ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

App-

Финке Анастасия Олеговна

Разработка каталитических методов синтеза триазольных, пиримидиновых и трифторметильных производных полициклических алкалоидов изохинолинового типа - синоменина и тебаина

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н., профессор Шульц Эльвира Эдуардовна

Новосибирск, 2022

Содержание

Список сокращений	. 3
Введение	.4
Глава 1. Синтез и превращения аннелированных по циклу С производных	
тетрагидротебаина и синоменина (обзор литературы)	10
1.1 Химические превращения цикла С синоменина (1)	11
1.1.1 Получение 6,7-аннелированных N-гетероциклических производных синоменина (1)	11
1.1.2 Восстановление кольца С синоменина (2) и 7-О-деметилсиноменина (3)	19
1.1.3 Некоторые модификации по положениям C ⁶ и C ⁷	25
1.2 Химические превращения цикла С тебаина (2)	28
1.2.1 Реакция тебаина (2) с различными диенофилами	28
1.2.1.1 Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина (2) с карбодиенофилами	29
2.1.2 Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина (2) с гетеродиенофилами	50
Вывод по литературному обзору	57
Глава 2. Новые превращения изохинолиновых алкалоидов морфинанового ряда	
(обсуждение результатов)	58
2.1 Объекты и направления синтетических модификаций	58
2.2. Получение 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 1-этинил-4-О-метилсиноменина	60
2.3.Получение 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазольных производных 6,14-эн	до
этенотетрагидротебаина и 4-О-метилсиноменина	61
2.4. Получение а, β-ацетиленовых кетонов 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этено-(7,8-	<i>N</i> -
фенилпирролидино)тетрагидротебаина	64
2.5. Получение производых ряда 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаи	на
и 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-4-О-метилсиноменина	69
2.6 Превращения пиримидиновых производных 6,14-эндо-этено-[N'-фенил-(7а,8а-пирролиди	lH-
2',5'-дионо)]тетрагидротебаина	72
2.7 Взаимодействие 4-О-метилсиноменина и 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперт	ıa-
Пракаша. Синтез 6-трифторметилзамещенных морфинанов	74
2.8 Установление строения некоторых новых производных синоменина и тебаина	76
2.9 Некоторые аспекты биологической активности соединений	79
2.9.1 Анальгетическая активность пиримидиновых производных тетрагидротебаина	80
2.9.2 Молекулярный докинг 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производни	ых
тетрагидротебаина в сайт связывания µ-опиоидного рецептора	82
2.9.3 Цитотоксичность 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 4-	0-
метилсиноменина	85
Глава 3. Экспериментальная часть	88
Выводы и заключение1	37
Список литературы 1	39
Приложения1	55

Список сокращений

Ad (Adamantyl) – Адамантил Bn (Benzyl) - Бензил **Bu** (Butyl) – Бутил COSY (Correlation spectroscopy) – Корреляционная спектроскопия copper(I)-catalyzed alkyne-azide cycloaddition) CuAAC (The Азид-алкиновое циклоприсоединение, катализируемое соединениями Cu(I) GI₅₀ (Growth Inhibition) – Концентрация полумаксимального ингибирования клеточной пролиферации DAST (Diethylaminosulfur trifluoride) - Диэтиламиносульфотрифторид **DIPEA** (*N*,*N*-Diisopropylethylamine) - *N*,*N*-Диизопропилэтиламин DMAP (4-Dimethylaminopyridine) – 4-Диметиламинопиридин **DMF**, ДМФА (*N*,*N*-Dimethylformamide) - *N*,*N*-Диметилформамид DMSO, ДМСО (Dimethyl sulfoxide) - Диметилсульфоксид Et (Ethyl) - Этил HDA (Hetero-Diels-Alder) – Гетеро-реакция Дильса-Альдера HOESY (Heteronuclear Overhauser effect spectroscopy) - Спектроскопия гетероядерного эффекта Оверхаузера HMBC (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) - Гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия HSOC (Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy) - Гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия LDA (Lithium diisopropylamide) – Диизопропиламид лития LPS (Lipopolysaccharide) - Липополисахарид L-Selectride (Lithium tri-sec-Butylborohydride) - Три-втор-бутилборгидрид лития Me (Methyl) - Метил Mes (Mesityl) - Мезитил Ms (Mesylate) – Мезилат **МW** (Microwave) – Микроволновое излучение NF-кВ (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) - Ядерный фактор «каппа-би» **NIS** (*N*-Iodosuccinimide) – *N*-иодсукцинимид Ni_{Re} (Raney nickel) – Никель Ренея **NMDA** (*N*-methyl-*D*-aspartate receptor) - *N*-метил-*D*-аспартатный рецептор NOESY (Nuclear Overhauser effect spectroscopy) -Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера PC (Photoredox catalyst) – Фотоокислительно-восстановительный катализатор PTFE (Polytetrafluoroethylene) - Политетрафторэтилен **Pv** (Pyridine) – Пиридин ROESY (Rotating-frame nuclear Overhauser effect spectroscopy) - Ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера во вращающейся системе координат SET (Single electron transfer) – Одноэлектронный перенос **TBAF** (Tetra-*n*-butylammonium fluoride) - Фторид тетрабутиламмония Tf (Trifluoromethanesulfonyl) – Трифторметансульфонил **ТНF**, **ТГФ** (Tetrahydrofuran) – Тетрагидрофуран TMS (Trimethylsilyl) - Триметилсилил **ТРР** (Tetraphenylporphyrin) – Тетрафенилпорфирин АТФ - Аденозинтрифосфат ГАМК - Гамма-аминомасляная кислота

Введение

Актуальность темы исследования. Химия изохинолиновых алкалоидов быстро развивается в течение двух столетий. Многие представители этой группы соединений давно и прочно вошли в медицинскую практику. Изучение структуры, путей синтеза и биологической активности изохинолиновых алкалоидов имеет большой теоретический и практический интерес, так как эти вопросы тесно связаны с проблемой изыскания более совершенных синтетических препаратов аналогичного физиологического действия.

В связи с этим, особое значение приобретает изучение синтетических модификаций структур оптических антиподов морфинановых алкалоидов тебаина (дигидротебаина, кодеина, 14-гидроксикодеинона) и синоменина, главной отличительной особенностью строения полициклического остова которых является стереохимия кольца D. Исследования в этом направлении позволяют получить новые фундаментальные данные о влиянии тонкого строения полициклических соединений на особенности химических превращений, о взаимосвязи структура-активность, а также открывают большие перспективы разработки новых агентов с селективностью биологического действия. В связи с этим, исследования, направленные на разработку каталитических методов введения пиримидиновых и триазольных заместителей в ароматическое кольцо А С-аннелированных тетрагидротебаинов и 4-*O*-метилсиноменина, и способов синтеза производных морфинановых алкалоидов, содержащих трифторметильный заместитель в кольце С, а также получение и анализ данных по взаимосвязи структура-активность новых соединений, являются актуальными и открывают перспективы получения новых данных по механизму физиологического действия морфинановых алкалоидов.

Степень разработанности темы. Химия алкалоидов морфинанового ряда (синоменина и тебаина) интенсивно изучается в связи с важными биологическими свойствами этих соединений. Изучены превращения синоменина по положению С-4 кольца A и производных, аннелированных по положениям С-6,7. Весьма ограничены примеры введения фторсодержащих заместителей в структуру синоменина. Реакции с введением гетероциклических заместителей (1,2,3-триазольных или пиримидиновых, в положение С-1), а также трифторметильных заместителей в положение С-6 синоменина или 4-*O*-метилсиноменина не изучались. На основе продуктов реакции Дильса-Альдера алкалоида тебаина с различными диенофилами к настоящему времени разработаны способы получения и превращения общирного ряда 6,14-эндо-этено(этано)-6,7,8,14-тетрагидротебаинов и 6,14-эндо-этено(этано)-6,7,8,14-тетрагидроорипавинов), в том числе фармакологически важных орвинолов (эторфин, фенэтилорвинол, бупренорфин, дипренорфин, тиенофин). Превращения соединений этого типа по кольцу A (за исключением работ, выполненных в нашей лаборатории) не изучались. Реакции с введением в структуру синоменина, 4-*O*-метилсиноменина, тебаина или С-мостиковых

морфинанов алкинилкетонового фрагмента и синтез гетероциклических производных на его основе ранее не проводились.

Цель работы - разработка эффективных методов введения азотсодержащих гетероциклических (триазольных и пиримидиновых) заместителей в ароматический цикл A и трифторметильной группы в цикл C производных алкалоидов синоменина и тебаина. В связи с поставленной целью данная работа сводилась к решению следующих задач:

1. Осуществление региоселективного синтеза 1,2,3-триазольных производных изохинолиновых алкалоидов посредством катализируемой соединениями Cu(I) реакции азидалкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения 1-этинил-6,14-эндо-этено-[N'-фенил-(7α,8αпирролидин-2',5'-дионо)]-6,7,8,14-тетрагидротебаина и 1-этинил-4-*O*-метилсиноменина с азидами различного строения;

2. Изучение подходов к синтезу региоизомерных алкинилкетонов 6,14-эндо-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаина и 4-О-метилсиноменина на основе соответствующих 1иодпроизводных;

3. Разработка эффективных методов синтеза 7,8-аннелированных производных 6,14-эндоэтено-6,7,8,14-тетрагидротебаина и 4-О-метилсиноменина, содержащих арилпиримидиновые заместители в положении C-1 реакцией алкинилкетонов с амидинами;

4. Изучение некоторых превращений пиримидиновых производных 6,14-эндо-этено-[N'фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина;

5. Разработка методик синтеза 6-трифторметилзамещенных производных алкалоидов - 4-*О*-метилсиноменин-6-ола и 14-гидроксикодеина.

Научная новизна. Осуществлена селективная модификация 4-О-метилсиноменина и 6,14-эндо-этено-[N'-фенил-(7а,8а-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина с введением 1,2,3триазольного гетероциклического заместителя в положение С-1 морфинанового остова на основе CuAAC-реакции 1-этинилпроизводных алкалоидов с азидами различной природы. Разработаны эффективные К синтезу α,β-ацетиленовых кетонов ин-онового подходы строения последовательностью реакции кросс-сочетания 1-этинилзамещенных производных 4-Ометилсиноменина и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с хлорангидридами бензойных кислот. Изучены условия реакции карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-4-О-метилсиноменина или 1-иод-6,14-эндо-этено-[N'-фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина С арилацетиленами в присутствии гексакарбонила молибдена в качестве источника монооксида углерода, и предложен метод синтеза α,β-ацетиленовых кетонов изомерного он-инового строения. Показано увеличение селективности реакции карбонилирования-кросс-сочетания в присутствии каталитической системы PdCl₂ - (1-Ad)₂PBn. Установлена высокая активность новых изомерных α,β-ацетиленовых кетонов в реакции циклоконденсации с амидиниевыми

солями различной природы. Выявлены структурные особенности амидинов, влияющие на реакционную способность в процессе образования замещенного пиримидинового цикла. Предложены условия получения 1-пиримидинилзамещенных производных морфинановых алкалоидов однореакторным методом.

Изучены селективные превращения 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этенотетрагидротебаинов. Установлено, 1-пиримидинил-7α,8α-(N'что восстановление фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов действием NaBH4 в тетрагидрофуране протекает по С-2' карбонильной группе пирролидиндионового цикла и приводит к образованию 6,14мостиковых морфинанов лактамного типа – 1-пиримидинил-7а,8а-[N'-фенил-(2'а-гидрокси-5'оксопирролидино)]тетрагидротебаинам. Реакция О-деметилирования арилметилового эфира в положении С-3 пиримидинсодержащих аннелированных тетрагидротебаинов действием избытка BBr₃ в хлороформе сопровождается 6-О-деметилированием алкилметилового эфира и приводит к соответствующим 1-пиримидинил-6,7,8,14-эндо-этено-6-О-деметилтетрагидроорипавинам.

Разработаны методы синтеза 4-*О*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ола и 14-гидрокси-6-трифторметилкодеина, включающие селективную реакцию 4-*О*-метилсиноменина или 14гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества ТВАF в ТГФ и десилилирование полученных силоксиэфиров.

Теоретическая и практическая значимость. Выявленные закономерности и особенности синтетических превращений производных синоменина и С-мостиковых тетрагидротебаинов, приводящие к изомерным α,β-ацетиленовым кетонам, открывают новые возможности селективной модификации алкалоидов изохинолинового типа и расширяют теоретические представления о химических свойствах функционально замещенных алкинилкетонов. Разработанные препаративные методы синтеза ранее не описанных 6-трифторметильных производных морфинановых алкалоидов открывают перспективы для развития новых направлений исследований.

Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию рядов ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного исследования сотрудниками отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского в ряду 1-пиримидинозамещенных тетрагидротебаинов выявлены соединения, обладающие анальгетической активностью, и получены данные о влиянии структурных особенностей в пиримидиновом фрагменте на селективность действия. По результатам изучения цитотоксичности пиримидиновых производных 4-*O*-метилсиноменина сотрудниками Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ в отношении опухолевых клеток человека выявлены перспективные для дальнейшего исследования цитотоксические агенты.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях 1,3-диполярного циклоприсоединения и кросс-сочетания, катализируемые соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК и масс-спектрометрия высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы получения алкинилкетонов на основе производных 4-*О*-метилсиноменина и 7α,8α-(*N*'-фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов.

2. Способы получения новых 1-(триазолил)-производных 4-*O*-метилсиноменина и 7α,8α-(*N*'-фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов.

Методы получения гибридных структур, содержащих фрагменты пиримидина и морфинановых алкалоидов - 4-О-метилсиноменина и 7α,8α-(N'-фенилпирролидиндионо)тетрагидротебаинов из соответствующих алкинилкетонов и амидинов, в том числе – однореакторные методы.

4. Особенности взаимодействия 4-*О*-метилсиноменина и 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии фторида тетрабутиламмония.

5. Анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и масс-спектрометрии высокого разрешения.

6. Анализ данных по анальгетической активности и цитотоксичности в ряду пиримидиновых производных 6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина и 4-*О*-метилсиномеина, соответственно.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ИК-спектроскопии, ¹H и ¹³C ЯМР, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹H ROESY, ¹⁹F-¹H HOESY), масс-спектрометрии высокого разрешения. Достоверность результатов подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробацией на российских и международных конференциях.

Структура диссертации. Работа изложена на 165 страницах машинописного текста, содержит 117 схем, 15 рисунков и 15 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (196 литературных источников) и 8 приложений (стр. 155-165).

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научноисследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 и V.48.1.5, при поддержке гранта РНФ (№ 18-13-00361) и грантов РФФИ (№ 18-03-01012 и 19-33-90084 «Аспиранты»).

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Всероссийская научная конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней» (Московская обл., Красновидово, 2020), Первая Всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии MedChemSchool2021 (Новосибирск, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2021» (Сочи, 2021), 14-й Международный симпозиум по химии природных соединений (Ташкент, 2021), Всероссийская молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии-2022» (Кемеровская обл., п. Шерегеш, 2022).

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 5 сообщений в виде тезисов докладов.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал непосредственное участие в планировании и проведении всех химических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, подготовке научных статей и тезисов к публикации.

Благодарности. Автор выражает глубокую признательность научному руководителю д.х.н., профессору Эльвире Эдуардовне Шульц за постановку задач исследования, помощь в написании диссертации и чуткое руководство, за переданные знания и опыт.

Автор выражает огромную благодарность первому научному руководителю, к.х.н. Миронову Максиму Евгеньевичу, за обучение экспериментальным навыкам, за ценные советы, консультации и поддержку, а также всему коллективу Лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН за комфортную рабочую атмосферу.

Автор благодарит всех сотрудников Центра спектральных исследований НИОХ СО РАН, в особенности сотрудников группы ЯМР, Скорову Анну Борисовну и Кандаурову Веру Васильевну, за регистрацию ЯМР-спектров, Стаценко Ольгу Борисовну за запись масс-спектров, сотрудников группы оптической спектроскопии за запись ИК-спектров и измерение величин удельного вращения, а также сотрудников Лаборатории микроанализа под руководством Тиховой Веры Дмитриевны, за выполнение элементного анализа и определение температуры плавления всех соединений. Отдельные слова благодарности автор выражает к.х.н. Краснову Вячеславу Ивановичу за регистрацию двумерных ЯМР-спектров и неоценимую помощь в их интерпретации, а также за ценные советы при установлении строения некоторых полученных соединений.

Автор особенно благодарит н.с. Лаборатории низкоуглеродных химических технологий ФЕН НГУ, к.х.н. Сколяпову Александрину Дмитриевну, сотрудников Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций НИОХ СО РАН, к.х.н. Селиванову Галину Аркадьевну и к.х.н. Пантелееву Елену Валерьевну, н.с. Лаборатории фотоактивируемых процессов к.х.н. Сиражетдинову Нафису Сафуановну за всестороннюю поддержу, советы и дружеское участие.

Самые теплые слова благодарности автор выражает маме, бабушке и всей семье за любовь, заботу и проявленное терпение.

Глава 1. Синтез и превращения аннелированных по циклу С производных тетрагидротебаина и синоменина (обзор литературы)

Изохинолиновые алкалоиды представляют собой обширную группу соединений, условно разделенную на 4 подтипа по принципу проявления физиологической активности. К подтипу морфинана принадлежат алкалоиды синоменин **1** и тебаин **2** (Рисунок 1).



Рисунок 1. Объекты исследования – изохинолиновые алкалоиды морфинанового типа синоменин 1 и тебаин 2

Алкалоид синоменин 1 выделен из корней лекарственного растения семейства луносемянниковых Sinomenium acutum (Thunb.) Rehd. Et Wils. var. cinereum Rehd. et Wils в 1920 г [1]. В отличие от морфина и его производных, синоменин 1 имеет обратную стереохимию кольца D, и его можно рассматривать как энантиоморфную форму 7-метоксидезоксикодеинона. Синоменин 1 проявляет противовоспалительную и иммуномодулирующую активность, и около 20 лет официально используется в Китае для лечения ревматоидных артритов [2, 3]. Синоменин оказывает обезболивающее действие на различных животных моделях боли. Показана его эффективность в уменьшении воспалительной боли, вызванной каррагенаном у мышей [4] и послеоперационной боли у крыс [5]. Предложено несколько механизмов, лежащих в основе периферического обезболивающего действия синоменина [6]. В работе [7] приведены доказательства того, что синоменин оказывает обезболивающее действие через центральный механизм в передней поясной коре, регулируя рецепторы GluN2B NMDA и сигналы mTOR на мышиной модели хронической воспалительной боли. Описано подавление невропатической и послеоперационной боли на крысиных моделях через ГАМК-опосредованный механизм [8]. Показано, что синомении может функционировать как ингибитор ионотропных рецепторов $AT\Phi$ (P2X3) [9] и оказывать периферическое обезболивающее действие путем ингибирования потенциал-зависимых натриевых каналов [10].

Алкалоид тебаин **2** выделяют из растений семейства маковых (*Papaver somniferum*). Ввиду высокой токсичности и побочных эффектов (подавление дыхательных центров) тебаин **2** не нашел прямого применения в медицине. Он используется как исходное соединение для промышленного полусинтетического производства соответствующих фармацевтических

препаратов и лигандов неэндогенных опиоидных рецепторов, в частности налоксона, оксикодона и бупренорфина [11, 12].

Данный литературный обзор состоит из *двух* основных частей и включает рассмотрение методов аннелирования и восстановления кольца С синоменина **1** и реакций [4+2]циклоприсоединения тебаина **2** по циклу С с описанием некоторых дальнейших превращений полученных аддуктов.

1.1 Химические превращения цикла С синоменина (1)

С точки зрения модификаций, кольцо С синоменина 1 можно рассматривать как α , β -непредельный кетон. Кроме этого, фрагмент в положении C⁷-C⁸ представляет собой метилвиниловый эфир (Рисунок 2). В связи с разнообразием свойств данных структурных единиц, большинство превращений синоменина 1, описанных в литературе, основаны на первоначальной трансформации цикла C,



Рисунок 2. Кольцо С синоменина **1**

включая реакции нуклеофильного присоединения по положению C-6, восстановление карбонильной группы, гидрирование связи $\Delta^{7,8}$, а также гидролиз винилового эфира.

В данной главе рассмотрены способы аннелирования цикла С с получением *N*гетероциклических аддуктов и их дальнейшие модификации, регио- и стереоселективные подходы к восстановлению непредельной карбонильной системы и основные превращения C-6 карбонильной группы.

1.1.1 Получение 6,7-аннелированных N-гетероциклических производных синоменина (1)

Кипячение синоменина **1** в разбавленной соляной кислоте сопровождается гидролизом C⁷-C⁸ винилового эфира и приводит с количественным выходом к 7-*О*-деметилсиноменину **3** (Схема 1) [28]. Образовавшийся 6,7-вицинальный дикетон **3** является удобным синтоном для получения 6,7-аннелированных азотсодержащих гетероциклических производных.



Схема 1. Получение 7-О-деметилсиноменина 3

Распространенными *N*-гетероциклическими фармакофорами являются замещенные имидазолы ввиду их широкого спектра биологической активности, включая

противовоспалительное, анальгетическое, антибактериальное и противоопухолевое действие [13].

Реакция Дебуса-Радзишевского позволяет осуществлять прямой синтез имидазолов из 1,2дикетонов, альдегидов и ацетата аммония в качестве источника аммиака [14]. Общий механизм данного превращения представлен на Схеме 2. В водном растворе ацетат аммония подвергается гидролизу с образованием аммиака и уксусной кислоты. Затем аммиак реагирует с альдегидом aс образованием промежуточного аминаля b, который выступает в роли нуклеофила и атакует вицинальный дикетон c, с образованием, после дегидратации, целевого имидазола d (Схема 2) [15].



Схема 2. Общий механизм реакции Дебуса-Радзишевского

Трехкомпонентная реакция α-дикетона **3** с алифатическими или ароматическими альдегидами в присутствии ацетата аммония в этаноле гладко приводит к имидазольным аддуктам **4-21** с выходами от 67 до 86% (Схема 3) [16].



Схема 3. Получение C^6 - C^7 имидазольных аддуктов синоменина

Взаимодействие α-дикетона 3 с янтарным альдегидом 22 и ацетатом аммония в этаноле при комнатной температуре протекает с образованием димерной структуры 23 с выходом 58% (Схема 4) [17].



Схема 4. Взаимодействие а-дикетона 3 с янтарным альдегидом

Кипячение **3** с тиомочевиной **24** в этаноле в присутствии каталитического количества трифторуксусной кислоты приводит к формированию 2-меркаптоимидазольного цикла **25**, аннелированного по C^6 - C^7 положениям остова синоменина. Аналогичная конденсация α -дикетона **3** с 1,3-диметилтиомочевиной **26**, помимо образования цикла 1,3-диметилимидазол-2-тиона, сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием 4,5-кислородного мостика, выход производного **27** 79% (Схема 5) [17].



Схема 5. Конденсация α-дикетона 3 с тиомочевиной и 1,3-диметилтиомочевиной Разработка способов получения производных 1,2,4-триазина также представляет интерес ввиду их фармакологической активности, включая анальгетическое, противоопухолевое, противомикробное, обезболивающее и противовоспалительное действие. [18, 19].

В патенте [20] сообщается о синтезе 1,2,4-триазин-аннелированных аддуктов **37-45**, полученных конденсацией α -дикетона **3** с рядом замещенных фенилацетоксигидразидов **28-36** в уксусной кислоте. Реакцию проводили в течение 4-10 мин при микроволновом нагреве в интервале температур от 80 до 150 °C в присутствии ацетата аммония в качестве источника аммиака. Выход полученных производных составил от 12 до 39% (Схема 6).



Схема 6. Синтез 1,2,4-триазин-аннелированных аддуктов 37-45

N⁰	Гидразид	N⁰	Выход	N⁰	Гидразид	N⁰	Выход
28	O NHNH ₂	37	39 %	32	F NHNH ₂	41	37%
29	CI CI NHNH ₂	38	31%	33	MeO OMe	42	29%
30		39	33%	34	NHNH ₂	43	20%
31		40	37%	35	CI NHNH ₂	44	24%
				36	MeO NHNH ₂	45	12%

Таблица 1. Замещенные фенилацетоксигидразиды в реакции с α-дикетоном 3

Производные хиноксалина практически не встречаются в природе, однако являются ценными фармакологическими агентами и имеют терапевтическое применение. Они обладают антимикробным, антибактериальным, противотуберкулезным, противовирусным, противогрибковым, противовоспалительным и противоопухолевым действием. Разработка методов получения соединений, содержащих хиноксалиновое ядро, представляет значительный интерес [21].

Самым ранним подходом к получению хиноксалинов является реакция *o*-фенилендиамина 46 с α,β-дикарбонильными соединениями. На сегодняшний день замещенные *o*-фенилендиамины наиболее часто используются в качестве строительных блоков в синтезе хиноксалинов. Активными субстратами в реакциях такого типа, помимо алкил- или арилзамещенных вицинальных дикетонов, выступают α-гидроксикетоны, α-галогенкетоны и метиленкетоны [21].

Общий механизм конденсации α , β -дикетона *e* с различными *o*-фенилендиаминами типа *f* изображен на Схеме 7. Использование кислоты Льюиса или Бренстеда активирует карбонильную функцию, облегчая нуклеофильное присоединение и последующую циклоконденсацию с получением хиноксалина *g* (Схема 7) [22].



Схема 7. Механизм конденсации а, β-дикетона с о-фенилендиаминами

Первый пример получения хиноксалин-конденсированного производного на основе синоменина **1** датируется 1970 годом [23]. Кипячением α-дикетона **3** с *о*-фенилендиамином **46** в метаноле получен 6,7-аннелированный аддукт **47** с выходом 90 % (Схема 8).



Схема 8. Получение хиноксалин-конденсированного производного синоменина

В работах [16, 24] описано получение разнообразных хиноксалиновых аддуктов **47-53**. Конденсацией α-дикетона **3** в хлороформе с симметричными замещенными *о*фенилендиаминами **46**, **54**, **55** получали соответствующие производные хиноксалинов **47-49** с выходом 75-79%. Также показана возможность получения 6,7-аннелированного пиразинового аддукта **52** взаимодействием соединения **3** с 1,2-дифенил-1,2-этилендиамином **56** в толуоле при 80°С. Реакция α-дикетона **3** с гидрохлоридом 3,4-диаминотиофена **57** в хлороформе в присутствии триэтиламина привела к производному тиено[3,4-b]пиразина **53** с выходом 49%.

Аннелирование **3** с *о*-фенилендиамином **46** и 4,5-дихлор-*о*-фенилендиамином **55** в ДМФА при 100°С сопровождалось внутримолекулярной циклизацией с образование 4,5-кислородного мостика, характерного для соединений морфинового ряда. Хиноксалиновые производные **50** и **51** получены с невысокими выходами (17-27%) (Схема 9).



Схема 9. Взаимодействие а-дикетона 3 с диаминами различного строения

Взаимодействие α-дикетона **3** с замещенными несимметричными *o*-фенилендиаминами протекает с образованием смеси двух региоизомеров **58а-69а**, **74а-77а и 58b-69b**, **74b-77b**, неразделимых хроматографическими методами из-за их близкой полярности. Конденсация 1,2дикетона **3** с 2,3-диаминопиридинами при кипячении в хлороформе также протекает неселективно и приводит к региоизомерным производным пиридо[3,2-b]пиразина **70а-73a** и **70b-73b** (Схема 10) [24].

Реакция **3** с диаминами несимметричного строения в ДМФА при 100-120 °C сопровождается внутримолекулярной циклизацией в положениях C-4 и C-5 остова синоменина с образованием тетрагидрофуранового цикла в продуктах **68а,b** – **77а,b**. В индивидуальном виде авторам удалось выделить лишь продукт аннелирования α -дикетона **3** с 4-нитро-*о*-фенилендиамином с выходом **68** 57%. Однако не установлено, являлось ли это соединение изомером **68а** или **68b** (Схема 10) [24].



Схема 10. Взаимодействие а-дикетона 3 с замещенными о-фенилендиаминами и 2,3диаминопиридинами

N⁰	R ¹	R ²	R ³	X	a:b или b:a	N⁰	R ¹	R ²	R ³	X	а:b или b:a
58a, 58b	Н	CH ₃	Н	СН	6:1	68a, 68b	NO ₂	Н	Н	СН	57% 68а или 68b
59a, 59b	Н	Н	CH ₃	CH	3:2	69a, 69b	Н	Н	NO ₂	CH	3:1
60a, 60b	Н	Cl	Н	CH	3.7:1	70a, 70b	Н	Ν	Н	CH	3.4:1
61a, 61b	Н	Br	Н	CH	1:2	71a, 71b	Н	Н	Н	Ν	1.8:1
62a, 62b	F	Н	Н	СН	4.2:1	72a, 72b	Cl	Н	Н	N	1:1

63a, 63b	CO ₂ Me	Н	Н	CH	2:1	73a, 73b	Br	Н	Н	Ν	7:5
64a, 64b	Bz	Н	Н	CH	1.4:1	74a, 74b	CO ₂ Me	Н	Н	CH	3:2
65a, 65b	NO ₂	Н	Н	CH	10:1	75a, 75b	Н	Bz	Н	CH	2:1
66a, 66b	Cl	Н	Н	N	2.2:1	76a, 76b	Cl	Н	Н	CH	4:1
67a, 67b	Br	Н	Н	N	3.4:1	77a, 77b	Н	CH ₃	Н	CH	2.5:1

Конденсация α-дикетона 3 с рядом симметричных вицинальных диаминов в хлороформе в мягких условиях приводит к производным пиразина **78-92** с хорошими выходами (61-75%) (Схема 11) [25].



Схема 11. Взаимодействие а-дикетона 3 с симметричными вицинальными диаминами

N⁰	R	Выход, %	N⁰	R	Выход, %
78	1-нафтил	65	86	p-Br-C ₆ H ₄	61
79	o-Cl-C ₆ H ₄	59	87	o-F-C ₆ H ₄	66
80	<i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄	66	88	m-F-C ₆ H ₄	68
81	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄	62	89	p-F-C ₆ H ₄	69
82	o-Br-C ₆ H ₄	64	90	p-CH ₃ -C ₆ H ₄	75
83	<i>m</i> -Br-C ₆ H ₄	63	91	p-CF ₃ -C ₆ H ₄	70
84	o-CH ₃ O-C ₆ H ₄	74	92	<i>p</i> -CH ₃ O-C ₆ H ₄	69
84	m-CH ₃ O-C ₆ H ₄	71			

Таблица 3. Симметричные вицинальные диамины в реакции с α-дикетоном 3

Авторы работы [26] разработали интересную стратегию синтеза ряда несимметричных производных пиразина. Взаимодействие α-дикетона **3** с фенилглицинамидом **93** привело к смеси региоизомерных аддуктов **94a** и **94b**. Однако в данном случае соединения **94a** и **94b** удалось выделить в индивидуальном виде с выходами 44% и 24%, соответственно. Для доказательства точного строения каждого изомера, получен димезилат **95** и выполнен его рентгеноструктурный анализ (Схема 12) [26].



Схема 12. Реакция а-дикетона 3 с фенилглицинамидом

Гидроксильная группа пиразинового кольца соединений 94a и 94b является удобным центром для дополнительной функционализации полученных структур. Взаимодействие 94a и 94b с ангидридом трифторметансульфоновой кислоты при пониженной температуре селективно дает соответствующие трифлаты 96a и 96b, которые с умеренными выходами приводят к монозамещенным пиразиновым аддуктам 97a и 97b путем палладий катализируемого восстановления боргидридом натрия (Схема 13) [26].



Схема 13. Получение монозамещенных пиразиновых аддуктов 97а и 97b

Реакция трифлатов 96а и 96b с арилборными кислотами с использованием в качестве катализатора 10 мол % Pd(PPh₃)₄ и основания CsF при микроволновом нагреве приводит к продуктам кросс-сочетания Сузуки 98а-109а и 98b-109b с высокими выходами. Значительное снижение выходов наблюдается в случае продуктов реакции с циклопропилборной кислотой 109а и 109b (Схема 14) [26].



Схема 14. Реакция Сузуки трифлатов 96а и 96b

Таблица 4. Е	Борные кислоты	в кросс-сочетании	Сузуки с триф	ьлатами 96а и 96b
,	1		~ ~ 1 1	

R	Выход	Выход Выход		Выход	Выход
	98a-103a	98b-103b		104a-109a	104b-109b
4-Pyridinyl	98a (99%)	98b (98%)	p-Cl-C ₆ H ₄	104a (99%)	104b (91%)
o-F-C ₆ H ₄	99a (97%)	99b (кол.)	o-MeO-C ₆ H ₄	105a (90%)	105b (91%)
m-F-C ₆ H ₄	100a (99%)	100b (кол.)	<i>m</i> -MeO-C ₆ H ₄	106a (92%)	106b (94%)
p-F-C ₆ H ₄	101a (93%)	103b (93%)	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₄	107а (кол.)	107b (90%)
o-Cl-C ₆ H ₄	102a (90%)	103b (92%)	<i>p</i> -OH-C ₆ H ₄	108a (89%)	108b (81%)
m-Cl-C ₆ H ₄	103а (кол.)	103b (93%)	Cyclopropyl	109a (36%)	109b (13%)

В работе [27] описан пример получения хиноксалинового аддукта **47** через первоначальное взаимодействие α-дикетона **3** с водным аммиаком с образованием кетоенамина **110**. Последующая реакция **110** с *о*-фенилендиамином **46** в метаноле при комнатной температуре дает **47** с выходом 61% (Схема 15).



Схема 15. Получение хиноксалинового аддукта синоменина 47 через кетоенамин 110

1.1.2 Восстановление кольца С синоменина (2) и 7-О-деметилсиноменина (3)

В работе [28] сообщается о влиянии различных боргидридных реагентов на регио- и стереоселективность процесса восстановления кольца С 7-*О*-деметилсиноменина **3**.

Взаимодействии α-дикетона 3 с NaBH₄ или NaBH₃(OAc) в метаноле при комнатной температуре приводит к смеси двух продуктов **111** и **112**, а использование избытка NaBH₃CN или NaBH(OAc)₃ селективно дает соединение **111** с выходом 93-95% (Схема 16) [28].



Схема 16. Восстановление 7-О-деметилсиноменина 3 Таблица 5. Боргидридные реагенты для восстановления 7-О-деметилсиноменина 3

N⁰	[H]	Кол-во (ммоль)	Условия	Продукт, выход (%)
1	NaBH ₃ CN	2.0	MeOH, 20°C	111 (95)
2	NaBH ₄	0.25	MeOH, 0→20°C	111 (50), 112 (10)
3	NaBH ₃ (OAc)	0.33	MeOH, 0→20°C	111 (65), 112 (4)
4	NaBH(OAc) ₃	2.0	MeOH, 20°C	111 (93)

Стереоселективность данных реакций авторы объясняют пространственным затруднением для подхода боргидрид-аниона. Вследствие кето-енольной таутомерии цикл С **За** и **3b** имеет конформацию «полукресло». Атомы



Рисунок 3. Подход боргидрид-аниона к кольцу С 7-О-деметилсиноменина **3**

 C^5 , C^6 , C^7 и C^8 расположены в одной плоскости (Рисунок 3), при этом кольца A и B препятствуют атаке боргидрид-аниона «сверху», в результате чего предпочтителен подход гидридных агентов к C^7 карбонильному атому углерода «снизу», с образованием соединения **111** (Рисунок 3, Схема 17).



Схема 17. Кето-енольная таутомерия а-дикетона 3

Авторы предполагают, что на региоселективность восстановления влияют электроноакцепторные свойства замещающих групп в боргидридных реагентах [28].

Регио- и стереоселективность восстановления кольца С синоменина **1** или 7-*О*деметилсиноменина **3** зависит также от выбора каталитической системы. Различные типы наночастиц платины являются одними из самых популярных гетерогенных катализаторов гидрирования. В качестве предшественников металлов чаще всего используют оксиды платины (IV) (катализатор Адамса), поскольку при восстановлении водородом легко образуется высокодисперсная активная форма платины, *in situ* непосредственно перед введением непредельных соединений [29].

Гидрирование 1-бром-7-*О*-деметилсиноменина **113**, катализируемое PtO₂ в растворе пиридина, протекает стереоселективно с образованием дигидроксипроизводного производного **114**. Последующее восстановление **114** водородом, с использованием в качестве катализатора 10% хлорид платины на активированном угле, приводит к продукту дегалогенирования **115** (Схема 18) [30].



Схема 18. Гидрирование 1-бром-7-О-деметилсиноменина 113

Кипячение гидрохлорида α -дикетона **3** в растворе соляной кислоты с амальгамой цинка приводит к продукту восстановления по Клемменсену **116** в качестве основного продукта с выходом 81%. Помимо этого, в небольших количествах образуются продукты **116a** (*m/z* 301) и **116b** (*m/z* 303). Авторы предположили, что это продукты неполного восстановления, содержащие в кольце С карбонильную и гидроксильную группы, соответственно. Однако, установление точного строения побочных продуктов не проводилось (Схема 19) [31].



Схема 19. Восстановление по Клемменсену гидрохлорида α-дикетона 3

В работах [25] и [32] гидрирование гидрохлорида синоменина **1**, катализируемое оксидом платины, приводит к дигидроксипроизводному **115** с высоким выходом (Схема 20).



Схема 20. Получение дигидросиноменина 115

В этих же работах приведен пример восстановления гидрохлорида синоменина 1 при катализе 10% палладием на активированном угле, которое сопровождается гидрированием связи $\Delta^{7,8}$ с получением дигидросиноменина **117а** с выходом 98% (Схема 21) [25, 32].



Схема 21. Каталитическое гидрирование синоменина 1

Однако в более ранней работе [33] описано, что гидрирование синоменина 1 в данных условиях протекает с образованием двух диастереомеров - (7R)- дигидросиноменина 117а и (7S)- дигидросиноменина 117b, выделенных с выходами 67% и 26% соответственно (Схема 22).



Схема 22. Каталитическое гидрирование синоменина 1

Нагревание смеси диастереомеров **117а** и **117b** с полифосфорной кислотой (ПФК) приводит к элиминированию метокси-группы в положении C⁷ и кислотно-катализируемой внутримолекулярной C⁴-C⁵ циклизации с получением (+)-дигидрокодеинона **118** (Схема 23) [33].



Схема 23. Взаимодействие смеси диастереомеров 117а и 117b с ПФК

Авторы работы [34], посвященной фитохимическому исследованию экстракта корневищ *Sinomenium acutum*, впервые показали, что 7(R)-дигидросиноменин **117а** является растительным метаболитом и выделили его из соответствующего растительного сырья наряду с другими 12 изохинолиновыми алкалоидами, включая синоменин **1**.

Взаимодействие синоменина 1 с боргидридом натрия в метаноле при комнатной температуре за 4 часа приводит к ба-гидроксисиноменину **119а** с выходом 34%. Последующее восстановление производного **119а** водородом с использованием в качестве катализатора 10% Pd/C дает продукт гидрирования связи $\Delta^{7,8}$ **120** с выходом 54%. При этом, авторы не сообщают об образовании каких-либо побочных продуктов (Схема 24) [32].



Схема 24. Восстановление кольца С синоменина 1

В патенте [35] сообщается, что при восстановлении синоменина 1 образуются два диастереомера: 6α-гидроксисиноменин 119а с выходом 55% и 6β –гидроксисиноменин 119b с выходом 30% (Схема 25).



Схема 25. Взаимодействие синоменина 1 с боргидридом натрия

Взаимодействие алкилированных по положению C-4 производных синоменина **121а-127а** с 1.1 экв. LiAlH₄ в $T\Gamma\Phi$ за 25 мин приводит к селективному восстановлению C-6 карбонильной группы с получением ряда соответствующих 6(*S*)-гидрокиспроизводных **121b-127b** (выход 87-99%) (Схема 26) [36].



Схема 26. Восстановление алкилпроизводных 121а-127а LiAlH4

S-конфигурацию асимметрического C-6 атома углерода продуктов восстановления **121b** - **127b** авторы [36] объясняют пространственным затруднением подхода гидрид-аниона с определенных сторон, вызванное стерическим отталкиванием между заместителем при C-4 атоме углерода и аксиальным атомом водорода при атоме углерода C-5 (Схема 27).



Схема 27. Подход гидрид-аниона к С-6 карбонильной группе алкилпроизводных 121а-127а

Восстановление кетоенамина **110** боргидридом натрия в метаноле при пониженной температуре приводит к аминопроизводному **128** с выходом 61% (Схема 28) [27].



Схема 28. Восстановление кетоенамина 110 NaBH4

Восстановительное аминирование альдегидов и кетонов формамидом, формиатом аммония или муравьиной кислотой с формамидом называют реакцией Лейкарта-Валлаха. Первичные и вторичные амины, образующиеся в результате реакции, получают в виде формильных производных, а третичные амины получают в виде формиатов, которые затем гидролизуют до свободных аминов [37]. Использование катализаторов на основе переходных металлов повышает эффективность данного превращения [38].

Известно, что оксимы также вступают в реакцию Лейкарта-Валлаха с образованием первичных аминов [39]. Взаимодействие оксима **129** с формиатом аммония **130** при нагревании в метаноле с использованием 10% Pd/C в качестве катализатора приводит к амину **131** с выходом 55% (Схема 29) [27].



Схема 29. Реакция Лейкарта-Валлаха оксима 129

1.1.3 Некоторые модификации по положениям С⁶ и С⁷

Нуклеофильное присоединение первичных аминов, гидроксиламина, гидразинов по карбонильному атому углерода является распространенным способом модификации альдегидов и кетонов. Продукты такого типа превращений - основания Шиффа, оксимы и гидразоны находят применение во многих областях, включая медицину и фармацевтику, из-за ряда важных фармакологических свойств [40, 41].

В молекуле синоменина **1** удобным реакционным центром для такого типа превращений является С-6 карбонильная группа. Взаимодействие синоменина **1** с гидроксиламином, гидразинами и первичными аминами привело к сериям новых производных **129**, **132-134** (Схема 30, 31).

Оксим **129** получали реакцией синоменина **1** с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии ацетата натрия в кипящем этаноле с выходом 95%. В этих же условиях взаимодействием синоменина с бензоилгидразидом и гидрохлоридом семикарбазида образуются гидразоны **132** и **133** с выходами 91 и 81%, соответственно. Добавление к оксиму **129** тозихлорида и гидроксида натрия в системе растворителей диоксан-вода дает *О*-тозилоксим **134** с выходом 81% (Схема 30) [42].



Схема 30. Превращения синоменина 1 по С-6 карбонильной группе

Длительное выдерживание *О*-тозилоксима **134** в диоксане в присутствии щелочи приводит к продукту внутримолекулярной циклизации **135** (Схема 31) [27].



Схема 31. Внутримолекулярная циклизация О-тозилоксима 134

Гидразон **136** с количественным выходом получали реакцией синоменина **1** с гидразингидратом в этиленгликоле при 0°С. Взаимодействие синоменина **1** с анилином, 2-метиланилином и 4-метиланилином приводит к советующим основания Шиффа **137-139** с выходом 92-96% (Схема 32) [42].



Схема 32. Взаимодействие синоменина 1 с гидразин-гидратом, анилином и метиланилинами

Работа [43] основана на концепции «зеленой химии» и посвящена разработке способов проведения реакций в водной среде с использованием субстратов, которые в воде практически нерастворимы. Превращения проводили в воде, механически перемешивая субстрат, соответствующие реагенты и катализатор. В качестве катализатора межфазного переноса использовали Aliquat 336 (четвертичная аммонийная соль), а также политетрафторэтилен (PTFE) в виде порошка. Взаимодействие синоменина 1 с гидрохлоридами гидроксиламина или фенилгидразина в воде при 60°С практически с количественным выходом (96-99%) приводит к производным 129 и 140, соответственно (Схема 33).



Схема 33. Взаимодействие синоменина 1 с гидрохлоридами гидроксиламина и фенилгидразина, основанное на концепции «зеленой химии»

Кипячение синоменина 1 с этиленгликолем или 1,3-пропандиолом в присутствии каталитического количества п-толуолсульфокислоты дает бисэтилендиокси- и бистриметилендиокси производные 141 и 142 с выходом 87-91% (Схема 34) [42].



Схема 34. Синтез бисэтилендиокси- и бистриметилендиокси производных синоменина

В патенте [44] представлен способ селективного получения диоксоланового производного **143** по карбонильной группе C-6 пропусканием газообразного HCl через раствор синоменина **1** и этиленгликоля в метаноле (Схема 35).



Схема 35. Получение диоксоланового производного синоменина по положению С-6.

Кипячение синоменина 1 с первичными спиртами в присутствии каталитического количества хлороводородной кислоты приводит к Δ^{5,6} и Δ^{7,8} еноловым эфирам 144a,b-146a,b, выделенным в индивидуальном виде. Эфиры 144a и 144b легко превращаются в соответствующие гидразоны 147a и 147b реакцией с гидразин-гидратом (Схема 36) [42].



Схема 36. Синтез $\Delta^{5,6} u \Delta^{7,8}$ еноловых эфиров синоменина

Как видно из приведенных данных, аннелирование кольца С синоменина 1 основывается на превращениях 6,7-вицинального дикетона 3. Трехкомпонентной реакцией α -дикетона 3, ацетата аммония в качестве источника аммиака и ароматических, гетероароматических или алифатических альдегидов синтезирован обширный ряд имидазольных и 1,2,4-триазиновых аддуктов. Конденсация 3 с тиомочевиной и 1,3-диметилтиомочевиной приводит к производным 2-меркаптоимидазола. Взаимодействием α -дикетона 3 с арил- и гетероарил- 1,2-диаминами симметричного и несимметричного строения, а также замещенными *о*-фенилендиаминами, получены ряды соответствующих пиразиновых и хиноксалиновых производных.

Фармакологические исследования указанных 6,7-аннелированных полицикланов показали, что большинство *о*-галогензамещенных пиразиновых и хиноксалиновых производных проявили хорошую ингибирующую активность пролиферации клеток Т- и В-лимфоцитов [16, 24].

Рассмотрены различные подходы к восстановительным превращениям цикла С синоменина 1 и α-дикетона 3. Выбор восстановителя и каталитической системы определяет регио- и стереоселективность реакций. Образовавшиеся гидрокси- и аминогруппы в результате восстановления соответствующих производных могут выступать новыми реакционными центрами для дальнейших модификаций.

1.2 Химические превращения цикла С тебаина (2)

1.2.1 Реакция тебаина (2) с различными диенофилами

Кольцо С тебаина **2** представляет собой электроноизбыточную метокси-циклогексадиеновую систему (Рисунок 3, 2*a*). Аннелирование тебаина **2** с получением производных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина (Рисунок 4, 2*b*) существенно влияет на фармакологические свойства, снижая токсический эффект тебаина **2** и увеличивая сродство к опиоидным рецепторам [45].



Рисунок 4. Аннелирование диеновой системы кольца С тебаина 2 (2a) с получением 6,14-эндо-этеноморфинанов (2b)

Образование преимущественно 6,14-эндо-аддукта ^(2b) объясняется наиболее стерически доступным и энергетически выгодным подходом диенофила со стороны β-грани диеновой системы (Схема 37). Однако, в литературе встречаются единичные примеры получения 6,14-экзо-этеноморфинанов [46, 47].



Схема 37. Варианты подхода диенофилов к диеновой системе кольца С тебаина 2

С-мостиковые морфинаны часто называют «*соединениями Бентли*», так как реакции [4+2] циклоприсоединения тебаина 2 с непредельными кетонами активно начал изучать К. Бентли в 1960-х годах.

В данной главе рассмотрены реакции Дильса-Альдера тебаина 2 с карбо- и гетеродиенофилами, приведены примеры дополнительных модификации 6,14-*эндо*этенотетрагидротебаинов, преимущественно по аннелированным фрагментам.

1.2.1.1 Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина (2) с карбодиенофилами

Взаимодействие тебаина 2 с акролеином 148с, метилвинилкетоном 149с, этилвинилкетоном 150с и этилакрилатом 151с приводит исключительно к получению С-7 замещенных 6,14-эндо-этенотебаинов 148а-151а и 149b, 151b. Преимущественно образуются 7 α -изомеры 148а-151а, но в некоторых случаях наблюдается формирование небольшого количества 7 β -изомеров 149b и 151b (Схема 38) [48].



