

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

На правах рукописи



Громова Мария Александровна

**Синтез и превращения азотсодержащих производных изопимаровой
кислоты с помощью реакций каталитического аминирования,
циклоизомеризации и 1,3-диполярного циклоприсоединения**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Научный руководитель
д.х.н., профессор Шульц Э.Э.

Новосибирск – 2018

Оглавление

<i>Введение</i>	4
<i>Глава 1. Трициклические дитерпеноиды пимаранового ряда: нахождение в растениях, некоторые превращения и биологическая активность</i>	10
1.1 Биологическая активность пимарановых дитерпеноидов и их производных	10
1.1.1 Влияние пимаранов на ионные каналы	11
1.1.2 Антибактериальная активность	13
1.1.3 Перспективные противокариозные агенты	15
1.1.4 Трипаноцидная активность	16
1.1.5 Противовоспалительная активность	17
1.1.6 Цитотоксическое действие	17
1.1.7 Противотуберкулезная активность	19
1.1.8 Другие виды активности	20
1.2 Химические превращения пимарановых дитерпеноидов и их производных	22
1.2.1 Реакции по терминальной двойной связи	22
1.2.2 Функционализация пимарановых дитерпеноидов по додекагидрофенантроновому остову	30
1.2.3 Получение производных дитерпеноидов по карбоксильной функции	44
1.3 Синтез <i>энт</i> -пимарата акантоиной кислоты и ее превращения	49
1.4 Перегруппировки пимаранов с образованием скелета стробана	52
1.5 Синтез тетрациклических производных пимарановых кислот	54
1.5.1 Синтез хибановых производных на основе изопимаровой кислоты	54
1.5.2 Циклизация пимарановых производных	55
1.5.3 Синтез тетрациклов на основе сандараконимаровой кислоты	57
<i>Глава 2. Обсуждение результатов</i>	60
2.1 Выбор объектов исследования	60
2.2 Каталитическое аминирование метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты и его производных	61
2.3 Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов	70
2.4 Синтез β -карболинов дитерпенового ряда	75
2.5 Синтез гетероциклических производных изопимаровой кислоты по атому C-4	77
2.5.1 Синтез и химические превращения дитерпеноидного 5-метилен-4,5-дигидрооксазола	78

2.5.2 Синтез дитерпеноидов с оксазолилметилтриазольными фрагментами в положении С-4	81
2.6 Синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты и получение гетероциклических производных дитерпеноидов на его основе	88
2.7 Некоторые вопросы установления строения синтезированных соединений	94
2.7.1 Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C	94
2.8 Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений	100
2.8.1 Цитотоксичность некоторых производных изопимаровой кислоты	100
2.8.2 Противовоспалительная активность производных изопимаровой кислоты	102
Глава 3. Экспериментальная часть	103
3.1 Каталитическое аминирование метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты и его производных	104
3.2 Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов	127
3.3 Синтез β -карболинов дитерпенового ряда	139
3.4 Синтез гетероциклических производных изопимаровой кислоты по атому С-4	145
3.5 Синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты и получение гетероциклических производных дитерпеноидов на его основе	173
Выводы	190
Список сокращений	192
Список литературы	194
Приложение 1	215
Приложение 2	224
Приложение 3	233
Приложение 4	236

Введение

Актуальность темы. Трициклические дитерпеноиды пимарового ряда – пимаровая и изопимаровая кислоты широко представлены в природе, прежде всего в живицах хвойных растений. Большой объем исследований выполнен в направлении установления структуры указанных метаболитов, а также по их использованию в синтезе некоторых биологически активных соединений, в том числе медицинского назначения – тетрациклических терпенов, аналогов стероидов и карденолидов.

Новый импульс развитию химии пимарановых дитерпеноидов могут дать полученные в последнее десятилетие данные об активности этих соединений в качестве таргетных модуляторов ионных каналов. Имеющиеся к настоящему времени сведения по взаимосвязи структура-активность весьма ограничены, относятся в основном к природным пимаранам, и включают данные по влиянию конфигурации заместителей при атоме C-13, а также гидроксильных групп в различных положениях трициклического остова и 1,10-циклопропильного заместителя. Наблюдаемый в последнее время интерес к использованию пимаранов и *энт*-пимаранов в качестве объектов синтетических трансформаций привел к созданию некоторых перспективных противовоспалительных и противоопухолевых агентов. В частности, в результате модификации акантоиной кислоты по карбоксильной функции создан противовоспалительный агент нового структурного типа, селективный ингибитор циклооксигеназы COX-2. Основное внимание уделяется синтезу азотсодержащих производных пимаровых дитерпеноидов, при этом каталитические методы модификации структуры, обеспечивающие проведение направленных превращений (введение фармакофорных групп в мягких условиях), используются весьма ограничено. В связи с этим разработка селективных методов модификации структуры доступного трициклического дитерпеноида – изопимаровой кислоты и его производного 14 α -гидроксидигидроизопимарата с введением азотистых и гетероциклических заместителей посредством применения на ключевой стадии катализируемых соединениями переходных металлов реакций аминирования, Вакер-окисления, 1,3-диполярного циклоприсоединения, кросс-сочетания–циклизации представляет важную и актуальную задачу.

Степень разработанности темы. Результаты изучения биологической активности трициклических дитерпеноидов обуславливают интерес исследователей к разработке методов селективных превращений указанных метаболитов. К настоящему времени осуществлены разнообразные превращения пимарановых дитерпеноидов с использованием методов классической органической химии (реакции окисления, гидроборирования, гидрирования, модификации по карбоксильной группе).

Каталитические превращения дитерпеноидов пимаранового ряда в условиях металлокомплексного катализа ограничены единичными примерами. Реакции каталитического аминирования, циклоизомеризации, кросс-сочетания, 1,3-диполярного циклоприсоединения с участием производных изопимаровой кислоты ранее не изучались.

Цель работы – разработка селективных каталитических методов модификации метил изопимарата, N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата; синтез на их основе новых типов азотсодержащих и гетероциклических производных трициклических дитерпеноидов.

Научная новизна.

Проведено исследование реакции каталитического аминирования метилового эфира 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты анилинами, *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфамидом. Показано, что реакции в присутствии соединений золота протекают с образованием 7 α -, 7 β -амино-15,16-дигидросандаракопимаровой и 14-амино-15,16-дигидроизопимаровой кислот. Выявлены закономерности влияния природы нуклеофила на выход и состав продуктов. Предложены условия получения продуктов аминирования с высоким выходом и селективностью.

Изучены условия окисления метилизопимарата до метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата; на основе последнего разработаны одnoreакторные методы синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов, а также β -карболинов, содержащих дитерпеновый заместитель.

Разработан one-pot двухстадийный метод синтеза оптически активного 5-метилтен-4,5-дигидрооксазола; предложены условия его селективного бромирования. На основе терпеноидных 5-(бромметил)- и 5-(азидометил)оксазолов получен обширный ряд ранее неизвестных соединений, содержащих изопимарадиеновый и аминокислотный фрагменты, соединённые оксазольным или 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкером.

Предложены условия получения дитерпеноидного N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида из N-пропаргиламида изопимаровой кислоты. Pd-Катализируемая реакция кросс-сочетания и циклизации N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты с различными арил(гетарил)галогенидами представляет эффективный метод получения 5-(1-(арил)винил)-4,5-дигидрооксазолов с терпеноидным заместителем. Реакции нового аллена с 2-иоданилином, 2-иодфенолом и 2-иодбензойной кислотой протекают хемоселективно с образованием продуктов циклизации с участием заместителя в ароматическом цикле.

Теоретическая и практическая значимость.

Выявленные закономерности реакций прямого аллильного аминирования метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата азотсодержащими нуклеофилами открывают новые возможности селективной модификации пимаранового остова. Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям N-(бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты дополняет теоретические представления о реакционной способности функционализированных алленов во взаимодействии с арилгалогенидами.

Разработаны оригинальные методики синтеза 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты, 5-(бромметил)оксазола и 5-(азидометил)оксазола, содержащих терпеноидный заместитель в положении C-2. Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к созданию рядов ранее неизвестных соединений, перспективных в плане изучения биологической активности.

По результатам проведенного сотрудниками лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН и медицинского факультета НГУ первичного тестирования цитотоксичности производных изопимаровой кислоты, содержащих гетероциклические заместители в положении C-4 или C-15,16, 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 кросс-сочетания, 1,3-диполярного циклоприсоединения, аминирования, 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, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА.

Положения, выносимые на защиту:

- оценка реакционной способности метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата в реакции прямого каталитического аминирования различными нуклеофилами;
- селективный метод синтеза 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата;
- одnoreакторный метод синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов, включающий образование α -иодкетона, его окисление до кетоальдегида, его конденсацию с аминокислотами и циклизацию;
- синтез β -карболинов, содержащих дитерпеноидный фрагмент, реакцией Пикте-Шпенглера генерируемого *in situ* кетоальдегида с производными триптамина;

- одnoreакторный двухстадийный способ синтеза оптически активного 5-метилтен-4,5-дигидрооксазола;
- синтез дитерпеноидного 5-азидометилоксазола и Cu-катализируемые реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с различными ацетиленами, в том числе синтезированными из эфиров аминокислот;
- синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида из N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и его реакции кросс-сочетания–циклизации с различными арил(гетарил)галогенидами в присутствии соединений палладия;
- анализ строения полученных веществ на основе данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов, масс-спектрометрии и метода PCA.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C COLOC, ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом PCA изучены молекулярные структуры 12 новых производных изопимаровой кислоты.

Структура диссертации. Работа изложена на 250 страницах машинописного текста, содержит 93 схемы, 10 рисунков, 10 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (240 литературных источников) и 4 приложений (рентгеноструктурный анализ, цитотоксическая и противовоспалительная активность соединений, а также данные спектров ЯМР ^{13}C полученных веществ).

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 "Разработка научных основ направленного синтеза биологически активных агентов с селективностью действия на базе растительных алкалоидов, терпеноидов, сесквитерпеновых лактонов и кумаринов"), при поддержке грантов РНФ (№ 14-03-00822, 18-13-00361), грантов РФФИ (№ 15-03-06546 А, 16-53-44027, 18-03-01012, р_мол_а 17-43-543235), и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (НШ-2625.2014.3).

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 14 сообщений в виде тезисов докладов.

Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных докладов (всероссийская научно-практическая конференция имени профессора Л.П. Кулёва студентов и молодых ученых с международным участием «Химия и химическая технология в XXI веке», Томск, 13-16.05. 2013; XVIII международная экологическая студенческая конференция «Экология России и сопредельных территорий», Новосибирск. 25–28.10. 2013; 52-я международная научная студенческая конференция «Студент и научно-технический прогресс», Новосибирск, 11-18.04. 2014; IV всероссийская конференция по органической химии, Москва, 22-27.11. 2015; Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016», Репино, 27.06-1.07. 2016; всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии», Новосибирск, 5-9.06. 2017; XX молодежная школа-конференция по органической химии, Казань, 18-21.09. 2017), постерных (VIII всероссийская конференция с международным участием молодых ученых по химии «Менделеев 2014», Санкт-Петербург, 31.03-5.04.2014; международный кластер конференций по медицинской химии «MedChem-2015», Новосибирск, 5-10.07. 2015) и заочное участие (молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии», Шерегеш, 20-26.03.2015 и 12-16.03.2018).

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации. Автор принимал участие в разработке плана исследования, им осуществлены все химические эксперименты, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение, очистка и подготовка соединений к физико-химическим методам анализа и испытаниям; обработке и обсуждении полученных данных. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял доклады по теме диссертации.

Благодарности. Соискатель выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Эльвире Эдуардовне Шульц и непосредственному куратору к.х.н. Юрию Викторовичу Харитонову за неоценимую помощь в получении новых экспериментальных навыков и написании диссертации, за ценные научные консультации, всестороннюю поддержку и заботу.

Автор выражает благодарность руководителям центра спектральных исследований к.х.н. Маматюку В.И., к.ф.-м.н. Половяненко Д.Н., сотрудникам группы оптической спектроскопии за запись спектров ИК-, УФ- и определение удельного оптического вращения; сотрудникам группы ЯМР: Кандауровой В.В., Скоровой А.Б. и Шакирову М.М.

за запись спектров ЯМР; сотруднику группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; сотрудникам группы РСА н.с. Рыбаловой Т.В. и д.х.н. Багрянской И.Ю. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов; зав. лабораторией микроанализа, к.х.н. Тиховой В.Д. и сотрудникам за проведение элементного анализа.

Также соискатель благодарен сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований к.б.н. Баеву Д.С., к.б.н. Фроловой Т.С., Долгих М.П. и д.б.н. зав. лаб. Толстиковой Т.Г. за исследование биологической активности полученных соединений и ценные консультации при обсуждении результатов; декану медицинского факультета НГУ, д.м.н., проф. Покровскому А.Г. и инж. Покровскому М.А. за исследование цитотоксичности.

Автор благодарит весь коллектив Лаборатории медицинской химии за помощь и поддержку.

Глава 1. Трициклические дитерпеноиды пимаранового ряда: нахождение в растениях, некоторые превращения и биологическая активность

Обзор литературы

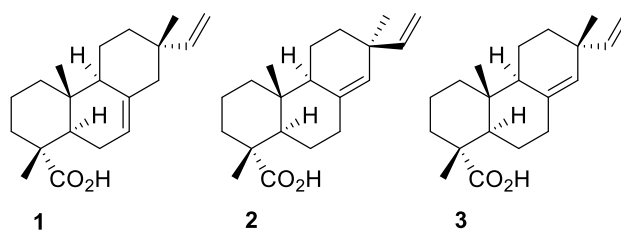
Природные соединения играют важную роль при создании лекарственных агентов для лечения различных заболеваний человека [1]. Пимараны представляют семейство трициклических дитерпеноидов, широко представленных в природе. В течение 17 лет настоящего столетия из растительных источников выделено значительное количество новых производных пимаранов, что отражено в специфических обзорах по природным дитерпеноидам [2, 3]. Эти соединения проявляют разнообразную биологическую активность, в связи с чем привлекают внимание химиков, биологов и фармакологов. Группы пимарановых и изопимарановых дитерпеноидов представлены доступными компонентами живиц хвойных растений – изопимаровой (1), пимаровой (2) и сандаракопимаровой (3) кислотами, которые были впервые выделены более ста лет назад (Рис. 1). Соединения достоверно описаны около восьмидесяти лет назад. Структуры соединений установлены на основе химических превращений и подтверждены спектральными данными [4].

В литературе описаны различные модификации пимаранового дитерпенового остова, направленные на получение потенциальных биологически активных агентов.

Настоящий обзор состоит из двух частей. Первая часть включает рассмотрение структуры биологически активных пимаранов, выделенных из растений. Во второй части представлены данные по химической модификации ряда доступных метаболитов, прежде всего, пимаровой и изопимаровой кислот

1.1 Биологическая активность пимарановых дитерпеноидов и их производных

Изучению биологической активности изопимаровой 1, пимаровой 2 и сандаракопимаровой 3 кислот (Рис. 1) уделяется значительное внимание. В настоящее время из растений выделяются различные функционально замещенные дитерпеноиды, а также соединения, в которых одно из колец может быть расщепленным. Широкий спектр биологической активности пимарановых и *энт*-пимарановых дитерпеноидов, в том числе, глубоко модифицированных, дает возможность получения некоторых данных по взаимосвязи структура-активность.



1.1.1 Влияние пимаранов на ионные каналы

Ионные каналы мембран живых клеток выполняют целый ряд функций. Часто являясь рецепторами, каналы включены в системную регуляцию функций организма. Особое значение ионные каналы имеют в возбудимых клетках. Наряду с другими трициклическими дитерпеноидами, изопимаровая кислота **1** (Рис.1) изучается в качестве активаторов калиевых каналов (ВК-каналов), механизм действия которых связан со стимуляцией адаптивных процессов в клетке [5 , 6]. В работе [7] описано электрофизиологическое исследование взаимодействия изопимаровой **1**, пимаровой **2**, сандаракопимаровой **3**, дигидроизопимаровой кислот (**4**), а также метилпимарата (**5**), дигидроизопимаринола (**6**) и максикдиола (**7**) (Рис. 2) с ВК-каналами. Прямое измерение открывания каналов $VK\alpha\beta_1$ под действием вольт-клампа целой клетки показало, что все шесть названных соединений проводят активацию $VK\alpha\beta_1$ в интервале концентраций 1-10 μM , то есть имеют практически одинаковую активность. Показано, что на активность мало влияют такие структурные различия пимаровых метаболитов, как гидрирование двойной связи, стереохимия С-13-винильного заместителя, замена карбоксигруппы на оксиметильную при С-4, а также расположение двойных связей в циклах. В работе [8], при сравнении способности смоляных кислот к активации 3R Shaker К-канала, отмечено, что нахождение двойной связи в кольце В увеличивает активность. Снижение (или исчезновение) активности к активации ВК-каналов обуславливает метилирование карбоксильной функции (соединение **5**), снижение числа гидроксильных заместителей в молекуле. Однако следует отметить, что гидроксизамещенные циклопропансодержащие изопимарановые дитерпеноиды миротины **D** и **E** (**8**), (**9**) активны в качестве модуляторов кальциевых каналов [9].

Согласно [10], максикдиол **7** является агонистом maxi-K каналов. Пимаровая кислота **2** проявляет селективность к $VK\alpha$, но не к maxi-K , на клонированных малых и средних K^+ -каналах, активируемых Ca^{2+} . В концентрации $>1 \mu\text{M}$ терпеноид **2** повышает чувствительность субъединиц к ионам Ca^{2+} и к разности потенциалов.

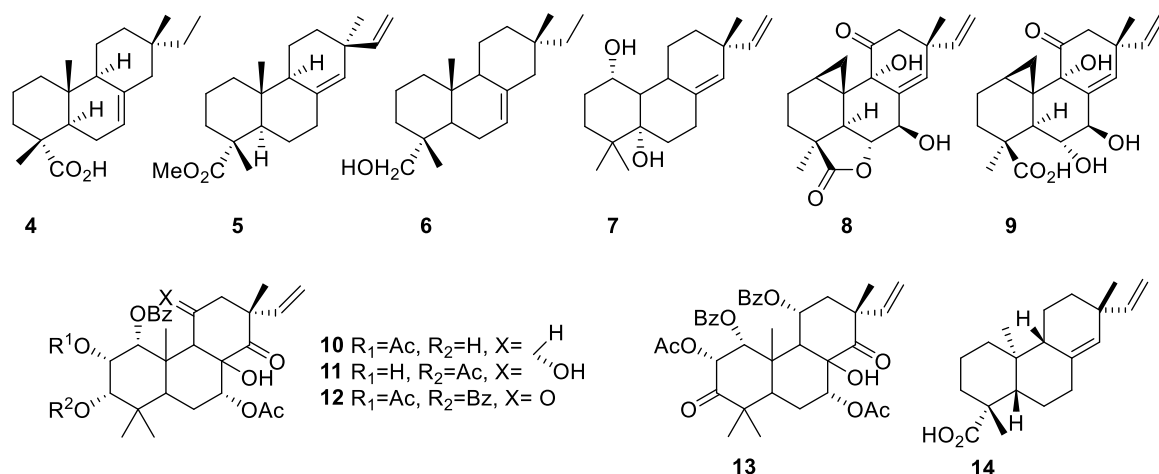
Изопимаровая кислота **1** рассматривается в качестве эффективного лекарственного средства против фибрилляции предсердий, она была протестирована на 6 типах ионных каналов в записи зажима напряжения, было выявлено, что изопимаровая кислота инактивирует натриевые каналы и кальциевые каналы L- и T-типа [11, 12]. Кислота **1** связывается с дискретными заряженными участками очень близко к регуляторам стробирования ионных каналов на поверхности мембраны миоцитов. При этом регуляторы изменяют фиксированные или локализованные поверхностные заряды, которые регулируют открытие, закрытие и «доступность» этих каналов [13, 14]. Авторы работы [15] провели математическое моделирование электрофизиологии предсердия человека, которое показало, что смоляные кислоты и их производные могут обеспечить электрофизиологическую стабильность сердца человека.

Экстракты растений рода *Orthosiphon sp.* применяются в странах Юго-Восточной Азии для лечения гипертонии. Выделенные из листьев *Orthosiphon aristatus* высокофункционализированные изопимараны ортосифолы А, В и ортосифононы А, В (**10-13**) (Рис.2) влияют на K^+ каналы, подавляя сокращение грудной аорты крыс линии Вистар в концентрациях 3.69-4.93 μM (IC_{50}) [16].

Энт-Сандаракопимаровую кислоту (**14**) (содержится в *Aralia cordata* Thunb [45]) широко исследовали в качестве ингибитора сжатия сонной артерии *in vitro* на изолированных кольцах сонной артерии крыс линии Вистар и *in vivo* на бодрствующих нормотензивных крысах той же линии. Во всех опытах кислота ингибирует сокращение артерии за счет изменения концентрации Ca^{2+} . На основе полученных результатов авторы рассматривают соединение **14** в качестве перспективного блокатора медленных кальциевых каналов [17, 18, 19, 20, 21].

Изопимаровая **1** и сандаракопимаровая **3** кислоты, выделенные из *Biota orientalis*, исследованы на способность связывания с рецептором ГАМК_A [22]. Наибольшее связывание достигается с подтипами рецепторов $\alpha_2\beta_1\gamma_{2s}$ и $\alpha_3\beta_2\gamma_{2s}$. EC_{50} для соединения **1** составляет 364 и 317 μM , а для $\Delta^{8,14}$ -изопимарата (**15**) 31 и 40 μM , соответственно. Как видно, активность сандаракопимаровой кислоты **3** отличается на порядок, что послужило стимулом для дальнейших исследований [23].

Рисунок 2



1.1.2 Антибактериальная активность

Изопимаровая кислота **1**, изопимарол **15** и сандаракимарол **16** (Рис. 3) выделены из криптомерии *Cryptomeria japonica* и протестированы на антибактериальную активность [24, 25]. Наибольшим антибактериальным эффектом обладает изопимаровая кислота **1** (концентрация МИК = 6.25-100 мг/л) [26]. Пимаровая кислота **2**, выделенная из хвойного кустарника *Chamaecyparis pisifera* [27], неактивна против *St. aureus*, однако, проявляет активность в отношении бактериального штамма *Bacillus subtilis* (МИК = 50 мг/л).

Энт-сандаракимаровая кислота **14**, её натриевая соль ($R=Na$) (**14a**), энт-пимара-8(14),15-диен-3в-ол (**17**) и энт-15-пимарен-8β,19-дион (**18**) (Рис. 3) выделены в качестве антибактериальных агентов в отношении грамм-положительных бактерий из растения *Viguiera arenaria*. Минимальная ингибирующая концентрация в отношении *Staphylococcus epidermidis* составляет 4.96-6.53 μM (у препарата сравнения ванкомицина гидрохлорида МИК = 0.34 μM) [28]. Интересно, что дитерпеновый диол **17** впервые был выделен из кустарниковых растений семейства коки [29].

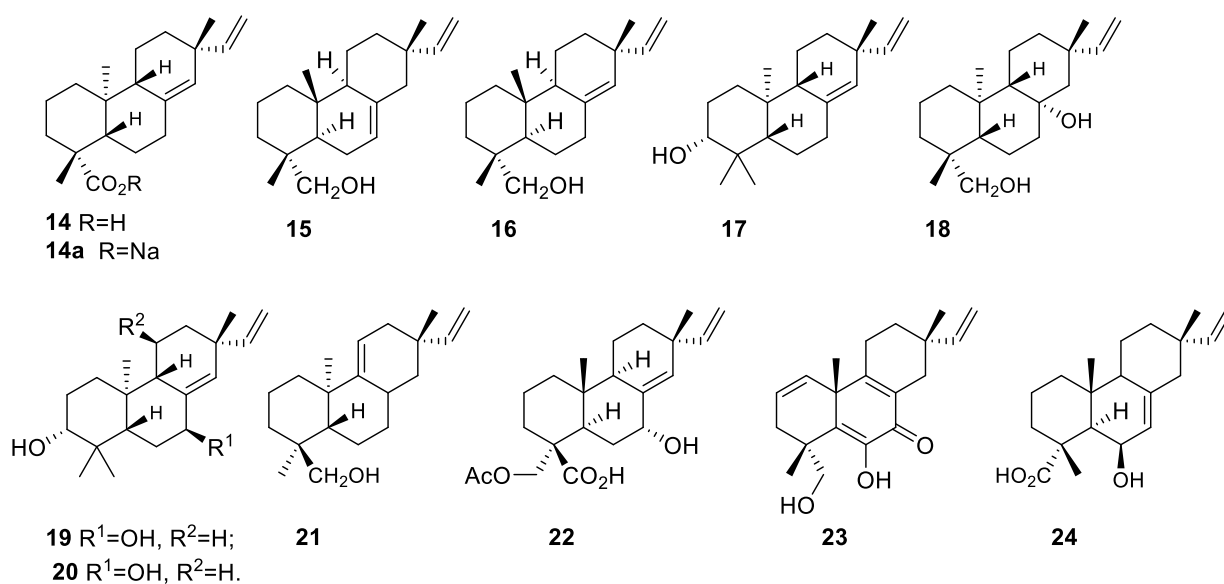
В развитие работ по изучению противомикробной активности энт-пимаранов, путем биохимических трансформаций энт-пимарадиена были получены соединения, содержащие гидроксигруппы в С-3, С-7 или С-3, С-11 положениях (**19**, **20**). Изучение антибактериальной активности против некоторых нозокомиальных бактерий с множественной лекарственной устойчивостью показало, что наибольшей активностью обладает соединение **17**; МИК = 10 μM в отношении *St. capitis* (USA 200- W7749) и 9 μM против *St. haemolyticus* (213 HCRP), *S. pneumoniae* (176 HCRP) [30, 31]. Антибактериальные дитерпеноиды энт-изопимаранового типа выделены из кальцеоларии *Calceolaria pinifolia* [32, 33]. В группе этих метаболитов наибольшей антибактериальной

активностью на штаммах *B. subtilis*, *S. aureus* 350 и 310 обладал *энт*-изопимара-9(11),15-диен-19-ол (**21**) (МИК = 2-4 мкг/мл).

Изопимарановые дитерпены, – производные 4-*эпи*-сандаракопимаровой и 4-*эпи*-изопимаровой кислот, содержащие ацетоксизаместители в положении С-19, – выделены из ацетонового экстракта веток *Caesalpinia furfuracea* (молодые стручки и листья этого растения используются в пище северного Тайланда) и протестированы на антибактериальную активность против *St. aureus* TISTR 1466 и MRSA SK1, *Escherichia coli* TISTR 780 и *Salmonella typhimurium* TISTR 292. Было обнаружено, что только производное *эпи*-сандаракопимаровой кислоты (**22**) (Рис. 3), содержащее дополнительную гидроксильную группу в положении С-7, проявляет антибактериальную активность против *St. aureus* MRSA SK1 (МИК = 16 мкг/л) [34]. Модифицированное по циклу В соединение (**23**), выделенное из гриба *Eutypella* sp., проявляет антибактериальную активность в отношении *St. aureus* в опытах *in vitro* (диаметр бактериостатического круга 15 мм) [35].

Значительной антибактериальной активностью обладает 6β-гидроксиизопимаровая кислота (**24**), выделенная из корней шалфея *Salvia caespitosa*. Активность этого соединения в отношении грамм-положительных бактерий *St. aureus* (МИК = 9 мкг/мл), *S. epidermidis* (МИК = 18 мкг/мл) и *B. subtilis* (МИК = 9 мкг/мл) сравнима с эффектом применяемых в медицине антибиотиков: амикацина (МИК 16 мкг/мл), ампициллина (МИК = 8 мкг/мл) и цефоперазона (МИК = 16 мкг/мл) [36].

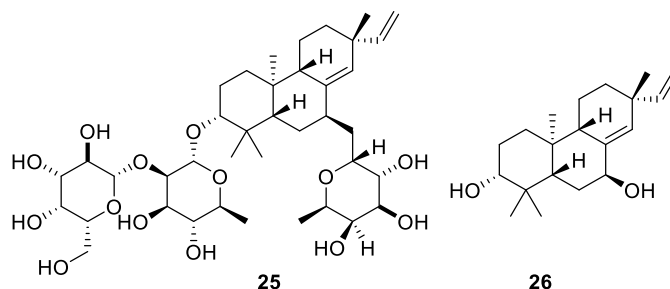
Рисунок 3



Дитерпеновые гликозиды *энт*-изопимарадиенового типа выделены из листьев китайского лекарственного растения *Microlepis pilosissima* Ching [37]. Исследование антибактериальной активности на грибах *Candida albicans*, *C. tropicalis* и *C. glabrata*, а

также на бактериях *Streptococcus mutans* и *St. viridans* показало, что наибольшей активностью на штаммах всех анализируемых микроорганизмов обладает соединение (25), содержащее 3 α -O-[β -D-фукопиранозил-(1 $\rightarrow$ 2)- α -L-рамнопиранозил]-7 β -O- β -D-фукопиранозильные заместители (значения МИК = 0.20-0.52 мг/мл). Авторы предположили, что увеличению активности способствует наличие сахарных остатков в молекуле. При этом агент сравнения (26) проявил умеренную активность только на грибах *Candida albicans* (МИК = 8 мг/мл).

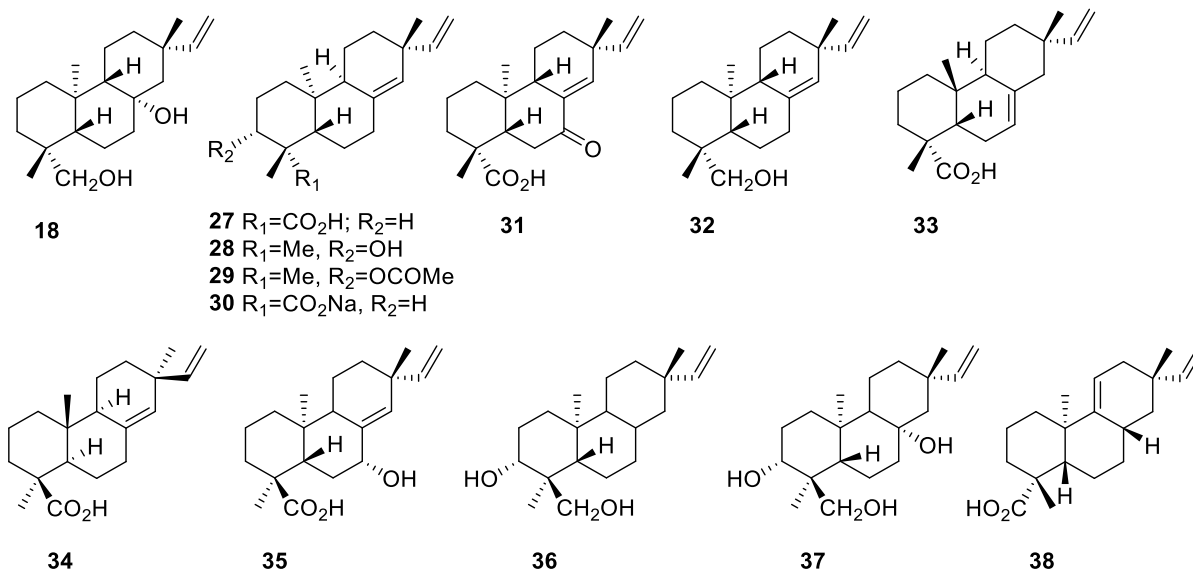
Рисунок 4



1.1.3 Перспективные противокариозные агенты

Кариес, имеющий полимикробную природу, вызывается в основном бактериями *St. mutan*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus casei*, *St. mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, и *Streptococcus salivarius* [38].

Противокариозную активность различных дитерпеноидов изучали на бактерии *St. mutan*, сводные данные по биологической активности представлены в обзоре [38]. Четыре метаболита (18, 27, 28, 31) (Рис. 5), выделенные из растений *Aspilia foliacea*, *Viguiera arenaria* и *Copaifera langsdorffii* и полусинтетические производные (29, 30, 32, 33), полученные в результате химических или микробиологических трансформаций, проявили значение МИК порядка 10.0 μ М и ниже. Сравнивая данные по активности дитерпеноидов с другими классами природных веществ, авторы обзора делают вывод, что представленные результаты указывают на большое значение трициклических дитерпеноидов в качестве источника для создания новых противокариозных агентов.



Метаболиты *энт*-пимаранового типа **14**, **17**, **18**, **28** проявляют антимикробную активность в концентрации менее 10 мг/л в отношении микроорганизмов *St. salivarius*, *St. sobrinus*, *St. mutans*, *St. mitis*, *St. sanguinis* и *Lactobacillus casei*, вызывающих кариес зубов у человека [39]. Применение 4-*энт*-пимаровой кислоты (**34**) (Рис. 5) при пероральных микробных инфекциях обсуждается в работе [40]; кроме того авторы отмечают антибактериальную (со способностью подавлять образование биопленки) и противовоспалительную активность дитерпена.

1.1.4 Трипаноцидная активность

Смоляные кислоты **1-3**, выделенные из сосны *Pinus oocarpa*, были исследованы в смеси и индивидуальном виде на антибактериальную активность против неинфекционной эпимастиготной формы трипаномы *Trypanosoma cruzi*. Наибольшей активностью обладает пимаровая кислота **2**; так, в концентрации 50 $\mu\text{г/мл}$ в течение 24 часов она ингибирует 60% роста клеток [41].

Корни американского растения *Viguiera arenaria* содержат девять метаболитов – производных *энт*-сандаракопимаровой кислоты **14**, **17**, **29**, **32-37** (Рис. 3, 5). Как видно из приведенных данных [42], трипаноцидная активность сильно зависит от структурных факторов. Только соединения **29**, **36**, **37** обладали активностью, сравнимой с действием пимаровой кислоты **3**. Сопоставляя активность агентов **17** и **29**, нельзя не обратить внимания на то, что простое ацетилирование гидроксильной группы позволило более чем в три раза повысить активность.

1.1.5 Противовоспалительная активность

Изопимаровая кислота **1** оказалась ингибитором лейкотриена В₄ (LTB₄), IC₅₀ которой составило 10.2 μМ [43].

Вышеобозначенные ортосифолы А, В **10**, **11** (Рис. 2), выделенные из растения *Orthosiphon stamineus*, охарактеризованы в качестве эффективных противовоспалительных агентов [44]. На модели ТРА-индуцированного воспаления мышинного уха оба метаболита обладали выраженным ингибирующим действием (ингибирование 42-50%).

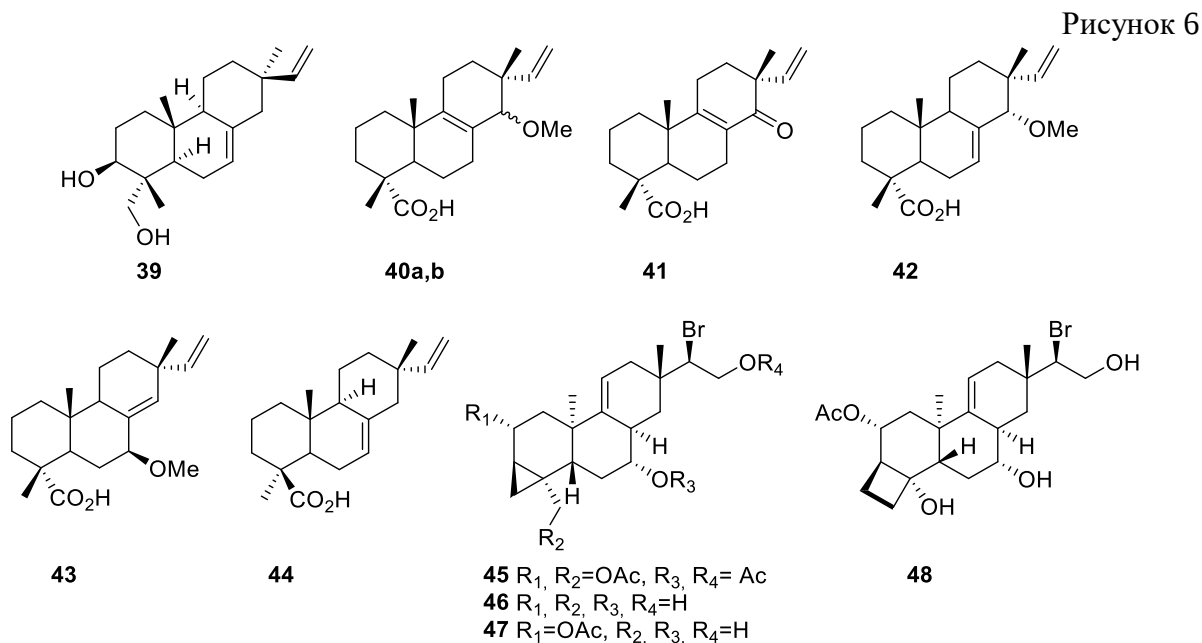
Противовоспалительная активность *энт*-сандаракопимаровой кислоты **14** исследована в работе [45]. Выявлено, что соединение блокирует фосфорилирование MAPK с последующей деградацией доминантно-негативной плазмиды IκBα и, соответственно, активацией транскрипционных факторов NF-κB.

Из целебника *Acanthopanax koreanum* выделена *энт*-8(11),15-пимарадиеновая кислота (**38**), названная акантоиной кислотой (Рис. 5). Этот трициклический дитерпеноид проявляет широкий спектр биологической активности, в частности, анальгетическую [46], антипролиферативную на раковые клетки HL-60 [47] и противовоспалительную [48]. В настоящее время это соединение активно исследуется, т.к. обнаружена его способность связываться с рецептором LXR-α [49, 50] в концентрации IC₅₀ 0,25 μМ [51]. Кислота ингибирует миграцию лейкоцитов, синтез простагландина E₂(PGE₂) и продуцирует фактор-α (TNF-α) [52]. Исследования [53, 54] показали, что противовоспалительный эффект соединения **38** обусловлен способностью активировать LXR-α, тем самым ингибируя индуцированный ЛПС-воспалительный ответ. Кроме того, кислота **38** обладает низкой токсичностью (ЛД₅₀ составляет 1 г/кг) [55]. Это характеризует соединение **38** как перспективный противовоспалительный агент с анальгетическим действием.

1.1.6 Цитотоксическое действие

Изопимаровая кислота **1** проявляет сильный ингибирующий эффект *in vitro* на антиген Эпштейна-Барра (EBV-EA) (IC₅₀ 352 мольного отношения/32 пмоль ТРА) [56]. В работе [57] приведены данные по цитотоксичности пимаровой кислоты **2** и 3β-гидрокси-8(14),15-пимарадиен-18ола (**39**), выделенных из живицы сосны *Pinus massoniana*. Пимаровая кислота **2** проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении рака легкого A549 (IC₅₀ 45.59 μМ) и не проявляет цитотоксичности в отношении человеческой эпителиальной карциномы A431 ((IC₅₀ >100 μМ); а для соединения **39** IC₅₀ против A431 и A549 составляет 1.60 и 16.44 μМ соответственно.

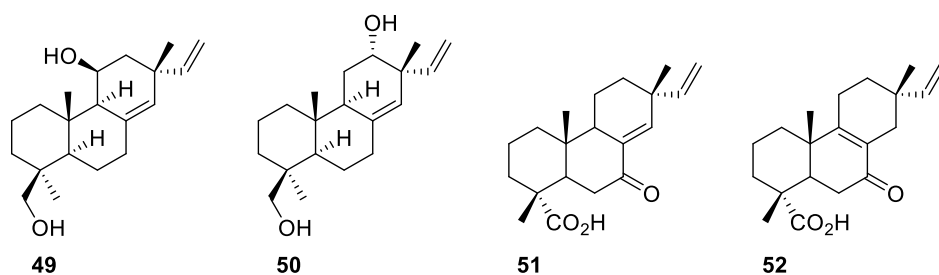
Функционализируемые трициклические дитерпены – метокси- и кетопроизводные $\Delta^{8,9}$ -изопимаровой кислоты (**40**), (**41**), 14-метоксиизопимаровая (**42**) и 7-метоксисандаракопимаровая (**43**) кислоты (Рис. 6) – выделены недавно из стеблей лекарственного растения *Euonymus oblongifolius*. Соединения обладают значительной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека. IC_{50} наиболее активного соединения **39** на клеточной линии A549 составило 2.6 μM [58]. Для изопира-7,15-диен-19-овой кислоты (**44**) – эпимера изопимаровой кислоты по атому углерода C-18 – установлена способность индуцировать апоптоз в клетках рака шейки матки линии HeLa через регулирование уровня активности FAS и BCL-2 генов с одновременной активацией белков теплового шока [59]. Значительной цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека обладает гликозид **22** (Рис. 3), содержащий гликозидные заместители в положениях C-3 и C-7 [IC_{50} 4.6 μM (A-549) и 4.7 μM (MCF-7)] [37]. Бромсодержащие дитерпеноиды (**45**)-(48) (Рис. 6), выделенные из морской красной водоросли *Laurencia obtusa*, проявляют значительную цитотоксическую активность в отношении клеточных линий HeLa и P388 (IC_{50} 0.68-11.6 μM и 2.5-18.3 μM , соответственно) [60].



Новые *эпи*-сандаракопимарадиены (49), (50), содержащие гидроксизаместитель в цикле С (Рис. 7), были выделены из стеблей *Tripterygium hypoglaucum*. Указанные метаболиты не подавляют рост опухолевых клеток человека на линиях A549, DU145, KB, KBvin и MDA-MB-231 в концентрации 10 μM [61]. Изопимаровая кислота 1, 7-кетозамещенная сандаракопимаровая кислота (51) и $\Delta^{8,9}$ -изопимаровая кислота (52) оказались неэффективными ингибиторами роста культур клеток JB6 и KB ($\text{IC}_{50} > 60 \mu\text{M}$), а

их ингибирующая способность в отношении клеток линии ME 308 оказалась близкой к 13-цис-ретиноевой кислоте [62].

Рисунок 7



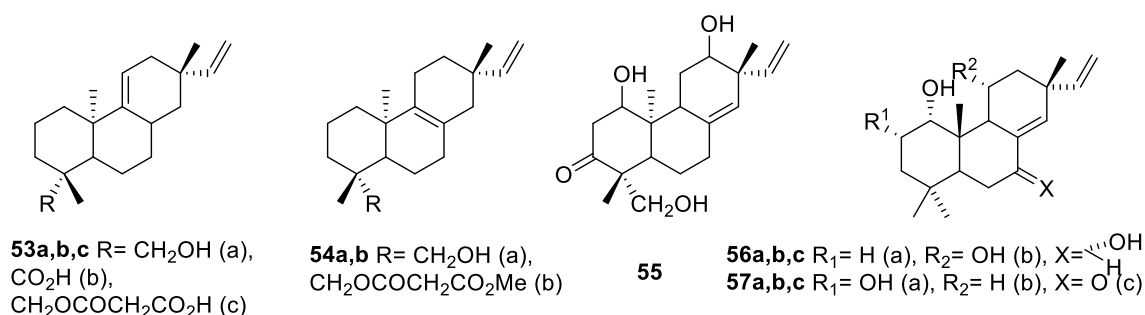
1.1.7 Противотуберкулезная активность

Пимаровая кислота **2**, выделенная из *Anisochilus harmandii*, активна против *Mycobacterium tuberculosis* в концентрации 50 мг/л [63].

