2x20 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.74 г (66%) смеси диастереоизомеров (**129а,б**) в виде масла. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 220 (3.85), 279 (3.09). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3481, 3308, 3078, 2945, 2846, 2122, 1958, 1722, 1643, 1464, 1449, 1381, 1333, 1229, 1159, 1090, 1034, 986, 891, 748, 640. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J , Гц): 0.47 с (3H, $*C^{20}H_3$), 0.85 м (1H, $*H^1$), 0.99 д.т (1H, $*H^3$, J 13.4, 4.0), 1.14 с, 1.23 с (3H, $*C^{19}H_3$), 1.25 м

(1H, *H⁵), 1.46 д.м (1H, *H², J_{геМ} 13.9), 1.56 м (1H, *H⁹), 1.59 м (1H, *H¹¹), 1.68-1.83 м (4H, *H^{1,2,6,11}), 1.83 м (1H, *H⁷), 1.91 м (1H, *H⁶), 2.01 м (2H, *H^{4'} и 2H, *OH), 2.12 д.м (1H, *H³, J_{геМ} 13.2), 2.25-2.34 м (1H, *H¹²), 2.40 м (1H, *H⁷), 2.50-2.55 м (1H, *H¹²), 2.62 д.д (1H, H^{2'}, J 6.8, 2.6), 2.67 д.д (1H, H^{2'}, J 6.8, 2.6), 2.79 д.д (1H, H^{2'}, J 7.0, 2.6), 2.84 д.д (1H, H^{2'}, J 7.0, 2.6), 3.57 с (3H, *CH₃O), 4.58 с (1H, *H¹⁷), 4.79 м (1H, *H^{1'}), 4.89 с (1H, *H¹⁷), 6.20 д (1H, *H¹⁴, J 1.8), 7.28 д (1H, *H¹⁵, J 1.8) (* - удвоение сигнала). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.53 к (C²⁰), 19.82 т (C²), 22.94 т (C¹²), 24.55 т (C¹¹), 26.03* т (C⁶), 26.17* т (C^{2'}), 28.70 к (C¹⁹), 38.07 т (C³), 38.59 т (C⁷), 38.96 т (C¹), 40.08 с (C¹⁰), 44.17 с (C⁴), 51.04 к (OCH₃), 54.91 д (C⁹), 56.16 д (C⁵), 64.27 д (C^{1'}), 70.43 д (C^{4'}), 80.41 с (C^{3'}), 106.52 т (C¹⁷), 111.47 д (C¹⁴), 122.50 с (C¹³), 141.51 д (C¹⁵), 147.72 с, 147.88 с (C¹⁶), 148.70 с (C⁸), 177.61 с (C¹⁸) (*- сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 398 (3), 341 (18), 315 (29), 299 (25), 281 (23), 249 (13), 189 (37), 181 (16), 173 (13), 161 (15), 148 (25), 147 (17), 131 (28), 123 (29), 121 (100), 119 (17), 110 (36), 109 (18), 107 (25), 105 (18), 95 (14), 93 (20), 91 (21), 81 (30), 79 (16), 77 (15), 55 (14), 41 (14). Найдено: [M] 398.2453. C₂₅H₃₄O₄. Вычислено: 398.2452.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4а-диметил-6-метилен-5-(2-{2-[(R)-1-(проп-2-ин-1-илокси)бут-3-ин-1-ил]фуран-3-ил}этил)- и (1S,4aR,5S,8aR)-метил 1,4а-диметил-6-метилен-5-(2-{2-[(S)-1-(проп-2-ин-1-илокси)бут-3-ин-1-ил]фуран-3-ил}этил)-декагидронафталин-1-

карбоксилаты (130а,б). К перемешиваемому раствору 0.52 г (1.3 ммоль) соединений (**129а,б**) в



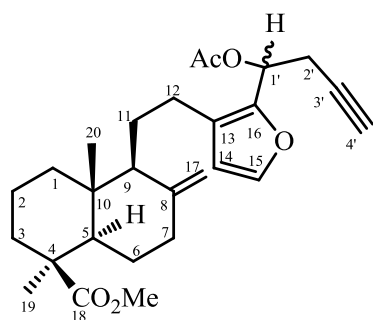
10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.31 г (13.1 ммоль) 60% гидроксида натрия в масле, перемешивали 30 мин, затем добавили 0.58 мл (6.56 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 4 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Органическую фазу промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Получили 0.32 г (57%) смеси

соединений (**130а,б**) в виде масла. При выдерживании на воздухе из обогащенных фракций стереоизомеров выделили индивидуальное соединение (**130а**), Т. пл. 55-58°C, для которого получены данные РСА. Спектральные данные для смеси соединений (**130а,б**): УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (3.74). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3422, 3296, 3078, 2930, 2851, 2120, 1722, 1771, 1643, 1600, 1510, 1466, 1449, 1383, 1333, 1229, 1155, 1078, 1040, 889, 770, 642. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, *C²⁰H₃), 0.96 д.т (1H, *H¹, J 12.6, 3.6), 1.01 д.т (1H, *H³, J 13.2, 4.6), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 м (1H, *H⁵), 1.46 м (1H, *H²), 1.59 м (1H, H⁹), 1.61 м (1H, H⁹), 1.65-1.71 м (1H, *H¹¹), 1.72-1.82 м (5H, *H^{11,6,1,2,7}), 1.96 м (1H, *H⁶), 2.13 м (1H, *H³),

2.24-2.35 м (1H, *H¹²), 2.38 м (2H, *H^{4',4''}), 2.40 м (1H, *H⁷), 2.51-2.63 м (1H, *H¹²), 2.73-2.79 м (2H, *H^{2'}), 3.57 с (3H, *CH₃O), 3.81 д (1H, H^{2''}, *J* 16.2), 3.82 д (1H, H^{2''}, *J* 15.9), 4.05 д.д (1H, H^{2''}, *J* 15.9, 2.6), 4.06 д.д (1H, H^{2''}, *J* 16.2, 2.7), 4.59 с (1H, *H¹⁷), 4.70 м (1H, *H^{1'}), 4.89 с (1H, *H¹⁷), 6.21 д (1H, H¹⁴, *J*_{14,15} 1.5), 6.22 д (1H, H¹⁴, *J*_{14,15} 2.0), 7.31 д (1H, *H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.38 к, 12.44 к (C²⁰), 19.75 т (*C²), 22.88 т, 22.99 т (C¹²), 23.88 т, 26.17 т (C^{2'}), 24.51 т, 24.78 т (C¹¹), 26.08 т (*C⁶), 28.60 к (*C¹⁹), 38.01 т (*C³), 38.48 т, 38.55 т (C⁷), 38.89 т, 39.00 т (C¹), 40.01 с, 40.06 с (*C¹⁰), 44.06 с (C⁴), 50.90 к (*OCH₃), 54.89 д, 55.27 д (C⁹), 55.02 т, 55.08 т (C^{2''}), 56.06 д, 56.09 д (C⁵), 63.38 д, 69.60 д (C^{1'}), 69.70 д (*C^{4'}), 74.40 д (*C^{4''}), 79.29 с (*C^{3'}), 79.85 с, 80.01 с (C^{3''}), 106.44 т, 106.50 т (C¹⁷), 111.05 д (*C¹⁴), 125.52 с, 152.60 с (C¹³), 142.13 д, 142.15 д (C¹⁵), 145.31 с, 145.54 с (C¹⁶), 147.56 с (*C⁸), 177.39 с (*C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 436 (0.25), 341 (24), 316 (23), 315 (100), 281 (29), 255 (17), 189 (15), 181 (28), 173 (12), 161 (50), 147 (45), 132 (11), 131 (29), 121 (90), 119 (14), 109 (24), 107 (22), 105 (20), 95 (17), 93 (18), 91 (31), 85 (12), 81 (31), 79 (19), 77 (21), 71 (17), 69 (14), 67 (15), 57 (26), 55 (26), 43 (17), 41 (20), 39 (15). Найдено: [M] 436.2604. C₂₈H₃₆O₄. Вычислено: 436.2608.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-((1R)-ацетоксибут-3-ин-1-ил)-фуран-3-ил]этил}- и 5-{2-[2-((1S)-ацетоксибут-3-ин-1-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендека-

гидронафталин-1-карбоксилаты (131а,б). К раствору 0.35 г соединений (129а,б) в 1 мл уксусного ангидрида добавили 2 мл пиридина и перемешивали 10 ч. Реакционную смесь вылили на лед и экстрагировали хлороформом (3x20 мл). Объединенные органические слои промыли водой (4x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили смесь стереоизомеров (131а,б) в виде масла (выход 98%). УФ-спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (4.14), 254



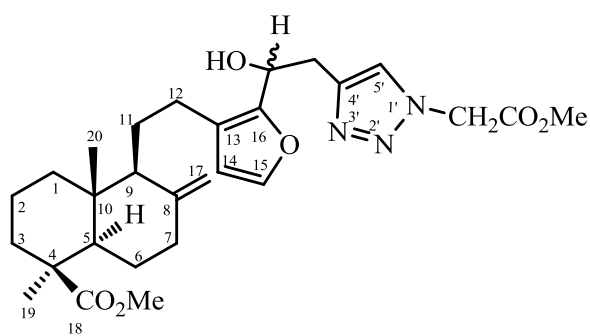
(3.70). ИК спектр, ν, см⁻¹: 891, 968, 1024, 1157, 1232, 1373, 1460, 1506, 1645, 1724, 2853, 2926, 3271, 3306, 3462. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.48 с (3H, *C²⁰H₃), 1.00 м (1H, *H^{1α}), 1.03 м (1H, *H^{3α}), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.16 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (1H, *H^{5α}), 1.48 м (2H, *H^{2,11}), 1.59 уш.с (1H, H⁹), 1.62 уш.с (1H, H⁹), 1.69 м (1H, *H¹¹), 1.75-1.79 м (3H, *H^{6,1β,2}), 1.82 м (1H, *H^{7α}), 1.91 м (1H, *H⁶), 2.03 с (3H, Ac), 2.03 с (3H, Ac), 2.14 д.м (1H, *H^{3β}, *J*_{ГЕМ} 12.7), 2.35-

2.37 м (1H, *H¹²), 2.41 м (1H, *H^{7β}), 2.53-2.65 м (1H, *H¹²), 2.74-2.91 м (2H, *H^{2',2''}), 3.59 с (3H, *OCH₃), 4.59 с (1H, H¹⁷), 4.62 с (1H, H¹⁷), 4.90 с (1H, H¹⁷), 4.92 с (1H, H¹⁷), 5.92 д (1H, H^{1'}, *J* 7.3), 5.96 д (1H, H^{1'}, *J* 7.1), 6.22 д (1H, H¹⁴, *J* 1.2), 6.23 д (1H, H¹⁴, *J* 1.2), 7.32 д (1H, *H¹⁵, *J* 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.48 к, 12.52 к (C²⁰), 19.84 т (*C²), 20.79 к, 20.81 к (COCH₃), 22.94 т, 22.97 т (C¹²), 23.01 т, 23.13 т (C^{2'}), 24.52 т, 24.77 т (C¹¹), 26.18 т (*C⁶), 28.70 к (*C¹⁹), 38.10 т (*C³), 38.60 т (*C⁷), 38.94 т, 38.25 т (C¹), 40.10 с (*C¹⁰), 44.18 с (*C⁴), 51.01 к (*OCH₃), 55.00 д,

55.40 д (C⁹), 56.15 д, 56.17 д (C⁵), 64.78 д, 64.87 д (C^{1'}), 70.14 д, 70.19 д (C^{4'}), 78.99 с, 79.13 с (C^{3'}), 106.40 т, 106.64 т (C¹⁷), 111.49 д, 111.52 д (C¹⁴), 124.64 с, 124.75 с (C¹³), 142.17 д, 142.21 д (C¹⁵), 145.42 с, 145.62 с (C¹⁶), 147.47 с, 147.71 с (C⁸), 169.57 с, 169.65 с (COCH₃), 177.59 с, 177.61 с (C¹⁸) (* - удвоение сигнала). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 440 (1), 380 (10), 341 (30), 321 (10), 281 (17), 204 (12), 189 (26), 131 (55), 121 (100), 109 (25), 107 (30), 105 (27), 95 (30), 93 (28), 91 (36), 81 (48), 79 (27), 77 (27), 71 (33), 69 (30), 67 (27), 57 (53), 55 (56), 43 (76), 41 (55), 39 (16), 29 (20), 27 (13). Найдено: [M] 440.2553. C₂₇H₃₆O₅. Вычислено: 440.2557.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-[2-(2-((1R)-гидрокси-2-(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-триазол-4-ил)этил)-фуран-3-ил)этил]- и (1S,4aR,5S,8aS)-метил-5-[2-(2-((1S)-гидрокси-2-(1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1H-триазол-4-ил)этил)-фуран-3-ил)этил]-1,4a-диметил-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (133a,б). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.2 ммоль) соединений (**129a,б**) в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.21 мл (1.2 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.14 г (1.2 ммоль) метил-2-азидоацетата (**132**) и 0.012 г (0.12 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2x50 мл), водой (2x50 мл), водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (9 г NH₄Cl, 1 мл NH₄OH и 100 мл H₂O) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.52 г (82%) соединений (**133a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 218 (3.91). ИК спектр, ν, см⁻¹: 756, 891, 989, 1032, 1049, 1094, 1155, 1229, 1377, 1441, 1464, 1554, 1645, 1722, 1757, 2849, 2974, 2949, 3150, 3410. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, *C²⁰H₃), 0.95 м (1H, *H^{1α}), 0.99 д.т (1H, *H^{3α}, J 12.9, 3.8), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м (1H, *H^{5α}), 1.45-1.49 м (2H, *H^{2,11}), 1.54 уш.с (1H, H⁹), 1.56 уш.с (1H, H⁹), 1.65 м (1H, *H¹¹), 1.72 м, 1.77 м, 1.81 м (3H, *H^{6,1β,2}), 1.83 м (1H, *H^{7α}), 1.94 м (1H, *H⁶), 2.12 д.м (1H, *H^{3β}, J_{гем} 12.9), 2.24 м (1H, *H¹²), 2.38 м (1H, *H^{7β}), 2.45 м (1H, *H¹²), 2.79 уш.с (1H, OH), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.14 м (1H, CH₂), 3.15 д.д (1H, CH₂, J



14.7, 5.2), 3.36 д.д (1H, CH₂, J 14.7, 8.6), 3.35 м (1H, CH₂), 3.58 с (3H, *OCH₃), 3.78 с (3H, *CH₂CO₂CH₃), 4.51 с (1H, H¹⁷), 4.55 с (1H, H¹⁷), 4.86 с (1H, *H¹⁷), 4.99 м (1H, *CHОН), 5.08 д (2H, CH₂CO₂CH₃, J 3.9), 5.11 д (2H, CH₂CO₂CH₃, J 3.9), 6.20 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.8), 6.21 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.8), 7.31 д (1H, *H¹⁵, J_{14,15} 1.8), 7.35 с (1H, H⁵), 7.40 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.49 к (*C²⁰), 19.82 т (*C²), 22.77 т, 22.95 т (C¹²), 24.34 т, 24.55 т (C¹¹), 26.15 т (*C⁶), 28.64 к (*C¹⁹), 31.92 т, 32.02 т (CH₂), 38.03 т (*C³), 38.52 т, 38.61 т (*C⁷), 38.89 т, 38.93 т (C¹), 40.01 с, 40.05 с (C¹⁰),

44.17 с (*C⁴), 50.51 т, 50.68 т (CH₂CO₂CH₃), 50.99 к (*OCH₃), 52.87 к (*CH₂CO₂CH₃), 54.70 д, 55.09 д (C⁹), 56.03 д, 56.13 д (C⁵), 64.93 д (*CHOH), 106.41 т (*C¹⁷), 111.38 д, 111.50 д (C¹⁴), 122.06 д (*C^{5'}), 122.07 с (*C¹³), 141.27 д, 141.32 д (C¹⁵), 144.77 с, 144.86 с (C^{4'}), 147.73 с, 147.82 с (C⁸), 149.64 с (*C¹⁶), 166.61 с (*CH₂CO₂CH₃), 177.66 с (*C¹⁸) (* - удвоение сигнала). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 513 (1.7), 495 (10), 198 (12), 189 (12), 169 (27), 161 (11), 155 (85), 147 (11), 133 (12), 122 (12), 121 (100), 119 (20), 110 (12), 109 (26), 107 (31), 105 (23), 95 (16), 93 (18), 91 (31), 81 (32), 79 (26), 77 (17), 69 (10), 68 (15), 67 (20), 69 (12), 55 (30), 53 (15). Найдено: [M] 513.2969. C₂₈H₃₉N₃O₆. Вычислено: 513.2825.

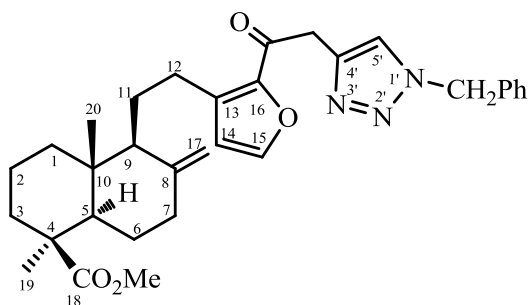
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-{2-[(2R)-(1-бензил-1H-триазол-4-ил)-1-гидроксиэтил]-фуран-3-ил}этил)- и (1S,4aR,5S,8aS)-метил-5-(2-{2-[(2S)-2-(1-бензил-1H-триазол-4-ил)-1-гидроксиэтил]-фуран-3-ил}этил)-1,4a-диметил-6-метиледекагидронафталин-1-карбоксилаты (135а,б). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.2 ммоль) соединений (**129а,б**) в

10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.21 мл (1.2 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.48 г (1.2 ммоль) бензилазида (**134**) и 0.012 г (0.12 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2x50 мл), водой (2x50 мл), водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (9 г NH₄Cl, 1 мл NH₄OH и 100 мл H₂O) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили, остаток

хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.53 г (80%) соединений (**135а,б**) в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 754, 891, 988, 1034, 1047, 1134, 1157, 1227, 1454, 1643, 1720, 2847, 2945, 3078, 3144, 3397. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, *C²⁰H₃), 0.95 м (1H, *H^{1a}), 0.99 м (1H, *H^{3a}), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м (1H, *H^{5a}), 1.47 м (2H, *H^{2,11}), 1.51-1.57 м (2H, *H^{9,11}), 1.72-1.80 м (3H, *H^{2,6,1b}), 1.80-1.89 м (1H, *H^{7a}), 1.94 м (1H, *H⁶), 2.12 м (1H, *H^{3b}), 2.17 м (1H, *H¹²), 2.36 м (1H, *H^{7a}), 2.37 м (1H, H¹²), 2.46 м (1H, H¹²), 3.06 д.д (1H, CH₂, J 15.1, 4.8), 3.08 д.д (1H, CH₂, J 15.1, 5.4), 3.31 д.д (1H, CH₂, J 15.1, 8.0), 3.32 д.д (1H, CH₂, J 15.1, 8.6), 3.59 с (3H, *OCH₃), 4.49 с (1H, H¹⁷), 4.53 с (1H, H¹⁷), 4.84 с (1H, H¹⁷), 4.84 с (1H, H¹⁷), 4.94 д.д (1H, CHOH, J 8.0, 5.4), 4.96 д.д (1H, CHOH, J 8.6, 4.8), 5.44 д (2H, CH₂Ph, J 4.6), 5.45 д (2H, CH₂ Ph, J 2.5), 6.15 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.5), 6.16 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.5), 7.10 с (1H, H^{5'}), 7.14 с (1H, H^{5'}), 7.19 м (2H, *H^{2'',6''}), 7.25 м (1H, *H¹⁵), 7.33 м (3H, *H^{3'',5'',4''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.48 к (*C²⁰), 19.79 т (*C²), 22.72 т, 22.90 т (C¹²), 24.33 т, 24.55 т (C¹¹), 26.11 т (*C⁶), 28.62 к, 28.66 к (C¹⁹), 31.95 т, 32.02 т (CH₂), 38.00 т, 38.03 т (C³), 38.49 т, 38.57 т (C⁷), 38.85 т, 38.89 т (C¹), 39.98 с, 40.02 с (C¹⁰), 44.15 с (*C⁴), 50.98 к, 51.00 к (OCH₃), 53.87 т, 53.88 т (CH₂Ph), 54.65 д, 55.04 д (C⁹), 55.97 д, 56.09 д (C⁵), 64.97 д (*CHOH), 106.37 т, 106.44 т (C¹⁷), 111.27 д, 111.41 д (C¹⁴), 121.71 д (*C^{5'}), 121.96 с (*C¹³), 127.78

д, 127.80 д (*C^{2''6''}), 128.50 д, 128.51 д (C^{4''}), 128.91 д (*C^{5''3''}), 134.60 с (*C^{1''}), 141.16 д, 141.21 д (C¹⁵), 144.81 с, 144.90 с (C^{4'}), 147.66 с, 147.78 с (C⁸), 149.52 с, 149.61 с (C¹⁶), 177.61 с, 177.64 с (C¹⁸) (* - удвоение сигнала). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 531 (4), 514 (10), 513 (12), 265 (11), 202 (24), 174 (12), 173 (86), 121 (20), 91 (100). Найдено: [M] 531.3089. C₃₂H₄₁N₃O₄. Вычислено: 531.3092.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-(2-{2-[2-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)ацетил]фуран-3-ил}этил)-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (136). К раствору 0.50 г (0.9 ммоль) соединений (**135а,б**) в 10 мл хлористого метилена в атмосфере аргона добавили

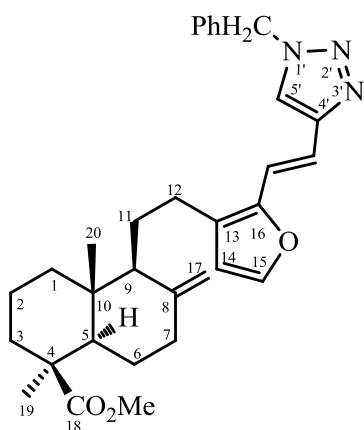


0.44 г (1.0 ммоль) реагента Десс-Мартина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.33 г (65%) соединения (**136**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +37.45$ (с 0.33, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 278 (3.75). ИК спектр,

ν , см⁻¹: 733, 754, 885, 1047, 1153, 1229, 1414, 1454, 1468, 1580, 1674, 1722, 2847, 2945, 3424. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.96-1.04 м (2H, H^{1*a*,3*a*}), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H^{5*a*}, *J* 12.0, 2.8), 1.46* м (1H, H²), 1.59* м (1H, H¹¹), 1.60 м (1H, H⁹), 1.73 м, 1.77 м, 1.80 м (3H, H^{6,1*b*,2}), 1.85 м (1H, H^{7*a*}), 1.95 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H^{3*b*}, *J*_{геом} 13.2), 2.38 м (1H, H^{7*a*}), 2.65 м (1H, H¹²), 2.91 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.33 с (2H, CH₂), 4.61 с (1H, H¹⁷), 4.87 с (1H, H¹⁷), 5.50 с (2H, CH₂Ph), 6.43 д (1H, H¹⁴, *J*_{14,15} 1.6), 7.25 м (2H, H^{2''6''}), 7.33-7.35 м (3H, H^{3''5''4''}), 7.43 д (1H, H¹⁵, *J*_{14,15} 1.6), 7.58 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.45 к (C²⁰), 19.79 т (C²), 23.60 т (C¹²), 24.75 т (C¹¹), 26.12 т (C⁶), 28.68 к (C¹⁹), 36.10 т (CH₂), 38.07 т (C³), 38.58 т (C⁷), 38.91 т (C¹), 40.15 с (C¹⁰), 44.16 с (C⁴), 51.01 к (OCH₃), 54.02 т (CH₂Ph), 55.57 д (C⁹), 56.13 д (C⁵), 106.50 т (C¹⁷), 114.55 д (C¹⁴), 122.78 д (C^{5'}), 127.95 д (C^{2''6''}), 128.51 д (C^{4''}), 128.92 д (C^{5''3''}), 134.64 с (C^{1''}), 136.46 с (C¹³), 140.89 с (C^{4'}), 144.71 д (C¹⁵), 147.25 с (C⁸), 147.53 с (C¹⁶), 177.62 с (C¹⁸), 186.04 с (CO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 356 (24), 341 (37), 312 (10), 300 (18), 299 (100), 281 (21), 192 (25), 189 (15), 181 (11), 173 (13), 161 (14), 151 (74), 149 (11), 148 (45), 147 (47), 146 (10), 133 (11), 122 (11), 121 (79), 120 (12), 119 (18), 109 (20), 107 (25), 106 (16), 105 (42), 95 (14), 93 (22), 91 (32), 81 (25), 79 (29), 77 (29), 67 (13), 65 (11), 55 (18), 53 (10), 41 (19). Найдено: [M] 529.6694. C₃₂H₃₉N₃O₄. Вычислено: 529.6699.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-(2-{2-[(*E*)-2-(1-бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)винил]-фуран-3-ил}этил)-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (137). К раствору 0.43 г (0.81 ммоль) соединений (**135а,б**) в этилацетате при перемешивании в токе аргона добавили 0.13 мл (1.63 ммоль) метансульфохлорида, охладили до 0°C, добавили 0.03 г (0.24 ммоль) 4-

диметиламинопиридина и при интенсивном перемешивании прикапали 0.23 мл (1.63 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали 1 ч при 0°C, и ещё 1 ч при комнатной температуре, затем разбавили 1 N водным раствором HCl (70 мл), органическую фазу отделили, промыли водным раствором K₂CO₃ (pH=8-9) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили под вакуумом, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Получили 0.20 г (49%) соединения (**137**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +43.26$ (с 0.32, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 312 (4.21). ИК спектр, ν , см⁻¹: 739, 754, 893, 961, 982, 1047, 1155, 1229, 1454, 1643, 1720, 1759, 2849, 2945, 3429. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 д.т

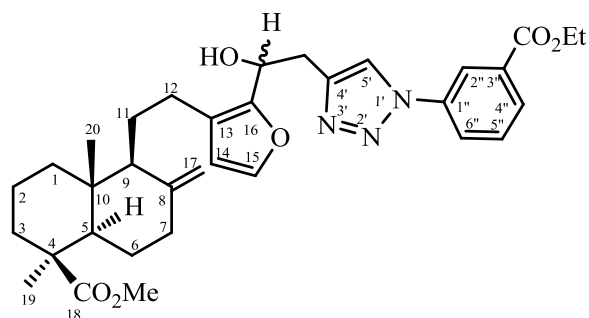


(1H, H^{1a}, J 13.2, 4.6), 0.98 д.т (1H, H^{3a}, J 13.3, 3.8), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 д.д (1H, H^{5a}, J 12.0, 2.8), 1.45 м (1H, H²), 1.57 м (2H, H^{9,11}), 1.67-1.70 м (1H, H¹¹), 1.73 м, 1.76 м, 1.80 м (3H, H^{6,1β,2}), 1.83 м (1H, H^{7a}), 1.94 м (1H, H⁶), 2.11 д.м (1H, H^{3β}, J_{геом} 13.3), 2.32-2.39 м (2H, H^{7a,12}), 2.56 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.58 с (1H, H¹⁷), 4.89 с (1H, H¹⁷), 5.48 с (2H, CH₂Ph), 6.26 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.9), 6.83 д (1H, H^{6'}, J 16.1), 7.04 д (1H, H^{7'}, J 16.1), 7.26 м (2H, H^{2'',6''}), 7.27 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.9), 7.32 м, 7.33 м (3H, H^{3'',5'',4''}), 7.36 с (1H, H^{5'}).

Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.46 к (C²⁰), 19.72 т (C²), 22.98 т (C¹²), 24.21 т (C¹¹), 26.05 т (C⁶), 28.56 к (C¹⁹), 37.94 т (C³), 38.44 т (C⁷), 38.81 т (C¹), 39.95 с (C¹⁰), 44.07 с (C⁴), 50.91 к (OCH₃), 53.87 т (CH₂Ph), 54.65 д (C⁹), 55.96 д (C⁵), 106.36 т (C¹⁷), 112.54 д (C¹⁴), 113.04 д (C^{7'}), 116.46 д (C^{6'}), 119.90 д (C^{5'}), 124.58 с (C¹³), 127.84 д (C^{2'',6''}), 128.51 д (C^{4''}), 128.89 д (C^{5'',3''}), 134.51 с (C^{1''}), 141.64 д (C¹⁵), 146.46 с (C^{4'}), 147.66 с (C⁸), 148.06 с (C¹⁶), 177.51 с (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 513 (4), 189 (10), 158 (10), 130 (11), 128 (18), 121 (53), 119 (10), 115 (10), 109 (15), 107 (15), 105 (12), 93 (12), 92 (10), 91 (100), 85 (18), 83 (27), 81 (15), 79 (11), 77 (10), 65 (15), 55 (11), 43 (54). Найдено: [M] 513.2990. C₃₂H₃₉N₃O₃. Вычислено: 513.2986.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-((2R)-1-гидрокси-2-{1-[3-(этоксикарбонил)фенил]-1H-триазол-4-ил}этил)-фуран-3-ил]этил}- и (1S,4aR,5S,8aS)-метил-5-{2-[2-((2S)-1-гидрокси-2-{1-[3-(этоксикарбонил)фенил]-1H-триазол-4-ил}этил)-фуран-3-ил]этил}- 1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (139a,б). К раствору 0.50 г (1.2 ммоль) соединений (**129a,б**) в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона при перемешивании последовательно добавили 0.21 мл (1.2 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.48 г (1.2 ммоль) (3S,4R,5R)-3-азидо-4,5-бис[(метансульфонил)окси]-1-(этоксикарбонил)-циклогексена (**138**) и 0.012 г (0.12 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в 40 мл хлороформа, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2x50 мл), водой (2x50 мл), водным раствором

NH₄Cl/NH₄OH (9 г NH₄Cl, 1 мл NH₄OH и 100 мл H₂O) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.63 г (85%) соединений (**139a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (3.83). ИК спектр, ν, см⁻¹: 675, 756, 814, 891, 1040, 1109, 1159, 1231, 1273, 1371, 1454, 1491, 1595, 1645, 1720, 2849, 2943, 3082, 3148, 3427. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.34 с (3H, *C²⁰H₃), 0.86 м (1H, *H^{1α}), 0.89 д.т (1H, *H^{3α}, J 13.4, 3.8), 1.05 с (3H,

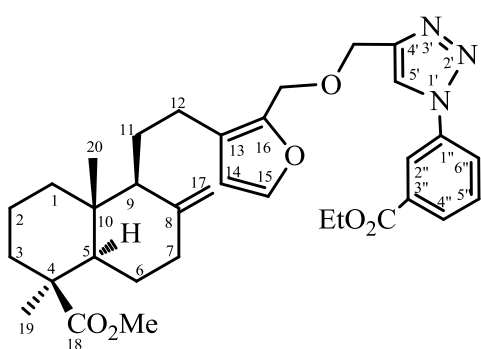


C¹⁹H₃), 1.06 с (3H, C¹⁹H₃), 1.16 м (1H, *H^{5α}), 1.35 т (5H, *OCH₂CH₃, *H^{2,11}, J 7.0), 1.42 уш.с (1H, *H⁹), 1.50 м (1H, *H¹¹), 1.58-1.73 м (3H, *H^{6,1β,2}), 1.78 д.д (1H, *H^{7α}, J 13.0, 3.6), 1.87 д.м (1H, *H⁶, J 12.5), 2.03 м (1H, *H^{3β}), 2.16 м (1H, *H¹²), 2.29 д.т (1H, *H^{7β}, J 12.1, 2.9), 2.41 м (1H, *H¹²), 3.19 д.д (1H, *CH₂, J 14.4, 5.7), 3.38 д.д (1H, CH₂, J 14.4, 5.7), 3.40 д.д (1H,

CH₂, J 14.4, 5.7), 3.51 с (3H, *OCH₃), 4.34 к (2H, *CH₂CH₃, J 7.0), 4.41 с (1H, H¹⁷), 4.47 с (1H, H¹⁷), 4.79 с (1H, *H¹⁷), 4.98 т (1H, *CHОН, J 5.7), 6.16 д (1H, H¹⁴, J 1.6), 6.17 д (1H, H¹⁴, J 1.6), 7.27 д (1H, *H¹⁵, J 1.6), 7.50 т (1H, H^{5''}, J 8.1), 7.51 т (1H, H^{5''}, J 8.1), 7.67 с (1H, H⁵), 7.70 с (1H, H⁵), 7.87 д.м (1H, *H^{6''}, J 8.1), 8.00 д (1H, *H^{4''}, J 8.1), 8.20 т (1H, H^{2''}, J 1.9), 8.21 т (1H, H^{2''}, J 1.9). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.38 к (*C²⁰), 14.16 к (*OCH₂CH₃), 19.72 т (*C²), 22.85 т (*C¹²), 24.41 т, 24.47 т (C¹¹), 26.08 т (*C⁶), 28.58 к (*C¹⁹), 32.01 т (*CH₂), 37.88 т, 37.94 т (C³), 38.45 т, 38.49 т (C⁷), 38.79 т (*C¹), 39.92 с (*C¹⁰), 44.06 с (*C⁴), 50.98 к (*OCH₃), 54.79 д, 54.91 д (C⁹), 55.96 д (*C⁵), 61.46 т (*OCH₂CH₃), 64.74 д, 64.84 д (CHОН), 106.39 т (*C¹⁷), 111.47 д (*C¹⁴), 120.73 д, 120.80 д (C⁵), 122.18 с, 122.29 с (C¹³), 124.22 д (*C^{6''}), 124.31 д (*C^{2''}), 129.25 д (*C^{4''}), 129.74 д (*C^{5''}), 131.97 с (*C^{3''}), 136.99 с (*C^{1''}), 141.25 д (*C¹⁵), 145.38 с (*C⁴), 147.64 с (*C⁸), 149.60 с (*C¹⁶), 165.15 с (*CO₂CH₂CH₃), 177.60 с (*C¹⁸) (* - удвоение сигнала). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 589 (3), 571 (20), 543 (22), 341 (13), 339 (12), 315 (10), 308 (18), 307 (32), 295 (53), 294 (76), 280 (17), 266 (15), 249 (24), 248 (100), 231 (26), 222 (22), 221 (26), 220 (42), 202 (62), 174 (14), 147 (20), 130 (17), 121 (56), 119 (15), 119 (23), 107 (21), 105 (18), 93 (19), 91 (50), 81 (27), 79 (18), 77 (16), 65 (16), 55 (18), 41 (16), 29 (16). Найдено: [M] 589.3141. C₃₄H₄₃O₆N₃. Вычислено: 589.3146.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

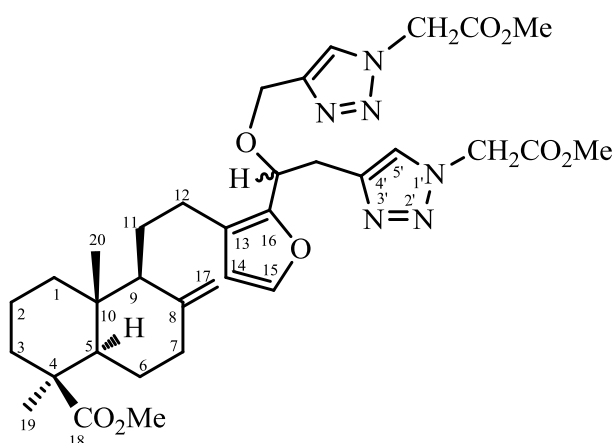
5-(2-{2-[(1-[3-(этоксикарбонил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил]метокси)метил]фуран-3-ил}этил)-1,4a-диметил-6-



метиленадекагидронафталин-1-карбоксилат (**140**). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.25 ммоль) соединения (**128**) в 10 мл ацетонитрила при 0°С в атмосфере аргона последовательно добавили 0.21 мл (1.25 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.48 г (1.21 ммоль)

(3*S*,4*R*,5*R*)-3-азидо-4,5-бис[(метансульфонил)окси]-1-(этоксикарбонил)циклогексена (**138**) и 0.012 г (0.13 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2x50 мл), водой (2x50 мл), водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (9 г NH₄Cl, 1 мл NH₄OH и 100 мл H₂O) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.64 г (87%) соединения (**140**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +24.10$ (с 2.7, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$ нм (lg ε): 222 (4.34), 250 (3.83). ИК спектр, ν , см⁻¹: 741, 891, 1074, 1153, 1229, 1382, 1449, 1466, 1643, 1724, 2849, 2934, 2943, 3306. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.36 с (3H, C²⁰H₃), 0.84 м (1H, H^{1α}), 0.87 д.т (1H, H^{3α}, J 12.9, 4.1), 1.03 с (3H, C¹⁹H₃), 1.30 т (5H, OCH₂CH₃, H^{5α,2}, J 7.0), 1.47 м (2H, H^{9,11}), 1.59 м (1H, H¹¹), 1.62 м, 1.66 м (3H, H^{6,1β,2}), 1.73 м (1H, H^{7α}), 1.84 д.м (1H, H⁶, J 12.5), 2.01 д.м (1H, H^{3β}, J_{геом} 12.9), 2.20 м (1H, H¹²), 2.27 м (1H, H^{7β}), 2.45 м (1H, H¹²), 3.47 с (3H, OCH₃), 4.30 к (2H, OCH₂CH₃, J 7.0), 4.41 с (2H, OCH₂), 4.46 с (1H, H¹⁷), 4.62 с (2H, FuCH₂O), 4.76 с (1H, H¹⁷), 6.15 д (1H, H¹⁴, J_{14,15} 1.8), 7.23 д (1H, H¹⁵, J_{14,15} 1.8), 7.48 т (1H, H^{5''}, J 7.8), 7.88 д.м (1H, H^{6''}, J 7.8), 7.98 д (1H, H^{4''}, J 7.8), 7.98 с (1H, H^{5'}), 8.24 д (1H, H^{2''}, J 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.12 к (C²⁰), 13.82 к (OCH₂CH₃), 19.41 т (C²), 22.73 т (C¹²), 24.06 т (C¹¹), 25.75 т (C⁶), 28.21 к (C¹⁹), 37.61 т (C³), 38.15 т (C⁷), 38.47 т (C¹), 39.61 с (C¹⁰), 43.70 с (C⁴), 50.56 к (OCH₃), 54.33 д (C⁹), 55.61 д (C⁵), 61.04 т (OCH₂CH₃), 61.83 т (OCH₂), 62.81 т (FuCH₂O), 106.92 т (C¹⁷), 111.06 д (C¹⁴), 120.24 д (C^{5'})*, 120.50 д (C^{6''})*, 123.96 д (C^{2''}), 124.20 с (C¹³), 129.01 д (C^{4''}), 129.45 д (C^{5''}), 131.71 с (C^{3''}), 136.64 с (C^{1''}), 141.66 д (C¹⁵), 145.72 с (C^{4'}), 146.32 с (C¹⁶), 147.39 с (C⁸), 164.61 с (CO₂CH₂CH₃), 177.05 с (C¹⁸) (*- сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 589 (0.5), 248 (11), 232 (15), 231 (100), 202 (11), 121 (12), 94 (10). Найдено: [M] 589.3143. C₃₄H₄₃O₆N₃. Вычислено: 589.3146.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-{2-[(2*S*)-2-[1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1-[[1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метоксиэтил)фуран-3-ил]этил}- и (1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-метил-5-{2-[(2*R*)-2-[1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-1-[[1-(2-метокси-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]метоксиэтил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-



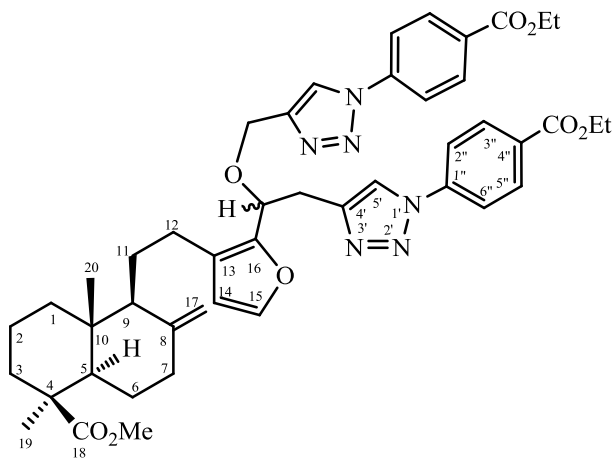
диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (**141а,б**). К раствору 0.54 г (1.2 ммоль) соединений (**130а,б**) в 10 мл

ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.42 мл (2.4 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.35 г (3.1 ммоль) метил-2-азидоацетата (**132**) и 0.012 г (0.12 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч.

Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным

раствором H_2SO_4 (2x50 мл), водой (2x50 мл), водным раствором NH_4Cl/NH_4OH (9 г NH_4Cl , 1 мл NH_4OH и 100 мл H_2O) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.52 г (86%) соединений (**141a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 220 (4.03). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 802, 893, 993, 1049, 1091, 1155, 1227, 1367, 1441, 1464, 1510, 1555, 1643, 1720, 1757, 2851, 2874, 2953, 3081, 3148. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.44 с (3H, $*C^{20}H_3$), 0.98 м (2H, $*H^{1\alpha,3\alpha}$), 1.12 с (3H, $*C^{19}H_3$), 1.23 д (1H, $*H^{5\alpha}$, J 13.7), 1.43 м, 1.47 м (2H, $*H^{2,11}$), 1.52 уш.с (1H, $*H^9$), 1.58 м (1H, $*H^{11}$), 1.70 м, 1.73 м, 1.89 м (3H, $*H^{6,1\beta,2}$), 1.85 м (1H, $*H^{7\alpha}$), 1.93 д.м (1H, $*H^6$, J 13.7), 2.10 д.м (1H, $*H^{3\beta}$, J_{gem} 13.2), 2.24 м (1H, $*H^{12}$), 2.33 м (1H, $*H^{7\beta}$), 2.49 м (1H, $*H^{12}$), 3.10 м (1H, $*CH_2$), 3.40 м (1H, $*CH_2$), 3.56 с (3H, $*OCH_3$), 3.74 с (6H, $*2CH_2CO_2CH_3$), 4.36 д (1H, OCH_2 , J 12.1), 4.38 д (1H, OCH_2 , J 12.1), 4.47-4.54 м (1H, $*OCH_2$), 4.50 с (1H, $*H^{17}$), 4.64 м (1H, $*CHONH$), 4.82 с (1H, $*H^{17}$), 5.11 с (4H, $*CH_2CO_2CH_3$), 6.23 с (1H, $*H^{14}$), 7.33 с (1H, $*H^{15}$), 7.33 с (1H, $H^{5'}$), 7.39 с (1H, $H^{5'}$), 7.48 с (1H, $H^{5'}$), 7.50 с (1H, $H^{5'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.46 к, 12.50 к (C^{20}), 19.79 т, 19.81 т (C^2), 22.85 т, 22.88 т (C^{12}), 24.37 т, 24.42 т (C^{11}), 26.14 т ($*C^6$), 28.64 к, 28.66 к (C^{19}), 30.82 т ($*CH_2$), 38.02 т, 38.04 т (C^3), 38.55 т ($*C^7$), 38.90 т, 38.92 т (C^1), 40.04 с, 40.11 с (C^{10}), 44.16 с ($*C^4$), 50.41 т ($*CH_2CO_2CH_3$), 50.47 т ($*CH_2CO_2CH_3$), 51.00 к ($*OCH_3$), 52.78 к ($*2CH_2CO_2CH_3$), 54.98 д, 55.07 д (C^9), 56.02 д, 56.05 д (C^5), 61.72 д, 61.82 д ($CHONH$), 71.08 т, 71.40 т (OCH_2), 106.41 т, 106.50 т (C^{17}), 111.20 д ($*C^{14}$), 123.73 д ($*C^{5'}$), 123.93 д ($*C^{5'}$), 124.58 с, 124.61 с (C^{13}), 141.97 д, 142.00 д (C^{15}), 145.35 с ($*C^{4'}$), 145.38 с ($*C^{4'}$), 146.67 с, 146.80 с (C^{16}), 147.64 с, 147.66 с (C^8), 166.77 с ($*CH_2CO_2CH_3$), 167.04 с ($*CH_2CO_2CH_3$), 177.64 с ($*C^{18}$) (* - удвоение сигнала). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 666 (1.1), 513 (19), 512 (64), 496 (36), 495 (74), 467 (18), 315 (36), 263 (18), 218 (23), 190 (32), 189 (19), 158 (23), 155 (68), 147 (28), 131 (28), 128 (19), 126 (100), 121 (72), 119 (19), 109 (19), 107 (27), 105 (24), 98 (39), 93 (26), 91 (43), 84 (20), 81 (33), 79 (24), 72 (21), 68 (20), 67 (18), 55 (26), 45 (21), 44 (22), 42 (26), 41 (31). Найдено: [M] 666.3366. $C_{34}H_{46}O_8N_6$. Вычислено: 666.3372.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[(2S)-1-{1-[3-(этоксикарбонил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метокси]-2-[1-(3-этоксикарбонил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}этил}фуран-3-ил}этил}-

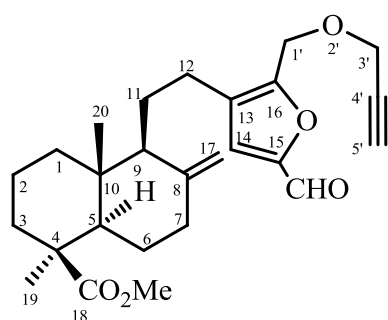


и (1S,4aR,5S,8aR)-метил 5-{2-[(2R)-1-{1-[3-(этоксикарбонил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}метокси]-2-[1-(3-этоксикарбонил)фенил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}этил}фуран-3-ил}этил}-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (**142a,б**). К раствору 0.27 г (0.61 ммоль) соединений (**130a,б**) в 10 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно

добавили 0.21 мл (1.21 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.47 г (1.21 ммоль) (3*S*,4*R*,5*R*)-3-азидо-4,5-бис[(метансульфонил)-окси]-1-(этокси-карбонил)циклогексена (**138**) и 0.01 г (0.10 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2x50 мл), водой (2x50 мл), водным раствором NH₄Cl/NH₄OH (9 г NH₄Cl и 1 мл NH₄OH на 100 мл H₂O) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.39 г (78%) соединений (**142a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 222 (3.85). Спектр ИК спектр, ν, см⁻¹: 675, 757, 893, 1045, 1111, 1164, 1229, 1270, 1375, 1458, 1497, 1594, 1644, 1720, 2849, 2943, 3142, 3437. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.36 с (3H, *C²⁰H₃), 0.86 м (1H, *H^{1α}), 0.92 д.т (1H, *H^{3α}, J 13.3, J 4.0), 1.07 с (3H, C¹⁹H₃), 1.09 с (3H, C¹⁹H₃), 1.14 д.д (1H, *H^{5α}, J 11.7, 2.5), 1.37 т (3H, *CH₂CH₃, J 7.1), 1.38 т (4H, *CH₂CH₃, *H², J 7.1), 1.47 м (2H, *H^{9,11}), 1.54 м (1H, *H¹¹), 1.60 м, 1.65 м, 1.69 м (3H, *H^{6,1β,2}), 1.76 д.м (1H, *H^{7α}, J 14.1), 1.88 м (1H, *H⁶), 1.98-2.08 м (1H, *H^{3β}), 2.18-2.25 м (1H, *H¹²), 2.28 м (1H, *H^{7β}), 2.41-2.52 м (1H, *H¹²), 3.15 м (1H, *CH₂), 3.28 д.д (1H, *CH₂, J 14.7, 6.4), 3.53 с (3H, OCH₃), 3.54 с (3H, OCH₃), 4.37 к (2H, *OCH₂CH₃, J 7.1), 4.39 к (2H, *OCH₂CH₃, J 7.1), 4.42 с (1H, H¹⁷), 4.48 с (1H, H¹⁷), 4.53 д (1H, CH₂O, J 12.5), 4.54 д (1H, CH₂O, J 12.5), 4.61 д (1H, CH₂O, J 12.5), 4.62 д (1H, CH₂O, J 12.5), 4.79 м (1H, *CHO), 4.81 с (1H, *H¹⁷), 6.25 д (1H, *H¹⁴, J_{14,15} 1.6), 7.40 д (1H, *H¹⁵, J_{14,15} 1.6), 7.55 т (2H, *H^{5'}, J 8.1), 7.68 с (1H, H^{5'}), 7.73 с (1H, H^{5'}), 7.88 с (1H, *H^{5'}), 7.91 м (2H, *H^{6''}), 8.02 т.д (1H, *H^{4''}, J 8.1, 2.0), 8.06 т.д (1H, *H^{4''}, J 8.1, 2.0), 8.27 т (1H, *H^{2''}, J 2.0), 8.28 т (1H, *H^{2''}, J 2.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.34 к, 12.39 к (C²⁰), 14.18 к (*OCH₂CH₃), 14.19 к (*OCH₂CH₃), 19.72 т, 19.75 т (C²), 22.92 т, 22.96 т (C¹²), 24.37 т, 24.46 т (C¹¹), 26.09 т (*C⁶), 28.59 к (*C¹⁹), 30.63 т, 30.73 т (CH₂), 37.87 т, 37.96 т (C³), 38.48 т, 38.52 т (C⁷), 38.84 т, 38.90 т (C¹), 39.97 с, 40.06 с (C¹⁰), 44.07 с, 44.10 с (C⁴), 50.98 к (*OCH₃), 54.91 д, 55.16 д (C⁹), 55.93 д, 56.01 д (C⁵), 61.76 т (*OCH₂CH₃), 61.85 т (*OCH₂CH₃), 61.43 т, 64.48 т (CHOCH₂), 71.62 д, 71.91 д (CHOCH₂), 106.30 т, 106.50 т (C¹⁷), 111.33 д (*C¹⁴), 120.23 д, 120.48 д (C^{5'}), 120.70 д, 120.80 д (C^{5'}), 125.08 с, 125.14 с (C¹³), 124.10 д (*C^{6''}), 124.23 д (*C^{6''}), 124.42 д (*2C^{2''}), 129.18 с (*C^{4''}), 129.44 с (*C^{4''}), 129.74 д (*C^{5''}), 129.80 д (*C^{5''}), 132.02 д, 132.06 д (C^{3''}), 132.09 д (*C^{3''}), 136.96 с, 137.05 с (C^{1''}), 125.13 с (*C^{1''}), 144.96 с, 145.03 с (C^{4'}), 145.94 с (*C^{4'}), 142.07 д (*C¹⁵), 146.59 с, 146.70 с (C¹⁶), 147.58 с, 147.74 с (C⁸), 165.10 с (*CO₂CH₂CH₃), 165.16 с (*CO₂CH₂CH₃), 177.55 с, 177.58 с (C¹⁸) (* - удвоение сигнала). Найдено (%): С, 67.84, Н, 6.52, N, 9.98. C₄₆H₅₄N₆O₈. Вычислено (%): С, 67.46, Н, 6.65, N, 10.26.

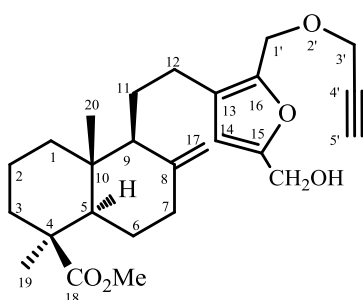
(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-[2-{5-формил-2-((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил}этил]-1,4*a*-диметил-6-метиледекагидронафталин-1-карбоксилат (**143**). а). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.51 ммоль) пропаргилового эфира (**128**) в 15 мл ДМФА добавили по каплям при

20°C 0.45 мл (5.02 ммоль) POCl₃, оставили при 20°C на 48 ч, а затем вылили реакционную массу на 70 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора NaOAc, образовавшийся органический слой отделили, водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные экстракты промыли 5%-ным водным раствором NaHCO₃ и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.92 г (86%) соединения (**143**) в виде масла. б). К перемешиваемому раствору 1.09 г соединения (**146**) в 10 мл ацетона добавили при 20°C 2 мл 1M раствора HCl и оставили на 2 ч. Реакционную массу разбавили 30 мл хлороформа, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 0.98 г (100%) соединения (**143**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 289 (4.04). ИК спектр, ν, см⁻¹:



669, 756, 891, 988, 1028, 1078, 1155, 1229, 1317, 1352, 1381, 1447, 1466, 1528, 1645, 1684, 1720, 2118, 2847, 2872, 2945, 3078, 3269, 3302, 3424. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C²⁰H₃), 0.91 д.т (1H, H¹, J 13.3, 3.5), 0.96 д.т (1H, H³, J 13.3, 4.0), 1.12 с (3H, C¹⁹H₃), 1.21 д.д (1H, H⁵, J 12.4, 2.7), 1.44 м (1H, H²), 1.53 м (1H, H⁹), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.67-1.85 м (5H, H^{1,2,6,7,11}), 1.94 м (1H, H⁶), 2.10 д.м (1H, H³, J_{геом} 12.9), 2.31 м (1H, H¹²), 2.37 т.д (1H, H⁷, J 12.4, 3.1), 2.45 т (1H, H^{5'}, J 2.4), 2.57 м (1H, H¹²), 3.55 с (3H, OCH₃), 4.13 д (2H, H^{3'3'}, J 2.4), 4.50 с (2H, H^{1'1'}), 4.53 с, 4.87 с (2H, H^{17,17}), 7.06 с (1H, H¹⁴), 9.55 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.58 к (C²⁰), 19.86 т (C²), 22.94 т (C¹²), 24.40 т (C¹¹), 26.21 т (C⁶), 28.73 к (C¹⁹), 38.06 т (C³), 38.63 т (C⁷), 39.05 т (C¹), 40.15 с (C¹⁰), 44.23 с (C⁴), 51.10 к (OCH₃), 54.88 д (C⁹), 56.15 д (C⁵), 57.54 т (C^{3'}), 61.31 т (C^{1'}), 75.28 д (C^{5'}), 78.95 с (C^{4'}), 106.52 т (C¹⁷), 122.02 д (C¹⁴), 127.34 с (C¹³), 147.60 с (C⁸), 151.82* с (C¹⁵), 151.88* с (C¹⁶), 177.58 с (C¹⁸), 177.97 д (CHO) (*- сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 426 (7.8), 358 (21), 357 (87), 325 (11), 311 (13), 310 (19), 297 (36), 189 (28), 187 (10), 181 (11), 175 (17), 161 (10), 149 (16), 133 (12), 123 (13), 122 (11), 121 (100), 199 (19), 109 (16), 107 (27), 105 (20), 95 (15), 93 (25), 91 (30), 81 (32), 79 (21), 77 (13), 67 (15), 55 (17), 41 (18). Найдено: [M] 426.2403. C₂₆H₃₄O₄. Вычислено: 426.2401.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-[2-{5-(гидроксиметил)-2-((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил}этил]-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (144). К



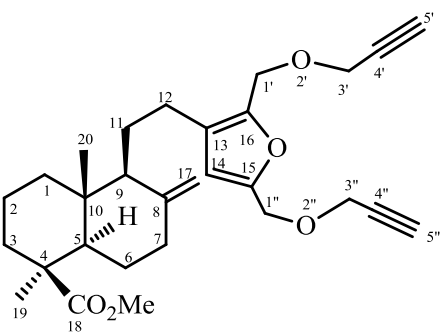
перемешиваемому раствору 1.00 г (2.34 ммоль) соединения (**143**) в 15 мл абс. изопропилового спирта добавили порциями при 20°C 0.89 г (23.44 ммоль) NaBH₄ и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили на 70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли

водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 1.00 г (97%) соединения (**144**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +40.39^\circ$ (с 3.61; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ε): 228 (3.84), 289 (3.31). ИК спектр, ν , см⁻¹: 667, 756, 889, 984, 1070, 1155, 1229, 1383, 1447, 1466, 1528, 1643, 1682, 1722, 1761, 2118, 2849, 2874, 2945, 3078, 3306, 3433. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.96 д.т (1H, H¹, J 14.2, 2.7), 1.00 д.т (1H, H³, J 13.2, 3.9), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H⁵, J 12.4, 2.8), 1.47 м (1H, H²), 1.57 м (2H, H^{9,11}), 1.67 м, 1.76 м, 1.82 м, 1.88 м (5H, H^{1,2,6,7,11}), 1.96 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H³, J_{геом} 13.2), 2.25 м (1H, H¹²), 2.40 м (1H, H⁷), 2.43 т (1H, H^{5'}, J 2.3), 2.52 м (1H, H¹²), 3.59 с (3H, OCH₃), 4.11 д (2H, H^{3':3'}, J 2.3), 4.44 с (2H, H^{1':1'}), 4.54 с (2H, H^{1'':1''}), 4.56 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 6.14 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.54 к (C²⁰), 19.83 т (C²), 23.22 т (C¹²), 24.54 т (C¹¹), 26.18 т (C⁶), 28.68 к (C¹⁹), 38.05 т (C³), 38.60 т (C⁷), 38.93 т (C¹), 40.06 с (C¹⁰), 44.19 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃), 54.92 д (C⁹), 56.08 д (C⁵), 56.63 т (C^{3'}), 57.45 т (C^{1''}), 61.08 т (C^{1'}), 74.65 д (C^{5'}), 79.38 с (C^{4'}), 106.38 т (C¹⁷), 109.35 д (C¹⁴), 125.86 с (C¹³), 146.01 с (C¹⁵), 147.73 с (C⁸), 153.79 с (C¹⁶), 177.65 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 428 (4), 372 (12), 357 (24), 341 (12), 249 (11), 193 (13), 189 (36), 188 (10), 181 (15), 180 (14), 178 (22), 173 (15), 161 (13), 150 (24), 149 (19), 147 (10), 133 (16), 133 (11), 125 (15), 124 (45), 123 (10), 122 (13), 121 (100), 199 (22), 109 (22), 107 (31), 105 (27), 95 (20), 93 (32), 91 (32), 83 (10), 81 (44), 79 (27), 77 (17), 67 (21), 55 (27), 53 (12), 43 (15), 41 (26), 39 (15). Найдено: [M] 428.2551. C₂₆H₃₆O₅. Вычислено: 428.2557.

Взаимодействие метил 16-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-15-(гидроксиметил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оата (145) с пропаргилбромидом. а). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.2 ммоль) соединения (**144**) в 10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.43 г (10.8 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.48 мл (4.3 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 4 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно выделили 0.37 г (34%) метил 15,16-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)- (**145**) и 0.24 г (23%) метил 16-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-15-(формилокси)метил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оатов (**147**). б). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.2 ммоль) соединения (**144**) в 10 мл ацетонитрила при 0°C добавили порциями 0.34 г (4.3 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.48 мл (4.3 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 20 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в

вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.73 г (73%) **(1S,4aR,5S,8aR)-метил 5-[2-{2,5-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил}этил]-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-**

карбоксилата (145). $[\alpha]_D^{20} +16.00^\circ$ (с 0.20; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 230 (4.00). ИК спектр, ν , см⁻¹: 635, 671, 822, 889, 934, 988, 1030, 1074, 1155, 1229, 1352, 1383, 1445, 1464, 1643, 1684, 1722, 2116, 2849, 2945, 3078, 3292. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C²⁰H₃),

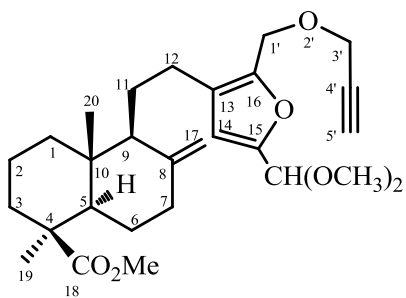


0.93 д.т (1H, H¹, J 13.4, 3.8), 0.98 д.т (1H, H³, J 13.2, 4.0), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 д.д (1H, H⁵, J 12.4, 3.0), 1.45 м (1H, H²), 1.55 м (2H, H^{9,11}), 1.65 м, 1.74 м, 1.84 м (5H, H^{1,2,6,7,11}), 1.93 м (1H, H⁶), 2.11 д.м (1H, H³, J_{геом} 12.4), 2.24 м (1H, H¹²), 2.37 м (1H, H⁷), 2.41 т (1H, H^{5'}, J 2.4)*, 2.43 т (1H, H^{5''}, J 2.4)*, 2.50 м (1H, H¹²), 3.56 с (3H, OCH₃), 4.08 д (2H, H^{3,3'}, J 2.4)*, 4.12 д (2H, H^{3'',3''}, J 2.4)*, 4.42 с (2H, H^{1',1'})**, 4.47 с (2H, H^{1'',1''})**, 4.54 с,

4.86 с (2H, H^{17,17}), 6.20 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.54 к (C²⁰), 19.83 т (C²), 23.17 т (C¹²), 24.50 т (C¹¹), 26.15 т (C⁶), 28.67 к (C¹⁹), 38.05 т (C³), 38.59 т (C⁷), 38.96 т (C¹), 40.04 с (C¹⁰), 44.18 с (C⁴), 51.01 к (OCH₃), 54.89 д (C⁹), 56.10 д (C⁵), 56.67 т (C^{3'})*, 56.75 т (C^{3''})*, 61.08 т (C^{1''})**, 63.21 т (C^{1'})**, 74.62 д (C^{5'})*, 74.80 д (C^{5''})*, 79.21 с (C^{4'})**, 79.40 с (C^{4''})**, 106.38 т (C¹⁷), 111.79 д (C¹⁴), 125.79 с (C¹³), 146.82 с (C¹⁵), 147.71 с (C⁸), 150.36 с (C¹⁶), 177.60 с (C¹⁸). (* и ** - Сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 466 (5), 411 (18), 397 (26), 341 (17), 231 (23), 218 (16), 216 (29), 189 (27), 181 (14), 173 (20), 162 (40), 161 (14), 149 (16), 133 (18), 131 (14), 121 (100), 119 (23), 117 (13), 109 (26), 107 (33), 105 (32), 97 (15), 95 (26), 93 (31), 91 (38), 85 (41), 83 (64), 81 (46), 79 (28), 77 (19), 71 (14), 69 (23), 67 (23), 57 (20), 55 (34), 53 (13), 46 (16), 43 (19), 41 (40), 39 (35). Найдено: [M] 466.2711. C₂₉H₃₈O₅. Вычислено: 466.2714.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-[2-{5-(диметоксиметил)-2-((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил}этил]-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (146). К

перемешиваемому раствору 1.00 г (2.34 ммоль) соединения **(143)** в 15 мл абс. метанола добавили порциями при 20°C 0.89 г (23.44 ммоль) NaBH₄ и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили



на 70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, в остатке

получили 1.09 г (98%) соединения **(146)** в виде масла. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.43 с (3H, C²⁰H₃), 0.91 д.т (1H, H¹, J 14.2, 3.5), 0.95 д.т (1H, H³, J 13.3, 3.8), 1.11 с (3H, C¹⁹H₃),

1.21 д.д (1H, H⁵, J 12.2, 2.7), 1.42 м (1H, H²), 1.53 м (2H, H^{9,11}), 1.65 м, 1.74 м, 1.85 м (5H,

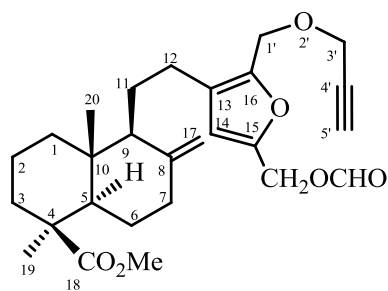
$H^{1,2,6,7,11}$), 1.92 м (1H, H^6), 2.09 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{гем}} 12.6$), 2.21 м (1H, H^{12}), 2.35 м (1H, H^7), 2.39 т (1H, $H^{5'}$, $J 2.2$), 2.49 м (1H, H^{12}), 3.29 с (6H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 3.54 с (3H, OCH_3), 4.05 д (2H, $H^{3':3'}$, $J 2.2$), 4.40 с (2H, $H^{1':1'}$), 4.53 с, 4.84 с (2H, $H^{17,17}$), 5.32 с (1H, $\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 6.24 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.43 к (C^{20}), 19.73 т (C^2), 23.17 т (C^{12}), 24.43 т (C^{11}), 26.06 т (C^6), 28.59 к (C^{19}), 37.99 т (C^3), 38.50 т (C^7), 38.87 т (C^1), 39.94 с (C^{10}), 44.05 с (C^4), 50.93 к (OCH_3), 52.63 к, 52.74 к ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 54.85 д (C^9), 56.01 д (C^5), 56.49 т ($\text{C}^{3'}$), 60.94 т ($\text{C}^{1'}$), 74.56 д ($\text{C}^{5'}$), 79.31 с ($\text{C}^{4'}$), 97.80 д ($\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$), 106.32 т (C^{17}), 111.10 д (C^{14}), 125.48 с (C^{13}), 147.57 с (C^{15}), 150.26 с (C^{16}), 146.21 с (C^8), 177.45 с (C^{18}).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

5-[2-{5-((формилокси)метил)-2-((проп-2-ин-1-

илокси)метил)фуран-3-ил}этил]-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-

карбоксилат (147). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 228 (2.98), 284 (2.28). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 667, 756, 891, 934, 986, 1030, 1074, 1155, 1228, 1360, 1383, 1447, 1464, 1645, 1722, 1761, 2849, 2874, 2947, 3290, 3429. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J , Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.95 д.т (1H, H^1 , $J 13.9, 4.0$),

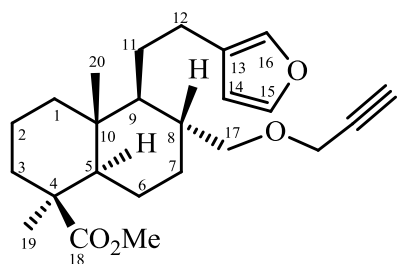


0.99 д.т (1H, H^3 , $J 13.4, 4.3$), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.25 д.д (1H, H^5 , $J 12.1, 2.5$), 1.49 м (1H, H^2), 1.58 м (2H, $H^{9,11}$), 1.67 м, 1.74 м, 1.78 м, 1.85 м (5H, $H^{1,2,6,7,11}$), 1.95 м (1H, H^6), 2.13 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{гем}} 12.6$), 2.25 м (1H, H^{12}), 2.40 м (1H, H^7), 2.43 т (1H, $H^{5'}$, $J 2.3$), 2.51 м (1H, H^{12}), 3.58 с (3H, OCH_3), 4.10 д, 4.12 д (2H, $H^{3':3'}$, $J 2.3$), 4.44 с (2H, $H^{1':1'}$), 4.55 с, 4.88 с (2H, $H^{17,17}$), 5.07 с (2H, CH_2OCHO), 6.28 с (1H, H^{14}), 8.06 с (1H, CH_2OCHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.57 к (C^{20}), 19.86 т (C^2), 23.20 т (C^{12}), 24.55 т (C^{11}), 26.21 т (C^6), 28.73 к (C^{19}), 38.10 т (C^3), 38.63 т (C^7), 39.00 т (C^1), 40.11 с (C^{10}), 44.23 с (C^4), 51.07 к (OCH_3), 54.99 д (C^9), 56.14 д (C^5), 56.86 т ($\text{C}^{3'}$), 57.51 т (CH_2OCHO), 61.06 т ($\text{C}^{1'}$), 74.76 д ($\text{C}^{5'}$), 79.30 с ($\text{C}^{4'}$), 106.42 т (C^{17}), 112.85 д (C^{14}), 126.08 с (C^{13}), 147.29 с (C^{15}), 147.75 с (C^8), 148.23 с (C^{16}), 160.39 д (CH_2OCHO), 177.64 с (C^{18}). Найдено (%): С, 70.87, Н, 8.02. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_6$. Вычислено (%): С, 71.03, Н, 7.95.

(1S,4aR,5S,6R,8aR)-Метил

5-(2-(фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-((проп-2-ин-1-

илокси)метил)декагидронафталин-1-карбоксилат (149). К перемешиваемому раствору 1.00 г

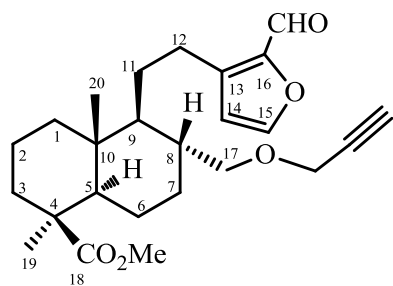


(2.87 ммоль) соединения (148) в 10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.57 г (14.37 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.64 мл (5.74 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и дополнительно перемешивали еще 4 ч. Реакционную массу

вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель удалили, остаток

хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Получили 0.70 г (63%) соединения (**149**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +76.05^\circ$ (с 0.88, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 208 (3.66). ИК спектр, ν , см^{-1} : 756, 874, 982, 1024, 1092, 1151, 1190, 1227, 1330, 1358, 1385, 1449, 1464, 1722, 1761, 2116, 2853, 2874, 2934, 2949, 3290. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C^{20}H_3), 0.79 т (1H, H^1 , J 12.1), 0.91 д.т (1H, H^3 , J 12.8), 0.99 д (1H, H^5 , J 9.9), 1.07 с (3H, C^{19}H_3), 1.17 м, 1.21 м (2H, $\text{H}^{9,6}$), 1.34 м, 1.40 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 1.60 м, 1.64 м, 1.68 м, 1.72 м (5H, $\text{H}^{2,2,1,7,11}$), 1.94 м (2H, $\text{H}^{6,8}$), 2.05 д.м (1H, H^3 , J 13.2), 2.20 м (1H, H^{12}), 2.37 м (1H, $\text{CH}\equiv$), 2.46 м (1H, H^{12}), 3.40 т (1H, H^{17} , J 8.9), 3.56 с (4H, OCH_3 , H^{17}), 4.00 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.4), 4.00 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.4), 6.17 д (1H, H^{14} , J 2.2), 7.12 с (1H, H^{15}), 7.24 д (1H, H^{16} , J 2.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.53 к (C^{20}), 18.90 т (C^2), 18.90 т (C^7), 22.64 т (C^{12}), 25.65 т (C^{11}), 28.41 к (C^{19}), 29.66 т (C^6), 35.47 д (C^8), 37.69 т (C^3), 37.77 с (C^4), 38.92 т (C^{10}), 43.46 с (C^4), 50.74 д (C^9), 51.04 к (OCH_3), 56.69 д (C^5), 57.73 т (CH_2), 68.54 т (C^{17}), 73.92 д ($\text{CH}\equiv$), 79.93 с ($\text{C}\equiv$), 110.61 д (C^{14}), 124.72 с (C^{13}), 138.40 д (C^{15}), 142.29 д (C^{16}), 177.30 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 386 (2.67), 330 (10), 175 (12), 123 (10), 121 (23), 109 (15), 107 (16), 105 (10), 95 (16), 93 (13), 91 (11), 82 (100), 81 (33), 79 (12), 69 (10), 67 (15), 55 (17), 41 (17), 39 (10). Найдено: $[M]$ 386.2457. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_4$. Вычислено: 386.2452.

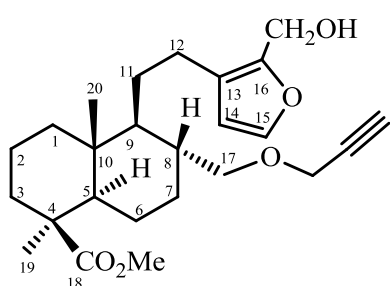
(1S,4aR,5S,6R,8aR)-Метил 5-(2-(2-формилфуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-((проп-2-ин-1-илокси)метил)декагидронафталин-1-карбоксилат (150). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.57 ммоль) соединения (**149**) в 15 мл ДМФА добавили по каплям при 20°C 0.46 мл (5.15 ммоль) POCl_3 , оставили при 20°C на 48 ч, а затем вылили реакционную массу на 70 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора NaOAc , образовавшийся органический слой отделили, водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные экстракты промыли 5%-ным водным раствором NaHCO_3 и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Кристаллизацией из гексана получили 0.86 г (80%) соединения (**150**) с т. пл. 65-68°C. $[\alpha]_D^{20} +46.72^\circ$ (с 3.66, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 279 (3.90). ИК спектр, ν , см^{-1} : 758, 1090, 1151, 1190, 1225, 1258, 1375, 1447, 1468, 1582, 1676, 1720, 1761, 2116,



2853, 2947, 3271, 3427. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.53 с (3H, C^{20}H_3), 0.85 д.т (1H, H^1 , J 13.3, 3.8), 0.97 д.т (1H, H^3 , J 13.3, 3.8), 1.04 д.д (1H, H^5 , J 7.5, 7.5), 1.13 с (3H, C^{19}H_3), 1.26 м, 1.29 м (2H, $\text{H}^{9,6}$), 1.40 м, 1.55 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 1.66 м, 1.70 м, 1.74 м, 1.76 м (5H, $\text{H}^{2,2,1,7,11}$), 2.01 м (2H, $\text{H}^{6,8}$), 2.11 д.м (1H, H^3 , J 13.4), 2.42 т (1H, $\text{CH}\equiv$, J 2.3), 2.63 м (1H, H^{12}), 2.88 м (1H, H^{12}), 3.45 т (1H, H^{17} , J 9.0), 3.60 с (4H, OCH_3 , H^{17}), 4.10 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.3), 4.16 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.3), 6.44 д

(1H, H¹⁴, *J* 1.6), 7.53 д (1H, H¹⁶, *J* 1.6), 9.73 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.67 к (C²⁰), 19.00 т (C²), 19.09 т (C⁷), 23.08 т (C¹²), 26.48 т (C¹¹), 28.65 к (C¹⁹), 30.04 т (C⁶), 35.81 д (C⁸), 37.79 т (C³), 38.04 т (C¹), 39.08 с (C¹⁰), 43.68 с (C⁴), 51.10 к (OCH₃), 51.60 д (C⁹), 56.80 д (C⁵), 58.03 т (CH₂), 69.02 т (C¹⁷), 74.15 д (CH≡), 80.05 с (C≡), 114.07 д (C¹⁴), 128.38 с (C¹³), 147.28 д (C¹⁵), 148.20 с (C¹⁶), 177.69 с (C¹⁸) 182.16 д (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 414 (17), 358 (15), 357 (12), 340 (30), 302 (24), 299 (23), 281 (18), 259 (18), 257 (18), 249 (39), 233 (17), 190 (22), 189 (43), 188 (19), 177 (22), 175 (22), 135 (19), 133 (17), 126 (100), 123 (23), 121 (53), 119 (28), 110 (93), 109 (66), 108 (25), 107 (47), 105 (28), 95 (35), 93 (40), 91 (41), 87 (22), 84 (42), 81 (55), 80 (29), 79 (40), 67 (35), 55 (42), 53 (27), 43 (82), 41 (52), 39 (41). Найдено: [*M*] 414.2403. C₂₅H₃₄O₅. Вычислено: 414.2401.

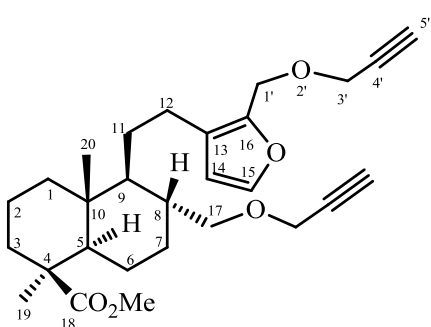
(1*S*,4*aR*,5*S*,6*R*,8*aR*)-Метил 5-(2-(2-(гидроксиметил)фуран-3-ил)этил)-1,4*a*-диметил-6-((проп-2-ин-1-илокси)метил)декагидронафталин-1-карбоксилат (151). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.42 ммоль) соединения (**150**) в 15 мл абс. метилового спирта добавили порциями при 20°C 0.92 г (24.15 ммоль) NaBH₄ и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили на 70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.89 г



(89%) соединения (**151**) в виде масла. [α]_D²⁰ +50.71° (с 1.27, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 278 (3.30). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1092, 1151, 1151, 1229, 1387, 1449, 1486, 1647, 1722, 1755, 2116, 2855, 2949, 3267, 3429. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.55 с (3H, C²⁰H₃), 0.87 д.т (1H, H¹, *J* 13.7, 4.0), 0.99 д.т (1H, H³, *J* 13.4, 4.0), 1.07 т (1H, H⁵, *J* 7.4), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м, 1.30 м (2H, H^{9,6}), 1.41-1.50 м (2H, H^{7,11}), 1.68 м, 1.71 м, 1.74 м, 1.76 м (5H, H^{2,2,1,7,11}), 2.01 м, 2.03 м (2H, H^{6,8}), 2.14 д.м (1H, H³, *J* 13.4), 2.29 м (1H, H¹²), 2.43 т (1H, CH≡, *J* 2.3), 2.54 м (1H, H¹²), 3.46 т (1H, H¹⁷, *J* 9.0), 3.62 с (4H, OCH₃, H¹⁷), 4.10 д.д (1H, CH₂, *J* 16.1, 2.7), 4.16 д.д (1H, CH₂, *J* 16.1, 2.0), 4.56 с (2H, CH₂OH), 6.24 д (1H, H¹⁴, *J* 1.3), 7.30 д (1H, H¹⁶, *J* 1.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.65 к (C²⁰), 19.03 т (C²), 22.65 т (C¹²), 26.41 т (C¹¹), 28.63 к (C¹⁹), 29.80 т (C⁷), 30.00 т (C⁶), 35.71 д (C⁸), 37.83 т (C³), 37.95 т (C¹), 39.03 с (C¹⁰), 43.68 с (C⁴), 51.02 к (OCH₃), 51.39 д (C⁹), 54.93 т (CH₂OH), 56.83 д (C⁵), 57.99 т (CH₂), 69.10 т (C¹⁷), 74.19 д (CH≡), 79.99 с (C≡), 111.41 д (C¹⁴), 122.33 с (C¹³), 141.49 д (C¹⁵), 149.12 с (C¹⁶), 177.71 с (C¹⁸). Найдено (%): C 72.17, H 8.54. C₂₅H₃₆O₅. Вычислено (%): C 72.08, H 8.71.

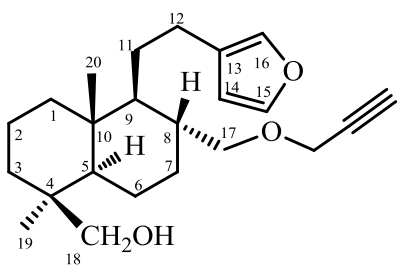
(1*S*,4*aR*,5*S*,6*R*,8*aR*)-Метил 1,4*a*-диметил-6-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-5-(2-(2-(проп-2-ин-1-окси)фуран-3-ил)этил)декагидронафталин-1-карбоксилат (152). К перемешиваемой

суспензии 0.19 г (4.80 ммоль) 60% гидрида натрия в масле в 15 мл ацетонитрила при 0°C добавили по каплям раствор 1.00 г (2.40 ммоль) соединения (**151**) в 10 мл CH₃CN. Реакционную массу перемешивали 30 мин и добавили по каплям 0.53 мл (4.80 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Получили 0.82 г (75%) соединения (**152**). $[\alpha]_D^{20} +35.29^\circ$ (с 0.14, CHCl₃). УФ спектр,



$\lambda_{\text{макс.}}$ нм (lg ϵ): 220 (3.86), 280 (2.89). ИК спектр, ν , см⁻¹: 636, 665, 941, 1026, 1092, 1151, 1190, 1229, 1259, 1356, 1447, 1444, 1664, 1722, 1769, 2116, 2853, 2874, 2947, 3292. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.54 с (3H, C²⁰H₃), 0.86 д.т (1H, H¹, J 13.4, 4.0), 0.99 д.т (1H, H³, J 13.4, 4.0), 1.07 д.д (1H, H⁵, J 8.9, 8.4), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м, 1.30 м (2H, H^{9,6}), 1.41 м, 1.48 м (2H, H^{7,11}), 1.61 м, 1.67 м, 1.70 м, 1.73 м, 1.76 м (5H, H^{2,2,1,7,11}), 2.01 м, 2.03 м (2H, H^{6,8}), 2.13 д.м (1H, H³, J 13.4), 2.30 м (1H, H¹²), 2.42 т (1H, CH \equiv , J 2.3), 2.46 т (1H, H⁵, J 2.3), 2.56 м (1H, H¹²), 3.48 т (1H, H¹⁷, J 9.0), 3.60 м.т (1H, H¹⁷), 3.62 с (4H, OCH₃, H¹⁷), 4.11 д.д (1H, CH₂, J 15.7, 2.3), 4.11 д (2H, H^{3'}, J 2.3), 4.16 д.д (1H, CH₂, J 15.7, 2.3), 4.61 с (2H, H^{1'}), 6.24 д (1H, H¹⁴, J 1.3), 7.31 д (1H, H¹⁶, J 1.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 13.79 к (C²⁰), 19.13 т (C²), 22.90 т (C¹²), 26.56 т (C¹¹), 28.72 к (C¹⁹), 29.62 т (C⁷), 29.99 т (C⁶), 35.87 д (C⁸), 37.93 т (C³), 38.07 т (C¹), 39.14 с (C¹⁰), 43.78 с (C⁴), 51.10 к (OCH₃), 51.46 д (C⁹), 56.58 т (C^{1'}), 56.93 д (C⁵), 58.12 т (CH₂), 61.05 т (C^{3'}), 69.10 т (C¹⁷), 74.09 д (CH \equiv), 74.73 д (C^{5'}), 79.45 с (C^{4'}), 80.17 с (C \equiv), 111.48 д (C¹⁴), 124.78 с (C¹³), 142.18 д (C¹⁵), 146.12 с (C¹⁶), 177.78 с (C¹⁸). Найдено (%): С, 73.82, Н, 8.44. С₂₈Н₃₈О₅. Вычислено (%): С, 73.98, Н, 8.43.

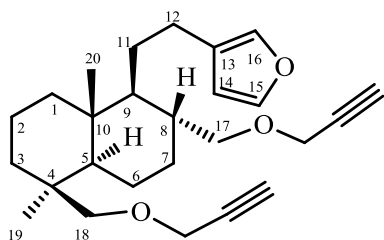
((1S,4aR,5S,6R,8aR)-5-(2-(фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-((проп-2-ин-1-илокси)метил)декагидронафталин-1-ил)метанол (153). К раствору 0.50 г (1.30 ммоль) соединения (**149**) в 20 мл сухого ТГФ добавили небольшими порциями 0.25 г (6.48 ммоль) LiAlH₄. Реакционную смесь кипятили в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной



температуры к реакционной массе осторожно добавили каплю воды, образовавшийся осадок декантировали и кипятили его с 20 мл хлороформа (2 раза). Объединенные органические слои промыли водой (3x40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.46 г (100%)

соединения (**153**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +45.33^\circ$ (с 0.50, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (3.84). ИК спектр, ν , см^{-1} : 600, 631, 665, 723, 756, 781, 874, 906, 937, 958, 976, 1024, 1090, 1155, 1167, 1261, 1356, 1371, 1385, 1446, 1470, 1715, 1755, 2114, 2852, 2868, 2928, 3302, 3427. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.70 с (3H, C^{20}H_3), 0.86 м (1H, H^1), 0.93 м (1H, H^3), 0.94 с (3H, C^{19}H_3), 1.00 д.д (1H, H^5 , J 11.8, 1.6), 1.27 м, 1.31 м, 1.42 м, 1.49 м, 1.58 м (7H, $\text{H}^{2,2,9,11,7,7,6}$), 1.68 м (2H, $\text{H}^{1,11}$), 1.76 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{геом}}$ 14.0), 2.00 м (2H, $\text{H}^{8,6}$), 2.28 м (1H, H^{12}), 2.41 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.2), 2.52 м (1H, H^{12}), 3.40 т (1H, H^{17} , J 9.1), 3.41 д (1H, H^{18} , J 10.7), 3.57 д (1H, H^{17} , J 9.1), 3.71 д (1H, H^{18} , J 10.7), 4.10 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.2), 4.14 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.2), 6.25 д (1H, H^{14} , J 1.6), 7.20 с (1H, H^{16}), 7.33 д (1H, H^{15} , J 1.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.28 к (C^{20}), 17.90 т (C^7), 18.19 т (C^2), 22.98 т (C^{12}), 25.97 т (C^{11}), 26.90 к (C^{19}), 30.12 т (C^6), 35.38 т (C^3), 35.98 д (C^8), 37.73 с (C^4), 38.55 с (C^{10}), 39.07 т (C^1), 52.15 д (C^9), 56.98 д (C^5), 58.12 т (CH_2), 65.19 т (C^{17}), 69.17 т (C^{18}), 74.07 д ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 80.11 с ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 110.88 д (C^{14}), 125.10 с (C^{13}), 138.69 д (C^{15}), 142.62 д (C^{16}). Найдено, %: С 76.92, Н 9.48. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 77.05, Н 9.56.

3-(2-((1S,2R,4aR,5S,8aR)-5,8a-диметил-2,5-бис(проп-2-ин-1-илокси)метил)декагидронафталин-1-ил)этил)фуран (154). К перемешиваемому раствору 0.50

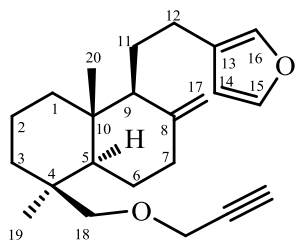


г (1.4 ммоль) соединения (**153**) в 10 мл ДМФА при 0°C добавили порциями 0.22 г (5.6 ммоль) 60% гидроксида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.49 мл (2.8 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 20 ч.

Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.31 г (56%) соединения (**154**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +41.32^\circ$ (с 5.47, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (3.88). ИК спектр, ν , см^{-1} : 600, 634, 665, 725, 783, 874, 908, 939, 956, 1024, 1092, 1167, 1263, 1356, 1446, 1462, 1500, 1718, 1763, 2116, 2852, 2868, 2931, 3294. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.74 с (3H, C^{20}H_3), 0.86 м (1H, H^1), 0.90 м (1H, H^3), 0.94 с (3H, C^{19}H_3), 0.97 м (1H, H^5), 1.31 м, 1.42 м, 1.49 м, 1.58 м (7H, $\text{H}^{2,2,9,11,7,7,6}$), 1.69 м (2H, $\text{H}^{1,11}$), 1.78 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{геом}}$ 13.5), 2.00 м (2H, $\text{H}^{8,6}$), 2.29 м (1H, H^{12}), 2.38 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.3), 2.41 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.3), 2.53 м (1H, H^{12}), 3.26 д (1H, H^{18} , J 8.6), 3.42 т (1H, H^{17} , J 9.2), 3.57 д (1H, H^{18} , J 8.6), 3.59 д (1H, H^{17} , J 9.2), 4.05 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.3), 4.10 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.2), 4.11 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.3), 4.16 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.3), 6.26 д.д (1H, H^{14} , J 1.7, 0.7), 7.20 д (1H, H^{16} , J 0.7), 7.33 д (1H, H^{15} , J 1.7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.31 к (C^{20}), 18.00 т (C^7), 18.32 т (C^2), 23.04 т (C^{12}), 26.02 т (C^{11}), 27.72 к (C^{19}), 30.16 т (C^6), 36.03 д (C^8), 36.13 т (C^3), 37.72 с (C^4), 37.77 с

(C¹⁰), 39.11 т (C¹), 52.24 д (C⁹), 57.13 д (C⁵), 58.15 т (CH₂), 58.48 т (CH₂), 69.26 т (C¹⁷), 72.86 т (C¹⁸), 73.80 д (C≡CH), 74.06 д (C≡CH), 80.18 с (C≡CH), 80.46 с (C≡CH), 110.92 д (C¹⁴), 125.17 с (C¹³), 138.71 д (C¹⁵), 142.63 д (C¹⁶). Найдено, %: С 78.54, Н 9.21. C₂₆H₃₆O₃. Вычислено, %: С 78.75, Н 9.15.

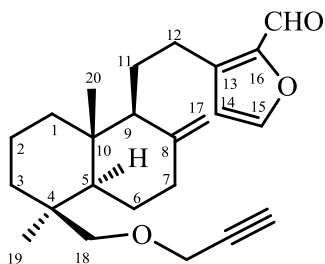
3-(2-(1S,4aR,5S,8aR)-5,8a-диметил-2-метилен-5-(2-((проп-2-ин-илокси)метил)декагидронафталин-1-ил)этил)фуран (156). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.60 ммоль) соединения (**155**) в 10 мл ДМФА при 0°С добавили порциями 0.26 г (6.41 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.35 мл (3.21 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 20 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Получили 0.37 г (67%) соединения (**156**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 220 (3.59). ИК спектр, ν, см⁻¹: 459, 561, 600, 631, 665, 725, 779, 822, 874,



891, 939, 958, 982, 1024, 1093, 1163, 1194, 1261, 1358, 1371, 1383, 1408, 1444, 1468, 1500, 1643, 1722, 1767, 2116, 2848, 2868, 2931, 3078, 3304. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.69 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 д.т (1H, H¹, J 12.4, 4.3), 1.01 д.т (1H, H³, J 12.9, 3.2), 0.97 с (3H, C¹⁹H₃), 1.19 д.д (1H, H⁵, J 12.9, 2.2), 1.34 м (1H, H²), 1.46-1.62 м (3H, H^{2,11,3}), 1.64 м (1H, H⁹), 1.71-1.86 м (4H, H^{1,6,7,11}), 1.94 д.т (1H, H⁶, J 12.9, 4.8), 2.24 м (1H, H¹²), 2.38 т (1H, ≡CH, J 2.2), 2.40 д.д.д (1H, H⁷, J 12.9, 4.8, 2.7), 2.55 м (1H, H¹²), 3.23 д (1H, H¹⁸, J 8.9), 3.60 д (1H, H¹⁸, J 8.6), 4.06 д.д (1H, CH₂, J 16.1, 2.2), 4.10 д.д (1H, CH₂, J 16.1, 2.2), 4.57 с (1H, H¹⁷), 4.86 с (1H, H¹⁷), 6.26 д (1H, H¹⁴, J 1.1), 7.19 с (1H, H¹⁶), 7.34 д (1H, H¹⁵, J 1.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.26 к (C²⁰), 19.01 т (C²), 23.46 т (C¹²), 24.07 т (C⁶), 24.46 т (C¹¹), 27.79 к (C¹⁹), 36.05 т (C³), 37.91 с (C¹⁰), 38.52 с (C⁴), 38.84 т (C⁷), 39.39 т (C¹), 56.03 д (C⁹)*, 56.20 д (C⁵)*, 58.38 т (CH₂), 72.57 т (C¹⁸), 73.83 д (C≡CH), 80.32 с (C≡CH), 106.40 т (C¹⁷), 110.86 д (C¹⁴), 125.40 с (C¹³), 138.56 д (C¹⁵), 142.55 д (C¹⁶), 147.95 с (C⁸) (*- сигналы можно поменять местами).

3-(2-(1S,4aR,5S,8aR)-5,8a-диметил-2-метилен-5-(2-((проп-2-ин-илокси)метил)декагидронафталин-1-ил)этил)фуран-2-карбальдегид (157). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.47 ммоль) соединения (**156**) в 15 мл ДМФА добавили по каплям при 20°С 0.27 мл (2.94 ммоль) POCl₃, оставили при 20°С на 48 ч, а затем вылили реакционную массу на 70 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора NaOAc, образовавшийся органический слой отделили, водный слой экстрагировали эфиром. Объединенные экстракты промыли 5%-ным водным раствором NaHCO₃ и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле

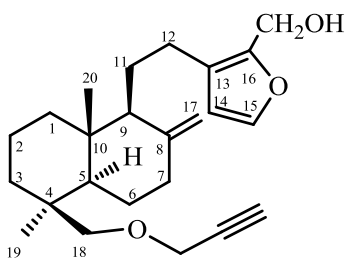
(элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.48 г (89%) соединения (**157**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +36.23^\circ$ (с 0.86, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 644, 667, 756, 854, 889, 982, 1045, 1092, 1153, 1204, 1229, 1333, 1383, 1449, 1466, 1643, 1674, 1722, 2847, 2876, 2945, 2988, 3078. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.65 с (3H, C^{20}H_3), 0.89 д.т (1H, H^1 , J 13.1, 4.9), 0.92 с (3H, C^{19}H_3), 0.94 м (1H, H^3), 1.13 д.д (1H, H^5 , J 12.9, 2.0), 1.32 м (1H, H^2), 1.44 м, 1.48 м (2H, $\text{H}^{2,3}$), 1.61 м (2H, $\text{H}^{9,11}$),



1.67, 1.71 м, 1.77 м, 1.82 м (4H, $\text{H}^{1,6,7,11}$), 1.88 д.т (1H, H^6 , J 12.7, 5.2), 2.35 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.2), 2.37 м (1H, H^7), 2.64 м (1H, H^{12}), 2.84 м (1H, H^{12}), 3.20 д (1H, H^{18} , J 8.7), 3.54 д (1H, H^{18} , J 8.7), 4.01 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.2), 4.07 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 2.2), 4.57 с (1H, H^{17}), 4.87 с (1H, H^{17}), 6.43 д (1H, H^{14} , J 1.4), 7.55 д (1H, H^{15} , J 1.4), 9.65 с (1H, CHO).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.22 к (C^{20}), 18.95 т (C^2), 23.28 т (C^{12}), 24.14 т (C^6), 24.46 т (C^{11}), 27.74 к (C^{19}), 36.02 т (C^3), 37.88 с (C^{10}), 38.42 с (C^4), 38.83 т (C^7), 39.44 т (C^1), 55.90 д (C^9)*, 56.20 д (C^5)*, 58.38 т (CH_2), 72.59 т (C^{18}), 73.79 д ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 80.28 с ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 106.62 т (C^{17}), 113.93 д (C^{14}), 128.70 с (C^{13}), 147.34 д (C^{15}), 147.59 с (C^8), 148.47 с (C^{16}), 177.34 д (CHO) (*-сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 77.98, Н 8.75. Вычислено %: С 78.22, Н 8.75.

3-(2-(1S,4aR,5S,8aR)-5,8a-диметил-2-метилен-5-(2-((проп-2-ин-илокси)метил)декагидронафталин-1-ил)этил)фуран-2-метанол (158). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.36 ммоль) соединения (**157**) в 15 мл абс. изопропилового спирта добавили порциями при 20°C 0.26 г (6.79 ммоль) NaBH_4 и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили на

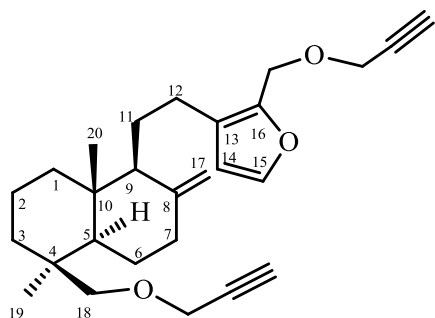


70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.46 г (91%) соединения (**158**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +26.23^\circ$ (с 0.77, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 219 (3.81).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 631, 665, 756, 891, 959, 982, 1020, 1094, 1142, 1263, 1358, 1371, 1379, 1443, 1508, 1643, 2116, 2849, 2868, 2932, 3078, 3304, 3441. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.66 с (3H, C^{20}H_3), 0.91 м (1H, H^1), 0.94 с (3H, C^{19}H_3), 0.97 м (1H, H^3), 1.15 д.д (1H, H^5 , J 12.9, 2.4), 1.34 м (1H, H^2), 1.46 м, 1.50 м, 1.55 м (3H, $\text{H}^{2,3,11}$), 1.60 м (1H, H^9), 1.70 м, 1.74 м, 1.79 м, 1.83 м (4H, $\text{H}^{1,6,7,11}$), 1.91 д.т (1H, H^6 , J 12.5, 5.3), 2.29 м (1H, H^{12}), 2.36 т (1H, $\equiv\text{CH}$, J 2.2), 2.39 м (1H, H^7), 2.52 м (1H, H^{12}), 3.21 д (1H, H^{18} , J 8.9), 3.57 д (1H, H^{18} , J 8.9), 4.03 д.д (1H, CH_2 , J 15.7, 2.2), 4.09 д.д (1H, CH_2 , J 15.7, 2.2), 4.51 с (2H, CH_2OH), 4.57 с (1H, H^{17}), 4.87 с (1H, H^{17}), 6.23 д (1H, H^{14} , J 1.6), 7.32 д (1H, H^{15} , J 1.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.34 к (C^{20}), 19.05 т (C^2), 23.01 т (C^{12}), 24.46 т (C^6), 24.54 т (C^{11}), 27.80 к (C^{19}), 36.08 т (C^3), 37.97 с (C^{10}), 38.55 с (C^4), 38.86 т (C^7), 39.43 т (C^1),

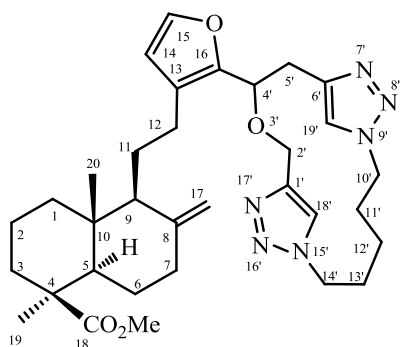
55.27 т (CH₂OH), 55.65 д (C⁹)*, 56.24 д (C⁵)*, 58.48 т (CH₂), 72.70 т (C¹⁸), 73.82 д (C≡CH), 80.38 с (C≡CH), 106.58 т (C¹⁷), 111.51 д (C¹⁴), 122.87 с (C¹³), 141.84 д (C¹⁵), 148.08 с (C⁸), 149.27 с (C¹⁶).