Схема 38. Реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с а, β-непредельными кетонами

Пути образования двух С-7 диастереомерных аддуктов представлены на Схеме 39 на примере взаимодействия кольца С тебаина 2 и метилвинилкетона **149с** [49].



Схема 39. Пути образования диастереомерных аддуктов тебаина по положению С-7

Реакция тебаина 2 с 2-хлоракрилонитрилом 152 приводит к изомерам 153а и 153b с выходом 59% и 17%, соответственно. Взаимодействие тебаина 2 с акрилонитрилом 154 дает диастереомеры 155а и 155b в соотношении 1:1 (Схема 40) [46].



Схема 40. Реакция тебаина 2 с 2-хлоракрилонитрилом

Взаимодействие тебаина 2 с 2-фторакролеином 156 в бензоле при 50°С приводит к смеси 7α-изомера 157а и 7β-изомера 157b с общим выходом 75%. Аналогичное превращение в ацетонитриле протекает с образованием 157а и 157b с суммарным выходом 25% (Схема 41) [50].

Соотношение диастереомеров **157a** и **157b** составляет 88:12. Снижение стереоселективности, в отличие от реакции тебаина **2** с акролеином **148c**, происходит из-за 1,3-аксиального взаимодействия между атомом фтора в положении С-7 и атомом водорода в положении С-5. Особенностью данного превращения также является образование, помимо **157a** и **157b**, продукта гетеро-реакции Дильса-Альдера **157c** с выходом 11% (Схема 41) [50].



Схема 41. Взаимодействие тебаина 2 с 2-фторакролеином

В работе [51] в качестве диенофилов в реакции Дильса-Альдера тебаина 2 использовали α,β–ненасыщенные сульфоны 158 и 159 с образованием 6,14-эндо-7α-винилсульфонильных аддуктов 160 и 161. Гидрирование 161 в уксусной кислоте, катализируемое 10% Pd/C, приводит к 6,14-эндо-7α-этилсульфонилтебаину 162. Взаимодействие 160 с диметиламином 163а, диэтиламином 164а и морфолином 165а приводит к продуктам присоединения по Михаэлю 163-165 (Схема 42).



Схема 42. Синтез и превращения аддуктов тебаина 2 с а, β-ненасыщенными сульфонами

Кипячение 7α-винилсульфонильных аддуктов **161**, **162** в спиртовом растворе щелочи сопровождается эпимеризацией по положению С-7 остова с образованием соответствующих 7β– винилсульфонильных производных **161a** и **162a** (Схема 43) [51].



Схема 43. Эпимеризация 7а-винилсульфонильных аддуктов 161 и 162

Попытки проведения диенового синтеза тебаина 2 с нитроэтиленом 166 в работе [52] не привели к желаемому аддукту. В результате реакции выделили исходный тебаин 2 и продукты полимеризации нитроэтилена 166. Альтернативный путь синтеза производного 168 заключался в первоначальном получении *N*-формилнортебаина 167, реакции циклоприсоединения 167 и нитроэтилена 166 и превращении 7α -нитро-6,14-эндо-этено-*N*-формилтебаина 167а в целевой 7α -нитро-6,14-эндо-этено-*N*-формилтебаина 168 с избытком

амальгамы алюминия приводит к соответствующему первичному амину **169**. Введение карбонильной функции в положение C-7 с получением кетона **171** осуществлялось через гидролиз промежуточного оксима **171** (Схема 44) [52].



Схема 44. Синтез и превращения аддукта тебаина 2 с нитроэтиленом

В ходе реакции *N*-циклопропилкарбонилнортебаина **172** с метакролеином **173** образуются изомерные 7α-метил-7β-формил-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаин **174a** и 7αформил-7β-метил-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаин **174b** в соотношении 1.4:1. Данное превращение протекает в присутствии тетрафторбората лития в качестве катализатора (Схема 45) [53].



Схема 45. Реакция N-циклопропилкарбонилнортебаина 172 с метакролеином

Взаимодействие 7α-формилпроизводного **148a** с гидрохлоридом гидроксиламина приводит к альдоксиму **175**. Восстановление **175** алюмогидридом лития дает соответствующее аминопроизводное **176**. Прямое восстановление 7α-формилпроизводного **148a** LiAlH₄ в ТГФ приводит к первичному спирту **177** (Схема 46) [54].



Схема 46. Превращения 7а-формилпроизводного 148а

-								
	Исходное с	соединение	Условия	10	Продукт			
JNՉ	R	R'		JN⊇	R	R'	R "	
148a	СНО	CH ₃	NH ₂ OH·HCl	175	CH=NOH	CH ₃	CH ₃	
148a	СНО	CH ₃	LiAlH ₄ , THF	177	CH ₂ OH	CH ₃	CH ₃	
148a	СНО	CH ₃	LiAlH ₄ , THF, CCl ₄	178	CH ₂ OH	OH	CH ₃	
177	CH ₂ OH	CH ₃	LiAlH ₄ , THF, CCl ₄	178	CH ₂ OH	OH	CH ₃	
175	CH=NOH	CH ₃	LiAlH ₄ , THF	176	CH ₂ NH ₂	CH ₃	CH ₃	
175	CH=NOH	CH ₃	LiAlH ₄ , THF, CCl ₄	179	CH_2NH_2	OH	CH ₃	
176	CH ₂ NH ₂	CH ₃	LiAlH ₄ , THF, CCl ₄	179	CH ₂ NH ₂	OH	CH ₃	
177	CH ₂ OH	CH ₃	TsCl, Py	180	CH ₂ OTs	CH ₃	CH ₃	
180	CH ₂ OTs	CH ₃	LiAlH ₄ , THF	181	CH ₃	CH ₃	CH ₃	
176	CH ₂ NH ₂	CH ₃	BBr ₃ , CHCl ₃	182	CH ₂ NH ₂	CH ₃	OH	
179	CH ₂ NH ₂	OH	BBr ₃ , CHCl ₃	183	CH_2NH_2	OH	OH	

Таблица 6. Реакции 7α-формилпроизводного 148а

Восстановление **148а** и **175** в присутствии CCl₄ сопровождается 6-*O*-деметилированием с получением **178** и **179**, соответственно. Кипячение уже гидрированных производных **177** и **176** в системе LiAlH₄ / TГФ / CCl₄ также привело к 6-*O*-деметилтевинолам **178** и **179**. Авторы работы [54] предполагают, что при 6-*O*-деметилировании ключевую роль играет наличие электронодонорного заместителя в положении C-7, который способствует образованию шестичленного комплекса **1с** (Рисунок 5). При этом влияние тетрахлорметана до конца не было определено. Можно предположить, что расщепление метилового эфира происходит под действием LiCl, образующего в результате дегалогенирования CCl₄ в присутствии LiAlH₄ [55].



Рисунок 5. Промежуточный шестичленный комплекс, приводящий к 6-О-деметилтевинолам 178 и 179 в системе LiAlH₄/ ТГФ / CCl₄

Гидрирование аминопроизводного **176**, катализируемое палладием на угле, приводит к восстановлению этенового мостика с получением 6,14-*эндо*-этанотетрагидротебаина **184**. Взаимодействие **184** с BBr₃ в хлороформе сопровождается 3-*O*-деметилированием с получением 6,14-*эндо*-этеноорипавина **185**.

Ацилирование аминометильных производных **184** и **185** хлорангидридами замещенных коричных кислот протекает с образованием амидов **185а-i**, **186а-f**. Прямое алкилирование **184** и

185 соответствующими циннамилбромидами приводит к продуктам диалкилирования. Получение моноалкилпроизводных **187а,b** и **188а,b** осуществлялось через восстановительное аминирование: конденсацией аминометильных производных **184** и **185** с последующим восстановлением иминов действием NaBH₄ (Схема 47) [56].



a) хлорангидрид коричной кислоты, NEt₃, CH₂Cl₂, к.т. *или* коричная кислота, EDC, HOBt, CH₂Cl₂, к.т.; *b)* K₂CO₃, MeOH/H₂O (9:1), к.т.; *c)* коричный альдегид, CH₂Cl₂, к.т., *затем* NaBH₄, MeOH, к.т., 3 ч.

Схема 47. Синтез алкил- и ацилпроизводных 6,14-эндо-этанотетрагидротебаина 184

Интересные фотокаталитические превращения тевинона 149а описаны в работе [57]. Взаимодействием 149а с хлоридом 1-карбокси-1-метилэтоксиаммония 189 и пиридином в метаноле получено производное 190. Продукты иминоазидирования 191, иминоаминирования 192 иминоселенирования 193 190 И получены реакцией с 2,4,6-**191a**, триизопропилбензолсульфоазидом диэтилазадикарбоксилатом 192a. И N-(фенилселено)фталимидом 193а, соответственно. При получении 193 также наблюдалось образование соединения **194** - продукта *N*-деметилирования **193**. Указанные превращения инициировались фотокатализатором 195 и протекали через промежуточное образование иминильного радикала 196 (Схема 48, 49) [57].



Схема 48. Фотокаталитические превращения тевинона 149а



Схема 48 (продолжение). Фотокаталитические превращения тевинона 149а

Путь образования иминильного радикала **196** представлен в общем виде на Схеме 49. Данный процесс протекает через первоначальное депротонирование **I** и последующее SETокисление с образованием целевого радикала **IV** (Схема 49) [57].



Схема 49. Механизм образования иминильного радикала 196

В работе [58] описано получение бензилидензамещенного вторичного спирта **199**. Первоначальная реакция **149a** с бензальдегидом **197** в присутствии LDA приводит к непредельному кетону **198**, который селективно восстанавливается в **199** действием три-вторбутилборгидрида лития (*L*-Selectride) с выходом 91%. (Схема 50).



Схема 50. Синтез бензилидензамещенного вторичного спирта 199

Реакция Гриньяра кетона 149а с метилмагнийиодидом 200 или фенилмагнийбромидом 201 практически с количественным выходом приводит к соответствующим карбинолам 202 и 203. Диастереомерные продукты 202а и 203а наблюдались в следовых количествах (Схема 51) [59].



Схема 51. Взаимодействие аддукта 149а с реактивом Гриньяра

В случае, когда реактив Гриньяра содержит β-атом водорода, происходит конкурирующий процесс восстановления **149a** до вторичного спирта **205** (Схема 52) [59].



Схема 52. Взаимодействие аддукта 149а с н-пропилмагнийиодидом

Атом магния реактива Гриньяра координируется по атомам кислорода C-19 карбонильной группы и C-6 метокси-группы, образуя шестичленное переходное состояние (Схема 53). Атака нуклеофила в случае «*nymu a*» осуществляется «сверху», так как альтернативный подход затруднен 6,14-этеновым мостиком. В случае «*nymu b*» происходит гидридный сдвиг β-атома водорода в реактиве Гриньяра с образованием вторичного спирта (Схема 53) [59].



Схема 53. Пути взаимодействия аддукта **149а** с реактивом Гриньяра, содержащим β-атом водорода
В отличие от реакции Гриньяра, восстановление **149а** по Меервейну-Понндорфу-Верлею преимущественно приводит к диастереомеру **206**. А действие NaBH₄ при кипячении в этаноле приводит к смеси **205** и **206** в соотношении 1:1 (Схема 54) [59].



Схема 54. Восстановление аддукта 149а по Меервейну-Понндорфу-Верлею и действием NaBH4

При кипячении спиртов **207** и **208** с муравьиной кислотой образуются продукты внутримолекулярной циклизации **209** и **210** (Схема 55) [59, 60].



Схема 55. Кипячение производных 207 и 208 с муравьиной кислотой

На примере 6,14-*эндо*-этанотевинола строения **211** представлен механизм данного превращения. Гидролиз С-6 метокси-группы и раскрытие кольца С приводит к образованию структуры кодеинонового типа **212**. Нуклеофильное присоединение по С-6 карбонильной группе с замыканием цикла С и последующая внутримолекулярная атака С-6 гидроксильной группой третичного карбокатиона при С-7 атоме углерода дает продукт внутримолекулярной циклизации **213**. Размер цикла и наличие кратных связей определяется строением алкильных заместителей в положении С-19 остова (Схема 56) [60].



Схема 56. Механизм образования продукта внутримолекулярной циклизации 213

Введение трифторметильной группы по карбонильному атому углерода С-20 в работе [61] осуществляли действием трифторметилтриметилсилана (реагента Рупперта-Пракаша) на производное **148a**. Для генерирования трифторметильного аниона *in situ* реакцию проводили в присутствии каталитического количества фторида тетрабутиламмония [62]. Соотношение полученных изомеров **214a** и **214b** составило 17:1. Последующее окисление по Сверну смеси спиртов **214a** и **214b** приводило к кетону **215** с выходом 85%. Реакция Гриньяра **215** с фенилмагнийбромидом давала смесь двух диастереомеров **216a** и **216b** в соотношении 3:4 (Схема 57) [61].



a) Me₃SiCF₃, Buⁿ₄NF, THF; b) HCl/H₂O; c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -70°C; d) Et₃N; e) PhMgBr, THF; f) NH₄Cl, H₂O.

Схема 57. Введение трифторметильной группы по положению С-20

Интересным является получение ряда спироциклических аддуктов **217а,b-220а,b**. В качестве диенофилов использовали циклические кетоны с экзометиленовой кратной связью **221**-**224**, генерируемые *in situ* из соответствующих солей Манниха. Реакцию проводили при кипячении в толуоле, выходы продуктов зависели от строения диенофила: использование гибких циклических кетонов приводило к снижению выходов. В случае циклогексанона продукт фиксировали лишь в следовых количествах, β-тетралон не давал продукт вовсе (Схема 58) [63].

38



Схема 58. Синтез ряда спироциклических производных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина

Таблица 7. Циклические	кетоны (с экзометиленовой	кратной	связью	в реакции	Дильса-
Альдера с тебаином 2						

Кетон — in situ — Основание Манниха	Время	N⁰	Соотношение (b:a)	Общий выход
0 221	2 дня	217	1:1	60%
in situ 222	6 дней	218	4:3	54%
in situ 223	20 ч	219	4:3	50%
in situ 224	3 дня	220	только β- изомер	4%

Взаимодействие спироциклических аддуктов **217а,b** – **218а,b** и MeI с использованием гидрида натрия в качестве основания протекает с образованием диметилпроизводных **225а,b** и **226а,b**. Восстановление карбонильной группы **226а** действием LiAlH₄ селективно приводит к гидроксипроизводному **227** с выходом 72% (Схема 59) [64].



Схема 59. Взаимодействие спироциклических аддуктов 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина с MeI и последующее восстановление полученных производных LiAlH₄

Реакция тебаина 2 с нитрофенилвинилкетонами 228а-230а приводит к 7α-нитробензоил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинам 228-230. Восстановление 228-230 диимидом, который генерируется взаимодействием гидразингидрата и никеля Ренея, приводит к ряду 7αаминобензоил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов 231-233 (Схема 60). Полученные производные обладают высоким сродством к μ- и к-опиоидным рецепторам [65].



Схема 60. Реакция тебаина 2 с нитрофенилвинилкетонами

Интересный результат получен в работе [66]. При кипячении тебаина 2 со стиролами 234с-237с в ксилоле, помимо основных 7α-аддуктов 234а-237а, выделили в небольшом количестве региоизомерные 8α-аддукты 234b, 236b-237b. Строение 8α-*м*-нитрофенил-6,14-*эндо*этенотебаина подтверждено рентгеноструктурным анализом (Схема 61).

40



Схема 61. Кипячении тебаина 2 со стиролами

Na	р	Вых	од, %
JNG	K	7α-изомер	8α-изомер
234a,b,c	Н	40.9	1.3
235a,b,c	$o-NO_2$	83.6	-
236a,b,c	<i>m</i> -NO ₂	75.6	2.7
237a,b,c	$p-NO_2$	71.7	3.0

Таблица 8. Стиролы в реакции с тебаином 2, представленной на Схеме 61

Восстановление **235а-237а** гидразин-гидратом на никеле Ренея в этаноле приводит к получению аминопроизводных **238-240** (Схема 62) [67].



Схема 62. Восстановление 7а-нитрофенил-6,14-эндо-этанотебаинов

Аналогичным путем синтезированы 7α-аминофенил-6,14-эндо-этанотебаины 241b и 241c превращениями *N*-циклопропилметилнортебаина 241a. Алкилирование или ацилирование аминогруппы 241b и 241c соответствующими алкил- или ацилгалогенидами привело к ряду селективных агонистов к-опиоидных рецепторов типа 241-269 (Схема 63) [68, 69].



Схема 63. Синтез N-циклопропилметил-7*а*-аминофенил-6,14-эндо-этанотебаинов с последующим алкилированием или ацилированием аминогруппы



Схема 63 (продолжение). Синтез *N*-циклопропилметил-7*а*-аминофенил-6,14-эндоэтанотебаинов с последующим алкилированием или ацилированием аминогруппы

Работы [70, 71] посвящены введению гетероциклических заместителей в положение С-7 остова модификацией 7α-метилкарбоксилат-6,14-*эндо*-этенотебаина **270**. Взаимодействием **270** с гидразин-гидратом получен гидразид **271**. Кипячение **271** в толуоле с замещенными фенилизоцианатами или фенилизотиоцианатами приводит к ацилгидразидам **272a-q** или ацилтиогидразидам **273a-n**, соответственно. Дегидратация **272a-q** и **273a-n** приводит к ряду 1,3,4-оксадиазольных **274a-q** и 1,3,4-тиодиазольных производных **275a-q** с высокими выходами (Схема 64).



Схема 64. Синтез 1,3,4-оксадиазольных и 1,3,4-тиодиазольных производных 6,14-эндоэтенотетрагидротебаина по положению C-7

Таблица 9. Заместители фенилизоцианатов или фенилизотиоцианатов в реакциях, представленных на Схеме 64

$\mathbf{R} = 4$ -Cl	$\mathbf{R} = 4 - Br$	$\mathbf{R} = 4 - \mathbf{I}$	R = 4-Me	R = 3-F	$\mathbf{R} = 3$ -Cl	$\mathbf{R} = 3 \text{-} \mathbf{I}$
272a 82%	272b 69%	272c 70%	272d 81%	272e 78%	272f 75%	272g 73%
273a 85%	273b 75%	273c 85%	273d 84%	273e 81%	273f 78%	273g 65%
274a 67%	274b <i>59%</i>	274c 67%	274d 51%	274e 56%	274f 53%	274g 56%
275a 66%	275b 68%	275c 71%	275d 52%	275e 77%	275f 72%	275g 67%
R = 3-Me	R = 3-OMe	$\mathbf{R} = 2 - F$	$\mathbf{R} = 2 - C \mathbf{l}$	$\mathbf{R} = 2 - Br$	R = 2-Me	R = 2-OMe
273h 75%	272i 71%	273j 81%	272k 86%	272l 71%	272m 75%	272n 83%
275h 69%	273i 85%	275j 71%	273k 92%	273l 65%	273m 70%	273n 62%
	274i 71%		274k 70%	274l 71%	274m 66%	274n 78%
	275i 65%		275k 75%	275l 78%	275m 72%	275n 72%

R = 4-F	$\mathbf{R} = 3\text{-Br}$	$\mathbf{R} = 2 - \mathbf{I}$	$\mathbf{R} = \mathbf{H}$	$\mathbf{R} = 4$ -OMe	
272o 72%	272p 78%	272q 71%	272h 81%	272j 88%	
274o 57%	274p 66%	274q 65%	274h 64%	274j 65%	

На примере оксадиазолов **274а,b,q-h** показана возможность введения тетразольного заместителя в положение *N*-17 остова с получением 6,14-*эндо*-этенотебаинов **276а-е** через стадию деметилирования *N*-CH₃ **274а,b,q-h** (Схема 65) [72].



Схема 65. Введение тетразольного заместителя в положение N-17 6,14-эндо-этенотебаинов

1.2.1.2 Аннелирование кольца С тебаина (2) по положениям С⁷ - С⁸

Реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с ациклическими диенофилами, содержащими интернальную кратную связь, например, тетрацианэтилен **284a**, приводит к введению новых заместителей по положениям С-7 и С-8 кольца С. Диеновый синтез с циклическими диенофилами, например, хинонами **278a**, **280a**, **281a**, нафтохиноном **279a**, малеиновым ангидридом **282a**, *N*-замещенными малеинмидами **277a**, **283a** и **285a** дает 7α,8α- аннелированные производные 6,14-*эндо*-этенотебаина **277-285** (Схема 66) [46, 55, 73, 74].



Схема 66. Реакция Дильса-Альдера тебаина 2

Таблица 10. Диенофилы в реакции Дильса-Альдера с тебаином **2**, представленной на Схеме 66

Диенофил	Продукт	Условия, выход	Диенофил	Продукт	Условия, выход
0 N-Ph 0 277a	H ₃ CO H ₃ CO N Ph 277	EtOH, кипячение, 1 ч 86%	O Ph O 281a	H ₃ CO H ₀ HO Ph 281	PhMe, -70°C, затем комн. темпер.



Взаимодействие тебаина 2 с *N*,*N*'-(1,4-фенилен)дималеинимидом **286а** в диметоксиэтане приводит к димерному аддукту **286** с выходом 47% (Схема 67) [46].



Схема 67. Взаимодействие тебаина 2 с N,N'-(1,4-фенилен)дималеинимидом

Серосодержащие бензохиноны, образующиеся *in situ* из соответствующих гидрохинонов в присутствии Ag₂O, приводят к смеси аддуктов **287а,b-290a,b** с соотношением от 1:5 до 1:10. Действие щелочной окиси алюминия способствует полному превращению **287а-290a** в **287b-290b**. Взаимодействие тебаина **2** с 2-ацетамидо-1,4-бензохиноном **291c** преимущественно приводит к гидрохинону **291b** (Схема 68) [75].

44



Схема 68. Взаимодействие тебаина 2 с 1,4-бензохинонами

Последующее окисление **287b** и **291b** оксидом серебра (I) в бензоле приводит к соединениям **292** и **293** (Схема 69) [75].



Схема 69. Окисление 6,14-эндо-этенотебаинов 287b и 291b действием Ag2O

Интересный пример реакции Дильса-Альдера тебаина 2 с 1,4-бензохинон-15-краун-5 294 и 1,4-бензохинон-18-краун-6 295 описан в работе [76]. Аддукты 296 и 297 образуются с количественным выходом. Перемешивание с силикагелем растворов 296 и 297 в хлороформе приводит к гидрохиноновым производным 298 и 299 (Схема 70).



Схема 70. Реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с 1,4-бензохинон-15-краун-5 и 1,4-бензохинон-18-краун-6

45

Восстановление *N*-замещенных диоксопирролидиновых производных 6,14-эндоэтенотебаина **277** и **283** LiAlH₄ кипячением в ТГФ сопровождается восстановлением C-2' и C-5' карбонильных групп с получением соответствующих пирролидиновых аддуктов **300** и **301**. Взаимодействие **277** с NaBH₄ протекает регио- и стереоселективно с образованием (2'αгидрокси-5'-оксопирролидино)тетрагидротебаина **302** (Схема 71) [56, 77, 78].



Схема 71. Восстановление N-замещенных диоксопирролидиновых производных 6,14-эндо-этенотебаина действием NaBH₄ и LiAlH₄

Гидрогенолизом в стандартных условиях авторы [58] осуществили дебензилирование **301** с получением **303**. Данный процесс протекает с низким выходом, при этом 6,14-этеновый мостик не подвергается гидрированию. Действие BBr₃ на **303** сопровождается селективным 3-*О*-деметилированием, приводя к 6,14-*эндо*-этеноорвинолу **304**. Ацилирование **304** хлорангидридами замещенных коричных кислот **305а** и **306а** приводит к **305** и **306**. (Схема 72).



Схема 72. Ацилирование 7а,8а-пирролидин-6,14-эндо-этенотеноморфинанов 303 и 304 хлорангидридами замещенных коричных кислот

Реакция Хека 7α,8α-[*N*-((4-бромфенил)диоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина **307** с этилакрилатом **150c** с использованием каталитической системы Pd(OAc)₂ и P(o-MeC₆H₄)₃ приводит к продукту кросс-сочетания **308** с выходом 50%. Аналогичное кросс-сочетание пирролидинового аддукта **309** с этилакрилатом **150c** дает целевое соединение **310** с низким выходом 20% (Схема 73) [79].



Схема 73. Реакция Хека 7а,8а-[N-((4-бромфенил)диоксопирролидино)]-6,14-эндоэтенотебаина 307 и 7а,8а-[N-((4-бромфенил)пирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина 309 с этилакрилатом

Еще одним способом получения сукцинимидных производных 6,14-эндо-этенотебаина является реакция аддукта тебаина и малеинового ангидрида **282** с аминами. При взаимодействии **282** с *S*-валинолом **311** в толуоле образуется производное **312**. При использовании избытка **311** наряду с целевым продуктом **312** выделили диамид **313** (Схема 74) [77].



Схема 74. Реакция аддукта тебаина и малеинового ангидрида 282 с S-валинолом

Эфиры малеиновой кислоты, как правило, менее реакционно способны, чем эфиры фумаровой кислоты. Взаимодействие тебаина 2 с диметил- **314** и диэтилфумаратом **315** стереоселективно приводит к 7β,8α-аддуктам **316** и **317**. [4+2]-Циклоприсоединение тебаина 2 с диметилмалеатом **318** приводит к продукту 7α,8α-диметилкарбоксилату **319** (Схема 75) [80].



Схема 75. Реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с эфирами малеиновой и фумаровой кислот

При взаимодействии тебаина 2 с (*E*)-диацетилэтиленами **320** и **321** образование аддуктов **322** и **323** протекает с более высокими выходами, в отличие от реакции тебаина 2 с (*Z*)диацетилэтиленами **324** и **325**. При этом данные превращения, как и в случае 1,2этенодикарбоксилатов, протекают стереоселективно (Схема 76) [81].



Схема 76. Взаимодействие тебаина 2 с Е- и Z-диацетилэтиленами

С высоким выходом протекает реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты **328**. Каталитическое гидрирование аддукта **329** приводит к производному 6,14-*эндо*-этанотетрагидротебаина **330** с выходом 49% (Схема 77) [82].



Схема 77. *Реакция Дильса-Альдера тебаина* 2 с диметиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты и последующее гидрирование аддукта **329**

При введении в реакцию тебаина 2 с фторированными ацетиленовыми кетонами, нуклеофильное присоединение по атому азота кольца D (путь b) конкурирует с [4+2]циклоприсоединением (путь a). Ход таких реакций зачастую зависит от природы ацетиленового кетона и растворителя (путь b преобладает в полярных растворителях). Нуклеофильное присоединение по атому азота протекает через промежуточное образование цвиттер-иона, представленного структурами **331a** и **331b**, с формированием соединения типа **332** (Схема 78) [83].



Схема 78. Пути взаимодействия тебаина 2 с фторированными ацетиленовыми кетонами

Взаимодействие тебаина 2 с кетоном **334** приводило к продуктам нуклеофильного присоединения **335** с выходом 16% и **336** в следовых количествах. Использование ацетиленового кетона **337**, содержащего объемную и электронодонорную Me₃Sn группу, привело снова к продуктам **335** и **336** с выходом 36% и 1.5%, соответственно. При этом, продукт [4+2]- циклоприсоединения **338** удалось выделить с выходом 2% (Схема 79) [83].



Схема 79. Взаимодействие тебаина 2 с фторированными ацетиленовыми кетонами

Взаимодействие тебаина 2 с 2-циклопентен-1-оном **340** в толуоле при 80°С дает аддукт **341** с выходом 30% [84]. В работе [84] изучалось влияние кислот Льюиса на ход реакции. На примере *N*-ацильного производного тебаина **2** показано, что присутствие тетрафторбората лития в системе увеличивает выход продукта превращения с 2-циклопентен-1-оном **340** с 10% до 75%. Позже, авторы [85] изучили реакцию Дильса-Альдера тебаина 2 с 1-инденоном **343**, который генерировался *in situ* из сульфоксида **342**. В результате получили два изомерных аддукта **344a** и **344b** в соотношении 6:1. Из-за жесткости структуры 1-инденона **343** данный процесс протекал легче, чем при использовании циклопентанона, не требуя использования катализаторов. Суммарный выход изомеров **344a** и **344b** составил 65% (Схема 80).



Схема 80. Реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с 2-циклопентен-1-оном и 1-инденоном

Диеновый синтез тебаина 2 с производными сульфолена 345 и 347 селективно приводит к 7α,8α-аддуктам 346 и 348. Перемешивание спиртового раствора 346 при пониженной температуре в присутствии метилата натрия сопровождается эпимеризацией с образованием 7β,8β-изомера 347. При кипячении 346 с метилатом натрия происходит перегруппировка остова с раскрытием кольца С. Восстановление диастереомеров 346 и 347 NaBH₄ в метаноле протекает селективно с образованием гидроксипроизводных 349 и 350 (Схема 81) [86].



Схема 81. Диеновый синтез тебаина 2 с производными сульфолана

2.1.2 Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина (2) с гетеродиенофилами

Гетеро-реакция [4+2]-циклоприсоединения Дильса-Альдера (Hetero-Diels-Alder, HDA) нитрозодиенофилов и сопряженных диенов с образованием 3,6-дигидро-2*H*-1,2-оксазинов

представляет интерес для получения многих интересных молекул с точки зрения их фармакологической активности, а также дальнейших превращений [87].

Ацилнитрозодиенофилы нестабильны, поэтому они генерируются in situ -ИЗ соответствующих гидроксамовых кислот окислением периодатами тетраалкиламмония, периодинаном Десса-Мартина или условиях окисления по Сверну [88]. В Арилнитрозосоединения, по сравнению с ацилнитрозо- аналогами, в большинстве случаев достаточно стабильны. В общем виде эта реакция представлена на Схеме 82.



Схема 82. Гетеро-реакция [4+2]-циклоприсоединения Дильса-Альдера (Hetero-Diels-Alder, HDA) в общем виде

Первый пример гетеро-реакции Дильса-Альдера тебаина 2 с нитрозобензолом **351a** описан в работе [89]. В последующих работах изучено взаимодействие тебаина 2 с различными нитрозоаренами **352a-361a**, 1-нитрозоацетальдегидом **362a** и 2-метилнитрозопиридином **363a** с селективным получением циклоаддуктов **351-363** с высокими выходами (Схема 83) [89, 90, 91, 92, 93].



Схема 83. Гетеро-реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с нитрозоаренами

Каталитическое гидрирование **362** в присутствии PtO₂ приводит 7,8дигидропроизводному **363**. Взаимодействие **361** с NaBH₃CN сопровождается перегруппировкой с образованием оксазолидинового цикла **364**, аннелированного по положениям C^8 и C^{14} остова тебаина **2** (Схема 84) [90, 94].



Схема 84. Некоторые превращения циклоаддуктов 361 и 362

Возможность образования С-нитрозоиминов и введение их в [4+2]-циклоприсоединение в качестве диенофилов показаны в работе [95]. Реакция 4-хлорфенил-*S*,*S*-диметилсульфимида **365** с *N*-оксидом этилцианоформиата **366** дает нитрозоимин **367**. Еще одним способом получения **367** является окисление амидоксима **368** тетраацетатом свинца. Взаимодействие **367** с тебаином **2** приводит к аддукту **369** с выходом около 50%. Дополнительно в данном превращении образуется продукт самопроизвольной циклизации **367** – 1,2,4-бензоксадиазин **370** с выходом 13%. Кипячение **369** в бензоле приводит к ретро-диеновому распаду с количественным образованием исходного тебаина **2** и 1,2,4-бензоксадиазина **370** с выходом 62% (Схема 85) [95].



Схема 85. Пути синтеза и реакция Дильса-Альдера с тебаином 2 нитрозоимина 367

Окисление пиридино-амидоксима **371** Pb(OAc)₄ до **372** в присутствии тебаина **2** приводит к аддукту **373** с выходом 68%. Нагревание **373** в бензоле приводит к ретро-реакции Дильса-

Альдера с образованием тебаина 2 и N-оксида 374 с количественным выходом. Диеновый синтез 2 с продуктом окисления амидоксима 375 привел к нестабильному аддукту, который не удалось охарактеризовать (Схема 86) [95].



Схема 86. Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина 2 с нитрозоиминами

Взаимодействие хлортиоацетата **376** с триэтиламином сопровождается элиминированием HCl с образованием тиоальдегида **377**. Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина **2** с тиоальдегидом **377** приводит к продукту гетеро-реакции Дильса-Альдера **378** с выходом 67%. При нагревании **378** в толуоле образуется изомерный циклоаддукт **379** с выходом 82% (Схема 87) [96, 97].



Схема 87. Реакция [4+2]-циклоприсоединения тебаина 2 с тиоальдегидом 377

Гетеро-реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с трифторацетальдегидом **380a** приводит к аддукту **380** с выходом 91% [50, 98] Продукт **380** стабилен при комнатной температуре на воздухе, но при нагревании до 50°С в бензоле наблюдается ретро-распад с образованием тебаина 2 (соотношениее в растворе по ПМР 2 и **380** 58:42, соответственно). Похожим образом проходит реакция 2 с **381a** с образованием **381** (выход 86%). Обработка **380** и **381** соляной кислотой приводит к кодеинонам **382** и **383**, замещенным по положению C-14 (Схема 88) [98].



Схема 88. Гетеро-реакция Дильса-Альдера тебаина 2 с трифторацетальдегидом

Восстановление С-6 карбонильной группы **382** по Луше в присутствии CeCl₃ и NaBH₄ приводило к двум диастереомерам **384a** и **384b**, выделенных с выходами 22% и 70%, соответственно. Преобладание α-гидроксипроизводного **384b** объясняется стерическими препятствиями для подхода восстановителя (Схема 89) [98, 99].



Схема 89. Восстановление Луше С-6 карбонильной группы С-14 замещенного кодеинона 382

Восстановление по Луше применяют для селективного превращения α,β-непредельных кетонов в аллиловые спирты действием NaBH₄ в присутствии солей лантаноидов (чаще всего CeCl₃) в метаноле. Каталитическая роль CeCl₃ заключается в «активации» метанола: кислотность спиртового протона увеличивается за счет координации кислоты Льюиса по кислороду. После добавления в систему NaBH₄ образуются алкоксиборгидриды – более «жесткие» восстановители (по принципу ЖМКО), которые и обеспечивают селективное восстановление (Схема 90) [99, 100].



Схема 90. Образование алкоксиборгидридов в реакции восстановления Луше

Аннелирование тебаина 2 с циклическими азосоединениями **385а-390a**, полученными окислением соответствующих гидразо-предшественников, приводит к соответствующим 6,14*эндо*-этенотебаинам **385-390**. Каталитическое гидрирование аддуктов **385-390** протекает с образованием 6,14-*эндо*-этанотебаинов **391-396** (Схема 91) [46, 101].



Схема 91. Аннелирование тебаина 2 с циклическими азосоединениями

N⁰	Диенофил	N⁰	Продукт
385a	N=N O Et Et	385, 391	H ₃ CO N Et
38 6a	N N O	386, 392	H ₃ CO N
387 a	N ^{≠N} →O N Ph	387, 393	H ₃ CO N Ph
388 a	N ^{×N} O	388, 394	H ₃ CO N. N. N. O
389 a	N [×] N O	389, 395	H ₃ CO N. N. O
390a	N N N N O	390, 396	H_3CO N N O Ph

Таблица 11. Циклические азосоединения в реакции Дильса-Альдера с тебаином **2**, представленной на Схеме 91

Взаимодействие 6,14-*эндо*-этенопроизводного **386** или 6,14-*эндо*-этано-производного **392** с LiAlH₄ при кипячении в диоксане протекает с восстановлением карбонильной группы аннелированного 3-индазолона с получением **397** и **398**, соответственно (Схема 92) [101].



Схема 92. Восстановление карбонильной группы аддуктов 386 и 392 действием LiAlH4

Еще одним примером, который можно отнести к [4+2]-циклоприсоединению, является процесс фотоокисления тебаина 2 в присутствии синглетного кислорода [102]. Барботирование раствора тебаина 2 в дихлорметане с использованием в качестве сенсибилизатора мезотетрафенилпорфирина (TPP) приводит к образованию гидродибензофурана 400 и бензофурана 401 с выходом 62% и 5%, соответственно. Авторы предположили, что ввиду диенофильного характера синглетного кислорода [103], образование 400 происходит через [4+2]циклоприсоединение с образованием нестабильного эндопероксида 399. Кватернизация атома азота взаимодействием тебаина 2 с метилтрифлатом в нитрометане при пониженной температуре приводит к кристаллической соли 402. Фотооксиление 402 приводит к эндопероксиду 403 с выходом 85%, который является стабильным в течение продолжительного времени (Схема 93) [102].



Схема 93. Фотооксиление тебаина 2 в присутствии синглетного кислорода

Таким образом, в данном разделе рассмотрены способы аннелирования диеновой системы кольца С тебаина **2** по реакции [4+2]-циклоприсоединения и дальнейшая модификация полученных аддуктов. Описаны способы получения 6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаинов, замещенных по положению C⁷ и C⁸ остова и C⁷-C⁸ аннелированных аддуктов. Приведен ряд примеров гетеро-реакции Дильса-Альдера тебаина **2** с гетеродиенофилами. Наличие новых

реакционных центров в аннелированных заместителях позволяет осуществлять дополнительные модификации с получением новых гибриных молекул.

Описанные аннелированные производные обладают значительно более низкой токсичностью, чем исходный тебаин **2**, и характеризуются сродством к µ- и к-опиоидным рецепторам [104, 105].

Вывод по литературному обзору

Как видно из представленного обзора, модификация по циклу С растительных алкалоидов синоменина и тебаина дает возможность получения полициклических соединений уникальных структурных типов. Структурная модификация синоменина по циклу С, основанная на превращениях вицинального дикетона, позволила синтезировать обширные библиотеки имидазол-, триазин-, пиразин- и хиноксалин-аннелированных производных по положениям С-6,7. Изучены некоторые реакции по С-6 карбонильной группе. Показано, что карбонильная группа синоменина легко вступает в реакцию с первичными аминами, гидроксиламином и гидразинами. Значительное внимание уделялось изучению восстановительных превращений синоменина и 7-*O*-деметилсиноменина под действием различных реагентов. В литературе описаны единичные примеры влияния заместителей в цикле А на результат восстановительных превращений карбонильной группы.

Перспективным направлением модификации алкалоида тебаина является реакция Дильса-Альдера с несимметричными этиленовыми диенофилами. Изучено влияние заместителей в диенофиле на регио- и стереоселективность реакций. Интересны продукты реакции Дильса-Альдера тебаина с гетеродиенофилами, которые обеспечивают возможность совершенно неожиданных модификаций по циклу С дигидротебаина и 14-замещенных кодеинонов. Можно отметить возрастающий интерес к изучению превращений соответствующих аннелированных по циклу С соединений – С-7, а также С-7,8 замещенных производных тетрагидротебаина. Интерес представляют реакции тебаина с ацетиленовыми диенофилами, приводящие как к продуктам нуклеофильного присоединения по атому азота, так и к продуктам последующей циклизации, азабицикло[5.3.1]ундека-2,9-диенам. соответствующим бензофуран-аннелированным В последние годы внимание привлекает изучение превращений аддуктов тебаина с линейными диенофилами C=C С-7-замещенных 4,5-эпокси-6,14-эндов плане получения этенотетрагидротебаинов и тетрагидроорипавинов с мостиковым кольцом С в связи с их важным значением в плане создания селективных лигандов опиоидных рецепторов и антинаркоманийных препаратов.

Глава 2. Новые превращения изохинолиновых алкалоидов морфинанового ряда (обсуждение результатов)

2.1 Объекты и направления синтетических модификаций

Анализ приведенных в главе 1 данных по превращениям алкалоида синоменина **1** свидетельствует о том, что его превращения по кольцу А изучены сравнительно мало. При этом алкилирование или этерификация гидроксильной группы в положении С-4 синоменина **1** привели к обширной библиотеке новых производных, большинство из которых проявили противовоспалительные свойства (ингибируют активацию NF-кВ, индуцированную LPS) [106] и сильное ингибирующее действие на пролиферацию опухолевых клеток (обладают высокой аффинностью к ключевому ферменту сигнального пути PI3K/AKT, AKT1), при раке легкого, желудка, печени и др. [107, 108]. Что касается модификации синоменина по атому С-6, можно отметить синтез и превращения ряда 6,7-анинелированных гетероциклических производных, изучение биологической активности которых позволило предположить перспективность разработки метода синтеза производных синоменина, содержащих трифторметильный заместитель в положении С-6.

Направления химических превращений алкалоида тебаина 2 связаны, в основном, с реакциями уникальной диеновой системы кольца С [109]. В последние годы значительные успехи достигнуты в направленном синтезе новых полициклических структур морфинанового ряда, обладающих большей активностью и селективностью действия по сравнению с исходными соединениями. Синтезированы и изучены производные морфинанов, содержащие С-6,7-аннелированные гетероциклические фрагменты. Изучение соединений этого типа привело к созданию препаратов и биохимических реагентов - селективного антагониста δ-опиоидных рецепторов налтриндола **402** [110] и селективного антагониста к-опиоидных рецепторов норбиналторфимина **403** [111] (Рисунок 6).



Рисунок 6. Лиганды опиоидных рецепторов на основе С-6,14 мостиковых производных тетрагидротебаина

Значительные успехи в создании перспективных лигандов опиоидных рецепторов достигнуты на основе диеновых аддуктов тебаина – С-6,14 мостиковых производных

тетрагидротебаина [112]. Практически важный препарат бупренорфин **404** (С-7-замещенный 6,14-эндо-этанотетрагидроорипавин) применяется в медицине в качестве мощного анальгетика с низким потенциалом опиодной зависимости. В более высоких дозах этот препарат используется в заместительной терапии опиодной зависимости [113, 114]. Аннелирование дополнительных колец по положению С-7,8 мостиковых морфинанов существенно влияет на фармакологические свойства. Так, *N'*-замещенные 7α,8α-сукцинимидо-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14тетрагидроорипавины строения **405**, в том числе *N'*-фенилзамещенное соединение, были охарактеризованы как перспективные анальгетики и агонисты μ-опиоидных рецепторов [78, 115, 116] (Рисунок 6).

В связи со значительным влиянием структурных изменений алкалоидов 1 и 2 на биологическую активность, разработка новых оригинальных способов модификации их производных представляет важную и актуальную задачу. В последнее время, для создания селективных биологически активных агентов, все больше внимание уделяется направленной модификации полифункциональных соединений с использованием каталитических методов и подходов. Наше внимание привлекла возможность модификации по циклу А синоменина и пирролидино-аннелированных мостиковых производных тетрагидротебаина введением пиримидиновых и триазольных заместителей, а также синтез триформетильных производных морфинановых алкалоидов по циклу С. Следует отметить, что модификации по циклу А вышеназванных алкалоидов не многочисленны, а примеры введения в их структуру азотсодержащих гетероциклических заместителей с использованием указанных реакций не найдены. В качестве исходных соединений для изучения направленного введения гетероциклических заместителей в положение С-1 нами выбраны доступные известные производные алкалоидов 1 и 2: 4-О-метилсиноменин 406 и 6,14-эндо-этено-[N'-фенил-(7а,8апирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаин 277 [46]. Синтез исходных соединений приведен на Схеме 94.



Схема 94. Синтез исходных соединений – 4-О-метилсиноменина **406** и 6,14-эндо-этено-[N'фенил-(7а,8а-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина **277**

Наше внимание привлекла возможность получения гибридных структур, сочетающих остов изохинолинового алкалоида 277 или 406 и азотсодержащие гетероциклические заместители: 1,2,3-триазолы и арилпиримидины. В качестве исходных соединений для

селективного построения таких гибридных структур целесообразно использование полициклических алкалоидов, содержащих этинильный заместитель.

Ранее в лаборатории медицинской химии НИОХ СО РАН на основе аддукта 277 разработан подход к получению 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина 409 [117, 118]. Взаимодействием аддукта 277 с *N*-иодсукцинимидом в трифторуксусной кислоте синтезировали 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаин 407 с выходом 90%. Реакция Соногаширы 407 с триметилсилилацетиленом протекала с образованием продукта кросс-сочетания 408 с выходом 80%. Последующее десилилирование 408 действием фторида третрабутиламмония (TBAF) привело к целевому 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаину 409 с выходом 85% (Схема 95).



Схема 95. Синтез 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина 409

2.2. Получение 1-этинил-4-О-метилсиноменина

Терминальные арилацетилены являются распространенными промежуточными соединениями в органической химии и представляет собой удобный синтон для проведения широкого набора превращений, включая реакции кросс-сочетания, циклоприсоединения и внутримолекулярной циклизации [119, 120, 121, 122, 123].

В данной работе разработан подход к получению 1-этинил-4-*О*-метилсиноменина **413**. Методика получения 1-иод-6,14-э*ндо*-этенотебаина **407** оказалась подходящей для иодирования 4-*О*-метилсиноменина **406**. Реакцией соединения **406** с *N*-иодсукцинимидом в трифторуксусной кислоте при комнатной температуре получили 1-иод-4-*О*-метилсиномеин **410** с выходом 87% (Схема 96) [124].



Схема 96. Синтез и 1-иод-4-О-метилсиноменина **410** и его взаимодействие с фенилацетиленом и триметилсилилацетиленом в реакции Соногаширы

Полученный 1-иод-4-*О*-метилсиноменин **406** легко вступал в реакцию Соногаширы с фенилацетиленом и триметилсилилацетиленом с получением соответствующих продуктов кросс-сочетания **411** и **412** с выходами 84% и 70%, соответственно. Последующее десилилирование соединения **412** действтем ТВАF привело к 1-этинил-4-*О*-метилсиноменину **413** с выходом 75% (Схема 97) [124].



Схема 97. Получение 1-этинил-4-О-метилсиноменина 413

2.3. Получение 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазольных производных 6,14-эндоэтенотетрагидротебаина и 4-О-метилсиноменина

Соединения, содержащие в своей структуре 1,2,3-триазольный гетероцикл, обладают широким спектром биологических свойств [125]. Использование 1,2,3-триазольного цикла в качестве линкерного фрагмента, соединяющего другие фармакофорные группы, позволяет улучшать растворимость и, как следствие, биодоступность различных терапевтических агентов. Структурные и электронные свойства 1,2,3-триазолов позволяют им хорошо имитировать амидную связь [126].

Основным синтетическим подходом к региоселективному построению 1,4дизамещенного 1,2,3-триазольного цикла является катализируемая соединениями Cu(I) реакция азид-алкинового 1,3-диполярного циклоприсоединения (CuAAC-реакция). Легкость протекания и простота условий CuAAC-реакции, а также доступность исходных азидов и терминальных ацетиленов, позволяют синтезировать 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы на основе самых разнообразных природных субстратов, включая растительные алкалоиды [127].

Ранее были получены производные ряда 4-*O*-1,2,3-триазолилметилсиноменина, их C-6-C-7 аннелированные хиноксалиновые аддукты и 1-(*N*-алкил(арилалкил)триазол-4-ил)-6,14-эндоэтенодигидротебаингидрохиноны [128, 129, 130].

Для введения в положение С-1 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина 277 и 4-Ометилсиноменина 406 1,2,3-триазольных заместителей, мы изучили CuAAC-реакцию соответствующих 1-этинильных производных 409 и 413 с азидами различного строения. Азидалкиновое циклоприсоединение 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина 409 с азидами 420а-422а протекало в системе сульфат меди-аскорбат натрия в ДМФА при 80°С. Триазольные производные 420-422 получены с выходами 40-65%. В случае азидов 414а-419а реакцию проводили в присутствии CuI и *N*,*N*-диизопропилэтиламина (DIPEA) в ацетонитриле при 60°С. Выделили триазолы **414-419** с выходами 55-80% после колоночной хроматографии (Схема 98). Стоит отметить, что образование продукта **414** в системе сульфат меди – аскорбат натрия протекало с более низким выходом (60%).



Схема 98. СиААС реакция 1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина 277 с азидами различного строения

Для СиААС-реакции 1-этинил-4-*О*-метилсиноменина **413**, система сульфат меди – аскорбат натрия оказалась неподходящей. Взаимодействие 1-этинил-4-*О*-метилсиноменина **413** с азидами **414а-417а** протекало в присутствии СиІ и DIPEA в ацетонитриле при нагревании до 60°С в инертной атмосфере с образованием соответствующих 1,4-дизамещенных 1,2,3-триазольных производных **423-426** с выходами 45-73% после колоночной хроматографии (Схема 99) [131].