Согласно [64], продуцируемые надземной частью растения кальцеоларии *Calceolaria pinnifolia* *энт*-изопимарадиены (**53a,b,c**) и (**54a,b**) (Рис. 8) активны в отношении микобактерий. Бóльшей антитуберкулезной активностью обладают соединения, содержащие малонилоксизаместители при атоме С-19. Для наиболее активного соединения **54b** МИК составила 4.0 $\mu\text{г/мл}$ (МИК для рифампицина 0.06 $\mu\text{г/мл}$). Из растения *Sapium naematospermum* выделен 3-кето-*энт*-эпипимарадиен лечеронол А (**55**), подавляющий микобактерии в концентрации МИК = 4 $\mu\text{г/мл}$ [32].

Метаболиты **26** (Рис. 4), (**56**) и (**57**) (Рис. 8), выделенные из *Kaempferia marginata* Careg, показали активность в отношении *Micobacterium tuberculosis* на уровне 100 $\mu\text{г/мл}$ [65].

Рисунок 8



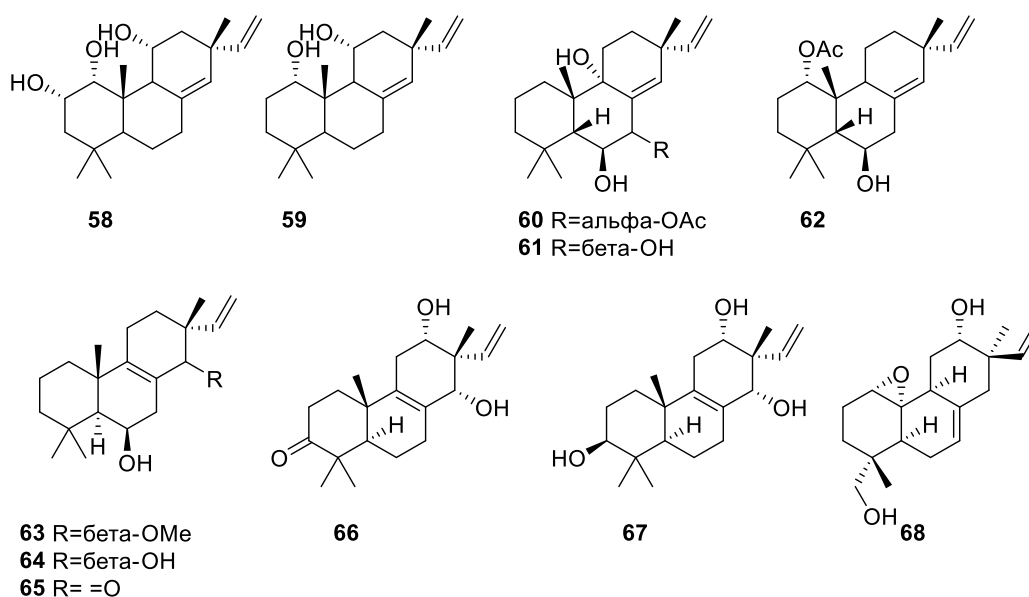
1.1.8 Другие виды активности

Из корней растения *Kaempferia marginata* Careg, используемого в народной медицине Тайланда, выделены гидроксильированные производные сандаракопимарадиена (58) и (59) (Рис.9), активные против возбудителей малярии *Plasmodium falciparum* линии К-1 в концентрации 8.8 и 3.3 $\mu\text{г/мл}$, соответственно (для препаратов сравнения канамицина и изониазида МИК составляет 2.5 и 0.1 $\mu\text{г/мл}$ соответственно) [65].

Из экстракта корневищ *Kaempferia pulchra*, используемого при лечении вирусных заболеваний, в том числе ВИЧ, было выделено 30 пимаровых дитерпеноидов, содержащих в структуре гидроксильные, ацильные и кето-группы. Изучение экспрессии вирусного протеина функционализированными сандаракопимарадиенами в клетках TReX-HeLa-Vpr позволило выявить перспективные соединения-ингибиторы (60-62) (Рис. 9) (IC_{50} 1.56-6,25 мкМ) [66]. Интересно, что потенциальные анти-ВИЧ дитерпеноиды (ингибиторы вирусного протеина) указанной структуры не обладают антипролиферативной активностью в отношении опухолевых клеток человека (IC_{50} 23->100 μM , клетки A549, HeLa, PSN-1, PANC-1 и MDA-MB-231) [67]. Новые 6,14-дизамещенные $\Delta^{8,9}$ -изопимараны (63)-(65), кетон (66) и его 3 β -спирт (67) выделены из лекарственного растения *Excoecaria acerifolia* Didr., показали высокую анти-ВИЧ активность [68].

Из листьев лекарственного растения *Calceolaria talcana*, известного своей антихолинэстеразной активностью, выделили дитерпеновый 1,10-эпоксид (68), обладающий ингибирующей активностью по отношению к ферменту тирозиназе [69].

Рисунок 9



Как видно, пимарановые дитерпеноиды являются доступными природными соединениями, а многие из них могут быть выделены в количествах, пригодных для проведения их модификаций. Характеризуя биологическую активность изопимарановых

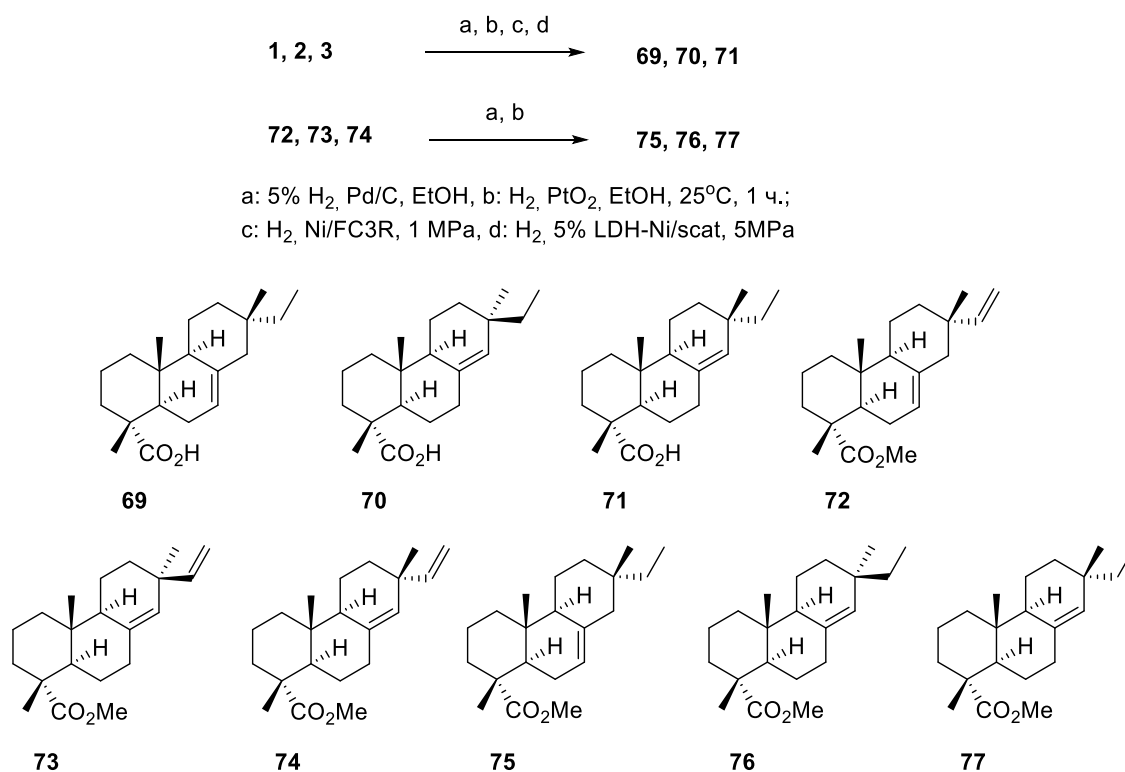
дитерпеноидов, следует отметить их значительную антибактериальную, противовирусную и антипаразитарную активность. Все большее внимание привлекает модуляция свойств различных ионных каналов при действии пимарановых дитерпеноидов. Анализируя некоторые данные по взаимосвязи структура-активность, можно отметить, что большей активностью обладают соединения, модифицированные гидроксильными, метоксильными и ацетильными заместителями в положениях С-3,7,9, 11 и 14. При этом большое влияние на активность оказывает конфигурация заместителя.

1.2 Химические превращения пимаровых дитерпеноидов и их производных

1.2.1 Реакции по терминальной двойной связи

Восстановление двойной связи. Смоляные кислоты изопимаровая **1**, пимаровая **2** и сандаракопимаровая **3** легко восстанавливаются по терминальной двойной связи до соответствующих соединений (**69-71**) под действием водорода на палладиевом угле [7, 70, 71]. Для метиловых эфиров кислот (**72-74**) восстановление винильной группы также протекает гладко в системе H_2 , Pd/C; для изопимаровой **1** и сандаракопимаровой **3** кислот использование PtO_2 также приводит к высоким выходам (Схема 1) [72]. В работе [73] получены никелевые катализаторы из слоистого двойного гидроксида на подложке катализатора каталитического крекинга, являющегося источником Al^{3+} ; этот катализатор был протестирован в реакции восстановления канифоли, содержащей смесь смоляных кислот. Результаты показали, что восстановление водородом (давление 10 атм.) в присутствии LP-Ni/FC3R протекает с конверсией 99.26%, а использование модифицированного никелевого катализатора на исходном равновесном катализаторе LDH-Ni/Scat приводит к восстановлению в меньшей степени (83.77%) [74].

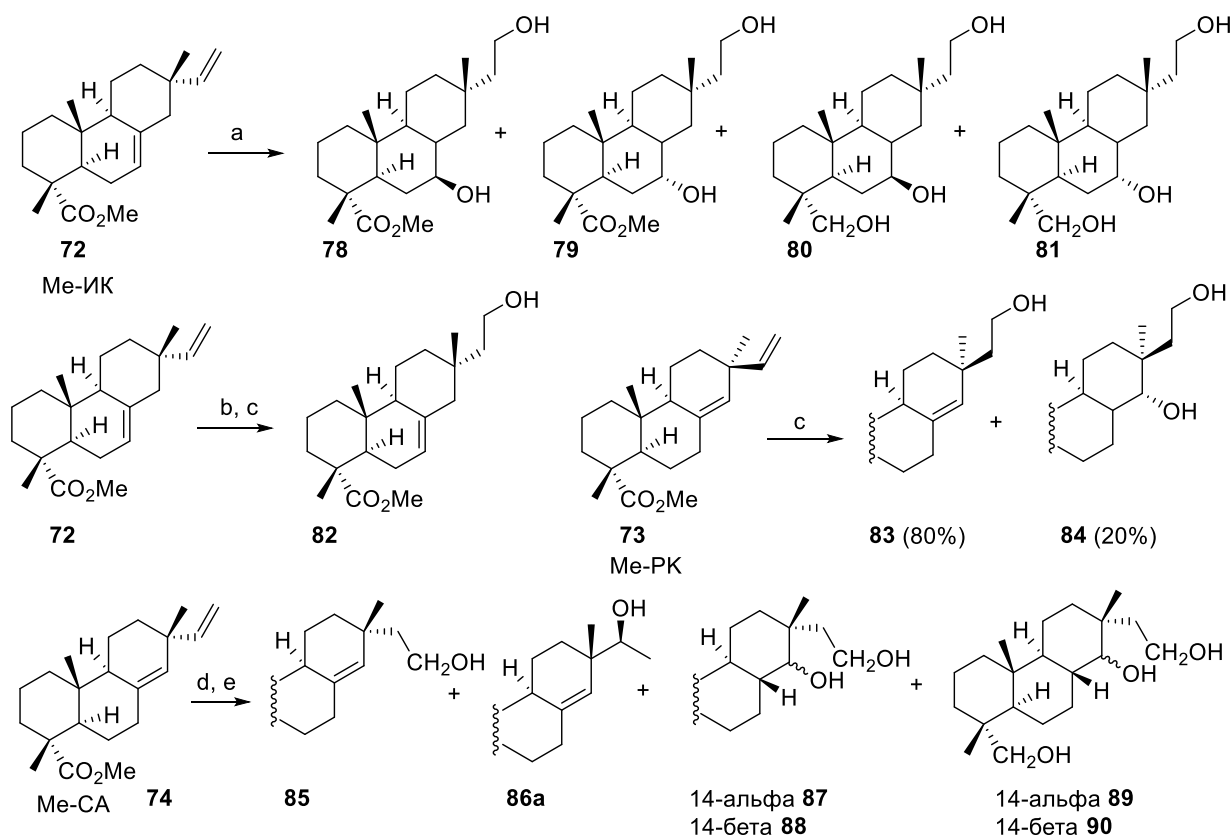
Схема 1



Окисление винильной связи. Одним из основных направлений по химическим превращениям двойной связи в положении C-13 является окисление терпена в гидроксизамещенные дитерпеноиды, являющиеся удобными стартовыми материалами для синтеза дикислот, эпоксидов, сопряженных гетероциклов и т.д.

Гидроборирование метилпимаратов. Эффективной стратегией получения гидроксипроизводных по положениям С-13 и С-15 является гидроборирование. Показано, что применение пространственно затрудненных боранов (Схема 2, условия *b* [75], *c* [76, 77], *e* [78]) ведет к селективному протеканию реакции по более доступной винильной связи. Использование диборана (условие *a* [75], *d* [79]) приводит к образованию смеси продуктов, в которой преимущественно образуются диолы (78) и (79) (выход 17 и 62%, соответственно) из метилового эфира изопимаровой кислоты; диолы (87), (88) (выход 20 и 50%, соответственно) – из метилового эфира сандаракопимаровой кислоты, причем в обоих случаях образование спиртов с 14 α -конфигурацией предпочтительнее. При этом дополнительно выделяют спирты (85) и (86a).

Схема 2

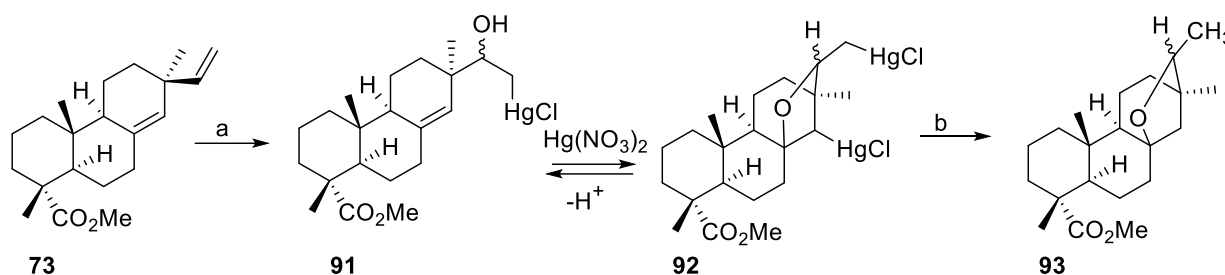


a: B_2H_6 , 20°C, затем H_2O_2 -NaOH; b: диизопентилборан, 20°C, затем H_2O_2 -NaOH; c: диизоамилборан, 20°C, затем H_2O_2 -NaOH; d: $NaBH_4$, диглим, $BF_3 \cdot Et_2O$, 20°C, 2 h, затем 0°C, NaOH, H_2O_2 ; e: BBN, ТГФ, 20°C, 2 ч., затем 6 N NaOH, H_2O_2 , EtOH (95%).

Оксимеркурирование метилпимаратов. Еще одним эффективным методом введения функциональных групп в положение С-15 дитерпеновой структуры является оксимеркурирование, включающее использование солей ртути с последующим восстановлением. Например, применение избытка ацетата или нитрата ртути в

присутствии соляной кислоты на метиловый эфир пимаровой кислоты гладко приводит к лактону (**93**) (Схема 3) [80].

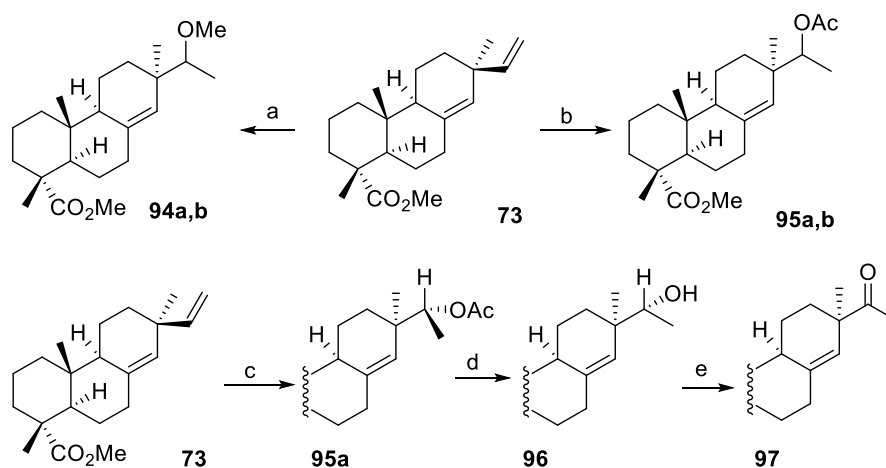
Схема 3



a: $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ или $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, HCl , $t\text{-BuOH-H}_2\text{O}$ (90%); b: NaBH_4 , 10%- NaOH , диоксан, 20°C (95%).

Оксимеркурирование метилпимарата **73** действием 1 экв. безводного ацетата ртути в метаноле и восстановление борогидридом натрия в щелочном диоксане приводит к смеси метил 15(*R*)-и 15(*S*)-метокси-8(14)-пимарен-18-оатов (**94a, b**) (соотношение 15:1, выход 71%) (Схема 4) [81]. Синтез 15,16-нор-15-ацетокси-15,16-дигидропимаратов (**95a,b**) с использованием ацетата ртути представлен в работе [82], причем применение 1 экв. безводного нитрата ртути в уксусной кислоте, удаление растворителя с азеотропной отгонкой и восстановление борогидридом натрия селективно приводит к метил 15(*R*)-ацетокси-8(14)-пимарен-18-ату **95a**. Необходимо отметить, что условия *c* – это единственный пример протекания реакции стереоселективно. Авторами статьи [83] показана возможность дальнейшего применения.

Схема 4

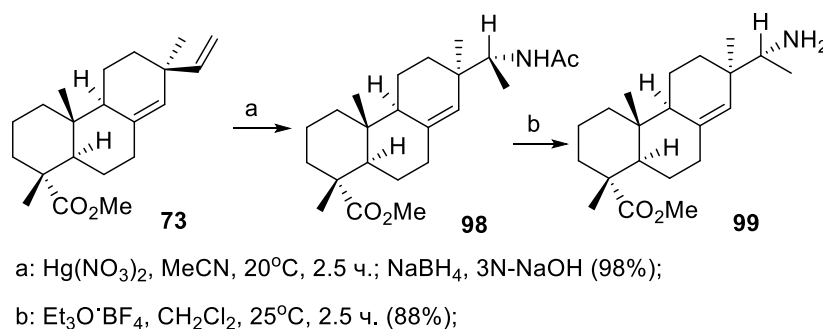


a: $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, MeOH , 20°C , 1 ч.; NaBH_4 , 10%- NaOH , диоксан, 20°C , 30 мин (71%); b: $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, AcOH , 20°C , 2,5 ч.; затем NaBH_4 , 2N- $\text{NaOH-Et}_2\text{O}$, (98%); c: $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, AcOH , 20°C , 2,5 ч.; NaBH_4 , 3N- $\text{NaOH-Et}_2\text{O}$, (90%); d: KOH/MeOH , 60°C (82%); e: $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, Me_2CO , 0°C (98%).

На схеме 5 показан селективный метод введения amino-группы, состоящий из последовательности оксимеркурирования-демеркурирования нитратом ртути в ацетонитриле и восстановления борогидридом натрия в щелочной среде соединения **73**. В результате с высоким выходом получено дитерпеновое ацетаминное производное (**98**),

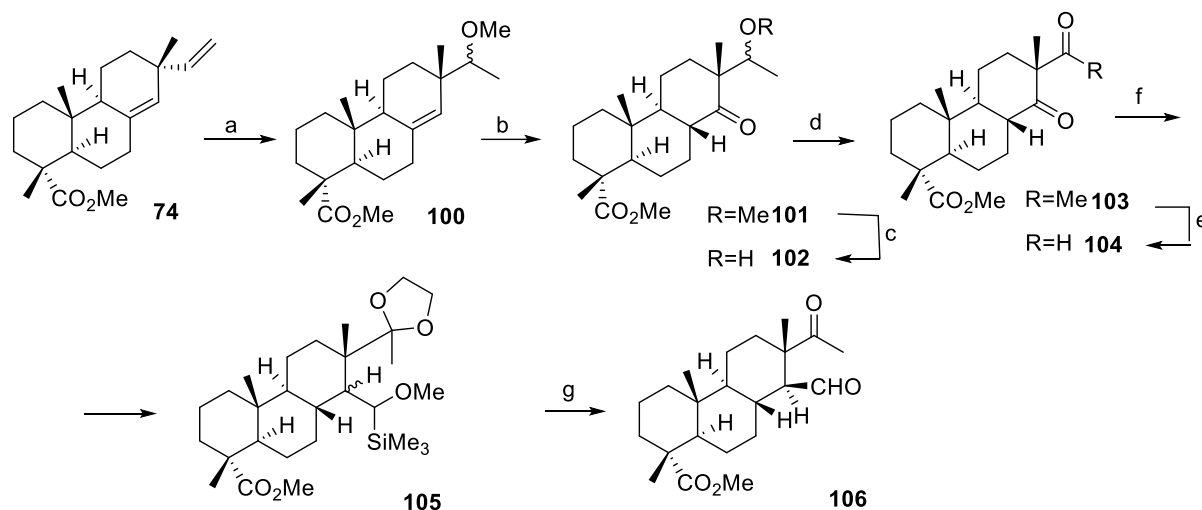
обработка которого действием трифторбората триэтилоксония и кислотный гидролиз приводит к метил 15(R)-амино-8(14)пимарен-18-оту (**99**) [83].

Схема 5

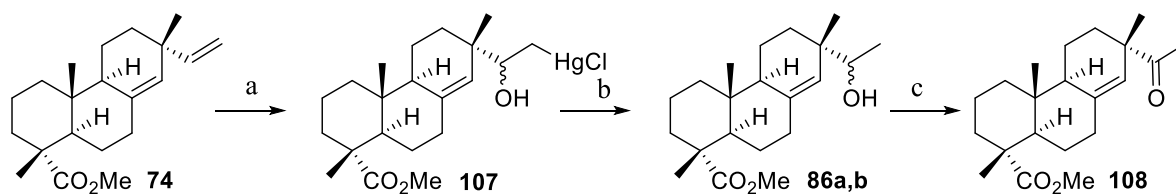


Оксимеркурирование метилового эфира сандаракопимарата **74** в метаноле протекает с высоким выходом 15-метоксипроизводных (**100**), которые используются в синтезе 14-формилпроизводного (**106**). Последовательностью стереоселективного гидроборирования, О-деметилования, окисления по Джонсу получается кетон (**104**). Реакция с метоксиметилтриметилсилил-литоием протекает с образованием дистереоизомерной смеси β-алкоксисиланов (**105**), обработка которых 90%-ной муравьиной кислотой селективно приводит к соединению **106** (Схема 6) [84].

Схема 6



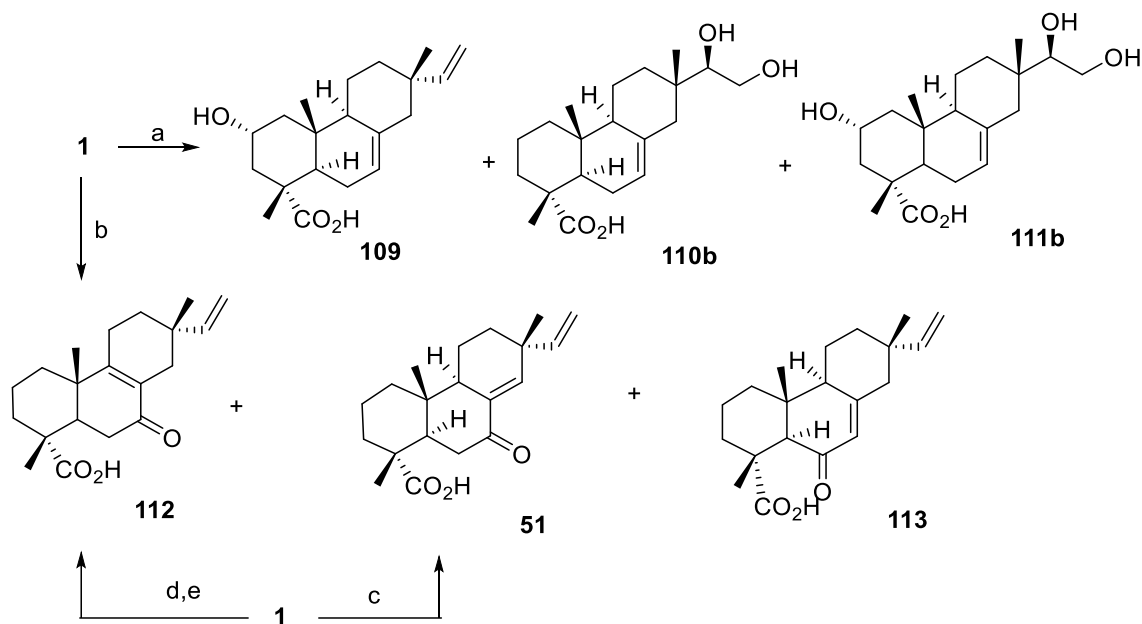
Оксимеркурирование метилсандаракопимарата **74** нитратом ртути в присутствии соляной кислоты и разложение соли водн. NaCl приводит к хлормеркуралю (**107**), при восстановлении которого борогидридом натрия в щелочном диоксане образуются дитерпеновые спирты (**86a,b**), окисление которых реагентом Джонса приводит к кетону (**108**) [80].



a: $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$, HNO_3 , $t\text{-BuOH}$, затем NaCl (50%); b: NaBH_4 , 10%- NaOH , диоксан, 20°C (79%); c: $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$.

Микробиологическое окисление пимаранов. Исследованы окислительные превращения изопимаровой кислоты под действием микроорганизмов. Ферментативное окисление изопимаровой кислоты **1** культурой клеток *Mortierella isabellina* приводит к смеси гидроксипроизводных изопимаровой кислоты по положению С-2 и по терминальной двойной связи [соединения (**109-111**)] [85]. Выдерживание кислоты **1** в течение 24 часов приводит к соединениям **109**, **110b** и **111b** (соотношение 1:1:1), увеличение времени выдерживания ведет к продукту более глубокого окисления – триолу **111b**. Микроорганизмы *Micrococcus freudenreichii* ИЭГМ 425 окисляют изопимаровую кислоту **1** до кетонов преимущественно в седьмое положение со сдвигом двойной связи (38%) [85]. В работах [85, 86] исследована биотрансформация изопимаровой кислоты с использованием бактерий рода *Rhodococcus*. Примечательным является селективность биотрансформации изопимаровой кислоты **1** при окислении бактериями рода *Rhodococcus* (конверсия до 95%). При ферментативном окислении изопимаровой кислоты штаммом *R. ruber* ИЭГМ 457 среди продуктов реакции преобладает кетон (**112**), а при использовании штаммов *R. ruber* ИЭГМ 467 и *R. rubber* ИЭГМ 468 изомерный продукт – природное соединение **51**.

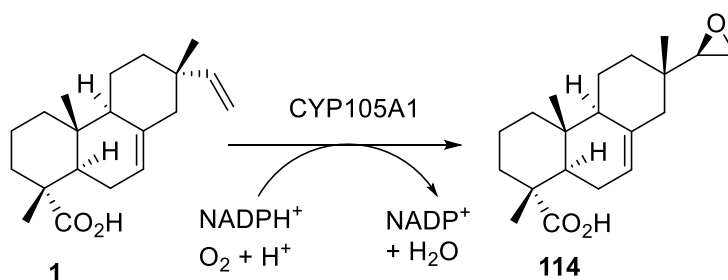
Схема 8



a: *Mortierella isabellina* cult.; b: *Micrococcus freudenreichii* ИЭГМ 425;
 c: *Rodococcus ruber* ИЭГМ 457; d: *R. ruber* ИЭГМ 467; e: *R. ruber* ИЭГМ 468

Авторы работы [87] провели ферментативное окисление изопимаровой кислоты цитохромом CYP105A1, выделенным из *Streptomyces griseolus*, в результате которого селективно получен β -эпоксид (**114**) (Схема 9). В результате моделирования авторы выяснили, что связывание молекул происходит через карбоксильную группу изопимаровой кислоты и боковой цепи аргининового остатка цитохрома.

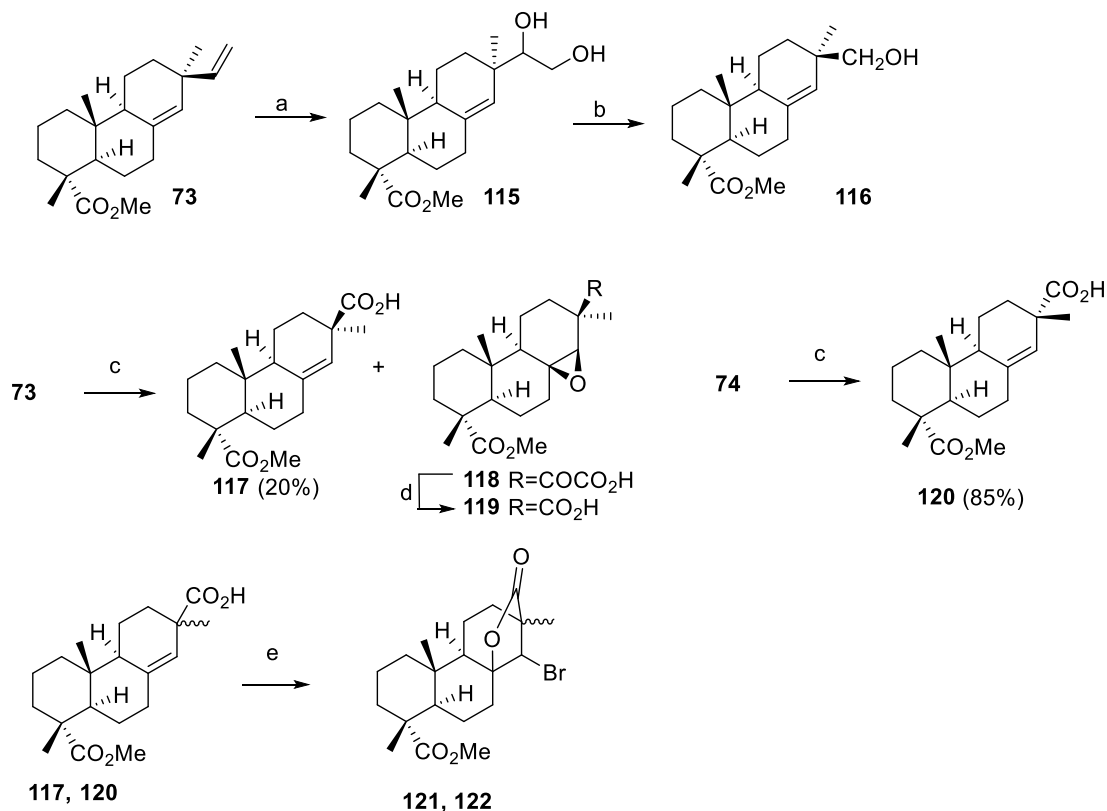
Схема 9



Окисление терминальной связи KMnO_4 . Обработка пимаровой кислоты **2** перманганатом калия в щелочной среде приводит к диолам (**115**) в виде смеси 15-(S)- и 15-(R)-диастереомеров (выход 98 %, соотношение 2:1) (Схема 10). Окислительное расщепление периодатом натрия и восстановление кислоты борогидридом натрия приводит к 16-нор-15-гидроксиметилпимарату (**116**) [88]. Окисление метилового эфира пимаровой кислоты **73** в условиях Лемье-Рудлофа (действием избытка периодата натрия и перманганата калия в нейтральной среде в *трет*-бутаноле) приводит к образованию двух основных продуктов: кислоты (**117**) (~20 %) и эпоксида (**118**) (~35 %). Соединение **118**

теряет молекулу CO при высушивании в вакууме и превращается в эпокси кислоту (**119**). Окисление метилсандаракопимарата **74** протекает исключительно с образованием кислоты **120**. При действии брома в щелочной среде кислоты **117** и **120** превращаются в бром-γ-лактоны (Схема 10) [89].

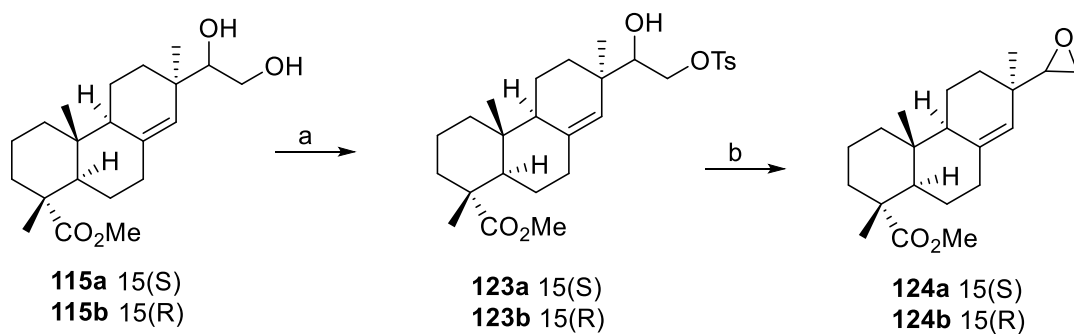
Схема 10

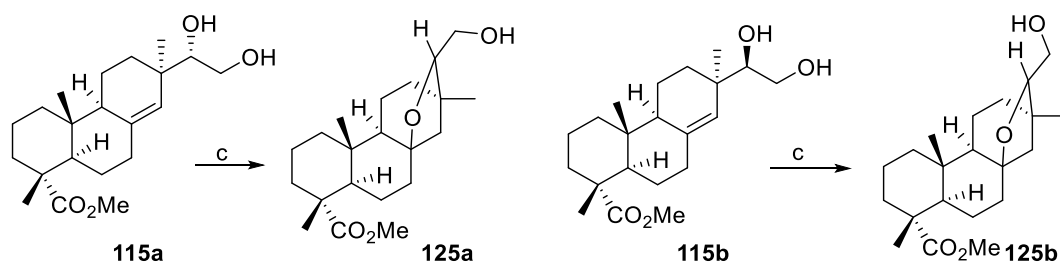


a: KMnO₄/1% NaOH (98%); b: NaIO₄, 5% Na₂CO₃; NaBH₄/MeOH, 0°C (58%); c: NaIO₄-KMnO₄, *t*-BuOH; d: 100°C (100%); e: 15% NaHCO₃, Br₂.

На основе 15(*S*),16-(**115a**) и 15(*R*),16-(**115b**) диолов получены соответствующие 15,16-эпоксиды метил пимарата (**124a**) и (**124b**), а также гидроксиметилтетрагидрофураны (**125a**) и (**125b**) [90, 91, 92].

Схема 11

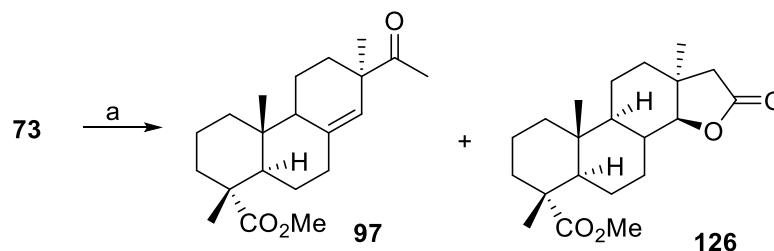




a: TsCl/Py, 20°C, 3 ч.; b: Al₂O₃ C₆H₁₂, 20°C; c: BF₃·Et₂O, PhMe, 20°C, 30 мин.

Окисление метилпимарата **73** кислородом воздуха при катализе хлоридами палладия или меди (II) приводит к метил 15-кетопимарату **97** в качестве основного продукта (Схема 12). Дополнительно образуется циклический тетрагидрофуранон (**126**) (выход 12-14 %) [82].

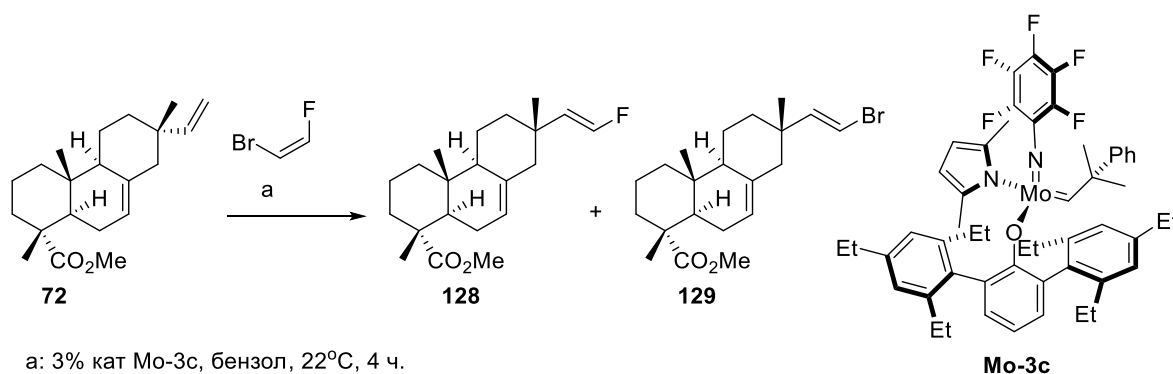
Схема 12



a: O₂, CuCl₂/PdCl₂, ТГФ/Н₂O, 66°C, 24 ч. (60%+14%).

Синтез 16-фторизопимаранов. Недавно, Ming Joo Koh с соавторами разработали удобный способ стереоселективного образования галогенсодержащих алкенов в реакции метатезиса дигалогеналкенов с олефином в присутствии молибденового катализатора Мо-3с. Методика характеризуется простотой исполнения, высокой селективностью и толерантностью к широкому ряду функциональных групп. Применимость способа показана в приложении к различным алкенам, включая метиловый эфир изопимаровой кислоты **72** (Схема 13). Образование (Z)-метил 16-F-изопимарата (**128**) протекает с выходом 70% (конверсия 83%), соотношение соединений **128** : (**129**) составило 94 : 6% (соотношение (Z) : (E) для **128** составило 96 : 4) [93].

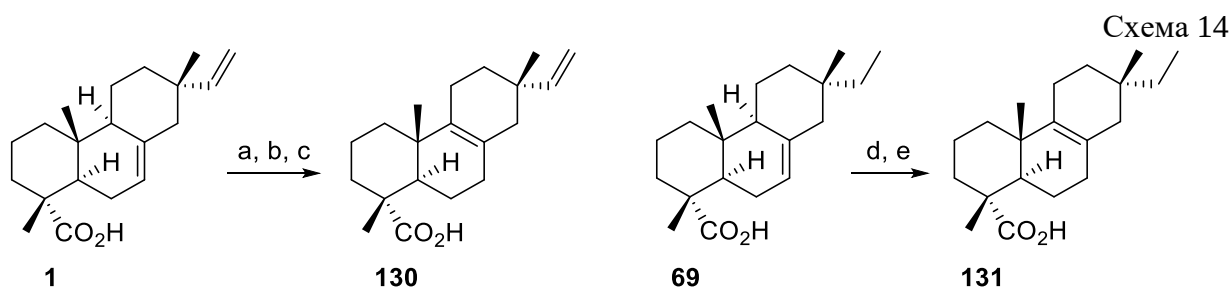
Схема 13



a: 3% кат Мо-3с, бензол, 22°C, 4 ч.

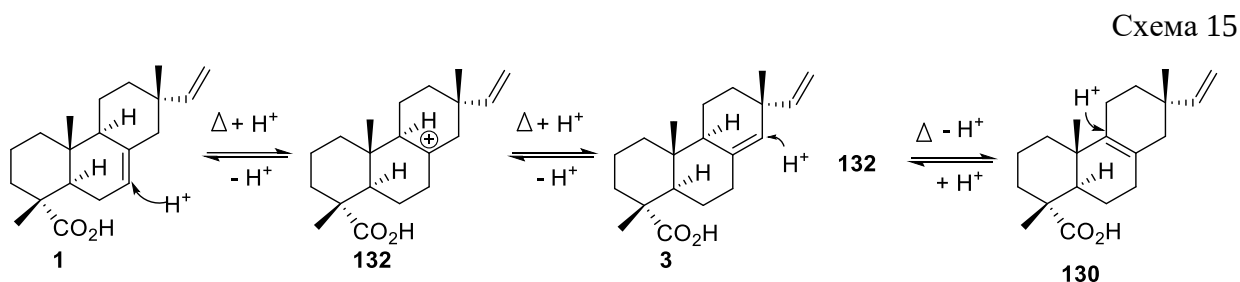
1.2.2 Функционализация пимарановых дитерпеноидов по додекагидрофенантреновому остову

Изомеризации двойной связи. Изопимаровая кислота **1** легко претерпевает кислотную изомеризацию с образованием $\Delta^{8,9}$ -изопимаровой кислоты (**130**) (Схема 14) [94]. Аналогичное превращение наблюдается при нагревании кислоты **1** до 250 °С [95]. Дигидроизопимаровая кислота **69** изомеризуется в термодинамически более стабильную $\Delta^{8,9}$ -дигидроизопимаровую кислоту (**131**) под действием п-толуолсульфокислоты или хлористого водорода [96].

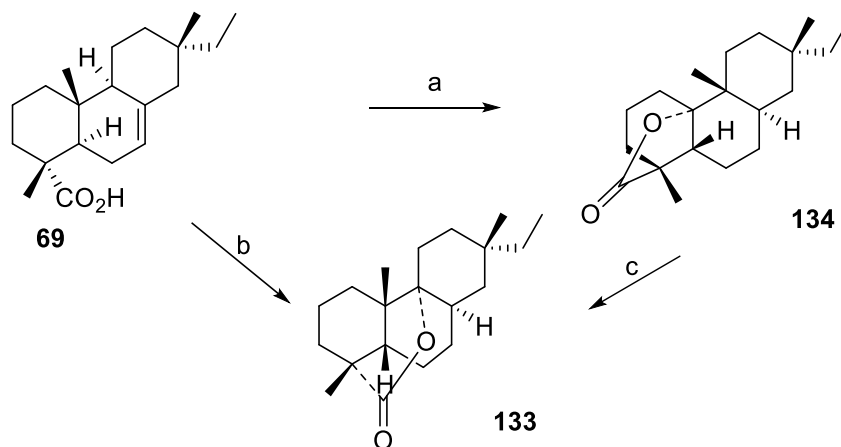


a: 5%- HCl - CHCl_3 , -5°C, 4 ч. (70-76%); b: p-TsOH, диоксан, 100°C (64%); c: 250°C, 40 ч. (24%);
d: p-TsOH, PhH, 80°C (96%); e: 10%-HCl, EtOH, 80°C, 5 ч. (25%).

Проведено изучение термических превращений изопимаровой кислоты при температуре 250°C, 260°C и 270°C в течение 1-5 ч в атмосфере азота. Основными продуктами являлись 8,9-изопимарат **130** и сандаракимаровая **3** кислоты; было обнаружено, что скорость изомеризации изопимаровой кислоты была быстрее, чем для сандаракимаровая кислоты. Схема 15 показывает предложенный авторами механизм изомеризации изопимаровой кислоты [97].