3-(2-(1S,4aR,5S,8aR)-5,8a-диметил-2-метилен-5-(2-((проп-2-ин-илокси)метил)декагидронафталин-1-ил)этил)-2-((проп-2-ин-илокси)метил)фуран (159). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.35 ммоль) соединения (**158**) в 10 мл ацетонитрила при 0°C добавили порциями 0.22 г (5.41 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.30 мл (2.70 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 20 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (7x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.35 г (63%) соединения (**159**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +22.22^\circ$ (с 1.26, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 221 (3.94). ИК спектр, ν , см⁻¹: 573, 633, 665, 743, 893, 937, 1024, 1078, 1092, 1144, 1261, 1354, 1443, 1506, 1643, 2116, 2849, 2963, 3078, 3298. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.66 с (3H, C²⁰H₃), 0.91 д.т (1H, H¹, J 13.4, 4.0), 0.94 с (4H, C¹⁹H₃, H³), 1.16 д.д (1H, H⁵, J 12.1, 2.7), 1.33 м (1H, H²), 1.45 м, 1.53 м, 1.57 м (3H, H^{2,3,11}), 1.59 м (1H, H⁹), 1.71 м, 1.74 м, 1.79 м, 1.82 м (4H, H^{1,6,7,11}), 1.92 д.т (1H, H⁶, J 12.1, 4.0), 2.29 м (1H, H¹²), 2.37 т (1H, ≡CH, J 2.2), 2.38 м (1H, H⁷), 2.43 т (1H, H^{5'}, J 2.2), 2.54 м (1H, H¹²), 3.21 д (1H, H¹⁸, J 8.7), 3.57 д (1H, H¹⁸, J 8.7), 4.05 д (1H, CH₂, J 16.1), 4.09 д (1H, CH₂, J 16.1), 4.10 м (2H, H^{3',3'}), 4.47 с (2H, H^{1',1'}), 4.58 с (1H, H¹⁷), 4.86 с (1H, H¹⁷), 6.24 с (1H, H¹⁴), 7.33 с (1H, H¹⁵). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.30 к (C²⁰), 19.03 т (C²), 23.13 т (C¹²), 24.51 т (C⁶), 24.51 т (C¹¹), 27.78 к (C¹⁹), 36.06 т (C³), 37.94 с (C¹⁰), 38.54 с (C⁴), 38.83 т (C⁷), 39.40 т (C¹), 55.76 д (C⁹)*, 56.21 д (C⁵)*, 56.60 т (C³), 58.45 т (CH₂), 61.02 т (C^{1'}), 72.66 т (C¹⁸), 73.82 д (C≡CH), 74.59 д (C^{5'}), 79.49 с (C^{4'}), 80.35 с (C≡CH), 106.51 т (C¹⁷), 111.45 д (C¹⁴), 125.10 с (C¹³), 142.27 д (C¹⁵), 146.23 с (C¹⁶), 147.96 с (C⁸) (*-сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 77.70, Н 8.80. Вычислено %: С 79.37, Н 8.88.



(1S,4aR,5S,8aR)-Метил (4S)- и (4R)-5-[2-(2-{3-окса-7,8,9,15,16,17-гексаазатрицикло[13.2.1.1^{6,9}]нонадека-1(18),6(19),7,16-тетраен-4-ил}фуран-3-ил)этил]-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (161a,б). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.1 ммоль) смеси соединений (**130a,б**) в 20 мл ацетонитрила при 0°C в атмосфере аргона последовательно добавили 0.39 мл (2.3 ммоль) диизопропилэтиламина, 0.18 г (1.1 ммоль) 1,5-диазидопентана (**160**) и 0.023 г (0.2 ммоль) CuI. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, остаток растворили в

хлороформе, промыли 2 N водным раствором H₂SO₄ (2x50 мл), водой (2x50 мл), нас. водн. раствором NH₄Cl/NH₄OH (9:1) (2x50 мл), водой (2x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:5), получили 0.77 г (57%) соединений (**161a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.} нм (lg ε): 218 (4.14). ИК спектр, ν, см⁻¹: 665, 754, 822, 893, 1049, 1154, 1228, 1333, 1362, 1381, 1450, 1510, 1549, 1643, 1720, 2851, 2872, 2947, 3078, 3138, 3414. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, *C²⁰H₃), 0.70 м (1H, *H^{12'}), 0.90 м (1H, *H^{12'}), 0.99 м (2H, *H^{1α,3α}), 1.13 с (3H, *C¹⁹H₃), 1.27 м (1H, *H^{5α}), 1.45 м (1H, *H²), 1.60-1.69 м (1H, H⁹), 1.76-1.91 м (12H, *H^{1,2,3,6,6,7,11,11,11',11',13',13'}), 2.10 м



(1H, *H^{3β}), 2.34 м (1H, *H^{7β}), 2.53 м (1H, *H¹²), 2.65 м (1H, *H¹²), 2.83 д.д (1H, H^{5'}, J 15.2, 1.3), 2.85 д.д (1H, H^{5'}, J 15.2, 1.3), 3.34 д.д (1H, H^{5'}, J 15.2, 6.3), 3.38 д.д (1H, H^{5'}, J 15.2, 6.3), 3.57 с (3H, *CH₃O), 4.30 м (1H, *H^{10'}), 4.28 м (1H, *H^{2'}), 4.32 м (1H, *H^{14'}), 4.40 м (1H, *H^{14'}), 4.46 м (1H, *H^{10'}), 4.50 д.д (1H, *H^{2'}, J 13.5), 4.54 м, 4.60 м (1H, H^{4'}), 4.59 с, 4.64 с (1H, H¹⁷), 4.85 с (1H, *H¹⁷), 6.269 д (1H, H¹⁴, J 2.0), 6.275 д (1H, H¹⁴, J 2.0), 6.98 с, 7.03 с (1H, H^{19'}), 7.14 с (1H, *H^{18'}), 7.360 д (1H, H¹⁵, J 2.0), 7.365 д (1H, H¹⁵, J 2.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.51 к, 12.58 к (C²⁰), 19.82 т, 19.84 т (C²), 20.61 т, 20.68 т (C^{12'}), 22.65 т, 22.86 т (C¹²), 24.41 т, 24.92 т (C¹¹), 26.14 т (*C⁶), 27.89 т, 27.95 т (*C^{11'}, *C^{13'}), 28.67 к (*C¹⁹), 31.17 т, 31.28 т (C⁵), 38.02 т (*C³), 38.60 т, 38.73 т (C⁷), 38.90 т (*C¹), 40.06 с, 40.13 с (C¹⁰), 44.17 с (*C⁴), 48.66 т, 48.84 т, 48.91 т (*C^{10'}, *C^{14'}), 51.02 к (*CH₃O), 54.57 д, 55.01 д (C⁹), 56.04 д, 56.06 д (C⁵), 60.47 т, 60.56 т (C²), 71.13 д, 71.38 д (C^{4'}), 106.50 т, 106.78 т (C¹⁷), 111.18 д, 111.36 д (C¹⁴), 121.86 д, 122.04 д (C^{19'}), 123.34 д (*C^{18'}), 123.45 с, 123.60 с (C¹³), 141.93 д, 142.06 д (C¹⁵), 145.24 с, 145.27 с (*C^{1'}, *C^{6'}), 147.50 с, 147.66 с (C¹⁶), 147.81 с, 147.91 с (C⁸), 177.67 с, 177.70 с (C¹⁸). (* - Удвоение сигнала). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 590 (99), 577 (39), 576 (100), 563 (26), 532 (33), 423 (18), 409 (24), 355 (29), 342 (35), 341 (27), 250 (19), 233 (38), 232 (63), 175 (17), 168 (22), 161 (49), 151 (37), 147 (19), 133 (16), 124 (20), 122 (77), 121 (93), 120 (19), 119 (26), 110 (26), 109 (27), 108 (17), 107 (35), 105 (33), 95 (23), 94 (29), 93 (33), 91 (42), 84 (32), 81 (43), 80 (36), 79 (34), 77 (21), 69 (44), 68 (30), 67 (32), 55 (39), 41 (55). Найдено: [M] 590.3572. C₃₃H₄₆O₄N₆. Вычислено: 590.3575.

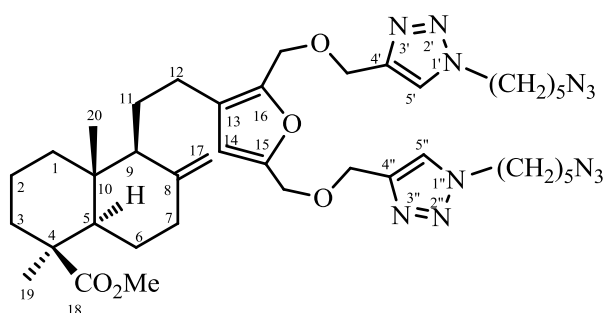
Взаимодействие метил 15,16-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (145) с 1,10-дiazидопентаном (160). а). К раствору 0.50 г (1.07 ммоль) соединения (**145**) в 20 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.17 г (1.07 ммоль) 1,10-дiazидопентана (**160**), раствор 0.11 г (0.43 ммоль) CuSO₄·5H₂O в 0.5 мл H₂O и раствор 0.21 г (1.07 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент –

хлороформ-метанол, 100:2). Последовательно вымыли 0.058 г (7%) диазида (**163**), 0.086 г (13%) макроцикла (**164**), 0.279 г (42%) циклодимера (**165**) и 0.133 г (20%) циклотримера (**166**). б). При проведении реакции 0.50 г (1.07 ммоль) соединения (**145**) с 0.17 г (1.07 ммоль) 1,10-диазидопентана (**160**) в присутствии 0.11 г (0.43 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 0.21 г (1.07 ммоль) аскорбата натрия при перемешивании при 40°C в смеси 107 мл дихлорметана и 1 мл H_2O в течение 90 часов из реакционной смеси, после соответствующей обработки, колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2-10:1) последовательно вымыли 0.452 г (68%) макроцикла (**164**) и 0.08 г (12%) циклодимера (**165**).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

5-[2-{2,5-ди(((1-(5-азидопентил)-1H-1,2,3-триазол-4-

ил)метокси)метил)фуран-3-ил}этил]-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-



карбоксилат (163), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +18.45^\circ$ (с

1.03, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 216 (4.14), 283 (3.33). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1049, 1093, 1136, 1155, 1229, 1252, 1333, 1358, 1379, 1452, 1464, 1645, 1681, 1720, 1759, 2097, 2870, 2943, 3140, 3327. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц):

0.45 с (3H, C^{20}H_3), 0.95 д.т (1H, H^1 , J 13.3, 4.7), 0.98 д.т (1H, H^3 , J 13.6, 4.0), 1.14 с (3H, C^{19}H_3), 1.24 д.д (1H, H^5 , J 12.8, 3.2), 1.38 м (4H, 2CH_2), 1.45 м (1H, H^2), 1.53 м (1H, H^{11}), 1.56 м (1H, H^9), 1.60 м (5H, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{1'}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{1''}$, H^6), 1.67 м (1H, H^1), 1.75 м (2H, $\text{H}^{2,6}$), 1.85 д.д (1H, H^7 , J 12.8, 4.3), 1.91 м (5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{1'}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{1''}$, H^6), 2.11 д.м (1H, H^3 , J 12.8), 2.21 м (1H, H^{12}), 2.37 д.т (1H, H^7 , J 12.8, 2.7), 2.60 м (1H, H^{12}), 3.25 т (4H, $2\text{CH}_2\text{N}_3$, J 6.8), 3.58 с (3H, OCH_3), 4.32 д.д (2H, $\text{CH}_2\text{N}^{1'}$, J 7.0, 4.7), 4.33 д.д (2H, $\text{CH}_2\text{N}^{1''}$, J 7.0, 4.7)*, 4.42 с (2H, $\text{C}^{15}\text{-CH}_2$)**, 4.46 с (2H, $\text{C}^{16}\text{-CH}_2$)**, 4.53 с (1H, H^{17}), 4.61 с (2H, $\text{C}^{4'}\text{-CH}_2$)*, 4.65 с (2H, $\text{C}^{4''}\text{-CH}_2$)*, 4.85 с (1H, H^{17}), 6.21 с (1H, H^{14}), 7.52 с (1H, H^5)*, 7.54 с (1H, $\text{H}^{5''}$)*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.57 к (C^{20}), 19.86 т (C^2), 23.29 т (C^{12}), 23.66 т (2CH_2), 24.56 т (C^{11}), 26.19 т (C^6), 23.66 т ($2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$), 28.71 к (C^{19}), 29.77 т ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{1'}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{1''}$), 38.06 т (C^3), 38.63 т (C^7), 38.98 т (C^1), 40.11 с (C^{10}), 44.21 с (C^4), 49.96 т ($\text{CH}_2\text{N}^{1'}$, $\text{CH}_2\text{N}^{1''}$), 51.00 т ($2\text{CH}_2\text{N}_3$), 51.08 к (OCH_3), 55.01 д (C^9), 56.08 д (C^5), 62.25 т ($\text{CH}_2\text{-C}^{15}$), 63.38 т ($\text{CH}_2\text{-C}^{4'}$)*, 63.49 т ($\text{CH}_2\text{-C}^{4''}$)*, 64.32 т ($\text{CH}_2\text{-C}^{16}$), 106.33 т (C^{17}), 111.61 д (C^{14}), 122.36 д (C^5)*, 122.50* д (C^5)*, 125.48 с (C^{13}), 144.88 с ($\text{C}^{4'}$)*, 145.05 с ($\text{C}^{4''}$)*, 147.15 с (C^{15}), 147.87 с (C^8), 150.72 с (C^{16}), 177.65 с (C^{18}). (* и ** - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 65.56, Н 7.86, N 12.16; $[M]$ 639. $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_{12}\text{O}_5$. Вычислено %: С 60.44, Н 7.54, N 21.69.*

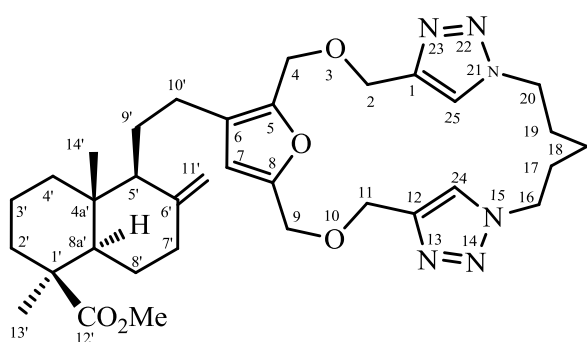
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

5-[2-{3,10,25-триокса-13,14,15,21,22,23-

гексаазотетрацикло[19.2.1.15,8.112,15]гексоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-6-ил}этил]-1,4a-

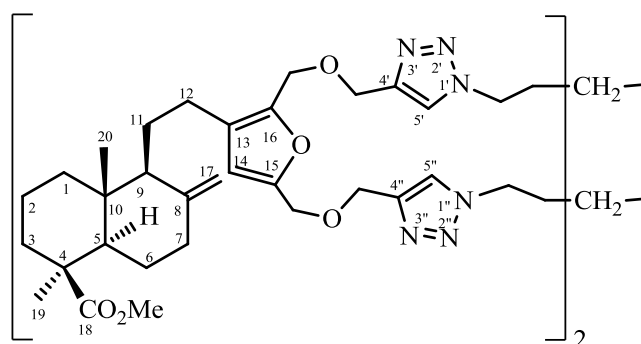
диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (164), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +31.25^\circ$ (с

0.58, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 216 (4.08), 282 (3.38). ИК спектр, ν , см^{-1} : 754, 775, 822, 891, 986, 1049, 1067, 1092, 1155, 1229, 1333, 1362, 1383, 1449, 1464, 1531, 1547, 1654, 1720, 2870, 2945, 3080, 3140, 3400. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, $\text{C}^{14'}$ -H₃), 0.96 д.т (1H, $\text{H}^{4'}$, J 11.0, 2.4), 0.99 д.т (1H, $\text{H}^{2'}$, J 13.3, 4.0), 1.15 с (3H, $\text{C}^{13'}$ -H₃), 1.26 д.д (1H, $\text{H}^{8a'}$, J 12.2, 2.8), 1.19 м, 1.22 м (2H, $\text{H}^{18,18}$), 1.48 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 1.57 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.58 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 1.68-1.98 м (10H, $\text{H}^{9',4';3';8';7';17,17,19,19,8'}$), 2.13 д.м (1H, $\text{H}^{2'}$, J 13.2), 2.25 м (1H, $\text{H}^{10'}$), 2.41 д.м (1H, $\text{H}^{7'}$, J 11.5), 2.53 м (1H, $\text{H}^{10'}$), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.31 т (4H, $\text{H}^{16,16,20,20}$, J 6.0), 4.44 с (2H, $\text{H}^{4,4}$), 4.48 с (2H, $\text{H}^{9,9}$), 4.54 с (2H, $\text{H}^{2,2}$)*, 4.58 с (1H, $\text{H}^{11'}$), 4.59 с (2H, $\text{H}^{11,11}$)*, 4.90 с (1H, $\text{H}^{11'}$), 6.23 с (1H, H^7), 7.37 с (1H, H^{24})*, 7.38 с (1H, H^{25})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.43 к ($\text{C}^{14'}$), 19.69 т ($\text{C}^{3'}$), 23.03 т ($\text{C}^{10'}$), 23.03 т (C^{18}), 24.40 т ($\text{C}^{9'}$), 26.04 т ($\text{C}^{8'}$), 28.55 к ($\text{C}^{13'}$), 28.67 т ($\text{C}^{19,17}$), 37.89 т ($\text{C}^{2'}$), 38.45 т ($\text{C}^{7'}$), 38.80 т ($\text{C}^{4'}$), 39.94 с ($\text{C}^{4a'}$), 44.02 с ($\text{C}^{1'}$), 49.94 т ($\text{C}^{16,20}$), 50.96 к (OCH_3), 54.76 д ($\text{C}^{5'}$), 55.91 д ($\text{C}^{8a'}$), 61.43 т (C^4), 62.27 т (C^4)*, 62.52 т (C^{11})*, 63.75 т (C^9), 106.24 т ($\text{C}^{11'}$), 111.51 д (C^7), 122.46 д ($\text{C}^{24,25}$), 125.16 с (C^6), 144.90 с (C^{12})*, 144.93 с (C^1)*, 146.83 с (C^5), 147.62 с (C^6), 150.37 с (C^8), 177.51 с ($\text{C}^{12'}$). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 65.56, Н 7.86, N 12.16; $[M]$ 639. $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено %: С 65.78, Н 7.79, N 13.54; $[M]$ 620.



Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.43 к ($\text{C}^{14'}$), 19.69 т ($\text{C}^{3'}$), 23.03 т ($\text{C}^{10'}$), 23.03 т (C^{18}), 24.40 т ($\text{C}^{9'}$), 26.04 т ($\text{C}^{8'}$), 28.55 к ($\text{C}^{13'}$), 28.67 т ($\text{C}^{19,17}$), 37.89 т ($\text{C}^{2'}$), 38.45 т ($\text{C}^{7'}$), 38.80 т ($\text{C}^{4'}$), 39.94 с ($\text{C}^{4a'}$), 44.02 с ($\text{C}^{1'}$), 49.94 т ($\text{C}^{16,20}$), 50.96 к (OCH_3), 54.76 д ($\text{C}^{5'}$), 55.91 д ($\text{C}^{8a'}$), 61.43 т (C^4), 62.27 т (C^4)*, 62.52 т (C^{11})*, 63.75 т (C^9), 106.24 т ($\text{C}^{11'}$), 111.51 д (C^7), 122.46 д ($\text{C}^{24,25}$), 125.16 с (C^6), 144.90 с (C^{12})*, 144.93 с (C^1)*, 146.83 с (C^5), 147.62 с (C^6), 150.37 с (C^8), 177.51 с ($\text{C}^{12'}$). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 65.56, Н 7.86, N 12.16; $[M]$ 639. $\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено %: С 65.78, Н 7.79, N 13.54; $[M]$ 620.

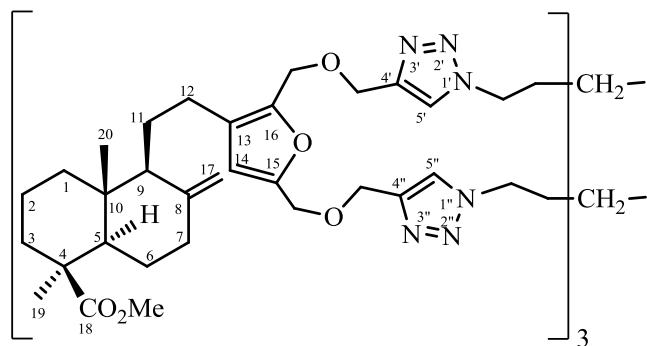
Циклодимер (165), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +26.41^\circ$ (с 0.62; CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 216 (4.07), 282 (3.41). ИК спектр, ν , см^{-1} : 755, 777, 819, 891, 985, 1047, 1067, 1089, 1156, 1229, 1331,



1367, 1382, 1449, 1459, 1532, 1547, 1655, 1720, 2871, 2943, 3081, 3140, 3405. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.95 д.т (2H, 2H^1 , J 12.6, 3.8), 0.99 д.т (2H, 2H^3 , J 13.4, 4.0), 1.14 с (6H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.25 д.д (2H, 2H^5 , J 12.9, 3.0), 1.30 м (4H, 2CH_2), 1.46 м (2H, 2H^2), 1.56 м (4H, $2\text{H}^{9,11}$), 1.66 м, 1.73 м, 1.77 м (8H, $2\text{H}^{11,1,2,6}$), 1.84 м (2H, 2H^7), 1.89 т (8H, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}^{1'}$, $2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}^{1''}$, J 7.0), 1.94 м (2H, 2H^6), 2.12 д.м (2H, 2H^3 , J 13.4), 2.23 м (2H, 2H^{12}), 2.39 д.м (2H, 2H^7 , J 12.4), 2.51 м (2H, 2H^{12}), 3.59 с (6H, 3OCH_3), 4.29 т (8H, $2\text{CH}_2\text{-N}^{1'}$, $2\text{CH}_2\text{-N}^{1''}$, J 7.0), 4.43 с (4H, $2\text{C}^{16}\text{-CH}_2$), 4.47 с (4H, $2\text{C}^{15}\text{-CH}_2$), 4.54 с (2H, 2H^{17}), 4.60 с (4H, $2\text{C}^{4'}\text{-CH}_2$)*, 4.64 с (4H, $2\text{C}^{4''}\text{-CH}_2$)*, 4.88 с (2H, 2H^{17}), 6.20 с (2H, 2H^{14}), 7.56 с, 7.57 с (2H, $2\text{H}^{5'}$)*, 7.59 с, 7.59 с (2H, $2\text{H}^{5''}$)*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.43 к (2C^{20}), 19.71 т (2C^2), 23.13 т (2C^{12}), 24.41 т (2C^{11}), 26.04 т (2C^6), 28.57 к (2C^{19}), 29.40 т (6CH_2), 37.90 т (2C^3), 38.47 т (2C^7), 38.80 т (2C^1), 39.95 с (2C^{10}), 44.04 с (2C^4), 49.62 т ($2\text{N}^{1'}\text{CH}_2$, $2\text{N}^{1''}\text{CH}_2$), 50.96

к (2OCH₃), 54.81 д (2C⁹), 55.89 д (2C⁵), 62.08 т (2CH₂-C¹⁶), 63.12 т (2CH₂-C¹⁵), 63.24 т (2CH₂-C^{4''})*, 64.16 т (2CH₂-C^{4'})*, 106.21 т (2C¹⁷), 111.50 д (2C¹⁴), 122.43 д (2C^{5'})*, 122.59 д (2C^{5''})*, 125.32 с (2C¹³), 144.60 с (2C^{4'})*, 144.78 с (2C^{4''})*, 146.98 с (2C¹⁶), 147.69 с (2C⁸), 150.55 с (2C¹⁵), 177.50 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 73.42, Н 8.75, N 2.94; [M] 1295. C₆₈H₉₆N₁₂O₁₀. Вычислено %: С 73.60, Н 8.69, N 3.18; [M] 1241.

Циклотример (166), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +26.41^\circ$ (с 0.62, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 216 (4.07), 282 (3.41). ИК спектр, ν , см⁻¹: 755, 777, 819, 891, 985, 1047, 1067, 1089, 1156, 1229, 1331, 1367, 1382, 1449, 1459, 1532, 1547, 1655, 1720, 2871, 2943, 3081, 3140, 3405. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (9H, 3C²⁰H₃), 0.95 д.т (3H, 3H¹, J 13.4, 3.0), 0.98 д.т (3H, 3H³, J 13.4, 3.8), 1.13 с (9H, 3C¹⁹H₃), 1.24 д.д (3H, 3H⁵, J 12.1, 2.7), 1.32 м (6H, 3CH₂), 1.46 м (3H, 3H²),



1.52 м (3H, 3H¹¹), 1.55 м (3H, 3H⁹), 1.68 м, 1.72 м, 1.75 м (12H, 3H^{11,1,2,6}), 1.81 м (3H, 3H⁷), 1.90 м (15H, 3CH₂CH₂-N^{1'}, 3CH₂CH₂-N^{1''}, 3H⁶), 2.11 д.м (3H, 3H³, J 12.9), 2.21 м (3H, 3H¹²), 2.37 д.м (3H, 3H⁷, J 11.6), 2.50 м (3H, 3H¹²), 3.57 с (9H, 3OCH₃), 4.29 т (12H, 3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}, J 5.6), 4.42 с (6H, 3C¹⁶-CH₂), 4.46 с (6H, 3C¹⁵-CH₂), 4.52 с (3H, 3H¹⁷), 4.59 с (6H, 3C^{4'}-CH₂)*, 4.63 с

(6H, 3C^{4''}-CH₂)*, 4.85 с (3H, 3H¹⁷), 6.21 с (3H, 3H¹⁴), 7.52 с (3H, H⁵)*, 7.55 с (3H, 3H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.60 к (3C²⁰), 19.88 т (3C²), 23.32 т (3C¹²), 24.59 т (3C¹¹), 26.21 т (3C⁶), 28.73 к (3C¹⁹), 29.56 т (9CH₂), 38.09 т (3C³), 38.64 т (3C⁷), 39.00 т (3C¹), 40.14 с (3C¹⁰), 44.23 с (3C⁴), 49.79 т (3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}), 51.10 к (3OCH₃), 55.04 д (3C⁹), 56.09 д (3C⁵), 62.28 т (3CH₂-C¹⁶), 63.35 т (3CH₂-C^{4'})*, 63.43 т (3CH₂-C^{4''})*, 64.36 т (3CH₂-C¹⁵), 106.37 т (3C¹⁷), 111.66 д (3C¹⁴), 122.01 д, 122.12 д (3C^{5'})*, 122.21 д, 122.34 д (3C^{5''})*, 125.51 с (3C¹³), 144.86 с (3C^{4'})*, 145.04 с (3C^{4''})*, 147.16 с (3C¹⁶), 147.89 с (3C⁸), 150.75 с (3C¹⁵), 177.68 с (3C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 74.69, Н 9.31, N 3.54; [M] 2122. C₁₀₂H₁₄₄N₁₈O₁₅. Вычислено %: С 73.60, Н 8.69, N 3.18; [M] 2241.

Взаимодействие метил 15,16-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (145) с диазидодеканом (162). К раствору 0.50 г (1.08 ммоль) соединения (145) в 108 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.24 г (1.08 ммоль) 1,10-дiazидодекана (162), раствор 0.11 г (0.43 ммоль) CuSO₄×5H₂O в 0.5 мл H₂O и раствор 0.43 г (2.16 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол,

100:1-100:10). Последовательно вымыли 0.394 г (53%) макроцикла (**167**) и 0.22 г (30%) циклодимера (**168**).

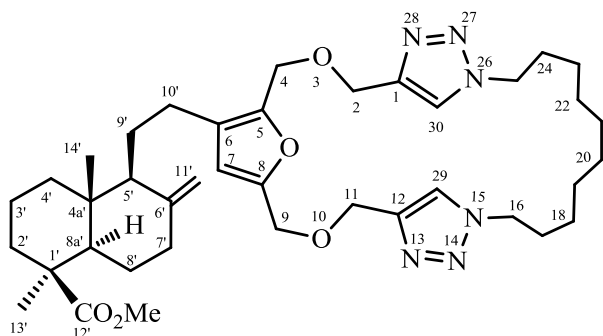
(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил

5-[2-{3,10,30-триокса-13,14,15,26,27,28-

гексазатетрацикло[24.2.1.15,8.112,15]гексатриаконт-1(29),5,7,12(31),13,27-гексаен-6-

ил}этил]-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (**167**), в виде масла.

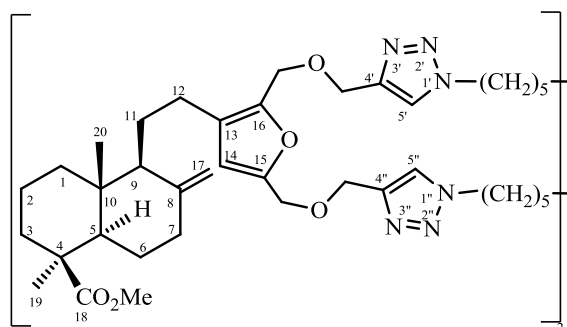
УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 221 (4.09), 285 (3.11). ИК-спектр: 667, 754, 822, 891, 922, 964, 1051, 1072, 1153, 1229, 1333, 1360, 1449, 1464, 1558, 1643, 1682, 1720, 2855, 2930, 3078, 3136. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, $\text{C}^{14'}$ H₃), 0.97 м (2H, $\text{H}^{4',2'}$), 1.13 с (3H, $\text{C}^{13'}$ H₃), 1.20 ш.с



(13H, $\text{H}^{8a'}$, C^{18}H_2 , C^{19}H_2 , C^{20}H_2 , C^{21}H_2 , C^{22}H_2 , C^{23}H_2), 1.45 м (1H, $\text{H}^{8'}$), 1.54 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.56 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 1.67 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.73 м (2H, $\text{H}^{4',3'}$), 1.76 м (1H, $\text{H}^{8'}$), 1.86 м (5H, $\text{H}^{7'}$, C^{17}H_2 , C^{24}H_2), 1.94 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 2.11 д.м (1H, $\text{H}^{2'}$, J 12.4), 2.23 м (1H, $\text{H}^{10'}$), 2.38 д.м (1H, $\text{H}^{7'}$, J 11.8), 2.51 м (1H, $\text{H}^{10'}$), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.30 т (4H, C^{16}H_2 , C^{25}H_2 , J 6.4), 4.42 с

(2H, $\text{H}^{4,4}$), 4.46 с (2H, $\text{H}^{9,9}$), 4.54 с (1H, $\text{H}^{11'}$), 4.61 д (2H, $\text{H}^{11,11}$, J 1.6)*, 4.58 д (2H, $\text{H}^{2,2}$, J 1.6)*, 4.88 с (1H, $\text{H}^{11'}$), 6.21 с (1H, H^7), 7.52 с (1H, H^{29})*, 7.55 с (1H, H^{30})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.54 к ($\text{C}^{14'}$), 19.81 т ($\text{C}^{3'}$), 23.28 т ($\text{C}^{10'}$), 24.53 т (C^9), 25.73 т (C^{17}H_2 , C^{24}H_2), 26.16 т ($\text{C}^{8'}$), 28.16 т (C^{20}H_2 , C^{21}H_2)*, 28.34 т (C^{18}H_2 , C^{23}H_2)*, 28.67 к ($\text{C}^{13'}$), 29.75 т (C^{19}H_2 , C^{22}H_2), 38.02 т ($\text{C}^{2'}$), 38.58 т (C^7), 38.94 т (C^4), 40.07 с ($\text{C}^{4a'}$), 44.16 с ($\text{C}^{1'}$), 50.20 т (C^{16}H_2 , C^{25}H_2), 51.04 к (OCH_3), 54.98 д ($\text{C}^{5'}$), 56.05 д ($\text{C}^{8a'}$), 62.33 т (C^4), 63.83 т (C^{11})*, 63.87 т (C^2)*, 64.52 т (C^9), 106.34 т ($\text{C}^{11'}$), 111.64 д (C^7), 122.46 д (C^{19})*, 122.54 д (C^{30})*, 125.40 с (C^6), 144.62 с (C^1)*, 144.79 с (C^{12})*, 147.20 с (C^5), 147.78 с (C^6), 150.69 с (C^8), 177.62 с ($\text{C}^{12'}$). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 67.48, Н 8.54, N 11.78; $[M]$ 720. $\text{C}_{39}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено %: С 67.80, Н 8.46, N 12.16; $[M]$ 691.

Циклодимер (168), в виде масла. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 220 (4.33), 285 (3.35). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 665, 756, 820, 891, 922, 988, 1051, 1074, 1092, 1136, 1153, 1229, 1333, 1362, 1377, 1450,



1464, 1549, 1643, 1682, 1722, 1765, 2855, 2930, 3076,

3136. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с

(6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.95 д.т (2H, 2H^1 , J 13.4, 3.6), 0.98 д.т

(2H, 2H^3 , J 13.2, 4.0), 1.14 с (6H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.20 ш.с

(13H, 2H^5 , 6CH_2), 1.46 м (2H, 2H^6), 1.56 м (4H,

$2\text{H}^{11,9}$), 1.65 м (2H, 2H^{11}), 1.72 м, 1.76 м (6H, $2\text{H}^{1,2,6}$),

1.85 (6H, 2H^7 , 2CH_2), 1.95 м (2H, 2H^2), 2.12 д.м (2H,

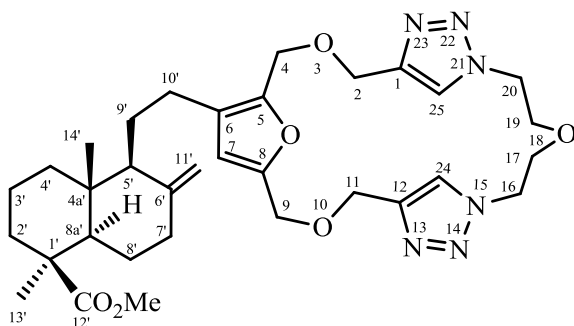
2H^3 , J 12.9), 2.22 м (2H, 2H^{12}), 2.38 д.м (2H, 2H^7 , J

10.4), 2.50 м (2H, 2H^{12}), 3.58 с (6H, 2OCH_3), 4.30 т (4H, $2\text{CH}_2\text{-N}^{1'}$, J 6.9)*, 4.30 т (4H, $2\text{CH}_2\text{-N}^{1''}$, J

6.9)*, 4.42 с (4H, 2CH₂-C¹⁶), 4.46 с (4H, 2CH₂-C¹⁵), 4.53 с (2H, 2H¹⁷), 4.61 с (4H, 2CH₂-C^{4'})*, 4.65 д (4H, 2CH₂-C^{4''})*, 4.85 с (2H, 2H¹⁷), 6.21 с (2H, 2H¹⁴), 7.51* с (2H, 2H^{5'})*, 7.54 с (2H, 2H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.55 к (2C²⁰), 19.83 т (2C²), 23.24 т (2C¹²), 24.52 т (2C¹¹), 26.16 т (2C⁶), 26.37 т (4CH₂), 28.70 к (2C¹⁹), 28.84 т (4CH₂), 29.15 т (4CH₂), 30.21 т (4CH₂), 38.02 т (2C³), 38.59 т (2C⁷), 38.92 т (2C¹), 40.07 с (2C¹⁰), 44.16 с (2C⁴), 50.22 т (2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}), 51.09 к (2OCH₃), 54.91 д (2C⁹), 56.01 д (2C⁵), 62.18 т (2CH₂-C¹⁶), 63.34 т (2CH₂-C^{4''})*, 63.47 т (2CH₂-C^{4'})*, 64.26 т (2CH₂-C¹⁵), 106.32 т (2C¹⁷), 111.59 д (2C¹⁴), 122.29 д (2C^{5'})*, 122.44 д (2C^{5''})*, 125.43 с (2C¹³), 144.67 с (2C^{4'})*, 144.86 с (2C^{4''})*, 147.12 с (2C¹⁶), 147.82 с (2C⁸), 150.69 с (2C¹⁵), 177.66 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 67.91, Н 8.54, N 13.22; [M] 1450. С₇₈Н₁₁₆Н₁₂О₁₀. Вычислено %: С 67.87, Н 8.63, N 13.02; [M] 1382.

Взаимодействие метил 15,16-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (145) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном (169). К раствору 0.50 г (1.08 ммоль) соединения (145) в 108 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.17 г (1.08 ммоль) 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана (169), раствор 0.11 г (0.43 ммоль) CuSO₄×5H₂O в 0.5 мл H₂O и раствор 0.43 г (2.16 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1-10:1). Последовательно вымыли 0.255 г (38%) макроцикла (171), 0.154 г (23%) циклодимера (172) и 0.174 г (26%) циклотримера (173).

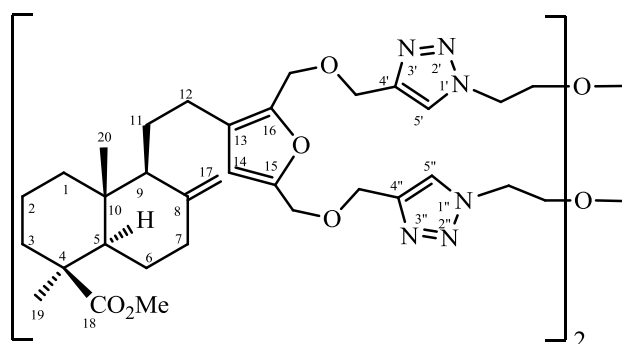
(1S,4aR,5S,8aR)- Метил 5-[2-{3,10,18,25-тетраокса-13,14,15,21,22,23-гексаазатетрацикло[19.2.1.15,8.112,15]гексоза-1(24),5,7,12(26),13,22-гексаен-6-ил}этил]-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (171), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +14.85^\circ$ (с



3.07, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 221 (4.04), 280 (2.61). ИК спектр, ν, см⁻¹: 754, 820, 891, 955, 988, 1049, 1072, 1109, 1134, 1153, 1229, 1333, 1360, 1450, 1464, 1558, 1643, 1720, 2855, 2870, 2945, 3078, 3142. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C^{14'}H₃), 0.95 д.т (1H, H^{4'}, J 13.0, 3.0), 0.98 д.т (1H, H^{2'}, J 13.0, 3.8), 1.13 с (3H, C^{13'}H₃), 1.24 д.д (1H, H^{8a'}, J 12.7, 3.2), 1.46 м (1H, H^{8'}), 1.54 м (1H, H^{9'}), 1.57 м (1H, H^{5'}), 1.67 м (1H, H^{9'}), 1.74 м (2H, H^{4',3'}), 1.76 м (1H, H^{8'}), 1.86 д.т (1H, H^{7'}, J 12.8, 4.7), 1.95 д.м (1H, H^{3'}, J 13.0), 2.11 д.м (1H, H^{2'}, J 13.0), 2.24 м (1H, H^{10'}), 2.39 т.д (1H, H^{7'}, J 12.8, 3.2), 2.52 м (1H, H^{10'}), 3.57 с (3H, OCH₃), 3.78 к (4H, H^{17,17,19,19}, J 4.7), 4.44 с (2H, H^{4,4}), 4.47 м (4H, H^{16,16,20,20}), 4.49 д (2H, H^{9,9}, J 3.1)*, 4.51 д (2H, H^{11,11}, J 3.7)*, 4.55 с (1H, H^{11'}), 4.58 д (2H, H^{2,2}, J 1.5), 4.89 с (1H,

H^{11'}), 6.23 с (1H, H⁷), 7.46 с (1H, H²⁴)*, 7.47 с (1H, H²⁵)*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.56 к (C^{14'}), 19.83 т (C^{3'}), 23.19 т (C^{10'}), 24.56 т (C^{9'}), 26.19 т (C^{8'}), 28.70 к (C^{13'}), 38.06 т (C^{2'}), 38.61 т (C^{7'}), 38.99 т (C^{4'}), 40.09 с (C^{4a'}), 44.18 с (C^{1'}), 50.29 т (C^{16,20}), 51.08 к (OCH₃), 54.97 д (C^{5'}), 56.11 д (C^{8a'}), 61.44 т (C⁴), 62.27 т (C¹¹)*, 62.58 т (C²)*, 63.85 т (C⁹), 69.50 т (C^{19,17}), 106.40 т (C^{11'}), 111.77 д (C⁷), 123.55 д (C²⁴)*, 123.56 д (C²⁵)*, 125.41 с (C⁶), 144.94 с (C^{1,12}), 147.15 с (C⁵), 147.73 с (C^{6'}), 150.68 с (C⁸), 177.64 с (C^{12'}). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 64.02, Н 7.74, N 12.89; [M] 624. С₃₃Н₄₆Н₆О₆. Вычислено %: С 63.65, Н 7.45, N 13.49; [M] 622.

Циклодимер (172), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +30.53^\circ$ (с 0.57, СНСl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 222 (4.45), 280 (3.31). ИК спектр, ν, см⁻¹: 754, 818, 891, 920, 988, 1049, 1069, 1134, 1151, 1227, 1333, 1360, 1449, 1462, 1547, 1558, 1643, 1720, 1763, 2855, 2870, 2932, 2945, 3078, 3144. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.44 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.94 д.т (2H, 2H¹, J 13.4, 3.8), 0.97 д.т (2H, 2H³, J 13.4, 4.3), 1.13 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.23 д.д (2H, 2H⁵, J 12.4, 2.7), 1.46 м (2H, 2H⁶), 1.54 м (4H, 2H^{11,9}), 1.63 м

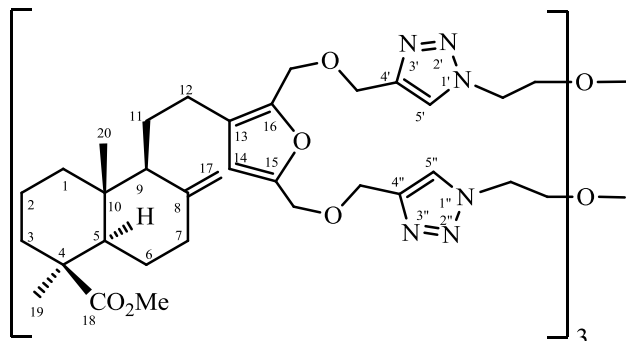


(2H, 2H¹¹), 1.71 м, 1.75 м (6H, 2H^{1,2,6}), 1.81 д.т (2H, 2H⁷, J 14.0, 3.2), 1.95 д.м (2H, 2H², J 12.0), 2.10 д.м (2H, 2H³, J 13.4), 2.19 м (2H, 2H¹²), 2.37 д.м (2H, 2H⁷, J 11.8), 2.48 м (2H, 2H¹²), 3.57 с (6H, 2OCH₃), 3.73 т (8H, 4CH₂O, J 4.6), 4.39 с (4H, 2CH₂-C¹⁶, J 4.8)*, 4.40 м (8H, 2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}), 4.43 д (4H, 2CH₂-C¹⁵, J 3.2)*, 4.51 с

(2H, 2H¹⁷), 4.56 д (4H, 2CH₂-C^{4''}, J 3.8)*, 4.58 д (4H, 2CH₂-C^{4'}, J 5.4)*, 4.85 с (2H, 2H¹⁷), 6.18 с (2H, 2H¹⁴), 7.40 с (1H, H^{5'})*, 7.41 с (1H, H^{5''})*, 7.42 с (2H, 2H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.52 к (2C²⁰), 19.80 т (2C²), 23.23 т (2C¹²), 24.51 т (2C¹¹), 26.14 т (2C⁶), 28.67 к (2C¹⁹), 37.99 т (2C³), 38.56 т (2C⁷), 38.90 т (2C¹), 40.05 с (2C¹⁰), 44.13 с (2C⁴), 49.89 т (2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}), 51.07 к (2OCH₃), 54.96 д (2C⁹), 55.98 д (2C⁵), 62.10 т (2CH₂-C¹⁶), 63.23 т (2CH₂-C^{4'})*, 63.27 т (2CH₂-C^{4''})*, 64.26 т, 64.30 т (2CH₂-C¹⁵), 69.10 т, 69.12 т (2CH₂O), 69.15 т (2CH₂O), 106.32 т (2C¹⁷), 111.53 д, 111.56 д (2C¹⁴), 123.80 д, 123.83 д (2C^{5'})*, 123.90 д, 123.93 д (2C^{5''})*, 125.29 с, 125.32 с (2C¹³), 144.56 с, 144.59 с (2C^{4'})*, 144.70 с (2C^{4''})*, 147.08 с, 147.11 (2C¹⁶), 147.75 с (2C⁸), 150.70 с, 150.72 с (2C¹⁵), 177.64 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 63.76, Н 7.94, N 13.54; [M] 1302. С₆₆Н₉₂Н₁₂О₁₂. Вычислено %: С 63.65, Н 7.45, N 13.49; [M] 1244.

Циклотример (173), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +25.48^\circ$ (с 2.74, СНСl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 221 (4.44), 280 (3.35). ИК спектр, ν, см⁻¹: 756, 820, 893, 922, 988, 1051, 1069, 1134, 1151, 1229, 1335, 1360, 1450, 1464, 1643, 1720, 1761, 2856, 2870, 2930, 2947, 3078, 3142. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.43 с (9H, 3C²⁰H₃), 0.94 д.т (3H, 3H¹, J 11.8, 3.8), 0.96 д.т (3H, 3H³, J 12.9, 3.2), 1.12 с (9H, 3C¹⁹H₃), 1.23 д.д (3H, 3H⁵, J 12.4, 2.7), 1.44 м (3H, 3H⁶), 1.53 м (6H, 3H^{11,9}), 1.63 м

(3H, 3H¹¹), 1.70 м, 1.73 м (9H, 3H^{1,2,6}), 1.81 д.т (3H, 3H⁷, J 14.5, 3.2), 1.93 д.м (3H, 3H², J 11.8), 2.09 д.м (3H, 3H³, J 12.9), 2.19 м (3H, 3H¹²), 2.35 д.м (3H, 3H⁷, J 11.3), 2.47 м (3H, 3H¹²), 3.55 с (9H, 3OCH₃), 3.74 ш.с (12H, 6CH₂O, J 4.6), 4.39 с (6H, 3CH₂-C¹⁶), 4.42 с (18H, 3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}, 3CH₂-C¹⁵), 4.50 с (3H, 3H¹⁷), 4.55 д (6H, 3CH₂-C^{4''}, J 3.8)*, 4.57 д (6H, 3CH₂-C^{4'}, J 5.4)*, 4.83 с (3H, 3H¹⁷), 6.19 с (3H, 3H¹⁴), 7.53 с (6H, 3H^{5'}, 3H^{5''}).

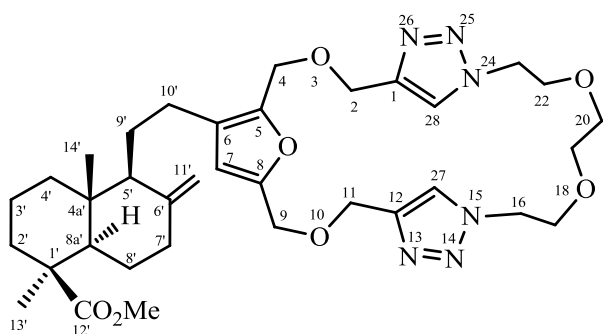


Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.51 к (3C²⁰), 19.80 т (3C²), 23.24 т (3C¹²), 24.51 т (3C¹¹), 26.13 т (3C⁶), 28.65 к (3C¹⁹), 37.98 т (3C³), 38.56 т (3C⁷), 38.90 т (3C¹), 40.04 с (3C¹⁰), 44.13 с (3C⁴), 49.83 т (3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}), 51.04 к (3OCH₃), 54.97 д (3C⁹), 55.97 д (3C⁵), 62.13 т (3CH₂-C¹⁶), 63.10 т (3CH₂-

C^{4'})*, 63.19 т (3CH₂-C^{4''})*, 64.22 т (3CH₂-C¹⁵), 69.17 т (6CH₂O), 106.30 т (3C¹⁷), 111.56 д (3C¹⁴), 123.56 д, 123.59 д (3C^{5'})*, 123.68 д, 123.76 д (3C^{5''})*, 125.37 с (3C¹³), 144.56 с (3C^{4'})*, 144.71 с, 144.72 с (3C^{4''})*, 147.02 с (3C¹⁶), 147.78 с (3C⁸), 150.65 с (3C¹⁵), 177.59 с (3C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 62.98, Н 7.84, N 13.72; [M] 1788. С₉₉Н₁₃₈Н₁₈О₁₈. Вычислено %: С 63.65, Н 7.45, N 13.49; [M] 1866.

Взаимодействие метил 15,16-бис((проп-2-ин-1-илокси)метил)ламбертианата (145) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (170). К раствору 0.50 г (1.07 ммоль) соединения (145) в 108 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.21 г (1.07 ммоль) 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (170), раствор 0.11 г (0.43 ммоль) CuSO₄·5H₂O в 0.5 мл H₂O и раствор 0.21 г (1.07 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2 - 100:10). Последовательно вымыли 0.229 г (32%) макроцикла (174), 0.071 г (10%) циклодимера (175) и 0.221 г (31%) циклотримера (176).

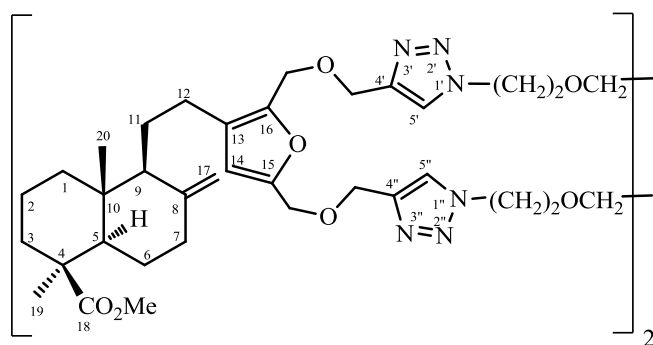
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-(3,10,18,21,28-пентаокса-13,14,15,24,25,26-гексаазатетрацикло[22.2.1.15,8.112,15]нонакоса-1(27),5,7,12(29),13,25-гексаен-6-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (174), в виде масла. УФ спектр,



λ_{макс.}, нм (lg ε): 221 (4.06), 285 (2.75). ИК спектр, ν, см⁻¹: 665, 754, 822, 893, 922, 988, 1051, 1072, 1136, 1150, 1227, 1333, 1358, 1450, 1464, 1553, 1643, 1720, 2870, 2945, 3080, 3142. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.44 с (3H, C^{14'}H₃), 0.91 д.т (1H, H^{4'}, J 13.7, 4.0), 0.97 д.т (1H, H^{2'}, J 13.7,

3.4), 1.13 с (3H, C^{13'}H₃), 1.21 д.д (1H, H^{8a'}, J 12.0, 2.7), 1.45 м (1H, H^{3'}), 1.60 м (2H, H^{5',9'}), 1.67 м (1H, H^{9'}), 1.70-1.78 м (3H, H^{4',3',8'}), 1.86 д.т (1H, H^{7'}, J 12.1, 4.0), 1.94 д.м (1H, H^{8'}, J 12.1), 2.12 м (2H, H^{2',10'}), 2.39 м (2H, H^{7',10'}), 3.50 с (4H, H^{20,20,19,19}), 3.57 с (3H, OCH₃), 3.76 м (4H, H^{16,16,23,23}), 4.40 с (2H, H^{4,4}), 4.45 с (2H, H^{9,9}), 4.46 м (4H, H^{17,17,22,22}), 4.51 с (1H, H^{11'}), 4.65 д (2H, H^{11,11})*, 4.70 с (2H, H^{2,2})*, 4.87 с (1H, H^{11'}), 6.04 с (1H, H⁷), 7.66 с (1H, H²⁷)*, 7.67 с (1H, H²⁸)*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.55 к (C^{14'}), 19.83 т (C^{3'}), 23.10 т (C^{10'}), 24.43 т (C^{9'}), 26.18 т (C^{8'}), 28.70 к (C^{13'}), 38.04 т (C^{2'}), 38.59 т (C^{7'}), 38.93 т (C^{4'}), 40.06 с (C^{4a'}), 44.18 с (C^{1'}), 50.02 т (C^{16,23}), 51.09 к (OCH₃), 54.92 д (C^{5'}), 56.05 д (C^{8a'}), 62.26 т (C⁴), 63.88 т (C¹¹)*, 64.12 т (C²)*, 64.59 т (C⁹), 69.17 т (C¹⁷)*, 69.20 т (C²²)*, 69.92 т (C^{19,20}), 106.39 т (C^{11'}), 111.45 д (C⁷), 123.69 с (C¹)*, 123.76 с (C¹²)*, 125.16 с (C⁶), 144.95 д (C^{27,28}), 147.07 с (C⁵), 147.73 с (C^{6'}), 150.61 с (C⁸), 177.68 с (C^{12'}). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 63.54, Н 8.02, N 12.97; [M] 654. C₃₅H₅₀N₆O₇. Вычислено %: С 63.04, Н 7.56, N 12.60; [M] 666.

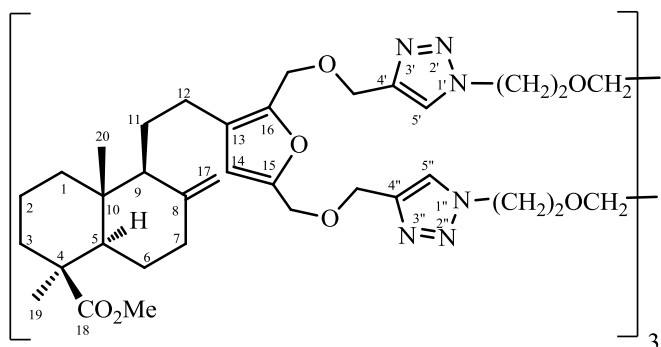
Циклодимер (175), в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 221 (4.05), 285 (2.76). ИК спектр,



v, см⁻¹: 665, 755, 822, 894, 919, 987, 1052, 1072, 1137, 1149, 1228, 1331, 1354, 1453, 1467, 1553, 1645, 1720, 2870, 2946, 3080, 3143. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.96 м (2H, 2H¹), 0.99 д.т (2H, 2H³, J 13.0, 3.6), 1.15 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.26 д.д (2H, 2H⁵, J 12.0, 2.6), 1.49 м (2H, 2H²), 1.55 м (4H, 2H^{9,11}), 1.67 м (2H, 2H¹¹), 1.73-1.77 м (6H,

2H^{1,2,6}), 1.82 м (2H, 2H⁷), 1.95 м (2H, 2H⁶), 2.12 д.м (2H, 2H³, J 13.2), 2.20 м (2H, 2H¹²), 2.39 д.м (2H, 2H⁷, J 11.6), 2.49 м (2H, 2H¹²), 3.49 с (8H, 2OCH₂CH₂O), 3.59 с (6H, 2OCH₃), 3.75 м (8H, 2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}), 4.39 с (4H, 2CH₂-C¹⁶), 4.41 с (4H, 2CH₂-C¹⁵), 4.44 м (8H, 4 CH₂O), 4.53 с (2H, 2H¹⁷), 4.58 д (4H, 2CH₂-C^{4'}, J 2.0)*, 4.61 д (4H, 2CH₂-C^{4''}, J 2.0)*, 4.87 с (2H, 2H¹⁷), 6.18 с (2H, 2H¹⁴), 7.68 с, 7.68 с (2H, 2H^{5''})*, 7.70 с, 7.70 с (2H, 2H^{5'})*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.62 к (2C²⁰), 19.89 т (2C²), 23.33 т (2C¹²), 24.62 т (2C¹¹), 26.24 т (2C⁶), 28.76 к (2C¹⁹), 38.10 т (2C³), 38.67 т (2C⁷), 39.02 т (2C¹), 40.15 с (2C¹⁰), 44.25 с (2C⁴), 50.03 т, 50.05 т (2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}), 51.13 к (2OCH₃), 55.11 д (2C⁹), 56.13 д (2C⁵), 62.24 т, 62.26 т (2CH₂-C¹⁶), 63.54 т, 63.57 т (2CH₂-C^{4''})*, 63.62 т, 63.65 т (2CH₂-C^{4'})*, 64.34 т, 64.37 т (CH₂-C¹⁵), 69.27 т (4CH₂O), 70.20 т, 70.21 т (2OCH₂CH₂O), 106.42 т (2C¹⁷), 111.62 д, 111.64 д (2C¹⁴), 123.86 д (2C⁵)*, 123.99 д (2C^{5''})*, 125.42 с, 125.43 с (2C¹³), 144.51 с, 144.56 с (2C^{4''})*, 144.68 с, 144.72 с (2C^{4'})*, 147.13 с, 147.16 с (2C¹⁶), 147.86 с (2C⁸), 150.75 с (2C¹⁵), 177.72 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 62.98, Н 7.82, N 12.67; [M] 1267. C₇₀H₁₀₀N₁₂O₁₄. Вычислено %: С 63.04, Н 7.56, N 12.60, [M] 1332.

Циклотример (176), в виде масла. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 221 (4.03), 286 (2.74). ИК спектр, ν , см^{-1} : 667, 755, 822, 894, 920, 990, 1049, 1071, 1137, 1149, 1228, 1334, 1358, 1451, 1465, 1555, 1644, 1721, 2870, 2946, 3078, 3143. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.44 с (9H, $3\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.94 д.т (3H, 3H^I , J 12.9, 2.7), 0.97 д.т (3H, 3H^3 , J 12.9, 3.2), 1.13 с (9H, $3\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.24 д.д



(3H, 3H^5 , J 12.0, 2.2), 1.45 м (3H, 3H^2), 1.54 м (6H, $3\text{H}^{9,11}$), 1.65 м (3H, 3H^{11}), 1.71-1.78 м (9H, $3\text{H}^{I,2,6}$), 1.83 м (3H, 3H^7), 1.94 м (3H, 3H^6), 2.10 д.м (3H, 3H^3 , J 13.4), 2.19 м (3H, 3H^{12}), 2.36 д.м (3H, 3H^7 , J 10.8), 2.47 м (3H, 3H^{12}), 3.49 с (12H, $3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3.58 с (9H, 3OCH_3), 3.76 ш.с (12H, $3\text{CH}_2\text{-N}^{I'}$, $3\text{CH}_2\text{-N}^{I''}$), 4.39 с (6H, $3\text{CH}_2\text{-C}^{16}$), 4.43 ш.с (18H, $3\text{CH}_2\text{-C}^{15}$, $6\text{CH}_2\text{O}$), 4.51 с (3H, 3H^{17}), 4.57 с, 4.61 с (12H, $3\text{H}_2\text{-C}^{4''}$, $3\text{CH}_2\text{-C}^{4'}$), 4.84 с (3H, 3H^{17}), 6.19 ш.с (3H, 3H^{14}), 7.55 с, 7.65 с, 7.67 с (6H, $3\text{H}^{5'}$, $3\text{H}^{5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.54 к (3C^{20}), 19.83 т (3C^2), 23.26 т (3C^{12}), 24.54 т (3C^{11}), 26.16 т (3C^6), 28.16 к (3C^{19}), 38.02 т (3C^3), 38.59 т (3C^7), 38.93 т (3C^1), 40.08 с (3C^{10}), 44.17 с (3C^4), 50.05 т, 50.09 т ($3\text{CH}_2\text{-N}^{I'}$, $3\text{CH}_2\text{-N}^{I''}$), 51.07 к (3OCH_3), 55.00 д (3C^9), 56.02 д (3C^5), 62.21 т, 62.24 т, 62.25 т ($3\text{CH}_2\text{-C}^{16}$), 63.27 т, 63.29 т, 63.30 т ($3\text{CH}_2\text{-C}^{4''}$)*, 63.39 т, 63.40 т, 63.42 т ($3\text{CH}_2\text{-C}^{4'}$)*, 64.26 т, 64.29 т ($3\text{CH}_2\text{-C}^{15}$), 69.29 т ($6\text{CH}_2\text{O}$)*, 70.26 т ($3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$)*, 106.34 т (3C^{17}), 111.62 д, 111.64 д, 111.65 д (3C^{14}), 123.63 д, 123.74 д ($3\text{C}^{5'}$)*, 123.78 д, 123.85 д ($3\text{C}^{5''}$)*, 125.43 с, 125.45 с (3C^{13}), 144.56 с, 144.65 с ($3\text{C}^{4'}$)*, 144.67 с, 144.80 с, 144.83 с ($3\text{C}^{4''}$)*, 147.05 с, 147.06 с, 147.09 с (3C^{16}), 147.81 с, 147.84 с (3C^8), 150.67 с, 150.69 с, 150.72 с (3C^{15}), 177.66 с, 177.68 с, 177.70 с (3C^{18}). (* - Сигналы можно поменять местами).

Найдено %: С 64.03, Н 7.34, N 12.35; $[M]$ 1893. $\text{C}_{105}\text{H}_{150}\text{N}_{18}\text{O}_{21}$. Вычислено %: С 63.04, Н 7.56, N 12.60; $[M]$ 1933.

Взаимодействие метил дипропаргилламбертианата (152) с 1,5-диазидопентаном (160).

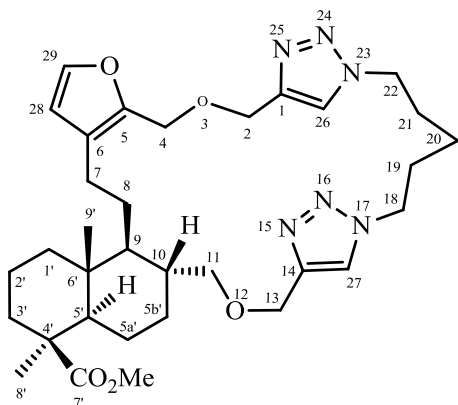
К раствору 0.50 г (1.10 ммоль) соединения (152) в 110 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.17 г (1.10 ммоль) 1,5-диазидопентана (160), раствор 0.11 г (0.44 ммоль) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ в 0.5 мл H_2O и раствор 0.44 г (2.20 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2). Последовательно вымыли 0.20 г (29%) макроцикла (177), 0.10 г (15%) циклодимера (178) и 0.05 г (7%) циклотримера (179).

Метил

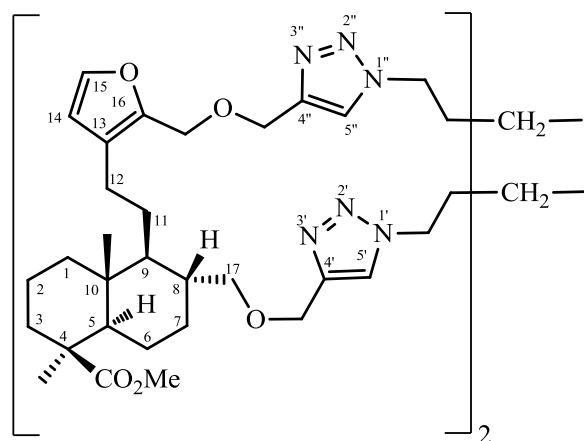
(24aR,26aR,27S,30aR,30bS)-27,30a-диметил-

1,2,6,14,15,16,17,24,24a,25,26,26a,27,28,29,30,30a,30b-октадекагидро-13H-12,9:18,21-
диметилфуро[2,3-s]напто[1,2-w][[1,17,4,5,6,12,13,14]-диоксагексаазациклопентакозин-27-

карбоксилат (177), в виде масла $[\alpha]_D^{20} +36.90^\circ$ (с 2.39, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 218 (4.10), 275 (3.10). ИК спектр, ν , см^{-1} : 665, 754, 883, 1049, 1084, 1092, 1151, 1225, 1333, 1360, 1447, 1464, 1720, 2857, 2887, 2947, 3136. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.44 с (3H, C^9H_3), 0.80 д.т (1H, $\text{H}^{1'}$, J 13.2, 3.2), 0.91 д.т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 13.4, 3.8), 0.98 д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 9.1, 5.1), 1.06 с (5H, $\text{C}^{8'}\text{H}_3$, C^{20}H_2), 1.14 м (2H, $\text{H}^{9,5b'}$), 1.35 м (2H, $\text{H}^{2',8}$), 1.64 м, 1.68 м (9H, $\text{H}^{2',1',8,5a',5a'}$, C^{19}H_2 , C^{21}H_2), 1.86 д.м (1H, $\text{H}^{5b'}$, J 12.9), 2.02 м (2H, $\text{H}^{10,3'}$), 2.23 м (1H, H^7), 2.50 м (1H, H^7), 3.44 т (1H, H^{11} , J 9.1), 3.51 д (1H, H^{11} , J 9.1), 3.54 с (3H, OCH_3), 4.21 м (4H, C^{18}H_2 , C^{22}H_2), 4.44 д (1H, H^4 , J 13.4), 4.44 д (1H, H^4 , J 13.4), 4.48 с (4H, $\text{H}^{2,2,13,13}$), 6.17 с (1H, H^{28}), 7.25 с (1H, H^{29}), 7.28 с (1H, H^{26}), 7.31 с (1H, H^{27}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.57 к (C^9), 18.96 т ($\text{C}^{5a'}$)*, 18.97 т ($\text{C}^{2'}$)*, 22.54 т (C^{20}H_2), 22.52 т (C^7), 25.62 т (C^8), 28.52 к ($\text{C}^{8'}$), 28.12 т (C^{19}H_2), 28.12 т (C^{21}H_2), 29.95 т ($\text{C}^{5b'}$), 35.33 д (C^{10}), 37.75 т ($\text{C}^{3'}$)*, 37.83 с ($\text{C}^{6'}$)*, 38.94 т ($\text{C}^{1'}$), 43.57 с ($\text{C}^{4'}$), 49.42 т (C^{22})*, 49.50 т (C^{18})*, 50.82 д (C^9), 50.97 к (OCH_3), 56.69 д ($\text{C}^{5'}$), 62.30 т (C^4), 63.04 т (C^2)*, 64.35 т (C^{13})*, 69.94 т (C^{11}), 111.14 д (C^{28}), 122.43 д (C^{26})*, 122.63 д (C^{27})*, 123.92 с (C^6), 141.82 д (C^{29}), 145.03 с (C^{14})*, 145.27 с ($\text{C}^{1'}$)*, 146.64 с (C^5), 177.64 с (C^7). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 65.07, Н 7.26, N 11.56; [M] 607. $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено %: С 65.11, Н 7.95, N 13.80; [M] 608.



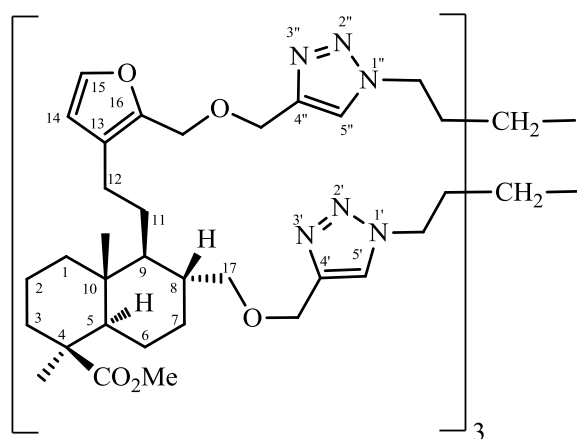
Циклодимер (178), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +23.76^\circ$ (с 1.17, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 218 (4.37), 277 (3.17). ИК спектр, ν , см^{-1} : 665, 754, 893, 1049, 1082, 1092, 1151, 1225, 1333, 1364, 1377, 1449, 1466, 1720, 2857, 2933, 2947, 3140, 3433. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.49 с (6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.82 д.т (2H, 2H^1 , J 13.4, 3.8), 0.95 д.т (2H, 2H^3 , J 13.4, 3.8), 1.02 д.д (2H, 2H^5 , J 8.6, 6.5),



1.11 с (6H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.18 м (4H, $2\text{H}^{9,17}$), 1.26 м (4H, $2\text{C}^{28}\text{H}_2$), 1.36 м (4H, $2\text{H}^{2,11}$), 1.70 м (10H, $2\text{H}^{2,1,11,6,6}$), 1.85 м (8H, 2CH_2 , 2CH_2), 1.94 м (4H, $\text{H}^{7,8}$), 2.09 д.м (2H, H^3 , J 12.9), 2.19 м (2H, H^{12}), 2.45 м (2H, H^{12}), 3.47 т (1H, H^{17} , J 9.1), 3.48 т (1H, H^{17} , J 9.1), 3.55 д (2H, H^{17} , J 9.1), 3.59 с (6H, OCH_3), 4.25 м (8H, $2\text{N}^{1'}$ - $\underline{\text{CH}_2}$, $2\text{N}^{1''}$ - $\underline{\text{CH}_2}$), 4.42 д, 4.42 д (4H, 2C^{16} - $\underline{\text{CH}_2}$, J 12.9), 4.55 м (4H, 2CH_2 - $\text{C}^{4'}$), 4.56 м (4H, 2CH_2 - $\text{C}^{4''}$), 6.19 д,

6.19 д (2H, H¹⁴, J 1.6), 7.29 д, 7.29 д (2H, H¹⁵, J 1.6), 7.54 с, 7.59 с (2H, H⁵)*, 7.63 с, 7.68 с (2H, H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.72 к, 13.74 к (2C²⁰), 19.06 т (2C⁶)*, 19.12 т, 19.17 т (2C²)*, 22.31 т, 22.37 т (2C¹²), 23.20 т (2CH₂), 23.20 т (2CH₂), 25.83 т, 25.85 т (2C¹¹), 28.67 к (2C¹⁹), 29.36 т (2CH₂), 29.40 т (2CH₂), 30.05 т, 30.13 т (2C⁷), 35.61 д, 35.64 д (2C⁸), 37.84 т (2C³)*, 37.94 с (2C¹⁰)*, 39.06 т (2C¹), 43.68 с (2C⁴), 49.64 т (2CH₂-N^{1'})*, 49.67 т (2CH₂-N^{1''})*, 50.98 д (2C⁹), 51.15 к (2OCH₃), 56.79 д (2C⁵), 62.11 т, 62.13 т (2CH₂-C¹⁶), 63.21 т (2CH₂-C^{4''})*, 64.47 т (2CH₂-C^{4'})*, 69.74 т (2C¹⁷), 111.24 д (2C¹⁴), 122.60 д, 122.65 д (2C^{5'})*, 122.74 д, 122.77 д (2C^{5''})*, 124.12 с, 124.15 с (2C¹³), 142.03 д (2C¹⁵), 144.64 с, 144.76 с (2C^{4'})*, 145.26 с, 145.34 с (2C^{4''})*, 146.48 с, 146.54 с (2C¹⁶), 177.78 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 64.88, Н 7.13, N 12.02; [M] 1255. С₃₃Н₄₈Н₆О₅. Вычислено %: С 65.11, Н 7.95, N 13.80; [M] 1216.

Циклотример (179), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +23.56^\circ$ (с 1.45, СНСl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε):



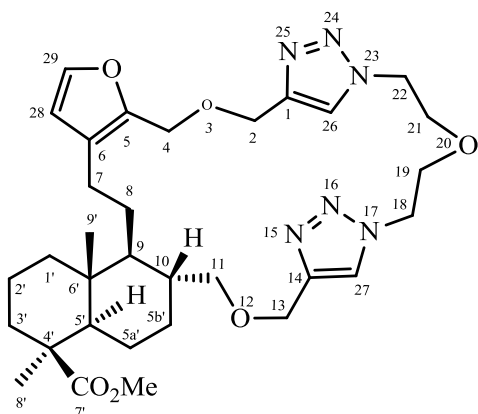
216 (4.27), 280 (3.24). ИК спектр, ν, см⁻¹: 667, 752, 893, 1051, 1092, 1151, 1192, 1225, 1333, 1375, 1449, 1466, 1657, 1720, 1757, 2097, 2857, 2932, 2949, 3140, 3433. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (9H, 3C²⁰H₃), 0.82 м (3H, 3H¹), 0.95 д.т (3H, 3H³, J 11.8, 3.2), 1.03 м (3H, 3H⁵), 1.12 с (9H, 3C¹⁹H₃), 1.23 м (6H, 3H^{9,17}, CH₂), 1.33 м (6H, 3H^{2,11}), 1.69 м (15H, 3H^{2,1,11,6,6}), 1.88 м (12H, 3CH₂, 3CH₂), 1.96 м (6H, 3H^{7,8}), 2.10 д.м (6H, 3H³, J 11.8), 2.24 м (3H, 3H¹²),

2.46 м (3H, 3H¹²), 3.49 т (3H, 3H¹⁷, J 8.6), 3.54 т (3H, 3H¹⁷, J 9.1), 3.60 с (9H, 3OCH₃), 4.29 м (12H, 3C^{1'}-CH₂, 3C^{1''}-CH₂), 4.44 с (6H, 3C¹⁶-CH₂), 4.58 с (12H, 3CH₂-C^{4'}, 3CH₂-C^{4''}), 6.21 с (3H, 3H¹⁴), 6.19 д (3H, 3H¹⁴, J 1.6), 7.30 с (3H, 3H¹⁵), 7.54 с (3H, 3H⁵)*, 7.56 с (3H, 3H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.70 к (3C²⁰), 18.99 т (3C⁶)*, 19.02 т (3C²)*, 22.71 т, 22.73 т (3C¹²), 23.23 т (3CH₂), 26.20 т, 26.22 т (3C¹¹), 28.61 к (3C¹⁹), 29.44 т (3CH₂), 29.52 т (3CH₂), 29.93 т, 29.94 т (3C⁷), 35.84 д, 35.85 д (3C⁸), 37.77 т (3C³)*, 37.94 с (3C¹⁰)*, 39.00 т (3C¹), 43.63 с (3C⁴), 49.66 т (3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}), 51.00 д (3C⁹), 51.14 к (3OCH₃), 56.76 д (3C⁵), 62.11 т (3C¹⁶-CH₂), 63.18 т (3H₂-C^{4''})*, 64.37 т (3CH₂-C^{4'})*, 69.63 т (3C¹⁷), 111.34 д (3C¹⁴), 122.50 д (3C^{5'})*, 122.52 д (3C^{5''})*, 124.18 с (3C¹³), 141.94 д (3C¹⁵), 144.77 с (3C^{4'})*, 144.80 с (3C^{4''})*, 146.64 с (3C¹⁶), 177.70 с (3C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 64.85, Н 7.94, N 14.12; [M] 1698. С₃₃Н₄₈Н₆О₅. Вычислено %: С 65.11, Н 7.95, N 13.80; [M] 1824.

Взаимодействие метил дипропаргилламбертианата (152) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном (169). К раствору 0.50 г (1.10 ммоль) соединения (152) в 110 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.17 г (1.10 ммоль) 1-азидо-2-(2-

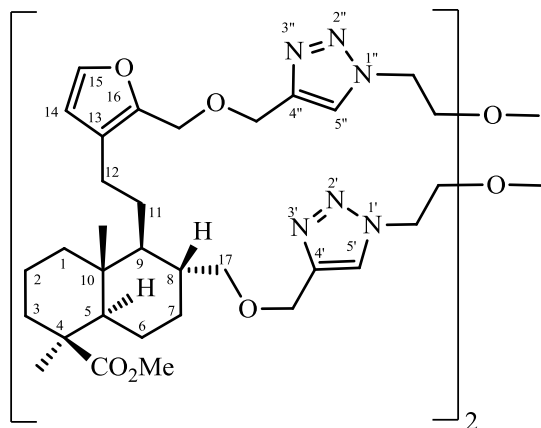
азидоэтокси)этана (**169**), раствор 0.11 г (0.44 ммоль) $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$ в 0.5 мл H_2O и раствор 0.44 г (2.20 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2). Последовательно вымыли 0.32 г (47%) макроцикла (**180**), 0.10 г (15%) циклодимера (**181**) и 0.11 г (16%) циклотримера (**182**).

Метил (24aR,26aR,27S,30aR,30bS)-27,30a-диметил-1,2,6,14,15,16,17,24,24a,25,26,26a,27,28,29,30,30a,30b-октадекагидро12,9:18,21-диметенофура[2,3-s]нафто[1,2-w][1,9,17,4,5,6,12,13,14]-триоксагексаазациклопентакозин-27-карбоксилат (180), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +39.71^\circ$ (с 0.68, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 219 (4.07), 278 (2.84). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 665, 754, 812, 818, 893, 916, 1049, 1083, 1092, 1150, 1227, 1258, 1333, 1362, 1449, 1464, 1506, 1678, 1720, 2872, 2949, 3146. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.53 с (3H, C^9H_3), 0.90 д.т (1H, $\text{H}^{1'}$, J 14.0, 3.8), 0.98 д.т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 13.2, 4.3), 1.05 д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 10.5, 4.8), 1.14 с (3H, C^8H_3), 1.23 м (2H, $\text{H}^{9,5b'}$), 1.43 м (2H, $\text{H}^{2',8}$), 1.72 м, 1.76 м (5H, $\text{H}^{2',1',8,5a',5a'}$), 1.96 д.д (1H, $\text{H}^{5b'}$, J 13.4, 1.6), 2.13 м (2H, $\text{H}^{10,3'}$), 2.30 м (1H, H^7), 2.63 м (1H, H^7), 3.55 т (1H, H^{11} , J 9.1), 3.59 д (1H, H^{11} , J 9.1), 3.62 с (3H, OCH_3), 3.71 м, 3.77 м (4H, C^{19}H_2 , C^{21}H_2), 4.35-4.50 м (4H, C^{18}H_2 , C^{22}H_2), 4.43 д (1H, H^4 , J 13.4), 4.55 д (1H, H^4 , J 13.4), 4.55 с, 4.58 с, 4.60 с (4H, $\text{H}^{2,2,13,13}$), 6.26 д (1H, H^{28} , J 2.1), 7.24 с (1H, H^{26})*, 7.32 д (1H, H^{29} , J 2.1), 7.38 с (1H, H^{27})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.47 к (C^9), 18.85 т ($\text{C}^{5a',2'}$)*, 22.25 т (C^7), 25.61 т (C^8), 28.40 к ($\text{C}^{8'}$), 29.72 т ($\text{C}^{5b'}$), 35.13 д (C^{10}), 37.66 т ($\text{C}^{3'}$)*, 37.72 с (C^6)*, 38.85 т ($\text{C}^{1'}$), 43.45 с ($\text{C}^{4'}$), 49.72 т (C^{18})*, 49.79 т (C^{22})*, 50.80 к (OCH_3)*, 50.83 д (C^9)*, 56.56 д (C^5), 62.35 т (C^4), 63.02 т (C^2)*, 64.20 т (C^{13})*, 68.80 т (C^{19})*, 68.90 т (C^{21})*, 69.87 т (C^{11}), 110.99 д (C^{28}), 123.30 д (C^{26})*, 123.56 д (C^{27})*, 123.77 с (C^6), 141.73 д (C^{29}), 144.58 с ($\text{C}^{1'}$)*, 144.85 с (C^{14})*, 146.43 с (C^5), 177.47 с (C^7). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 62.59, Н 7.82, N 12.87; $[M]$ 634. $\text{C}_{38}\text{H}_{58}\text{N}_6\text{O}_5$. Вычислено %: С 62.93, Н 7.59, N 13.76; $[M]$ 610.



Циклодимер (181), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +31.18^\circ$ (с 0.19, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 219 (4.38), 256 (3.32), 280 (3.16). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 666, 754, 812, 817, 893, 1049, 1082, 1092, 1150, 1192, 1227, 1261, 1333, 1362, 1375, 1450, 1464, 1508, 1680, 1720, 2855, 2870, 2928, 2951, 3144. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.50 с (6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.82 м (2H, $2\text{H}^{1'}$), 0.96 д.т (2H, 2H^3 , J 13.4, 3.2), 1.03 м (2H, $2\text{H}^{5'}$), 1.13 с (6H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.23 м (4H, $2\text{H}^{9,17}$), 1.37 м (4H, $2\text{H}^{2,11}$), 1.70 м (10H, $2\text{H}^{2,1,11,6,6}$), 1.96 м (4H, $2\text{H}^{7,8}$), 2.10 д.м (2H, 2H^3 , J 12.9), 2.19 м (2H, 2H^{12}), 2.43 м (2H, 2H^{12}), 3.47 т,

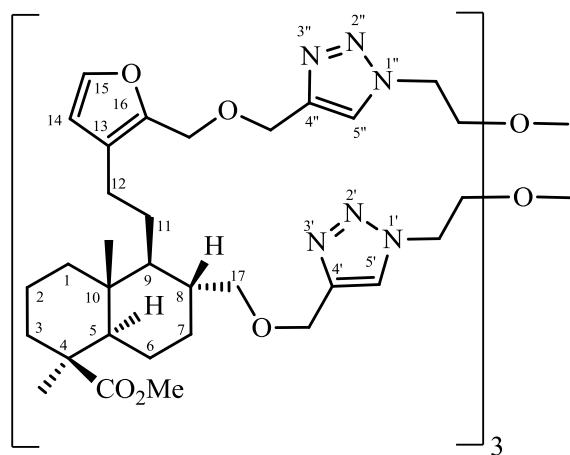
3.48 т (2H, 2H¹⁷, J 8.6), 3.55 д (2H, 2H¹⁷, J 8.6), 3.61 с (6H, 2OCH₃), 3.69 т (4H, 2CH₂-O, J 4.8), 3.73 д, 3.76 д (4H, 2CH₂-O, J 4.8)*, 4.37-4.45 м (8H, 2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}), 4.42 с (4H, 2C¹⁶-CH₂), 4.51-4.61 м (8H, 2CH₂-C^{4'}, 2CH₂-C^{4''}), 6.19 с (2H, 2H¹⁴), 7.29 с (2H, 2H¹⁵), 7.51 с, 7.52 с (2H, 2H⁵)*, 7.57 с, 7.58 с (2H, 2H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.78 к (2C²⁰), 19.09 т (2C⁶)*, 19.23 т (2C²)*, 22.42 т



(2C¹²), 25.93 т, 25.96 т (2C¹¹), 28.72 к (2C¹⁹), 30.17 т, 30.22 т (2C⁷), 35.72 д, 35.76 д (2C⁸), 37.88 т (2C³)*, 37.99 с (2C¹⁰)*, 39.10 т (2C¹), 43.72 с (2C⁴), 49.78 т, 49.80 т (2CH₂-N^{1'})*, 49.82 т, 49.84 т (CH₂-N^{1''})*, 51.13 д (2C⁹), 51.124 к (2OCH₃), 56.80 д, 56.82 д (2C⁵), 62.04 т, 62.06 т (C¹⁶-CH₂), 63.10 т, 63.11 т (2H₂-C^{4''})*, 64.26 т, 64.29 т (2CH₂-C^{4'})*, 69.16 т, 69.18 т (2CH₂-O), 69.64 т, 69.69 т (2C¹⁷), 111.29 д, 111.31 д (2C¹⁴), 123.60 д, 123.64 д (2C⁵)*, 122.81 д (2C^{5''})*, 124.19 с, 124.24 с

(2C¹³), 142.07 д (2C¹⁵), 144.63 с, 144.73 с (2C^{4'})*, 145.30 с, 145.35 с (2C^{4''})*, 146.57 с, 146.60 с (2C¹⁶), 177.84 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 63.02, Н 7.77, N 13.84; [M] 1287. С₃₈Н₅₈Н₆О₅. Вычислено %: С 62.93, Н 7.59, N 13.76; [M] 1220.

Циклотример (182), в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 217 (4.56), 280 (3.42). ИК



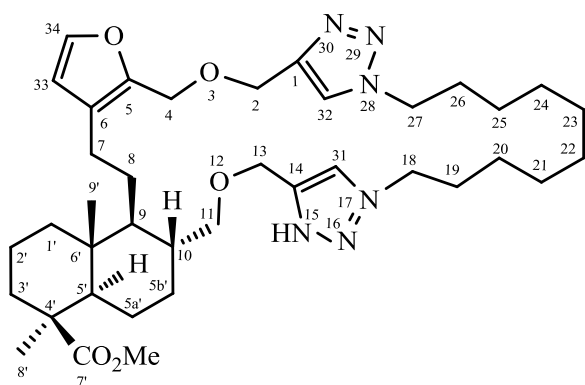
спектр, ν, см⁻¹: 665, 754, 812, 893, 918, 1049, 1092, 1150, 1192, 1227, 1258, 1333, 1364, 1375, 1450, 1464, 1508, 1680, 1720, 1759, 2856, 2870, 2930, 2949, 3144, 3400. Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.50 с (9H, 3C²⁰H₃), 0.82 м (3H, 3H¹), 0.96 м (3H, 3H³), 1.03 м (3H, 3H⁵), 1.13 с (9H, 3C¹⁹H₂), 1.23 м (6H, 3H^{9,17}), 1.37 м (6H, 3H^{2,11}), 1.70 м (15H, 3H^{2,1,11,6,6}), 1.96 м (6H, 3H^{7,8}), 2.10 д.м (3H, 3H³, J 13.5), 2.22 м (3H, 3H¹²), 2.45 м (3H, 3H¹²), 3.48 м (3H, 3H¹⁷), 3.53 м (3H, 3H¹⁷), 3.61 с

(9H, 3OCH₃), 3.77 ш.с (12H, 6CH₂-O), 4.44 м (18H, 3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}, 3CH₂-C¹⁶), 4.57 м (12H, 3CH₂-C^{4'}, 3CH₂-C^{4''}), 6.20 д (3H, 3H¹⁴, J 1.7), 7.29 д (3H, 3H¹⁵, J 1.7), 7.55 с (3H, 3H⁵)*, 7.58 с, 7.59 с (3H, 3H^{5''})*. Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.77 к, 13.81 к (3C²⁰), 19.02 т, 19.06 т (3C⁶)*, 19.09 т, 19.13 т (3C²)*, 22.64 т (3C¹²), 25.73 т (3C¹¹), 28.73 к (3C¹⁹), 29.64 т (3C⁷), 35.91 д, 35.93 д (3C⁸), 37.85 т (3C³)*, 38.01 с, 38.03 с (3C¹⁰)*, 39.08 т (3C¹), 43.72 с (3C⁴), 49.84 т (3CH₂-N^{1'})*, 49.86 т (3CH₂-N^{1''})*, 51.18 д (3C⁹), 51.22 к (3OCH₃), 56.83 д (3C⁵), 62.12 т, 62.13 т (3C¹⁶-CH₂), 63.08 т, 63.10 т (3CH₂-C^{4''})*, 64.25 т, 64.28 т (3CH₂-C^{4'})*, 69.17 т, 69.19 т, 69.20 т, 69.24 т (6CH₂-O), 69.61 т, 69.63 т, 69.64 (3C¹⁷), 111.44 д, 111.45 д, 11.47 д (3C¹⁴), 123.62 д, 122.64 д (3C⁵)*, 122.66 д (3C^{5''})*, 124.30 с, 124.32 с (3C¹³), 142.04 д (3C¹⁵), 145.27 с (3C^{4'})*, 145.29 с (3C^{4''})*, 146.54 с (3C¹⁶),

177.82 с, 177.84 с ($3C^{18}$). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 63.11, Н 7.32, N 14.45; $[M]$ 1287. $C_{38}H_{58}N_6O_5$. Вычислено %: С 62.93, Н 7.59, N 13.76; $[M]$ 1830.

Взаимодействие метил дипропаргилламбертианата (152) с диазодеканом (162). К раствору 0.50 г (1.10 ммоль) соединения (152) в 110 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.25 г (1.10 ммоль) 1,10-диазиодекана (162), раствор 0.11 г (0.44 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в 0.5 мл H_2O и раствор 0.44 г (2.20 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до $40^\circ C$ и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2). Последовательно вымыли 0.062 г исходного соединения (152), 0.37 г (49%) макроцикла (183), 0.14 г (19%) циклодимера (184) и 0.06 г (8%) циклотримера (185).

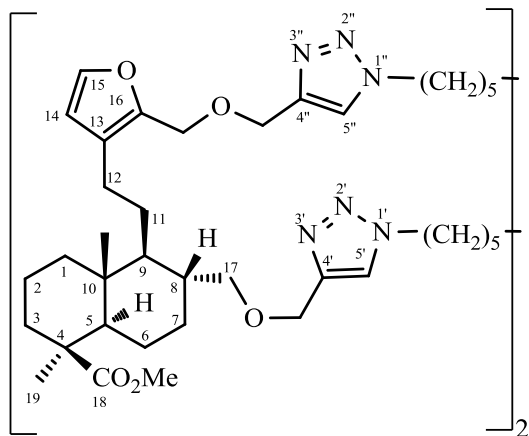
Метил (29aR,31aR,32S,35aR,35bS)-32,35a-диметил-1,2,6,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,29a,30,31,31a,32,33,34,35,35a,36b-тетракозагидро-12,9:23,26-диметенофуро[3,2-s]напто[2,1-x][1,22,4,5,6,17,18,19]-диоксагексаазациклотриаконтин-32-



карбоксилат (183), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +38.63^\circ$ (с 2.74, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 349 (3.20), 570 (2.38). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 665, 754, 883, 1051, 1080, 1092, 1151, 1225, 1333, 1360, 1449, 1464, 1720, 2857, 2932, 3136. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.50 с (3H, $C^{9'}H_3$), 0.82 д.т (1H, $H^{1'}$, J 13.4, 3.8), 0.96 д.т (1H, $H^{3'}$, J 13.4, 4.3), 1.02 д.д (1H, $H^{5'}$, J 9.1, 7.5), 1.11 с (3H, $C^{8'}H_3$), 1.19 м (14H, $H^{9,5b'}$,

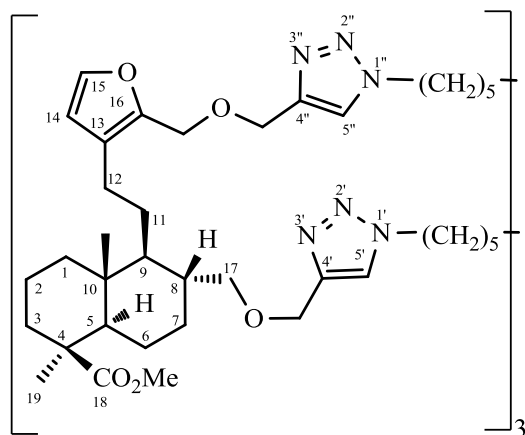
$C^{20}H_2$, $C^{21}H_2$, $C^{22}H_2$, $C^{23}H_2$, $C^{24}H_2$, $C^{25}H_2$), 1.40 м (2H, $H^{2';8}$), 1.69 м (5H, $H^{2';1';8,5a';5a'}$), 1.82 м (4H, $C^{19}H_2$, $C^{26}H_2$), 1.96 д.м (1H, $H^{5b'}$, J 13.5), 2.02 м (1H, H^{10}), 2.09 д.м (1H, $H^{3'}$, J 12.9), 2.24 м (1H, H^7), 2.49 м (1H, H^7), 3.49 т (1H, H^{11} , J 9.1), 3.56 д (1H, H^{11} , J 9.1), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.29 м (4H, $C^{18}H_2$, $C^{27}H_2$), 4.45 с (2H, $H^{4,4}$), 4.60 с (4H, $H^{2,2,13,13}$), 6.21 д (1H, H^{33} , J 2.2), 7.30 д (1H, H^{34} , J 2.2), 7.58 с (1H, H^{31})*, 7.63 с (1H, H^{32})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.79 к ($C^{9'}$), 19.11 т ($C^{5a'}$)*, 19.19 т ($C^{2'}$)*, 22.54 т (C^7), 25.31 т (CH_2), 25.62 т (CH_2), 25.88 т (C^8), 27.62 т (CH_2), 27.64 т (CH_2), 27.79 т (CH_2), 27.81 т (CH_2), 28.69 к ($C^{8'}$), 29.50 т ($C^{19}H_2$)*, 29.60 т ($C^{26}H_2$)*, 30.09 т ($C^{5b'}$), 35.77 д (C^{10}), 37.93 т ($C^{3'}$), 38.01 с ($C^{6'}$), 39.15 т ($C^{1'}$), 43.76 с ($C^{4'}$), 50.01 т (C^{27})*, 50.11 т (C^{18})*, 51.11 д (C^9), 51.14 к (OCH_3), 56.88 д ($C^{5'}$), 62.24 т ($C^{4'}$), 63.54 т ($C^{2'}$)*, 64.88 т (C^{13})*, 69.78 т (C^{11}), 111.26 д (C^{33}), 122.40 д (C^{31})*, 122.53 д (C^{32})*, 124.16 с (C^6), 142.06 д (C^{34}), 144.94 с ($C^{1'}$)*, 145.50 с (C^{14})*, 146.71 с (C^5), 177.81 с (C^7). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 66.89, Н 8.42, N 11.16; $[M]$ 644. $C_{38}H_{58}N_6O_5$. Вычислено %: С 67.23, Н 8.61, N 12.38; $[M]$ 678.

Циклодимер (184), в виде масла $[\alpha]_D^{20} +36.48^\circ$ (с 2.91, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 218 (3.77), 280 (2.58). ИК спектр, ν , см^{-1} : 754, 1049, 1082, 1150, 1225, 1333, 1364, 1463, 1720, 2854, 2930, 3136. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.50 с (6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.82 д.т (2H, 2H^I , J 13.2, 3.2), 0.95 д.т (2H, 2H^3 , J 13.4, 3.8), 1.02 д.д (2H, 2H^5 , J 7.9, 6.5), 1.12 с (6H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.20 м, 1.25 м (28H, $2\text{H}^{9,17}$, 12CH_2), 1.38 м (4H, $2\text{H}^{2,11}$), 1.69 м (10H, $2\text{H}^{2,1,11,6,6}$), 1.82 м (8H, 4CH_2), 1.96 д.м (2H, 2H^7 , J 13.4), 2.01 м (2H, 2H^8), 2.10 д.м (2H, 2H^3 , J 12.9), 2.23 м (2H, 2H^{12}), 2.46 м (2H, 2H^{12}), 3.51 т (2H, 2H^{17} , J 9.1), 3.55 д (2H, 2H^{17} , J 9.1), 3.60 с (6H, 2OCH_3), 4.27 м (8H, $2\text{CH}_2\text{-N}^{I'}$, $2\text{CH}_2\text{-N}^{I''}$), 4.44 с (4H, $2\text{CH}_2\text{-C}^{16}$), 4.58 с (8H, $2\text{CH}_2\text{-C}^{4'}$, $2\text{CH}_2\text{-C}^{4''}$), 6.19 д (2H, 2H^{14} , J 1.6), 7.29 д (2H, 2H^{15} , J 1.6), 7.54 с, 7.55 с (2H, $2\text{H}^{5''}$), 7.60 с, 7.60 с (2H, $2\text{H}^{5'}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.64 к (2C^{20}), 18.97 т (2C^6)*, 19.04 т (2C^2)*, 22.41 т (2C^{12}), 25.91 т (2C^{11}), 26.14 т, 26.17 т, 26.21 т, 26.23 т (4CH_2), 28.57 к



(2C¹⁹), 28.63 т (CH₂), 28.67 т (2CH₂), 28.70 т, 28.94 т, 28.99 т, 29.03 т, 29.95 т, 30.01 т (12CH₂), 30.06 т (2C⁷), 35.61 д (2C⁸), 37.78 т (2C³), 37.87 с (2C¹⁰), 38.98 т (2C¹), 43.60 с (2C⁴), 50.01 т ($\text{CH}_2\text{-N}^{I'}$)*, 50.03 т ($\text{CH}_2\text{-N}^{I''}$)*, 50.98 д (2C⁹), 51.04 к (2OCH₃), 56.72 д (2C⁵), 62.00 т (2C-C^{16}), 63.20 т ($3\text{CH}_2\text{-C}^{4''}$)*, 64.43 т ($3\text{CH}_2\text{-C}^{4'}$)*, 69.58 т (2C¹⁷), 111.20 д (2C¹⁴), 122.29 д (2C^{5'})*, 122.39 д (2C^{5''})*, 124.05 с (2C¹³), 141.90 д (2C¹⁵), 144.63 с (2C^{4'})*, 145.15 с (2C^{4''})*, 146.48 с (2C¹⁶), 177.67 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 67.42, Н 8.37, N 12.64; [M] 1264. С₇₆Н₁₁₆Н₁₂О₁₀. Вычислено %: С 67.23, Н 8.61, N 12.38; [M] 1356.