Схема 99. СиААС реакция 1-этинил-4-О-метилсиноменина с азидами различного строения

Нами исследована возможность получения арил-триазолилзамещенного 4-Ометилсиноменина **424** в одном реакторе из 1-иодпроизводного синоменина **410**.

Получение 1,2,3-триазольных производных 4-О-метилсиноменина методом «one-pot» на примере соединения 424 включало последовательность реакций кросс-сочетаниядесилилирования 410 и 1,3-диполярного циклоприсоединения 413 с пара-нитрофенилазидом 415а. В данном случае, на стадии проведения реакции Соногаширы, ДМФА заменили на толуол. Реакцию проводили при 50°С в течение суток. Необработанный продукт кросс-сочетания сразу вводили в реакцию десилилирования фторидом тетра-*н*-бутиламмония в хлористом метилене. В результате последующей реакции азид-алкинового циклоприсоединения, помимо целевого триазола 424 (выход 48%), выделили соединение 424а с выходом 35%. Основываясь на литературных данных [132,133] мы предположили, что в результате реакции Соногаширы, образовалась смесь целевого продукта кросс-сочетания 412 и 412а приблизительно в эквимолярном в соотношении. Последующее десилилирование действием TBAF (1.1 экв.) привело к смеси этинильных производных 413 и 413a. Последующей CuAAC-реакцией смеси алкинов 413 и 413а с азидом 415а синтезировали 1,2,3-триазолы 424 и 424а (Схема 100). Высокий выход триазолов подтверждает высокую активность 1-иод-4-О-метилсиноменина 410 в реакции кросс-сочетания.



Схема 100. Синтез 1,2,3-триазольных производных 4-О-метилсиноменина методом «one-pot»

Контрольный эксперимент реакции кросс-сочетания **410** с триметилсилилацетиленом в толуоле при 50°С привел к смеси двух продуктов в соотношении 1:1. Помимо общего удвоения сигналов остова 4-*O*-метилсиноменина, характерными признаками в спектре ЯМР ¹Н являлось наличие трех синглетов, принадлежащих протонам TMS-групп (0.19 м.д.,0.23 м.д. и 0.24 м.д.), и удвоение синглета, принадлежащего H-2 протону кольца А (6.88 м.д. и 6.70 м.д.). Данный факт подтверждает возможность образование смеси **412** и **412а**.

Таким образом, осуществлена селективная модификация 4-*O*-метилсиноменина **406** и 6,14-*эндо*-этено-[*N*'-фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина **277** с введением 1,2,3-триазольного гетероциклического заместителя в положение C-1 морфинанового остова.

2.4. Получение α,β-ацетиленовых кетонов 4-*О*-метилсиноменина и 6,14-*эндо*-этено-[*N*'фенил-(7α,8α-пирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина

В последнее время возрос интерес к получению различных гетероциклических производных, в том числе на основе природных соединений, через α,β–ацетиленовые кетоны (иноны). Данные соединения легко вступают в реакции гетероциклизации с бинуклеофилами и реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и являются удобными строительными блоками для введения в сложные молекулы пяти-, шести- и семичленных гетероциклических фрагментов [134].

Способы получения инонов включают реакции терминальных ацетиленов с производными карбоновых кислот условиях металлокомплексного катализа, В карбонилирование-кросс-сочетание, а также различные окислительные методы [135, 136].

В данной работе мы реализовали два подхода к получению региоизомерных α,βацетиленовых кетонов 4-*O*-метилсиноменина **406** и 6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина **277** по положению С-1 остова. Первый подход основан на реакции ацильного кросс-сочетания 1этинилпроизводных **409** и **413** с хлорангидридами карбоновых кислот в условиях реакции Соногаширы. Второй подход осуществили путем Pd-катализируемого карбонилирования-кросссочетания 1-иодпроизводных **407** и **410** в присутствии монооксида углерода. В общем виде эти реакции представлены на Схеме 101.



Схема 101. Подходы к получению α,β –ацетиленовых кетонов 4-О-метилсиноменина и 6,14эндо-этенотетрагидротебаина по положению C-1 остова

64

Реакцией 1-этинил-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина **409** и 4-фторбензоилхлорида, 4бромбензоилхлорида и 4-метоксибензоилхлорида в толуоле в присутствии каталитической системы Pd(PPh₃)₂Cl₂, Ph₃P, CuI и основания Et₃N при нагревании до 75°C в течение 8 ч (контроль методом TCX) получены 1-[3-оксо-3-(арил)проп-1-ин-1-ил]-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаины **427-429** с выходами 60-77% (Схема 102).



Схема 102. Синтез 1-[3-оксо-3-(арил)проп-1-ин-1-ил]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов 427-429 Кросс-сочетание Соногаширы 1-этинил-4-О-метилсиноменина 413 с хлорангидридом 4фторбензойной кислоты дает 4-О-метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]синоменин 430 с выходом 72% (Схема 103).



Схема 103. Синтез 4-О-метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил] синоменина 430

Несмотря на высокую активность бензоилхлоридов в кросс-сочетании Соногаширы с 1этинилпроизводными **409** и **413**, этот подход имеет ряд недостатков, включая низкую стабильность хлорангидридов, их ограниченную функциональную толерантность, а также определенные ограничения при масштабировании методик.

Карбонилирующее кросс-сочетание, катализируемое переходными металлами, представляет большой интерес для органического синтеза, поскольку позволяет селективно получать уникальные карбонилсодержащие производные, включая α,β–ацетиленовые кетоны. Наиболее распространенным подходом является трехкомпонентное Pd-катализируемое карбонилирование в условиях реакции Соногаширы арил-, бензил-, винилгалогенидов или псевдогалогенидов и терминальных ацетиленов в присутствии монооксида углерода [137, 138, 139, 140].

Использование газообразного монооксида углерода в лабораторной практике является небезопасным, так как CO обладает высокой токсичностью. В качестве альтернативных источников монооксида углерода используют карбонилы металлов, такие как Cr(CO)₆, W(CO)₆, Co₂(CO)₈ и особенно Mo(CO)₆, позволяющие *in situ* генерировать CO в ходе реакции [141].

Использование для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-эндоэтенотетрагидротебаина **407** и фенилацетилена стандартной каталитической системы реакции Соногаширы (Pd[(PPh₃)₂]Cl₂ и PPh₃) приводило исключительно к продукту кросс-сочетания **432**. Замена каталитической системы на Pd(OAc)₂ и PPh₃, использование палладацикла (структурно определенного, более пространственно затрудненного), катализатора Херрманна, также давало исключительно продукт **432**. При этом, конверсия исходного 1-иодпроизводного **407** была неполной. Использование в качестве источника палладия PdCl₂, а в качестве лиганда PPh₃ помимо продукта **432** привело к целевому алкинилкетону **431** (Схема 104). Продукт **432** с высоким выходом получили при взаимодействии **407** и фенилацетилена при катализе Pd[(PPh₃)₂]Cl₂, PPh₃ и CuI в присутствии NEt₃ в ДМФА при 50°C (выход 88%).



Схема 104. Карбонилирование-кросс-сочетание 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина 407 с фенилацетиленом

Таблица	<i>12</i> .	Подбор	каталитической	системы	для	кросс-сочетания-
карбонилир	ровани	<i>ія 1-иод-6,</i> 1	14-эндо-этенотетр	рагидротебаї	<i>на 407</i>	и фенилацетилена

Катализатор	Растворитель	Температура	Соотношение 407 : 431 : 432
$Pd[(PPh_3)_2]Cl_2/PPh_3$	PhMe	80°C	$1.5:0:1^{*}$
$Pd(OAc)_2 / PPh_3$	PhMe	100°C	$1:0:1^{*}$
о-tol ₂ Ме Редобла Сородина Ме о-tol ₂ Катализатор Херрманна	PhMe	100°C	0 : 0 : 1 [*] Выход 432 60% ^{**}
катализатор Херрманна	MeCN	65°C	$2.3:0:1^*$
PdCl ₂ / PPh ₃	MeCN	65°C	$0:1:1.2^{*}$
PdCl ₂ / (1-Ad) ₂ PBn	MeCN	65°C	0 : 1 : 0 Выход 431 70% ^{**}

^{*}по данным ЯМР ¹Н

** выделено в индивидуальном виде

Мы нашли, что каталитическая система PdCl₂-(1-Ad)₂PBn явилась оптимальной для карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина **407** с фенилацетиленом. Региоизомерные алкинилкетоны синтезировали путем Pd-катализируемой реакции карбонилрования-кросс-сочетания 1-иод-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина **407** с фенилацетиленом и 4-метоксифенилацетиленом в присутствии Mo(CO)₆ в качестве источника моноокисда углерода. Реакция протекала в MeCN с за 5 ч при температуре 65°C (контроль TCX) и приводила к соответствующим 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаинам **431** и **433**, соответственно (Схема 105).



Схема 105. Синтез 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов 431 и 433

Карбонилирование-кросс-сочетание 1-иод-4-*О*-метилсиноменина **410** с фенилацетиленом, 4-фторфенилацетиленом и 4-метоксифенилацетиленом в аналогичных условиях приводило к соответствующим 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-4-*О*-метилсиноменинам **434-436** с выходами 40-84% (Схема 106).



Схема 106. Синтез 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-4-О-метилсиноменинов 434-436

Реакция 1-иод-4-*О*-метилсиноменина **410** с фенилацетиленом в присутствии Mo(CO)₆, каталитической системы PdCl₂ и PPh₃ привела к образованию двух продуктов: алкинилкетона **435** и 4-*О*-метил-1-(фенилэтинил)синоменина **411** в соотношении 1.4:1 по данным ЯМР (Схема 107).



Схема 107. Карбонилирование-кросс-сочетание 1-иод-4-О-метилсиноменина **410** в присутствии каталитической системы PdCl₂ и PPh₃

Стоит отметить, что в спектрах ЯМР ¹Н химсдвиг протона H-2 алкинилкетонов **431** и **433** расположен в области 7.80 м.д., а для алкинилкетонов **434-436** - в области 7.83-7.88 м.д., находясь в более слабом поле, чем протон H-2 региоизомерных по положению тройной связи алкинилкетонов **427-230** (около 7.00 м.д.).

Природа заместителей в хлорангидридах бензойных кислот и арилацетиленах влияет на выход целевых алкинилкетонов. Наиболее высокие выходы наблюдались при взаимодействии 1этинилпроизводных **409** и **413** с 4-фторбензоилхлоридом и 4-бромбензоилхлоридом (72-77%).

При введении в реакцию 1-иод-4-*О*-метилсиноменина **410** и 4-фторфенилацетилена наблюдалось значительное снижение выхода продукта карбонилирования **434** (40%). При этом наличие донорной метокси-группы в ароматическом кольце арилацетилена способствовало получению алкинилкетонов **433** и **436** с высокими выходами (76-85%).

Выбор фосфинового лиганда играл ключевую роль. В нашем случае стерически затрудненный лиганд оказался наиболее предпочтительными в реакции карбонилирования-кросс-сочетания, так как он препятствовал образованию продуктов реакции Соногаширы.

Электроноизбыточные фосфиновые лиганды облегчают стадию окислительного присоединения в каталитическом цикле. Методом количественной оценки стерического влияния монодентатных фосфиновых лигандов является расчет углов конуса (угол Толмана, Θ) [142, 143]. Известно, что наибольшая каталитическая активность Pd-фосфиновых комплексов в реакциях карбонилирования достигается при $\Theta \ge 160^{\circ}$ и pKa > 6.7 [144]. Одними из успешных примеров, подтверждающих данный факт, являются фосфиновые лиганды, несущие в своей структуре адамантановые заместители. В 2000 году группа Беллера разработала новые объемные триалкилфосфины – (1-Ad)₂P(*n*-Bu) и (1-Ad)₂PBn, которые были успешно применены в различных типах кросс-сочетания, а также для восстановительного карбонилирования [145, 146]. Разработанный в 2016 году три-(1-адамантил)фосфин (PAd₃) по своей каталитической активности значительно превосходил многие алкил- и арилфосфины [147, 148]. Однако, на сегодняшний день наиболее распространенными и коммерчески доступными являются

диадамантилалкилфосфины. Адамантильный заместитель имеет больший стерический объем и жесткую структуру, тем самым превосходя P(*t*-Bu)₃ (Рисунок 7).



Рисунок 7. Угол Толмана (Θ) и значения pK_a для некоторых фосфиновых лигандов

Стоит отметить, что выбор растворителя также являлся определяющим фактором. Mo(CO)₆ полностью разлагается при температуре выше 150°C [149]. Однако, генерация CO *in situ* из гексакарбонила молибдена мягко протекает в ацетонитриле при 65°C согласно Схеме 108.

 $Mo(CO)_6$ + 3MeCN $\xrightarrow{65^{\circ}C}$ cis-[Mo(CO)₃(MeCN)₃] + 3 CO

Схема 108. Генерация CO in situ взаимодействием Mo(CO)₆ и MeCN

Таким образом, предложены подходы к синтезу изомерных α,β-ацетиленовых кетонов 4-*О*-метилсиноменина и 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина, представляющие широкие возможности для дальнейших модификаций структуры данных алкалоидов. Показано увеличение селективности реакции карбонилирования-кросс-сочетания в присутствии каталитической системы PdCl₂ – (1-Ad)₂PBn.

2.5. Получение производых ряда 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-6,14-*эндо*этенотетрагидротебаина и 1-(6-арилпиримидин-4-ил)-4-*О*-метилсиноменина

Арилзамещенные пиримидины считаются важными фармакофорами, обладающими широким спектром ценных биологических свойств [150,151,152]. Ранее для синтеза пиримидиновых производных использовали конденсацию β-кетоэфиров или β-дикетонов и амидинов или производных мочевины (реакция Пиннера) [153, 154]. Однако, жесткие условия реакции и низкие выходы в некоторых случаях, препятствуют использованию этого подхода. Как следствие, разработаны новые, более универсальные способы сборки пиримидинового цикла [155]. В качестве эффективных субстратов для конденсации с амидинами часто используют α,βненасыщенные кетоны.

Нами показано, что циклоконденсация алкинилкетонов **427-429** с гидрохлоридами ацетамидина, бензамидина, гуанидина и 4-нитробензамидина приводит к целевым 2,4,6тризамещенным пиримидиновым производным с хорошими выходами. Кипячением в течение 8 часов соединений **427-429** и гидрохлорида ацетамидина в ацетонитриле с добавлением 5 экв. Na₂CO₃ были получены пиримидины **437**, **441** и **445** соответственно, с выходами около 80%. При конденсации алкинилкетонов **427-429** с гидрохлоридом гуанидина в качестве основания использовали 10 экв. Cs_2CO_3 , кипячение проводили также в ацетонитриле в течение 8 часов, выходы производных **440**, **444** и **447** составили 50-65%. Циклоконденсация **427-429** с гидрохлоридом бензамидина успешно протекает в присутствии K_2CO_3 с образованием соединений **438**, **442** и **446** с выходомами 62-80%. Используя Cs_2CO_3 в качестве основания в реакции **427** и **428** с гидрохлоридом 4-нитробензамидина, были выделены 2,4,6-тризамещенные пиримидины **439** и **443** с выходом 76% и 78%, соответственно (Схема 109) [156].



N⁰	R	R'	Основание	Выход
445	OMe	Ме	Na ₂ CO ₃	81%
446	OMe	Ph	K ₂ CO ₃	62%
447	OMe	NH ₂	Cs ₂ CO ₃	50%

Схема 109. Синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 6,14-эндоэтенотетрагидротебаина по положению C-1

Изомерные алкинилкетоны **431** и **433** также успешно вступали в реакцию циклоконденсации с гидрохлоридами ацетамидина и бензамидина с получением пиримидиновых производных **445**, **448** и **449** с высокими выходами (79-83%) (Схема 110).



Схема 110. Циклоконденсация региоизомерных алкинилкетонов **431** и **433** с гидрохлоридами ацетамидина и бензамидина

Стоит отметить, что зависимость выхода целевых пиримидиновых производных от типа заместителя в амидине или алкинилкетоне не была выявлена. Различие в выходах целевых пиримидинов можно объяснить растворимостью соответствующих амидинов в ацетонитриле, а также их основностью. Для сокращения времени реакции и достижения полной конверсии исходных алкинилкетонов в случае более осн*о*вных амидинов использовали более сильные основания.

С целью оптимизации процесса получения пиримидиновых производных нами была показана возможность проведения реакции кросс-сочетания-циклоконденсации методом *«one-pot»*. С использованием указанной выше каталитической системы (Pd[(PPh₃)₂]Cl₂, PPh₃, CuI, NEt₃) реакция терминального ацетилена **409** и пара-фтор- и пара-бром- бензоилхлоридов в течение 2 часов в толуоле приводит к алкинилкетонам **427** и **428**, соответственно (контроль методом TCX). После упаривания толуола, реакционную смесь растворяли в ацетонитриле для последующей циклоконденсации с гидрохлоридом ацетамидина. Выход целевых производных **437** и **441** составлял 57 % и 48 %, соответственно (Схема 111).



Схема 111. Синтез пиримидиновых производных 437 и 441 методом «one-pot»

Конденсацией алкинилкетонов **430**, **435** и **436** с гидрохлоридами ацетамидина и бензамидина при кипячении в MeCN в присутствии основания K₂CO₃ получены пиримидиновые производные **450-455** с выходами 53-70%. Взаимодействие **434** и **435** с гидрохлоридом 3-метоксибензамидина в данных услових привело к образованию 2,4,6-пиримидиновых производных **457** и **456** с выходами 41% и 55%, соответственно (Схема 112).



Схема 112. Синтез 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 4-О-метилсиноменина по положению *С*-1

Таким образом, получены серии 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 6,14эндо-этенотетрагидротебаина и 4-*O*-метилсиноменина циклоконденсацией региозомерных алкинилкетонов с гидрохлоридами амидинов. Показана возможность проведения реакции кросссочетания-циклоконденсации однореакторным методом.

2.6 Превращения пиримидиновых производных 6,14-*эндо*-этено-[*N'*-фенил-(7α,8αпирролидин-2',5'-дионо)]тетрагидротебаина

Известно, что анальгетическая активность, а также аффинность и специфичность к µ- и δопиоидным рецепторам (20S)- и (20R)- диастереомерных спиртов - производных тевинонов (аддукт тебаина с метилвинилкетоном) и непентонов (аддукт тебаина с винилфенилкетоном), значительно зависит от конфигурации хирального центра С-20 [112, 157, 158, 159]. Нами изучены условия восстановления N'-фенилсукцинимидного фрагмента С-мостиковых пиримидинотетрагидротебаинов **437**, **438**, **440-442**, **444-447**. Действие NaBH₄ в кипящем ТГФ на производные 437, 438, 440-442, 444-447 приводило к восстановлению карбонильной группы при С-2' атоме углерода с получением соответствующих пиримидиновых производных 7,8-[N'-(фенил-(2'агидрокси-5'-оксопирролидино))]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов 458-466 с выходами 60-80% (Схема 113). Реакция указанных соединений характеризуется регио-И стереоселективностью [160]. По всей видимости, селективность восстановления обусловлена расположением метокси- группы в положении С-6 и 6,14-этенового мостика, тем самым
направляя подход тетраэдрического боргидрид-аниона с наименее стерически затрудненной стороны.



Схема 113. Синтез пиримидиновых производных 7,8-[N'-(фенил-(2'α-гидрокси-5'оксопирролидино))]-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина действием NaBH₄ на соединения 437, 438, 440-442, 444-447

Известно, что 7,8-*N*-сукцинимидоорипавины обладают большей селективностью связывания с опиоидными рецепторами, проявляя высокую анальгетической активность [160]. Переход к ряду таких соединений возможен путем *O*-деметилирования производных 7,8-[*N*'- (фенилдиоксопирролидино)]-6,14-*эндо*-этенотебаина [161]. Действие избытка раствора BBr₃ в хлороформе на соединения **439**, **441** и **443** приводит к 6-*O*-деметилорвинолам **467-469** с выходом 50-90% (Схема 114).



Схема 114. О-Деметилирование пиримидиновых производных /,8-[N'-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина 439, 441 и 443

Как видно, 3-*О*-деметилирование 1-пиримидинозамещенных 7,8сукцинимидотетрагидротебаинов сопровождается 6-*О*-деметилированием. В результате недавних биохимических исследований было показано, что 6-*О*-дезметилорвинолы обладают большей аффинностью к µ-опиодным рецепторам по сравнению с соответствующими 6-*О*метилпроизводными [162].

Таким образом, найдены условия селективных превращений 1пиримидинотертрагидротебаинов. Установлено. восстановление $7\alpha.8\alpha-(N'$ что фенилпирролидиндионо)-1-пиримидинилтетрагидротебаинов действием NaBH₄ в тетрагидрофуране протекает по С-2' карбонильной группе пирролидиндионового цикла и приводит к образованию 6,14-мостиковых 2'а-гидрокси-5'оксопирролидинотетрагидротебаинов. Показано, О-деметилирования что реакция арилметилового эфира В положении C-3 пиримидинсодержащих аннелированных тетрагидротебаинов действием избытка BBr₃ в хлороформе, сопровождается 6-0деметилированием алкилметилового эфира и приводит к образованию 6-О-деметилорипавинов.

2.7 Взаимодействие 4-*О*-метилсиноменина и 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша. Синтез 6-трифторметилзамещенных 6-дезоксиморфинанов

Введение фторсодержащих заместителей в структуру биологически активных веществ представляет большой интерес для медицинской химии. Наличие по крайней мере одного атома фтора или фторсодержащей функциональной группы в соединениях значительно влияет на их свойства, повышая биодоступность, липофильность и аффинность к белкам-мишеням. Прочность связи C-F увеличивает метаболическую стабильность молекул [163, 164].

В литературе описан синтез 20-трифторметил-6,14-эндо-этеноморфинанов [61, 165, 166]. Прямое введение фторированных заместителей в структуру синоменина **1** ранее не проводилось. В литературе встречаются единичные примеры модификаций синоменина фторсодержащими группами, основанные на первоначальной модификации остова. Восстановление С-6 карбонильной группы **1** в зависимости от условий реакции, приводило к синоменин-6 α -олу или к синоменин-6 β -олу (проведение реакции при 0°С и ниже). Реакцией синоменин-6 α -ола с диэтиламиносульфотрифторидом (DAST) получен продукт замещения ОН-группы, 6-фторсиноменин [167]. В патенте [168] сообщалось о получении 1-фторсиноменина и 1-(трифторметил)синоменина из 1-хлорсиноменина и 1-иодсиноменина замещением атомов галогенов, соответственно.

Разнообразие фторирующих реагентов позволяет селективно модифицировать полифункциональные соединения. Наиболее доступным и удобным реагентом для трифторметилирования карбонильных соединений является трифторметилтриметилсилан (CF₃SiMe₃, реагент Рупперта-Пракаша). Данный процесс протекает в мягких условиях, не затрагивая другие функциональные группы. Трифторметил-анион генерируется *in situ* из CF₃SiMe₃ в присутствии фторида тетрабутиламмония (TBAF) или других нуклеофильных катализаторов, включая трет-бутилат калия и оксид триметиламина [169, 170, 171].

Мы показали, что взаимодействие 4-*О*-метилсиноменина **406** с реагентом Рупперта-Пракаша в присутствии каталитического количества ТВАF в ТГФ сопровождается

74

нуклеофильным присоединением трифторметил-аниона по атому углерода С-6. Данная реакция протекает стереоселективно с образованием единственного продукта - силокси-эфира **470**, выделенного с выходом 85% после колоночной хроматографии. Последующее снятие триметилсилильной группы 1 экв. ТВАF приводит к 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменинолу **471** с выходом 80% (Схема 115) [172]. Доступность соединения **471** обусловила интерес к дальнейшей модификации.



Схема 115. Взаимодействие 4-О-метилсиноменина 406 с реагентом Рупперта-Пракаша

Ранее было показано, что дегидратация третичных трифторалкильных спиртов протекает при действии избытка SOCl₂ и пиридина в присутствии каталитического количества DMAP [173]. В данной работе действие указанной системы на 4-*O*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ол **471** сопровождалось образованием более устойчивой формы аллильного катиона. Последующее присоединение нуклеофила по карбокатионнму центру привело к 8β-хлор-6-трифторметил-4-*O*-метилсиноменину **472** с выходом 63% (Схема 116).



Схема 116. Действие системы SOCl₂ / Ру в присутствии каталитического количества DMAP на 4-О-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ол 471

Для оценки влияния пространственной конфигурации цикла D морфинанового остова на стереоселективность нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по положению C-6, проведена реакция 14-гидроксикодеинона **473** с реагентом Рупперта-Пракаша. 14-Гидроксикодеинон **473** является продуктом окисления тебаина **2** и содержит в своей структуре карбонильную группу C-6 [174, 175]. Действие Me₃SiCF₃ на 14-гидроксикодеинон **473** в присутствии каталитического количества TBAF в ТГФ сопровождается нуклеофильным присоединением трифторметил-аниона по карбонильной группе с получением силокси-эфира **474** с выходом 87%. Последующее десилилирование **474** 1 экв. TBAF приводит к 6-трифторметил-14-гидроксикодеину **475** (Схема 117).



Схема 117. Взаимодействие 14-гидроксикодеинона 473 с реагентом Рупперта-Пракаша

Стоит отметить, что подход нуклеофила к атому углерода С-6 производного **475** и **471** осуществляется с разных сторон, что, по всей видимости, можно объяснить строением остова алкалоидов и влиянием кольца D.

Таким образом, предложены эффективные способы получения трифторметильных производных синоменина и 14-гидроксикодеинона по положению С-6 **470-475**. Новые фторсодержащие производные 4-*O*-метилсиноменина **470** и **471** открывают дополнительные возможности для направленных модификаций синоменина **1** и получения селективных биологически активных агентов.

2.8 Установление строения некоторых новых производных синоменина и тебаина

Иодирование 4-*О*-метилсиноменина **406** протекало по положению С-1 остова, что характерно для большинства соединений морфинанового ряда. Строение полученного 1иод-4-*О*-метилсиноменина **406** устанавливали на основе данных двумерной ЯМР спектроскопии (Рисунок 8). Синглет, относящийся к протону H-2, имел химсдвиг 7.22 м.д. В спектре NOESY наблюдался кросс-пик между сигналами протона H-2 и протонами метильной группы,



Рисунок 8. Ключевые кросс-пики 1-иод-4-О-метилсиноменина **406** в спектрах NOESY и HMBC



Рисунок 9. Ключевые кросспики 1,2,3-триазольного производного 425 в спектре НМВС

находящейся при С-3 атоме углерода (3.75 м.д.). В спектре НМВС имелись кросс-пики протона H-2 с атомами углеродов С-1 (93.7 м.д.), С-4 (149.6 м.д.) и С-11 (131.4 м.д.).

Отличительной особенностью спектров 1,2,3триазольных производных являлся синглет, принадлежащий протону H-5' триазольного цикла, расположенный в области 7.21-8.16 м.д. В спектре HMBC производного **425** наблюдался кросс-пик между C-5' атомом углерода и протонами метиленовой группы при C-1'', а также между C-4' атомом углерода и протоном H-5' триазольного заместителя (Рисунок 9). Региоселективность формирования 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазольных производных определяли положением сигналов в спектрах ЯМР ¹³С атомов углерода С-5' (117.7–122.2 м.д.) и С-4' (146.1–152.5 м.д.). Из литературных данных известно, что сигнал С-5' атома углерода в спектрах ЯМР ¹³С 1,4- дизамещенного триазола расположен области 120 м.д, в то время как в 1,5-дизамещенном триазоле С-5' атом углерода расположен при 133 м.д. [176]. Интерес представляет различие химических сдвигов сигналов протона H-9 морфинанового остова 1,2,3-триазольных производных тетрагидротебаина. В спектрах ¹Н ЯМР тебаиновых аддуктов **414-422** протон H-9 α проявляется в виде дублета (3.94-4.11 м.д., *J* = 6.0-6.6 Гц). Аналогичный протон H-9 β в спектрах производных синоменина **423-426** сдвинут в более сильное поле и представляен мультиплетом в области 3.17-3.41 м.д..

Для производного **424a** необычным явилось значение химсвдига H-5' протона 1,2,3-триазольного цикла (6.68 м.д.). Сдвиг в более сильное поле, по всей видимости, обусловлен попаданием замещенного триазольного кольца в область экранирования цикла A остова синоменина. В спектре NOESY наблюдаются характерные кросс-пики между протоном H-5' триазола и *орто*-протонами 4-нитрофенильного заместителя. Протон H_{1a} при кратной связи имеет кросс-пик с протонами TMS-группы (Рисунок 10).



Строение пиримидиновых производных 7,8-[N'-(фенил-(2'α-гидрокси-5'-оксопирролидино))]-6,14-эндо-

Рисунок 10. Ключевые кросс-пики производного **424a** в спектре NOESY

этенотетрагидротебаинов также определялось на основе данных ЯМР-спектроскопии (Рисунок 11). На примере производного **462** показано, что синглет, относящийся к протону H-2' имеет химический сдвиг в районе 5.45 м.д. В спектре ROESY (¹H-¹H) наблюдались кросс-пики между сигналами протонов H-5, H-7 и H-2', а также протонами C-6 метильной группы с протонами H-5 и H-2'. В спектре HMBC (¹H-¹³C) карбонильный атом углерода C-5' взаимодействовал с протонами H-2', H-7 и H-8.



Рисунок 11. Ключевые кросс-пики восстановленных пиримидиновых производных тебаина на примере соединения **462** в спектрах ROESY, HMBC и NOESY

Характерными особенностями в спектрах ЯМР ¹Н всех полученных 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных являлся сигнал протона пиримидинового кольца (синглет, 7.38-7.60 м.д. для производных 4-О-метилсиноменина и 7.20-7.81 м.д. для производных 6,14-эндоэтенотетрагидротебаина). Спектры ЯМР ^{13}C также содержали характерные сигналы пиримидинового кольца (в районе 163.2 – 168.6 м.д. для всех производных). Точное соотнесение сигналов проводили на основе данных двумерной



Рисунок 12. Ключевые кросс-пики пиримидиновых производных 4-Ометилсиноменина на примере соединения 457 в спектре НМВС

ЯМР спектроскопии. На рисунке представлены наблюдаемые кросс-пики в спектре НМВС производного **457** (Рисунок 12).

В спектре ROESY (¹H-¹H) производного **470** проявлялся кросс-пик между протоном H_a-5 метиленовой группы и протонами триметилсилокси-группы. По данным спектров HOESY (¹⁹F-¹H) **472** и **473** наблюдались кросс-пики между трифторметильной группой и протоном H_b-5, который в свою очередь по данным NOESY (¹H-¹H) взаимодействовал с протоном H-14 (Рисунок 13).

Спектр ЯМР ¹Н хлорпроизводного **472** характеризуется сдвигом в более слабое поле, по сравнению с **470** и **471**, сигналов метиленовых H-5 протонов (2.36 д ($J = 12.6 \Gamma \mu$) и 4.04 д ($J = 18 \Gamma \mu$)). На аксиальное расположение атома хлора указывает величина КССВ между протонами H-8 и H-14 ($J = 4.3 \Gamma \mu$). Таким образом, протоны H-8 и H-14 находятся в *цис*-состоянии (Рисунок 13).



Рисунок 13. Ключевые кросс-пики 6-трифторметилзамещенных морфинанов **470-472**, **474** и **475** в спектрах ROESY, HOESY и NOESY

Расположение CF₃-группы в соединениях **474** и **475** определяли по наличию кросс-пиков между трифторметильной группой и протоном H-5 в спектрах HOESY (¹⁹F-¹H). В спектре NOESY **474** проявлялся кросс-пик протона гидроксильной группы в положении C-6 (3.87 м.д.) и H-7 протоном при кратной связи (5.63 м.д., д, $J = 9.8 \Gamma$ ц). На расположение триметилсилокси-группы **474** в положении C-14 указывали взаимодействия протонов TMS группы с протонами NCH₃ метильной группы, а также протонов H-8 при двойной связи (5.93 м.д., д, $J = 9.4 \Gamma$ ц) (Рисунок 13).

2.9 Некоторые аспекты биологической активности соединений

Известно, что бупренорфин 404 обладает значительной анальгетической активностью с меньшей склонностью к зависимости и угнетению дыхательных центров, чем морфин [177]. В настоящее время бупренорфин 404 используется в качестве антинаркоманийного препарата. Показана большая приверженность пациентов и эффективность лечения налтрексоном в комбинации с бупренорфином в сравнении с терапией одним только налтрексоном при лечении опиоидной зависимости [178]. Для бупренорфина была установлена необычная дозозавимая реакция анальгетического эффекта в антиноцицептивных экспериментах, с увеличением дозы вводимого вещества наблюдалось снижение эффекта. Было найдено объяснение этому эффекту, которое заключалось в том, что индуцированная бупренорфином антиноцицепция опосредована рецепторами И может быть нарушена сопутствующей μ-опиоидными активацией ноцицептин/орфанинового (NOP) рецептора [179, 180]. Последнему отводится важная роль в механизмах опиоидной регуляции функций нервной системы [181, 182]. Указанные особенности действия были анальгетического выявлены y некоторых других С-мостиковых

этеноэпоксиморфинанов – эторфина и его производных [183], а также 18,19дегидробупренорфина [184].

2.9.1 Анальгетическая активность пиримидиновых производных тетрагидротебаина

Ранее для *N'*-замещенных 7α,8α-сукцинимидо-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14тетрагидроорипавинов была установлена анальгетическая активность в тестах «горячая пластина» и «уксусные корчи» [78].

На базе отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского¹ изучена анальгетическая активность синтезированных 2,4,6тризамещенных пиримидиновых производных тетрагидротебаина (Рисунок 14). Соединения 409, 435, 439, 443, 446 в дозах 1 мг/кг, 5 мг/кг и 10 мг/кг исследовали на самцах крыс в тесте отдергивания хвоста («Tail Flick»). В ДМСО. Изучаемые качестве контроля использовали соединения растворяли в 10% ДМСО и затем разбавляли до



Рисунок 14. Исследуемые соединения на анальгетическую активность

≤1% ДМСО в тестируемых растворах. Исследуемые растворы вводили внутрибрюшинно, в объеме 0.2 мл на 100 г массы животного. Определяли латентное время отдергивания хвоста в контрольной и экспериментальной группах крыс (время 1-ого отчета составило 15 секунд). Обезболивающую активность оценивали через 60 мин после введения раствора. Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13. Антиноцицептивный эффект гибридных соединений, сочетающих 2замещенный 4-арилпиримидиновый заместитель и 6,14-эндо-этено-6,7,8,14эндоэтентетрагидротебаиновый остов.

Соединение	Доза, мг/кг	Обезболивающее действие,		
		Латентное время (сек)	Эффект (%)	
CH ₃ N N H ₃ CO	1.0	5.45±0.19**	10.35	
O NCH ₃	5.0	5.64±0.39**	12.16	
H_3CO H_3C	10.0	6.43±0.29**	19.32	

¹ Исследование выполнено к.б.н. Раваевой М.Ю, "Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского" (Крым, г. Симферополь)



p < 0.01 относительно контроля; p < 0.05 относительно контроля;

81

Как видно из приведенных данных в таблице 13, анальгетическая активность 1-(пиримидин-4-ил)-тетрагидротебаинов 437, 441, 445, 448 зависит от характера заместителя (R) в пиримидиновом кольце. Для пиримидинилзамещенных производных 437, 445, 448 и алкина 409 наблюдался дозозависимый эффект: увеличение дозы вводимого агента от 1 до 10 мг/ кг приводило к увеличению времени возникновения болевой реакции. В отличие от этого, при введении соединения 441 наибольший эффект достигается в дозе 1 мг/кг (почти в два раза увеличивается латентное время возникновения боли по сравнению с контролем). Увеличение дозы агента 441 снижало эффективность анальгетического эффекта.

При введении животным исходного соединения **277** не наблюдалось увеличение времени возникновения болевой реакции по сравнению с контрольной группой. Как видно, в ряду исследованных соединений только соединение **441**, содержащее 4-бромфенильный заместитель в положении C-6 пиримидинового кольца обладало достоверным антиноцицептическим эффектом при введении в дозе 1 мг/кг (латентное время отведения хвоста составило 8.7 ± 1.3 с, MPE 41.3%). Увеличение дозы снижало антиноцицептивный эффект, аналогично эффекту вышеописанных µ-опиоидных агонистов этеноэпоксиморфинанового типа [175, 176]. Дополнительно, следует отметить, что бис-гидрохлориды 7α , 8α -сукцинимидо-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидроорипавина **405** (R=*N'*-(амидоалкиламин)) проявляют сравнимый с бупренорфином **404** аффинитет к µ-опиоидным рецепторам [185].

Как видно, дальнейшее изучение гибридных соединений нового типа, сочетающих 2замещенный 4-арилпиримидиновый заместитель и 6,14-эндо-этено-6,7,8,14эндоэтентетрагидротебаиновый остов для полной характеристики антиноцицептивных эффектов и механизма действия соединений представляет значительный интерес.

2.9.2 Молекулярный докинг 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных тетрагидротебаина в сайт связывания µ-опиоидного рецептора

Нами исследовано сродство некоторых полученных пиримидиновых производных тетрагидротебаина к µ-опиоидному рецептору². Аффинность связывания сравнивалась аффинностью высокоэффективного агониста µ-рецепторов BU72 (в том числе *in vivo*) [186]. Дополнительно оценивали связывание энкефалин-подобного пептидомиметика DAMGO. Значения энергий связывания, лигандной эффективности и докинга некоторых соединений представлены в таблице 14 и на рисунке 15.

² Исследование выполнено к.б.н. Баевым Д.С., с.н.с. ЛФИ НИОХ СО РАН

Соединение	Лигандная эффективность	Энергия связывания [*] ,	Соединение	Лигандная эффективность	Энергия связывания*,
		ккал/моль			ккал/моль
DAMGO	-0.215	-7.964	443	-0.098	-5.115
467	-0.147	-7.058	BU-72	-0.158	-5.040
458	-0.125	-6.246	442	-0.088	-4.861
Налтрексон	-0.237	-5.924	447	-0.094	-4.798
441	-0.111	-5.558	464	-0.083	-4.143
437	-0.110	-5.488	446	-0.070	-3.918
440	-0.107	-5.361	438	-0.035	-1.900
444	-0.106	-5.310	*Значения не	являются исти	нной энергией
439	-0.100	-5.220	связывания, ро значение докин	ассматриваются га.	как оценочное

Таблица 14. Значения энергий связывания и лигандной эффективности соединений

Как правило, для большинства агонистов и антагонистов µ-опиоидных рецепторов характерно наличие водородной связи ОН-групп морфинанов с остатком аминокислоты ASP147 (в том числе для BU72). Для новых молекул такого взаимодействия не обнаружено, в том числе для соединений 458 и 464, содержащих гидроксильную группу в положении С-2' пиримидинового кольца. Наиболее низкие оценочные энергии связывания демонстрируют производные 467 и 458. Расчетная энергия докинга соединений 437, 441, 458 и 464 указывает на аффинность к µ-опиоидным рецепторам, которая реализуется за счет образования нековалентных взаимодействий с другими аминокислотными остатками и π - π -стэкинга, в которых участвуют ароматические циклы молекул. Так, наличие π-π-стэкинга между фенильным кольцом N'фенилпирролидиндиона и ароматическим кольцом триптамина (TRP318), а также π -системой кольца А с ароматическим циклом тирамина (TYR-148) обеспечивает прочное связывание (Рисунок 15) [187]. Следует отметить, что пиримидиновые производных тетрагидротебаина 437, 441, 458 и 464 стабилизированы в сайте за счет активного участия в связывании арильного заместителя пиримидинового кольца в положении С-6" (Рисунок 15, С-F). Так, в соединении 441 отмечается взаимодействие π-системы указанного кольца с сересодержащим остатком метионина МЕТ151 (Рисунок 15).



Рисунок 15. Конформации пиримидиновых производных тетрагидротебаина, полученные в результате докинга в сайт связывания µ-опиоидного рецептора в сравнении с известными агонистами.

A - DAMGO, B - BU72, C - 458, D - 441, E - 437, F - 464.

Нековалентные взаимодействия показаны пунктирными линиями различных цветов: зеленые – водородные связи, голубые и пурпурные – π-стэкинг, оранжевые – солевые мостики, желтые – серосодержащего остатка метионина

84

Таким образом, данные *in silico* позволяют предположить участие µ-опиоидных рецепторов в механизме обезболивающего действия гибридных соединений нового типа, включающих фрагменты арилпиримидина и 6,14-эндо-этено-7,8-(N'-фенилсукцинимидо)-6,7,8,14-тетрагидротебаина.

2.9.3 Цитотоксичность 2,4,6-тризамещенных пиримидиновых производных 4-*О*-метилсиноменина

Помимо хорошо изученной противовоспалительной (противоартритной) и анальгетической активности [2-10] алкалоида синоменина **1**, известны ингибирующие свойства гидрохлорида синоменина в отношении роста опухолевых клеток человека, в том числе глиобластомы [188] и рака груди [189]. Выявлен эффект ингибирования клеточной пролиферации глиобластомы для некоторых C-4 замещенных эфиров синоменина [190].

В данной работе изучалась цитотоксичность пиримидиновых производных 4-*O*метилсиноменина **451-457** в отношении опухолевых клеточных линий рака молочной железы (MCF-7) и глиобластомы человека (SNB19 и T98G). Определяли концентрацию вещества, ингибирующую жизнеспособность опухолевых клеток на 50% (токсическая доза GI₅₀)³. Использовали стандартный MTT-тест, позволяющий спектрофотометрически оценивать количество живых клеток [191]. Полученные данные представлены в таблице 15.

Соединение	GI50, μM			
	SNB19	T98G	MCF-7	
H ₃ CO HO ,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	>100	>100	85±6.74	
Ph $H_{3}CO$	30 ± 0.4	35 ± 0.7	4.20±0.47	

Таблица 15. Цитотоксичность пиримидиновых производных 4-О-метилсиноменина

³ Исследование выполнено Покровским М.А., Институт медицины и психологии В. Зельмана НГУ

$H_{3}CO$	27 ± 0.4	33 ± 0.7	35±0.47
$H_{3}CO$	25 ± 0.7	31 ± 1.08	3.10±0.1
$H_{3}CO$	28 ± 1.41	32 ± 0.4	3.50±0.07
CH ₃ N N H ₃ CO H ₃ CO H ₃ CO H ₃ CO CH ₃ (N) OCH ₃ (N) OCH ₃ (N) OCH ₃ (N) (N) (N) (N) (N) (N) (N) (N) (N) (N)	37 ± 1.08	47 ± 1.08	37±0.7
$H_{3}CO$	27 ± 0.35	34 ± 0.4	3.40±0.22

$H_{3}CO$	31± 1.08	34 ± 0.7	3.30 ± 0.14
Доксорубицин	н.д.	2.1 ± 1.47	3.85 ± 0.24

Синтезированные конъюгаты 4-*О*-метилсиноменина с арилпиримидинами ингибировали рост опухолевых клеток человека. Характерно, что соединения **451**, **452**, **454**, **455**, **457** проявили селективную цитотоксичность в отношении клеточных линий рака молочной железы (MCF-7). Их эффект на этой линии клеток находится на уровне используемого в медицине препарата доксорубицин. Как видно, введение пиримидинового заместителя привело к увеличению цитотоксичности, при этом, наблюдается эффект заместителей в фрагменте арилпиримидина на активность. Соединения, содержащие второй арильный заместитель в пиримидиновом кольце (в положении C-2) увеличивают цитотоксичность.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектральные и аналитические исследования проводились в Химическом сервисном центре коллективного пользования НИОХ СО РАН. Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400, DRX-500, AV-300, AV-600. Химические сдвиги сигналов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант спин-спинового взаимодействия (Л) в герцах (Гц). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы CDCl₃ (δ_H 7.24, δ_C 77.00 м.д.), CD₃OD ($\delta_{\rm H}$ 3.31, $\delta_{\rm C}$ 49.00 м.д.). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³С определяли при записи спектров в режиме J-модуляции (JMOD). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР 1 H, 13 C и 19 F с привлечением в некоторых случаях двумерных спектров гомоядерной корреляции (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹H ROESY) и двумерных спектров гетероядерной корреляции (¹³С-¹Н HSQC, ¹³С-¹Н HMBC, ¹⁹F-¹H HOESY). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific, США (в режиме полного сканирования в диапазоне *m/z* 0-800, ионизация электронным ударом 70 эВ, прямой ввод образца). Температуры плавления определяли на приборе METTLER TOLEDO FP900, США. Величины удельного вращения $[\alpha]_{D}^{T}$ измеряли на поляриметре PolAAr 3005, Великобритания. Удельное вращение выражено в (град·мл)·(г·дм)⁻¹, концентрация раствора выражена в г·(100 мл)⁻ ¹. Элементный анализ соединения **406** выполнен на СНN-анализаторе (модель 1106 фирмы Carlo Erba, Италия).

Контроль за ходом реакций осуществлен методом TCX на пластинах Sorbfil UV-254, Россия, с использованием систем: CHCl₃, CHCl₃–EtOH, CHCl₃–MeOH, 10:1. Проявление в парах иода, в УФ свете или реактивом Драгендорфа. Продукты реакций выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (0.035–0.240 мм), элюенты петролейный эфирэтилацетат, CHCl₃, CHCl₃–EtOH, CHCl₃–MeOH, 100:1→10:1.

В работе использовались коммерчески доступные реагенты: *N*-иодсукцинимид (Alfa Aesar, 97%), PPh₃ (Alfa Aesar, >99%), CuI (Alfa Aesar), TBAF (1M pactbop B TΓΦ, Alfa Aesar), PdCl₂ (PeaXим), трифторуксусная кислота (Merck, 99%), триметилсилилацетилен (Fluka, 99%), фенилацетилен (Alfa Aesar, 99%), 4-фторфенилацетилен (Alfa 99%), Aesar. 4метоксифенилацетилен (Alfa Aesar, 99%), 4-фторбензойная кислота (Alfa Aesar, >98%), 4метоксибензойная (п-анисовая) кислота (Acros Organics, >98%), 4-бромбензойная кислота (Alfa Aesar, >98%), гидрохлорид ацетамидина (Acros Organics, >98%), гидрохлорид бензамидина, гидрохлорид гуанидина (Acros Organics, >98%), гидрохлорид м-метоксибензамидина, гидрохлорид п-нитробензамидина, гексакарбонил молибдена (Sigma Aldrich, 98%), ди(1адамантил)бензилфосфин (Sigma Aldrich, 95%), DIPEA (Alfa Aesar, 99%), CF₃SiMe₃ (Alfa Aesar, 95%), DMAP (Merck, 99%).

1-этинил-6,14-эндо-этенотетрагидротебаин **409**, азиды **414а-422а** синтезированы по литературным методикам [79, 130, 192, 193, 194], спектральные данные совпадают с литературными. Растворители (CH₂Cl₂, CHCl₃, TГФ, ДМФА, MeCN, PhMe), пиридин и Et₃N очищены по стандартным методикам. Хлорангидрид 4-фторбензойной кислоты, хлорангидрид 4бромбензойной кислоты и хлорангидрид 4-метоксибензойной кислоты получены по литературной методике [195].

В работе использовали синоменин **1**, [α]_D²² -56.75 (*с* 0.23, CHCl₃); тебаин **2**, [α]_D²² -228.46 (*с* 0.40, CHCl₃).

Нумерация атомов в соединениях дана для отнесения сигналов в спектрах ЯМР и не совпадает с нумерацией атомов в номенклатурном названии.

Методика получения 4-О-метилсиноменина (406)

К охлажденному до 0°С раствору синоменина **1** (3.0 ммоль) в 10 мл EtOH добавляли Me₂SO₄ (3.3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем в течение 15 мин прикапывали спиртовой раствор щелочи (3.3 ммоль KOH в 5 мл EtOH). Повышали температуру до комнатной, реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч (контроль TCX). EtOH отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 30 мл CHCl₃, промывали насыщенным раствором NaCl (3×15 мл). Органический слой сушили над MgSO₄, осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃).