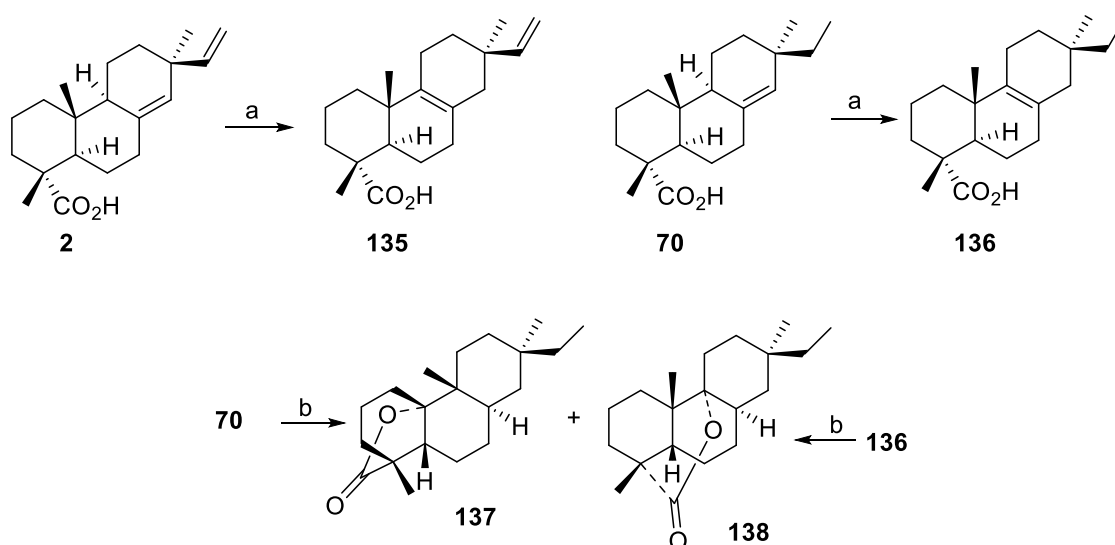
Под действием серной кислоты дигидроизопимаровая кислота **69** превращается в лактон, при этом в зависимости от температуры и времени реакции образуется γ - (**134**) или δ -лакстон (**133**). Так, γ -лакстон **134** получается с выходом 66% при проведении реакции при -5 °С в течении 1 ч [99]. Обработка кислоты **69** серной кислотой и выдерживание в течение 10 мин дает смесь γ : δ -лактонов в соотношении 1.6:1. Увеличение времени или температуры реакции приводит к образованию исключительно термодинамически более устойчивого δ -лактона **133** [99, 94].

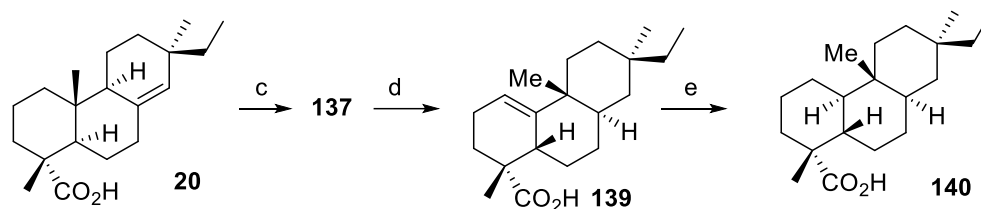


a: H_2SO_4 , -5°C , 1 ч. (63%); b: H_2SO_4 , 23°C , 5 ч.; c: H_2SO_4 , 25°C , 5 ч. (50%).

Пимаровая кислота **2** претерпевает изомеризацию при действии хлороводорода с образованием $\Delta^{8,9}$ -пимаровой кислоты (**135**) (выход 55%) (Схема 17). В аналогичных условиях из дигидропимаровой кислоты **70** получают $\Delta^{8,9}$ -дигидропимаровую кислоту (**136**) (выход 79 %). При действии серной кислоты на дигидропимаровую кислоту **70** при охлаждении образуется лактон (**137**) (выход 70 %) [98]. Обработка дигидропимаровых кислот **70** или **136** серной кислотой при комнатной температуре дает смесь лактонов **137** и (**138**) [для кислоты **20** соотношение лактонов составляет 1.6:1] [99]. На основе лактона **137** осуществлен синтез дитерпеноидов группы розана (13-эпи-римуена) [100]. Щелочной гидролиз лактона **137** приводит к ненасыщенной кислоте (**139**). Кислота (**140**) была получена каталитическим гидрированием кислоты **139** [101].

Схема 17

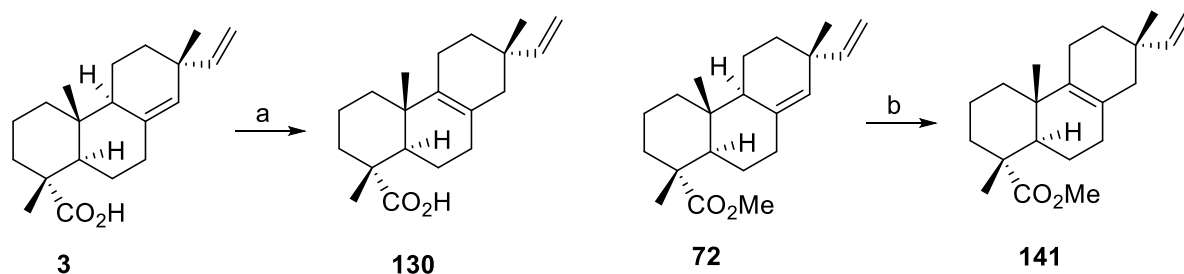




a: 5%- HCl - CHCl_3 , -5°C , 4 ч. (55-79%); b: H_2SO_4 , 20°C , 1 ч.; c: H_2SO_4 -5°C , 1 ч. (58-70%); d: диэтиленгликоль, KOH, 180°C , 2 ч. (71%); e: Pd/C (28%) .

Сандаракимаровая кислота **3** превращается в растительный метаболит – $\Delta^{8,9}$ -изопимаровую кислоту **130** в результате кислотной изомеризации (Схема 18) [102]. Метилловый эфир **72** под действием сухого хлороводорода дает соединение (**141**) с почти количественным выходом [103].

Схема 18

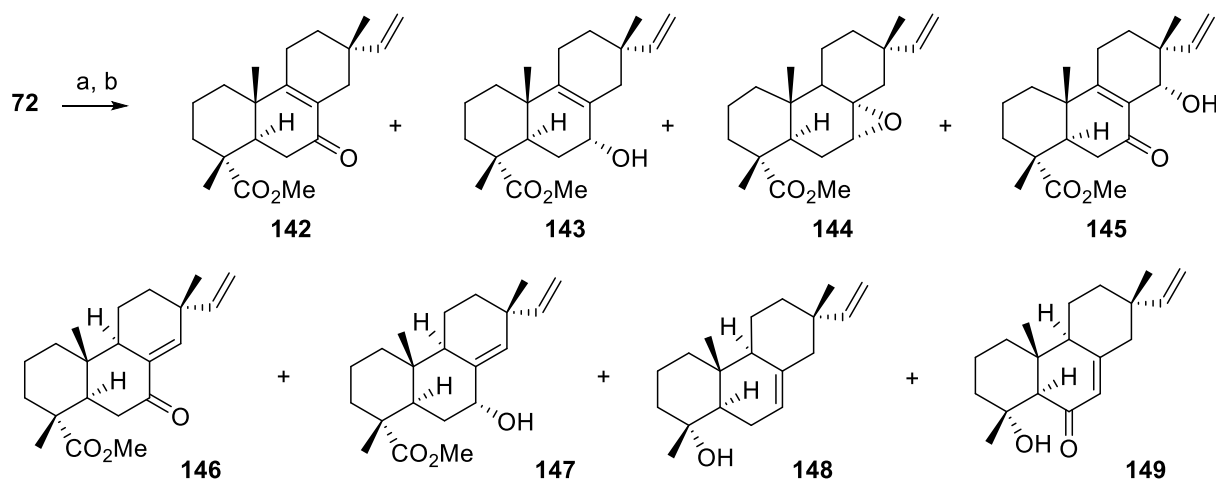


a: 5%- HCl - CHCl_3 , -5°C , 4 ч. (50%); d: HCl, CHCl_3 , 0°C , 50 мин (98%) .

Окислительные превращения изопимаровой кислоты и ее производных

В нашем институте [104, 105] проведены исследования по окислению метилового эфира изопимаровой кислоты атмосферным кислородом в присутствии катализатора ацетата кобальта, структура полученных соединений (**142-149**) представлены на схеме 19. Результаты исследования показали, что преимущественно окисление идет в положение C-7 с образованием кетонов **142**, **146** и 7 α -спиртов **143**, **147**; в последнем случае соединение **143** предпочтительнее. Также необходимо отметить образование 18-нор-изопимарадиен-4-ола **148** и продукта его окисления – 4-гидрокси-18-нор-изопимарадиен-6-она **149** (общий выход 10%).

Схема 19

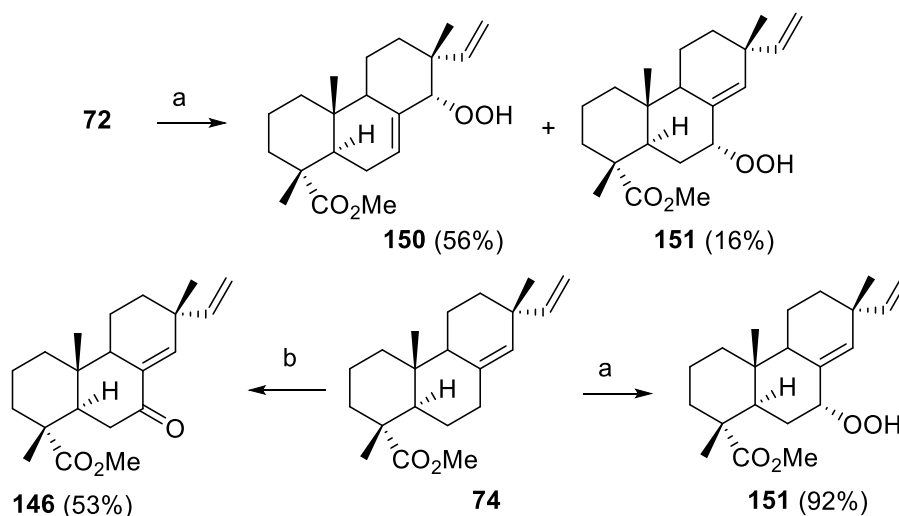


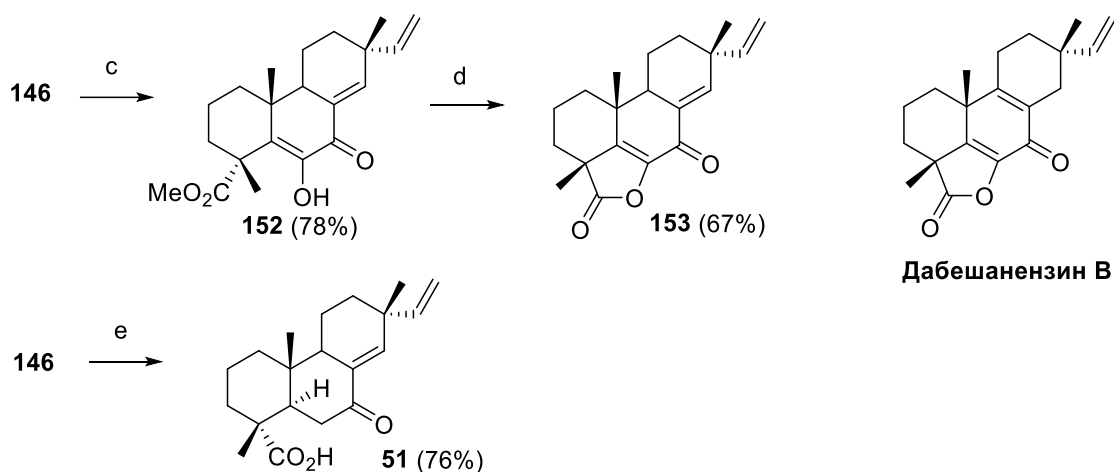
a: Co(OAc)₂, PhH, 65°C, 6 ч. атм. O₂; b: CH₂N₂.

Недавнее исследование, направленное на фотооксигенирование синглетным кислородом в присутствии фотосенсибилизатора тетрафенилпорфирина смоляных кислот, в том числе метиловых эфиров изопимаровой **72** и сандаракопимаровой **74** кислот, показало возможность получения пероксосоединений (**150**) и (**151**).

Проведение тандемной реакции фотооксигенирования и реакции Корнблумд-ДеЛаМаре позволило получить из **74** соединение **146** – метиловый эфир метаболита **51**. Авторы отмечают полезность данного метода. Так, вещество **146** было использовано в синтезе лактама (**153**) – изомера природного соединения. Соединение **153** было получено в результате окисления кислородом в присутствии *трет*-бутилата калия и нагрева полученного енола в присутствии RhCl₃ [106]. Характерно, что попытки кислотной изомеризации **153** в природный дабешанензин В не привела к успеху.

Схема 20

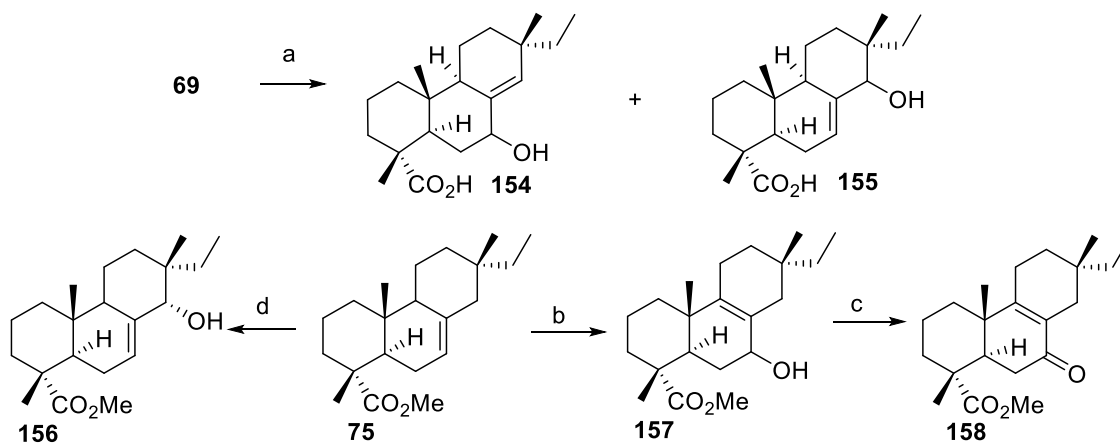




а: O_2 , тетрафенилпорфирин, CH_2Cl_2 , $h\nu$, $25^\circ C$; б: O_2 , тетрафенилпорфирин, Ac_2O , пиридин, ДМАР, CH_2Cl_2 , $h\nu$, $25^\circ C$; в: O_2 , $t-BuOK$, $t-BuOH$; г: $RhCl_3$, $EtOH$, $100^\circ C$; д: $NaOH$, $EtOH$.

В работах [107, 108] описано окисление дигидроизопимаровой кислоты **69** и ее метилового эфира **75** диоксидом селена (Схема 21). Реакция протекала неселективно; авторы статьи [107] выделили 7- и 14-гидроксипроизводные (**154**) и (**155**) с выходом 11 и 8% соответственно. В работе [108] из смеси продуктов окисления метилового эфира дитерпеноида **69** диоксидом селена в эфире выделено 7-гидроксипроизводное (**157**) (выход 18%), окисление которого диоксидом марганца привело к метилому эфиру 7-кето- $\Delta^{8,9}$ -дигидроизопимаровой кислоты (**158**). В статье [109] описаны условия получения 14 α -гидроксидигидроизопимарата **155** с выходом 76%.

Схема 21

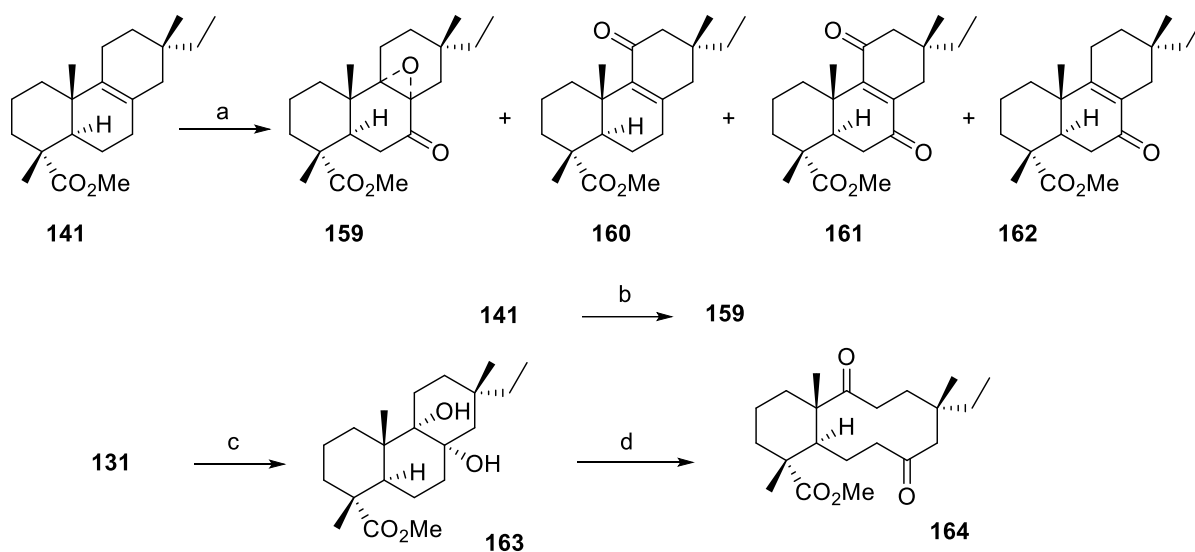


а: SeO_2 , $EtOH$, $20^\circ C$; б: SeO_2 , Et_2O ; в: MnO_2 ; г: SeO_2 , диоксан, $20^\circ C$.

В работе [83] исследованы окислительные превращения $\Delta^{8,9}$ -дигидроизопимарата под действием сильных окислителей (CrO_3 , H_2O_2 , OsO_4) (Схема 22). Показано, что окисление **131** CrO_3 преимущественно приводит к моно- (**159**), (**160**), (**162**) и diketoproizvodnym (**161**) по положения C-7 и C-11 терпенового остова. Эпоксидирование соединения **141** щелочной перекисью водорода приводит к α -эпоксиду **159**, окисление

OsO₄ также ведет к α-диолю (**163**), расщепление которого тетраацетатом свинца дает дикетон (**164**).

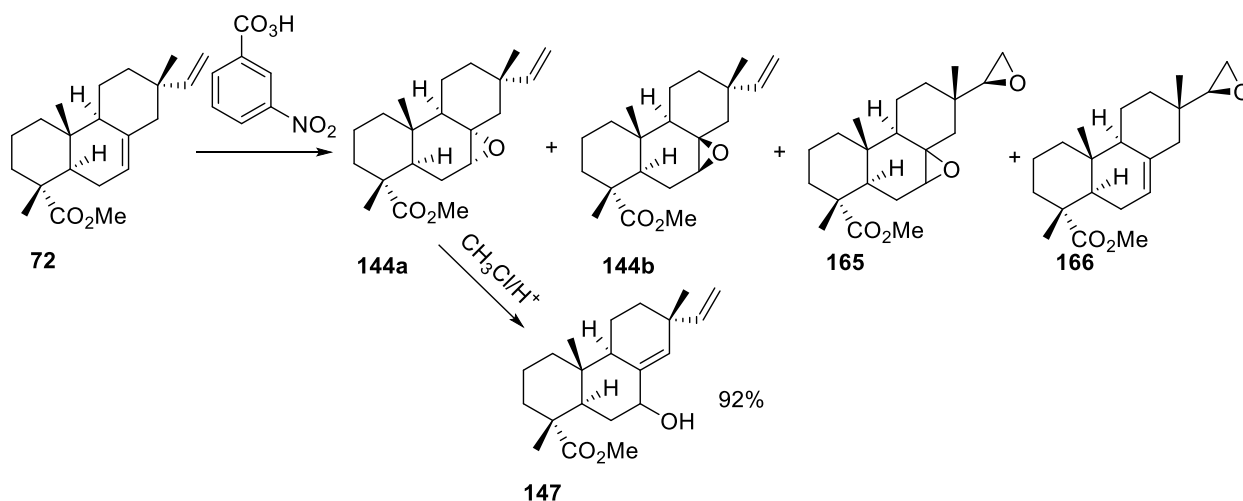
Схема 22



a: CrO₃, AcOH; b: H₂O₂-NaOH, MeOH; c: OsO₄-Et₂O, 20°C (80%); d: Pb(OAc)₄, PhH (75%).

Эпоксидирование производных изопимаровой кислоты не отличается стереоселективностью. Эпоксидирование метилового эфира изопимаровой кислоты **72** действием *p*-нитронадбензойной кислоты (1.1 экв.) дает смесь (7,8)-α- **144a**, (7,8)-β-эпоксидов (**144b**) и диэпоксида (**165**) с выходом 50%, 33% и 5% соответственно (схема 23). Кроме того, из реакционной смеси был выделен в следовых количествах продукт эпоксидирования (**166**) по винильной двойной связи. Было показано, что α-эпоксид **144a** под действием каталитического количества кислоты в хлороформе легко претерпевает раскрытие с образованием аллильного спирта **147** [110].

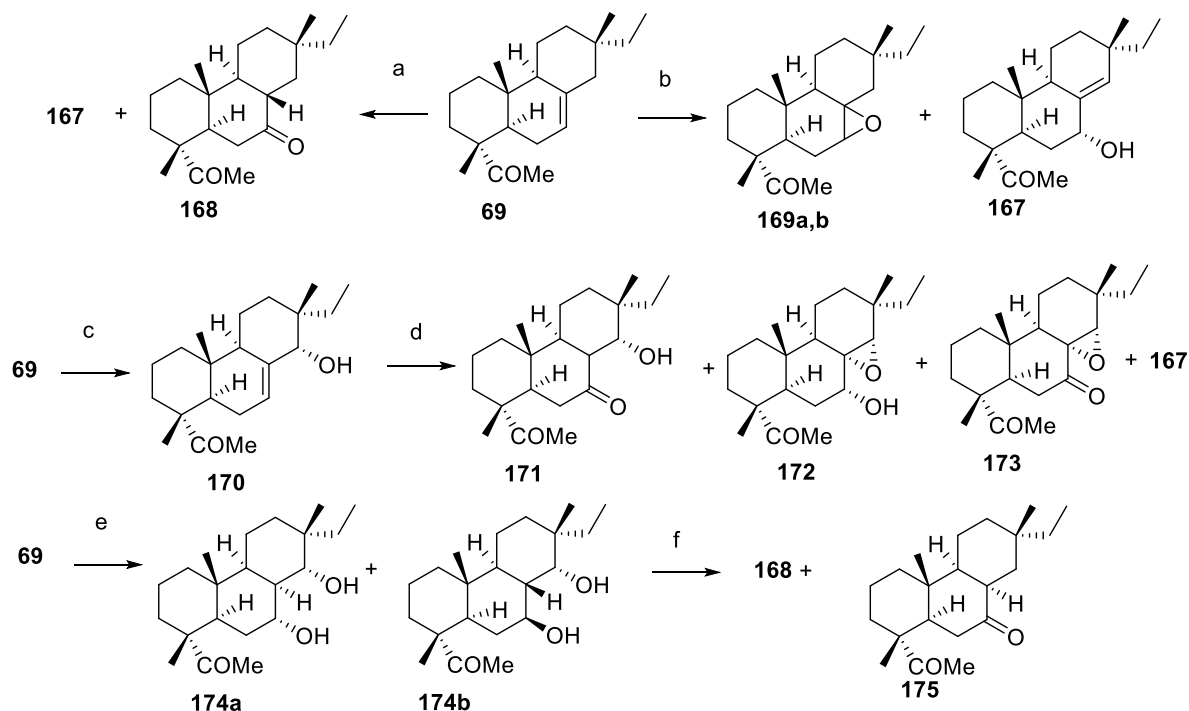
Схема 23



Окислительные превращения изопимаровой кислоты проведены в нашей лаборатории [109], в результате окисления метилового эфира дигидроизопимаровой

кислоты **69** надкислотами (a, b), оксидом селена (c) и перекисью водорода (e) синтезированы производные изопимаровой кислоты, содержащие в своей структуре гидроксид (**167**), (**170**), (**171**), (**174**), эпоксид (**169**), (**172**), (**173**) и кетогруппу (**168**), (**171**), (**175**).

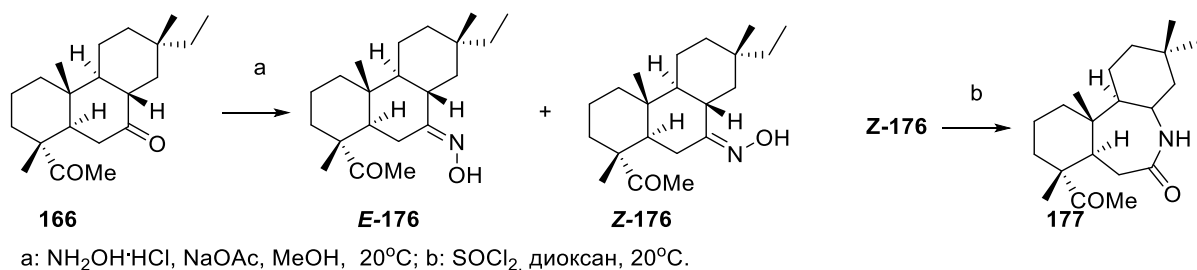
Схема 24



a: $(\text{Me})_3\text{CO}_3\text{H}$, MoCl_5 , 20°C ; b: $3\text{-Cl-C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, Et_2O , 20°C ; c: SeO_2 , диоксан, 20°C ; d: $\text{CrO}_3\cdot\text{Py}$, HCl ; e: 1) $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, NaBH_4 , THF , 0°C , 2) H_2O_2 , NaOH , 60°C ; f: CrO_3 , вод., H_2SO_4 , 0°C .

Взаимодействие кетона **166** с гидросиламином гидрохлорида в метаноле в присутствии ацетата натрия приводит к образованию равноэквивалентной смеси E- и Z-оксимов (**176**) с общим выходом 90% (Схема 25). Обработка оксима (Z-**176**) хлористымтионилом в сухом диоксане приводит к соответствующему тетрадекагидродибензо[b,d]азепину (**177**) с количественным выходом.

Схема 25

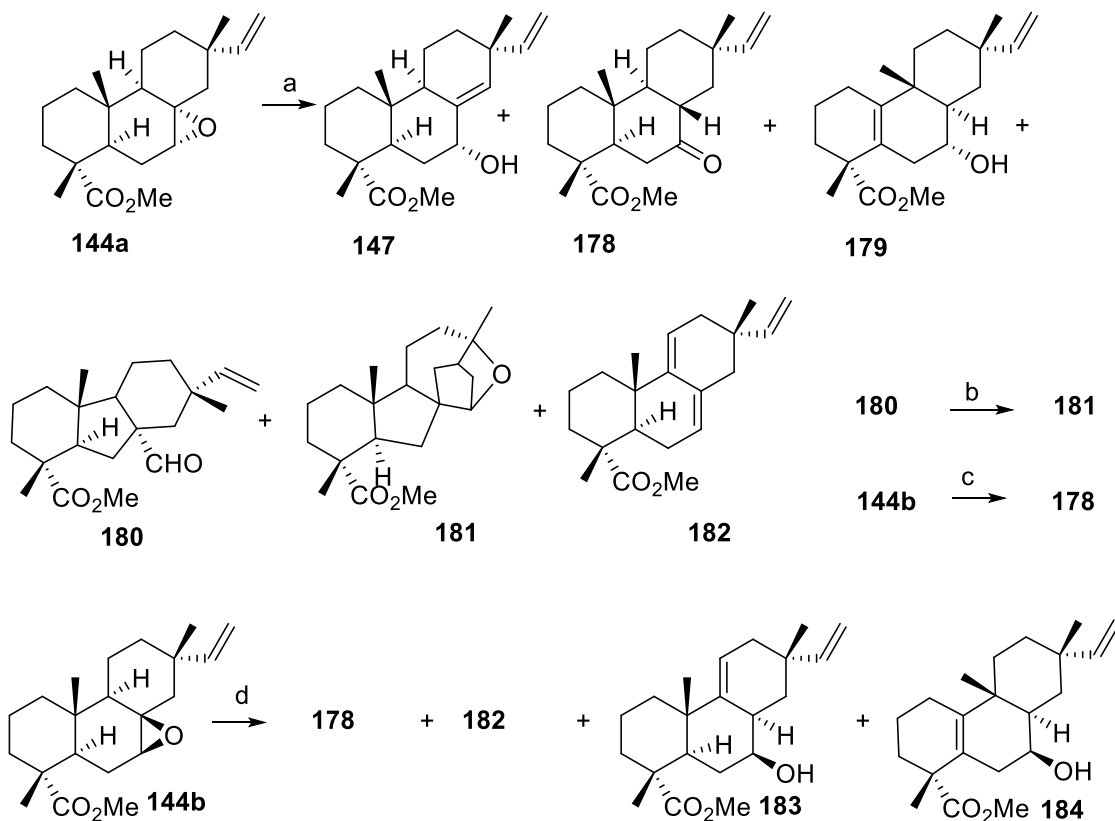


a: $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, NaOAc , MeOH , 20°C ; b: SOCl_2 , диоксан, 20°C .

В работе [111] исследованы раскрытие 7,8-эпоксиизопимаранов **144** под действием эфира трехфтористого бора. Как и в предыдущих случаях, в результате раскрытия образуются 7-кетопроизводные **147**, (**178**). Помимо основных продуктов (суммарный выход 39%), также выделены: продукты миграции 10-метильной группы (**179**) (выход

19%), перегруппировки скелета (**180**) (выход 16%) и триен (**182**). Соединение (**181**) – результат дальнейших превращений (**180**). При действии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ на 7 β ,8 β -эпоксид **144b** в толуоле при -50°C основным продуктом является метил-7-кетоизопимарат **178** (выход 86%). При проведении реакции при 20°C в бензоле помимо соединения **178** (выход 77%) выделяли триен **182** (выход 5%) и 7-гидроксиолефины (**183**) (выход 4%), (**184**) (выход 1%).

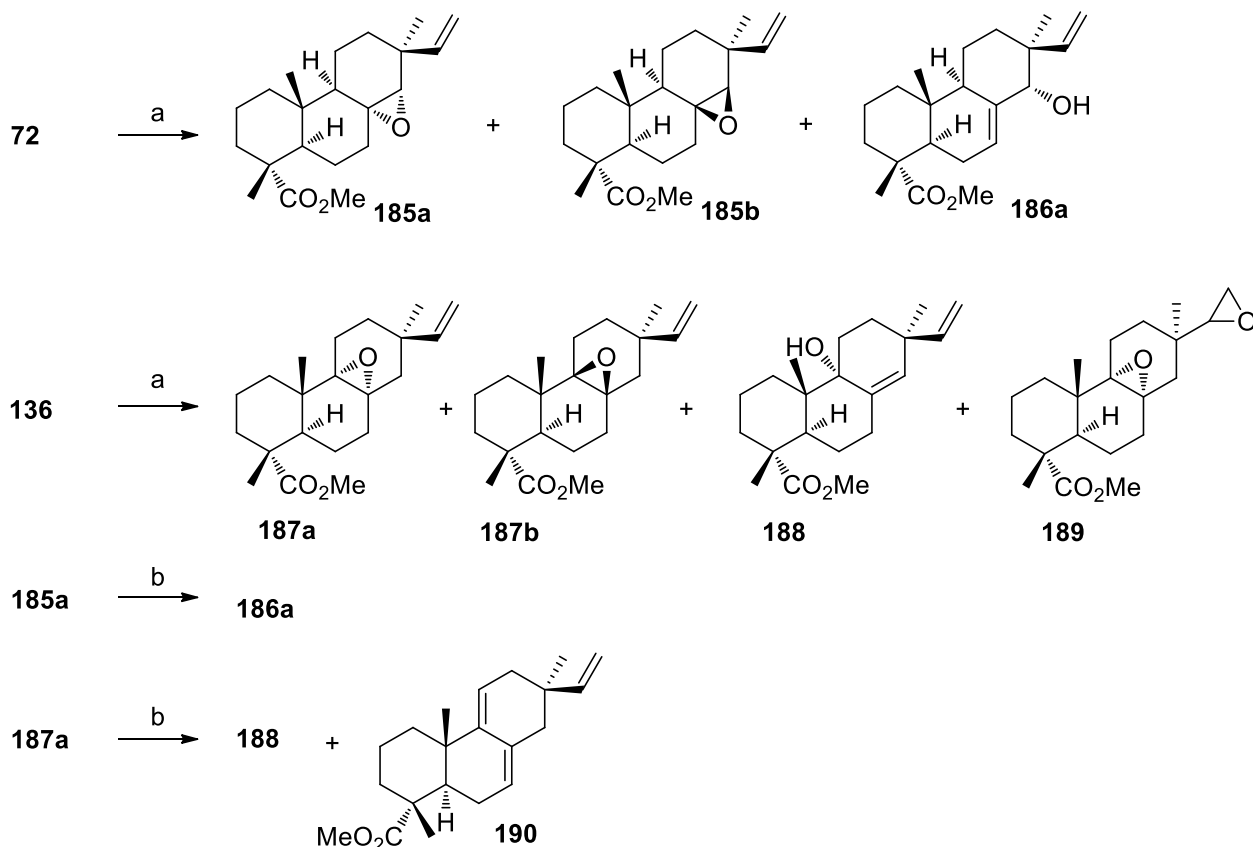
Схема 26



a: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhH, -50°C ; b: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhH, 20°C ; c: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhMe, -50°C ; d: H^+/CHCl_3

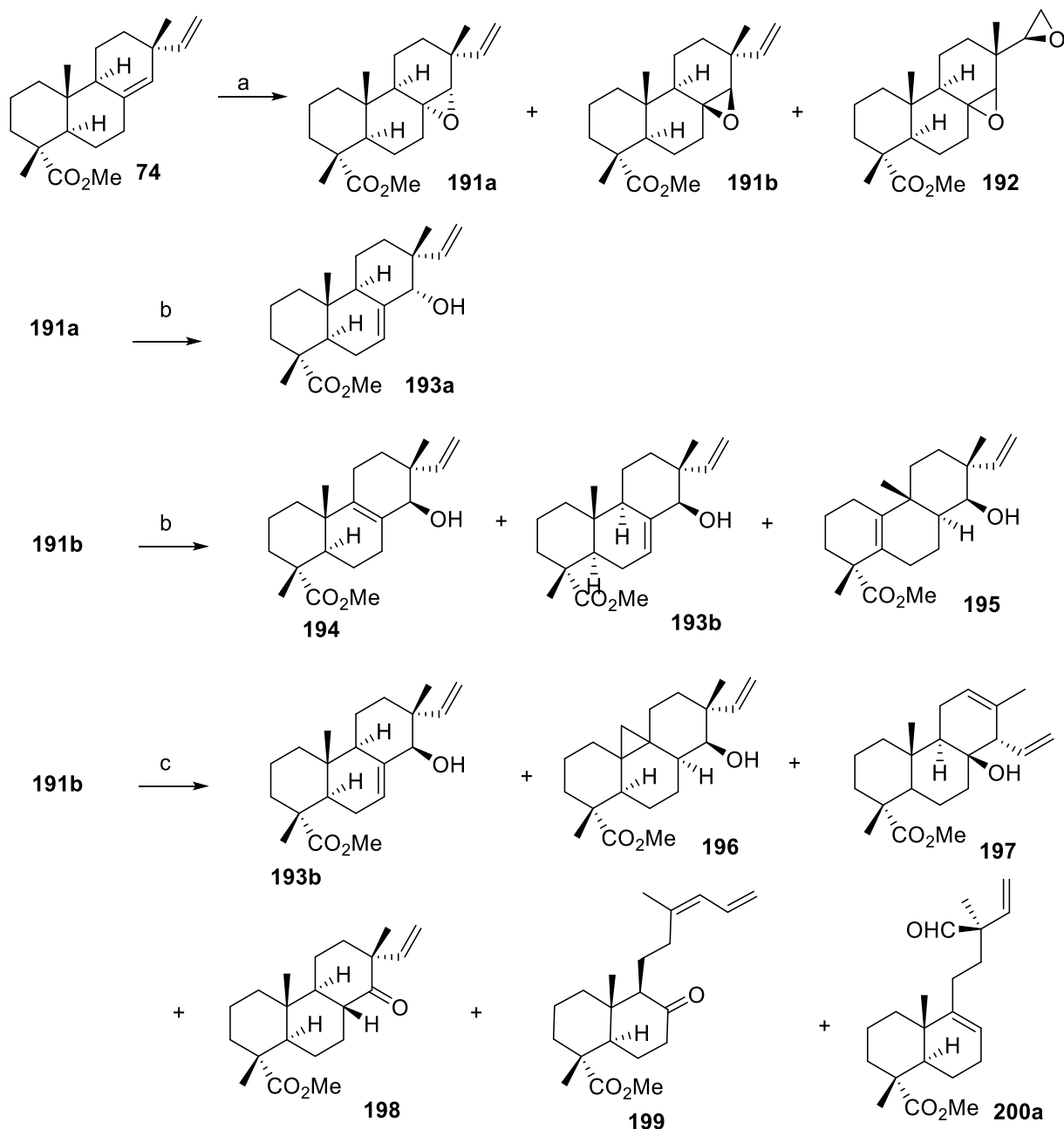
Окислительные превращения пимаровой кислоты и её производных

Эпоксидование метилового эфира пимаровой кислоты **72** 4-нитронадбензойной кислотой в хлороформе, в сравнении с изопимаровой кислотой (выход основного продукта 50%), протекает с большей специфичностью, выход основного продукта-8 α ,14 α -эпоксида (**185a**) составил 80% [110]. Раскрытие 8 α ,14 α -эпоксида **185a** под действием хлороформа, содержащего следы хлороводорода, гладко приводит к метил-14 α -гидрокси- $\Delta^{7,8}$ -пимарату (**186a**) (выход 87 %). Эпоксидование метилового эфира $\Delta^{8,9}$ -пимаровой кислоты **136** 4-нитронадбензойной кислотой в хлороформе приводит к смеси продуктов, с преимущественным образованием 8 α ,9 α -эпоксида (**187a**) (выход 80 %), раскрытие которого дает равную смесь спирта (**188**) и дитерпеноида (**189**) (общий выход 68 %)[110].



a: $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, CHCl_3 , 20°C ; b: CHCl_3/H^+ .

Эпоксидирование метилсандаракопимарата **74** 4-нитронадбензойной кислотой в хлороформе по выходам и соотношению продуктов сопоставимо с результатами изопимаровой кислоты и приводит к образованию смеси $8\alpha,14\alpha$ -эпоксида (**191a**) (выход 43%), $8\beta,14\beta$ -эпоксида (**191b**) (выход 43%) и диэпоксида (**192**) (выход 8%) (Схема 28) [110]. Использование «кислого» хлороформа также селективно приводит к 14α -гидроксиметилизопимарату (**193a**). Раскрытие $8\beta,14\beta$ -эпоксида (**191b**) дает смесь 14 -гидроксиизопимаратов (**194**) (52%), (**193b**) (32%) и эпоксида розанового типа (**195**) (выход 5%). Как видно, раскрытие $8\beta,14\beta$ -эпоксида (**191b**) в присутствии HCl сопровождается образованием продукта миграции метильной группы. Обработка эпоксида (**191b**) действием нейтральной окиси алюминия приводит к образованию смеси продуктов изопимаранового (**193b**), (**196**), (**197**), (**198**) и лабданового (**199**), (**200a**) типов [97]. При этом соединение (**193b**) является основным продуктом.

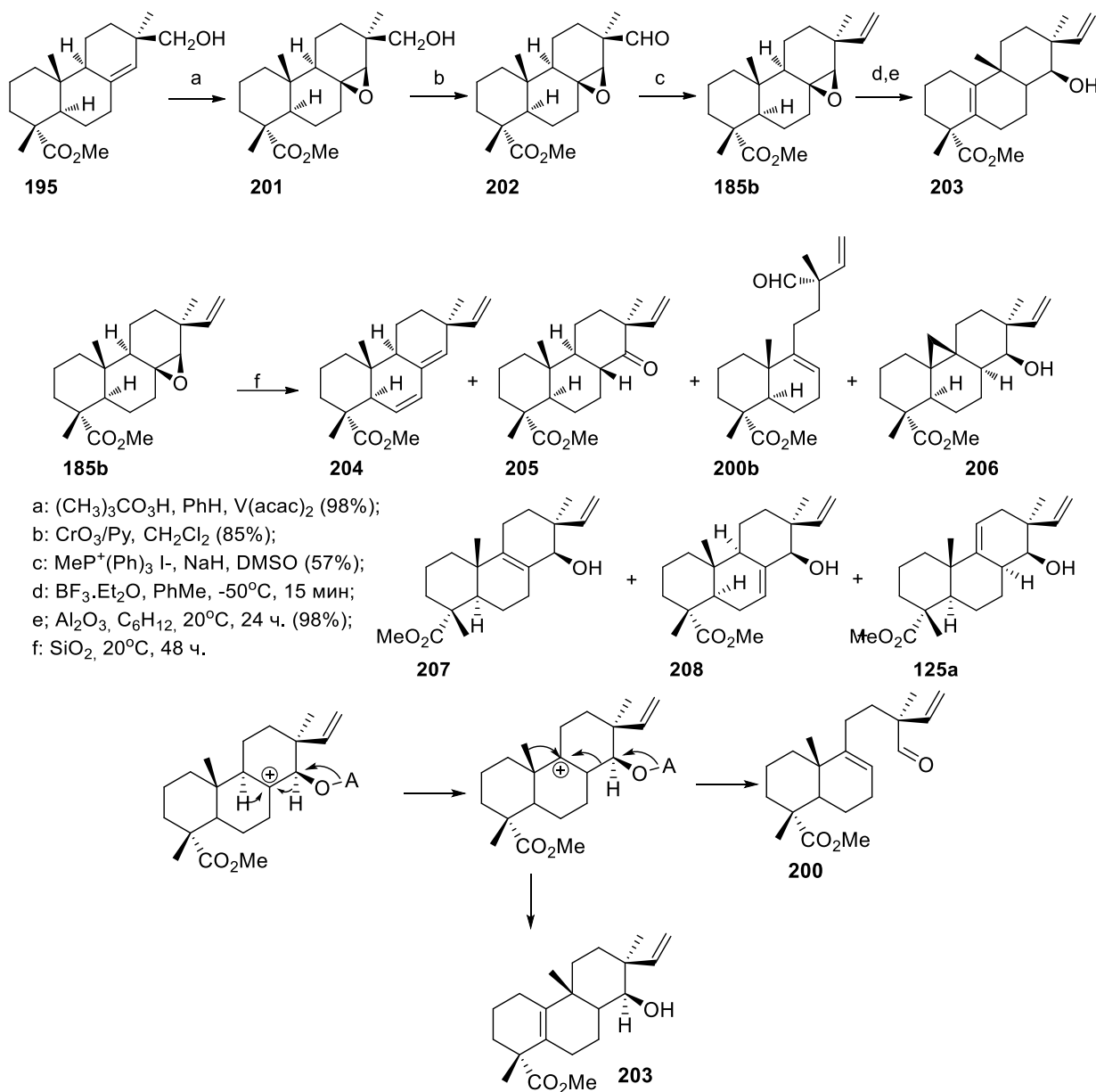


a: $4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, CHCl_3 , 20°C ; b: CHCl_3/H^+ ; c: Al_2O_3 , циклогексан.