Циклотример (185), в виде масла $[\alpha]_D^{20} +34.28^\circ$ (с 2.97, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 216



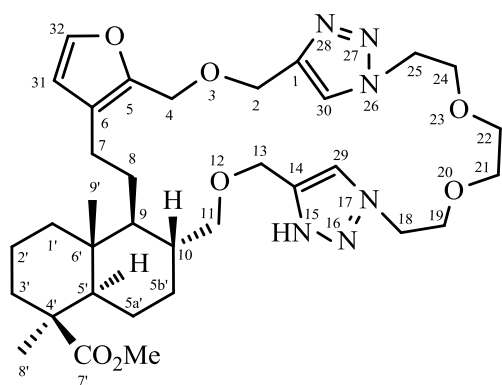
(4.52), 280 (3.57). ИК спектр, ν , см^{-1} : 754, 1049, 1094, 1151, 1259, 1333, 1377, 1450, 1466, 1722, 1761, 2855, 2928, 3140, 3425. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (9H, $3\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.84 м (3H, 3H^I), 0.96 м (3H, 3H^3), 1.03 м (3H, 3H^5), 1.11 с (9H, $3\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.22 м, 1.26 м (39H, 3H^9 , 18CH_2), 1.38 м (9H, $3\text{H}^{2,11}$), 1.67 м (15H, $3\text{H}^{2,1,11,6,6}$), 1.83 м (18H, 9CH_2), 1.97 м (3H, 3H^7), 2.00 м (3H, 3H^8), 2.09 д.м (3H, 3H^3 , J 12.9), 2.25 м (3H, 3H^{12}), 2.46 м (3H, 3H^{12}), 3.48 т (3H, 3H^{17} , J 9.1), 3.54 д (3H, 3H^{17} , J 9.1), 3.59 с (9H, 3OCH_3), 4.28 м (12H, $3\text{CH}_2\text{-N}^{I'}$, $3\text{CH}_2\text{-N}^{I''}$), 4.44 с (6H, $3\text{CH}_2\text{-C}^{16}$), 4.58 с (12H, $3\text{CH}_2\text{-C}^{4'}$, $3\text{CH}_2\text{-C}^{4''}$), 6.19 д (3H, 3H^{14} , J 1.6), 7.29 д (3H, 3H^{15} , J 1.6), 7.52 с (3H, $3\text{H}^{5''}$)*, 7.54 с (3H, $3\text{H}^{5'}$)*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.77 к (3C^{20}), 19.07 т (3C^6)*, 19.11 т (3C^2)*, 22.82 т (3C^{12}), 26.23 т

(3C¹¹)*, 26.27 т, 26.31 т, 26.36 т, 26.37 т (4CH₂)*, 28.67 к (3C¹⁹), 28.85 т, 29.00 т, 29.15 т, 29.17 т, 29.60 т, 30.01 т, 30.02 т, 30.12 т, 30.14 т (12CH₂), 30.21 т (3C⁷), 35.92 д (3C⁸), 37.87 т (3C³), 38.02 с (3C¹⁰), 38.08 т (3C¹), 43.71 с (3C⁴), 50.21 т (3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}), 51.16 д (3C⁹), 51.24 к (3OCH₃), 56.84 д (3C⁵), 62.17 т (3CH₂-C¹⁶), 63.35 т (3CH₂-C^{4'})*, 64.49 т (3CH₂-C^{4''})*, 69.61 т (3C¹⁷), 111.42 д (3C¹⁴), 122.25 д (3C^{5'})*, 122.36 д (3C^{5''})*, 124.24 с (3C¹³), 141.99 д (3C¹⁵), 144.79 с (3C^{4'})*, 144.82 с (3C^{4''})*, 146.56 с (3C¹⁶), 177.79 с (3C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 67.91, Н 8.04, N 13.76; [M] 1921. С₁₁₄Н₁₇₄Н₁₈О₁₅. Вычислено %: С 67.23, Н 8.61, N 12.38; [M] 2034.

Взаимодействие метил дипропаргилламбертианата (152) с 1,2-бис(2-азидоэтокси)этаном (170). К раствору 0.50 г (1.10 ммоль) соединения (152) в 110 мл дихлорметана при перемешивании последовательно добавили 0.22 г (1.10 ммоль) 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана (170), раствор 0.11 г (0.44 ммоль) CuSO₄×5H₂O в 0.5 мл H₂O и раствор 0.44 г (2.20 ммоль) аскорбата натрия в 0.5 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°С и перемешивали 90 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2). Последовательно вымыли 0.32 г (31%) макроцикла (186), 0.10 г (11%) циклодимера (187) и 0.11 г (27%) циклотримера (188).

Метил (27aR,29aR,30S,33aR,33bS)-30,33a-диметил-1,2,6,13,14,15,16,17,19,20,27,27a,28,29,29a,30,31,32,33,33a,33b-изосагидро-12,9:21,24-диметенофура[2,3-ν]нафто[1,2-z][1,9,12,20,4,5,6,15,16,17]-

тетраоксагексаазациклооктакозин-30-карбоксилат (186), в виде масла. [α]_D²⁰ +21.14° (с 1.05, СНCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 218 (4.08), 276 (2.69). ИК спектр, ν, см⁻¹: 665, 754, 820, 893,



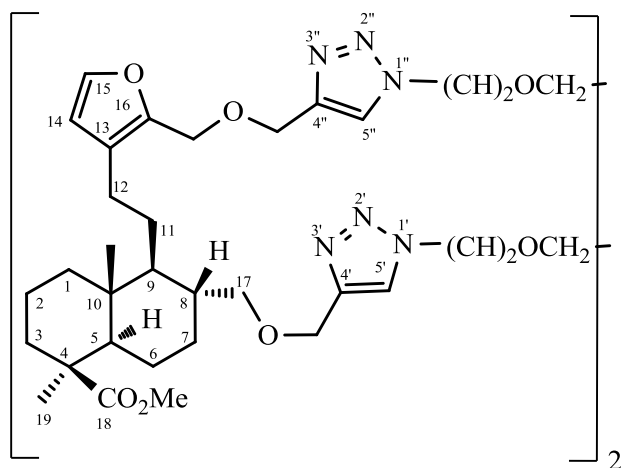
924, 966, 993, 1049, 1080, 1094, 1148, 1192, 1227, 1259, 1333, 1358, 1449, 1464, 1506, 1680, 1720, 2870, 2949, 3142.

Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C⁹H₃), 0.81 д.т (1H, H^{1'}, J 13.4, 3.6), 0.94 д.т (1H, H^{3'}, J 13.6, 4.0), 1.01 д.д (1H, H^{5'}, J 8.4, 6.4), 1.11 с (3H, C⁸H₃), 1.21 м (2H, H^{9,5b'}), 1.38 м (2H, H^{2',8}), 1.66 м, 1.69 м, 1.76 м, 1.91 м, 1.95 м (6H, H^{2',1',8,5a',5a',5b'}), 2.09 д.м (1H, H^{3'}, J 13.5), 2.11 м (1H, H¹⁰), 2.36 м (1H, H⁷), 3.48 т (1H, H¹¹, J 8.9), 3.50 м (1H, H¹¹), 3.51 с (4H, H^{21,21,22,22}), 3.60 с (3H, OCH₃), 3.75 м (4H, C¹⁸H₂,

C²⁵H₂), 4.32-4.43 м (4H, C¹⁹H₂, C²⁴H₂), 4.43 д (1H, H⁴, J 5.0), 4.47 д (1H, H⁴, J 5.0), 4.59 с (2H, H^{13,13}), 4.53 д (1H, H², J 12.4), 4.63 д (1H, H², J 12.4), 6.17 д (1H, H³¹, J 1.7), 7.28 д (1H, H³⁰, J 1.7), 7.70 с (1H, H²⁹)*, 7.77 с (1H, H³⁰)*. Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.50 к (C⁹), 18.85 т (C^{5a'})*, 18.95 т (C^{2'})*, 22.02 т (C⁷), 25.46 т (C⁸), 28.44 к (C^{8'}), 29.87 т (C^{5b'}), 35.34 д (C¹⁰), 37.65 т (C^{3'})*, 37.70 с

(C^{6'})*, 38.83 т (C¹¹), 43.46 с (C^{4'}), 49.71 т (C¹⁸)*, 49.78 т (C²⁵)*, 50.89 к (OCH₃)*, 50.82 д (C⁹)*, 56.52 д (C^{5'}), 61.65 т (C⁴), 63.05 т (C²)*, 64.12 т (C¹³)*, 68.81 т (C¹⁹)*, 68.86 т (C²⁴)*, 68.24 т (C¹¹), 69.61 т (C²¹)*, 69.75 т (C²²)*, 110.97 д (C³¹), 123.43 д (C²⁹)*, 123.54 д (C³⁰)*, 123.95 с (C⁶), 141.76 д (C³²), 144.50 с (C¹)*, 145.05 с (C¹⁴)*, 146.29 с (C⁵), 177.50 с (C⁷). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 62.59, Н 7.46, N 11.87; [M] 654. C₃₄H₅₀N₆O₇. Вычислено %: С 62.36, Н 7.70, N 12.83; [M] 632.

Циклодимер (187), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +18.54^\circ$ (с 0.74, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 218 (4.06), 276 (2.71). ИК спектр, ν , см⁻¹: 757, 820, 893, 924, 967, 993, 1049, 1079, 1095, 1149, 1193,

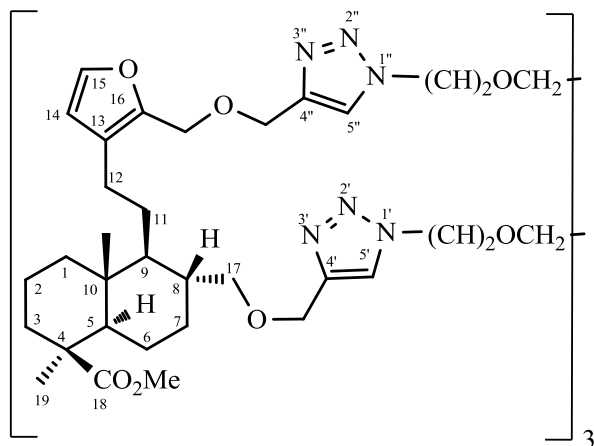


1228, 1262, 1328, 1358, 1451, 1465, 1507, 1680, 1721, 2876, 2953, 3149. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.51 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.88 д.т (6H, 2H¹, J 13.9, 4.0), 0.96 д.т (6H, 2H³, J 13.6, 4.0), 1.03 д.д (6H, 2H⁵, J 10.1, 4.6), 1.11 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.18 м, 1.21 м (4H, 2H^{9,6}), 1.39 м, 1.42 м (4H, 2H^{2,11}), 1.70 м, 1.73, 1.77 м (10H, 2H^{2,1,11,6,6}), 1.94 д.м (2H, 2H⁷, J 12.5), 2.10 (4H, 2H^{3,8}, J 12.1), 2.28 м (2H, 2H¹²), 2.60 м (2H, 2H¹²), 3.51 с (8H, 2OCH₂CH₂O), 3.53 м, 3.57 м (4H, 2H¹⁷), 3.60 с (6H, 2OCH₃), 3.70 м,

3.75 м (8H, 2CH₂O, 2CH₂O), 4.37-4.47 м (12H, 2CH₂-N^{1'}, 2CH₂-N^{1''}, 2CH₂-C¹⁶), 4.51 с (4H, 2CH₂-C^{4'}), 4.57 м (4H, 2CH₂-C^{4''}), 6.24 д (2H, 2H¹⁴, J 1.8), 7.25 с (2H, 2H^{5'})*, 7.29 д (2H, 2H¹⁵, J 1.8), 7.37 с (2H, 2H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.71 к (2C²⁰), 19.09 т (2C⁶, 2C²), 22.49 т (3C¹²), 25.82 т (2C¹¹), 28.65 к (2C¹⁹), 29.98 т (2C⁷), 35.38 д (2C⁸), 37.92 т (2C³)*, 37.97 с (2C¹⁰)*, 39.10 т (2C¹), 43.71 с (2C⁴), 50.01 т (2CH₂-N^{1'})*, 50.10 т (2CH₂-N^{1''})*, 51.04 к (2OCH₃)*, 51.12 д (2C⁹)*, 56.81 д (2C⁵), 62.63 т (2CH₂-C¹⁶), 63.33 т (3CH₂-C^{4'})*, 64.49 т (2CH₂-C^{4''})*, 69.09 т, 69.21 т (8CH₂), 70.14 т (2C¹⁷), 111.17 д (C¹⁴), 123.57 д (2C^{5'})*, 123.74 д (2C^{5''})*, 124.04 с (2C¹³), 142.04 д (2C¹⁵), 145.22 с (2C^{4'})*, 146.47 с (2C^{4''})*, 146.63 с (2C¹⁶), 177.82 с (2C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 61.99, Н 7.65, N 13.89; [M] 1267. C₆₈H₁₀₀N₁₂O₁₄. Вычислено %: С 62.36, Н 7.70, N 12.83; [M] 1308.

Циклотример (188), в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +22.34^\circ$ (с 0.56; CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 218 (4.07), 276 (2.71). ИК спектр, ν , см⁻¹: 755, 819, 895, 924, 967, 993, 1051, 1079, 1094, 1149, 1192, 1228, 1261, 1332, 1358, 1451, 1465, 1506, 1680, 1720, 2876, 2954, 3145. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, 3C²⁰H₃), 0.81 м (3H, 3H¹), 0.94 д.т (3H, 3H³, J 13.4, 3.2), 1.02 м (3H, 3H⁵), 1.11 с (9H, 3C¹⁹H₃), 1.18 м, 1.22 м (6H, 3H^{9,6}), 1.38 м (6H, 3H^{2,11}), 1.59 м, 1.63, 1.67 м, 1.74 м (18H, 3H^{2,1,11,6,6}), 1.94 м, 1.97 м (6H, 3H^{7,8}), 2.08 д.м (3H, 3H³, J 13.4), 2.23 м (3H, 3H¹²), 2.45 м (3H,

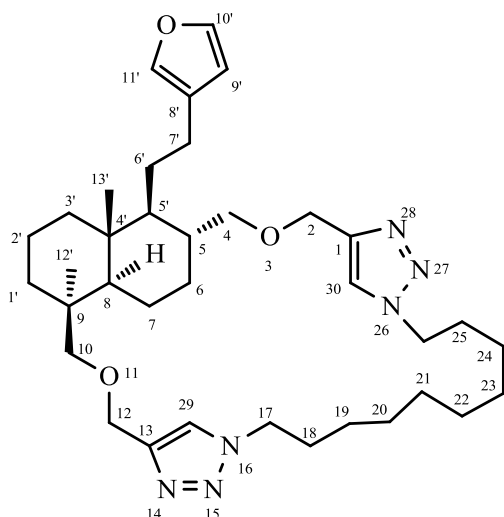
3H¹²), 3.49 с (18H, 3H¹⁷, 3OCH₂CH₂O), 3.55 д (3H, 3H¹⁷, J 8.6), 3.59 с (9H, 3OCH₃), 3.76 м (12H, 3CH₂-N^{1'}, 3CH₂-N^{1''}), 4.43 м (18H, 6CH₂, 3H^{4,4'}), 4.56 с (12H, 3CH₂-C^{4'}, 3CH₂-C^{4''}), 6.18 с (3H, 3H¹⁴), 7.28 с (3H, 3H¹⁵), 7.55 с, 7.57 с (3H, 3H^{5'})*, 7.66 с (3H, 3H^{5''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 13.77 к (3C²⁰), 19.07 т (3C⁶, 3C²), 22.85 т (3C¹²), 26.40 т (3C¹¹), 28.67 к (3C¹⁹), 29.99 т (3C⁷), 35.96 д (3C⁸), 37.85 т (3C³), 38.01 с (3C¹⁰), 39.08 т (3C¹), 43.70 с (3C⁴), 49.81 т (3CH₂-N^{1'})*, 50.00 т (3CH₂-N^{1''})*,



51.11 к (3OCH₃), 51.30 д (3C⁹), 56.85 д (C⁵), 62.11 т (3CH₂-C¹⁶), 63.13 т, 63.27 т (3CH₂-C^{4'})*, 64.27 т, 64.37 т (3CH₂-C^{4''})*, 69.22 т (3CH₂), 68.26 т, 69.31 т (3CH₂), 69.62 т (3C¹⁷), 70.22 т (3CH₂), 70.25 т (3CH₂), 111.46 д (C¹⁴), 123.40 д, 123.44 д, 123.47 д (3C^{5'})*, 123.50 д, 123.57 д, 123.60 д (3C^{5''})*, 124.25 с (3C¹³), 141.93 д (3C¹⁵), 144.70 с (3C^{4'})*, 145.18 с, 145.29 с, 145.32 с (3C^{4''})*, 146.56 с (C¹⁶), 177.69 с (3C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами).

Найдено %: С 62.48, Н 8.00, N 13.74; [M] 1876. С₁₀₂Н₁₅₀Н₁₈О₂₁. Вычислено %: С 62.36, Н 7.70, N 12.83; [M] 1962.

(1⁴Z,5^{4a}R,5⁵S,5⁶R,5^{8a}R,9⁴Z)-5⁵-(2-(фуран-3-ил)этил)-5¹,5^{4a}-диметил-5¹,5²,5³,5⁴,5^{4a},5⁵,5⁶,5⁷,5⁸,5^{8a}-декагидро-1¹H,9¹H-3,7-диокса-1,9(4,1)-диптриазол-5(1,6)-нафталенциклононадекафан (189). К раствору 0.50 г (1.26 ммоль) соединения (**154**) в 126 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.03 г (0.13 ммоль) 1,10-дiazидодекана (**162**), раствор 0.13 г (0.51 ммоль) CuSO₄×5H₂O в 1.0 мл H₂O и раствор 0.35 г (2.52 ммоль) аскорбата



натрия в 1.0 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.03 г (0.13 ммоль) 1,10-дiazидодекана (**162**) с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,10-дiazидодекана (**162**) не составило 0.28 г (1.26 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент –

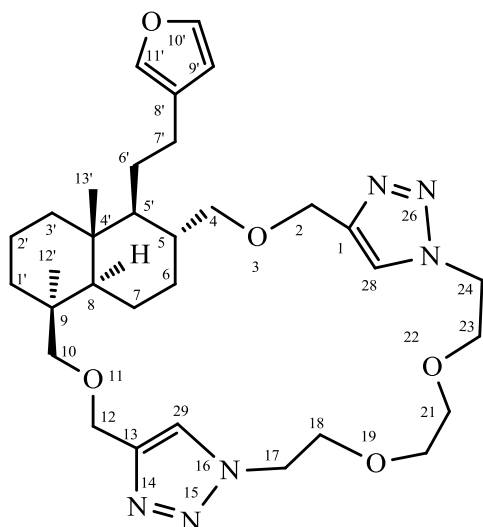
хлороформ-метанол, 100:2). Получили 0.37 г (47%) макроцикла (**189**). [α]_D²⁰ +27.93° (с 5.12, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 211 (4.06). ИК спектр, ν, см⁻¹: 600, 665, 754, 873, 1024, 1051, 1086, 1138, 1219, 1371, 1448, 1462, 1757, 2854, 2928, 2943, 3132. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J,

Гц): 0.43 с (3H, C¹³H₃), 0.78 д.т (1H, H^{3'}, J 12.6, 3.5), 0.86 м (1H, H^{1'}), 0.89 д (1H, H^{8'}, J 7.2), 0.91 с (3H, C¹²H₃), 1.10-1.27 м (19H, H^{6',6,6,7,5',2',2'}, 6CH₂), 1.52 м (2H, H^{3',6'}), 1.71 д.м (1H, H^{1'}, J_{геом} 13.5), 1.83 м (5H, H⁷, 2CH₂), 1.97 м (1H, H⁵), 2.21 м (1H, H^{7'}), 2.45 м (1H, H^{7'}), 3.15 д (1H, H¹⁰, J 9.0), 3.02 т (1H, H⁴, J 9.0), 3.30 д (1H, H¹⁰, J 9.0), 3.37 д (1H, H⁴, J 9.0), 4.30 м (2H, H^{17,17})*, 4.35 м (2H, H^{26,26})*, 4.54 д (1H, H¹², J 13.4)*, 4.57 д (1H, H², J 13.1)*, 4.64 д (1H, H¹², J 13.4)*, 4.69 д (1H, H², J 13.1)*, 6.20 д.д (1H, H^{9'}, J 1.6, 0.7), 7.16 д (1H, H^{11'}, J 0.7), 7.31 д (1H, H^{10'}, J 1.6), 7.42 с (1H, H³⁰), 7.48 с (1H, H³¹). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 16.04 к (C^{13'}), 18.20 т (C⁶)*, 18.21 т (C^{2'})*, 23.02 т (C^{7'}), 25.81 т (C^{6'}), 26.09 т (2CH₂), 27.89 к (C^{12'}), 28.54 т (CH₂), 28.57 т (CH₂), 28.79 т (CH₂), 28.87 т (CH₂), 29.79 т (CH₂), 30.32 т (C⁷), 30.66 т (CH₂), 35.93 д (C⁵), 36.27 т (C^{1'}), 37.54 с (C⁹), 37.66 с (C^{4'}), 38.95 т (C^{3'}), 50.19 т (C¹⁷H₂)*, 50.26 т (C²⁶H₂)*, 52.14 д (C^{5'}), 56.87 д (C⁸), 64.15 т (C²)*, 64.46 т (C¹²)*, 68.96 т (C⁴), 72.40 т (C¹⁰), 110.87 д (C^{9'}), 121.93 д (C³⁰)*, 122.46 д (C³¹)*, 125.10 с (C^{8'}), 138.67 д (C^{11'}), 142.57 д (C^{10'}), 145.06 с (C¹), 146.04 с (C¹³). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 69.76, Н 8.73, N 13.92; [M] 647. C₃₆H₅₆N₆O₃. Вычислено %: С 69.64, Н 9.09, N 13.54; [M] 620.

Взаимодействие соединения (154) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном (170). К раствору 0.50 г (1.26 ммоль) соединения (154) в 126 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.02 г (0.13 ммоль) 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (170), раствор 0.13 г (0.51 ммоль) CuSO₄×5H₂O в 1.0 мл H₂O и раствор 0.35 г (2.52 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H₂O. Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.02 г (0.13 ммоль) 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (170) с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (170) не составило 0.20 г (1.26 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3×50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2). Последовательно вымыли 0.22 г (29%) макроцикла (190) и 0.37 г (41%) циклодимера (191).

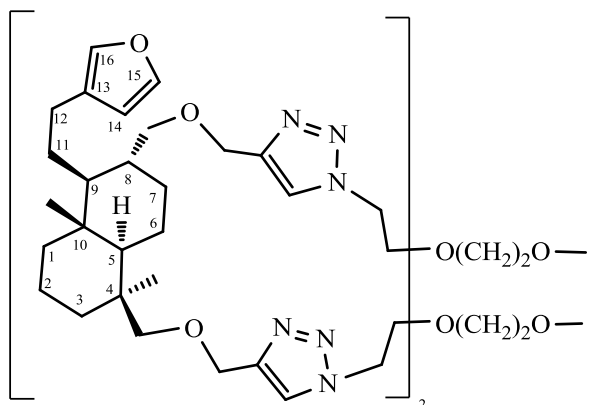
(1⁴Z,5¹S,5^{4a}R,5⁵S,5⁶R,5^{8a}R,9⁴Z)-5⁵-(2-(фуран-3-ил)этил)-5¹,5^{4a}-диметил-5¹,5²,5³,5⁴,5^{4a},5⁵,5⁶,5⁷,5⁸,5^{8a}-декагидро-1¹H,9¹H-3,7,12,15-тетраокса-1,9(4,1)-диптриазол-5(1,6)-нафталенциклононадекафан (190). [α]_D²⁰ +35.74° (с 0.24, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 212 (4.12). ИК спектр, ν, см⁻¹: 600, 731, 777, 822, 912, 1024, 1049, 1088, 1140, 1223, 1248, 1356, 1369, 1448, 1462, 1549, 1709, 1724, 1753, 2866, 2926, 3136. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.57 с (3H, C¹³H₃), 0.79 д.т (1H, H^{3'}, J 11.7, 3.6), 0.86 м (1H, H^{1'}), 0.90 с (3H, C¹²H₃), 0.98 д.д (1H, H⁸, J 13.3, 4.4), 1.20 м, 1.35 м, 1.40 м, 1.43 м (7H, H^{6',6,6,7,5',2',2'}), 1.61 м (2H, H^{3',6'}), 1.82 д.м (1H, H^{1'}, J_{геом} 11.3), 2.00 м (2H, H^{5',7}), 2.26 м (1H, H^{7'}), 2.51 м (1H, H^{7'}), 3.20 д (1H, H¹⁰, J 9.0)*, 3.38 т (1H, H⁴, J 9.3)*, 3.30 д (1H, H¹⁰, J 9.0)*, 3.46 д (1H, H⁴, J 9.3)*, 3.51 уш.с, 4.30 м (4H, H^{20,20,21,21})*, 3.82 м (4H,

$H^{18,18,23,23})^*$, 4.45 д (1H, H^{12} , J 12.9)*, 4.50 м (5H, $H^{17,17,24,24}$, H^{2*}), 4.65 д (1H, H^{12} , J 12.9)*, 4.76 д (1H, H^2 , J 12.9)*, 6.23 д (1H, H^9 , J 1.6), 7.19 с (1H, $H^{11'}$), 7.32 д (1H, $H^{10'}$, J 1.6), 7.66 с (1H, H^{28})*, 7.71 с (1H, H^{29})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.73 к ($C^{13'}$), 18.36 т (C^6)*, 18.64 т (C^2)*, 23.00 т (C^7), 25.80 т (C^6), 28.35 к ($C^{12'}$), 30.00 т (C^7), 35.86 д (C^5), 37.48 т ($C^{1'}$), 37.60 с (C^9), 37.73 с (C^4), 39.23 т (C^3), 50.09 т ($C^{17}H_2$)*, 50.16 т ($C^{24}H_2$)*, 52.01 д (C^5), 56.80 д (C^8), 64.33 т (C^2)*, 64.77 т (C^{12})*, 68.81 т (C^4), 69.38 т (CH_2O), 69.47 т (CH_2O), 70.05 т (CH_2O), 70.50 т (CH_2O), 75.08 т (C^{10}), 110.87 д (C^9), 123.10 д (C^{28})*, 123.40 д (C^{29})*, 125.03 с (C^8), 138.69 д ($C^{11'}$), 142.60 д ($C^{10'}$), 145.42 с (C^1)*, 145.85 с (C^{13})*. (* - Сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 596 (100), 567 (13), 515 (10), 503 (31), 295 (52), 241 (22), 191 (29), 109 (20), 95



(25), 82 (33), 81 (40), 80 (26), 71 (22), 69 (26), 68 (23), 67 (20), 57 (44), 55 (42), 45 (20), 44 (20), 43 (32), 41 (33), 28 (51). Найдено: $[M]$ 596.3685. $C_{32}H_{48}O_5N_6$. Вычислено: 596.3681.

Циклодимер (191). УФ спектр, $\lambda_{макс.}$, нм ($lg \epsilon$): 213 (4.23). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2926, 2870, 2856,



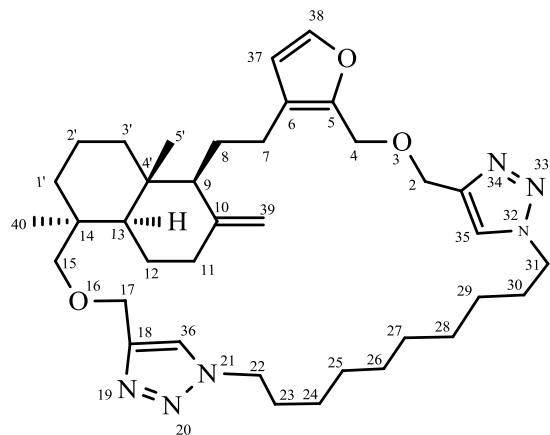
1755, 1722, 1464, 1450, 1369, 1354, 1263, 1221, 947, 874, 752, 731, 600, 581. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J , Гц): 0.65 с (6H, $2C^{20}H_3$), 0.86 м (6H, $2H^{1,3,5}$), 0.90 с (6H, $2C^{19}H_3$), 1.24-1.53 м (14H, $2H^{11,7,7,6,9,2,2}$), 1.63 м (4H, $2H^{1,11}$), 1.73 д.м (2H, $2H^3$, $J_{геом}$ 12.9), 1.96 м (4H, $2H^{8,6}$), 2.24 м (2H, $2H^{12}$), 2.45 м (2H, $2H^{12}$), 3.25 д (2H, $2H^{18}$, J 8.5), 3.43 т (2H, $2H^{17}$, J 9.3), 3.52 уш.с (12H, $2H^{18,17}$, $2O(CH_2)_2O$), 3.81 уш.с (8H,

$4CH_2O$)*, 4.48 м, 4.55 с, 4.58 с, 5.67 с (16H, $2CH_2C^4$, $2CH_2C^4$, $2CH_2N^{1'}$, $2CH_2N^{1'}$)*, 6.21 с (2H, $2H^{14}$), 7.17 с (2H, $2H^{16}$), 7.31 с (2H, $2H^{15}$), 7.49 с, 7.62 с, 7.63 с (4H, $2H^{5',5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 16.32 к ($2C^{20}$), 18.03 т ($2C^7$)*, 18.31 т ($2C^2$)*, 23.10 т ($2C^{12}$), 25.97 т ($2C^{11}$), 27.77 к ($2C^{19}$), 29.66 т ($2C^6$), 36.18 д ($2C^8$), 37.78 т ($2C^3$), 37.91 с ($2C^4$), 37.91 с ($2C^{10}$), 39.11 т ($2C^1$), 49.94 т ($2CH_2N^{1'}$)*, 50.15 т ($2CH_2N^{1'}$)*, 52.25 д ($2C^9$), 57.08 д ($2C^5$), 64.46 т ($2CH_2C^4$)*, 65.02 т ($2CH_2C^4$)*, 69.41 т, 69.50 т ($6CH_2O$), 69.91 т ($2C^{17}$), 70.38 т ($2CH_2O$), 73.26 т ($2C^{18}$), 110.93 д ($2C^{14}$), 123.25 д ($2C^5$)*, 123.44 д ($2C^5$)*, 125.14 с ($2C^{13}$), 138.69 д ($2C^{15}$), 142.64 д ($2C^{16}$), 145.35 с ($2C^4$)*, 145.76 с ($2C^4$)*. (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 64.12, Н 8.24, N 14.36; $[M]$ 1148. $C_{64}H_{96}N_{12}O_{10}$. Вычислено %: С 64.40, Н 8.11, N 14.08; $[M]$ 1193.

Взаимодействие соединения (159) с 1,10-дiazидодеканом (162). К раствору 0.50 г (1.23 ммоль) соединения (159) в 123 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.027 г (0.12

ммоль) 1,10-диазидодекана (**162**), раствор 0.12 г (0.49 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1.0 мл H_2O и раствор 0.61 г (3.06 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.027 г (0.12 ммоль) 1,10-диазидодекана (**162**) с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1,10-диазидодекана (**162**) не составило 0.27 г (1.23 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2, 100:4). Последовательно вымыли 0.10 г (12%) макроцикла (**192**) и 0.30 г (36%) циклодимера (**193**).

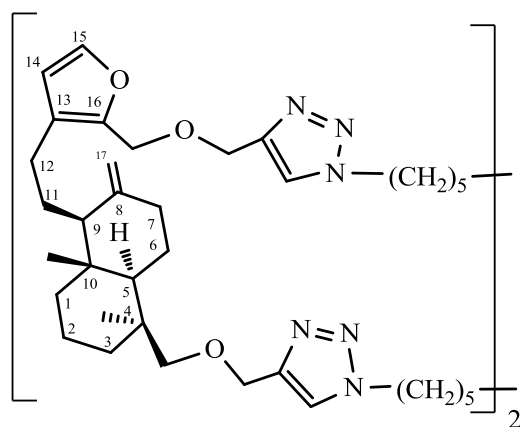
Соединение (192). $[\alpha]_D^{20} +23.84^\circ$ (с 0.34, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 216 (4.12). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 665, 754, 891, 1049, 1082, 1142, 1219, 1335, 1367, 1448, 1464, 1506, 1641, 1720, 1759, 2094, 2854, 2928, 3078, 3134. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.51 с (3H, C^5H_3), 0.87



м (1H, $\text{H}^{3'}$), 0.89 с (3H, C^{40}H_3), 0.92 м (1H, $\text{H}^{1'}$), 1.08 д-д (1H, H^{13} , J 12.9, 2.7), 1.19 м, 1.23 м, 1.25 м (12H, 6 CH_2), 1.33 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 1.48-1.57 м (2H, $\text{H}^{2',1'}$), 1.54 м (2H, $\text{H}^{9,8}$), 1.61 м, 1.63 м, 1.69 м, 1.72 м, 1.84 м (9H, $\text{H}^{3',12,11,8,12}$, 2 CH_2), 2.23 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.45 м (1H, H^7), 3.17 д (1H, H^{15} , J 9.1), 3.36 д (1H, H^{15} , J 9.1), 4.29 т (2H, $\text{H}^{22,22}$, J 7.0)*, 4.37 д (1H, H^{31} , J 6.5)*, 4.33 д (1H, H^{31} , J 6.5)*, 4.40 с (2H, $\text{H}^{4,4}$), 4.56 с (1H, H^2)*, 4.57 с (1H, H^{39})*, 4.66 с (2H, $\text{H}^{2,17}$), 4.61 с (1H, H^{17}), 4.74 с (1H,

H^{39}), 6.20 д (1H, H^{37} , J 1.6), 7.31 д (1H, H^{38} , J 1.6), 7.41 с (1H, H^{35})*, 7.42 с (1H, H^{36})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.09 к (C^5 '), 19.02 т (C^2 '), 23.00 т (C^7), 24.36 т (C^{12}), 24.68 т (C^8), 26.12 т (2 CH_2), 28.04 к (C^{40}), 28.76 т (CH_2), 28.90 т (CH_2), 28.95 т (CH_2), 29.18 т (CH_2), 30.07 т (CH_2), 30.18 т (CH_2), 36.48 т ($\text{C}^{1'}$), 37.87 с (C^4 '), 38.57 с (C^{14}), 38.76 т (C^{11}), 39.32 т (C^3 '), 50.12 т (C^{22} , C^{31}), 55.42 д (C^9)*, 56.05 д (C^{13})*, 62.31 т (C^4), 63.87 т (C^2)*, 64.56 т (C^{17})*, 72.50 т (C^{15}), 106.37 т (C^{39}), 111.58 д (C^{37}), 121.89 д (C^{35}), 121.96 д (C^{36}), 124.32 с (C^6), 142.02 д (C^{38}), 146.02 с (C^1)*, 146.94 с (C^{18})*, 146.94 с (C^5), 148.06 с (C^{10}). (* - Сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 632 (35), 319 (19), 303 (24), 189 (10), 135 (25), 133 (14), 129 (10), 121 (32), 120 (15), 109 (41), 107 (33), 105 (23), 97 (47), 95 (54), 93 (31), 91 (29), 85 (60), 83 (70), 81 (55), 79 (28), 71 (62), 69 (72), 67 (37), 57 (88), 55 (100), 44 (61), 43 (75), 43 (34), 41 (76). Найдено: $[M]$ 632.4417. $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{O}_3\text{N}_6$. Вычислено: 632.4408.

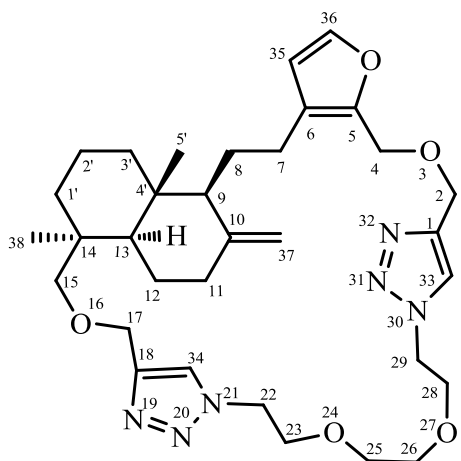
Циклодимер (193). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 216 (3.95), 280 (2.94). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 727, 752, 891, 1020, 1049, 1093, 1140, 1227, 1265, 1340, 1371, 1410, 1466, 1641, 1759, 2096, 2854, 2928,



3080, 3140. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.59 с (6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.87 м (2H, 2H^I), 0.92 с (8H, 2H^3 , $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.12 д.д (2H, 2H^5 , J 12.4, 2.2), 1.28 м (24H, 12CH_2), 1.38 м (2H, 2H^2), 1.48-1.58 м (8H, $2\text{H}^{2,3,9,11}$), 1.65 м, 1.69 м, 1.77 м, 1.86 м (18H, $2\text{H}^{1,6,6,7,11}$, 4CH_2), 2.36 м (4H, $2\text{H}^{7,12}$), 2.52 м (2H, 2H^{12}), 3.21 д (2H, 2H^{18} , J 9.1), 3.52 д (2H, 2H^{18} , J 9.1), 4.30 т (8H, $4\text{CH}_2\text{N}^I$, $4\text{CH}_2\text{N}^{II}$), 4.44 с (4H, $2\text{C}^{16}\text{CH}_2$), 4.55 с (2H, 2H^{17}), 4.54 с (4H, $4\text{CH}_2\text{C}^{4'}$)*, 4.61 с (4H, $4\text{CH}_2\text{C}^{4''}$)*, 4.82 с (2H, 2H^{17}), 6.22 д (2H, 2H^{14} , J 1.6), 7.31 д (2H, 2H^{15} , J 1.6), 7.44 с (2H, $2\text{H}^{5'}$)*, 7.49 с (2H, $2\text{H}^{5''}$)*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.28 к (C^{20}), 19.05 т (C^2), 23.15 т (C^{12}), 24.43 т (C^6), 24.55 т (C^{11}), 26.40 т (2CH_2), 27.86 к (C^{19}), 28.88 т (2CH_2), 29.18 т (CH_2), 29.20 т (CH_2), 30.24 т (CH_2), 30.27 т (CH_2), 36.14 т (C^3), 38.13 с (C^{10}), 38.53 с (C^4), 38.82 т (C^7), 39.39 т (C^1), 50.24 т ($\text{N}^I\text{-CH}_2$)*, 50.26 т ($\text{N}^{II}\text{-CH}_2$)*, 55.75 д (C^9)**, 56.15 д (C^5)**, 62.19 т (C^{16}CH_2), 63.52 т ($\text{C}^{4'}\text{CH}_2$)*, 65.09 т ($\text{C}^{4''}\text{CH}_2$)*, 73.07 т (C^{18}), 106.48 т (C^{17}), 111.43 д (C^{14}), 121.83 д ($\text{C}^{5'}$)*, 122.18 д ($\text{C}^{5''}$), 124.62 с (C^{13}), 142.10 д (C^{15}), 145.05 с ($\text{C}^{4'}$)*, 145.90 с ($\text{C}^{4''}$)*, 146.73 с (C^{16}), 147.97 с (C^8). (* и ** - Сигналы можно поменять местами). ESI-HRMS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено $\text{C}_{74}\text{H}_{113}\text{N}_{12}\text{O}_6$: 1265.89, найдено 1265.89; $[\text{M}+\text{Cl}]^+$ вычислено $\text{C}_{74}\text{H}_{112}\text{N}_{12}\text{O}_6\text{Cl}$: 1299.850, найдено 1299.852.

Взаимодействие соединения (159) с 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этаном (170). К раствору 0.50 г (1.23 ммоль) соединения (159) в 123 мл дихлорметана при перемешивании добавили 0.019 г (0.12 ммоль) 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана (170), раствор 0.12 г (0.49 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1.0 мл H_2O и раствор 0.61 г (3.06 ммоль) аскорбата натрия в 1.0 мл H_2O . Подняли температуру реакционной смеси до 40°C и перемешивали 10 ч. В реакционную смесь добавляли по 0.019 г (0.12 ммоль) 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана (170), с периодичностью 10 ч (до тех пор пока общее количество добавленного 1-азидо-2-(2-азидоэтокси)этана (170) не составило 0.19 г (1.23 ммоль)) и по окончании дополнительно перемешивали при 40°C 20 ч. Органическую фазу отделили, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:2, 100:4). Последовательно вымыли 0.09 г (12%) макроцикла (194) и 0.09 г (12%) циклодимера (195).

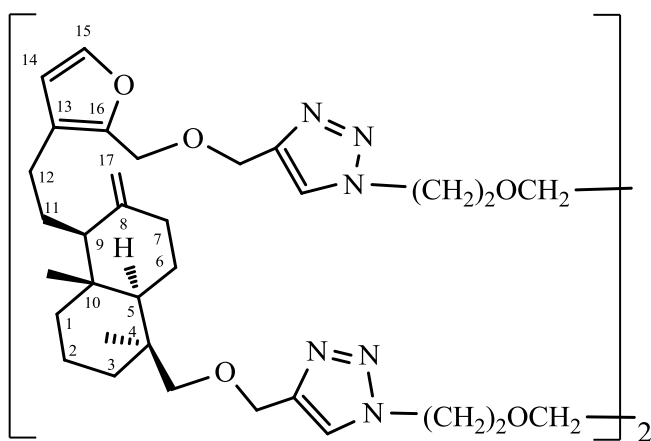
Соединение (194). $[\alpha]_D^{20} +28.97^\circ$ (с 0.86, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.00). ИК



спектр, ν , cm^{-1} : 665, 754, 810, 893, 1049, 1084, 1136, 1223, 1263, 1335, 1360, 1450, 1641, 1722, 1757, 2866, 2928, 3078, 3140. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.41 с (3H, C^5H_3), 0.91 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 0.96 с (4H, C^{38}H_3 , $\text{H}^{1'}$), 1.13 д.д (1H, H^{13} , J 12.4, 1.6), 1.27 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 1.44 м, 1.54 м, 1.58 м, 1.66 м, 1.78 м (8H, $\text{H}^{3',12,11,8,8,9,1',2'}$), 1.89 д.т (1H, H^{12} , J 12.6, 4.3), 2.06 м (1H, H^7), 2.34 м (1H, H^{11}), 2.52 м (1H, H^7), 3.18 д (1H, H^{15} , J 9.1), 3.27 д (1H, H^{15} , J 9.1), 3.79 м, 3.83 м (8H, $\text{H}^{23,23,25,25,26,26,28,28}$), 4.40-4.53 м (4H, $\text{H}^{22,21,29,29}$), 4.52 с (2H, $\text{H}^{4,4}$), 4.58 с (1H, H^{37}),

4.61 д (2H, $\text{H}^{2,2}$, J 12.4), 4.65 д (2H, $\text{H}^{17,17}$, J 10.2), 4.78 с (1H, H^{37}), 6.17 д (1H, H^{35} , J 1.6), 7.25 д (1H, H^{36} , J 1.6), 7.45 с (1H, H^{33})*, 7.57 с (1H, H^{34})*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 14.85 к (C^5), 19.03 т ($\text{C}^{2'}$), 24.35 т (C^7), 24.81 т (C^{12}), 26.62 т (C^8), 28.30 к (C^{38}), 36.67 т ($\text{C}^{1'}$), 37.63 с ($\text{C}^{4'}$), 38.54 с (C^{14}), 38.85 т (C^{11}), 39.45 т ($\text{C}^{3'}$), 49.22 т (C^{22})*, 49.60 т (C^{29})*, 55.90 д (C^9), 56.58 д (C^{13}), 63.20 т (C^4), 63.87 т (C^2)*, 64.21 т (C^{17})*, 68.78 т ($2\text{CH}_2\text{O}$), 69.56 т ($2\text{CH}_2\text{O}$), 72.77 т (C^{15}), 106.30 т (C^{37}), 112.75 д (C^{35}), 122.84 д (C^{33})*, 123.03 д (C^{34})*, 125.22 с (C^6), 141.45 д (C^{36}), 145.58 с ($\text{C}^{1'}$)*, 145.83 с (C^{18})*, 147.32 с (C^5), 148.41 с (C^{10}). (* - Сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 608 (0.14), 564 (13), 251 (12), 181 (28), 167 (11), 161 (12), 149 (27), 147 (10), 135 (19), 133 (15), 131 (11), 127 (10), 123 (25), 122 (11), 121 (30), 119 (20), 109 (39), 97 (36), 95 (43), 85 (32), 83 (43), 81 (51), 71 (41), 69 (52), 57 (61), 55 (62), 44 (100), 43 (49), 41 (55), 36 (44). Найдено: $[M]$: 608.3679. $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{N}_6$. Вычислено: 608.3681.

Циклодимер (195). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.36), 278 (3.29). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 665, 754, 893, 1051, 1088, 1122, 1136, 1223, 1358, 1369, 1450, 1464, 1643, 1714, 1759, 2868, 2928, 3078, 3144. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.59 с (6H, $3\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.87 м (2H, 2H^1), 0.93 с (8H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$, 2H^3), 1.12 д (2H, 2H^5 , J 12.4), 1.27 м (2H, 2H^2), 1.38 м, 1.55 м, 1.67 м, 1.76 м (16H, $2\text{H}^{1,6,7,11,11,9,3,2}$), 1.88 м (2H, 2H^6), 2.25 м (2H, 2H^{12}), 2.35 м (2H, 2H^7), 2.52 м (2H, 2H^{12}), 3.22 м (2H, 2H^{18}), 3.53 м (2H, 2H^{18}), 3.79 м (16H, $8\text{CH}_2\text{O}$), 4.45 м, 4.53 с (14H, $2\text{CH}_2\text{N}^{1'}$, $2\text{CH}_2\text{N}^{1''}$, $2\text{CH}_2\text{C}^{16}$, 2H^{17}), 4.59 м (4H, $2\text{CH}_2\text{C}^{4''}$)*, 4.77 с (2H, 2H^{17}), 4.82 м (4H, $2\text{CH}_2\text{C}^{4'}$)*, 6.22 с (2H, 2H^{14}), 7.31 с (2H, 2H^{15}), 7.44 с, 7.46 с (2H, $2\text{H}^{5'}$)*, 7.50 с, 7.51 с (2H, $2\text{H}^{5''}$)*. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.29 к (C^{20}),



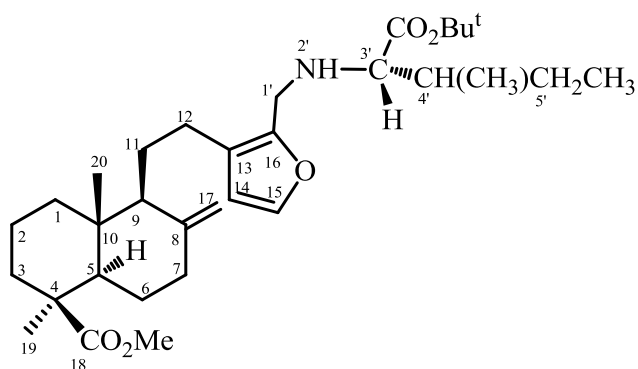
15.29 к (C^{20}),

19.06 т (C²), 23.18 т (C¹²), 24.47 т (C⁶), 24.56 т (C¹¹), 27.89 к (C¹⁹), 36.14 т (C³), 38.15 с (C¹⁰), 38.54 с (C⁴), 38.82 т (C⁷), 39.40 т (C¹), 49.96 т (CH₂N^{1'}, CH₂N^{1''}), 55.78 д, 55.81 д (C⁹), 56.13 д, 56.21 д (C⁵), 62.23 т (CH₂C¹⁶), 63.30 т, 63.32 т (CH₂C^{4'})*, 64.88 т, 64.92 т (CH₂C^{4''})*, 69.36 т (2CH₂O), 69.42 т (2CH₂O), 73.18 т (C¹⁸), 106.50 т (C¹⁷), 111.46 д (C¹⁴), 122.99 д, 123.04 д, 123.07 д (C^{5'})*, 123.32 д, 123.35 д, 123.40 д, 123.45 д (C^{5''})*, 124.66 с (C¹³), 142.09 д (C¹⁵), 145.09 с (C^{4'})*, 145.92 с, 145.93 с (C^{4''})*, 146.69 с, 146.71 с (C¹⁶), 147.96 с, 147.98 с (C⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Найдено %: С 65.03, Н 8.05, N 12.89; [M] 1189. С₃₆Н₅₆Н₆О₃. Вычислено %: С 65.11, Н 7.95, N 13.80; [M] 1216.

Общая методика синтеза фуруриламинов (207) и (208). К раствору 2.82 ммоль альдегида (53) в 10 мл MeOH добавили 1.0 г ацетата натрия, 2 мл AcOH и 2.82 ммоль гидрохлорида трет-бутилового эфира L-изолейцина (204) или гидрохлорида метилового эфира L-метионина (205). Раствор охладили до 0°C и при перемешивании небольшими порциями добавили 0.32 г NaBH₄. Перемешивали 4 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл), затем добавили 10%-ный водный раствор NaOH до щелочной реакции, продукт реакции извлекали хлороформом. Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO₄ и упаривали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1).

Метил

(1S,10R,5S,9S)-5-{2-(2-[N-((1S)-1-трет-бутоксикарбонил-2-метилбутил)аминометил]фуран-3-ил)этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (метил-16-[N-((1S)-1-трет-бутилоксикарбонил-2-метилбутил)аминометил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (207). Выход 76% $[\alpha]_D^{20} +72.57^\circ$. (с 6.14, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3027, 1717, 1648, 1511, 1155, 1092, 825. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д.



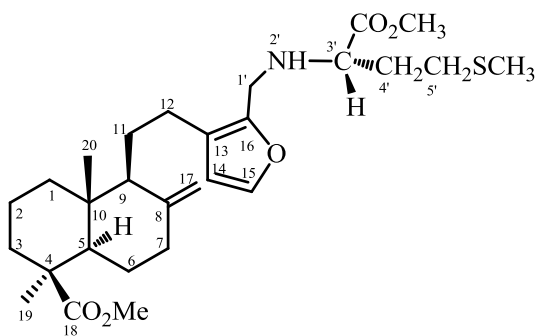
(J, Гц): 0.50 с (3H, C²⁰H₃), 0.84 т (3H, C^{6'}H₃, J 6), 0.87 д (3H, C^{4'}CH₃, J 7), 0.98 м, 1.02 м (2H, H^{1,3'}), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 д.д (1H, H⁵, J 12, 3), 1.46 с (9H, CH₃(t-Bu)), 1.50 м (3H, H^{2,5',11}), 1.59-1.63 м (3H, H^{5',9,11}), 1.72-1.81 м (2H, H^{2,6}), 1.85-1.98 м (4H, H^{1,6,7,12}), 2.16 д.м (1H, H³, J_{gem} 13.2), 2.25-2.41 м (2H, NH и H¹²), 2.50 м (2H, H^{4',7}), 2.93 м (1H, H^{3'}), 3.55 д, 3.66 д (2H,

CH₂N, J 14), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.59 с, 4.89 с (2H, H¹⁷), 6.19 д (1H, H¹⁴, J 2.0), 7.27 д (1H, H¹⁵, J 2.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 11.15 к (C^{6'}), 12.16 к (C²⁰), 14.98 к (CH₃), 19.47 т (C²), 22.81 т (C¹²), 24.19 т (C¹¹), 25.31 т (C^{5'}), 25.81 т (C⁶), 27.31 к [CH₃(t-Bu)], 28.33 к (C¹⁹), 37.74 т (C³), 38.11 д (C^{4'}), 38.25 т (C⁷), 38.56 т (C¹), 39.68 с (C¹⁰), 42.54 т (CH₂N), 43.81 с (C⁴), 50.67 к (OCH₃), 54.59 д (C⁹),

55.74 д (C^5), 65.06 д (C^3), 80.41 с [$C-(t-Bu)$], 106.03 т (C^{17}), 110.79 д (C^{14}), 121.29 с (C^{13}), 140.63 д (C^{15}), 147.40 с (C^{16}), 148.10 с (C^8), 173.44 с (C^{18}), 177.29 с [$CO_2(t-Bu)$]. Найдено, %: С 72.79, Н 9.51, N 2.55. $C_{32}H_{51}NO_5$. Вычислено, %: С 72.55, Н 9.70, N 2.64.

Метил (1S,10R,5S,9S)-5-(2-{2-[N-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил)-аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат {метил-16-[N-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил) аминометил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат} (208). Выход 63%. $[\alpha]_D^{20} +17.78^\circ$ (с 13.89, $CHCl_3$).

УФ спектр, λ_{\max} , нм (lgε): 225 (3.95), 275 (2.33). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3220, 1722, 1718, 1643, 1550, 1514, 1232, 1163, 1092, 986, 893, 668. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.51 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.88 м (1H, H^1), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 4.2), 1.14 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.24 д.д (1H, H^5 , J 12.2, 2.6), 1.44-1.49 м (3H, $H^{2,9,11}$), 1.54 м (1H, H^{11}), 1.74 т.д (1H, H^1 , J 13.1, 3.6), 1.77 м (3H, $H^{2,6,7}$), 1.80 м (2H,



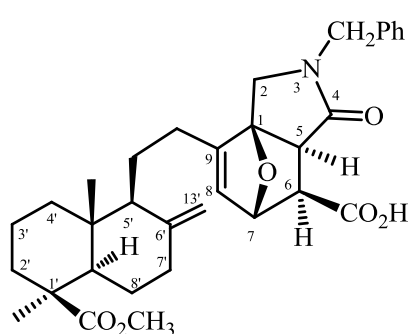
H^5), 1.86 м (1H, H^6 , J_{gem} 13.3), 1.92 м (1H, H^{12}), 2.03 с (3H, SCH_3), 2.12 д.м (1H, H^3 , J_{gem} 13.4), 2.37 м, 2.44 м (2H, $H^{7,12}$), 2.51 д.д (2H, $H^{4'}$, J 10.2, 6.2), 3.33 д.д (1H, $H^{3'}$, J 9.5, 6.2), 3.61 с (3H, OCH_3), 3.69 с (3H, OCH_3), 3.71 с (2H, CH_2N), 4.56 с, 4.87 с (2H, H^{17}), 6.16 д (1H, H^{14} , J 2.0), 7.25 д (1H, H^{15} , J 2.0). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.48 к (C^{20}), 15.22 к (SCH_3), 19.79 т (C^2), 23.02 т

(C^{12}), 24.40 т (C^{11}), 26.12 т (C^6), 28.63 к (C^{19}), 30.29 т ($C^{5'}$), 32.70 т ($C^{4'}$), 38.03 т (C^3), 38.58 т (C^7), 38.88 т (C^1), 40.00 с (C^{10}), 42.39 т (CH_2N), 44.12 с (C^4), 50.96 к (OCH_3), 51.71 д ($C^{3'}$), 54.83 д (C^9), 56.07 д (C^5), 59.09 к (CO_2CH_3), 106.32 т (C^{17}), 111.11 д (C^{14}), 121.85 с (C^{13}), 128.40 д (C^{15}), 147.76 с (C^{16}), 148.12 с (C^8), 175.02 с (C^{18}), 177.56 с (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 505 [M^+] (23.67), 359 (24), 358 (92), 283 (28), 255 (44), 176 (100), 175 (27), 162 (80), 161 (27), 147 (40), 121 (59), 114 (33), 109 (36), 107 (56), 102 (54), 95 (70), 94 (64), 88 (42), 61 (33), 55 (27). Найдено: $[M]$ 505.28620. $C_{28}H_{43}NO_5S$. Вычислено: 505.28617.

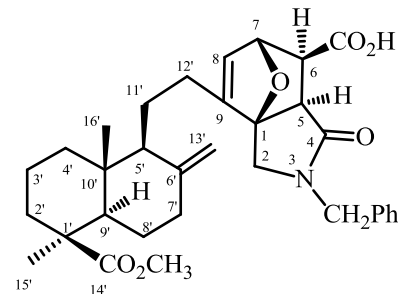
Общая методика проведения взаимодействия фуруриламинов (206), (207) и (208) с малеиновым ангидридом. К перемешиваемому раствору фуруриламина (1.96 ммоль) в 30 мл бензола добавили малеиновый ангидрид (1.96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C 48 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ).

(1S,5S,6R,7S)- и (1R,5R,6S,7R)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-Метил-5-[2-(3-бензил-6-карбокси-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-дека-8-ен-9-ил)этил]-1,10-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (209а,б). Получили диастереоизомеры (209а,б) с общим выходом 84%, соотношение 1:1, бесцветное масло. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ε): 258 (1.71), 264

(1.67). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 692 (C=C), 1132, 1229, 1723 (C=O). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с (6H, $2\text{C}^{16'}\text{H}_3$), 0.97 м (2H, $2\text{H}^{4'}$), 1.00 м (2H, $2\text{H}^{2'}$), 1.14 с (6H, $2\text{C}^{15'}\text{H}_3$), 1.24 м (2H, $2\text{H}^{9'}$), 1.45 м (2H, $2\text{H}^{3';11'}$), 1.52 м (4H, $2\text{H}^{5';11'}$), 1.73 м (4H, $2\text{H}^{4';8'}$), 1.81 м (6H, $2\text{H}^{3';7';12'}$), 1.95 м (2H, $2\text{H}^{8'}$), 2.14 д.м (2H, $2\text{H}^{2'}$, J_{gem} 13.1), 2.22 м (2H, $2\text{H}^{12'}$), 2.35 м (2H, $2\text{H}^{7'}$), 2.83 уш.с (2H, $2\text{H}^{6'}$), 2.87 уш.с (2H, $2\text{H}^{5'}$), 3.50 д, 3.53 д (2H, $2\text{H}^{2'}$, J 13), 3.58 с (6H, 2OCH_3),



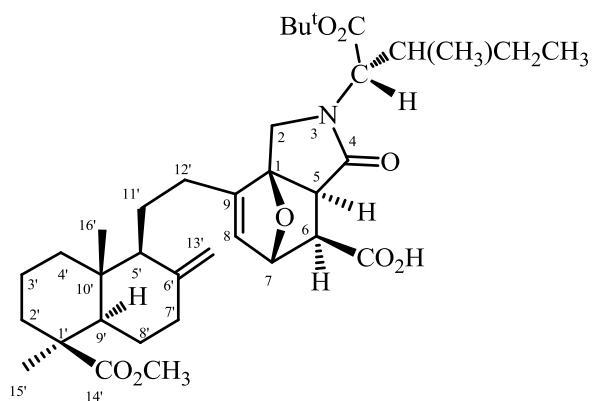
3.66 д, 3.68 д (2H, $2\text{H}^{2'}$, J 13), 4.33 с, 4.36 с (2H, $2\text{H}^{13'}$), 4.40 д, 4.60 д (4H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$, J 12), 4.78 с (2H, $2\text{H}^{13'}$), 5.14 уш.с (2H, $2\text{H}^{7'}$), 5.94 д (1H, H^8 , J 1.3), 5.96 д (1H, H^8 , J 1.4), 7.21 м (4H, $2\text{H}^{2'';6''}$), 7.26 м (2H, $2\text{H}^{4''}$), 7.30 м (4H, $2\text{H}^{3'';5''}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.31 к,



12.38 к ($2\text{C}^{16'}$), 19.70 т (2C^3), 20.79 т, 21.10 т ($2\text{C}^{11'}$), 25.54 т ($2\text{C}^{12'}$), 25.99 т ($2\text{C}^{8'}$), 28.56 к, 28.58 к ($2\text{C}^{15'}$), 37.92 т ($2\text{C}^{2'}$), 38.41 т ($2\text{C}^{7'}$), 38.98 т ($2\text{C}^{4'}$), 40.10 с, 40.15 с ($2\text{C}^{10'}$), 44.07 с ($2\text{C}^{1'}$), 46.81 т, 46.82 т (2CH_2), 46.93 т, 47.00 т (2C^2), 47.19 д (2C^6), 50.66 д, 50.72 д (2C^5), 50.98 к (2OCH_3), 55.28 д, 55.59 д ($2\text{C}^{5'}$), 56.01 д ($2\text{C}^{9'}$), 81.66 д, 81.70 д (2C^7), 89.60 с, 89.68 с (2C^1), 106.20 т, 106.24 т ($2\text{C}^{13'}$), 127.58 д ($2\text{C}^{4''}$), 127.77 д, 127.82 д ($2\text{C}^{2'';6''}$), 127.99 д, 128.29 д (2C^8), 128.69 д ($2\text{C}^{3'';5''}$), 135.16 с, 135.18 с ($2\text{C}^{1''}$), 147.42 с, 147.63 с ($2\text{C}^{6'}$), 149.60 с, 149.81 с (2C^9), 172.02 с, 172.09 с (2C^4), 173.57 с ($2\text{CO}_2\text{H}$), 177.42 с (2C^{14}). Найдено, %: С 72.79, Н 7.40, N 2.55. $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 72.53, Н 7.33, N 2.56.

(1S,5S,6R,7S)- и (1R,5R,6S,7R)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-3-((1S)-1-трет-бутилоксикарбонил-2-метилбутил)-9-[2-(1,4а-диметил-6-метилен-1-метоксикарбонилдекагидронафт-5-ил)этил]-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-Карбоновые кислоты (210а,б).

Получили диастереоизомеры (210а,б) с общим выходом 73%, соотношение 2.3:1. После повторной колоночной хроматографии на силикагеле стереоизомер (210а) выделили в



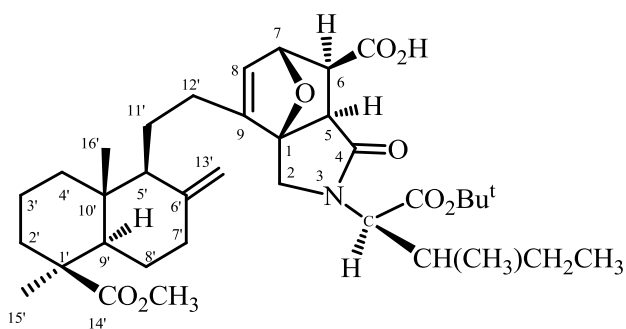
индивидуальном виде. $[\alpha]_D^{20} +13.46^\circ$ (с 2.28, CHCl_3).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3437, 3246, 1727, 1710, 1650, 1155, 1040, 986, 886, 755. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, $\text{C}^{16'}\text{H}_3$), 0.81 т (3H, CH_2CH_3 , J 7.0), 0.92 д (3H, CHCH_3 , J 7.0), 1.01-1.08 м (2H, $\text{H}^{4';2}$), 1.15 с (3H, $\text{C}^{15'}\text{H}_3$), 1.26 д (1H, $\text{H}^{9'}$, J 12), 1.31-1.38 м (2H, CH_2), 1.42 с (9H, 3CH_3), 1.50-1.56 м (2H, $\text{H}^{11';3'}$), 1.59-1.72 м (2H, $\text{H}^{5';11'}$), 1.76-1.88 м (2H, $\text{H}^{3';8'}$), 1.90-

2.02 м (4H, $\text{H}^{4';8';7';12'}$), 2.12 м (1H, CH), 2.14-2.20 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 2.34 м (1H, $\text{H}^{7'}$), 2.42 м (1H, $\text{H}^{12'}$),

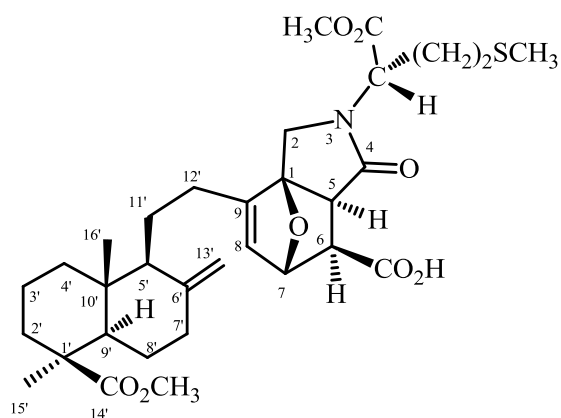
2.77 д (1H, H⁵, *J* 9.0), 2.88 д (1H, H⁶, *J* 9.0), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.68 д (1H, H², *J* 9.3), 4.10 д (1H, H², *J* 9.3), 4.41 с (1H, H^{13'}), 4.48 д (1H, CH, *J* 6.8), 4.82 с (1H, H^{13'}), 5.15 уш.с (1H, H⁷), 5.97 д (1H, H⁸, *J* 1.4), 7.26 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.49 к (CH₂CH₃), 12.43 к (C^{16'}), 15.24 к (CHCH₃), 19.75 т (C^{3'}), 20.92 т (C^{11'}), 24.61 т (C^{12'}), 25.67 т (CH₂), 26.05 т (C^{8'}), 27.91 к [CH₃(*t*-Bu)], 28.60 к (C^{15'}), 34.24 д (CH₂CH), 37.98 т (C^{2'}), 38.51 т (C^{7'}), 39.10 т (C^{4'}), 40.16 с (C^{10'}), 44.13 с (C^{1'}), 45.14 т (C²), 47.68 д (C⁶), 50.21 д (C⁵), 51.00 к (OCH₃), 55.35 д (C^{5'}), 56.09 д (C^{9'}), 59.03 д (CH), 81.74 д (C⁷), 81.95 с [C(*t*-Bu)], 89.89 с (C¹), 106.35 т (C^{13'}), 128.39 д (C⁸), 147.41 с (C^{6'}), 149.68 с (C⁹), 170.02 с (CO₂CH₃), 172.37 с (C⁴), 173.64 с (CO₂H), 177.48 с (C^{14'}). Найдено, %: C 68.36, H 8.30, N 2.07. C₃₆H₅₃NO₈. Вычислено, %: C 68.90, H 8.45, N 2.23.

Характеристические сигналы протонов для соединения **(210б)** [из спектра смеси **(210а,б)**] Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.47 с (3H, C^{16'}H₃), 0.83 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.0), 0.92 д (3H, CHCH₃, *J* 7), 1.06 м (2H, H^{4',2}), 1.15 с (3H, C^{15'}H₃),



1.26 д (1H, H^{9'}, *J* 12), 1.30-1.42 м (2H, CH₂), 1.44 с (9H, 3CH₃), 1.50-1.61 м (2H, H^{11',3'}), 1.62-1.70 м (2H, H^{5',11'}), 1.79 м, 1.88 м (2H, H^{3',8'}), 1.90-2.12 м (5H, H^{4',8',7',12'}, CH), 2.14 м (1H, H^{2'}), 2.31 м (1H, H^{7'}), 2.39 м (1H, H^{12'}), 2.74 д (1H, H⁵, *J* 9.0), 2.79 д (1H, H⁶, *J* 9.0), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.69 д (1H, H², *J* 8.9), 3.95 д (1H, H², *J* 8.9), 4.38 д (1H, CH, *J* 7.0), 4.40 с (1H, H^{13'}), 4.83 с (2H, H^{13'}), 5.16 д (1H, H⁷, *J* 1.8), 6.02 д (1H, H⁸, *J* 1.8).

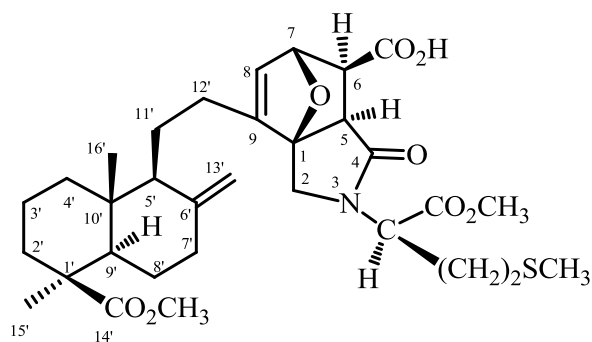
(1S,5S,6R,7S)- и **(1R,5R,6S,7S)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-9-[2-(1,4а-диметил-6-метилен-1-метоксикарбонилдекагидронафт-5-ил)этил]-3-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилбутил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-Карбоновые кислоты (211а,б).**



Получили диастереоизомеры **(211а,б)** с общим выходом 70%, соотношение 2.2:1. После повторной колоночной хроматографии на силикагеле выделили индивидуальный стереоизомер **(211а)**. [α]_D²⁰ +5.46° (с 2.49, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3513, 1740, 1718, 1653, 1162, 1100, 1092, 987, 894. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.52 с (3H, C^{16'}H₃), 1.05 м (1H, H^{4'}, *J*_{зем.} 13.2), 1.09 м (1H, H^{2'}, *J*_{зем.} 13.1), 1.20 с (3H, C^{15'}H₃), 1.31 д (1H, H^{9'}, *J* 12.0), 1.56 м (2H, H^{11',3'}),

1.60 м (1H, H^{5'}), 1.63 м (1H, H^{11'}), 1.81 м, 1.85 м (2H, H^{3',8'}), 1.89 м (1H, H^{4'}), 2.00 м (3H, H^{8',7',12'} и 1H, CH₂), 2.09 с (3H, SCH₃), 2.19 м (1H, H^{2'}, *J*_{зем.} 13.1), 2.29 м (1H, CH₂), 2.42 м (2H, H^{12',7'} и 2H,

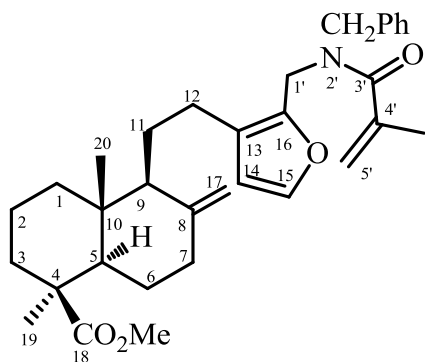
CH₂), 2.82 д (1H, H⁵, *J* 9.0), 2.86 д (1H, H⁶, *J* 9.0), 3.62 с (3H, OCH₃), 3.63 д (1H, H², *J* 9.8), 3.76 с (3H, OCH₃), 4.10 д (1H, H², *J* 9.8), 4.46 с, 4.88 с (2H, H^{13'}), 5.07 д.д (1H, CH, *J* 8.1, 3.5), 5.16 уш.с (1H, H⁷), 6.02 д (1H, H⁸, *J* 1.4), 7.12 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.15 к (C^{16'}), 15.17 к (SCH₃), 19.46 т (C^{3'}), 20.54 т (C^{11'}), 25.36 т (C^{12'}), 25.77 т (C^{8'}), 28.09 т (CH₂S), 28.33 к (C^{15'}), 29.15 т (CH₂), 37.68 т (C^{2'}), 38.22 т (C^{7'}), 38.81 т (C^{4'}), 39.88 с (C^{10'}), 43.83 с (C^{1'}), 43.83 т (C²), 47.18 д (C⁶), 50.23 д (C⁵), 50.75 к (OCH₃), 52.01 к (OCH₃), 52.34 д (CH), 55.10 д (C⁵), 55.78 д (C^{9'}), 81.40 д (C⁷), 89.50 с (C¹), 106.04 т (C^{13'}), 128.00 д (C⁸), 147.18 с (C^{6'}), 149.48 с (C⁹), 170.63 с (CO₂CH₃), 172.25 с (C⁴), 173.25 с (CO₂H), 177.22 с (C^{14'}). Найдено, %: С 69.50, Н 8.04, N 2.55, S 5.65. С₃₂H₄₅NSO₅. Вычислено, %: С 69.19, Н 8.11, N 2.53, S 5.77.



Характеристические сигналы протонов для соединения (2116) [из спектра смеси (211a,6)]
Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.52 с (3H, C^{16'}H₃), 1.07 т.д (2H, H^{4',2'}, *J* 14, 3), 1.20 с (3H, C^{15'}H₃), 2.82 д (1H, H⁵, *J* 8.8), 2.88 д (1H, H⁶, *J* 8.8), 3.62 с (3H, OCH₃), 3.73 с (3H, CO₂CH₃), 3.87 д (1H, H², *J* 9.5), 3.95 д (1H, H², *J* 9.5), 4.43 с, 4.88 с (2H, H^{13'}), 4.67 д.д (1H, CH, *J* 8.2, 3.5), 5.18 д (1H, H⁷, *J* 1.8), 6.04 д (1H, H⁸, *J* 1.8).

Общая методика синтеза метил *N*-(2-метилакрилоил)аминометиллабдатриенов (214) и (215). К перемешиваемому раствору соединения (206) (2.24 ммоль) или (208) (2.24 ммоль) и метилакрилоилхлорида (2.24 ммоль) в 30 мл хлороформа охлажденному до 0°C прибавили по каплям 0.34 г (3.36 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлороформа (в атмосфере аргона). Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок (Et₃NHCl) отфильтровали. Маточный раствор упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле.

(1*S*,5*R*,9*S*,10*R*)-Метил-5-{2-[*N*-бензил-*N*-(2-метилакрилоил)аминометил]-фуран-3-ил}этил}-1,10-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (метил-16-[*N*-бензил-*N*-(2-метилакрилоил)аминометил]-15,16-эпокси-

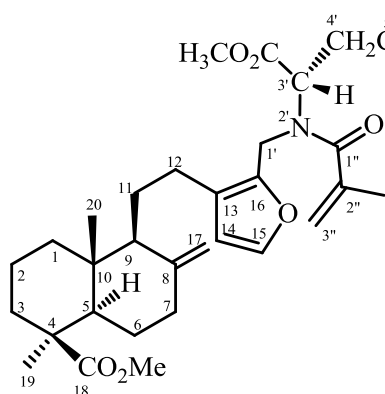


8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (214). Элюент - петролейный эфир-эфир, 10:1. Выход 64%, маслообразное вещество. ИК спектр, ν, см⁻¹: 669 (C=C), 1217, 1718 (C=O). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.43 с (3H, C²⁰H₃), 0.88 м (1H, H¹), 0.97 д.т (1H, H³, *J* 13, 5), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.20 д.д (1H, H⁵, *J* 13, 1.8), 1.46 м (3H, H^{2,9,11}), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.71 т.д

(1H, H¹, J 13, 3), 1.77 м (3H, H^{2,6,7}), 1.93 д.м (1H, H⁶, J_{геом} 13), 1.99 с (3H, CH₃-C^{4'}), 2.01 м (1H, H¹²), 2.11 д.м (1H, H³, J_{геом} 13), 2.33 м (2H, H^{7,12}), 3.56 с (3H, OCH₃), 3.60 с (2H, H^{1'}), 4.40 с (1H, H¹⁷), 4.46 д, 4.52 д (2H, CH₂Ph, J 11), 4.77 с (1H, H¹⁷), 5.18 м (2H, H^{5'}), 6.17 д (1H, H¹⁴, J 1.2), 7.13 д (1H, H¹⁵, J 1.2), 7.22 м, 7.28 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.40 к (C²⁰), 19.72 т (C²), 20.53 к (CH₃-C^{4'}), 22.86 т (C¹²), 24.24 т (C¹¹), 26.04 т (C⁶), 28.57 к (C¹⁹), 37.96 т (C³), 38.47 т (C⁷), 38.85 т (C¹), 39.92 с (C¹⁰), 44.06 с (C⁴), 45.23 т (C^{1'}), 50.89 к (OCH₃), 51.32 т (PhCH₂), 54.89 д (C⁹), 56.04 д (C⁵), 106.31 т (C¹⁷), 111.16 д (C¹⁴), 115.47 т (C^{5'}), 123.41 с (C¹³), 127.12 д (C^{2'';6''}), 127.29 д (C^{4''}), 128.41 д (C^{3'';5''}), 128.40 д (C¹⁵), 136.17 с (C^{1''}), 140.36 с (C¹⁶), 141.97 с (C^{4'}), 147.39 с (C⁸), 172.66 с (C^{3'}), 177.45 с (C¹⁸). Найдено, %: С 77.01, Н 8.40, N 2.55. С₃₃Н₄₃NO₄. Вычислено, %: С 76.60, Н 8.32, N 2.71.

(1S,5R,9S,10R)-Метил-5-(2-{2-[N-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил)-N-(2-метилакрилоил)аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4а-диметил-6-метиледекагидро-нафталин-1-карбоксилат (метил-16-[N-(1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил)-N-(2-метилакрилоил)аминометил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (215).

Элюент - петролейный эфир-эфир, 2:1. Выход 61%, маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H



CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.88 м (1H, H¹),

1.00 д.т (1H, H³, J 12.1, 4.2), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 м (1H, H⁵), 1.42-1.50 м (3H, H^{2,9,11}), 1.56 м (1H, H¹¹), 1.68 с (3H, C^{2''}CH₃), 1.74 д.д (1H, H¹, J 13.2, 3.2), 1.76 м (3H, H^{2,6,7}), 1.78 м (2H, H^{4'}), 1.83 м (1H, H⁶), 1.94 м (1H, H¹²), 1.98 с (3H, CH₃S), 2.14 д.м (1H, H³, J_{геом} 13), 2.27 м, 2.47 м (2H, H^{7,12}), 2.37 т (2H, H^{5'}, J 6.4), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.63 с (3H, CO₂Me), 4.14 м (1H, H^{3'}), 4.47 м (2H, H^{1'}), 4.53 с, 4.88 с

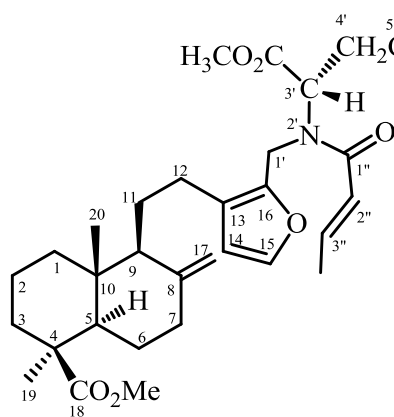
(2H, H^{17,17}), 5.25 с, 5.84 с (2H, H^{3'';3''}), 6.21 с (1H, H¹⁴, J 1.6), 7.30 с (1H, H¹⁵, J 1.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.44 к (C²⁰), 15.02 к (SCH₃), 20.09 т (C²), 21.88 к (CH₃), 23.00 т (C¹²), 24.11 т (C¹¹), 26.09 т (C⁶), 28.29 т (C^{5'}), 28.59 к (C¹⁹), 29.29 т (C^{4'}), 38.02 т (C³), 38.53 т (C⁷), 38.94 т (C¹), 40.04 с (C¹⁰), 42.39 т (C^{1'}), 44.14 с (C⁴), 50.87 к (OCH₃), 54.71 д (C^{3'}), 54.92 д (C⁹), 56.12 д (C⁵), 56.14 к (CO₂CH₃), 106.29 т (C¹⁷), 111.33 д (C¹⁴), 118.38 т (C^{3''}), 118.40 д (C¹⁵), 118.40 с (C¹³), 140.17 с (C¹⁶), 141.27 с (C^{2''}), 147.71 с (C⁸), 170.97 с (C^{1''}), 173.00 с (C=O), 177.44 с (C¹⁸). Найдено, %: С 67.17, Н 8.40, N 2.55, S 5.01. С₃₂Н₄₇NO₆S. Вычислено, %: С 67.02, Н 8.20, N 2.44, S 5.59.

Общая методика синтеза метил (E)-(кротоноил)аминометиллабдатриенов (216) и (217).

К раствору соединения (207) (2.11 ммоль) или (208) (2.11 ммоль) и кротилхлорида (2.52 ммоль) в 30 мл хлороформа, охлажденному до 0°C, прибавили по каплям при перемешивании триэтиламина (3.15 ммоль) в 10 мл хлороформа (в атмосфере аргона). Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель удалили в

вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок (Et₃N·HCl) отфильтровали. Маточный раствор упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле.

(1S,5R,9S,10R)-Метил-5-(2-{2-[N-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил)-N-(E)-(кротоноил)аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4а-диметил-6-метилендекагидро-нафталин-1-карбоксилат (метил-16-[N-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанил)-N-(E)-(кротоноил)аминометил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (216). Элюент - хлороформ-метанол, 100:1. Выход 89%, аморфное вещество. $[\alpha]_D^{20} +12.47^\circ$ (с 3.65, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1736, 1718, 1991, 1619, 1511, 1164, 1092, 964, 893. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д.

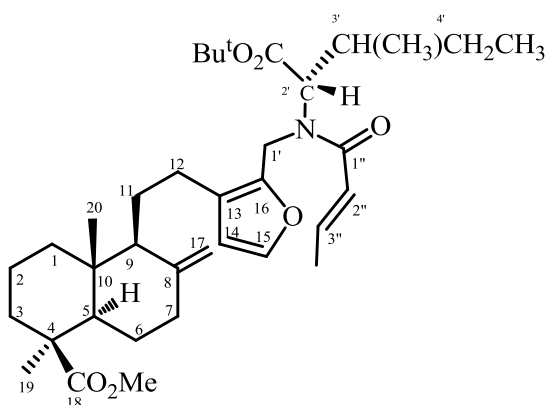


(J, Гц): 0.51 с (3H, C²⁰H₃), 0.85 м (1H, H¹), 1.00 д.т (1H, H³, J 12.2, 4.2), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 м (1H, H⁵), 1.50 м (3H, H^{2,9,11}), 1.56 м (1H, H¹¹), 1.73 м (1H, H¹), 1.73-1.86 м (5H, H^{2,6,7,4',4'}), 1.88 д (3H, C^{4''}H₃, J 7.0), 1.90-1.98 (2H, H^{6,12}), 1.95 с (3H, CH₃S), 2.13 д.м (1H, H³, J_{gem} 13.2), 2.27 т (2H, H^{5',5'}, J 8.6), 2.39 м, 2.49 м (2H, H^{7,12}), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.61 с (3H, CO₂Me), 4.39 м (1H, H^{3'}), 4.45 д (2H, H^{1',1'}, J 9.6), 4.53 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 6.22 д (1H, H¹⁴, J 2.8), 6.37 д (1H, H^{3''}, J 15), 6.91 м (1H, H^{2''}, J_{gem} 15), 7.31 с (1H, H¹⁵, J

2.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.17 к (C²⁰), 14.73 к (SCH₃), 17.88 к (C^{4''}), 19.47 т (C²), 22.76 т (C¹²), 23.84 т (C¹¹), 25.80 т (C⁶), 27.93 т (H^{5'}), 28.33 к (C¹⁹), 30.32 т (H^{4'}), 37.69 т (C³), 38.26 т (C⁷), 38.62 т (C¹), 39.75 с (C¹⁰), 42.41 т (C^{1'}), 43.81 с (C⁴), 50.69 к (OCH₃), 54.75 д (H^{3'}), 54.55 д (C⁹), 56.76 д (C⁵), 57.22 к (CO₂CH₃), 106.06 т (C¹⁷), 111.03 д (C¹⁴), 118.40 д (C¹⁵), 121.74 д (C^{3''}), 122.72 с (C¹³), 142.41 д (C^{2''}), 144.72 с (C¹⁶), 147.39 с (C⁸), 177.06 с (C^{1''}), 171.00 с (CO), 177.22 с (C¹⁸). Найдено, %: С 67.16, Н 8.21, N 2.55, S 5.31. C₃₂H₄₇NO₆S. Вычислено, %: С 67.02, Н 8.20, N 2.44, S 5.59.

(1S,5R,9S,10R)-Метил-5-(2-{2-[N-((1S)-1-трет-бутилоксикарбонил-2-метилбутил)-N-(E)-(кротоноил)аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4а-диметил-6-метилендекагидро-нафталин-1-карбоксилат (метил-16-[N-((1S)-трет-бутилоксикарбонил-2-метилбутил)-N-(E)-(кротоноил)аминометил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (217). Элюент - петролейный эфир-эфир, 25:1. Выход 90%, аморфное твердое вещество. $[\alpha]_D^{20} +4.59^\circ$ (с 1.46, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, C²⁰H₃), 0.83 т (3H, C⁶H₃, J 6.8), 0.87 д (3H, C^{4'}CH₃, J 7), 0.91 м (1H, H¹), 0.99 д.т (1H, H³, J 13.1, 4.1), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.м (1H, H⁵, J 12), 1.38 с [9H, CH₃(t-Bu)], 1.56 м (4H, H^{11,2,5',5'}), 1.67 м (2H, H^{9,11}), 1.73-1.86 м (2H, H^{2,6}), 1.88 д (3H, C^{4''}CH₃, J 7.0), 1.86-1.95 м (4H, H^{1,6,7,12}), 2.13 д.м (1H, H³, J_{gem} 13.1), 2.26 м (1H, H¹²), 2.37 м (1H, H⁷), 2.50 м (1H, H^{4'}), 3.38 д (1H, H^{3'}, J 5.6), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.48 д (2H, H^{1',1'}, J 9.4), 4.57 с, 4.89 с (2H, H^{17,17}), 5.98 д (1H, H^{3''}, J 16.5), 6.12 д (1H, H¹⁴, J 2.6), 7.21 д (1H, H^{2''}, J 16.5), 7.25 д (1H,

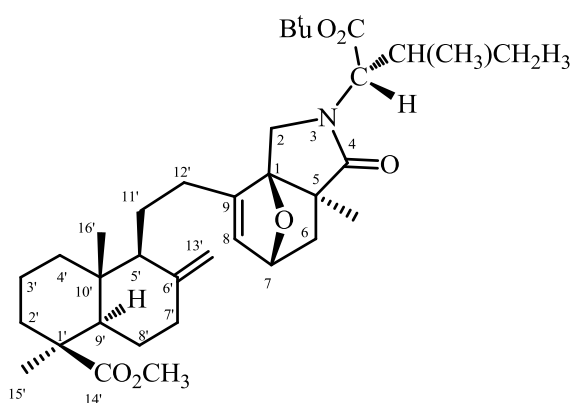
H^{15} , J 2.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.57 к (C^6), 12.17 к (C^{20}), 15.55 к (C^4CH_3), 17.23 к ($C^{4''}$), 19.50 т (C^2), 22.83 т (C^{12}), 23.84 т (C^{11}), 23.87 т (C^5), 25.82 т (C^6), 27.51 к [$CH_3(t-Bu)$], 28.32 к (C^{19}),



33.81 д (C^4), 37.72 т (C^3), 38.27 т (C^7), 38.42 т (C^3'), 38.62 т (C^1), 39.68 с (C^4), 42.41 т ($C^{1'}$), 43.84 с (C^{10}), 50.65 к (OCH_3), 54.44 д (C^9), 55.78 д (C^5), 80.69 с, 81.61 с [$C-(t-Bu)$], 106.08 т (C^{17}), 110.81 д, 110.96 д (C^{14}), 117.02 д, 117.33 д (C^{15}), 121.48 с (C^{13}), 131.32 д, 131.44 д (C^3''), 141.10 д ($C^{2''}$), 145.35 с (C^{16}), 147.35 с (C^8), 168.74 с, 169.80 с [$CO_2(t-Bu)$], 177.63 с (C^{18}), 177.24 с, 177.31 с ($C^{1''}$). Найдено, %: С 72.59, Н 9.13, N 2.45.

$C_{36}H_{55}NO_6$. Вычислено, %: С 72.36, Н 9.21, N 2.35.

Метил (1R,5S,7R)- и (1S,5R,7S)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-5-{2-[3-((1S)-1-трет-бутилоксикарбонил-2-метилбутил)-5-метил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-дец-8-ен-9-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (218а,б). К раствору 0.60 г (1.14 ммоль) соединения (207) и 0.12 г (1.14 ммоль) метилакрилоилхлорида в 30 мл хлороформа,

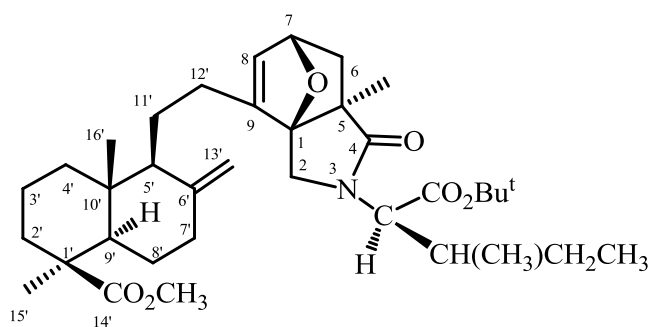


охлажденному до 0°C, в атмосфере аргона прибавили по каплям при перемешивании 0.17 г (1.71 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлороформа. Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель отогнали в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок ($Et_3N \cdot HCl$) отфильтровали. Маточный раствор

упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.60 г (89%) смеси диастереоизомеров (218а,б) в соотношении 1:1. После повторной колоночной хроматографии на силикагеле выделили индивидуальные маслообразные стереоизомеры (218а) и (218б). **Соединение (218а).** $[\alpha]_D^{20} +0^\circ$ (с 1.17, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1728, 1699, 1645, 1153, 1100, 1030, 980, 920, 893, 858, 780, 755. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J , Гц): 0.50 с (3H, $C^{16'}H_3$), 0.83 т (3H, CH_3 , J 7.0), 0.93 д (3H, CH_3 , J 7.0), 0.97 с (3H, CH_3), 0.99 м (1H, $H^{2'}$), 1.03 м (1H, $H^{4'}$), 1.16 с (3H, $C^{15'}H_3$), 1.27 д.д (1H, $H^{9'}$, J 12.0, 2.2), 1.45 с (9H, 3 CH_3), 1.51-1.58 м (2H, $H^{11',3'}$), 1.68-1.78 м (3H, $H^{5',8',11'}$), 1.75 м (2H, CH_2), 1.80 м (1H, CH), 1.83-1.90 м (3H, $H^{2',4',6'}$), 1.95-2.00 м (3H, $H^{3',8',12'}$), 2.15 д.м (1H, $H^{7'}$, J 12.3), 2.31 м (1H, $H^{12'}$), 2.46 м (2H, $H^{6',7'}$), 3.55 д (1H, H^2 , J 9.2), 3.62 с (3H, OCH_3), 4.01 д (1H, H^2 , J 9.2), 4.46 д (1H, CH , J 6.8), 4.44 с, 4.82 с (2H, $H^{13',13'}$), 4.80 д.д (1H, H^7 J 2.5, 1.0), 5.98 д (1H, H^8 , J 2.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 10.55 к

(CH₂CH₃), 12.15 к (C^{16'}), 15.07 к (CHCH₃), 19.44 к (CH₃), 19.49 т (C^{3'}), 20.64 т (C^{11'}), 24.40 т (C^{12'}), 25.79 т (C^{8'}), 27.11 т (CH₂), 27.62 к [CH₃(*t*-Bu)], 28.33 к (C^{15'}), 28.92 д (CH₂CH), 35.91 т (C^{6'}), 37.71 т (C^{2'}), 38.22 т (C^{7'}), 38.75 т (C^{4'}), 39.88 с (C^{10'}), 43.68 с (C^{1'}), 43.83 т (C²), 50.68 к (OCH₃), 51.77 с (C⁵), 55.01 д (C^{5'}), 55.82 д (C^{9'}), 58.56 д (CH), 77.47 д (C⁷), 81.18 с [C-(*t*-Bu)], 91.61 с (C¹), 105.99 т (C^{13'}), 128.10 д (C⁸), 146.79 с (C^{6'}), 147.24 с (C⁹), 170.01 с (CO), 177.19 с (C⁴), 177.80 с (C^{14'}).
Найдено, %: С 72.76, Н 9.51, N 2.55. С₃₆Н₅₅NO₆. Вычислено, %: С 72.36, Н 9.21, N 2.35.

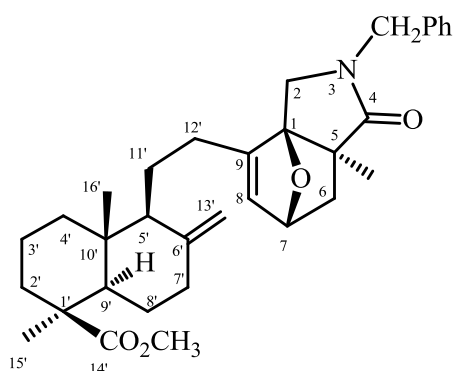
Соединение (218б). Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.53 с (3Н, C^{16'}H₃), 0.89 т (3Н, CH₂CH₃, *J* 7.0), 0.94 д (3Н, CHCH₃, *J* 7.0), 1.00 с (3Н, CH₃), 1.01 м (1Н, Н^{2'}), 1.07 м (1Н, Н^{4'}), 1.16 с (3Н, C^{15'}H₃), 1.28 д.д (1Н, Н^{9'}, *J* 12.2, 2.3), 1.40 с (9Н, 3CH₃), 1.48-1.53 м (2Н, Н^{11';3'}), 1.60-1.70 м (2Н, Н^{5';11'}), 1.72-1.83 м (2Н, Н^{4';8'}), 1.86 м (2Н, CH₂), 1.89 м (2Н, 1Н, Н⁶ и 1Н, CH), 1.95 м (3Н,



H^{3';12';7'}), 2.02 м (1Н, H^{8'}), 2.20 д.т. (1Н, Н^{2'}, *J*_{гем} 12.9), 2.27 м (1Н, Н^{12'}), 2.38 м (2Н, Н^{6;7'}), 3.63 с (3Н, OCH₃), 3.66 д (1Н, Н², *J* 9.2), 3.90 д (1Н, Н², *J* 9.2), 4.46 с (1Н, Н^{13'}), 4.44 д (1Н, CH, *J* 6.4), 4.84 д.д (1Н, Н⁷, *J* 2.3, 1.8), 4.87 с (1Н, Н^{13'}), 6.04 д (1Н, Н⁸, *J* 1.8). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 10.40 к (CH₂CH₃), 12.06 к (C^{16'}), 15.11 к

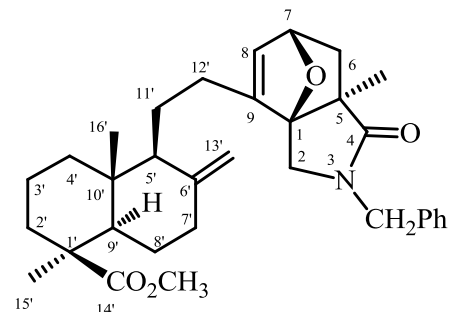
(CHCH₃), 19.48 т (C^{3'}), 19.94 к (CH₃), 20.97 т (C^{11'}), 25.02 т (C^{12'}), 25.73 т (C^{8'}), 27.17 т (CH₂), 27.59 к [CH₃(*t*-Bu)], 28.33 к (C^{15'}), 34.02 д (CH₂CH), 36.04 т (C^{6'}), 37.69 т (C^{2'}), 38.22 т (C^{7'}), 38.71 т (C^{4'}), 39.90 с (C^{1'}), 43.62 с (C^{10'}), 43.81 т (C²), 50.67 к (OCH₃), 51.59 с (C⁵), 55.29 д (C^{5'}), 55.78 д (C^{9'}), 58.48 д (CH), 77.27 д (C⁷), 81.18 с [C-(*t*Bu)], 91.67 с (C¹), 105.74 т (C^{13'}), 127.79 д (C⁸), 146.82 с (C^{6'}), 147.63 с (C⁹), 168.81 с (CO), 177.12 с (C⁴), 177.66 с (C^{14'}). Найдено, %: С 72.68, Н 9.05, N 2.68. С₃₆Н₅₅NO₆. Вычислено, %: С 72.36, Н 9.21, N 2.35.

Метил (1R,5S,7R)- и (1S,5R,7S)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-5-[2-(3-бензил-5-метил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дека-8-ен-9-ил)этил]-1,10-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (219а,б). Раствор 0.60 г соединения (214) в 7 мл бензола кипятили в течение 10 ч.