Желтый порошок. Выход 92%, [α]^{22.5}₈₉ -36.36 (*c* 0.17, CHCl₃), т. пл. 154.0 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Гц): 1.80 – 1.88 (2H, м, H-15,15), 1.90-1.99 (1H, м, H-16), 2.38 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.44-2.51 (2H, м, H-5, 16), 2.69 (1H, дд, H-10, J = 17.9, J = 5.2), 2.91 – 3.00 (2H, м, H-10, H-14), 3.11 – 3.14 (1H, м, H-9), 3.47 (3H, с, C<u>H₃OC⁷</u>), 3.76 (3H, с, CH₃OC³), 3.87 (3H, с, CH₃OC⁴), 4.06 (1H, д, H-5, J = 15.9), 5.47

(1H, д, H-8, J = 1.5), 6.67 (1H, д, H-1, J = 8.5), 6.70 (1H, д, H-2, J = 8.4). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.3 (C-10), 36.9 (C-15), 40.7 (C-13), 42.5 (N<u>C</u>H₃), 45.8 (C-14), 46.8 (C-16), 49.8 (C-5), 54.6 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.5 (<u>C</u>H₃OC³), 56.2 (C-9), 60.2 (<u>C</u>H₃OC⁴), 111.0 (C-1), 115.2 (C-8), 122.4 (C-2), 129.5 (C-12), 129.7 (C-11), 148.5 (C-3), 151.2 (C-4), 152.2 (C-7), 193.7 (C-6). Найдено, %: С 70.39; H 7.25; N 4.19. C₂₀H₂₅NO₄. Вычислено, %: С 69.95; H 7.34; N 4.08. Полученные спектральные данные совпадают с литературными [196].

Методика получения 1-иод-4-О-метилсиноменина (410)

К раствору 4-*О*-метилсиноменина **406** (2.9 ммоль) в 30 мл трифторуксусной кислоты при перемешивании добавляли *N*-иодсукцинимид (2.9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре (контроль TCX), затем выливали на лед и при перемешивании добавляли водный раствор аммиака до pH 10-11. Продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 30 мл), промывали H_2O (3 x 15 мл), сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃).



Желтый порошок. Выход 87%, [α]_D²² +25.54 (*c* 0.20, CHCl₃), т. пл. 60.9 °C (разл.). ИК (КВг), ν, см⁻¹: 750, 835, 883, 943, 958, 1008, 1045, 1078, 1106, 1147, 1201, 1218, 1249, 1280, 1351, 1378, 1421, 1463, 1577, 1627, 1691, 2798, 2838, 2910, 2933, 3446. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.82 – 1.93 (3H, м, H-15, 15, 16), 2.39 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.44-2.51 (2H, м, H-10, 16), 2.51 (1H, д, H-5, *J* = 15.8), 2.84 (1H, д, H-10, *J* = 18.4), 2.91 – 2.94 (1H, м, H-14), 3.15 – 3.19 (1H, м, H-9), 3.47 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.75 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.87 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.02 (1H, д, H-5, J = 15.8), 5.42 (1H, д, H-8, J = 1.9), 7.22 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 32.1 (C-10), 36.7 (C-15), 41.6 (C-13), 42.7 (N<u>C</u>H₃), 45.9 (C-14), 46.7 (C-16), 49.6 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (C-9), 60.4 (<u>C</u>H₃OC⁴), 93.6 (C-1), 114.8 (C-8), 121.7 (C-2), 131.4 (C-12), 131.7 (C-11), 148.9 (C-3), 151.7 (C-4), 152.4 (C-7), 193.5 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 469 (84), 454 (64), 428 (44), 135 (55), 119 (36), 93 (35), 91 (72), 84 (62), 82 (100). Найдено, m/z: 469.0738 [M]^{+.} C₂₀H₂₄NO4I. Вычислено, m/z: 469.0745.

Кросс-сочетание Соногаширы 1-иод-4-*О*-метилсиноменина (410) с фенилацетиленом и триметилсилилацетиленом

К раствору 1-иод-4-*O*-метилсиноменина **410** (1 ммоль) в 10 мл ДМФА в токе аргона при перемешивании последовательно добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 ммоль), Ph₃P (0.1 ммоль), CuI (0.1 ммоль), фенилацетилен или триметилсилилацетилен (2 ммоль) и Et₃N (3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 50°С) в течение 12 ч, затем выливали на чашку Петри для свободного испарения на воздухе. Остаток растворяли в 40 мл CHCl₃ и промывали 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃, H₂O (2 × 15 мл), сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃–MeOH, 100:1).

1-(фенилэтинил)-4-О-метилсиноменин (111)



Бежевый порошок. Выход 84%, [α]_D²⁶ +111.28 (*c* 0.13, CHCl₃), т. пл. 172.3 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 692, 755, 800, 852, 890, 910, 935, 981, 1043, 1072, 1095, 1145, 1201, 1220, 1255, 1288, 1305, 1334, 1353, 1378, 1421, 1465, 1492, 1587, 1627, 1691, 2204, 2798, 2842, 2927, 3000, 3052. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.84 – 1.91 (2H, м, H-15,15), 1.94 – 2.02 (1H, м, H-16), 2.42 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.48 – 2.54 (2H, м, H-5,16), 2.70 (1H, дд, *J* = 18.9, *J* = 5.4, H-10), 2.96 – 3.00 (1H, м, H-14), 3.21 – 3.29 (2H,

м, H-9,10), 3.49 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.79 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 3.91 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.05 (1H, д, H-5, J = 15.9), 5.48 (1H, д, H-8, J = 1.2), 6.92 (1H, c, H-2), 7.30 – 7.37 (3H, м, H-5',6'7'), 7.49 – 7.54 (2H, м, H-4',8'). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.8 (C-10), 36.8 (C-15), 41.0 (C-13), 42.7 (N<u>C</u>H₃), 45.9 (C-14), 46.8 (C-16), 49.9 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.1 (C-9), 60.6 (<u>C</u>H₃OC⁴), 87.9 (C-2'), 93.8 (C-1'), 114.4 (C-2), 115.1 (C-8), 116.1 (C-1), 123.3 (C-3'), 128.2 (C-6'), 128.3 (C-5',7'), 130.2 (C-12), 131.3 (C-4',8'), 132.6 (C-11), 149.2 (C-3), 151.0 (C-4), 152.4 (C-7), 193.7 (C-6). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 444 (28), 443 (100), 429 (22), 428 (73), 304 (16), 192 (16), 85 (35), 83 (57), 46 (23), 34 (19). Найдено, *m*/*z*: 443.2093 [M]^{+.} C₂₈H₂₉NO₄. Вычислено, *m*/*z*: 443.2091.

1-(триметилсилилэтинил)-4-О-метилсиноменин (112)



Желтый порошок. Выход 70%, [α]_D²⁵ +312.50 (*с* 0.08, CHCl₃), т. пл. 109.7 °C (разл.). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 759, 844, 991, 1045, 1076, 1106, 1147, 1162, 1201, 1249, 1301, 1321, 1353, 1378, 1423, 1465, 1560, 1587, 1627, 1651, 1695, 2146, 2798, 2848, 2927, 2954. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.24 (9H, с, (C<u>H₃</u>)₃Si), 1.77 – 1.96 (3H, м, H-15, 15, 16), 2.40 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.44-2.52 (2H, м, H-5, 16), 2.56 (1H, дд, H-10, *J* = 18.9, *J* = 5.5), 2.92 – 2.97 (1H, м, H-14), 3.11 – 3.22 (2H, м, H-9,10), 3.48

(3H, c, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.76 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 3.88 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.02 (1H, д, H-5, J = 15.8), 5.46 (1H, д, H-8, J = 1.5), 6.85 (1H, c, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.09 (<u>C</u>H₃)₃Si), 23.7 (C-10), 36.8 (C-15), 41.0 (C-13), 42.5 (N<u>C</u>H₃), 45.9 (C-14), 46.7 (C-16), 49.9 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.0 (C-9), 60.0 (<u>C</u>H₃OC⁴), 98.7 (C-2'), 103.6 (C-1'), 114.6 (C-8), 115.1 (C-2), 116.0 (C-1), 130.1 (C-12), 133.1 (C-11), 149.4 (C-3), 150.9 (C-4), 152.4 (C-7), 193.6 (C-6). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 439 (14), 207 (43), 82 (26), 57 (30), 46 (34), 45 (100), 44 (24), 43 (26), 41 (28). Найдено, m/z: 439.2170 [M]^{+.} C₂₅H₃₃NO₄Si. Вычислено, m/z: 439.2173.

Кросс-сочетание Соногаширы 1-иод-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина (407) с фенилацетиленом

К раствору 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **407** (1 ммоль) в 10 мл ДМФА в токе аргона при перемешивании последовательно добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.05 ммоль), Ph_3P (0.05 ммоль), CuI (0.05 ммоль), фенилацетилен (2 ммоль) и Et_3N (3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 50°С) в течение 12 ч, затем выливали на чашку Петри для свободного испарения на воздухе. Остаток растворяли в 40 мл CHCl₃ и промывали H₂O (3×15 мл), сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃).

1-(фенилэтинил)-6,14—эндо-этенотетрагидротебаин (432)



Коричневый порошок. Выход 88%, $[\alpha]_D^{25}$ -188.02 (*c* 0.2, CHCl₃), т. пл. 155.3 °C (разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 620, 665, 692, 757, 790, 817, 906, 916, 944, 966, 983, 1018, 1058, 1118, 1164, 1207, 1245, 1286, 1361, 1378, 1442, 1498, 1594, 1618, 1712, 1774, 2800, 2838, 2935. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д. (*J*, Гц): 1.95-2.02 (2H, м, H-15,15), 2.48 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 3.20 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.28 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 2.47-2.63 (3H, м, H-10,16,16), 3.78 (3H, с, C⁶OC<u>H</u>₃), 3.83 (3H, с, C³OC<u>H</u>₃), 4.09 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.40 (1H, д, H-8, *J* = 8.06), 4.74 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.49 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.87 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 6.86

(1H, с, H-2), 7.14 (2H, д, H-2'',6'', *J* = 7.52), 7.31-7.41 (6H, м, H-3'',4'',5'',3''',4''',5'''), 7.47-7.54 (2H, м, H-2''',6'''). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.4 с (С-10), 33.6 (С-15), 41.3 (С-7), 42.2 (С-8), 43.7 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (С-13), 45.2 (С-16), 48.1 (С-14), 51.7 (С⁶О<u>C</u>H₃), 56.2 (С³О<u>C</u>H₃), 56.9 (С-9), 80.7 (С-6), 87.4 (С-2''), 91.1 (С-5), 92.4 (С-1''), 114.3 (С-3''), 116.4 (С-2), 123.3 (С-1), 126.31 (С-7',11'), 128.1 (С-9'), 128.35 (С-5'',7''), 128.5 (С-6''), 128.9 (С-8',10'), 129.1 (С-19), 130.2 (С-6'), 131.4 (С-4'',8''), 131.6 (С-12), 132.7 (С-11), 133.8 (С-18), 142.2 (С-3), 148.5 (С-4), 172.9 (С-5'), 176.2 (С-2'). Массспектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 586 (10), 585 (4), 584 (100), 569 (9), 46 (34), 329 (23), 328 (16), 309 (8), 277 (24), 238 (8). Найдено, *m*/*z*: 584.2304 [M]^{+.} С₃₇H₃₂N₂O₅. Вычислено, *m*/*z*: 584.2306.

Методика получения 1-этинил-4-О-метилсиноменина (413)

К раствору 1-(триметилсилилэтинил)-4-O-метилсиноменина **412** (0.7 ммоль) в 5 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляли TBAF (1М раствор в ТГФ, 0.75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Органический слой промывали 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃, затем H₂O (2 × 15 мл), сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃–MeOH, 50:1).



Желтый порошок. Выход 75%, $[\alpha]_D^{25}$ +119.77 (*c* 0.17, CHCl₃), т. пл. 152.9 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 632, 659, 748, 757, 790, 850, 890, 977, 1016, 1043, 1072, 1103, 1147, 1162, 1201, 1232, 1255, 1290, 1301, 1319, 1353, 1380, 1423, 1467, 1562, 1587, 1627, 1691, 2800, 2840, 2912, 2933, 3278, 3436. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.80 – 1.96 (3H, м, H-15,15,16), 2.40 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.45-2.53 (2H, м, H-5,16), 2.62 (1H, дд, H-10, *J* = 19.0, *J* = 5.5), 2.95 – 3.00 (1H, м, H-14),

3.16 (1H, д, H-10, *J* = 18.9), 3.20-3.23 (1H, м, H-9), 3.29 (1H, с, H-2'), 3.46 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁷), 3.75 (3H, с, С<u>H</u>₃OC³), 3.88 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁴), 4.02 (1H, д, H-5, *J* = 15.9), 5.44 (1H, д, H-8, *J* = 2.0), 6.88 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.7 (С-10), 36.7 (С-15), 41.0 (С-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.8 (С-14), 46.7 (С-16), 49.8 (С-5), 54.7 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.5 (<u>C</u>H₃OC³), 56.0 (С-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 81.4 (С-2'), 82.1 (С-1'), 115.0 (С-1), 115.0 (С-8), 115.1 (С-2), 130.1 (С-12), 133.2 (С-11), 149.6 (С-3), 150.9 (С-4), 152.4 (С-7), 193.4 (С-6). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 368 (21), 367 (79), 353 (23), 352 (100), 324 (14), 242 (15), 228 (24), 207 (15), 192 (28), 41 (20). Найдено, *m*/*z*: 367.1774 [M]^{+.} С₂₂H₂₅NO₄. Вычислено, *m*/*z*: 367.1778.

<u>Метод а:</u>

К раствору 1-этинил-7,8-[*N*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина **409** (0.39 ммоль) в 5 мл DMF в токе аргона последовательно добавляли CuSO₄·5H₂O (0.08 ммоль) и AscNa (0.24 ммоль), а затем к перемешиваемому раствору прибавляли 1.95 экв. соответствующего азида **420а-422a**. Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании до 80°C 12 ч, затем выливали на чашку Петри для свободного испарения на воздухе. Остаток растворяли в 30 мл хлороформа, промывали водой (3×15 мл), сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Соединения **420-422** очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl₃-EtOH, 100:0→10:1).

<u>Memod b:</u>

К раствору 1-этинил-7,8-[*N*-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина **409** (0.39 ммоль) в 5 мл MeCN в токе аргона последовательно добавляли 1.95 экв. соответствующего азида **414а-419а**, DIPEA (1.41 ммоль) и CuI (0.08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании до 60°C 8 ч. При выделении соединений **414**, **416-419** растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в хлороформе (30 мл), промывали водой (3×15 мл), сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – CHCl₃-EtOH, 100:0→10:1). Если продукт выпадал в осадок в процессе реакции (соединение **415**), его отфильтровывали, промывали МеCN, растворяли в хлороформе, промывали водой и дополнительно очищали колоночной хроматографией.

1-(1-Бензил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (414)



Коричневый порошок. Выход 80%, т.пл. 168.0 °С (разл., CHCl₃), [α]_D²⁷ - 123.5 (*c* 0.15, CHCl₃). ИК (КВг), v, см⁻¹: 1764, 1687, 1629, 1612, 1469, 1045, 1002, 785, 717. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.92-2.04 (2H, м, H-15,15), 2.46 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.48-2.62 (3H, м, H-10,16,16), 3.21 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.40 (1H, д, H-10, *J* = 18.9), 3.71 (3H, с, C⁶OC<u>H</u>₃), 3.85 (3H, с, C³O<u>C</u>H₃), 4.03 (1H, д, H-9, *J* = 6.6), 4.41 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.72 (1H, д, H-5, *J* = 1.3), 5.44 (1H, д, H-18, *J* = 8.9), 5.58 (2H, д, *J* = 2.4, H-1"',1"'), 5.86 (1H, дд, H-19, *J* = 8.9, 1.3), 7.10-7.15 (2H, м, H-7',11'), 7.19 (1H, с, H-2), 7.27-7.41 (8H, м, H-8',9',10',3"',4"',5"',6"',7"'),

7.56 (1H, с, H-5"). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.3 (С-10), 33.6 (С-15), 41.2 (С-7), 42.1 (С-8), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (С-13), 44.9 (С-16), 48.1 (С-14), 51.6 (С⁶О<u>C</u>H₃), 54.1 (С-1""), 56.3 (С³О<u>С</u>H₃), 57.0 (С-9), 80.7 (С-6), 90.9 (С-5), 112.6 (С-2), 120.6 (С-5"), 122.2 (С-1), 124.9 (С-2""), 126.3 (С-7',11'), 127.8 (С-3"",7""), 128.5 (С-9'), 128.7 (С-5""), 128.9 (С-8',10'), 129.0 (С-4"",6""), 129.2 (С-19), 131.6 (С-6'), 133.0 (С-12), 133.7 (С-18), 134.7 (С-11), 142.3 (С-3), 146.9 (С-4"), 148.0 (С-4), 173.0 (С-5'), 176.3 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 641 (41), 469 (28), 468 (76), 410 (50), 242 (36), 173 (100), 142 (72), 91 (80), 44 (31), 41 (30). Найдено, *m*/*z*: 641.2628 M^{+.} С₃₈H₃₅N₅O₅. Вычислено, *m*/*z*: 641.2633.

1-[1-(4-Нитрофенил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (415)



NO₂ Желтый порошок. Выход 55%, т.пл. 213.0 °C (разл., CHCl₃-MeOH, 50:1), [α]_D²⁷ -137.2 (*c* 0.1, CH₂Cl₂), ИК (КВг), v, см⁻¹: 1774, 1710, 1621, 1596, 1525, 1344, 1112, 1027, 854, 817, 750, 694. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.94-2.11 (2H, м, H-15,15), 2.52 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.56-2.73 (3H, м, H-10,16,16), 3.25 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.55 (1H, д, H-10, *J* = 18.6), 3.73 (3H, с, C⁶OC<u>H</u>₃), 3.91 (3H, с, C³OC<u>H</u>₃), 4.11 (1H, д, H-9, *J* = 6.2), 4.48 (1H, д, H-8, *J* = 8.5), 4.77 (1H, д, H-5, *J* = 1.1), 5.47 (1H, д, H-18, *J* = 8.1), 5.91 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, 1.1), 7.10-7.17 (2H, м, H-7',11'), 7.26 (1H, с, H-2), 7.28-7.45 (3H, м, H-8',9',10'), 8.04 (2H, д, H-2''',6''', *J* = 8.9), 8.15 (1H, с, H-5''), 8.44 (2H, д, H-3''',5''', *J* = 8.9). Спектр ЯМР

¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.4 (С-10), 33.7 (С-15), 41.4 (С-7), 42.2 (С-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (С-13), 45.0 (С-16), 48.1 (С-14), 51.6 (С⁶О<u>С</u>H₃), 56.5 (С³О<u>С</u>H₃), 57.1 (С-9), 80.7 (С-6), 91.1 (С-5), 113.3 (С-2), 118.1 (С-5"), 120.4 (С-2", 6"'), 121.1 (С-1), 125.5 (С-11), 125.5 (С-3"', 5"'), 126.3 (С-7', 11'), 128.5 (С-9'), 128.9 (С-8', 10'), 129.4 (С-19), 131.6 (С-6'), 132.5 (С-12), 133.7 (С-18), 141.1 (С-1"), 142.5 (С-3), 147.1 (С-4"'), 148.1 (С-4"), 148.6 (С-4), 172.91 (С-5'), 176.33 (С-2'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 672 (2), 332 (16), 173 (100), 138 (20), 129 (24), 117 (16), 103 (16), 91 (17), 65 (16), 53 (15). Найдено, *m/z*: 672.2336 [M]^{+.} С₃₇H₃₂N₆O₇. Вычислено, *m/z*: 672.2327.

1-[1-(4-Карбоксифенил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил]-7а,8а-(N-фенил-2,5-

диоксопирролидино)-[3,4-h]-6,14-эндо-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (416)



Желтый порошок. Выход 62%, т.пл. 230.0°С (разл., CHCl₃-MeOH, 100:2), $[\alpha]_D^{27}$ -237.21 (*c* 0.1, CH₂Cl₂). ИК (KBr), v, см⁻¹: 3434, 1774, 1710, 1689, 1604, 1496, 1446, 1037, 1022, 817, 748, 694. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.95-2.17 (2H, м, H-15,15), 2.55 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.60-2.82 (3H, м, H-10,16,16), 3.26 (1H, д, H-7, *J* = 8.9), 3.58 (1H, д, H-10, *J* = 18.3), 3.72 (3H, с, C⁶OC<u>H</u>₃), 3.89 (3H, с, C³OC<u>H</u>₃), 4.14 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.52 (1H, д, H-8, J = 8.7), 4.77 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.49 (1H, д, H-18, J = 8.9), 5.90 (1H, дд, H-19, *J* = 8.9, 1.2), 7.10-7.15 (2H, м, H-7',11'), 7.25 (1H, с, H-2), 7.28-7.40 (3H, м, H-8',9',10'), 7.94 (2H, д, H-2''',6''', *J* = 8.3), 8.16 (1H, с, H-5''), 8.28 (2H, д, H-

3'",5"', *J* = 8.3). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.7 (С-10), 33.1 (С-15), 41.2 (С-7), 42.1 (С-8), 43.2 (N<u>C</u>H₃), 44.7 (С-13), 45.1 (С-16), 47.9 (С-14), 51.6 (С⁶ОСH₃), 53.5 (С³ОСH₃), 57.4 (С-9), 80.6 (С-6), 90.67 (С-5), 113.0 (С-2), 118.6 (С-5"), 119.7 (С-2", 6"), 121.6 (С-1), 124.72 (С-11), 126.3 (С-7',11'), 128.5 (С-9'), 128.9 (С-8',10'), 129.5 (С-19), 131.5 (С-4"'), 131.6 (С-3", 5"'), 132.9 (С-6'), 133.4 (С-18), 134.1 (С-12), 142.5 (С-1"'), 143.3 (С-3), 147.4 (С-4"), 148.2 (С-4), 169.4 (СООН), 172.9 (С-5'), 176.2 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 671 (1), 173 (100), 137 (32), 129 (26), 120 (48), 117 (26), 103 (39), 91 (33), 53 (27), 43 (40). Найдено, *m*/*z*: 671.2380 [M]^{+.} С₃₈H₃₃N₅O₇. Вычислено, *m*/*z*: 672.2327.

1-(1-Бутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (417)



Желтый порошок. Выход 75%, т.пл. 154.07 °С (разл., CHCl₃), $[\alpha]_D^{27}$ -168.1 (*c* 0.3, CHCl₃). ИК (КВг), v, см⁻¹: 1774, 1710, 1623, 1596, 1496, 1444, 1095, 1058, 1020, 746, 694. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 0.87 (3H, т, H-4''', *J* = 7.4), 1.24-1.34 (2H, м, H-3'''), 1.78-2.02 (4H, м, H-15,15, 2''', 2'''), 2.39 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.42-2.60 (3H, м, H-10, H-16,16), 3.18 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.34 (1H, д, H-10, *J* = 18.8), 3.61 (3H, с, C⁶OCH₃), 3.78 (3H, с, C³OCH₃), 3.94 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.27-4.38 (3H, м, H-8, 2-H-1'''), 4.66 (1H, д, H-5, *J* = 1.1), 5.37 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.77 (1H, дд, H-19, J = 8.7, *J* = 1.1), 6.99-7.04 (2H, м, H-7',11'), 7.09 (1H, с, H-2), 7.25-7.32 (3H, м, H-8',9'10'), 7.62 (1H, с, H-5''). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 13.4 (C-4'''), 19.6 (C-3'''),

23.2 (C-10), 32.2 (C-2"), 33.7 (C-15), 41.3 (C-7), 42.2 (C-8), 43.3 (NCH₃), 44.9 (C-13), 45.0 (C-16),

48.1 (С-14), 50.1 (С-1""), 51.6 (С⁶О<u>С</u>H₃), 56.3 (С³О<u>С</u>H₃), 57.0 (С-9), 80.7 (С-6), 90.9 (С-5), 112.6 (С-2), 120.6 (С-5"), 122.3 (С-1), 124.8 (С-11), 126.3 (С-7',11'), 128.5 (С-9'), 128.9 (С-8',10'), 129.2 (С-19), 131.6 (С-6'), 133.0 (С-12), 133.7 (С-18), 142.3 (С-3), 146.3 (С-4"), 147.9 (С-4), 172.9 (С-5'), 176.3 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 607 (4), 279 (7), 278 (48), 277 (100), 200 (13), 198 (24), 185 (5), 182 (14), 152 (11), 76 (15). Найдено, *m*/*z*: 607.2790 [М]^{+.} С₃₅Н₃₇N₅O₅. Вычислено, *m*/*z*: 607.2789. **1-[1-(2-Гидроксиэтил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-7а,8а-(N-фенил-2,5-диоксопирролидино)-**[**3,4-***h***]-6,14-***эндо***-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (418)**



H₃CO

H₃CC

NCH₃

Желтый порошок. Выход 70%, т.пл. 236 °C (разл., CHCl₃-MeOH, 50:1), $[\alpha]_D^{27}$ -190.6 (*c* 0.2, CH₂Cl₂). ИК (КВг), v, см⁻¹: 3459, 1774, 1710, 1621, 1596, 1496, 1444, 1056, 1022, 817, 748, 696. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.83-2.02 (2H, м, H-15,15), 2.41 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.43-2.62 (3H, м, H-10,16,16), 3.19 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.37 (1H, д, H-10, *J* = 18.8), 3.65 (3H, с, С⁶OC<u>H</u>₃), 3.81 (3H, с, C³OC<u>H</u>₃), 3.92-4.00 (3H, м, H-9, 2H-2^{III}), 4.35 (1H, д, H-8, *J* = 8.1), 4.42-4.50 (2H, м, H-1^{III}), 4.68 (1H, д, *J* = 1.1, H-5), 5.39 (1H, д, *J* = 8.7, H-18), 5.81 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, *J* = 1.1), 7.02-7.08 (2H, м, H-7',11'), 7.14 (1H, с, H-2), 7.26-7.35 (3H, м, H-8',9',10'), 7.81 (1H, с, H-5''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.2 (C-10), 33.2 (C-15), 41.2 (C-7), 42.0 (C-

8), 43.0 (N<u>C</u>H₃), 44.7 (C-13), 44.9 (C-16), 47.9 (C-14), 51.5 (C⁶OCH₃), 56.2 (C³OCH₃), 57.1 (C-9), 60.7 (C-2^{'''}), 80.5 (C-6), 90.7 (C-5), 112.8 (C-2), 122.1 (C-1), 122.1 (C-5^{''}), 124.6 (C-11), 126.2 (C-7',11'), 128.4 (C-9'), 128.8 (C-8',10'), 129.0 (C-19), 131.4 (C-6'), 132.8 (C-12), 133.5 (C-18), 142.2 (C-3), 146.1 (C-4^{''}), 147.9 (C-4), 173.0 (C-5'), 176.35 (C-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{отн}, %): 595 (100), 596 (40), 422 (49), 364 (58), 173 (72), 129 (26), 57 (30), 55 (31), 43 (30), 41 (31). Найдено, *m*/*z*: 595.22420 [M]^{+.} C₃₃H₃₃N₅O₆. Вычислено, *m*/*z*: 595.2425.

1-(1-*трет*-Бутил-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-

6,14-эндо-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (419)

Белый порошок. Выход 60%, т.пл. 213.0°С (разл., CHCl₃-MeOH, 100:1), $[\alpha]_D^{27}$ -171.1 (*c* 0.1, CH₂Cl₂). ИК (KBr), v, см⁻¹: 1776, 1712, 1621, 1596, 1496, 1444, 1066, 1020, 817, 736, 694. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.72 (9H, c, C^{1‴}(C<u>H</u>₃)₃), 1.88-2.08 (2H, м, H-15,15), 2.47 (3H, c, NC<u>H</u>₃), 2.56-2.72 (3H, м, H-10,16,16), 3.24 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.57 (1H, д, H-10, *J* = 18.9), 3.72 (3H, c, C⁶OC<u>H</u>₃), 3.87 (3H, c, C³OC<u>H</u>₃), 4.08 (1H, д, H-9, *J* = 6.0), 4.40 (1H, д, H-8, *J* = 7.9), 4.74 (1 H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.47 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.88 (1H, дд, H-

19, J = 8.7, J = 1.2), 7.10-7.16 (3H, м, H-2,7',11'), 7.28-7.42 (3H, м, H-8',9',10'), 7.67 (1H, с, H-5'').

Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.4 (C-10), 29.9 (3(<u>C</u>H₃)C¹), 33.4 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (C-13), 45.1 (C-16), 47.8 (C-14), 51.5 (C⁶OCH₃), 56.3 (C³OCH₃), 57.2 (C-9), 59.3 (C-1)), 80.6 (C-6), 90.7 (C-5), 112.7 (C-2), 117.6 (C-5)), 122.6 (C-1), 124.8 (C-11), 126.2 (C-7',11'), 128.4 (C-9'), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C(19), 131.5 (C-6'), 132.9 (C-12), 133.6 (C-18), 142.2 (C-3), 146.4 (C-4''), 149.3 (C-4), 172.9 (C-5)', 176.2 (C-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{отн}, %): 607 (100), 608 (44), 467 (24), 466 (80), 451 (67), 434 (19), 409 (23), 408 (72), 57 (43), 40 (33). Найдено, *m*/*z*: 607.2786 [M]^{+.} C₃₅H₃₇N₅O₅. Вычислено, *m*/*z*: 607.2789.

1-[1-(4-Гидрокси-2,3,5,6-тетраметилбензил)-1,2,3-триазол-4-ил]-7α,8α-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (420)



Выход 65%, т. пл. 221°С (разл., из смеси CHCl₃-MeOH, 100:1), $[\alpha]_D^{27}$ -142.5 (*c* 0.2, CH₂Cl₂). ИК (КВг), v, см⁻¹: 3437, 1774, 1712, 1624, 1598, 1496, 1448, 1058, 1022, 817, 746, 694. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.95-2.02 (2H, м, H-15,15), 2.20 (6H, с, С⁴^{'''}<u>H</u>₃, C^{6'''}<u>H</u>₃), 2.26 (6H, с, С^{3'''}<u>H</u>₃, C^{7'''}<u>H</u>₃), 2.46 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.47-2.55 (3H, м, H-10,16,16), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.0), 3.45 (1H, д, H-10, *J* = 17.2), 3.70 (3H, с, С⁶OC<u>H</u>₃), 3.83 (3 H, с, С³OC<u>H</u>₃), 4.01 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.43 (1H, д, H-8, *J* = 7.0), 4.71 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 4.92 (1 H, уш.с, С^{5'''}O<u>H</u>), 5.43 (1H, д, H-18, *J* = 9.1), 5.63 (2H, с, H-1''', 1'''), 5.85 (1H, дд, H-19, *J* = 8.9, *J* = 1.0), 6.99 (1H, с, H-2), 7.10-7.14 (2H, м, H-7',11'), 7.21 (1H, с, H-5''), 7.28-7.32 (1H, м, H-9'), 7.35-7.40 (2H, м, H-8',10'). Спектр ЯМР

¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 12.4 (<u>C</u>^{4'''}H₃, <u>C</u>^{6'''}H₃), 16.2 (<u>C</u>^{3'''}H₃, <u>C</u>^{7'''}H₃), 23.7 (C-10), 33.8 (C-15), 41.4 (C-7), 42.2 (C-8), 43.2 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-13), 45.1 (C-16), 48.1 (C-14), 49.2 (C-1''), 51.6 (C⁶O<u>C</u>H₃), 56.7 (C³O<u>C</u>H₃), 57.1 (C-9), 80.7 (C-6), 91.1 (C-5), 113.4 (C-2), 119.8 (C-5''), 120.2 (C-3''',7'''), 122.6 (C-1), 125.2 (C-11), 126.3 (C-7',11'), 128.5 (C-9'), 128.9 (C-8'), C-10'), 129.1 (C-19), 131.7 (C-6'), 133.2 (C-12), 133.8 (C-18), 143.8 (C-4''',6'''), 142.3 (C-2'''), 146.4 (C-3), 148.0 (C-4), 152.4 (C-4''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 713 (16), 551 (96), 377 (32), 176 (12), 173 (30), 163 (100), 119 (64), 91 (23), 42 (30). Найдено, *m/z:* 713.3198 [M]^{+.} C₄₂H₄₃N₅O₆. Вычислено, *m/z:* 713.3208.

1-[1-(2-Метокси-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил]-7*а*,8*а*-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (421)



Выход 40%, т.пл. 280°С (разл., CHCl₃-MeOH, 100:1). $[\alpha]_D^{23}$ –202.82 (*c* 0.2, CH₂Cl₂). ИК (КВг), v, см⁻¹: 1764, 1706, 1695, 1624, 1492, 1107, 1066, 817, 750, 738, 700, 682. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.92-2.12 (2H, м, H-15,15), 2.48 (3 H, с, NC<u>H</u>₃), 2.46-2.60 (2H, м, H-10,16), 2.63-2.66 (1H, м, H-16), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.43 (1H, д, H-10, *J* = 18.7), 3.71 (3H, с, C⁶OC<u>H</u>₃), 3.81 (3H, с, C^{2^{···}OC<u>H</u>₃), 3.87 (3H, с, C³OC<u>H</u>₃), 4.06 (1H, д, H-9, *J* = 6.1), 4.34 (1H, д, H-8, *J* = 8.7), 4.73 (1H, д, H-5, *J* = 1.1), 5.22 (2H, с, H-1^{···}), 5.45 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.88 (1H, дд, H-19, *J* = 8.8, *J* = 1.1), 7.08-7.15 (2H, м, H-7', 11'), 7.27 (1H, с, H-2), 7.29-7.40 (3H, м, H-8',9',10'), 7.80 (1H, с, H-5''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.3 (C-10), 33.5 (C-15), 41.3 (C-7), 42.1}

(C-8), 43.2 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (C-13), 45.0 (C-16), 48.0 (C-14), 50.6 (C-1"), 51.5 (C⁶O<u>C</u>H₃), 52.9 (C^{2^{TT}}O<u>C</u>H₃), 56.3 (C³O<u>C</u>H₃), 57.1 (C-9), 80.6 (C-6), 90.9 (C-5), 112.8 (C-2), 121.9 (C-5"), 121.9 (C-1), 126.2 (C-7',11'), 124.7 (C-11), 128.4 (C-9'), 128.8 (C-8',10'), 129.1 (C-19), 131.5 (C-6'), 132.9 (C-12), 133.6 (C-18), 142.4 (C-3), 146.8 (C-4"), 148.0 (C-4), 166.6 (C-2"), 172.8 (C-5'), 176.2 (C-2'). Массспектр, *m*/*z* (I_{0TH}, %): 623 (100), 580 (20), 407 (35), 309 (40), 266 (35), 176 (56), 173 (27), 121 (26), 69 (43). Найдено, *m*/*z*: 623.2367 [M]^{+.} С₃₄H₃₃N₅O₇. Вычислено, *m*/*z*: 623.2374.

1-{1-[4-(2,6-Ди-*трет*-бутилфенокси)бутил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил}-7α,8α-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (422)



Выход 64%, т. пл. 143°С (разл., CHCl₃-MeOH, 100:1), $[\alpha]_D^{27}$ -159.6 (*c* 0.5, CHCl₃). ИК (КВг), v, см⁻¹: 1774, 1712, 1624, 1598, 1496, 1444, 1058, 1022, 817, 746, 694. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.38 с (18H, с, С^{11‴}(С<u>H</u>₃)₃, C^{12‴}(С<u>H</u>₃)₃), 1.90-2.00 (4H, м, H-15,15, 3[™]), 2.11-2.16 (2H, м, H-2[™]), 2.51 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.52-2.70 (3H, м, H-10,16, 16), 3.23 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.47 (1H, д, H-10, *J* = 18.7), 3.72 (3H, с, С⁶OC<u>H</u>₃), 3.74-3.77 (2H, м, H-4[™]), 3.88 (3H, с, C³OC<u>H</u>₃); 4.09 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.45-4.55 (3H, м, H-8, H-1[™], 1[™]), 4.74 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.45 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.88 (дд, 1 H, H-19, *J* = 8.8, *J* = 1.2), 6.93-6.98 (1H, м, H-8[™]), 7.12-7.15 (2H, м, H-7',11'), 7.20-7.23 (2H, м, H-7[™],9[™]), 7.25 (1 H, с, H-2), 7.29-7.32 (1H, м, H-9'), 7.33-7.40 (2H, м, H-8',10'), 7.68 (1H, с, H-5[™]). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.4 (C-10), 26.8 (C-3[™]), 27.0 (C-2[™]), 32.0 (C^{11[™]}(<u>C</u>H₃)₃, C^{12[™]}(<u>C</u>H₃)₃), 33.5 (C-15), 35.6 (C-11[™],12[™]), 41.2 (C-7),

42.1 (С-8), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (С-13), 45.0 (С-16), 48.0 (С-14), 50.2 (С-1"'), 51.6 (С⁶О<u>C</u>H₃), 56.3 (С³ОС<u>H</u>₃), 57.1 (С-9), 75.1 (С-4"'), 80.6 (С-6), 90.8 (С-5), 112.6 (С-2), 120.6 (С-5"), 122.3 (С-1), 122.9 (С-8"'), 124.6 (С-11), 126.2 (С-7"',9"'), 126.6 (С-7',11'), 128.5 (С-9'), 128.9 (С-8',10'), 129.3 (С-19), 131.5 (С-6'), 132.9 (С-12), 133.6 (С-18), 142.4 (С-5"'), 143.3 (С-3), 146.4 (С-4"), 147.9 (С-4), 157.5 (С-6''',10'''), 172.9 (С-5'), 176.27 (С-2'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 811 (80), 580 (76), 309 (20), 176 (29), 173 (39), 77 (19), 57 (100), 43 (20), 41 (36). Найдено, *m/z:* 811.4303 [M]^{+.} С₄₉H₅₇N₅O₆. Вычислено, *m/z:* 811.3990.

Общая методика получения производных ряда 4-О-метил-1-(1,2,3-триазол-4-ил)синоменина (423-426)

К раствору 4-*O*-метил-1-этинилсиноменина **413** (0.54 ммоль) в 5 мл МеСN в токе аргона последовательно добавляли 1.95 экв. соответствующего азида **414а-417а**, 0.34 мл (1.96 ммоль) DIPEA и 0.021г (0.11 ммоль) CuI. Реакционную смесь перемешивают в инертной атмосфере при нагревании до 60 °C в течение 8 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в 30 мл хлороформа. Органический слой промывают водой (3 х 15 мл), сушат над MgSO₄. Осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле.

4-О-Метил-1-[1-[(1-фенилметил)-1,2,3-триазол-4-ил]синоменин (423)



Коричневый порошок. Выход 73%, т.пл. 82.3 °C (разл. из смеси хлороформ-метанол, 100:1), $[\alpha]_D^{27}$ +35.35 (*c* 0.07, CHCl₃). ИК-спектр (KBr), v /см⁻¹: 717, 752, 885, 944, 1002, 1045, 1147, 1201, 1274, 1357, 1427, 1469, 1596, 1629, 1687, 2840, 2873, 2935, 2960, 3423. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 1.86 – 2.06 (3H, м, H-15,15,16), 2.32 (3H, c, NC<u>H₃</u>), 2.46-2.58 (2H, м, H-5, H-16), 2.78 (1H, дд, H-10, *J* = 18.4, *J* = 5.4), 2.92-3.06 (2H, м, H-10, H-14), 3.17-3.29 (1H, м, H-9), 3.45 (3H, c, C<u>H₃OC⁷</u>), 3.77 (3H, c, C<u>H₃OC³</u>), 3.89 (3H, c, C<u>H₃OC⁴</u>), 4.07 (1H, д, H-5, *J* = 15.8), 5.45 (1H, д, H-8, *J* = 1.1), 5.57 (2H, д, C(1'')<u>H</u>₂, *J* = 7.6), 7.02 (1H, c, H-2), 7.27-7.42 (5 H, м, H-3'', H-4'', H-5'', H-6'', H-7''),

7.51 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 23.8 (С-10), 36.6 (С-15), 41.0 (С-13), 42.5 (N<u>C</u>H₃), 45.3 (С-14), 47.0 (С-16), 49.8 (С-5), 54.13 (С-1''), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.3 (С-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.8 (С-2), 114.9 (С-8), 121.7 (С-5'), 123.8 (С-1), 127.8 (С-2''), 127.9 (С-3'', С-7''), 128.7 (С-5''), 129.0 (С-4'', С-6''), 130.1 (С-12), 134.6 (С-11), 147.4 (С-4'), 148.9 (С-3), 151.2 (С-4), 152.5 (С-7), 193.6 (С-6). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн} (%)): 501 (28), 500 (100), 486 (17), 485 (60), 443 (21), 442 (60), 361 (11), 192 (15), 91 (51), 35 (14). Найдено, *m*/*z*: 500.2414 [M]^{+.} С₂₉H₃₂N₄O₄. Вычислено, *m*/*z*: 500.2418.

4-О-Метил-1-[1-[(4-нитрофенил)-1,2,3-триазол-4-ил]синоменин (424)



Желтый порошок. Выход 66%, т.пл. 145.2-153.7°С (из смеси хлороформ-метанол 50:1), $[\alpha]_D^{27}$ +75.74 (*c* 0.24, CH₂Cl₂). ИК-спектр (KBr), v/см⁻¹: 665, 748, 854, 983, 1045, 1068, 1110, 1147, 1203, 1228, 1282, 1307, 1342, 1427, 1471, 1504, 1527, 1596, 1619, 1672, 2811, 2840, 2917, 2935, 3008, 3091, 3124, 3176, 3436. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃ + CD₃OD, δ , м.д., *J*/Гц): 1.84 – 2.09 (3H, м, H-15, H-15, H-16); 2.32 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.49-2.59 (2H, м, H-5, H-16), 2.87 (1H, дд, H-10, *J* = 18.6, *J* = 5.2), 2.96-3.05 (2H, м, H-10, H-14), 3.18-3.27 (1H, м, H-9), 3.47 (3H, с, C<u>H₃OC⁷</u>), 3.80 (3H, с, C<u>H₃OC³</u>), 3.91 (3H, с, C<u>H₃OC⁴</u>), 4.07 (1H, д, H-5, *J* = 15.8), 5.51 (1H, д, H-8, *J* = 1.1), 7.07

(1H, c, H-2), 8.05 (2H, д, H-2'', H-6'', J = 9.0), 8.20 (1H, c, H-5'), 8.05 (2H, д, H-2'', H-6'', J = 9.1). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 23.9 (C-10), 36.4 (C-15), 41.1 (C-13), 42.4 (N<u>C</u>H₃), 45.2 (C-14), 46.9 (C-16), 49.7 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.1 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.8 (C-2), 115.0 (C-8), 119.8 (C-5'); 120.3 (C-2'', C-6''), 122.7 (C-1), 125.4 (C-3'', C5''), 128.2 (C-11), 130.4 (C-12), 141.0 (C-1''), 147.0 (C-4'), 148.4 (C-3), 149.3 (C-4''), 151.3 (C-4), 152.3 (C-7), 193.8 (C-6). Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 531 (34), 83 (49), 81 (41), 71 (55), 69 (68), 57 (100), 54 (62), 42 (80), 40 (50), 17 (57). Найдено, m/z: 531.2115 [M]^{+.} C₂₈H₂₉N₅O₆. Вычислено, m/z: 531.2112.

4-О-Метил-1-[1-[(н-бутил)-1,2,3-триазол-4-ил]синоменин (425)



Желтый порошок. Выход 68%, т.пл. 77.8 °С (разл. из смеси хлороформ-метанол, 100:1), $[\alpha]_D^{27}$ +23.01 (*c* 0.11, CHCl₃). ИК-спектр (KBr), v /см⁻¹: 754, 887, 944, 956, 1002, 1045, 1147, 1201, 1274, 1305, 1359, 1427, 1467, 1594, 1629, 1689, 2804, 2873, 2933, 2958, 3425. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 0.97 (2H, т, C(4'')H₂, *J* = 7.4), 1.34–1.48 (2H, м, C(3'')H₂), 1.87 – 2.14 (5H, м, H-15, H-16, C(2'')H₂), 2.42 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.56 (1H, д, H-5, *J* = 15.8), 2.65-2.73 (1H, м, H-16), 2.93 (1H, дд, H-10, *J* = 18.6, *J* = 5.3), 3.05-3.21 (2H, м, H-10, H-14), 3.32 – 3.38 (1H, м, H-9), 3.49 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.81 (3H, с, CH₃OC³), 3.92 (3H, с, CH₃OC⁴), 4.09 (1H, д, H-5, *J* = 15.9), 4.40 (2H,

тд, C(1'')H₂, J = 7.4, J = 2.4), 5.47 (1H, д, H-8, J = 1.5), 7.05 (1H, c, H-2), 7.58 (1H, c, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 13.4 (C-4''), 19.7 (C-3''), 23.9 (C-10), 32.1 (C-2''), 36.2 (C-15), 40.8 (C-13), 42.3 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-14), 47.1 (C-16), 49.6 (C-5), 50.0 (C-1''), 54.9 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.5 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴); 112.7 (C-2), 114.4 (C-8), 121.7 (C-5'), 124.1 (C-1), 127.1 (C-12), 129.8 (C-11), 146.6 (C-4'), 148.7 (C-3), 151.2 (C-4), 152.5 (C-7), 193.5 (C-6). Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 467 (33), 466 (100), 452 (27), 451 (85), 435 (17), 434 (31), 409 (33), 408 (84), 327 (21), 192 (26). Найдено, *m/z*: 466.2573 [M]^{+.} С₂₆Н₃₄N₄O₄. Вычислено, *m/z*: 466.2575.

4-О-Метил-1-[1-[(4-карбоксифенил)-1,2,3-триазол-4-ил]синоменин (426)



Коричневый порошок. Выход 45%, т.пл. 119.6 °С (разл. из смеси хлоформ-метанол-триэтиламин, 100:5:0.5), $[\alpha]_D^{27}$ +113.11 (*c* 0.12, CHCl₃). ИК-спектр (KBr), v /см⁻¹: 696, 717, 752, 786, 831, 987, 1043, 1068, 1147, 1201, 1230, 1280, 1373, 1427, 1469, 1567, 1596, 1604, 1627, 1687, 2840, 2850, 2935, 3423. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 1.91 – 2.12 (3H, м, H-15, H-15, H-16), 2.42 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.55 (1H, д, H-5, *J* = 15.8), 2.62-2.70 (1H, м, H-16), 2.94 (1H, дд, H-10, *J* = 18.4, *J* = 5.2), 3.09-3.14 (1H, м, H-14), 3.34-3.41 (1H, м, H-9), 3.49 (3H, с, C<u>H₃OC⁷</u>), 3.82 (3H, с, CH₃OC³), 3.93 (3H, с, CH₃OC⁴), 4.10 (1H, д, H-5, *J* = 15.8), 5.51

(1H, д, H-8, J = 1.6), 7.13 (1H, c, H-2), 7.79 (2H, д, H-2'', H-6'', J = 8.5), 8.08 (1H, c, H-5'), 8.21 (2H, д, H-3'', H-5'', J = 8.5). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 24.1 (C-10), 36.2 (C-15), 40.9 (C-13), 42.1 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-14), 46.9 (C-16), 49.7 (C-5), 54.9 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.2 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.8 (C-2), 114.5 (C-8), 119.3 (C-2'', C-6''), 119.8 (C-5'), 123.6 (C-1), 127.5 (C-12), 130.0 (C-4''), 130.9 (C-3'', C-5''), 137.3 (C-11), 137.9 (C-1''), 147.5 (C-4'), 148.9 (C-3), 151.3 (C-4), 152.6 (C-7), 171.5 (<u>C</u>OOH), 193.5 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн} (%)): 530 (3), 142 (49), 130 (28), 118 (23), 100 (66), 93 (22), 91 (25), 68 (100), 40 (27), 39 (47). Найдено, m/z: 530.2168 [M]^{+.} C₂₉H₃₀N₄O₆. Вычислено, m/z: 530.2160.