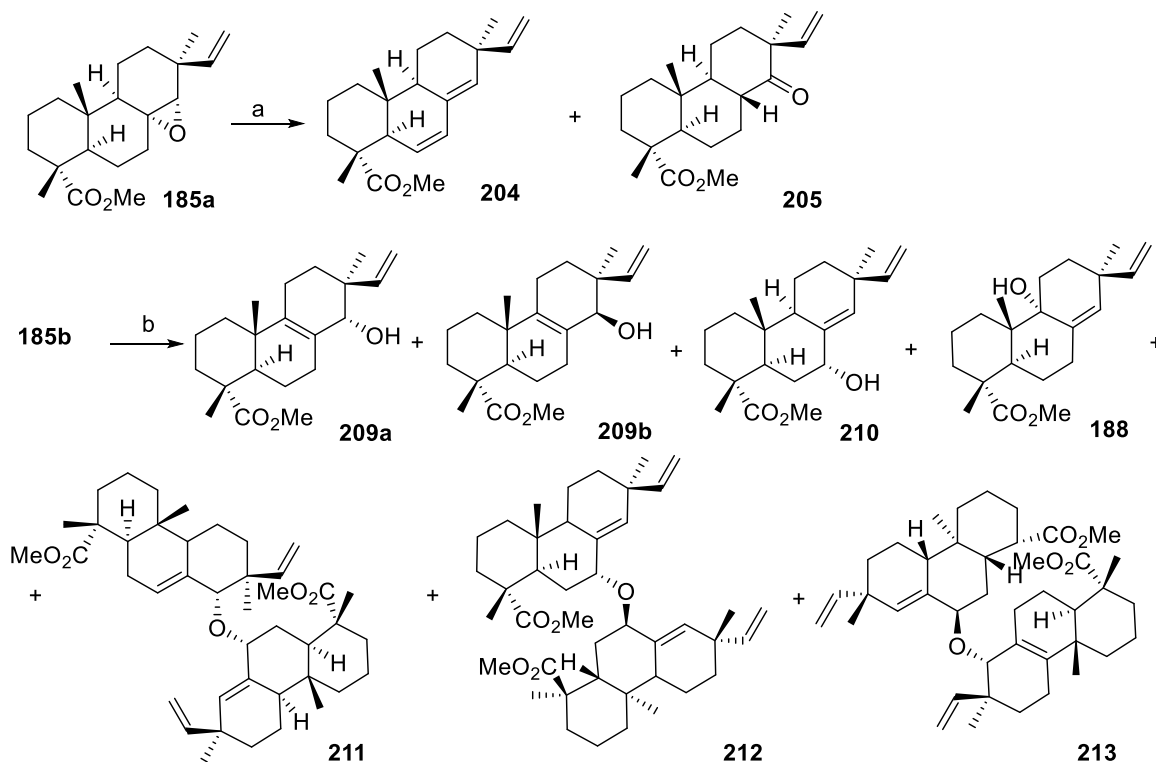
В работе [88] осуществлен синтез 8,14-эпоксипимаровой кислоты **185b** последовательностью превращений, включающих окисление гидроксиолефина **195**, действием реагента Коллинза и получением терминального алкена реакцией Виттига. Раскрытие эпоксида **185b** под действием эфира трехфтористого бора (условие *d*) или в присутствии окиси алюминия (условие *e*) приводило к метил 14 β -гидроксирозадиен-5(10),15-оату (**203**). Эпоксид раскрывается также при выдерживании раствора соединения **185b** в циклогексане на активированном силикагеле; при этом образуются: триен дитерпенового типа (**204**) (выход 12%), 14-кетодитерпеноид (**205**) (выход 12 %), бициклический дитерпеноид (**200b**) (выход 19 %), циклопропансодержащий дитерпеноид

(**206**) (выход 8 %) и изомерные 14-гидроксипимараны (**207**) (выход 5%), (**208**) (выход 16%), **125a** (выход 5%). Предположительный механизм образования стробана (**200**) и фенантрена **203** также обсуждается в статье (Схема 29).

Схема 29



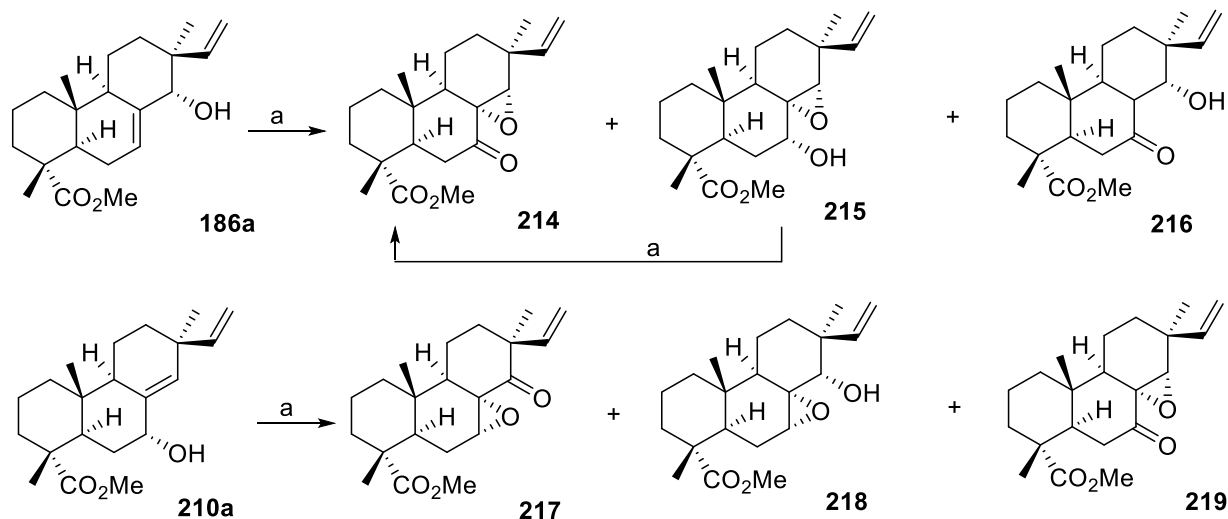
В работе [112] получено раскрытие эпоксида **185a** под действием трехфтористого бора (Схема 30), при проведении реакции при комнатной температуре из реакционной смеси идентифицировали триен дитерпенового типа **204** (выход 18%) и 14-кетодитерпеноид **205** – эпимер **198** (выход 11 %). При проведении реакции при пониженной температуре основными продуктами были аллильные спирты (**209**), (**210**), **188** (суммарный выход 51%), а также продукты дальнейших взаимодействий спиртов – димеры (**211**)-(213).

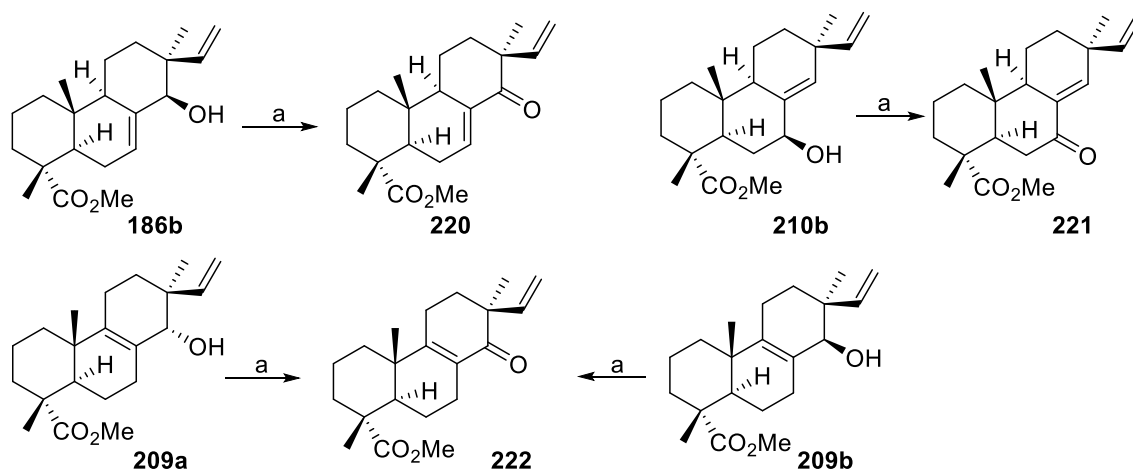


a: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhH, 20°C ; b: $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, PhMe, -50°C .

Изучены превращения дитерпеновых аллильных спиртов **186**, **209**, **210** и (**215**) под действием реагента Коллинза (Схема 31). Анализируя полученные результаты, можно сделать вывод о том, что для 14α и 7α -спиртов основными продуктами являются эпоксикетоны, тогда как для β -продуктов наблюдается образование исключительно непредельных кетонов. Эпимерные 14α - и 14β -гидрокси- $\Delta^{8,9}$ -пимараты **209** не обнаруживают вышеобозначенных различий при окислении реагентом Коллинза. Единственным продуктом реакции в каждом случае является 14-кето- $\Delta^{8,9}$ -пимарат (**222**) (выход 86 и 90% соответственно) [113].

Схема 31

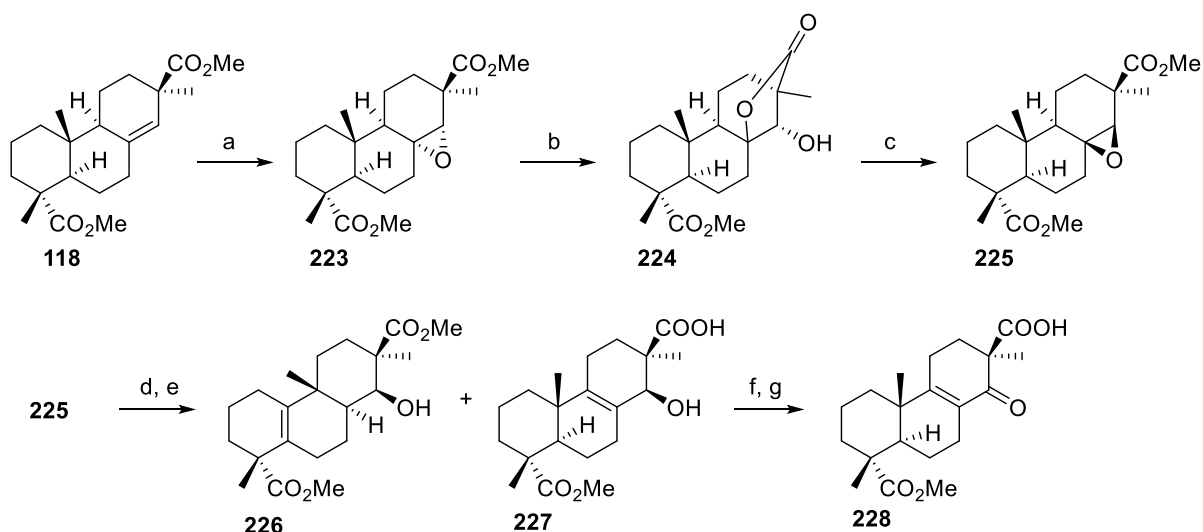




a: CrO_3/Py (2 M), CH_2Cl_2 .

На основе дитерпеноида **118** осуществлен синтез α -эпоксида (**223**), а через стадию формирования гидросилактона (**224**) получен и его β -изомер (**225**) (Схема 32). Раскрытие эпоксида **225** под действием кислот Льюиса, как и в случае пимаровой кислоты, приводит к дитерпеноиду розанового типа (**226**), а в следовых количествах также образуется 14β -гидроксидитерпеноид (**227**), который был окислен оксидами хрома или марганца до гидроксипроизводного (**228**) [80].

Схема 32

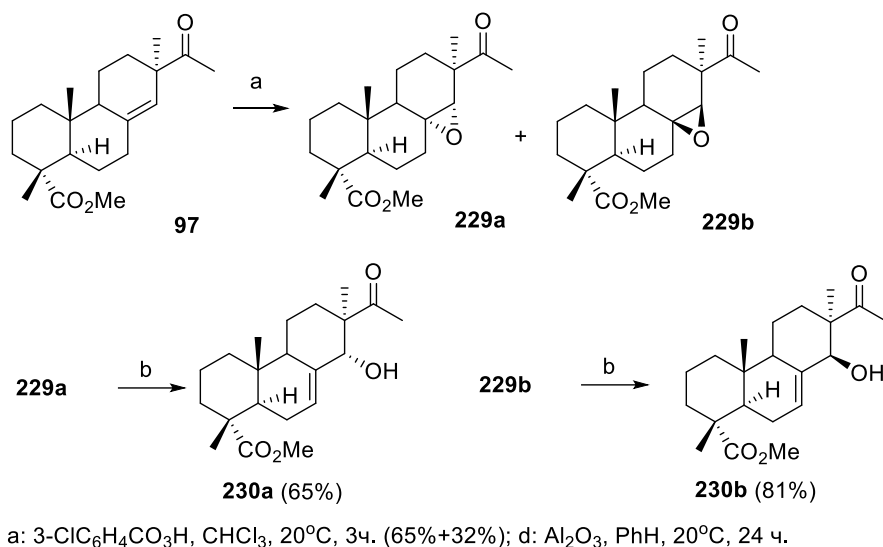


a: CH_2N_2 , Et_2O ; затем $3\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$, 0°C (78%); b: гексан, 20°C , 2 ч. (82%); c: $\text{MeSO}_2\text{Cl}/\text{Py}$, затем 50% KOH/MeOH ; d: $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, PhH , 20°C , 24 ч.; e: SnCl_4 , 20°C , 24 ч.; f: $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$, Me_2CO , 20°C , 10 мин.; g: MnO_2 , CHCl_3 .

Эпоксидирование соединения **97** 3-хлорнадбензойной кислотой протекает с высокими выходами (Схема 33). Примечательно, что образование β -изомера (**229b**) в данных условиях предпочтительнее (выход 65% для (**229b**) и 32% для (**229a**)). В результате выдерживая данных продуктов в окиси алюминия происходит селективное

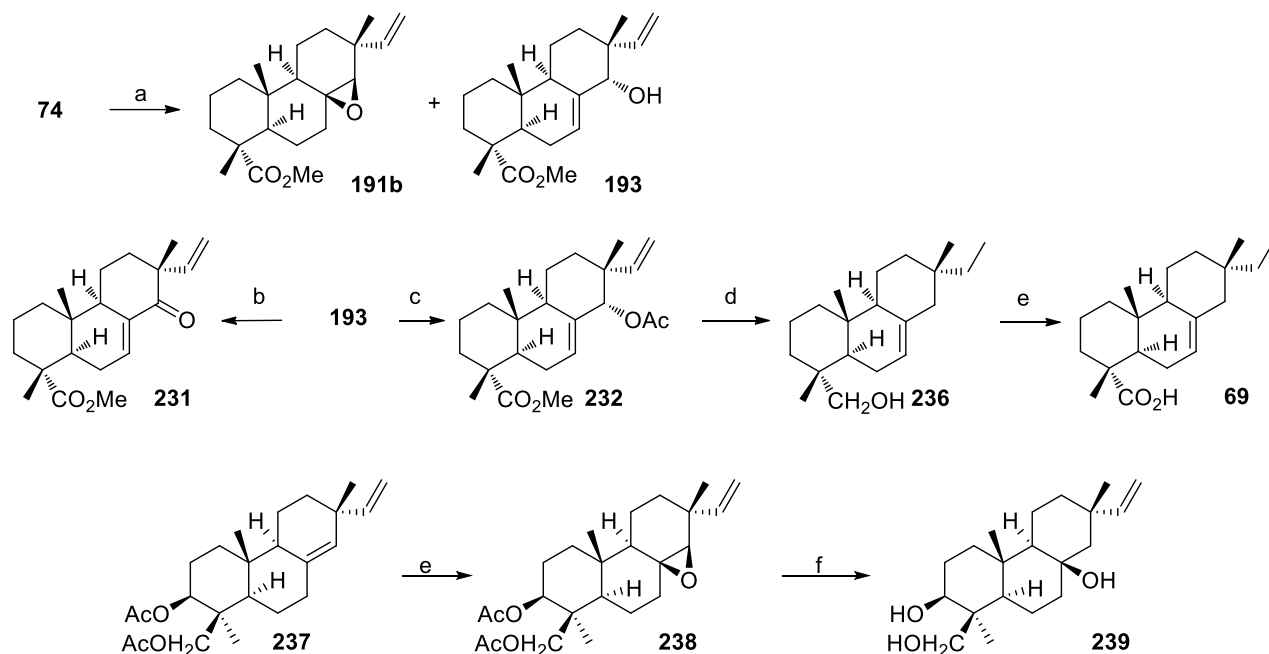
раскрытие эпоксидов с образованием непредельных спиртов: 14 β - и 14 α -гидрокси-15-кето- $\Delta^{7,8}$ -пимаратов (**230b**) и (**230a**) (выход 81 и 65 % соответственно) [81].

Схема 33



Окислительные превращения сандаракопимаровой кислоты и её производных

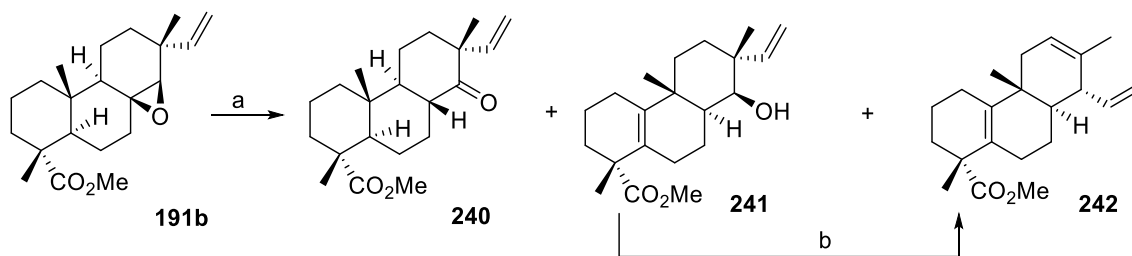
Эпоксидирование метилсандаракопимарата **74** 3-хлорнадбензойной кислотой приводит к смеси 8 β ,14 β -эпоксида **191b** (выход 25%) и аллильного спирта **193** (выход 30%), окисление последнего гладко приводит к кетону (**231**) (Схема 34) [114]. Эпоксидирование производных сандаракопимаровой кислоты использовали для получения дигидроизопимаранов, содержащих в структуре 7,8-двойную связь или гидроксизаместитель в положении С-8. Так, ацилирование **193** и последующее восстановление ацетата (**232**) литием в этиламинe дает дигидроизопимаринол (**236**), окисление которого избытком реагента Джонса приводит к соответствующей дигидроизопимаровой кислоте **69** [114]. Эпоксидирование 3-замещенного сандаракапимарата (**237**) 3-хлорнадбензойной кислотой приводит к 8,14 β -эпоксиду (**238**), восстановлением которого получают триол (**239**) [115].



a: 3-ClC₆H₄CO₃H, CH₂Cl₂; b: MnO₂; c: Ac₂O/Py, 20°C; d: Li, EtNH₂, 0°C; e: CrO₃/H₂SO₄(50%); f: 3-ClC₆H₄CO₃H, Et₂O, 20°C (66%); g: Li-NH₃, ТГФ, -40°C, 1 ч., затем PhBr (50%).

Раскрытие 8,14-эпоксисоединений дитерпеноидов изопимаранового ряда под действием эфира трехфтористого бора представляет простой путь получения дитерпеноидов с винильной группой в положении С-14 (Схема 35) [116].

Схема 35



a: BF₃·Et₂O, PhH, 20°C, 15 мин.; b: BF₃·Et₂O, PhH, 20°C, 4 ч.

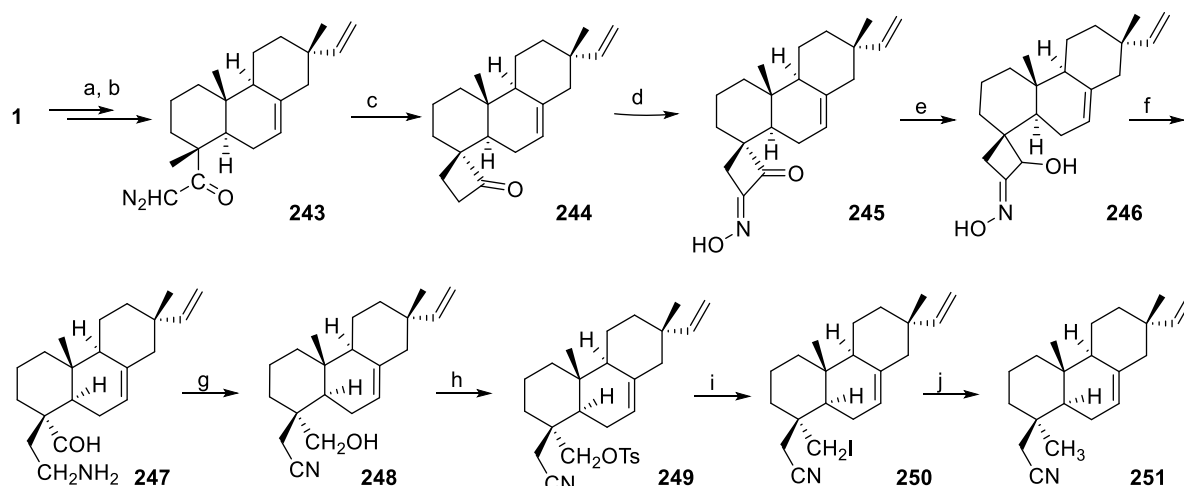
1.2.3 Получение производных дитерпеноидов по карбоксильной функции

Карбоксильные производные изопимаровой кислоты.

Для изопимаровой кислоты получены следующие производные по карбоксильной функции: метиловый [117, 94, 83, 103, 118] и этиловый эфиры [119], хлорангидрид [120], спирт [121], азид [122], амид [123], изоцианат [123], бензамид [124] и имидазолид [125]. В работе [126] сообщается о синтезе 19-нор-19-цианометильного производного изопимарадиена (251) из изопимаровой кислоты 1 (Схема 36). Диазокетон (243), полученный количественно реакцией хлорангидрида изопимаровой кислоты с

дiazометаном, превращают в спироциклобутанон (**244**), который при обработке изоамилнитритом в щелочной среде дает α -гидроксииминокетон (**245**). При восстановлении последнего гладко образуется α -гидроксииминоспирт (**246**). Последующее восстановление альдегида до спирта (**248**), тозилрование и обработка тозилата (**249**) действием иодида натрия приводит к иодметилнитрилу, восстановление которого амальгамированной цинковой пылью приводит к нитрилу **251**.

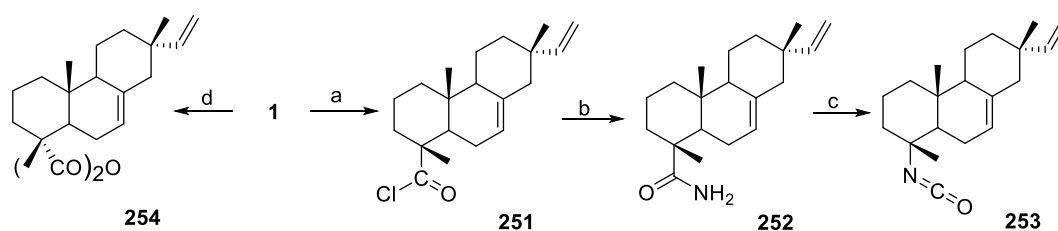
Схема 36



a: SOCl_2 ; b: CH_2N_2 ; c: Ag_2O , PhH, 80°C ; d: $\text{RON}=\text{O}$, KOBut; e: NaBH_4 ; f: TsOH, PhH;
g: NaBH_4 ; h: TsCl, Py; i: NaI, DMF, 150°C ; j: Zn/Hg, MeOH, 60°C .

На схеме 37 показан синтез изоцианата (**253**) изопимаровой кислоты и ее ангидрида на основе хлорангидрида.

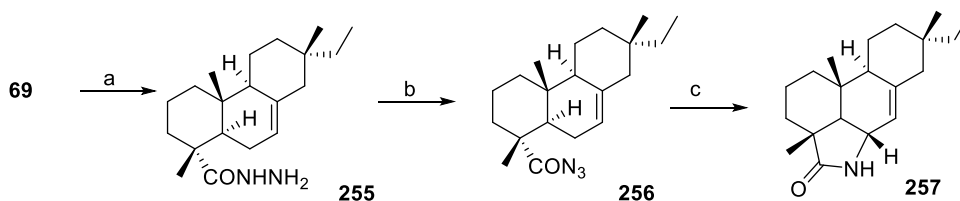
Схема 37



a: PCl_3 , CHCl_3 , 60°C , 2.5 ч. (94%); b: NH_3 -eq, Et_2O , 20°C (50%); c: 10%-KOH, Et_2O , Br_2 , $5-10^\circ\text{C}$ (34%);
d: Ac_2O , 140°C , 10 ч. (20%).

Синтез циклического лактама (**257**) из гидразида дигидроизопимаровой кислоты (**255**), через стадию образования азида (**256**) [127] приведен на схеме 38.

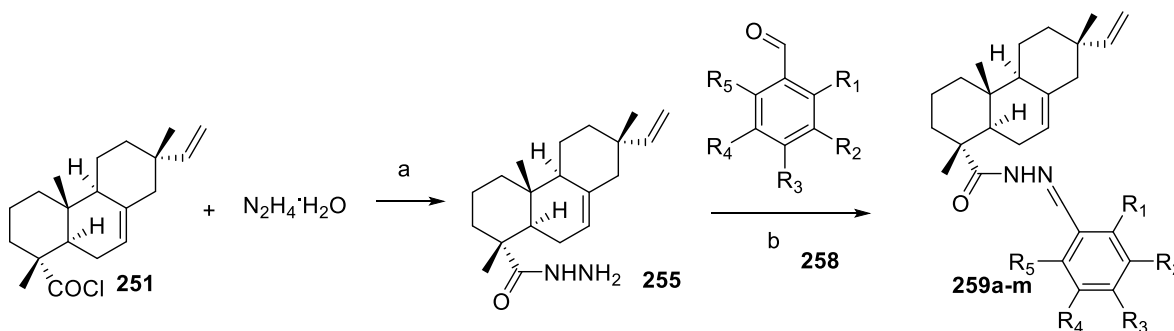
Схема 38



a: SOCl_2 , Py, Et_2O ; b: NH_2NH_2 , EtOH, 0°C ; c: NaN_3 , AcOH, 0°C ; d: hv, гексан, 20°C (9%).

В настоящий момент в мире, помимо нашей лаборатории, исследованиями синтетических трансформаций изопимаровой кислоты занимается также группа китайских ученых под руководством Zhendong Zhao. Авторами осуществлен синтез производных ацилгидразинов с арильными заместителями реакцией бензальдегида с гидразином **255** в метаноле. Реакция протекает при кипячении с высокими выходами. Далее соединения были изучены на цитотоксическую активность в отношении клеточных линий НерG-2, MDA-MB-231, PC-3, Нер-2 в концентрациях 10 μM и 100 μM . В результате выявлено соединение (**259a**) для которого в концентрации 100 μM наблюдается высокий процент (>75%) гибели всех раковых клеток. На клеточной линии Нер-2 лучший результат показало соединение (**259e**) [128].

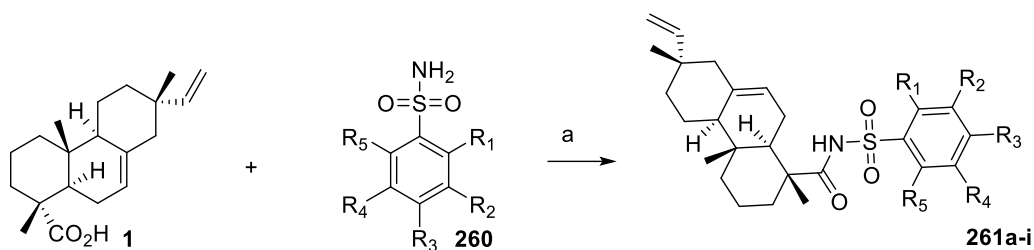
Схема 39



a: CH_2Cl_2 , Et_3N , 20°C , 90%; b: EtOH, 90°C , 50-78 %.

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5		R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
a	OH	H	H	H	H	78%	e	NO_2	H	H	H	66%
b	H	H	OH	OMe	H	50%	h	H	H	CF_3	H	71%
c	H	H	OMe	H	H	68%	i	CF_3	H	H	H	63%
d	H	H	Me	H	H	70%	j	H	H	SMe_2	H	71%
e	H	H	Cl	H	H	62%	k	H	H	NMe_2	H	68%
f	Cl	H	H	H	H	60%	l	Cl	H	Cl	H	65%
g	H	H	Br	H	H	74%	m	Cl	Cl	H	H	62%

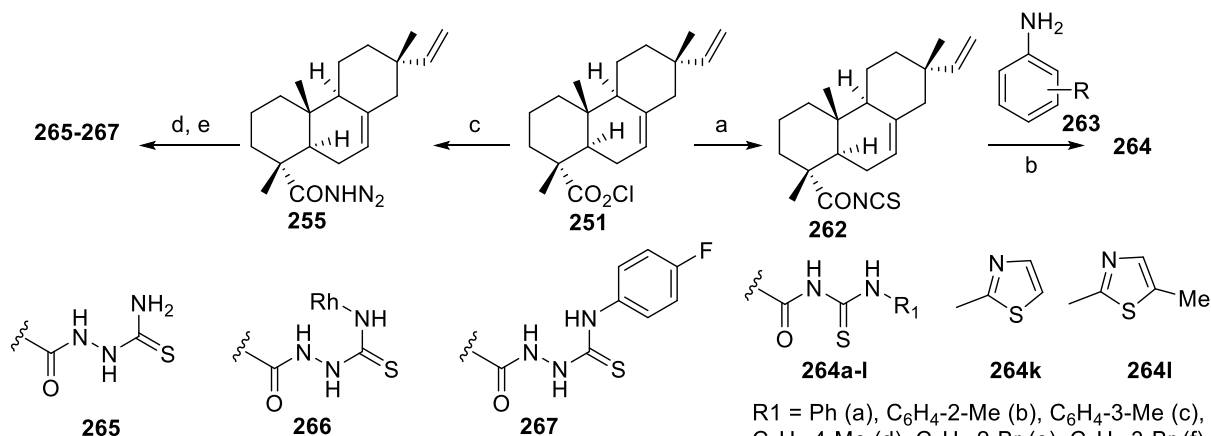
В патенте [129] взаимодействием арилсульфонамидов с хлорангидридом изопимаровой кислоты описан синтез терпеноидов (**261a-i**) (Схема 40). Полученные соединения показали высокий процент гибели опухолевых клеток К 562, A375, Hela, ES-2.



a: 1) $(\text{COCl}_2)_2$, CH_2Cl_2 , затем **260**, Et_3N , ТГФ, 20°C , 75-91%.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	
a	H	H	H	H	H	88%	f	H	Cl	H	H	84%
b	H	H	Me	H	H	90%	g	Cl	H	Cl	H	82%
c	H	H	OMe	H	H	90%	e	OMe	H	Cl	H	79%
d	H	H	F	H	H	88%	h	F	F	F	F	75%
e	H	H	Br	H	H	87%	i	H	H	CF ₃	H	80%

В статье [130] описан синтез ацил (амид) тиомочевин изопимаровой кислоты (**264**)-(**267**) (Схема 41). Исследование противогрибковой активности на штамме *Candida Albicans* показало, что соединения **264**, **265**, **267** вдвое превышают активность самой кислоты **1** (62 мкг/мл). Тиомочевины (**264c**) и **267** проявили высокую скорость ингибирования роста раковых клеток меланомы человека (A375) и карциномы предстательной железы (PC-3).



a: RSCN , MeCN , 75°C , 2 ч.; b: **3**, MeCN , 25°C ; c: $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, Et_3N , ТГФ, 25°C , 2 ч.; d: KSCN , 5%-HCl, кип.; e: R_2NCS , MeCN , 82°C .

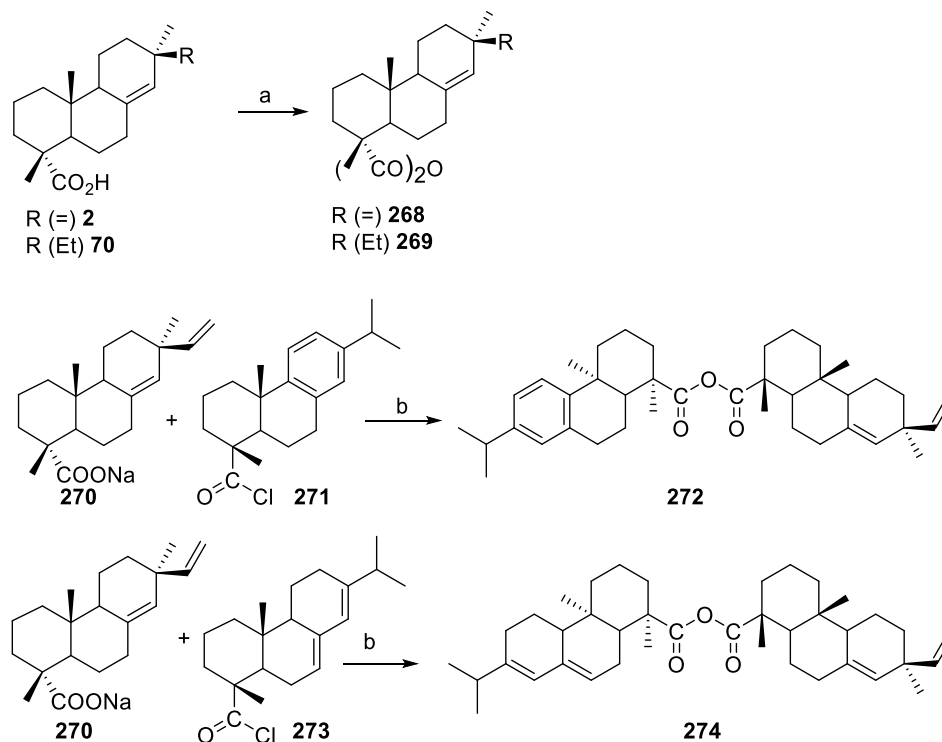
R1 = Ph (a), C_6H_4 -2-Me (b), C_6H_4 -3-Me (c), C_6H_4 -4-Me (d), C_6H_4 -2-Br (e), C_6H_4 -3-Br (f), C_6H_4 -4-Br (g), C_6H_4 -3-Cl (h), C_6H_4 -4-Cl (i), C_6H_4 -4-NO₂ (j)

Получение производных пимаровой кислоты по карбоксильной функции

В работах [101, 131] описано получение ангидридов пимаровой (**268**) и дигидропимаровой (**269**) кислот при взаимодействии соответствующих дитерпеновых кислот с N,N'-дициклогексилкарбодиимидом. Позднее указанные соединения (выход 52 и 25 % соответственно) получили по способу Фонроберта. В работе [120] описано получение смешанных ангидридов пимаровой кислоты (**272**) (выход 62 %) и (**274**) (выход

35%) реакцией натриевой соли пимаровой кислоты (**270**) с хлорангидами абиетиновой (**271**) и дегидроабиетиновой (**273**) кислот.

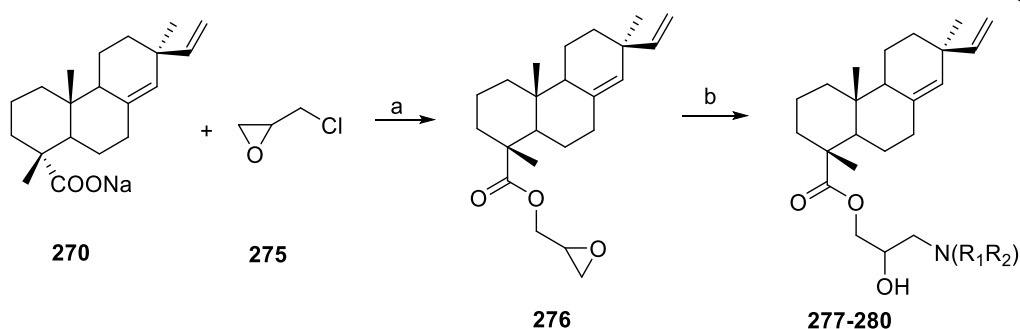
Схема 42



a: Ac_2O , 140°C , 4-5 ч.; b: Et_2O , 35°C .

В работе [132] получены 3-амино-2-оксипропиловые эфиры пимаровой кислоты (**277**)-(**280**) в результате селективного раскрытия цикла под действием вторичных аминов (Схема 43). Глицидиловый эфир пимаровой кислоты (**276**) получали алкилированием карбоксилат-аниона эпихлоргидрином.

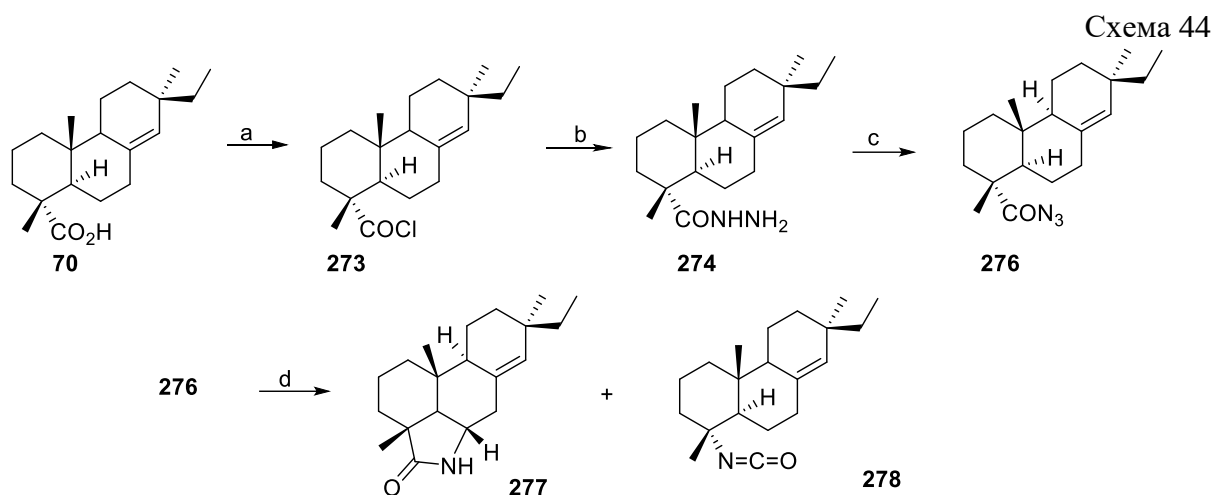
Схема 43



$\text{R}^1+\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_5$ **277**; $\text{R}^1+\text{R}^2 = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$ **278**; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{Et}$ **279**; $\text{R}^1=\text{R}^2=\text{EtO}$ **280**.

a: NaOH , 100°C , 6 ч. (98%); b: $\text{R}^1(\text{R}^2)\text{NH}$, EtOH , 60°C , 8 ч. (72-77%).

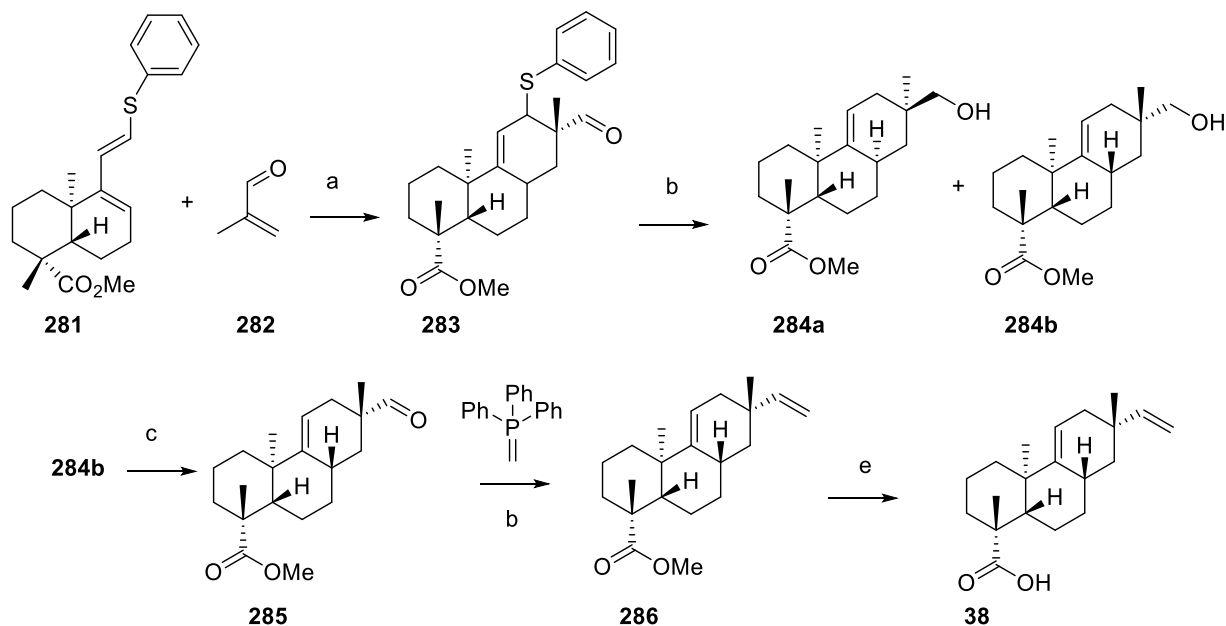
Получены хлорангидрид (**273**), гидразид (**274**), азид (**276**) и изоцианат (**278**) дигидропимаровой кислоты (Схема 44). Последний был получен в результате фотолиза азида **276** с выходом 55%, дополнительно выделен лактам (**277**) с выходом 26%. [133].



a: SOCl_2 , Py, Et_2O ; b: NH_2NH_2 , EtOH , 0°C ; c: NaN_3 , AcOH , 0°C ; d: $h\nu$, гексан, 20°C , 12 ч.