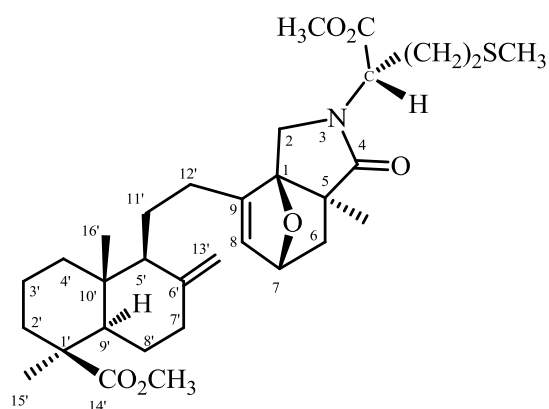
Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Выделили 0.41 г (75%) смеси диастереоизомеров (219а,б) в виде масла. Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (6Н, C^{16'}H₃), 0.99 м (4Н, 2Н^{2';4'}), 1.02 с (6Н, 2CH₃-C⁵), 1.14 с (6Н, 2C^{15'}H₃), 1.18 м (2Н, 2Н⁶), 1.24 м (2Н, 2Н^{9'}), 1.47 м (4Н, 2Н^{3';11'}), 1.56 м (4Н, 2Н^{5';11'}), 1.65-1.85 м (10Н, 2Н^{3';4';7';8';12'}), 1.94 м (2Н, 2Н^{8'}), 2.14 д.м (2Н, 2Н^{2'}, *J*_{гем} 13.1), 2.22 м (2Н, 2Н^{12'}), 2.35 д.т (2Н, 2Н^{7'}, 12, 3), 2.41 д, 2.43 д (2Н, 2Н⁶, *J* 11), 3.52 д (1Н, 2Н², *J* 13), 3.53 д (1Н, 2Н², *J* 14), 3.57 с

(6H, 2OCH₃), 3.61 д (1H, 2H², *J* 14), 3.63 д (1H, 2H², *J* 13), 4.35 д (2H, 2CH₂Ph, *J* 12), 4.37 с (2H, 2H^{13'}), 4.60 д (2H, CH₂Ph, *J* 12), 4.78 с (2H, 2H^{13'}), 4.83 д (2H, 2H⁷, *J* 1.9), 6.97 д (1H, 2H⁸, *J* 1.9), 5.99 д (1H, 2H⁸, *J* 1.9), 7.19 м (4H, 2H^{2'',6''}), 7.24 м (2H, 2H^{4''}), 7.29 т (4H, 2H^{3'',5''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.36 к (2C^{16'}), 19.74 т (2C^{3'}), 20.09 к (2CH₃-C⁵), 20.88 т, 21.09 т (2C¹¹), 26.03 т (2C^{8'}), 27.31 т, 27.48 т (2C^{12'}), 28.60 к, (2C^{15'}), 36.25 т (2C^{6'}), 37.98 т (2C^{2'}), 38.49 т (2C^{7'}), 38.99 т (2C^{4'}), 40.15 с, 40.17 с (2C^{10'}), 44.10 с (2C^{1'}), 46.16 т 46.24 т (2C²), 46.33 т, 46.34 т (2PhCH₂), 50.96 к (2OCH₃), 52.10 с, 52.19 с (2C⁵), 55.26 д, 55.67 д (2C^{5'}), 56.07 д (2C^{9'}), 77.80 д (2C⁷), 91.91 с, 92.09 с (2C¹), 106.01 т, 106.20 т (2C^{13'}), 127.31 д (2C^{4''}), 127.65 д (2C^{2'',6''}), 127.82 д, 128.35 д (2C⁸), 128.58 д (2C^{3'',5''}), 136.18 с (2C^{1''}), 146.86 с, 147.17 с (2C^{6'}), 147.56 с, 147.86 с (2C⁹), 177.43 с, 177.63 с (2C⁴), 177.65 с (2C^{14'}). Найдено, %: С 77.01, Н 8.40, N 2.55. С₃₃H₄₃NO₄. Вычислено, %: С 77.15, Н 8.42, N 2.61.



Метил (1R,5S,7R)- и (1S,5R,7S)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-5-{2-[5-метил-3-((1S)-1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилбутил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-дец-8-ен-9-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (220a,б).

Раствор 0.52 г соединения (**215**) в 7 мл бензола кипятили в течение 10 ч. Растворитель отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.44 г (85%) смеси диастереоизомеров (**220a,б**). После повторной колоночной хроматографии на силикагеле (элюент - хлороформ) последовательно выделяли индивидуальные стереоизомеры



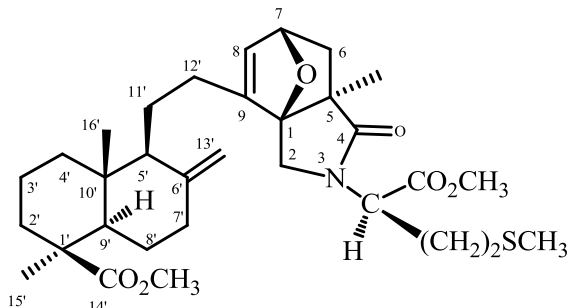
(**220a,б**) в соотношении 1:1. **Соединение (220a).** ИК

спектр, ν, см⁻¹: 1760, 1723, 1698, 1615, 1505, 1154, 1092, 1024, 981, 960, 890, 852, 774. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.50 с (3H, C^{16'}H₃), 1.03 с (3H, C⁵-CH₃), 1.06 м (2H, H^{2',4'}), 1.13 д (1H, H⁶, *J* 12.2), 1.16 с (3H, C^{15'}H₃), 1.27 д.д (1H, H^{9'}, *J* 12.1, 2.2), 1.45-1.52 м (2H, H^{11',3'}), 1.60-1.66 м (2H, H^{5',11'}), 1.74-1.85 м (3H, H^{3',8',4'}), 1.91 м (1H, H^{7'}), 1.95-1.99 м (2H, H^{8',12'}), 2.05 с (3H, SCH₃), 2.12 м (1H, H²), 2.17 м (1H, H^{12'}), 2.23 м

(2H, CH₂S), 2.32-2.45 м (4H, H^{7',6}, CH₂), 3.46 д (1H, H², *J* 9.8), 3.59 с (3H, OCH₃), 3.71 с (3H, CO₂CH₃), 3.95 д (1H, H², *J* 9.8), 4.44 с (1H, H^{13'}), 4.81 с (1H, H^{13'}), 4.83 уш.с (1H, H⁷, *J* 1.7), 4.99 д.д (1H, CH, *J* 6.4, 3.0), 5.99 д (1H, H⁸, *J* 1.7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.44 к (C^{16'}), 15.40 к (SCH₃), 19.60 к (CH₃), 19.77 т (C^{3'}), 20.86 т (C^{11'}), 26.08 т (C^{12'}), 27.36 т (C^{8'}), 28.43 т (CH₂S), 28.62 к (C^{15'}), 29.70 т (CH₂CH), 36.33 т (C^{6'}), 37.99 т (C^{2'}), 38.51 т (C^{7'}), 39.03 т (C^{4'}), 40.18 с (C^{10'}), 43.00 т (C²), 44.12 с (C^{1'}), 50.98 к (OCH₃), 52.13 к (CO₂CH₃), 52.15 д (CH), 52.30 с (C⁵), 55.34 д (C^{9'}), 56.11 д

(C^{5'}), 77.81 д (C⁷), 91.90 с (C¹), 106.27 т (C^{13'}), 128.46 д (C⁸), 146.89 с (C^{6'}), 147.60 с (C⁹), 171.32 с (CO), 177.50 с (C⁴), 178.47 с (C^{14'}). Найдено, %: С 66.66, Н 8.32, N 2.18, S 5.32. С₃₂Н₄₇NO₆S. Вычислено, %: С 66.90, Н 8.20, N 2.44, S 5.58.

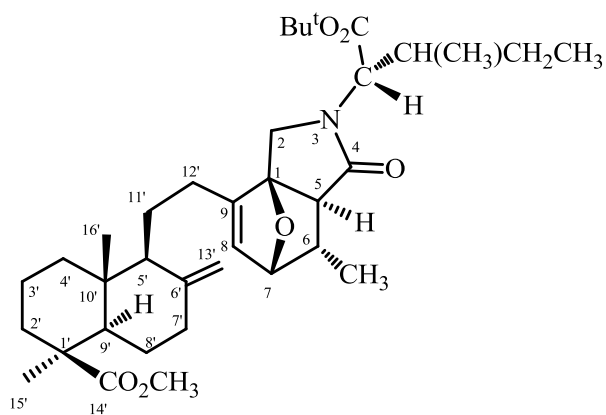
Соединение (220б). Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (3Н, C^{16'}H₃), 1.01 с (3Н, C^{5'}-CH₃), 1.06 м (2Н, H^{2',4'}), 1.11 д (1Н, H⁶, J 12.2), 1.16 с (3Н, C^{15'}H₃), 1.28 д.д (1Н, H^{9'}, J 12.0, 2.4), 1.50-1.58 м (2Н, H^{11',3'}), 1.62-1.70 (2Н, H^{5',11'}), 1.74-1.85 м (3Н, H^{3',8',4'}), 1.89 м (1Н, H^{7'}), 1.95-2.00 м (2Н, H^{8',12'}), 2.08 с (3Н, SCH₃), 2.11 м (1Н, CH₂S), 2.13 м (1Н, H^{2'}), 2.17 м (1Н, CH₂S), 2.23 м (1Н, H^{12'}), 2.35-2.42 м (2Н, H^{7',6}), 2.47 м (2Н, CH₂), 3.63 с (3Н, OCH₃), 3.72



с (3Н, CO₂CH₃), 3.68 д (1Н, H², J 9.8), 3.72 д (1Н, H², J 9.8), 4.44 с (1Н, H^{13'}), 4.70 д.д (1Н, CH, J 8.5, 4.5), 4.83 с (1Н, H^{13'}), 4.85 уш.с (1Н, H⁷), 6.01 д (1Н, H⁸, J 1.8). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.11 к (C^{16'}), 15.10 к (SCH₃), 19.50 т (C^{3'}), 19.83 к (CH₃), 20.83 т (C^{11'}), 25.78 т (C^{12'}), 27.21 т (C⁸), 28.38 к (C^{15'}), 30.19 т (CH₂S, CH₂CH), 35.97 т (C⁶), 37.72 т (C^{2'}), 38.25 т (C⁷), 38.75 т (C^{4'}), 39.93 с (C^{10'}), 43.84 т (C²), 44.71 с (C^{1'}), 50.73 к (OCH₃), 51.68 с (C⁵), 51.92 к (CO₂CH₃), 52.94 д (CH), 55.37 д (C⁹), 55.81 д (C^{5'}), 77.51 д (C⁷), 91.79 с (C¹), 105.76 т (C^{13'}), 127.72 д (C⁸), 146.77 с (C^{6'}), 147.65 с (C⁹), 170.48 с (CO), 177.21 с (C⁴), 177.85 с (C^{14'}). Найдено, %: С 66.69, Н 8.15, N 2.28, S 5.25. С₃₂Н₄₇NO₆S. Вычислено, %: С 66.90, Н 8.20, N 2.44, S 5.58.

Метил (1S,5S,6S,7R)- и (1R,5R,6R,7S)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-5-{2-[3-(1-трет-бутилоксикарбонил-2-метилбутил)-6-метил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-дец-8-ен-9-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (221а,б).

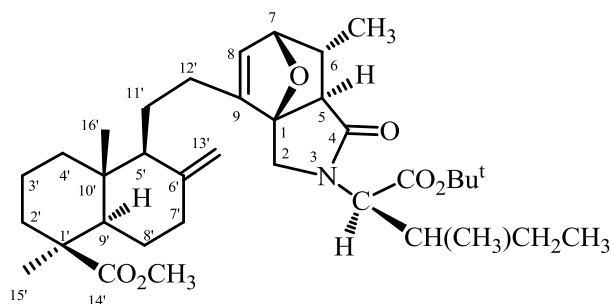
Раствор 0.73 г соединения (217) в 7 мл бензола кипятили 20 ч. Растворитель отогнали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.65 г (89%) смеси диастереоизомеров (221а,б) в соотношении 1.2:1. После повторной колоночной хроматографии



на силикагеле выделили стереоизомеры (221а) и (221б) в индивидуальном виде. **Соединение (221а).** Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.53 с (3Н, C^{16'}H₃), 0.88 т (3Н, CH₃, J 7.0), 0.90 д (3Н, CH₃, J 7.0), 0.95 д (3Н, C^{6'}-CH₃, J 7.0), 0.99 м (1Н, H^{2'}), 1.10 м (1Н, H^{4'}), 1.14 с (3Н, C^{15'}H₃), 1.24 м (1Н, H^{9'}, J 11.2), 1.42 с (9Н, 3CH₃), 1.45 м (2Н, H^{11',3'}), 1.48-1.61 м (2Н, H^{5',4',8'}), 1.73 м (2Н, CH₂), 1.75-1.84 м (3Н, H^{5',4',8'}), 1.88 м (3Н, H^{3',12',7'}), 1.91 м (1Н, CH), 1.97 м (1Н, H^{8'}), 2.12 м (1Н, H^{2'}), 2.32 м (1Н, H^{12'}), 2.36 м (1Н, H^{7'}), 2.57 д (1Н, H⁶, J

9.3), 3.57 д (1H, H², *J* 9.2), 3.63 с (3H, OCH₃), 4.04 д (1H, H², *J* 9.2), 4.59 м (1H, CH), 4.52 с (1H, H^{13'}), 4.76 д.д (1H, H⁷ *J* 2.5, 1.0), 4.87 с (1H, H^{13'}), 5.96 д (1H, H⁸, *J* 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.30 к (CH₂CH₃), 12.12 к (C^{16'}), 14.98 к (CHCH₃), 16.92 к (CH₃), 19.46 т (C^{3'}), 20.87 т (C^{11'}), 24.24 т (C^{12'}), 25.21 т (C^{8'}), 25.78 т (CH₂), 27.66 к [CH₃(*t*-Bu)], 28.31 к (C^{15'}), 33.77 д (CH₂CH), 37.72 т (C^{2'}), 38.22 т (C^{7'}), 38.24 д (C^{6'}), 38.74 т (C^{4'}), 39.85 с (C^{10'}), 43.82 с (C^{1'}), 45.10 т (C²), 50.65 к (OCH₃), 54.47 д (C⁵), 55.06 д (C^{5'}), 55.84 д (C^{9'}), 58.42 д (CH), 81.26 с [C(*t*-Bu)], 81.62 д (C⁷), 90.50 с (C¹), 106.03 т (C^{13'}), 126.09 д (C⁸), 147.16 с (C^{6'}), 148.73 с (C⁹), 170.02 с (CO), 174.17 с (C⁴), 177.16 с (C¹⁴). Найдено, %: С 72.59, Н 9.13, N 2.45. С₃₆Н₅₅NO₆. Вычислено, %: С 72.36, Н 9.21, N 2.35.

Соединение (221б). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.53 с (3H, C^{16'}H₃), 0.92 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.0), 0.94 д (3H, CHCH₃, *J* 7), 0.99 д (3H, C⁶-CH₃, *J* 7.0), 1.02 м (1H, H^{2'}), 1.12 м (1H, H^{4'}), 1.20 с (3H, C^{15'}H₃), 1.27 д.д (1H, H^{9'}, *J* 11.8, 2.2), 1.45 с (9H, 3CH₃), 1.42-1.53 м (2H, H^{11',3'}), 1.60-1.72 м (3H, H^{5',8',11'}), 1.79 м (2H, CH₂), 1.86 д (1H, H⁵, *J* 3.5), 1.89 м (1H, H^{4'}), 1.93 м (1H, CH), 1.92-2.08 м (3H, H^{3',12,7'}), 2.00 м (1H, H^{8'}), 2.16 м (1H, H^{2'}), 2.27 м (1H, H^{12'}), 2.38-2.42 м (1H, H^{7'}),

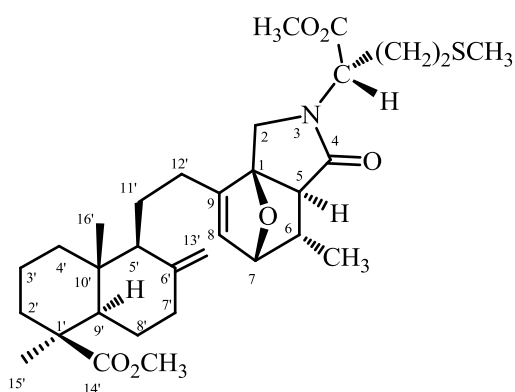


2.52 д (1H, H⁶, *J* 9.0), 3.63 с (3H, OCH₃), 3.67 д (1H, H², *J* 9.2), 3.88 д (1H, H², *J* 9.2), 4.46 с (1H, H^{13'}), 4.50 м (1H, CH), 4.78 д.д (1H, H⁷, *J* 1.5, 0.8), 4.82 с (1H, H^{13'}), 5.98 д (1H, H⁸, *J* 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 10.75 к (CH₃), 12.36 к (C^{16'}), 15.38 к (CH₃), 17.16 к (CH₃), 19.79 т (C^{3'}), 21.69 т (C^{11'}), 25.41 т (C^{12'}), 25.56 т (C^{8'}), 26.06 т (CH₂), 27.81 к [CH₃(*t*-Bu)], 28.62 к (C^{15'}), 34.14 д (CH), 38.05 т (C^{2'}), 38.41 д (C^{6'}), 38.52 т (C^{7'}), 39.11 т (C^{4'}), 40.22 с (C^{10'}), 44.15 с (C^{1'}), 45.32 т (C²), 50.91 к (OCH₃), 54.69 д (C⁵), 55.75 д (C^{5'}), 56.21 д (C^{9'}), 59.17 д (CH), 81.49 с [C(*t*-Bu)], 81.80 д (C⁷), 90.67 с (C¹), 106.03 т (C^{13'}), 126.60 д (C⁸), 147.92 с (C^{6'}), 149.06 с (C⁹), 169.10 с (CO₂Bu), 174.28 с (C⁴), 177.38 с (C¹⁴).

Метил (1S,5S,6S,7R)- и (1R,5R,6R,7S)-(1'S,5'R,9'S,10'R)-6-метил-5-{2-[3-(1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]-дец-8-ен-9-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты (222а,б).

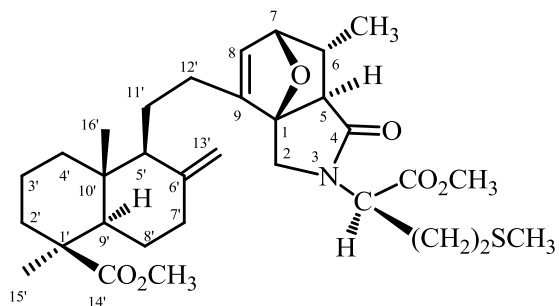
Раствор 0.52 г соединения (216) в 7 мл бензола кипятили 25 ч. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.44 г (85%) маслообразной смеси диастереоизомеров (222а,б) в соотношении 1.1:1. После повторной колоночной хроматографии на силикагеле последовательно выделили стереоизомеры (222а) и (222б). Соединение (222а). $[\alpha]_D^{20} +16.43^\circ$ (с 1.59, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.53 с (3H, C^{16'}H₃), 0.93 д (3H, C⁶-CH₃, *J* 7), 1.00 м (1H, H^{2'}), 1.04 м (1H, H^{4'}), 1.14 с (3H, C^{15'}H₃),

1.26 д.д. (1H, H^{9'}, J 12, 2), 1.51 м (2H, H^{11',3'}), 1.60-1.68 м (2H, H^{5',11'}), 1.72-1.81 м (3H, H^{3',8',4'}), 1.85 д (1H, H⁵, J 4.1), 1.90 м (2H, CH₂), 1.93-2.02 м (3H, H^{7',8',12'}), 2.06 с (2H, SCH₃), 2.13 м (1H, H^{2'}), 2.19 м (1H, H^{12'}), 2.35 м (2H, CH₂S), 2.38 м (2H, 2H^{7',12'}), 2.56 м (1H, H⁶, J_{5,6} 8.8), 3.44 д (1H, H², J 9.4), 3.61 с (3H, OCH₃), 3.73 с (3H, OCH₃), 3.98 д (1H, H², J 9.4), 4.47 с (1H, H^{13'}), 4.75 д (1H, H⁷, J 2.8), 4.86 с (1H, H^{13'}), 5.09 д.д. (1H, CH, J 6.2, 2.3), 5.96 д (1H, H⁸, J 2.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.:



12.43 к (C^{16'}), 15.42 к (SCH₃), 17.22 к (CH₃), 19.81 т (C^{3'}), 21.36 т (C^{11'}), 25.57 т (C^{12'}), 27.12 т (C^{8'}), 28.52 т (CH₂), 28.66 к (C^{15'}), 29.72 т (CH₂), 38.06 т (C^{2'}), 38.54 т (C^{7'}), 38.73 д (C^{6'}), 39.11 т (C^{4'}), 40.24 с (C^{10'}), 44.17 с (C^{1'}), 44.39 т (C²), 50.98 к (OCH₃), 52.12 к (CH₃), 52.24 д (CH), 54.81 д (C⁵), 55.80 д (C^{5'}), 56.18 д (C^{9'}), 81.96 д (C⁷), 90.87 с (C¹), 106.12 т (C^{13'}), 126.33 д (C⁸), 147.85 с (C^{6'}), 149.04 с (C⁹), 171.22 с (CO₂CH₃), 174.75 с (C⁴), 177.45 с (C^{14'}).

Соединение (222б). [α]_D²⁰ +3.39° (с 0.86, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730, 1724, 1696, 1600, 1490, 1154, 1093, 1050, 1036, 990, 910, 880. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C^{16'}H₃), 0.96 д (3H, CH₃, J 7.0), 1.02 м (1H, H^{2'}), 1.06 м (1H, H^{4'}), 1.15 с (3H, C^{15'}H₃), 1.26 д.д. (1H, H^{9'}, J 11.8, 2.4), 1.53 м (2H, H^{11',3'}), 1.65 м (1H, H^{5'}), 1.73 м (1H, H^{11'}), 1.77-1.95 м (4H, H^{3',4',5',8'}),



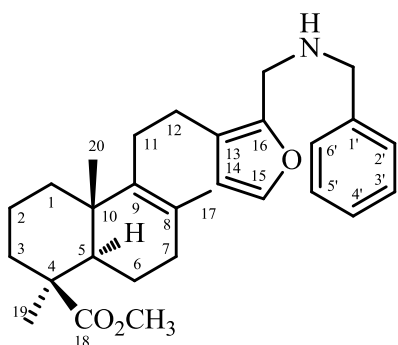
1.92-1.99 м (3H, H^{8',12',7'}), 2.04 с (3H, SCH₃), 2.12 м (1H, H^{2'}), 2.17 м (2H, CH₂), 2.28 м (1H, H^{12'}), 2.36 м (1H, H^{7'}), 2.40 м (2H, CH₂S), 2.54 м (1H, H⁶, J_{5,6} 9.0), 3.61 с (3H, OCH₃), 3.68 д (1H, H², J 8.9), 3.71 с (3H, OCH₃), 3.75 д (1H, H², J 8.9), 4.42 с (1H, H^{13'}), 4.77 д.д. (1H, CH, J 6.4, 2.5), 4.70 уш.с (1H, H⁷), 4.86 с (1H, H^{13'}), 5.97 д (1H, H⁸, J 1.4). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.:

12.47 к (C^{16'}), 15.46 к (SCH₃), 17.32 к (CH₃), 19.21 т (C^{3'}), 21.12 т (C^{11'}), 25.57 т (C^{12'}), 26.41 т (C^{8'}), 28.50 т (CH₂), 28.56 к (C^{15'}), 29.78 т (CH₂), 38.37 т (C^{2'}), 38.63 д (C^{6'}), 38.85 т (C^{7'}), 39.02 т (C^{4'}), 40.42 с (C^{10'}), 44.35 с (C^{1'}), 46.42 т (C²), 51.18 к (OCH₃), 52.21 к (CH₃), 52.39 д (CH), 54.48 д (C⁵), 55.12 д (C^{5'}), 56.28 д (C^{9'}), 81.95 д (C⁷), 90.86 с (C¹), 106.12 т (C^{13'}), 126.33 д (C⁸), 147.85 с (C^{6'}), 149.04 с (C⁹), 171.22 с (CO), 174.75 с (C⁴), 177.45 с (C^{14'}). Найдено, %: С 67.19, Н 8.15, N 2.55, S 5.40. С₃₂Н₄₇NO₆S. Вычислено, %: С 66.90, Н 8.20, N 2.44, S 5.58.

Общая методика синтеза фурфуриламинов (223) и (226)-(228). К раствору 1.3 г (3.6 ммоль) альдегида (112) в 10 мл MeOH добавили 1.3 г ацетата натрия, 2.6 мл AcOH и 7.3 ммоль бензиламина или соответствующего гидрохлорида метилового эфира аминокислоты. Раствор охладили до 0°C и при перемешивании небольшими порциями добавили 0.69 г (18.2 ммоль)

NaBH₄. Перемешивали 5 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Реакционную смесь разбавили водой (50 мл), в отдельных случаях добавляли 10%-ный раствор NaOH (до pH 9), продукт экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Органические вытяжки промыли водой (3x40 мл), сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир).

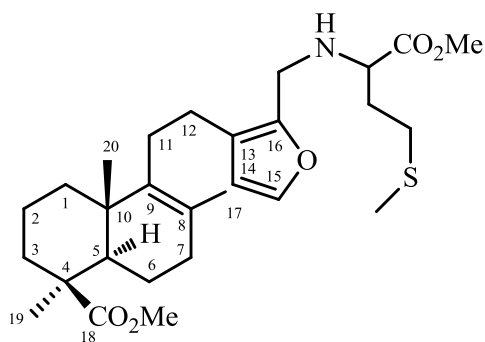
Метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[2-(бензиламинометил)фуран-3-ил]этил}-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат [метил 16-(бензиламинометил)-8(9),13(16),14-лабдатриеноат] (223). Выход 76%. $[\alpha]_D^{20} +386.67$ (с 0.27, CHCl₃). ИК спектр, ν ,



cm^{-1} : 700, 735, 820, 893, 1038, 1100, 1138, 1555, 1604, 1654, 1725, 3330. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.78 с (3H, C²⁰H₃), 1.04 т.д (1H, H³, J 12.0, 5.0), 1.23 с (3H, C¹⁹H₃), 1.30 м (1H, H¹), 1.35 д.д (1H, H⁵, J 12.0, 2.0), 1.55 м (1H, H²), 1.64 с (3H, C¹⁷H₃), 1.72 м (1H, H¹¹), 1.87 м (1H, H⁷), 1.96-2.01 м (4H, H^{1,2,7,11}), 2.06 м (1H, H⁶), 2.21 м (2H, H^{3,6}), 2.40 м (2H, H^{12,12}), 3.65 с (3H, OCH₃), 3.78 д (4H, FuCH₂, CH₂Ph, J 10.6), 4.55 уш.с (1H, NH), 6.29 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.27-7.33 м (6H, 1H, H¹⁵ и 5H, Ph). Спектр ЯМР

¹³C, δ , м.д.: 17.57 к (C²⁰), 19.48 т (C²), 19.69 к (C¹⁷), 20.71 т (C⁶), 25.40 т (C¹²), 28.29 к (C¹⁹), 29.55 т (C¹¹), 34.17 т (C⁷), 37.06 т (C¹), 37.60 т (C³), 39.43 с (C¹⁰), 43.19 т (FuCH₂), 43.74 с (C⁴), 50.92 к (OCH₃), 52.67 т (CH₂Ph), 52.81 д (C⁵), 111.09 д (C¹⁴), 121.72 с (C¹³), 126.82 д (C^{4'}), 127.18 с (C⁸), 127.98, 128.24 д (C^{3',5'}), 138.39 д (C¹⁵), 138.62 с (C⁹), 140.90 д (C^{2',6'}), 141.23 с (C^{1'}), 148.32 с (C¹⁶), 177.88 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 449 (14), 189 (100), 173 (64), 91 (59), 199 (52). Найдено: [M] 449.2928. C₂₉H₃₉NO₃. Вычислено: 449.2924.

Метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[2-(1-метокси-4-(метилсульфанил)-1-оксобутан-2-иламинометил)фуран-3-ил]этил}-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (метил 16-[1-метокси-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-иламинометил]-8(9),13(16),14-лабдатриеноат) (226). При взаимодействии 1.30 г (3.6 ммоль) альдегида (112) и



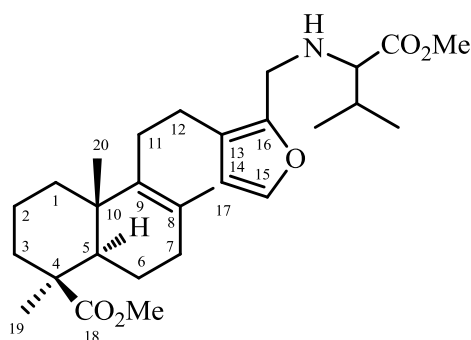
1.45 г (7.3 ммоль) гидрохлорида метилового эфира D,L-метионина (205) в описанных условиях получили 1.63 г (90%) соединения (226). $[\alpha]_D^{20} +75.46$ (с 0.87, CHCl₃).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 775, 846, 988, 1029, 1051, 1088, 1100, 1145, 1328, 1591, 1684, 1726, 3329. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.73 с (3H, C²⁰H₃), 0.82 м (1H, H³), 0.99 т.д (1H, H¹, J 13.4, 4.3), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.27 м (3H, H⁵, CH₂S), 1.51 д (1H, H², J 14.1), 1.61 с (3H, C¹⁷H₃), 1.66-1.95 м (6H, H^{1,2,7,7,11,11}), 2.02 с (

3H, SCH₃), 2.01-2.22 м (3H, H^{3,6,6}), 2.36 м (2H, H^{12,12}), 2.51 т.д (2H, CH₂, *J* 8.8, 1.5), 3.30-3.35 д.д (1H, CH(CH₂)₂SCH₃, *J* 9.6, 3.4), 3.59 с (3H, C¹⁸O₂CH₃), 3.62 д, 3.71 м (2H, FuCH₂, *J* 11.6), 3.65 с (3H, OCH₃), 4.55 уш.с (1H, NH), 6.21 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.24 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.22 к (C²⁰), 17.58 к (C¹⁷), 19.49 т (C²), 19.69 к (SCH₃), 20.69 т (C⁶), 25.29 т (C¹²), 28.29 к (C¹⁹), 29.35 т (C¹¹), 30.30 т (CH₂S), 32.74 т (CH₂), 34.17 т (C⁷), 37.06 т (C¹), 37.58 т (C³), 39.44 с (C¹⁰), 42.57 т (FuCH₂), 43.73 с (C⁴), 50.93 к (C¹⁸O₂CH₃), 51.73 к (OCH₃), 53.37 д (C⁵), 59.13 д (CH(CH₂)₂SCH₃), 111.04 д (C¹⁴), 122.03 с (C¹³), 127.20 с (C⁸), 138.61 с (C⁹), 141.08 д (C¹⁵), 147.63 с (C¹⁶), 175.01 с (CO₂CH₃), 177.87 с (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 505 (17), 358 (100), 94 (69), 189 (53), 173 (71). Найдено: [M] 505.2868. C₂₈H₄₃NO₅S. Вычислено: 505.2856.

(1*S*,4*aS*,8*aR*)-Метил 5-{2-[2-(1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-иламинометил)-фуран-3-ил]этил}-1,4*a*,6-триметил-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-карбоксилат [метил 16-(1-метокси-3-метил-1-оксобутан-2-иламинометил)-8(9),13(16),14-лабдатриеноат] (227).

При взаимодействии 2.35 г (6.6 ммоль) альдегида (112) с 2.20 г (13.2 ммоль) гидрохлорида



метилового эфира *D,L*-валина (224) в описанных условиях

получили 2.54 г (82%) соединения (227). [α]_D²⁰ +282.4 (с

0.60, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 774, 893, 993, 1038, 1099,

1140, 1510, 1583, 1684, 1728, 3337. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃,

δ, м.д. (*J*, Гц): 0.74 с (3H, C²⁰H₃), 0.85 д, 0.88 д (6H,

CH(CH₃)₂, *J* 6.7), 0.99 т.д (1H, H³, *J* 13.1, 4.0), 1.16 м (1H,

H¹), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 м (1H, H⁵), 1.49-1.56 м (1H,

H²), 1.62 с (3H, C¹⁷H₃), 1.66-1.90 м (5H, H^{1,2,7,11,11}), 1.94-2.05 м (2H, H^{6,7}), 2.12-2.22 м (2H, H^{3,6}),

2.34 м (2H, H^{12,12}), 2.95 м (1H, CH(CH₃)₂), 3.59 с (3H, C¹⁸O₂CH₃), 3.63 с (3H, OCH₃), 3.60, 3.69 д

(2H, FuCH₂, *J* 11.8), 4.55 уш.с (1H, NH), 6.21 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.24 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8). Спектр

ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.50 к (C²⁰), 18.36 к, 18.86 к (CH(CH₃)₂), 19.41 т (C²), 19.61 к (C¹⁷), 20.64 т

(C⁶), 25.23 т (C¹²), 28.23 к (C¹⁹), 29.33 т (C¹¹), 31.46 д (CH(CH₃)₂), 34.11 т (C⁷), 36.99 т (C¹), 37.53

т (C³), 39.38 с (C¹⁰), 43.02 т (FuCH₂), 43.67 с (C⁴), 50.87 к (C¹⁸O₂CH₃), 51.22 к (OCH₃), 53.32 д

(C⁵), 66.06 д (CH(*i*-Pr)), 110.92 д (C¹⁴), 127.09 с (C¹³), 128.06 с (C⁸), 138.58 с (C⁹), 140.91 д (C¹⁵),

147.84 с (C¹⁶), 174.97 с (CO₂CH₃), 177.82 с (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 473 (17), 189 (100),

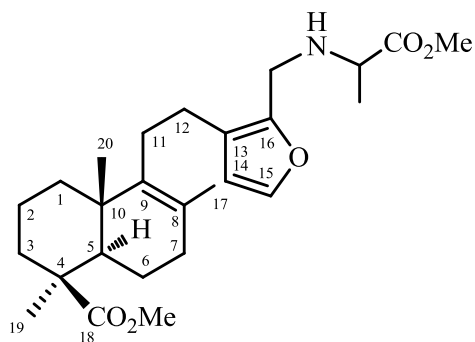
223 (77), 94 (72), 173 (71). Найдено: [M] 473.3103. C₂₈H₄₃NO₅. Вычислено: 473.3136.

Метил (1*S*,4*aS*,8*aR*)-5-{2-[2-(1-метокси-1-оксопропан-2-иламинометил)фуран-3-ил]этил}-1,4*a*,6-триметил-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-карбоксилат (метил 16-(1-метокси-1-оксопропан-2-иламинометил)-8(9),13(16),14-лабдатриеноат) (228). При

взаимодействии 2.32 г (6.5 ммоль) альдегида (112) с 1.81 г (13.0 ммоль) гидрохлорида

метилового эфира *D,L*-аланина (225) в описанных условиях получили 2.50 г (88%) соединения

(228). $[\alpha]_D^{20} +104.38$ (с 0.82, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 754, 893, 983, 1039, 1096, 1157, 1509, 1727, 3333. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 т.д (1H, H^3 , J 13.3, 3.8), 1.18 м (1H, H^1), 1.19 с (3H, C^{19}H_3), 1.29 д (3H, CH_3 , J 7.0) 1.32 д.д (1H, H^5 , J 12.6, 2.4), 1.53 м (1H, H^2), 1.63 с (3H, C^{17}H_3), 1.66-2.22 м (9H, $\text{H}^{1,2,3,6,6,7,7,11,11}$), 2.36 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.33 к (1H, NHCH , J 6.8), 3.61 с (3H, $\text{C}^{18}\text{O}_2\text{CH}_3$), 3.67 м (4H, FuCH_2 , OCH_3), 3.72 д (1H, FuCH_2 , J 14.1), 4.55 с (1H, NH), 6.22 д (1H, H^{14} , J 2.0), 7.24 д (1H, H^{15} , J 2.0). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.57 к (C^{20}), 18.90 к (C^{17}), 19.47 т (C^2), 19.68 к (CHCH_3) 20.69 т (C^6), 25.28 т (C^{12}), 28.30 к (C^{19}), 29.39 т (C^{11}), 34.17 т (C^7), 37.06 т (C^1), 37.58 т (C^3), 39.44 с (C^{10}), 42.18 т (FuCH_2), 43.74 с (C^4), 50.96 к ($\text{C}^{18}\text{OCH}_3$), 51.72 к (OCH_3), 53.38 д (C^5), 55.45 д (NHCH), 110.04 д (C^{14}), 122.08 с (C^{13}), 127.23 с (C^8), 138.60 с (C^9), 141.18 д (C^{15}), 147.42 с (C^{16}), 175.53 с (CO_2CH_3), 177.93 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 445 (7), 189 (100), 173 (78), 94 (67), 175 (49). Найдено: $[M]$ 445.2817. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5$. Вычислено: 445.2823.



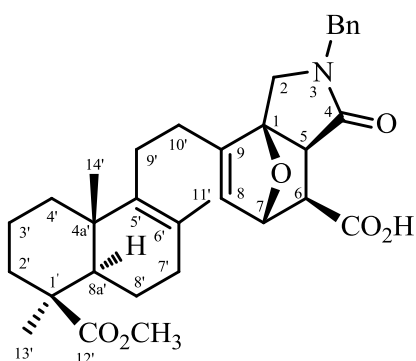
Общая методика проведения взаимодействия фуффуриламино (223), (226)-(208) с малеиновым ангидридом. К перемешиваемому раствору фуффуриламина (2.20 ммоль) в 30 мл бензола добавили 2.70 ммоль малеинового ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при 20°C 48 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ - метанол, 100:1).

(1S,5S,6S,7R)- и (1R,5R,6R,7S)-9-[2-(1S,4aS,8aR)-(1,4a,6-триметил-1-метокси-карбонил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафт-5-ил)этил]-3-бензил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло-

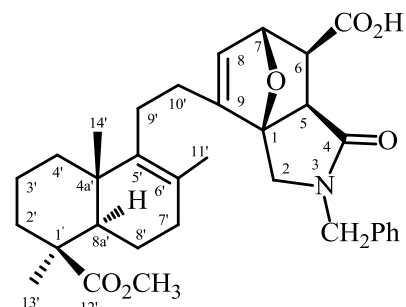
[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-Карбоновые кислоты (229а,б). Получили

диастереоизомеры (229а,б) с общим выходом 84%, соотношение 1:1, аморфное твердое вещество. Т пл. 95-98°C (хлороформ).

$[\alpha]_D^{20} +56.54$ (с 0.52, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 701, 754, 1037, 1165, 1503, 1604, 1650, 1695, 1724, 2470, 3018, 3430. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.68 с (6H, $6\text{C}^{14'}\text{H}_3$), 0.98 м (4H, $2\text{H}^{2',4'}$), 1.15 с (6H, $2\text{C}^{13'}\text{H}_3$), 1.23 м (2H, $2\text{H}^{8a'}$), 1.46 с (6H, $2\text{C}^{11'}\text{H}_3$), 1.47



м (4H, $2\text{H}^{3',9'}$), 1.65 м (4H, $2\text{H}^{2',9'}$), 1.77 м (4H, $2\text{H}^{4',8'}$), 1.93 м (6H, $2\text{H}^{3',7',8'}$), 2.08 м (4H, $2\text{H}^{10',10'}$), 2.17 м (2H, 2H^7), 2.87 м (4H, $2\text{H}^{5,6}$), 3.53, 3.70 д (4H, $2\text{CH}_2\text{Ph}$, J 11.9), 3.60 с (6H, 2OCH_3), 4.40 д, 4.63 д (4H, $2\text{H}^{2,2}$, J 13.0), 5.16 уш.с (2H, 2H^7), 5.99 уш.с (2H, 2H^8), 7.01 уш.с (2H, 2OH), 7.22 м (4H, $2\text{H}^{3'',5''}$),

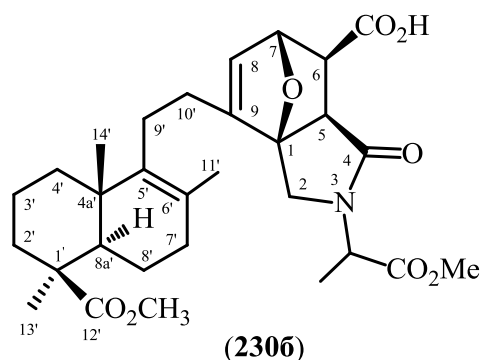
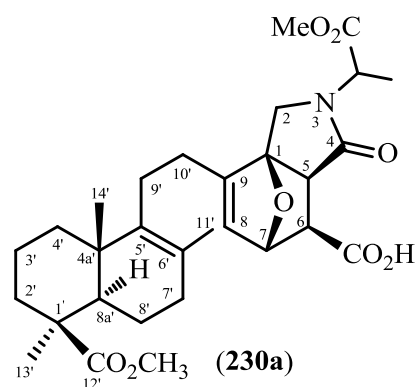


7.27 м (2H, 2H^{4''}), 7.31 м (4H, 2H^{2'',6''}), 9.50 (2H, 2CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.28 к (2C^{14'}), 19.01 т (2C^{3'}), 19.37 к (2C^{11'}), 21.26 т (2C^{8'}), 25.02 т (2C^{10'}), 27.09 т (2C^{9'}), 27.95 к (2C^{13'}), 33.77 т (2C^{7'}), 36.70 т (2C^{4'}), 37.17 т (2C^{2'}), 39.04 с (2C^{4a'}), 43.35 с (2C^{1'}), 46.70 т (2C_{CH₂Ph}), 46.70 т (2C²), 46.83 д (2C^{6'}), 50.62 д (2C^{5'}), 50.69 к (2OCH₃), 55.97 д (2C^{8a'}), 81.45 д (2C^{7'}), 89.26 с (2C^{1'}), 127.30 д (2C^{4''}), 127.48 д (2C⁸), 127.56 д (2C^{3'',5''}), 127.89 с (2C^{6'}), 128.43 д (2C^{2'',6''}), 134.94 с (2C^{1''}), 137.51 с (2C^{5'}), 149.44 с (2C^{9'}), 171.77 с (2CO₂H), 173.49 с (2C^{4'}), 177.48 с (2C^{12'}). Найдено: [M] 547.2925. C₃₃H₄₁NO₆. Вычислено: 547.2928.

(1S,5S,6S,7R)- и (1R,5R,6R,7S)-9-[2-(1S,4aS,8aR)-(1,4a,6-триметил-1-метокси-карбонил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил)этил]-3-(1-метоксикарбонилэтил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло-[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-Карбоновые кислоты (230a,б). Получили

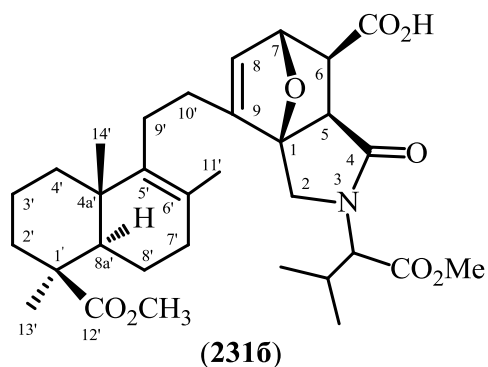
диастереоизомеры **(230a,б)** с общим выходом 71%, соотношение 3:1, аморфное твердое вещество. Т пл. 86-88°C (хлороформ). [α]_D²⁰ +58.25 (с 0.72, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹:

755, 846, 876, 983, 1075, 1170, 1206, 1232, 1345, 1466, 1685, 1726, 3020, 3480. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.73 с (6H, 2C^{14'}H₃), 0.97 м (2H, 2H^{2'}), 1.10 м (2H, 2H^{4'}), 1.17 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.28 д (2H, 2H^{8a'}, J 12.0), 1.42 д, 1.45 д (6H, 2CHCH₃, J 6.8 и 7.0), 1.46 м (2H, 2H^{3'}), 1.54 с (6H 2C^{11'}H₃), 1.61-1.80 м (12H, 2H^{2',4',7',8',9',9'}), 1.95 м (6H, 2H^{3',7',8'}), 2.17 м (4H, 2H^{10',10'}), 2.75-2.91 м (4H, 2H^{5,6}), 3.60 с (6H, 2C^{12'}O₂CH₃), 3.70-3.74 м (10H, 2H^{2,2}, 2OCH₃), 3.87 д (1H, H², J 12.0 (**230б**)), 4.05 д (1H, H², J 12.0 (**230a**)), 4.77 к (1H, NCH, J 7.0 (**230б**)), 4.93 к (1H, NCH, J 6.8 (**230a**)), 5.15 с (1H, H⁷ (**230a**)), 5.18

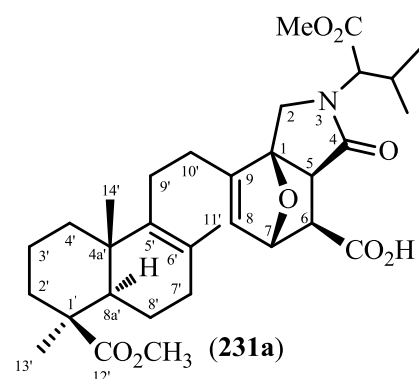


с (1H, H⁷ (**230б**)), 6.02 с (1H, H⁸ (**230a**)), 6.05 с (1H, H⁸ (**230б**)), 7.50 уш.с (2H, 2CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 14.58 к, 14.71 к (2CHCH₃), 17.63 к (2C^{14'}), 19.35 т (2C^{3'}), 19.68 к (2C^{11'}), 20.60 т (2C^{8'}), 25.21 т (2C^{10'}), 27.43 т (2C^{9'}), 28.28 к (2C^{13'}), 34.13 т (2C^{7'}), 37.02 т, 37.09 т (2C^{4'}), 37.50 т (2C^{2'}), 39.42 с (2C^{4a'}), 43.72 с (2C^{1'}), 44.01 т (2C²), 47.34 д (2C^{6'}), 49.52 д, 49.98 д (2C^{5'}), 50.74 к, 51.02 к (2C^{12'}O₂CH₃), 52.31 к, 52.46 к (2OCH₃), 53.36 д (2C^{8a'}), 59.80 д, 60.28 д (2NCH), 81.83 д (2C^{7'}), 89.77, 89.82 с (2C^{1'}), 127.93 с (2C^{6'}), 128.04 д (2C⁸), 137.81, 137.86 с (2C^{5'}), 149.83, 149.94 с (2C^{9'}), 171.72 с (2CO₂CH₃), 172.39 с (2CO₂H), 173.88 с (2C^{4'}), 177.83 с, 177.88 с (2C^{12'}). Найдено: [M] 543.2817. C₃₀H₄₁NO₈. Вычислено: 543.2827.

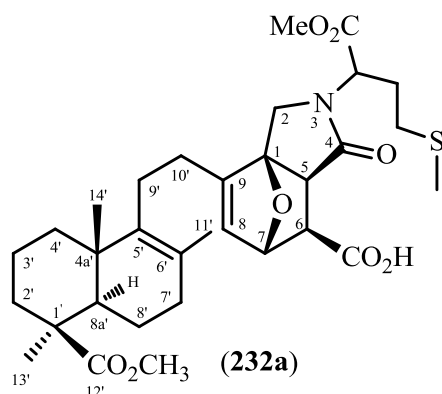
(1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-9-[2-(1*S*,4*aS*,8*aR*)-(1,4*a*,6-триметил-1-метокси-карбонил-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафт-5-ил)этил]-3-(1-метоксикарбонил-2-метилпропил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-Карбоновые кислоты (**231a**,**б**). Получили диастереоизомеры (**231a**,**б**) с общим выходом 72%, соотношение 2.6:1, аморфное твердое вещество. Т пл. 92-96°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} +56.80$ (с 0.50, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 755, 878,



980, 1008, 1050, 1166, 1194, 1230, 1470, 1645, 1695, 1726, 2430, 3025, 3340, 3520. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.74 с (3H, C^{14'}H₃ (**231a**)), 0.75 с (3H, C^{14'}H₃ (**231б**)), 0.88 д (3H, CH(CH₃)₂, J 6.7 (**231б**)), 0.92 д.д (3H, CH(CH₃)₂, J 6.6, 1.6 (**231б**)), 0.95 д (3H, CH(CH₃)₂, J 6.6 (**231a**)), 0.97 д (3H, CH(CH₃)₂, J 6.6 (**231a**)), 1.00-1.15 м (4H, 2H^{2',4'}), 1.18 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.28 д.м (2H, 2H^{8a'}, J 12.5), 1.50 м (2H, 2H^{3'}), 1.53, 1.55 с (3H, C^{11'}H₃ (**231б**)), 1.55, 1.56 с (3H, C^{11'}H₃ (**231a**)), 1.60 -1.84 м (6H, 2H^{3',4',8'}), 1.92-2.04 м (6H, 2H^{7',7',8'}), 2.07-2.24 м (12H, 2H^{2',9',9',10',10'}, 2CH(CH₃)₂), 2.75 д.д (1H, H⁵, J 9.0, 1.3 (**231б**)), 2.78 д.д (1H, H⁵, J 9.3, 1.3 (**231a**)), 2.84 д.д (1H, H⁶, J 9.0, 2.2 (**231б**)), 2.85 д (1H, H⁶, J 9.1 (**231a**)), 3.61 с (6H, 2C^{12'}O₂CH₃), 3.69 с (3H, OCH₃ (**231a**)), 3.72 с (3H, OCH₃ (**231б**)), 3.75 д.д (1H, H², J 12.3, 2.2 (**231б**)), 3.82 д.д (1H, H², J 11.9, 2.8 (**231б**)), 4.05 д (1H, H², J 11.9 (**231a**)), 4.06 д. (1H, H², J 11.7 (**231a**)), 4.43 д (1H, NCH, J 9.4 (**231a**)), 4.50 д.д (1H, NCH, J 10.3, 1.5 (**231б**)), 5.17 уш.с (1H, H⁷ (**231б**)), 5.19 уш.с (1H, H⁷, (**231a**)), 6.03 уш.с (1H, H⁸, (**231б**)), 6.05 д (1H, H⁸, J 1.6 (**231a**)), 7.85 уш.с (2H, 2CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.76 к, 17.81 к (2C^{14'}), 18.40 к, 19.09 к, 19.17 к, 19.23 к (2CH(CH₃)₂), 19.46 т (2C^{3'}), 19.76 к, 19.78 к (2C^{11'}), 20.58 т (2C^{8'}), 25.36 т, 25.71 т (2C^{10'}), 27.58 т, 27.63 т (2C^{9'}), 28.24 д, 28.29 д (2CH(CH₃)₂), 28.36 к, 28.39 к (2C^{13'}), 34.23 т (2C^{7'}), 37.19 т, 37.29 т (2C^{4'}), 37.62 т (2C^{2'}), 39.53 с, 39.56 с (2C^{4a'}), 43.83 с (2C^{1'}), 45.04 т, 45.11 т (2C²), 47.74 д, 47.85 д (2C^{6'}), 50.16 д, 50.61 д (2C^{5'}), 51.07 к, 51.10 к (2C^{12'}O₂CH₃), 51.86 к, 52.07 к (2OCH₃), 53.46 д, 53.48 д (2C^{8a'}), 59.93 д, 60.41 д (2NCH), 81.90 д, 81.92 д (2C⁷), 89.90 с, 89.94 с (2C^{1'}), 127.97 с, 128.18 с (2C^{6'}), 128.23 д, 128.69 д (2C⁸), 137.87 с, 138.03 с (2C^{5'}), 149.48 с, 149.95 с (2C⁹), 170.16 с, 171.06 с (2CO₂CH₃), 172.62 с (2C⁴), 173.11 с, 173.39 с (2CO₂H), 177.86 с, 177.92 с (2C^{14'}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 571 (30), 323 (100), 472 (97), 94 (96), 189 (92). Найдено: [M] 571.3127. С₃₂H₄₅NO₈. Вычислено: 571.3440.

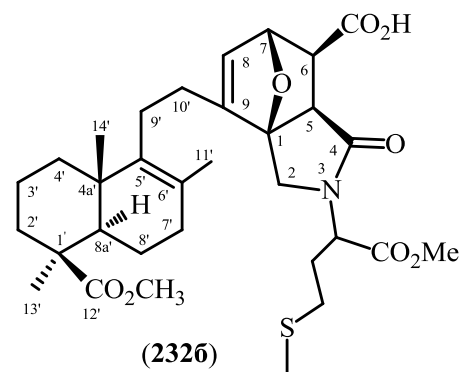


(1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-9-[2-(1*S*,4*aS*,8*aR*)-(1,4*a*,6-триметил-1-метокси-карбонил-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафт-5-ил)этил]-3-(1-метоксикарбонил-3-метилсульфанилпропил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дец-8-ен-6-Карбоновые



кислоты (232*a*,*б*). Получили диастереоизомеры (232*a*,*б*) с общим выходом 96%, соотношение 4:1, аморфное твердое вещество. Т пл. 68-71°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} +53.23$ (с 0.96, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 754, 840, 879, 986, 1010, 1038, 1099, 1133, 1167, 1231, 1470, 1580, 1645, 1695, 1700, 1725, 1746, 2340, 3205, 3417. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.73 с (6H, 2C^{14'}H₃), 0.97 т.д (2H, 2H^{2'}, J 12.9, 2.6), 1.07 м (2H, 2H^{4'}), 1.18 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.26 м (2H, 2H^{8*a*'}), 1.52 м (2H, 2H^{3'}), 1.54 с (6H, 2C^{11'}H₃), 1.63-1.83 м (10H, 2H^{2',4',7',8',9'}), 1.88-1.99 м (8H, 2H^{3',7',8',9'}), 2.05 с (3H, SCH₃ (232*a*)), 2.07 с (3H, SCH₃ (232*б*)), 2.14-2.28 м (8H, 2H^{10',10'}, 2CH₂CH₂S), 2.37 м, 2.51 м (4H, 2CH₂CH₂S), 2.82 м (4H, 2H^{5,6}), 3.60 с (6H, 2C^{12'}O₂CH₃), 3.70 с (3H, OCH₃ (232*б*)), 3.72 с (3H, OCH₃ (232*a*)), 3.88 д, 3.92 д (2H, H^{2,2}, J 12.2 (232*б*)), 4.06 д, 4.12 д (2H, H^{2,2}, J 11.8 (232*a*)), 4.62 д.д (1H, NCH, J 9.0, 5.9 (232*б*)), 5.06 д.д (1H, NCH, J 11.1, 4.5 (232*a*)), 5.12 д (1H, H⁷, J 1.8 (232*a*)), 5.16 уш.с (1H, H⁷ (232*б*)), 6.02 уш.с (2H, 2H⁸), 8.40 уш.с (2H, 2CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.41 к, 15.55 к (2SCH₃), 17.68 к, 17.72 к (2C^{14'}), 19.42 т (2C^{3'}), 19.74 к (2C^{11'}), 20.68 т (2C^{8'}), 25.34 т (2C^{10'}), 27.55 т, 27.94 т (2CH₂S), 28.36 к (2C^{13'}), 28.50 т (2C^{9'}), 29.53 т, 30.61 т (2CH₂CH₂S), 34.20 т (2C^{7'}), 37.09 т, 37.17 т (2C^{4'}), 37.57 т (2C^{2'}), 39.49 с (2C^{4*a*'}), 43.78 с (2C^{1'}), 44.08 т (2C²), 47.41 д, 47.55 д (2C⁶), 50.62 д, 50.79 д (2C⁵), 51.09 к (2C^{12'}O₂CH₃), 52.40 к, 52.70 к (2OCH₃), 53.40 д (2C^{8*a*'}), 59.45 д (2NCH), 81.78 д, 81.86 д (2C⁷), 89.80 с, 90.02 с (2C¹), 127.99 с (2C^{6'}), 128.22 д (2C⁸), 137.88 с, 137.97 с (2C^{5'}), 149.86 с, 149.94 с (2C⁹), 170.30 с, 171.02 с (2CO₂CH₃), 172.58 с (2CO₂H), 173.54 с, 173.79 с (2C⁴), 177.89 с, 177.93 с (2C^{14'}). Найдено, %: С 63.85, Н 6.74, N 1.97. С₃₂H₄₅NO₈S. Вычислено, %: С 63.66, Н 7.51, N 2.32.

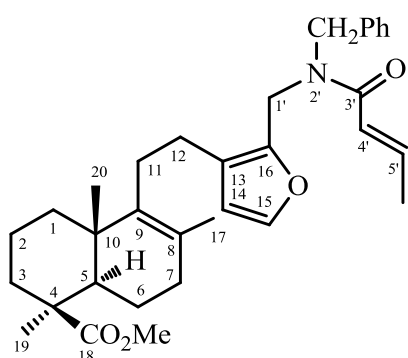
кислоты (232*a*,*б*). Получили диастереоизомеры (232*a*,*б*) с общим выходом 96%, соотношение 4:1, аморфное твердое вещество. Т пл. 68-71°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} +53.23$ (с 0.96, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 754, 840, 879, 986, 1010, 1038, 1099, 1133, 1167, 1231, 1470, 1580, 1645, 1695, 1700, 1725, 1746, 2340, 3205, 3417. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.73 с (6H, 2C^{14'}H₃), 0.97 т.д (2H, 2H^{2'}, J 12.9, 2.6), 1.07 м (2H, 2H^{4'}), 1.18 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.26 м (2H, 2H^{8*a*'}), 1.52 м (2H, 2H^{3'}), 1.54 с (6H, 2C^{11'}H₃), 1.63-1.83 м (10H, 2H^{2',4',7',8',9'}), 1.88-1.99 м (8H, 2H^{3',7',8',9'}), 2.05 с (3H, SCH₃ (232*a*)), 2.07 с (3H, SCH₃ (232*б*)), 2.14-2.28 м (8H, 2H^{10',10'}, 2CH₂CH₂S), 2.37 м, 2.51 м (4H, 2CH₂CH₂S), 2.82 м (4H, 2H^{5,6}), 3.60 с (6H, 2C^{12'}O₂CH₃), 3.70 с (3H, OCH₃ (232*б*)), 3.72 с (3H, OCH₃ (232*a*)), 3.88 д, 3.92 д (2H, H^{2,2}, J 12.2 (232*б*)), 4.06 д, 4.12 д (2H, H^{2,2}, J 11.8 (232*a*)), 4.62 д.д (1H, NCH, J 9.0, 5.9 (232*б*)), 5.06 д.д (1H, NCH, J 11.1, 4.5 (232*a*)), 5.12 д (1H, H⁷, J 1.8 (232*a*)), 5.16 уш.с (1H, H⁷ (232*б*)), 6.02 уш.с (2H, 2H⁸), 8.40 уш.с (2H, 2CO₂H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.41 к, 15.55 к (2SCH₃), 17.68 к, 17.72 к (2C^{14'}), 19.42 т (2C^{3'}), 19.74 к (2C^{11'}), 20.68 т (2C^{8'}), 25.34 т (2C^{10'}), 27.55 т, 27.94 т (2CH₂S), 28.36 к (2C^{13'}), 28.50 т (2C^{9'}), 29.53 т, 30.61 т (2CH₂CH₂S), 34.20 т (2C^{7'}), 37.09 т, 37.17 т (2C^{4'}), 37.57 т (2C^{2'}), 39.49 с (2C^{4*a*'}), 43.78 с (2C^{1'}), 44.08 т (2C²), 47.41 д, 47.55 д (2C⁶), 50.62 д, 50.79 д (2C⁵), 51.09 к (2C^{12'}O₂CH₃), 52.40 к, 52.70 к (2OCH₃), 53.40 д (2C^{8*a*'}), 59.45 д (2NCH), 81.78 д, 81.86 д (2C⁷), 89.80 с, 90.02 с (2C¹), 127.99 с (2C^{6'}), 128.22 д (2C⁸), 137.88 с, 137.97 с (2C^{5'}), 149.86 с, 149.94 с (2C⁹), 170.30 с, 171.02 с (2CO₂CH₃), 172.58 с (2CO₂H), 173.54 с, 173.79 с (2C⁴), 177.89 с, 177.93 с (2C^{14'}). Найдено, %: С 63.85, Н 6.74, N 1.97. С₃₂H₄₅NO₈S. Вычислено, %: С 63.66, Н 7.51, N 2.32.



Общая методика синтеза метил (E)-(кротоноил)аминометиллабдатриенов (233) и (234). К раствору соединения (223) (3.60 ммоль) или (227) (3.60 ммоль) и кротилхлорида (7.20 ммоль) в 30 мл хлороформа, охлажденному до 0°C, прибавили по каплям при перемешивании триэтиламина (9.00 ммоль) в 5 мл хлороформа (в атмосфере аргона). Реакционную массу перемешивали 20 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок (Et₃NxHCl) отфильтровали. Маточный раствор

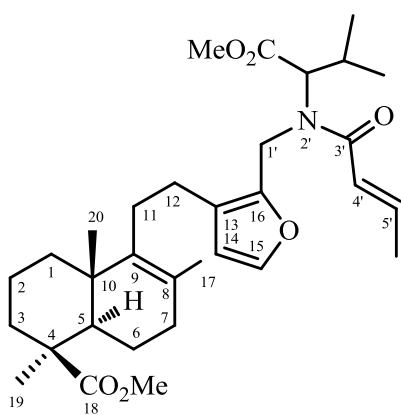
упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1).

Метил (1S,4aS,8aR)-5-(2-{2-[(E)-N-бензил-N-(1-оксобут-2-енил)аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат {метил 16-[(N-бензил-N-(E)-(кротоноил)]аминометил)-8(9),13(16),14-лабдатриеноат} (233). Выход



73%, маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.69 с (3H, C^{20}H_3), 0.74-1.11 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.18 с (3H, C^{19}H_3), 1.26 д.д (1H, H^5 , J 11.8, 2.0), 1.43 м (1H, $\text{H}^{2,2}$), 1.53 с (3H, C^{17}H_3), 1.70 м (4H, $\text{H}^{2,7,11,11}$), 1.96-2.01 м (3H, $\text{H}^{1,6,7}$), 1.93 д (3H, C^5CH_3 , J 6.8), 2.14 м (2H, $\text{H}^{3,6}$), 2.36 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.26 д, 4.51 д (2H, $\text{H}^{1',1'}$, J 12.4), 4.56 д.д (2H, CH_2Ph , J 12.0), 6.21 д (1H, H^{14} , J 1.8), 6.25 м (1H, H^4), 6.60 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 7.03 м (2H, Ph), 7.25-7.35 м (4H, H^{15} и 3H, Ph). Найдено, %: С 76.78, Н 8.65, N 2.47. $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 76.56, Н 8.37, N 2.71.

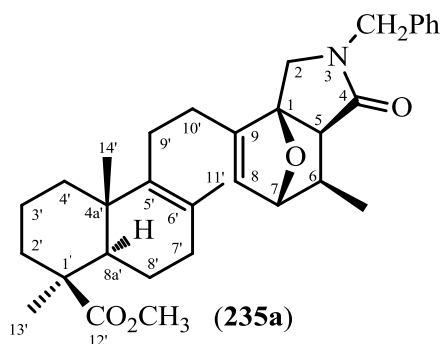
Метил (1S,4aS,8aR)-5-(2-{2-[N-(2-метил-1-метоксикарбонилпроил)-N-(E)-(кротоноил)аминометил]фуран-3-ил}этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (234). Выход 49%, маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +60.36$



(с 0.56, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 730, 755, 822, 844, 864, 894, 930, 964, 1013, 1037, 1088, 1138, 1162, 1203, 1229, 1510, 1627, 1664, 1698, 1726, 1730, 3025. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.76 с (3H, C^{20}H_3), 0.84 м (1H, H^3), 0.92 д (6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7.0), 0.94 т.д (1H, H^1 , J 13.4, 4.0), 1.22 с (3H, C^{19}H_3), 1.30 д.д (1H, H^5 , J 12.0, 1.8), 1.45-1.53 м (1H, H^2), 1.64 с (3H, C^{17}H_3), 1.69-1.78 м (3H, $\text{H}^{7,11,11}$), 1.87 д (3H, C^5CH_3 , J 6.8), 1.94 м (1H, $\text{CH}(\text{i-Pr})$), 1.93-2.10 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,7}$), 2.16-2.28 м (2H, $\text{H}^{3,6}$), 2.41 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.54 с (3H, CO_2CH_3), 3.61 с (3H, $\text{C}^{18}\text{O}_2\text{CH}_3$), 4.39 д (1H, NCH , J 12.3), 4.49-4.74 м (2H, $\text{H}^{1',1'}$), 6.25 д (1H, H^{14} , J 1.8), 6.54 д (1H, H^4 , J 14.2), 6.94 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 7.28 д (1H, H^{15} , J 1.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.59 к (C^{20}), 18.20 к, 18.39 к ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.46 т (C^2), 19.67 к (C^{17}), 20.31 к (C^5CH_3), 20.68 т (C^6), 25.22 т (C^{12}), 27.46 д ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 29.02 к (C^{19}), 29.55 т (C^{11}), 34.17 т (C^7), 37.10 т (C^1), 37.56 т (C^3), 39.46 с (C^{10}), 40.32 т ($\text{C}^{1'}$), 43.75 с (C^4), 50.96 к ($\text{C}^{18}\text{O}_2\text{CH}_3$), 51.62 к (CO_2CH_3), 53.32 д (C^5), 59.34 д (NCH), 111.08 д (C^{14}), 122.18 д (C^4), 122.44 с (C^{13}), 127.46 с (C^8), 138.33 с (C^9), 141.72 д ($\text{C}^{5'}$), 142.62 д (C^{15}), 144.93 с (C^{16}), 167.64 с (CO_2CH_3), 177.92 с (C^{18}), 186.50 с ($\text{C}^{3'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 541 (13), 472 (100), 224 (37), 473 (34), 69 (20). Найдено: [M] 541.3379. $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{NO}_6$. Вычислено: 541.3398.

Метил (1*S*,4*aS*,8*aR*)-5-[2-(1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-(3-бензил-5-метил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{4,5}]дец-8-ен-9-ил)этил]-2,5,8*a*-триметил-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-

октагидронафталин-1-карбоксилаты (235*a*,б). Раствор 1.14 г (2.2 ммоль) фурфуриламида (233) в 15 мл бензола кипятили 20 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.36 г (36%) смеси диастереомеров (235*a*,б) в виде бесцветного масла. Кипячение раствора 0.58 г соединения (233)



в 10 мл толуола в течение 10 ч и последующая колоночная хроматография на силикагеле приводит к 0.38 г (69%)

смеси диастереоизомеров (235*a*,б). $[\alpha]_D^{20} +57.49$ (с 0.65, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 203 (4.22), 250 (2.34). ИК спектр, ν , см⁻¹: 700, 722, 967, 1038, 1091, 1100, 1140, 1162, 1496, 1621, 1650, 1660, 1688, 1723, 1763, 3307, 3432. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.71 с (6H, 2C^{14'}H₃),

0.88 м (2H, 2H^{2'}), 0.98 д (6H, 2CH₃, J 7.0), 1.10 м (2H, 2H^{4'}), 1.16 с, 1.17 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.25 м (2H, 2H^{8*a*'}), 1.43 м (4H, 2H^{3';9'}), 1.48 с, 1.49 с (6H, 2C^{11'}H₃), 1.54-1.80 м (8H, 2H^{2';4';8';9'}) 1.93 м (4H,

2H^{3';7'}), 2.08 м (6H, 2H^{8';10';10'}), 2.12-2.25 м (2H, 2H^{7'}), 2.25-2.30 м (2H, 2H^{5'}), 2.61-2.68 м (2H, 2H^{6'}), 3.37 д, 3.66 д (4H, 2CH₂Ph, J 11.8), 3.60 с, 3.61 с (6H, 2OCH₃), 4.24 д (2H, H^{2,2}, J 14.9

(235*b*), 4.38 д (1H, H², J 15.2 (235*a*)), 4.58 д (1H, H², J 15.2 (235*a*)), 4.75 д-д (1H, H⁷, J 4.2, 1.5 (235*a*)), 4.83 м (1H, H⁷

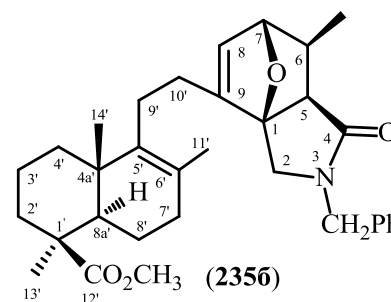
(235*b*)), 5.95 уш.с (2H, 2H⁸), 7.22-7.85 м (10H, 2Ph-H). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.35 к (2CH₃), 17.62 к (2C^{14'}), 19.34 т, 19.37

т (2C^{3'}), 19.56 к, 19.59 к (2C^{11'}H₃), 20.61 т (2C^{8'}), 25.60 т, 25.63 т (2C^{10'}), 27.26 т, 27.32 т (2C^{9'}), 28.28 к (2C^{13'}), 34.10 т (2C^{7'}), 36.99 т, 37.05 т (2C^{4'}), 37.52 т (2C^{2'}), 38.36 д, 38.40 д (2C^{5'}), 39.36 с

(2C^{4*a*'}), 43.70 с (2C^{1'}), 46.46 т (2C²), 47.61 т (2CH₂Ph), 50.99 к (2C^{12'}O₂CH₃), 53.32 д (2C^{8*a*'}), 55.09 д (2C^{6'}), 82.02 д (2C⁷), 90.66 с, 90.69 с (2C¹), 126.27, 126.32 д (2C⁸), 127.40 д (2C^{4''}), 127.60 с,

127.69 с (2C^{6'}), 127.80 д (2C^{3'';5''}), 128.61 д (2C^{2'';6''}), 136.01 с (2C^{1''}), 138.04 с, 138.18 с (2C^{5'}), 148.93 с (2C⁹), 173.89 с (2C⁴), 177.81 с (2C^{14'}). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 517 (20), 91 (100), 69

(98), 178 (94), 269 (89). Найдено: [M] 517.3182. C₃₃H₄₃NO₄. Вычислено: 517.3187.

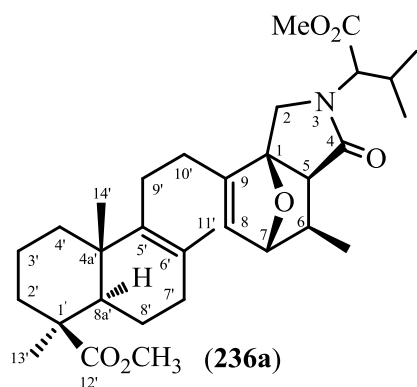
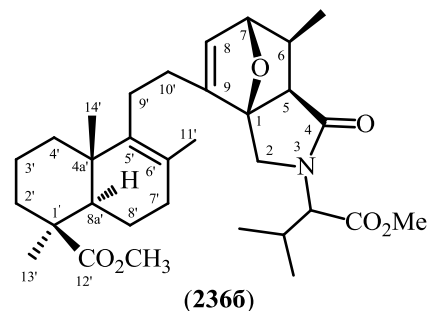


Метил (1*S*,4*aS*,8*aR*)-5-[2-(1*S*,5*S*,6*S*,7*R*)- и (1*R*,5*R*,6*R*,7*S*)-[5-метил-3-(1-метоксикарбонил-2-метилпропил)-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{4,5}]дец-8-ен-9-ил]этил]-2,5,8*a*-

триметил-3,4,4*a*,5,6,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-карбоксилаты (236*a*,б). Выход 77%. Т пл. 47-50°C (эфир). $[\alpha]_D^{20} +46.4$ (с 2.52, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 754, 843, 857, 879, 898, 919, 969,

1000, 1039, 1100, 1139, 1163, 1194, 1606, 1726, 1760. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.74 с

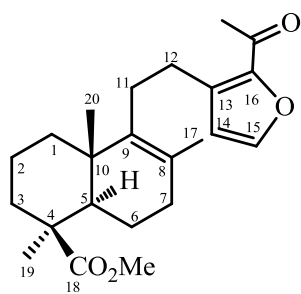
(6H, $2C^{14'}H_3$), 0.85 д (6H, $2CH(CH_3)_2$, J 6.8), 0.91-0.97 м (12H, $2CH(CH_3)_2$, $2CH_3$), 1.00 м (2H, $2H^{2'}$), 1.12 м (2H, $2H^{4'}$), 1.19 с (6H, $2C^{13'}H_3$), 1.29 д.м (2H, $2H^{8a'}$, J 12.6), 1.49 м (2H, $2H^{3'}$), 1.53 м (3H, $C^{11'}H_3$ (**236a**)), 1.56 м (3H, $C^{11'}H_3$ (**236b**)), 1.64-2.30 м (26H, $2H^{2';3';4';7';8';9';10';10'}$, $2CH(CH_3)_2$, $2H^5$), 2.58 м (2H, $2H^6$), 3.61 с (6H, $2C^{12'}O_2CH_3$), 3.68 с (3H, CO_2CH_3 (**236b**)), 3.70 с (3H, CO_2CH_3 (**236a**)), 3.71 д (1H, H^2 , J 11.8 (**236a**)), 3.75 д (1H, H^2 , J 11.8, (**236b**)), 3.95 д (1H, H^2 , J 11.8 (**236b**)), 3.96 д (1H, H^2 , J 11.8 (**236a**)), 4.47 д (1H, NCH, J 10.3 (**236b**)), 4.49 д (1H, NCH, J 10.5 (**236a**)), 4.73 д.д (2H, $2H^7$, J 4.3, 1.3), 5.95 д (1H, H^8 , J 1.8 (**236a**)), 5.97 д (1H, H^8 , J 1.5 (**236b**)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.



д.: 17.28 к ($2CH_3$), 17.61 к ($2C^{14'}$), 18.24 к, 19.11 к ($2CH(CH_3)_2$), 19.34 т ($2C^{3'}$), 19.55 к, 19.62 к ($2C^{11'}$), 20.61 т ($2C^{8'}$), 25.46 т, 25.49 т ($2C^{10'}$), 27.28 т ($2C^{9'}$), 27.84 д ($2CH(CH_3)_2$), 28.20 к, 28.26 к ($2C^{13'}$), 34.10 т ($2C^7$), 36.96 т, 37.05 т ($2C^4$), 37.50 т ($2C^2$), 38.26 д, 38.60 д ($2C^6$), 39.37 с, 39.39 с ($2C^{4a'}$), 43.69 с ($2C^1$), 45.10 т, 45.18 т ($2C^2$), 50.97 к ($2C^{12'}O_2CH_3$), 51.61 к, 51.72 к ($2OCH_3$), 53.30 д, 53.33 д ($2C^{8a'}$), 54.64 д, 54.87 д ($2C^5$), 59.32 д, 59.51 д ($2NCH$), 81.92 д ($2C^7$), 90.51 с, 90.75 с ($2C^1$), 126.13 д, 126.67 д ($2C^8$), 127.56 с, 127.80 с ($2C^6$), 138.03 с, 138.20 с ($2C^5$), 148.69 с, 148.98 с ($2C^9$), 170.78 с, 171.34 с ($2CO_2CH_3$), 173.33 с, 174.42 с ($2C^4$), 177.77 с, 177.81 с ($2C^{12'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 541 (53), 472 (100), 224 (32), 473 (32), 69 (29). Найдено: $[M]$ 541.3394. $C_{32}H_{47}NO_6$. Вычислено: 541.3398.

(1S,9R,10S)-Метил-5-[2-(2-ацетилфуран-3-ил)этил]-1,6,10-триметил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидронафталин-1-карбоксилат (метил-16-ацетил-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (**238**).

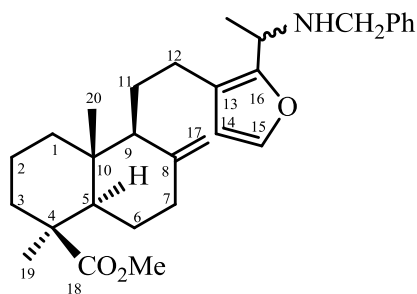
К раствору 1.00 г (3.00 ммоль) 8(9),13(16),14-лабдатриена (**38**) в 5 мл уксусного ангидрида при 20°C добавили при перемешивании 0.07 г хлорнокислого магния. Реакционную смесь перемешивали 5 ч и оставили на ночь, затем вылили на лед, продукт экстрагировали хлороформом (3x30 мл). Органические вытяжки объединили, промыли 5% водным раствором Na_2CO_3 (3x30 мл), водой (3x30 мл), и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили



в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Кристаллизацией смеси соединений (**237**) и (**238**) [0.72 г (68%)] из гексана выделили 0.32 г (30%) соединения (**238**). Т. пл. 64-66°C (гексан). УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 275 (4.05). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 634, 775, 886, 1584 ($C=C$), 1676, 1720 ($C=O$). Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J , Гц): 0.77 с (3H, $C^{20}H_3$), 1.00 т.д (1H, H^3 , J 14, 5), 1.18 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.23 м (1H, H^1), 1.33 д.д (1H, H^5 , J 12, 2), 1.53 д.т (1H, H^2 , J

14, 3), 1.67 с (3H, C¹⁷H₃), 1.68 м (1H, H²), 1.70 м (1H, H¹¹), 1.89-1.96 м (4H, H^{1,7,7,11}), 2.02 м (1H, H⁶), 2.18 м (1H, H³), 2.21 м (1H, H⁶), 2.44 с (3H, COCH₃), 2.83 д.д (2H, H^{12,12}, J 10, 2), 3.60 с (3H, OCH₃), 6.43 д (1H, H¹⁴, J 1.2), 7.38 д (1H, H¹⁵ J 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.53 к (C²⁰), 19.45 к (C¹⁷), 19.51 т (C²), 20.67 т (C¹¹), 26.39 т (C¹²), 26.80 к (COCH₃), 28.27 т (C⁶), 28.45 к (C¹⁹), 34.20 т (C⁷), 36.85 т (C¹), 37.57 т (C³), 39.49 с (C¹⁰), 43.71 с (C⁴), 50.86 к (OCH₃), 53.37 д (C⁵), 114.03 д (C¹⁴), 127.67 с (C⁸), 134.75 с (C¹³), 138.17 с (C⁹), 144.11 д (C¹⁵), 147.96 с (C¹⁶), 177.91 с (C¹⁸), 188.70 с (COCH₃). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 372 [M] (6), 249 (32), 189 (30), 124 (100), 43 (29).

(1S,9R,10S)-Метил-5-{2-[1-(бензиламино)этил]-фуран-3-ил-этил}-1,6,10-триметил-1,2,3,4,5,6,9,10-октагидронафталин-1-карбоксилат (16aR- и 16aS-метил-16-(1-бензиламино-этил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (239a,б). К раствору 1.00 г (2.70 ммоль)



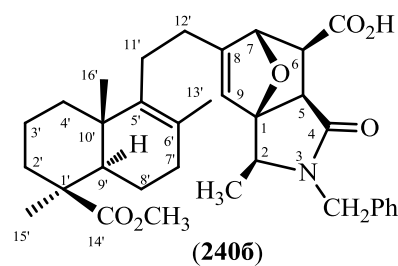
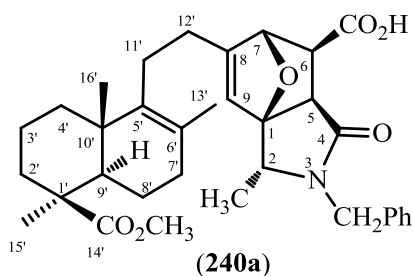
8(9),13(16),14-лабдатриена (**238**) в 15 мл безводного ТГФ в атмосфере аргона при перемешивании последовательно прибавили 1.53 г (5.4 ммоль) Ti(*i*-PrO)₄ и 0.29 г (2.70 ммоль) бензиламина (**78**). Реакционную смесь перемешивали 8 ч, затем порциями добавили 0.31 г (8.10 ммоль) NaBH₄ и 5 мл этанола и перемешивали еще 8 ч. По окончании реакции реакцию массу вылили в водный раствор аммиака (2М, 20 мл), образовавшийся осадок отфильтровали и промыли серным эфиром (3x30 мл).

Маточные растворы объединили, промыли насыщенным водным раствором NaCl (3x30 мл), водой (3x30 мл), и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Получили 1.04 г (81 %) соединений (**239a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε) 207 (4.20), 252 (2.55), 258 (2.56). ИК спектр, ν, см⁻¹: 698 (C=C), 1140, 1229, 1727 (C=O). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.73 с, 0.74 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.85 м (2H, 2H¹²), 0.88 т.д (2H, 2H³, J 14, 5), 1.08 м (2H, 2H¹), 1.18 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.27 м (2H, 2H⁵), 1.39 д (6H, 2CH₃, J 7), 1.47 м (2H, 2H¹²), 1.57 с, 1.60 с (6H, 2C¹⁷H₃), 1.60-1.78 м (8H, 2H^{1,2,6,12}), 1.92-1.99 м (6H, 2H^{2,6,7}), 2.11-2.20 м (4H, 2H^{7,11}), 2.26-2.36 м (4H, 2H^{3,11}), 3.52 д.д (2H, 2CH₂Ph, J_{зем.} 13), 3.61 с (6H, 2OCH₃), 3.64 д.д (2H, 2CH₂Ph), 3.86 м (2H, 2H^{16a}), 6.03 д (2H, 2H¹⁴, J 1.2), 7.18-7.27 м (10H, 2Ph), 7.28 д (2H, 2H¹⁵, J 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.59 к, 17.60 к (2C²⁰), 19.42 т, 19.47 т (2C²), 19.61 к, 19.65 к (2C¹⁷), 20.67 т (2C⁶), 20.84 к, 20.87 к (2CH₃-C^{16a}), 25.16 т, 25.18 т (2C¹¹), 28.26 к (2C¹⁹), 29.52 т (2C¹²), 34.15 т (2C⁷), 37.05 т, 37.08 т (2C¹), 37.57 т, 37.58 т (2C³), 39.37 с, 39.38 с (2C¹⁰), 43.71 с (2C⁴), 48.49 д, 48.51 д (2C^{16a}), 50.84 к (2OCH₃), 51.23 т (2CH₂Ph), 53.37 д (2C⁵), 110.81 д (2C¹⁴), 120.68 с (2C¹³), 126.61 д, 126.63 д (2C^{4'}), 127.04 с, 127.07 с (2C⁸), 127.78 д, 127.82 д (2C^{2,6'}), 128.12 д, 128.14 д (2C^{3,5'}), 138.68 с, 138.70 с (2C⁹), 140.12 с, 140.14 с (2C^{1'}), 140.48 д (2C¹⁵), 151.01 с (2C¹⁶), 177.75 с (2C¹⁸). Найдено, %: С 77.87, Н 9.28, N 2.77. С₂₉H₄₁NO₃. Вычислено: С 77.16, Н 9.10, N 3.10.

(1R,2R,5R,6S,7R)- и (1R,2S,5R,6S,7R)-(1'S,9'R,10'S)-Метил-5-[2-(3-бензил-6-карбокси-2-метил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дека-8-ен-9-ил)этил]-1,6,10-триметил-

1,2,3,4,7,8,9,10-октагидронафталин-1-карбоксилаты (240а,б). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.16 ммоль) аминов (**239а,б**) в 30 мл бензола добавили 0.21 г (2.16 ммоль) малеинового ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при 20°C 48 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ), фракцию продукта кристаллизовали из гексана. Получили 0.96 г (86%) смеси

оксааддуктов (**240а,б**). Т. пл. 64-66°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1167, 1229, 1695, 1724 (C=O), 3430 (OH). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.67 с (6H, 2C^{16'}H₃), 0.87 д (3H, C²-CH₃, J 7), 0.93



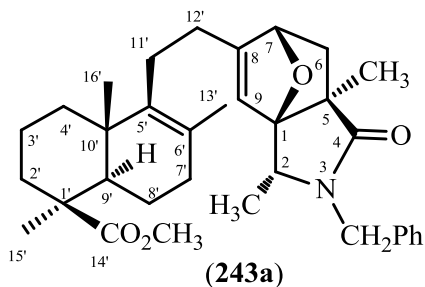
т.д (2H, 2H^{2'}, J 13, 3), 1.02 д.д (2H, 2H^{9'}, J 12, 3), 1.14 с (6H, 2C^{15'}H₃), 1.18 м (2H, 2H^{4'}), 1.24 д (3H, CH₃-C², J 7), 1.44 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.46 м (4H, 2H^{7',8'}), 1.59-1.68 м (6H, 2H^{3',4',11'}), 1.70 м (2H, 2H^{3'}), 1.80-1.92 м (6H, 2H^{7',11',12'}), 1.96-2.09 м (4H, 2H^{8',12'}), 2.15 м (2H, 2H^{2'}), 2.83 д (2H, 2H⁵, J 8.2), 2.87 д (2H, 2H⁶, J 8.2),

3.58 с (3H, OCH₃), 3.59 с (3H, OCH₃), 3.62 м (1H, H², J 7), 3.92 м (1H, H², J 7), 3.98 д (2H, CH₂Ph, J 14), 4.98 д (2H, CH₂Ph, J 14), 5.14 уш.с (2H, 2H⁷), 6.00 уш.с (2H, 2H⁸), 7.20 м (4H, 2H^{2'',6''}), 7.25 м (2H, 2H^{4''}), 7.30 м (4H, 2H^{3'',5''}). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.71 к (2CH₃-C²), 17.47 к (2C^{16'}), 19.23 т (2C^{3'}), 19.43 к, 19.48 к (2C^{13'}), 20.47 т (2C^{11'}), 22.49 к (2CH₃-C²), 25.25 т (2C^{8'}), 27.14 т, 27.24 т (2C^{12'}), 28.18 к (2C^{15'}), 33.97 т (2C^{7'}), 36.79 т, 36.86 т (2C^{4'}), 37.38 т (2C^{2'}), 39.24 с, 39.29 с (2C^{10'}), 41.27 с (2C^{1'}), 43.57 т, 43.80 т (2CH₂Ph), 47.47 д, 47.51 д (2C^{6'}), 50.31 д (2C²), 50.96 к (2OCH₃), 51.66 д (2C^{5'}), 53.17 д (2C^{9'}), 81.29 д, 81.31 д (2C^{7'}), 92.08 с (2C^{1'}), 127.42 д, 127.43 д, 127.54 д (2C^{3'',4'',5''}), 127.75 с (2C^{6'}), 128.64 д (2C^{2'',6''}), 128.38 д, 128.73 д (2C^{8'}), 135.67 с (2C^{1''}), 137.81 с (2C^{5'}), 149.13 с (2C^{9'}), 172.40 с (2C^{4'}), 173.68 с (2CO₂H), 177.78 с (2C^{14'}). Найдено, %: С 74.79, Н 7.75, N 2.29. С₃₄Н₄₃NO₆. Вычислено, %: С 74.05, Н 7.80, N 2.54.

(1R,2R,5S,7S)- и (1R,2S,5S,7S)-(1'S,9'R,10'S)-Метил-5-[2-(3-бензил-2,5-диметил-4-оксо-10-окса-3-азатрицикло[5.2.1.0^{1,5}]дека-8-ен-9-ил)этил]-1,6,10-триметил-1,2,3,4,7,8,9,10-

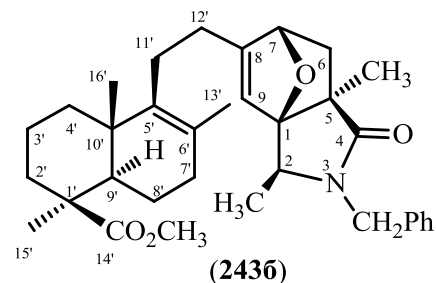
октагидронафталин-1-карбоксилаты (243а,б). К перемешиваемому раствору 1.00 г (2.16 ммоль) аминов (**239а,б**) и 0.23 г (2.16 ммоль) метилакрилоилхлорида в 30 мл хлороформа охлажденному до 0°C прибавили по каплям в атмосфере аргона 0.33 г (3.23 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлороформа. Температуру реакционной смеси подняли до комнатной, перемешивали 6 ч и оставили на ночь. Растворитель упарили в вакууме, к остатку добавили 20 мл серного эфира, образовавшийся осадок (Et₃NxHCl) отфильтровали. Маточный раствор

упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.96 г (86%) оксааддуктов (**243а,б**) в виде масла. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 252 (2.64), 258 (2.64), 266 (2.59), 290 (2.38). ИК спектр, ν , см⁻¹: 698 (C=C), 1149, 1229, 1694, 1727 (C=O). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.71 с (6H, 2C¹⁶H₃), 0.82 м (2H, 2H⁴), 0.87 д (3H, CH₃-C², J 7), 0.94 м (2H, 2H²), 1.04 д (3H, CH₃-C², J 7), 1.15 с (6H, 2C¹⁴H₃), 1.20 с (3H, CH₃-C⁵),

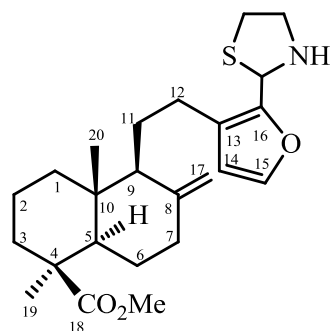


1.23 с (3H, CH₃-C⁵), 1.24 м (2H, 2H⁹), 1.47 с, 1.48 с (6H, 2C¹³H₃), 1.40-1.47 м (6H, 2H^{4';8';7'}), 1.62-1.77 м (6H, 2H^{3';7';11'}), 1.92 м, (4H, 2H^{8';11'}), 2.02 м (2H, 2H^{12'}), 2.16 м (2H, 2H²), 2.46 д.д (2H, 2H⁶, J 12, 4), 3.60 с (6H, 2OCH₃), 3.83 м (2H, 2H²), 3.87 д (2H, CH₂Ph, J 12), 4.85 уш.с (1H, H⁷), 4.86 уш.с (1H, H⁷), 5.12 д (2H, CH₂Ph, J 12), 6.04 д (2H, 2H⁸, J 1.3), 7.22 м 7.25 м, 7.30 м,

7.33 м (10H, 2Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.90 к (CH₃-C²), 17.74 к (2C¹⁶), 19.23 т (2C³), 19.58 к (2C¹³), 19.68 к (2C⁵), 20.47 т (2C¹¹), 23.19 к (CH₃-C²), 25.17 т (2C⁸), 28.96 т (2C¹²), 29.42 к (2C¹⁵), 34.25 т (2C⁷), 36.76 т (2C⁴), 36.98 т (2C⁶), 37.64 т (2C²), 39.58 с (2C¹⁰), 43.10 т (2CH₂Ph), 43.82 с (2C¹), 50.11 д (2C²), 51.10 к (2OCH₃), 51.78 с (2C⁹), 53.49 д, 53.55 д (2C⁵), 77.80 д (2C⁷), 94.57 с (2C¹), 127.43 д (2C^{4''}), 127.71 с (2C⁶), 127.80 д (2C^{3'';5''}), 128.53 д, 128.62 д (2C⁸), 128.76 д (2C^{2'';6''}), 136.84 с (2C^{1''}), 138.10 с (2C⁵), 146.90 с (2C⁹), 172.40 с (2C⁴), 177.90 с (2C¹⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 531 [M^+] (30), 440 (28), 283 (33), 189 (27), 109 (28), 91 (100), 69 (71), 43 (22), 41 (36). C₃₄H₄₅NO₄.



(1S,5S,9R,10R)-Метил-1,4а-диметил-5-{2-[2-(тиазолидин-2-ил)фуран-3-ил]этил}-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (метил-16-(тиазолидин-2-ил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (244). К раствору 1.00 г (2.81 ммоль) соединения (**53**) в 10 мл бензола последовательно добавили 0.52 г (5.12 ммоль) триэтиламина и 0.26 г (3.40 ммоль) гидрохлорида 2-меркаптоэтиламина (цистеинамина). Реакционную смесь кипятили 20 ч. Растворитель удалили в вакууме. Получили 0.97 г (83%) соединения (**244**). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.90 м (1H, H¹), 0.99 д.т (1H, H³, J 12.8, 4.6), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H⁵, J 12.4, 2.6), 1.43-1.48 м (3H, H^{2,9,11}), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.72-1.81 м (5H, H^{1,2,6,6,7}), 1.93 м (1H, H¹²), 2.12 м (1H, H³), 2.33-2.49 м (2H, H^{7,12}), 2.93 м (1H, H⁴), 3.04 м, 3.10 м (2H, H^{5'}), 3.58 с (3H, CO₂Me), 3.70 м (1H, H⁴), 4.56 с, 4.88 с (2H, H¹⁷), 5.50 д (1H, H², J 1.8), 6.19 д (1H, H¹⁴, J 1.5), 7.29 т (1H, H¹⁵, J 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.43 к (C²⁰), 19.72 т (C²), 22.76 т (C¹²),

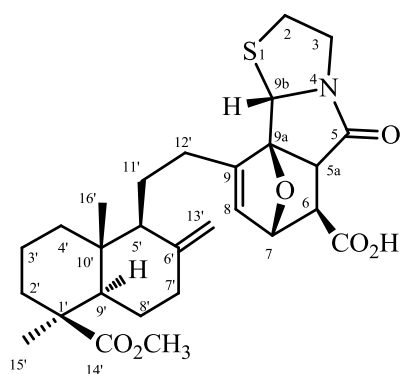


24.08 т (C^{11}), 26.08 т (C^6), 28.55 к (C^{19}), 36.44 т (C^5), 37.92 т (C^3), 38.46 т (C^7), 38.62 т (C^1), 40.55 с (C^4), 44.07 с (C^{10}), 50.86 к (OCH_3), 52.87 т ($C^{4'}$), 54.53 д (C^9), 55.95 д (C^5), 63.80 д ($C^{2'}$), 106.23 т (C^{17}), 111.51 д (C^{14}), 122.26 с (C^{13}), 141.61 с (C^{16}), 147.78 с (C^8), 149.49 д (C^{15}), 177.22 с (C^{18}).

(5aS,6R,7S,9aS,9bS)- и *(5aR,6S,7R,9aR,9bR)-(1'S,5'S,9'R,10'R)-9-[(1-метоксикарбонил-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафт-5-ил)этил]-5(5aH)-оксо-7,9а-эпокси-2,3,6,7,9а,9b-*

гексагидротиазоло[2,3-а]изоиндол-6-Карбоновые кислоты (245а,б). К раствору 1.00 г (2.21 ммоль) соединения (244) в 15 мл хлороформа добавили при перемешивании 0.21 г (2.22 ммоль) малеинового ангидрида. Реакционную смесь перемешивали при 20°C 24 ч. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 1.01 г (83%) смеси диастереоизомеров (245а,б). Спектр ЯМР 1H

$CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с, 0.56 с (6H, $2C^{16'}H_3$), 1.03 м (2H, $2H^{2';4'}$), 1.12 с, 1.16 с (6H, $2C^{15'}H_3$), 1.27 м (2H, $2H^9$), 1.46-1.53



м (4H, $2H^{11';3'}$), 1.63 м (2H, $2H^5$), 1.70 м (2H, $2H^{11'}$), 1.72-

1.88 м (6H, $2H^{3';12';4'}$), 1.96 м (6H, $2H^{7';8';12'}$), 2.14 м (2H,

$2H^{2'}$), 2.32 м, 2.37 м (4H, $2H^{7';8'}$), 2.77 д (2H, $2H^5$, J 9.0), 2.80-2.96

м (6H, $2H^{2,2,3}$), 3.03 д, 3.06 д (2H, $2H^6$, J 9.0), 3.59 с, 3.62 с (6H,

$2OCH_3$), 4.35 м (1H, H^3), 4.38 с, 4.43 с (2H, $2H^{13'}$), 4.80 с, 4.84 с

(2H, $2H^{13'}$), 4.88 д, 4.85 д (2H, $2H^7$, J 2.0, 1.8), 5.44, 5.46 с (2H,

$2H^{9b}$), 6.03 д, 6.07 д (2H, $2H^8$, J 2.0, 1.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.09, 12.17 к ($2C^{16'}$), 19.48 т

($2C^3$), 21.12 т ($2C^{11'}$), 23.27 т ($2C^{12'}$), 25.76 т ($2C^8$), 28.35 к ($2C^{15'}$), 32.86 т, 32.93 т ($2C^2$), 37.71 т

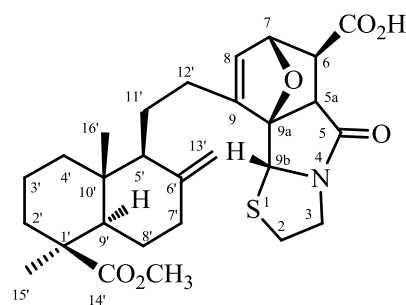
($2C^2$), 38.23 т ($2C^7$), 38.78 т ($2C^4$), 39.82 с, 39.97 с ($2C^{10'}$), 43.69 с ($2C^1$), 43.84 т ($2C^3$), 46.84 д

($2C^6$), 49.81 д ($2C^5$), 50.75 к ($2OCH_3$), 54.81 д ($2C^9$), 55.75 д ($2C^5$), 62.26 д ($2C^{9b}$), 81.77 д ($2C^7$),

93.67 с, 93.76 с ($2C^{9a}$), 106.12 т ($2C^{13'}$), 127.29 д 128.35 д ($2C^8$), 145.02 с ($2C^9$), 147.42 с ($2C^6$),

174.19 с ($2C^5$), 175.13 с ($2CO_2H$), 177.29 с ($2C^{14'}$). Найдено, %: С 65.01, Н 7.18, N 2.38, S 6.07.

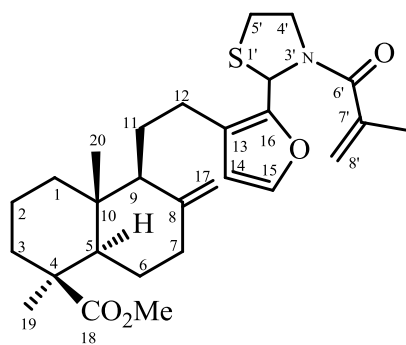
$C_{28}H_{37}NO_6S$. Вычислено, %: С 65.22, Н 7.23, N 2.72, S 6.22.



(1S,5S,9R,10R)-Метил-1,4а-диметил-5-{2-[2-(3-метилакрилоилтиазолидин-2-ил)фуран-3-ил]этил}-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат *(метил-16-(3-метилакрилоилтиазолидин-2-ил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат)* (248).