"One-pot" получение 1,2,3-триазольных производных синоменина

К раствору 1-иод-4-*О*-метилсиноменина **410** (1 ммоль) в 10 мл PhMe в токе аргона при перемешивании последовательно добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.1 ммоль), Ph₃P (0.1 ммоль), CuI (0.1 ммоль), триметилсилилацетилен (2 ммоль) и Et₃N (3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 50°C) в течение 12 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Остаток растворяли в 10 мл CH₂Cl₂, при перемешивании добавляли TBAF (1 M раствор в TГФ, 1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. В токе аргона к реакционной смеси добавили 1-азидо-4-интробензол **415a** (0.60 ммоль), CuI (0.1 ммоль) и DIPEA (1.96 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании до 35 °C в течение 8 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в 30 мл хлороформа. Органический слой промывали водой (3 х 15 мл), сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией

на силикагеле. Выделили продукт и **424a** (Выход 35%, CHCl₃) и **424** (Выход 48%, CHCl₃-MeOH 100:1).



Желтый порошок. Выход 35%, $[\alpha]_D^{27}$ +18.39 (*c* 0.15, CHCl₃), т.пл. 89.2 °C (разл.). ИК, v, см⁻¹: 686, 750, 838, 852, 931, 1020, 1047, 1106, 1201, 1342, 1425, 1465, 1525, 1596, 1629, 1691, 2933, 2948, 3434. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., *J*/Гц): 0.34 (9H, (C<u>H</u>₃)₃Si), 1.84-1.97 (1H, м, H-15), 1.98-2.13 (2H, м, H-15,16), 2.09-2.24 (1H, м, H-10), 2.46 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.57 (1H, д, H-5, *J* = 14.8), 2.61-2.71 (1H, м, H-15), 2.88 (1H, м, H-10, *J* = 18.6), 3.13 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.14-3.16 (1H, м, H-14), 3.30-3.33 (1H, м, H-9), 3.61 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.92 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.04 (1H, д, H-5, *J* = 15.2), 5.36 (1H, д, H-8, *J* = 1.8), 6.43 (1H, с, H-2), 6.68 (1H, уш.с., H-5'), 7.03 (1H, с,

H-1a), 7.64 (2H, д, H-2'',6'', J = 9.1), 8.35 (2H, д, H-3'',5'', J = 9.1). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): -0.7 ((<u>C</u>H₃)₃Si), 22.9 (C-10), 35.9 (C-15), 40.8 (C-13), 42.3 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (C-14), 47.2 (C-16), 49.4 (C-5), 54.4 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.4 (C-9), 60.7 (<u>C</u>H₃OC⁴), 111.0 (C-2), 114.2 (C-8), 118.8 (C-5'), 119.8 (C-2'', C-6''), 125.4 (C-3'', C-5''), 126.1 (C-11), 130.0 (C-12), 132.6 (C-1), 134.9 (C-1b), 140.4 (C-1''), 140.6 (C-1a), 146.9 (C-4''), 148.0 (C-4), 148.3 (C-4'), 151.8 (C-3), 152.2 (C-7), 193.3 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн} (%)): 630 (41), 629 (100), 615 (16), 614 (34), 586 (20), 572 (23), 571 (44), 543 (16), 542 (24), 527 (15). Найдено, m/z: 629.2656 [M]^{+.} C₃₃H₃₉N₅O₆Si. Вычислено, m/z: 629.2664.

Общая методика получения алкинилкетонов (427-429):

К свежеприготовленному хлорангидриду соответствующей карбоновой кислоты (1 ммоль) в токе аргона в 15 мл толуола при перемешивании последовательно загружали 1-этинил-6,14-эндо-этенотебаин **409** (0.5 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.02 ммоль), PPh₃ (0.02 ммоль), CuI (0.02 ммоль), NEt₃ (1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 75 °C) 8 ч, затем 15 ч в инертной атмосфере при комнатной температуре. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 40 мл хлороформа и промывали водой (3 х 15 мл), органический слой сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃). 1-(3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (427)



Желтый порошок. Выход 77%, [α]_D²⁶ -186.38 (*c* 0.10, CHCl₃), т. пл. 162.9 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 750, 850, 958, 1151, 1166, 1195, 1245, 1261, 1380, 1444, 1498, 1549, 1637, 1712, 2179, 2935. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.88 – 2.10 (2H, м, H-15,15), 2.49 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.44 – 2.50 (1H, м, H-10), 2.57-2.69 (1H, м, H-16), 2.72 (1H, дд, H-16, *J* = 12.2, *J* = 4.9), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.38 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.71 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.85 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.14 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.42 (1H, д, H-8, *J* = 8.1), 4.79 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.51 (1H, д, H-18,

J = 8.7), 5.90 (1H, дд, H-19, J = 8.7, J = 1.2), 7.00 (1H, c, H-2), 7.17 (2H, ддд, H-5'', 9'', J = 8.7, J = 8.5, J = 2.8), 7.18 – 7.22 (2H, м, H-7', 11'), 7.29-7.44 (3H, м, H-8', 9', 10'), 8.22 (2H, ддд, H-6'', 8'', J = 8.7, J = 8.5, J = 3.0). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.5 (C-10), 33.3 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.2 (N-<u>C</u>H₃), 44.8 (C-13), 45.0 (C-16), 47.8 (C-14), 51.7 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 56.7 (C-9), 80.6 (C-6), 90.6 (C-2''), 91.5 (C-5), 92.4 (C-1''), 110.7 (C-1), 115.8 (C-6'', 8'', д, ² $_{JCF} = 22.2$), 118.5 (C-2), 126.3 (C-7', 11'), 128.6 (C-9'), 129.0 (C-8', 10'), 129.4 (C-19), 131.5 (C-11), 132.0 (C-5'', 9'', д, ³ $_{JCF} = 9.7$), 132.9 (C-6'), 133.4 (C-12), 133.5 (C4'', д, ⁴ $_{JCF} = 2.6$), 133.7 (C-18), 142.5 (C-3), 151.1 (C-4), 166.2 (C-7'', д, ¹ $_{JCF} = 256.6$), 172.6 (C-5'), 176.0 (C-2'), 176.2 (C-3''). Macc-спектр, m/z (I_{OTH} , %): 631 (41), 630 (100), 603 (28), 602 (66), 544 (23), 456 (32), 309 (36), 266 (30), 238 (32), 123 (38) Найдено, m/z: 630.2158 [M]⁺ C₃₈H₃₁N₂FO₆. Вычислено, m/z: 630.2161.

1-(3-оксо-3-(4-метоксифенил)проп-1-ин-1-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (428)



Желтый порошок. Выход 60%, $[\alpha]_D^{25}$ -221.03 (*c* 0.15, CHCl₃), т. пл. 125.2 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 742, 958, 1000, 1118, 1168, 1195, 1261, 1380, 1436, 1496, 1587, 1633, 1710, 2179, 2933. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.88 – 2.10 (2H, м, H-15,15), 2.47 (1H, дд, H-10, *J* = 19.3, 6.4), 2.49 (3H, c, N-C<u>H</u>₃), 2.59 – 2.77 м (2H, м, H-16,16), 3.21 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.37 (1H, д, H-10, *J* = 19.3), 3.71 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.85 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 4.13 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.40 (1H, д, H-8, *J* = 8.1), 4.79 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.49 д (1H, H-18, *J* = 8.8), 5.89

(1H, дд, H-19, *J* = 8.8, J = 1.0), 7.00 (1H, c, H-2), 7.09 – 7.17 (2H, м, H-7', 11'), 7.28-7.44 (3H, м, H-8', 9', 11'), 7.65 (2H, д, H-6'', 8'', *J* = 8.6), 8.06 (2H, д, H-5'', 9'', *J* = 8.6). Спектр ЯМР ¹³С (101

МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.4 (C-10), 33.3 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.2 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (C-13), 45.1 (C-16), 47.8 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 56.7 (C-9), 80.6 (C-6), 90.6 (C-2''), 91.5 (C-5), 92.8 (C-1''), 110.6 (C-1), 118.6 (C-2), 126.3 (C-7',11'), 128.6 (C-9'), 128.9 (C-5'',9''), 129.3 (C-7''), 129.4 (C-19), 130.8 (C-8',10'), 131.6 (C-11), 131.9 (C-6'',8''), 133.1 (C-6'), 133.5 (C-4''), 133.7 (C-18), 135.8 (C-12), 142.5 (C-3), 151.2 (C-4), 172.6 (C-5'), 176.0 (C-2'), 176.60 (C-3''). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{07TH}, %): 691 (0.2), 690 (0.7), 517 (12), 277 (100), 278 (63), 279 (9), 201 (22), 199 (19), 183 (19), 152 (10), 77 (19). Найдено, *m*/*z*: 690.1363 [M]^{+.} C₃₈H₃₁N₂BrO. Вычислено, *m*/*z*: 690.1360.

1-(3-оксо-3-(4-метоксифенил)проп-1-ин-1-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (429)



Желтый порошок. Выход 60%, $[\alpha]_D^{25}$ -221.03 (*c* 0.15, CHCl₃), т. пл. 125.2 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 754, 958, 1162, 1257, 1594, 1712, 2181, 2935. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.88 – 2.12 (2H, м, H-15,15), 2.43 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.46 (1H, дд, H-10, *J* = 19.3, 6.4), 2.57-2.78 (2H, м, H-16,16), 3.21 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.39 (1H, д, H-10, *J* = 19.3), 3.71 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.84 (3H, с, C<u>H</u>₃OC^{7"}), 3.88 (3H, C<u>H</u>₃OC³), 4.13 (1H, H-9, *J* = 6.4), 4.41 (1H, д, H-8, *J* = 8.1), 4.78 (1H, д, H-5, J = 1.0), 5.51 (1H, д,

H-18, J = 8.8), 5.90 (1H, д, H-19, J = 8.7), 6.93 – 7.02 (2H, д, H^{6⁺, 8⁺}, J = 8.8), 7.03 (1H, c, H-2), 7.14 (2H, д, H-7⁺, 11⁺, J = 7.2), 7.30-7.45 (3H, м, H-8⁺, 9⁺, 10⁺), 8.17 д (2H, H^{5⁺, 9⁺}, J = 8.8). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.5 (C-10), 33.3 (C-15), 41.1 (C-7), 42.2 (C-8), 43.2 (N<u>C</u>H₃), 44.8 (C-13), 45.0 (C-16), 47.8 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 55.6 (<u>C</u>H₃OC^{7⁺}), 56.3 (<u>C</u>H₃OC³), 56.7 (C-9), 80.6 (C-6), 90.8 (C-2⁺⁺), 91.3 (C-1⁺⁺), 91.3 (C-5), 111.1 (C-1), 113.8 (C-6⁺⁺, 8⁺⁺), 118.2 (C-2), 126.3 (C-7⁺, 11⁺), 128.6 (C-9⁺), 128.9 (C-8⁺, 10⁺), 129.4 (C-19), 130.3 (C-4⁺⁺), 131.5 (C-11), 131.8 (C-5⁺⁺, 9⁺⁺), 132.7 (C-6⁺), 133.2 (C-12), 133.7 (C-18), 142.4 (C-3), 150.7 (C-4), 164.3 (C-7⁺⁺⁺), 172.7 (C-5⁺), 176.1 (C-2⁺), 176.5 (C-3⁺⁺⁺). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 643 (6), 642 (22), 470 (9), 469 (16), 307 (30), 308 (22), 278 (56), 277 (100), 201 (21), 199 (23), 183 (21), 77 (21), 173 (21). Найдено, m/z: 642.2357 [M]⁺⁻ C₃₉H₃₄N₂O₇. Вычислено, m/z: 642.2361.

4-О-Метил-1-[3-оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]синоменин (430)

К свежеприготовленному хлорангидриду карбоновой кислоты (1 ммоль) в токе аргона в 15 мл толуола при перемешивании последовательно загружали 1-этинил-4-*O*-метилсиноменин **413** (0.5 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.03 ммоль), Ph₃P (0.03 ммоль), CuI (0.03 ммоль) и Et₃N (1.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании (температура бани

75°С) в течение 8 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 40 мл CHCl₃, образовавшийся раствор промывали 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃, затем H₂O (2 × 15 мл), органический слой сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (CHCl₃–MeOH, 100:1).



Коричневый порошок, Выход 72%, $[\alpha]_D^{25}$ +74.48 (*c* 0.15, CHCl₃), т. пл. 91.5 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 752, 850, 1010, 1041, 1089, 1106, 1126, 1149, 1201, 1236, 1257, 1303, 1332, 1355, 1378, 1423, 1467, 1506, 1596, 1635, 1639, 1739, 2183, 2802, 2852, 2925. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.85 – 2.02 (3H, м, H-15,15,16), 2.45 (3H, с, N-C<u>H₃</u>), 2.53 (1H, д, H-5, *J* = 15.9), 2.55 – 2.60 (1H, м, H-16), 2.81 (1H, дд, H-10, *J* = 18.9, *J* =

5.7), 3.04 – 3.09 (1H, м, H-14), 3.25– 3.33 (2H, м, H-9,10), 3.48 (3H, с, $C\underline{H}_{3}OC^{7}$), 3.81 (3H, с, $C\underline{H}_{3}OC^{3}$), 3.95 (3H, с, $C\underline{H}_{3}OC^{4}$), 4.01 (1H, д, J = 15.7, H-5), 5.46 (1H, д, J = 2.0, H-8), 7.03 (1H, с, H-2), 7.18 (2H, т, H-6',8', J = 8.5), 8.22 (2H, дд, H-5', 9', J = 8.9, J = 3.5). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 24.0 (C-10), 36.4 (C-15), 41.1 (C-13), 42.6 (N- \underline{C} H₃), 45.7 (C-14), 46.8 (C-16), 49.8 (C-5), 54.9 (\underline{C} H₃OC⁷), 55.9 (\underline{C} H₃OC³), 56.0 (C-9), 60.8 (\underline{C} H₃OC⁴), 91.6 (C-2'), 92.3 (C-1'), 112.8 (C-1), 114.6 (C-8), 115.8 (д, ${}^{2}J_{CF} = 22.2$, C-6',8'), 116.1 (C-2), 130.9 (C-12), 132.1 (д, ${}^{3}J_{CF} = 9.5$, C-5',9'), 133.5 (д, ${}^{4}J_{CF} = 2.5$, C-4'), 135.4 (C-11), 151.3 (C-3), 151.7 (C-4), 152.7 (C-7), 166.3 (д, ${}^{1}J_{CF} = 256.6$, C-7'), 176.2 (C-3'), 193.2 (C-6). Масс-спектр, m/z (I_{0TH} , %): 489 (2), 207 (100), 123 (83), 82 (76), 57 (64), 84 (50), 55 (49), 43 (46), 71 (46), 69 (45). Найдено, m/z: 489.1937 [M]⁺ C₂₉H₂₈NO₅F. Вычислено, m/z: 489.1946.

Общая методика получения алкинилкетонов ряда 1-(3-арил-1-оксо-проп-2-ин-1-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина и 1-(3-арил-1оксо-проп-2-ин-1-ил)-4-*O*-метилсиноменина (431, 433-436)

К раствору 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина **407** (0.4 ммоль) или 1-иод-4-Oметилсиноменина **410** (0.4 ммоль) в 10 мл MeCN в токе аргона последовательно добавляли PdCl₂ (0.02 ммоль), (1-Ad)₂PBn (0.02 ммоль), Mo(CO)₆ (0.6 ммоль), 0.6 ммоль соответствующего терминального арилацетилена и Et₃N (1.2 ммоль). Реакционную смесь нагревали в инертной атмосфере при 65°C в течение 5 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 30 мл CHCl₃, образовавшийся раствор промывали 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃, затем H₂O (2 × 15 мл), сушили над MgSO₄, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (CHCl₃–MeOH, 100:1). 1-(1-оксо-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14*эндо*-этенотетрагидротебаин (431)



Коричневый порошок. Выход, 70%. $[\alpha]_D^{25} - 97.53$ (*с* 0.15, CHCl₃), т. пл. 164.2 °С (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 692, 757, 908, 1133, 1187, 1378, 1496, 1585, 1618, 1712, 1774, 2198, 2800, 2883, 2935. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.89-2.06 (3H, м, H-15,15,16), 2.48 (3H, c, NC<u>H</u>₃), 2.61 (1H, дд, H-16, *J* = 12.1, *J* = 4.9), 2.86 (1H, дд, H-10, *J* = 20.0, *J* = 6.2), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.69 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.73 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.92 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 4.05 (1H, д, H-9, *J* = 6.7), 4.43 (1H, д, H-8, *J* = 8.1), 4.80 (1H, д, H-5, *J* = 1.1), 5.53 (1H, д, H-18, *J* = 8.9), 5.91 (1H, д,

H-19, *J* = 8.9), 7.11-7.20 (2H, м, H-7',11'), 7.30-7.35 (6H, м, H-7''), 7.28-7.42 (4H, м,5'',6'', 8'', 9''), 7.43-7.48 (1H, м, H-9'), 7.57 – 7.64 (2H, м, H-8',10') 7.81(1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.1 (C-10), 33.6 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 44.7 (C-13, C-16), 47.5 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 56.6 (C-9), 80.6 (C-6), 87.9 (C-3''), 91.3 (C-2''), 92.0 (C-5), 119.8 (C-2), 120.36 (C-4''), 126.3 (C-7',11'), 128.5 (C-9'), 128.6 (C-6'',8''), 128.9 (C-8',10'), 129.3 (C-19), 130.5 (C-7''), 131.6 (C-11), 131.9 (C-1), 132.7 (C-5'', 9''), 134.0 (C-12), 134.1 (C-6'), 133.7 (C-18), 141.6 (C-3), 152.6 (C-4), 172.7 (C-5'), 175.8 (C-2'), 177.1 (C-3''). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 613 (43), 612 (100), 440 (20), 439 (39), 265 (21), 237 (19), 175 (40), 173 (20), 161 (25), 128 (23). Найдено, *m/z*: 612.2262 [M]^{+.} C₃₈H₃₂N₂O₆. Вычислено, *m/z*: 612.2255.

1-(1-оксо-3-(4-метоксифенил)-проп-2-ин-1-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаин (433)



Коричневый порошок. Выход, 85%. [α]²⁵ – 49.41 (*c* 0.15, CHCl₃), т. пл. 189.6 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 752, 833, 1025, 1132, 1170, 1251, 1378, 1510, 1600, 1712, 2190, 2836, 2935. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.86-2.07 (3H, м, H-15,15,16), 2.48 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.57-2.65 (1H, м, H-16), 2.86 (1H, дд, H-10, *J* = 20.3, *J* = 6.3), 3.23 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.69 (1H, д, H-10, *J* = 19.4), 3.72 (3H, с, CH₃OC⁶), 3.83 (3H, c, CH₃OC^{7''}), 3.93 (3H, c, CH₃OC³), 4.03

(1H, д, H-9, *J* = 6.6), 4.43 (1H, д, H-8, *J* = 7.7), 4.80 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.52 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.90 (1H, д, H-19, *J* = 8.8), 6.90 (2H, д, H-6'',8'', *J* = 8.9), 7.12-7.18 (2H, м, H-7',11'), 7.29-7.34 (6H, м, H-9'), 7.36-7.42 (2H, м, 8',10'), 7.56 (2H, д, H-5'',9'', *J* = 8.8), 7.79 (1H, c, H-2).). Спектр ЯМР

¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.1 (C-10), 33.6 (C-15), 41.1 (C-7), 42.2 (C-8), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 44.6 (C-13), 44.8 (C-16), 47.6 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 55.4 (<u>C</u>H₃OC⁷), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 56.7 (C-9), 80.6 (C-6), 87.8 (C-3''), 91.9 (C-5), 92.4 (C-1''), 112.1 (C-4''), 114.8 (C-6'', 8''), 119.2 (C-2), 126.3 (C-7', 11'), 128.5 (C-9'), 128.9 (C-8', 10'), 129.3 (C-19), 131.5 (C-4''), 131.7 (C-11), 132.8 (C-18), 133.9 (C-12), 134.1 (C-6'), 134.7 (C-5'',9''), 141.5 (C-3), 152.6 (C-4), 161.5 (C-7''), 172.7 (C-5'), 175.9 (C-2'), 177.1 (C-3''). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 642 (30), 408 (39), 135 (100), 73 (61), 57 (51), 44 (32), 42 (75), 40 (27), 30 (64), 28 (42), 17 (62). Найдено, *m*/*z*: 642.2358 [M]^{+.} C₃₉H₃₄N₂O₇. Вычислено, *m*/*z*: 642.2361.

4-О-Метил-1-[1-оксо-3-(4-фторфенил)проп-2-ин-1-ил]синоменин (434)



Коричневый порошок. Выход 40%, $[\alpha]_D^{25}$ +320.00 (*c* 0.05, CHCl₃), т. пл. 137.4 (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 752, 794, 838, 890, 958, 1043, 1076, 1126, 1155, 1201, 1224, 1286, 1322, 1378, 1430, 1465, 1506, 1556, 1598, 1631, 1693, 2196, 2800, 2850, 2931. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.89 – 2.03 (3H, м, H-15, 15, 16), 2.42 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.55 (1H, д, H-5, *J* = 15.7), 2.58 – 2.63 (1H, м, H-16), 3.03-3.12 (2H, м, H-10, 14),

3.27– 3.33 (1H, м, H-9), 3.42 (1H, д, H-10, J = 18.4), 3.46 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.88 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.00 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.01 (1H, д, H-5, J = 15.7), 5.46 (1H, д, H-8, J = 1.8), 7.10 (2H, т, H-6',8', J =8.7), 7.60 (2H, дд, H-5', 9', J = 8.9, J = 3.5), 7.83 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.5 (C-10), 36.0 (C-15), 41.0 (C-13), 42.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-14), 47.0 (C-16), 49.7 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.0 (C-9), 60.8 (<u>C</u>H₃OC⁴), 88.2 (C-3'), 90.7 (C-2'), 114.4 (C-8), 116.2 (д, ² $J_{CF} = 22.4$, C-6',8'), 117.4 (C-2), 128.6 (C-12), 131.0 (C-11), 134.3 (C-4'), 134.3 (C-1), 135.1 (д, ³ J_{CF} = 8.8, C-5',9'), 150.4 (C-3), 152.4 (C-4), 153.1 (C-7), 163.7 (д, ¹ $J_{CF} = 253.9$, C-7'), 178.40 (C-1'), 193.35 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 490 (32), 489 (100), 475 (19), 474 (57), 461 (30), 446 (26), 408 (21), 192 (23), 147 (18), 135 (34). Найдено, m/z: 489.1953 [M]^{+.} C₂₉H₂₈NO₅F. Вычислено, m/z: 489.1946.

4-О-Метил-1-(1-оксо-3-фенилпроп-2-ин-1-ил)синоменин (435)



Коричневый порошок. Выход 84%, $[\alpha]_D^{24}$ +26.14 (*c* 0.17, CHCl₃), т. пл. 89.9 °С (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 690, 757, 956, 1043, 1076, 1126, 1147, 1199, 1286, 1322, 1430, 1444, 1465, 1554, 1591, 1631, 1691, 2194, 2798, 2848, 2917, 2927, 3000. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.91 – 2.08 (3H, м, H-15,15,16), 2.45 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.56 (1H, д, H-5, *J* = 15.6), 2.61 – 2.70 (1H, м, H-16), 3.07-3.21 (2H, м, H-10,14), 3.30– 3.38 (1H, м, H-9), 3.43 –

3.49 (4H, м, H-10, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.89 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.00 (1H, д, H-5, *J* = 15.7), 4.01 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴),
5.46 (1H, д, H-8, *J* = 1.0), 7.37 - 7.41 (2H, м, H-6',8'), 7.43 – 7.48 (1H, м, H-7'), 7.58 – 7.63 (2H, м, H-5',9'), 7.88 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.5 (С-10), 35.9 (С-15), 40.9 (С-13), 42.3 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (С-14), 47.0 (С-16), 49.8 (С-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.0 (С-9), 60.8 (<u>C</u>H₃OC⁴), 88.3 (С-3'), 91.8 (С-2'), 114.3 (С-8), 117.4 (С-2), 120.0 (С-4'), 128.6 (С-6',8'), 128.7 (С-12), 130.6 (С-7'), 132.7 (С-5',9'), 130.8 (С-11), 134.6 (С-1), 150.4 (С-3), 152.4 (С-4), 153.0 (С-7), 178.5 (С-1'), 193.2 (С-6). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 472 (28), 471 (100), 457 (18), 456 (65), 443 (19), 428 (19), 192 (22), 135 (42), 129 (26), 30 (20). Найдено, *m*/*z*: 471.2034 [M]^{+.} С₂₉H₂₉NO₅. Вычислено, *m*/*z*: 471.2040.

4-О-Метил-1-[3-(4-метоксифенил)-1-оксопроп-2-ин-1-ил]синоменин (436)



Коричневый порошок. Выход 76%, [α]_D²⁶ +8.03 (*c* 0.05, CHCl₃), т. пл. 85.9 °С (разл.). ИК (КВг), ν, см⁻¹: 750, 833, 890, 958, 1041, 1076, 1124, 1147, 1172, 1199, 1253, 1286, 1322, 1442, 1465, 1510, 1554, 1600, 1629, 1691, 2186, 2798, 2836, 2908, 2933, 3004. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.90 – 1.95 (3H, м, H-15,15,16), 2.39 (3H, с, NCH₃), 2.50 – 2.56 (2H, м, H-5,16), 3.07-3.21

(2H, м, H-10,14), 3.22– 3.28 (1H, м, H-9), 3.42 (1H, д, H-10, J = 19.9), 3.46 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.83 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.89 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.98 – 4.04 (4H, м, H-5, C<u>H</u>₃OC⁴), 5.47 (1H, д, H-8, J = 1.5), 6.80 (2H, д, H-6',8', J = 8.9), 7.55 (2H, д, H-5',9', J = 8.7), 7.84 (1H, с, H-2). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.4 (C-10), 36.4 (C-15), 41.2 (C-13), 42.6 (NCH₃), 45.4 (C-14), 46.8 (C-16), 49.9 (C-5), 54.8 (CH₃OC⁷), 55.3 (CH₃OC³), 55.6 (CH₃OC⁷), 55.8 (C-9), 60.7 (CH₃OC⁴), 88.3 (C-3'), 92.7 (C-2'), 111.8 (C-4'), 114.3 (C-6',8'), 115.0 (C-8), 117.1 (C-2), 129.0 (C-12), 131.1 (C-11), 134.5 (C-1), 134.7 (C-5',9'), 150.3 (C-3), 152.3 (C-4), 152.8 (C-7), 161.5 (C-7'), 178.7 (C-1'), 193.6 (C-6). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 501 (33), 486 (21), 473 (15), 408 (47), 135 (100), 93 (22), 57 (16), 55 (15), 43 (26), 40 (14). Найдено, *m/z*: 501.2150 [M]^{+.} C₃₀H₃₁NO₆. Вычислено, *m/z*: 501.2146.

Взаимодействие алкинилкетонов (427-429) с гидрохлоридом ацетамидина

К раствору алкинилкетона (0.2 ммоль) в 20 мл МеСN последовательно добавляли гидрохлорид ацетамидина (0.4 ммоль) и Na₂CO₃ (1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 8 ч (контроль TCX). Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл хлороформа и промывали водой (3 х 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ-этанол 100:1).

1-(6-(4-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (437)



Желтый порошок. Выход 80%, [α]_D²⁵ -212.21 (*с* 0.1, CHCl₃), т. пл. 171.8 °C (разл.). ИК (KBr), v, см⁻¹: 696, 754, 840, 1016, 1159, 1200, 1376, 1497, 1509, 1529, 1572, 1712, 2934. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.96-2.07 (2H, м, H-15,15), 2.47 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.57 (1H, дд, H-10, *J* = 19.4, *J* = 6.5), 2.63-2.69 (2H, м, H-16,16), 2.82 (3H, с, С<u>H</u>₃-пиримидин), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.0), 3.56 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.73 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁶), 3.90 (3H, с, С<u>H</u>₃OC³), 4.01 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.43 (1H, д, H-8, *J* = 8.0), 4.76 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.50 (1H, д, H-18, *J* = 8.9), 5.90 (1H,

д, H-19, *J* = 8.7), 7.06 (1H, c, H-2), 7.12-7.15 (2H, м, H-7',11'), 7.16-7.21 (2H, м, H-9'',11''), 7.29-7.33 (1H, м, H-9'), 7.35-7.40 (2H, м, H-8',10'), 7.59 (1H, c, H-5''), 8.10 (2H, дд, H-8'',12'', *J* = 8.9, 3.5). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.8 (C-10), 26.4 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 33.8 (C-15), 41.5 (C-7), 42.3 (C-8), 43.4 (NCH₃), 45.0 (C-13), 45.1 (C-16), 48.1 (C-14), 51.7 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.7 (CH₃OC³), 57.0 (C-9), 80.8 (C-6), 91.5 (C-5), 112.5 (C-5''), 115.4 (C-2), 116.0 (C-9'',11'', д, ²*J*_{CF} = 21.7), 126.4 (C-7', 11'), 126.7 (C-1), 128.5 (C-9'), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C-8'',12'', д, ³*J*_{CF} = 8.6), 129.3 (C-19), 130.8 (C-11), 131.8 (C-6'), 133.6 (C-7'', д, ⁴*J*_{CF} = 3.01), 133.9 (C-12), 134.0 (C-18), 142.5 (C-3), 149.6 (C-4), 163.3 (C-6''), 164.5 (C-10'', д, ¹*J*_{CF} = 251.3), 166.2 (C-4''), 168.2 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 671 (32), 670 (92), 497 (57), 483 (30), 482 (100), 439 (30), 173 (40), 57 (25), 43 (57), 40 (29). Найдено, *m*/*z*: 670.2591 [M]⁺. С4₀H₃₅FN₄O₅. Вычислено, *m*/*z*: 670.2586. **1-(6-(4-бромфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7***α***,8***α***-(***N***-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-***h***]-6,14-***эндо***-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (441)**



Желтый порошок. Выход 81%, $[\alpha]_D^{23}$ -211.96 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 248.3 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 757, 833, 1010, 1070, 1114, 1168, 1199, 1376, 1444, 1486, 1498, 1527, 1577, 1712, 2933. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.95-2.09 (2H, м, H-15, 15), 2.47 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.55 (1H, дд, H-10, *J* = 19.0, *J* = 6.2), 2.62-2.71 (1H, м, H-16, 16), 2.82 (3H, с, С<u>H</u>₃пиримидин), 3.23 (1H, д, H-7, *J* = 8.0), 3.56 (1H, д, H-10, *J* = 19.0), 3.73 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁶), 3.90 (3H, с, С<u>H</u>₃OC³), 4.01 (1H, д, H-9, *J* = 6.2), 4.43 (1H, д, H-8, *J* = 7.9), 4.77 (1H, д, H-5, *J* = 1.2),

5.49 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.89 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, 1.2), 7.04 (1H, с, H-2), 7.13 (2H, д, H-7', 11', *J* = 7.4), 7.28-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35-7.42 (2H, м, H-8', 11'), 7.59 (1H, с, H-5''), 7.62-7.68 (2H, д, H-

9",11", *J* = 8.3), 7.97 (2H, д, H-8",12", *J* = 8.3). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.7 (С-10), 26.4 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 33.7 (С-15), 41.2 (С-7), 42.2 (С-8), 43.4 (CH₃), 44.9 (С-13), 45.1 (С-16), 48.1 (С-14), 51.7 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (С-9), 80.7 (С-6), 91.2 (С-5), 112.6 (С-5"), 115.0 (С-2), 125.3 (С-10"), 126.3 (С-7', 11'), 126.6 (С-1), 128.6 (С-9'), 128.7 (С-8", 12"), 128.9 (С-8', 10'), 129.4 (С-19), 130.6 (С-11), 131.6 (С-6'), 132.2 (С-9",11"), 133.8 (С-12), 133.9 (С-18), 136.2 (С-7"), 142.4 (С-3), 149.6 (С-4), 163.2 (С-6"), 166.3 (С-4"), 168.3 (С-2"), 172.9 (С-5'), 176.3 (С-2'). Массспектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 732 (79), 731 (44), 730 (79), 559 (43), 557 (51), 545 (34), 544 (100), 542 (88), 501 (37), 176 (34). Найдено, *m*/*z*: 730.1800 [M]^{+.} С₄₀H₃₅N₄O₅Br. Вычислено, *m*/*z*: 730.1800.

1-(6-(4-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (445)



Желтый порошок. Выход 81%, $[\alpha]_D^{23}$ -215.50 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 160.1 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 754, 836, 1027, 1176, 1253, 1376, 1442, 1527, 1571, 1712, 2931. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.97-2.08 (2H, м, H-15,15), 2.47 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.55 (1H, дд, H-10, *J* = 19.2, *J* = 6.4), 2.63-2.70 (2H, м, H-16,16), 2.80 (3H, с, C<u>H</u>₃пиримидин), 3.23 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.65 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.73 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.87 (3H, с, C<u>H</u>₃OC^{10^{''}}), 3.90 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.01 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.43 (1H, д, H-8,

J = 8.1), 4.77 (1H, д, H-5, J = 1.2), 5.50 (1H, д, H-18, J = 8.7), 5.89 (1H, дд, H-19, J = 8.6, J = 1.1), 7.01 (2H, д, H-9'', 11'', J = 8.9), 7.05 (1H, c, H-2), 7.11 – 7.16 (2H, м, H-7', 11'), 7.28-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35 - 7.42 (2H, м, H-8' 10'), 7.58 (1H, c, H-5''), 8.07 (2H, д, H-8'', 12'', J = 8.9). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.6 (C-10), 26.5 (CH₃-пиримидин), 33.6 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (NCH₃), 44.9 (C-13), 45.1 (C-16), 48.1 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 55.4 (<u>C</u>H₃OC^{10''}), 56.5 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (C-9), 80.7 (C-6), 91.1 (C-5), 112.2 (C-5''), 114.3 (C-9'',11''), 114.7 (C-2), 126.3 (C-7',11'), 128.5 (C-9'), 128.6 (C-8'',12''), 128.9 (C-8',10'), 129.3 (C-19), 129.6 (C-1), 131.0 (C-11), 131.6 (C-6'), 133.6 (C-12), 133.9 (C-18), 142.4 (C-3), 149.3 (C-4), 161.8 (C-10''), 163.8 (C-6''), 165.7 (C-4''), 168.0 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.3 (C-2'). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 683 (42), 682 (100), 667 (18), 509 (34), 495 (30), 494 (86), 452 (19), 451 (25), 414 (15), 337 (18). Найдено, m/z: 682.2779 [M]⁺⁻ C₄₁H₃₈N₄O₆. Вычислено, m/z: 682.2786.

1-(6-фенил-2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (448)



Желтый порошок. Выход 83%, $[\alpha]_D^{23}$ -93.81 (*c* 0.11, CHCl₃), т. пл. 190.2 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 1168, 1199, 1378, 1496, 1531, 1517, 1712, 2933, 3434. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.94-2.10 (2H, м, H-15,15), 2.47 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.56 (1H, дд, H-10, *J* = 19.2, *J* = 6.6), 2.63-2.70 (2H, м, H-16,16), 2.84 (С<u>H</u>₃пиримидин), 3.24 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.66 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.73 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.90 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.00 (1H, д, H-9, *J* = 6.6), 4.43 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.78 (1H, д, H-5, *J* = 1.3), 5.50 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.90 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 7.11-7.17 (2H, м, H-7', 11'),

7.06 (1H, с, H-2), 7.29-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35-7.40 (2H, м, H-8',10'), 7.47-7.57 (3H, м, H-9'',10'',11''), 7.66 (1H, с, H-5''), 8.05-8.10 (2H, м, H-8'', 12''). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.6 (С-10), 26.4 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 33.6 (С-15), 41.2 (С-7), 42.1 (С-8), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (С-14), 45.1 (С-16), 48.1 (С-13), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (С-9), 80.7 (С-6), 91.3 (С-5), 113.0 (С-5''), 114.7 (С-2), 126.3 (С-7',11'), 127.1 (С-9'',С-11''), 128.2 (С-1), 128.5 (С-9'), 128.7 (С-8'',12''), 128.9 (С-8',10'), 129.3 (С-19), 130.6 (С-18),130.7 (С-11), 130.8 (С-6'), 133.6 (С-12), 133.9 (С-10''), 137.3 (С-7''), 142.4 (С-3), 149.4 (С-4), 164.4 (С-6''), 165.9 (С-4''), 166.1 (С-2''), 172.9 (С-5'), 176.2 (С-2'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 653 (23), 652 (49), 584 (16), 479 (26), 465 (21), 464 (58), 408 (46), 69 (15), 57 (23), 43 (15). Найдено, *m/z*: 652.2684 [M] ^{+.} С₄₀H₃₆N₄O₅. Вычислено, *m/z*: 652.2680.

Взаимодействие алкинилкетонов (427-429) с гидрохлоридом гуанидина или гидрохлоридом 4-нитробензамидина:

К раствору алкинилкетона (0.2 ммоль) в 20 мл МеСN последовательно добавляли гидрохлорид гуанидина (0.4 ммоль) или гидрохлорид 4-нитробензамидина и Cs₂CO₃ (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 8 ч (контроль TCX). Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл хлороформа и промывали водой (3 х 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ-этанол 100:1).

1-(2-амино-6-(4-фторфенил)-пиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (440)



Желтый порошок. Выход 65%, $[\alpha]_D^{26}$ -218.18 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 263.4 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 754, 833, 1116, 1162, 1199, 1373, 1442, 1498, 1510, 1538, 1567, 1600, 1712, 2933, 3382, 3494. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.95 – 2.06 (2H, м, H-15,15), 2.45 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.53 – 2.69 (3H, м, H-10, 16, 16), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.58 (1H, H-10, *J* = 19.2), 3.72 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.88 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.00 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.42 (1H, H-8, J = 8.2), 4.76 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.17 (2H, уш.с., N<u>H</u>₂ - пиримидин), 5.49 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.89 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 7.01 (1H, с, H-2), 7.10-7.19

(4H, м, H-7', 11'', 9'', 11''), 7.22 (1H, с, H-5''), 7.28-7.33 (1H, м, H-9'), 7.34 – 7.42 (2H, м, H-8', 10'), 8.02 (2H, дд, $H^{8'', 12''}, J = 8.9, J = 3.4$). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.7 (C-10), 33.7 (C-15), 41.4 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (NCH₃), 45.0 (C-13), 45.1 (C-16), 48.1 (C-14), 51.7 (CH₃OC⁶), 56.6 (CH₃OC³), 56.9 (C-9), 80.7 (C-6), 91.3 (C-5), 106.8 (C-5''), 114.9 (C-2), 115.7 (C-9'', 11'', д, ²J_{CF} = 21.7), 126.3 (C-7', 11'), 126.4 (C-9'), 128.5 (C-1), 128.9 (C-8', 10'), 129.0 (C-8'', 12'', д, ³J_{CF} = 8.6), 129.2 (C-19), 130.0 (C-11), 131.7 (C-6'), 133.7 (C-12), 133.9 (C-18), 142.3 (C-3), 149.4 (C-4), 163.2 (C-6''), 164.2 (C-10'', д, ¹J_{CF} = 250.9), 164.5 (C-4''), 167.5 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Массспектр, *m*/*z* (I_{отн}, %): 672 (39), 671 (95), 498 (42), 497 (21), 484 (35), 483 (100), 440 (18), 403 (24), 176 (26), 121 (17). Найдено, *m*/*z*: 671.2546 [M]^{+.} C₃₉H₃₄N₅O₅F. Вычислено, *m*/*z*: 671.2539.

1-(2-амино-6-(4-бромфенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (444)



Желтый порошок. Выход 55%, $[\alpha]_D^{26}$ -247.24 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 278.2 °C (разл.). Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.95 – 2.10 (2H, м, H-15,15), 2.46 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.53 – 2.69 (3H, м, H-10, 16, 16), 3.22 (1H, H-7, *J* = 8.2), 3.59 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.73 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.88 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.00 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.43 (1H, H-8, *J* = 8.1), 4.76 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.16 (2H, уш.с., N<u>H</u>₂ - пиримидин), 5.49 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.89 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 7.01 (1H, с, H-2), 7.13 (2H, д, H-7', 11', *J* = 7.4), 7.17 (1H, с, H-5''), 7.28-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35 – 7.41 (2H, м, H-8', 11'), 7.60 (2H, д, H-9'', 11'', *J*

= 8.5), 7.90 (2H, д, H-8'', 12'', *J* = 8.5). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.7 (С-10), 33.6 (С-15), 41.2 (С-7), 42.2 (С-8), 43.3 (NCH₃), 44.9 (С-13), 45.0 (С-16), 48.0 (С-14), 51.6 (<u>С</u>H₃OC⁶), 56.5

(<u>CH</u>₃OC³), 56.9 (С-9), 80.7 (С-6), 91.2 (С-5), 106.8 (С-5''), 114.6 (С-2), 125.0 (С-1), 126.3 (С-7',11'), 128.5 (С-9'), 128.6 (С-8'',12''), 128.9 (С-8',10'), 129.3 (С-19), 130.9 (С-11), 131.6 (С-6'), 131.9 (С-9'',11''), 133.6 (С-12), 133.9 (С-18), 136.4 (С-7''), 142.3 (С-3), 149.3 (С-4), 163.2 (С-6''), 164.5 (С-4''), 167.6 (С-2''), 172.9 (С-5'), 176.2 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 733 (61), 731 (55), 558 (60), 543 (66), 502 (89), 501 (70), 500 (96), 499 (56), 173 (100). Найдено, *m*/*z*: 731.1731 [M]^{+.} С₃₉Н₃₄N₅O₅Br. Вычислено, *m*/*z*: 731.1738.

1-(2-амино-6-(4-метоксифенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (447)



Желтый порошок. Выход 50%, $[\alpha]_D^{26}$ -232.77 (*c* 0.2, CHCl₃), т. пл. 251.4 – 257.9 °С. ИК (KBr), v, см⁻¹: 694, 752, 829, 1025, 1114, 1174, 1251, 1375, 1436, 1498, 1513, 1535, 1565, 1712, 2933, 3378, 3475. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.97 – 2.05 (2H, м, H-15,15), 2.46 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.50 – 2.69 (3H, м, H-10, 16, 16), 3.22 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.58 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.73 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.86 (3H, с, C<u>H</u>₃OC^{10¹⁷}), 3.88 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.00 (1H, д, H-9, *J* = 6.6), 4.42 (1H, H-8, *J* = 8.2), 4.76 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.08 (2H, уш.с., NH₂ - пиримидин), 5.49

(1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.89 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 6.98 (2H, д, H-9'', 11'', *J* = 8.9), 7.02 (1H, с. H-2), 7.13 (2H, д, H-7', 11', *J* = 7.5), 7.16 (1H, с, H-5''), 7.28-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35 – 7.42 (2H, м, H-8', 11'), 8.00 (2H, д, H-8'', 12'', *J* = 8.9). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.7 (C-10), 33.7 (C-15), 41.4 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (NCH₃), 45.0 (C-13), 45.1 (C-16), 48.1 (C-14), 51.7 (<u>CH₃OC⁶</u>), 55.4 (<u>CH₃OC^{10''}</u>), 56.5 (<u>CH₃OC³</u>), 56.9 (C-9), 80.7 (C-6), 91.3 (C-5), 106.5 (C-5''), 114.3 (C-9'',11''), 114.7 (C-2), 126.1 (C-1), 126.3 (C-7',11'), 127.4 (C-9'), 128.5 (C-8'',12''), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C-19), 129.9 (C-11), 131.4 (C-7''), 131.7 (C-6'), 133.6 (C-12), 133.9 (C-18), 142.3 (C-3), 149.2 (C-4), 161.7 (C-10''), 163.2 (C-6''), 165.1 (C-4''), 167.1 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 683 (10), 510 (43), 495 (23), 467 (16), 453 (27), 452 (87), 451 (73), 450 (15), 173 (100), 53 (16). Hайдено, *m/z*: 683.2731 [M]⁺ C₄₀H₃₇N₅O₆. Вычислено, *m/z*: 683.2738.

1-(6-(4-фторфенил)-2-(4-нитрофенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (439)



Желтый порошок. Выход 78%, $[\alpha]_D^{26}$ - 219.85 (*c* 0.15, CHCl₃), т. пл. 257.0 – 263.5 °С. ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 721, 842, 1118, 1164, 1195, 1342, 1380, 1523, 1571, 1598, 1710, 2933. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 2.00-2.11 (2H, м, H-15,15), 2.50 (3H, c, N-C<u>H</u>₃), 2.64 (1H, дд, H-10, *J* = 19.2, *J* = 6.3), 2.65-2.77 (2H, м, H-16,16), 3.24 (1H, д, H-7, *J* = 8.0), 3.75 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.86 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.94 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 4.04 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.45 (1H, д, H-8, *J* = 8.0), 4.81 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.54 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.94 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, *J* = 1.2), 7.14 (1H, c, H-2), 7.10-7.17 (2H, м, H-7',11'), 7.21-7.27 (2H, м, H-9'',11''), 7.28-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35-7.41 (2H,

м, H-8', 10'), 7.79 (1H, c, H-5''), 8.25 (2H, дд, H-8'',12'', J = 8.6, J = 3.1), 8.36 (2H, д, H-14'',18'', J = 8.7), 8.81 (2H, д, H-15'',17'', J = 8.7). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (C-10), 33.7 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-13), 45.1 (C-16), 48.0 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.8 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (C-9), 80.7 (C-6), 91.2 (C-5), 113.6 (C-5''), 115.3 (C-2), 116.1 (C-9'',11'', д, ² $J_{CF} = 21.8$), 123.7 (C-15'',17''), 126.3 (C-7',11'), 127.3 (C-1), 128.5 (C-9'), 128.9 (C-8', 10'), 129.1 (C-14'',18''), 129.3 (C-8'',12'', д, ³ $J_{CF} = 8.6$), 129.5 (C-19), 129.9 (C-11), 131.5 (C-6'), 132.9 (C-7'', д, ⁴ $J_{CF} = 2.8$), 133.9 (C-18), 134.1 (C-12), 142.3 (C-3), 143.8 (C-13''), 149.2 (C-16''), 149.9 (C-4), 161.8 (C-6''), 163.6 (C-4''), 164.6 d (C-10'', д, ¹ $J_{CF} = 252.2$), 166.8 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Macc-CIEKTP, m/z (I_{OTH} , %): 777 (0.8), 602 (22), 601 (47), 277 (50), 276 (100), 200 (42), 129 (55), 122 (26), 76 (22), 43 (28). Найдено, m/z: 777.2589 [M]^{+.} C4₅H₃₆N₅O₇F. Вычислено, m/z: 777.2593.

1-(6-(4-бромфенил)-2-(4-нитрофенил)пиримидин-4-ил)-7*α*,8*α*-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (443)



Коричневый порошок. Выход 76%, $[\alpha]_D^{23}$ -189.39 (*с* 0.1, CHCl₃), т. пл. 89.8 °С (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 721, 831, 960, 1010, 1027, 1118, 1166, 1197, 1342, 1380, 1519, 1564, 1710, 2931. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.00-2.12 (2H, м, H-15,15), 2.51 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.62 (1H, дд, H-10, *J* = 19.4, *J* = 6.5), 2.64-2.74 (2H, м, H-16, 16), 3.25 (1H, д, H-7, *J* = 8.1), 3.75 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁶), 3.88 (1H, д, H-10, *J* = 19.4), 3.95 (3H, с, С<u>H</u>₃OC³), 4.05 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.45 (1H, д, H-8, *J* = 8.1), 4.81 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.54 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.94 (1H, дд, H-19, *J* = 8.8, *J* = 1.2), 7.14 (1H, с, H-2), 7.10-7.18 (2H, м, H-7',11'), 7.29-7.43 (3H, м, H-8',9',10'), 7.69 (2H, д, H-9'',11'', *J* =

8.6), 7.80 (1H, с H-5''), 8.13 (2H, д, H-8'',12'', *J* = 8.6), 8.36 (2H, д, H-14'',18'', *J* = 8.9), 8.80 (2H, д, H-15'',17'', *J* = 8.9). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.1 (С-10), 33.7 (С-15), 41.2 (С-7), 42.4 (С-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (С-13), 45.1 (С-16), 47.9 (С-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.9 (<u>C</u>H₃OC³, C-9), 80.7 (С-6), 91.3 (С-5), 113.68 (С-5''), 115.5 (С-2), 123.7 (С-15'', 17''), 125.9 (С-10''), 126.3 (С-7', 11'), 127.4 (С-1), 128.5 (С-9'), 128.7 (С-8'',12''), 128.9 (С-8', 10'), 129.1 (С-14'',18''), 129.5 (С-19), 129.8 (С-6'), 131.6 (С-11), 132.2 (С-9'',11''), 133.9 (С-18), 134.2 (С-12), 135.7 (С-7''), 142.3 (С-3), 143.7 (С-13''), 149.3 (С-16''), 150.0 (С-4), 161.9 (С-6''), 163.6 (С-4''), 166.9 (С-2''), 172.8 (С-5'), 176.2 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 837 (0.6), 277 (46), 276 (94), 198 (24), 182 (15), 172 (100), 128 (21), 76 (19), 53 (15), 17 (17). Найдено, *m*/*z*: 837.1772 [M]^{+.} С4₅H₃₆N₅O₇Br. Вычислено, *m*/*z*: 837.1793.