1.3 Синтез *энт*-пимарата акантойной кислоты и ее превращения

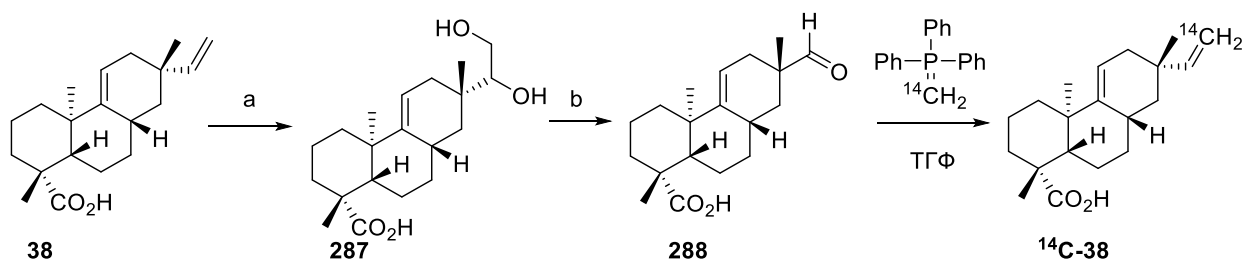
Акантойная кислота **38** (см. Рис. 4.) привлекла значительное внимание в связи с ценной биологической активностью (см. раздел 1.1.5). Осуществлен энантиоселективный синтез акантойной кислоты **38**, основанный на реакции Дильса-Альдера между диенофилом (**281**) и фенантреновым диеном (**282**) [134, 135, 136, 48] (Схема 45). В работе [134] описан синтез, включающий 14 этапов, каждая стадия протекает с высокими выходами, общий выход составил 9%. С помощью реакции Дильса-Альдера обеспечивается стереохимия в углеродных центрах в положениях C-13 и C-8. Соединение (**283**) восстанавливали с помощью NaBH_4 и десульфовали, далее для образования нужного диастереомера использовали только спирт (**284b**), который окисляли с помощью реактива Десс-Мартина с последующей реакцией Виттига. Последним этапом стало снятие защитной группы под действием LiBr в кипящем ДМФА.



a: SnCl_4 , CH_2Cl_2 , 20°C , 19 h., 84%; b: NaBH_4 , Ni-Re, 91%; c: периодат Десса-Мартина, CH_2Cl_2 , 25°C , 86%; d: бис(триметилсилил)амид натрия, ТГФ, 86% e: LiBr , ДМФА, 1 ч., 153°C , затем H_2O , 25°C , 93%.

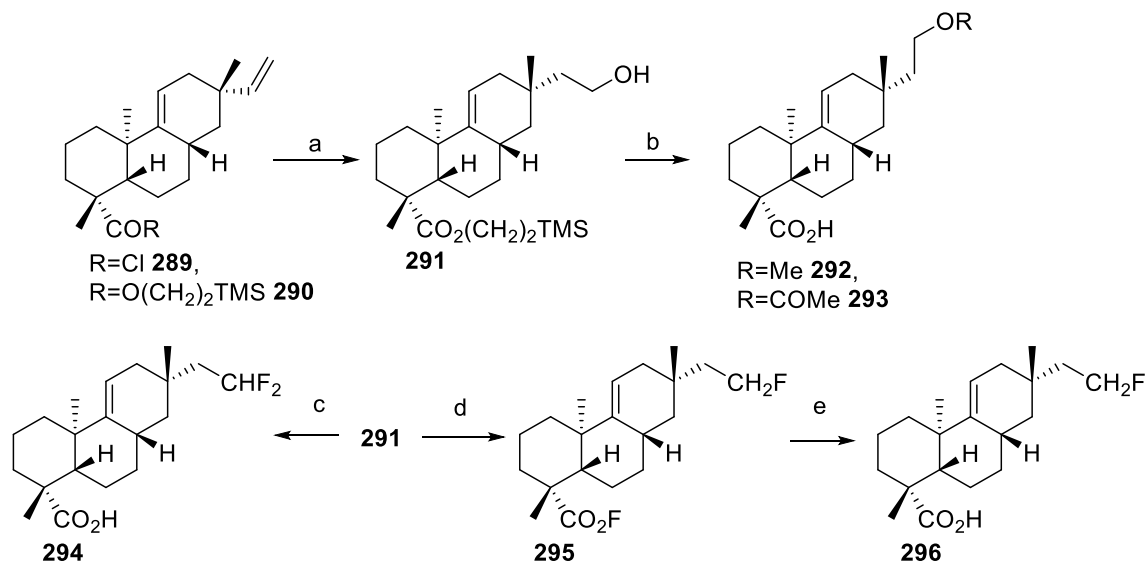
В работе [137] описывается четырехстадийный синтез ^{14}C -меченного дитерпеноида (^{14}C -38) в положении C-16, необходимого для дальнейших фармакологических исследований (Схема 46). Синтез кислоты основан на реакции Виттига, в которой альдегид (288) взаимодействует с ^{14}C -меченым метиленфосфатом. Альдегид получен в результате окисления оксидом осмия терминальной связи и расщеплением под действием периодата Десса-Мартина.

Схема 46



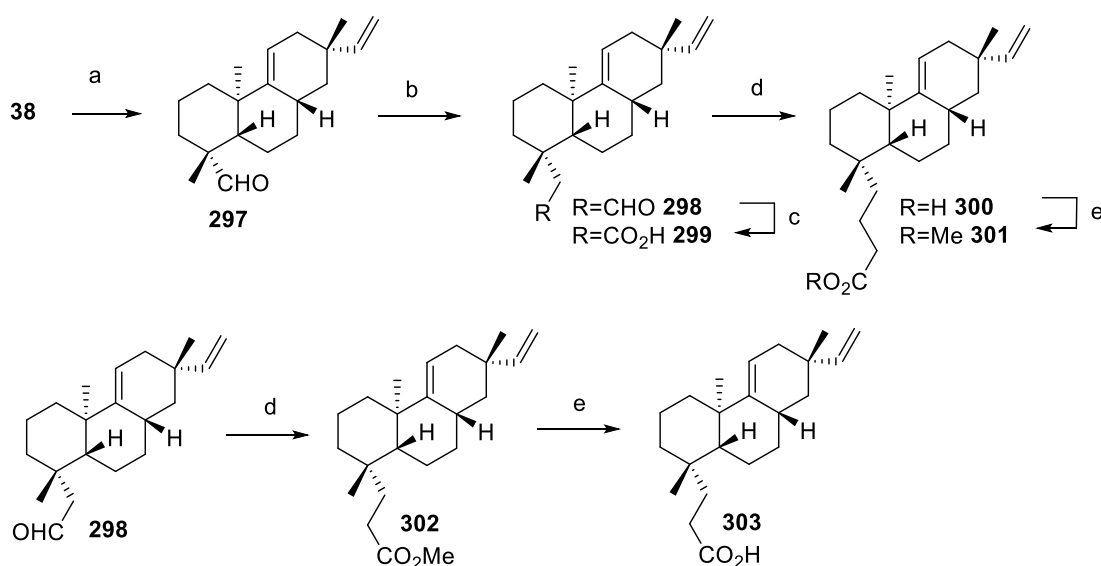
a: OsO_4 , NMO, $t\text{-BuOH}$, ТГФ, H_2O , b: NaIO_4 , KH_2PO_4 , MeOH , H_2O .

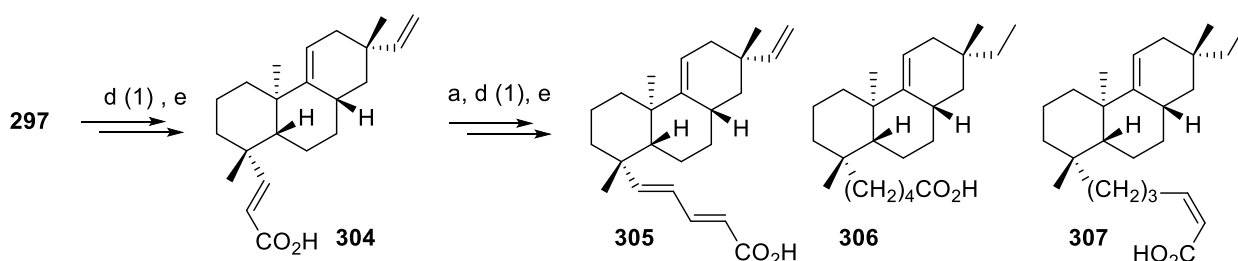
Синтез и исследование противовоспалительной активности производных акантоиной кислоты были изучены в работах [138, 139, 136]. 16-Оксо-алкил- (292) и 16-ацетил (293) производные терпеноида получены с использованием реакции гидроборирования винильной связи защищенного терпена (290) (Схема 47). Кроме того, авторы осуществили синтез фтор-производных по положению C-16 (294) и также по карбоксильной функции (295), галогенолиз которого приводит к продукту (296).



a: BH_3 , SMe, THF; b: 1) NaH, Me_3I , эфир / ДМСО или Ac_2O , пиридин, 2) TBAF, ДМСО; c: TPAP, NMO, CH_2Cl_2 , 2) DAST, CH_2Cl_2 , 3) TBAF, ДМСО; d: DAST, CH_2Cl_2 ; e: LiOH, ТГФ/ H_2O

На схеме 48 приведен синтез производных акантоиной кислоты **38**, в которых карбоксильная функция удалена от терпена на этильную (**303**) и пропильную (**300**) группы, также синтез ненасыщенных кислот (**304**) и (**305**), и кислот, с восстановленной винильной связью (**306**), (**307**). Все соединения получены по общей схеме, включающей восстановление карбоксильной функции под действием LiAlH_4 , далее образующийся гидроксид окисляли системой N-Оксид N-метилморфолина – перрутентат тетрапропиламмония, а образующийся кетон вводили в реакцию Виттига. Образующиеся эфиры гидролизовали гидроксидом лития в водном ТГФ.

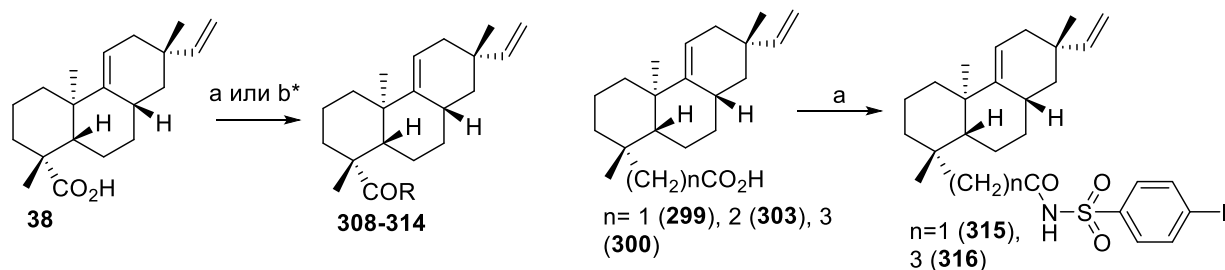




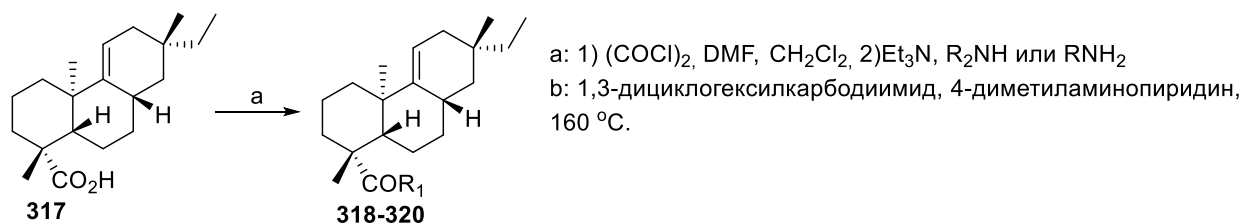
a: 1) LiAlH_4 , ТГФ 2) TPAP, NMO, CH_2Cl_2 ; b: 1) Ph_3PCOMe , ТГФ, 2) PTSA, ацетон; c: AgNO_3 , KOH, EtOH; d: 1) $(\text{EtO})_2\text{P(=O)CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, ТГФ, 2) Mg, MeOH; e) LiOH, H_2O / ТГФ.

Полученные кислоты **299**, **300**, **330** и дигидроакантойную кислоту (**317**) превращали в хлорангидриды, которые далее амидировали с соответствующими аминами, гидразином, сульфамидом [139], а также адамантил амидом [51]. Амиды (**311**)-(**314**) синтезированы карбодиимидным способом [136]. Полученные соединения были протестированы на способность ингибировать циклооксигеназу-2. Большинство соединений проявляет значительное ингибирование роста отека, активность соединений (**310**) и (**319**) сопоставима с кетопрофеном. На основе агента **300** предложено пероральное средство (таблетка, содержащая 2.5 мг агента) и инъекционная форма (0,8 мг агента в 1 мл водного HCl). По активности предлагаемые средства в 3.3 раза превосходят индометацин. Как блокаторы COX-2 они в 1.5 раза сильнее известного препарата NS-398. Соединения **300** активно снижают отёк через 30–60 минут после воспроизведения воспаления [140].

Схема 49



R= NHMe (**308**), R=имидазол (**309**), R=NHNH₂ (**310**)
 NHCO₂Me (**311***) (83%), пирролидин (**312***) (71%), циклогексамин (**313***)
 адамантил амид (**314***) (88%).

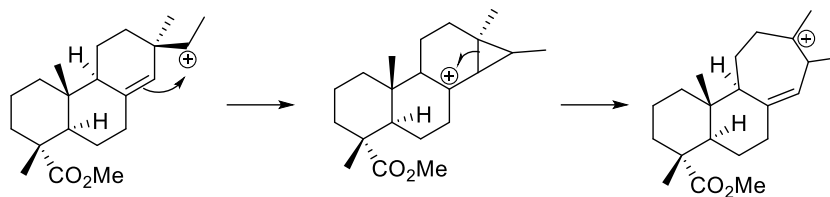


R₁= NH₂ (**318**), NHNH₂ (**319**), NHOH (**320**)

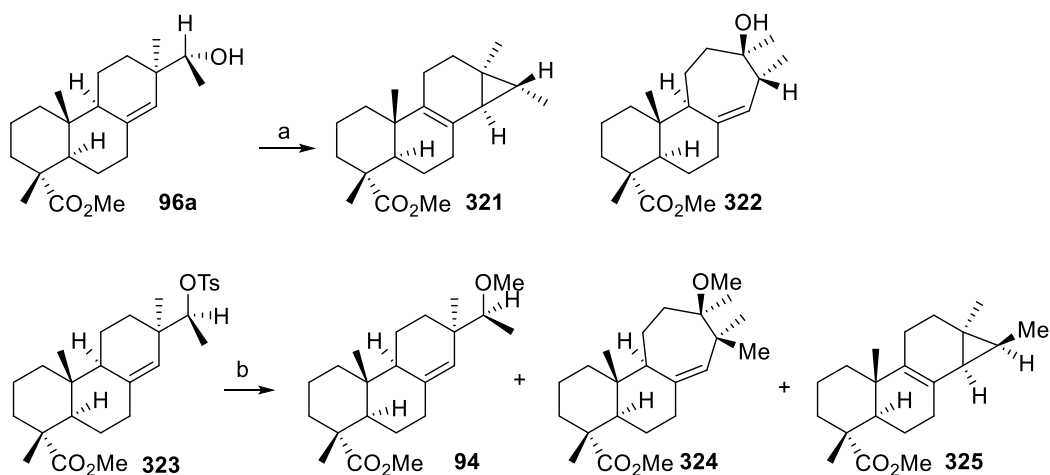
a: 1) $(\text{COCl})_2$, DMF, CH_2Cl_2 , 2) Et₃N, R₂NH или RNH₂
 b: 1,3-дихлоргексилкарбодиимид, 4-диметиламинопиридин, 160 °C.

1.4 Перегруппировки пимаранов с образованием скелета стробана

Общий путь к синтезу дитерпена со стробановым скелетом из пимаровой кислоты заключается в атаке двойной связи на винильный катион с последующим разрывом циклопропановой связи (схема 50) [83].

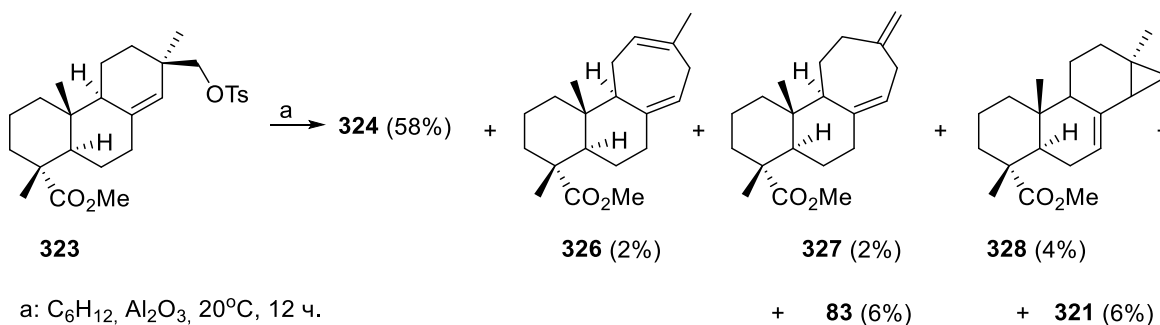


В работах [83, 141] показана способность 15(R)- и 15(S)-тозилатов метилпимарата (**323**) изомеризоваться в структуры, содержащие либо циклопропан, либо циклогептан, в результате сольволиза (Схема 51). Попытка получения тозилата 15(R)-эпимера привела к образованию двух продуктов: метилового эфира циклопропансодержащей кислоты (**321**) и производного стробана (**322**) с выходом 22 % и 20 %, соответственно. Сольволиз тозилата **323** дал смесь трех продуктов: **94**, (**324**) и (**325**) с выходом 6, 14 и 21% соответственно.



a: TsCl/Py, -15°C ; b: NaOAc, MeOH, 25°C .

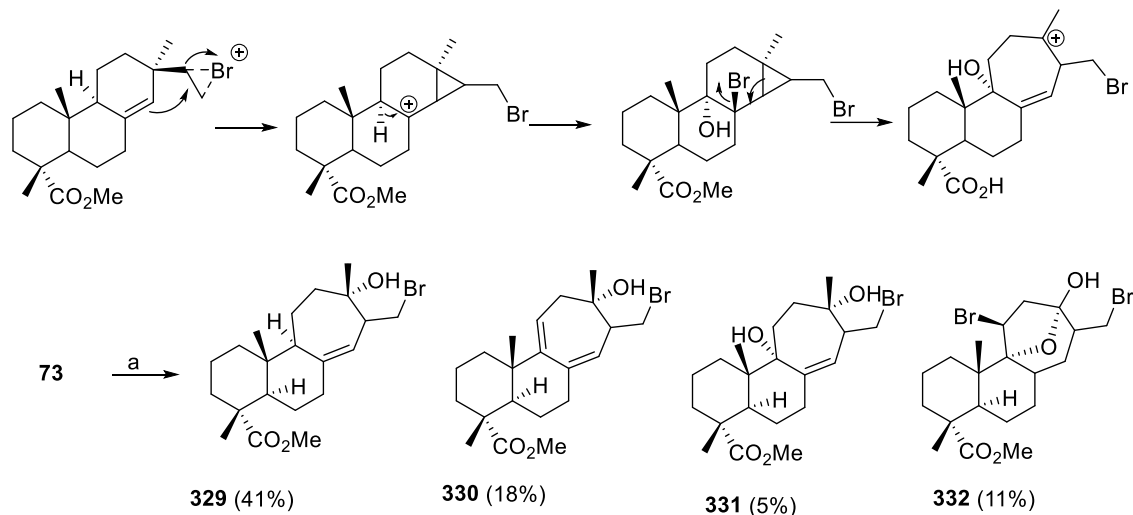
При выдерживании раствора тозилата **323** в циклогексане на окиси алюминия реакция протекает с образованием перегруппированных продуктов двух типов, причем выход соединения **324** является основным [142].



a: C_6H_{12} , Al_2O_3 , 20°C , 12 ч.

Продукты гомоаллильной циклопропил-карбенильной перегруппировки – соединения стробанового типа (329)-(332) (общий выход 90 %) – образуются при действии брома на метилпимарат 73 в водном ТГФ [143] (Схема 53).

Схема 53



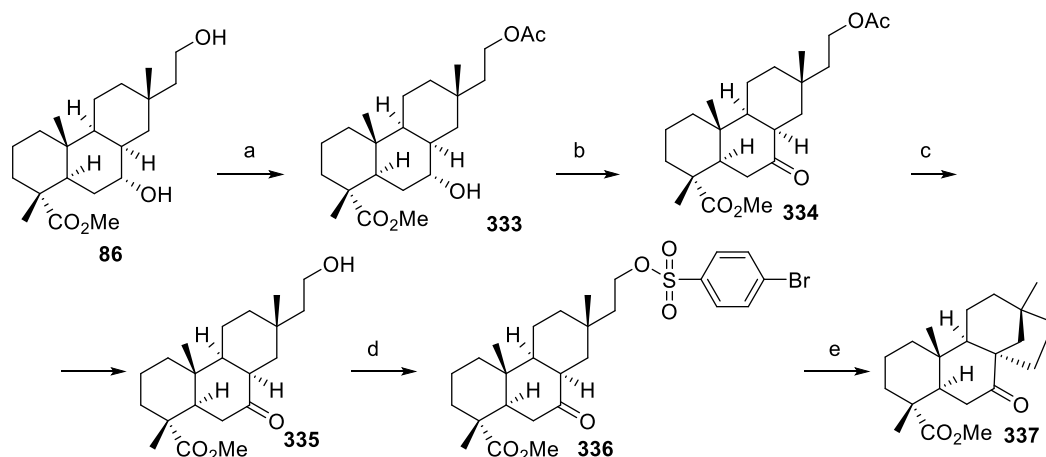
a: Br₂, ТГФ/H₂O, NaHCO₃, 0°C, 10 мин. (90%).

1.5 Синтез тетрациклических производных пимаровых кислот

1.5.1 Синтез хибановых производных на основе изопимаровой кислоты

На основе гидроксипроизводных дитерпеноидов осуществлен синтез ряда тетрацикланов. В работе [83] изучена циклизация трициклических дитерпеноидов разнообразного строения (Схема 53). Тетрациклический кетон (производное изохиана) (337) получен из дитерпенового диола 86 с общим выходом 50%. Последовательность превращений, включающая защиту гидроксильной группы при атоме С-16, окисление (333) до кетона (334), снятие ацетильной защиты с образованием гидроксикетона (335) и циклизацию соединения (336), приводит к изохиану 337.

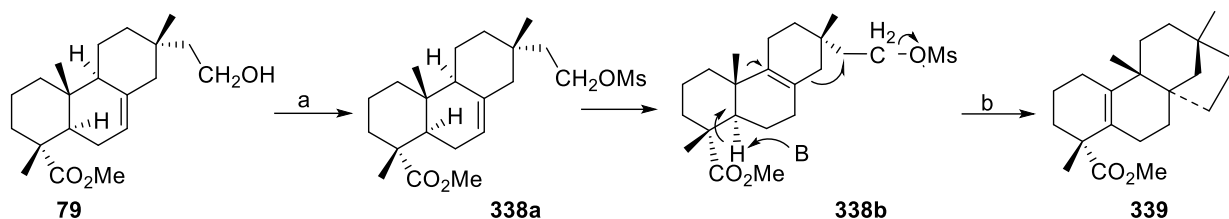
Схема 53



a: AcOH, H₂SO₄; b: CrO₃-Py, 25°C; c: 10%-KOH-MeOH; d: 4-BrC₆H₄SO₂Cl-Py, 0°C; e: KOBut - *t*-BuOH.

В работе [83] исследованы возможности катионной циклизации доступного продукта гидроборирования метилизопимарата – соединения **79** для получения тетрациклических дитерпеноидов (Схема 54). Сольволиз соединений (**338a**) и (**338b**) приводит не только к продукту внутримолекулярной циклизации боковой цепи по атому С-8, но и к миграции метильной группы с образованием тетрациклического соединения (**339**).

Схема 54

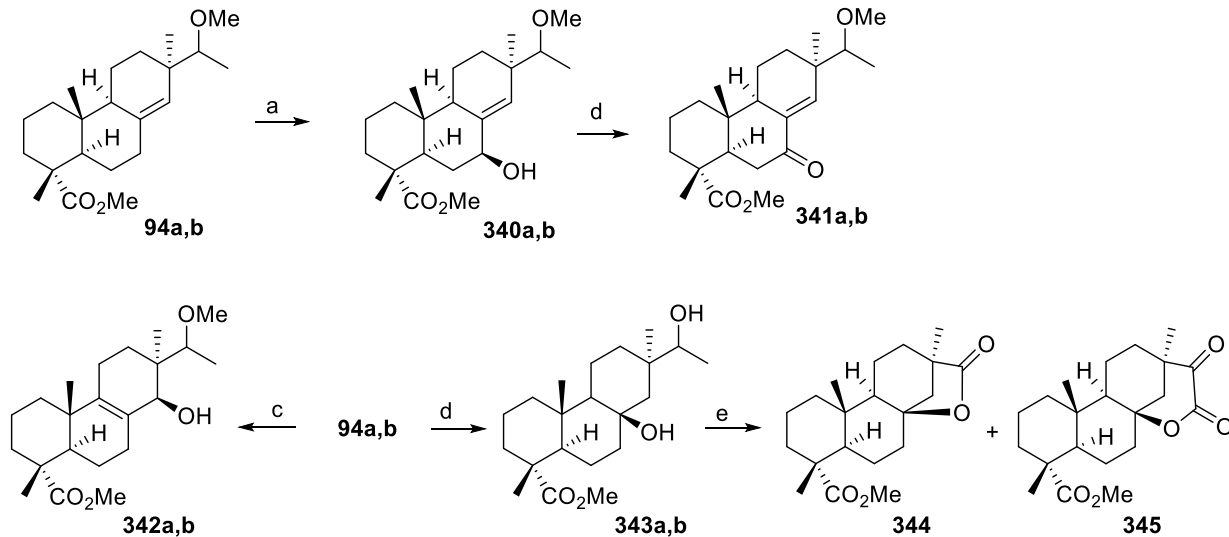


a: MsCl, Py, 0°C, 12 ч. (62%); b: AcOH, 100°C, 3 ч. (40%).

1.5.2 Циклизация пимаровых производных

На основе 15-метоксидигидросандаракопимарата **94** выполнено селективное введение гидроксильной группы в положения 7β (**340a, b**), 14β (**342a,b**) и 8β (**343a,b**) (Схема 55). Обработка последнего хромовым ангидридом в уксусной кислоте приводила к смеси циклических продуктов (**344**) и (**345**) с выходом 48 и 35 % соответственно [81].

Схема 55

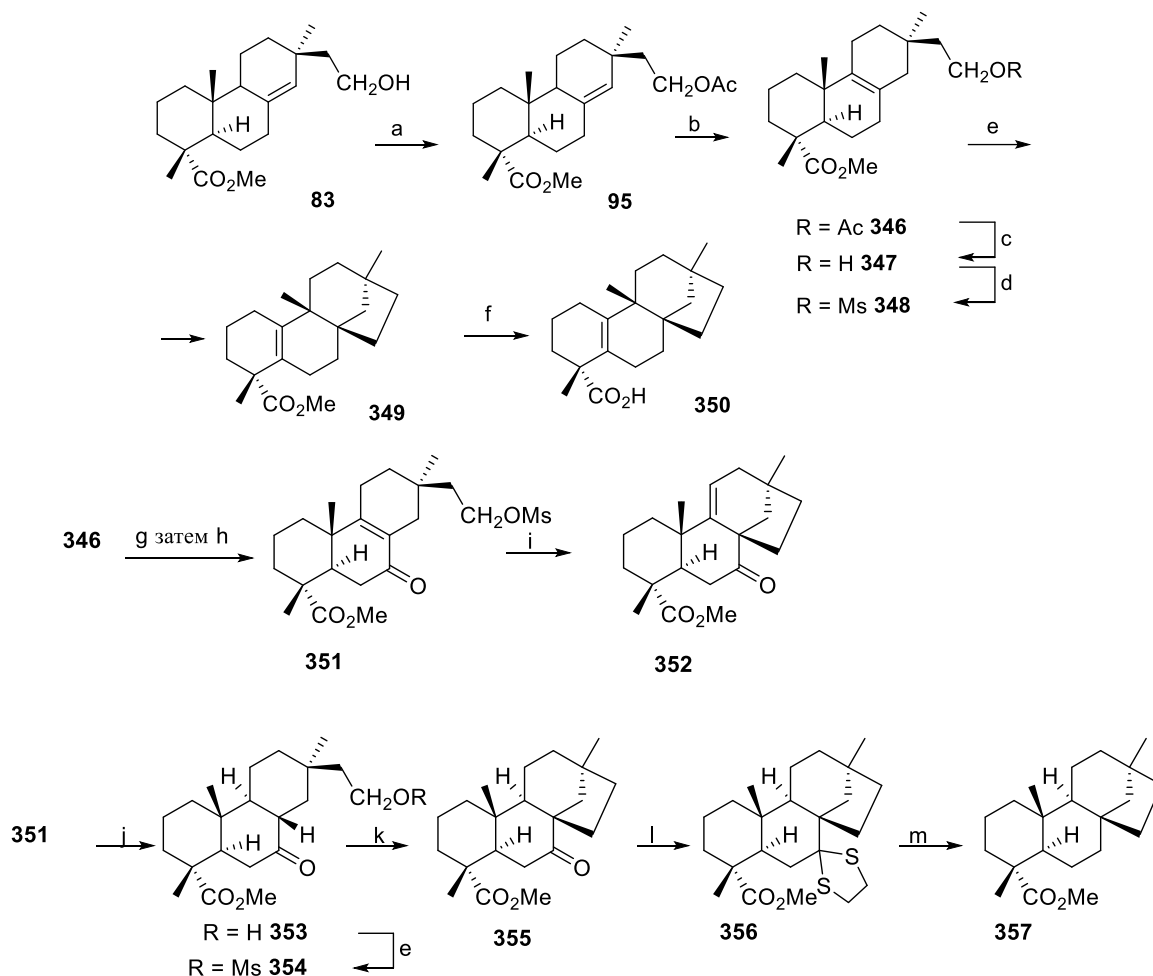


a: H₂SeO₃, диоксан, 20°C (64%); b: SO₃/Py, Et₃N, ДМСО, 20°C (85%); c: H₂SeO₃, MeCN, 25°C, 12 ч. (42%); d: Me₃SiCl/Nal, MeCN, 20°C, 7 ч. (51%); e: CrO₃, AcOH, 0°C.

В работе [77] на основе производного пимаровой кислоты **83** авторы предложили подходы к синтезу тетрацикланов типа (-)-хибаена. Ключевой стадией синтеза является сольволиз мезилатов (**348**), (**351**) и (**354**). Сольволиз мезилата (**348**) в уксусной кислоте при кипячении приводил не только к циклизации боковой цепи трициклана с углеродным атомом С-8, но и сопровождался миграцией метильной группы. Сольволиз мезилата (**351**)

трет-бутанолом протекает с образованием тетрациклического соединения (352). Циклизацией мезилата (354) под действием *трет*-бутилата калия получали тетрацикл (355). Тиокетализация кетофункции в состоянии (356) и последующая десульфуризация приводили к соединению (357).

Схема 56

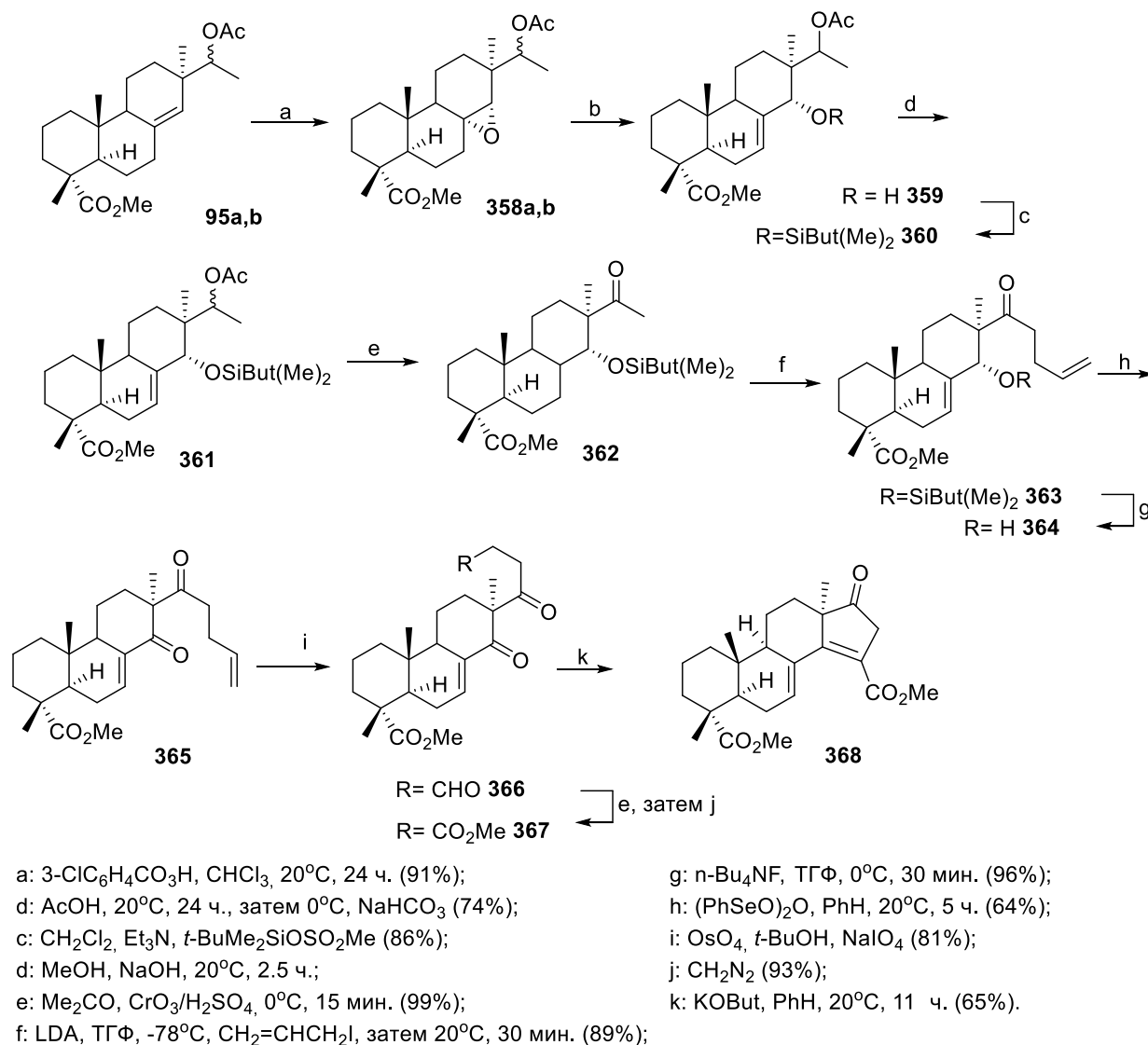


a: $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$; b: HCl , CHCl_3 , 5°C , 4 ч. (96%); c: K_2CO_3 , MeOH , 20°C , 12 ч. (92%); d: MeSCl/Py , 0°C (98%); e: AcOH , 100°C , 2 h (81%); f: $\text{K}(\text{O}i\text{Bu})_3$, DMCO , 20°C , 40 ч. (36%); g: 1) $t\text{-BuCrO}_4$, CCl_4 , 80°C , 26.5 ч. (100%), 2) $2\text{-NO}_2\text{-4-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_3\text{NHNH}_2$, $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$, 5°C , 3) HCl , Me_2CO , 50°C , SnCl_2 , 50°C , 1 ч. (60%); h: MsCl/Py , 0°C , (98%); i: $t\text{-BuOH}$, K , 3.5 ч. (58%); j: H_2 , 5% Pd/C , EtOH , 20°C , 22 ч., затем KOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 1 ч. (100%); k: $t\text{-BuOH}$, K , 25°C , 4 ч., затем CH_2N_2 , Et_2O (66%); l: $(\text{HSCl}_2)_3$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$; m: Ni-Ra , EtOH , 80°C , 24 ч. (78%).

В работе [82] рассмотрен синтез тетрациклических терпенов на основе пимаровой кислоты 2 (Схема 57). Эпоксидирование 15-ацетокси-15,16-дигидропимаратов 95 приводит к α -эпоксидам (358a,b), раскрытием эпоксидов селективно получены 14 α -гидрокси-15-ацетоксидигидропимараты (359a,b). Защита гидроксильной группы и щелочной гидролиз приводит к смеси 15-гидрокси-14-третбутилдиметилсилоксизамещенных производных (361a,b), окисление которых по Джонсу протекает с образованием кетона (362). Алкилирование енолята аллилиодидом и снятие защитной группы приводит к 14-гидроксипроизводному (364) (суммарный выход около 90%). Окислением по положению C-14 получен дикетон (365). Селективное

окисление двойной связи в боковой цепи приводит к альдегиду (**366**), окислением реагентом Джонса получена кислота (**367**). Внутримолекулярной конденсацией метилового эфира **367** получено тетрациклическое соединение (**368**), содержащее α,β -ненасыщенный фрагмент.

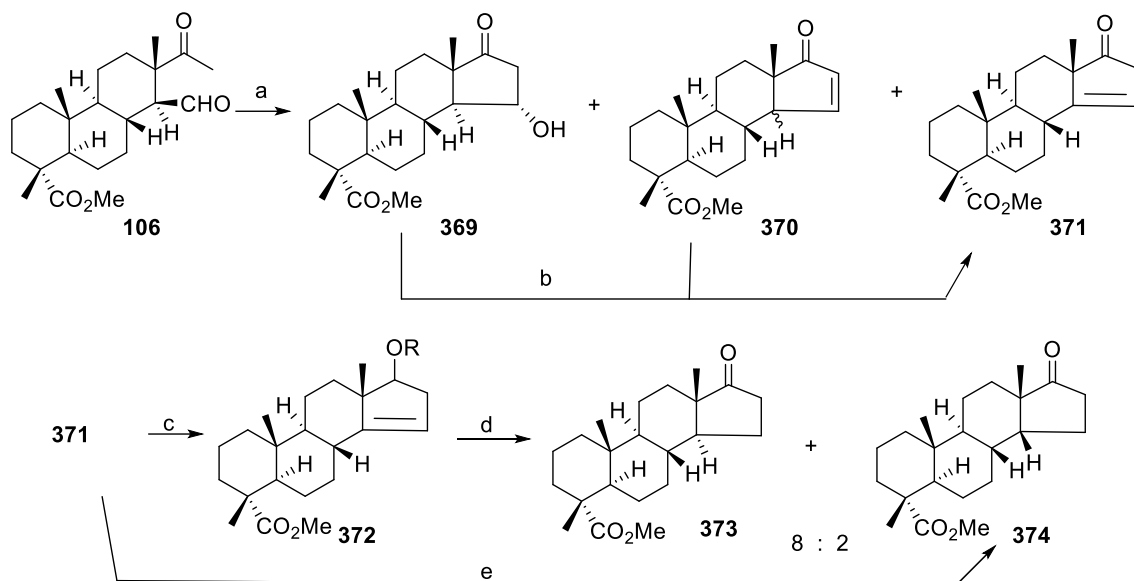
Схема 57



1.5.3 Синтез тетрациклов на основе сандаракопимаровой кислоты

На основе сандаракопимаровой кислоты **3** осуществлен синтез аналогов стероидов и карденолидов. Синтез аналогов стероидных соединений андростанового типа из альдегида **106** (Схема 58) включал внутримолекулярную альдольную конденсацию, приводящую к смеси тетрациклических кетонов (**369**), (**370**) и (**371**) (выход 90%, соотношение 1:2:1.8) [84], которые при действии *p*-толуолсульфокислоты превращались в требуемый β,γ -ненасыщенный кетон **371**. Дальнейшие превращения **371** в стероидные кетоны (**373**) и (**374**) проводили путем гидрирования 17-*трет*-бутилдиметильного производного (**372**). Характерно, что при гидрировании кетона **371** образуется 8,13,14-*цис*-кетон **374**.

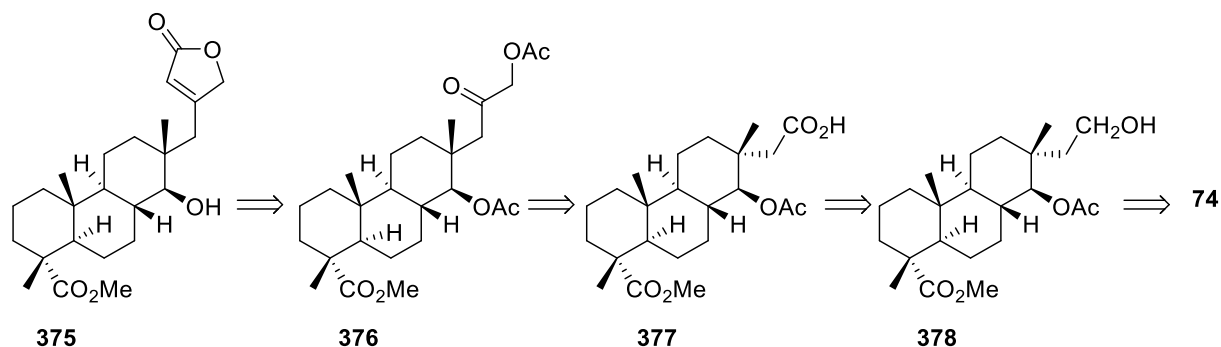
Схема 58



a: KOH, MeOH (90%); b: PTSA, PhH (81%); c: NaBH₄, MeOH; TBDMSCl, имидазол, ДМФА;
d: H₂, Pd/C, EtOAc; CrO₃/H₂SO₄, Me₂CO, KF, Me₂CO (90%); e: H₂, PtO₂, AcOH (88%).

Авторы работы [144] осуществили синтез дитерпеновых аналогов карденолидов по ретросинтетической схеме, включающей функционализацию по атому C-16 и введение 14β-гидроксильной группы в молекулу метилового эфира сандаракопимаровой кислоты **74** (Схема 59). Основными стадиями синтеза являются: стереоселективное гидроборирование-окисление **74**, ацелирование полученных 14,16-дигидроксипимаратов, селективный гидролиз диацетатов по гидроксильной группе при атоме C-14 с получением продукта (**378**), окисление реагентом Джонса протекает с образованием ацетоксикислоты (**377**) с получением ацетоксикетона (**376**) (через хлорангидрид, диазокетон и хлорметилкетон). Соединение **376** вводили в реакцию Реформатского с этилбромацетатом с последующим щелочным гидролизом и ацилированием, получали бутенолид, снятие ацетильной группы приводило к карденолиду (**375**).

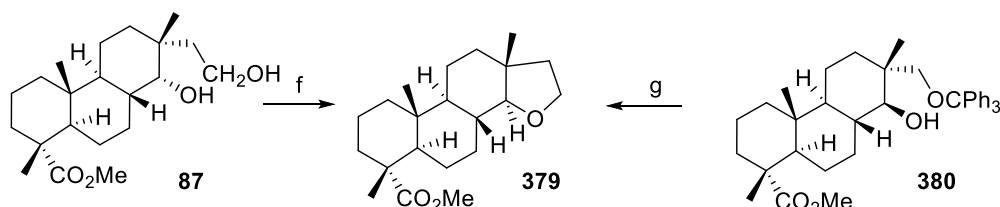
Схема 59



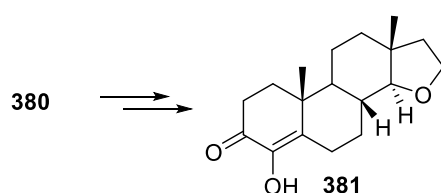
Стереоселективный синтез 4-замещенных андростенов – ингибиторов фермента ароматазы и 5α-редуктазы – был выполнен на основе диола **87** (Схема 60).

Циклодегидратацией спирта **87** (Схема 2) количественно получали тетрациклический предшественник андростена (**379**). Дегидратация 14-гидроксиизопимарана (**380**) приводили к оксолану (тетрагидрофурановому производному) (**381**) с *транс-анти-транс*-сочленением циклов [79].