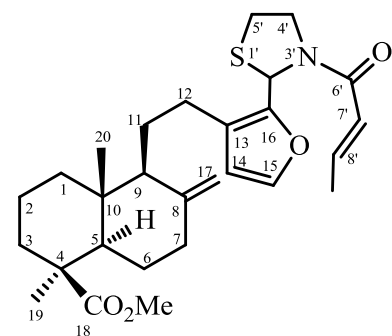
К охлажденному до 0°C раствору 0.71 г (1.70 ммоль) соединения (244) и 0.18 г (1.70 ммоль) метилакрилоилхлорида в 30 мл хлороформа прибавили по каплям при перемешивании 0.26 г (2.55 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлороформа (в атмосфере аргона). Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок ($Et_3N \cdot HCl$) отфильтровали.

Маточный раствор упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.62 г (75%) соединения (**248**), маслообразное вещество.



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3080, 1718, 1645, 1450, 1154, 1329, 1130, 982, 892. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.85 м (1H, H^1), 1.02 м (1H, H^3), 1.14 с, 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.26 м (1H, H^5), 1.42-1.54 м (3H, $\text{H}^{2,9,11}$), 1.63 м (1H, H^{11}), 1.72 м (1H, H^1), 1.78 м (3H, $\text{H}^{2,6,7}$), 1.85 м (1H, H^6), 1.94 м (1H, H^{12}), 1.91 д (3H, CH_3 , J 1.2), 2.12 м (1H, H^3), 2.40 м, 2.48 м (2H, $\text{H}^{7,12}$), 3.06 м, 3.32 м (2H, $\text{H}^{5',5'}$), 3.58 с (3H, OCH_3), 3.94 м, 4.25 м (2H, $\text{H}^{4',4'}$), 4.47 с (1H, H^1), 4.54 с, 4.87 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 4.81 с, 5.22 с (2H, $\text{H}^{8',8'}$), 6.16 д (1H, H^{14} , J 1.7), 7.26 д (1H, H^{15} , J 1.7).

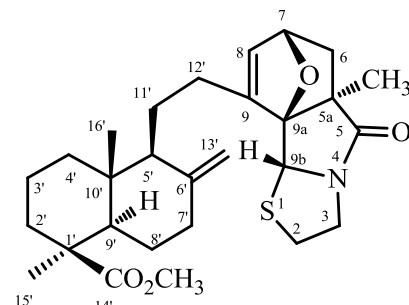
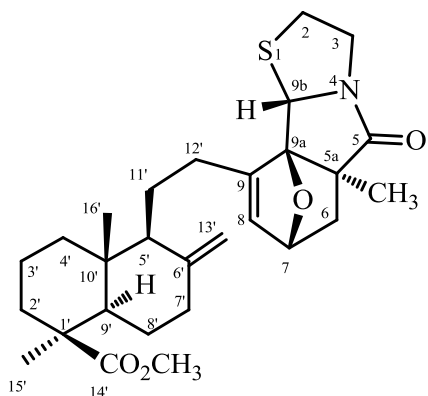
(1S,5S,9R,10R)-Метил-5-(2-[2-(3-(E)-бут-2-еноилтиазолидин-2-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (метил-16-[3-(E)-кротоноилтиазолидин-2-ил]-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат) (249). К



охлажденному до 0°C раствору 1.06 г (2.11 ммоль) соединения (**244**) и 0.26 г (2.55 ммоль) хлорангидрида кротоновой кислоты в 30 мл хлороформа в атмосфере аргона прибавили по каплям при перемешивании 0.32 г (3.15 ммоль) триэтиламина в 10 мл хлороформа. Реакционную массу перемешивали 6 ч при комнатной температуре и оставили на ночь. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) отфильтровали. Маточный раствор упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ-метанол, 100:1). Получили 0.91 г (82%) соединения (**249**), маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1718, 1217 ($\text{C}=\text{O}$), 669 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.85 м (1H, H^1), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 12.8, 4.6), 1.14 с (3H, C^{19}H_3), 1.27 м (1H, H^5), 1.53 д (3H, CH_3 , J 7.1), 1.66 м (4H, $\text{H}^{2,9,11,11}$), 1.72 м (1H, H^1), 1.79 м (3H, $\text{H}^{2,6,7}$), 1.94 с (2H, $\text{H}^{6,12}$), 2.12 д.м (1H, H^3 , J_{gem} 12.8), 2.39 м, 2.53 м (2H, $\text{H}^{7,12}$), 2.92 м, 3.08 м (2H, $\text{H}^{5'}$), 3.43 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 3.58 с (3H, OCH_3), 4.04 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 4.55 с, 4.91 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 5.38 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 5.95 м (1H, $\text{H}^{8'}$, J_{gem} 15.8), 6.15 с (1H, H^{14}), 6.87 д (1H, $\text{H}^{7'}$, J 15.8), 7.22 с (1H, H^{15}).

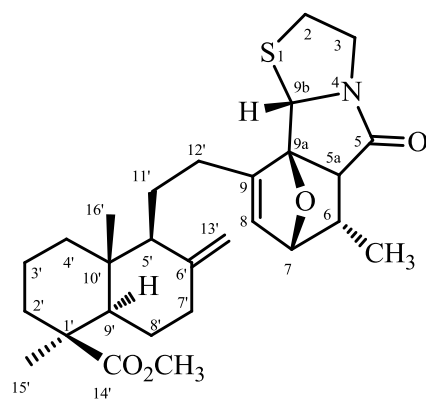
Метил-(5aS,7R,9aR,9bS)- и (5aR,7S,9aS,9bR)-(1'S,5'S,9'R,10'R)-1,4а-диметил-5-(2-{5-метил-5(5aH)оксо-7,9а-эпокси-2,3,6,7,9а,9b-гексагидротиазоло[2,3-а]изоиндол-9-ил}этил)-6-метилен-декагидронафталин)-1-карбоксилат (250a,б). Раствор 0.62 г соединения (**248**) в 7 мл бензола кипятили в течение 10 ч. Растворитель упаривали в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.59 г (96%) смеси

диастереоизомеров (**250a,б**). После повторной колоночной хроматографии на силикагеле стереоизомер (**250a**) выделили в индивидуальном виде. Соединение (**250a**). Т. пл. 189-191°C (гексан), $[\alpha]_D^{20} +5.43^\circ$ (с 0.98, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3080, 1718, 1645, 1450, 1329, 1154, 1130, 982, 892. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.52 с (3H, $\text{C}^{17'}\text{H}_3$), 0.98 м (1H, $\text{H}^{2'}$, J_{gem} 13.4), 1.05 д.т (1H, $\text{H}^{4'}$, J_{gem} 13.0), 1.11 с (3H, CH_3), 1.14 м (1H, H^6), 1.16 с (3H, $\text{C}^{16'}\text{H}_3$), 1.28 д.д (1H, $\text{H}^{9'}$, J 12.4, 2.6), 1.46-1.56 м (2H, $\text{H}^{11';3'}$), 1.64 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 1.68-1.82 м (3H, $\text{H}^{3';8'11'}$), 1.84 м (1H, $\text{H}^{12'}$), 1.90-2.02 м (2H, $\text{H}^{4';7'}$), 1.99 м (1H, $\text{H}^{12'}$), 2.15 м (1H, $\text{H}^{2'}$, J_{gem} 13.4), 2.36-2.40 м (2H, $\text{H}^{7';8'}$), 2.49 д.д (1H, H^6 , J 10.2, 2.0), 2.85 м (1H, H^2), 2.98 м (1H, H^3), 3.06 м (1H, H^2), 3.63 с (3H, OCH_3), 4.37 м (1H, H^3), 4.41 с (1H, $\text{H}^{13'}$), 4.83 с (1H, $\text{H}^{13'}$), 4.85 д.д (1H, H^7 , J 2.0, 1.5), 5.43 с (1H, H^{9b}), 6.08 д (1H, H^8 , J 1.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.11 к ($\text{C}^{16'}$), 19.49 т (C^3), 19.56 к (CH_3), 21.31 т ($\text{C}^{11'}$), 25.76 т ($\text{C}^{12'}$), 26.95 т (C^8), 28.37 к ($\text{C}^{15'}$), 31.90 т (C^2), 36.92 т (C^6), 37.71 т ($\text{C}^{2'}$), 38.20 т ($\text{C}^{7'}$), 38.73 т ($\text{C}^{4'}$), 39.92 с ($\text{C}^{10'}$), 43.82 с ($\text{C}^{1'}$), 45.07 т (C^3), 50.71 к (OCH_3), 55.52 д ($\text{C}^{9'}$), 55.75 д ($\text{C}^{5'}$), 56.13 с (C^{5a}), 62.62 д (C^{9b}), 80.27 д (C^7), 95.02 с (C^{9a}), 105.76 т ($\text{C}^{13'}$), 128.56 д (C^8), 145.48 с (C^9), 147.54 с ($\text{C}^{6'}$), 177.18 с ($\text{C}^{14'}$), 177.94 с (C^5). Найдено, %: С 69.42, Н 7.98, N 2.88, S 6.72. $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 69.24, Н 8.09, N 2.88, S 6.60.



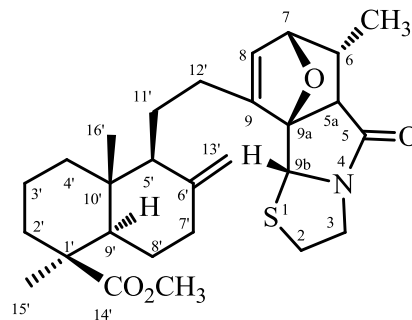
Характеристические сигналы соединения (**250б**) (из спектра ЯМР ^1H смеси стереоизомеров (**250a,б**)): 0.55 с (3H, $\text{C}^{16'}\text{H}_3$), 1.15 с (3H, $\text{C}^{5a}\text{-CH}_3$), 1.16 с (3H, $\text{C}^{15'}\text{H}_3$), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.44 с (1H, $\text{H}^{13'}$), 4.86 д.д (1H, H^7 , J 1.8, 1.4), 4.89 с (1H, $\text{H}^{13'}$), 5.40 с (1H, H^{9b}), 6.04 д (1H, H^8 , J 1.5).

Метил-(5aS,6S,7R,9aS,9bS)- и (5aR,6R,7S,9aR,9bR)-(1'S,5'S,9'R,10'R)-1,4а-диметил-5-(2-{6-метил-5(5aH)оксо-7,9а-эпокси-2,3,6,7,9а,9b-гексагидропиазоло[2,3-а]изоиндол-9-ил}этил)-6-метилена-декагидронафталин-1-карбоксилат (251a,б). Раствор 0.91 г соединения (**249**) в 7 мл бензола кипятили 10 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток



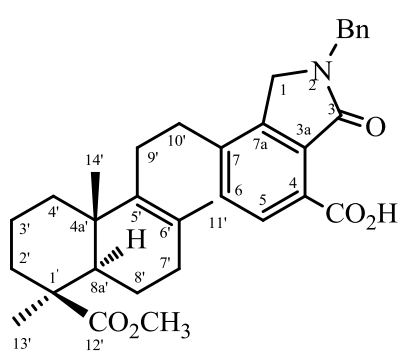
хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.81 г (89%) смеси диастереоизомеров (**251a,б**), маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с, 0.53 с (6H, $2\text{C}^{16'}\text{H}_3$), 0.91 д (6H, 2CH_3 , J 7.0), 0.95-1.13 м (4H, $2\text{H}^{2';4'}$), 1.18 с, 1.20 с (6H, $2\text{C}^{15'}\text{H}_3$), 1.27 д.м (2H, $2\text{H}^{9'}$), 1.52 м (4H, $2\text{H}^{11';3'}$), 1.60 м (2H, $2\text{H}^{5'}$), 1.70-1.85 м (8H, $2\text{H}^{3';8';11';12'}$), 1.89 м (2H, $2\text{H}^{7'}$), 1.97 м (4H, $2\text{H}^{4';12'}$), 2.14 м (2H, $2\text{H}^{2'}$), 2.32-

2.39 м (4H, 2H^{7',8'}), 2.62 м (1H, H⁶), 2.87-3.20 м (6H, 2H^{2,2,3}), 3.58 с, 3.60 с (3H, OCH₃), 4.36 м (1H, H³), 4.38 с, 4.44 с (1H, H^{13'}), 4.77 д.д, 4.89 д.д (2H, 2H⁷, *J* 1.8, 2.0), 4.82 с, 4.84 с (2H, 2H^{13'}), 5.43 с, 5.44 с (2H, 2H^{9b}), 6.00 д и 6.04 д (2H, 2H⁸, *J* 1.8 и 2.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.43 к (2C^{16'}), 17.09 к (2CH₃), 19.79 т (2C^{3'}), 21.38 т, 21.59 т (2C^{11'}), 25.40 т (2C^{12'}), 26.13 т (2C^{8'}), 28.67 к (2C^{15'}), 32.33 т, 32.35 т (2C²), 37.98 т, 38.02 т (2C^{2'}), 38.57 т (2C^{7'}), 38.63 д (C⁶), 39.05 т, 39.12 т (2C^{4'}), 40.23 с, 40.32 с (2C^{10'}), 43.95 с, 44.13 с (2C^{1'}), 45.10 т (2C³), 51.01 к (2OCH₃), 54.49 д (2C^{5a}), 55.25 д (2C^{9'}), 55.84 д (2C^{5'}), 62.60 д (2C^{9b}), 81.75 д (2C⁷), 94.03 с, 94.13 с (2C¹), 106.13 т (2C^{13'}), 127.28 д, 127.39 д (2C⁸), 145.44 с, 145.51 с (2C⁹), 147.68 с, 147.81 с (2C^{6'}), 174.12 с, 174.02 с (2C^{14'}), 177.49 с (2C⁵). Найдено, %: С 68.97, Н 7.86, N 2.58, S 6.34. C₂₈H₃₉NO₄S. Вычислено: С 69.24, Н 8.09, N 2.88, S 6.60.



Общая методика синтеза изоиндолинонов (260)-(265). К раствору 1,7-эпоксисоединений (0.9 ммоль) в 10 мл 1,4-диоксана добавили в токе аргона эфирата трехфтористого бора (3.7 ммоль). Реакционную смесь кипятили 2 ч (контроль ТСХ), по охлаждении разбавили хлористым метиленом (20 мл), промыли насыщенным водным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и упарили в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ).

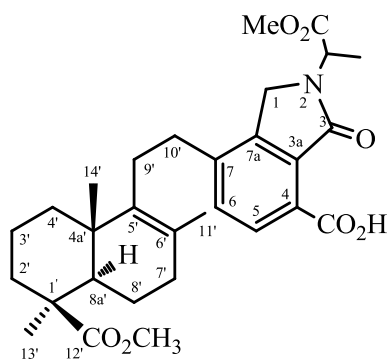
2-Бензил-4-{2-[(4aR,5S,8aS)-1-(метоксикарбонил)-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил]этил}-1-оксоизоиндолин-7-карбоновая кислота (260). При обработке раствора 0.40 г (0.7 ммоль) 1,7-эпоксисоединений (**229a,б**) в 10 мл 1,4-диоксана



действием 0.46 мл (3.7 ммоль) эфирата трехфтористого бора получили 0.28 г (58%) изоиндолинона (**260**). Т пл. 68-70°C (эфир). $[\alpha]_D^{20} +43.11$ (с 0.65, CDCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ε): 201 (4.71), 254 (4.26), 286 (3.77), 296 (3.67). ИК спектр, ν , см⁻¹: 666, 702, 753, 820, 981, 1037, 1120, 1163, 1192, 1238, 1378, 1503, 1604, 1621, 1723, 2460, 3430. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.72 с (3H, C^{14'}H₃), 0.98 т.д (1H, H^{2'}, *J* 12.0, 4.0), 1.08 м (1H, H^{4'}), 1.18 с (3H, C^{13'}H₃), 1.29 д.д (1H, H^{8a'}, *J* 12.0, 2.0), 1.47 м (2H, H^{3',9'}), 1.57 с (3H, C^{11'}H₃), 1.62-1.72 м (3H, H^{2',4',8'}), 1.96 м (2H, H^{3',7'}), 2.17 м (3H, H^{7',8',9'}), 2.63 м (2H, H^{10',10'}), 3.61 с (3H, OCH₃), 4.33 с (2H, CH₂Ph), 4.84 с (2H, H^{1,1}), 7.20-7.37 м (5H, Ph), 7.50 д (1H, H⁶, *J* 8.1), 8.30 д (1H, H⁵, *J* 8.1), 12.21 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 17.40 к (C^{14'}), 19.09 т (C^{3'}), 19.41 к (C^{11'}), 20.28 т (C^{8'}), 27.45 т (C^{9'}), 27.98 к (C^{13'}), 32.01 т (C^{10'}), 33.84 т (C^{7'}), 36.87 т (C^{4'}), 37.17 т (C^{2'}), 39.23 с (C^{4a'}), 43.40 с (C^{1'}), 46.87 т (C¹), 49.24 т (CH₂Ph), 50.70 к (OCH₃), 53.15 д (C^{8a'}), 126.53 с (C⁷), 127.95 д (C^{3'',5''}), 127.98 д (C^{4''}), 128.70 д (C^{2'',6''}), 128.78 с (C⁴), 128.81 с (C^{6'}), 131.24 д (C⁶),

133.52 д (C^5), 134.78 с ($C^{1''}$), 137.22 с (C^5), 139.70 с (C^{7a}), 142.03 с (C^{3a}), 165.80 с (C^3), 169.56 с (CO_2H), 177.43 с ($C^{12'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 529 (15), 91 (100), 281 (70), 263 (64), 294 (29).
Найдено: [M] 529.2813. $C_{33}H_{39}NO_5$. Вычислено: 529.2823.

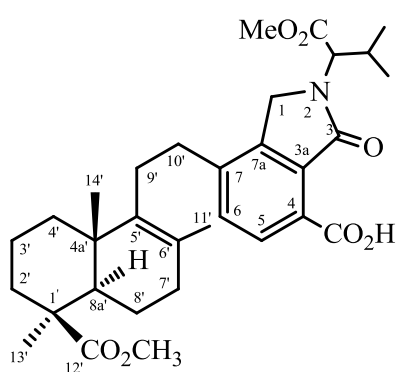
2-(1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)-4-{2-[(1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-1-(метоксикарбонил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил]этил}-1-оксоизоиндолин-7-карбоновая кислота (261). При обработке раствора 0.40 г (0.7 ммоль) 1,7-эпоксисоединений



(**230a,б**) в 8 мл 1,4-диоксана действием 0.28 мл (2.2 ммоль) эфирата трехфтористого бора получили 0.22 г (56%) изоиндолинона (**261**). Т пл. 85-87°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} +43.13$ (с 0.64, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 203 (4.22), 253 (3.78), 288 (3.36), 299 (3.17). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 755, 824, 920, 980, 1036, 1079, 1100, 1160, 1209, 1307, 1503, 1580, 1622, 1688, 1724, 2470, 3433. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (J , Гц): 0.77 с (3H, $C^{14'}H_3$), 1.00 т.д (1H, $H^{2'}$, J 13.4, 4.3), 1.19 с (3H, $C^{13'}H_3$), 1.22 м (1H,

$H^{4'}$), 1.33 д.д (1H, $H^{8a'}$, J 12.0, 2.0), 1.55 м (2H, $H^{3';9'}$), 1.63 с (3H, $C^{11'}H_3$), 1.64 д (3H, CH_3 , J 7.7), 1.65-1.78 м (3H, $H^{2';4';8'}$), 1.99 м (2H, $H^{3';7'}$), 2.18 м (3H, $H^{7';8';9'}$), 2.72 м (2H, $H^{10';10'}$), 3.61 с (3H, $C^{12'}O_2CH_3$), 3.75 с (3H, OCH_3), 4.48 д (1H, H^1 , J 15.3), 4.68 д.д (1H, H^1 , J 15.3, 1.8), 5.15 к (1H, NCH , J 7.0), 7.55 д (1H, H^6 , J 8.1), 8.30 д (1H, H^5 , J 8.1), 12.11 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.61 к (CH_3), 17.77 к ($C^{14'}$), 19.44 т ($C^{3'}$), 19.79 к ($C^{11'}$), 20.61 т ($C^{8'}$), 27.67 т ($C^{9'}$), 28.30 к ($C^{11'}$), 32.36 т ($C^{10'}$), 34.19 т ($C^{7'}$), 37.27 т ($C^{4'}$), 37.51 т ($C^{2'}$), 39.60 с ($C^{4a'}$), 43.74 с ($C^{1'}$), 47.11 т ($C^{1'}$), 50.04 к ($C^{12'}O_2CH_3$), 51.03 к (OCH_3), 52.71 д (NCH), 53.34 д ($C^{8a'}$), 126.95 с (C^7), 128.37 с (C^6), 128.63 с (C^4), 131.80 д (C^6), 134.02 д (C^5), 137.63 с (C^5), 140.52 с (C^{7a}), 142.39 с (C^{3a}), 165.22 с (C^3), 170.42 с (CO_2H), 171.00 с (CO_2CH_3), 177.75 с ($C^{12'}$). Найдено, %: C 68.32, H 7.02, N 2.42. $C_{30}H_{39}NO_7$. Вычислено: C 68.55, H 7.48, N 2.66.

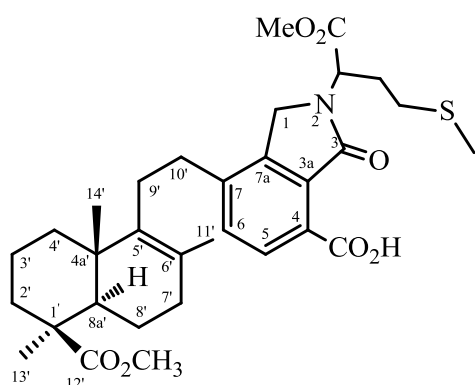
2-(3-Метил-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)-4-{2-[(1S,4aS,8aR)-1-(метоксикарбонил)-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил]этил}-1-оксоизоиндолин-7-карбоновая кислота (262). При кипячении 0.29 г (0.5 ммоль) 1,7-эпоксисоединений (**231a,б**) и 0.19 мл (1.5



ммоль) эфирата трехфтористого бора в 5 мл 1,4-диоксана в течение 2 ч и последующей хроматографии получили 0.15 г (54%) изоиндолинона (**262**). Т пл. 85-86°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} +53.6$ (с 0.4, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{max} , нм ($lg \epsilon$): 200 (4.49), 256 (4.02), 300 (3.57). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 755, 825, 940, 985, 1014, 1037, 1162, 1203, 1229, 1308, 1500, 1600, 1623, 1685, 1726, 2460, 3436. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J , Гц): 0.78 с (3H, $C^{14'}H_3$),

0.95, 1.06 д (6H, $\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$, J 8.0), 0.94 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 1.21 с (3H, $\text{C}^{13'}\text{H}_3$), 1.26 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 1.35 д.д (1H, $\text{H}^{8a'}$, J 11.8, 1.8), 1.55 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 1.63 с (3H, $\text{C}^{11'}\text{H}_3$), 1.74 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.86-1.99 м (5H, $\text{H}^{3';4';7';9'}$), 2.22 м (2H, $\text{H}^{2';8'}$), 2.35 м (2H, $\text{H}^{8'}$ и $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.68-2.78 м (2H, $\text{H}^{10';10'}$), 3.62 с (3H, $\text{C}^{12'}\text{O}_2\text{CH}_3$), 3.76 с (3H, OCH_3), 4.48 д (1H, H^1 , J 15.1), 4.79 д (1H, NCH , J 8.4), 4.87 д.д (1H, H^1 , J 15.1, 1.8), 7.57 д (1H, H^6 , J 7.8), 8.34 д (1H, H^5 , J 8.0), 15.46 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.77 к ($\text{C}^{14'}$), 19.15 к ($\text{CH}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 19.42 т ($\text{C}^{3'}$), 19.78 к ($\text{C}^{11'}$), 20.60 т ($\text{C}^{8'}$), 27.72 т ($\text{C}^{9'}$), 28.29 к ($\text{C}^{13'}$), 29.27 д ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 32.37 т ($\text{C}^{10'}$), 34.18 т ($\text{C}^{7'}$), 37.02 т ($\text{C}^{4'}$), 37.49 т ($\text{C}^{2'}$), 39.58 с ($\text{C}^{4a'}$), 43.73 с ($\text{C}^{1'}$), 47.60 т (C^1), 51.03 к ($\text{C}^{12'}\text{O}_2\text{CH}_3$), 52.25 к (OCH_3), 53.32 д ($\text{C}^{8a'}$), 60.44 д (NCH), 127.04 с (C^7), 128.26 с (C^4), 128.41 с (C^6), 131.89 д (C^6), 134.08 д (C^5), 137.50 с ($\text{C}^{5'}$), 140.61 с (C^{7a}), 142.36 с (C^{3a}), 165.23 с (C^3), 170.40 с (CO_2CH_3), 170.78 с (CO_2H), 177.75 с ($\text{C}^{12'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 553 (15.63), 305 (100), 287 (49.82), 494 (17.23). Найдено: $[\text{M}]$ 553.3022. $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_7$. Вычислено: 553.3034.

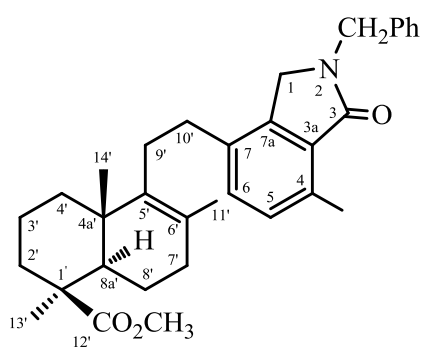
2-(4-Метилсульфанил-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)-4-{2-[(1S,4aS,8aR)-1,6,4a-триметил-1-метоксикарбонил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил]этил}-1-оксоизоиндолин-7-



карбоновая кислота (263). При кипячении 0.50 г (0.8 ммоль) 1,7-эпоксисоединений (**232a,b**) и 0.32 мл (2.5 ммоль) эфира трехфтористого бора в 9 мл 1,4-диоксана получили 0.29 г (60%) продукта (**263**). $[\alpha]_D^{20} +70.15$ (с 0.80, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм ($\lg \epsilon$): 201 (4.65), 253 (3.97), 289 (3.59), 297 (3.48). ИК спектр, ν , см^{-1} : 754, 896, 985, 1038, 1096, 1191, 1230, 1308, 1328, 1377, 1470, 1501, 1600, 1624, 1650, 1688, 1724, 1730, 2455, 3434. Спектр ЯМР ^1H

CDCl_3 , δ , м.д. (J , Гц): 0.77 с (3H, $\text{C}^{14'}\text{H}_3$), 1.02 т.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 13.5, 4.5), 1.20 м (4H, $\text{H}^{4'}$, $\text{C}^{13'}\text{H}_3$), 1.21 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 1.36 д.д (1H, $\text{H}^{8a'}$, J 12.0, 2.0), 1.57 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 1.63 с (3H, $\text{C}^{11'}\text{H}_3$), 2.10 с (3H, SCH_3), 1.74 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.82-1.98 м (4H, $\text{H}^{3';4';7';9'}$), 2.18-2.28 м (3H, $\text{H}^{2';7';8'}$), 2.34 м (1H, $\text{H}^{8'}$), 2.49 м (2H, CH_2S), 2.62-2.74 м (2H, $\text{H}^{10';10'}$), 3.62 с (3H, $\text{C}^{12'}\text{O}_2\text{CH}_3$), 3.77 с (3H, CO_2CH_3), 4.44 д (1H, H^1 , J 15.3), 4.72 д (1H, H^1 , J 17.3), 5.21 д.д (1H, NCH , J 8.5, 3.1), 7.58 д (1H, H^6 , J 8.0), 8.36 д (1H, H^5 , J 8.0), 12.36 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.03 к ($\text{C}^{14'}$), 17.44 к ($\text{C}^{11'}$), 19.10 т ($\text{C}^{3'}$), 19.50 к (SCH_3), 20.28 т ($\text{C}^{8'}$), 27.30 т ($\text{C}^{9'}$), 27.98 к ($\text{C}^{13'}$), 28.56 т ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$), 30.09 т (CH_2S), 31.99 т ($\text{C}^{10'}$), 33.86 т ($\text{C}^{7'}$), 36.91 т ($\text{C}^{4'}$), 37.16 т ($\text{C}^{2'}$), 39.26 с ($\text{C}^{4a'}$), 43.39 с ($\text{C}^{1'}$), 47.55 т (C^1), 50.71 к ($\text{C}^{12'}\text{O}_2\text{CH}_3$), 52.48 к (OCH_3), 53.50 д ($\text{C}^{8a'}$), 59.51 д (NCH), 126.60 с (C^7), 128.01 с (C^4), 128.11 с (C^6), 131.57 д (C^6), 133.70 д (C^5), 137.25 с ($\text{C}^{5'}$), 140.27 с (C^{7a}), 142.16 с (C^{3a}), 164.78 с (C^3), 169.83 с (CO_2H), 170.69 с (CO_2CH_3), 177.42 с ($\text{C}^{12'}$). Найдено: $[\text{M}]$ 585.2755. $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{NO}_7\text{S}$. Вычислено: 585.2760.

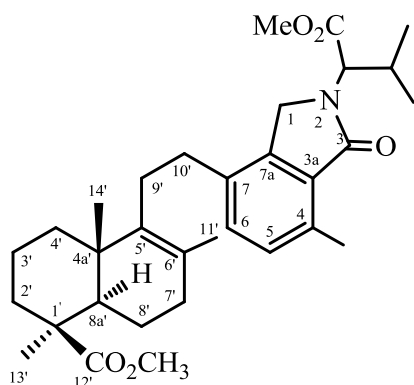
2-Бензил-4-{2-[(1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-1-метоксикарбонил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил]этил}-7-метилизоиндолин-1-он (264). При обработке 0.55 г (0.7



ммоль) 1,7-эпоксисоединений (**235a,б**) действием 0.40 мл (3.2 ммоль) эфирата трехфтористого бора в 8 мл 1,4-диоксана после многократной очистки получили 0.083 г (15%) изоиндолинона (**264**). Т пл. 71-73°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} +37.77$ (с 0.50, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 203 (4.18), 252 (3.62), 282 (3.18), 291 (3.12). ИК спектр, ν , см⁻¹: 754, 817, 943, 999, 1029, 1153, 1193, 1234, 1331, 1610, 1707, 1724, 1762. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д.

(J, Гц): 0.74 с (3H, C^{14'}H₃), 1.00 т.д (1H, H^{2'}, J 12.0, 4.0), 1.15 м (1H, H^{4'}), 1.19 с (3H, C^{13'}H₃), 1.25 д (1H, H^{8a'}, J 8.3), 1.51 м (1H, H^{3'}), 1.59 с (3H, C^{11'}H₃), 1.66-2.29 м (9H, H^{2',3',4',7',8',8',9',9'}), 2.53 т (2H, H^{10',10'}, J 8.0), 2.71 с (CH₃-C⁴), 3.62 с (3H, OCH₃), 4.15 с (2H, CH₂Ph), 4.76 с (2H, H^{1,1}), 7.14 д (1H, H⁶, J 8.0), 7.22 д (1H, H⁵, J 8.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 16.83 к (C^{14'}), 17.67 к (CH₃), 19.42 т (C^{3'}), 19.69 к (C^{11'}), 20.65 т (C^{8'}), 28.30 к (C^{13'}), 29.56 т (C^{9'}), 31.96 т (C^{10'}), 34.17 т (C^{7'}), 37.11 т (C^{4'}), 37.54 т (C^{2'}), 39.52 с (C^{4a'}), 43.74 с (C^{1'}), 46.10 т (C¹), 48.01 т (CH₂Ph), 51.01 к (OCH₃), 53.34 д (C^{8a'}), 127.47 д (C^{4''}), 127.62 с (C⁷), 128.02 д (C^{3'',5''}), 128.63 д (C^{2'',6''}), 129.21 с (C^{6'}), 130.24 д, 130.32 д (C^{5,6}), 134.42 с (C⁴), 135.10 с (C^{7a}), 137.02 с (C^{1''}), 138.16 с (C^{5'}), 139.71 с (C^{3a}), 169.55 с (C³), 177.90 с (C^{12'}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 499 (6.02), 91 (100), 249 (72.78), 250 (23.16), 43 (20.98). Найдено: [M] 499.3081. C₃₃H₄₁NO₃. Вычислено: M 499.3074.

2-(3-Метил-1-метокси-1-оксобутан-2-ил)-4-{2-[(1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-1-(метоксикарбонил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-5-ил]этил}-7-метилизоиндолин-1-он (265). При обработке 0.40 г (0.7 ммоль) 1,7-эпоксисоединений (**236a,б**) 0.28 мл (2.2 ммоль)



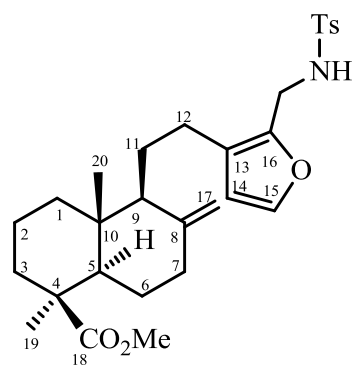
эфирата трехфтористого бора в 8 мл 1,4-диоксана получили 0.19 г (52%) изоиндолинона (**265**). Т пл. 44-46°C (хлороформ).

$[\alpha]_D^{20} +31.20$ (с 0.50, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 203 (4.18), 252 (3.62), 282 (3.18), 291 (3.12). ИК спектр, ν , см⁻¹: 786, 825, 939, 984, 1017, 1033, 1158, 1199, 1233, 1327, 1502, 1580, 1602, 1691, 1724, 1727. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.77 с (3H, C^{14'}H₃), 0.90 д (3H, CH(CH₃)₂, J 6.8), 0.99 м (1H, H^{2'}), 1.03 д (3H, CH(CH₃)₂, J 6.8), 1.18 м (1H, H^{4'}), 1.20 с (3H, C^{13'}H₃), 1.34 д.д (1H, H^{8a'}, J 11.8, 2.0), 1.48-1.62 м (2H, H^{3',9'}), 1.64 с (3H, C^{11'}H₃), 1.68 м (1H, H^{2'}), 1.77-2.04 м (4H, H^{3',4',7',8'}), 2.10-2.20 м (4H, H^{7',8',9'}, CH(CH₃)₂), 2.61 т (2H, H^{10',10'}, J 8.5), 2.66 с (CH₃), 3.61 с (3H, C^{12'}O₂CH₃), 3.69 с (3H, OCH₃), 4.27 д (1H, H¹, J 14.6), 4.58 д.д (1H, H¹, J 14.6, J 2.2), 4.77 д (1H, NCH, J 8.3), 7.13 д (1H, H⁶, J 7.8), 7.24 д (1H, H⁵, J 7.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.:

267

16.86 к ($C^{14'}$), 19.05 к, 19.32 к ($CH(\underline{C}H_3)_2$), 19.44 т ($C^{3'}$), 19.73 к ($C^{11'}$), 20.67 т ($C^{8'}$), 28.28 к ($C^{13'}$), 28.74 д ($\underline{C}H(\underline{C}H_3)_2$), 29.40 к (CH_3), 29.54 т ($C^{9'}$), 31.93 т ($C^{10'}$), 34.20 т ($C^{7'}$), 37.19 т ($C^{4'}$), 37.54 т ($C^{2'}$), 39.55 с ($C^{4a'}$), 43.75 с ($C^{1'}$), 45.69 т ($C^{1'}$), 50.98 к ($C^{12'}O_2\underline{C}H_3$), 51.73 к (OCH_3), 53.33 д ($C^{8a'}$), 59.30 д (NCH), 127.71 с ($C^{7'}$), 128.49 с ($C^{6'}$), 130.21 д, 130.43 д ($C^{5,6'}$), 134.45 с ($C^{4'}$), 135.25 с ($C^{7a'}$), 138.14 с ($C^{5'}$), 140.20 с ($C^{3a'}$), 169.92 с (C^3), 171.54 с ($\underline{C}O_2CH_3$), 177.86 с ($C^{12'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 523 (36.87), 273 (100), 215 (80.27), 275 (63.70), 464 (49.20). Найдено: $[M]$ 523.3287. $C_{32}H_{45}NO_5$. Вычислено: 523.3292.

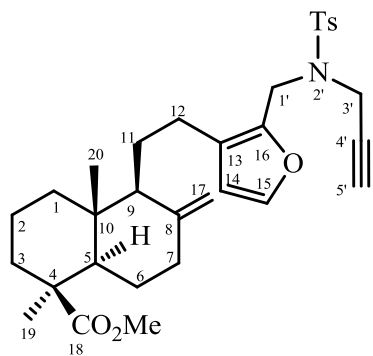
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4a-диметил-6-метилен-5-(2-{2-[(4-метилфенилсульфон-амидо)метил]фуран-3-ил}этил)декагидронафталин-1-карбоксилат (271). К раствору 1.00 г (2.2 ммоль) метил 16-(аминометил)ламбертианата (**55**) в 20 мл хлористого метилена при перемешивании добавили 0.77 мл (5.6 ммоль) триэтиламина и 0.42 г (2.2 ммоль) тозилхлорида. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, разбавили 50 мл хлороформа, промыли водой (3x50 мл), сушили $MgSO_4$ и упарили в вакууме. Получили 1.06 г (93%) соединения (**271**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +29.12^\circ$ (с 0.57, $CHCl_3$). УФ спектр, $\lambda_{макс.}$, нм ($\lg \epsilon$):



225 (4.07). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3277, 3022, 2945, 2876, 2847, 1722, 1645, 1447, 1331, 1229, 1161, 1094, 1051, 984, 891, 814, 756, 663. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.92 д.т (1H, H^1 , J 13.5, 4.2), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.6, 4.2), 1.15 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.22 д.д (1H, H^5 , J 12.1, 3.1), 1.45 м (1H, H^2), 1.47 м (1H, H^9), 1.58 м (1H, H^{11}), 1.70-1.81 м (4H, $H^{1,2,6,11}$), 1.85 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.13 м (2H, $H^{3,12}$), 2.34 м (1H, H^{12}), 2.37 м (1H, H^7), 2.41 с (3H, CH_3), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.03 д, 4.06 д (2H, CH_2 , J 11.6), 4.48 с, 4.85 с (2H, $H^{17,17}$), 4.72 м (1H, NH), 6.11 д (1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 2.0), 7.16 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 2.0), 7.23 д (2H, $H^{3',5'}$, J 7.8), 7.67 д (2H, $H^{2',6'}$, J 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.52 к (C^{20}), 19.81 т (C^2), 21.43 к (CH_3), 22.79 т (C^{12}), 24.10 т (C^{11}), 26.15 т (C^6), 28.67 к (C^{19}), 37.95 т (CH_2)*, 38.04 т (C^3)*, 38.60 т (C^7), 38.91 т (C^1), 40.03 с (C^{10}), 44.16 с (C^4), 51.06 к (OCH_3), 54.71 д (C^9), 56.05 д (C^5), 106.52 т (C^{17}), 111.31 д (C^{14}), 122.96 с (C^{13}), 126.97 д ($C^{2',6'}$), 129.46 д ($C^{3',5'}$), 136.71 с ($C^{4'}$), 141.77 д (C^{15}), 143.18 с ($C^{1'}$), 144.40 с (C^{16}), 147.64 с (C^8), 177.64 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 513 (0.19), 429 (11), 358 (29), 342 (29), 283 (12), 263 (12), 249 (18), 235 (12), 194 (11), 189 (34), 184 (12), 181 (90), 171 (18), 161 (16), 155 (33), 149 (17), 133 (14), 122 (19), 121 (100), 119 (17), 110 (12), 109 (49), 107 (26), 105 (17), 95 (13), 94 (11), 93 (56), 91 (56), 85 (35), 83 (52), 81 (23), 79 (16), 55 (13). Найдено: $[M]$ 513.2537. $C_{29}H_{39}NO_5S$. Вычислено: 513.2543.

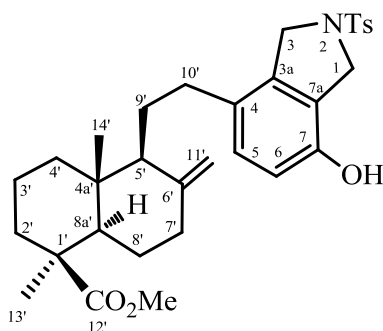
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4a-диметил-5-[2-(2-{[4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфонамидо]метил}фуран-3-ил)этил]-6-метилендекагидронафталин-1-

карбоксилат (272). К перемешиваемому раствору 1.00 г (1.9 ммоль) соединения (271) в 20 мл ацетона при комнатной температуре последовательно добавили 0.54 г (3.9 ммоль) K_2CO_3 и 0.32 мл (2.9 ммоль) 80% раствора пропаргила бромистого в толуоле. Реакционную массу перемешивали 24 ч, разбавили 50 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x30 мл). Органический слой промыли водой (3x50 мл), сушили $MgSO_4$ и упарили в вакууме. Остаток



хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Получили 0.78 г (73%) соединения (272) в виде масла. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.48 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.96 м (1H, H^1), 1.00 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 4.3), 1.15 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.24 м (1H, H^5), 1.46 м (1H, H^2), 1.54 м (1H, H^9), 1.64 м (1H, H^{11}), 1.72-1.82 м (4H, $H^{1,2,6,11}$), 1.86 м (1H, H^7), 1.94 м (1H, H^6), 2.13 м (1H, H^3), 2.28 м (1H, H^{12}), 2.38 м (1H, H^7), 2.41 с (3H, CH_3), 2.49 м (1H, H^{12}), 2.55 м (1H, H^5), 3.58 с, 3.60 с (3H, OCH_3), 3.93 д, 3.95 д (2H, $H^{3'}$, J 9.3), 4.31 д, 4.36 д (2H, $H^{1'}$, J 10.1), 4.56 с, 4.87 с (2H, H^{17}), 6.19 д, 6.20 д (1H, H^{14} , J 2.0), 7.27 с (1H, H^{15}), 7.27 д (2H, $H^{3'',5''}$, J 8.0), 7.71 д (2H, $H^{2'',6''}$, J 8.0). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.52 к (C^{20}), 19.82 т (C^2), 21.43 к (CH_3), 22.56 т, 22.87 т (C^{12}), 24.34 т (C^{11}), 26.16 т (C^6), 28.67 к (C^{19}), 35.92 т ($C^{3'}$), 38.05 т (C^3), 38.63 т (C^7), 38.95 т (C^1), 40.06 с (C^{10}), 40.62 т ($C^{1'}$), 44.17 с (C^4), 51.01 к (OCH_3), 54.93 д (C^9), 56.13 д (C^5), 73.68 с (C^4), 77.65 д ($C^{5'}$), 106.53 т (C^{17}), 111.40 д (C^{14}), 124.79 с (C^{13}), 126.90 д, 127.68 д ($C^{2'',6''}$), 129.29 д ($C^{3'',5''}$), 135.93 с (C^4), 142.17 д (C^{15}), 143.38 с ($C^{1'}$), 143.62 с (C^{16}), 147.56 с (C^8), 177.60 с (C^{18}).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-[2-(7-гидрокси-2-тозилизоиндолин-4-ил)этил]-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (273). К раствору 0.300 г (0.544 ммоль) соединения (272) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.008 г (0.027

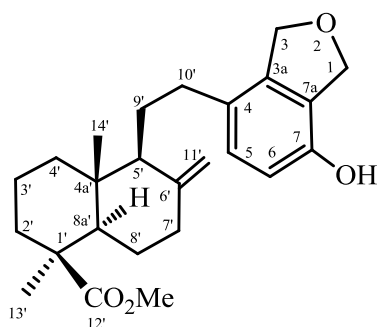


ммоль) $AuCl_3$ и перемешивали 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.237 г (79%) соединения (273) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +17.26^\circ$ (с 0.34, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 226 (4.11), 275 (3.25). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3423, 2925, 2851, 1722, 1620, 1609, 1580, 1503, 1456, 1346, 1315, 1290, 1231, 1163, 1097, 1065, 816, 757, 662. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, $C^{14'}H_3$), 0.96 м (1H, $H^{4'}$), 1.00 м (1H, $H^{2'}$), 1.16 с (3H, $C^{13'}H_3$), 1.24 м (1H, $H^{8'}$), 1.49 м (1H, $H^{3'}$), 1.53 уш.с (1H, $H^{5'}$), 1.66 м (1H, $H^{9'}$), 1.70-1.78 м (4H, $H^{3';4';8';9'}$), 1.85 м (1H, $H^{7'}$), 1.97 м (1H, $H^{8'}$), 2.14 м (2H, $H^{2';10'}$), 2.38 с (3H, CH_3), 2.40 м (1H, $H^{7'}$), 2.42 м (1H, $H^{10'}$), 3.60 с (3H, OCH_3), 4.50 д (1H, H^1 , J 10.4), 4.53 д (1H, H^1 , J 10.4), 4.56 м (2H, $H^{3,3'}$), 4.58 с (1H,

$H^{11'}$), 4.91 с (1H, $H^{11'}$), 5.50 уш.с (1H, OH), 6.59 д (1H, H^6 , J 7.6), 6.88 д (1H, H^5 , J 7.6), 7.29 д (2H, $H^{3''}, 5''$, J 7.8), 7.75 д (2H, $H^{2''}, 6''$, J 7.8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.49 к ($C^{14'}$), 19.84 т ($C^{3'}$), 21.40 к (CH_3), 24.44 т ($C^{9'}$), 26.17 т ($C^{8'}$), 30.91 т ($C^{10'}$), 28.67 к ($C^{13'}$), 38.01 т ($C^{2'}$), 38.59 т ($C^{7'}$), 38.92 т ($C^{4'}$), 40.15 с ($C^{4a'}$), 44.20 с ($C^{1'}$), 51.09 к (OCH₃), 51.79 т (C^3), 53.24 т (C^1), 55.29 д ($C^{8a'}$), 56.09 д ($C^{5'}$), 106.38 т ($C^{11'}$), 114.40 д (C^6), 122.42 с (C^{7a}), 127.47 д ($C^{2''}, 6''$), 128.73 д (C^5), 129.44 с (C^4), 129.70 д ($C^{3''}, 5''$), 133.56 с ($C^{4''}$), 136.40 с (C^{3a}), 143.57 с ($C^{1''}$), 147.74 с ($C^{6'}$), 147.78 с (C^7), 178.07 с ($C^{12'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 551 (6), 399 (18), 398 (66), 397 (37), 396 (88), 338 (15), 336 (12), 302 (10), 301 (38), 273 (10), 189 (11), 160 (16), 155 (15), 149 (13), 148 (19), 147 (34), 146 (100), 133 (11), 123 (12), 121 (39), 119 (12), 109 (18), 107 (19), 105 (14), 95 (18), 93 (17), 92 (10), 91 (48), 81 (22), 79 (13), 77 (11), 69 (12), 67 (12), 57 (13), 55 (18). Найдено: $[M]$ 551.2684. $C_{32}H_{41}NO_5S$. Вычислено: 551.2700.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-[2-(7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)этил]-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (274). К раствору 0.300 г (0.753 ммоль) соединения (128) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.011 г (0.038 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.234 г

(78%) соединения (274) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +39.62^\circ$ (с 1.81, CHCl₃).

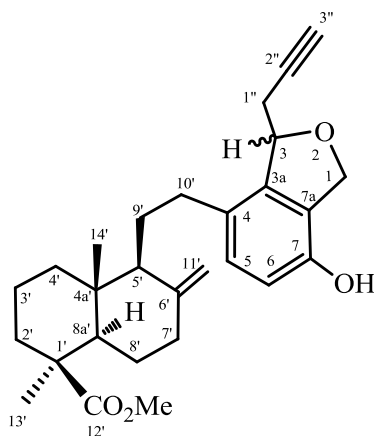


УФ спектр, $\lambda_{\max.}$, нм (lg ϵ): 214 (4.72), 278 (3.10). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3375, 3080, 3019, 2945, 2849, 1722, 1701, 1643, 1609, 1500, 1452, 1379, 1317, 1292, 1231, 1186, 1155, 1132, 1092, 1055, 1032, 1005, 984, 891, 816, 756, 710. Спектр ЯМР 1H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, $C^{14'}$ H₃), 0.96 д.т (1H, $H^{4'}$, J 13.8, 4.6), 1.01 д.т (1H, $H^{2'}$, 13.4, 4.4), 1.16 с (3H, $C^{13'}$ H₃), 1.26 д.д (1H, $H^{8a'}$, J 12.5, 3.2), 1.48 м (1H,

$H^{3'}$), 1.57 уш.с (1H, $H^{5'}$), 1.70 м (1H, $H^{9'}$), 1.76 м, 1.79 м, 1.81 м (4H, $H^{9', 8', 4', 3'}$), 1.88 м (1H, $H^{7'}$), 1.98 м (1H, $H^{8'}$), 2.14 д.м (1H, $H^{2'}$, J 13.0), 2.22 м (1H, $H^{10'}$), 2.41 д.д.д (1H, $H^{7'}$, J 11.9, 4.0, 2.3), 2.60 м (1H, $H^{10'}$), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.59 с, 4.89 с (2H, $H^{11'}$), 5.05 д (1H, H^1 , J 10.2), 5.10 д (1H, H^1 , J 10.2), 5.16 с (2H, $H^{3,3}$), 5.40 уш.с (1H, OH), 6.61 д (1H, H^6 , J 8.0), 6.90 д (1H, H^5 , J 8.0). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.52 к ($C^{14'}$), 19.82 т ($C^{3'}$), 24.64 т ($C^{9'}$), 26.18 т ($C^{8'}$), 28.70 к ($C^{13'}$), 31.35 т ($C^{10'}$), 38.03 т ($C^{2'}$), 38.62 т ($C^{7'}$), 38.92 т ($C^{4'}$), 40.16 с ($C^{4a'}$), 44.24 с ($C^{1'}$), 51.20 к (OCH₃), 55.28 д ($C^{5'}$), 56.12 д ($C^{8a'}$), 72.19 т (C^3), 73.37 т (C^1), 106.36 т ($C^{11'}$), 114.16 д (C^6), 124.59 с (C^{7a}), 128.02 с (C^4), 128.61 д (C^5), 139.30 с (C^{3a}), 147.80 с ($C^{6'}$), 148.44 с (C^7), 178.04 с ($C^{12'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 398 (7), 237 (12), 236 (53), 235 (25), 202 (13), 201 (19), 189 (34), 177 (10), 162 (49), 161 (17), 149 (50), 148 (100), 135 (11), 133 (10), 121 (66), 120 (15), 119 (11), 109 (12), 107 (20), 105 (12), 95 (10), 93 (14), 91 (20), 81 (21), 79 (10). Найдено: $[M]$ 398.2450. $C_{25}H_{34}O_4$. Вычислено: 398.2452.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[(R)- и 5-{2-[(S)-7-гидрокси-3-(проп-2-ин-1-ил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-

карбоксилаты (275a,б). К раствору 0.300 г (0.687 ммоль) смеси соединений (**130a,б**) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.010 г (0.034 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.21 г (70%) смеси диастереоизомерных дигидроизобензофуранов (1:1) (**275a,б**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 224 (3.93), 282

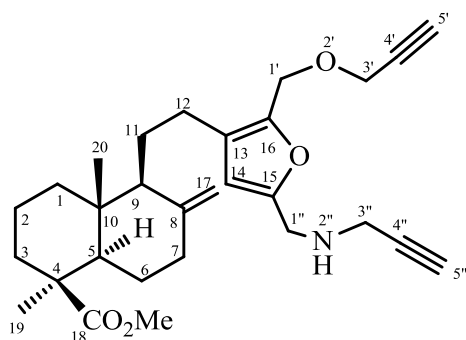


(3.32). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3381, 3308, 3308, 3080, 3017, 2945, 2874, 2849, 2122, 1722, 1643, 1607, 1501, 1464, 1450, 1381, 1367, 1335, 1292, 1248, 1231, 1211, 1155, 1092, 1053, 1030, 984, 962, 891, 819, 756, 667, 640. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (6H, 2C^{14'}H₃), 1.01 м (4H, 2H^{2',4'}), 1.16 с (6H, 2C^{13'}H₃), 1.27 м (2H, 2H^{8a'}), 1.49 м (2H, 2H^{3'}), 1.60 м (2H, 2H^{5'}), 1.52 м (2H, 2H^{9'}), 1.78-1.91 м (10H, 2H^{4',3',7',8',9'}), 1.98 м (2H, 2H^{8'}), 2.14 д.м (2H, 2H^{2'}, J 13.9), 2.24 м (2H, 2H^{10'}), 2.41 м (2H, 2H^{7'}), 2.51 м (1H, H^{1''}), 2.57 м (1H, H^{1''}), 2.60-2.68 м (4H, 2H^{10',3'}), 2.73 м, 2.79 м (2H, 2H^{1''}), 3.60 с (6H,

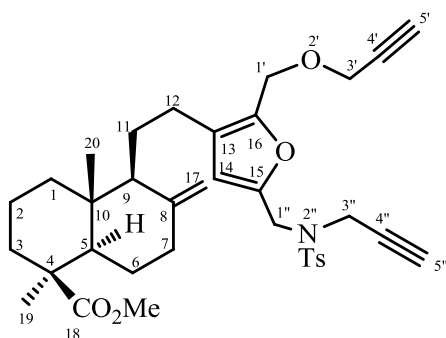
2CH₃O), 4.60 с (2H, 2H^{11'}), 4.91 с (2H, 2H^{11'}), 5.09 д (2H, 2H^{1'}, J 10.2), 5.25 д.т (2H, 2H^{1'}, J 10.2, 2.0), 5.40 м, 5.44 м (2H, 2H^{3'}), 5.95 уш.с (2H, 2HO), 6.67 д (2H, 2H^{6'}, J 7.9), 6.95 д (2H, 2H^{5'}, J 7.9). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.20 к (2C^{14'}), 19.49 т, 19.52 т (2C^{3'}), 24.33 т, 24.57 т (2C^{1''}), 25.41 т, 25.51 т (2C^{9'}), 25.87 т (2C^{8'}), 28.73 к, 28.40 к (2C^{13'}), 30.01 т, 30.09 т (2C^{10'}), 37.72 т (2C^{2'}), 38.24 т, 38.29 т (2C^{7'}), 38.63 т (2C^{4'}), 39.86 с, 39.91 с (2C^{4a'}), 43.92 с (2C^{1'}), 50.88 к (2OCH₃), 55.03 д (2C^{8a'}), 55.81 д (2C^{5'}), 69.45 д, 69.50 д (2C^{3'}), 70.99 т, 71.10 т (2C^{1'}), 80.38 с (2C^{2''}), 82.18 д, 82.26 д (2C^{3''}), 106.06 т, 106.11 т (2C^{11'}), 114.59 д, 114.61 д (2C^{6'}), 125.08 с, 125.53 с (2C^{7a'}), 127.96 с (2C^{4'}), 128.54 д, 128.77 д (2C^{5'}), 139.52 с (2C^{3a'}), 147.56 с, 147.63 с (2C^{7'}), 147.81 с (2C^{6'}), 177.70 с (2C^{12'}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 436 (4), 398 (27), 397 (100), 379 (28), 337 (14), 319 (28), 249 (13), 201 (15), 199 (26), 189 (34), 187 (24), 186 (48), 185 (27), 173 (15), 161 (42), 159 (15), 157 (14), 148 (33), 145 (12), 133 (12), 121 (89), 120 (20), 119 (16), 109 (18), 107 (29), 105 (18), 95 (17), 93 (22), 91 (32), 81 (38), 79 (17), 77 (13), 67 (14), 55 (21), 41 (18). Найдено: [M] 436.2605. C₂₈H₃₆O₄. Вычислено: 436.2608.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4a-диметил-6-метилен-5-(2-(5-((проп-2-ин-1-иламино)-2-((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил)этил)декагидронафталин-1-карбоксилат (276). К раствору 0.50 г (1.17 ммоль) альдегида (**143**) в 10 мл *i*-PrOH добавили 0.21 г (2.35 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина, 1.0 г AcONa и 2 мл AcOH, перемешивали 30 мин, а затем при 0°C небольшими порциями добавили 0.22 г (5.87 ммоль) NaBH₄. Дополнительно перемешивали ещё 24 ч, добавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные экстракты

промыли водой (3x40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.54 г (99%) соединения (**276**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +48.54^\circ$ (с 0.96, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 229 (4.11), 282 (2.75). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3296, 3078, 2945, 2874, 2847, 2116, 1722, 1643, 1568, 1447, 1383, 1354, 1333, 1229, 1248, 1229, 1213, 1204, 1155, 1134, 1092, 1070, 1032, 986, 934, 889, 820, 810, 773, 756, 665, 571. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.95 д.т (1H, H¹, J 12.9, 2.7), 1.00 д.т (1H, H³, J 13.2, 3.8), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 д.д (1H, H⁵, J 12.1, 3.0), 1.47 м (1H, H²), 1.57 м (2H, H^{9,11}), 1.64-1.82 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.86 м (1H, H⁷), 1.95 м (1H, H⁶), 2.13 д.м (1H, H³, J 12.9), 2.23 т (1H, H^{5''}, J 2.4), 2.24 м (1H, H¹²), 2.40 м (1H, H⁷), 2.42 т (1H, H^{5'}, J 2.4), 2.51 м (1H, H¹²), 3.42 д (2H, H^{3'';3'''}, J 2.4), 3.59 с (3H, OCH₃), 3.82 с (2H, H^{1'';1'''}), 4.10 д (2H, H^{3';3'''}, J 2.4), 4.43 с (2H, H^{1';1'''}), 4.57 с, 4.88 с (2H, H^{17,17'}), 6.08 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.60 к (C²⁰), 19.89 т (C²), 23.28 т (C¹²), 24.57 т (C¹¹), 26.23 т (C⁶), 28.76 к (C¹⁹), 37.18 т (C^{3''}), 38.13 т (C³), 38.67 т (C⁷), 39.02 т (C¹), 40.10 с (C¹⁰), 44.24 с (C⁴), 44.77 т (C^{1''}), 51.11 к (OCH₃), 54.92 д (C⁹), 56.16 д (C⁵), 56.66 т (C^{3'}), 61.16 т (C^{1'}), 71.78 д (C^{5''}), 74.60 д (C^{5'}), 79.52 с (C^{4'}), 81.48 с (C^{4''}), 106.43 т (C¹⁷), 109.47 д (C¹⁴), 125.83 с (C¹³), 145.75 с (C¹⁵), 147.81 с (C⁸), 152.58 с (C¹⁶), 177.71 с (C¹⁸). Найдено %: С 75.13, Н 8.40, N 2.26. Вычислено: С 74.81, Н 8.44, N 3.01. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.} %): 465 (19), 464 (60), 412 (10), 411 (23), 355 (11), 189 (21), 121 (100), 119 (21), 109 (23), 107 (34), 105 (26), 93 (27), 91 (33), 81 (31), 79 (23). Найдено: [M] 465.2789. C₂₉H₃₉O₄N. Вычислено: 465.2795.



(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4a-диметил-6-метилен-5-(2-(5-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфамид)метил)-2-((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил)этил)декагидронаталин-1-карбоксилат (277). К раствору 0.50 г (1.08 ммоль) метил 15-



пропаргиламинометилламбертианата (**276**) в 20 мл хлористого метилена при перемешивании добавили 0.37 мл (2.69 ммоль) триэтиламина, 0.20 г (1.08 ммоль) тозила хлористого и 0.01 г (0.11 ммоль) 4-диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, разбавили 50 мл хлороформа, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.49 г (73%) соединения (**277**) в виде масла.

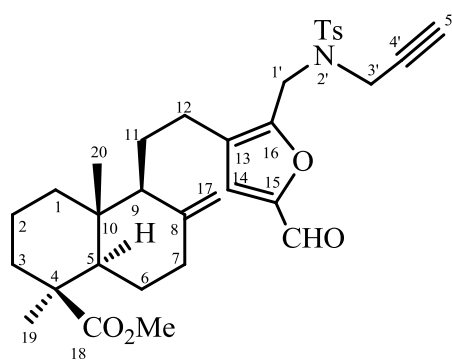
Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.93 д.т (1H, H^1 , J 13.4, 3.8), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 3.8), 1.15 с (3H, C^{19}H_3), 1.24 д.д (1H, H^5 , J 12.1, 3.0), 1.49 м (1H, H^2), 1.54 м, 1.59 м (2H, $\text{H}^{9,11}$), 1.64 м, 1.75 м, 1.78 м, 1.83 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.87 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.05 т (1H, $\text{H}^{5''}$, J 2.2), 2.13 д.м (1H, H^3 , J 13.4), 2.21 м (1H, H^{12}), 2.39 м (1H, H^7), 2.41 с (3H, CH_3), 2.43 т (1H, $\text{H}^{5'}$, J 2.2), 2.48 м (1H, H^{12}), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.03 уш.с (2H, $\text{H}^{3',3''}$, J 2.4), 4.07 д (2H, $\text{H}^{3',3''}$, J 2.2), 4.37 с (4H, $\text{H}^{1',1'',1''}$), 4.55 с, 4.88 с (2H, $\text{H}^{17,17'}$), 6.15 с (1H, H^{14}), 7.28 д (2H, $m\text{-C}_6\text{H}_4$, J 8.3), 7.72 д (2H, $o\text{-C}_6\text{H}_4$, J 8.3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.48 к (C^{20}), 19.75 т (C^2), 21.40 к (CH_3), 23.03 т (C^{12}), 24.33 т (C^{11}), 26.06 т (C^6), 28.61 к (C^{19}), 37.16 с ($\text{C}^{3''}$), 37.98 т (C^3), 38.50 т (C^7), 38.89 т (C^1), 39.95 с (C^{10}), 42.83 ($\text{C}^{1''}$), 44.08 с (C^4), 50.98 к (OCH_3), 54.71 д (C^9), 56.00 д (C^5), 56.57 т ($\text{C}^{3'}$), 60.88 т ($\text{C}^{1'}$), 73.93 ($\text{C}^{5''}$), 74.62 д ($\text{C}^{5'}$), 76.31 с ($\text{C}^{4''}$), 79.31 с ($\text{C}^{4'}$), 106.32 т (C^{17}), 111.59 д (C^{14}), 125.83 с (C^{13}), 127.59 д ($2o\text{-C}_6\text{H}_4$), 129.33 д ($2m\text{-C}_6\text{H}_4$), 135.77 с ($p\text{-C}_6\text{H}_4$), 143.45 с (C_6H_4), 146.69 с (C^{15}), 147.60 с (C^8), 148.20 с (C^{16}), 177.51 с (C^{18}).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

5-(2-(5-формил-2-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-

ил)фенилсульфонамидо)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4а-диметил-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (278). К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.91 ммоль) соединения (272) в 20 мл ДМФА при 20°C добавили по каплям 0.16 мл (1.81 ммоль) POCl_3 , перемешивали 48 ч, а затем вылили реакционную массу на 40 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора NaOAc , водный слой



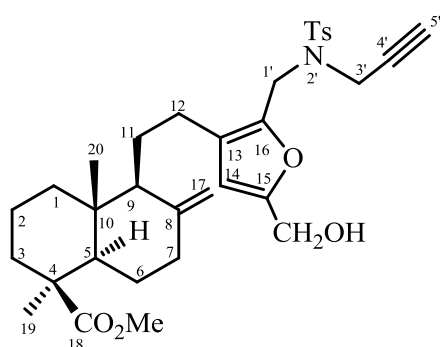
экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x40 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.42 г (79%) соединения (278) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +29.87^\circ$ (с 2.25, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 231 (4.19), 290 (4.09). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3271,

2947, 2874, 2849, 1720, 1682, 1645, 1599, 1526, 1447, 1352, 1333, 1229, 1163, 1092, 1059, 984, 895, 756, 731, 662, 579, 555, 544. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.38 с (3H, C^{20}H_3), 0.87 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.04 с (3H, C^{19}H_3), 1.15 м (1H, H^5), 1.37 м (1H, H^2), 1.46 м (2H, $\text{H}^{9,11}$), 1.66 м, 1.75 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.86 м (1H, H^7), 2.02 м (2H, $\text{H}^{6,3}$), 2.29 с (6H, $\text{H}^{12,7,5'}$, CH_3), 2.48 м (1H, H^{12}), 3.47 с (3H, OCH_3), 3.92 с (2H, $\text{H}^{3',3''}$), 4.31 с (2H, $\text{H}^{1',1''}$), 4.46 с, 4.79 с (2H, $\text{H}^{17,17'}$), 6.98 с (1H, H^{14}), 7.18 уш.с (2H, $\text{H}^{3',5''}$), 7.59 уш.с (2H, $\text{H}^{2',6''}$), 9.37 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.23 к (C^{20}), 19.54 т (C^2), 21.12 к (CH_3), 22.39 т (C^{12}), 23.86 т (C^{11}), 25.87 т (C^6), 28.35 к (C^{19}), 36.61 т ($\text{C}^{3'}$), 37.69 т (C^3), 38.29 т (C^7), 38.65 т (C^1), 39.82 т ($\text{C}^{1'}$), 40.76 с (C^{10}), 44.17 с (C^4), 50.71 к (OCH_3), 54.62 д (C^9), 55.71 д (C^5), 71.14 д ($\text{C}^{5'}$), 75.90 с ($\text{C}^{4'}$), 106.38 т (C^{17}), 121.65 д (C^{14}), 127.21 с (C^{13}), 126.31 д

(C^{2'',6''}), 129.20 д (C^{3'',5''}), 135.23 с (C^{4''}), 143.48 с (C^{1''}), 147.10 с (C⁸), 150.48 с (C¹⁵)*, 151.60 с (C¹⁶)*, 177.08 с (C¹⁸) 177.27 д (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 579 (1.64), 357 (29), 324 (14), 222 (14), 155 (21), 144 (18), 130 (13), 121 (32), 118 (18), 105 (10), 93 (10), 92 (27), 91 (100), 89 (10), 83 (14), 81 (10), 79 (10), 77 (11), 65 (30), 54 (18), 41 (10), 39 (15). Найдено: [M] 579.2646. C₃₃H₄₁NO₆S. Вычислено: 579.2649.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-(5-(гидроксиметил)-2-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфонамидо)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4а-диметил-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (279). К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.86 ммоль) соединения (278) в 10 мл абс. изопропилового спирта добавили порциями при 20°C 0.16 г (4.32 ммоль) NaBH₄ и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили на 70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 0.45 г (89%) соединения (279) в виде масла. [α]_D²⁰ +24.81° (с 1.44, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 231 (4.18), 288 (3.54). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3505, 3304, 2947, 2874, 2849, 2120, 1765, 1720, 1682, 1645, 1599, 1526, 1449,

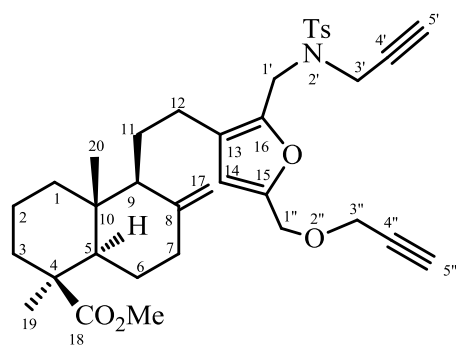


1350, 1333, 1229, 1161, 1092, 1057, 982, 920, 891, 814, 756, 731, 662, 577, 555, 544. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C²⁰H₃), 0.95 д.т (1H, H¹, J 14.7, 4.4), 0.99 д.т (1H, H³, J 13.6, 4.0), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H⁵, J 12.2, 2.5), 1.47 м (1H, H²), 1.53 м (1H, H⁹), 1.63 м (1H, H¹¹), 1.72 м, 1.74 м, 1.76 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.85 м (1H, H⁷), 1.95 м (1H, H⁶), 2.02 т (1H, H^{5'}, J 2.0), 2.11 д.м (1H, H³, J 13.1), 2.23 м (1H, H¹²), 2.37 д.м (1H, H⁷, J 12.0), 2.40 с (3H, CH₃), 2.45 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.92 д.д (1H, H^{3'}, J 18.4, 2.0), 3.97 д.д (1H, H^{3'}, J 18.4, 2.0), 4.28 д (1H, H^{1'}, J 14.9), 4.32 д (1H, H^{1'}, J 14.9), 4.43 с (2H, CH₂OH), 4.53 с, 4.85 с (2H, H^{17,17}), 6.09 с (1H, H¹⁴), 7.27 д (2H, H^{3''5''}, J 8.2), 7.70 д (2H, H^{2''6''}, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.45 к (C²⁰), 19.74 т (C²), 21.37 к (CH₃), 22.89 т (C¹²), 24.29 т (C¹¹), 26.10 т (C⁶), 28.61 к (C¹⁹), 35.93 т (C^{3'}), 37.94 т (C³), 38.54 т (C⁷), 38.85 т (C¹), 40.00 т (C^{1'}), 40.66 с (C¹⁰), 44.10 с (C⁴), 50.99 к (OCH₃), 54.91 д (C⁹), 55.98 д (C⁵), 57.15 т (CH₂OH), 73.71 д (C^{5'}), 76.59 с (C^{4'}), 106.47 т (C¹⁷), 109.17 д (C¹⁴), 125.63 с (C¹³), 127.63 д (C^{2''6''}), 129.24 д (C^{3''5''}), 135.86 с (C^{4''}), 143.13 с (C¹⁵)*, 143.40 с (C^{1''})*, 147.48 с (C⁸), 153.87 с (C¹⁶)*, 177.60 с (C¹⁸). Найдено %: С 67.74, Н 7.48, N 2.37, S 4.91. Вычислено. С 68.13, Н 7.45, N 2.41, S 5.51.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4а-диметил-5-(2-(2-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфонамидо)метил)-5-((проп-2-ин-1-илокси)метил)-фуран-3-ил)этил)-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (280). К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.86 ммоль) соединения (279) в 10 мл ацетонитрила при 0°C добавили порциями 0.07 г (1.72 ммоль)

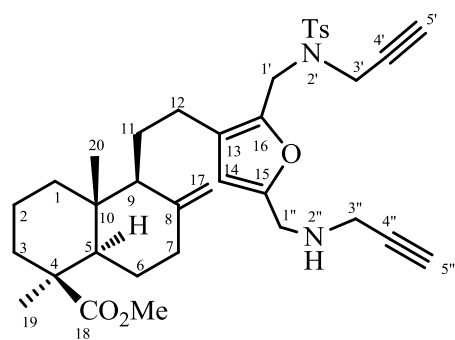
60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.38 мл (1.72 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали ещё 24 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.40 г (76%) соединения (**280**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20}$



+25.84° (с 2.50, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 231 (4.29), 286 (3.14). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3298, 2947, 2872, 2849, 2118, 1720, 1682, 1643, 1599, 1446, 1350, 1333, 1228, 1161, 1090, 1076, 1032, 985, 922, 891, 816, 758, 661, 577, 557, 542. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.43 с (3H, C²⁰H₃), 0.92 д.т (1H, H¹, J 12.9, 4.4), 0.96 д.т (1H, H³, J 13.7, 3.8), 1.11 с (3H, C¹⁹H₃), 1.21 д.д (1H, H⁵, J 11.8, 3.2), 1.43 м (1H, H²), 1.50 м (1H, H⁹), 1.60 м (1H, H¹¹), 1.70 м, 1.73 м, 1.78 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.82 м (1H, H⁷), 1.93 м (1H, H⁶), 2.00 т (1H, H^{5'}, J 2.2), 2.09 д.м (1H, H³, J 12.9), 2.22 м (1H, H¹²), 2.34 д.м (1H, H⁷, J 12.0), 2.36 с (3H, CH₃), 2.43 т (2H, H^{5'',12}, J 2.2), 3.54 с (3H, OCH₃), 3.90 д.д (1H, H^{3'}, J 18.3, 2.2), 3.95 д.д (1H, H^{3''}, J 18.3, 2.2), 4.07 д.д (1H, H^{3'''}, J 17.2, 2.2), 4.08 д.д (1H, H^{3''''}, J 17.2, 2.2), 4.26 д (1H, H^{1'}, J 15.3), 4.31 д (1H, H^{1''}, J 15.3), 4.36 с (2H, H^{1''',1''''}), 4.51 с, 4.83 с (2H, H^{17,17'}), 6.15 с (1H, H¹⁴), 7.23 д (2H, *m*-C₆H₄, J 8.3), 7.66 д (2H, *o*-C₆H₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.42 к (C²⁰), 19.72 т (C²), 21.34 к (CH₃), 22.82 т (C¹²), 24.23 т (C¹¹), 26.04 т (C⁶), 28.58 к (C¹⁹), 36.02 т (C^{3'}), 37.93 т (C³), 38.51 т (C⁷), 38.85 т (C¹), 39.96 т (C^{1'}), 40.64 с (C¹⁰), 44.04 с (C⁴), 50.92 к (OCH₃), 54.86 д (C⁹), 55.96 д (C⁵), 56.61 т (C^{3''}), 62.96 т (C^{1''}), 73.69 д (C^{5'}), 74.79 д (C^{5''}), 77.21 с (C^{4'}), 79.11 с (C^{4''}), 106.45 т (C¹⁷), 111.66 д (C¹⁴), 125.54 с (C¹³), 127.57 д (2*o*-C₆H₄), 129.22 д (2*m*-C₆H₄), 135.81 с (*p*-C₆H₄), 143.29 с (C¹⁵), 144.07 с (*i*-C₆H₄), 147.44 с (C⁸), 150.83 с (C¹⁶), 177.43 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 619 (4.47), 465 (23), 464 (76), 410 (15), 408 (26), 397 (26), 396 (12), 357 (27), 354 (13), 341 (26), 228 (20), 223 (12), 222 (100), 189 (12), 181 (10), 172 (11), 160 (11), 155 (44), 121 (51), 107 (15), 105 (12), 93 (12), 91 (46), 81 (19). Найдено: [M] 619.2958. C₃₆H₄₅O₆NS. Вычислено: 619.2962.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4a-диметил-5-(2-(2-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфонамидо)метил)-5-((проп-2-ин-1-иламино)метил)фуран-3-ил)этил)-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (281). К раствору 0.12 г (1.30 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина в 10 мл хлористого метилена добавили 0.36 мл (2.59 ммоль) триэтиламина, перемешивали 30 мин и добавили 0.50 г (0.86 ммоль) соединения (**278**) и 1.0 г безводного сульфата магния. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной

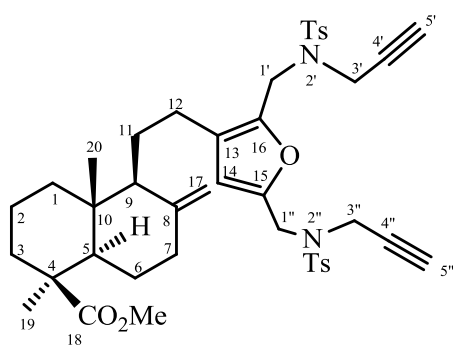
температуре, фильтровали, растворитель упарили в вакууме. Остаток растворили в абс. метаноле и при перемешивании порциями добавили 0.30 г (2.59 ммоль) NaBH₄. Дополнительно перемешивали ещё 10 ч, добавили 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (20:1, элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.36 г (67%) соединения (**281**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +27.51^\circ$ (с 0.44, CHCl₃). УФ



спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 231 (4.33), 310 (2.67). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3294, 2945, 2874, 2847, 2120, 1720, 1643, 1599, 1449, 1350, 1333, 1248, 1229, 1213, 1161, 1134, 1092, 1055, 984, 920, 891, 814, 756, 660, 577, 555, 542. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.39 с (3H, C²⁰H₃), 0.88 д.т (1H, H¹, J 13.4, 4.4), 0.91 д.т (1H, H³, J 13.4, 4.0), 1.07 с (3H, C¹⁹H₃), 1.17 д.д (1H, H⁵, J 11.8, 2.5), 1.39 м (1H, H²), 1.46 м (1H, H⁹), 1.55 м (1H, H¹¹), 1.66 м, 1.69 м, 1.73 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.78 м (1H, H⁷), 1.80 м (1H, H⁶), 1.97 т (1H, H^{5''}, J 2.2), 2.04 д.м (1H, H³, J 12.9), 2.16 м (1H, H¹²), 2.18 т (1H, H^{5'}, J 2.2), 2.30 м (1H, H⁷), 2.33 с (3H, CH₃), 2.38 м (1H, H¹²), 3.28 д (2H, H^{3'',3''}, J 2.2), 3.50 с (3H, OCH₃), 3.63 с (2H, H^{1'',1''}), 3.84 д.д (1H, H^{3'}, J 19.3, 2.2), 3.90 д.д (1H, H^{3'}, J 19.3, 2.2), 4.20 д (1H, H^{1'}, J 15.1), 4.26 д (1H, H^{1'}, J 15.1), 4.46 с, 4.78 с (2H, H^{17,17}), 5.96 с (1H, H¹⁴), 7.19 д (2H, 2*m*-C₆H₄, J 8.1), 7.63 д (2H, 2*o*-C₆H₄, J 8.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.32 к (C²⁰), 19.61 т (C²), 21.24 к (CH₃), 22.76 т (C¹²), 24.13 т (C¹¹), 25.94 т (C⁶), 28.48 к (C¹⁹), 35.77 т (C^{3''}), 36.86 т (C^{3'}), 37.82 т (C³), 38.40 т (C⁷), 38.73 т (C¹), 39.83 т (C^{1'}), 40.59 с (C¹⁰), 43.92 с (C⁴), 44.37 т (C^{1''}), 50.80 к (OCH₃), 54.72 д (C⁹), 55.86 д (C⁵), 71.64 д (C^{5'}), 73.57 д (C^{5''}), 76.53 с (C^{4'}), 81.23 с (C^{4''}), 106.35 т (C¹⁷), 109.01 д (C¹⁴), 125.41 с (C¹³), 127.49 д (2*o*-C₆H₄), 129.07 д (2*m*-C₆H₄), 135.81 с (*p*-C₆H₄), 142.65 с (C¹⁵)*, 143.15 с (*i*-C₆H₄)*, 147.32 с (C⁸), 152.47 с (C¹⁶), 177.30 с (C¹⁸). (* - Сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 618 (13), 579 (10), 563 (12), 464 (65), 435 (11), 434 (25), 410 (22), 409 (25), 408 (59), 397 (20), 396 (66), 394 (12), 383 (12), 380 (12), 379 (17), 368 (13), 354 (130), 343 (16), 342 (45), 341 (33), 328 (12), 283 (14), 227 (15), 223 (15), 222 (100), 174 (14), 172 (15), 161 (14), 160 (29), 156 (13), 155 (53), 146 (12), 139 (12), 121 (37), 108 (12), 93 (18), 92 (26), 91 (26), 81 (14), 68 (27), 65 (19), 54 (16), 39 (13). Найдено: [M] 618.3125. C₃₆H₄₆O₅N₂S. Вычислено: 618.3122.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-(2-(2,5-бис((4-метил-*N*-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфонамидо)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (**282**). К раствору 0.50 г (0.81 ммоль) соединения (**281**) в 20 мл хлористого метилена при перемешивании добавили 0.28 мл (2.02 ммоль) триэтиламина, 0.15 г (0.81 ммоль) тозила хлористого и 0.01 г (0.08 ммоль) 4-

диметиламинопиридина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч при комнатной температуре, разбавили 50 мл хлороформа, промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.41 г (66%) соединения (**282**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +25.00^\circ$ (с 0.69, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 232 (4.54). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3290, 2945, 2874, 2847, 2120, 1720, 1643, 1599, 1495, 1447, 1350, 1333, 1229, 1213, 1161, 1134, 1092, 1057, 986, 916, 893, 814, 756, 721, 660, 577, 542. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.43 с (3H, C²⁰H₃), 0.90 д.т (1H, H¹,



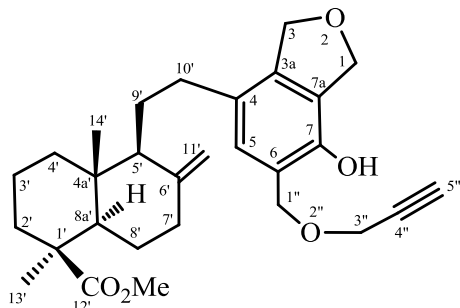
J 13.7, 4.2), 0.95 д.т (1H, H³, *J* 13.3, 3.6), 1.11 с (3H, C¹⁹H₃), 1.20 д (1H, H⁵, *J* 12.5), 1.41 м (1H, H²), 1.47 м (1H, H⁹), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.69 м, 1.73 м, 1.78 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.82 м (1H, H⁷), 1.92 м (1H, H⁶), 2.01 т (1H, H^{5''}, *J* 2.0)*, 2.06 т (1H, H^{5'}, *J* 2.0)*, 2.09 м (1H, H³), 2.20 м (1H, H¹²), 2.36 с (7H, 2CH₃, H⁷), 2.41 м (1H, H¹²), 3.54 с (3H, OCH₃), 3.88 д.д (1H, H^{3'}, *J* 18.2, 2.0), 3.89 д.д (1H, H^{3''}, *J* 18.2, 2.0), 3.96 д.д (1H, H^{3''}, *J* 18.2, 2.0), 4.21 с (2H, H^{1',1'})*, 4.26 с (2H, H^{1'',1''})*, 4.49 с, 4.83 с (2H, H^{17,17}), 6.07 с (1H, H¹⁴), 7.24 д (4H, 2m-C₆H₄, *J* 7.3), 7.65 д (4H, 2o-C₆H₄, *J* 7.3). (* - Сигналы можно поменять местами). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.41 к (C²⁰), 19.68 т (C²), 21.34 к (2CH₃), 22.76 т (C¹²), 24.11 т (C¹¹), 26.00 т (C⁶), 28.55 к (C¹⁹), 35.98 т (C^{3''}), 36.14 т (C^{3'}), 37.91 т (C³), 38.45 т (C⁷), 38.84 т (C¹), 39.92 т (C^{1'}), 40.52 с (C¹⁰), 42.65 т (C^{1''}), 44.01 с (C⁴), 50.92 к (OCH₃), 54.78 д (C⁹), 55.94 д (C⁵), 73.75 д (C^{5'}), 73.97 д (C^{5''}), 76.23 с (C^{4''}), 76.49 с (C^{4'}), 106.44 т (C¹⁷), 111.45 д (C¹⁴), 125.51 с (C¹³), 127.46 д, 127.50 д (2o-C₆H₄), 129.26 д, 129.33 д (2m-C₆H₄), 135.60 с, 135.65 с (2p-C₆H₄), 143.40 с, 143.51 с (2i-C₆H₄), 144.03 с (C¹⁵), 147.37 с (C⁸), 148.23 с (C¹⁶), 177.42 с (C¹⁸).

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 772 (1.24), 618 (14), 617 (35), 535 (22), 453 (25), 409 (10), 408 (30), 357 (17), 223 (13), 222 (92), 156 (18), 155 (53), 140 (10), 139 (14), 121 (40), 107 (12), 93 (11), 92 (28), 91 (100), 81 (15), 79 (11), 68 (12), 65 (27), 54 (11), 39 (13). Найдено: [*M*] 772.3219. C₄₃H₅₂O₇N₂S₂. Вычислено: 772.3211.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 5-[2-(7-гидрокси-6-(проп-2-ин-1-илокси)метил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил]этил]-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-

карбоксилат (283). К раствору 0.500 г (1.07 ммоль) соединения (**145**) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.016 г (0.05 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.28 г (56%) соединения (**283**) в виде масла. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C^{14'}H₃), 0.95 д.т (1H, H^{4'}, *J* 13.5, 3.5), 1.00 д.т (1H, H^{2'}, *J* 13.2, 4.0), 1.15 с (3H, C^{13'}H₃), 1.25 д.д (1H, H^{8*a'*}, *J* 12.5, 2.9), 1.48 м (1H, H^{3'}), 1.57 уш.с (2H, H^{5';9'}),

1.69 м (1H, H^{9'}), 1.76 м, 1.78 м, 1.81 м (3H, H^{8',4',3'}), 1.88 м (1H, H^{7'}), 1.97 м (1H, H^{8'}), 2.13 д.м (1H, H^{2'}, J 12.8), 2.20 м (1H, H^{10'}), 2.41 д.т (1H, H^{7'}, J 12.0, 2.3), 2.42 т (1H, H^{5''}, J 2.4), 2.58 м (1H, H^{10'}), 3.59 с (3H, OCH₃), 4.22 д (2H, H^{3'',3''}, J 2.4), 4.57 с (1H, H^{11'}), 4.77 с (2H, H^{1'',1''}), 4.90 с (1H, H^{11'}), 5.01 д (1H, H¹, J 12.0), 5.05 д (1H, H¹, J 12.0), 5.12 с (2H, H^{3,3}), 6.74 с (1H, H⁵), 6.93 с (1H,



ОН). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.55 к (C^{14'}), 19.88 т (C^{3'}), 24.68 т (C^{9'}), 26.21 т (C^{8'}), 28.73 к (C^{13'}), 31.37 т (C^{10'}), 38.08 т (C^{2'}), 38.67 т (C^{7'}), 39.00 т (C^{4'}), 40.22 с (C^{4'a}), 44.23 с (C^{1'}), 51.13 к (OCH₃), 55.37 д (C^{5'}), 56.15 д (C^{8a'}), 57.32 т (C^{3''}), 70.35 т (C^{1''}), 72.09 т (C³), 73.20 т (C¹), 75.75 д (C^{5''}), 78.40 с (C^{4''}), 106.36 т (C^{11'}), 120.48 с (C⁶), 126.09 с (C^{7a}), 127.60 с (C⁴), 128.14 д (C⁵), 139.99 с (C^{3a}), 147.87 с (C^{6'}), 148.32 с (C⁷,

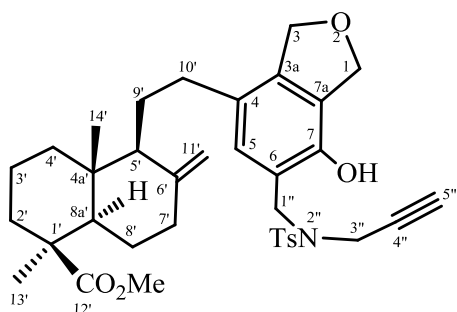
177.70 с (C^{12'}). Найдено %: С 74.53, Н 7.99. С₂₉Н₃₈О₅. Вычислено %: С 74.65, Н 8.21.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

5-[2-(7-гидрокси-6-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-

ил)фенилсульфамид)метил)-1,3-дигидроизобензофуран-4-ил)этил]-1,4а-диметил-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (284). К раствору 0.500 г (0.81 ммоль) соединения (277) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.012 г (0.04 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.27 г (54%) соединения (284) в



виде масла. $[\alpha]_D^{20} +22.39^\circ$ (с 0.13, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 228 (4.30), 279 (3.41). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3414, 3294, 2945, 2872, 2849, 2120, 1722, 1701, 1643, 1599, 1491, 1449, 1346, 1331, 1231, 1157, 1094, 1059, 986, 899, 813, 772, 735, 664, 579, 546. Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C^{14'}H₃), 0.87 м (1H, H^{4'}), 0.97 д.т (1H, H^{2'}, 14.0, 4.3),

1.14 с (3H, C^{13'}H₃), 1.22 д.д (1H, H^{8a'}, J 12.6, 2.8), 1.44 м (1H, H^{3'}), 1.52 уш.с (2H, H^{5',9'}), 1.66 м (1H, H^{9'}), 1.74 м, 1.77 м, 1.79 м (3H, H^{8',4',3'}), 1.86 м (1H, H^{7'}), 1.96 д.м (1H, H^{8'}, J 12.9), 2.12 д.м (1H, H^{2'}, J 12.8), 2.13 т (1H, H^{5''}, J 2.2), 2.21 м (1H, H^{10'}), 2.39 д.м (1H, H^{7'}, J 12.8), 2.44 с (3H, CH₃), 2.56 м (1H, H^{10'}), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.01 д.д (1H, H^{3''}, J 18.8, 2.2), 4.05 д.д (1H, H^{3''}, J 18.8, 2.2), 4.24 д (1H, H^{1''}, J 14.5), 4.28 д (1H, H^{1''}, J 14.5), 4.55 с, 4.88 с (2H, H^{11',11'}), 5.00 д (1H, H¹, J 12.5), 5.05 д (1H, H¹, J 12.5), 5.13 с (2H, H^{3,3}), 6.70 с (1H, H⁵), 7.07 с (1H, OH), 7.34 д (2H, 2*m*-C₆H₄, J 8.2), 7.82 д (2H, 2*o*-C₆H₄, J 8.2). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 12.55 к (C^{14'}), 19.85 т (C^{3'}), 21.60 к (CH₃), 24.54 т (C^{9'}), 26.19 т (C^{8'}), 28.73 к (C^{13'}), 31.02 т (C^{10'}), 35.23 т (C^{3''}), 38.07 т (C^{2'}), 38.67 т (C^{7'}), 39.02 т (C^{4'}), 40.14 с (C^{4'a}), 44.21 с (C^{1'}), 46.21 т (C^{1''}), 51.13 к (OCH₃), 54.94 д (C^{5'}), 56.17 д (C^{8a'}), 72.32 т (C³), 73.26 т (C¹), 74.77 д (C^{5''}), 75.85 с (C^{4''}), 106.43 т (C^{11'}), 118.04 с (C⁶), 126.94 с (C^{7a}), 127.48 с

(C⁴), 127.88 д (2o-C₆H₄), 129.69 д (2m-C₆H₄), 130.37 д (C⁵), 134.70 с (p-C₆H₄), 140.92 с (C^{3a}), 144.34 (i-C₆H₄), 147.81 с (C⁶), 148.38 с (C⁷), 177.65 с (C^{12'}). Найдено %: С 69.62, Н 7.22, N 2.33, S 3.71. Вычислено: С 69.76, Н 7.32, N 2.26, S 5.17.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-(2-(7-гидрокси-6-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфамидо)метил)-2-тозилизоиндолин-4-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (285). К раствору 0.500 г (0.65 ммоль) соединения

(282) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.010 г (0.03 ммоль) AuCl₃ и

перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Получили 0.44 г (88%) соединения **(285)** в виде

масла. $[\alpha]_D^{20} +22.57^\circ$ (с 0.79, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 229 (4.43), 275 (3.45). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3402, 3302, 2947, 2872, 2847, 2120, 1720, 1645, 1599, 1493, 1449, 1346, 1310, 1229, 1163,

1096, 1067, 899, 814, 756, 665, 577, 548. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃,

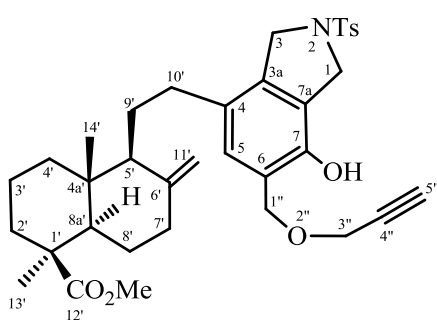
δ, м.д. (J, Гц): 0.44 с (3H, C^{14'}H₃), 0.82 д.т (1H, H^{4'}, J 13.1, 3.0), 0.96 д.т (1H, H^{2'}, J 13.4, 3.0), 1.13 с (3H, C^{13'}H₃), 1.18 д.д (1H, H^{8a'}, J 10.7, 1.7), 1.43 м (1H, H^{3'}), 1.47 уш.с (2H, H^{5',9'}), 1.63 м (1H, H^{9'}), 1.76 м, 1.78 м, 1.81 м (4H, H^{8',4',3',7'}), 1.94 м (1H, H^{8'}), 2.12 м (1H, H^{2'}), 2.12 т (1H, H^{5''}, J 2.0), 2.17 м (1H, H^{10'}), 2.36 с, 2.42 с (7H, 2CH₃, H^{7'}), 2.50 м (1H, H^{10'}), 3.57 с (3H, OCH₃), 3.95 с (2H, H^{3'',3''}), 4.18 д (1H, H^{1''}, J 15.1), 4.23 д (1H, H^{1''}, J 15.1), 4.46 д (1H, H^{1'}, J 13.1), 4.52 с (1H, H^{11'}), 4.53 д (1H, H^{1'}, J 13.1), 4.57 с (2H, H^{3,3}), 4.88 с (1H, H^{11'}), 6.68 с (1H, H⁵), 7.14 с (1H, OH), 7.28 д, 7.31 д (4H, 4m-C₆H₄, J 8.0), 7.74 д, 7.77 д (4H, 4o-C₆H₄, J 8.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.:

12.48 к (C^{14'}), 19.81 т (C^{3'}), 21.37 к, 21.47 к (2CH₃), 24.29 т (C^{9'}), 26.12 т (C^{8'}), 28.62 к (C^{13'}), 30.31 т (C^{10'}), 36.21 т (C^{3''}), 37.98 т (C^{2'}), 38.57 т (C^{7'}), 38.94 т (C^{4'}), 40.06 с (C^{4'a}), 44.14 с (C^{1'}), 46.11 т (C^{1''}), 51.01 к (OCH₃), 51.88 т (C³), 53.16 т (C¹), 54.89 д (C^{5'}), 56.08 д (C^{8'a}), 74.80 д (C^{5''}), 75.66 с (C^{4''}), 106.42 т (C^{11'}), 118.54 с (C⁶), 124.17 с (C^{7a}), 127.47 д, 127.72 д (4o-C₆H₄), 128.57 д (C⁵), 129.64 д, 129.68 д (4m-C₆H₄), 130.43 с (C⁴), 133.68 с, 134.60 с (2p-C₆H₄), 137.34 с (C^{3a}), 143.49 с, 144.35 с (2i-C₆H₄), 147.62 с (C^{6'}), 148.93 с (C⁷), 177.49 с (C^{12'}). Найдено %: С 66.52, Н 6.78, N 3.86, S 8.07. Вычислено. С 66.81, Н 6.78, N 3.62, S 8.30.

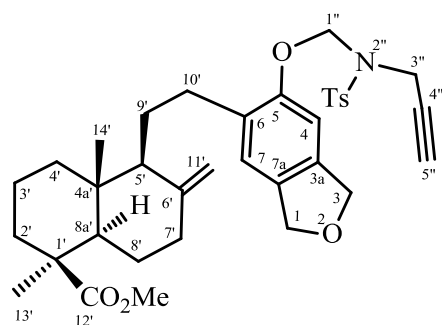
AuCl₃-катализируемая циклоизомеризация 16-(4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфамид)-15-(проп-2-ин-1-илокси) ламбертианата (280). К раствору 0.500 г (0.81 ммоль) соединения **(280)** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.012 г (0.04 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Последовательно выделили 0.08 г (16%) соединения **(287)**, и 0.31 г (62%) **(1S,4aR,5S,8aR)-метил 5-(2-(7-гидрокси-6-((проп-2-ин-1-**

илокси)метил)-2-тозилизоиндолин-4-ил)этил)-1,4а-диметил-6-

метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (286). $[\alpha]_D^{20} +25.20^\circ$ (с 0.40, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 225 (4.31), 274 (3.46). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420, 3292, 3078, 3020, 2947, 2872, 2849, 2120, 1769, 1720, 1643, 1599, 1493, 1466, 1449, 1381, 1346, 1317, 1229, 1161, 1097, 1067, 986, 899, 816, 756, 710, 664, 582, 548. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C^{14'}H₃), 0.93 д.т (1H, H^{4'}, J 12.9, 3.8), 1.01 д.т (1H, H^{2'}, J 13.2, 3.8), 1.16 с (3H, C^{13'}H₃), 1.24 д.д (1H, H^{8a'}, J 12.1, 2.4), 1.47 м (1H, H^{3'}), 1.52 м (2H, H^{5';9'}), 1.63 м (1H, H^{9'}), 1.75 м, 1.79 м, 1.83 м, 1.86 м (4H, H^{8';4';3';7'}), 1.97 м (1H, H^{8'}), 2.15 д.м (1H, H^{2'}, J 12.4), 2.15 м (1H, H^{10'}), 2.38 с (3H, CH₃), 2.42 м (1H, H^{7'}), 2.51 т (1H, H^{5''}, J 2.2), 2.53 м (1H, H^{10'}), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.19 д (2H, H^{3'';3''}, J 2.2), 4.48 д (1H, H^{1'}, J 13.4), 4.51 с (1H, H^{11'}), 4.56 д (1H, H^{1'}, J 13.4), 4.58 с (2H, H^{3;3}), 4.71 с (2H, H^{1'';1''}), 4.91 с (1H, H^{11'}), 6.69 с (1H, H⁵), 6.95 с (1H, OH), 7.29 д (2H, 2m-C₆H₄, J 8.1), 7.75 д (2H, 2o-C₆H₄, J 8.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.57 к (C^{14'}), 19.91 т (C^{3'}), 21.48 к (CH₃), 24.54 т (C^{9'}), 26.24 т (C^{8'}), 28.74 к (C^{13'}), 30.96 т (C^{10'}), 38.08 т (C^{2'}), 38.67 т (C^{7'}), 39.02 т (C^{4'}), 40.23 с (C^{4'a}), 44.24 с (C^{1'}), 51.15 к (OCH₃), 51.80 т (C³), 53.21 т (C¹), 55.41 д (C^{5'}), 56.13 д (C^{8'a}), 57.48 т (C^{3''}), 70.43 т (C^{1''}), 75.92 д (C^{5''}), 78.21 с (C^{4''}), 106.45 т (C^{11'}), 120.76 д (C^{6'}), 123.50 с (C^{7a}), 127.56 д (2o-C₆H₄), 128.09 д (C⁵), 128.78 с (C⁴), 129.75 д (2m-C₆H₄), 133.63 с (p-C₆H₄), 136.59 с (C^{3a}), 143.58 с (i-C₆H₄), 147.80 с (C^{6'}), 149.00 с (C⁷), 177.68 с (C^{12'}). Найдено %: С 69.44, Н 7.21, N 2.34, S 4.48. C₃₆H₄₅NO₆S. Вычислено %: С 69.76, Н 7.32, N 2.26, S 5.17.