Взаимодействие алкинилкетонов (427-429) с гидрохлоридом бензамидина

К раствору алкинилкетона (0.2 ммоль) в 20 мл МеСN последовательно добавляли гидрохлорид бензамидина (0.4 ммоль) и K₂CO₃ (2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 8 ч (контроль TCX). Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл хлороформа и промывали водой (3 х 10 мл). Органический слой сушили над MgSO₄. Осушитель отфильтровывали, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ-этанол 100:1).

1-(6-(4-фторфенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (438)



Желтый порошок. Выход 70%, $[\alpha]_D^{22}$ -210.66 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 121.2 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 694, 840, 1118, 1160, 1197, 1363, 1380, 1525, 1565, 1712, 2933. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.99-2.05 (2H, м, H-15,15), 2.51 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.59 (1H, дд, H-10, *J* = 19.2, *J* = 6.5), 2.61-2.71 (2H, м, H-16,16), 3.24 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.74 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁶), 3.78 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.88 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.02 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.45 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.79 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.56 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.94 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, *J* = 1.2), 7.15 (1H, с, H-2), 7.12-7.17 (2H, м, H-7',11'), 7.19-7.25 (2H, м, H-9'',11''), 7.29-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35-7.42 (2H, м, H-8', 10'),

7.48-7.56 (3H, м, H-15", 16", 17"), 7.70 (1H, с, H-5"), 8.26 (2H, дд, H-8",12", J = 8.7, J = 3.4), 8.62-8.68 (2H, м, H-14",18"). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (C-10), 33.7 (C-15), 41.2 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-13), 45.1 (C-16), 48.0 (C-14), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (C-9), 80.7 (C-6), 91.2 (C-5), 112.6 (C-5"), 115.1 (C-2), 115.9 (C-9",11", д, ² $J_{CF} = 21.7$), 126.3 (C-7',11'), 127.3 (C-1), 128.3 (C-15",17"), 128.5 (C-14",18"), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C-8",12", д, ³ $J_{CF} = 8.6$), 129.4 (C-19), 130.4 (C-11), 131.5 (C-6'), 130.7 (C-16"), 133.4 (C-7", д, ⁴ $J_{CF} = 2.8$), 133.9 (C-12), 134.0 (C-18), 137.9 (C-13"), 142.16 (C-3), 149.5 (C-4), 163.2 (C-6"), 164.5 (C-10", д, ¹ $J_{CF} =$ 251.1), 163.8 (C-4"), 166.4 (C-2"), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 732 (28), 602 (31), 544 (21), 353 (22), 278 (54), 277 (100), 201 (19), 109 (28), 77 (18). Найдено, m/z: 732.2749 [M]⁺ C4₅H₃₇N₄O₅F. Вычислено, m/z: 732.2743.

1-(6-(4-бромфенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (442)



Желтый порошок. Выход 80%, $[\alpha]_D^{23}$ -268.60 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 180.8 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 755, 835, 962, 1008, 1166, 1199, 1361, 1378, 1521, 1562, 1589, 1712, 2933. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.99-2.10 (2H, м, H-15,15), 2.51 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.62 (1H, дд, H-10, *J* = 19.2, *J* = 6.2), 2.67-2.78 (2H, м, H-16,16), 3.25 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.75 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.81 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.87 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.05 (1H, д, H-9, *J* = 6.2), 4.46 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.80 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.56 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.95 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 7.14 (1H, с, H-2), 7.11-7.18 (2H, м, H-7',11'), 7.28-7.34 (1H, м, H-9'), 7.35-7.42 (2H, м, H-8',10'), 7.48-7.55 (3H, м, H-15'',16'',17''), 7.67 (2H, д, H-9'' 11'', *J* = 8.5), 7.71 (1H, с, H-5''), 8.13 (2H, д, H-8'',12'', *J* = 8.6), 8.61-8.68 (2H, м, H-14'', 18''). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.2 (C-10), 33.7 (C-15), 41.3 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-13), 45.2 (C-16), 48.0 (C-14), 51.7 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.8 (<u>C</u>H₃OC³), 57.0 (C-9), 80.7 (C-6), 91.3 (C-5), 112.7 (C-5''), 115.3 (C-2), 125.4 (C-10''), 126.3 (C-7',11'), 127.3 (C-1), 128.3 (C-15'',17''), 128.5 (C-14'',18''), 128.7 (C-8'',12''), 128.9 (C-8', 10'), 129.4 (C-9'), 130.4 (C-11), 130.8 (C-19), 131.6 (C-6'), 132.1 (C-9'',11''), 132.8 (C-16''), 133.9 (C-12), 134.0 (C-18), 136.3 (C-7''), 137.9 (C-13''), 142.2 (C-3), 149.6 (C-4), 163.2 (C-6''), 163.9 (C-4''), 166.6 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{07H}, %): 792 (3), 621 (14), 580 (18), 564 (14), 563 (29), 561 (25), 173 (100), 129 (16), 43 (29), 42 (32). Найдено, *m*/*z*: 792.1941 [M]^{+.} C4₅H₃₇N₄O₅Br. Вычислено, *m*/*z*: 792.1942. **1-(6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)-7***α***,8***α***-(***N***-фенил-2,5-диоксопирролидино)-**

1-(6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)- / а,8а-(М-фенил-2,5-диоксопирролидино [3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (446)



Желтый порошок. Выход 62%, $[\alpha]_D^{26}$ -222.44 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 129.4 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 754, 836, 1027, 1116, 1174, 1197, 1253, 1365, 1378, 1442, 1521, 1564, 1578, 1606, 1712, 2933. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 2.00-2.09 (2H, м, H-15,15), 2.51 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.64 (1H, дд, H-10, *J* = 19.2, *J* = 6.4), 2.67-2.78 (2H, м, H-16,16), 3.24 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.75 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.81 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.85 (3H, с, C<u>H</u>₃OC^{10⁷⁷}), 3.92 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.04 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.45 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.79 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.56 (1H,

д, H-18, J = 8.8), 5.94 (1H, д, H-19, J = 8.8), 7.05 (2H, д, H-9", 11", J = 8.9), 7.14 (1H, c, H-2), 7.11-7.18 (2H, м, H-7',11'), 7.29-7.43 (3H, м, H-8',9',10'), 7.47-7.57 (3H, м, H-15",16",17"), 7.69 (1H, c, H-5"), 8.23 (2H, д, H-8",12", J = 8.9), 8.61-8.71 (2H, м, H-14", 18"). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.1 (C-10), 33.7 (C-15), 41.3 (C-7), 42.2 (C-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-14), 45.2 (C-16), 48.0 (C-13), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 55.4 (<u>C</u>H₃OC^{10"}), 56.7 (<u>C</u>H₃OC³), 57.0 (C-9), 80.7 (C-6), 91.2 (C-5), 112.2 (C-5"), 114.2 (C-9",11"), 115.2 (C-2), 126.3 (C-7',11'), 127.1 (C-1), 128.3 (C-15",17"), 128.4 (C-9'), 128.5 (C-14",18"), 128.6 (C-16"), 128.7 (C-8",12"), 128.9 (C-8',10'), 129.4 (C-19), 129.8 (C-7"), 130.6 (C-18), 130.8 (C-11), 131.6 (C-6'), 133.8 (C-12), 138.2 (C-13"), 142.2 (C-3), 149.4 (C-4), 161.9 (C-10"), 163.7 (C-6"), 163.9 (C-4"), 166.0 (C-2"), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Macc-cnektrp, m/z(I_{отн}, %): 744 (9), 571 (36), 514 (33), 513 (70), 308 (32), 307 (40), 278 (46), 277 (90), 173 (100), 77 (18). Найдено, m/z: 744.2951 [M] ^{+.} C₄₆H₄₀N₄O₆. Вычислено, m/z: 744.2942. 1-(6-фенил-2-фенилпиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2,5-диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (449)



Желтый порошок. Выход 76%, $[\alpha]_D^{23}$ -222.22 (*c* 0.13, CHCl₃), т. пл. 190.9 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 692, 755, 1166, 1199, 1363, 1525, 1564, 1712, 2931, 3457. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.96-2.12 (2H, м, H-15,15), 2.51 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.64-2.81 (3H, м, H-10, 16,16), 3.25 (1H, д, H-7, *J* = 8.2), 3.75 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.92 (1H, д, H-10, *J* = 19.4), 3.93 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.02 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.44 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.78 (1H, д, H-5, *J* = 1.0), 5.56 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.92 (1H, д, H-19, *J* = 8.7), 7.12-7.16 (2H, м, H-7',11'), 7.17 (1H, с, H-2), 7.29-7.35 (1H, м, H-9'), 7.36-7.41 (3H, м, H-8',10',10''), 7.49-7.59 (5H, м, H-9'',11'',15'',16'',17''), 7.77 (1H,

с, H-5''), 8.22-8.31 (2H, м, H-8'', 12''), 8.64-8.72 (2H, м, H-14'', 18''). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.0 (C-10), 33.7 (C-15), 41.2 (C-7), 42.1 (C-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 44.9 (C-14), 45.1 (C-16), 48.0 (C-13), 51.6 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.6 (<u>C</u>H₃OC³), 56.9 (C-9), 80.7 (C-6), 91.2 (C-5), 113.0 (C-5''), 115.0 (C-2), 126.2 (C-7',11'), 127.1 (C-9'',C-11''), 127.5 (C-14'',18''), 128.3 (C-1), 128.5 (C-9'), 128.7 (C-8'',12''), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C-15",17"), 129.3 (C-19), 130.6 (C-10"), 130.8 (C-18), 130.5 (C-11), 131.5 (C-6'), 133.8 (C-12), 134.0 (C-16''), 137.3 (C-7''), 138.0 (C-13''), 142.2 (C-3), 149.4 (C-4), 163.8 (C-6''), 164.3 (C-4''), 166.3 (C-2''), 172.9 (C-5'), 176.2 (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 714 (9), 585 (24), 584 (59), 409 (16), 408 (52), 309 (13), 135 (100), 104 (16), 102 (13), 57 (15). Найдено, *m/z*: 714.2823 [M] ^{+.} C₄₅H₃₈N₄O₅. Вычислено, *m/z*: 714.2837.

«One-pot» получение пиримидиновых производных тетрагидротебаина:

К свежеприготовленному хлорангидриду 4-фтор- или 4-бромбензойной кислоты (1 ммоль) в токе аргона в 15 мл толуола при перемешивании последовательно загружали 1-этинил-6,14-эндо-этенотебаин **409** (0.5 ммоль), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.02 ммоль), PPh₃ (0.02 ммоль), CuI (0.02 ммоль), NEt₃ (1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в инертной атмосфере при нагревании (температура бани 75 °C) 2 ч (контроль TCX). Толуол отгоняли в вакууме, остаток растворяли в 12 мл MeCN и последовательно добавляли гидрохлорид ацетамидина (1 ммоль) и Na₂CO₃ (3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 6 ч (контроль TCX). Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл хлороформа и промывали водой (3 х 10 мл), сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении. остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ-этанол 100:1). Выход пиримидиновых производных **437** и **441** составил 57 и 48% соответственно. Общая методика взаимодействия алкинилкетонов (430, 434-436) с гидрохлоридами ацетамидина, бензамидина и 3-метоксибензамидина

К раствору алкинилкетона **430**, **434-436** (0.30 ммоль) в 10 мл МеСN последовательно добавляли 0.33 ммоль соответствующего гидрохлорида амидина и 0.90 ммоль K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 8-16 ч (контроль TCX). Растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляли 30 мл CHCl₃ и промывали 15 мл насыщенного раствора NaHCO₃, затем H₂O (2 × 15 мл), сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, к остатку добавляни давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (CHCl₃–EtOH, 100:1).

4-О-Метил-1-[2-метил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]синоменин (450)



Желтый порошок. Выход 65%, $[\alpha]_D^{22}$ +115.56 (*c* 0.05, CHCl₃), т. пл. 94.1 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 752, 842, 971, 991, 1014, 1045, 1068, 1089, 1106, 1147, 1155, 1203, 1230, 1255, 1288, 1371, 1425, 1467, 1510, 1527, 1575, 1600, 1629, 1691, 2802, 2840, 2931, 3000. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.87 – 1.93 (2H, м, H-15,15), 1.98 – 2.01 (1H, м, H-16), 2.33 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.50 – 2.59 (2H, м, H-5,16), 2.64 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.2), 2.80 (3H, с, CH₃-пиримидин), 2.96 – 3.04 (2H,

м, H-10,14), 3.11 – 3.17 (1H, м, H-9), 3.51 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.80 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.93 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.12 (1H, д, H-5, J = 15.7), 5.46 (1H, д, H-8, J = 1.2), 6.76 (1H, с, H-2), 7.18 (2H, т, H-9',11', J = 8.6), 7.41 (1H, с, H-4'), 8.09 (2H, дд, H-8', 12', J = 8.6, J = 3.2). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.7 (C-10), 26.3 (CH₃-пиримидин), 36.8 (C-15), 41.2 (C-13), 42.5 (NCH₃), 45.5 (C-14), 46.9 (C-16), 49.9 (C-5), 54.8 (CH₃OC⁷), 55.7 (CH₃OC³), 56.1 (C-9), 60.5 (CH₃OC⁴), 112.5 (C-5'), 113.4 (C-2), 115.0 (C-8), 116.0 (д. ${}^{2}J_{CF} = 21.8$, C-9',11'), 127.5 (C-1), 129.2 (д. ${}^{3}J_{CF} = 8.6$, C-8',12'), 130.6 (C-12), 132.4 (C-11), 133.1 (д. ${}^{4}J_{CF} = 2.9$, C-7'), 149.4 (C-3), 151.4 (C-4), 152.5 (C-7), 163.2 (C-6'), 164.54 (д. ${}^{1}J_{CF} = 251.6$, C-10'), 168.1 (C-4'), 168.3 (C-2'), 193.7 (C-6). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 529 (16), 471 (74), 413 (56), 411 (100), 409 (50), 304 (61), 302 (58), 224 (45), 195 (47), 152 (43). Найдено, m/z: 529.2367 [M]^{+.} C₃₁H₃₂N₃O₄F. Вычислено, m/z: 529.2371.

4-О-Метил-1-[2-фенил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]синоменин (451)



Желтый порошок. Выход 70%, [α]_D²³ +75.22 (*с* 0.05, CHCl₃), т. пл. 80.6 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 701, 752, 763, 842, 962, 1012, 1045, 1087, 1103, 1147, 1157, 1201, 1230, 1278, 1361, 1419, 1465, 1471, 1510, 1521, 1567, 1600, 1629, 1691, 2800, 2848, 2927. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.91 – 2.01 (2H, м, H-15,15), 2.12 (1H, тд, H-16, *J* = 11.7, *J* = 3.7), 2.36 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.56 (1H, д, H-5, *J* = 15.7), 2.59 – 2.63 (1H, м, H-16), 2.79 (1H, дд, H-10, *J* = 18.6, *J* = 5.3), 2.99 – 3.04 (1H, м, H-14), 3.12 – 3.16 (1H, м, H-9), 3.18 (1H, д, *J* = 18.7, H-10), 3.55 (3H, с, CH₃OC⁷), 3.83

(3H, с, С<u>H</u>₃OC³), 3.97 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁴), 4.12 (1H, д, H-5, J = 15.7), 5.50 (1H, д, H-8, J = 1.8), 6.84 (1H, с, H-2), 7.23 (2H, т, H-9',11', J = 8.5), 7.47 – 7.51 (3H, м, H-15',16',17'), 7.55 (1H, с, H-5'), 8.27 (2H, дд, H-8', 12', J = 8.8, J = 3.5), 8.58 – 8.62 (2H, м, H-14',18'). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.6 (C-10), 36.8 (C-15), 41.2 (C-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.7 (C-14), 47.1 (C-16), 49.9 (C-5), 54.7 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.8 (<u>C</u>H₃OC³), 56.1 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.8 (C-5'), 113.8 (C-2), 115.2 (C-8), 115.9 (д, ² $J_{CF} = 21.7$, C-9',11'), 127.2 (C-1), 128.2 (C-15',17'), 128.4 (C-14',18'), 129.2 (д, ³ $J_{CF} = 8.7$, C-8',12'), 130.7 (C-16'), 130.7 (C-12), 132.5 (C-11), 133.1 (д, ⁴ $J_{CF} = 2.9$, C-7'), 137.7 (C-13'), 149.5 (C-3), 151.3 (C-4), 152.4 (C-7), 163.4 (C-6'), 163.6 (C-4'), 164.5 (д, ¹ $J_{CF} = 251.7$, C-10'), 168.7 (C-2'), 193.7 (C-6). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 591 (26), 534 (46), 533 (100), 59 (23), 58 (24), 57 (24), 44 (24), 43 (22), 42 (25), 17 (26). Найдено, m/z: 591.2523 [M]^{+.} C₃₆H₃₄N₃O₄F. Вычислено, m/z: 591.2528.

4-О-Метил-1-[2-(3-метоксифенил)-6-(4-фторфенил)-пиримидин-4-ил]синоменин (452)



Коричневый порошок. Выход 41%, $[\alpha]_D^{25}$ +65.45 (*c* 0.06, CHCl₃), т. пл. 126.9 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 782, 840, 966, 1043, 1076, 1089, 1105, 1157, 1201, 1232, 1284, 1357, 1417, 1465, 1510, 1521, 1569, 1600, 1629, 1693, 2800, 2840, 2929, 2996. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.92 – 2.01 (2H, м, H-15,15), 2.10 (1H, тд, H-16, *J* = 11.5, *J* = 3.2), 2.36 (3H, c, NC<u>H₃</u>), 2.54 – 2.62 (2H, м, H-5,16), 2.80 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.3), 2.99 – 3.04 (1H, м, H-14), 3.12 – 3.20 (2H, м, H-9,10), 3.55 (3H, c, C<u>H₃OC⁷</u>), 3.83 (3H, c, C<u>H₃OC³</u>), 3.88 (3H, c, C<u>H₃OC^{15'}</u>), 3.97 (3H, c, C<u>H₃OC⁴</u>), 4.12 (1H, д, H-5, *J* = 15.7),

5.50 (1H, д, H-8, J = 1.3), 6.84 (1H, c, H-2), 7.05 (1H, дд, H-16', J = 8.0, J = 2.2), 7.22 (2H, т, H-9',11', J = 8.7), 7.40 (1H, т, H-17', J = 8.0), 7.55 (1H, c, H-5'), 8.13 – 8.16 (1H, м, H-14'), 8.20 (1H, д, H-18', J = 7.9), 8.26 (2H, дд, H-8', 12', J = 8.7, J = 3.4). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.6 (C-10), 36.8 (C-15), 41.3 (C-13), 42.7 (NCH₃), 45.7 (C-14), 47.2 (C-16), 49.9 (C-5), 54.8

(<u>CH</u>₃OC⁷), 55.4 (<u>C</u>H₃OC³), 55.8 (<u>C</u>H₃OC¹⁵), 56.2 (С-9), 60.6 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.8 (С-5'), 113.7 (С-2), 113.9 (С-14'), 115.2 (С-8), 116.0 (д, ${}^{2}J_{CF} = 21.7$, С-9',11'), 116.4 (С-16'), 120.8 (С-18'), 128.3 (С-1), 129.2 (д, ${}^{3}J_{CF} = 8.6$, С-8',12'), 129.5 (С-17'), 130.8 (С-12), 132.5 (С-11), 133.1 (д, ${}^{4}J_{CF} = 2.5$, С-7'), 139.2 (С-13'), 149.5 (С-3), 151.1 (С-4), 152.5 (С-7), 159.9 (С-15'), 163.4 (С-6'), 163.4 (С-4'), 164.6 (д, ${}^{1}J_{CF} = 251.6$, С-10'), 168.7 (С-2'), 193.8 (С-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 621 (26), 564 (43), 563 (100), 461 (62), 446 (49), 97 (26), 71 (28), 57 (40), 45 (28), 44 (70). Найдено, m/z: 621.2637 [M]^{+.} С₃₇Н₃₆N₃O₅F. Вычислено, m/z: 621.2634.

4-О-Метил-1-(2-метил-6-фенилпиримидин-4-ил)-синоменин (453)



Коричневый порошок. Выход 70%, $[\alpha]_D^{25}$ +62.40 (*c* 0.13, CHCl₃), т. пл. 83.9 °С (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 698, 755, 846, 971, 989, 1043, 1068, 1087, 1106, 1147, 1201, 1255, 1286, 1371, 1427, 1448, 1465, 1527, 1571, 1627, 1691, 2800, 2840, 2931, 3002. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.88 – 1.93 (2H, м, H-15,15), 2.03 – 2.11 (1H, м, H-16), 2.33 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.50 – 2.59 (2H, м, H-5,16), 2.64 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.4), 2.82 (3H, с, C<u>H</u>₃-пиримидин), 2.95 – 3.03 (2H, м, H-10,14), 3.11 – 3.16 (1H, м,

H-9), 3.52 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.80 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 3.93 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.12 (1H, д, H-5, J = 15.7), 5.47 (1H, д, H-8, J = 1.7), 6.78 (1H, c, H-2), 7.45 (1H, c, H-5'), 7.49 – 7.54 (3H, м, H-9', 10',11'), 8.04 – 8.11 (2H, м, H-8', 12'). Спектр ЯМР ¹³С (150 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.83 (C-10), 26.43 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 36.9 (C-15), 41.3 (C-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.7 (C-14), 47.0 (C-16), 50.0 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.2 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.7 (C-5'), 113.8 (C-2), 115.1 (C-8), 127.1 (C-9',11'), 128.2 (C-1), 128.9 (C-8',12'), 130.7 (C-12), 130.8 (C-10'), 132.6 (C-11), 137.1 (C-7'), 149.5 (C-3), 151.4 (C-4), 152.6 (C-7), 164.4 (C-6'), 168.1 (C-4'), 168.2 (C-2'), 193.6 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 512 (8), 511 (21), 455 (9), 454 (38), 453 (100), 443 (21), 428 (16), 84 (10), 82 (15), 42 (12). Найдено, m/z: 511.2463 [M]^{+.} C₃₁H₃₃N₃O₄. Вычислено, m/z: 511.2466.

1-(2,6-Дифенилпиримидин-4-ил)-4-О-метилсиноменин (454)



Коричневый порошок. Выход 66%, $[\alpha]_D^{26}$ +72.74 (*c* 0.22, CHCl₃), т. пл. 76.6 °С (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 630, 692, 701, 759, 836, 852, 890, 962, 1043, 1076, 1106, 1130, 1147, 1201, 1255, 1284, 1299, 1361, 1425, 1446, 1465, 1471, 1521, 1563, 1589, 1627, 1691, 2800, 2838, 2908, 2931, 3002, 3060. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.88 – 2.04 (2H, м, H-15,15), 2.12 (1H, тд, H-16, *J* = 11.5, *J* = 3.4), 2.36 (3H, c, NC<u>H₃</u>), 2.53 – 2.61 (2H, м, H-5,16), 2.79 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.4), 2.98– 3.04 (1H, м, H-14), 3.12 – 3.15 (1H, м, H-9), 3.18 (1H, д, H-10, *J* = 18.7), 3.55 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁷), 3.83 (3H, с, С<u>H</u>₃OC³), 3.97 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁴), 4.13 (1H, д, H-5, J = 15.6), 5.50 (1H, д, H-8, J = 1.3), 6.86 (1H, с, H-2), 7.47 – 7.52 (3H, м, H-15',16'17'), 7.53 – 7.57 (3H, м, H-9',10'11'), 7.60 (1H, с, H-5'), 8.24 – 8.29 (2H, м, H-8', 12'), 8.60 – 8.65 (2H, м, H-14', 18'). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.5 (C-10), 36.8 (C-15), 41.2 (C-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.7 (C-14), 47.1 (C-16), 49.9 (C-5), 54.7 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.7 (<u>C</u>H₃OC³), 56.1 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.7 (C-5'), 114.2 (C-2), 115.2 (C-8), 127.1 (C-9',11'), 128.2 (C-1), 128.2 (C-15',17'), 128.4 (C-14',18'), 128.9 (C-8',12'), 130.6 (C-16'), 130.7 (C-12), 130.9 (C-10'), 132.6 (C-11), 137.0 (C-7'), 137.8 (C-13'), 149.3 (C-3), 151.2 (C-4), 152.4 (C-7), 163.6 (C-6'), 164.5 (C-4'), 168.5 (C-2'), 193.8 (C-6). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 573 (21), 517 (12), 516 (41), 515 (100), 444 (11), 443 (34), 428 (25), 192 (12), 135 (15), 77 (9). Найдено, *m*/*z*: 573.2617 [M]⁺ C₃₆H₃₅N₃O4. Вычислено, *m*/*z*: 573.2622.

4-О-Метил-1-[2-(3-метоксифенил)-6-фенилпиримидин-4-ил]синоменин (455)



Коричневый порошок. Выход 55%, $[\alpha]_D^{25}$ +70.90 (*c* 0.22, CHCl₃), т. пл. 123.7 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 692, 759, 771, 788, 850, 879, 966, 1043, 1076, 1089, 1106, 1147, 1201, 1241, 1284, 1359, 1427, 1463, 1521, 1565, 1629, 1691, 2800, 2836, 2933, 2998. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.91 – 2.00 (2H, м, H-15,15), 2.11 (1H, тд, H-16, *J* = 11.5, *J* = 3.5), 2.36 (3H, c, NC<u>H₃</u>), 2.54 – 2.62 (2H, м, H-5,16), 2.80 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.4), 2.98 – 3.03 (1H, м, H-14), 3.11 – 3.21 (2H, м, H-9,10), 3.55 (3H, c, CH₃OC⁷), 3.83 (3H, c, CH₃OC³), 3.89 (3H, c, CH₃OC^{15'}),

3.97 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.12 (1H, д, H-5, J = 15.6), 5.50 (1H, д, H-8, J = 1.5), 6.85 (1H, c, H-2), 7.05 (1H, дд, H-16', J = 8.2, J = 2.7), 7.40 (1H, т, H-17', J = 8.0), 7.52 – 7.57 (3H, м, H-9',10',11'), 7.60 (1H, c, H-5'), 8.136 – 8.169 (1H, м, H-14'), 8.22 (1H, д, H-18', J = 7.9), 8.24 – 8.28 (2H, м, H-8',12'). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.6 (C-10), 36.8 (C-15), 41.2 (C-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.7 (C-14), 47.1 (C-16), 49.9 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.3 (<u>C</u>H₃OC³), 55.7 (<u>C</u>H₃OC^{15'}), 56.1 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.8 (C-5'), 113.6 (C-2), 114.3 (C-14'), 115.2 (C-8), 116.4 (C-16'), 120.8 (C-18'), 127.1 (C-9',11'), 128.2 (C-1), 128.9 (C-8',12'), 129.4 (C-17'), 130.7 (C-12), 130.9 (C-10'), 132.6 (C-11), 137.0 (C-7'), 139.3 (C-13'), 149.4 (C-3), 151.3 (C-4), 152.4 (C-7), 159.8 (C-15'), 163.4 (C-6'), 163.5 (C-4'), 168.6 (C-2'), 193.8 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 603 (10), 546 (18), 545 (43), 473 (12), 444 (27), 443 (100), 429 (19), 428 (69), 192 (21), 134 (10). Найдено, m/z: 603.2725 [M]^{+.} C₃₇H₃₇N₃O₅. Вычислено, m/z: 603.2727.

4-О-Метил-1-[2-метил-6-(4-метоксифенил)пиримидин-4-ил]синоменин (456)



Коричневый порошок. Выход 61%, $[\alpha]_D^{25}$ +50.00 (*c* 0.20, CHCl₃), т. пл. 117.7 °C (разл.). ИК (KBr), v, см⁻¹: 576, 590, 750, 759, 836, 971, 989, 1043, 1068, 1087, 1108, 1147, 1176, 1201, 1253, 1286, 1342, 1373, 1425, 1465, 1513, 1523, 1573, 1606, 1627, 1691, 2800, 2838, 2929, 2998. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.86 – 1.94 (2H, м, H-15,15), 2.01 – 2.10 (1H, м, H-16), 2.32 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.50 – 2.56 (2H, м, H-5,16), 2.60 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.4),

2.79 (3H, с, С<u>Н</u>₃-пиримидин), 2.95 – 3.01 (2H, м, H-10,14), 3.08 – 3.12 (1H, м, H-9), 3.52 (3H, с, С<u>Н</u>₃OC⁷), 3.80 (3H, с, С<u>Н</u>₃OC³), 3.86 (3H, с, С<u>Н</u>₃OC^{10'}), 3.92 (3H, с, С<u>Н</u>₃OC⁴), 4.12 (1H, д, H-5, J = 15.9), 5.47 (1H, д, H-8, J = 1.7), 6.77 (1H, с, H-2), 7.00 (2H, д, H-9',11', J = 9.0), 7.38 (1H, с, H-5'), 8.06 (2H, д, H-8',12', J = 8.9). Спектр ЯМР ¹³С (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.77 (C-10), 26.43 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 37.0 (C-15), 41.3 (C-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.8 (C-14), 47.0 (C-16), 50.0 (C-5), 54.8 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.4 (<u>C</u>H₃OC³), 55.7 (<u>C</u>H₃OC^{10'}), 56.2 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴), 112.5 (C-5'), 112.9 (C-2), 114.3 (C-9',11'), 115.2 (C-8), 127.6 (C-1), 128.6 (C-8',12'), 129.4 (C-7'), 130.6 (C-12), 132.7 (C-11), 149.4 (C-3), 151.3 (C-4), 152.5 (C-7), 161.9 (C-10'), 163.8 (C-6'), 167.9 (C-4'), 167.9 (C-2'), 193.7 (C-6). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 542 (7), 541 (17), 485 (9), 484 (36), 483 (100), 474 (7), 473 (20), 469 (9), 458 (14), 454 (6). Найдено, m/z: 541.2568 [M]^{+.} C₃₂H₃₅N₃O₅. Вычислено, m/z: 541.2571.

4-О-Метил-1-[6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиримидин-4-ил]синоменин (457)



Коричневый порошок. Выход 53%, [α]²⁵_D +76.19 (*c* 0.11, CHCl₃), т. пл. 133.7 °C (разл.). ИК (KBr), v, см⁻¹: 584, 701, 763, 836, 964, 1029, 1043, 1076, 1089, 1108, 1147, 1174, 1201, 1253, 1284, 1303, 1363, 1421, 1463, 1517, 1564, 1606, 1627, 1691, 2800, 2838, 2929, 3000. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.91 – 2.03 (2H, м, H-15,15), 2.11 (1H, тд, H-16, *J* = 11.7, *J* = 3.2), 2.36 (3H, с, NC<u>H₃</u>), 2.53 – 2.61 (2H, м, H-5,16), 2.77 (1H, дд, H-10, *J* = 18.7, *J* = 5.2), 2.97 – 3.03 (1H, м, H-14), 3.11 – 3.15 (1H, м, H-9), 3.19 (1H, д, H-10, *J* = 18.7), 3.55 (3H, c, CH₃OC⁷),

3.83 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 3.89 (3H, c, C<u>H</u>₃OC¹⁰), 3.97 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.12 (1H, д, H-5, J = 15.7), 5.50 (1H, д, H-8, J = 1.2), 6.85 (1H, c, H-2), 7.05 (2H, д, H-9',11', J = 8.7), 7.46 – 7.51 (3H, м, H-15',16'17'), 7.52 (1H, c, H-5'), 8.24 (2H, д, H-8',12', J = 8.9), 8.57-8.65 (2H, м, H-14',18'). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.5 (C-10), 36.8 (C-15), 41.2 (C-13), 42.6 (N<u>C</u>H₃), 45.7 (C-14), 47.1 (C-16), 49.9 (C-5), 54.7 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.3 (<u>C</u>H₃OC³), 55.7 (<u>C</u>H₃OC^{10'}), 56.1 (C-9), 60.5 (<u>C</u>H₃OC⁴),

112.8 (С-5'), 113.3 (С-2), 114.2 (С-9',11'), 115.2 (С-8), 127.3 (С-1), 128.2 (С-15',17'), 128.3 (С-14',18'), 128.7 (С-8',12'), 129.4 (С-7'), 130.5 (С-16'), 130.6 (С-12), 132.8 (С-11), 138.0 (С-13'), 149.3 (С-3), 151.2 (С-4), 152.4 (С-7), 162.0 (С-10'), 163.5 (С-6'), 164.0 (С-4'), 168.3 (С-2'), 193.8 (С-6). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 603 (14), 545 (57), 458 (38), 474 (15), 473 (45), 409 (16), 408 (50), 135 (100), 79 (14), 17 (17). Найдено, *m/z*: 603.2730 [М]⁺. С₃₇H₃₇N₃O₅. Вычислено, *m/z*: 603.2728.

Общая методика восстановления пиримидиновых производных (437, 438, 440-442, 444-447):

В токе аргона к раствору пиримидинового производного **437**, **438**, **440-442**, **444-447** (0.2 ммоль) в 10 мл ТГФ добавляли NaBH₄ (0.6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении 15 ч, добавляя порционно еще 1.2 ммоль NaBH₄ через каждые 3 ч (контроль TCX). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли 5 мл 2M раствора HCl в этаноле и перемешивали еще 15 мин, затем выливали в 30 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой отделяли, водный экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (CHCl₃–EtOH, 50:1).

1-(6-(4-фторфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (458)



Белый порошок. Выход 70%, $[\alpha]_D^{22}$ -212.63 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 158.7 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 754, 840, 1052, 1068, 1114, 1157, 1226, 1282, 1299, 1375, 1444, 1498, 1529, 1537, 1691, 2933, 3369. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.87-2.09 (2H, м, H-15,15), 2.41 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.45-2.58 (2H, м, H-10, C²O<u>H</u>), 2.61-2.72 (3H, м, H-7,16,16), 2.80 (3H, с, С<u>H</u>₃-пиримидин), 3.56 (1H, д, H-10, *J* = 19.4), 3.65 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁶), 3.88 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.05 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.28 (1H, д, H-8, *J* = 8.3), 4.64 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.41 (1H, уш.с., H-2'), 5.48 (1H, д, H-18, *J* =

8.8), 5.79 (1H, дд, H-19, J = 8.8, J = 1.2), 7.04 (1H, c, H-2), 7.12-7.21 (3H, м, H-7',9', 11'), 7.26-7.39 (4H, м, H-8',10',9'',11''), 7.60 (1H, c, H-5''), 8.09 (2H, дд, H-8'',12'', J = 8.8, 3.4). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.5 (C-10), 26.3 (CH₃-пиримидин), 33.4 (C-15), 42.1 (C-7), 43.3 (N<u>C</u>H₃), 43.9 (C-8), 45.2 (C-14), 45.4 (C-16), 48.2 (C-13), 51.9 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.3 (C-9), 56.5 (<u>C</u>H₃OC³), 79.6 (C-6), 84.2 (C-2'), 92.5 (C-5), 112.6 (C-5''), 114.9 (C-2), 115.9 (C-9'',11'', д, ² $J_{CF} = 21.8$), 123.7 (C-7',11'), 126.3 (C-19), 126.9 (C-1), 128.0 (C-9'), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C-8'',12'', д, ³ $J_{CF} = 8.6$), 130.3 (C-11), 133.5 (C-7'', д, ⁴ $J_{CF} = 3.0$), 134.1 (C-12), 134.9 (C-18), 136.8 (C-6'), 142.2 (C-3), 149.5 (C-4), 163.1 (C-6''), 164.3 (C10'', д, ¹ $J_{CF} = 251.3$), 166.1 (C-4''), 168.1 (C-2''), 173.9 (C-5'). Масс-спектр, m/z (I_{отн},

%): 672 (22), 655 (43), 654 (100), 640 (32), 639 (70), 482 (68), 402 (38), 374 (39), 359 (30), 252 (38). Найдено, *m/z*: 672.2737 [M]^{+.} С₄₀Н₃₇N₄O₅F. Вычислено, *m/z*: 672.2743.

1-(6-(4-фторфенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (459)



Белый порошок. Выход 72%, $[\alpha]_D^{23}$ -169.94 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 156.7 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 701, 755, 838, 1052, 1114, 1155, 1226, 1363, 1498, 1510, 1525, 1565, 1598, 1695 (С=О), 2931, 3400. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.86-2.03 (2H, м, H-15), 2.43 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.42-2.52 (2H, м, H-10, C²'O<u>H</u>), 2.54 (1H, д, H-7, *J* = 8.4), 2.57-2.64 (1H, м, H-16), 2.66 (1H, ддд, H-16, *J* = 12.2, 12.0, 4.6), 3.63 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.72 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.91 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.10 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.30 (1H, д, H-8, *J* = 8.4), 4.67 (1H, дд, H-5, *J* = 1.2), 5.44 (1H, уш.с., H-2'), 5.55 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.84 (1H, д, H-19, *J* = 8.8, 1.2), 7.03 (1H, с, H-2), 7.11-

7.23 (3H, м, H-7',9',11'), 7.25-7.32 (2H, м, H-9'',11''), 7.34-7.40 (2H, м, H-8',10'), 7.47-7.55 (3H, м, H-15'',16'',17''), 7.70 (1H, c, H-5''), 8.25 (2H, дд, H-8'',12'', J = 8.8, 3.3), 8.61-8.69 (2H, м, H-14'',18''). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.0 (C-10), 33.6 (C-15), 42.2 (C-8), 43.4 (N<u>C</u>H₃), 43.7 (C-7), 44.0 (C-14), 45.3 (C-16), 45.5 (C-13), 51.9 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.3 (C-9), 56.8 (<u>C</u>H₃OC³), 79.6 (C-6), 84.3 (C-2'), 92.7 (C-5), 112.7 (C-5''), 115.2 (C-2), 115.9 (C9'',11'', д, ² $J_{CF} = 21.8$), 123.6 (C-7', 11'), 126.2 (C-19), 127.7 (C-1), 128.1 (C-9'), 128.3 (C-15'',17''), 128.5 (C-14'',18''), 128.9 (C-8',10'), 129.2 (C-8'',12'', д, ³ $J_{CF} = 8.6$), 130.1 (C-11), 130.7 (C-16''), 133.6 (C-7'', д, ⁴ $J_{CF} = 3.0$), 134.3 (C-12), 135.0 (C-18), 136.7 (C-6'), 137.9 (C-13''), 142.0 (C-3), 149.6 (C-4), 163.2, 163.9 (C-2'',6''), 164.5 (C-10'', д, ¹ $J_{CF} = 251.0$), 166.6 (C-4''), 173.9 (C-5'). Macc-cпектр, m/z (І_{отн}, %): 734 (1), 717 (49), 716 (100), 701 (78), 586 (77), 571 (38), 464 (38), 436 (62), 281 (52), 252 (89). Найдено, m/z: 734.2902 [M]^{+.} C₄₅H₃₉N₄O₅F. Вычислено, m/z: 734.2899.

1-(2-амино-6-(4-фторфенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (460)



Белый порошок. Выход 62%, $[\alpha]_D^{22}$ -182.91 (*с* 0.3, CHCl₃), т. пл. 189.6 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 755, 833, 1114, 1155, 1218, 1371, 1442, 1498, 1538, 1569, 1600, 1687, 2929, 3373. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.86-2.08 (2H, м, H-15,15), 2.40 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.45-2.55 (2H, м, H-10, C²′O<u>H</u>), 2.56-2.69 (3H, м, H-7,16,16), 3.52 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.62 (3H, с, С<u>H</u>₃OC⁶), 3.87 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.06 (1H, д, H-9, *J* = 6.6), 4.28 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.64 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.16 (2H, уш.с., NH₂-пиримидин), 5.44 (1H, уш.с., H-2′), 5.49 (1H, д, H-18, *J* =

8.8), 5.79 (1H, дд, H-19, J = 8.8, 1.2), 7.00 (1H, c, H-2), 7.11-7.20 (3H, м, H-7',9',11'), 7.22 (1H, c, H-5''), 7.27-7.33 (2H, м, H-9'',11''), 7.34-7.39 (2H, м, H-8',10'), 8.01 (2H, дд, H-8'',12'', J = 8.8, 3.5). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 22.5 (С-10), 33.4 (С-15), 41.9 (С-8), 43.2 (N<u>C</u>H₃), 43.6 (С-7), 45.2 (С-14), 45.3 (С-16), 48.2 (С-13), 51.8 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.2 (С-9), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 79.6 (С-6), 84.0 (С-2'), 92.3 (С-5), 106.7 (С-5''), 114.3 (С-2), 115.7 (С-9'',11'', д, ² $J_{CF} = 21.5$), 123.6 (С-7',11'), 126.2 (С-19), 126.8 (С-1), 127.9 (С-9'), 128.9 (С-8', 10'), 129.0 (С-8'',12'', д, ³ $J_{CF} = 8.6$), 130.4 (С-11), 133.6 (С-7'', д, ⁴ $J_{CF} = 2.8$), 133.9 (С-12), 134.9 (С-18), 136.7 (С-6'), 142.0 (С-3), 149.3 (С-4), 163.1 (С-6''), 164.0 (С-10'', d, ¹ $J_{CF} = 250.6$), 164.5 (С-2''), 167.5 (С-4''), 173.8 (С-5'). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): %): 673 (16), 656 (44), 655 (100), 641 (34), 640 (76), 483 (30), 403 (36), 375 (43), 281 (28), 252 (30). Найдено, m/z: 673.2689 [M]^{+.} С₃₉Н₃₆N₅O₅F. Вычислено, m/z: 673.2695.

1-(6-(4-метоксифенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (461)



Белый порошок. Выход 75%, $[\alpha]_D^{26}$ -166.79 (*c* 0.2, CHCl₃), т. пл. 143.5 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 698, 755, 836, 1031, 1114, 1174, 1253, 1376, 1442, 1498, 1527, 1571, 1693, 2931, 3421. Спектр ЯМР ¹Н (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.87-2.10 (2H, м, H-15,15), 2.43 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.44-2.58 (2H, м, H-10, C²O<u>H</u>), 2.60-2.68 (2H, м, H-7,16), 2.69-2.72 (1H, м, H-16), 2.79 (3H, с, C<u>H</u>₃-пиримидин), 3.57 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.63 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.86 (3H, с, C<u>H</u>₃OC¹⁰), 3.88 (3H, с, CH₃OC³), 4.06 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.30 (1H, д, H-8, *J* = 8.4),

4.66 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.44 (1H, уш.с., H-2'), 5.48 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.79 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, 1.2), 7.00 (2H, д, H-9'', 11'', *J* = 8.9), 7.03 (1H, с, H-2), 7.12-7.19 (1H, м, H-9'), 7.25-7.32 (2H, м,

H-7',11'), 7.32-7.38 (2H, м, H-8', 10'), 7.58 (1H, с, H-5''), 8.06 (2H, д, H-8'',12'', *J* = 8.9). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.5 (С-10), 26.4 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 33.5 (С-15), 41.4 (С-8), 43.6 (С-7), 43.9 (N<u>C</u>H₃), 45.3 (С-13), 45.5 (С-16), 48.2 (С-14), 51.9 (<u>C</u>H₃OC⁶), 55.4 (<u>C</u>H₃OC^{10''}), 56.3 (<u>C</u>H₃OC³), 56.5 (С-9), 79.6 (С-6), 84.2 (С-2'), 92.6 (С-5), 112.2 (С-5''), 114.3 (С-9'',11''), 114.8 (С-2), 123.8 (С-7',11'), 126.3 (С-9'), 126.8 (С-6'), 127.9 (С-19), 128.7 (С-8'',12''), 128.9 (С-8',10'), 129.7 (С-1), 130.7 (С-11), 134.0 (С-12), 134.9 (С-18), 136.8 (С-7''), 142.2 (С-3), 149.4 (С-4), 161.8 (С-10''), 163.7 (С-6''), 165.8 (С-4''), 167.9 (С-2''), 173.9 (С-5'). Масс-спектр, *m/z* (І_{отн}, %): 684 (4), 97 (63), 85 (59), 83 (58), 81 (48), 71 (76), 69 (89), 57 (100), 55 (54), 43 (47). Найдено, m/z: 684.2943 [M]^{+.} С₄₁H₄₀N₄O₆. Вычислено, m/z: 684.2942.

1-(6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (462)



Белый порошок. Выход 60%, $[\alpha]_D^{26}$ -175.32 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 194.6 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 698, 757, 835, 1029, 1051, 1112, 1172, 1253, 1363, 1521, 1564, 1695, 2931, 3390. Спектр ЯМР ¹Н (500 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.86-2.09 (2H, м, H-15,15), 2.43 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.44-2.54 (2H, м, H-10, C²′O<u>H</u>), 2.55 (1H, д, H-7, *J* = 8.4), 2.59-2.68 (1H, м, H-16), 2.69-2.72 (1H, м, H-16), 3.63 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.78 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.91 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.09 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.30 (1H, д, H-8, *J* = 8.4), 4.67 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.44 (1H, уш.с., H-2'), 5.55 (1H, д, H-18, *J* = 8.8), 5.84 (1H, дд, H-19, *J* = 8.8, 1.3), 7.04

(2H, д, H-9", 11", *J* = 8.7), 7.09 (1H, с, H-2), 7.11-7.18 (1H, м, H-9'), 7.25-7.31 (2H, м, H-7', 11'), 7.33-7.38 (2H, м, H-8', 10'), 7.47-7.55 (3H, м, H-15",16",17"), 7.69 (1H, с, H-5"), 8.23 (2H, д, H-8", 12", *J* = 8.9), 8.62-8.68 (2H, м, H-14",18"). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.9 (C-10), 33.5 (C-15), 41.4 (C-8), 43.6 (C-7), 43.9 (N<u>C</u>H₃), 45.3 (C-14), 45.4 (C-16), 48.2 (C-13), 51.8 (<u>C</u>H₃OC⁶), 55.4 (<u>C</u>H₃OC¹⁰"), 56.3 (<u>C</u>H₃OC³), 56.6 (C-9), 79.6 (C-6), 84.2 (C-2'), 92.5 (C-5), 112.2 (C-5"), 114.2 (C-9",11"), 115.0 (C-2), 123.5 (C-7',11'), 126.2 (C-9'), 127.5 (C-1), 128.1 (C-16"), 128.3 (C-15",17"), 128.5 (C-14",18"), 128.7 (C-8",12"), 128.9 (C-8',10'), 129.8 (C-7"), 130.5 (C-19), 130.3 (C-11), 134.1 (C-6'), 134.9 (C-18), 136.8 (C-12), 138.2 (C-13"), 141.9 (C-3), 149.4 (C-4), 161.8 (C-10"), 163.7, 163.8 (C-2",6"), 113 (93), 476 (39), 448 (48), 447 (29), 281 (31), 252 (52). Найдено, *m/z*: 746.3095 [M]^{+.} C₄₆H₄₂N₄O₆. Bычислено, *m/z*: 746.3099.