Схема 60



f: PTSA, PhH, 80°C, 40 ч. (100%); g: PTSA, PhH, 80°C, 30 ч. затем NaHCO₃ (98%).



Вывод по обзору литературы

Как видно из приведенных данных, синтетические исследования трициклических дитерпеноидов пимарового ряда активно проводились в 60-80 гг прошлого столетия. Эти исследования были направлены на получение кислородсодержащих соединений, в частности эпоксидов, кетонов и гидроксипроизводных. На примере акатойной кислоты показано, что в настоящее время все большее внимание уделяется исследованиям, направленным на получение азотсодержащих производных кислот и выявления их биологической активности. После открытия способности трициклических дитерпеноидов влиять на активность ВК-каналов, активизируются исследования в данной области, в частности, для изопимаровой кислоты. Ежегодно появляются работы по выделению новых пимарановых дитерпенов из растительного сырья и определение их биологической активности.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1 Выбор объектов исследования

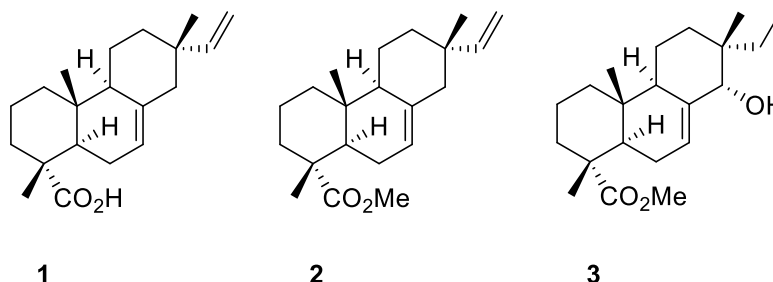
Приведенный в главе 1 анализ литературных данных по превращениям пимаровых дитерпеноидов свидетельствует о том, что в последние годы возрос интерес к получению функционально-замещенных производных изопимаранов и *энт*-изопимаранов. С помощью классических методов органического синтеза к настоящему времени получен ряд эфиров, амидов, гидразидов по карбоксильной функции в положении С-4, а также выполнено олефинирование карбонильной группы. Получены некоторые данные по взаимосвязи структура-активность, предложен селективный противовоспалительный препарат для применения в медицинской практике.

Изопимараны, замещенные по положениям С-7, 14, 16, представляют относительно небольшую группу веществ и ограничены, главным образом, природными соединениями. Однако модификации по указанным положениям остова представляют интерес с точки зрения значительной биологической активности известных гидрокси- и метоксизамещенных производных.

Таким образом, интерес представляет разработка новых методов направленной модификации указанных дитерпеноидов по положениям С-4, 7, 14, 16 с получением азотсодержащих производных. В качестве исходных соединений внимание привлекли изопимаровая кислота **1**, метиловый эфир изопимаровой кислоты **2** и 14 α -гидроксидигидроизопимарат **3**.

Изопимаровая кислота **1** выделена из *Pinus sibirica* R. Mayr по литературной методике [145]. Метиловый эфир изопимаровой кислоты **2**¹ образуется в результате взаимодействия дитерпеноида **1** с диметилсульфатом, метил 14 α -гидроксидигидроизопимарат **3** получен окислением метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты диоксидом селена по методике работы [145].

Рисунок 10



¹ Соединение **2** упомянуто в литературном обзоре под номером **72**, соединение **3** – под номером **156**.

Задачи диссертационной работы.

1. Исследование прямого каталитического аминирования метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты производными анилина, бензолсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом. Получение данных о влиянии природы нуклеофила на выход и состав продуктов реакции.
2. Поиск условий селективного окисления метилового эфира изопимаровой кислоты до метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата и разработка способов синтеза на его основе 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов, а также β -карболинов, содержащих фрагменты трициклического дитерпеноида.
3. Получение N-пропаргиламида изопимаровой кислоты и изучение условий его циклоизомеризации в соответствующий терпеноидный оксазол.
4. Разработка способов получения гибридных соединений, содержащих фрагменты 18-нордитерпеноида и различных аминокислот, соединенных оксазольным или 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкером.
5. Синтез N-(2,3-бутадиенил)амида изопимаровой кислоты и исследование реакции кросс-сочетания–циклизации с различными арил(гетарил)галогенидами; получение данных о влиянии заместителей в арилгалогенидах и условий реакции на строение и выход продуктов.
6. Анализ данных биологических испытаний синтезированных производных трициклических дитерпеноидов.

2.2 Каталитическое аминирование метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты и его производных

Для получения аминов из соответствующих спиртов в настоящее время используются три метода: превращение гидроксильной группы в лучшую уходящую группу и последующая реакция с аминами; окисление гидроксильной группы и последующее восстановительное аминирование полученных альдегида и кетона; реакция нуклеофильного замещения азотсодержащими нуклеофилами в условиях катализа кислотой Бренстеда или Льюиса. Последний метод – прямое использование аллильных спиртов в качестве субстратов с уходящей гидроксильной группой – привлекает все **б**ольшее внимание.

Успешному протеканию замещения гидроксильной группы азотсодержащими нуклеофилами способствует использование различных кислот Бренстеда, таких как фосфорновольфрамовая [146], каликс[4]резорцинарен сульфоновая [147] и трифторметансульфоновая [148] кислоты, и кислот Льюиса – солей металлов Al(III) [149],

Fe(II) [150, 151], Bi(II) [152], Ca(II) [153], Hg(II) [154], Ag (I) [155], Au(I) [156, 157, 158], Au (III) [159, 160]. Среди них особое внимание заслуживают каталитические системы на основе соединений золота. Они обладают рядом преимуществ: а) мягкие условия; б) толерантность солей золота к широкому типу функциональных групп; в) возможность варьирования каталитической активности соединений золота с помощью добавок солей серебра и использование активных комплексов золота с азотсодержащими гетероциклами и арилфосфинами. Вместе с этим применение указанной реакции ограничено относительно простыми по структуре аллильными спиртами. Примеры приложения этого метода к соединениям дитерпеновой структуры в литературе отсутствуют.

Результаты изучения реакции метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата **3** с 2-нитроанилином (**4**) проводили в присутствии AuCl₃, *p*-толуолсульфокислоты и BF₃•Et₂O в ацетонитриле при комнатной температуре (схема 1, таблица 1). Последние кислоты Бренстеда и Льюиса представлены в работах [161, 162] как эффективные катализаторы прямого аминирования аллильных и бензильных спиртов. Установлено, что реакция метил 14 α -гидроксидигидроизопимарата **3** с 2-нитроанилином **4** в ацетонитриле в присутствии AuCl₃ (2 моль%) приводит к образованию метилового эфира 7 α -(2-нитрофенил)амин-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**5**) с выходом 90% (таблица 1, пример 1). Взаимодействие в присутствии *p*-толуолсульфокислоты (0.1 моль%) привело к образованию смеси продуктов (пример 2). После колоночной хроматографии выделили соединение **5** (выход 24%), изопимара-6,8(14)-диен (**6**) (24%), изопимара-7,9(11)-диен (**7**) (2%) и метиловый эфир 7-(4-амино-3-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**8**) (8%). Преобладание побочных процессов наблюдается и при использовании в качестве катализатора BF₃•Et₂O (0.1 моль%); получены соединения **6**, **7** и **8** с выходами 28%, 6% и 23% соответственно (пример 3).

Схема 1

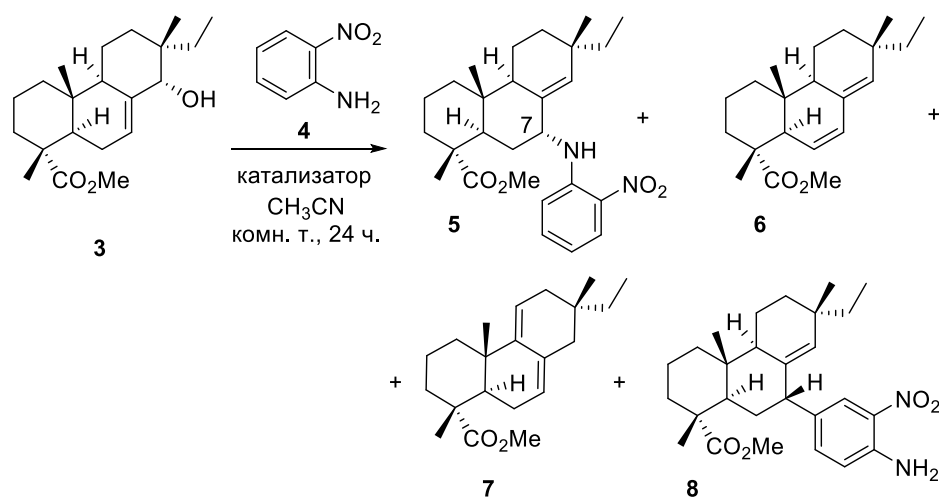
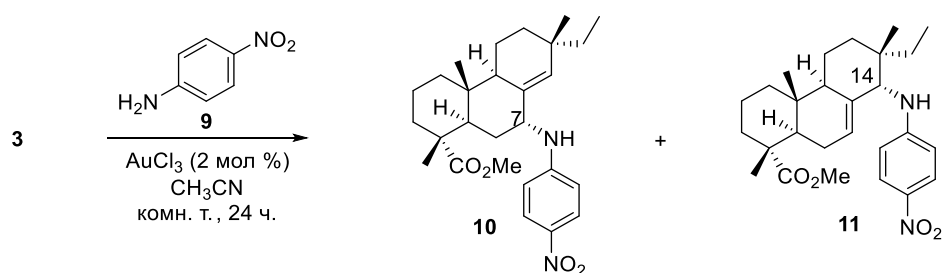


Таблица 1. Каталитическое аминирование изопимарата **3** 2-нитроанилином **4**

№	Катализатор	5, %	6, %	7, %	8, %
1	AuCl ₃	90	2	-	-
2	TsOH	24	24	2	8
3	BF ₃ •OEt ₂	-	28	6	23

Взаимодействия 14 α -гидроксидигидроизопимарата **3** с 4- и 3-нитроанилинами (**9**) и (**12**) в условиях примера 1 протекают менее селективно. Так, в реакции аллильного спирта **3** с 4-нитроанилином **9** получены продукты аминирования по атомам углерода C-7 (**10**) и C-14 (**11**) с выходами 74% и 19% соответственно (схема 2).

Схема 2



Аминирование спирта **3** 3-нитроанилином **12** в присутствии 2% AuCl₃ характеризуется неполной конверсией (76%) и образованием смеси продуктов. Из реакционной смеси помимо метилового эфира 7 α -[(арил)амино]-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**13**) (выход 24%) также выделены его 7 β -изомер (**14**) (выход 6%), продукт C-14-аминирования (**16**) (выход 13%) и аллильный спирт (**15**) (выход 14%) (схема 3). Результаты реакции **3** с замещенным анилином **12**, включающие варьирование состава каталитической системы и растворителя, приведены в таблице 2. Так, при увеличении количества хлорида золота до 6% конверсия исходного соединения **3** составила 92%, а суммарный выход продуктов аминирования **13**, **14** и **16** составил 85% (примеры 1 и 2). Практически аналогичные результаты получены при проведении реакции в присутствии каталитической системы AuCl₃-AgOTf (соотношение 1:3, пример 3). В последнем случае можно отметить увеличение содержания в продуктах аминирования метилового эфира 7 α -[(арил)амино]-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**. Полная конверсия и более высокие выходы продуктов аминирования были получены при проведении реакции в нитрометане; продукты **13**, **16** и **14** выделены с выходами 63%, 19% и 9% соответственно (пример 5). По данным работы [163] промотирующая роль трифлата серебра при добавлении к хлориду золота (III) заключается в увеличении Льюисовской кислотности Au(III) за счет замены хлорид аниона на более слабо координирующийся анион трифлата. Дополнительно, согласно исследованиям работы [164], соли серебра

можно рассматривать как добавки, реактивирующие каталитически неактивные комплексы золота, образующиеся при взаимодействии соединений золота с примесями, присутствующими в следовых количествах в растворителях и реагентах. При этом следует заметить, что AgOTf может проявлять самостоятельную каталитическую активность, о чем свидетельствует его успешное использование в реакции аминирования первичных бензильных спиртов. Так, в присутствии трифлата серебра (I) продукты аминирования **13**, **14** и **16** получены с общим выходом 65% (пример 5). Природа противоиона в соли серебра оказывает значительное влияние на его каталитическую активность; в присутствии AgBF₄ реакция протекает с низкой конверсией аллильного спирта, но с более высокой селективностью относительно AgOTf (соотношение продуктов 7α- **12** и 7β-аминирования **13** изменяется с 1:6.4 до 1:8.5) (примеры 5 и 6).

В литературе [155, 156, 157, 158] приведены примеры стереоселективных реакций аминирования аллильных спиртов в условиях катализа соединениями Au (I). В реакции терпеноидного спирта **3** с 3-нитроанилином **12** трифенилфосфинхлорид золота (I) каталитически не активен, но использование его в составе каталитических систем с солями серебра (AuClPPh₃-AgOTf и AuClPPh₃-AgBF₄) дает продукты аминирования со средними выходами при невысокой конверсии (примеры 7, 8). Лучший результат получен при использовании AuClPPh₃-AgOTf (соотношение 1:3) (пример 9). При этом следует отметить снижение стереоселективности реакции образования 7α-аминопроизводного по сравнению с использованием системы AuCl₃-AgOTf (примеры 3, 4).

Схема 3

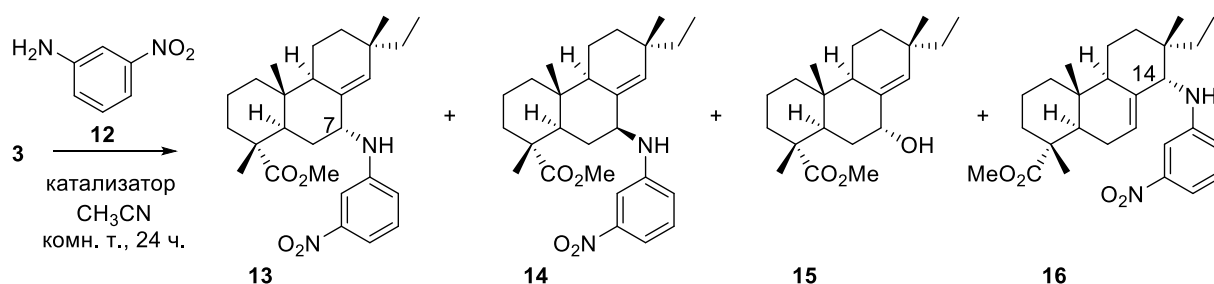


Таблица 2. Каталитическое аминирование изопимарата **3** с 4-нитроанилином **12**

№	Катализатор [моль-%]	Выход [%] ^[a]				Конверсия [%]
		13	14	15	16	
1	AuCl ₃ (2)	24	6	14	13	76
2	AuCl ₃ (6)	52	11	5	22	92
3	AuCl ₃ (2)-AgOTf (6)	51	8	9	18	92
4 ^[b]	AuCl ₃ (2)-AgOTf (6)	63	9	0	19	100
5	AgOTf (6)	45	7	13	16	87
6	AgBF ₄ (4)	34	4	8	12	62
7	[PPh ₃ AuCl](2)-AgBF ₄ (4)	38	8	14	15	77
8	[PPh ₃ AuCl](2)-AgOTf(2)	32	5	15	12	80
9	[PPh ₃ AuCl](2)-AgOTf(6)	41	9	6	16	96

^[a] Изолированный выход; ^[b] Реакцию проводили в CH₃NO₂

Аминирование 14α-гидроксидигидроизопимарата **3** анилинами (**17**)-(22), содержащими различные по характеру и по положению заместители в ароматическом цикле, проводили в условиях катализа системой AuCl₃-AgOTf (1:3) в нитрометане или ацетонитриле (таблица 3). В качестве основного продукта получены производные 7α-[(арил)амино]-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**23**)-(28) с выходами 48-81%. Взаимодействие аллилового спирта **3** с 2-броманилином **17** в нитрометане сопровождается значительным вкладом в конверсию исходного соединения реакции электрофильного замещения: помимо соединения **23** выделены продукты арилирования (**29**) и (**30**) (пример 1). Использование в последнем взаимодействии в качестве растворителя ацетонитрила позволило исключить реакцию электрофильного замещения, но при этом реакция протекала менее селективно; продукты аминирования **23**, (**31**) и (**32**) получены с выходами 39%, 19% и 16% соответственно (пример 2). Дополнительно из реакционной смеси выделены диены **6** и **7**. Аллильное аминирование спирта **3** анилинами **18**, **20**, **21**, содержащими в *орто*- или *пара*-положении к аминогруппе сильные электроноакцепторные группы, проводили в ацетонитриле (примеры 2, 4 и 6). При использовании в качестве растворителя нитрометана вследствие снижения скорости целевой реакции основным продуктом является диен **6** или **7**. Реакции аллильного спирта **3** с *о*,*р*-дизамещенными нитроанилинами (**18**) и (**19**) протекают регио- и стереоселективно с образованием соответствующих 7α-анилинзамещенных производных (примеры 3 и 4). Меньший выход в реакции аминирования **3** с 2-хлор-4-нитроанилином **18** относительно 3-

(трифторметил)анилина **20** обусловлен электроноакцепторным характером обоих заместителей в **18**.

При взаимодействии соединения **3** с 3-замещенным анилином (**20**) в нитрометане получены продукты 7 α - (**26**), 14 α - (**34**) и 7 β -аминирования (**33**) с общим выходом 81%, но при этом реакция характеризуется низкой селективностью (25:33:32)=3.7:1.5:1.0) (пример 5). Более высокая селективность, при сравнимом общем выходе продуктов, наблюдается в реакциях с *p*-замещенными анилинами. Так, аллильное аминирование спирта **3** с 4-(трифторметил)анилином (**21**) протекало с образованием метил 7 α -(4-(трифторметилфенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимарата (**27**) и метил 14 α -(4-(трифторметилфенил)амино)-15,16-дигидроизоопимарата (**36**), выделенными с выходами 67% и 11% соответственно (пример 6).

Схема 4

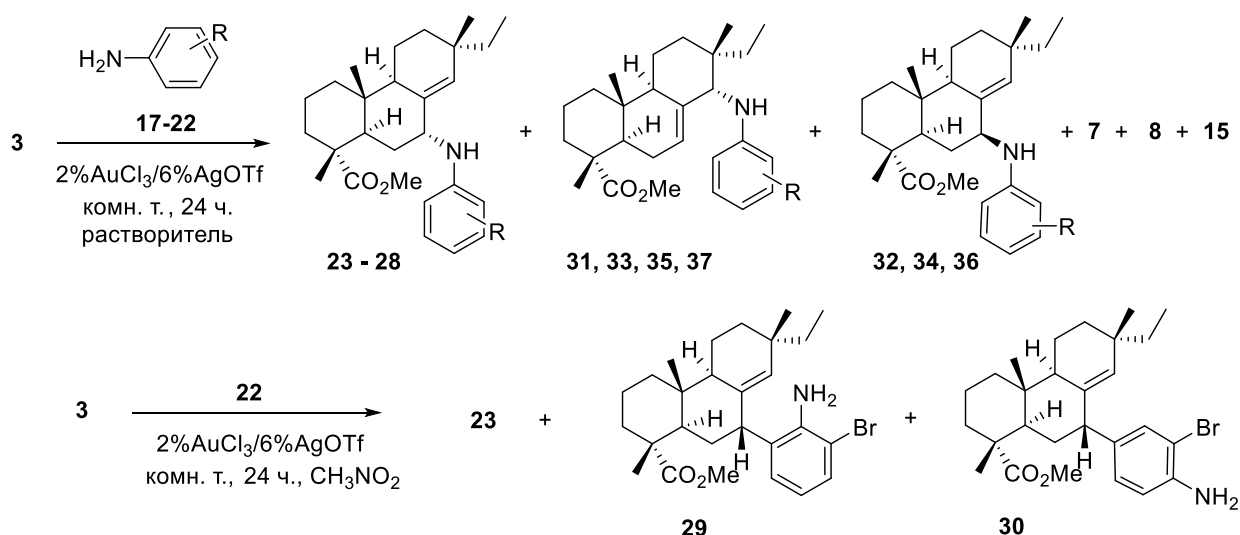
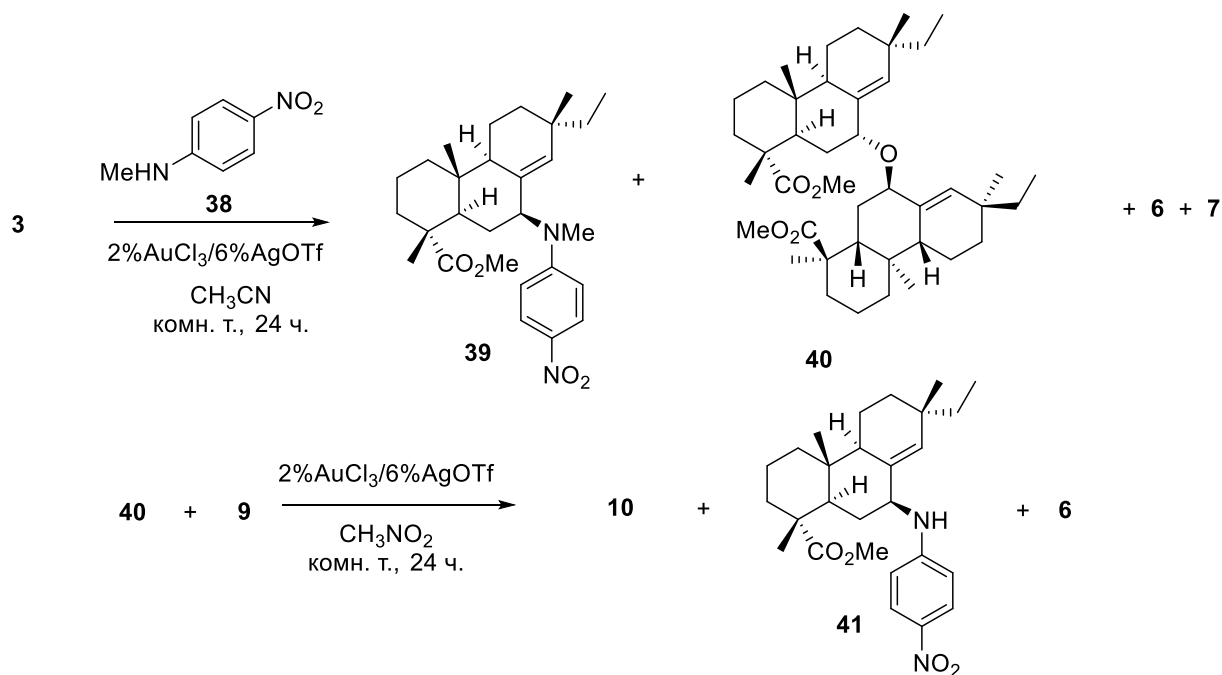


Таблица 3. Прямое аллильное аминирование спирта **3** анилинами **17-22** в присутствии AuCl₃(2%) и AgOTf (6%)

№	Анилин	Растворитель	Продукты (выход %)
1	17	CH ₃ NO ₂	23 (53); 29 (10); 30 (6)
2	17	CH ₃ CN	23 (39); 31 (19); 32 (16); 15 (13); 6 (2); 7 (1)
3	18	CH ₃ CN	24 (52); 7 (14)
4	19	CH ₃ CN	25 (81); 6 (5); 7 (3)
5	20	CH ₃ NO ₂	26 (48); 33 (20); 34 (13); 6 (2); 7 (2)
6	21	CH ₃ CN	27 (70); 35 (14); 36 (7); 15 (6)
7	22	CH ₃ NO ₂	28 (67); 37 (11)

Для расширения круга азотсодержащих производных изопимаровой кислоты аллильный спирт **3** вводили в реакцию с N-нуклеофильными реагентами других типов. В реакции соединения **3** с N-метил-4-нитроанилином (**38**) в ацетонитриле наблюдалась необычная стереоселективность, образовывался исключительно продукт 7β-аминирования (**39**) (выход 18%) (схема 5). Дополнительно из реакционной смеси, помимо диенов **6** (выход 31%) и **7** (выход 3%), также был выделен бисдитерпеноид (**40**) с выходом 15%. Можно предположить, что стереохимия продукта аминирования в обсуждаемой реакции определяется протеканием двойного нуклеофильного замещения – первоначально образуется эфир **40**, который далее взаимодействует с N-метил-4-нитроанилином **38** с образованием продукта **39**. Свидетельством этого является активность бисдитерпеноида **40** в реакции с 4-нитроанилином **9** в нитрометане в присутствии AuCl₃ и AgOTf; в отличие от ранее проведенного взаимодействия аллильного спирта **3** с анилином **9** кроме метилового эфира 7α-[(арил)амино]-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **10** (выход 23%) образуется также и его 7β-изомер (**41**) (выход 23%). Образование продукта аминирования по атому углерода C-14 (**11**) не наблюдается, диен **6** выделен с выходом 38%.

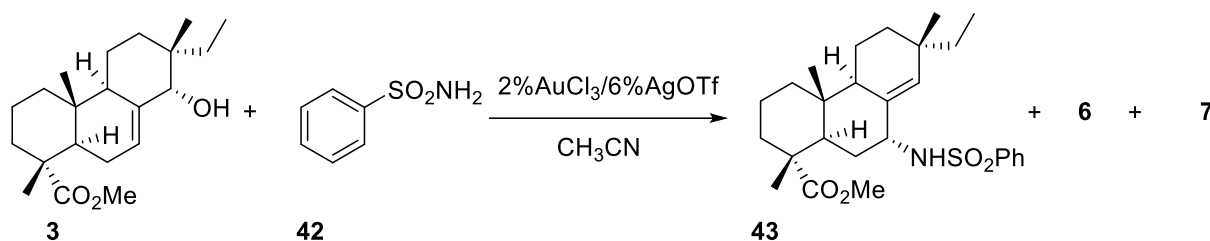
Схема 5



В реакции 14α-гидроксидигидроизопимарата **3** с бензолсульфамидом (**42**) наблюдается значительное влияние полярности растворителя на состав и выход продуктов. При проведении взаимодействия в ацетонитриле получали эфир 7α-бензолсульфамид-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**43**) с выходом 41% и

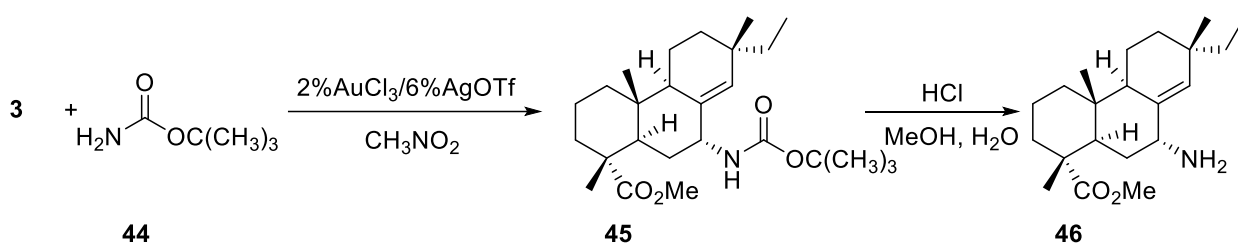
диены **6** и **7** с общим выходом 18% ((**6**):(**7**) = 2:1) (схема 6). В нитрометане в качестве основного продукта реакции выделили диен **6**.

Схема 6

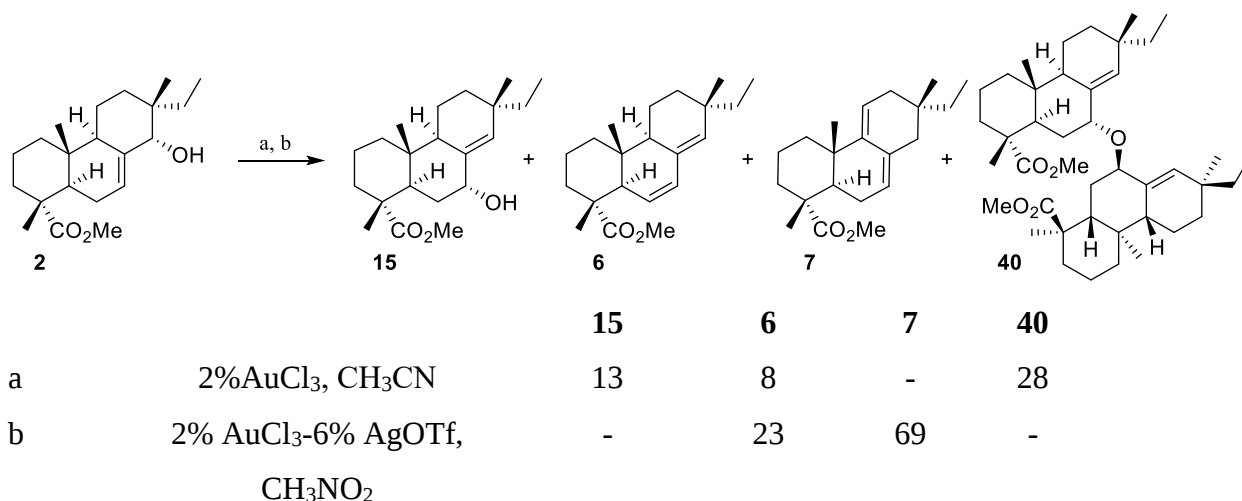


Взаимодействие спирта **3** с *трет*-бутилкарбаматом (**44**) в нитрометане протекало исключительно с образованием соединения (**45**), выделенного с выходом 65% (схема 7). Гидролиз соединения **45** гладко приводит к метиловому эфиру 7α-амино-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты (**46**).

Схема 7

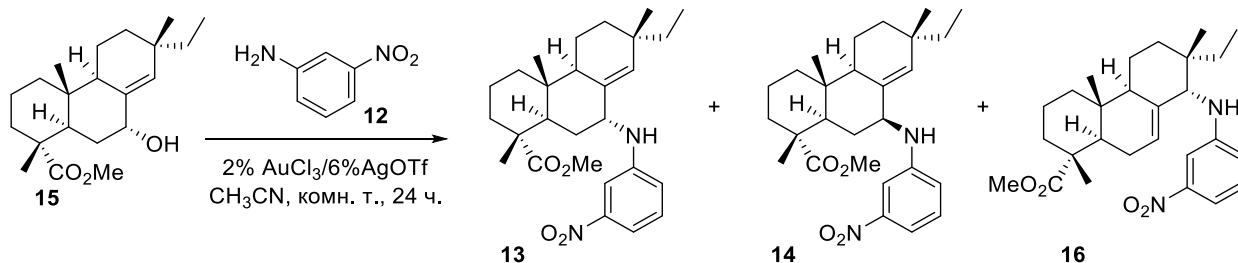


Строение выделенных минорных продуктов указывает на то, что реакции 14α-гидроксидигидроизопимарата **3** с производными анилина **4**, **9**, **12**, **17-22**, **38**, бензолсульфонамидом **42** и *трет*-бутилкарбаматом **44** в условиях катализа соединениями золота протекают через образование карбокатионного интермедиата. Нахождение последнего в нескольких изомерных формах, отличающихся как по термодинамической устойчивости, так и стерической доступности (α- и β-сторон трициклического скелета карбокатиона), в значительной степени определяет соотношение образующихся продуктов аминирования. Параллельно целевому пути (аминирование) в зависимости от строения реагента и условий реакции могут протекать как реакции с С-Н и О-Н нуклеофилами, так и скелетные перегруппировки. Так, при выдерживании 14α-гидроксидигидроизопимарата **3** в ацетонитриле в присутствии 2% AuCl₃ получена смесь соединений (конверсия 64%), состоящая из продукта перегруппировки **15** (выход 13%), изопимара-6,8(14)-диена **6** (8%) и бисдITERПЕНОИДА **40** (28%) (схема 8). В присутствии системы AuCl₃-AgOTf аллильный спирт **3** в CH₃NO₂ превращается в изопимара-6,8(14)-диен **6** и изопимара-7,9(11)-диен **7** с выходами 23% и 69% соответственно. Стоит отметить, что в данных условиях соединение **15** устойчиво и не претерпевает изомеризацию.



Дополнительно мы изучили взаимодействие метил 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимарата **15** с 3-нитроанилином **12** (таблица 2, пример 3); получены соединения **13**, **14** и **16** с выходами 51%, 15% и 7% соответственно (схема 9). Практически аналогичные выходы наблюдались и в реакции анилина **12** с 14 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаратом **3**. Этот результат является подтверждением постулируемого механизма S_N1-типа.

Схема 9



Таким образом, нами исследовано каталитическое аминирование метилового эфира 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимаровой кислоты анилинами, *трет*-бутилкарбаматом и бензолсульфамидом [165]. Показано, что стереохимический результат реакции значительно зависит от природы нуклеофила. Варьирование состава каталитической системы Au(I), Au(III), добавки солей серебра и растворителя позволяет синтезировать 7 α -аминозамещенные производные изопимаровой кислоты с высокими выходами.

Реакция метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты с 3-нитроанилином, 4-аминоацетофеноном, 3-трифторметиланилином, 4-трифторметиланилином приводит к продуктам 7 α -, 7 β - и 14-аминирования.

Аминирование 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата 4-нитроанилином протекает с образованием соответствующих производных 7 α -амино-15,16-

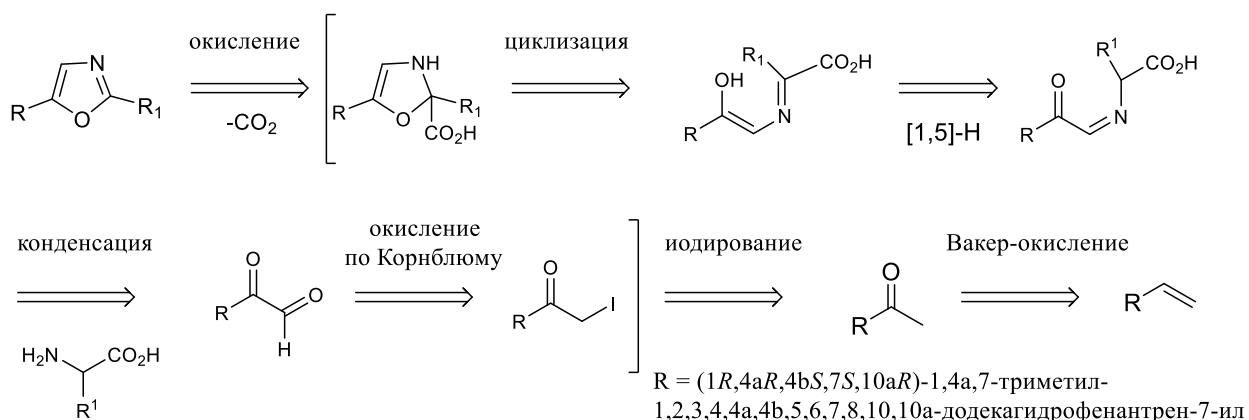
дигидросандараконимаровой и 14-амино-15,16-дигидроизопимаровой кислот. В реакции с N-метил-4-нитроанилином образуется продукт C-7 β -аминирования.

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты с 2-нитроанилином, фенилсульфамидом и *трет*-бутилкарбаматом протекает регио- и стереоселективно с образованием продуктов C-7 α -аминирования.

2.3 Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов

Соединения с оксазольным структурным фрагментом обладают широким спектром биологической активности: антибактериальной, противогрибковой, противовирусной, противотуберкулезной, противоопухолевой, противовоспалительной и др [166]. В ряду природных соединений они представлены алкалоидами бенгазолом [167] или тексалином [168], проявляющими фунгицидную и антимикробную активность. Нестероидный противовоспалительный препарат оксапрозин [169] и препарат алеглитазар, активирующий пролиферацию пероксисом рецепторов PPAR α/γ [170], представляют примеры применяемых лекарственных средств с оксазольным циклом. Рассматриваемый гетероцикл используется в медицинской химии в качестве важного структурного фрагмента при создании фармакологических агентов [171]. Последнее обусловлено его способностью обратимо связываться с различными ферментами и рецепторами в биологических системах посредством образования водородной связи, координационной связи, ион-дипольного и диполь-дипольного взаимодействия. В настоящей части работы осуществлена направленная модификация изопимаровой кислоты по терминальной кратной связи с введением оксазольного заместителя по положениям C-15,16 [172].

В работах [173, 174, 175] предложен успешный *one-pot* метод синтеза оксазолов из ароматических и гетероароматических кетонов и α -аминокислот. Предлагаемая ретро-синтетическая схема введения оксазольного цикла в структуру пимаранового дитерпеноида включает Pd(II)-катализируемое окисление метилизопимарата до метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, иодирование с получением α -иодкетона, последующее окисление до кетоальдегида по Корнблему, конденсацию с аминокислотами, [1,5]-Н-сдвиг, циклизацию и окисление (декарбоксилирование) (схема 10).



Ключевое соединение – метиловый эфир 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты (**47**) – получено Вакер-окислением (жидкофазное окисление олефинов в присутствии металлокомплексных катализаторов с образованием карбонильных соединений [176]) метилизопимарата **2** (таблица 4). Найдено, что окисление алкена **2** в присутствии системы PdCl₂-бензохинон в водном ДМФА [177] приводит к соответствующему 15-кето производному **47** практически с количественным выходом (таблица 4, пример 1). При использовании Pd(OAc)₂ в качестве источника палладия и добавки HClO₄ [178] соединение **47** получено с менее высоким выходом. Изучение возможности синтеза 16-формильного производного метилового эфира 15,16-дигидроизопимаровой кислоты **47** с помощью Вакер процесса, включало проведение реакции в системах, благоприятных для анти-Марковниковского окисления [PdCl₂(MeCN)₂-1,4-бензохинон-*t*-BuOH [179], PdCl₂ – молибдованадо-фосфорная гетерополикислота [180] или PdCl₂ – соли кобальто-молибдованадофосфорной кислоты (Co_{0.6}H_{3.8}PМо₈V₂O₄₀)]. Во всех, трех последних, условиях реакция протекала с невысокой конверсией исходного соединения **2**; получали исключительно кетон **47** (примеры 3-5).

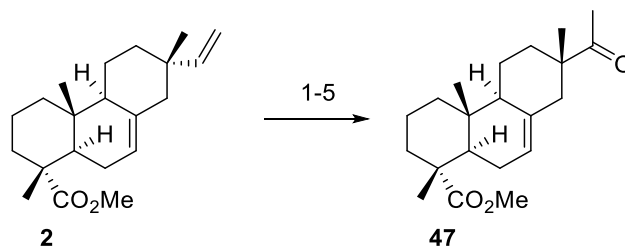
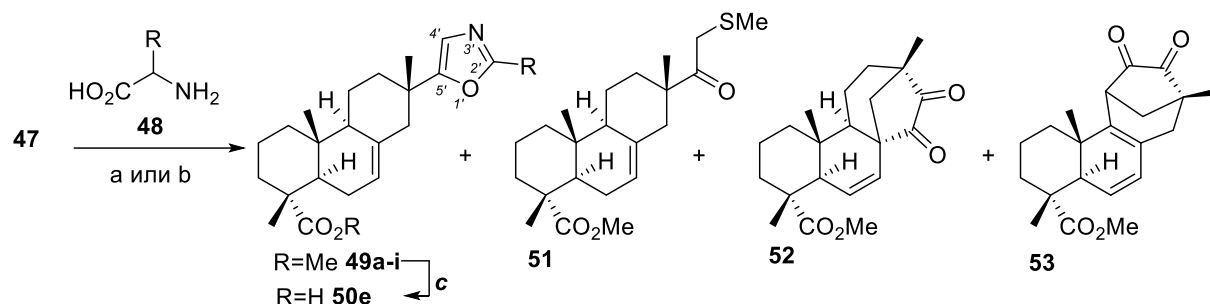


Таблица 4. Условия и выход процесса Вакер-окисления метилизопимарата **2**

№	Катализатор	Условия	Выход 47 , %	Конверсия %
1	12%PdCl ₂	BQ (1.0), ДМФА-H ₂ O (10:1), Ar	94	96
2	5%Pd(OAc) ₂	BQ (0.9), HClO ₄ (0.3 M), CH ₃ CN-	67	83
3	10%PdCl ₂ (MeCN) ₂	H ₂ O (7:1), Ar, 25°C	57	70
		BQ (1.2), H ₂ O (1.0), <i>t</i> -BuOH, 85°C		
4	12%PdCl ₂	Co _{0.6} H _{3.8} PMo ₁₀ V ₂ O ₄₀ (0.4 M), ДМФА-H ₂ O (10:1), Ar	43	56
5	12%PdCl ₂	H ₄ PMo ₁₁ VO ₄₀ (0.2 M)	22	27

Последующее превращение 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата **47** включает иодирование кетона **47**, окисление α -иодкетона по Корнблему в ДМСО [181] с образованием 16-оксоальдегида, реакцию последнего с α -аминокислотами (**48a-i**), циклизацию и декарбоксилирование [173-175] (схема 10). В результате домино реакции получали метил 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимараты (**49a-i**). Из реакционной смеси помимо целевых продуктов **49** выделяли метил 15-оксо-16-метилтио-15,16-дигидроизопимарат **51**, а в некоторых случаях и дитерпеновые дикетоны (**52**) и (**53**). Высокие выходы 1,3-оксазолов **49b,c,d** (53-60%) наблюдаются при взаимодействии 16-оксоальдегида с аланином **48b**, α -аминомасляной кислотой **48c** и *L*-валином **48d** (таблица 5). Снижение выхода в реакции с *L*-глицином **48a**, лейцином **48e**, *L*-норлейцином **48f**, треонином **48g**, *L*-фенилаланином **48h** и *L*-метионином **48i** обусловило поиск более эффективных условий. Известно [182, 183], что лимитирующей стадией процесса является образование α -иодкетона; при этом выявлено, что использование системы I₂-CuO увеличивает выход α -иодкетона. Мы нашли, что проведение one-pot реакции соединения **47** с аминокислотами **48e,f** в присутствии оксида меди (II) (условия *b*) приводит к значительному увеличению конверсии исходного соединения и выхода оксазолов **49e,f** (примеры 6 и 8). Метилловый эфир **49e** гидролизвали до соответствующей кислоты (**50e**) в водном метаноле в присутствии KOH (выход 60%).



а: I₂ (2 экв), ДМСО, 110°C, затем **48**; b: I₂ (2 экв), CuO (1 экв), ДМСО, 110°C, затем **48**; c: KOH, MeOH-H₂O, 25°C, **50e** (60%).