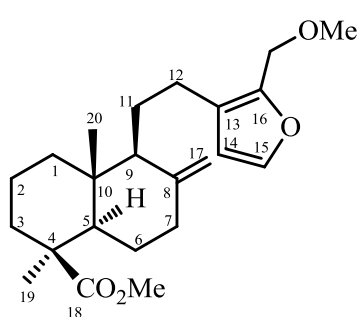
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-1,4а-диметил-5-(2-(6-((4-метил-N-(проп-2-ин-1-ил)фенилсульфамид)метокси)-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (287). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 224 (4.30), 286 (3.63). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427, 3280, 2947, 2872, 2849, 2123, 1720, 1645, 1599, 1495, 1446, 1439, 1381, 1333, 1306, 1290, 1248, 1230, 1186, 1161, 1083, 1076, 1034, 985, 891, 813, 756, 665, 574, 550. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C^{14'}H₃), 0.97 д.т (1H, H^{4'}, J 13.8, 3.8), 1.01 д.т (1H, H^{2'}, J 13.5, 4.3), 1.16 с (3H, C^{13'}H₃), 1.27 д.д (1H, H^{8a'}, J 12.8, 2.8), 1.47 м (1H, H^{3'}), 1.63 уш.с (1H, H^{5'}), 1.63 м (1H, H^{9'}), 1.77 м, 1.79, 1.82 м (4H, H^{8';4';3';9'}), 1.92 д.т (1H, H^{7'}, J 12.2, 4.3), 1.98 д.м (1H, H^{8'}, J 13.9), 2.09 т (1H, H^{5''}, J 2.5), 1.94 д.м (1H, H^{2'}, J 13.1), 2.30-2.45 м (2H, H^{10';7'}), 2.42 с (3H, CH₃), 2.75 м (1H, H^{10'}), 3.60 с (3H, OCH₃), 3.81 д (1H, H^{3''}, J 2.5), 3.82 д (1H, H^{3''}, J 2.5), 4.73 с (1H, H^{11'}), 4.75 м (1H, H^{1''}), 4.94 с (1H, H^{11'}), 5.02 с (4H, H^{1;1;3;3}), 5.24 уш.с (1H, H^{1''}), 6.64 с (1H, H⁷), 6.93 с (1H, H⁴), 7.30 д (2H, 2m-C₆H₄, J 8.1), 7.76 д



280

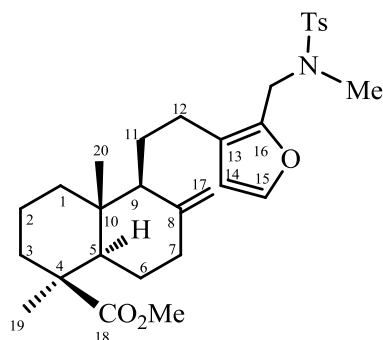
(2H, 2o-C₆H₄, *J* 8.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.59 к (C^{14'}), 19.90 т (C^{3'}), 21.53 к (CH₃), 24.38 т (C^{9'}), 26.27 т (C^{8'}), 28.76 к (C^{13'}), 29.06 т (C^{10'}), 32.83 т (C^{3''}), 38.13 т (C^{2'}), 38.73 т (C^{7'}), 38.97 т (C^{4'}), 40.27 с (C^{4'a}), 44.29 с (C^{1'}), 51.15 к (OCH₃), 55.28 д (C^{5'}), 56.22 д (C^{8'a}), 72.95 д (C^{5''}), 73.27 т (C³), 73.36 т (C¹), 77.93 с (C^{4''}), 80.73 т (C^{1''}), 106.75 т (C^{11'}), 107.72 д (C⁷), 122.11 д (C⁴), 127.36 д (2o-C₆H₄), 128.02 с (C⁵), 129.67 д (2m-C₆H₄), 130.80 с (C^{3a}), 134.78 с (p-C₆H₄), 137.98 с (C^{7a}), 143.81 (i-C₆H₄), 148.36 с (C^{6'}), 153.45 с (C⁶), 177.83 с (C^{12'}). Найдено %: С 70.01, Н 7.45, N 1.98, S 5.57. С₃₆Н₄₅NO₆S. Вычислено %: С 69.76, Н 7.32, N 2.26, S 5.17.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(2-(метоксиметил)фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (306). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.39 ммоль) метил 16-гидроксиметилламбертианата (**127**) в 10 мл ацетонитрила при 0°C добавили порциями 0.11 г (2.78 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.17 мл (2.78 ммоль) йодистого метила. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали дополнительно 24 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент –



петролейный эфир-эфир, 10:1). Получили 0.31 г (59%) соединения (**306**) в виде масла. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 219 (3.92). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3078, 3022, 2947, 2874, 2848, 1766, 1722, 1680, 1645, 1599, 1450, 1383, 1340, 1228, 1163, 1092, 964, 893, 816, 756, 665, 656, 550. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.45 с (3H, C²⁰H₃), 0.93 д.т (1H, H¹, *J* 13.2, 2.7), 0.97 д.т (1H, H³, *J* 13.4, 3.8), 1.12 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 д.д (1H, H⁵, *J* 12.4, 3.2), 1.44 м (1H, H²), 1.55 м (2H, H^{9,11}), 1.64-1.76 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.82 м (1H, H⁷), 1.93 м (1H, H⁶), 2.10 д.м (1H, H³, *J* 13.4), 2.25 м (1H, H¹²), 2.37 т.м (1H, H⁷, *J* 12.4), 2.50 м (1H, H¹²), 3.26 с (3H, OCH₃), 3.55 с (3H, CO₂CH₃), 4.25 с (2H, CH₂), 4.55 с, 4.86 с (2H, H^{17,17}), 6.19 д (1H, H¹⁴, *J* 1.6), 7.27 д (1H, H¹⁵, *J* 1.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.46 к (C²⁰), 19.76 т (C²), 23.01 т (C¹²), 24.36 т (C¹¹), 26.09 т (C⁶), 28.58 к (C¹⁹), 37.96 т (C³), 38.48 т (C⁷), 38.80 т (C¹), 39.93 с (C¹⁰), 44.06 с (C⁴), 50.90 к (OCH₃), 54.60 д (C⁹), 56.00 д (C⁵), 57.44 к (CO₂CH₃), 63.97 т (CH₂), 106.18 т (C¹⁷), 111.16 д (C¹⁴), 123.97 с (C¹³), 141.80 д (C¹⁵), 146.97 с (C¹⁶), 147.73 с (C⁸), 177.44 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 374 (27), 343 (21), 342 (39), 329 (11), 327 (10), 283 (25), 282 (19), 247 (11), 236 (11), 235 (15), 234 (17), 189 (29), 88 (19), 187 (15), 181 (11), 175 (10), 174 (12), 173 (10), 162 (14), 161 (15), 160 (14), 147 (15), 138 (48), 137 (12), 133 (14), 126 (11), 124 (52), 122 (13), 121 (100), 120 (16), 119 (18), 109 (17), 107 (28), 105 (17), 96 (12), 95 (51), 94 (47), 93 (21), 91 (15), 81 (32), 79 (16), 67 (14), 55 (15), 45 (14), 41 (11). Найдено: [M] 374.2454. С₂₃Н₃₄О₄. Вычислено: 374.2452.

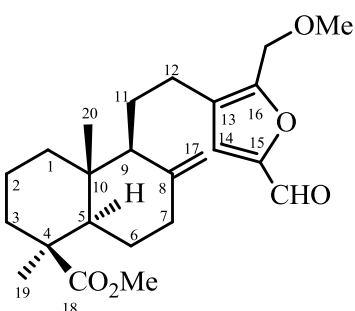
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(2-(N,4-диметилфенилсульфамид)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (307). К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.97 ммоль) метил N-тозил-16-(аминометил)ламбертианата (271) в 10 мл ацетона при комнатной температуре добавили 0.27 г (1.95 ммоль) карбоната калия и 0.09 мл (1.46 ммоль) йодистого метила и перемешивали 24 ч. Реакционную массу разбавили 100 мл



воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Получили 0.39 г (76%) соединения (307) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +21.89^\circ$ (с 0.20, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 228 (4.15), 274 (3.28). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3429, 3306,

3022, 2947, 2874, 2848, 1769, 1722, 1680, 1645, 1599, 1450, 1340, 1228, 1163, 1092, 964, 893, 816, 756, 665, 656, 550. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.95 д.т (1H, H^1 , J 13.4, 3.8), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 3.8), 1.14 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.23 д.д (1H, H^5 , J 12.2, 2.9), 1.47 м (1H, H^2), 1.53 м (2H, $H^{9,11}$), 1.63-1.81 м (4H, $H^{1,2,6,11}$), 1.84 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.12 д.м (1H, H^3 , J 13.4), 2.23 м (1H, H^{12}), 2.38 м (1H, H^7), 2.41 с (3H, CH_3), 2.47 м (1H, H^{12}), 2.59 с (3H, NCH_3), 3.58 с (3H, OCH_3), 4.07 д (1H, CH_2 , J 14.5), 4.11 д (1H, CH_2 , J 14.5), 4.53 с, 4.85 с (2H, $H^{17,17}$), 6.18 д (1H, H^{14} , J 1.9), 7.21 д (1H, H^{15} , J 1.9), 7.28 д (2H, $C^{3':5'}$, J 8.3), 7.63 д (2H, $C^{2':6'}$, J 8.3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.53 к (C^{20}), 19.84 т (C^2), 21.44 к (CH_3), 22.95 т (C^{12}), 24.24 т (C^{11}), 26.17 т (C^6), 28.70 к (C^{19}), 34.36 к (NCH_3), 38.05 т (C^3), 38.62 т (C^7), 38.91 т (C^1), 40.08 с (C^{10}), 44.17 с (C^4), 44.40 т (CH_2), 51.04 к (OCH_3), 54.87 д (C^9), 56.10 д (C^5), 106.46 т (C^{17}), 111.39 д (C^{14}), 124.24 с (C^{13}), 127.47 д ($C^{2':6'}$), 129.49 д ($C^{3':5'}$), 134.18 с (C^4), 141.92 д (C^{15}), 143.20 с (C^{11}), 144.23 с (C^{16}), 147.64 с (C^8), 177.62 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 527 (0.06), 198 (16), 185 (26), 155 (27), 121 (22), 92 (15), 91 (100), 65 (20). Найдено: [M] 527.2698. $C_{23}H_{34}O_4$. Вычислено: 527.2700.

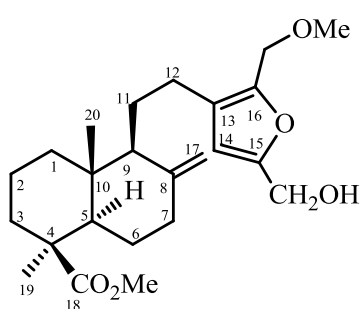
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(5-формил-2-(метоксиметил)фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (308). К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.34 ммоль) соединения (306) в 40 мл ДМФА при 20°C добавили по каплям при 20°C



0.24 мл (2.67 ммоль) $POCl_3$, перемешивали 48 ч, а затем вылили реакцию на 70 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора $NaOAc$, образовавшийся органический слой отделили, водный слой экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x40 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили

в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.45 г (83%) соединения (**308**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +35.26^\circ$ (с 1.17, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 240 (3.62), 278 (4.14). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2947, 2874, 2847, 1768, 1722, 1678, 1645, 1581, 1470, 1448, 1425, 1377, 1333, 1324, 1228, 1211, 1203, 1153, 1132, 1093, 1032, 985, 893, 789, 773. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.42 с (3H, C^{20}H_3), 0.89 м (1H, H^1), 0.94 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 3.8), 1.09 с (3H, C^{19}H_3), 1.19 д.д (1H, H^5 , J 12.9, 3.2), 1.41 м (1H, H^2), 1.51 м (1H, H^9), 1.53 м (1H, H^{11}), 1.65-1.77 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.81 м (1H, H^7), 1.91 м (1H, H^6), 2.07 д.м (1H, H^3 , J 12.9), 2.27 м (1H, H^{12}), 2.35 т.м (1H, H^7 , J 12.4), 2.53 м (1H, H^{12}), 3.28 с (3H, OCH_3), 3.52 с (3H, CO_2CH_3), 4.29 д (1H, CH_2 , J 12.6), 4.33 д (1H, CH_2 , J 12.6), 4.50 с, 4.84 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 7.04 с (1H, H^{14}), 9.51 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.42 к (C^{20}), 19.71 т (C^2), 22.75 т (C^{12}), 24.20 т (C^{11}), 26.05 т (C^6), 28.55 к (C^9), 37.89 т (C^3), 38.43 т (C^7), 38.84 т (C^1), 39.98 с (C^{10}), 44.03 с (C^4), 50.92 к (OCH_3), 54.64 д (C^9), 55.95 д (C^5), 58.18 к (CO_2CH_3), 64.22 т (CH_2), 106.26 т (C^{17}), 122.03 д (C^{14}), 126.93 с (C^{13}), 147.49 с (C^8), 151.57 с (C^{15}), 153.60 с (C^{16}), 177.36 с (C^{18}), 177.69 д (CHO).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(5-(гидроксиметил)-2-(метоксиметил)фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (309). К перемешиваемому

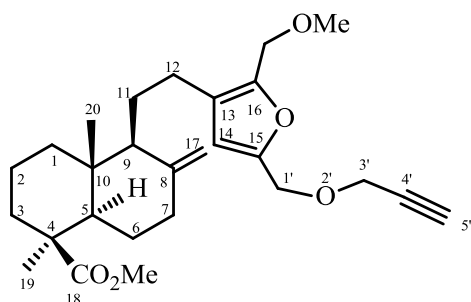


раствору 0.50 г (1.24 ммоль) соединения (**308**) в 10 мл абс. изопропилового спирта добавили порциями при 20°C 0.24 г (6.22 ммоль) NaBH_4 и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили на 70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 0.44 г

(87%) соединения (**309**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +67.86^\circ$ (с 0.17, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 227 (3.85), 282 (2.99). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3431, 3078, 2943, 2874, 2847, 1765, 1722, 1682, 1643, 1568, 1525, 1466, 1448, 1447, 1412, 1383, 1333, 1315, 1248, 1228, 1213, 1203, 1189, 1155, 1134, 1111, 1090, 1032, 985, 926, 891, 822, 812, 773, 756, 667. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.37 с (3H, C^{20}H_3), 0.87 м (1H, H^1 , J 13.7, 4.0), 0.90 д.т (1H, H^3 , J 13.1, 4.0), 1.05 с (3H, C^{19}H_3), 1.17 д.д (1H, H^5 , J 11.9, 2.4), 1.39 м (1H, H^2), 1.48 м (1H, H^9), 1.51 м (1H, H^{11}), 1.61-1.68 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.73 м (1H, H^7), 1.85 м (1H, H^6), 2.02 д.м (1H, H^3 , J 12.5), 2.13 м (1H, H^{12}), 2.30 м (1H, H^7), 2.39 м (1H, H^{12}), 3.18 с (3H, OCH_3), 3.48 с (3H, CO_2CH_3), 4.16 с (2H, CH_2), 4.39 с (2H, $\text{C}^{15}\text{-CH}_2$), 4.46 с, 4.79 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 6.03 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.26 к (C^{20}), 19.53 т (C^2), 22.88 т (C^{12}), 24.16 т (C^{11}), 25.88 т (C^6), 28.39 к (C^{19}), 37.69 т (C^3), 38.24 т (C^7), 38.53 т (C^1), 39.73 с (C^{10}), 43.83 с (C^4), 50.83 к (OCH_3), 54.41 д (C^9), 55.67 д (C^5), 56.90 т (C^{15}CH_2), 57.21 к (CO_2CH_3), 63.76 т (CH_2), 106.02 т (C^{17}), 108.74 д (C^{14}), 124.76 с (C^{13}), 146.17 с (C^{15}), 147.48 с (C^8), 153.51 с (C^{16}), 177.45 с (C^{18}). Найдено %: С 71.68, Н 7.71. Вычислено: С 71.26, Н 7.49.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(2-(метоксиметил)-5-(проп-2-ин-1-илокси)-фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (310).

К перемешиваемому раствору 0.50 г (1.19 ммоль) соединения (309) в 10 мл ацетонитрила при 0°C добавили порциями 0.14 г (3.57 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.26 мл (2.38 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали дополнительно 24 ч.

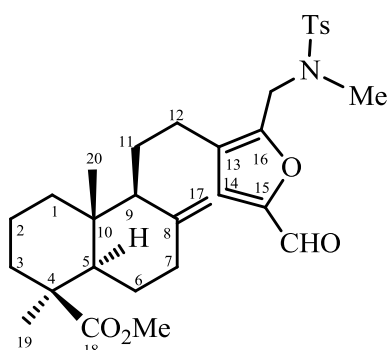


Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.46 г (84%) соединения (310) в виде масла.

Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.42 с (3H, C²⁰H₃), 0.90 м (1H, H¹), 0.94 д.т (1H, H³, J 12.9, 3.2), 1.09 с (3H, C¹⁹H₃), 1.19 д (1H, H⁵, J 10.1), 1.41 м (1H, H²), 1.51 м (2H, H^{9,11}), 1.62-1.77 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.84 м (1H, H⁷), 1.90 м (1H, H⁶), 2.06 д.м (1H, H³, J 12.9), 2.18 м (1H, H¹²), 2.34 м (1H, H⁷), 2.41 уш.с (1H, H⁵), 2.45 м (1H, H¹²), 3.23 с (3H, OCH₃), 3.51 с (3H, CO₂CH₃), 4.07 д (2H, H^{3',3'}, J 2.2), 4.20 с (2H, CH₂), 4.42 с (2H, H^{1',1'}), 4.50 с, 4.82 с (2H, H^{17,17}), 6.16 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.36 к (C²⁰), 19.65 т (C²), 22.95 т (C¹²), 24.24 т (C¹¹), 25.98 т (C⁶), 28.50 к (C¹⁹), 37.86 т (C³), 38.37 т (C⁷), 38.72 т (C¹), 39.85 с (C¹⁰), 43.94 с (C⁴), 50.83 к (OCH₃), 54.54 д (C⁹), 55.86 д (C⁵), 56.48 т (C³), 57.45 к (CO₂CH₃), 62.98 т (C¹), 63.90 т (CH₂), 74.70 д (C⁵), 79.06 с (C⁴), 106.10 т (C¹⁷), 111.54 д (C¹⁴), 124.75 с (C¹³), 147.45 с (C⁸), 147.60 с (C¹⁵), 149.86 с (C¹⁶), 177.31 с (C¹⁸).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(2-(N,4-диметилфенилсульфамид)метил)-5-формилфуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (311).

К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.95 ммоль) соединения (307) в 40 мл ДМФА при 20°C добавили 0.13 мл (1.42 ммоль) POCl₃, перемешивали 48 ч, а затем реакционную массу вылили

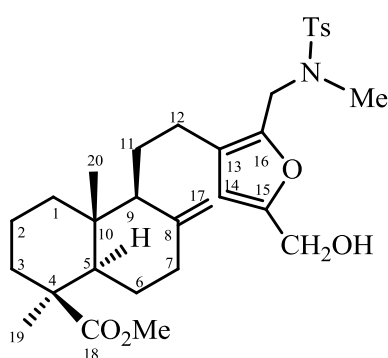


на 70 мл ледяной воды. К полученной смеси добавили 20 мл насыщенного водного раствора NaOAc, водный слой экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x40 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1).

Получили 0.43 г (82%) соединения (311) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +30.37^\circ$ (с 0.86, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 229 (4.11), 274 (3.26). ИК спектр, ν , см⁻¹:

2945, 2874, 2848, 1786, 1722, 1680, 1643, 1587, 1450, 1358, 1334, 1228, 1209, 1186, 1163, 1090, 958, 891, 816, 754, 739, 669, 654, 598, 550. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C^{20}H_3), 0.95 д.т (1H, H^1 , J 13.4, 3.2), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 3.8), 1.13 с (3H, C^{19}H_3), 1.24 д.д (1H, H^5 , J 12.1, 2.4), 1.46 м (1H, H^2), 1.55 м (1H, H^9), 1.58 м (1H, H^{11}), 1.67-1.80 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.85 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.11 д.м (1H, H^3 , J 12.9), 2.34 м (1H, H^{12}), 2.38 м (1H, H^7), 2.39 с (3H, CH_3), 2.58 м (1H, H^{12}), 2.66 с (3H, NCH_3), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.15 д (1H, CH_2 , J 15.1), 4.20 д (1H, CH_2 , J 15.1), 4.54 с, 4.89 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 7.06 с (1H, H^{14}), 7.28 д (2H, $\text{C}^{3',5'}$, J 8.3), 7.61 д (2H, $\text{C}^{2',6'}$, J 8.3), 9.44 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.45 к (C^{20}), 19.73 т (C^2), 21.35 к (CH_3), 22.63 т (C^{12}), 24.01 т (C^{11}), 26.07 т (C^6), 28.60 к (C^{19}), 35.09 к (NCH_3), 37.90 т (C^3), 38.50 т (C^7), 38.87 т (C^1), 40.05 с (C^{10}), 44.07 с (C^4), 44.76 т (CH_2), 50.99 к (OCH_3), 54.82 д (C^9), 55.96 д (C^5), 106.56 т (C^{17}), 121.08 д (C^{14}), 127.15 с (C^{13}), 127.31 д ($\text{C}^{2',6'}$), 129.57 д ($\text{C}^{3',5'}$), 133.62 с ($\text{C}^{4'}$), 143.54 с ($\text{C}^{1'}$), 141.92 с (C^{15}), 144.23 с (C^{16}), 147.31 с (C^8), 177.40 д (CHO), 177.47 с (C^{18}).

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(2-(N,4-диметилфенилсульфамид)метил)-5-(гидроксиметил)фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (312). К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.90 ммоль) соединения (311) в 10 мл

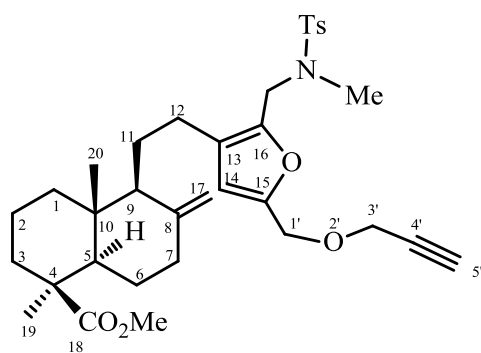


абс. изопропилового спирта добавили порциями при 20°C 0.17 г (4.50 ммоль) NaBH_4 и оставили на 24 ч. Реакционную массу вылили на 70 мл ледяной воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 0.42 г (83%) соединения (312) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +64.38^\circ$ (с 0.67, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 230 (4.28).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3514, 3078, 2945, 2874, 2847, 1722, 1643, 1589, 1452, 1340, 1228, 1161, 1090, 1018, 984, 893, 816, 754, 723, 652, 550. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.42 с (3H, C^{20}H_3), 0.93 д.т (1H, H^1 , J 12.6, 2.7), 0.96 д.т (1H, H^3 , J 13.2, 3.2), 1.11 с (3H, C^{19}H_3), 1.21 д.д (1H, H^5 , J 11.8, 2.2), 1.43 м (1H, H^2), 1.50 м (2H, $\text{H}^{9,11}$), 1.57-1.77 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.80 м (1H, H^7), 1.92 м (1H, H^6), 2.08 д.м (1H, H^3 , J 13.4), 2.14 м (1H, H^{12}), 2.34 м (1H, H^7), 2.37 с (3H, CH_3), 2.38 м (1H, H^{12}), 2.56 с (3H, NCH_3), 3.54 с (3H, OCH_3), 4.02 д (1H, CH_2 , J 15.1), 4.07 д (1H, CH_2 , J 15.1), 4.37 с (2H, OCH_2), 4.47 с, 4.81 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 6.05 с (1H, H^{14}), 7.26 д (2H, $\text{C}^{3',5'}$, J 8.1), 7.60 д (2H, $\text{C}^{2',6'}$, J 8.1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.40 к (C^{20}), 19.70 т (C^2), 21.29 к (CH_3), 22.92 т (C^{12}), 24.13 т (C^{11}), 26.05 т (C^6), 28.56 к (C^{19}), 34.29 к (NCH_3), 37.88 т (C^3), 38.48 т (C^7), 38.75 т (C^1), 39.96 с (C^{10}), 44.05 с (C^4), 44.31 т (CH_2), 50.96 к (OCH_3), 54.82 д (C^9), 55.91 д (C^5), 57.07 т (OCH_2), 106.33 т (C^{17}), 109.12 д (C^{14}), 125.00 с (C^{13}), 127.35 д ($\text{C}^{2',6'}$), 129.37 д ($\text{C}^{3',5'}$), 134.06 с ($\text{C}^{4'}$), 143.17 с ($\text{C}^{1'}$), 143.71 с (C^{16}), 147.51 с (C^8), 153.55 с (C^{15}), 177.59 с (C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 557 (1), 370

(11), 357 (28), 341 (21), 327 (11), 324 (17), 198 (79), 185 (18), 155 (47), 141 (16), 124 (16), 121 (58), 95 (17), 92 (19), 91 (95), 81 (22), 69 (22), 65 (22), 57 (25), 55 (21), 44 (100), 43 (21), 41 (27).
Найдено: [M] 557.2809. C₃₄H₄₅O₆NS. Вычислено: 557.2806.

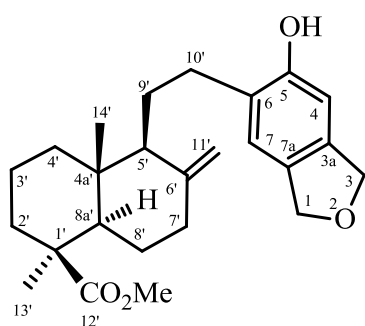
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-(2-(2-(N,4-диметилфенилсульфамид)метил)-5-((проп-2-ин-1-илокси)метил)фуран-3-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (313). К перемешиваемому раствору 0.50 г (0.90 ммоль) соединения (312) в 10 мл ацетонитрила при 0°C добавили порциями 0.07 г (1.80 ммоль) 60% гидрида натрия в масле, перемешивали 30 мин и добавили 0.20 мл (1.80 ммоль) 80%-ного раствора пропаргила бромистого в толуоле. Подняли температуру реакционной смеси до комнатной и перемешивали дополнительно 24 ч. Реакционную массу вылили на 50 г льда и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенные экстракты промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.46 г (87%) соединения (313) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +31.31^\circ$ (с 0.99, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 230 (3.25), 286 (3.23). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3275, 3078, 2945, 2874, 2848, 2118, 1767, 1720, 1682, 1643, 1599, 1450, 1383, 1342, 1228, 1209, 1161, 1088, 1032, 987, 957,



893, 816, 756, 727, 667, 652, 550. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 д.т (1H, H¹, J 12.9, 4.3), 1.00 д.т (1H, H³, J 13.4, 3.8), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.24 д.д (1H, H⁵, J 12.1, 3.2), 1.47 м (1H, H²), 1.54 м (2H, H^{9,11}), 1.70-1.81 м (4H, H^{1',2',6,11}), 1.85 м (1H, H⁷), 1.96 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H³, J 12.4), 2.21 м (1H, H¹²), 2.38 м (1H, H⁷), 2.41 с (3H, CH₃), 2.44 т (1H, H^{5'}, J 2.2), 2.46 м (1H, H¹²),

2.62 с (3H, NCH₃), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.06 д (1H, H^{3'}, J 3.7), 4.07 д (1H, H^{3'}, J 3.7), 4.10 с (2H, CH₂), 4.37 с (2H, H^{1',1'}), 4.52 с, 4.86 с (2H, H^{17,17}), 6.18 с (1H, H¹⁴), 7.28 д (2H, C^{3'',5''}, J 8.1), 7.63 д (2H, C^{3'',6''}, J 8.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.54 к (C²⁰), 19.85 т (C²), 21.45 к (CH₃), 23.04 т (C¹²), 24.28 т (C¹¹), 26.18 т (C⁶), 28.71 к (C¹⁹), 34.52 к (NCH₃), 38.06 т (C³), 38.62 т (C⁷), 38.96 т (C¹), 40.10 с (C¹⁰), 44.18 с (C⁴), 44.46 т (CH₂), 51.07 к (OCH₃), 55.01 д (C⁹), 56.11 д (C⁵), 56.66 т (C^{3'}), 63.07 т (C^{1'}), 74.85 д (C^{5'}), 79.13 с (C^{4'}), 106.48 т (C¹⁷), 111.89 д (C¹⁴), 125.15 с (C¹³), 127.49 д (C^{2'',6''}), 129.47 д (C^{3'',5''}), 134.17 с (C^{4''}), 143.21 с (C^{1''}), 144.88 с (C¹⁶), 147.63 с (C⁸), 150.07 с (C¹⁵), 177.63 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 595 (6), 440 (26), 400 (16), 370 (14), 358 (12), 357 (40), 341 (10), 297 (11), 236 (10), 199 (12), 198 (100), 189 (17), 185 (14), 155 (48), 151 (13), 149 (14), 121 (56), 119 (13), 109 (13), 107 (20), 105 (16), 95 (11), 93 (18), 91 (95), 81 (22), 79 (14), 65 (20), 55 (11). Найдено: [M] 595.2955. C₃₄H₄₅O₆NS. Вычислено: 595.2962.

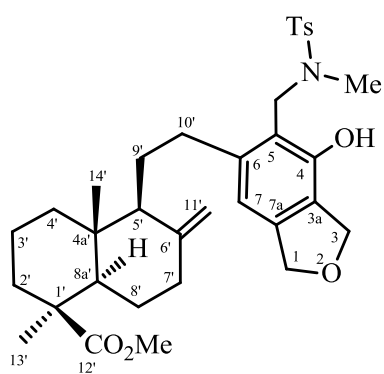
(1S,4aR,5S,8aR)-метил 5-(2-(6-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилата (314). К раствору 0.500 г (1.09 ммоль) соединения (310) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.016 г (0.05 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Кристаллизацией из диэтилового эфира выделили 0.013 г (3%) соединения (314). Т. пл. 167.8-173.5. $[\alpha]_D^{20} +60.19^\circ$ (с 0.64, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 220 (3.87), 230 (3.67), 285 (3.63). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3361, 2974, 2953, 2916, 2854, 1707, 1643, 1626, 1601, 1504, 1446, 1437, 1383, 1348, 1304, 1284,



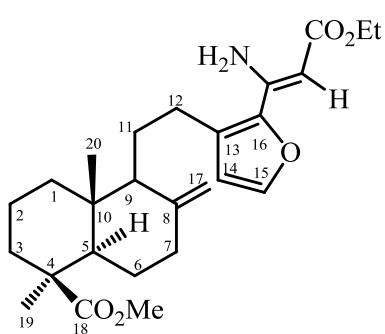
1246, 1225, 1194, 1161, 1124, 1092, 1039, 985, 962, 904, 852, 810, 775, 762, 648. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.49 с (3H, C^{14'}H₃), 0.98 д.т (1H, H^{4'}, J 14.2, 3.5), 1.01 д.т (1H, H^{2'}, J 13.6, 4.3), 1.16 с (3H, C^{13'}H₃), 1.28 д.д (1H, H^{8a'}, J 12.8, 2.5), 1.47 м (1H, H^{3'}), 1.63 м (2H, H^{5',9'}), 1.79 м (4H, H^{8',4',3',9'}), 1.93 т.д (1H, H^{7'}, J 12.8, 3.5), 1.98 д.м (1H, H^{8'}, J 12.8), 2.14 д.м (1H, H^{2'}, J 13.5), 2.40 м (1H, H^{10'}), 2.43 м (1H, H^{7'}), 2.76 м (1H, H^{10'}), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.74 с, 4.94 с (2H, H^{11',11'}), 5.03 с (4H, H^{1,1,3,3}), 5.74 с (1H, OH), 6.64 с (1H, H⁷), 6.94 с (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.56 к (C^{14'}), 19.87 т (C^{3'}), 24.34 т (C^{9'}), 26.24 т (C^{8'}), 28.75 к (C^{13'}), 29.17 т (C^{10'}), 38.08 т (C^{2'}), 38.69 т (C^{7'}), 38.92 т (C^{4'}), 40.23 с (C^{4'a}), 44.27 с (C^{1'}), 51.20 к (OCH₃), 55.32 д (C^{5'}), 56.17 д (C^{8a'}), 73.28 т (C³), 73.37 т (C¹), 106.75 т (C^{11'}), 107.59 д (C⁷), 122.11 д (C⁴), 128.26 с (C⁵), 130.45 д (C^{3a}), 137.74 с (C^{7a}), 148.25 с (C^{6'}), 153.62 с (C⁶), 177.99 с (C^{12'}). Найдено %: С 75.04, Н 8.47. Вычислено: С 75.34, Н 8.60. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 398 (39), 339 (29), 271 (31), 268 (12), 255 (27), 249 (20), 242 (16), 236 (68), 235 (68), 225 (29), 198 (27), 189 (61), 185 (59), 184 (62), 169 (38), 162 (36), 158 (100), 149 (88), 148 (30), 139 (80), 121 (60), 112 (26), 107 (27), 98 (28), 95 (27), 91 (66), 85 (40), 81 (37), 71 (65), 69 (48), 57 (56), 56 (43), 55 (47), 43 (39), 41 (37). Найдено: [M] 398.2447. C₃₄H₄₅O₆NS. Вычислено: 398.2452.

AuCl₃-катализируемая циклоизомеризация 16-N-тозил-N-метил-(пропаргиламинометил)ламбертианата (313). К раствору 0.500 г (0.84 ммоль) соединения (313) в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.012 г (0.04 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Последовательно выделили 0.154 г (46%) соединения (314) и 0.02 г (4%) **(1S,4aR,5S,8aR)-метил 5-(2-(6-((N,4-диметилфенилсульфамид)метил)-7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)этил)-1,4a-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилата (315).** $[\alpha]_D^{20} +40.72^\circ$ (с 0.18, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 229 (4.27), 274 (3.38). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429, 2931, 2872, 2850,

1765, 1722, 1641, 1597, 1493, 1450, 1379, 1340, 1288, 1265, 1250, 1230, 1213, 1186, 1090, 1032, 1018, 982, 964, 918, 816, 754, 727, 656, 550. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.41 с (3H, $\text{C}^{14'}$ H₃), 0.98 д.т (1H, $\text{H}^{4'}$, J 13.2, 4.3), 1.01 д.т (1H, $\text{H}^{2'}$, J 13.6, 4.3), 1.15 с (3H, $\text{C}^{13'}$ H₃), 1.28 м (1H, $\text{H}^{8'a}$), 1.43 м (1H, $\text{H}^{3'}$), 1.50 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 1.63 м (1H, $\text{H}^{9'}$), 1.71-1.84 м (5H, $\text{H}^{8',4',3',9',7'}$), 1.96 м (1H, $\text{H}^{8'}$), 2.14 д.м (1H, $\text{H}^{2'}$, J 13.2), 2.36 м (1H, $\text{H}^{10'}$), 2.47 м (1H, $\text{H}^{7'}$), 2.49 с (3H, CH₃), 2.58 с (3H, NCH₃), 2.76 м (1H, $\text{H}^{10'}$), 3.59 с (3H, OCH₃), 4.01 д (1H, CH₂, J 13.9), 4.15 д (1H, CH₂, J 13.9), 4.39 с, 4.70 с (2H, $\text{H}^{11',11'}$), 5.05 с (2H, $\text{H}^{3,3}$), 5.11 с (2H, $\text{H}^{1,1}$), 6.56 с (1H, H^7), 7.17 с (1H, OH), 7.40 д (2H, $\text{C}^{3'',5''}$, J 8.2), 7.74 д (2H, $\text{C}^{2'',6''}$, J 8.2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.55 к ($\text{C}^{14'}$), 19.94 т ($\text{C}^{3'}$), 21.64 к (CH₃), 26.22 т ($\text{C}^{9'}$), 28.77 к ($\text{C}^{13'}$), 29.68 т ($\text{C}^{8'}$), 31.99 т ($\text{C}^{10'}$), 34.12 к (NCH₃), 38.09 т ($\text{C}^{2'}$), 38.72 т ($\text{C}^{7'}$), 38.97 т ($\text{C}^{4'}$), 40.21 с ($\text{C}^{4'a}$), 44.24 с ($\text{C}^{1'}$), 46.10 т (CH₂), 51.17 к (OCH₃), 55.42 д ($\text{C}^{5'}$), 56.17 д ($\text{C}^{8a'}$), 72.00 т (C^3)*, 73.88 т (C^1)*, 106.20 т ($\text{C}^{11'}$), 113.36 д (C^7), 116.32 с (C^5), 124.78 с (C^6), 127.82 д ($\text{C}^{2'',6''}$), 130.01 д ($\text{C}^{3'',5''}$), 132.26 с ($\text{C}^{4''}$), 141.58 с (C^{3a}), 142.62 с (C^{7a}), 144.31 с ($\text{C}^{1''}$), 148.09 с ($\text{C}^{6'}$), 150.96 с (C^4), 177.53 с ($\text{C}^{12'}$). Найдено, %: С 68.77; Н 7.47, N 2.06, S 4.98. $\text{C}_{34}\text{H}_{45}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено: С 68.54; Н 7.61, N 2.35, S 5.38.



(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(2-((Z)-1-амино-3-этокси-3-оксопроп-1-ен)фуран-3-ил)этил]-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (316). К суспензии 0.55 г (8.46 ммоль) цинка в 3 мл ТГФ в токе аргона добавили 2 капли этилового эфира бромуксусной кислоты и кипятили 15 мин (реакционная смесь приобрела зеленую окраску). В горячую реакционную массу добавили 0.50 г (1.43 ммоль) нитрила (**113**) и по каплям в течение 1 ч 0.94 г (5.63 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили ещё

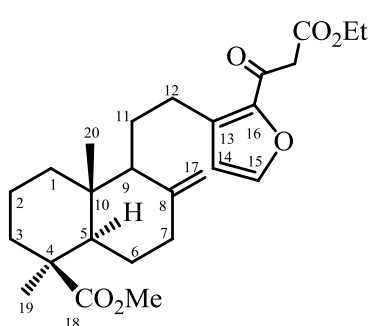


15 мин, охладили до комнатной температуры, добавили 10 мл ТГФ и 2 мл 50% водного раствора K_2CO_3 . Перемешивали 30 мин. Органический слой отделили, водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3x20 мл). Органические вытяжки объединили, промыли водой (3x20 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Получили 0.58 г (92%) соединения (**316**) в виде светло-

желтого масла. $[\alpha]_D^{20}$ -11.3° (с 2.9, этанол). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 204 (3.98), 266 (3.81), 316 (2.18). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 757, 788, 893, 1032, 1093, 1164, 1238, 1312, 1496, 1550, 1610, 1663, 1723, 3329, 3460. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J, Гц): 0.50 с (3H, C^{20}H_3), 1.01 м (2H, $\text{H}^{1,3}$), 1.16 с (3H, C^{19}H_3), 1.26 м (1H, H^5), 1.28 т (3H, CH₃, J 7.0), 1.48 д.м (1H, H^2 , $J_{\text{гем}}$ 14.3), 1.64 м (2H, $\text{H}^{9,11}$), 1.77 м, 1.80 м (4H, $\text{H}^{11,1,2,6}$), 1.88 м (1H, H^7), 1.96 м (1H, H^6), 2.15 д.м (1H, H^3 , $J_{\text{гем}}$ 13.3), 2.42 м (1H, H^7),

2.51 м (1H, H¹²), 2.71 м (1H, H¹²), 3.60 с (3H, OCH₃), 4.10-4.50 м (2H, NH₂), 4.14 к (2H, OCH₂, *J* 7.0), 4.61 с, 4.91 с (2H, H^{17,17}), 4.95 с (1H, =CH), 6.34 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.37 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.45 к (C²⁰), 14.46 к (CH₃), 19.81 т (C²), 23.62 т (C¹²), 24.80 т (C¹¹), 26.06 т (C⁶), 28.62 к (C¹⁹), 38.02 т (C³), 38.50 т (C⁷), 38.86 т (C¹), 40.16 с (C¹⁰), 44.12 с (C⁴), 50.95 к (OCH₃), 55.10 д (C⁹), 56.04 д (C⁵), 58.59 т (CH₂), 82.31 д (CH=), 106.51 т (C¹⁷), 114.00 д (C¹⁴), 127.06 с (C¹³), 142.06 с (C¹⁶), 143.76 д (C¹⁵), 147.68 с (C⁸), 149.83 с (C=), 170.47 с (CO₂CH₂CH₃), 177.47 с (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 445 (3), 444 (17), 443 (53), 428 (4), 427 (8), 426 (28), 398 (16), 343 (20), 262 (11), 246 (10), 220 (35), 208 (52), 195 (100), 123 (30). Найдено: [M] 443.2668. C₂₆H₃₇NO₅. Вычислено: 443.2666.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(3-этокси-3-оксопропан-1-он)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (317). К раствору 0.60 г

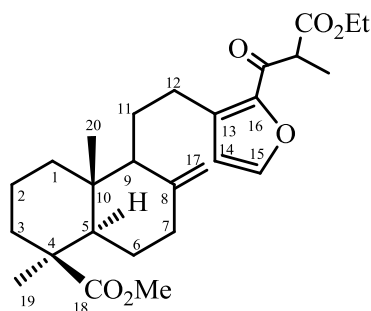


енаминоэфира (316) в 10 мл ТГФ при комнатной температуре добавили 1 мл 10% водного раствора HCl. Реакционную смесь перемешивали 4 ч, разбавили водой и экстрагировали эфиром (3x30 мл). Органическую фазу промыли водой (3x30 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, в остатке получили 0.47 г (78%) продукта (317). УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 203 (3.92), 222 (3.54), 270 (2.08). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 1.01 м (2H, H^{1,3}), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 т (3H, CH₃, *J* 7.0), 1.27 м (1H, H⁵), 1.47 м (1H, H²), 1.61 м (2H, H^{9,11}), 1.75 м, 1.78 м, 1.80 м (4H, H^{11,1,2,6}), 1.88 м (1H, H⁷), 1.95 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H³, *J*_{геом} 13.2), 2.39 м (1H, H⁷), 2.64 м (1H, H¹²), 2.94 м (1H, H¹²), 3.58 с (3H, OCH₃), 3.82 с (2H, CH₂), 4.18 к (2H, OCH₂, *J* 7.0), 4.63 с, 4.89 с (2H, H^{17,17}), 6.42 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.39 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.:

12.34 к (C²⁰), 13.90 к (CH₃), 19.71 т (C²), 23.56 т (C¹²), 24.64 т (C¹¹), 26.03 т (C⁶), 28.55 к (C¹⁹), 37.97 т (C³), 38.47 т (C⁷), 38.79 т (C¹), 40.05 с (C¹⁰), 44.02 с (C⁴), 45.76 т (CH₂), 50.83 к (OCH₃), 55.49 д (C⁹), 56.01 д (C⁵), 60.90 т (OCH₂), 106.46 т (C¹⁷), 114.69 д (C¹⁴), 136.86 с (C¹³), 144.87 д (C¹⁵), 147.09 с (C¹⁶), 147.33 с (C⁸), 167.17 с (CO₂CH₂CH₃), 177.34 с (C¹⁸), 182.33 с (CO).

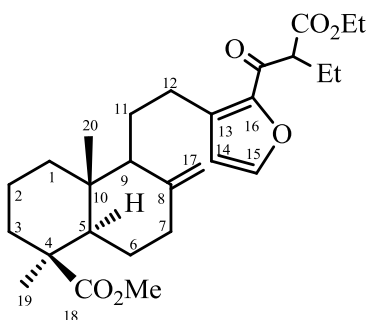
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(3-этокси-2-метил-3-оксопропан-1-он)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилат (319). а). Взаимодействие нитрила (113) с этиловым эфиром α-бромпропионовой кислоты в условиях получения соединения (316) приводит к смеси енаминоэфира (318), β-кетозэфира (319) и гидроксиэфиров (320а)-(320г) в соотношении 1 : 4 : 5 (по данным ЯМР ¹H) (общий выход 90%). Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ) последовательно выделили смесь енаминоэфира (318) и кетозэфира (319) (выход 42%) и стереоизомерные гидроксиэфиры (320а)-

(**320г**) (выход 54%). Кетоэфир (**319**) получили гидролизом смеси (**318**) и (**319**) с помощью 10%-ного водн. HCl в ТГФ. б). При проведении реакции нитрила (**113**) с цинковым енолятом из α -бромпропионовой кислоты (4 экв) в бензоле (15 мин, 80°C) получили соединения (**318**), (**319**) и (**320а**)-(320г) [соотношение 5: 2 : 1] (общий выход 82%). Соединение (**319**), $[\alpha]_D^{20} +38.3^\circ$ (с 3.4, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 241 (3.45), 278 (2.18). ИК спектр, ν , см⁻¹: 774, 879, 958, 1033,



1093, 1154, 1160, 1186, 1228, 1238, 1478, 1500, 1580, 1628, 1645, 1724. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.39 с (3H, C²⁰H₃), 0.92 м (2H, H^{1,3}), 1.07 с (3H, C¹⁹H₃), 1.08 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.1), 1.19 м (1H, H⁵), 1.33 д (3H, CH₃, J 7.0), 1.40 м (1H, H²), 1.53 м (2H, H^{9,11}), 1.67-1.74 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.80 м (1H, H⁷), 1.87 м (1H, H⁶), 2.04 д.м (1H, H³, J_{геом} 12.9), 2.31 м (1H, H⁷), 2.58 м (1H, H¹²), 2.85 м (1H, H¹²), 3.50 с (3H, OCH₃), 4.06 к (2H, OCH₂), 4.09 м (1H, CH), 4.57 с, 4.81 с (2H, H^{17,17}), 6.35 д (1H, H¹⁴, J 1.5), 7.33 д (1H, H¹⁵, J 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 12.37 к (C²⁰), 12.81 к (CH₃), 13.89 к (OCH₂CH₃), 19.74 т (C²), 23.56 т (C¹¹), 24.69 т (C¹²), 26.06 т (C⁶), 28.59 к (C¹⁹), 38.02 т (C¹), 38.49 т (C⁷), 38.82 т (C³), 40.07 с (C¹⁰), 44.07 с (C⁴), 48.66 д (CH), 50.88 к (OCH₃), 55.49 д (C⁹), 56.10 д (C⁵), 60.80 т (OCH₂), 106.49 т (C¹⁷), 114.65 д (C¹⁴), 136.96 с (C¹³), 144.54 д (C¹⁵), 146.83 с (C¹⁶), 147.37 с (C⁸), 170.63 с (CO₂CH₂CH₃), 177.43 с (C¹⁸), 186.08 с (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 459 (0.36), 458 (1), 315 (9), 211 (12), 210 (100), 189 (9), 164 (28), 129 (14), 121 (40), 108 (11), 81 (11), 57 (10), 55 (10), 29 (15). Найдено : [M] 458.2659. C₂₇H₃₈O₆. Вычислено: 458.2663.

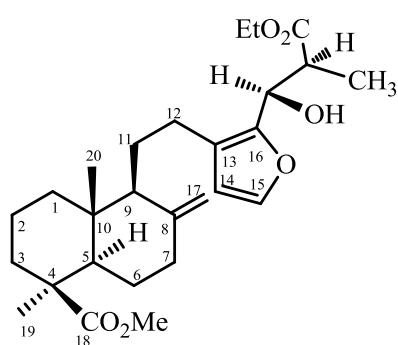
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(3-этоксипропан-2-ил)-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилат (**322**). Взаимодействие нитрила (**113**) с этиловым эфиром α -броммасляной кислоты в условиях получения соединения (**316**) приводит к смеси енаминоэфира (**321**), β -кетоефира (**322**) и гидроксиэфиров (**323а**)-(323г) в соотношении (1 : 3 : 5) (общий выход 88 %). Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ) выделили смесь енамина (**321**) и кетоефира (**322**) (1-ая фракция) (выход 38%) и гидроксиэфиров (**323а**)-(323г) (выход 47%) (2-ая фракция). Кетоефир (**322**) (выход 82%) получили гидролизом смеси соединений (**321**) и (**322**) (фракция 1) в ТГФ действием водн. HCl



по вышеописанной методике. Соединение (**322**), маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +28.9^\circ$ (с 4.5, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 279 (3.94). ИК спектр, ν , см⁻¹: 774, 866, 888, 984, 1028, 1094, 1155, 1187, 1228, 1262, 1464, 1488, 1580, 1650, 1669, 1727. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 т (3H, CH₃, J 7.0), 0.99 м (2H, H^{1,3}), 1.14 с (3H, C¹⁹H₃), 1.16 т (3H, CH₃, J 7.0), 1.22 м

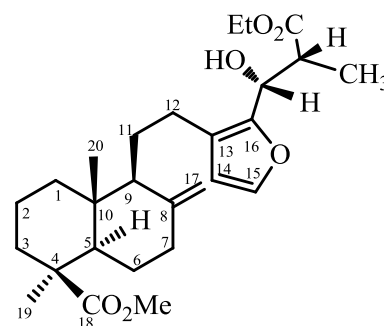
(1H, H⁵), 1.44 м (1H H²), 1.57 м (1H, H¹¹), 1.60 м (1H, H⁹), 1.73 м, 1.76 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.81 м (1H, H⁷), 1.87 м (1H, H⁶), 1.95 к (2H, CH₂, *J* 7.0), 2.11 д.м (1H, H³, *J*_{геом} 12.8), 2.38 д.т (1H, H⁷, *J* 12.1, 2.8), 2.67 м (1H, H¹²), 2.91 м (1H, H¹²), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.01 м (1H, CH), 4.12 к (2H, CH₂, *J* 7.0), 4.62 с, 4.87 с (2H, H^{17,17}), 6.40 д (1H, H¹⁴, *J* 1.3), 7.39 д (1H, H¹⁵, *J* 1.3). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 11.87 к (C²⁰), 12.33 к (CH₃), 13.88 к (OCH₂CH₃), 19.70 т (C²), 21.54 т (CH₂), 23.56 т (C¹¹), 24.65 т (C¹²), 26.03 т (C⁶), 28.54 к (C¹⁹), 37.98 т (C³), 38.48 т (C⁷), 38.79 т (C¹), 40.02 с (C¹⁰), 44.02 с (C⁴), 50.81 к (OCH₃), 55.41 д (C⁹)*, 55.82 д (CH)*, 56.03 д (C⁵), 60.64 т (OCH₂), 106.40 т (C¹⁷), 114.66 д (C¹⁴), 136.85 с (C¹³), 144.54 д (C¹⁵), 147.31 с (C¹⁶)*, 147.37 с (C⁸)*, 169.68 с (CO₂CH₂CH₃), 177.34 с (C¹⁸), 185.44 с (C=O). Найдено, %: С 71.41; Н 8.78. С₂₈Н₄₀О₆. Вычислено, %: С 71.16; Н 8.53.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил-5-{2-[2-(3-этокси-1-гидрокси-2-метил-3-оксопропил)-фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (320a)-(320г). К суспензии 0.45 г (6.95 ммоль) цинка в 3 мл ТГФ в токе аргона добавили 2 капли этилового эфира бромпропионовой кислоты и кипятили 15 мин, затем одной порцией при кипячении добавили 0.50 г (1.39 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**53**) и по каплям в течение 1 ч 1.21 г (5.57 ммоль) этилового эфира бромпропионовой кислоты. Реакционную смесь кипятили дополнительно 15 мин, охладили до комнатной температуры, добавили при перемешивании 10 мл ТГФ и 2 мл 50% водного раствора К₂СО₃. Перемешивание продолжали 30 мин, органическую фазу отделили. Водный слой экстрагировали эфиром (3x20 мл). Органические фракции объединили, промыли водой (3x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ), получили гидроксиэфиры (**320a**)-(320г) (выход 97%), [соотношение (**320a**)-(320б):(320в)-(320г), 3:1]. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ) кетозэфиры были разделены на две пары деастереоизомеров. **Метил-5-{2-[2-((1R,2R)- и (1S,2S)-3-этокси-1-гидрокси-2-метил-3-оксопропил)фуран-3-ил]этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (320a)-(320б),**



маслообразное вещество. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 203 (3.96), 219 (3.75). Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.46 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.95 д.т (2H, 2H¹, *J*_{геом} 13.8), 0.98 м (2H, 2H³, *J*_{геом} 13.4, 3.8), 1.13 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.15 т (6H, 2CH₃, *J* 7.3), 1.21 д (3H, CH₃, *J* 7.3), 1.22 д (3H, CH₃, *J* 7.0), 1.26 м (2H, 2H⁵), 1.47 м (2H, 2H²), 1.57 м (4H, 2H^{9,11}), 1.68-1.78 м (8H, 2H^{1,2,6,11}), 1.86 м (2H, 2H⁷), 1.95 м (2H, 2H⁶), 2.11 д.м (2H, 2H³, *J*_{геом} 13.1), 2.22 м (2H, 2H¹²), 2.38 м (2H, 2H⁷), 2.49 м (2H, 2H¹²), 2.90 м (2H, 2CH), 3.57 с (6H, 2OCH₃), 4.05 к (2H, OCH₂, *J* 7.3), 4.17 к (2H, OCH₂, *J* 7.0), 4.56 с, 4.58 с (2H, 2H¹⁷), 4.73 д (1H, CH, *J* 6.0), 4.70 д (1H, CH, *J* 6.0), 4.87 с (2H, 2H¹⁷), 6.17 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 6.20 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.24 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8), 7.28 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8).

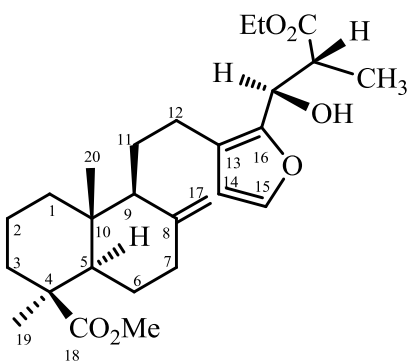
Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.48 к, 12.51 к (2C^{20}), 12.80 к, 12.93 к (2CH_3), 13.94 к, 13.97 к ($2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.81 т (2C^2), 22.87 т, 23.05 т (2C^{12}), 24.30 т, 24.53 т (2C^{11}), 26.14 т, 26.16 т (C^6), 28.65 к, 28.68 к (2C^{19}), 38.04 т, 38.07 т (2C^3), 38.53 т, 38.57 т (2C^7), 38.90 т, 38.92 т (2C^1), 40.03 с, 40.09 с (2C^{10}), 44.15 с (2C^4), 44.62 д, 44.76 д (2CH), 50.99 к (2OCH_3), 54.79 д, 55.17 д (2C^9), 56.04 д, 56.12 д (2C^5), 60.44 т (2CH_2), 67.10 д, 67.17 д (2CHONH), 106.33 т, 106.44 т (2C^{17}), 111.21 д, 111.34 д (2C^{14}), 122.21 с, 122.40 с (2C^{13}), 141.18 д, 141.27 д (2C^{15}), 147.75 с, 147.85 с (2C^{16}), 148.45 с, 148.66 с (2C^8), 174.38 с, 174.47 с ($2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 177.60 с, 177.62 с (2C^{18}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 442 (13), 330 (14), 315 (19), 281 (16), 224 (16), 220 (14), 210 (27), 206 (15), 194 (33), 189 (24), 187 (15), 173 (14), 166 (12), 161 (14), 147 (16), 133 (14), 131 (12), 123 (22), 121 (100), 119 (18), 110 (34), 109 (30), 107 (27), 105 (19), 95 (15), 93 (22), 91 (21), 81 (28), 79 (20), 67 (14), 55 (16), 41 (13). Найдено: $[M]$ 460.2824. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$. Вычислено: 460.2819.



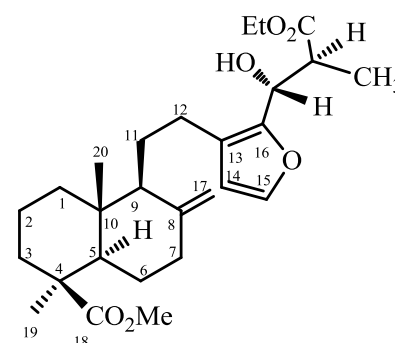
Метил-5-{2-[2-((1S,2R)- и (1R,2S)-3-этокси-1-гидрокси-2-метил-3-оксopропил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (320в)-(320г),

маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 755, 891, 1031, 1155, 1379, 1449, 1459, 1644, 1720, 1736, 2943, 3466. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (6H, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.93 д (6H, 2CH_3 , J 7.3), 0.94-0.98 м (4H, $2\text{H}^{1,3}$), 1.13 с (6H, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.14 т (6H, $2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.3), 1.26 м (2H, 2H^5),

1.46 м (2H, 2H^2), 1.56 м (4H, $2\text{H}^{9,11}$), 1.69 м, 1.73 м, 1.77 м, 1.81 м (8H, $2\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.85 м (2H, 2H^7), 1.95 м (2H, 2H^6), 2.12 д.м (2H, 2H^3 , $J_{\text{геом}}$ 12.8), 2.25 м (2H, 2H^{12}), 2.38 д.м (2H, 2H^7 , J 11.8), 2.53 м (2H, 2H^{12}), 3.01 м (2H, $2\text{CH}-\text{C}^2$), 3.57 с (6H, 2OCH_3), 4.18 д.к (4H, 2OCH_2 , J 7.0, 1.5), 4.57 с (2H, 2H^{17}), 4.78 д (2H, 2CH , J 9.3), 4.88 с (2H, 2H^{17}), 6.20 д (2H, 2H^{14} , J 1.5), 7.27 д (2H, 2H^{15} ,



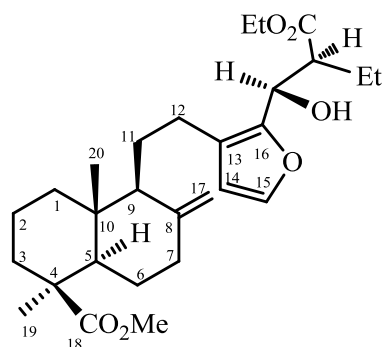
J 1.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.43 к (2C^{20}), 13.99 к ($2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 14.12 к (2CH_3), 19.78 т (2C^2), 22.88 т (2C^{12}), 24.47 т (2C^{11}), 26.09 т (2C^6), 28.63 к (2C^{19}), 38.02 т (2C^3), 38.53 т (2C^7), 38.91 т (2C^1), 40.03 с (2C^{10}), 44.10 с (2C^4), 44.53 д (2CH), 50.96 к



(2OCH_3), 54.98 д (2C^9), 56.13 д (2C^5), 60.63 т (2CH_2), 67.41 д (2CHONH), 106.50 т (2C^{17}), 111.19 д (2C^{14}), 123.22 с (2C^{13}), 141.51 д (2C^{15}), 147.53 с (2C^{16}), 148.01 с (2C^8), 175.51 с ($2\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 177.53 с (2C^{18}). Найдено %: С 70.54, Н 8.97. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_6$. Вычислено: С 70.41, Н 8.75.

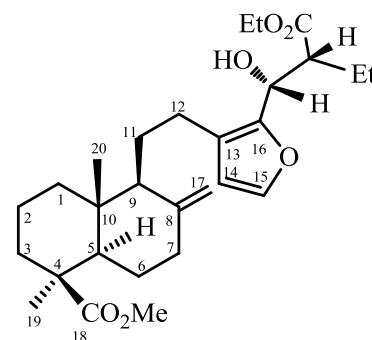
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-(-3-этокси-1-гидрокси-2-этил-3-оксопропил)-фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (323а)-(323г).

Взаимодействие 0.50 г (1.40 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**53**) с цинковым енолятом из этилового эфира α -броммасляной кислоты (4 экв) приводит к образованию гидроксиэфиров (**323а**)-(**323г**) (очистка колоночной хроматографией, выход 88%; соотношение (**323а**)-(**323б**):(**323в**)-(**323г**), 3:1). Повторной колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – хлороформ) соединения (**323а**)-(**323г**) разделили на пары диастереоизомеров. **Метил-5-{2-[2-((1R,2R)- и (1S,2S)-3-этокси-1-гидрокси-2-этил-3-оксопропил)фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (323а)-(323б).** Спектр ЯМР ^1H



CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.45 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.89 т (6H, 2CH₃CH₂, J 7.0), 0.92 м (2H, 2H¹), 0.98 м (2H, 2H³), 1.07 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.0), 1.09 т (3H, OCH₂CH₃, J 7.0), 1.12 с, 1.13 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.25 м (2H, 2H⁵), 1.46 м (2H, 2H²), 1.53 м (2H, 2H¹¹), 1.57 м (2H, 2H⁹), 1.70 м (2H, 2H¹¹), 1.76 м (4H, 2CH₃CH₂), 1.79 м (6H, 2H^{1,2,6}), 1.88 м (2H, 2H⁷), 1.94 м (2H, 2H⁶), 2.10 д.м (2H, 2H³, J_{геом} 13.3), 2.22 м (2H, 2H¹²), 2.37 м (2H, 2H⁷), 2.47 м (2H, 2H¹²), 2.78 д.д (2H, 2CH,

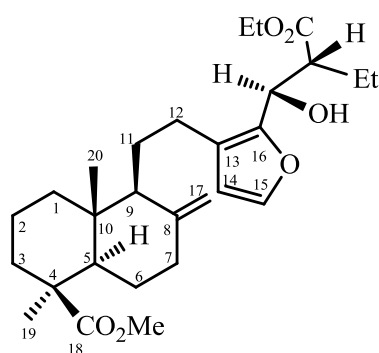
J 8.7, 4.0), 3.55 с (6H, 2OCH₃), 3.99 м (4H, 2OCH₂), 4.55 с, 4.58 с (2H, 2H¹⁷), 4.67 д (1H, CHOH, J 6.8), 4.73 д (1H, CHOH, J 6.8), 4.86 с, 4.87 с (2H, 2H¹⁷), 6.15 м (2H, 2H¹⁴), 7.22 д (1H, H¹⁵, J 1.3), 7.23 д (1H, H¹⁵, J 1.5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 11.30 к, 11.39 к (2CH₃), 12.14 к, 12.18 к (2C²⁰), 13.67 к, 13.70 к (2CH₂CH₃), 19.47 т, 19.49 т (2C²), 21.40 т, 21.46 т (2CH₂), 22.49 т, 22.79 т (2C¹²), 23.90 т, 24.25 т (2C¹¹), 25.80 т, 25.83 т (2C⁶), 28.30 к, 28.36 к (2C¹⁹), 37.69 т, 37.73 т (2C³), 38.20 т (2C⁷), 38.57 т (2C¹), 39.69 с, 39.75 с (2C¹⁰), 43.81 с (2C⁴), 50.68 к (2OCH₃), 52.12 д, 52.23 д (2CH), 54.43 д, 54.96 д (2C⁹), 56.70 д, 55.74 д (2C⁵), 59.84 т (2CH₂), 65.58 д, 66.12 д (2CHOH), 106.04 т, 106.11 т (2C¹⁷), 110.81 д, 111.00 д (2C¹⁴), 121.79 с, 122.06 с (2C¹³), 140.91 д, 141.04 д (2C¹⁵), 147.44 с, 147.47 с (2C⁸), 148.54 с (2C¹⁶), 173.12 с, 173.23 с (2CO₂CH₂CH₃), 177.33 с (2C¹⁸). Найдено %: С 71.01, Н 8.77. С₂₈Н₄₂О₆. Вычислено: С 70.86, Н 8.92.



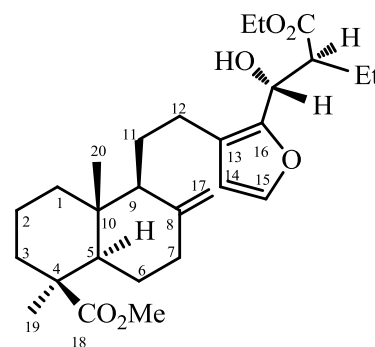
Метил-5-{2-[2-(1R,2S)- и (1S,2R)-3-этокси-1-гидрокси-2-этил-3-оксопропил)-фуран-3-ил]этил}-1,4а-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (323в)-(323г). ИК

спектр, ν , см⁻¹: 1030, 1094, 1161, 1184, 1230, 1264, 1376, 1448, 1462, 1725, 2965, 3369. Спектр ЯМР ^1H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.83 т (6H, 2CH₃CH₂, J 7.0), 0.92 м (2H, 2H¹), 0.99 м (2H, 2H³), 1.14 с, 1.15 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.25 м (2H, 2H⁵), 1.28 т (6H, 2OCH₂CH₃, J 7.0), 1.47

м (2H, 2H²), 1.57 м (4H, 2H^{9,11}), 1.69 м (2H, 2H¹¹), 1.74 м (4H, 2CH₃CH₂), 1.78 м (6H, 2H^{1,2,6}), 1.88 м (2H, 2H⁷), 1.96 м (2H, 2H⁶), 2.13 д.м (2H, 2H³, J_{геМ} 13.0), 2.26 м (2H, 2H¹²), 2.40 д.м (2H, 2H⁷, J 12.2), 2.53 м (2H, 2H¹²), 2.86 д.д (2H, 2CH, J 8.9, 4.5), 3.58 с (6H, 2OCH₃), 4.21 к (4H, 2OCH₂, J 7.0), 4.56 с, 4.58 с (2H, 2H¹⁷), 4.62-4.76 м (2H, 2CHОН, J_{геМ} 9.0), 4.89 с (2H, 2H¹⁷), 6.20 д, 6.21 д (2H, 2H¹⁴, J 1.8), 7.27 д, 7.28 д (2H, 2H¹⁵, J 1.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 11.28 к, 11.35 к (2CH₃), 12.49 к, 12.52 к (2C²⁰), 14.15 к (2CH₂CH₃), 19.82 т (2C²), 22.46 т, 22.58 т (2CH₂), 22.81 т, 22.93 т (2C¹²), 24.37 т 24.47 т (2C¹¹), 26.14 т (2C⁶),

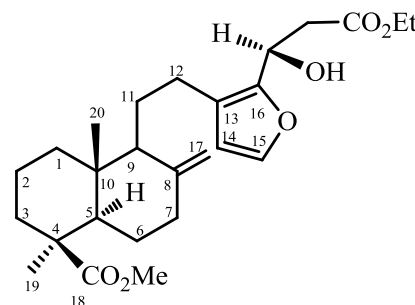


28.64 к, 28.69 к (2C¹⁹), 38.03 т, 38.06 т (2C³), 38.52 т, 38.58 т (2C⁷), 38.92 т, 38.95 т (2C¹), 40.04 с, 40.08 с (2C¹⁰), 44.16 с (2C⁴), 51.00 к, 51.02 к (2OCH₃), 52.01 д, 52.05 д (2CH), 54.71 д, 55.00 д (2C⁹), 56.04 д, 56.17 д (2C⁵), 60.53 т (2CH₂), 66.38 д, 66.44 д (2CHОН), 106.31 т, 106.54 т (2C¹⁷), 111.27 д, 111.30 д (2C¹⁴), 121.91 с, 122.96 с (2C¹³), 141.48 д, 141.53 д (2C¹⁵), 147.59 с, 147.84 с (2C⁸), 148.42 с, 148.48 (2C¹⁶), 174.93 с (2CO₂CH₂CH₃), 177.60 с, 177.64 с (2C¹⁸). Масс-

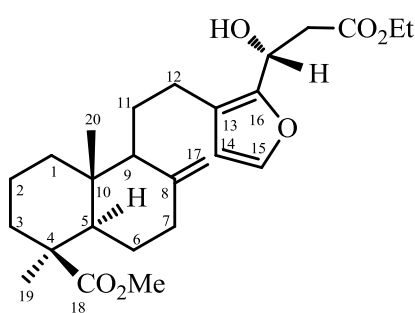


спектр, m/z (I_{отн}, %): 474 (3), 341 (12), 315 (19), 299 (13), 281 (16), 238 (13), 237 (18), 224 (72), 208 (19), 189 (26), 187 (13), 181 (16), 161 (16), 147 (20), 143 (18), 135 (42), 133 (14), 123 (22), 121 (100), 119 (19), 110 (41), 109 (30), 107 (28), 105 (20), 101 (12), 95 (16), 93 (23), 91 (21), 81 (31), 79 (18), 71 (22), 67 (13), 55 (17), 43 (13), 41 (17). Найдено: [M] 474.2978. C₂₈H₄₂O₆. Вычислено 474.2976.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 5-{2-[2-(3-этоксипропил)-1-гидрокси-3-оксопропил]фуран-3-ил}этил}-1,4a-диметил-6-метилен-декагидронафталин-1-карбоксилаты (324a)-(324b). К суспензии 0.45 г (6.95 ммоль) цинка в 3 мл ТГФ в токе аргона добавили 2 капли этилового эфира бромуксусной кислоты и кипятили 15 мин. Затем одной порцией при кипячении добавили 0.50 г (1.39 ммоль) метил 16-формилламбертианата (**53**) и по каплям в течение 1 ч 0.93 г (5.57 ммоль) этилового эфира бромуксусной кислоты. Реакционную смесь кипятили дополнительно 15 мин, охладили до комнатной температуры, добавили 10 мл ТГФ и 2 мл 50% водного раствора K₂CO₃. Перемешивали 30 мин, органический слой отделили. Водный слой экстрагировали эфиром (3x20 мл). Органические фракции объединили, промыли водой (3x20 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – хлороформ). Выделили 0.46 г (73%) смеси соединений (**324a**)-(**324b**) (соотношение 1:1) в виде светло желтого масла. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (6H,



2C²⁰H₃), 0.94 м (2H, 2H¹), 0.99 м (2H, 2H³), 1.131 с, 1.135 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.23 м (2H, 2H⁵), 1.24 т, 1.25 т (6H, 2CH₃, *J* 7.0), 1.46 м (2H, 2H²), 1.54 м, 1.59 м (4H, 2H^{9,11}), 1.67 м, 1.73 м, 1.81 м (8H, 2H^{11,1,2,6}), 1.87 м (2H, 2H⁷), 1.95 м (2H, 2H⁶), 2.12 д.м (2H, 2H³, *J*_{геом} 13.2), 2.30 м (2H, 2H¹²), 2.39 м (2H, 2H⁷), 2.51 м (2H, 2H¹²), 2.67 д.д.д (1H, CH₂, *J* 9.4, 5.9, 3.7), 2.80 д.д.д (1H, CH₂, *J* 10.6, 5.9, 3.7), 2.98 д.д.д (1H, CH₂, *J* 9.4, 7.4, 4.2), 3.25 д.д.д (1H, CH₂, *J* 10.6, 5.8, 3.2), 3.57 с (6H, 2OCH₃), 4.15 м (4H, 2OCH₂), 4.55 с, 4.58 с, 4.88 с (4H, 2H^{17,17}), 5.06 д.д (1H, CH, *J* 7.4, 3.7), 5.10 м (1H, CH, *J* 5.9), 6.19 д (2H, 2H¹⁴, *J* 1.5), 7.26 д (2H, 2H¹⁵, *J* 1.5). Повторной хроматографией выделили **2(R)-изомер (324a)**. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 201 (4.09), 220 (3.83), 333 (2.83). ИК спектр, ν, см⁻¹: 754, 891, 1031, 1155, 1230, 1373, 1448, 1467, 1510, 1644, 1724, 3496. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.94 д.д.д (1H, H¹, *J* 13.4, 12.2, 3.5), 0.99 м (1H, H³), 1.13 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 т (3H, CH₃, *J* 7.0), 1.26 м (1H, H⁵), 1.48 м (1H, H²), 1.50-1.62 м (2H, H^{9,11}), 1.65-1.81 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.87 м (1H, H⁷), 1.95 м (1H, H⁶), 2.12 д.м (1H, H³, *J*_{геом} 13.2), 2.30 м (1H, H¹²), 2.39 м (1H, H⁷), 2.51 м (1H, H¹²), 2.66 д.д.д (1H, CH₂, *J* 9.4, 5.9, 3.7), 2.98 д.д (1H, CH₂, *J* 9.4, 4.2), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.15 м (2H, OCH₂), 4.56 с, 4.88 с (2H, H^{17,17}), 5.06 д.д (1H, CH, *J* 5.9, 4.2), 6.19 д (1H, H¹⁴, *J* 1.5), 7.27 д (1H, H¹⁵, *J* 1.5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.53 к (C²⁰), 14.03 к (CH₃), 19.81 т (C²), 22.78 т (C¹²), 24.30 т (C¹¹), 26.14 т (C⁶), 28.65 к (C¹⁹), 38.01 т (C³), 38.50 т (C⁷), 38.87 т (C¹), 39.77 т (CH₂CO₂Et), 40.01 с (C¹⁰), 44.15 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃), 54.58 д (C⁹), 56.15 д (C⁵), 60.74 т (CH₂), 61.96 д (CHОН), 106.33 т, 106.57 т (C¹⁷), 110.82 д, 111.38 д (C¹⁴), 121.92 с, 122.02 с (C¹³), 141.50 д (C¹⁵), 147.61 с (C¹⁶), 147.93 с (C⁸), 172.07 с (CO₂CH₂CH₃), 177.67 с (C¹⁸).



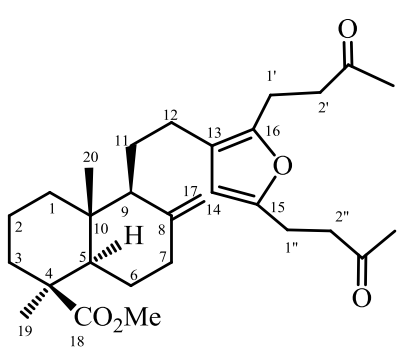
22.78 т (C¹²), 24.30 т (C¹¹), 26.14 т (C⁶), 28.65 к (C¹⁹), 38.01 т (C³), 38.50 т (C⁷), 38.87 т (C¹), 39.77 т (CH₂CO₂Et), 40.01 с (C¹⁰), 44.15 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃), 54.58 д (C⁹), 56.15 д (C⁵), 60.74 т (CH₂), 61.96 д (CHОН), 106.33 т, 106.57 т (C¹⁷), 110.82 д, 111.38 д (C¹⁴), 121.92 с, 122.02 с (C¹³), 141.50 д (C¹⁵), 147.61 с (C¹⁶), 147.93 с (C⁸), 172.07 с (CO₂CH₂CH₃), 177.67 с (C¹⁸).

Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 447 (1), 446 (5), 429 (13), 428 (41),

369 (17), 341 (25), 340 (13), 330 (20), 329 (19), 316 (20), 315 (19), 247 (18), 233 (22), 210 (42), 206 (33), 196 (69), 192 (28), 189 (46), 187 (20), 180 (64), 121 (100), 119 (20), 110 (27), 109 (38), 107 (26), 105 (19), 93 (21), 91 (20), 81 (26), 79 (19). Найдено: [*M*] 446.2660. C₂₆H₃₈O₆. Вычислено: 446.2663.

Взаимодействие метилового эфира ламбертиановой кислоты (2) с метилвинилкетон (325). а). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (2) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (1.51 ммоль) метилвинилкетона (325), 0.005 г (0.02 ммоль) AuCl₃ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.215 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (2), 0.160 г (26%) **(1S,4aR,5S,8aR)-метил 1,4a-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(3-оксобутил)фуран-3-ил}этил]декагидронафталин-1-карбоксилата (326)**, и 0.164 г (23%) **(1S,4aR,5S,8aR)-метил 1,4a-диметил-6-метилен-5-{2-[2,5-бис(3-оксобутил)фуран-3-ил}этил]декагидронафталин-**

1-карбоксилата (327), маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +24.56^\circ$ (с 0.37, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 221 (3.76). ИК спектр, ν , см^{-1} : 889, 966, 984, 1034, 1092, 1155, 1211, 1229, 1248, 1333, 1362, 1437, 1445, 1466, 1576, 1643, 1720, 2847, 2874, 2945, 3420. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.97 д.т (1H, H^1 , J 13.3, 3.8), 1.01 д.т (1H, H^3 , J 13.2, 4.0), 1.16 с (3H, C^{19}H_3), 1.26 д.д (1H, H^5 , J 12.4, 3.0), 1.48 м (1H, H^2), 1.54 ш.с (1H, H^9), 1.61 м (1H, H^{11}), 1.75 м, 1.79 м, 1.82 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.86 м (1H, H^7), 1.97 м (1H, H^6), 2.08 м (2H, $\text{H}^{3,12}$), 2.12 с (3H, CH_3), 2.15 с (3H, CH_3), 2.37 м, 2.40 м (2H, $\text{H}^{12,7}$), 2.69 м, 2.72 м (6H, $\text{H}^{2',2'',2''',1'',1''}$), 2.76 м (2H, $\text{H}^{1',1'}$), 3.59 с (3H, OCH_3), 4.55 с, 4.87 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 5.76 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.:



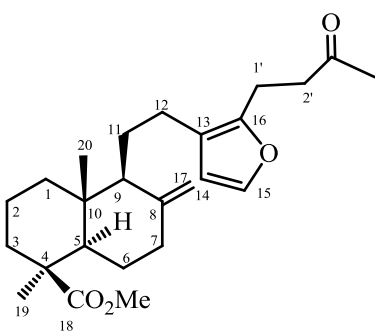
(C^{20}), 19.52 т ($\text{C}^{1'}$)*, 19.78 т (C^2)*, 21.89 т ($\text{C}^{1''}$), 22.97 т (C^{12}), 24.17 т (C^{11}), 25.86 т (C^6), 28.38 к (CH_3), 29.48 к (C^{19}), 37.77 т (C^3), 38.33 т (C^7), 38.63 т (C^1), 39.75 с (C^{10}), 41.35 т ($\text{C}^{2'}$)*, 41.87 т ($\text{C}^{2''}$)*, 43.87 с (C^4), 50.69 к (OCH_3), 54.79 д (C^9), 55.83 д (C^5), 105.98 т (C^{17}), 106.54 д (C^{14}), 119.80 с (C^{13}), 147.17 с (C^{15}), 147.52 с (C^{16}), 151.62 с (C^8), 177.32 с (C^{18}), 207.29 с (CO). (*- Сигналы можно поменять местами). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 470 (13), 235 (28),

234 (56), 222 (57), 221 (42), 220 (13), 191 (26), 189 (11), 179 (32), 177 (31), 176 (25), 165 (14), 164 (48), 163 (15), 135 (11), 133 (24), 122 (11), 121 (100), 119 (13), 109 (10), 107 (18), 105 (19), 99 (37), 95 (11), 93 (20), 91 (26), 85 (21), 83 (33), 81 (21), 79 (22), 77 (16), 71 (10), 69 (10), 67 (13), 55 (15).
Найдено: $[M]$ 470.3015. $\text{C}_{29}\text{H}_{42}\text{O}_5$. Вычислено: 470.3028.

(1S,4aR,5S,8aR)-Метил

1,4а-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(3-оксобутил)фуран-3-

ил}этил]декагидронафталин-1-карбоксилат (326), маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +27.28^\circ$ (с



0.65, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 217 (3.56), 299 (2.72). ИК спектр, ν , см^{-1} : 765, 891, 984, 1034, 1092, 1136, 1155, 1180, 1211, 1229, 1248, 1364, 1449, 1466, 1657, 1722, 1763, 2847, 2874, 2947, 3424. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C^{20}H_3), 0.96 м (1H, H^1), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.3, 3.4), 1.14 с (3H, C^{19}H_3), 1.24 д.д (1H, H^5 , J 12.2, 2.8), 1.48 м (1H, H^2), 1.54 ш.с (1H, H^9), 1.66 м (1H, H^{11}), 1.74 м, 1.77 м, 1.80 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$),

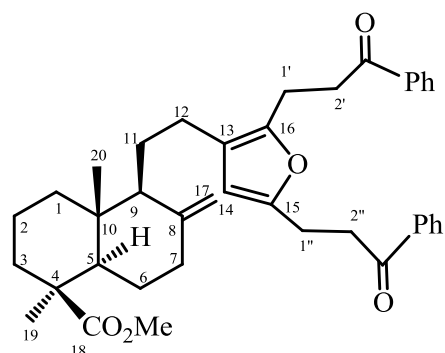
1.86 м (1H, H^7), 1.95 м (1H, H^6), 2.11 с (3H, CH_3), 2.14 м, 2.18 м (2H, $\text{H}^{3,12}$), 2.39 м, 2.43 м (2H, $\text{H}^{12,7}$), 2.69 м (2H, $\text{H}^{2',2'}$), 2.76 м (2H, $\text{H}^{1',1'}$), 3.57 с (3H, OCH_3), 4.56 с, 4.87 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 6.14 д (1H, H^{14} , $J_{14,15}$ 1.6), 7.19 д (1H, H^{15} , $J_{14,15}$ 1.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.19 к (C^{20}), 19.50 т ($\text{C}^{1'}$)*, 19.72 т (C^2)*, 22.75 т (C^{12}), 24.10 т (C^{11}), 25.84 т (C^6), 28.35 к (CH_3), 29.46 к (C^{19}), 37.74 т (C^3), 38.31 т (C^7), 38.61 т (C^1), 39.72 с (C^{10}), 41.59 т ($\text{C}^{2'}$), 43.85 с (C^4), 50.66 к (OCH_3), 54.57 д (C^9), 55.82 д (C^5), 106.01 т (C^{17}), 110.92 д (C^{14}), 119.11 с (C^{13}), 139.83 д (C^{15}), 147.46 с (C^{16}),

148.82 с (C^8), 177.27 с (C^{18}), 207.12 с (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 400 (8), 341 (11), 236 (19), 235 (15), 189 (36), 181 (14), 165 (17), 164 (100), 161 (10), 153 (14), 152 (27), 151 (49), 150 (12), 122 (11), 121 (84), 119 (15), 109 (15), 107 (25), 105 (18), 95 (14), 94 (13), 93 (21), 91 (22), 81 (35), 79 (26), 77 (16), 67 (14), 55 (20), 43 (88), 41 (20). Найдено: $[M]$ 400.2606. $C_{25}H_{36}O_4$. Вычислено: 400.2608.

б). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.005 г (0.02 ммоль) $AuCl_3$ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.207 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**), 0.156 г (26%) соединения (**326**) и 0.255 г (32%) соединения (**327**). в). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.009 г (0.03 ммоль) $AuCl_3$ и перемешивали 120 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.070 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**), 0.06 г (10%) соединения (**326**) и 0.127 г (18%) соединения (**327**). г). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.005 г (0.02 ммоль) $AuCl_3$, 0.011 г (0.06 ммоль) $AgOTf$ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.554 г (78%) соединения (**327**). е). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.012 г (0.03 ммоль) $PuAuCl_3$ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.33 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) и 0.07 г (12%) соединения (**326**). ж). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.015 г (0.03 ммоль) Ph_3PAuCl_3 и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.25 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**), 0.10 г (16%) соединения (**326**) и 0.057 г (8%) соединения (**327**). з). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.012 мл (0.15 ммоль) CF_3CO_2H и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме,

остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.320 г (45%) соединения (**327**). и). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.005 г (0.03 ммоль) TsOH и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.04 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**), 0.100 г (17%) соединения (**326**) и 0.221 г (31%) соединения (**327**). й). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.123 мл (3.79 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.026 г (0.15 ммоль) TsOH и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.256 г (36%) соединения (**327**).

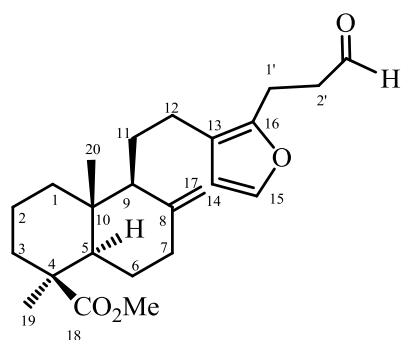
(1S,4aR,5S,8aR)-Метил 1,4a-диметил-6-метилен-5-{2-[2,5-бис(3-оксо-3-фенилпропил)фуран-3-ил]этил}декагидронафталин-1-карбоксилат (330). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.400 г (3.03 ммоль) винилфенилкетона (**328**), 0.005 г (0.02 ммоль) AuCl₃, 0.011 г (0.06 ммоль) AgOTf и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили 0.342 г (38%) метилового эфира 15,16-бис-(3-оксо-3-фенилпропил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (**330**). $[\alpha]_D^{20} +18.87^\circ$ (с 0.32, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ε): 242 (4.37), 280 (3.62), 360 (3.19). ИК спектр, ν , см⁻¹: 690, 754, 982, 1155,



1182, 1211, 1229, 1362, 1449, 1580, 1597, 1647, 1686, 1720, 1763, 2847, 2874, 2945, 3022, 3063. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.47 с (3H, C²⁰H₃), 0.98 д.т (1H, H¹, J 13.9, 3.4), 1.01 д.т (1H, H³, J 13.5, 3.9), 1.16 с (3H, C¹⁹H₃), 1.26 д.д (1H, H⁵, J 12.3, 2.8), 1.48 м (1H, H²), 1.58 м (1H, H⁹), 1.62 м (1H, H¹¹), 1.76 м, 1.79 м, 1.81 м (4H, H^{1,2,6,11}), 1.86 м (1H, H⁷), 1.96 м (1H, H⁶), 2.14 м (2H, H^{3,12}), 2.40 м (2H, H^{12,7}), 2.93 д.д (1H, H^{1'',1''}, J 15.0, 7.0), 2.93 т (1H, H^{1',1'}, J 7.6), 3.22 т (1H, H^{2',2'}, J 7.6), 3.25 д.д (1H, H^{2'',2''}, J 15.0, 7.0), 3.59 с (3H, OCH₃), 4.57 с, 4.87 с (2H, H^{17,17}), 5.84 с (1H, H¹⁴), 7.44 м (2H, 2*p*-Ph), 7.54 м (4H, 4*m*-Ph), 7.94 т.м (4H, 4*o*-Ph, J 7.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 12.61 к (C²⁰), 19.93 т (C^{1'}), 20.67 т (C²), 22.69 т (C^{1''}), 23.46 т (C¹²), 24.67 т (C¹¹), 26.27 т (C⁶), 28.78 к (C¹⁹), 36.94 т (C^{2''}), 37.51 т (C^{2'}), 38.18 т (C³), 38.72 т (C⁷), 39.04 т (C¹), 40.17 с (C¹⁰), 44.28 с (C⁴), 51.12 к (OCH₃), 55.24 д (C⁹), 56.23 д (C⁵), 106.44 т (C¹⁷), 107.14 д (C¹⁴), 120.41 с (C¹³), 128.03 д (4*m*-Ph), 128.54 д (2*o*-Ph),

128.58 д (*o*-Ph), 133.01 д (*p*-Ph), 133.08 д (*p*-Ph), 136.79 с (*i*-Ph), 147.80 с (C^{15}), 147.92 с (C^{16}), 152.31 с (C^8), 177.79 с (C^{18}), 198.90 с (CO), 199.21 с (CO). Найдено %: С 78.75, Н 7.80. $C_{39}H_{46}O_5$. Вычислено: С 76.98, Н 8.02.

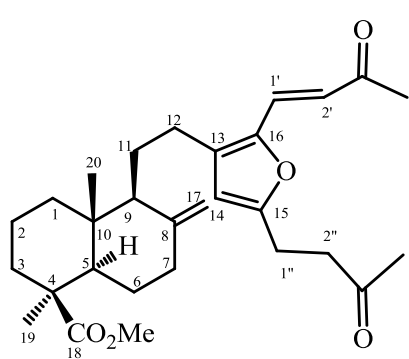
(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 1,4*a*-диметил-6-метилен-5-{2-[2-(3-оксопропил)фуран-3-ил]этил]декагидронафталин-1-карбоксилат (331). К раствору 0.500 г (1.51 ммоль) метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.170 г (3.03 ммоль) акролеина (**329**), 0.005 г (0.015 ммоль) $AuCl_3$ и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.256 г метилового эфира ламбертиановой кислоты (**2**) и 0.146 г (25%) метил 16-(3-оксопропил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (**331**) в виде масла. $[\alpha]_D^{20} +23.84^\circ$ (с 0.55, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 221 (3.80). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 893, 986, 1032, 1094, 1136, 1155, 1211, 1229, 1248, 1333, 1385, 1449, 1466, 1512, 1643, 1724, 2723, 2847, 2874, 2947, 3078,



3435. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.46 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.94 д.т (1H, H^1 , J 13.0, 3.6), 0.99 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 4.0), 1.13 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.23 д.д (1H, H^5 , J 12.1, 2.8), 1.48 м (1H, H^2), 1.54 ш.с (1H, H^9), 1.64 м (1H, H^{11}), 1.73 м, 1.77 м, 1.81 м (4H, $H^{1,2,6,11}$), 1.85 м (1H, H^7), 1.95 м (1H, H^6), 2.14 м, 2.19 м (2H, $H^{3,12}$), 2.39 м, 2.43 м (2H, $H^{12,7}$), 2.69 м (2H, $H^{2',2'}$), 2.82 м (2H, $H^{1',1'}$), 3.56 с (3H, OCH_3), 4.55 с, 4.87 с (2H, $H^{17,17}$), 6.14 д (1H, H^{14} , J 1.7), 7.18 д (1H, H^{15} , J 1.7), 9.76 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.52 к (C^{20}), 18.56 т ($C^{1'}$), 19.83 т (C^2), 23.06 т (C^{12}), 24.35 т (C^{11}), 26.18 т (C^6), 28.67 к (C^{19}), 38.06 т (C^3), 38.63 т (C^7), 38.92 т (C^1), 40.05 с (C^{10}), 42.23 т ($C^{2'}$), 44.15 с (C^4), 50.98 к (OCH_3), 54.83 д (C^9), 56.14 д (C^5), 106.35 т (C^{17}), 111.24 д (C^{14}), 119.68 с (C^{13}), 140.39 д (C^{15}), 147.79 с (C^{16}), 148.54 с (C^8), 177.53 с (C^{18}), 201.14 с (CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 386 (4), 249 (14), 236 (13), 235 (10), 189 (45), 188 (11), 181 (16), 166 (14), 161 (12), 150 (52), 137 (19), 136 (17), 133 (15), 122 (13), 121 (100), 119 (19), 109 (20), 107 (30), 105 (20), 95 (22), 94 (10), 93 (24), 91 (23), 81 (44), 79 (27), 77 (16), 67 (18), 55 (22), 53 (11), 41 (24). Найдено: $[M]$ 386.4987. $C_{24}H_{34}O_4$. Вычислено: 386.5244.

(1*S*,4*aR*,5*S*,8*aR*)-Метил 1,4*a*-диметил-6-метилен-5-{2-[2-((*Z*)-3-оксобут-1-ен-1-ил)-5-(3-оксобутил)фуран-3-ил]этил]декагидронафталин-1-карбоксилат (333). К раствору 0.520 г (1.30 ммоль) соединения (**332**) в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.21 мл (2.61 ммоль) метилвинилкетона (**325**), 0.008 г (0.026 ммоль) $AuCl_3$, 0.019 г (0.08 ммоль) $AgOTf$ и перемешивали 72 ч. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали

0.21 г исходного соединения (**332**) и 0.15 г (24%) метилового эфира 16-((Z)-3-оксобут-1-ен-1-ил)-15-(3-оксобутил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты (**333**). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 267 (2.84), 280 (2.80). ИК спектр, ν , см^{-1} : 756, 891, 966, 1092, 1163, 1229, 1248, 1360, 1416, 1447, 1466, 1576, 1614, 1661, 1682, 1720, 2849, 2883, 2945, 3078, 3422. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.44 с (3H, C^{20}H_3), 0.89 д.т (1H, H^1 , J 13.3, 4.0), 0.97 д.т (1H, H^3 , J

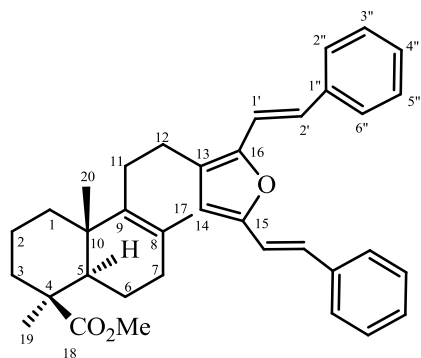


12.6, 3.8), 1.11 с (3H, C^{19}H_3), 1.21 д.д (1H, H^5 , J 12.4, 3.0), 1.44 м (1H, H^2), 1.50 ш.с (1H, H^9), 1.64 м (1H, H^{11}), 1.68 м, 1.73 м, 1.78 м (4H, $\text{H}^{1,2,6,11}$), 1.83 м (1H, H^7), 1.93 м (1H, H^6), 2.09 д.м (1H, H^3 , J 13.4), 2.14 с (3H, $\text{C}^{4'}\text{H}_3$), 2.24 с (3H, $\text{C}^{4''}\text{H}_3$), 2.31 м (1H, H^{12}), 2.37 м (1H, H^7), 2.52 м (1H, H^{12}), 2.78 м (2H, $\text{H}^{2'',2''}$), 2.86 м (2H, $\text{H}^{1'',1''}$), 3.55 с (3H, OCH_3), 4.52 с, 4.90 с (2H, $\text{H}^{17,17}$), 5.98 с (1H, H^{14}), 6.41 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 15.6), 7.14 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 15.6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 12.52 к (C^{20}), 19.77 т (C^2), 22.28 т (C^{12}), 23.39 т ($\text{C}^{1''}$), 24.15 т (C^{11}), 26.13 т (C^6), 27.48 к ($\text{C}^{4''}\text{H}_3$), 28.62 к ($\text{C}^{4'}\text{H}_3$), 29.82 к (C^{19}), 38.00 т (C^3), 38.53 т (C^7), 38.91 т (C^1), 40.05 с (C^{10}), 41.02 т ($\text{C}^{2''}$), 44.14 с (C^4), 51.01 к (OCH_3), 54.72 д (C^9), 56.02 д (C^5), 106.46 т (C^{17}), 109.80 д (C^{14}), 115.93 с (C^{13}), 121.33 д ($\text{C}^{2'}$), 127.27 д ($\text{C}^{1'}$), 133.83 с (C^{16}), 145.67 с (C^{15}), 147.63 с (C^8), 177.53 с (C^{18}), 197.78 с ($\text{C}^{3''}$), 206.50 с ($\text{C}^{3'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 468 (5), 425 (24), 399 (14), 398 (50), 342 (10), 342 (39), 220 (37), 217 (14), 189 (18), 180 (16), 177 (81), 162 (12), 161 (19), 149 (16), 133 (10), 121 (52), 119 (20), 109 (13), 107 (22), 105 (18), 99 (45), 95 (11), 93 (20), 91 (21), 85 (17), 83 (26), 81 (29), 79 (18), 77 (10), 69 (10), 67 (14), 55 (23), 43 (100), 41 (23). Найдено: [M] 468.2864. $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5$. Вычислено: 468.2870.

Взаимодействие метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) со стирилом (361).

а). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.70 мл (6.06 ммоль) стирила (**361**), 0.068 г (0.03 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.275 г (1.51 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 0.033 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивали в токе кислорода при 35°C 10 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - петролейный эфир-эфир, 10:1). Последовательно элюировали 0.01 г соединения (**38**) и 1.02 г (63%) **метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[2,5-бис((E)-стирил)фуран-3-ил]этил}-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилата (486)**. Кристаллизацией из эфира получили соединения (**486**) в виде светло-желтого осадка. Т. пл. $62-64^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} +49.59^\circ$ (с 1.36, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 286 (4.22), 387 (4.12). ИК спектр, ν , см^{-1} : 695, 753, 846, 955,

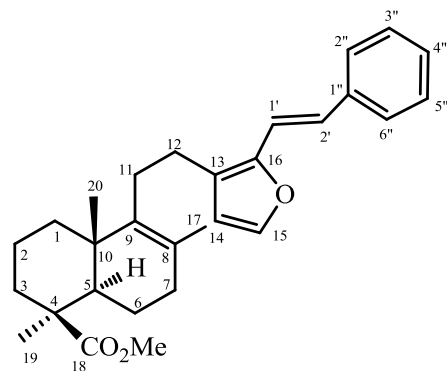
973, 1154, 1232, 1379, 1464, 1602, 1723, 2872, 2928, 2959, 3432. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.80 с (3H, C^{20}H_3), 1.06 д.т (1H, H^3 , J 13.4, 4.1), 1.22 с (3H, C^{19}H_3), 1.28 м (1H, H^1), 1.37 д.д (1H, H^5 , J 13.0, 1.5), 1.59 м (1H, H^2), 1.70 с (3H, C^{17}H_3), 1.75 д.д (1H, H^6 , J 12.3, 5.3), 1.80-1.92 м (1H, H^2), 1.94-2.01 м (3H, $\text{H}^{1,7,6}$), 2.04-2.16 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.22-2.27 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.53 м (2H, H^{12}), 3.63 с (3H, OCH_3), 6.34 с (1H, H^{14}), 6.85 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 16.1), 6.90 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 16.1), 7.10 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 16.1), 7.12 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 16.1), 7.23 м (2H, $\text{H}^{4'',4''}$), 7.35 м (4H, $\text{H}^{3'',3'',5'',5''}$), 7.49 м (4H, $\text{H}^{2'',2'',6'',6''}$, J



7.9). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.41 к (C^{20}), 19.27 т (C^2), 19.55 к (C^{17}), 20.46 т (C^6), 25.32 т (C^{12}), 28.06 к (C^{19}), 28.99 т (C^{11}), 33.93 т (C^7), 36.94 т (C^1), 37.34 т (C^3), 39.26 с (C^{10}), 43.52 с (C^4), 50.73 к (OCH_3), 53.12 д (C^5), 111.87 д (C^{14}), 113.76 д ($\text{C}^{1'}$), 115.74 д ($\text{C}^{1'}$), 125.28 д (C^2), 125.75 д ($2\text{C}^{2''}$)*, 125.94 д ($2\text{C}^{6''}$)*, 126.48 с (C^{13}), 126.78 д (C^2), 126.92 д ($\text{C}^{4''}$), 127.15 д ($\text{C}^{4''}$), 127.25 с (C^8), 128.31 д ($2\text{C}^{3''}$)*, 128.34 д ($2\text{C}^{5''}$)*, 136.71 с ($\text{C}^{1''}$), 137.08 с ($\text{C}^{1''}$), 138.16 с (C^9), 147.91 с (C^{15}), 151.84 с (C^{16}), 177.65 с (C^{18}). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 534 (35), 286 (39), 285 (100), 212 (27), 189 (20), 181 (12), 179 (10), 175 (12), 173 (13), 165 (16), 157 (12), 153 (12), 141 (13), 133 (13), 131 (38), 129 (13), 119 (15), 115 (13), 107 (10), 105 (20), 103 (19), 91 (27), 77 (14), 41 (11), 28 (13), 18 (11). Найдено: $[\text{M}]$ 534.3126. $\text{C}_{37}\text{H}_{42}\text{O}_3$. Вычислено: 534.3129. б). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.35 мл (3.03 ммоль) стирола (**361**), 0.068 г (0.03 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.275 г (1.51 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 0.033 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивали в токе кислорода при 35°C 10 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - петролейный эфир-эфир, 10:1). Последовательно элюировали 0.60 г соединения (**38**) и 0.52 г (32%) соединения (**486**). в). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.35 мл (3.03 ммоль) стирола (**361**), 0.034 г (0.15 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.275 г (1.51 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 0.033 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивали в токе кислорода при 35°C 10 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент - петролейный эфир-эфир, 10:1). Последовательно элюировали 0.43 г соединения (**38**) и 0.37 г (23%) соединения (**486**). г) К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**2**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4

мл ацетонитрила последовательно при перемешивании добавили 0.35 мл (3.03 ммоль) стирола (**361**), 0.034 г (0.15 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.275 г (1.51 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.033 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивали в токе кислорода при 35°C в течение 10 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные органические слои промыли водой (3x50 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Последовательно элюировали 0.32 г соединения (**38**), 0.29 г (22%) смеси *метил 16-(1-фенилвинил)-* (**488**) и *метил 16-[(E)-стирил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оатов* (**487**) (соотношение (**488**):(**487**), 4.5 : 1 по ЯМР ¹H) (фракция 1) и 0.065 г (4%) *15,16-бис[(E)-стирил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оата* (**486**). Повторной колоночной хроматографией на силикагеле фракции 1 выделили *метил (1S,4aS,8aR)-5-(2-{2-[(E)-стирил]фуран-3-ил}этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир 16-[(E)-стирил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты)* (**487**), маслообразное вещество. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lg ε): 285 (3.95), 334 (3.78). ИК спектр, ν, см⁻¹: 694, 753, 847, 956, 974, 1153, 1235, 1381, 1459, 1602, 1723, 2873, 2932, 2955, 3433. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.80 с (3H, C²⁰H₃), 1.06 д.т (1H, H³, J 13.7, 4.2), 1.23 с (3H, C¹⁹H₃), 1.28 м (1H, H¹), 1.38 д.д (1H, H⁵, J 12.7, 1.7), 1.59 м (1H, H²), 1.70 с (3H, C¹⁷H₃), 1.75 д.д (1H, H⁶, J 12.7, 6.8), 1.80-1.92 м (1H, H²), 1.94-2.01 м (3H, H^{17,6}), 2.04-2.14 м (2H, H^{7,11}), 2.22-



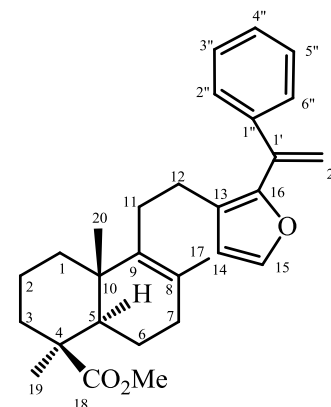
2.29 м (2H, H^{3,11}), 2.55 м (2H, H^{12,12}), 3.64 с (3H, OCH₃), 6.35 д (1H, H¹⁴, J 1.7), 6.91 д (1H, H^{2'}, J 16.1), 7.00 д (1H, H^{1'}, J 16.1), 7.23 т.м (1H, H^{4''}, J 7.6), 7.34 т (3H, H¹⁵, H^{3'',5''}, J 7.6), 7.49 д.д (2H, H^{2'',6''}, J 7.6, 1.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.69 к (C²⁰), 19.55 т (C²), 19.82 к (C¹⁷), 20.75 т (C⁶), 25.58 т (C¹²), 28.36 к (C¹⁹), 29.27 т (C¹¹), 34.21 т (C⁷), 37.23 т (C¹), 37.64 т (C³), 39.54 с (C¹⁰), 43.82 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃), 53.43 д (C⁵), 112.55 д (C¹⁴), 114.51 д (C^{1'}), 124.09 с (C¹³), 125.42 д (C^{2'}), 125.99 д

(C^{6''}, C^{2''}), 127.17 д (C^{4''}), 127.49 с (C⁸), 127.31 д (C^{3''}), 128.59 д (C^{5''}), 137.34 с (C^{1''}), 138.51 с (C⁹), 141.47 д (C¹⁵), 148.17 с (C¹⁶), 177.96 с (C¹⁸).

Найдено %: С 80.22, Н 8.65. С₂₉Н₃₆О₃. Вычислено: С 80.52, Н 8.39.

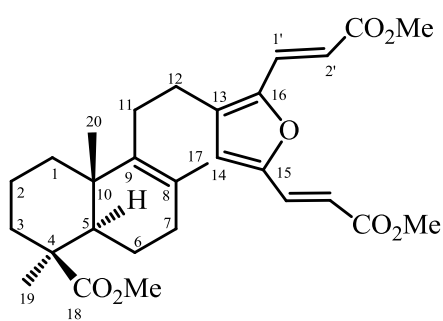
Ввиду неустойчивости *метил (1S,4aS,8aR)-5-(2-{2-(1-фенилвинил)фуран-3-ил}этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-*

октагидронафталин-1-карбоксилата (**488**) его не удалось выделить в индивидуальном виде. Спектр ЯМР ¹H [из спектра смеси соединений (**487**) и (**488**)], CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.80 с (3H, C²⁰H₃), 1.06 д.т (1H, H³, J



13.7, 4.2), 1.23 с (3Н, C¹⁹H₃), 1.28 м (1Н, Н¹), 1.38 д.д (1Н, Н⁵, *J* 12.7, 1.7), 1.59 м (1Н, Н²), 1.69 с (3Н, C¹⁷H₃), 1.75 д.д (1Н, Н⁶, *J* 12.7, 6.8), 1.80-1.92 м (1Н, Н²), 1.94-2.01 м (3Н, Н^{1,7,6}), 2.04-2.14 м (2Н, Н^{7,11}), 2.22-2.29 м (2Н, Н^{3,11}), 2.55 м (2Н, Н^{12,12}), 3.62 с (3Н, ОСН₃), 5.44 д (1Н, Н^{2'a}, *J* 1.1), 5.51 д (1Н, Н^{2'b}, *J* 1.1), 6.38 д (1Н, Н¹⁴, *J* 1.6), 7.23 т.м (1Н, Н^{4''}, *J* 7.6), 7.34 м (3Н, Н^{15,3'',5''}, *J* 7.6), 7.49 д.д (2Н, Н^{2'',6''}, *J* 7.6, 1.2). д). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диметилформамида последовательно при перемешивании добавили 0.35 мл (3.03 ммоль) стирола (**361**), 0.034 г (0.15 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.275 г (1.51 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.033 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивали в токе кислорода при 35°C в течение 10 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенные органические слои промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Последовательно элюировали 0.32 г соединения (**38**), 0.090 г (7%) соединения (**487**) и 0.064 г (4%) соединения (**486**).

Взаимодействие метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) с метилакрилатом (349). а). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.27 мл (3.03 ммоль) метилакрилата (**349**), 0.034 г (0.15 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.275 г (1.51 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.033 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь перемешивали в токе кислорода при 35°C в течение 80 ч. Через каждые 10 ч к реакционной смеси добавляли 0.13 мл метилакрилата. Реакционную массу вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 10:1). Последовательно элюировали 0.30 г (24%) смеси **метил 16-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-** (**490**) и **15-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-метил-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-оатов** (**491**) и 0.40 г (27%) **метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[2,5-**

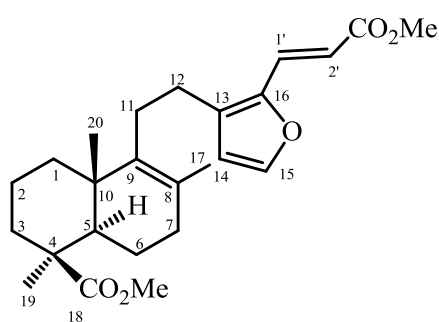


бис((E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4a,6-триметил-1,2,3,4,4a,7,8,8a-окстагидронафталин-1-карбоксилата (489), маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} + 53.54^\circ$ (с 0.99, СНСl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ε): 251 (3.84), 336 (3.84). ИК спектр, ν , см⁻¹: 618, 1013, 1064, 1084, 1103, 1122, 1152, 1195, 1254, 1349, 1437, 1459, 1634, 1705, 2860, 2945, 3524.

Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 0.74 с (3Н, C²⁰H₃), 1.01 д.т (1Н, Н³, *J* 13.4, 4.6), 1.18 с (3Н, C¹⁹H₃), 1.22 м (1Н, Н¹), 1.32 д.м (1Н, Н⁵, *J* 13.0), 1.50-1.56 м (1Н, Н²), 1.60 с (3Н, C¹⁷H₃), 1.65-1.79 м (2Н, Н^{2,6}),

1.81-1.96 м (3H, H^{1,6,7}), 1.98-2.06 м (2H, H^{7,11}), 2.16-2.22 м (2H, H^{3,11}), 2.50 м (2H, H¹²), 3.60 с (3H, OCH₃), 3.77 с (6H, 2CO₂Me), 6.34 д (1H, H^{2'}, J 15.6), 6.38 д (1H, H^{2'}, J 15.6), 6.56 с (1H, H⁴), 7.33 д (1H, H^{1'}, J 15.6), 7.40 д (1H, H^{1'}, J 15.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.64 к (C²⁰), 19.41 т (C²), 19.76 к (C¹⁷), 20.62 т (C⁶), 24.55 т (C¹²), 28.26 к (C¹⁹), 28.32 т (C¹¹), 34.13 т (C⁷), 37.17 т (C¹), 37.50 т (C³), 39.43 с (C¹⁰), 43.72 с (C⁴), 50.99 к (OCH₃), 51.61 к (CO₂CH₃), 51.66 к (CO₂CH₃), 53.26 д (C⁵), 115.66 д (C¹⁴), 117.22 д (C^{1'}), 117.46 д (C^{1'}), 128.05 д (C^{2'}), 128.06 с (C⁸), 130.15 д (C^{2'}), 132.84 с (C¹³), 137.79 с (C⁹), 148.10 с (C¹⁵), 151.52 с (C¹⁶), 167.01 с (CO₂CH₃), 167.29 с (CO₂CH₃), 177.88 с (C¹⁸). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 498 (0.34), 330 (16), 255 (10), 250 (13), 249 (11), 235 (16), 189 (75), 175 (25), 149 (28), 147 (20), 133 (34), 121 (19), 119 (34), 109 (20), 107 (22), 105 (26), 97 (18), 95 (23), 91 (23), 85 (64), 83 (100), 81 (26), 71 (38), 69 (28), 67 (19), 59 (21), 57 (55), 55 (49), 43 (59), 41 (44), 27 (24). Найдено: [M] 498.2606. C₂₅H₃₄O₅. Вычислено: 498.2612.

Повторной хроматографией 1-ой фракции выделили индивидуальный **метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[2-((E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4а,6-триметил-**



1,2,3,4,4a,7,8,8a-окстагидронафталин-1-карбоксилат (490)

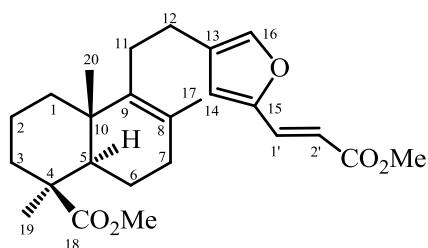
в виде маслообразного вещества. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lg ε): 315 (4.02). ИК спектр, ν, см⁻¹: 973, 1041, 1165, 1193, 1235, 1306, 1377, 1436, 1464, 1637, 1723, 1772, 2952, 3432. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.03 д.т (1H, H³, J 13.4, 4.3), 1.20 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (1H, H¹), 1.34 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 1.9), 1.53-1.57 м (1H, H²), 1.63 с (3H, C¹⁷H₃),

1.69-1.76 м (1H, H⁶), 1.82-1.89 м (1H, H²), 1.92-1.97 м (3H, H^{1,6,7}), 2.00-2.10 м (2H, H^{7,11}), 2.18-2.23 м (2H, H^{3,11}), 2.53 м (2H, H¹²), 3.62 с (3H, OCH₃), 3.76 с (3H, CO₂Me), 6.24 д (1H, H^{2'}, J 15.6), 6.38 д (1H, H⁴, J 1.9), 7.39 д (1H, H¹⁵, J 1.9), 7.45 д (1H, H^{1'}, J 15.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.65 к (C²⁰), 19.46 т (C²), 19.79 к (C¹⁷), 20.67 т (C⁶), 25.54 т (C¹²), 28.32 к (C¹⁹), 28.94 т (C¹¹), 34.17 т (C⁷), 37.16 т (C¹), 37.56 т (C³), 39.46 с (C¹⁰), 43.77 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃), 51.50 к (CO₂CH₃), 53.32 д (C⁵), 113.03 д (C¹⁴)*, 113.46 д (C^{1'})*, 127.86 с (C⁸), 129.08 д (C^{2'}), 130.98 с (C¹³), 138.09 с (C⁹), 144.17 д (C¹⁵), 146.28 с (C¹⁶), 167.76 с (CO₂CH₃), 177.96 с (C¹⁸). Найдено, %: С 72.17; Н 8.64. C₂₅H₃₄O₅. Вычислено, %: С 72.43; Н 8.27.

Характеристичные сигналы спектров ЯМР ¹H и ¹³C **метил (1S,4aS,8aR)-5-{2-[5-((E)-3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)фуран-3-ил]этил}-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-окстагидронафталин-1-карбоксилата (491)** (получены из данных спектров смеси соединений

(490) и **(491)** в соотношении 2 : 1). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.03 д.т (1H, H³, J 13.4, 4.3), 1.19 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (1H, H¹), 1.34 д.д (1H, H⁵, J 12.6, 1.9), 1.53-1.57 м (1H, H²), 1.61 с (3H, C¹⁷H₃), 1.69-1.76 м (1H, H⁶), 1.82-1.89 м (1H, H²), 1.92-1.97 м (3H, H^{1,7,6}), 2.00-2.10 м (2H, H^{7,11}), 2.18-2.23 м (2H, H^{3,11}), 2.53 м (2H, H¹²), 3.62 с (3H, OCH₃), 3.76 с (3H,

CO₂Me), 6.24 д (1H, H^{2'}, *J* 15.6), 6.49 с (1H, H¹⁴), 7.24 с (1H, H¹⁶), 7.35 д (1H, H^{1'}, *J* 15.6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.34 к (C²⁰), 19.46 т (C²), 19.79 к (C¹⁷), 20.67 т (C⁶), 25.17 т (C¹²), 28.32 к (C¹⁹), 28.94 т (C¹¹), 34.17 т (C⁷), 36.85 т (C¹), 37.32 т (C³), 39.46 с (C¹⁰), 43.77 с (C⁴), 51.03 к (OCH₃),



51.23 к (CO₂C_H3), 53.13 д (C⁵), 114.60 д (C¹⁴), 115.66 д (C¹), 127.23 с (C⁸), 130.97 д (C^{2'}), 130.98 с (C¹³), 138.14 с (C⁹), 144.17 д (C¹⁶), 146.28 с (C¹⁵), 167.21 с (CO₂CH₃), 177.96 с (C¹⁸).

б). К раствору 2.00 г (6.06 ммоль) метилового эфира фломизоиквой кислоты (**38**) в смеси 8 мл пропионовой кислоты и 8 мл ацетонитрила последовательно при перемешивании добавили 0.56 мл (6.06 ммоль) метилакрилата (**349**), 0.068 г (0.30 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.50 г (3.03 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.07 г (0.60 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в атмосфере кислорода при 40°C в течение 80 ч, затем вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 1.08 г (54%) соединения (**490**) и 0.40 г (5%) соединения (**491**). в). К раствору 2.00 г (6.06 ммоль) метилового эфира фломизоиквой кислоты (**38**) в смеси 8 мл пропионовой кислоты и 8 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.56 мл (6.06 ммоль) метилакрилата (**349**), 0.068 г (0.3 ммоль) Pd(OAc)₂, 2.20 г (12.1 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.07 г (0.60 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в токе аргона при 40°C в течение 80 ч, затем вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель удалили в вакууме, в остатке получили смесь соединений (**489**), (**490**) и (**491**) в соотношении 1:5:1. с). К раствору 2.00 г (6.06 ммоль) метилового эфира фломизоиквой кислоты (**38**) в смеси 8 мл пропионовой кислоты и 8 мл ацетонитрила последовательно при перемешивании добавили 0.56 мл (6.06 ммоль) метилакрилата (**349**), 0.068 г (0.30 ммоль) Pd(OAc)₂, 2.20 г (12.1 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.07 г (0.60 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в токе аргона при 40°C в течение 80 ч, затем вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.13 г (7%) исходного дитерпеноида (**38**) и 0.68 г (34%) соединения (**490**).

Общий метод синтеза амидов (493)-(499) и пентан-1,5-диолдиакрилата (511). К перемешиваемому раствору 10.0 ммоль амина (пента-1,5-диола) и 15.0 ммоль хлористого ацетила в 20 мл хлористого метилена при 0°C в атмосфере аргона прибавили по каплям 30.0

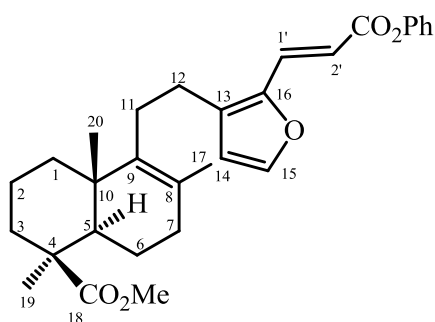
ммоль триэтиламина в 10 мл хлористого метилена. Температуру реакционной смеси подняли до комнатной и перемешивали 6 ч. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 20 мл эфира, образовавшийся осадок ($\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$) отфильтровали. Маточный раствор упарили в вакууме, в остатке получили соответствующие амиды (493)-(499) (пентан-1,5-диолдиакрилат) с выходом 60-90%. Физико-химические характеристики анилида акриловой кислоты (494), N-(*n*-толил)акриламида (495), N-бензилакриламида (496), метилового эфира 2-акриламида пропановой кислоты (497), 4-акрилоилморфолина (493) и пентан-1,5-диолдиакрилата (511) приведены в работах [296], [297], [298], [299], [300] и [274] соответственно.

Метил 3-акрилоиламино-3-фенилпропаноат (498). Маслообразное вещество. ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 2.81 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 5.9), 2.92 д.д (1H, CH_2 , J 15.9, 5.9), 3.55 с (3H, OCH_3), 5.46 т (1H, CH , J 5.9), 5.59 д.д (1H, $\text{CH}_2=$, J 10.2, 1.6), 6.11 д.д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 16.9, 10.2), 6.24 д.д (1H, $\text{CH}_2=$, J 16.9, 1.6), 7.22 м, 7.26 м (5H, Ph).

Метил 2-акрилоиламинобутаноат (499). Маслообразное вещество. ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.3), 1.72 м, 1.89 м (2H, CH_2), 3.71 с (3H, OCH_3), 4.61 м (1H, CH), 5.63 д.д (1H, $\text{CH}_2=$, J 10.0, 1.6), 6.14 д.д (1H, $\text{CH}=\text{C}$, J 17.1, 10.0), 6.27 д.д (1H, $\text{CH}_2=$, J 17.1, 1.6).

Общая методика проведения взаимодействия метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) с фениловым эфиром акриловой кислоты (492), метилвинилкетонем (325), фенилвинилкетонем (328) и амидами акриловой кислоты (493)-(498). К раствору 0.50 г (1.52 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (38) в смеси 2 мл пропионовой кислоты и 2 мл ацетонитрила последовательно при перемешивании добавили 1.52 ммоль алкена, 0.02 г (0.08 ммоль) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 0.55 г (3.03 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ и 0.016 г (0.15 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в токе аргона при 40°C в течение 80 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили в вакууме, продукт выделили колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1).

Метил (1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-(2-{2-[(E)-3-оксо-3-феноксипроп-1-ен-1-ил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (метил 16-(3-оксо-3-феноксипроп-1-ен-1-ил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-



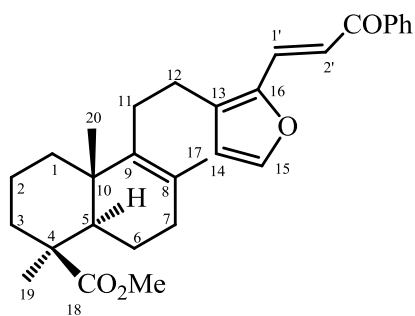
лабдатриен-18-овая кислота) (500). Выход 29%, дополнительно выделили 0.18 г (36%) исходного дитерпеноида (38). $[\alpha]_D^{20} +42.51^\circ$ (с 0.89, CHCl_3). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 250 (3.83), 332 (3.88). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 617, 1011, 1063, 1087, 1102, 1117, 1152, 1194, 1256, 1351, 1434,

1459, 1633, 1705, 2862, 2947, 3525. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.77 с (3H, C^{20}H_3), 1.02 д.т (1H, H^3 , J 13.5, 4.3), 1.20 с (3H, C^{19}H_3), 1.25 м (1H, H^1), 1.34 д.д (1H, H^5 , J 12.4, 1.6), 1.55 м (1H, H^2), 1.64 с (3H, C^{17}H_3), 1.74 д.т (1H, H^6 , J 12.4, 5.6), 1.87 м (1H, H^2), 1.90 м, 1.94 м, 1.98 м (3H, $\text{H}^{1,6,7}$), 2.05-2.14 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.22 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.58 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.42 д (1H, H^{14} , J 1.8), 6.44 д (1H, H^2 , J 15.6), 7.14 м (2H, $\text{H}^{2'',6''}$), 7.24 м (1H, $\text{H}^{4''}$), 7.38 м (4H, $\text{H}^{3'',5'',15,1'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д.): 17.19 к (C^{20}), 18.96 т (C^2), 19.31 к (C^{17}), 20.19 т (C^6), 25.14 т (C^{12}), 27.81 к (C^{19}), 28.48 т (C^{11}), 33.70 т (C^7), 36.70 т (C^1), 37.06 т (C^3), 38.99 с (C^{10}), 43.28 с (C^4), 50.50 к (OCH_3), 52.83 д (C^5), 112.33 д (C^{14}), 112.74 д ($\text{C}^{2'}$), 120.92 д, 120.97 д ($\text{C}^{2'',6''}$), 125.02 д ($\text{C}^{1'}$), 125.25 д ($\text{C}^{4''}$), 128.77 д, 128.86 д ($\text{C}^{3'',5''}$), 127.48 с (C^8), 131.48 с (C^{13}), 137.63 с (C^9), 144.20 д (C^{15}), 145.82 с (C^{16}), 150.14 с ($\text{C}^{1''}$), 170.54 с (CO), 177.44 с (C^{18}). Найдено, %: С 76.51, Н 7.41. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_5$. Вычислено: С 75.60, Н 7.61.

Метил (1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-(2-{2-[(E)-3-оксобут-1-ен-1-ил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир 16-(3-оксобут-1-ен-1-ил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (332). Выход 54%. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +60.7^\circ$ (с 0.34, CHCl_3). Найдено %: С 75.76, Н 8.53. $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_4$. Вычислено: С 75.34, Н 8.60. Данные ИК-, УФ-, ЯМР-спектров аналогичны приведенным в работе [237].

Метил (1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-(2-{2-[(E)-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат {метиловый эфир 16-(3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты} (501).

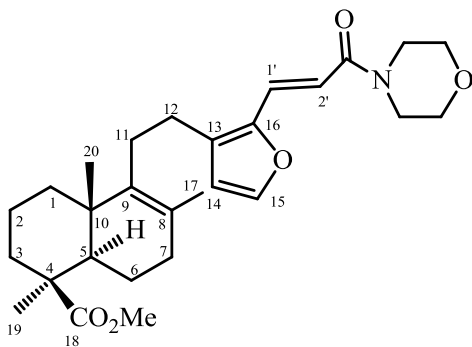
Выход 44%. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +23.67^\circ$ (с 0.54, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 656, 758, 889, 969, 1021, 1138, 1236, 1370, 1460, 1663, 1724, 2953, 3300. Спектр ЯМР ^1H CDCl_3 , δ , м.д. (J, Гц): 0.77 с (3H, C^{20}H_3), 1.04 д.т (1H, H^3 , J 13.2, 4.3), 1.21 с (3H, C^{19}H_3), 1.24 м (1H, H^1), 1.35 д.д (1H, H^5 , J 13.2, 1.7), 1.55 м (1H, H^2), 1.64 с (3H, C^{17}H_3), 1.74 д.т (1H, H^6 , J 13.2, 5.6), 1.86 м, 1.92 м, 1.99 м (4H, $\text{H}^{1,6,7,2}$), 2.03-2.15 м (2H, $\text{H}^{7,11}$), 2.21 м (2H, $\text{H}^{3,11}$), 2.60 м (2H, $\text{H}^{12,12}$), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.34 д (1H, H^{14} , J 1.7), 6.60 д (1H, H^2 , J 15.2), 7.38 д (1H, H^{15} , J 1.7), 7.44-7.50 м (2H, $\text{H}^{3'',5''}$), 7.55 м (1H, $\text{H}^{4''}$), 7.65 д (1H, H^1 , J 15.2), 7.95 м (2H, $\text{H}^{2'',6''}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.58 к (C^{20}), 19.35 т (C^2), 19.71 к (C^{17}), 20.57 т (C^6), 25.58 т (C^{12}), 28.19 к (C^{19}), 28.85 т (C^{11}), 34.05 т (C^7), 37.16 т (C^1), 37.43 т (C^3), 39.34 с (C^{10}), 43.64 с (C^4), 50.85 к (OCH_3), 53.17 д (C^5), 113.36 д (C^{14}), 117.42 д ($\text{C}^{2'}$), 127.82 д, 128.10 д, 128.37 д, 128.42 д ($\text{C}^{2'',6'',3'',5''}$), 132.54 с (C^8), 132.34 д ($\text{C}^{1'}$), 133.13 д ($\text{C}^{4''}$), 136.37 с (C^{13}), 137.97 с ($\text{C}^{1''}$), 138.11 с (C^9), 144.29 д (C^{15}), 147.10 с (C^{16}), 177.75 с (C^{18}), 189.51 с (CO). Найдено, %: С 77.89, Н 8.04.



C₃₀H₃₆O₄. Вычислено: С 78.23; Н 7.88.

Метил (1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-(2-{2-[(E)-3-морфолино-3-оксопроп-1-ен-1-ил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир 16-(3-морфолино-3-оксопроп-1-ен-1-ил)-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (502).

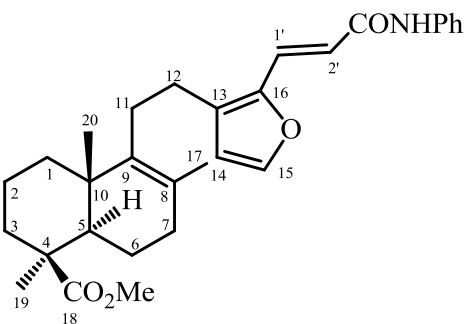
Выход 8%, дополнительно выделили 0.14 г (28%) исходного дитерпеноида (38). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +34.79^\circ$ (с 0.13, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1022, 1134, 1235, 1369, 1463, 1667, 1724, 2948, 3303. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.02



д.т (1H, H³, J 13.7, 4.3), 1.19 с (3H, C¹⁹H₃), 1.23 м (1H, H¹), 1.33 д (1H, H⁵, J 12.1), 1.55 м (1H, H²), 1.63 с (3H, C¹⁷H₃), 1.68-1.75 м (1H, H⁶), 1.85 м (1H, H²), 1.91-1.97 м (3H, H^{1,6,7}), 1.99-2.10 м (2H, H^{7,11}), 2.20 д (1H, H³, J 13.7), 2.20 м (1H, H¹¹), 2.53 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 3.70 уш.с (8H, CH₂), 6.38 д (1H, H¹⁴, J 1.6), 6.68 д (1H, H^{2'}, J 14.8), 7.35 д (1H, H¹⁵, J 1.6), 7.52 д (1H, H^{1'}, J 14.8). Спектр ЯМР

¹³C, δ , м. д.: 17.67 к (C²⁰), 19.47 т (C²), 19.85 к (C¹⁷), 20.70 т (C⁶), 25.50 т (C¹²), 28.34 к (C¹⁹), 28.97 т (C¹¹), 34.20 т (C⁷), 37.16 т (C¹), 37.58 т (C³), 39.46 с (C¹⁰), 43.79 с (C⁴), 51.01 к (OCH₃), 53.35 д (C⁵), 66.78 т (4CH₂), 112.06 д (C¹⁴), 113.04 д (C^{2'}), 127.78 с (C⁸), 127.90 д (C^{1'}), 129.92 с (C¹³), 138.24 с (C⁹), 143.37 д (C¹⁵), 146.95 с (C¹⁶), 165.59 с (CON), 177.98 с (C¹⁸). Найдено %: С 71.47, Н 8.22, N 2.57. C₂₈H₃₉NO₅. Вычислено: С 71.61, Н 8.37, N 2.98.

Метил (1S,4aS,8aR)-1,4a,6-триметил-5-(2-{2-[(E)-3-оксо-3-(фениламино)проп-1-ен-1-ил]фуран-3-ил}этил)-1,2,3,4,4a,7,8,8a-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир (E)-16-[3-оксо-3-(фениламино)проп-1-ен-1-ил]-15,16-



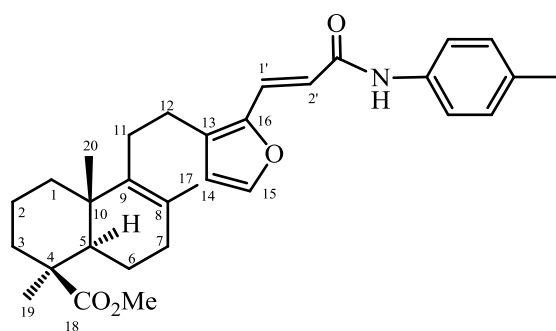
эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (503).

Выход 59%. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +22.97^\circ$ (с 0.93, CHCl₃). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс}}$, нм (lg ϵ): 245 (4.07), 307 (4.53). ИК спектр, ν , см⁻¹: 691, 972, 1031, 1142, 1188, 1235, 1330, 1380, 1436, 1460, 1537, 1626, 1657, 1725, 2922, 3379.

Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.03 д.т (1H, H³, J 13.5, 4.4), 1.20 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (1H, H¹), 1.34 д (1H, H⁵, J 11.4), 1.54 м (1H, H²), 1.62 с (3H, C¹⁷H₃), 1.71 д.т (1H, H⁶, J 11.4, 5.0), 1.85 м (1H, H²), 1.88-1.97 м (3H, H^{1,6,7}), 2.04 м, 2.10 м (2H, H^{7,11}), 2.18 м, 2.22 м (2H, H^{3,11}), 2.53 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 6.37 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 6.43 д (1H, H^{2'}, J 15.2), 7.08 т (1H, H^{4''}, J 7.9), 7.30 т (2H, H^{3''5''}, J 7.9), 7.32 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.55 д (1H, H^{1'}, J 15.2), 7.61 д (2H, H^{2''6''}, J 7.9). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.62 к (C²⁰), 19.42 т (C²), 19.75 к (C¹⁷), 20.65 т (C⁶), 25.41 т (C¹²), 28.26 к (C¹⁹), 28.82 т (C¹¹), 34.13 т (C⁷), 37.08

т (C^1), 37.50 т (C^3), 39.39 с (C^{10}), 43.75 с (C^4), 50.96 к (OCH_3), 53.28 д (C^5), 112.91 д (C^{14}), 119.80 д (C^2), 123.93 д (C^1), 126.63 с (C^8), 127.74 д ($C^{6'',2''}$), 128.75 д ($C^{3'',5'',4''}$), 130.15 с ($C^{1''}$), 138.10 с (C^{13})*, 138.24 с (C^9)*, 143.49 д (C^{15}), 146.68 с (C^{16}), 165.29 с ($CONH$), 178.04 с (C^{18}). Найдено, %: С 76.07, Н 7.83, N 2.78. $C_{30}H_{37}NO_4$. Вычислено: С 75.76, Н 7.84, N 2.94.

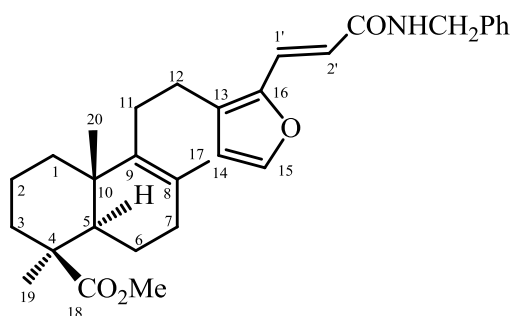
Метил (1S,4aS,8aR)-1,4а,6-триметил-5-(2-{2-[*E*]-3-оксо-3-(*n*-толиламино)проп-1-ен-1-ил}фуран-3-ил)этил)-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир (*E*)-16-[3-(*n*-толиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (504). Выход 42%. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +12.75^\circ$ (с 0.53, $CHCl_3$). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 249 (3.97), 327 (4.41). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 736, 815, 972, 1037, 1245, 1325, 1375, 1405, 1439, 1541, 1605, 1663, 1728, 1771, 2837, 2944, 3401. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д.



(J, Гц): 0.75 с (3H, $C^{20}H_3$), 1.03 д.т (1H, H^3 , J 13.0, 4.3), 1.20 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.24 м (1H, H^1), 1.34 д.д (1H, H^5 , J 12.4, 1.6), 1.56 м (1H, H^2), 1.63 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.71 м (1H, H^6), 1.86 м (1H, H^2), 1.88 м, 1.93 м, 1.97 м (3H, $H^{1,6,7}$), 1.99-2.11 м (2H, $H^{7,11}$), 2.20 д (1H, H^3 , J 13.0), 2.20 м (1H, H^{11}), 2.30 с (3H, CH_3), 2.54 м (2H, $H^{12,12}$), 3.62 с (3H, OCH_3), 6.38 д (1H, $H^{2'}$, J 15.1),

6.38 д (1H, H^{14} , J 1.6), 7.11 д (2H, $H^{2'',6''}$, J 8.3), 7.35 д (1H, H^{15} , J 1.6), 7.48 д (2H, $H^{3'',5''}$, J 8.3), 7.54 д (1H, $H^{1'}$, J 15.1). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.67 к (C^{20}), 19.47 т (C^2), 19.85 к (CH_3), 20.70 т (C^6), 20.78 к (C^{17}), 25.50 т (C^{12}), 28.33 к (C^{19}), 28.89 т (C^{11}), 34.19 т (C^7), 37.14 т (C^1), 37.56 т (C^3), 39.46 с (C^{10}), 43.78 с (C^4), 51.01 к (OCH_3), 53.33 д (C^5), 113.00 д (C^{14}), 119.66 д (C^2), 126.61 д (C^1), 127.81 с (C^8), 138.18 с (C^{13}), 138.71 с (C^9), 129.38 д ($C^{2'',6''}$), 129.62 д ($C^{3'',5''}$), 130.16 с ($C^{4''}$), 133.65 с ($C^{1''}$), 143.54 д (C^{15}), 146.69 с (C^{16}), 163.94 с ($CONH$), 178.00 с (C^{18}). Найдено, %: С 75.92, Н 7.94, N 2.81. $C_{31}H_{39}NO_4$. Вычислено: С 76.04, Н 8.03, N 2.86.

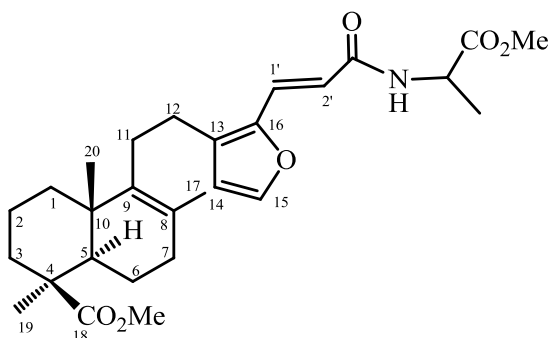
Метил (1S,4aS,8aR)-1,4а,6-триметил-5-(2-{2-[*E*]-3-(бензиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил}фуран-3-ил)этил)-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир 16-[3-(бензиламино)-3-оксопроп-1-ен-1-ил]-15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (505). Выход 30%. Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +37.48^\circ$ (с 0.95, $CHCl_3$). УФ спектр,



λ_{\max} , нм (lg ϵ): 243 (4.33), 325 (4.36). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 692, 767, 975, 1041, 1161, 1194, 1241, 1330, 1377, 1447, 1537, 1602, 1728, 2926, 3379. Спектр ЯМР 1H $CDCl_3$, δ , м.д. (J, Гц): 0.83 с (3H, $C^{20}H_3$), 0.98 д.т (1H, H^3 , J 13.3, 4.4), 1.16 с (3H, $C^{19}H_3$), 1.25 м (1H, H^1), 1.35 м (1H, H^5), 1.54 м (1H, H^2), 1.59 с (3H, $C^{17}H_3$), 1.67 м (1H, H^6), 1.81

м (1H, H²), 1.88 м, 1.92 м, 1.94 м (3H, H^{1,6,7}), 1.97-2.08 м (2H, H^{7,11}), 2.14 м, 2.18 м (2H, H^{3,11}), 2.49 м (2H, H^{12,12}), 3.57 с (3H, OCH₃), 4.49 д (2H, CH₂, *J* 5.9), 6.08 т (1H, NH, *J* 5.9), 6.23 д (1H, H^{2'}, *J* 15.2), 6.32 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.22-7.36 м (6H, H¹⁵, Ph), 7.45 д (1H, H^{1'}, *J* 15.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.65 к (C²⁰), 19.43 т (C²), 19.80 к (C¹⁷), 20.68 т (C⁶), 25.44 т (C¹²), 28.29 к (C¹⁹), 28.87 т (C¹¹), 31.79 т (CH₂), 34.18 т (C⁷), 37.14 т (C¹), 37.55 т (C³), 39.44 с (C¹⁰), 43.69 с (C⁴), 50.97 к (OCH₃), 53.33 д (C⁵), 112.87 д (C¹⁴), 116.31 д (C^{2'}), 126.18 д (C^{1'}), 127.32 с (C⁸), 127.70 д (C^{6'',2''}), 128.53 д (C^{3'',5'',4''}), 129.69 с (C¹³), 138.20 с (C^{9,1''}), 143.31 д (C¹⁵), 146.62 с (C¹⁶), 166.06 с (CONH), 178.00 с (C¹⁸). Найдено %: С 76.25, Н 7.89, N 2.97. С₃₁Н₃₉NO₄. Вычислено: С 76.04, Н 8.03, N 2.86.

Метилловый эфир 2-[(E)-3-(3-{2-[(4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил]этил}фуран-2-ил)акриламидо]-пропановой кислоты (506). Выход 20%, дополнительно выделили 0.32 г (64%) исходного дитерпеноида

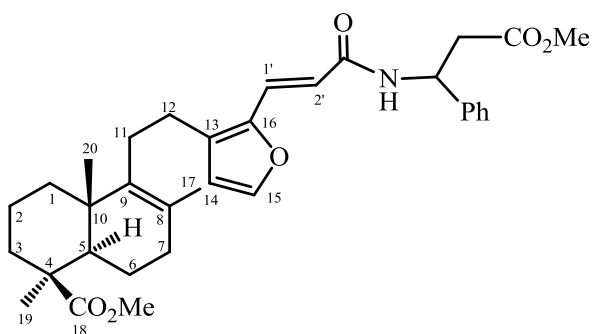


(38). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +21.53^\circ$ (с 0.89, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 751, 809, 926, 1043, 1228, 1368, 1455, 1632, 1765, 2986, 3435. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.02 д.т (1H, H³, *J* 13.2, 4.3), 1.20 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (1H, H¹), 1.33 д.д (1H, H⁵, *J* 12.1, 1.4), 1.45 д (3H, CH₃, *J* 7.3), 1.52-1.58 м (1H, H²), 1.63 с (3H, C¹⁷H₃), 1.73 д.т (1H, H⁶, *J* 12.1, 5.7), 1.85 м (1H, H²), 1.88 м, 1.89 м, 1.97 м (3H, H^{1,6,7}), 2.00-2.10 м (2H, H^{7,11}), 2.18 м, 2.21 м (2H, H^{3,11}), 2.52 м (2H, H^{12,12}), 3.61 с (3H, OCH₃), 3.76 с (3H, CO₂CH₃), 4.71 м (1H, CH), 6.13 д (1H, NH, *J* 7.5), 6.21 д (1H, H^{2'}, *J* 15.1), 6.37 д (1H, H¹⁴, *J* 1.9), 7.35 д (1H, H¹⁵, *J* 1.9), 7.44 д (1H, H^{1'}, *J* 15.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.36 к (C²⁰), 18.25 к (CH₃), 19.14 т (C²), 19.49 к (C¹⁷), 20.37 т (C⁶), 25.16 т (C¹²), 28.00 к (C¹⁹), 29.25 т (C¹¹), 33.88 т (C⁷), 36.86 т (C¹), 37.25 т (C³), 39.15 с (C¹⁰), 43.47 с (C⁴), 47.65 д (CH), 50.65 к (OCH₃), 52.06 к (CO₂CH₃), 53.03 д (C⁵), 112.59 д (C¹⁴), 115.62 д (C^{2'}), 126.10 д (C^{1'}), 127.45 с (C¹³), 129.62 с (C⁸), 137.93 с (C⁹), 143.16 с (C¹⁶), 146.22 д (C¹⁵), 165.05 с (CONH), 173.19 с (CO₂CH₃), 177.64 с (C¹⁸). Найдено %: С 69.53, Н 7.91, N 2.74. С₂₈Н₃₉NO₆. Вычислено: С 69.25, Н 8.09, N 2.88.

Метилловый эфир 3-[(E)-3-(3-{2-[(4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил]этил}фуран-2-ил)акриламидо]-3-

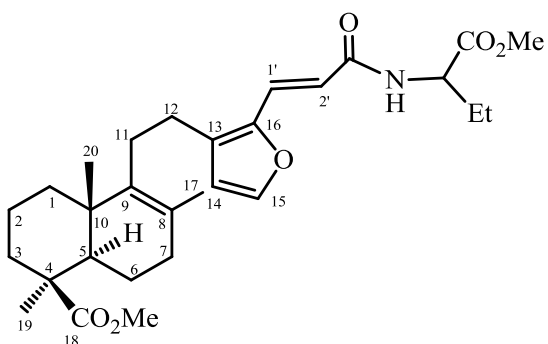
фенилпропановой кислоты (507). Выход 25%, дополнительно выделили 0.18 г (36%) исходного дитерпеноида (38). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +24.67^\circ$ (с 0.72, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 656, 758, 889, 969, 1021, 1138, 1236, 1370, 1460, 1663, 1724, 2953, 3300. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.75 с (3H, C²⁰H₃), 1.02 д.т (1H, H³, *J* 13.4, 4.3), 1.20 с (3H, C¹⁹H₃),

1.25 м (1H, H¹), 1.33 д.д (1H, H⁵, *J* 12.6, 1.3), 1.52-1.59 м (1H, H²), 1.62 с, 1.63 с (3H, C¹⁷H₃), 1.73 д.т (1H, H⁶, *J* 12.6, 5.6), 1.84 м (1H, H²), 1.90 м, 1.96 м, 1.97 м (3H, H^{1,6,7}), 2.01-2.11 м (2H, H^{7,11}), 2.18 м, 2.22 м (2H, H^{3,11}), 2.52 м (2H, H^{12,12}), 2.88 д.д (1H, CH₂, *J* 15.9, 5.9), 2.99 д.д (1H, CH₂, *J* 15.9, 5.6), 3.62 с (6H, OCH₃, CO₂CH₃), 5.54 м (1H, CH), 6.29 д (1H, H^{2'}, *J* 14.9), 6.37 д (1H, H¹⁴, *J* 1.7), 6.64 д (1H, NH, *J* 8.3), 7.31 м, 7.32 м (5H, Ph), 7.35 д (1H, H¹⁵, *J* 1.7), 7.45 д (1H, H^{1'}, *J* 14.9).



Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.66 к (C²⁰), 19.45 т (C²), 19.83 к (C¹⁷), 20.70 т (C⁶), 25.47 т (C¹²), 28.31 к (C¹⁹), 28.91 т (C¹¹), 34.19 т (C⁷), 37.13 т (C¹), 37.56 т (C³), 39.46 с (C¹⁰)*, 39.69 т (CH₂)*, 43.78 с (C⁴), 49.56 д (CH), 51.00 к (OCH₃), 51.74 к (CO₂CH₃), 53.34 д (C⁵), 112.91 д (C¹⁴), 116.35 д (C^{2'}), 126.30 д (C^{1'}), 126.16 д (C^{6'';2''}), 127.47 д (C^{4''}), 128.59 д (C^{3'';5''}), 127.75 с (C⁸), 129.79 с (C^{1''}), 138.24 с (C¹³), 140.50 с (C⁹), 143.41 д (C¹⁵), 146.60 с (C¹⁶), 165.29 с (CONH), 171.59 с (CO₂CH₃), 177.99 с (C¹⁸). Найдено, %: С 71.89, Н 8.02, N 2.32. C₃₄H₄₃NO₆. Вычислено: С 72.70, Н 7.72, N 2.49.

Метилвый эфир 2-[(E)-3-(3-{2-[(4aR,5S,8aS)-5-(метоксикарбонил)-2,5,8a-триметил-3,4,4a,5,6,7,8,8a-октагидронафталин-1-ил]этил}фуран-2-ил)акриламида]бутановой кислоты (508). К раствору 0.50 г (1.52 ммоль) метилового эфира фломизоиковой кислоты (**38**) в смеси 3 мл пропионовой кислоты и 3 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.39 г (2.27 ммоль) метилового эфира 2-акрилоиламинобутановой кислоты (**499**), 0.05 г (0.15 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.14 г (0.76 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.016 г (0.15 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в токе кислорода при 40°C в течение 80 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель

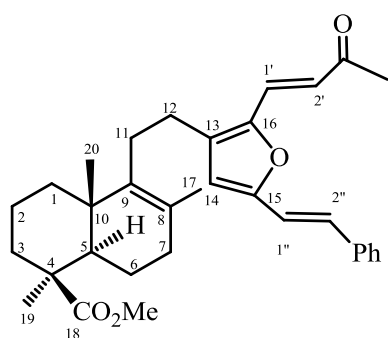


упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ). Последовательно элюировали 0.10 г (20%) исходного дитерпеноида (**38**) и 0.15 г (16%) соединения (**508**). [α]_D²⁰ +66.92° (с 1.07, CHCl₃). УФ спектр, λ_{макс}, нм (lg ε): 236 (3.53), 309 (4.29). ИК спектр, ν, см⁻¹: 756, 972, 1142, 1153, 1204, 1231, 1344, 1377, 1437, 1462, 1533, 1620, 1661, 1726, 1744, 2853, 2878, 2953, 3298, 3364. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.72 с (3H, C²⁰H₃), 0.90 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.5), 1.00 д.т (1H, H³, *J* 13.4, 4.4), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.22 м

(1H, H¹), 1.31 д.д (1H, H⁵, *J* 12.8, 1.8), 1.52 м (1H, H²), 1.60 с (3H, C¹⁷H₃), 1.70-1.77 м, 1.88 м, 1.90 м, 1.95 м (7H, H^{1,6,7,2,6}, CH₂CH₃), 1.98-2.08 м (2H, H^{7,11}), 2.15 м, 2.19 м (2H, H^{3,11}), 2.49 м (2H, H^{12,12}), 3.59 с (3H, OCH₃), 3.73 с (3H, CO₂CH₃), 4.68 м (1H, CH), 6.29 уш.с (1H, NH), 6.30 д (1H, H^{2'}, *J* 15.0), 6.34 д (1H, H¹⁴, *J* 1.8), 7.31 д (1H, H¹⁵, *J* 1.8), 7.42 д (1H, H^{1'}, *J* 15.0). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 9.08 к (CH₃), 17.34 к (C²⁰), 19.12 т (C²), 19.47 к (C¹⁷), 20.36 т (C⁶), 25.13 т (C¹²), 25.33 т (CH₂), 27.97 к (C¹⁹), 28.56 т (C¹¹), 33.85 т (C⁷), 36.82 т (C¹), 37.22 т (C³), 39.12 с (C¹⁰), 43.45 с (C⁴), 50.64 к (OCH₃), 51.88 к (CO₂CH₃), 52.94 д (CH), 52.99 д (C⁵), 112.58 д (C¹⁴), 115.75 д (C^{2'}), 125.98 д (C^{1'}), 127.41 с (C¹³), 129.52 с (C⁸), 137.90 с (C⁹), 143.09 д (C¹⁵), 146.25 с (C¹⁶), 165.35 с (CONH), 172.59 с (CO₂CH₃), 177.62 с (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 499 (2), 267 (12), 252 (11), 251 (70), 189 (15), 175 (10), 173 (15), 135 (18), 134 (100), 133 (10), 119 (14), 107 (11), 105 (10), 91 (10), 58 (23), 41 (11). Найдено: [M] 499.2927. C₂₉H₄₁O₆N. Вычислено: 499.2928.

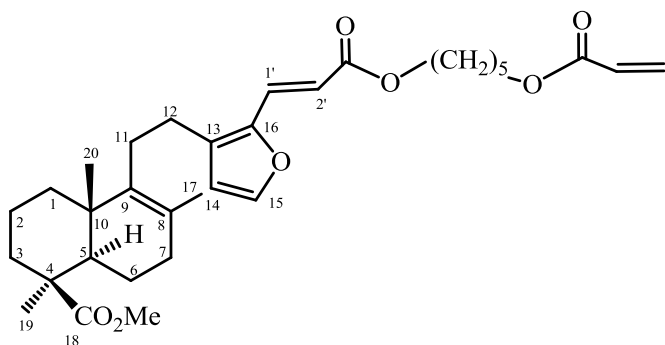
Метил (1*S*,4*aS*,8*aR*)-5-{2-[2-((*E*)-3-оксобут-1-ен-1-ил)-5-((*E*)-стирил)фуран-3-ил]этил}-1,4*a*,6-триметил-1,2,3,4,4*a*,7,8,8*a*-октагидронафталин-1-карбоксилат (метиловый эфир 16-[(*E*)-3-оксобут-1-ен-1-ил]-15-[(*E*)-стирил]15,16-эпокси-8(9),13(16),14-лабдатриен-18-овой кислоты) (509).

К раствору 0.50 г (1.25 ммоль) соединения (332) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.22 мл (1.88 ммоль) стирола (361), 0.019 г (0.13 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.11 г (0.63 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.014 г (0.13 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в атмосфере кислорода при 35°C 80 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x40 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.27 г исходного соединения (332) и 0.06 г (10%) продукта (509). [α]_D²⁰ +40.21° (с 1.00, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 710, 756, 893, 947, 978, 1038, 1099, 1142, 1161, 1192, 1232, 1345, 1360, 1379, 1433, 1449, 1468, 1566, 1609, 1620, 1665, 1684, 1722, 1769, 2853, 2876, 2953, 3435. УФ спектр, λ_{макс}, нм (lg ε): 281 (3.63), 329 (3.79). Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.77 с (3H, C²⁰H₃), 1.04 д.т (1H, H³, *J* 13.6, 4.4), 1.21 с (3H, C¹⁹H₃), 1.25 м (1H, H¹), 1.35 д.д (1H, H⁵, *J* 12.5, 1.7), 1.58 м (1H, H²), 1.65 с (3H, C¹⁷H₃), 1.73 д.д (1H, H⁶, *J* 12.5, 5.4), 1.84 м (1H, H²), 1.89 м, 1.94 м, 1.99 м (3H, H^{1,7,6}), 2.01-2.14 м (2H, H^{7,11}), 2.22 д.м (1H, H³, *J* 13.6), 2.22 м (1H, H¹¹), 2.33 с (3H, CH₃), 2.54 м (2H, H^{12,12}), 3.62 с (3H, OCH₃), 6.39 с (1H, H¹⁴), 6.66 д (1H, H^{2'}, *J* 15.4), 6.83 д (1H, H^{2''}, *J* 16.4), 7.17 д (1H, H^{1''}, *J* 16.4), 7.28 д.т (1H, Ph, *J* 7.3, 2.2), 7.30 д (1H, H^{1'}, *J* 15.4), 7.35 т (2H, Ph, *J* 7.3), 7.48 д.м (2H, Ph, *J* 7.3). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.79 к (C²⁰), 19.59 т (C²), 19.91 к



(C¹⁷), 20.78 т (C⁶), 25.80 т (C¹²), 28.03 к (C¹⁹)*, 28.43 к (CH₃)*, 29.02 т (C¹¹), 34.28 т (C⁷), 37.33 т (C¹), 37.66 т (C³), 39.61 с (C¹⁰), 43.88 с (C⁴), 51.13 к (OCH₃), 53.44 д (C⁵), 112.39 д (C¹⁴), 115.49 д (C^{1''}), 122.14 д (C^{2'}), 126.55 д (C^{2''}), 128.63 д (2С, Ph), 128.22 д (Ph), 128.03 с (C⁸), 128.79 д (2С, Ph), 130.07 д (C^{1'}), 134.82 с (C¹³), 136.40 с (Ph), 138.17 с (C⁹), 146.18 с (C¹⁵), 154.99 с (C¹⁶), 178.00 с (C¹⁸), 197.59 с (COCH₃). Найдено %: С 79.07, Н 7.87. С₃₃Н₄₀О₄. Вычислено: С 79.16, Н 8.05.

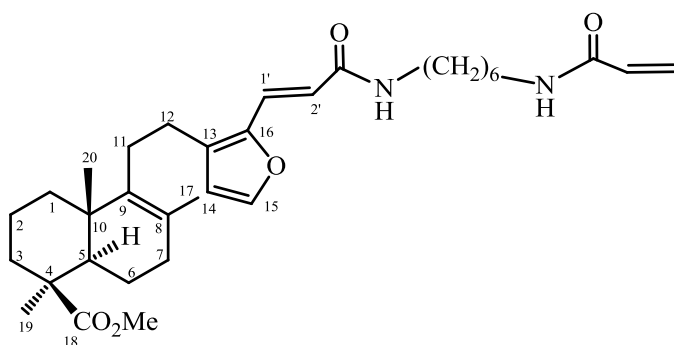
(1S,4aS,8aR)-Метил 5-(2-{2-[(E)-3-[[5-(акрилоилокси)пентил]окси}-3-оксопроп-1-ен-1-ил]фуран-3-ил}этил)-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат (512). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиновой кислоты (**38**) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.77 мл (3.60 ммоль) пентан-1,5-диилдиакрилата (**510**), 0.068 г (0.30 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.28 г (1.51 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.03 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в токе кислорода при 40°С в течение 80 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды, продукты экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на силикагеле (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.55 г (55%) исходного дитерпеноида (**38**) и 0.16 г (10%) соединения (**512**).



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +38.46^\circ$ (с 0.84, СНСl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 617, 1013, 1063, 1079, 1105, 1122, 1156, 1120, 1253, 1352, 1434, 1457, 1631, 1705, 2860, 2946, 3523. Спектр ЯМР ¹Н CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.73 с (3H, C²⁰H₃), 0.99 д.т (1H, H³, J 13.5, 4.4), 1.17 с (3H, C¹⁹H₃), 1.20 м (1H, H¹), 1.31

д.д (1H, H⁵, J 10.2, 1.8), 1.42-1.50 м (3H, CH₂, H²), 1.60 с (3H, C¹⁷H₃), 1.64-1.71 м (6H, 2COCH₂CH₂, H^{2,6}), 1.80-1.91 м (3H, H^{1,6,7}), 1.94-2.09 м (2H, H^{7,11}), 2.16 м, 2.19 м (2H, H^{3,11}), 2.50 м (2H, H^{12,12}), 3.58 с (3H, OCH₃), 4.14 д.д (4H, 2COCH₂, J 12.4, 6.5), 5.76 д.д (1H, CH=, J 10.4, 1.7), 6.10 д (1H, CH₂=, J 10.4), 6.20 д (1H, H^{2'}, J 15.8), 6.32 д (1H, CH₂=, J 1.7), 6.34 д (1H, H¹⁴, J 1.8), 7.35 д (1H, H¹⁵, J 1.8), 7.42 д (1H, H^{1'}, J 15.8). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м. д.: 17.34 к (C²⁰), 19.15 т (C²), 19.43 к (C¹⁷), 20.35 т (C⁶), 22.07 т (CH₂), 25.25 т (C¹²), 27.96 к (C¹⁹), 28.67 т (C¹¹), 29.22 т (2COCH₂CH₂), 33.85 т (C⁷), 36.88 т (C¹), 37.24 т (C³), 39.14 с (C¹⁰), 43.42 с (C⁴), 50.60 к (OCH₃), 52.99 д (C⁵), 63.60 т (COCH₂), 63.83 т (COCH₂), 112.71 д (C¹⁴), 113.54 д (C^{2'}), 127.45 т (CH₂=), 128.10 д (C^{1'})*, 128.55 д (CH=)*, 130.01 с (C⁸), 130.48 с (C¹³), 137.84 с (C⁹), 143.76 д (C¹⁵), 146.02 с (C¹⁶), 165.69 с (CO), 166.87 с (CO), 177.45 с (C¹⁸). Найдено %: С 70.87, Н 7.99. С₃₂Н₄₄О₇. Вычислено: С 71.08, Н 8.20.

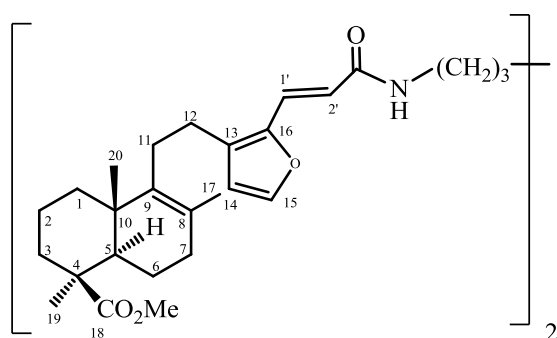
Взаимодействие метилового эфира фломизоиновой кислоты (38) с *N,N'*-(гексан-1,6-диил)бисакриламидом (511). К раствору 1.00 г (3.03 ммоль) метилового эфира фломизоиновой кислоты (38) в смеси 4 мл пропионовой кислоты и 4 мл диэтилового эфира последовательно при перемешивании добавили 0.68 мл (3.03 ммоль) *N,N'*-(гексан-1,6-диил)бисакриламида (511), 0.068 г (0.30 ммоль) Pd(OAc)₂, 0.28 г (1.51 ммоль) Cu(OAc)₂ и 0.03 г (0.30 ммоль) 1,4-бензохинона. Реакционную смесь периодически перемешивали в токе кислорода при 40°C в течение 60 ч, по охлаждении вылили в 30 мл воды и экстрагировали хлороформом (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промыли водой (3x50 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали 0.40 г (40%) исходного дитерпеноида (38), 0.05 г (2%) соединения (514) и 0.44 г (26%) ***(1S,4aS,8aR)*-метил 5-[2-(2-{(E)-3-[(6-акриламидогексил)амино]-3-оксопроп-1-ен-1-ил}фуран-3-ил)этил]-1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилата (513)**, маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +18.65^\circ$ (с 0.22, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 738, 820, 971, 1035, 1245, 1324, 1372, 1409, 1441,



1542, 1607, 1668, 1728, 1772, 2838, 2939, 3401. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.70 с (3H, C²⁰H₃), 0.97 д.т (1H, H³, J 13.0, 4.3), 1.15 с (3H, C¹⁹H₃), 1.20 м (1H, H¹), 1.30 м (5H, CH₂CH₂, H⁵), 1.48 м (5H, 2CONCH₂CH₂, H²), 1.58 с (3H, C¹⁷H₃), 1.63-1.79 м (2H, H^{2,6}), 1.80-1.93 м (3H, H^{1,6,7}), 1.97-2.05 м (2H, H^{7,11}), 2.13 м, 2.17 м (2H, H^{3,11}), 2.47 м (2H, H^{12,12}), 3.27 м (4H, 2CONCH₂), 3.57 с (3H, OCH₃), 5.55 д.д (1H, CH=, J 9.4, 2.3), 6.17 д (1H, CH₂=, J 9.4), 6.21 д (1H, CH₂=, J 2.3), 6.29 д (1H, H^{2'}, J 15.2), 6.31 д (1H, H¹⁴, J 1.3), 6.49 уш.с (1H, NH), 6.61 уш.с (1H, NH), 7.31 д (1H, H¹⁵, J 1.3), 7.37 д (1H, H^{1'}, J 15.2). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.61 к (C²⁰), 19.43 т (C²), 19.79 к (C¹⁷), 20.67 т (C⁶), 25.41 т (C¹²), 25.88 т (CH₂CH₂), 28.29 к (C¹⁹), 28.94 т (C¹¹), 29.13 т (CONCH₂CH₂), 29.33 т (CONCH₂CH₂), 34.13 т (C⁷), 37.08 т (C¹), 37.52 т (C³), 38.96 т (CONCH₂), 39.08 т (CONCH₂), 39.41 с (C¹⁰), 43.74 с (C⁴), 51.01 к (OCH₃), 53.28 д (C⁵), 112.82 д (C¹⁴), 117.05 д (C^{2'}), 128.35 д (C^{1'}), 125.92 т (CH₂=), 127.69 с (C⁸), 129.26 с (C¹³), 130.97 д (CH=), 138.16 с (C⁹), 143.19 д (C¹⁵), 146.63 с (C¹⁶), 165.81 с (CON), 166.42 с (CON), 178.04 с (C¹⁸). Найдено %: С 72.02, Н 8.71, N 5.27. С₃₃H₄₈N₂O₅. Вычислено: С 71.71, Н 8.75, N 5.07.

Диметил *(1S,1'S,4aS,4a'S,8aR,8a'R)*-5,5'-(2,2'-{2,2'-[(1E,1'E)-3,3'-(гексан-1,6-диилдиимино)бис-(3-оксопроп-1-ен-1-ил)]бис(фуран-3-ил)}бисэтил)-бис(1,4а,6-триметил-1,2,3,4,4а,7,8,8а-октагидронафталин-1-карбоксилат) (514). Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$

+7.39° (с 0.12, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 821, 976, 1037, 1239, 1325, 1372, 1438, 1543, 1611,



1669, 1728, 1764, 2833, 2940, 3405. Спектр ЯМР ¹H CDCl₃, δ , м.д. (J, Гц): 0.73 с (6H, 2C²⁰H₃), 0.97 м (2H, 2H³), 1.14 с (6H, 2C¹⁹H₃), 1.20 м (2H, H¹), 1.30 м, 1.36 м (6H, 2CH₂CH₂, 2H⁵), 1.53 м (6H, 2CONCH₂CH₂, 2H²), 1.61 с (6H, 2C¹⁷H₃), 1.65-1.79 м (4H, 2H^{2,6}), 1.82-1.94 м (6H, 2H^{1,6,7}), 2.01-2.06 м (4H, 2H^{7,11}), 2.13 м, 2.17 м (4H, 2H^{3,11}), 2.50 м (4H, 2H^{12,12}), 3.33 м (4H, 2CONCH₂), 3.60 с (6H, 2OCH₃), 6.01 уш.с (2H, 2NH), 6.25 д (2H, 2H^{2'}, J 15.1), 6.34 с (2H, 2H¹⁴), 7.32 с (2H, 2H¹⁵), 7.42 д (2H, 2H^{1'}, J 15.1). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 17.61 к (2C²⁰), 19.42 т (2C²), 19.75 к (2C¹⁷), 20.69 т (2C⁶), 25.41 т (2C¹²), 25.84 т (2CONCH₂CH₂), 28.26 к (2C¹⁹), 29.01 т (2C¹¹), 27.80 т (CH₂), 34.15 т (2C⁷), 37.11 т (2C¹), 37.52 т (2C³), 38.54 т (CONCH₂), 39.42 с (2C¹⁰), 44.00 с (2C⁴), 51.06 к (2OCH₃), 53.29 д (2C⁵), 112.78 д (2C¹⁴), 116.58 д (2C^{2'}), 129.03 д (2C^{1'}), 128.67 с (2C⁸), 129.25 с (2C¹³), 138.12 с (2C⁹), 143.21 д (2C¹⁵), 146.59 с (2C¹⁶), 166.85 с (2CON), 178.02 с (2C¹⁸). Найдено %: С 73.42, Н 8.75, N 2.94. С₅₄Н₇₆Н₂О₈. Вычислено %: С 73.60, Н 8.69, N 3.18.

11. ВЫВОДЫ

1. Осуществлена программа исследований, включающая разработку эффективных методов получения широкого круга оптически активных гетероциклических соединений различных типов на основе химических превращений ламбертиановой, фломизоиковой и изопимаровой кислот и их производных. Определены перспективные направления практической ценности синтезированных соединений.

2. Разработан удобный комплексный метод получения ламбертиановой кислоты и метиловых эфиров абиетиновой и дигидроизопимаровой кислот из живицы сосны кедровой сибирской *Pinus sibirica* R. Mayr.

3. Предложены условия проведения окислительных превращений метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты. Получен ряд новых эпокси-, гидрокси- и оксоциклических дитерпеноидов, а также их гетероциклических производных по циклу В.

4. Найдены селективные и практически доступные методы синтеза 15,16-эпоксилабдатриенов, содержащих нитрильные, аминотетильные, амидные и пептидные заместители в положении С-16. Разработаны способы получения 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)лабдатриенов на основе направленных превращений соответствующих нитрилов 15,16-эпоксилабдатриенов.

5. Предложен способ получения азлактона метил 16-формилламбертианата и показана возможность синтеза на его основе широкого ряда азотсодержащих амидов с фрагментами аминокислот и их эфиров, карбамоилвинилбензамидов, бензоиламиноакрилоиламинокислот, гидразидов α,β -ненасыщенных аминокислот – ключевых соединений для химической модификации и оценки биологической активности.

6. Предложены рациональные методы синтеза моно- и диацетиленов лабданового ряда: 16-алкинил-, 15,16-бис(пропаргилоксиметил)-, 16-(пропаргилоксиметил)-18-(пропаргилокси)лабда-8(17)13,14-триенов и 17-(пропаргилокси)-16-(пропаргилоксиметил)-, 17,18-бис(пропаргилокси)лабда-13,14-диенов и изучено их поведение в реакции Су-катализируемого 1,3-диполярного циклоприсоединения. Синтезирована обширная группа триазолилсодержащих макрогетероциклических соединений нового структурного типа, включающих фрагмент лабданового дитерпеноида. Установлено, что состав и выходы продуктов макроциклизации значительно зависят от длины линкера в диазиде, а также от природы заместителей в диацетилене. Для макроциклов, сочлененных по положениям С-16,17, обнаружена способность связывания с ионами ртути Hg^{2+} .

7. Исследована внутримолекулярная циклизация фурфуриламидов, полученных ацилированием 16-[(N-бензил)аминометил]-, 16-[(N-((1-алкоксикарбонил)алканил))аминометил]-15,16-эпокси-8(9),13,14- и 8(17),13,14-лабдатриенов

метилакрилоилхлоридом, хлорангидридом кротоновой кислоты и малеиновым ангидридом. Синтезированы соответствующие 10-окса-3-азатрицикло[5,2,1,0^{1,5}]деценоны или 10-окса-3-азатрицикло[5,2,1,0^{1,5}]дец-8-ен-6-карбоксилаты в виде смеси диастереомеров. Найдено, что выход и состав продуктов реакции существенно зависит от природы и пространственного расположения заместителей в диеновой и диенофильной части молекулы.

8. Найден эффективный подход к синтезу оптически активных производных изоиндолин-1-онов и 7,9а-эпокси-гексагидротиазоло[2,3-*a*]изоиндол-5-онов, содержащих октагидронафталиновый заместитель, основанный на внутримолекулярной циклизации непредельных амидов лабданоидных фурфуриламинов и метил-16-тиазолидинилламбертианата соответственно.

9. Установлено, что катализируемая хлоридом золота циклоизомеризация 16-пропаргиламинометилзамещенных и 16-пропаргилоксиметилзамещенных фуранолабданоидов приводит к образованию гибридных структур, сочетающих декалиновый и 7-гидрокси-1,3-дигидроизобензофурановый или 7-гидроксиизоиндолиновый фрагменты. Показано, что Au-катализируемая циклоизомеризация фуранолабданоидных диалкинов, содержащих пропаргиламинометильные или пропаргилоксиметильные заместители в фурановом цикле протекает региоселективно с участием алкинильного заместителя в положении С-16. Обнаружено, что циклоизомеризация метил 16-[N-(проп-2-ин-1-ил)-(нартолилсульфамидо)метил]-15-(проп-2-ин-1-илоксиметил)ламбертианата включает ранее не описанную миграцию N-тозил-пропаргиламинометильной группы к атому кислорода.

10. Исследовано взаимодействие производных ламбертиановой кислоты (метил 16-циано- и 16-формил-ламбертианатов) с цинкорганическими реагентами, полученными из этиловых эфиров α -бромуксусной, α -бромпропионовой и α -броммасляной кислот. Синтезированы соответствующие енаминоэфиры, β -кетозэфиры и β -гидроксиэфиры 15,16-эпоксилабдатриенов, выход которых зависит от условий реакции и структуры α -бромалканоата.

11. В ряду лабдатриенов впервые осуществлены важные каталитические превращения по фурановому циклу. Получен ряд алкильных и алкенильных производных метиловых эфиров ламбертиановой и фломизоиковой кислот.

– Показано, что Au-катализируемая реакция метилового эфира ламбертиановой кислоты с активированными алкенами протекает селективно с образованием 16-алкил- или 15,16-диалкилзамещенных производных метилламбертианата. Результат реакции значительно зависит от природы алкена.

– Предложена новая методология синтеза метил (*E*)-16-виниллабдатриеноатов с помощью реакции окислительного кросс-сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с активированными алкенами. Установлено, что региоселективность реакции метилового эфира

фломизоиковой кислоты с метилакрилатом или со стиролом зависит от состава каталитической системы, природы соразтворителя и структуры алкена. Наибольшие выходы продуктов окислительного сочетания наблюдаются в реакциях фуранолабданоида с винилкетонами и акрилоилариламидами.

12. Получены данные о биологической активности синтезированных производных лабданоидов. Исследована зависимость между строением синтезированных соединений и их биологическим действием.

– Показано, что амид ламбертиановой кислоты обладает стимулирующими и нейропротекторными свойствами.

– Выявлена противоопухолевая активность N,N'-(гексан-1,6-диил)-бис-(лабдатриен-4-карбоксамид), выражающаяся в задержке роста злокачественной опухоли *in vivo* и цитотоксическая активность в отношении опухолевых клеток.

– Установлена антиоксидантная, гепатопротекторная и гемостимулирующая активность для лабданоидных 16-карбамоилвинилбензамидов с 3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенильным фрагментом.

– В ряду синтезированных соединений обнаружено несколько групп цитотоксических агентов, перспективных для изучения противоопухолевых свойств, в том числе 15,16-эпоксилабдатриены, содержащие (5-хлорметил)-1,2,4-оксадиазольный заместитель в положении С-16; макрогетероциклические соединения, макроциклический фрагмент в которых образован по положениям С-17,18; оптически активные гибридные соединения, содержащие декалиновый остов и изоиндолиновый или дигидроизобензофурановый заместитель.

12. ПРИЛОЖЕНИЯ

12.1. ПРИЛОЖЕНИЕ 1

В элементарной ячейке кристалла соединения (**39**) находится одна молекула соединения (**39**) и одна молекула этанола (рисунок 17). Длины связей и валентные углы в пределах 3σ близки к среднестатистическим величинам. Циклогексановое кольцо находится в конформации *кресло*, циклогексеновый фрагмент – в конформации полукресло, фурановый цикл практически плоский (среднестатистическое отклонение атомов от плоскости 0.005Å). В кристалле молекулы соединения (**39**) за счет водородных связей связаны с сольватными молекулами этанола и между собой в бесконечные 3D-каркасы. Отметим также наличие Н... π взаимодействий (с расстоянием от атома Н до центроидов фурановых колец Н19В...Cg 2.67Å и Н15...Cg 2.92Å).

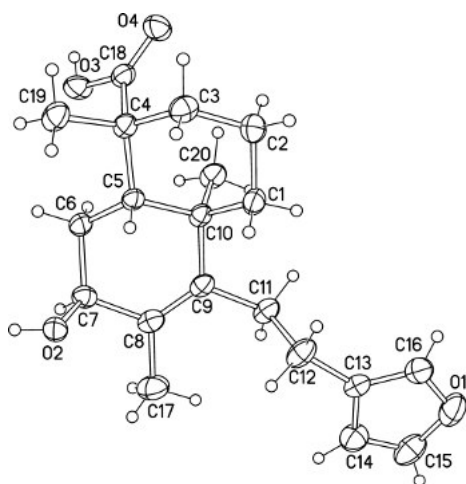


Рис. 17. Пространственное строение молекулы соединения (**39**) по данным РСА. Сольватная молекула этанола не показана.

В кристаллографически независимой части ячейки кристалла соединения (**49**) находятся две молекулы и сольватная молекула этанола (рисунок 18). Строение молекул (**49**) показано на рисунке 18, вторая молекула (**49**) сильно разупорядочена. Шестичленный цикл имеет конформацию кресла с аксиальными карбоксиметильной и метильной группами в положении С(5а). Конформация семичленного цикла В в разупорядоченной молекуле близка к ванне с отклонениями атомов N(22), C(29а) и C(21) от плоскости двойной связи на $0.910(7)$, $1.399(7)$ и $1.907(6)$ Å соответственно. В упорядоченной молекуле соединения (**49**) конформация цикла В искажена – в плоскости двойной связи лежит и атом С(9а). Отклонения атомов N(2) и C(1) от плоскости двойной связи составляют $0.686(5)$ и $1.158(5)$ Å. В кристалле две независимые молекулы образуют пары с помощью двух Н-связей N(2)-Н...O(5) и N(22)-Н...O(1) с параметрами Н...О 2.08 , 2.10 , Н...О $2.947(4)$, $2.819(4)$ Å, Н-Н...О 169 , 138° . Сольватная молекула этанола также связана с этими парами Н-связью O1...O1W $2.722(5)$ Å.

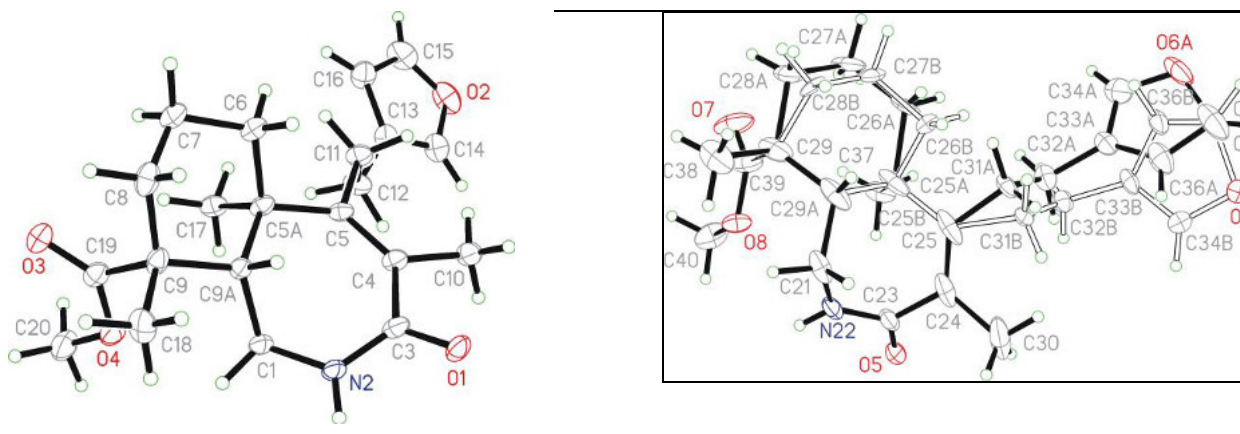


Рисунок 18. Общий вид кристаллографически независимых молекул соединения (49). Сольватная молекула этанола не показана.

В элементарной ячейке кристалла нитрила (113) находится две независимых молекулы, одна из них приведена на рисунке 19. Длины связей и валентные углы в двух независимых молекулах совпадают в пределах 3σ и близки к среднестатистическим величинам. Следует отметить только связь C(16)-O(1), где отличие составляет 5σ . Шестичленные циклы молекул находятся в конформации кресел; пятичленное кольцо – плоские (среднестатистическое отклонение атомов от плоскости 0.003 и 0.004Å). В одной из независимых молекул цианогруппа лежит практически в плоскости фуранового кольца (выход 0.019Å), в другой – выходит из плоскости фуранового цикла на 0.218Å.

В кристалле молекулы за счет сокращенных контактов Н...N (Н15...N1 2.49Å и Н15В...N1А 2.56Å) связаны в бесконечные цепи. Эти цепи посредством Н...π взаимодействий (с расстоянием от атома Н до центроидов пятичленных колец Н7В...Cg 2.65Å и Н7АВ...CgА 2.71Å) связаны между собой.

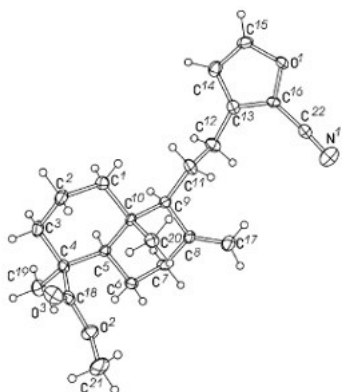


Fig. 1. Spatial arrangement of nitrile I according to XRD data.

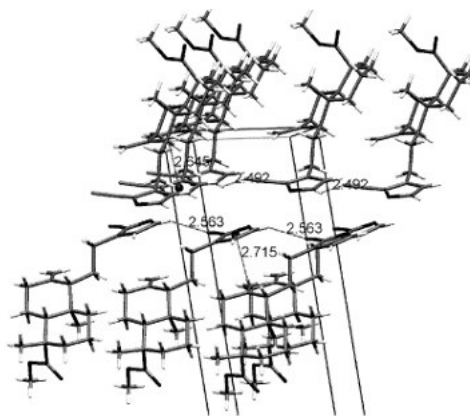


Fig. 2. A fragment of packing of molecules of compound I in the crystal. The shortened contacts NH and distances HC π are shown (centroids are marked by black balls).

Рисунок 19. Общий вид кристаллографически независимых молекул соединения (113) и фрагмент кристалла молекул соединения (113).

Шестичленные циклы пропаргилового спирта (**130a**) находятся в конформации кресло, фурановое кольцо – плоское (среднестатистическое отклонение атомов от плоскости 0.008Å) (рисунок 20). Длины связей и валентные углы в молекуле (**130a**) близки к среднестатистическим величинам и в основной части остова в пределах 3σ совпадают с таковыми в ближайшем аналоге 16-цианометилламбертианате кристалла соединения (**113**). Следует отметить отсутствие в кристаллической упаковке сокращенных, по сравнению с суммой Ван-дер-ваальсовых радиусов, невалентных контактов.

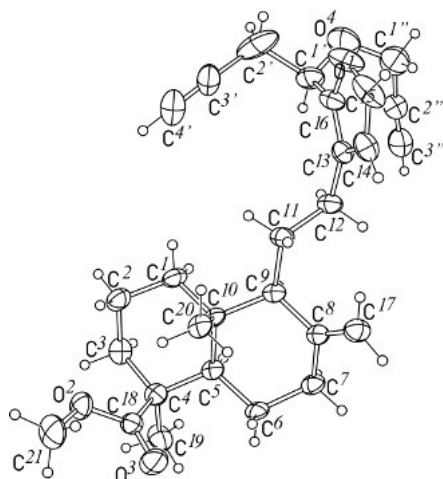


Рисунок 20. Общий вид кристаллографически независимых молекул соединения (**130a**).

12.2. ПРИЛОЖЕНИЕ 2

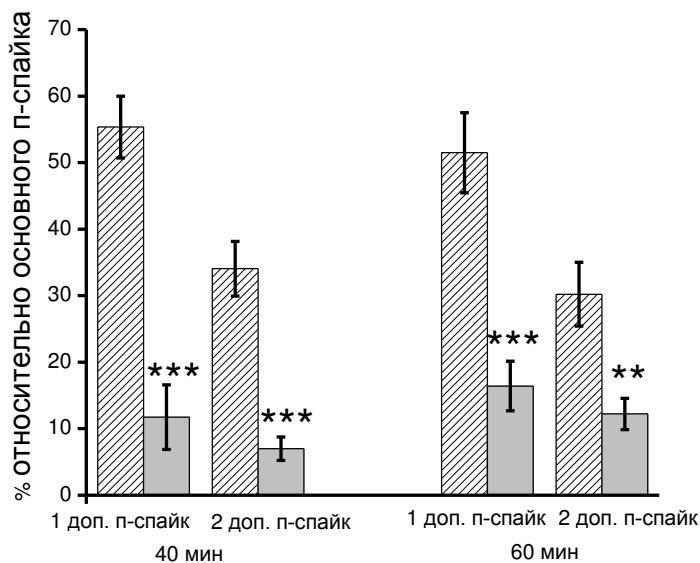
Синергический эффект ионов магния и амида ламбертиановой кислоты в регуляции активности глутаматных рецепторов НМДА типа пирамидных нейронов гиппокампа

Глутаматные рецепторы представлены в возбуждающих нейронах центральной и периферической нервных систем. Их подразделяют на две структурно и фармакологически различающиеся группы: ионотропные и метаботропные. Ионотропные глутаматные рецепторы подразделяют на три основных типа: НМДА-рецептор (лиганд N-метил-D-аспаргиновая кислота), АМПА-рецептор (лиганд α -аминометилизоксазолилпропионовая кислота) и каинатный рецептор (лиганд каиновая кислота).

НМДАР является рецепторно-канальным комплексом, включающим: сайт специфического связывания медиатора (L-глутаминовой кислоты), регуляторный, или коактивирующий сайт связывания глицина, полиаминовый аллостерический модуляторный сайт и в ионном канале сайты связывания фенциклидина, цинка и потенциалзависимый Mg^{2+} связывающий участок [301]. Ионы магния функционируют в качестве переключателя. Внеклеточные ионы магния (II) держат ионный канал НМДАР заблокированным при нормальном потенциале покоя, но позволяют Ca^{2+} проходить через этот трансмембранный канал при активации рецептора, что лежит в основе некоторых форм обучения и памяти. Чрезмерный приток Ca^{2+} , обусловленный деполяризационным смещением потенциала покоя нейрона, вызванный, например, недостаточным снабжением кислородом, может привести к эксайтотоксической гибели клеток. Предполагают, что данный НМДАР опосредованный процесс вносит определенный вклад в нейродегенеративные и психоневрологические расстройства [302, 303, 304].

Известны вещества, которые являются экзогенными регуляторами ионной проводимости НМДАР-рецептора с различными характеристиками. Например, МК-801 (дизоцилпин) является полным блокатором (применяется только в лабораторных исследованиях), а мемантин, разрешенный для клинического применения, обладает свойством низко аффинного неконкурентного канального блокатора (связывается с каналом, который находится в открытом состоянии, и способен к быстрому выходу из канала) [305]. Препараты с действующим веществом - мемантином (Акатинол, Канон) рекомендованы для лечения деменции, склероза, снижения памяти у взрослых и детей, начальных стадий болезни Альцгеймера.

В рисунках 21 и 22 приведены экспериментальные результаты сравнительного исследования влияния амида ламбертиановой кислоты (**17**) и мемантина на эпилептиформную активность, вызванную снятием магниевых блока с НМДА-рецепторов.



– инкубация в безмагниеовом физрастворе (контроль)
 – инкубация в безмагниеовом физрастворе с (17)

Рисунок 21. Влияние преинкубации с амидом ламбертиановой кислоты (17) на эпилептиформную активность пирамидных нейронов гиппокампа.

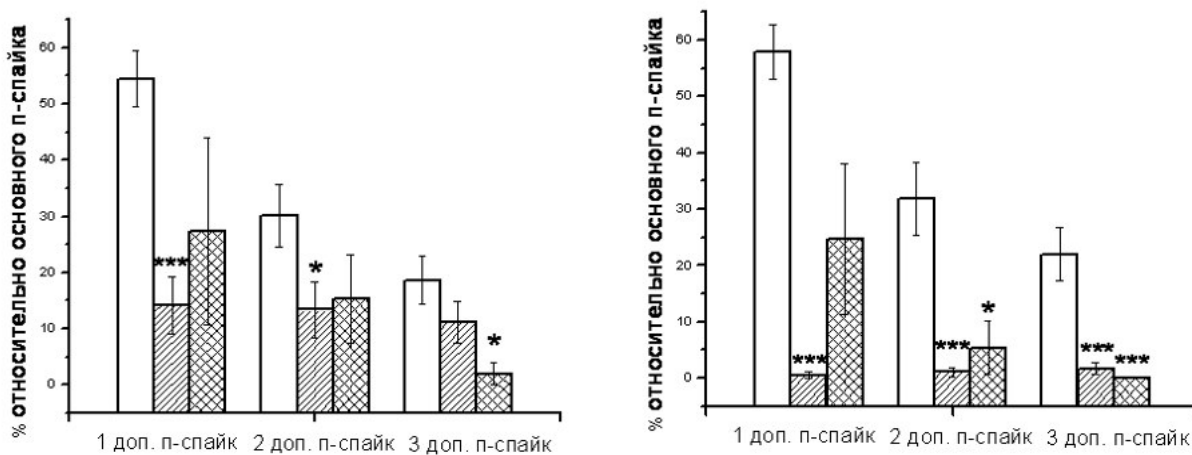


Рисунок 22. Динамика уменьшения дополнительных п-спайков под воздействием амида ламбертиановой кислоты (17) и мемантина.

А. 90 минут после начала инкубации.

Б. 150 минут после начала инкубации.

Достоверное уменьшение амплитуды дополнительных п-спайков экспериментальной группы по сравнению с контрольной группой в той же самой временной точке: * – $p \leq 0,05$; *** – $p \leq 0,001$.

– группа срезов, которую инкубировали в безмагниеовом растворе (контроль).
 – группа срезов, которую инкубировали в безмагниеовом растворе с добавлением (17);
 – группа срезов, которую инкубировали в безмагниеовом растворе с добавлением мемантина

Обнаруженные эффекты амида ламбертиановой кислоты (**17**) сравнимы с действием мемантина. Соединение (**17**) нормализует активность НМДА рецепторов при отсутствии эндогенного регулятора – ионов магния. Предполагают, что (**17**) обладает глутаматергическим механизмом действия. Амид ламбертиановой кислоты (**17**) не нарушает нормальную активность в физиологических условиях НМДА рецепторов. В срезах обработанных (**17**) развивается НМДА-рецептор-зависимая синаптическая потенция. Важно, что в отличие от мемантина амид ламбертиановой кислоты (**17**) обладает превентивным действием.

12.3. ПРИЛОЖЕНИЕ 3

К механизму противоопухолевого действия 16-(5-хлорметил-1,2,4-оксадиазолил)лабдатриенов (**125**) и (**126**).

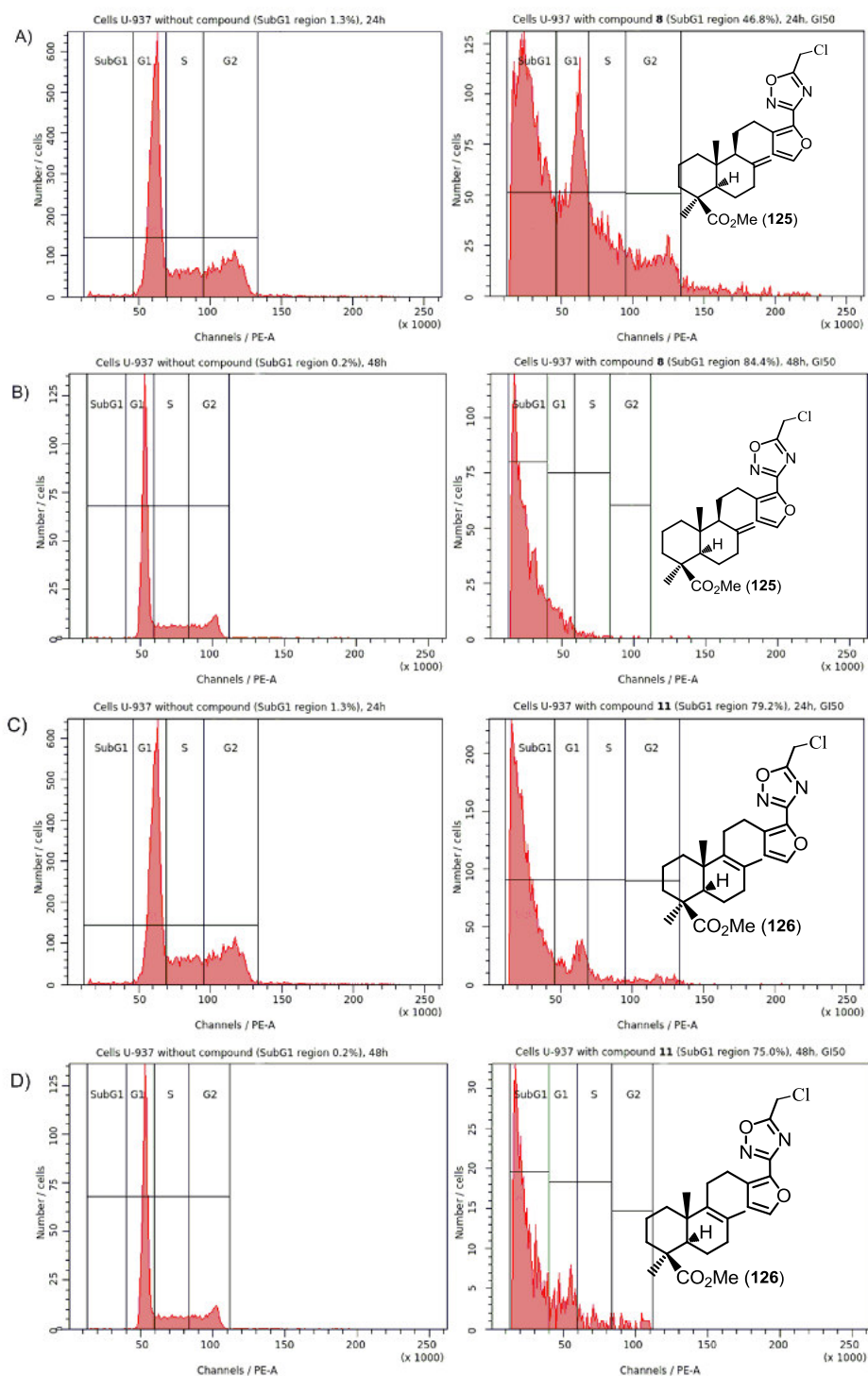


Рисунок 23А-Д. Индукция апоптоза линии клеток U-937 соединениями (**125**) и (**126**).

По оси X PE-A оптические каналы возбуждения клетки (для возбуждения флуоресценции использовали лазер на длине волны 488 nm, флуоресценцию измеряли при длине волны > 620 nm)/ Ахе X - поглощение PI), по оси Y – число клеток.

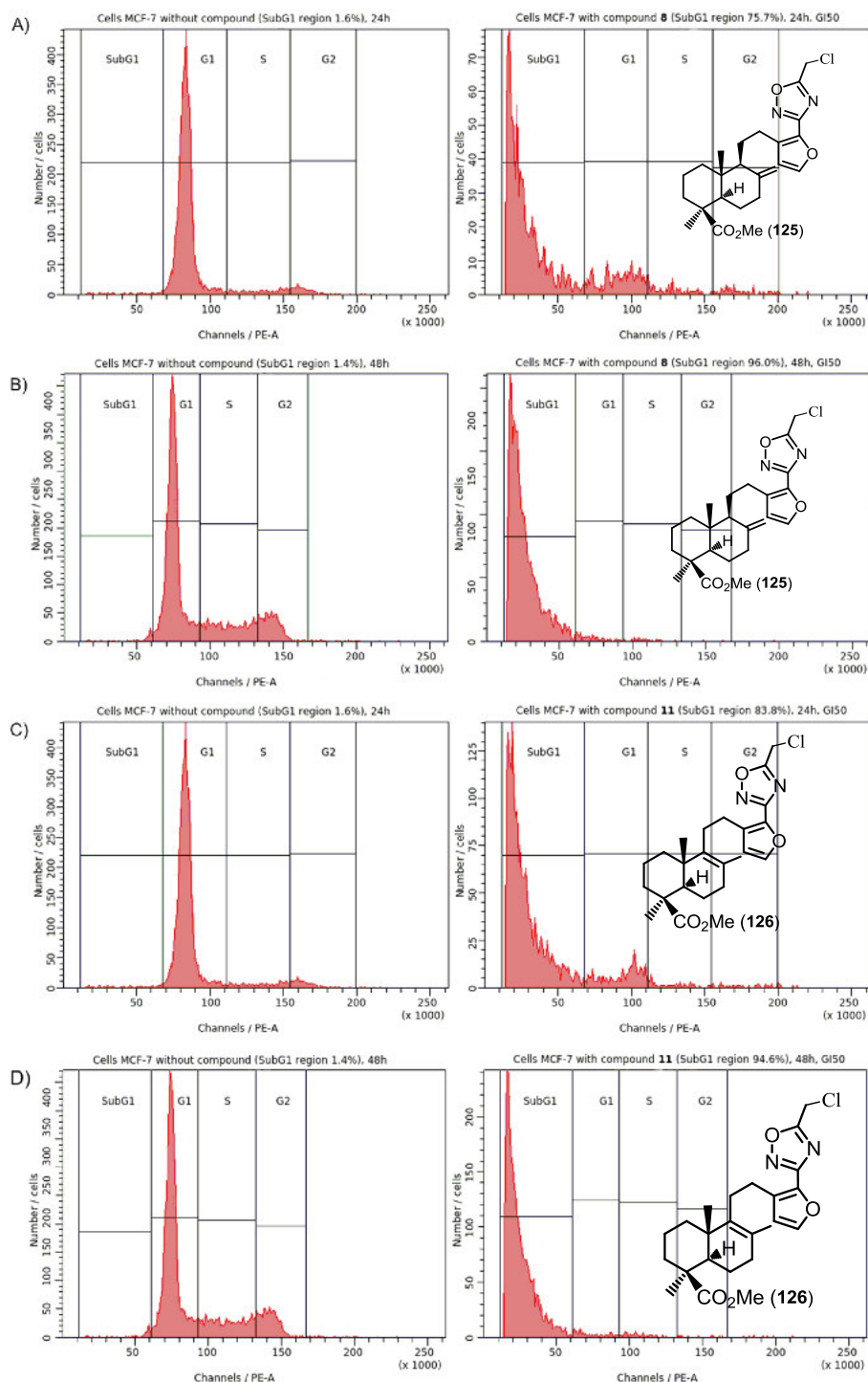


Рисунок 24А-Д. Индукция апоптоза опухолевых клеток MCF-7 соединения (**125**) и (**126**).