1-(2-амино-6-(4-метоксифенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (463)



Белый порошок. Выход 70%, $[\alpha]_D^{26}$ -169.47 (*c* 0.1, CHCl₃), разл. без плавления. ИК (KBr), v, см⁻¹: 696, 755, 831, 1031, 1114, 1174, 1253, 1373, 1438, 1513, 1537, 1567, 1691, 2929, 3390. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.86-2.03 (2H, м, H-15,15), 2.41 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.45-2.52 (2H, м, H-10, C²O<u>H</u>), 2.54-2.65 (2H, м, H-7,16), 2.66-2.68 (1H, м, H-16), 3.62 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.71 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.85 (3H, с, C<u>H</u>₃OC¹⁰), 3.87 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 4.06 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.28 (1H, д, H-8, *J* = 8.2), 4.65 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.12 (2H,

уш.с., N<u>H</u>₂-пиримидин), 5.45 (1H, уш.с., H-2'), 5.48 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.79 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, 1.2), 6.97 (2H, д, H-9'', 11'', *J* = 8.9), 6.99 (1H, с, H-2), 7.13-7.20 (2H, м, H-9'), 7.22 (1H, с, H-5''), 7.26-7.33 (2H, м, H-7', 11'), 7.34-7.39 (2H, м, H-8', 11'), 7.98 (2H, д, H-8'', 12'', *J* = 8.9). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.5 (C-10), 33.5 (C-15), 41.6 (C-8), 43.3 (C-7), 43.8 (NCH₃), 45.2 (C-13), 45.4 (C-16), 48.2 (C-14), 51.9 (CH₃OC⁶), 55.4 (CH₃OC^{10''}), 56.3 (CH₃OC³), 56.42 (C-9), 79.6 (C-6), 84.1 (C-2'), 92.5 (C-5), 106.5 (C-5''), 114.1 (C-9'', 11''), 114.4 (C-2), 123.7 (C-7', 11'), 126.2 (C-9'), 126.7 (C-1), 127.9 (C-19), 128.6 (C-8'', 12''), 128.9 (C-8', 10'), 129.9 (C-6'), 130.7 (C-11), 133.9 (C-7''), 136.8 (C-12), 134.9 (C-18), 142.0 (C-3), 149.2 (C-4), 161.6 (C-10''), 163.1 (C-6''), 165.1 (C-2''), 167.1 (C-4''), 173.8 (C-5'). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 685 (1), 111 (44), 97 (31), 83 (30), 71 (47), 69 (54), 57 (100), 55 (53), 43 (68), 40 (45). Найдено, m/z: 685.2895 [M]^{+.} C₄₀H₃₉N₅O₆. Вычислено, m/z: 685.2880.

1-(6-(4-бромфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2'а-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (464)



Белый порошок. Выход 80%, $[\alpha]_D^{26}$ -141.94 (*c* 0.25, CHCl₃), т. пл. 151.6 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 696, 755, 833, 1010, 1070, 1114, 1299, 1375, 1444, 1498, 1527, 1577, 1685, 2931, 3411. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.87-2.07 (2H, м, H-15,15), 2.40 (3H, c, NC<u>H</u>₃), 2.44-2.58 (2H, м, H-10, C²O<u>H</u>), 2.61-2.70 (2H, м, H-7,16), 2.71-2.73 (1H, м, H-16), 2.48 (3H, c, С<u>H</u>₃-пиримидин), 3.57 (1H, д, H-10, *J* = 19.3), 3.64 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.88 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 4.05 (1H, H-9, д, *J* = 6.5), 4.28 (1H, д, H-8, *J* = 8.4), 4.65 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.43 (1H, уш.с.,

Н-2′), 5.47 (1Н, д, Н-18, J = 8.7), 5.79 (1Н, дд, Н-19, J = 8.7, J = 1.2), 7.03 (1Н, с, Н-2), 7.13-7.19 (1Н,

м, H-9'), 7.26-7.32 (2H, м, H-7',11'), 7.34-7.40 (2H, м, H-8',11'), 7.58-7.66 (3H, м, H-5",9'',11'), 7.96 (2H, д, H-8'',12'', *J* = 8.6). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.5 (C-10), 26.4 (<u>C</u>H₃-пиримидин), 33.4 (C-15), 41.3 (C-7), 43.6 (C-8), 43.7 (N<u>C</u>H₃), 45.2 (C-13), 45.4 (C-16), 48.2 (C-14), 51.8 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.2 (<u>C</u>H₃OC³), 56.5 (C-9), 79.6 (C-6), 84.2 (C-2'), 91.4 (C-5), 112.6 (C-5''), 114.7 (C-2), 123.6 (C-7',11'), 125.2 (C-10''), 126.3 (C-9'), 126.9 (C-1), 128.1 (C-19), 128.7 (C-8'',12''), 128.9 (C-8',10'), 130.2 (C-11), 132.1 (C-9'',11''), 134.1 (C-6'), 134.8 (C-18), 136.2 (C-12), 136.7 (C-7''), 142.2 (C-3), 149.5 (C-4), 163.1 (C-6''), 166.2 (C-4''), 168.2 (C-2''), 173.9 (C-5'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 732 (37), 716 (99), 714 (82), 701 (67), 699 (63), 666 (76), 544 (53), 542 (54), 281 (69), 252 (100). Найдено, *m*/*z*: 732.1928 [M]^{+.} C₄₀H₃₇N₄O₅Br. Вычислено, *m*/*z*: 732.1942.

1-(6-(4-бромфенил)-2-фенилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (465)



Белый порошок. Выход 71%, $[\alpha]_D^{26}$ -179.38 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 169.8 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 700, 755, 833, 1008, 1114, 1361, 1496, 1521, 1562, 1589, 1693, 2931, 3413. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.91-2.06 (2H, м, H-15,15), 2.44 (3H, c, N-C<u>H</u>₃), 2.44-2.54 (2H, м, H-10, C²′O<u>H</u>), 2.56 (1H, д, H-7, *J* = 8.4), 2.57-2.64 (1H, м, H-16), 2.65-2.68 (1H, м, H-16), 3.64 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.78 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.92 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 4.11 (1H, д, H-9, *J* = 6.3), 4.31 (1H, д, H-8, *J* = 8.4), 4.68 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.45 (1H, уш.с., H-2'), 5.55 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.84 (1H, дд, H-19, *J* = 8.7, 1.2), 7.05 (1H, c, H-2), 7.11-7.20 (1H, м H-9'), 7.26-7.33 (2H, м, H-7', 11'), 7.34-7.40 (2H, м, H-

8',10'), 7.48-7.55 (3H, м, H-15'',16'',17''), 7.66 (2H, д, H-9'',11'', *J* = 8.5), 7.71 (1H, с, H-5''), 8.12 (2H, д, H-8'',12'', *J* = 8.5), 8.60-8.67 (2H, м, H-14'',18''). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.9 (C-10), 33.4 (C-15), 41.3 (C-7), 43.7 (C-8), 43.8 (N<u>C</u>H₃), 45.2 (C-13), 45.4 (C-16), 48.2 (C-14), 51.8 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.3 (<u>C</u>H₃OC³), 56.7 (C-9), 79.6 (C-6), 84.2 (C-2'), 92.4 (C-5), 112.7 (C-5''), 115.1 (C-2), 123.6 (C-7',11'), 125.4 (C-10''), 126.3 (C-9'), 127.6 (C-1), 128.2 (C-16''), 128.3 (C-15'',17''), 128.5 (C-14'',18''), 128.7 (C-8'',12''), 128.9 (C-8',10'), 129.95 (C-11), 130.77 (C-19), 132.1 (C-9'',11''), 134.2 (C-12), 134.9 (C-18), 136.2 (C-6'), 136.8 (C-7''), 137.8 (C-13''), 142.0 (C-3), 149.6 (C-4), 163.2, 163.9 (C-2'',6''), 166.7 (C-4''), 173.9 (C-5'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 794 (0.8), 778 (54), 776 (45), 763 (44), 761 (39), 498 (30), 496 (30), 295 (30), 281 (54), 252 (100). Найдено, *m*/*z*: 794.2021 [M]^{+.} C₄₅H₃₉N₄O₅Br. Вычислено, *m*/*z*: 794.2098.

1-(2-амино-6-(4-бромфенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'оксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаин (466)



Белый порошок. Выход 70%, $[\alpha]_D^{26}$ -146.97 (*c* 0.2, CHCl₃), разл. без плавления. ИК (KBr), v, см⁻¹: 696, 757, 825, 1010, 1114, 1216, 1371, 1440, 1496, 1537, 1564, 1689, 2929, 3394. Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.82-2.03 (2H, м, H-15,15), 2.39 (3H, c, NC<u>H</u>₃), 2.45-2.54 (2H, м, H-10, C²'O<u>H</u>), 2.56-2.66 (2H, м, H-7,16), 2.69 (1H, ддд, H-16, *J* = 12.2, *J* = 12.0, *J* = 5.0), 3.61 (3H, c, C<u>H</u>₃OC⁶), 3.70 (1H, д, H-10, *J* = 19.2), 3.86 (3H, c, C<u>H</u>₃OC³), 4.04 (1H, д, H-9, *J* = 6.5), 4.26 (1H, д, H-8, *J* = 8.4), 4.64 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.23 (2H, уш.с., N<u>H</u>₂-пиримидин), 5.42 (1H, уш.с., H-2'), 5.49 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.79 (1H, дд, H-19,

J = 8.7, *J* =1.2), 6.99 (1H, c, H-2), 7.10-7.18 (2H, м, H-9',5''), 7.25-7.31 (2H, м, H-7',11'), 7.33- 7.38 (2H, м, H-8',11'), 7.58 (2H, д, H-9'',11'', *J* = 8.5), 7.87 (2H, д, H-8'',12'', *J* = 8.5). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.7 (C-10), 33.4 (C-15), 41.3 (C-8), 43.6 (C-7), 43.9 (N<u>C</u>H₃), 45.3 (C-13), 45.4 (C-16), 48.2 (C-14), 52.0 (<u>C</u>H₃OC⁶), 56.4 (<u>C</u>H₃OC³), 56.6 (C-9), 79.6 (C-6), 84.1 (C-2'), 92.6 (C-5), 106.9 (C-5''), 114.6 (C-2), 123.9 (C-7',11'), 125.0 (C-1), 126.4 (C-9'), 128.0 (C-19), 128.6 (C-8'',12''), 129.0 (C-8',10'), 130.5 (C-11), 131.9 (C-9'',11''), 133.9 (C-6'), 134.9 (C-18),136.4 (C-12), 136.7 (C-7''), 142.1 (C-3), 149.4 (C-4), 163.2 (C-6''), 164.5 (C-2''), 167.7 (C-4''), 173.8 (C-5'). Массспектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 733 (0.2), 715.5 (1), 97 (44), 85 (40), 83 (47), 81 (44), 71 (61), 69 (95), 57 (100), 55 (84), 42 (94). Найдено, *m*/*z*: 715.1776 [M-H₂O]^{+.} C₃₉H₃₄N₅O₄Br. Вычислено, *m*/*z*: 733.1894 (C₃₉H₃₆N₅O₅Br), 715.1789 (C₃₉H₃₄N₅O₄Br).

Общая методика О-деметилирования пиримидиновых производных (438, 441, 443):

К раствору 0.1 ммоль соответствующего пиримидинового производного **438**, **441** или **443** в 10 мл хлороформа при перемешивании и охлаждении до 0 °C добавляли 1M раствор BBr₃ в 20 мл хлороформа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 3 ч, затем выливали в охлажденный до 3-5 °C раствор водного аммиака и перемешивали еще 30 мин. Слои разделяли, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl (3 х 10 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол 100:3).

6-*О*-Деметил-1-(6-(4-бромфенил)-2-метилпиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидроорипавин (467)



Желтый порошок, выход 84%, $[\alpha]_D^{24}$ -173.48 (*c* 0.12, CHCl₃), т. пл. 305.9 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 948, 1010, 1072, 1157, 1176, 1197, 1378, 1527, 1577, 1704, 2927, 3457. Спектр ЯМР ¹Н (300 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.93-2.16 (2H, м, H-15), 2.48 (3H, c, NC<u>H</u>₃), 2.53 -2.74 (3H, м, H-10,16,16), 2.81 (3H, c, C<u>H</u>₃пиримидин), 3.01 (1H, д, H-7, *J* = 7.6), 3.70 (1H, д, H-10, *J* = 19.4), 3.93 (1H, д, H-9, *J* = 5.9), 4.46 (1H, д, H-8, *J* = 7.6), 4.59 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.46 (1H, д, H-18, *J* = 8.6), 5.91 (1H, д, H-19, *J* = 8.6), 7.04-7.16 (3H, м, H-2,7',11'), 7.30-7.46 (3H, м, H-8',9',11'), 7.58-7.66 (2H, д, H-9", 11", *J* = 8.5), 7.60 (1H, c, H-5"), 7.96 (2H,

д, H-8",12", J = 8.5). Спектр ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 22.9 (С-10), 26.3 (CH₃.пиримидин), 32.7 (С-15), 41.3 (С-7), 43.3 (С-8), 45.0 (С-13), 45.1 (N<u>C</u>H₃), 45.5 (С-16), 48.0 (С-14), 56.8 (С-9), 76.1 (С-6), 95.8 (С-5), 118.8 (С-2), 112.5 (С-5"), 125.3 (С-1), 125.8 (С-10"), 126.2 (С-7',11'), 128.7 (С-8",12"), 128.9 (С-9'), 129.1 (С-8',10'), 130.8 (С-11), 131.0 (С-19), 131.2 (С-12), 132.1 (С-9",11"), 133.8 (С-6'), 134.2 (С-18), 136.1 (С-7"), 138.4 (С-3), 148.2 (С-4), 163.3 (С-6"), 166.2 (С-4"), 168.0 (С-2"), 176.1 (С-5'), 176.6 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 702 (3), 531 (15), 173 (45), 111 (100), 110 (52), 109 (86), 97 (47), 79 (39), 69 (45), 57 (56), 43 (48). Найдено, *m*/*z*: 702.1469 [M]^{+.} С₃₈H₃₁BrN₄O₅. Вычислено, *m*/*z*: 702.1472.

6-*О*-Деметил-1-(6-(4-фторфенил)-2-(4-нитрофенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидроорипавин (468)



Желтый порошок. Выход 50%, $[\alpha]_D^{26}$ -228.36 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 201.2 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 692, 755, 842, 1159, 1197, 1342, 1523, 1571, 1704, 2850, 2923, 3457. Спектр ЯМР ¹Н (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.91-2.09 (2H, м, H-15,15), 2.43 (1H, дд, H-10, *J* = 18.9, 6.4), 2.52 (3H, с, N-C<u>H</u>₃), 2.60-2.85 (2H, м, H-16), 2.93 (2H, уш.с., C³O<u>H</u>, C⁶O<u>H</u>), 3.05 (1H, д, H-7, *J* = 7.8), 3.38 (1H, д, H-10, *J* = 18.9), 3.97 (1H, д, H-9, *J* = 6.4), 4.48 (1H, д, H-8, *J* = 7.8), 4.64 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.52 (1H, д, H-18, *J* = 8.6), 5.95 (1H, д, H-19, *J* = 8.6), 7.04 (2H, д, H-9", 11", *J* = 8.7), 7.09-7.15 (2H, д, H-7',11', *J* = 7.2), 7.16 (1H, с, H-2), 7.20-7.28 (2H, м, H-9",11"), 7.32-7.46 (3H, м, H-8',9',10'), 7.79 (1H, с, H-5"), 8.25 (2H, дд, H-8",12", *J* = 8.6), 2.93 (2H, д, H-14",18", *J* = 8.7), 8.80 (2H, д, H-15",17", *J* = 8.7). Спектр

ЯМР ¹³С (151 МГц, CDCl₃), б, м.д.: 23.5 (С-10), 32.9 (С-15), 41.3 (С-7), 43.4 (С-8), 45.1 (С-13), 45.2

(N<u>C</u>H₃), 45.7 (С-16), 48.2 (С-14), 56.8 (С-9), 76.1 (С-6), 96.3 (С-5), 113.5 (С-5''), 116.1 (С-9'',11'', д, ${}^{2}J_{CF} = 21.7$), 118.8 (С-2), 123.7 (С-15'',17''), 126.2 (С-7',11'), 126.6 (С-1), 128.1 (С-8',10'), 129.0 (С-9'), 129.1 (С-14'',18''), 129.3 (С-8'',12'', д, ${}^{3}J_{CF} = 8.7$), 129.7 (С-19), 130.4 (С-11), 131.1 (С-6'), 131.3 (С-18), 132.9 (С-7'', д, ${}^{4}J_{CF} = 2.0$), 134.0 (С-12), 138.4 (С-3), 143.9 (С-13''), 148.4 (С-16''), 149.3 (С-4), 161.8 (С-6''), 163.8 (С-2''), 164.7 (С-10'', d, ${}^{1}J_{CF} = 251.7$), 166.6 (С-4''), 176.0 (С-5'), 176.8 (С-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{отн}, %): 750 (0.5), 749 (2), 734 (21), 733 (25), 578 (21), 173.0 (100), 103 (21), 93.0 (20), 91.0 (31), 64 (22), 54 (34). Найдено, *m*/*z*: 749.2261 [M]^{+.} С4₃H₃₂N₅FO₇. Вычислено, *m*/*z*: 749.2280.

6-*О*-Деметил-1-(6-(4-бромфенил)-2-(4-нитрофенил)-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2,5диоксопирролидино)-[3,4-*h*]-6,14-*эндо*-этено-6,7,8,14-тетрагидроорипавин (469)



Желтый порошок. Выход 90%, $[\alpha]_D^{24}$ -197.64 (*c* 0.1, CHCl₃), т. пл. 279.6 °C (разл.). ИК (КВг), v, см⁻¹: 831, 1010, 1072, 1157, 1178, 1197, 1347, 1380, 1521, 1564, 1575, 1704, 2925, 3434. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (*J*, Гц): 1.99-2.17 (2H, м, H-15,15), 2.52 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.60-2.85 (3H, м, H-10, 16,16), 3.05 (1H, д, H-7, *J* = 7.8), 3.89-4.02 (2H, м, H-9,10), 4.49 (1H, д, H-8, *J* = 7.8), 4.65 (1H, д, H-5, *J* = 1.2), 5.52 (1H, д, H-18, *J* = 8.7), 5.96 (1H, дд, H-19, *J* = 8.6, *J* = 1.4), 7.12 (2H, д, H-7', 11', *J* = 7.6), 7.22 (1H, с, H-2), 7.31-7.46 (3H, м, H-8', 9', 10'), 7.68 (2H, д, *J* = 8.5), 8.36 (2H, д, H-14", 18", *J* = 8.8), 8.80 (2H, д, H-15", 17", *J* = 8.8). Спектр ЯМР ¹³С

(151 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 23.5 (C-10), 32.8 (C-15), 41.3 (C-7), 43.4 (C-8), 45.0 (C-13), 45.1 (N<u>C</u>H₃), 45.6 (C-16), 48.2 (C-14), 56.8 (C-9), 76.1 (C-6), 96.2 (C-5), 113.5 (C-5"), 118.8 (C-2), 123.7 (C-15", 17"), 125.9 (C-10"), 126.2 (C-7', 11'), 126.7 (C-1), 128.7 (C-8", 12"), 129.0 (C-9'), 129.1 (C-8', 10'), 129.2 (C-14", 18"), 130.2 (C-6'), 131.1 (C-11), 131.2 (C-19), 132.2 (C-9", 11"), 134.0 (C-18), 134.4 (C-12), 135.6 (C-7"), 138.2 (C-3), 143.7 (C-13"), 148.4 (C-16"), 149.2 (C-4), 161.8 (C-6"), 163.6 (C-2"), 166.6 (C-4"), 176.1 (C-5'), 176.8 (C-2'). Масс-спектр, *m*/*z* (І_{отн}, %): 809 (1), 638 (16), 173 (100), 129 (26), 91 (20), 69 (24), 71 (22), 57 (34), 43 (21), 28 (32). Найдено, *m*/*z*: 809.1500 [M]^{+.} C₄₃H₃₂N₅BrO₇. Вычислено, *m*/*z*: 809.1480.

Взаимодействие 4-*О*-метилсиноменина и 14-гидроксикодеинона с реагентом Рупперта-Пракаша

К охлажденному до -5°С раствору 4-*O*-метилсиноменина **406** или 14-гидроксикодеинона **473** (0.8 ммоль) в 10 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.1 ммоль ТВАF (1М раствор в ТГФ). Через септу вводили 2.0 ммоль CF₃SiMe₃ (реагент Рупперта-Пракаша). Повышали температуру до комнатной, реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (петролейный эфир-этилацетат 10:3).

4-О-метил-(6-трифторметил-6-триметилсилилокси)синоменин (470)



Желтое маслообразное вещество. Выход 85%, [α]²⁴ +49.14 (*c* 0.1, CHCl₃). ИК, ν, см⁻¹: 755, 844, 970, 1051, 1133, 1160, 1247, 1272, 1483, 1670, 2896. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (300 МГц, CDCl₃): -87.03 (3F, с, (C<u>F</u>₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.39 (9H, с, (C<u>H</u>₃)₃Si), 1.75 (1H, д, H-5, *J* = 14.2), 1.78-1.85 (1H, м, H-15), 1.96-1.99 (1H, м, H-15), 2.12 (1H, дд, *J* = 11.7, *J* = 3.7, H-16), 2.48 (3H, с, NCH₃),

2.49-2.57 (1H, м, H-14), 2.79-2.85 (1H, м, H-16), 2.87-2.98 (2H, м, H-10, H-10), 3.32 - 3.37 (1H, м, H-9), 3.44 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.55 (1H, д, J = 14.3, H-5), 3.78 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.92 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.58 (1H, д, J = 1.5, H-8), 6.69-6.71 (2H, м, H-1, H-2). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 0.4 ((<u>C</u>H₃)₃Si), 24.7 (C-10), 34.7 (C-13), 37.6 (C-15), 40.8 (C-5), 42.3 (N<u>C</u>H₃), 44.7 (C-14), 48.1 (C-16), 53.5 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.1 (<u>C</u>H₃OC³), 57.3 (C-9), 59.4 (<u>C</u>H₃OC⁴), 75.3 (C-6, к, ² $J_{CF} = 28.4$ Гц), 101.7 (C-8), 110.3 (C-1), 122.8 (C-2), 125.1 (<u>C</u>F₃, к, ¹ $J_{CF} = 287.8$), 129.7 (C-11), 131.4 (C-12), 148.6 (C-3), 151.0 (C-4), 152.0 (C-7). Масс-спектр, m/z (І_{отн}, %): 486 (20), 485 (63), 471 (27), 470 (100), 416 (13), 334 (35), 204 (17), 83 (16), 73 (18), 59 (14). Найдено, m/z: 485.2201 [M]^{+.} C₂₄H₃₄NO₄F₃Si. Вычислено, m/z: 485.2204.

6-Трифторметил-14-триметилсилоксикодеин (474)



Желтый порошок. Выход 87%, [α]_D²⁷ +324.24 (*c* 0.14, CHCl₃), т. пл. 120.0 °C (разл.). ИК (КВг), ν, см⁻¹: 748, 786, 840, 896, 943, 1052, 1110, 1170, 1186, 1278, 1510, 2883, 2958, 3484. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (300 МГц, CDCl₃): -80.79 (3F, c, (C<u>F</u>₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.09 (9H, c, (C<u>H</u>₃)₃Si), 1.48-1.56 (1H, м, H-15), 2.12-2.21 (1H, м, H-16), 2.27 (1H, дд, H-10, *J* = 19.6, *J* = 6.2), 2.31 (3H, c, NC<u>H</u>₃),

2.45-2.58 (2H, м, H-15,16), 3.05 (1H, д, H-9, J = 6.2), 3.16 (1H, д, H-10, J = 18.2), 3.81 (3H, с, CH₃OC³), 3.87 (1H, уш.с., C⁶-O<u>H</u>), 4.79 (1H, д, H-5, J = 1.0), 5.62 (1H, д, H-7, J = 10.1), 5.92 (1H, д, H-8, J = 10.2), 6.60 (1H, д, H-1, J = 8.3), 6.65 (1H, д, H-2, J = 8.3). Спектр ЯМР ¹³С (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 2.1 ((<u>C</u>H₃)₃Si), 22.5 (C-10), 29.6 (C-15), 42.2 (N<u>C</u>H₃), 46.5 (C-16), 47.3 (C-13), 56.1 (<u>C</u>H₃OC³), 63.0 (C-9), 69.5 (C-6, к, ² $J_{CF} = 29.7$ Гц), 71.0 (C-14), 85.2 (C-5), 113.0 (C-2), 124.7 (C-1), 124.6 (<u>C</u>F₃, к, ¹ $J_{CF} = 287.9$), 126.0 (C-11), 127.7 (C-7), 131.0 (C-12), 135.2 (C-8), 142.5 (C-3), 143.2 (C-4). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 455 (35), 230 (15), 229 (71), 76 (27), 75 (21), 73 (100), 71 (19), 42 (25), 41 (15), 29 (20). Найдено, m/z: 455.1733 [M]^{+.} C₂₂H₂₈N₁O₄F₃Si. Вычислено, m/z: 455.1734.

Методика получения 4-*О*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ола (471) и 6-трифторметил-14-гидроксикодеина (475)

4-*О*-Метил-6-(трифторметил)-6-(триметилсилилокси)синоменин **470** (0.5 ммоль) или 6трифторметил-14-триметилсилоксикодеин **474** растворяли в 5 мл ТГФ, при перемешивании добавляли TBAF (1 M раствор в ТГФ, 0.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч (контроль TCX). Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученный остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформметанол 100:1).

4-О-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ол (471)



Желтый порошок. Выход 80%. [α]^{25,5}/₅₈₉ -132.74 (*c* 0.11, CHCl₃), т. пл. 184.0 °C (разл.). ИК (KBr), ν, см⁻¹: 647, 719, 796, 927, 956, 1010, 1051, 1062, 1087, 1106, 1157, 1164, 1205, 1270, 1326, 1380, 1452, 1484, 2836, 2908, 2948, 2993. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (300 МГц, CDCl₃): 79.48 (3F, с, (C<u>F</u>₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.67-1.80 (2H, м, H-15, H-15), 1.84 (1H, д, H-5, *J* = 14.8), 2.06 (1H, тд, *J* = 11.6, *J* = 4.4, H-16), 2.38 (3H, с, NC<u>H</u>₃), 2.49-2.57 (2H, м, H-14, H-16),

2.66-2.77 (1H, м, H-10), 2.87-2.95 (1H, м, H-10), 3.01 – 3.05 (1H, м, H-9), 3.42 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.48 (1H, д, J = 14.6, H-5), 3.74 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.89 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.64 (1H, д, J = 1.3, H-8), 6.69 (1H, д, H-2, J = 8.4), 6.72 (1H, д, H-1, J = 8.4). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ , м.д. (J, Гц): 24.20 (C-10), 37.96 (C-15), 40.38 (C-5), 42.45 (N¹⁷-<u>C</u>H₃), 44.49 (C-14), 47.33 (C-16), 54.81 (<u>C</u>H₃OC⁷), 55.67 (<u>C</u>H₃OC³), 52.70 (C-13), 56.98 (C-9), 60.35 (<u>C</u>H₃OC⁴), 72.84 (C-6, κ , ² $J_{CF} = 28.4$ Гц), 100.47 (C-8), 111.16 (C-1), 122.84 (C-2), 125.02 (<u>C</u>F₃, κ , ¹ $J_{CF} = 287.8$), 129.97 (C-11), 131.09 (C-12), 148.12 (C-3), 150.84 (C-4), 152.19 (C-7). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 414 (21), 413 (99), 412 (8), 399 (21), 398 (100), 396 (4), 344 (5), 263 (9), 262 (62), 204 (5). Найдено, m/z: 413.1807 [M]^{+.} C₂₁H₂₆NO₄F₃. Вычислено, m/z: 413.1808.

6-Трифторметил-14-гидроксикодеин (475)



Желтый порошок. Выход 70%, [α]_D²⁵ -104.42 (*c* 0.1, CHCl₃), т.пл. 161.3-162.7 °С. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (300 МГц, CDCl₃): 81.4 (3F, c, (C<u>F</u>₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.52 (1H, дд, H-15, *J* = 12.1, *J* = 2.8), 2.16-2.27 (1H, м, H-16), 2.34-2.42 (1H, м, H-10), 2.39 (3H, c, NC<u>H₃</u>), 2.43-2.53 (2H, м, H-15,16), 2.97 (1H, д, H-9, *J* = 6.1), 3.14 (1H, д, H-10, *J* = 18.4), 3.82 (3H, c, CH₃OC³), 4.83 (1H, д,

H-5, J = 1.0), 5.78 (1H, д, H-7, J = 10.2), 5.86 (1H, д, H-8, J = 10.3), 6.64 (1H, д, H-1, J = 8.2), 6.68 (1H, д, H-2, J = 8.2). Спектр ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (J, Γ ц): 21.8 (C-10), 30.5 (C-15), 42.4 (N<u>C</u>H₃), 45.6 (C-16), 46.2 (C-13), 56.1 (<u>C</u>H₃OC³), 64.8 (C-9), 69.4 (C-6, κ , ² $J_{CF} = 29.9$ Γ ц), 70.0

(C-14), 85.2 (C-5), 113.3 (C-2), 120.3 (C-1), 124.4 (<u>C</u>F₃, κ , ¹*J*_{CF} = 288.4), 125.2 (C-11), 129.8 (C-7), 130.5 (C-12), 135.6 (C-8), 142.6 (C-3), 143.2 (C-4). Масс-спектр, *m*/*z* (I_{отн}, %): 385 (18), 384 (24), 383 (100), 230 (12), 229 (23), 188 (10), 70 (32), 58 (7), 44 (11), 42 (14). Найдено, *m*/*z*: 383.1348 [M]^{+.} С₁₉H₂₀NO₄F₃. Вычислено, *m*/*z*: 383.1339.

Методика получения 4-О-метил-8-хлор-6-трифторметилсиноменина (472)

К охлажденному до 0°С раствору 4-*О*-метил-6-трифторметилсиноменин-6-ола (0.4 ммоль) **471** в ТГФ последовательно добавляли DMAP (0.05 ммоль), пиридин (1.5 ммоль) и SOCl₂ (1.5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль TCX), охлаждали до 0°С и прикапывали насыщенный раствор CuSO₄. Слои разделяли, органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (2 x 10 мл), затем 10 мл H₂O. Объединенные органические слои сушили над MgSO₄. Отфильтровывали осушитель, растворитель отгоняли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ-метанол 100:1).



Коричневый порошок. Выход 63%, т.пл. 74.6-74.7 °С, [α]_D²² +70.80 (*c* 0.1, CHCl₃), ИК (KBr), v, см⁻¹: 804, 997, 1049, 1118, 1220, 1236, 1280, 1378, 1454, 1483, 1679, 2840, 2941. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м.д. (300 МГц, CDCl₃): 100.53 (3F, с, (C<u>F</u>₃). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.80 (1H, дд, H-15, *J* = 12.6, *J* = 3.9), 1.83-1.90 (1H, м, H-15), 2.15 (1H, тд, H-16, *J* = 12.0, *J* = 3.9), 2.35 (1H, д, *J* = 18.6, H-5), 2.38 (3H, c,

NC<u>H</u>₃), 2.44-2.51 (1H, дд, H-16, J = 12.5, J = 3.4), 2.51-2.57 (1H, м, H-14), 2.92 (1H, д, J = 18.7, H-10), 3.23 – 3.38 (2H, м, H-9, H-10), 3.65 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁷), 3.79 (3H, с, C<u>H</u>₃OC³), 3.81 (3H, с, C<u>H</u>₃OC⁴), 4.03 (1H, д, J = 18.6, H-5), 4.47 (1H, д, J = 4.2, H-8), 6.73-6.75 (2H, м, H-1,2). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 25.6 (C-10), 34.3 (C-5), 42.1 (NCH₃), 42.2 (C-15), 47.1 (C-16), 48.0 (C-14), 52.6 (C-8), 55.6 (CH₃OC³), 56.8 (CH₃OC⁷), 56.9 (C-9), 60.2 (CH₃OC⁴), 110.8 (C-6, к, ² $_{JCF} = 28.9$ Гц), 111.1 (C-1), 122.1 (C-2), 123.7 (CF₃, к, ¹ $_{JCF} = 278.4$), 131.5 (C-12), 132.1 (C-11), 147.7 (C-3), 151.0 (C-4), 154.6 (C-7). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 431 (18), 397 (26), 396 (100), 395 (27), 381 (20), 380 (91), 280 (16), 256 (21), 82 (16), 41 (23). Найдено, m/z: 431.1464 [M]^{+.} C₂₁H₂₅N₁O₄F₃Cl. Вычислено, m/z: 431.1470.

Выводы и заключение

1-(1,2,3-триазол-4-ил)замещенных 1. Предложены селективного синтеза методы изохинолиновых алкалоидов реакции азид-алкинового 1,3-диполярного на основе циклоприсоединения 1-этинил-4-О-метилсиноменина и 1-этинил-6,14-эндо-этено-6,7,8,14тетрагидротебаина с азидами различного строения в присутствии катализатора на основе соелинений мели (I).

2. Реакцией кросс-сочетания 1-этинил-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаина или 1-этинил-4-О-метилсиноменина с хлорангидридами бензойных синтезировали соответствующие алкинилкетоны, кислот конденсацией которых с гидрохлоридами амидинов в ацетонитриле в присутствии основания получали 1пиримидинозамещенные производные. Изучено действие различных оснований на выход продуктов реакции гетероциклизации, предложены условия получения пиримидиновых конъюгатов указанных алкалоидов однореакторным методом.

3. Разработаны эффективные метолы 7.8-[*N*синтеза изомерных алкинилкетонов (фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаина и 4-О-метилсиноменина на основе карбонилирования-кросс-сочетания 1-иод-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этено-6,7,8,14-тетрагидротебаина или 1-иод-4-О-метилсиноменина с арилацетиленами в присутствии гексакарбонила молибдена. Найдено, что удобными условиями формирования α,β-ацетиленовых кетонов является использование ди(1-адамантил)бензилфосфина в качестве лиганда и хлорида палладия в качестве источника палладия (катализатора Беллера).

4. Изучены некоторые превращения 7,8-аннелированных 1-(пиримидинил)тетрагидротебаинов. Показано, что восстановление 1-пиримидинил-7,8-[N-(фенилдиоксопирролидино)]-6,14-эндо-этенотебаинов действием боргидрида натрия в тетрагидрофуране протекает регио- и стереоселективно с образованием 1-пиримидинил-(2'α-гидрокси-5'-оксопирролидино)тетрагидротебаинов. О-Деметилирование арилметилового эфира в положении С-3 1-(пиримидинил)тетрагидротебаинов действием ВВг₃ в хлороформе сопровождается 6-О-деметилированием эфира в положении С-6 остова и приводит к соответствующим (6-О-деметил)-1-(пиримидинил)-тетрагидроорипавинам.

5. Разработан метод селективного синтеза 6-трифторметилзамещенных производных алкалоидов 4-*О*-метилсиноменин-6-ола и 14-гидроксикодеина, протекающий под действием реагента Рупперта-Пракаша в присутствии тетрабутиламмоний фторида путем нуклеофильного присоединения трифторметил-аниона по атому углерода С-6.

137

6. На базе отделения биологии и химии Крымского Федерального университета им. В.И. Вернадского исследована анальгетическая активность впервые синтезированных конъюгатов 7,8-пирролидиндионо-6,14-эндо-этенотетрагидротебаинов с 6-арилпиримидинами, и найдены перспективные агенты. В результате первичного тестирования *in vitro* на базе Института медицины и психологии В. Зельмана НГУ в ряду конъюгатов 4-*O*-метилсиноменина с арилпиримидинами выявлены ингибиторы роста опухолевых клеток человека, действие которых на клеточные линии рака молочной железы аналогично действию доксорубицина.

Список литературы

1. Zhao X.-X., Peng, C., Zhang, H., Qin, L.-P. *Sinomenium acutum:* A review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use // Pharm. Biol. – 2012. – V. 50. – N 8. - P. 1053 – 1061.

2. Xu M., Liu L., Qi C., Deng B., Cai X. Sinomenine Versus NSAIDs for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis // Planta Med. – 2008. –V. 74. – P. 1423 – 1429.

3. Xu W., Chen Sh., Wang X., Wu H., Tahara K., Tanaka S., Sugiyama K., Yamada H., Sawada T., Hirano T. Effects of sinomenine on the proliferation, cytokine production, and regulatory T-cell frequency in peripheral blood mononuclear cells of rheumatoid arthritis patients // Drug. Dev. Res. – 2021. – V. 82. – P. 251–258.

4. Gao T., Hao J., Wiesenfeld-Hallin Z., Wang D. Q., Xu X. J. Analgesic Effect of Sinomenine in Rodents After Inflammation and Nerve Injury // Eur. J. Pharmacol. – 2013. – V. 721. – P. 5-11.

5. Zhu Q., Sun Y., Mao L., Liu C., Jiang B., Zhang W., Li J.-X. Antinociceptive effects of sinomenine in a rat model of postoperative pain // Br. J. Pharmacol. – 2016. – V.173. - P.1693–1702.

6. Jiang W., Fan W., Gao T., Li T., Yin Z., Guo H., Wang L., Han Y., Jiang J.-D. Analgesic Mechanism of Sinomenine against Chronic Pain // Pain Research and Management. – 2020. - Article ID 1876862.

7. Li S., Han J., Wang D.-s., Yang Q., Feng B., Kang W.-b., Yang L., Liu G., Zhao M.-g. Sinomenine Attenuates Chronic Inflammatory Pain in Mice // Metab. Brain Dis. – 2017. – V.32. – P. 211-219.

8. Zhu Q., Sun Y., Zhu J., Fang T., Zhang W., Li J.-X. Antinociceptive Effects of Sinomenine in a Rat Model of Neuropathic Pain // Sci Rep. – 2014. – V.4 – 7270.

9. Rao S., Liu S., Zou L., Jia T., Zhao S., Wu B., Yi Z., Wang S., Xue Y., Gao Y., Xu C., Li G., Xu H., Zhang C., Liang S. The Effect of Sinomenine in Diabetic Neuropathic Pain Mediated by the P2X3 Receptor in Dorsal Root Ganglia // Purinergic Signal – 2017. – V.13. – P. 227-235.

10. Lee J.-Y., Yoon S.-Y., Won J., Kim H.-B., Kang Y., Oh S. B. Sinomenine produces peripheral analgesic effects via inhibition of voltage-gated sodium currents // Neuroscience. – 2017. – V.358. – P. 28–36.

Czakó B., Marton J., Berényi S., Gach K., Fichna J., Storr M., Tóth G., Sipos A., Janecka A. Synthesis and opioid activity of novel 6-substituted-6-demethoxy-ethenomorphinans // Bioorg.Med. Chem. – 2010. – V. 18. – N 10. - P. 3535–3542.

12. Berenyi S., Csutoras C., Sipos A. Recent Developments in the Chemistry of Thebaine and its Transformation Products as Pharmacological Targets // Curr. Med. Chem. – 2009. – V. 16. - N 25. – P. 3215-3242.

13. Shalini K., Sharma P. K., Kumar N. Imidazole and its biological activities: A review // Der Chemica Sinica. – 2010. –V. 1. – N 3. – P. 36-47.

14. Bouchakour M., Daaou M., Duguet N. Synthesis of Imidazoles from Fatty 1,2-Diketones // Eur. J. Org. Chem. – 2021. – V. 2021. – N 11. - P. 1647–1652.

15. Patel G., Dewangan D., Bhakat N., Banerjee S. Green approaches for the synthesis of poly-functionalized imidazole derivatives: A comprehensive review // CRGSC. – 2021. – V. 4. – P. 100175.
16. Lou, Y.-T., Zhou, H.-B., Zou J., Yan, L.-Ch., Sun B., Yao Zh.–J. Modification of poorly bioactive sinomenine into more potent immunosuppressive agents by embedding of drug-like fragments // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – N 3. - P. 485–488.

17. Pat. CN1298720C. Sinomenine derivative with C cycle connected to penetabasic heterocycle and synthesizing method / Zhou Y. Zh., Zhujun Zh. Y. – 07.02.2007. - Shanghai institute of Organic Chemistry, CAS – 23 pp.

18. Tan R. Synthesis and Biological Activities of 1,2,4-Triazine Derivatives // J. Adv. Mater. Res. – 2014. – V. 1033-1034. – P. 283-286.

19. Phucho T., Nongpiur A., Tumtin S., Nongrum R. Myrboh, B., Nongkhlaw R. L. Novel one pot synthesis of substituted 1,2,4-triazines // Arkivoc – 2008. – V. 2008 – N 15. – P. 79-87.

20. Pat. CN107337672A. Sinomenine derivatives as well as preparation method and application thereof / Zhao Ch., Zhang Ch., Cui D. – 10.11.2017. - Beijing Normal University – 13 pp.

21. Pereira J. A., Pessoa A. M., Cordeiro M. Natalia D.S., Fernandes R., Prudêncio C., Noronha J. P.,
Vieira M. Quinoxaline, its derivatives and applications: A State of the Art review // Eur. J. Med. Chem.
2015. - V. 97. - N 1. - P. 664-672.

22. Yashwantrao G., Saha S. Recent advances in the synthesis and reactivity of quinoxaline // Org. Chem. Front. – 2021. – V. 8. – N 11. – P. 2820-2862.

23. Fleischhacker W., Vieböck F., Zeidler F. Struktur-und Konfigurationsbeweis für das Diketon aus 14-Bromcodeinon // Mh. Chem. - 1970. – V. 101 – P. 1215-1222.

24. Pat. CN 1687065A. Derivative of sinomenine with pyrazinc cyclc being connected to C cycle, synthetic method and application / Yao Zh., Zhou H. -26.10.2005. - Shanghai institute of Organic Chemistry, CAS -29 pp.

25. Wang M., Ma, L., Lou Y., Bian Ch., Zhou T., Zhou H., Liao H., Ma Zh., Yin D., Chen A., Wang Sh., Yang Zh., Sun B., Yao Zh. Sinomenine derivatives with embedment of nitrogen-containing heterocycles exhibiting potent TNF- α inhibitory activity // Sci. China Chem. – 2012. - V. 55. – N 12. – P. 2537-2547.

26. Zhou T., Hou J., Wang M., Ma L., Wu L., Wang Sh., Sun B., Yao Zh.-J. Regio-controlled synthesis of unsymmetrical pyrazine-fused sinomenine derivatives and discriminate substitution effects on TNFα inhibitory activity // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. – N 35. – P. 5475-5482.

27. Garcia A., Drown B. S., Hergenrother P. J. Access to a Structurally Complex Compound Collection via Ring Distortion of the Alkaloid Sinomenine // Org. Lett. – 2016. –V. 18. – N 19. – P. 4852–4855.

28. Li Y., Bu Q., Qian Y., Pan Y., Li J., Huang L., Zhu H. Selective Reduction of 7-Demethylsinomenine // Chem. Res. Chinese Universities – 2008. – V. 24. – N 5. – P. 557-560.

29. Bernardi F., Alves M. C. M., Morais J. Monitoring of Pt Nanoparticle Formation by H2 Reduction of PtO2: An in Situ Dispersive X-ray Absorption Spectroscopy Study // J. Phys. Chem. C – 2010. – V. 114. - N 49. – P. 21434–21438.

30. Goto K., Arai T. On 7-Hydroxy-dihydro-codeine, 7-Hydroxy-dihydro-thebainol and the corresponding (+)-Derivatives from Sinomenine // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1942. – V. 17. – N 3. – P. 113-177.

31. Pan H., Lu T., Wu X., Jiang Ch., Gu Ch., Zhang K., Jin J. Synthesis of C-ring hydrogenated sinomenine cinnamate derivatives via Heck reactions // J. Chem. Res. – 2019. – V. 43. – P. 469-473.

32. Ye X., Yan K., Wu K., Feng X., Huang Y., Qiu P. Synthesis and anti-inflammatory analgesic activities of sinomenine derivatives // Acta Pharm. Sin. – 2004. – V. 39. – N 3. – P. 180-183.

33. Iijima I., Minamikawa J. Jacobson A. E., Brossi A. Rice K. C. Studies in the (+)-Morphinan Series. A Markedly Improved Synthesis of (+)-Morphine // J. Org. Chem. – 1978. -V. 4. – N 7. – P. 1462-1463.
34. Lee J. Y., Kim K. J., Kim J., Choi S. U., Kim S. H., Ryu Sh. Y. Anti-osteoclastogenic effects of isoquinoline alkaloids from the rhizome extract of *Sinomenium acutum* // Arch. Pharm. Res. – 2016. – V. 39. – N 5. - P. 713–720.

35. Pat. CN101265266A. Sinomenine derivative, preparation method and application thereof / Li J., Deng Zh., Liu J. – 17.09.2008. - Nanjing University – 24 pp.

36. Zheng X., Zhu W., Han L., Zhang K., Pan T. Highly stereoselective synthesis of functionalised sinomenine derivatives by reducing the C-6 (ring C) // J. Chem. Res. -2014. -V/38. -N 12. -P. 734-736.

37. Pollard C.D., Young D.C. The mechanism of the Leuckart reaction // J. Org. Chem. -1951. – V. 16. – N 5. – P. 661–672.

38. Kitamura M., Lee D., Hayashi Sh., Tanaka Sh., Yoshimura M. Catalytic Leuckart-Wallach-type reductive amination of ketones // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – N 24. - P. 8685-8687.

39. Walter C.R. Preparation of Primary Amines by Reduction of Oximes with Lithium Aluminum Hydride and by the Leuckart Reaction // J. Am. Chem. Soc. -1952. - V. 74. - N 20. - P. 5185-5187.

40. Kajal, A., Bala S., Kamboj S., Sharma N., Saini V. Schiff Bases: A Versatile Pharmacophore // J. Catal. – 2013. – V. 2013. – P. 1-14.

41. Rollas S., Küçükgüzel, Ş. G. Biological activities of hydrazone derivatives // Molecules. – 2007. –
V. 12. – N 8. - P. 1910-1939.

42. Tang Q., Luo J., Zhu Q., Li Y., Yin Sh. Synthesis and anti-inflammatory activities investigation of sinomenine derivatives on ring C // Nat. Prod. Res. – 2006. – V. 20. – N 11. – P. 1015-1023.

43. Cui X., Li B., Liu T., Li Ch. A Practical solution for aqueous reactions of water-insoluble highmelting-point organic substrates // Green Chem. – 2012. – V. 14. – N 3. – P. 668-672.

44. Pat. CN101092397A. Structure modified compound of sinomenine and prepartion method / Wu F., Feng X., Wu K., Cheng G., Hang Y., Ye X., Qiu P., Zheng X. – 26.12.2007. - Zhengqing Pharma Co. Ltd. – 21 pp.

45. Casy A.F., Parfitt R.T. Opioid Analgesics. Chemistry and Receptors // Plenum Press. -1986. – P. 69-83.

46. Pindur U., Keilhofer D. New Studies and a Reinvestigation on [4 + 2] Cycloadditions of (-)-Thebaine: Asymmetrical Diels-Alder Reactions with a Conformationally Fixed Chiral Diene. // Liebigs Ann. Chem. – 1993. - P.947-953.

47. Woudenberg, R. H., Koningsveld, H., Maat, L. Structure of a Diels–Alder adduct at a 5,7disubstituted thebaine derivative // Acta Crystallogr. C. – 1994. – V. 50. – N 6. – P. 913-915.

48. Bentley K.W., Hardy D.G. Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. I. Ketones Derived from 6,14-*endo*-Ethenotetrahydrothebain // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – N 13. – P. 3267-3273.

49. Horsewood P. The Reactions of Thebaine with C-nitroso-compounds // PhD Thesis. Loughborough University of Technology – 1972. – 103 pp.

50. Jeong H., Kim Y. S., Cho K. Y. Unexpected Effect of Fluorine in Diels- Alder Reaction of 2-Fluoroacrolein with Thebaine // Bull. Korea Chem. Soc. – 1990. – V. 11 – N 3. – P. 178-179.

51. Bentley, K. W., Lewis, J. W., Smith, A.C.B. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part XXIII. Adducts of thebaine with divinyl sulphone and with methyl vinyl sulphone // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1972. – V. 1. – P. 870-872.

52. Maat L., Peters J. A., Prazeres M. A. Diels-Alder Reaction of Thebaine via *N*-formylnorthebaine with Nitroethene; Reduction of the Nitro Group in 7α -Nitroethenoisomorphinans (Chemistry of Opium Alkaloids, Part XX) // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas – V.104. – P. 205-208.

53. Cueva J.P., Roche Ch. Ostovar M., Kumar V., Clark M. J., Hillhouse T. M., Lewis J. W., Traynor J.
R., Husbands S. M. // J. Med. Chem. – 2015. – V. 58. – N 10. - P. 4242–4249.

54. Kopcho J.J., Schaeffe J.C. Selective O-Demethylation of 7α -(Aminomethyl)-6,14-*endo*-ethenotetrahydrothebaine // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51. – N 8. – P. 1620-1622.

55. Fang Z., Zhou G.-Ch., Zheng Sh,-L., He G.-L., Li J.-L., He L., Bei D. Lithium chloride-catalyzed selective demethylation of aryl methyl ethers under microwave irradiation // J. Mol. Catal. A: Chem. – 2007. – V. 274. – P. 16-23.