Таблица 5. Взаимодействие 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата **47** с аминокислотами

№	R	Время реакции, ч	Выходы (%)				Конверсия
			49	51	52	53	
1	H (a)	1	30	2	-	3	98%
2	Me (b)	2	53	4	-	-	90%
3	Et (c)	2	60	6	-	-	90%
4	CH(Me) ₂ (d)	1	60	3	-	-	91%
5	CH ₂ CH(Me) ₂ (e)	1	32	7	4	6	88%
6*	CH ₂ CH(Me) ₂ (e)	1	60	3	4	-	95%
7	C ₄ H ₉ (f)	1	21	-	3	9	80%
8*	C ₄ H ₉ (f)	1	59	1	1	-	98%
9	C(OH)HMe (g)	1	35	4	6	8	96%
10	CH ₂ Ph (h)	1	34	6	-	-	88%
11	C ₂ H ₄ SMe (i)	2	32	2	8	4	92%

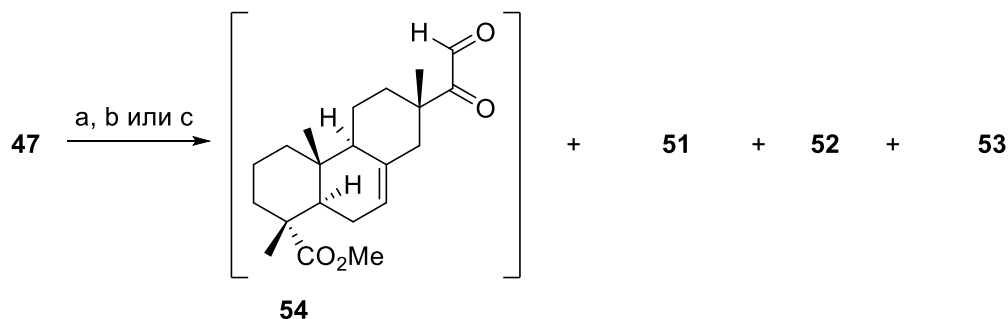
Примечание: * -реакции в условиях (b).

Несмотря на то, что выход побочных продуктов **51**, **52**, **53** находится в пределах 1-10%, следует рассмотреть возможные пути их образования. Метил 15-оксо-16-метилтио-15,16-дигидроизопимарат **51** – продукт взаимодействия α-иодкетона с диметилсульфидом, присутствующим в диметилсульфоксиде или образующимся из него в условиях реакции [184]. Образование тетрациклических дикетонов **52** и **53** можно объяснить в рамках протекания внутримолекулярного присоединения к двойной связи терпенового остова ацильного радикала. Причинами генерирования последнего из 16-оксоальдегида могут служить автоокисление [185], свет [186] и образование других радикальных частиц из реагентов или растворителя. Следует также учитывать возможности карбокатионных

превращений дитерпеноида **47** или кетоальдегида **54** в условиях реакции (см. пример схемы 50, 54 части 1).

Дикетоны **52** и **53** имеют тетрациклическую структуру, родственную многим биологически активным соединениям [187, 188, 189]. Не менее значимый интерес они представляют как исходные соединения для дальнейших превращений. Например, на основе 1,2-дикетона, полученного окислением изостевиола, синтезированы его азотсодержащие производные, проявляющие антибактериальную активность, свойство комплексантов ионов меди (II), и супрамолекулярные соединения, предложенные в качестве материала для кварцевых микровесов в анализе ароматических соединений [190, 191]. Для исследования возможности получения их как целевых продуктов проводили обработку кетона **47** двумя эквивалентами йода в ДМСО при 110°C в течение 3-х часов; реакция сопровождалась значительным осмолением и выходы дикетонов **52** и **53** составили 15% и 24% соответственно. Данные спектров ЯМР ^1H реакционной смеси свидетельствовали об образовании соединений **54** и **51**. При увеличении избытка йода (3 экв) получили соединение **52** с выходом 9%. Использование в качестве добавки бензоилпероксида – инициатора радикальной реакции [192, 193, 194, 195] – не оказало влияния на выход и строение продуктов.

Схема 13



a: I_2 (2 экв), ДМСО, 110°C; b: I_2 (3 экв), ДМСО, 110°C; c: I_2 (2 экв), $(\text{PhCO}_2)_2$, ДМСО, 110°C.

Таким образом, предложен селективный метод окисления метилизопимарата до метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата. Разработан one-pot метод синтеза производных трициклических дитерпеноидов нового типа, содержащих 1,3-оксазольный заместитель в положении C-13, включающий иодирование метил 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата, окисление по Корнблему и реакцию с α -аминокислотами в системах ДМСО- I_2 и ДМСО- I_2 -CuO [172].

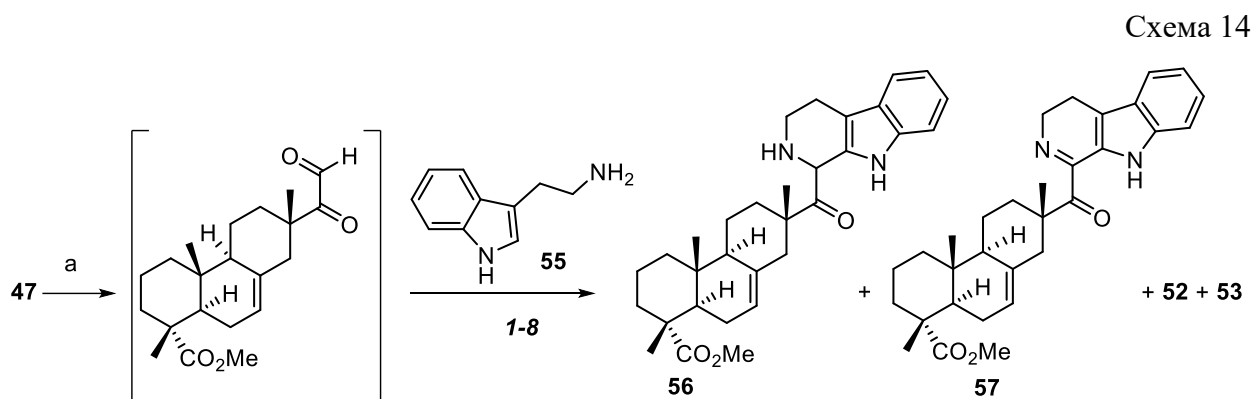
2.4 Синтез β -карболинов дитерпенового ряда

Предложенный выше метод синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаратов включает получение в качестве одного из ключевых соединений 16-оксоальдегида **54**. Наше внимание привлекло изучение возможности участия этого соединения в синтезе терпеноидных β -карболинов по реакции Пикте-Шпенглера [196].

Известно, что ароматические и алифатические альдегиды легко вступают в реакцию с триптамином и его производными с образованием соответствующих 9Н-пиридо[3,4-*b*]индолов (β -карболинов) [196].

Нами найдено, что при проведении выше предложенной последовательности реакций с кетоном **47** (схема 12), с участием в качестве реагента триптамина (**55**) в ДМСО при 110°C с использованием 2 экв. йода наблюдалось сильное осмоление; из реакционной смеси выделили только 4,5-дигидро- β -карболин (**57**) с выходом 15% (таблица 6, пример 1). Данный факт, вероятно, обусловлен лабильностью кетоальдегида **54** (разлагается при хранении при комнатной температуре) и, возможно, продукта его взаимодействия с триптамином – имида, а с другой стороны медленным расхождением их в соответствующих стадиях реакции. В этой связи, далее реакцию с 16-оксоальдегидом изопимарата проводили в более мягких условиях. Для этого после обработки 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата **47** двумя экв. йода в ДМСО при 110°C в течение 1 ч, из реакционной смеси диметилсульфоксид удаляли, остаток разбавляли соответствующим растворителем и добавляли триптамином. Так, при проведении реакции в этиловом спирте при комнатной температуре 3,4-дигидро- β -карболин **57** получен с выходом 27%, дополнительно из реакционной смеси выделили тетрагидро- β -карболин (**56**) (выход 6%) (пример 2). Использование в качестве растворителя метанола приводило к менее значимому результату (пример 3). Примечательно, что при проведении обсуждаемой реакции в отсутствии йода (реакционную смесь перед добавлением амина промывали 10% раствором тиосульфата натрия) образования продуктов не наблюдали. Использование в данной реакции водоотнимающего средства – сульфата магния, кислоты Бренстеда – *p*-толуолсульфокислоты или кислоты Льюиса – $\text{Ti}(\text{o-iPr})_4$ оказалось неэффективным. В последнем случае наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси. β -Карболины **57** и **56** получены с хорошим суммарным выходом при проведении реакции в условиях катализа трифторуксусной кислоты; в виду трудности точного определения количества получаемого 16-оксоальдегида из 15-оксо-15,16-дигидроизопимарата **47** выходы определены исходя из триптамина, который использовали в количестве 0.5 экв. относительно соединения **47** (пример 8).

Практически во всех реакциях наблюдали образование дикетонов **52** и **53** (таблица 6). Выбор условий с сульфатом магния, *p*-толуолсульфокислотой, $\text{Ti}(\text{o-iPr})_4$ и трифторуксусной кислотой осуществлен на основе анализа предложенных в литературе эффективных методик синтеза пиридо[3,4-*b*]индолов взаимодействием триптамина с альдегидами [197, 198].



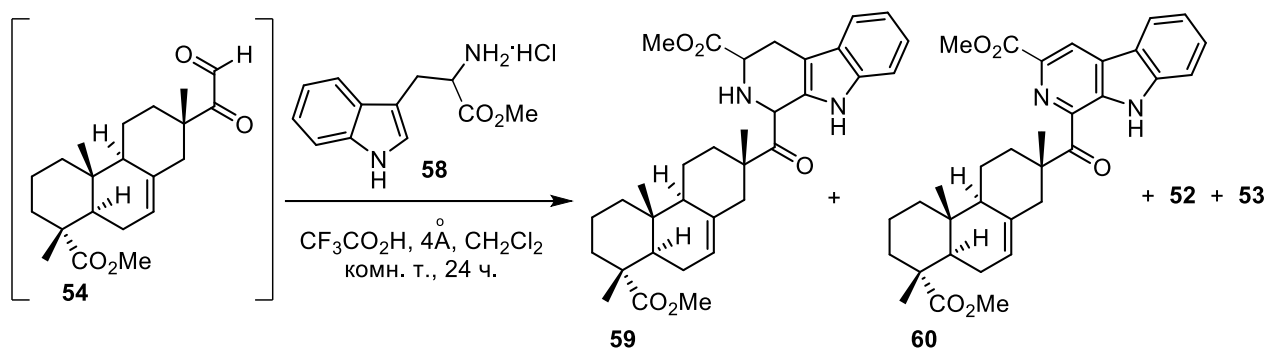
а: I_2 (1 экв), ДМСО, 110°C .

Таблица 6. Условия проведения взаимодействия 16-оксоальдегида **47** с триптамином **55**

№	Условие реакции	Выходы (%)			
		56	57	52	53
1	I_2 , ДМСО, 110°C , 24 ч.	-	15	следы	следы
2	I_2 , EtOH, комн. т., 24 ч.	6	27	-	-
3	I_2 , MeOH, комн. т., 24 ч.	-	8*	4*	4
4	EtOH, комн. т., 24 ч.	-	-	-	-
5	MgSO_4 , CH_2Cl_2 , комн. т., 24 ч.	-	-	11	8
6	<i>p</i> -TsOH, MeOH, 50°C , 2 ч.	-	-	12	5
7	$\text{Ti}(\text{o-i-Pr})_4$, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CF}_3\text{C})_2\text{O}$, комн. т., 24 ч.	-	-	3	-
8	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, 4Å, CH_2Cl_2 , комн. т., 24 ч.	11	50	6	следы

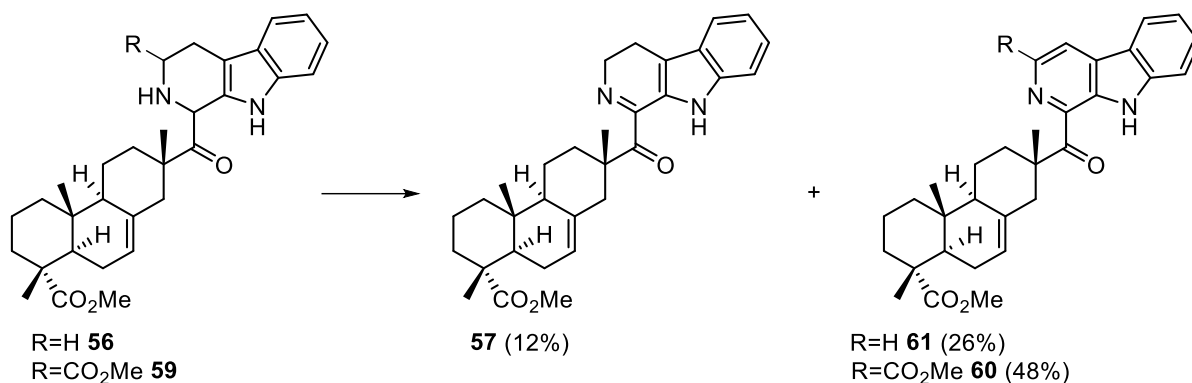
Далее, в условиях примера 6 проводили реакцию 16-оксоальдегида (**54**) с гидрохлоридом метилового эфира 2-амино-3-(1H-индол-3-ил)пропионовой кислоты (**58**); получили 3,4-дигидро-β-карболин (**59**) (выход 35%) и 9H-пиридо[3,4-*b*]индол (**60**) (выход 20%). Дополнительно, из реакционной смеси выделили продукты превращения кетоальдегида - дикетоны **52** и **53**.

Схема 15



Тетрагидро- β -карболины **56** и **59** не устойчивы на воздухе при комнатной температуре. Обработкой их действием Al_2O_3 в хлороформе получали соответствующие терпеноидный дигидрокарболин (из **56**) и β -карболины **61**, **60** (из **56** и **57**).

Схема 16



Таким образом, перспективы синтеза и изучения β -карболинов, содержащих терпеноидный заместитель, следуют из анализа структуры некоторых природных соединений. Так, важная группа трициклических β -карболинов, содержащих ϵ -ининовый заместитель в положении C-1, выделена из асцидий. Эти соединения – шишиимицины – проявляют экстремальную цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека [199]. Нами показана возможность получения гибридных структур, содержащих фрагменты трициклического дитерпеноида и β -карболинового алкалоида, на примере реакций 15-оксодигидроизопимарата с триптамином и метиловым эфиром триптофана.

2.5 Синтез гетероциклических производных изопимаровой кислоты по атому C-4

Как следует из данных, приведенных в литературном обзоре, имиды и гидразиды трициклических дитерпеноидов обладают значительной цитотоксической активностью (в некоторых случаях избирательным действием) в отношении опухолевых клеток человека.

Наше внимание привлекла возможность введения в положение C-4 оксазольного или оксазолинового гетероциклического заместителя на основе реакции циклоизомеризации пропаргиламида изопимаровой кислоты.

2.5.1 Синтез и химические превращения дитерпеноидного 5-метилен-4,5-дигидрооксазола

N-Пропаргилзамещенный амид изопимаровой кислоты **63** получали хлорангидридным методом. Конденсация хлорангидрида изопимаровой кислоты **62** с гидрохлоридом пропаргиламина в присутствии Et₃N в среде CH₂Cl₂ приводила к N-пропаргилкарбоксамиду изопимаровой кислоты (выход 75%) (схема 18).

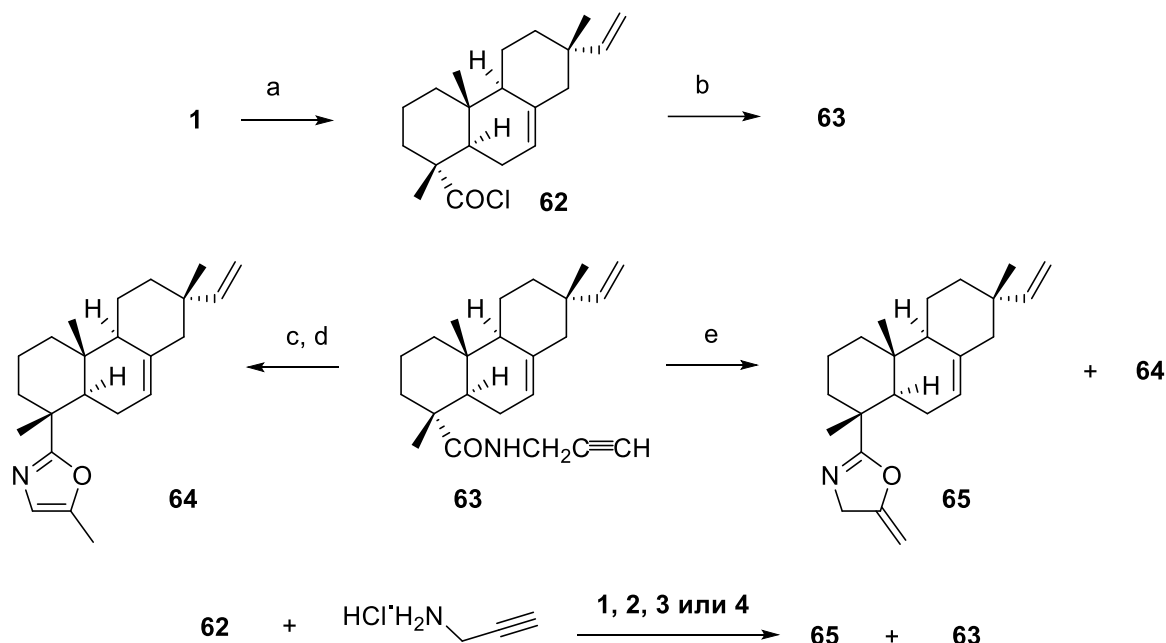
Современные способы трансформации N-пропаргиламинов в гетероциклические соединения – оксазолы, пирролы, тиазолы обобщены в недавнем обзоре [200]. Следует подчеркнуть, что помимо методов циклизации под действием оснований (NaH, NaHMDS, DBU) в последние годы получили развитие каталитические методы синтеза замещенных оксазолов и оксазолинов. При этом следует выделить: циклоизомеризацию пропаргиламинов в условиях со-катализа PdCl₂(MeCN)₂ – CuCl₂ [201], циклоизомеризацию-аллилирование N-пропаргиламинов с арилкарбонатами в условиях катализа Pd₂(dba)₃•Cu₃P [202], циклизации в присутствии соединений золота (AuCl₃ [203], [PPh₃Au]NTs [204]), контролируемый синтез оксазолов или оксазолинов в присутствии FeCl₃ или ZnI₂ соответственно [205].

Нами найдено, что при обработке пропаргиламида **63** действием AuCl₃ (2 мол%) в ацетонитриле в качестве основного продукта образуется 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазол (**64**) (выход 62%) (схема 18). 2-(Додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилен-4,5-дигидрооксазол (**65**) выделить не удалось. Попытка улавливания соединения **65** добавлением брома и 2,4,6-коллидина в реакционную смесь в разные временные интервалы от начала реакции (30 мин, 1 ч, 6 ч) не привела к успеху. Циклоизомеризация **63** в присутствии ZnI₂ (1 экв) в CH₂Cl₂ приводила к образованию трудноразделимой смеси соединений **64** и **65** с общим выходом 25% (соотношение 1:1, по данным ЯМР ¹H). В статье [206] показано успешное применение CuI в реакции циклизации ациламиноацетиленов в дигидрооксазолин. Кипячение N-пропаргиламида **63** в диоксане в присутствии 10% CuI и ди-изопропиламина приводило к оксазолу **64** с выходом 23%.

В работе [205] представлены данные об успешном использовании иодида цинка в двухстадийном one-pot синтезе 5-метиленоксазолинов из пропаргиламинов и хлорангидридов кислот. Мы изучили эту реакцию применительно к хлорангидриду **62**, результаты приведены в таблице 7. При проведении взаимодействия хлорангидрида с гидрохлоридом пропаргиламина (1.2 экв) в присутствии триэтиламина (2 экв) и иодистого цинка (2 экв) получен амид **63** (выход 11%) и 5-метилен-4,5-дигидрооксазол **65** (выход 60%) (таблица 7, пример 1). При разнесенном во времени добавлении пропаргиламин/триэтиламин и ZnI₂ (через 24 ч) к хлорангидриду **62** выход соединений **63**

и **65** составил 29% и 55% соответственно (пример 2). Проведение one-pot реакции в присутствии каталитического количества AuCl_3 (10 мол%) также привело к образованию соединений **63** и **65**, но с менее высокими выходами (выход 24% и 25% или 22% и 48% при разнесенном во времени добавлении реагентов) (примеры 3 и 4).

Схема 18



a: $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 20°C ; b: $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, Et_3N , CH_2Cl_2 , 20°C ; c: AuCl_3 (2 моль%), CH_3CN , 20°C , 24 ч; d: CuI , $i\text{-Pr}_2\text{NH}$, 1,4-диоксан, 100°C , 10 ч.; e: ZnI_2 (1 экв), CH_2Cl_2 , 20°C , 24 ч.

Таблица 7. Результаты one-pot реакции хлорангида **62** с гидрохлоридом пропаргиламина

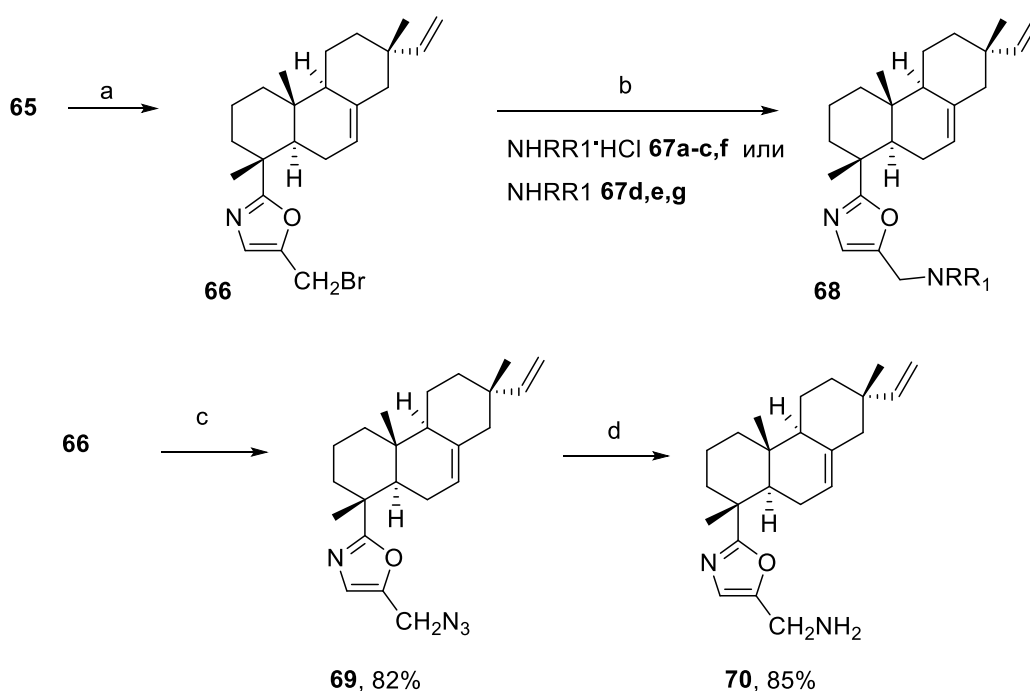
пример	Условия реакции	Выход продуктов	
		63, %	65, %
1	Et_3N (2 экв), ZnI_2 (2 экв), CH_2Cl_2 , 20°C , 48 ч	11	60
2	Et_3N (2 экв), 20°C , 24 ч, CH_2Cl_2 , затем ZnI_2 (2 экв), 20°C , 24 ч	29	55
3	Et_3N (2 экв), AuCl_3 (10 моль%), CH_2Cl_2 , 20°C , 48 ч	24	25
4	Et_3N (2 экв), 20°C , 24 ч, CH_2Cl_2 , затем AuCl_3 (10 моль%), 20°C , 24 ч	22	48

Таким образом, one-pot процедура превращения хлорангида изопимаровой кислоты в присутствии пропаргиламина и кислоты Льюиса (ZnI_2) является удобным способом получения 5-метиленоксазолина **65** и позволяет выделить его с выходом 60% [207].

Бромирование терпеноидного 5-метилен-4,5-дигидрооксазола **65** бромом в присутствии симм-коллидина протекает селективно с образованием соответствующего 5-(бромметил)оксазола **66** (схема 19). Это соединение далее использовано нами для получения аминометилзамещенных терпеноидных оксазолов. Бромид **66** легко реагирует с метиловыми эфирами α -аминокислот (в виде гидрохлоридов или в свободном виде) – *L*-аланина **67a**, аминомасляной кислоты **67b**, *L*-фенилаланина **67c**, *L*-метионина **67d**, *N*-пропаргилзамещенным фенилаланином **67e**, а также с метиловым эфиром β -фенил- β -аланина **67f** и его пептидом (с метиловым эфиром аминопеларгоновой кислоты) **67g** в ДМФА в присутствии поташа с образованием соответствующих 2,5-дизамещенных оксазолов **68a-g** (таблица 8). Снижение выхода, наблюдаемое в реакции бромида **66** с пептидом **67g**, можно объяснить проблемами на стадии выделения и очистки целевого соединения **68g**.

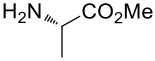
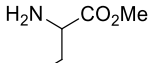
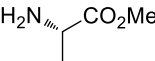
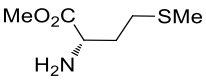
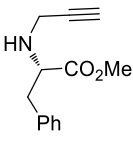
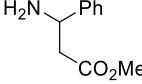
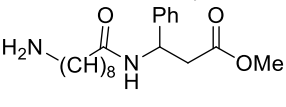
В реакции бромида **66** с азидом натрия получили 5-азидометил оксазол (**69**), восстановление которого приводит к амину **70**.

Схема 19



a: Br_2 , 2,4,6-коллидин, CHCl_3 , 20°C ; b: K_2CO_3 , ДМФА, 20°C ; c: NaN_3 , ДМФА; d: LiAlH_4 , ТГФ, 0°C .

Таблица 8. Синтез 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазолов **68a-g**

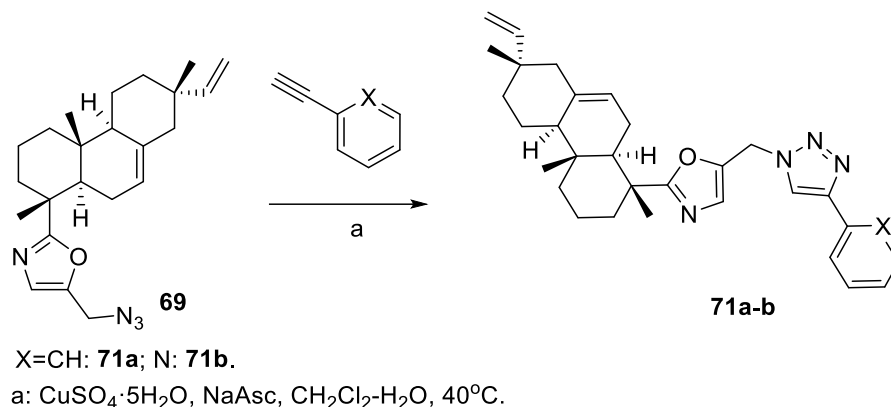
Пример	NHRR ¹ , 67	Соединения 68	Выход, %
1	 , 67a	68a	60
2	 , 67b	68b	85
2	 , 67c	68c	50
3	 , 67d	68d	50
4	 , 67e	68e	54
5	 , 67f	68f	82
6	 , 67g	68g	30

2.5.2 Синтез дитерпеноидов с оксазолилметилтриазольными фрагментами в положении C-4

На примере акантоиной кислоты (см. главу 1.3 лит. обзора) показано, что перенос карбоксильной группы из положения C-4 с включением метиленового линкера приводит к получению селективных противовоспалительных агентов для синтеза гетероциклических производных дитерпеноидов с отнесенными функциональными группами в положение C-4.

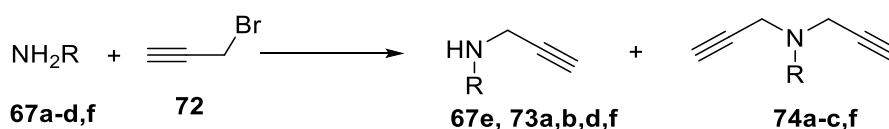
Мы применили методологию CuAAC реакций. Этот подход позволяет провести селективную модификацию нового азида **69** практически любым терминальным алкином, в том числе, достаточно функционализированным.

Реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азида **69** с фенилацетиленом и 2-этинилпиридином проводили в среде хлористый метилен-вода (20:1) в присутствии медного купороса и аскорбата натрия. Выход 5-[4-R-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазолов (**71a**) и (**71b**) составил 90 и 54% соответственно.



Далее, наше внимание привлёк синтез гибридных соединений, содержащих фрагменты изопимарадиена и эфиров аминокислот, соединённых 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкером. Для этого нами синтезирован ряд метиловых эфиров *N*-пропаргиламинокислот. Взаимодействие метиловых эфиров аминокислот (1 экв) с пропаргилбромидом приводило к образованию продуктов как моно-, так и диалкилирования, соотношение которых зависит от характера заместителя и от условий реакции (таблица 9). Так, метиловые эфиры аланина **67a** и фенилаланина **67c** дают смесь продуктов моноалкилирования (**73a**) и (**67e**) (24-29%) и диалкилирования (**74a**) и (**74c**) (32-33%) соответственно (примеры 1 и 4). В аналогичных условиях при взаимодействии метилового эфира 2-амино-4-(метилтио)бутановой кислоты **67d** с пропаргилбромидом в присутствии K₂CO₃ получен исключительно продукт моноалкилирования (**74d**) с выходом 51% (пример 5). В реакции метилового эфира α-аминомасляной кислоты **67b** с 3-бромпропином в ДМФА образуется исключительно его диалкинильное производное (**74b**) (выход 53%), а в метаноле помимо соединения **74b** (выход 28%) получен продукт моноалкилирования (**73b**) с выходом 23% (примеры 2 и 3). Метиловый эфир 3-фенил-3-(проп-2-ин-1-иламино)пропионовой кислоты (**73f**) удалось получить из метилового эфира β-аминокислоты **67f** при проведении превращения в ДМФА в присутствии LiOH·H₂O. Пропаргиламины **74c**, **74b**, **74f**, **73b** и **73f** получены впервые.

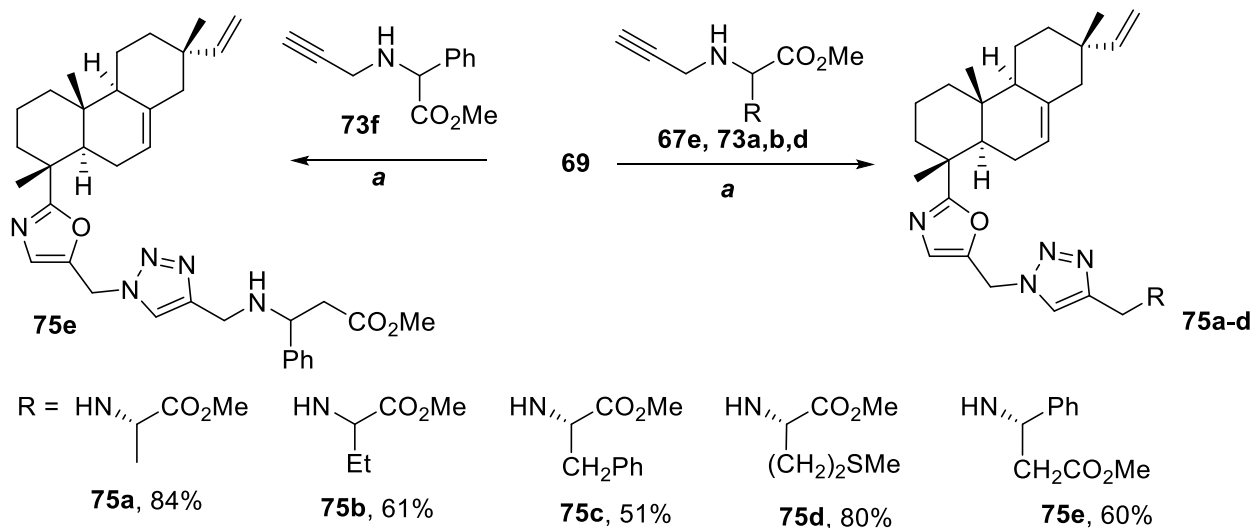
Схема 21



№	NH ₂ R	Условия реакции		67e и 73, выход %	74, выход %
		Растворитель	Основание		
1	67a	ДМФА	K ₂ CO ₃	73a, 24	74a, 32
2	67b	ДМФА	K ₂ CO ₃	73b, -	74b, 53
3	67b	MeOH	K ₂ CO ₃	73b, 23	74b, 38
4	67c	ДМФА	K ₂ CO ₃	67e, 29	74c, 33
5	67d	ДМФА	K ₂ CO ₃	73d, 51	-
6	67f	ДМФА	LiOH·H ₂ O	73f, 6	74f, 59

Метилловые эфиры N-пропаргиламино кислот **67e**, **73a,b,d,f** вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с 5-(азидометил)-2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-оксазолом (**69**). Реакцию проводили в среде хлористый метилен-вода (20:1) в присутствии медного купороса и аскорбата натрия при 40°C. В результате получены 5-((1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазолы (**75a-e**) с фрагментами дитерпеноида и различных аминокислот с выходами 51-82%.

Схема 22



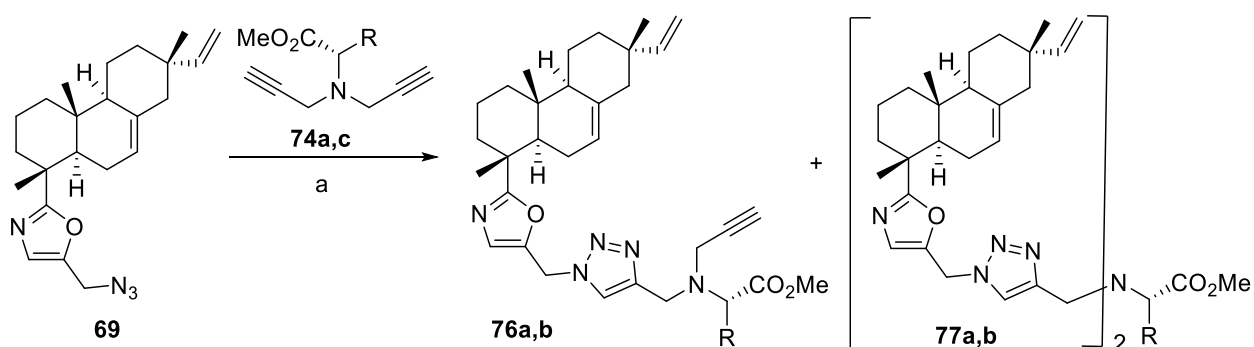
a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C .

Метилловые эфиры N-бис(пропаргил)аминокислот **74** являются удобными реагентами в синтезе несимметричных бис-1,2,3-триазолов. Использование данных диалкинов в синтезе гетероциклических ансамблей на основе изопимаровой кислоты включало проведение взаимодействия 5-азидометиллоксазола **69** с метиловым эфиром 2-(ди(проп-2-ин-1-ил)амино)пропионовой кислоты **74a** и последующую реакцию 1,3-диполярного

циклоприсоединения продукта их взаимодействия с азидобензойной кислотой. Выбор последней обусловлен значительной противоопухолевой активностью производных 19-нортестостерона, содержащих фрагменты 1-(1,2,3-триазилил)-бензойной кислоты, на культурах раковых клеток человека [208], а также возможностью изучения влияния отнесения карбоксильной функции дитерпеноида посредством включения гетероциклического линкера, путем сравнения биологической активности исходного дитерпеноида и соединений, полученных в результате отнесения карбоксильной функции посредством включения линкерных фрагментов различной природы (гетероциклические и амидные).

При проведении реакции азида **69** с дипропаргиламином **74a** в присутствии каталитического количества $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия в хлористом метиле (0.3 М раствор соединения **69**) наблюдается образование смеси целевого продукта – 5-((1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазола (**76a**) (выход 30%) и димера (**77a**) (выход 53%). Проведение реакции в условиях более высокого разбавления реагентов (0.1 М раствор соединения **69**) позволило увеличить выход продукта **76a** до 50%, при этом выход бис-1,2,3-триазола (**77a**) составил 48%. Выявлено выраженное влияние эффекта разбавления реакционной смеси на соотношение моно- и димерных продуктов в реакции азида **69** с дипропаргиламином **74c**, содержащий бензильный заместитель. При концентрации соединения **69** 0.3 М получили моно- (**76b**) и бис-5-((1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазол (**77b**) с выходами 8 и 68% соответственно, а в 0.1 М растворе – исключительно соединение **76b** (выход 63%).

Схема 23

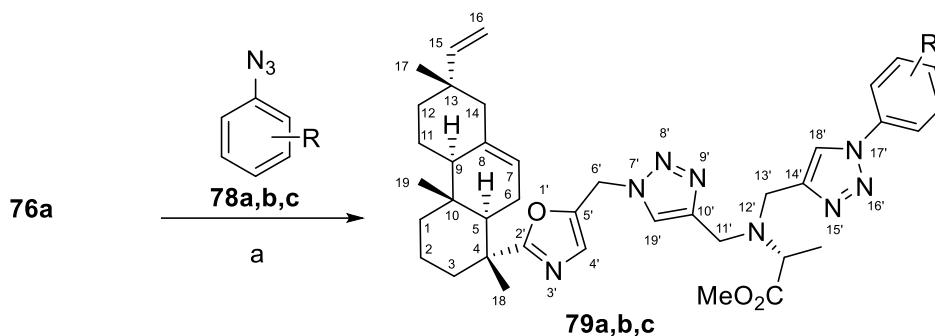


a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C.

Взаимодействия N,N-дизамещенного проп-2-ин-1-амина **76a** с 3- и 4-азидобензойными кислотами (**78b**) и (**78c**), в выше описанных условиях ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, 40°C, 10 ч.), протекали с образованием несимметричных бис-триазолов (**79b**) и (**79c**) с выходами 84 и 64% соответственно (схема 24). В случае реакции

алкина **76a** с 2-азидобензойной кислотой (**78a**), при полной конверсии исходных соединений, выход продукта (**79a**) составил лишь 10%.

Схема 24

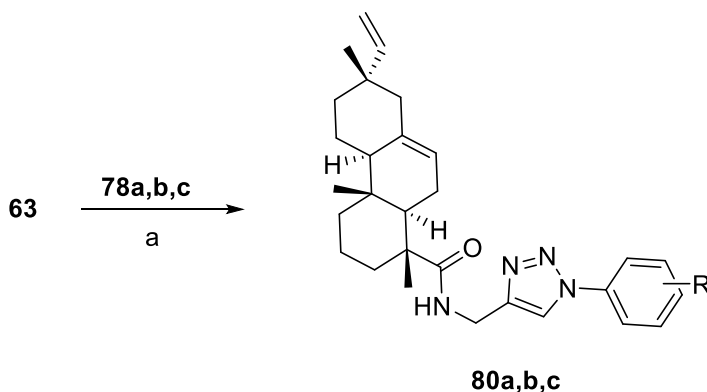


R: 2- CO_2H **78a**, **79a**; 3- CO_2H **78b**, **79b**; 4- CO_2H **78c**, **79c**

a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C .

Для изучения взаимосвязи структура-активность синтезированы соединения (**80a-c**), в которых фрагменты 1-(1,2,3-триазол)-бензойной кислоты и дитерпеноидный остов соединены метиламидным линкером (схема 25). Для этого пропаргиламид изопимаровой кислоты **62** вводили в реакцию с 2-, 3- или 4-азидобензойными кислотами **78a-c**. В ранее использованных условиях ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, 40°C , 10 ч) выход продуктов **80a-c** составил 55-70%.

Схема 25



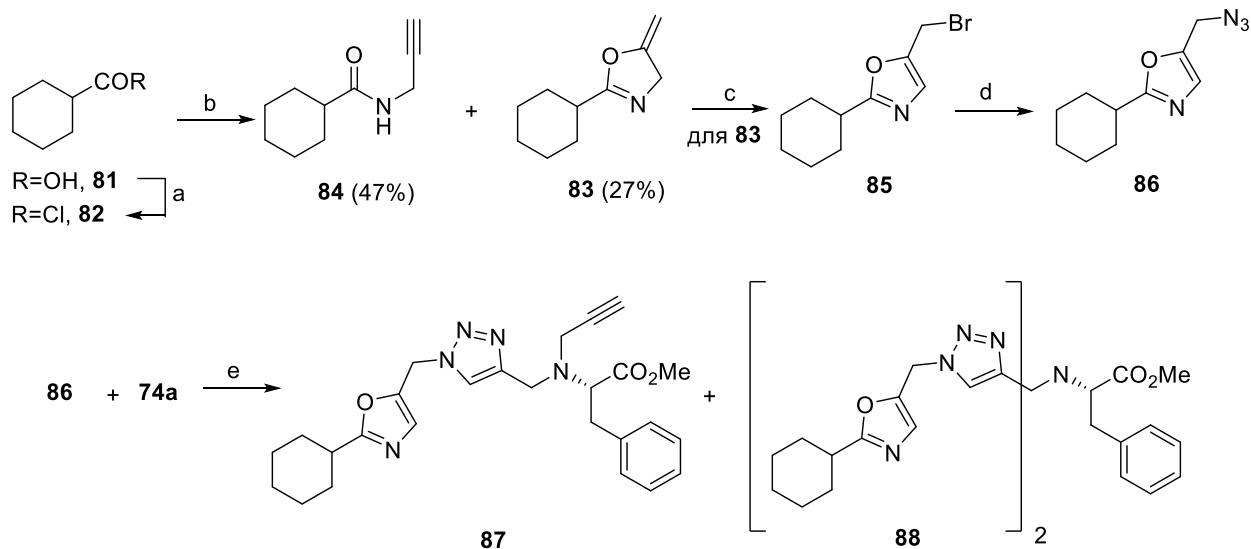
R: 2- CO_2H **78a**, **80a**; 3- CO_2H **78b**, **80b**; 4- CO_2H **78c**, **80c**

a: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc, $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$, 40°C .

Дополнительно, для выявления влияния терпенового фрагмента на цитотоксичность синтезированы аналоги соединений **76a** и **77a** с циклогексановым заместителем (схема 26). Согласно ранее предложенной методике реакцией циклогексанкарбоновой кислоты (**81**) с хлористым оксалилом получали циклогексанкарбонилхлорид (**82**), взаимодействием которого с гидрохлоридом пропаргиламина и последующей циклоизомеризацией образующегося N-пропаргиламида, выполненное по one-pot протоколу, синтезирован 5-

метилен-4,5-дигидрооксазол (**83**). Последующие стадии бромирования и взаимодействия бромид (**85**) с азидом натрия дают 5-(азидометил)-2-(циклогексил)оксазол (**86**). Последний вступает в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с диацетиленом **74a** в присутствии каталитического количества $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и аскорбата натрия в хлористом метиле (0.01 М раствор соединения **86**) с образованием смеси 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазола (**87**) (выход 44%) и димера (**88**) (выход 46%). В условиях более высокого разбавления реагентов (0.01 М раствор соединения **86**) выход и соотношение 1,2,3-триазольных и бис(1,2,3-триазольных) продуктов практически не изменились.

Схема 26

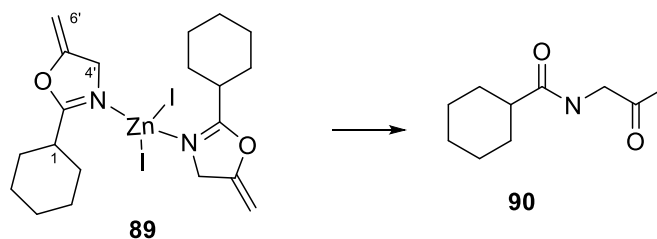


$\mathbf{a}$: $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , 0°C ; $\mathbf{b}$: $\text{HCl} \cdot \text{NH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, CH_2Cl_2 , Et_3N , ZnI_2 (2 экв), $20-25^\circ\text{C}$, 24 ч.; $\mathbf{c}$: Br_2 , 2,4,6-коллидин, CHCl_3 , 20°C ; $\mathbf{d}$: NaN_3 , ДМФА; $\mathbf{e}$: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, NaAsc , CH_2Cl_2 , 40°C .