По оси X PE-A оптические каналы возбуждения клетки (для возбуждения флуоресценции использовали лазер на длине волны 488 nm, флуоресценцию измеряли при длине волны > 620 nm)/ Ахе X - поглощение PI), по оси Y – число клеток.

На примере соединения (**125**), которое подобно 1,3,4-оксадиазолу (**126**) обладает сильным цитотоксическим эффектом на линии клеток Т-клеточного лейкоза человека (СЕМ-13), проведена оценка его способности индуцировать апоптоз данных опухолевых клеток при двух

различных концентрациях (CTD_{50} и $10 \times CTD_{50}$). При концентрации 0.34 mM (CTD_{50}), через 24 ч инкубирования, соединение (**125**) вызывает апоптоз у 6–6.8% клеток а при более высокой концентрации $10 \times CTD_{50}$ в 75.2–81.8% клетках (рисунок 25А-В).

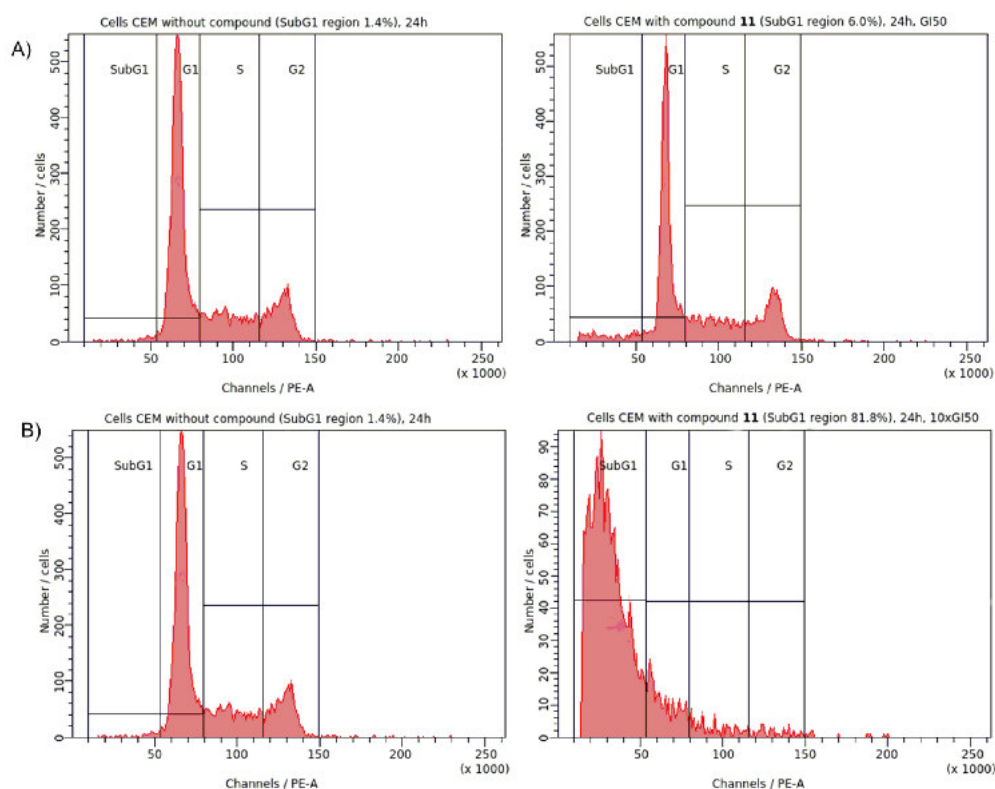


Рисунок 25. Индукция апоптоза соединением (**125**) на линии клеток СЕМ-13.

По оси X PE-A оптические каналы возбуждения клетки (для возбуждения флуоресценции использовали лазер на длине волны 488 nm , флуоресценцию измеряли при длине волны $> 620 \text{ nm}$)/ Ахе X - поглощение PI), по оси Y – число клеток.

12.4. ПРИЛОЖЕНИЕ 4

МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ И ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ.

ИССЛЕДОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ

Определение острой токсичности соединений проводили на беспородных мышах, с помощью однократного внутрижелудочного введения. Значение среднесмертельной дозы ((LD₅₀) рассчитывали по методу Кербера.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ И ФЛОМИЗОИКОВОЙ КИСЛОТ И АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ*

Исследование анальгетической активности соединений в тесте “уксусные корчи”. Эксперимент проводили на беспородных мышах-самцах массой 22-25 г. Экспериментальные группы были сформированы по 8 животных в каждой. “УК” воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 0.75% уксусной кислоты по 0.1 мл на одно животное. Исследуемые агенты и препарат сравнения анальгин в дозе 10 мг/кг вводился однократно внутрижелудочно за час до воспроизведения модели. Контролем являлись животные с введением только уксусной кислоты. Оценка активности осуществлялась по количеству корчей в течение 3 мин.

Исследование анальгетической активности на модели термической боли. Эксперимент проводили на беспородных мышах-самцах массой 22-25 г. Экспериментальные группы были сформированы по 8 животных в каждой. Животных помещали на нагретую до 54°C металлическую платформу и регистрировали время до облизывания задней лапы или подпрыгивания.

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕЙРОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ АМИДА ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ.

Эксперименты проводили на половозрелых самцах и самках мышей инбредной линии C57BL/6J массой тела 20-30 г, самцах мышей линии ICR массой тела 25-30 г и белых беспородных мышах весом 20-25 г. Животные были получены из вивария Института цитологии и генетики СО РАН и, во время эксперимента, содержались в стандартных условиях при неограниченном доступе к воде и гранулированному корму.

* Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ “STATISTIKA” 8.0, уровень достоверности определяли по t-критерию Стьюдента.

Использовали две методики: «открытое поле» и «темная и светлая камера». Тест «Открытое поле» проводили в автоматизированной фотосенсорной установке TruScan (Coulbourn, США). «Открытое поле» - широко используемый тест для оценки двигательной и исследовательской активности животных. В данном тесте регистрировали следующие показатели: время движения (с); дистанция (см), пройденная животным; число и время (с) вертикальных стоек; число и время (с) заглядываний в норки. В методике «темная и светлая камера», которая позволяет оценить уровень тревожности животных, половина арены была закрыта темным боксом (темная камера) с входным отверстием размерами 4x4см. Мышь помещали в светлую камеру, и регистрировали показатели, описанные для теста «открытое поле», а также время нахождения в светлой камере (с) и число переходов из одной камеры в другую. Исследуемое соединение вводили животным перорально, за один час до тестирования в дозах 2.5, 5 и 10 мг/кг.

ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Культуры клеток. Для определения цитотоксичности исследуемых соединений использовали линии опухолевых клеток человека МТ-4 (лимфоциты Т-клеточной лейкемии), ВТ-474 с высокой экспрессией HER-2 (рак молочной железы), MDA-MB-231 и MCF-7 с низким уровнем экспрессии HER-2 (рак молочной железы), клетки меланомы MEL-8. Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 ммоль/л L-глутамина, 80 мкг/мл гентамицина и 30 мг/мл линкомицина, при температуре 37°C в атмосфере 5%-ного CO₂ в инкубаторе. Исследуемые вещества растворяли в DMSO 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. Водный раствор МТТ-реагента [3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиум бромида] (5 мг/мл) профильтровывали через 0.22 мкм фильтр («Flow laboratories», Англия) добавляли в каждую исследуемую культуру в соотношении 1:10 к ее объему, смесь инкубировали 3 – 4 часа при температуре 37°C в CO₂ инкубаторе. По окончании инкубации супернатант осторожно удаляли, затем в каждую анализируемую лунку добавляли по 100 мкл ДМСО. Осадок ресуспендировали и 30 мин инкубировали в темноте при комнатной температуре до полного растворения кристаллов формазана.

Оптическую плотность (OD) образцов измеряли на мультилучном спектрофотометре BioRad 680 (США) при длине волны равной 490 нм. Процент ингибирования роста клеток определяли по формуле $100 - (\text{среднее значение OD в опыте} / \text{среднее значение OD в контроле}) \times 100$. Полученное значение для контрольного триплета (первые три лунки без добавления

соединений, параллельных для каждого исследуемого экспериментального агента) принималось за 100%. Рассчитывали среднее значение и ошибку среднего для каждой концентрации анализируемого соединения. По результатам строили диаграмму зависимости жизнеспособности клеток (%) от концентрации исследуемого цитотоксического вещества, определяли дозу, на 50% ингибирующую жизнеспособность клеток (CTD₅₀), а также стандартную ошибку (SE) показателя (CTD₅₀). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0. Результаты представлены как среднее значение ± отклонение от среднего. Для оценки достоверности различий (p) использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при p<0.05. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения данных, полученных из 3-х независимых повторов экспериментов.

ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ.

Противоопухолевое действие исследовали на мышах линии СВА массой 25-30 г, которым трансплантировали внутримышечно клетки злокачественной мышины лимфомы RLS, резистентной к циклофосфану (500 тысяч клеток). Данный штамм лимфомы растет в виде солидного узла, характеризуется быстрым прогрессивным ростом. Изучаемые соединения вводили в курсовом режиме внутрижелудочно, начиная с пятого дня после перевивки в режиме четыре раза через день в дозе 100 мг/кг в виде суспензии в воде с Твином-80 (общая курсовая доза - 400 мг/кг). В качестве эталона противоопухолевого эффекта являлся эффект комплекса цитостатических препаратов, вводимых однократно референтной группе мышей по стандартной схеме полихимиотерапии СНОР (ПХТ): циклофосфан (50 мг/кг), доксорубицин (4 мг/кг), винкристин (0.1 мг/кг) и преднизолон (5 мг/кг). Контролем являлись животные с опухолью без лечения. Размеры опухолевых узлов измеряли в динамике на стадии прогрессивного роста опухоли. Противоопухолевый эффект оценивали по индексу торможения роста опухоли (ТРО) - разность средних размеров опухолей в контрольной и опытной группах, отнесенная к среднему размеру опухолей в контроле.

ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИОКСИДАНТНОЙ, ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЙ И ГЕМОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЕЙ.

Исследование гепатопротекторных и антиоксидантных свойств соединений проводили на крысах самках Вистар, которым вводился однократно внутрибрюшинно циклофосфан в дозе 125 мг/кг (в растворе 0.9% NaCl). Соединения вводились в желудок 12 крысам в дозе 50 мг/кг в течение трех дней после введения Цф (в виде водно-твиновой взвеси). Референтное соединение – дигидрокверцетин (ДКВ) – вводили в той же дозе аналогичным образом отдельной группе

крыс (10 шт.). Контролем являлись животные с введением только ЦФ (10 шт.). В конце опыта в сыворотке крови исследовали с помощью стандартных наборов реактивов («Віосон», «Ольвекс Диагностикум») активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрацию общего белка и глюкозы. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли общепринятым методом.

Исследование гемостимулирующего действия на фоне токсического поражения крыс циклофосфаном проводили на крысах самках Вистар, которым вводился однократно внутрибрюшинно циклофосфан в дозе 125 мг/кг (в растворе 0.9% NaCl). Соединение (I) вводилось в желудок 12 крысам в дозе 50 мг/кг в течение трех дней после введения Цф (в виде водно-твиновой взвеси). Препарат сравнения – дигидрокверцетин (ДКВ) – вводили в той же дозе аналогичным образом отдельной группе крыс (10 шт.). Контролем являлись животные с введением только ЦФ (10 шт.). В конце опыта с помощью гемоанализатора MEDONIC определяли морфологический состав периферической крови. Лейкоцитарную формулу подсчитывали под микроскопом в мазках крови, окрашенных гематоксилин-эозином.

Исследование гепатопротекторных свойств на модели острого токсического гепатита. Острый токсический гепатит вызывали у беспородных мышей самцов путем однократного внутрижелудочного введения 25% раствора CCl₄ в подсолнечном масле из расчета по 0,1 мл на 10 г массы тела. Исследуемые соединения вводили внутрижелудочно в дозе 100 мг/кг в виде водно-твиновой взвеси за 1 час до воспроизведения гепатита. Контрольным животным аналогично вводили водно-твиновую взвесь в эквивалентном объеме, группе сравнения - дигидрокверцетин в дозе 100 мг/кг. Через сутки в сыворотке крови мышей определяли с помощью стандартных наборов реактивов («Віосон», «Ольвекс Диагностикум») активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ). Уровень малонового диальдегида (МДА) определяли общепринятым методом. Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTIKA 6».

13. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пентегова В.А., Дубовенко Ж.В., Ралдугин В.А., Шмидт Э.Н. Терпеноиды хвойных растений - Новосибирск: Наука, 1987.
2. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Воевода Т.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Ноотропная активность производных ламбертиановой кислоты // Доклады АН. - 2001. - Т. 376. - № 3. - С. 271-273.
3. Толстикова Т.Г., Воевода Т.В., Долгих М.П., Сорокина И.В. Нейротропная активность ламбертиановой кислоты и ее аминокислотных производных // Эксперим. Клин. Фармакол. - 2002. - Т. 65. - № 9. - С. 9-11.
4. Hee-Sung C., Young-Won C. Anti-allergic effect of lambertianic acid from *Thuja orientalis* in mouse bone marrow-derived mast cells // Immunopharmacology and Immunotoxicology. - 2012. - V. 34. - № 2. - P. 250-255.
5. Lee M.-S., Lee S.-O., Kim S.-H., Lee E.-O., Lee H.-J. Anti-Cancer Effect of Lambertianic Acid by Inhibiting the AR in LNCaP Cells // Int. J. Mol. Sci. - 2016. - V. 17. - № 7. - P. 1066-1077.
6. Mironov M.E., Kharitonov Yu.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Bagryanskaya I.Yu., Tolstikov G.A. Synthetic transformations of higher terpenoids. XXI. Preparation of phlomisic acid and its N-containing derivatives // Chem. Nat. Comp. - 2010. - V. 46. - № 2. - P. 233-241.
7. Yang Y., Gu L., Xiao Y., Liu Q., Hu H., Wang Z., et al. Rapid identification of α -glucosidase inhibitors from *Phlomis tuberosa* by sephox chromatography and thin-layer chromatography bioautography // PLoS ONE. - 2015. - V. 10. - P. 1-13.
8. Katagiry M., Ohtani K., Kasai R., Yamasaki K., Yang C.R., Tanaka O. Diterpenoid glycosyl esters from *Phlomis Younghusbandii* and *P. Medicinalis* roots // Phytochemistry. - 1993. - V. 35. - № 2. - P. 439-442.
9. Delazar A., Moderassi M., Shoeb M., Nahar L., Reid R.G., Kumarasamy Y., Majinda R.T., Sarker S.D. Eremostachiin: a new furanolabdane diterpene glycoside from *Eremostachus glabra* // Natural Product Research. - 2006. - V. 20. - № 2. - P. 167-172.
10. Delazar A., Modarresi M., Nazemiyeh H., Fathi-Azad F., Nahar L., Sarker S.D. Furanolabdane diterpene glycosides from *Eremostachys laciniata* // Nat. Prod. Commun. - 2008. - V. 3. - № 6. - P. 873-876.
11. Li, W.-H., Chang, S.-T., Chang, S.-C., Chang, H.-T. Isolation of antibacterial diterpenoids from *Cryptomeria japonica* bark // Nat. Prod. Res. - 2008. - V. 22. - № 12. - P. 1085-1093.
12. Gutierrez, R.M.P., Baez, E.G. Diterpenoids from the freshwater green algae *Rhizoclonium hieroglyphicum* with antibacterial activity // J. Asian Nat. Prod. Res. - 2011. - V. 13. - № 10. - P. 934-941.

13. Bisio A., Fraternali D., Damonte G., Millo E., Lanteri A.P., Russo E., Romussi G., Parodi B., Ricci D., Tommasi N.De. Phytotoxic activity of *Salvia x jamensis* // Nat. Prod. Commun. - 2009. - V. 4. - №. 12. - P. 1621-1630.
14. Pferschy-Wenzig E.M., Kunert O., Presser A., Bauer R., Agric J. In vitro anti-inflammatory activity of Larch (*Larix deciduas* L.) sawdust // J. Agric. Food Chem. - 2008. - V. 56. - №. 24. - P. 11688-11693.
15. Tanaka R., Tokuda H., Ezaki Y. Cancer chemopreventive activity of “rosin” constituents of *Pinus spez.* and their derivatives in two-stage mouse skin carcinogenesis test // Phytomedicine. - 2008. - V. 15. - №. 11. - P. 985-992.
16. Yamamoto K., Ueta Y., Wang L., Yamamoto R., Inoue N., Inokuchi K., Aiba A., Yonekura H., Kato N. Suppression of a neocortical potassium channel activity by intracellular amyloid- β and its rescue with homer1a // J. Neurosci. - 2001. - V. 31. - №. 31. - P. 11100-11109.
17. Zaugg J., Khom S., Eigenmann D., Baburin I., Hamburger M., Hering S. Identification and characterization of GABA(A) receptor modulatory diterpenes from *Biota orientalis* that decrease locomotor activity in mice // J. Nat. Prod. - 2001. - V. 74. - №. 8. - P. 1764-1772.
18. Nard A., Calderone V., Chericoni S., Morelli I. Natural modulators of large-conductance calcium-activated potassium channels // Planta Med. - 2003. - V. 69. - №. 10. - P. 885-892.
19. Wulff H., Zhorov B.S. K⁺channel modulators for the treatment of neurological disorders and autoimmune diseases // Chem. Rev. - 2008. - V. 108. - №. 5. - P. 1744-1773.
20. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстикова С.Е., Хвостов М.В. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология, отв. ред. Б.А. Трофимов - Новосибирск: Гео, 2011.
21. Shul'ts E.E., Mironov M.E., Kharitonov Yu.V. Furanoditerpenoids of the Labdane Series: Occurrence in Plants, Total Synthesis, Several Transformations, and Biological Activity // Chem. Nat. Comp. - 2014. - V. 50. - №. 1. - P. 2-21.
22. Миронов М.Е. Синтетические трансформации фуранового дитерпеноида 15,16-эпокси-8(9),13,14-лабдатриеновой кислоты. дис.....канд. хим. наук: 02.00.03, Новосибирск, 2002.
23. Толстикова Т.Г., Воевода Т.В., Сорокина И.В. Нейротропная активность ламбертиановой кислоты и ее аминокислотных производных // Эксп. Клин. Фармакол. - 2002. - V. 65. - №. 2. - P. 9-11.
24. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Воевода Т.В., Чернов С.В., Шульц Э.Э., Толстикова Г.А. // Докл. АН. - 2001. - V. 376. - №. 2. - P. 271-273.
25. Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Долгих М.П., Чернов С.В., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Толстикова Г.А. Нейротропная активность аддуктов ламбертиановой кислоты с N-замещенными малеинимидами // Хим.-фарм. журнал. - 2004. - V. 38. - №. 10. - P. 13-15.

26. Бардышев И.И., Дегтеренко А.С., Пехк Т.И., Янковская Г.С. О свойствах и строении дитерпеновых кислот ряда пимарана и изопимарана // ЖОрХ. - 1981. - Т. 17. - № 12. - С. 2568-2573.
27. Baldwin D.E., Loeblich V.M., Lawrence R.V. A New Method for Isolating Isodextropimaric Acid from Pine Oleoresin and Rosin // J. Org. Chem. - 1958. - V. 23. - №. 1. - P. 25-26.
28. Rogachev A.D., Salakhutdinov N.F. Chemical Composition of *Pinus sibirica*(Pinaceae) // Chem. Biodiversity. - 2015. - V. 12. - №. 1. - P. 1-53.
29. Shpatov A.V., Popov S.A., Salnikova O.I., Kukina T.P., Shmidt E.N., Um B.H. Composition and Bioactivity of Lipophilic Metabolites from Needles and Twigs of Korean and Siberian Pines (*Pinus koraiensis* SIEBOLD & ZUCC. and *Pinus sibirica* DU TOUR) // Chem. Biodiversity. - 2017. - V. 14. - №. 4. - P. 1-53.
30. Krasutsky P.A. Birch bark research and development // Nat. Prod. Rep. - 2006. - V. 23. - P. 919-942.
31. Cheng K.-G., Su C.-H., Yang L.-D., Liu J., Chen Z.-F. Synthesis of oleanolic acid dimers linked at C-28 and evaluation of anti-tumor activity // Eur. J. Med. Chem. - 2015. - V. 89. - P. 480-489.
32. Imaizumi Y., Sakamoto K., Yamada A., Hotta A., Ohya S., Muraki K., Uchiyama M., Ohwada T. Molecular Basis of Pimarane Compounds as Novel Activators of Large-Conductance Ca^{2+} -Activated K^{+} Channel α -Subunit // Mol. Pharmacol. - 2002. - V. 62. - №. 4. - P. 836-846.
33. Singh S.B., Goetz M.A., Zink D.L., Dombrowski A.W., Polishook J.D., Garcia M.L., et al. Maxikdiol: a novel dihydroxyisoprimane as an agonist of Maxi-K channels // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. - 1994. - V. 24. - P. 3349-3352.
34. Xia X., Zhang J., Zhang Y., Wei F., Liu X., Jia A., Liu C., Li W., She Z., Lin Y. Pimarane diterpenes from the fungus *Epicoccum* sp. HS-1 associated with *Apostichopus japonicas* // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2012. - V. 22. - №. 8. - P. 3017-3019.
35. Kharitonov Yu.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. XXXIII. Preparation of 15,16-Dihydroisopimaric Acid and Methyl Dihydroisopimarate and their Transformations // Chem. Nat. Compd. - 2013. - V. 49. - №. 6. - P. 1067-1075.
36. Antkowiak W., Edwards O.E., Howe R., ApSimon J.W. Isopimaric acid // Can. J. Chem. - 1965. - V. 43. - №. 5. - P. 1257-1265.
37. Papillaud B., Tiffon F., Taran M., Arreguy-San Miguel B., Delmond B. Part I. Epoxydes diterpeniques: synthese et reactivite d'epoxydes derives d'acides resiniques // Tetrahedron. - 1985. - V. 41. - №. 10. - P. 1845-1847.
38. Cui Y.-M., Yasutomi E., Otani Y., Yoshinaga T., Ido K., Sawada K., Kawahata M., Yamaguchi K., Ohwada T. Novel oxime and oxime ether derivatives of 12,14-dichlorodehydroabiatic acid:

- Design, synthesis, and BK channel-opening activity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2008. - V. 18. - №. 248. - P. 6386-6389.
39. Tashima T., Toriumi Y., Mochizuki Y., Nonomura T., Nagaoka S., Furukawa K., Tsuru H., Adachi-Akahane S., Ohwada T. Design, synthesis, and BK channel-opening activity of hexahydrodibenzazepinone derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* - 2006. - V. 14. - №. 24. - P. 8014-8031.
40. Apsimon J.W., Demarco P.V., Lemke J. The monooxalato complexes of iron(III): part II. Kinetics of formation // *Can. J. Chem.* - 1965. - V. 43. - №. 10. - P. 2763-2771.
41. Feliciano A.S., Medarde M., Caballero E., Tomé F., Hebrero B. β -Stereospecific hydroboration of 13-*epi*-pimar-8(14)-enes // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* - 1992. - V. 13. - P. 1665-1669.
42. Herz W., Melchior D., Mirrington R.N., Pauwels P.J.S. Resin Acids. II. Cationic Cyclization of Isopimaric Acid Derivatives. Partial Synthesis of Isohibane // *J. Org. Chem.* - 1965. - V. 30. - №. 6. - P. 1873-1881.
43. Zhao J., Zhou L.-L., Li X., Xiao H.-B., Hou F.-F., Cheng Y.-X. Bioactive Compounds from the Aerial Parts of *Brachystemma calycinum* and Structural Revision of an Octacyclopeptide // *J. Nat. Prod.* - 2011. - V. 74. - №. 6. - P. 1392-1400.
44. Giang P.M., Son P.T., Matsunami K., Otsuka H. New labdane-type diterpenoids from *Leonurus Heterophyllus Sw* // *Chem. Pharm. Bull.* - 2005. - V. 53. - №. 8. - P. 938-941.
45. Citoglu G.S., Sever B., Antus S., Baitz-Gacs E., Altanlar N. Antifungal diterpenoids and flavonoids from *Ballota inaequidens* // *Pharm. Biol.* - 2004. - V. 42. - №. 8. - P. 659-663.
46. Trave's P.G., Lo'pez-Fontal R., Cuadrado I., Luque A., Bosca'1 L, de las Heras B., Hortelano S. Critical role of the death receptor pathway in the antitumoral effects induced by hispanolone derivatives // *Oncogene.* - 2013. - V. 32. - P. 259-268.
47. Kharitonov Yu.V., Shul'ts E.E., Gatilov Yu.V., Bagryanskaya I.Yu., Shakirov M.N., Tolstikov G.A. Synthetic transformations of higher terpenoids. XXVII. Synthesis of 7-hydroxylabdanooids and their transformations // *Chem. Nat. Compd.* - 2012. - V. 48. - №. 2. - P. 250-257.
48. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Покровский М.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVI. 16-Ацетиламинометиллабданоиды и их цитотоксическая активность // *Биоорган. Химия.* - 2012. - V. 38. - №. 1. - P. 127-136.
49. Hanson J.R. Diterpenoids // *Nat. Prod. Rep.* - 2009. - V. 26. - №. 9. - P. 1156-1171.
50. Sharada L.N., Aparna Y., Saba M., Sunitha S.N.T. A Review on Reactions and Applications of Oxazolones // *I.J.S.R.P.* - 2015. - V. 56. - №. 6.
51. El-Mekabaty A. Erlenmeyer Azlactones: Synthesis, Reactions and Biological Activity // *Int. J. Modern Org. Chem.* - 2013. - V. 2. - №. 1. - P. 40-66.

52. Баранов М.С., Лукьянов К.А., Ямпольский И.В. Синтез хромофоров флуоресцентных белков и их аналогов // Биоорг. Химия. - 2013. - V. 39. - №. 3. - P. 255-276.
53. Rao Y.S., Filler R. Geometric Isomers of 2-Aryl(Aralkyl)-4-arylidene(alkylidene)-5(4H)-oxazolones // Synthesis. - 1975. - V. 1975. - №. 12. - P. 749-764.
54. Mukerjee A.K., Kumar P. The Chemistry of 4,5-Dihydro-5-oxo-1,3-oxazole // Heterocycles. - 1981. - V. 16. - №. 11. - P. 1995-2034.
55. Erlenmeyer E., Stadlin W. Ueber die Azlactone aus Furfurol resp. Salicylaldehyd und Hippursäure // Liebigs Ann. Chem. - 1904. - V. 337. - №. 3. - P. 283-293.
56. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. Сообщение XV. Превращения азлактона 16-формилметилламбертианата // ЖОрХ. - 2007. - V. 43. - №. 6. - P. 843-854.
57. Stewart W.E., Siddall T.H. Nuclear magnetic resonance studies of amides // Chem. Rev. - 1970. - V. 70. - №. 5. - P. 517-551.
58. Kundu M., Singh J., Singh B., Ghosh T., Maiti B.C., Maiti T.K. Synthesis and anticancer activity of 3,5-diaryl-1,2,4-oxadiazole derivatives // Indian J. Chem. - 2012. - V. 51B. - P. 493-497.
59. Cai J., Wei H., Hong K.H., Wu X., Zong X., Cao M., Wang P., Li L., Sun C., Chen B., Zhou G., Chen J., Ji M. Discovery, bioactivity and docking simulation of Vorinostat analogues containing 1,2,4-oxadiazole moiety as potent histone deacetylase inhibitors and antitumor agents // Bioorg. Med. Chem. - 2015. - V. 23. - №. 3. - P. 3457-3471.
60. Zhang H.-Z., Kasibhatla S., Kuemmerle J., Kemnitzer W., Ollis-Mason K., Qiu L., Crogan-Grundy C., Tseng B., Drewe J., Cai S.X. Discovery and Structure-Activity Relationship of 3-Aryl-5-aryl-1,2,4-oxadiazoles as a New Series of Apoptosis Inducers and Potential Anticancer Agents // J. Med. Chem. - 2005. - V. 48. - №. 16. - P. 5215-5223.
61. Pace A., Pierro P. The new era of 1,2,4-oxadiazoles // Org. Biomol. Chem. - 2009. - V. 7. - №. 21. - P. 4337-4348.
62. Mironov M.E., Pokrovsky M.A., Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Pokrovsky A.G., Shults E.E. Furanolabdanoid – based 1,2,4-oxadiazoles: Synthesis and cytotoxic activity // ChemistrySelect. - 2016. - V. 1. - №. 3. - P. 417-424.
63. Genin M.J., Allwine D.A., Anderson D.J., Barbachyn M.R., Emmert D.E., Garmon S.A., Graber D.R., Grega K.C., Hester J.B., Hutchinson D.K., Morris J., Reischer R.D., Stper D., Yagi B.H. Substituent Effects on the Antibacterial Activity of Nitrogen–Carbon-Linked (Azolyphenyl)oxazolidinones with Expanded Activity Against the Fastidious Gram-Negative Organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* // J. Med. Chem. - 2000. - V. 43. - №. 5. - P. 953-970.

64. Palhagen S., Canger R., Henriksen O., van Parys J.A., Riviere M.-E., Karolchyk M.A. Rufinamide: a double-blind, placebo-controlled proof of principle trial in patients with epilepsy // *Epilepsy Res.* - 2001. - V. 43. - №. 2. - P. 115-124.
65. Banday A.H., Shameem A.S., Gupta B.D., Sampath Kumar H.M. D-ring substituted 1,2,3-triazolyl 20-keto pregnenanes as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation // *Steroids.* - 2010. - V. 75. - №. 12. - P. 801-804.
66. Kallander L.S., Lu Q., Chen W., Tomaszek T., Yang G., Tew D., et al. 4-Aryl-1,2,3-triazole: A Novel Template for a Reversible Methionine Aminopeptidase 2 Inhibitor, Optimized To Inhibit Angiogenesis in Vivo // *J. Med. Chem.* - 2005. - V. 48. - №. 18. - P. 5644-5647.
67. Whiting M., Tripp J.C., Lin Y.-C., Lindstrom W., Olson A.J., Elder J.H., Sharpless K.B., Fokin V.V. Rapid Discovery and Structure–Activity Profiling of Novel Inhibitors of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Enabled by the Copper(I)-Catalyzed Synthesis of 1,2,3-Triazoles and Their Further Functionalization // *J. Med. Chem.* - 2006. - V. 49. - №. 26. - P. 7697-7710.
68. Arioli F., Borrelli S., Colombo F., Falchi F., Filippi I., Crespan E., et al. *N*-[2-Methyl-5-(triazol-1-yl)phenyl]pyrimidin-2-amine as a Scaffold for the Synthesis of Inhibitors of Bcr-Abl // *Chem. Med. Chem.* - 2011. - V. 6. - №. 11. - P. 2009-2018.
69. Rostovtsev V., Green L., Fokin V., Sharpless K. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective “Ligation” of Azides and Terminal Alkynes // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2002. - V. 41. - №. 14. - P. 2596-2599.
70. Pasini D. The Click Reaction as an Efficient Tool for the Construction of Macrocyclic Structures // *Molecules.* - 2013. - V. 18. - №. 8. - P. 9512-9530.
71. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Покровский М.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. Сообщение 31. Синтез 1,2,3-триазолилсодержащих фуранолабданоидов и изучение их цитотоксической активности // *Изв. АН. Сер. хим.* - 2013. - №. 9. - С. 2046-2055.
72. Nie L.-D., Shi X.-X., Ko K.H., Lu W.-D. A Short and Practical Synthesis of Oseltamivir Phosphate (Tamiflu) from (–)-Shikimic Acid // *J. Org. Chem.* - 2009. - V. 74. - №. 10. - P. 3970-3973.
73. Banday A.H., Shameem A.S., Ganai B.A. Antimicrobial studies of unsymmetrical *bis*-1,2,3-triazoles // *Org. Med. Chem. Lett.* - 2012. - V. 2. - P. 13.
74. Ojima I., Kumar K., Awasthi D., Vineberg J.G. Drug discovery targeting cell division proteins, microtubules and FtsZ // *Bioorg. Med. Chem.* - 2014. - V. 22. - №. 18. - P. 5060-5077.
75. Carbone M., Gavagnin M., Mollo E., Bidello M., Roussis V., Cimino G. Further syphonosides from the sea hare *Syphonota geographicalis* and the sea-grass *Halophila stipulacea* // *Tetrahedron.* - 2008. - V. 64. - №. 1. - P. 191-196.

76. Khaybullin R.N., Strobukina I.Yu., Dobrynin A.B., Gubaydullin A.T., Chestnova R.V., Babaev V.M., Kataev V.E. Synthesis and antituberculosis activity of novel unfolded and macrocyclic derivatives of ent-kaurane steviol // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2012. - V. 22. - №. 23. - P. 6909-6913.
77. Ojima I., Kumar K., Awasthi D., Vineberg J.G. Drug discovery targeting cell division proteins, microtubules and FtsZ // *Bioorg. Med. Chem.* - 2014. - V. 22. - №. 183. - P. 5060-5077.
78. Wang H., Tian X., Yang D., Pan Y., Wu Q., He C. Synthesis and enantiomeric recognition ability of 22-crown-6 ethers derived from rosin acid and BINOL // *Tetrahedron. Asymmetry.* - 2011. - V. 22. - №. 4. - P. 381-386.
79. Wang H., He C., Pan Y., Yao C., Wu Q., Deng H. Synthesis and amines enantiomeric recognition ability of binaphthyl-appended 22-crown-6 ether derived from rosin acid // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* - 2012. - V. 73. - №. 1-4. - P. 177-183.
80. Liu L., He C., Yang L., Huang Y., Wu Q., Duan W., Wang H., Pan Y. Novel C1 chiral crown ethers bearing rosin acids groups: synthesis and enantiomeric recognition for ammonium salts // *Tetrahedron.* - 2014. - V. 70. - №. 49. - P. 9545-9553.
81. Tepper R., Schulze B., Jäger M., Friebe C., Scharf D.H., Görls H., Schubert U.S. Anion Receptors Based on Halogen Bonding with Halo-1,2,3-triazoliums // *J. Org. Chem.* - 2015. - V. 80. - №. 6. - P. 3139-3150.
82. Hu J., Zhang M., Yu L.B., Ju Y. Synthesis and binding ability of 1,2,3-triazole-based triterpenoid receptors for recognition of Hg²⁺ ion // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2010. - V. 20. - №. 15. - P. 4342-4346.
83. Hu J., Li R., Lu J., Ju Y. Synthesis and anion recognition of a novel oleanolic acid-based cyclic dimer // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - V. 52. - №. 32. - P. 4211-4214.
84. Lauria A., Delisi R., Mingoia F., Terenzi A., Martorana A., Barone G., Almerico A.M. 1,2,3-Triazole in Heterocyclic Compounds, Endowed with Biological Activity, through 1,3-Dipolar Cycloadditions // *Eur. J. Org. Chem.* - 2014. - V. 2014. - №. 16. - P. 3289-3306.
85. Chernov S.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A. Synthetic transformations of higher terpenoids: VII. Synthesis of tetrahydro-beta-carbolines of the labdane series // *Russ. J. Org. Chem.* - 2014. - V. 38. - №. 5. - P. 665-671.
86. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Толстикова Г.А. Первый синтез макроциклических фуранолабданоидов реакцией циклоприсоединения диацетиленовых производных ламбертиановой кислоты к 1,5-диазидопентану // *Докл. АН.* - 2012. - Т. 446. - № 2. - С. 166-171.
87. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Shul'ts E.E. Synthesis of Macroheterocyclic Compounds with a Furan Bridge Possessing Structural Fragments of 1,2,3-Triazoles and Natural Diterpenoids // *Macroheterocycles.* - 2015. - V. 8. - №. 1. - P. 81-88.

88. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Shults E.E. Synthesis and spectroscopic studies of chiral macrocyclic furanolabdanoids connected on the 16,17-positions by 1,2,3-triazole rings with methylene or oxamethylene units // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* - 2016. - V. 84. - №. 3. - P. 197-202.
89. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Pokrovskii M.A., Pokrovskii A.G., Shul'ts E.E. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. XXXV. Synthesis and Cytotoxicity of Macroheterocyclic Compounds Based on Lambertianic Acid // *Chem. Nat. Compd.* - 2017. - V. 53. - №. 1. - P. 77-82.
90. Kharitonov Yu.V., Shakirov M.M., Shults E.E. Synthesis of Novel Labdanoid-Based Macroheterocycles Using Click-Cycloaddition Reaction Protocol // *Macroheterocycles.* - 2017. - V. 10. - №. 1. - P. 117-122.
91. Yosef R., Carrel J.E., Eisner T. Preparation and Some Properties of Maleimido Acid and Maleoyl Derivatives of Peptides // *J. Chem. Ecol.* - 1996. - V. 22. - №. 2. - P. 173-181.
92. Stork G., Van Tamelen E.E., Friedman L.J., Burgstahler A.W. Condensations of Cinchoninaldehyde. VI.¹ With the Quaternary Alkylidides of Some Heterocyclic Active Methyl Compounds // *J. Am. Chem. Soc.* - 1953. - V. 75. - №. 2. - P. 384-392.
93. McCormick J.P., Carrel J.E., Domm J.P. Origin of oxygen atom in Cantharidin biosynthesized by beetles // *J. Am. Chem. Soc.* - 1986. - V.108. - №. 25. - P. 8071-8074.
94. Ceulemans H., Bollen M. Functional Diversity of Protein Phosphatase-1, a Cellular Economizer and Reset Button // *Physiol. Rev.* - 2004. - V.84. - №. 1. - P. 1-39.
95. Kowluru A., Matt A.I. Hyperactivation of protein phosphatase 2A in models of glucolipototoxicity and diabetes: Potential mechanisms and functional consequences // *Biochem. Pharmacol.* - 2012. - V.84. - №. 5. - P. 591-597.
96. Chatterjee J., Köhn M. Targeting the untargetable: recent advances in the selective chemical modulation of protein phosphatase-1 activity // *Curr. Opin. Chem. Biol.* - 2013. - V. 17. - №. 3. - P. 361-368.
97. Wu J.-Y., Kuo C.-D., Chu C.-Y., Chen M.-S., Lin J.-H., Chen Y.-J., Liao H.-F. Synthesis of Novel Lipophilic *N*-Substituted Norcantharimide Derivatives and Evaluation of Their Anticancer Activities // *Molecules.* - 2014. - V. 19. - №. 6. - P. 6911-6928.
98. Zhao J., Guan X.-W., Chen S.-W., Hui L. Synthesis and biological evaluation of norcantharidin derivatives as protein phosphatase-1 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2015. - V. 25. - №. 2. - P. 363-366.
99. Shimizu T., Iizuka M., Matsukura H., Hashizume D., Sodeoka M. Synthesis of Optically Pure Norcantharidin Analogue NCA-01, a Highly Selective Protein Phosphatase 2B Inhibitor, and its Derivatives // *Chem. Asian J.* - 2012. - V. 7. - №. 6. - P. 1221-1230.

100. Nakatani T., Konichi T., Miyahara K., Noda N. Three novel cantharidin-related compounds from the Chinese blister beetle, *Mylabris phalerata* PALL // *Chem Pharm Bull.* - 2004. - V. 52. - №. 7. - P. 807-809.
101. Galvis C.E.P., Méndez L.Y.V., Kouznetsov V.V. Cantharidin-Based Small Molecules as Potential Therapeutic Agents // *Chem. Biol. Drug. Des.* - 2013. - V. 82. - №. 5. - P. 477-499.
102. Deng L., Dong J., Wang W. Exploiting Protein Phosphatase Inhibitors Based on Cantharidin Analogues for Cancer Drug Discovery // *Mini. Rew. Med. Chem.* - 2013. - V. 13. - №. 8. - P. 1166-1176.
103. Sodeoka M., Baba Y., Kobayashi S., Hirukawa N. Structure-activity relationship of cantharidin derivatives to protein phosphatases 1, 2A1, and 2B // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 1997. - V. 7. - №. 14. - P. 1833-1836.
104. Mc Connell J.L., Wadzinski B.E. Targeting Protein Serine/Threonine Phosphatases for Drug Development // *Mol. Pharmacol.* - 2009. - V. 75. - №. 6. - P. 1249-1261.
105. Зубков Ф.И., Никитина Е.В., Варламов А.В. Внутримолекулярное термическое и каталитическое [4+2]-циклоприсоединение в 2-алкенилфуранах // *Успехи Химии.* - 2005. - №. 74. - В. 7. - С. 707-738.
106. Murali R., Rao H.S.P., Scheeren H.W. Intra-molecular Diels – Alder reactions of citraconamic acids from furfurylamines and citraconic anhydride: effects of substitution in the furan ring on regioselectivity // *Tetrahedron.* - 2001. - V. 57. - №. 15. - P. 3165-3174.
107. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XVII. Внутримолекулярная циклизация фурффуриламидов лабданового типа // *ЖОрХ* - 2008. - Т. 44. - №. 4. - С. 521-528.
108. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XIX. Синтез 1,7-эпоксизоиндолонов и 7,9а-эпокситиазоло[2,3-а]изоиндолонов терпенового типа // *ЖОрХ.* - 2009. - Т. 45. - №. 5. - С. 655-667.
109. Varlamov A.V., Zubkov F.I., Boltukhina E.V., Sidorenko N.V., Borisov R.S. A general strategy for synthesis of oxoisindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives: the first efficient synthesis of 5,6,6a,11-tetrahydro-11-oxoisindo[2,1-*a*]quinoline-10-carboxylic acids // *Tetrahedron Lett.* - 2003. - V. 44. - №. 18. - P. 3641-3643.
110. Zubkov F.I., Boltukhina E.V., Turchin K.F., Varlamov A.V. An efficient approach to isoindolo[2,1-*b*][2]benzazepines via intramolecular [4+2] cycloaddition of maleic anhydride to 4-*a*-furyl-4-*N*-benzylaminobut-1-enes // *Tetrahedron.* - 2004 - V. 60. - №. 38. - P. 8455-8463.

111. Миронов М.Е., Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Гатиллов Ю.В., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIII. Синтез изоиндолинонов на основе дитерпеноидов // ЖОрХ. - 2010. - Т. 46. - №. 12. - С. 1855-1867.
112. Назарова З.И., Горяев С.С., Симонов А.М., Солдатова Н.И. 3-Метил-2-замещенные фурана // ХГС. - 1973. - №. 8. - С. 1011-1013.
113. Fokas D., Patterson J.E., Slobodkin G., Baldino C.M. Access to the noryohimban [6,5,6,5,6] ring system via an intramolecular furan Diels–Alder reaction // Tetrahedron Lett. - 2003. - V. 44. - №. 27. - P. 5137-5140.
114. Mertens A., Zilch H., Konig B., Schafer W., Poll T., Kampe W., Seidel H., Leser U., Leinert H. Selective non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. New 2,3-dihydrothiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ones and related compounds with anti-HIV-1 activity // J. Med. Chem. - 1993. - V. 36. - №. 17. - P. 2526-2535.
115. Zubkov F.I., Nikitina E.V., Galeev T.R., Zaytsev V.P., Khrustalev V.N., Novikov R.A., Orlova D.N., Varlamov A.V. General synthetic approach towards annelated 3a,6-epoxyisoindoles by tandem acylation/IMDAF reaction of furylazaheterocycles. Scope and limitations // Tetrahedron. - 2014. - V. 70. - №. 8. - P. 1659-1690.
116. Prajakta S.S., Arun A.U., Prashant S.P., Urlam M.K., Girish K.T., Manikao M.S. Synthesis of advanced intermediates of Lennoxamine analogues // Synthesys. - 2007. - V. 2007. - №. 7. - P. 1091-1095.
117. Ferland J.M., Demerson C.A., Humber L.G. Synthesis of derivatives of isoindole and pyrazino[2,1-a]isoindole // Can. J. Chem. - 1985. - V. 63. - №. 2. - P. 361-365.
118. Belliotti T.R., Brink W.A., Kesten S.R., Rubin J.R., Wustrow D.J., Zoski K.T., Whetzel S.Z., Corbin A.E., Pugsley T.A., Heffner T.G., Wise L.D. Isoindolinone enantiomers having affinity for the dopamine D₄ receptors // Bioorg. and Med. Chem. Lett. - 1998. - V. 8. - №. 12. - P. 1499-1502.
119. De Clersq E.J. Toward improved anti-HIV chemotherapy: therapeutic strategies for intervention with HIV infections // J. Med. Chem. - 1995. - V. 38. - №. 14. - P. 2491-2517.
120. Egbertson M.S., Hartman G.D., Gould R.J., Bednar B., Bednar R.A., Cook J.J., Gaul S.L., Holahah M.A., Libby L.A., Lynch R.J., Sitko G.R., Stranieri M.T., Vassallo L.M. Nonpeptide GPII/IIIa inhibitors. 10. Centrally constrained alpha-sulfonamides are potent inhibitors of platelet aggregation // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 1996. - V. 6. - №. 21. - P. 2519-2524.
121. Norman M.H., Minick D.J., Rigdon G.C. Effect of linking bridge modifications on the antipsychotic profile of some phthalimide and isoindolinone derivatives // J. Med. Chem. - 1996. - V. 39. - №. 1. - P. 149-157.

122. Zhuang Z.P., Kung M.P., Mu M., Kung F.H. Isoindole-1-one analogues of 4-(2'-methoxyphenyl)-1-[2'-[N-2''-pyridyl]-*p*-iodbenzamino]ethyl]piperazine (*p*-MPPI) as 5-HT_{1A} receptor ligands // *J. Med. Chem.* - 1998. - V. 41. - №. 2. - P. 157-166.
123. Srivastava A., Singh S., Samanta S. (±)CSA catalyzed Friedel-Crafts alkylation of indoles with 3-ethoxycarbonyl-3-hydroxyisoindolin-1-one: an easy access of 3-ethoxycarbonyl-3-indolyloisoindolin-1-ones bearing a quaternary α -amino acid moiety // *Tetrahedron Lett.* - 2013. - V. 54. - №. 11. - P. 1444-1448.
124. Lawson E.C., Luci D.K., Ghosh S., Kinney W.A., Reynolds C.H., Qi J., Smith C.E., Wang Y., Minor L.K., Heartline B.J., Parry T.J., Damiano B.P., Maryanoff B.E. Nonpeptide Urotensine-II receptor antagonist: a new ligand class based on piperasino-phthalimide and piperazino-isoindolinone subunits // *J. Med. Chem.* - 2009. - V. 52. - №. 23. - P. 7432-7445.
125. Kumagai Y., Shinkai Y., Miura T., Cho A.K. The Chemical Biology of Naphtoquinones and its environmental implications // *Pharmacology & Toxicology.* - 2012. - V. 52. - P. 221-247.
126. Varlamov A.V., Zubkov F.I., Boltukhina E.V., Sidorenko N.V., Borisov R.S. A general strategy for synthesis of oxoisindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives: the first efficient synthesis of 5,6,6a,11-tetrahydro-11-oxoisindo[2,1-*a*]quinoline-10-carboxylic acids // *Tetrahedron Lett.* - 2003. - V. 44. - №. 18. - P. 3641-3643.
127. Zubkov F.I., Boltukhina E.V., Turchin K.F., Varlamov A.V. An efficient approach to isoindolo[2,1-*b*]quinolines via intramolecular [4+2] cycloaddition of maleic anhydride to 4-furyl-4-N-benzylaminobut-1-enes // *Tetrahedron.* - 2004 - V. 60. - №. 38. - P. 8455-8463.
128. Ghelfi F., Parsons A.F., Tommasini D., Mucci A. Intramolecular Diels-Alder cycloaddition of *N*-Allyl-*N*-(2-furylmethyl)amides – first step of a new route towards the synthesis of a densely functionalized pyrrolizidine ring // *Eur. J. Org. Chem.* - 2001. - V. 10. - №. 10. - P. 1845-1852.
129. Варламов А.В., Болтухина Е.В., Зубков Ф.И., Сидоренко Н.В., Чернышев А.И., Грудинин Д.Г. Препаративный синтез 7-карбокси-2-*R*-изоиндолонов-1 // *ХГС.* - 2004. - № 1. - С. 27-33.
130. Kachkovskiy G.O., Kolodiaznyi O.I. Synthesis of phosphonic acids possessing isoindolin-1-one moiety: unexpected acid catalyzed C-P-bond cleavage // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* - 2009. - V. 184. - №. 4. - P. 890-907.
131. Ball M., Boyd A., Churchill G., Cuthbert M., Drew M., Fielding M., Ford G., Frodsham L., Golden M., Leslie K., Lyons S., McKeever-Abbas B., Stark A., Tomlin P. Isoindolone formation via intramolecular Diels-Alder reaction // *Org. Proc. Res. Dev.* - 2012. - V. 16. - №. 5. - P. 741-747.
132. Skouta R., Li C.-J. Gold-catalyzed reactions of C–H bonds // *Tetrahedron.* - 2008. - V. 64. - №. 22. - P. 4917-4938.
133. Hashmi A.S.K. Gold-Catalyzed Organic Reactions // *Chem. Rev.* - 2007. - V. 107. - №. 7. - P. 3180-3211.

134. Hashmi A.S.K., Rudolph M. Gold catalysis in total synthesis // *Chem. Soc. Rev.* - 2008. - V. 37. - №. 9. - P. 1766-1775.
135. Hashmi A.S.K., Frost T.M., Bats J.W. Highly Selective Gold-Catalyzed Arene Synthesis // *J. Am. Chem. Soc.* - 2000. - V. 122. - №. 46. - P. 11553-11554.
136. Hashmi A.S.K., Ding L., Bats J.W., Fischer P., Frey W., Schwarz L., Choi J.-H., Frost T.M. Gold catalysis: Efficient synthesis and structural assignment of jungianol and epi-jungianol // *Chem. Eur. J.* - 2003. - V. 9. - №. 18. - P. 4339-4345.
137. Hashmi A.S.K., Rudolph M., Bats J.W., Frey W., Rominger F., Oeser T. Gold-Catalyzed Synthesis of Chroman, Dihydrobenzofuran, Dihydroindole, and Tetrahydroquinoline Derivatives // *Chem. Eur. J.* - 2008. - V. 14. - №. 22. - P. 6672-6678.
138. Hashmi A.S.K., Haufe P., Schmid C., Nass A.R., Frey W. Asymmetric Rhodium-Catalyzed Hydrogenation Meets Gold-Catalyzed Cyclization: Enantioselective Synthesis of 8-Hydroxytetrahydroisoquinolines // *Chem. Eur. J.* - 2006. - V. 12. - №. 20. - P. 5376-5382.
139. Hashmi A.S.K., Ata F., Haufe P., Rominger F. Enantiomerically pure tetrahydroisoquinolines by enzyme catalysis and gold-catalyzed phenol synthesis // *Tetrahedron.* - 2009. - V. 65. - №. 9. - P. 1919-1927.
140. Samanta K., Kar G. K., Sarkar A.K. Intramolecular gold(III) catalysed Diels-Alder reaction of 1-(2-furyl)-hex-1-en-5-yn-3-ol derivatives: a short and generalised route for the synthesis of hydroxyphenanthrene derivatives // *Tetrahedron Lett.* - 2012. - V. 53. - №. 11. - P. 1376-1379.
141. Hashmi A.S.K., Schwarz L., Choi J.-H., Frost T.M. A New Gold-Catalyzed C–C Bond Formation // *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* - 2000. - V. 39. - №. 13. - P. 2285-2288.
142. Rudolph M., McCreery M.Q., Frey W., Hashmi A.S.K. High chemoselectivity in the phenol synthesis // *Beilstein J. Org. Chem.* - 2011. - V. 7. - P. 794-801.
143. Hashmi A.S.K., Weyrauch J.P., Kurpejovic E., Frost T.M., Miehlich B., Frey W., Bats J.W. Gold Catalysis: Phenol Synthesis in the Presence of Functional Groups // *Chem. Eur. J.* - 2006. - V. 12. - №. 22. - P. 5806-5814.
144. Hashmi A.S.K., Enns E., Frost T.M., Schäfer S., Frey W., Rominger F. Gold-Catalysis: Reactions of Furandialkynes // *Synthesis.* - 2008. - V. 2008. - №. 17. - P. 2707-2718.
145. Hashmi A.S.K., Kurpejovic E., Frey W., Bats J.W. Gold catalysis contra platinum catalysis in hydroarylation contra phenol synthesis // *Tetrahedron.* - 2007. - V. 63. - №. 26. - P. 5879-5885.
146. Hashmi A.S.K., Frost T.M., Bats J.W. Gold Catalysis: On the Phenol Synthesis // *Org. Lett.* - 2001. - V. 3. - №. 23. - P. 3769-3771.
147. Hashmi A.S.K., Blanco M.C., Kurpejovic E., Frey W., Bats J.W. Gold Catalysis: First Applications of Cationic Binuclear Gold(I) Complexes and the First Intermolecular Reaction of an Alkyne with a Furan // *Adv. Synth. Catal.* - 2006. - V. 348. - №. 6. - P. 709-313.

148. Hashmi A.S.K., Salath R., Frey W. Gold Catalysis: No Steric Limitations in the Phenol Synthesis // *Chem. Eur. J.* – 2006. - V. 12. - №. 26. - P. 6991-6996.
149. Hashmi A.S.K., Rudolph M., Siehl H-U., Tanaka M., Bats J.W., Frey W. Gold Catalysis: Deuterated Substrates as the Key for an Experimental Insight into the Mechanism and Selectivity of the Phenol Synthesis // *Chem. Eur. J.* - 2008. - V. 14. - №. 12. - P. 3703-3708.
150. Hashmi A.S.K., Haffner T., Yang W., Pankajakshan S., Schafer S., Schultes L., Rominger F., Frey W. Gold Catalysis: Non-Spirocyclic Intermediates in the Conversion of Furanynes by the Formal Insertion of an Alkyne into an Aryl-Alkyl C-C Single Bond // *Chem. Eur. J.* - 2012. - V. 18. - №. 34. - P. 10480-10486.
151. Hashmi A.S.K., Weyrauch J.P., Rudolph M., Kurpejovic E. Gold Catalysis: The Benefits of N and N,O Ligands // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2004. - V. 43. - №. 47. - P. 6545-6547.
152. Hashmi A.S.K., Rudolph M., Weyrauch J.P., Wolfle M., Frey W., Bats J.W. Gold Catalysis: Proof of Arene Oxides as Intermediates in the Phenol Synthesis // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2005. - V. 44. - №. 18. - P. 2798-2801.
153. Carretin S., Blanco M.C., Corma A., Hashmi A.S.K. Heterogeneous Gold-Catalysed Synthesis of Phenols // *Adv. Synth. Catal.* - 2006. - V. 348. - №. 10-11. - P. 1283-1288.
154. Pinard E., Alberati D., Bender M., Borroni E., Brom V. and et al. Discovery of benzoylisindolines as a novel class of potent, selective and orally active GlyT1 inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2010. - V. 20. - №. 23. - P. 6960-6965.
155. Tso S.-C., Qi X., Gui W.-J., Wu C.-Y., Chuang J.L., and et al. Metabolism – Protein Structure and Folding. // *J. Biol. Chem.* - 2014. - V. 289. - №. 7. - P. 4432-4443.
156. Kamigauchi T., Fujiwara T., Tani H., Kawamura Y., Horibe I. Sesquiterpene derivatives having antiviral activity // *Pat. WO 1997011947 A1. PCT Int Appl.* - 1997.
157. Wangun H.V.K., Ishida K., Hertweck C. Epicoccalone, a Coumarin-Type Chymotrypsin Inhibitor, and Isobenzofuran Congeners from an *Epicoccum* sp. Associated with a Tree Fungus // *Eur. J. Org. Chem.* - 2008. - V. 2008. - №. 22. - P. 3781-3784.
158. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXIX. Катализируемая золотом циклоизомеризация пропаргил-аминометилзамещенных и пропаргилоксиметилзамещенных фуранолабданоидов // *ЖОрХ.* - 2012. - Т. 48. - №. 8. - С. 1085-1092.
159. Hashmi A.S.K., Frost T.M., Bats J.W. Homogeneous gold-catalyzed synthesis of biphenyls and furfuryl-substituted arenes // *Catal. Today.* - 2002. - V. 72. - №. 1-2. - P. 19-27.
160. Ocamo R., Dolbier W.R. The Reformatsky reaction in organic synthesis. Recent advances // *Tetrahedron.* - 2004. - V. 60. - №. 42. - P. 9325-9374.

161. Rao H.S.P., Muthanna N. Variations in the Blaise Reaction: Conceptually New Synthesis of 3-Amino Enones and 1,3-Diketones // *Eur. J. Org. Chem.* - 2015. - V. 2015. - №. 7. - P. 1525-1532.
162. Rao H.S.P., Rafi S., Padmavathy K. The Blaise reaction // *Tetrahedron.* - 2008. - V. 64. - №. 35. - P. 8037-8043.
163. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXII. Взаимодействия производных ламбертиановой кислоты с цинкорганическими реагентами, полученными из этилбромалконатов // *ЖОрХ.* - 2010. - Т. 46. - №. 9. - С. 1340-1348.
164. Пономорев А.А. Синтезы и реакции фурановых соединений. И.: Саратовского университета. - 1969. - С. 73.
165. Barancelli D.A., Mantovani A.C., Jesse C., Nogueira C.W., Zeni G. Synthesis of Natural Polyacetylenes Bearing Furan Rings // *J. Nat. Prod.* - 2009. - V. 72. - №. 5. - P. 857-860.
166. Kalaitzakis D., Kouridaki A., Noutsias D., Montagnon T., Vassilikogiannakis G. Methylene Blue as a Photosensitizer and Redox Agent: Synthesis of 5-Hydroxy-1*H*-pyrrol-2(5*H*)-ones from Furans // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2015. - V. 127. - №. 21. - P. 6381-6385.
167. Schelkun R.M., Yuen P.-wai, Wustrow D.J., Kinsora J., Su T.-Z., Vartanian M.G. Heteroaromatic side-chain analogs of pregabalin // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2006. - V. 16. - №. 9. - P. 2329-2332.
168. Luska K.L., Bordet A., Tricard S., Sinev I., Grünert W., Chaudret B., Leitner W. Enhancing the Catalytic Properties of Ruthenium Nanoparticle-SILP Catalysts by Dilution with Iron // *ACS Catal.* - 2016. - V. 6. - №. 6. - P. 3719-3726.
169. Kouridaki A., Montagnon T., Tofi M., Vassilikogiannakis G. Photooxidations of 2-(γ,ϵ -Dihydroxyalkyl) Furans in Water: Synthesis of DE-Bicycles of the Pectenotoxins // *Org. Lett.* - 2012. - V. 14. - №. 9. - P. 2374-2377.
170. Veselovsky V.V., Gybin A.S., Lozanova A.V., Moiseenkov A.M., Smit W.A., Caple R. Dramatic acceleration of the Diels-Alder reaction by adsorption on chromatography adsorbents // *Tetrahedron Lett.* - 1988. - V. 29. - №. 2. - P. 175-178.
171. Poirier J.-M., Dujardin G. Conjugate Addition of Furans to Enones or Their Synthetic Equivalent // *Heterocycles.* - 1987. - V. 25. - №. 2. - P. 399-407.
172. Sun L., Gao C., Zhou W., Wei Y. Yttrium triflate-catalyzed reactions of indoles with electron-deficient olefins // *Indian J. Chem. B.* - 2008. - V. 47. - №. 3. - P. 481-484.
173. Bulbule V.J., Deshpande V.H., Bedekar A.V. Cu(OTf)₂ catalysed reactions of furan and thiophene with α,β -unsaturated ketones // *J. Chem. Res.* - 2000. - V. 2000. - №. 5. - P. 220-221.
174. Li Z., Shi Z., He C. Addition of heterocycles to electron deficient olefins and alkynes catalyzed by gold(III) // *J. Organomet Chem.* - 2005. - V. 690. - №. 23. - P. 5049-5054.

175. Luo Y., Li C.-J. A highly efficient gold/silver-catalyzed addition of arenes to imines // *Chem. Commun.* - 2004. - V. 47. - P. 1930-1931.
176. Aguilar D., Contel M., Navarro R., Soler T., Urriolabeitia E.P. Gold(III) iminophosphorane complexes as catalysts in C–C and C–O bond formations // *J. Organomet. Chem.* - 2009. - V. 694. - №. 4. - P. 486-493.
177. Hashmi A.S.K., Schwarz L., Choi J.-H., Frost T.M. Regioselective α -Phosphorylation of Aldoses in Aqueous Solution // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 2000. - V. 39. - №. 13. - P. 2285-2288.
178. Dyker G., Muth E., Hashmi A.S.K., Ding L. Gold(III) Chloride-Catalyzed Addition Reactions of Electron-Rich Arenes to Methyl Vinyl Ketone // *Adv. Synth. Catal.* - 2003. - V. 345. - №. 11. - P. 1247-1252.
179. Mansfield J., Porter A., Smallman R. Properties of citrate synthase from *Pisum sativum* mitochondria // *Phytochemistry.* - 1980. - V. 18. - №. 6. - P. 1057-1062.
180. Mansfield J.W., Porter A.E.A., Widdowson D.A. Structure of a fungal metabolite of the phytoalexin wyerone acid from *Vicia faba L* // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* - 1973. - V. 0. - P. 2557-2559.
181. Sajadi Z., Abrishami M., Paricher-Mohseni M., Chapman J., Hall I. Synthesis and evaluation of the antitumor properties of esters of 2-furoic acid and 2-furylacrylic acid // *J. Pharm. Science.* - 1984. - V. 73. - №. 2. - P. 266-267.
182. Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D., Litinas K., Nicolotti O., Carotti A. Synthesis of dimeric phenol derivatives and determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities // *Eur. J. Med. Chem.* - 2011. - V. 46. - №. 1. - P. 191-200.
183. Aguirre G., Cabrera E., Cerecetto H., Di Maio R., Gonzalez M., Seoane G., Duffaut A., Denicola A., Gil M., Martinez-Merino V. Design, synthesis and biological evaluation of new potent 5-nitrofuryl derivatives as anti-trypanosoma cruzi agents. studies of trypanothione binding site of trypanothione reductase as target for rational design // *Eur. J. Med. Chem.* - 2004. - V. 39. - №. 5. - P. 421-432.
184. Haythem A., Mohammad S., Ibrahim M. Synthesis of novel hybrid molecules from precursors with known antiparasitic activity // *Molecules.* - 2009. - V. 14. - №. 5. - P. 1483-1494.
185. Grisp G.T., O'Donoghue A.I. Palladium-catalysed couplings of halofuranes with activated alkenes and terminal alkynes. A short synthesis of Dihydroxyerone // *Synth. Commun.* - 1989. - V. 19. - №. 9-10. - P. 1745-1758.
186. Kwok T.J., Virgilio J.A. A Preparative Route to Methyl 3-(Heteroaryl)acrylates Using Heck Methodology // *Org. Process Res. Dev.* - 2005. - V. 9. - №. 5. - P. 694-696.

187. Karminski-Zamola G., Doglan J., Bajic M., Malesevic M. Synthesis of some furyl- and thienylacrylates or diacrylates and acrylic acids by the palladium catalysed vinylation of substituted bromofurans and bromothiophenes // *Heterocycles*. - 1994. - V. 38. - №. 4. - P. 759-761.
188. Gordillo A., Ortuño M.A., López-Mardomingo C., Lledós A., Ujaque G., de Jesús E. Mechanistic Studies on the Pd-Catalyzed Vinylation of Aryl Halides with Vinylalkoxysilanes in Water: The Effect of the Solvent and NaOH Promoter // *J. Am. Chem. Soc.* - 2013. - V. 135. - №. 37. - P. 13749-13763.
189. Berthiol F., Feuerstein M., Doucet H., Santelli M. Heck reaction with heteroaryl halides in the presence of a palladium–tetraphosphine catalyst // *Tetrahedron Lett.* - 2002. - V. 43. - №. 32. - P. 5625-5628.
190. Jimenez-Bulle J., Gavino R. A binuclear chloride-bridged organopalladium(II) complex and its role in Heck reaction // *Catalysis Communications*. - 2008. - V. 9. - №. 5. - P. 826-830.
191. Burmester C., Mataka, S., Thiemann, T. Synthesis nonsymmetric divinylarenes by a Heck/Wittig reaction combination // *Synth. Commun.* - 2010. - V.40. - №. 21. - P. 3196-3208.
192. Kamal A., Srinivasulu V., Seshadri B.N., Markandeya N., Alarifib A., Shankaraiah N. Water mediated Heck and Ullmann couplings by supported palladium nanoparticles: importance of surface polarity of the carbon spheres // *Green Chem.* - 2012. - №. 14. - P. 2513-2522.
193. Kondolff I., Doucet H., Santelli M. Direct Synthesis of Protected Arylacetaldehydes by Tetrakis(phosphane)-palladium-Catalyzed Arylation of Ethyleneglycol Vinyl Ether // *Eur. J. Org. Chem.* - 2006. - V. 2006. - №. 3. - P. 765-774.
194. Sauza A., Morales-Serna J.A., García-Molina M., Gaviño R., Cárdenas J. The Heck Reaction of Allylic Alcohols Catalysed by an Air-Stable Phosphinito Complex of Palladium(II) // *Synthesis*. - 2012. - V. 44. - №. 2. - P. 272-282.
195. Brathe A., Gundersen L., Rise F., Eriksen A., Vollsnes A., Wong L. Synthesis of 6-alkenyl- and 6-alkynylpurines with cytokinin activity // *Tetrahedron*. - 1999. - V.55. - №. 1. - P. 211-228.
196. Song Z.Z., Wong H.N.C. Regiospecific Mono-ipso-Iodination of 3,4-Bis(trimethylsilyl)furan and Regiospecific ipso-Iodination of Tris[(4-alkyl- or -aryl)furan-3-yl]boroxines to 4-Substituted 3-(Trimethylsilyl)furans and Unsymmetrical 3,4-Disubstituted Furans // *Liebigs Annalen der Chemie* - 1994. - V. 1994. - №. 1. - P. 29-34.
197. Tseng J., Chen J., Luh T. A convenient synthesis of tetrasubstituted furans from propargylic dithioacetals // *Synlett*. - 2006. - V. 2006. - №. 8. - P. 1209-1212.
198. Cho C.-H., Shi F., Jung D.-I., Neuenswander B., Lushington G.H., Larock R.C. Solution-Phase Synthesis of a Highly Substituted Furan Library // *ACS Comb. Sci.* - 2012. - V. 14. - №. 7. - P. 403-414.

199. Kautan M., Reddy P.V., Srinivas P., Bhargava S. Ligand and base-free Heck reaction with heteroaryl halides // *Tetrahedron Lett.* - 2011. - V. 52. - №. 34. - P. 4490-4493.
200. Kantam M. L., Reddy P.V., Srinivas P., Venugopal A., Bhargava S., Nishinac Y. Nanocrystalline magnesium oxide-stabilized palladium(0): the Heck reaction of heteroaryl bromides in the absence of additional ligands and base // *Catal. Sci. Technol.* - 2013. - V. 3. - №. 10. - P. 2550-2554.
201. Lemhadri M., Doucet H., Santelli M. Direct synthesis of 3-arylpropionic acids by tetraphosphine/palladium catalysed Heck reactions of aryl halides with acrolein ethylene acetal // *Tetrahedron.* - 2004. - V. 60. - №. 50. - P. 11533-11540.
202. Busacca C., Dong Y., Facile A. Synthesis of 4-aryl-2, 3-dihydropyrroles // *Tetrahedron Lett.* - 1996. - V. 37. - №. 23. - P. 3947-3950.
203. Karabelas K., Hallberg A. Synthesis of (*E*)-2-(*n*-Arylethenyl)silanes by Palladium-Catalyzed Arylation of Vinylsilanes in the Presence of Silver Nitrate // *J. Org. Chem.* - 1986. - V. 51. - №. 26. - P. 5286-5290.
204. Lightfoot A.P., Maw G., Thirsk C., Twiddle S., Whiting A. 4,4,6-Trimethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborinane: a superior 2-carbon building block for vinylboronate Heck couplings // *Tetrahedron Lett.* - 2003. - V. 44. - №. 41. - P. 7645-7648.
205. Salman G.A., Ali A., Hussain M., Khera R.A., Langer P. Synthesis of functionalized benzofurans by a double Heck reaction of 2,3-dibromofurans and subsequent 6 π -electrocyclization dehydrogenation // *Synthesis.* - 2011. - V. 2011. - №. 14. - P. 2208-2214.
206. Toguem S.-M.T., Knepper I., Ehlers P., Dang T.T., Patonay T., Langera P. Synthesis of Dibenzothiophenes and Carbazoles by Sequential 'Tetra-Fold Heck/6 π -Electrocyclization/Dehydrogenation' Reactions of Tetrabromothiophene and Tetrabromo-N-methylpyrrole // *Adv. Synth. Catal.* - 2012. - V. 354. - №. 7. - P. 1819-1826.
207. Myers A., Tanaka D., Mannion M. Development of a decarboxylative palladation reaction and its use in a Heck-type olefination of arene carboxylates // *J. Am. Chem. Soc.* - 2002. - V. 124. - №. 38. - P. 11250-11251.
208. Fu Z., Huang S., Su W., Hong M. Pd-catalyzed decarboxylative Heck coupling // *Org. Lett.* - 2010. - V. 12. - №. 21. - P. 4992-4993.
209. Gooben L., Paetzold J., Winkel L. Pd-catalyzed decarboxylative Heck olefination of aromatic carboxylic acids activated in situ with di-tert-butyl dicarbonate // *Synlett.* - 2002. - V. 2002. - №. 10. - P. 1721-1724.
210. Young I.S., Williams J.L., Kerr M.A. Diastereoselective Synthesis of Pyrrolidines Using a Nitrene/Cyclopropane Cycloaddition: Synthesis of the Tetracyclic Core of Nakadomarin A // *Org. Lett.* - 2005. - V. 7. - №. 5. - P. 953-955.

211. Fields W., Khan A., Sabat M., Chruma J. One-pot tandem decarboxylative allylation–Heck cyclization of allyl diphenylglycinate imines: rapid access to polyfunctionalized 1-aminoindanes // *Org. Lett.* - 2008. - V. 73. - №. 4. - P. 5131-5138.
212. Hughes C., Kennedy-Smith J., Trauner D. Synthetic studies toward the guanacastepenes // *Org. Lett.* - 2003. - V. 5. - №. 22. - P. 4113-4115.
213. Hughes C., Miller A., Trauner D. An electrochemical approach to the guanacastepenes // *Org. Lett.* - 2005. - V.7. - №. 16. - P. 3425-3428.
214. Kwon O., Su D.-S., Meng D., Deng W., D'Amico D.C., Danishefsky S.J. Total Syntheses of CP-225,917 and CP-263,114: Creation of a Matrix Structure By Sequential Aldol Condensation and Intramolecular Heck Ring Closure // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 1198. - V. 37. - №. 13-14. - P. 1977-1980.
215. Kwon O., Su D.-S., Meng D., Deng W., D'Amico D.C., Danishefsky S.J. A Stereospecific Geminal Alkylation Scheme En Route To CP-225, 917 and CP-263,114 // *Angew. Chem. Int. Ed.* - 1198. - V. 37. - №. 13-14. - P. 1980-1982.
216. Asano R., Moritani I., Fujiwara Y., Teranishi S. Aromatic substitution of olefines XIX reaction of five-membered heterocyclic aromatic compounds with sterene // *Bull. Chem. Soc. Jap.* - 1973. - V. 46. - №. 2. - P. 663-664.
217. Moritani I., Fujiwara Y. Aromatic substitution of olefins by palladium salts // *Synthesis.* - 1973. - V. 1973. - №. 9. - P. - 524-529.
218. Itahara T., Outseto K. Alkenylation of 1-methyl-2-pyridone and 2-formyl furan with methyl acrylate and palladium acetate // *Synthesis.* - 1984. - V. 1984. - №. 6. - P. 488-495.
219. Fujiwara Y., Maruyama O., Yoshidomi M., Taniguchi H. Palladium-catalysed alkenylation of aromatic heterocycles with olefins. Synthesis of functionalized aromatic heterocycles // *J. Org. Chem.* - 1981. - V. 46. - №. 5. - P. 851-859.
220. Aouf C., Thiery E., Le Bras J., Muzart J. Palladium-catalyzed dehydrogenative coupling of furans with styrenes // *Org. Lett.* - 2009. - V. 64. - №. 10. - P. 4096-4099.
221. Jia C., Lu W., Kitamura T., Fujiwara Y. Highly efficient Pd-catalyzed coupling of arenes with olefines in the presence of tert-butyl hydroperoxide as oxidant // *Org. Lett.* - 1999. - V.1. - №. 2. - P. 2097-2100.
222. Tsuji J., Nagashima H. Palladium-catalyzed oxidative coupling of aromatic compounds with olefins using t-butyl perbenzoate as a hydrogen acceptor // *Tetrahedron.* - 1984. - V. 40. - №. 14. - P. 2699-2702.
223. Tani M., Sakaguchi S., Ishii Y. Pd(OAc)₂-catalyzed oxidative coupling reaction of benzenes with olefins in the presence molybdovanadophosphoric acid under atmospheric dioxygen and air // *J. Org. Chem.* - 2004. - V. 69. - №. 3. - P. 1221-1226.

224. Yokota T., Tani M., Sakaguchi S., Ishii Y. Direct coupling of benzene with olefin catalyzed by Pd(OAc)₂ combined with heteropolyoxometalate under dioxygen // *J. Am. Chem. Soc.* - 2003. - V. 125. - №. 38. - P. 1476-1477.
225. Zhao J., Huang L., Cheng K., Zhang Y. Palladium-catalyzed alkenation of thiophenes and furans by regioselective C-H bond functionalization // *Tetrahedron Lett.* - 2009. - V. 50. - №. 9. - P. - 2758-2761.
226. Maehara A., Satoh T., Miura M. Palladium-catalyzed direct oxidative vinylation of thiophenes and furans under weakly basic condition // *Tetrahedron.* - 2008. - V. 64. - №. 25. - P. 5982-5986.
227. Verma S., Bras J.L., Jain S.L., Muzartb J. Nanocrystalline starch grafted palladium(II) complex for the Mizoroki–Heck reaction // *Dalton Trans.* - 2013. - №. 42. - P. 14454-14459.
228. Jiang Z., Zhang L., Dong C., Cai Z., Tang W., Li H., Xu L., Xiaob J. Palladium-Catalyzed Highly Regioselective Arylation of Allylamines with Thiophenes and Furans // *Adv. Synth. Catal.* - 2012. - V. 354. - №.17. - P. 3580-3582.
229. Zhang Y., Li Z., Liu Z-Q. Pd-Catalyzed Olefination of Furans and Thiophenes with Allyl Esters // *Org. Lett.* - 2012. - V. 14. - №. 1. - P. 226-229.
230. Thiery E., Harakat D., Le Bras J., Muzart J. Palladium- catalyzed oxidative coupling of 2-alkylfurans with olefins through C-H activation: synthesis of difurilalkanes // *Organometallics.* - 2008. - V. 27. - №. 15. - P. 3996-4004.
231. Vasseur A., Harakat D., Muzart J., Bras J.L. ESI-MS Studies of the Dehydrogenative Heck Reaction of Furans with Acrylates Using Benzoquinone as the Reoxidant and DMSO as the Solvent // *J. Org. Chem.* - 2012. - V. 77. - №. 13. - P. 5751-5758.
232. Vasseur A., Harakat D., Muzart J., Bras J.L. Aerobic Dehydrogenative Heck Reactions of Heterocycles with Styrenes: A Negative Effect of Metallic Co-Oxidants // *Adv. Synth. Catal.* - 2013. - V. 355. - №. 1. - P. 59-67.
233. Vasseur A., Muzart J., Bras J.L. Dehydrogenative Heck Reaction of Furans and Thiophenes with Styrenes under Mild Conditions and Influence of the Oxidizing Agent on the Reaction Rate // *Chem. Eur. J.* - 2011. - V. 17. - №. 44. - P. 12556-12560.
234. Patra P., Ray J., Kar C. Catalyst- and steric- controlled alkenylation via chemoselective C-H activation and C-Br activation in Heck reaction of methyl 1-(2-bromoaryl)-3-(2-furyl(thienyl)-5-oxopyrrolidine-2-carboxylates and diethyl 1-(2-bromoaryl)-3-2-furyl(thienyl)-5-oxopyrrolidine-2,2dicarboxylate derivatives // *Tetrahedron Lett.* - 2010. - V. 51. - №. 27. - P. 3580-3582.
235. Харитонов Ю.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXV. Кросс-сочетание метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами в присутствии окислителей // *ЖОрХ.* - 2011. - Т. 47. - № 4. - С. 597-60.

236. Харитонов Ю.В., Кременко О.И., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXII. Синтез 16-алкенилзамещенных лабдатриенов реакцией окислительного сочетания метилового эфира фломизоиковой кислоты с алкенами // *ЖОрХ*. - 2013. - Т. 49. - №. 11. - С. 1707-1718.
237. Миронов М.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Харитонов Ю.В., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXVII. Диеновый синтез с участием 16-(триметилсилоксибутадиенил)лабданоидов // *ЖОрХ*. - 2012. - Т. 48. - №. 6. - С. 842-852.
238. Liu Y., Zhang S., Jung J.H., Xu T. Bioactive furanosester-terpenoids from marine sponges // *Topics in Heterocyclic Chemistry*. Springer. - 2007. - V. 11 (Bioactive Heterocycles, V). - P. 231-258.
239. Cases M., González-López de Turiso F., Pattenden G. Total Synthesis of the Furanocembrane *bis*-Deoxylophotoxin // *Synlett*. - 2001. - V. 2001. - №. 12. - P. 1869-1872.
240. Marshall J.A., Sehon C.A. Total Synthesis of the Enantiomer of the Furanocembrane Rubifolide // *J. Org. Chem.* - 1997. - V. 62. - №. 13. - P. 4313-4320.
241. Чернов С.В., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Болкунов А.В., Толстиков Г.А. (1*S*,4*aR*,5*S*,6*R*)-Метил-5-{2[1-(2-амино-2-оксоэтил)-2-оксопирролидин-3-ил]этил}-1,4*a*,6-триметилдекагидронафталин-1-карбоксилат, обладающий противосудорожной и анальгетической активностью // Пат. 2385864. РФ Заявка № 2008115766/04. Приоритет от 21.04.2008 г. Оpubл. БИ № 10, 10.04.2010 г.
242. Чернов С.В., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Болкунов А.В., Толстиков Г.А., Шульц Э.Э. N-Замещённые (1*S*,4*aR*,5*S*)-Метил-5-[2-(2'-оксо-2',5'-дигидро-1*H*-пиррол-3'-ил)этил]-1,4*a*-диметил-6-метилендекагидронафталин-1-карбоксилаты, обладающие противосудорожной активностью // Пат. 2385863. РФ Заявка № 2008115710/04. Приоритет от 21.04.2008 г. Оpubл. БИ № 10, 10.04.2010 г.
243. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Под редакцией Хабриева Р.У. Москва: Медицина. - 2005. - С. 832.
244. Шульц Э.Э., Харитонов Ю.В., Морозова Е.А., Фомина М.К., Толстикова Т.Г. Амиды ламбертиановой кислоты, обладающие анальгетической и стимулирующим действием // Пат. 2534987. РФ Заявка № 2013147550/04. Приоритет от 24.10.2013 г. Оpubл. БИ № 34, 10.12.2014 г.
245. Bourin M., Hascoët M. The mouse light/dark box test // *Eur. J. Pharmacol.* - 2003. - V. 463. - №. 1. - P. 55-65.
246. Wezenberg E., Sabbe B.G., Hulstijn W., Ruigt G.S., Verkes R.J. The role of sedation tests in identifying sedative drug effects in healthy volunteers and their power to dissociate sedative-related impairments from memory dysfunctions // *J. Psychopharmacol.* - 2007. - V. 21. - №. 6. - P. 579-587.

247. Августинovich Д.Ф., Фомина М.К., Сорокина И.В. и др. Комплексное исследование эффектов амида ламбертиановой кислоты у самок мышей, находящихся в условиях социального дискомфорта // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. - 2014. - Т. 157. - № 5. - С. 599-603.
248. Запара Т.А., Вечкапова С.О., Проскура А.Л., Ратушняк А.С. Синергический эффект ионов магния и амида ламбертиановой кислоты в регуляции активности глутаматных рецепторов НМДА типа пирамидных нейронов гиппокампа // ВЖГиС. - 2014. - Т. 18. - № 4.3. - С. 1090-1098.
249. Вечкапова С.О., Запара Т.А., Морозова Е.А., Проскура А.Л., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Ратушняк А.С. Амид ламбертиановой кислоты подавляет гиперактивацию ионотропных глутаматных рецепторов, но не синаптическую потенциацию в срезах гиппокампа // Бюлл. Эксп. Биол. и Мед. - 2016. - Т. 161. - № 6. - С. 736-739.
250. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. М.: Медицина. - 1970. - С. 342.
251. Rabi T, Bishayee A. Terpenoids and breast cancer chemoprevention // Breast Cancer Res. Treat. - 2009. - V. 115. - № 2. - P. - 223-239.
252. Fenteany G., Zhu S. Small-Molecule Inhibitors of Actin Dynamics and Cell Motility // Cur. Top. Med. Chem. - 2003. - V. 3. - № 6. - P. 593-616.
253. Shults E.E., Velder J., Schmalz H.-G., Chernov S.V., Rubalova T.V., Gatilov Y.V., Henze G., Tolstikov G.A., Prokop A. Gram-scale synthesis of pinusolide and evaluation of its antileukemic potential // Bioorg. Med. Chem. Lett. - 2006. - V. 16. - № 16. - P. 4228-4232.
254. Koo K.A., Lee M.K., Kim S.H., Jeong E.J., Kim S.Y., Oh T.H., Kim Y.C. Pinusolide and 15-methoxypinusolidic acid attenuate the neurotoxic effect of staurosporine in primary cultures of rat cortical cells // Br. J. Pharmacol. - 2007. - V. 150. - № 1. - P. 65-71.
255. Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. - 1983. - V. 16. - № 1. - P. 55-63.
256. 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.
257. Грек О.Р., Мишенина С.В., Пупышев А.Б. Протективное действие энтеросгеля на лизосомы печени крыс при введении комплекса цитостатических препаратов // Бюлл. экспер. биол. мед. - 2002. - Т. 134. - С. 413-417.
258. Харитонов Ю.В., Сорокина И.В., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Баев Д.С., Жукова Н.А., Толстиков Г.А. (Z)-Метил-16-(5-оксо-2-фенилоксазол-4-илиденметил)-15,16-эпокси-8(17),13(16),14-лабдатриен-18-оат, обладающий антиоксидантной, гепатопротекторной и гемо-

стимулирующей активностью // Пат. 2353620. РФ Заявка № 2007132037/04. Приоритет от 23.08.2007. Оpubл. БИ № 12, 27.04.2009.

259. Харитонов Ю.В., Сорокина И.В., Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Баева Д.С., Жукова Н.А., Толстиков Г.А. 16-{2-Бензоиламино-2-[3,5-ди-трет-бутил-4-гидроксифенил)алкилкарбамоил]винил}-лабдатриены с антиоксидантными, гепатопротекторными и гемостимулирующими свойствами для коррекции побочных эффектов цитостатических препаратов // Пат. 2346940. РФ Заявка № 2007132038/04. Приоритет от 23.08.2007. Оpubл. БИ № 5, 20.02.2009.

260. Шульц Э.Э., Харитонов Ю.В., Покровский М.А., Покровский А.Г., Толстиков Г.А. 16-(1,2,4-оксадиазол-3-ил)-15,16-эпоксилабданоиды, обладающие цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека // Пат. 2473550. РФ Заявка № 2011135583/04. Приоритет от 25.08.2011 г. Оpubл. БИ № 34, 27.01.2013.

261. Беккер Х., Домшке Г., Фангхенель Э. и др.. Органикум. М.: Мир. - 1979. - Т. 1. - С. 366.

262. Corey E.J., Suggs J.W. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds // *Tetrahedron Lett.* - 1975. - V. 16. - №. 31. - P. 2647-2650.

263. Физер Л., Физер М. Реагенты для органического синтеза. М.: Мир. - 1971. - Т. 4. - С. 176.

264. Левченко Н.К., Сегал Г.М., Торгов И.В. Синтез соединений ряда бицикло[2.2.1]гептана, сочлененных с оксазечиновым кольцом // ХГС. - 1981. - № 3. - С. 347-350.

265. Баранов В.Г., Панков А.Г., Турьян Я.И. Основы физико-химических методов анализа и контроля производства изоперна. М.: Научно-исследовательский институт технико-экономических исследований. - 1965. - С. 78.

266. Nguyen D.M., Miles D.H. Copper(I)-Catalyzed Cycloaddition of Methyl O-Propargylpodocarpate and Azides at Room Temperature // *Synth. Commun.* - 2011. - V. 41. - №. 12. - P. 1213-1221.

267. Yan X., Gao F., Yotphan S., Bakirtzian P., Auclair K. The use of aminoglycoside derivatives to study the mechanism of aminoglycoside 6'-N-acetyltransferase and the role of 6'-NH₂ in antibacterial activity // *Bioorg. Med. Chem.* - 2007. - V. 15. - №. 8. - P. 2944-2951.

268. Yadav J.S., Mysorekar S.V. A Facile Conversion of Tertiary Alcohols to Olefins // *Synth. Commun.* - 1989. - V. 19. - №. 5-6. - P. 1057-1060.

269. Saikia B., Saikia P.P., Goswami A., Barua N.C., Saxena A.K., Suri N. Synthesis of a Novel Series of 1,2,3-Triazole-Containing Artemisinin Dimers with Potent Anticancer Activity Involving Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction // *Synthesis.* - 2011. - V. 2011. - №. 19. - P. 3173-3179.

270. Katrytzky A.R., Meher N.K., Hanci S., Gyanda R., Tala S.R., Mathai S., Duran R.S., Bernard S., Sabri F., Singh S.K., Doskocz J., Ciaramitaro D.A. Preparation and characterization of 1,2,3-triazole-cured polymers from endcapped azides and alkynes // *J. Polymer Sci. A. Pol. Chem.* - 2008. - V. 46. - №. 1. - P. 238-256.
271. Klein E., DeBonis S., Thiede B., Skoufias D.A., Kozielski F., Lebeau L. New chemical tools for investigating human mitotic kinesin Eg5 // *Bioorg. Med. Chem.* - 2007. - V. 15. - №. 19. - P. 6474-6488.
272. Kim J.H., Park E.S., Shim J.H., Kim M.N., Moon W.S., Chung K.H., Yoon J.S. Antimicrobial Activity of *p*-Hydroxyphenyl Acrylate Derivatives // *J. Agric. Food Chem.* - 2004. - V. 52. - №. 25. - P. 7480-7483.
273. An X.L., Chen J.R., Li C.F., Zhang F.G., Zou Y.Q., Guo Y.C., Xiao W.J. Highly Efficient Route to Functionalized Tetrahydrocarbazoles Using a Tandem Cross-Metathesis/Intramolecular-Hydroarylation Sequence // *Chem. Asian J.* - 2010. - V. 5. - №. 10. - P. 2258-2265.
274. Skinner W.A., Lange J., Shellenberger T.E., Colwell W.T. Effect of Organic Compounds on Reproductive Processes. VI. Alkylating Agents Derived from Various Diamines // *J. Med. Chem.* - 1967. - V. 10. - №. 5. - P. 949-950.
275. Шульпин Г.Б.. Органические реакции, катализируемые комплексами металлов. М.: Наука. - 1988. - С. 275.
276. Руководство по неорганическому синтезу. Ред. Г. Брауэр. М.: Мир. - 1985. - С. 1105.
277. Sniekers J., Brooks N.R., Schaltin S., Meervelt L.V., Fransaeer J., Binnemans K. High current density electrodeposition of silver from silver-containing liquid metal salts with pyridine-N-oxide ligands // *Dalton. Trans.* - 2014. - V. 43. - №. 4. - P. 1589-1598.
278. Goodgame D.M.L., O'Mahoney C.A., Plank S.D., Williams D.J. Formation of an unusual polymeric 24-membered macrocyclic complex of praseodymium(III): X-ray crystal structure of $[\text{Pr}(\text{Ph}_3\text{PAuL})_2(\text{NO}_3)_3]_n$ (L = succinimide anion) and of its $(\text{Ph}_3\text{P})\text{AuL}$ precursor // *Polyhedron.* - 1993. - V. 12. - №. 22. - P. 2705-2710.
279. Fábíán I., Szücs D. Unexpected Phenomena in the Mercury(II)–Chlorite Ion System: Formation and Kinetic Role of the HgClO_2^+ Complex // *J. Phys. Chem. A.* - 2000. - V. 104. - №. 34. - P. 8045-8049.
280. Mironov M.E., Kharitonov Y.V., Shul'ts E.E., Shakirov M.M., Bagryanskaya I.Y., Tolstikov G.A. Synthetic transformations of higher terpenoids. XXI.* Preparation of phlomisic acid and its N-containing derivatives // *Chem. Nat. Compd.* - 2010. - V. 46. - №. 2. - P. 233-241.
281. Клок Д.А., Шакиров М.М., Гришко В.В., Ралдугин В.А. Метилловый эфир ламбертиановой кислоты в реакции Вильсмайера-Хаака и несенсибилизированная фотоциклизация образующегося продукта // *Известия РАН. Сер. хим.* - 1995. - С. 2514-2516.

282. Чернов С.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. VI. Синтез аминотетрагидро- β -карболиновой кислоты // Журн. Орган. Химии. - 2000. - Т. 36. - В. 10. - С. 1493-1501.
283. Чернов С.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. VII. Синтез лабдановых тетрагидро- β -карболинов // Журн. Орган. Химии. - 2002. - Т. 3. - В. 5. - С. 703-709.
284. Каштанова Н.К., Лисицина А.И., Дзизенко А.К., Пентегова В.А. Ламбертиановая кислота и ее метиловый эфир в живице *Pinus sibirica* R. Mayr // Известия СО АН СССР. - 1967. - В. 1. - С. 126-129.
285. Harris G.C., Sanderson T.F. Resin Acids. III. The Isolation of Dextropimaric Acid and a New Pimaric-type Acid, Isodextropimaric Acid // J. Am. Chem. Soc. - 1948. - V. 70. - №. 6. - P. 2079-2081.
286. Apsimon J.W., Demarco P.V., Lemke J. The stereochemistry of the tetrahydropimaric acids // Can. J. Chem. - 1965. - V. 43. - №. 10. - P. 2793-2801.
287. Feliciano A.S., Medarde M., Caballero E., Tomé F., Hebrero B. β -Stereospecific hydroboration of 13-*epi*-pimar-8(14)-enes // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. - 1992. - №. 13. - P. 1665-1669.
288. Luo Q.L., Lv L., Li Y., Tan J.P., Nan W., Hui Q. An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine // Eur. J. Org. Chem. - 2011. - V. 2011. - №. 34. - P. 6916-6922.
289. Sheng S.R., Wang X.C., Liu X.L., Song C.S. Selenium-Linking Strategy for Traceless Solid-Phase Synthesis of Acrylamides // Synth. Commun. - 2003. - V. 33. - №. 16. - P. 2867-2872.
290. Kuhnert N., Le-Gresley A. Synthesis and capsule formation of upper rim substituted tetraacrylamido calix[4]arenes // Org. Biomol. Chem. - 2005. - V. 3. - №. 11. - P. 2175-2182.
291. Streuff J., Nieger M., Muniz K. Synthesis of Small Tripeptide Molecules through a Catalysis Sequence Comprising Metathesis and Aminohydroxylation // Chem. Eur. J. - 2006. - V. 12. - №. 16. - P. 4362-4371.
292. Lee K.H., Kim S.H., Piantadosi C., Huang E.S., Geissman T.A. Antitumor agents VIII: Synthesis and cytotoxic activity of *o,o'*-bis(acrylyl)- α, ω -alkanediols // J. Pharm. Sci. - 1974. - V. 63. - №. 7. - P. 1162-1163.
293. Миронов М.Е., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Харитонов Ю.В., Толстикова Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXVIII. Диеновый синтез с участием 16-(триметилсилоксибутадиен-нил)лабданоидов // ЖОрХ. - 2012. - Т. 48. - №. 6. - С. 842-852.
294. Harris G.C., Sanderson T.F. Resin Acids. III. The Isolation of Dextropimaric Acid and a New Pimaric-type Acid, Isodextropimaric Acid // J. Am. Chem. Soc. - 1948. - V. 70. - №. 6. - P. 2079-2081.

295. Apsimon J.W., Demarco P.V., Lemke J. The stereochemistry of the tetrahydropimaric acids // *Can. J. Chem.* - 1965. - V. 43. - №. 10. - P. 2793-2801.
296. Luo Q.L., Lv L., Li Y., Tan J.P., Nan W., Hui Q. An Efficient Protocol for the Amidation of Carboxylic Acids Promoted by Trimethyl Phosphite and Iodine // *Eur. J. Org. Chem.* - 2011. - V. 2011. - №. 34. - P. 6916-6922.
297. Sheng S.R., Wang X.C., Liu X.L., Song C.S. Selenium-Linking Strategy for Traceless Solid-Phase Synthesis of Acrylamides // *Synth. Commun.* - 2003. - V. 33. - №. 16. - P. 2867-2872.
298. Kuhnert N., Le-Gresley A. Synthesis and capsule formation of upper rim substituted tetra-acrylamido calix[4]arenes // *Org. Biomol. Chem.* - 2005. - V. 3. - №. 11. - P. 2175-2182.
299. Streuff J., Nieger M., Muniz K. Synthesis of Small Tripeptide Molecules through a Catalysis Sequence Comprising Metathesis and Aminohydroxylation // *Chem. Eur. J.* - 2006. - V. 12. - №. 16. - P. 4362-4371.
300. Lee K.H., Kim S.H., Piantadosi C., Huang E.S., Geissman T.A.. Antitumor agents VIII: Synthesis and cytotoxic activity of *o,o'*-bis(acrylyl)- α , ω -alkanediols // *J. Pharm. Sci.* - 1974. - V. 63. - №. 7. - P. 1162-1163.
301. Racca C., Stephenson F.A., Streit P., Roberts J.D.B., Somogyi P. NMDA Receptor content of synapses in stratum radiatum of the hippocampfl CA1 area // *J. Neurosci.* - 2000. - V. 20. - №. 7. - P. 2512-2522.
302. Dingledine R., Borges K., Bowie D., Traynelis S.F. The Glutamate Receptor Ion Channels // *Pharmacol. Rev.* - 1992. - V. 51. - №. 1. - P. 7-61.
303. Krystal J.H., D'Souza D.C., Mathalon D., Perry E., Belger A., Hoffman R. NMDA receptor antagonist effects, cortical glutamatergic function, and schizophrenia: toward a paradigm shift in medication development // *Psychopharmacology (Ber)*. - 2003. - V. 169. - №. 3-4. - P. 215-233.
304. Moghaddam B., Jackson M.E. Glutamatergic Animal Models of Schizophrenia // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2003. - V. 1003. - P. 131-137.
305. Chen H.-S.V., Lipton S.A. The chemical biology of clinically tolerated NMDA receptor antagonists // *J. Neurochem.* - 2006. - V. 97. - №. 6. - P. 1611-1626.