56. Rennison, D., Neal A. P., Cami-Kobeci G., Aceto M. D., Martinez-Bermejo F., Lewis J. W., Husbands S. M. Cinnamoyl Derivatives of 7α -Aminomethyl-6,14-*endo*-ethanotetrahydrothebaine and

7α-Aminomethyl-6,14-*endo*-ethanotetrahydrooripavine and Related Opioid Ligands // J. Med. Chem. – 2007. – V. 50. – N 21. – P. 5176-5182.

57. Davies J., Sheikh N. S., Leonori D. PhotoredoxImino Functionalizations of Olefins // Angew. Chem. Int.Ed. – 2017. – V. 56. – P. 13361–13365.

58. Grundt P., Martinez-Bermejo F., Lewis J. W., Husbands S. M. Formic Acid Catalyzed Rearrangement of Thevinols (= 4,5-Epoxy-3,6-dimethoxy- α ,17-dimethyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanols) and Their Vinylogous Analogues: Effects of 5 β -Methyl Substitution // Helvetica Chimica Acta – 2003. – V. 86. – N 7. – P. 2287-2298.

59. Bentley, K. W., Hardy, D. G., Meek, B. Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. II. Alcohols Derived from 6,14-*endo*-Etheno- and 6,14-*endo*-Ethanotetrahydrothebaine // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – N 13. – P. 3273-3280.

60. Bentley K. W., Hardy D. G., Meek B., Taylor J. B., Brown J. J., Morton G.O. Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine - Thebaine Group. Part X. Further Acid-catalysed Rearrangements of Alcohols in the 6,14-*endo*-Ethenotetrahydrothebaine Series // J. Chem. Soc. C: Org. – 1969. – N 18. – P. 2229-2232.

61. Sandulenko, I. V., Kovaleva, E. S., Peregudov A. S., Kalinin V. N., Moiseev S. K. 21,21,21-Trifluorothevinone: the Straightest Way to Fluorinated Thevinols and Orvinols // ChemistrySelect. – 2016. – V. 1. – N 5. – P. 1004–1005.

62. Prakash G.K.S., Mandal M., Panja Ch., Mathew T., Olah G.A. Preparation of TMS protected trifluoromethylated alcohols usingtrimethylamine *N*-oxide and trifluoromethyltrimethylsilane (TMSCF₃) // J. Fluor. Chem. – 2003. - V.123. – P. 61–63.

63. Coop, A., Grivas, K., Husbands, S., Lewis, J. W. Methylation of the Enolates of Thevinone and Some Analogues // Tetrahedron. – 1995. – V. 51. – N 35. – P. 9681-9698.

64. Husbands S. M., Lewis J. W. Structural Determinants of Efficacy for κ Opioid Receptors in the Orvinol Series: 7,7-Spiro Analogues of Buprenorphine // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – N 2. – P. 139-141.

65. Li W., Long, J. D., Qian, Y. Y., Long, Y., Xu, X. J., Wang, Y. J., Shen, Q., Wang, Z. N., Yang, X. Ch., Xiao, L., Sun, H. P., Xu, Y. L., Chen, Y. Y., Xie, Q., Wang, Y. H., Shao, L. M., Liu, J. G., Qiu, Zh. B., Fu, W. The Pharmacological Heterogeneity of Nepenthone Analogs in Conferring Highly Selective and Potent κ-Opioid Agonistic Activities // ACS Chem. Neurosci. – 2017. – V. 8. – N 4. – P. 766-776.
66. Li W., Tao Y. M., Tang Y., Xu X. J., Chen J., Fu W., Wang X. H., Chao B., Sheng W., Xie Q., Qiu

Zh. B., Liu J. G. Highly selective and potent μ opioid ligands by unexpected substituent on morphine skeleton // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – V. 20. – N 1. – P. 418–421.

67. Qi, H., Li, W., Qiu, Y., Cui, Y. Y., Ma, J., Gao, X. L., Zeng, Y. B., Yang, J., Tang, Y., Wang, X.H., Sheng, W., Xie, Q., Liu, J. G., Qiu, Zh. B., Chen, H. Zh. Synthesis and evaluation of κ-opioid receptor

agonistic activity and antinociceptive effect of novel morphine analogues, 7α -phenyl- 6α , 14α -*endo*etheno-tetrahydrothebaine with substituted *o*-, *m*- and *p*-amino group // Med. Chem. Res. – 2011. –V.20. – N 8. - P. 1364–1370.

68. Xiao L., Wang Y., Zhang M., Wu W., Kong L., Ma Y., Xu X., Liu X., He Q., Qian Y., Sun H., Wu H., Lin Ch., Huang H., Ye R., Jiang Sh., Ye R.-F., Yuan C., Fang Sh., Xue D., Yang X., Chen H., Zheng Y., Yu L., Xie Q., Zheng L., Fu W., Li W., Qiu Zh., Liu J., Shao L. Discovery of a Highly Selective and Potent κ Opioid Receptor Agonist from N-Cyclopropylmethyl-7 α -phenyl-6,14-endoethanotetrahydronorthebaines with Reduced Central Nervous System (CNS) Side Effects Navigated by the Message–Address Concept // J. Med. Chem. – 2019. – V. 62. – P. 11054–11070.

69. He Q., Wei Y., Liu X., Ye R., Kong L., Li Z., Shuang Jiang, Yu L., Chai J., Xie Q., Fu W., Wang Y., Li W., Qiu Z., Liu J., Shao L. Discovery of an *M*-Substituted *N*-Cyclopropylmethyl-7α-phenyl- 6,14endoethanotetrahydronorthebaine as a Selective, Potent, and Orally Active κ -Opioid Receptor Agonist with an Improved Central Nervous System Safety Profil // J. Med. Chem. – 2021. – V. 64. – P. 12414–12433.

70. Yavuz S., Yildirir Y. Synthesis and characterization of new thebaine derivatives: 2-(6,14-*endo*ethenotetrahydrothebaine-7α-yl)-5-(*N*-arylamino)-1,3, 4-thiadiazoles // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. – 2012. – V. 187. – N 11. – P. 1303-1311.

71. Yavuz S., Yildirir Y. Synthesis and Characterization of New 7-Substituted 6,14-Ethenomorphinane Derivatives: N- $\{5-[(5\alpha,7\alpha)-4,5-Epoxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl\}$ arenamines // Helv. Chim. Acta. - 2010. -V. 93. – P. 2406-2418.

72. Yildirir Y., Pamir Ö., Yavuz S., Dişli A. Synthesis and Characterization of New Thebaine Derivatives as Potential Opioid Agonists and Antagonists: 2-[N-(1H-Tetrazol-5-yl)- 6,14-endo-etheno-6,7,8,14-tetrahydrothebaine-7 α -yl]- 5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles // J. Heterocycl. Chem. – 2009. – V. 46. – P. 1259-1265.

73. Bentley K.W., Thomas A.F. The morphine–thebaine group of alkaloids. Part VI. The condensation of thebaine with dienophils // J. Chem. Soc. – 1956. P. 1863–1867.

74. Rezaeiamiri, E., Asadi, M., Hosseini, F. S., Amanlou, A., Dehpour, A. R., Amanlou, M. Thebaine Derivatives as a New Regulator of Tumor Angiogenesis // Polycycl. Aromat. Compd. - 2021. – P. 1-18.
75. Толстиков Г.А., Шульц Э.Э., Мухаметянова Т.Ш., Спирихин Л.В. Диеновый синтез тебаина с замещенными хинонами. Синтез гидрохиноновых производных фуробензазоцина // Ж. орг.

хим. – 1991. – Т. 27. – Вып. 2. – С. 273-282.

76. Hayakawa K. Kido, K. Kanematsu K. Synthesis and Characterization of Crowned 1,4-Benzoquinones as lonophore - Dienophile (Redox) Combined Systems: Double Interaction with Catecholamines and Tryptamine // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1988. – N 3. – P. 511-519.
77. Shults E. E., Shakirov M. M., Tolstikov G.A., Kalinin V. N., Schmidhammer G. Thebaine Adducts with Maleimides. Synthesis and Transformations // Russ. J. Org. Chem. – 2005. – V. 41. – N 8. – P. 1155 – 1166.

78. Shults E. E. Tolstikova, T. G., Tolstikov S. E., Daibova, V. T., Shakirov, M. M., Bolkunov, A. V., Dolgikh, M. P. Synthesis and analgesic activity of pyrrolidinomorphinan derivatives // Pharm. Chem. J. – 2007. – V. 41. – N 2. – P. 74-77.

79. Bauman, V. T., Shults, E. E., Shakirov, M. M., Tolstikov, G. A. Synthetic transformations of isoquinoline alkaloids. Synthesis of 1-halo derivatives of *endo*-ethenotetrahydrothebaine and their behavior in the heck reaction // Russ. J. Org. Chem. -2007. - V. 43. - N 4. - P. 526 - 537.

80. Pindur U., Keilhofer D., Schollmeyer D. New Diels-Alder Reactions of (–)-Thebaine and First X-Ray Crystallographic Structure Analyses of the Cycloadducts // Z. Naturforsch. – 1994. – V. 49. – N 2. – P. 272-279.

81. Rubinstein R., Haviv F., Ginsburg D. Reactions of Thebaine with *cis*- and *trans*-Disubstituted Dienophiles // Tetrahedron – 1974. – V. 30. – P. 1201-1210.

82. Rapoport H., Sheldrick P. The Diels-Alder Reaction with Thebaine. Thermal Rearrangement of Some Adducts from Acetylenic Dienophiles // J. Amer. Chem. Soc. – 1963. – V. 85. – N 11. – P. 1636-1642.

83. Sandulenko I. V., Semenova D. V., Zelentsova M. V., Moiseev S. K., Koldobskii A. B., Peregudov A. S., Bushmarinov I. S., Kalinin V. N. Reactions of thebaine derivatives with trifluoroacetyl acetylenes: [4+2]-addition solely // J. Fluor. Chem. – 2016. – V. 189. – P. 7-12.

84. Barton, J. W., Coop, A., Lewis, J. W. Diels-Alder reactions of Thebaines with Cycloalkenones;
Lithium tetrafluoroborate as a Novel Diels-Alder catalyst // Tetrahedron Lett. – 1993. – V. 34. – N 42. – P. 6777-6778.

85. Coop A., Grivas K., Husbands S., Lewis J. W. Methylation of the Enolates of Thevinone and some Analogues // Tetrahedron. – 1995. – V. 51. – N 35. – P. 9681-9698.

86. Tolstikov G. A., Shultz E. E., Spirikhin L. V. Diene Synthesis Assisted by Thebaine and 2-Thiolen-4-on-1, l-Dioxides as a Route to Sulphur Containing Alkaloids of The Morphinane Series // Tetrahedron. – 1986. – V. 42. – N 2. – P. 591-600.

87. Bodnar B.S., Miller M.J. The Nitrosocarbonyl Hetero-Diels–Alder Reaction as a Useful Tool for Organic Syntheses // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – V. 50. – P. 5630 – 5647.

 Brulíková, L., Harrison, A., Miller, M.J., Hlaváč, J. Stereo- and regioselectivity of the Hetero-Diels-Alder reaction of nitroso derivatives with conjugated dienes // Beilstein J. Org. Chem. – 2016. V. 12. – P. 1949–1980.

89. Bentley K. W., Horsewood P., Kirby G. W., Singh, S. Diels-Alder Adducts from Thebaine and Nitroso-arenes // J. Chem. Soc. D – 1969. – P. 1411.

90. Kirby, G. W., Sweeny, J. G. Nitrosocarbonyl Compounds as Intermediates in the Oxidative Cleavage of Hydroxamic Acids // J.C.S. Chem. Comm. – 1972. – V. 51. – N 19. – P. 704-705.

91. Carosso S., Miller M. J. Nitroso Diels–Alder (NDA) reaction as an efficient tool for the functionalization of diene-containing natural products // Org. Biomol. Chem. – 2014. – V. 12. – N 38. – P. 7445–7468.

92. Li F., Yang B., Miller M. J., Zajicek J., Noll B. C., Möllmann U., Dahse H. M., Miller P.A. Iminonitroso Diels-Alder Reactions for Efficient Derivatization and Functionalization of Complex Diene-Containing Natural Products // Org. Lett. – 2007. - V. 9. - N 15. – P. 2923-2926.

93. Kirby G. W., Bentley K. W., Horsewood P., Singh S. Cyclo-adducts of Thebaine with Nitrosoarenes // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 1979. P. 3064-3066.

94. Gourlay R. I., Kirby G. W. Short Synthesis of 14β -Acylaminocodeinones from the Cycloadducts of Thebaine and Acylnitroso Compounds // J. Chem. Res. – 1997. – P. 152-153.

95. Gilchrist T.L., Peek M.E., Rees Ch. W. N-Aryl-C-nitroso –irnines // J.C.S. Chem. Comm. – 1975. – P. 913-914.

96. Kouissa B., Beghidja N., Bouchouit K., Youcef M. Cycloaddition Reaction of Ethyl Thioxoacetate and the Dienamine Derived from Pummerer's Ketone // J. Chem. – 2013. – N 20. – P. 1-8.

97. Bladon C. M., Ferguson I. E. G., Kirby G. W., Lochead A. W., Mcdougall D. C. Ethyl and Methyl Thioxoacetates, Dienophilic Thioaldehydes Formed from Sulfenyl Chlorides by 1,3-Elimination // ChemInform Abstract – 1985. – V. 16. – N 45. – P. 21-22.

98. Jeong I. H., Kim Y. S., Cho K. Y., Kim K. J. Hetero Diels-Alder Reaction of Thebaine with Perfluoroaldehydes and Chemical Transformation of Their Adducts // Bull. Korean Chem. Soc. – 1991. – V. 12, N 2. – P. 125-126.

99. Gemal A. L., Luche J. L. Lanthanoids in Organic Synthesis. 6. The Reduction of α -Enones by Sodium Borohydride in the Presence of Lanthanoid Chlorides: Synthetic and Mechanistic Aspects // J. Am. Chem. Soc. – 1981. – V. 103. P. 5454-5459.

100. Fruhmann, P., Hametner, C., Mikula, H., Adam, G., Krska, R., Fröhlich, J. Stereoselective luche reduction of deoxynivalenol and three of its Acetylated derivatives at C8 // Toxins. – 2013. – V. 6. – N 1. – P. 325-336.

101. Hromatka O., Sengstschmid G. Diels-Alder-Reaktionen am Thebain mit cyclischen Azodienophilen // Mh. Chem. – 1971. – V. 102. – N 4. – P.1022-1027.

102. López D., Quiñoá E., Riguera R. The [4+2] Addition of Singlet Oxygen to Thebaine: New Access to Highly Functionalized Morphine Derivatives via Opioid Endoperoxides // J. Org. Chem. – 2000. – V. 65. – N 15. – P. 4671-4678.

103. Hoffman R. Photochemical Reactions as Key Steps in Organic Synthesis // Chem. Rev. – 2008. V. 108. - P. 1052–1103.

104. Zhao B., Li W., Sun L., Fu W. The Use of Computational Approaches in the Discovery and Mechanism Study of Opioid Analgesics // Front. Chem. – 2020. – V. 8. – P. 1-10.

105. Wei, Y.Y., Ma, Y., Yao, S., Kong, L., Liu, X., Chai, J., Chen, J., Li, W., Wang, Y., Shao, L., Liu, J. Novel selective κ agonists SLL-039 and SLL-1206 produce potent antinociception with fewer sedation and aversion // Acta Pharmacol. Sin. – 2021. – P. 1-11.

106. Chai X., Guan Z., Yu S., Zhao Q., Hu H., Zou Y., Tao X., Wu Q. Design, synthesis and molecular docking studies of sinomenine derivatives. // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 22. – P. 5849-5852. 107. Zhang Z., Wang H., Yuan J., Li X., Fang N., Lin M., Hou Q., Ji T. Design, synthesis, and pharmacological evaluation of sinomenine derivatives on rings A and C: Novel compounds screening for aplastic anemia targeting on cytotoxic T lymphocyte // Eur. J. Med. Chem. – 2021. – V.225. – P.113791.

108. Li S., Gao M., Nian X., Zhang L., Li J., Cui D., Zhang C., Zhao C. Design, Synthesis, Biological Evaluation and Silico Prediction of Novel Sinomenine Derivatives. // Molecules. – 2021. – V.26. –P. 3466-3491.

109. Berenyi S., Csutoras C., Sipos A. Recent Developments in the Chemistry of Thebaine and its Transformation Products as Pharmacological Targets Current Medicinal Chemistry // Curr. Med. Chem. – 2009. V. 16. – N.25. – P.3215-3242.

110. Granier S., Manglik A., Kruse A. C., Kobilka T.S., Thian F.S., Weis W.I., Kobilka B.K. Structure of the δ -opioid receptor bound to naltrindole // Nature – 2012. – V. 485. - P. 400-404.

111. Jamshidi R. J., Sullivan L. C., Jacobs B. A., Chavera T. A., Berg K. A., Clarke W. P. Long-Term Reduction of Kappa Opioid Receptor Function by the Biased Ligand, Norbinaltorphimine, Requires c-Jun N-Terminal Kinase Activity and New Protein Synthesis in Peripheral Sensory Neurons // JPET - 2016. – V.359 – N.2 – P.319-328.

112. Marton J., Fekete A., Cumming P., Hosztafi S., Mikecz P., Henriksen G. Diels–Alder Adducts of Morphinan-6,8-Dienes and Their Transformations. // Molecules – 2022. – V.27 –P.2863.

113. Husbands S. M. in «Research and Development of Opioid-Related Ligands» // ACS, Washington, DC, 2013. –P.127-144.

114. Kyzer J. L., Wenthur C. J. Classics in Chemical Neuroscience: Buprenorphine //ACS Chem. Neurosci. – 2020. – V.11- P.1385-1399.

115. Shafiee A., Amanlou M.H., Farsam A.R. Dehpour F. Mir-Ershadi A.R. Mani // Pharm. Acta Helv.
– 1999. –V.73-P.251-254.

116. Marton J., Schoultz B. W., Hjørnevik T., Drzezga A., Yousefi B. H., Wester H.-J., Willoch F., Henriksen G. Synthesis and Evaluation of a Full-Agonist Orvinol for PET-Imaging of Opioid Receptors: [¹¹C]PEO // J. Med. Chem. – 2009. –V.52 – N.18. –P. 5586–5589.

117. Бауман В.Т. Модификация структуры 7,8-аннелированных производных дигидро- и тетрагидротебаина с помощью реакций кросс-сочетания: дисс. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Бауман Валентина Трофимовна. – Новосибирск, 2008. – 151 с.

118. Bauman V.T., Shults E.E., Shakirov M.M., Tolstikov G.A. Synthetic Transformations of Isoquinoline Alkaloids. Synthesis of N'-Substituted 1-Alkynyl-7 α ,8 α -(2,5- dioxopyrrolidino)-[3,4-h]-6,14-endo-ethenotetrahydrothebaines and Their Transformations. // Russ. J. Org. Chem. – 2012. – V.48. – N.11. – P.1473 – 1483.

119. Li Zh., Torres-Ochoa R.O., Wang Q., Zhu J. Functionalization of remote C(sp³)-H bonds enabled by copper-catalyzed coupling of O-acyloximes with terminal alkynes. // Nat. Commun. – 2020. – V.11.
– Article number 403.

120. Maikhuri V.K., Prasad A.K., Jhab A., Srivastava S. Recent advances in the transition metal catalyzed synthesis of quinoxalines: a review // New J. Chem. – 2021. – V.45. –P.13214–13246.

121. Pankova A.S., Shestakov A.N., Kuznetsov M.A. Cyclization of ortho-ethynylbiaryls as an emerging versatile tool for the construction of polycyclic arenes // Russ. Chem. Rev. – 2019. – V.88 – N.6. – P.594 -643.

122. Zhang Z.H., Dong X.Y., Du X.Y., Gu Q. S., Li Zh. L., Liu X.Y. Copper-catalyzed enantioselective Sonogashira-type oxidative cross-coupling of unactivated C(sp³)–H bonds with alkynes // Nat. Commun. – 2019. – V.10. – P. 5689.

123. Tang B. X., Kuang R. Y., Wen J. W., Huang X., Zhang Z. X., Shen Y. J., Chen J. P., Wu W. Y. A carrier-free and recyclable protocol for the cross-coupling of terminal alkynes with arylboronic acids in H₂O/TBAB // Tetrahedron Lett. – 2019. – V.60. – P. 1975 – 1977.

124. Finke A.O., Kartsev V.G., Shults E.E. Synthesis of Alkaloid Sinomenine Derivatives Containing a Pyrimidine Substituent in Ring A // Chem. Heterocycl. Compd. – 2021. – V.57. – N.9. – P.934 – 943.

125. Rani A., Singh G., Singh A., Maqbool U., Kaur G., Singh J. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazolelinked isosteres as pharmacophores in drug discovery: review // RSC Adv. – 2020 – V.10 – P. 5610– 5635.

126. Castro V., Rodriguez H., Albericio F. CuAAC: An Efficient Click Chemistry Reaction on Solid Phase // ACS Comb. Sci. – 2016 – V.18 – P.1–14.

127. Kacprzak K., Skiera I., Piasecka M., Paryzek Z. Alkaloids and Isoprenoids Modification by Copper(I)-Catalyzed Huisgen 1,3-Dipolar Cycloaddition (Click Chemistry): Toward New Functions and Molecular Architectures. // Chem. Rev. – 2016 – V.116 – P.5689–5743.

128. Lu T., Dong L., Pan H., Wu X., Chen X., Gu C., Tao N., Wang A., Zhang K., Jin J. Design and synthesis of C-ring quinoxaline- substituted sinomenine 1,2,3-triazole derivatives via click reactions // J. Chem. Res. – 2020 – V.44 – P.11-12.

129. Gao W.-J., Liu J.-X., Xie Y., Luo P., Liu Z.-Q., Liu L., Zhou H. Suppression of macrophage migration by down-regulating Src/FAK/ P130Cas activation contributed to the anti-inflammatory activity of sinomenine // Pharmacol. Res. – 2021 – V.167 – P.105513.

130. Bauman V.T., Ganbaatar J., Shults E.E. Synthetic transformations of isoquinoline alkaloids: 1-(*N*-alkyl-1,2,3-triazol-4-yl)-6,18-*endo*-ethenodihydrothebainehydroquinones
and triazolylnaphthohydroquinone-containing benzofuroazocines from thebaine // Chem. Heterocycl. Comp. – 2017. – V.53. – P.913–919.

131. А.О. Финке, Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, Э.Э. Шульц Синтез модифицированных по кольцу А производных алкалоидов синоменина и тетрагидротебаина по реакции 1,3 – диполярного циклоприсоединения // Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021»: сборник тезисов. – М.: МГУ имени М.В. Ломоносова. - 2021. - С. 301. 132. Batenburg-Nguyen U., Ung A. T., Pyn S.G. The synthesis of carbon linked bis-benzylisoquinolines using Mizoroki–Heck and Sonagashira coupling reactions // Tetrahedron. – 2009. – V.65.-P.318–327.

133. Oikawa A., Kindaichi G., Shimotori Y., Hoshi M. First synthesis of both 1-aryl-4-[(*E*)-alk-1-enyl]-1*H*-1,2,3-triazoles and 1-aryl-4-[(*Z*)-1-(trimethylsilyl)alk-1-enyl]-1*H*-1,2,3-triazoles: assembly of π extended 1,2,3-triazoles using a cross-coupling/click reaction sequence // Tetrahedron. – 2016. – V. 72. – P. 4205-4213.

134. Willy B., Muller T. Consecutive multi-component syntheses of heterocycles via palladium-copper catalyzed generation of alkynones // ARKIVOC. – 2008. - (i) – P. 195-208.

135. Whittaker R.E., Dermenci A., Dong G. Synthesis of Ynones and Recent Application in Transition-Metal-Catalyzed Reactions // Synthesis. - 2016. -V.48. -P.161-183.

136. Najera C., Sydnes L.K., Yus M. Conjugated Ynones in Organic Synthesis // Chem. Rev. – 2019. – V.119. – P. 11110–11244.

137. Bai C., Jian S., Yao X., Li Y. Carbonylative Sonogashira coupling of terminal alkynes with aryl iodides under atmospheric pressure of CO using Pd(II)@MOF as the catalyst // Catal. Sci. Technol. – 2014. –V.4. – P.3261-3267.

138. Neumann K.T., Laursen S.R., Lindhardt A.T., Bang-Andersen B., Skrydstrup T. Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Bromides Using Near Stoichiometric Carbon Monoxide // Org. Lett. – 2014. – V.16. –P. 2216–2219.

139. Wu X. F., Sundararaju B., Neumann H., Dixneuf P.H., Beller M. A General Palladium-Catalyzed Carbonylative Sonogashira Coupling of Aryl Triflates // Chem. Eur. J. – 2011. –V.17. –P. 106 – 110.

140. Karpov A. S., Merkul E., Rominger F., Müller T. J. J. Concise Syntheses of Meridianins by Carbonylative Alkynylation and a FourComponent Pyrimidine Synthesis // Angew. Chem. Int. Ed. – 2005. – V.44. – P. 6951 – 6956.

141. Savmarker J. Palladium-catalyzed Carbonylation and Arylation Reactions // Acta Universitatis Upsaliensis. – 2012. – P. 1-81.

142. Tolman C. A. Steric Effects of Phosphorus Ligands in Organometallic Chemistry and Homogeneous Catalysis // Chem. Rev. – 1977. – V.77. – N.3. –P. 313–348.

143. Agnew-Francis K.A., Williams C. M. Catalysts Containing the Adamantane Scaffold // Adv.Synth.Catal. – 2016. –V. 358. – P. 675–700.

144. Deangelis A., Colacot T.G. Prominent ligand types in modern cross-coupling reactions // ChemInform – 2015.

145. Köllhofer A., Pullmann T., Plenio H. AVersatile Catalyst for the Sonogashira Coupling of Aryl Chlorides // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – V.42. - N.9. - P.1056-1058.

146. Moragas T., Correa A., Martin R. Metal-Catalyzed Reductive Coupling Reactions of Organic Halides with Carbonyl-Type Compounds // Chem. Eur. J. – 2014. –V.20. –P.1–18.

147. Carrow B.P., Chen L. Tri(1-adamantyl)phosphine: Exceptional catalytic effects enabled by the synergy of chemical stability, donicity, and polarizability // Synlett – 2017. – V.28. _N.03. –P.280-288. 148. Chen L., Ren P., Carrow B.P. Releasing Character Available to Organophosphorus Compounds Tri (1-adamantyl)phosphine: Expanding the Boundary of Electron- Releasing Character Available to Organophosphorus Compounds // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V.138. –N.20.- P. 6392–6395.

149. Al-Kathumi H.M., Kane-Maguire L.A.P. Kinetics of the reaction of acetonitrile on group VI metal carbonyls // J. Inorg. Nucl. Chem. – 1972. – V.34. – P. 3759-3764.

150. Patel S., Modi P., Ranjan V., Chhabria, M. Structure-based design, synthesis and evaluation of 2,4diaminopyrimidine derivatives as novel caspase-1 inhibitors. // Bioorg. Chem. – 2018 – V.78 – P.258-268.

151. Ranjan Dwivedi A., Kumar V., Kaur H., Kumar N., Yadav R. P., Ramarao, Baranwal, S., Kumar V. Anti-proliferative potential of triphenyl substituted pyrimidines against MDA-MB-231, HCT-116 and HT-29 cancer cell lines. // Bioorg. Med. Chem. – 2020 – V.30 – P. 127468₁₋₈.

152. Shringare S. N., Chavan H. V., Bhale P. S., Dongare S. B., Mule Y. B., Kolekar N. D., Bandgar B.
P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Pyrazoline and Pyrimidine Analogs of Combretastatin-A4 as Anticancer, Anti-inflammatory and Antioxidant Agents // Croat. Chem. Acta. – 2018 – V.91 – P.357-366.

153. Gajera J.M., Tondlekar S.N, Gharat L.A. A Novel and One-Pot Synthesis of 6-arylpyrimidin-4-ol // Lett. Org. Chem. – 2008. – P.810678.

154. Jeong J. U., Chen X., Rahman A., Yamashita D. S., Luengo J. I. An Efficient Synthesis of 3-Substituted 3H-Pyrimidin-4-ones // Org. Let. – 2004. – V.6. – P.1013-1016.

155. Mahfoudh M., Abderrahim R., Leclerc E., Campagne, J.-M. Recent Approaches to the Synthesis of Pyrimidine Derivatives // Eur. J. Org. Chem. – 2017. – V.20. - P.2856–2865.

156. Finke A.O., Ravaeva M.Y., Krasnov V.I., Cheretaev I.V., Chuyan E.N., Baev D.S., Shults E.E. Cross-Coupling-Cyclocondensation Reaction Sequence to Access a Library of Ring-C Bridged Pyrimidino-tetrahydrothebaines and Pyrimidinotetrahydrooripavines // ChemistrySelect. – 2021. – V. 6. – N. 29. – P. 7391-7397.

157. Marton J., Simon C., Hosztafi S., Szabó Z., Márki A., Borsodi A., Makleit S. New nepenthone and thevinone derivatives // Bioorg. Med. Chem. – 1997. - V.5. – N.2. – P.369-382.

158. Marton J., Szabó Z., Garadnay S., Miklós S., Makleit S. Studies on the synthesis of beta-thevinone derivatives // Tetrahedron – 1998. – V.54. – P. 9143–9152.

159. Kumar V., Ridzwan I.E., Grivas K., Lewis J.W., Clark M.J., Meurice C., Jimenez-Gomez C., Pogozheva I., Mosberg H., Traynor J.R. Selectively promiscuous opioid ligands: Discovery of high affinity/low efficacy opioid ligands with substantial nociceptin opioid peptide receptor affinity. // J. Med. Chem. – 2014. - V.57. – P. 4049–4057.

160. Lewis J. W., Husbands S.M. The Orvinols and Related Opioids – High Affinity Ligands with Diverse Efficacy Profiles // Curr. Pharm. Des. – 2004. – V.10. – P.717-732.

161. Osei-Gyimah P., Archer S. Synthesis and Analgesic Activity of Some 14 β -Substituted Analogues of Morphine // J. Med. Chem 1980. – V.23. – P.162-166.

162. Szücs E., Marton J., Szabó Z., Hosztafi S., Kékesi G., Tuboly G., Bánki L., Horváth G., Szabó P.T., Tömböly C., Varga Z.K., Benyhe S., Ötvös F. Synthesis, biochemical, pharmacological characterization and in silico profile modelling of highly potent opioid orvinol and thevinol derivatives. // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V.191. – P.112145.

163. Hagmann W.K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry // J. Med. Chem. – 2008. – V.51. – N.15-P. 4359–4369.

164. Inoue M., Sumii Y., Shibata N. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals // ACS Omega. – 2020 - V.5 – P.10633–10640.

165. Sandulenko I. V., Ambartsumyan A. A., Moiseev S. K. Fluorinated and [¹⁸F]fluorinated morphinan based opioid ligands // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V.18 – P. 5533-5557.

166. Zelentsova M.V., Sandulenko I.V., Melnikova E.K., Moiseev S.K. ¹⁹F NMR determination of the C20 absolute configuration of C21-fluorinated arylthevinols // Mendeleev Commun. – 2022. – V.32. – P. 97–99.

167. Ye X., Yan K., Wu K., Feng X., Huang Y., Qiu P. Synthesis and anti-inflammatory analgesic activities of sinomenine derivatives // Acta Pharm. Sin. – 2004. – V. 39. – N 3. – P. 180-183.

168. Pat. CN108863932A Sinomenine derivative as well as salt, preparation method and application thereof / Jiang Y., Li X.; Ye G.; Zhao Q. – 08.06.2018. - Wuxi Taihu Hospital. – 10 pp.

169. Krishnamurti R., Bellew D.R., Prakash G.K.S. Preparation of Trifluoromethyl and Other Perfluoroalkyl Compounds with (Perfluoralkyl)trimethylsilanes // J. Org. Chem. – 1991 – V.56 – P. 984-989.

170. Carcenac Y., Tordeux M., Wakselman C., Diter P. Convenient synthesis of fluorinated alkanes and cycloalkanes by hydrogenation of perfluoroalkylalkenes under ultrasound irradiation // J. Fluor. Chem. – 2005 – V.126 – P.1347–1355.

171. Prakash G.K.S., Mandal M., Panja Ch., Mathew T., Olah G.A. Preparation of TMS protected trifluoromethylated alcohols usingtrimethylamine *N*-oxide and trifluoromethyltrimethylsilane (TMSCF₃) // J. Fluor. Chem. – 2003- V.123 – P.61–63.

172. Финке А.О., Шульц Э.Э. Синтез и изучение новых производных алкалоида синоменина // Актуальные проблемы органической химии: Сборник тезисов Всероссийской молодёжной научной школы-конференциию – Новосибирск: НИОХ СО РАН. – 2022. – С.121.

173. Carcenac Y., Tordeux M., Wakselman C., Diter P. Convenient synthesis of fluorinated alkanes and cycloalkanes by hydrogenation of perfluoroalkylalkenes under ultrasound irradiation // J. Fluor. Chem. – 2005. – V.126. – P.1347-1355.

174. Ledniser D., Mitscher L.A. The Organic Chemistry of Drug Synthesis // John Wiley & Sons, New-York. – 1977. -V.1. – P. 289-291.

175. Sharma S.D., Konwar D. A Simple and Practical Method for the Oxidation of Thebaine to 14-Hydroxycodeinone by V_2O_5 -H₂O₂// Synthesis. – 2009. - V.7. – P.1062–1064.

176. Creary X., Anderson A., Brophy C., Crowell F., Zachary Funk Z. Method for Assigning Structure of 1,2,3-Triazoles. // J. Org. Chem. – 2012 - V.77 - P.8756–8761.

177. Jasinski D.R., Pevnick J.S., Griffith J.D. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction // Arch. Gen. Psychiatry. – 1978. – V.
35. – P. 501–516.

178. Gerra G., Fantoma A., Zaimovic A. Naltrexone and buprenorphine combination in the treatment of opioid dependence. // J. Psychopharmacol. – 2006. – Vol. 20. – N6. – P. 806–814.

179. Lutfy K., Eitan S., Bryant C.D., Yang Y.C., Saliminejad N., Walwyn W., Kieffer B.L., Takeshima H., Carroll F.I, Maidment N.T, et al. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors // J. Neurosci. – 2003. – V. 23. – P. 10331–10337.

180. Cami-Kobeci G., Polgar W.E., Khroyan T.V., Toll L., Husbands S.M. Structural determinants of opioid and NOP receptor activity in aerivatives of buprenorphine. // J. Med. Chem. – 2011. –V.54. – P.6531–6537.

181. Zaveri N. T. The Nociceptin Opioid Receptor (NOP) as a Therapeutic Target: Progress in Translation from Preclinical Research to Clinical Utility // J. Med. Chem. -2016. -V.59 – N.15. – P. 7011–7028.

182. Шамакина И.Ю., Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Кохан В.С., Давыдова Т.В. Роль ноцицептина в механизмах опиоидной регуляции функций мозга // Биомедицинская химия. - 2021. – Т.67. – В.1. – С. 5-16.

183. Khroyan T.V., Polgar W.E., Cami-Kobeci G., Husbands S.M., Zaveri N.T., Toll L. The first universal opioid ligand, (2S)-2-[(5R,6R,7R,14S)-N-cyclopropylmethyl-4,5-epoxy-6,14-ethano-3-hydroxy-6-methoxymorphinan-7-yl]-3,3-dimethylpentan2-ol (BU08028): Characterization of the in vitro profile and in vivo behavioral effects in mouse models of acute pain and cocaine-induced reward // J. Pharm. Exp. Ther. -2011 - V.336 - P.952 - 961.

184. R. Lattanzi L. Negri H. Schmidhammer E. Giannini Antinociceptive activity of a novel buprenorphine analogue // Life Sci. – 2002. – V.70. – P.2177-2185.

185. L. S. Schembri, L. A. Stoddart, S. J. Briddon, B. Kellam, M. Canals, B. Graham, P.J. Scammells
J. Synthesis, Biological Evaluation, and Utility of Fluorescent Ligands Targeting the μ-Opioid
Receptor // Med. Chem. – 2015. V.58. –P.9754-9767.

186. Neilan C.L., Husbands S.M., Breeden S. Ko M.C., Aceto M.D., Lewis J.W., Woods J. H., Traynor J.R. Characterization of the complex morphinan derivative BU72 as a high efficacy, long-lasting muopioid receptor agonist. // Eur. J. Pharmacol. - 2004.- V.499. - P.107–116.

187. Xu Y.-F. Lu J. S. Partilla Q.-X. Zheng J.-B. Wang G. A. Brine F.I. Carroll K.C. Rice K.-X. Chen Z.-Q. Chi R.B. // Opioid peptide receptor studies, 11: Involvement of Tyr148, Trp318 and His319 of the rat μ -opioid receptor in binding of μ -selective ligands. // Zynapse. - 1999. – V.32 – N.1 – P.23-28.

188. Jiang Y., Jiao Y., Liu Y., Zhang M., Wang Z., Li Y., Li T., Zhao X., Wang D. Sinomenine Hydrochloride Inhibits the Metastasis of Human Glioblastoma Cells by Suppressing the Expression of Matrix Metalloproteinase-2/-9 and Reversing the Endogenous and Exogenous Epithelial-Mesenchymal Transition // Int. J. Mol. Sci. – 2018. –V.19 – N.3 – P.844.

189. Song L., Liu D., Zhao Y., He J., Kang H., Dai Z., Wang X., Zhang S., Zan Y. Sinomenine inhibits breast cancer cell invasion and migration by suppressing NF-kB activation mediated by IL-4/miR-324-5p/CUEDC2 axis // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2015. – V.464 – P.705-710.

190. Zheng, X., Li, W., Xu, H., Liu, J., Ren, L., Yang, Y., Li S., Wang J., Ji T., Du, G. Sinomenine ester derivative inhibits glioblastoma by inducing mitochondria-dependent apoptosis and autophagy by PI3K/AKT/mTOR and AMPK/mTOR pathway// Acta Pharm. Sinica B. – 2021. – V.11 – N.1 – P. 3465-3480.

191. 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. – P.189-194.

192. Adams R. E., Press J. B., Deegan E. G. Synthesis of 4-Hydroxy-1H-indole-2-carbonitrile via a Vinylnitrene Cyclization // Synth. Commun. – 1991. – V.21. – P.675-681.

193. Mohamed Z. H., El-Koussi N. A., Mahfouz N. M., Youssef A. F., G. Jaleel A. A., Shouman S. A. Cu (I) catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC): Synthesis of 17α -[1-(substituted phenyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-19-nor-testosterone- 17β -yl acetates targeting progestational and antipro-liferative activities // Eur. J. Med. Chem. – 2015 - V.97. – P.75-82.

194. Ferreira M. G. de Lourdes, Pinheiro L. C. S., Santos Filho O. A., Peçanha M. D. S., Sacramento C. Q., Machado V., Ferreira V. F., Souza T. M. L., Boechat N. Design, synthesis, and antiviral activity of new 1*H*-1,2,3-triazole nucleoside ribavirin analogs // Med. Chem. Res. – 2014. - V. 23. – P.1501-151.

195. Gallardo H., Srivastava R., Cristiano R., Vieira A., Neves Filho R. A. W., Srivastava R. M. Sonogashira Coupling Applied in the Synthesis of 1,2,4-Oxadiazole-Based Nonsymmetrical Liquid Crystals // Synthesis. - 2008. – V.4. – P.605-609.

196. Li Y., Bu Q., Pan Y., Li J., Huang L. Synthesis of (+)-C-Normorphinan Analogs Starting from Sinomenine // Chin. J. Org. Chem. – 2009. – V.29. – N.2. – P. 259-264.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Анальгетическая активность

Все действия с животными проводились в строгом соответствии с законодательством РФ, Приказом Минздрава РФ от 01.04.2016 № 199н и положениями Директивы 2010/63/ЕС Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22.09.2010 о защите животных, используемых в научных целях. Эксперименты выполнены на 84 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 200-220 г (ФГУП Питомник лабораторных животных «Рапполово», Санкт-Петербург, Россия). Все крысы имели свободный доступ к пище и воде. Все животные содержались в условиях 12часового светового цикла в помещении с постоянной температурой (22.0±1.0°С) и влажностью (60.0±3.0 %).

Определение латентного времени отведения хвоста (тест «Tail Flick»). Для анализа острого антиноцицептивного действия соединений 409, 435, 439, 443, 446 и налтрексона в дозах 1, 5 и 10 мг/кг использовали тест отведения хвоста у крыс. Тестируемые соединения растворяли в 10% ДМСО и затем разбавляли до \leq 1% ДМСО в тестируемых растворах. Исследуемые растворы вводили внутрибрюшинно (в/б), в нижнюю левую часть живота, в объеме 0.2 мл на 100 г массы животного. Каждое животное получало только одну инъекцию. Каждую дозу для всех соединений оценивали в группах по 7-8 животных. Эксперименты проводились на приборе LE7106 Tail-flick Meter (Pan Lab Harvard Аррагаtus, Испания) [1, 2]. Пучок света был сфокусирован на тыльной стороне нижней трети хвоста крысы. Затем определяли латентное время отведения хвоста в контрольной и экспериментальной группах крыс по времени (секунды) отведения хвоста. Время отсечки 15 секунд было использовано для предотвращения повреждения хвоста [3]. Антиноцицептивную активность оценивали через 60 мин после внутрибрюшинного введения исследуемого раствора или \leq 1% ДМСО.

Измерялась латентное время отведения хвоста перед введением препарата (или контроля) и каждые 15 мин после введения препарата, в течение первого часа и далее каждые 30 мин до исчезновения анальгетического эффекта [3]. Анальгетическую активность количественно определяли по методу Харриса и Пирсона [4] как процент максимально возможного эффекта (%MPE): %MPE = (испытание – контроль/время отсечки – контроль) × 100 [%MPE рассчитывали для каждой крысы с использованием не менее семи крыс на дозу препарата].

Достоверность статистических различий между контрольной и экспериментальной группами при различных дозах тестируемых соединений определяли с помощью однофакторного дисперсионного анализа с последующим тестом множественных сравнений Даннета, в программе GraphPad Prism 9.0.0 для Windows. Р <0,05 считался статистически значимым. Данные, приведенные в таблице 13, представлены средним значением ± SEM задержки отдергивания хвоста и процентом (%) задержки отдергивания хвоста в контроле (≤1% раствор ДМСО). Латентность отдергивания хвоста контрольной группы принята за 100 %.

Молекулярное моделирование

Молекулярное моделирование осуществлялось в среде визуализации *CCDC Hermes* 1.10.5 с использованием приложений из пакета Schrodinger Small Molecule Drug Discovery Suite 2020 [5]. Трехмерные структуры производных были получены эмпирически в приложении Conformer Generator [6]. Для расчетов применялась cryo-EM модель µопиодный рецептор – G_1 протеиновый комплекс с молекулой DAMGO (PDB ID 6DDE, разрешение 3.5 Å) [7]. Для моделирования возможного механизма связывания с выбранной мишенью выполнялся молекулярный докинг соединений в сайт связывания DAMGO в приложении GOLD [8]. Область поиска для расчетной функции докинга была выбрана автоматически, исходя из размеров и физико-химических свойств DAMGO. Докинг проводился в сравнении с молекулами DAMGO и BU72. Их трехмерная структура была получена в базе данных PubChem и подготовлена в приложении Conformer Generator. Нековалентные взаимодействия соединений в сайте связывания визуализировались с помощью Biovia Discovery Studio Visualizer [9].

Изучение цитотоксичности

Для определения цитотоксичности соединений **451-457** использовали опухолевые клеточные линии рака молочной железы (МСF-7) и глиобластомы человека (SNB19 и T98G). 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) пропускали через фильтр (0.22 мкм) («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 мультилуночном спектрофотометре BioRad 680 (США) при длине волны равной 490 нм. Процент ингибирования роста клеток определяли по формуле [100 -(среднее значение OD в опыте/среднее значение OD в контроле)х100]. 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, выраженную В от концентрации исследуемого цитотоксического вещества, определяли дозу, на 50% ингибирующую жизнеспособность клеток (GI₅₀), а также стандартную ошибку (SE) показателя GI₅₀. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0 157. Результаты представлены в таблице 15 как среднее значение ± отклонение от среднего. Для оценки достоверности различий (р) использовали t-критерий Стьюдента. Достоверными считали различия при p<0.05.

3. a) Campos A. R., Santos F. A., Rao V. S. Ketamine-Induced Potentiation of Morphine Analgesia in Rat Tail-Flick Test: Role of Opioid-, α_2 -Adrenoceptors and ATP-Sensitive Potassium Channels // Biol. Pharm. Bull. – 2006. –V.29. –P. 86-89; b) Hernández-Delgadillo G. P., Cruz S. L. Endogenous opioids are involved in morphine and dipyrone analgesic potentiation in the tail flick test in rats // Eur. J. Pharmacol. – 2006 – V.546 – P.54-59

4. a) Harris L. S., Pierson A. K. Some narcotic antagonists in the benzomorphan series // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1964. – V.143. –P. 141–148; b) Schütz J., Krassnig R., Schmidhammer H., Wurst K., Lattanzi R., Negri L. Synthesis and Pharmacological Evaluation of 18,19-Dehydrobuprenorphine // Heterocycles – 2001. –V.54. –P.989-998

5. Groom C. R., Bruno I. J., Lightfoot M. P., Ward S. C. The Cambridge Structural Database // Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Eng. Mater. – 2016. –V.72 – P. 171-179

^{1.} Minina E. N., Cheretaev I. V., Hait N. Peculiarities of psychophysiological reaction of experimental rats during the course application of "energy" drink // Procedia Computer Science-2020. – V.169. – P.715-719

^{2.} Cheretaev I. V., Ravaeva M. Yu., Chuyan E. N. Etidronic acid adduct and bis (2-pyridyl-1,2,4-triazolyl-3) butane: properties and effect on pain sensitivity // IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng. – 2020. –V.889. – P. 012029

6. Taylor R., Cole J., Korb O., McCabe P. Knowledge-Based Libraries for Predicting the Geometric Preferences of Druglike Molecules // J.Chem. Inform. Model. – 2014. –V.54. – P. 2500-2514

7. Koehl A., Hu H., Maeda S., Zhang Y., Qu Q., Paggi J. M., Latorraca N. R., Hilger D., Dawson R., Matile H., Schertler G. F. X., Granier S., Weis W. I., Dror R. O., Manglik A., Skiniotis G., Kobilka B. K. Structure of the μ -opioid receptor- G_i protein complex // Nature – 2018. – V.558. – P.547–552

8. Jones G., Willett P., Glen R. C., Leach A. R., Taylor R. Development and validation of a genetic algorithm for flexible docking // J. Mol. Biol. – 1997. –V.267. –P. 727-748

9. Biovia D. S., Berman H. M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T. N., Richmond T. J., «Dassault Systèmes BIOVIA», Discovery Studio Visualizer, v.17.2, San Diego, Dassault Systèmes, 2016.



Фрагменты спектра ¹Н-¹Н NOESY соединения 424а



Приложение 3



Фрагменты спектров ¹³С-¹Н НМВС и ¹Н-¹Н NOESY 1-(6-(4-метоксифенил)-2-пиримидин-4-ил)-7α,8α-(*N*-фенил-2'α-гидрокси-5'-оксопирролидино)-6,14-*эндо*-этенотетрагидротебаина (462)



161

Приложение 4

Фрагмент спектра ¹Н⁻¹Н ROESY 1-(6-(4-метоксифенил)-2-пиримидин-4-ил)-7а,8а-(*N*-фенил-2'а-гидрокси-5'-оксопирролидино)-6,14-эндо-этенотетрагидротебаина (462)



Фрагмент спектра ¹³С-¹Н НМВС 4-*О*-метил-1-[6-(4-метоксифенил)-2-фенилпиримидин-4-ил]синоменина (457)







Фрагметы спектра ¹Н-¹Н NOESY 6-Трифторметил-14-триметилсилоксикодеина (474)



162





Фрагмент спектра ¹Н-¹⁹F HOESY 6-Трифторметил-14-гидроксикодеина (475)







Фрагмент спектра ¹H-¹H NOESY 1-иод4-О-метилсиноменина (406)