Низкий выход 5-метилен-4,5-дигидрооксазола **83** обусловлен образованием им комплекса с цинком (II), что приводит к уменьшению концентрации йодида цинка и соответственно к замедлению протекания циклоизомеризации пропаргиламида **84**. Свидетельством этому служит выделение из реакционной смеси, помимо продуктов **83** и **84**, соединения, имеющего в спектре ЯМР ^1H набор сигналов 5-метилен-4,5-дигидрооксазола **83**, но с заметным слабopольным сдвигом сигналов, отвечающих протонам Н-4 ($\Delta\delta$ 0.3 м.д.), Н-6 ($\Delta\delta$ 0.2 м.д.) и Н-1' ($\Delta\delta$ 0.8 м.д.). На основе литературных данных, посвященных комплексам из цинка и оксазола, обсуждаемому соединению приписана структура димера (**89**) [209, 210, 211]. Лабильный характер последнего препятствовал получению его монокристалла, в растворе этилового спирта на воздухе он превратился в N-(2-оксопропил)циклогексанкарбоксамид (**90**). Данный факт также согласуется с предложенным ему строением [212, 206]. Дополнительно показано, что при

обработке 5-метилен-4,5-дигидрооксазола **83** в хлористом метиле ZnI_2 (0.5 экв) образуется соединение, имеющий спектр ^1H ЯМР идентичный комплексу (**89**).

Схема 27



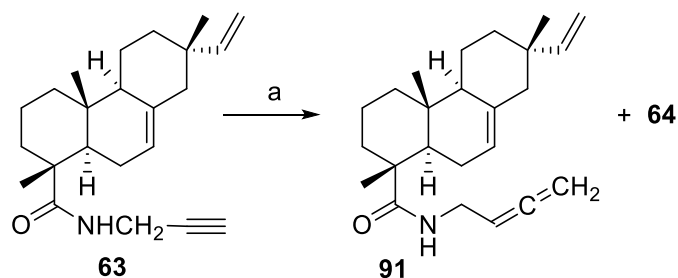
Таким образом, предложены эффективные и практичные способы получения гибридных соединений, содержащих дитерпеновый остов и фрагменты различных аминокислот, соединенных оксазольным или 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольным линкерами. Последовательностью двух реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения, 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(азидометил)оксазола с метиловым эфиром 2-[ди(проп-2-ин-1-ил)амино]пропионовой кислоты и продукта их взаимодействия с азидобензойными кислотами, синтезированы терпензамещенные ансамбли гетероциклов из метиленсвязанных 1,3-оксазольных и 1,2,3-триазольных циклов с фрагментами бензойной кислоты и метилового эфира аланина.

2.6 Синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты и получение гетероциклических производных дитерпеноидов на его основе

Доступное производное изопимаровой кислоты – N-пропаргилзамещенный амид **63** использован нами в синтезе соответствующего дитерпенового аллена – N-(2,3-бутадиенил)-карбоксамида (**91**).

Соединение **91** получено при взаимодействии пропаргиламида **63** с параформальдегидом в присутствии CuI и ди-*из*пропиламина (схема 28). Реакцию проводили в кипящем диоксане в течение 10 ч; соединение **91** выделили с выходом 65%. Дополнительно из реакционной смеси выделили 5-метилен-4,5-дигидрооксазол **64** (выход 1%)

Схема 28



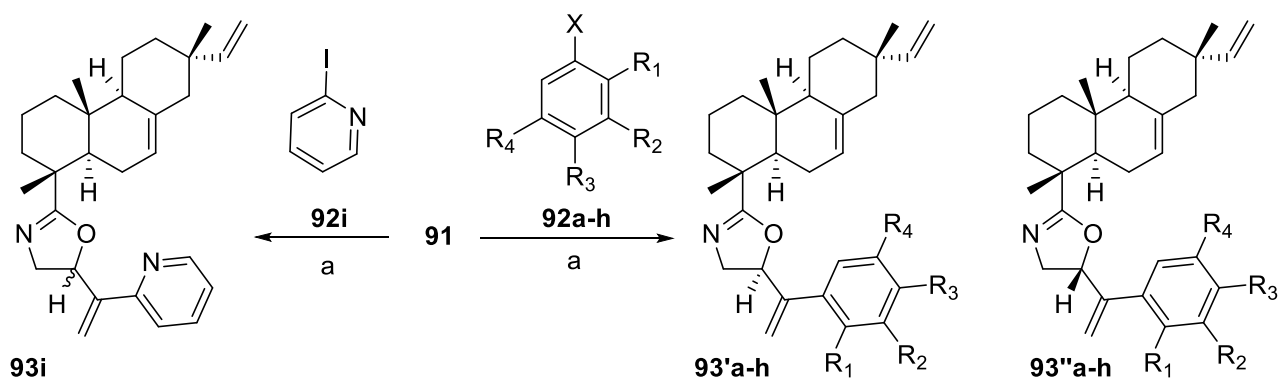
a: CuI, (HCHO)_n, *i*-Pr₂NH, 1,4-диоксан, 100°C, 10 ч.

Аллены различного строения широко востребованы в органическом синтезе. Они с успехом вовлечены в реакции кросс-сочетания, циклоизомеризации, катализируемые металлами. Высокая селективность превращений достигается путем варьирования природы каталитической системы [213, 214, 215]. Наше внимание привлекла возможность получения 4,5-дигидрооксазолов [216, 217].

Реакцию кросс-сочетания–циклизации N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида **91** с 4-иодбензонитрилом (**92a**) или 1-иодбензотрифтормидом (**92b**) проводили в ДМФА при 80°C в присутствии Pd[P(Ph)₃]₄ (5 мол.%), K₂CO₃ (2 экв.). Соединения (**93a,b**) выделили с выходами 87% и 60% в виде смеси диастереомеров (1:1, соотношение определено из спектров ¹H и ¹³C ЯМР) (таблица 10). Терпеноидные 5-(R) - и 5- (S) -оксазолины **93'a** и **93''a** были разделены путем повторной хроматографии на силикагеле. Реакцию аллена **91** с иодбензолом или метоксизамещенными ароматическими иодидами (**92d,e,f**) проводили в присутствии Cs₂CO₃ в качестве основания. Выход целевых 5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолов (**93c,d,e,f**) составил 50-75% (таблица 10, строчки 3-6). Применение этих условий в реакции N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида **91** с метил-2-ацетиламино-5-бромбензоатом (**92g**) не привело к успеху: соединение (**93g**) выделили с выходом 2% (таблица 10, строчка 7); однако, при проведении реакции в ацетонитриле выход целевого

продукта **93g** составил 61% (таблица 10, строка 8). Аналогичная замена растворителя при взаимодействии N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида **91** с 2-гидрокси-5-иод-3-метоксибензальдегидом (**92h**) (в ДМФА 4,5-дигидрооксазол (**93h**) получен с выходом 18%) вследствие низкой растворимости последнего в ацетонитриле неэффективна (по данным ЯМР конверсия соединения **91** составила 33%). Высокий выход продукта **93h** в данной реакции был получен при использовании системы растворителей MeCN : ДМФА (5 : 1) и Pd[P(Ph)₃]₄ (10 мол%) (пример 10). Дополнительно из реакционной смеси выделен 5-1-(фенил)винил)-4,5-дигидрооксазол **93c** с выходом 4%. Использование 2-иодпиразина (**92i**) в реакции кросс-сочетания позволило синтезировать пиразинзамещенный терпеноид (**93i**) с высоким выходом.

Схема 29



a: Pd[P(Ph)₃]₄, основание, ДМФА, 80°C.

Таблица 10. Взаимодействие N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты **91** с арилиодидами **92a-h**.

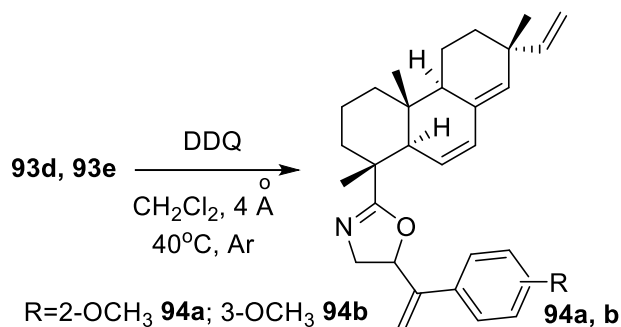
№	Соединение 92					Основание	Продукт 93^a (Выход, %)
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	X		
1	H	H	CN	H	I	K ₂ CO ₃	93a (87)
2	H	CF ₃	H	H	I	K ₂ CO ₃	93b (60)
3	H	H	H	H	I	Cs ₂ CO ₃	93c (50)
4	OCH ₃	H	H	H	I	Cs ₂ CO ₃	93d (72)
5	H	OCH ₃	H	H	I	Cs ₂ CO ₃	93e (77)
6	H	H	OCH ₃	H	I	Cs ₂ CO ₃	93f (54)
7	H	CO ₂ Me	NHAc	H	Br	Cs ₂ CO ₃	93g (2)
8*	H	CO ₂ Me	NHAc	H	Br	Cs ₂ CO ₃	93g (61)
9	H	CHO	OH	OCH ₃	I	Cs ₂ CO ₃	93h (18)
10*	H	CHO	OH	OCH ₃	I	Cs ₂ CO ₃	93h (65)

*Растворитель: ДМФА – строчки 1-7, 9; CH₃CN – строчка 8; ДМФА+CH₃CN – строчка 10.

^a Выход чистого продукта. Все 4,5-дигидрооксазолы выделены в смеси диастереомеров **93'a-i** / **93''a-i**, 50:50.

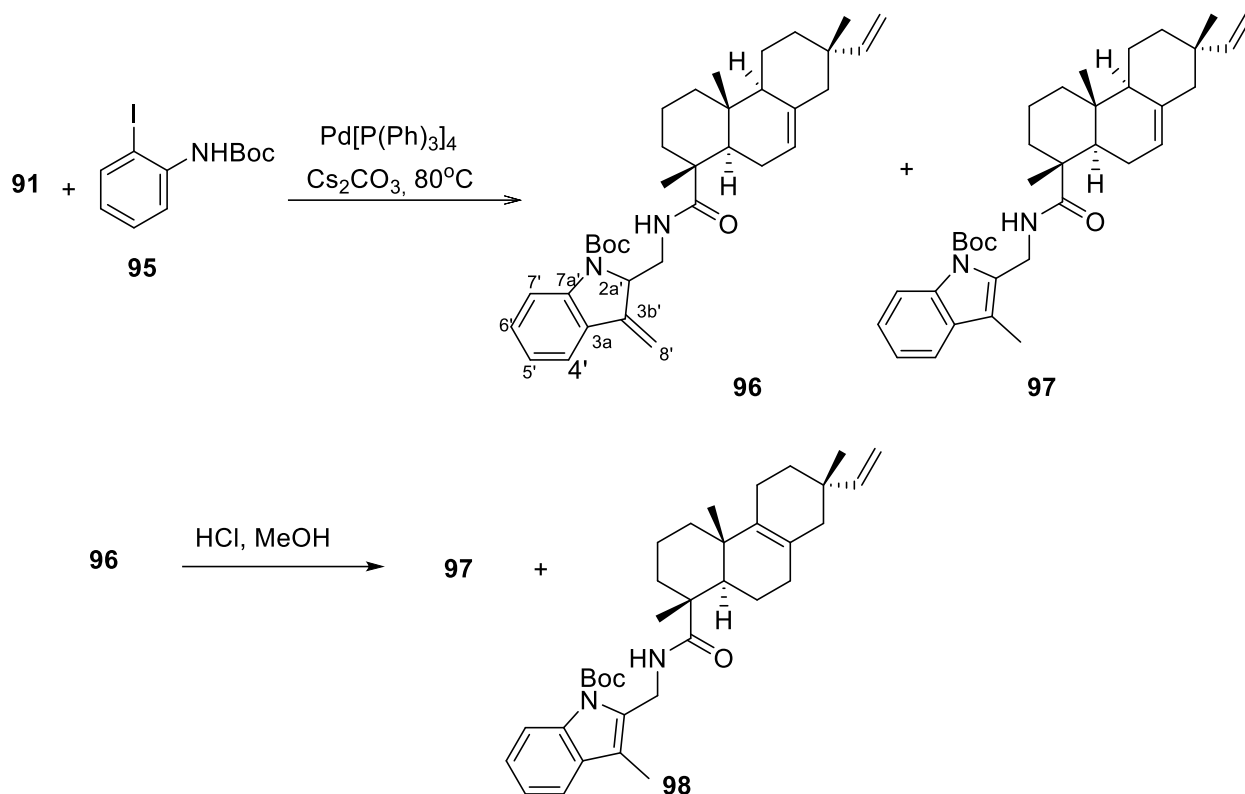
Окисление 4,5-дигидрооксазолов **93a,b** DDQ в кипящем хлористом метиле, согласно общему методу синтеза 1,3-оксазолов из ненасыщенных предшественников [218], сопровождается сильным осмолением. В результате реакции выделены продукты дегидрирования по терпеновому остову – диены **94a** и **94b** соответственно (выход 20-25%).

Схема 30



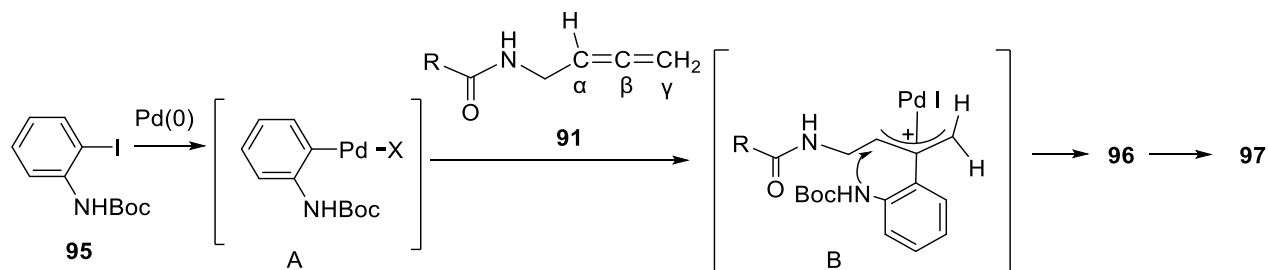
Использование в кросс-сочетания с алленами арилиодидов, содержащих в *орто*-положении заместитель с нуклеофильными свойствами, таких как 2-иоданилин, 2-иодфенол и 2-иодбензойная кислота, открывает возможность к получению индолов, бензофуранов и изодигидрокумаринов соответственно [217, 219, 220, 221]. Исследования закономерностей данного типа превращений установили значительное влияние природы заместителя в аллене на строение продуктов, которое определяется протеканием реакции по $[\alpha, \beta]$, $[\beta, \alpha]$, $[\beta, \gamma]$ или $[\gamma, \beta]$ атомам углерода ненасыщенной системы [213, 215].

В реакции N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида **91** с N-Вос-замещенным 2-иоданилином (**95**) в присутствии 5% $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ и Cs_2CO_3 в ацетонитриле при 80°C образуется 3-метилениндолин (**96**) (выход 40%). При проведении этой реакции в ДМФА выделили соединение **96** (выход 40%) и индол (**97**) (выход 15%). Индол **97** (выход 70%) является основным продуктом при обработке соединения **96** концентрированной HCl (35 экв.) в течение одного часа. Увеличение количества HCl до 70 экв и времени реакции до 3 ч. приводит к изомеризации двойной связи в гетероциклическом кольце, а также в терпеновом остове, в результате выделены терпеноидные индолы **97** (выход 38%) и (**98**) (выход 10%). Характерно, что при этом не происходил гидролиз Вос-защитной группы.



Предположительный механизм протекания реакции сформирован на основных принципах палладиевого катализа [222]. Образование продукта **96** можно представить следующим образом: на первом этапе происходит окислительное присоединение галогенида к катализатору палладий (0) с образованием палладиевого комплекса А; к которому затем региоселективно внедряется аллен **91**, генерируя промежуточный комплекс В; и наконец, нуклеофильная атака заместителем приводит к ожидаемому соединению **96**. Индол **97** является продуктом изомеризации 3-метилениндолина **96**.

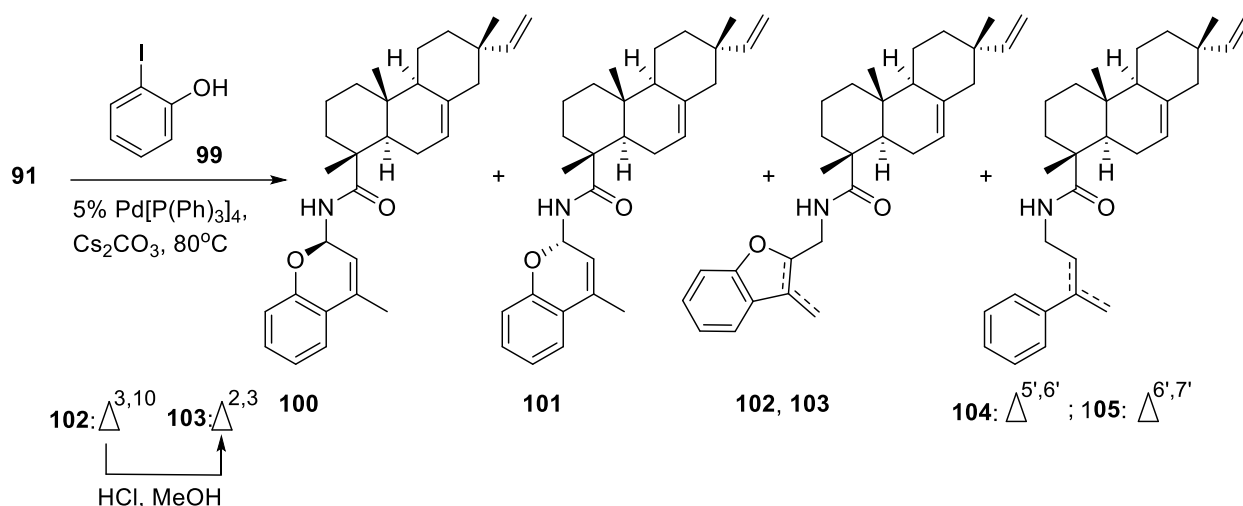
Схема 32.



При взаимодействии N-(бута-2,3-диенил)амида **91** с 2-иодфенолом (**99**) наблюдается образование сложной смеси продуктов (схема 33). При проведении реакции в ДМФА получены 2*H*-1-бензопираны (**100**) (выход 12%) и (**101**) (выход 12%), 3-метилен-2,3-дигидробензофуран (**102**) (выход 30%) и N-(3-фенилбут-2-ен-1-ил)амид (**104**) (выход

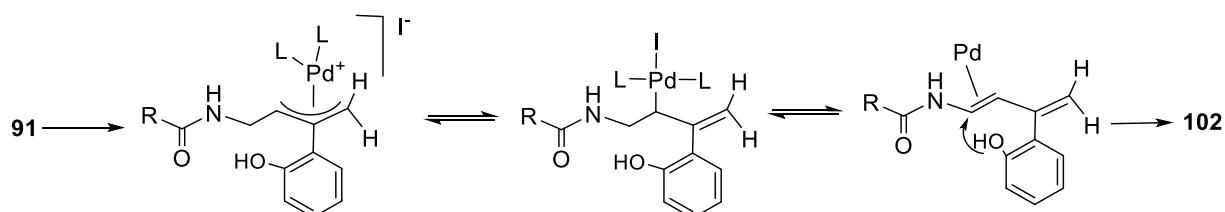
10%). При использовании в качестве растворителя ацетонитрила помимо соединений **100** (выход 18%), **101** (выход 18%), **102** (выход 29%) и **104** (выход 4%) из реакционной смеси выделены бензофуран **103** (выход 4%) и N-(3-фенилбут-3-ен-1-ил)амид (**105**) (выход 6%). Диастереомеры **100** и **101** выделены в индивидуальном виде. 3-Метилден-2,3-дигидробензофуран **102** при обработке соляной кислотой в метаноле (35 экв, 2 ч) превращается в кумарон **103** с выходом 50%. Строение **100** подтверждено РСА.

Схема 33



В работах [213, 215] показано, что реакции 2-иодфенола **99** с терминальными алленами, содержащими фенильный или сложноэфирный заместители ($\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHPh}$ и $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$), протекали с образованием бензофуранов, а взаимодействие с 1,2-диеном с алкильным заместителем ($n\text{-CH}_2=\text{C}=\text{CHC}_8\text{H}_{17}$) приводило исключительно к 3-метилден-2,3-дигидробензофурану; образование 2*H*-1-бензопиранов ранее не описано. Можно отметить только метод синтеза хроман-2-онов 3-компонентной Pd-катализируемой реакцией алленов с 2-иодфенолами и диоксидом углерода [223]. Предполагаемый нами механизм формирования 2*H*-хроменового цикла включает π -аллил(η^3) - δ -аллил(η^1) перегруппировку, β -элиминирование и на завершающей стадии атаку гидроксильной группой активированной двойной связи.

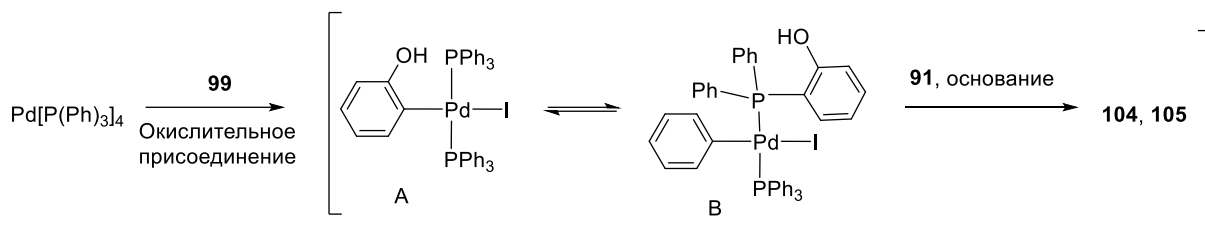
Схема 34



Образование продуктов **104** и **105** в реакции аллена **91** с 2-иодфенолом **99** возможно в результате обмена фенольного заместителя на фенильный в палладиевом комплексе на

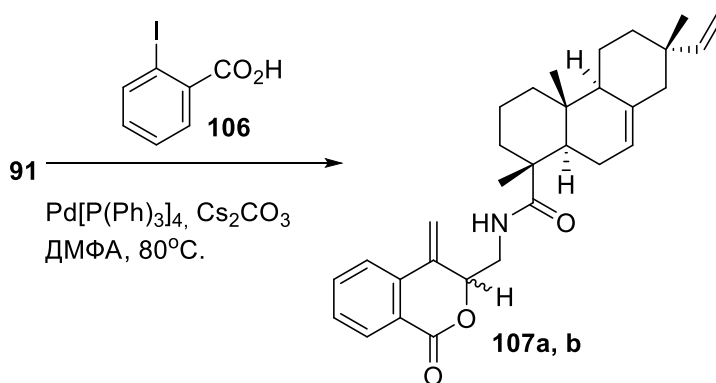
стадии окислительного присоединения 2-иодфенола к $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ [224, 225]. На схеме 35 показаны возможные изомерные превращения арилпалладиевого промежуточного соединения А, включающего фенил-арильный обмен между центром Pd (II) и скоординированным фосфиновым лигандом. Последующая реакция арил-палладиевого комплекса В с алленом **91** приводит к образованию побочных продуктов. Таким образом, возможность формирования арилпалладиевого интермедиата В обуславливает образование побочных продуктов **104**, **105**.

Схема 35



Взаимодействие соединения **91** с 2-иодбензойной кислотой **106** ($\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$, Cs_2CO_3 , ДМФА, 80°C) протекает с образованием терпеноидного 4-метиленизохроман-2-она (выход 70%) в виде смеси двух диастереоизомеров. Аналогичное протекание реакции, через последовательность присоединения и циклизации по $[\beta, \alpha]$ атомам углерода, приведено в взаимодействиях иодарена **106** с алленами - $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHPh}$ и $\text{CH}_2=\text{C}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ [213, 215].

Схема 33



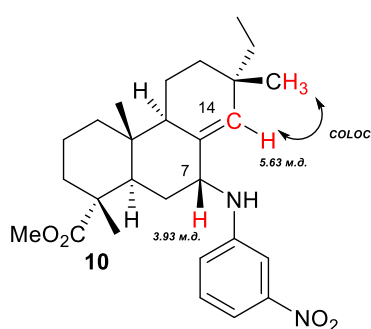
Таким образом, на основе N-(бутадиенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты, впервые синтезированы модифицированные производные дитерпеноидов с гетероциклическими фрагментами реакцией кросс-сочетания–циклизации нового аллена с арилиодидами или арилбромиды синтезирован ряд 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолов. Показано, что реакции N-(бута-2,3-диенил)амида изопимаровой кислоты с 2-иоданилином, 2-иодфенолом и 2-иодбензойной кислотой протекают с высокой хемоселективностью и дают продукты с индольным, бензофурановым и изодигидрокумариновым гетероциклическим фрагментом соответственно. Установлено неизвестное ранее образование 2H-1-бензопирана.

2.7 Некоторые вопросы установления строения синтезированных соединений

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены методами ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C всех синтезированных соединений согласуются с их структурой и содержат набор характеристических сигналов трициклического дитерпенового остова и соответствующего заместителя. Пространственное строение соединений **6**, **25**, **28**, **37**, **47**, **49a**, **60**, **63**, **64**, **91**, **100** установлено на основе данных РСА (приложение 1).

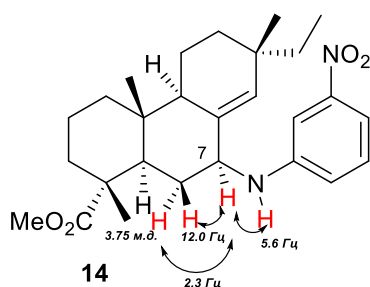
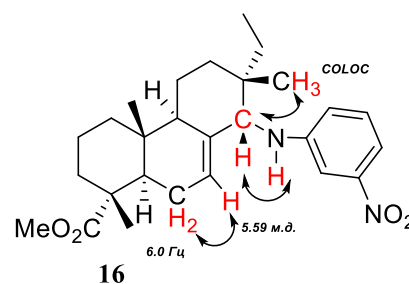
2.7.1 Характеристичные сигналы в спектрах ЯМР ^1H , ^{13}C

Продукты аминирования метилового эфира 7a-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимарата и его производных. Отличительной особенностью спектров



ЯМР ^1H 7-замещенных метиловых эфиров 15,16-дигидросандаракопимаровой **5**, **8**, **10**, **13**, **14**, **23-28**, **32**, **34**, **36**, **39**, **41** и 14-замещенных 15,16-дигидроизопимаровой **11**, **16**, **31**, **33**, **35** и **37** кислот является мультиплетность сигнала протона двойной связи. В спектрах ЯМР ^1H соединений **5**, **8**, **10**, **13**, **14**, **23-30**, **32**, **34**, **36**, **39**, **41** сигнал указанного протона

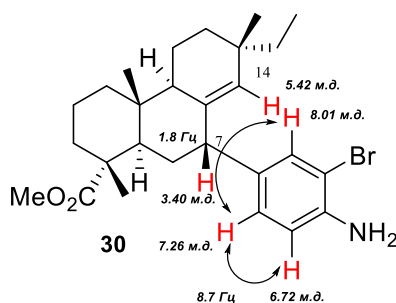
представлен синглетом при δ 5.53-5.63 м.д., а в продуктах аминирования по атому углерода C(14) **11**, **16**, **31**, **33**, **35** и **37** – в виде дублета или дублет дублетов с КССВ от 1.5-6.0 Гц при δ 5.48-5.62 м.д. Протоны метильной группы C(17)H₃ в двухмерном спектре COLOC метилового эфира 7-(2-нитрофенил)амин-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **5** имеют корреляционный пик с атомом углерода C(14) двойной связи, а в ^{13}C – ^1H аналогичной корреляции его региоизомера **10** с сигналом при δ 62.95 м.д., отвечающего атому углерода дитерпенового скелета C(14) с аминоарильным заместителем.



Пространственное расположение заместителей в соединениях **5**, **8**, **10**, **11**, **13**, **23-30**, **32**, **34**, **36**, **39**, **41** определено на основе величин вицинальных КССВ протона H(7). Данному протону в спектрах ЯМР ^1H продуктов аминирования **5**, **10**, **13**, **25**, **26** соответствует уширенный синглет при δ 3.93-4.16 м.д., что указывает на его экваториальную ориентацию. Аксиальное расположение протона H(7) в соединениях **14**, **32**, **34** и **36** следует из наличия КССВ с протонами H(6) в интервале 11.9-12.2 и 2.3-3.0 Гц, характерные для *a,a*- *a,e*-

взаимодействий соответственно. Отсутствие спин-спинового взаимодействия между протонами Н(7) и Н(14) в спектрах ЯМР ^1H соединений **11**, **32**, **34** и **36** свидетельствует об аксиальной ориентации заместителя.

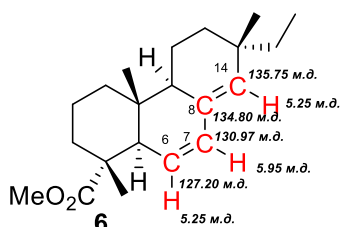
На образование продуктов арилирования указывают интенсивность и мультиплетность ароматических протонов в спектрах ЯМР ^1H . Так, в слабом поле спектра ЯМР ^1H соединения **30** набор сигналов из дублета и дублет дублета при δ 6.72 м.д. и 7.26 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия 8.6 Гц, 1.8 Гц и 8.6 Гц соответственно,



и дублета при δ 8.01 м.д. (КССВ 1.8 Гц) указывают на наличие в его структуре 1,3,4-тризамещенного ароматического цикла. Сигналы, отвечающие протонам Н(7) и Н(14), в спектре ЯМР ^1H метилового эфира 7 α -(4-амино-3-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **30**, расположены в более сильном поле (δ 3.40 м.д. и δ 5.42 м.д. для Н(7) и Н(14) соответственно)

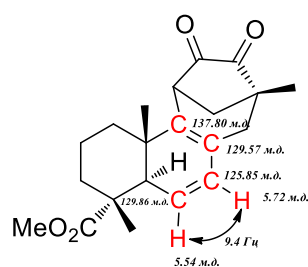
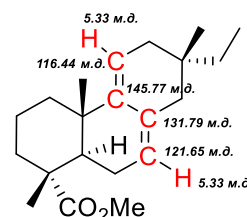
относительно их положения в протонном спектре продукта аминирования **23** (δ 4.16 м.д. и δ 5.59 м.д. для Н(7) и Н(14) соответственно).

Соединения с сопряженной системой двойных связей в дитерпеновом остове.



транс-Диеновая система в соединении **6** обуславливает наличие в спектре ЯМР ^1H мультиплета при δ 5.25 м.д. (Н(6), Н(14)), дублета дублетов при δ 5.95 м.д. (Н(7)) с КССВ 9.8 и 2.9 Гц), а в спектре ЯМР ^{13}C трех дублетов при δ 127.20 м.д., 130.97 м.д., 135.75 м.д. и одного синглета при δ 134.80 м.д., отвечающих

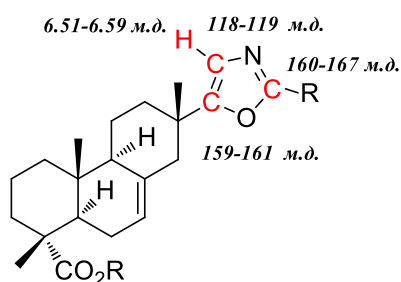
атомам углерода С(6), С(7), С(14) и С(8) соответственно. Атомы углерода двойных связей в терпеновом скелете изоимара-7,9(11)-диена **7** резонируют в спектре ЯМР ^{13}C в виде двух дублетов при δ 116.44, 121.65 м.д. и двух синглетов при δ 131.79, 145.77 м.д. В спектре ЯМР ^1H соединения **7** сигналы протонов Н(7) и Н(8) проявляются в виде мультиплета при 5.33 м.д.



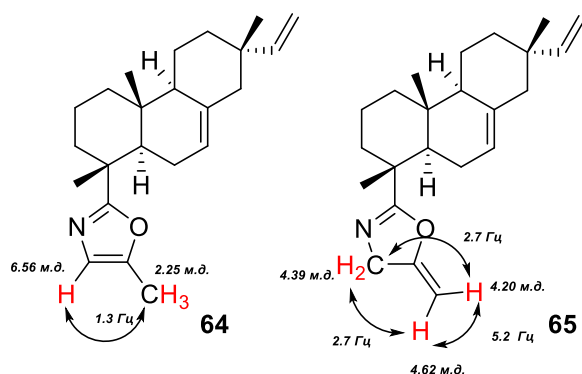
Отличительной особенностью спектра ЯМР ^1H дикетона **53** с *цис*-6,8(9)-диеновой системой является наличие сигналов протонов Н(6) и Н(7) при δ 5.54 и 5.72 м.д. соответственно с константой взаимодействия 9.4 Гц. В области sp^2 -гибридизованных атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы с химическими сдвигами δ 129.86 м.д. (С-

6), 125.85 м.д. (С-7), 129.57 м.д. (С-8) и 137.80 м.д. (С-9).

Производные изопимаровой кислоты с оксазольным, 5-метилоксазольным, 5-метилтен-4,5-дигидрооксазольным и 5-винил-4,5-дигидрооксазольным циклом.



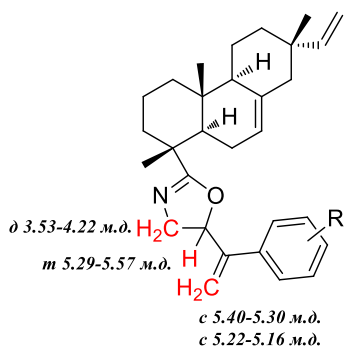
В спектрах ЯМР ^1H 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаратов **49a-i** присутствуют синглетный сигнал протона H(4') при δ 6.51-6.59 м.д. Сигналы углеродных атомов оксазольного цикла (C(2') C(4'), C(5')) в спектрах ЯМР ^{13}C расположены в области δ 160-167 (с), 118-119 (д), 159-161 (с) м.д. соответственно.



Спектры ЯМР ^1H 5-метилоксазола **64** и 5-метилтен-4,5-дигидрооксазола **65** имеют характерные различия, позволяющие однозначно определить структуру соединений. Протонный спектр соединения **64** содержит дублетные сигналы при δ 2.25 (метильная группа при атоме C-5') и 6.56 м.д. H(4') с КССВ 1.3 Гц. Образование 5-

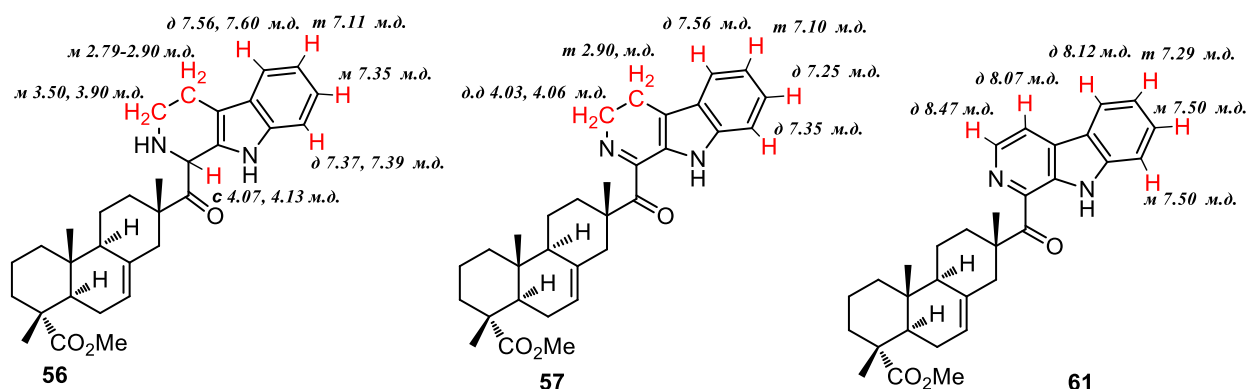
метилтен-4,5-дигидрооксазольного цикла в спектре ЯМР ^1H соединения **65** подтверждается наличием двух д.д. (протоны H-6') при δ 4.20 и 4.62 м.д. с КССВ 5.2 и 2.7 Гц и триплета (протоны H-4') при δ 4.39 м.д. с КССВ 2.7 Гц.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **94a-i** протонам 4,5-дигидрооксазольного цикла отвечают два дублета дублетов при δ 3.53-4.22 м.д. (протоны H-4') с КССВ 2J 13.8-14.2 Гц и 3J 7.4-10.8 Гц и неразрешимый мультиплет при δ 5.29-5.57 м.д. (протон H-5'). Сигналы протонов 1,2-дизамещенной двойной связи проявляются как синглеты в области δ 5.10-5.63 м.д. Углеродные атомы 4,5-дигидрооксазольного цикла в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются в виде синглета, дублета и триплета при δ 173.68-174.28, 79.05-79.79 и 59.81-61.32 м.д. соответственно. Образование указанных 4,5-дигидрооксазолов

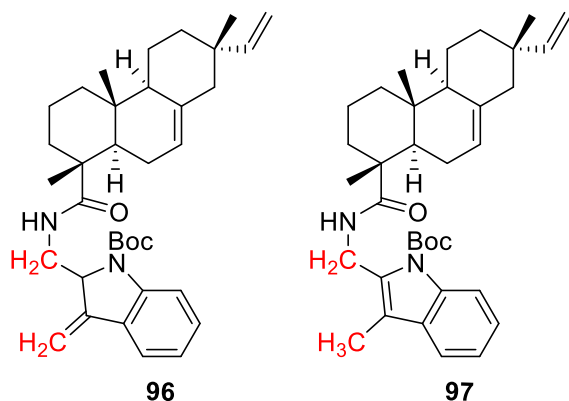


в виде смеси диастереоизомеров проявляется в удвоении сигналов некоторых протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C . Отнесение индивидуальных соединений **93a** и **93'a** к (S) - или (R) -изомерам основывалось на результатах литературных данных по определению соответствующей конфигурации с помощью угла вращения в плоскости поляризации и данных ЯМР-спектроскопии [226, 227, 228]; КССВ протона H-4 с протонами H-5 для (S) -диастереомеров имеют значения 7.5 и 10.7 Гц, а для (R) - диастереомера – 8.2 и 10.3 Гц.

β-Карболины. Отличительной особенностью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C тетра- и дигидро-β-карболинов **56** и **59**, имеющих практически одинаковый набор сигналов атомов углерода и протона индольного цикла, является различие по химическому сдвигу сигналов протонов Н-3', наличие в протонном спектре соединения **56** синглетного сигнала при δ 4.07-4.13 м.д, отвечающего протону С-16', а в углеродном спектре 3,4-дигидро-β-карболина **57** сигнала атома углерода С-16' при δ 183.33 м.д. В спектре ЯМР ^1H β-карболина **61**, помимо появления сигналов, соответствующих протонам пиридинового фрагмента, наблюдается слабopольный сдвиг ($\Delta\delta$ 1.41-1.50 м.д.) сигналов протонов индольного цикла по сравнению с аналогичным набором сигналов в соединениях **56** и **59**.



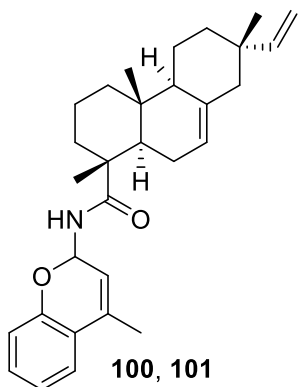
Производные изопимаровой кислоты с 1,2,3-триазольным циклом. В спектрах ЯМР ^1H соединений **71a-b**, **75a-e** и **79a-b**, **87**, **88** протону 1,4-дизамещенного 1Н-1,2,3-триазольного цикла соответствует синглетный сигнал при δ 7.19-8.33 м.д. Сигналы углеродных атомов данного гетероцикла в спектрах ЯМР ^{13}C расположены в области δ 143.48-148.42 (с) и 120.63-126.33 (д) м.д. В спектрах ЯМР ^1H димеров **77a,b** соотношение интегральных интенсивностей протонов 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-((1Н-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазольного фрагмента и протонов аминокислотного линкера составляет 2 : 1. Структуры лабданоидных бис-триазолов **79a,b** согласуются с данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , содержащих двойной набор сигналов протонов и атомов углеродов 1,2,3-триазольного цикла.



Характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ^1H производных изопимаровой кислоты с фрагментом индола **96** и **97** является наличие синглета при δ 5.07 м.д. (для соединения **96**) и двух синглетов при δ 5.07-5.08 м.д. и 5.55 м.д. (для соединения **97**), отвечающих протонам 1,2,3-три- и 1,2-

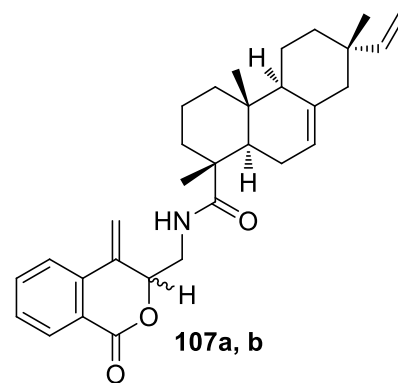
дизамещенной двойной связи соответственно. Протоны CH_2 -группы в зависимости от расположения двойной связи в гетероциклическом фрагменте испытывают характерные сдвиги. Так, в спектрах 3β -метилениндолина **96** и 3β -метилиндола **97** эти протоны проявляются в виде дублетов в области δ 4.06-4.10 м.д. и 4.67-4.69 м.д. соответственно с константой спин-спинового взаимодействия 6.2-7.1 Гц.

Аналогично, спектры ЯМР ^1H 3-метилен-2,3-дигидробензофурана **102** и метилбензофурана **103** наиболее заметно различаются по химическому сдвигу сигналов протонов CH_2 -группы (δ 3.33-3.83 м.д. для соединения **102** и δ 4.48-4.56 м.д. для соединения **103**) и наличием синглетных сигналов образовавшейся двойной связи (при δ 5.03-5.04 и 5.45 м.д.) и CH_3 -группы (при δ 2.33 м.д.) соответственно.



Среди сигналов протонсодержащих фрагментов в спектре ЯМР ^1H 2H-1-бензопиранов **100** и **101** наиболее характерными являются синглет метильной группы (δ 2.10 м.д.), дублет протона при атоме C-3' (δ 5.50–5.60 м.д. с КССВ 4.2 Гц) и дублет дублетов протона при атоме C-2' (δ 6.47–6.51 м.д. с КССВ 8.8-9.0 и 4.2 Гц).

Спектры ЯМР ^{13}C 4-метиленизохроман-2-онов **107a,b** содержат сигналы атомов углерода 3,4-дигидро-4-метиленизокумаринового цикла, а именно: сигналы атомов C-1 (δ 136.40-139.52 м.д.), C-3 (δ 127.96-129.44 м.д.), C-4 (δ 128.54-128.77 м.д.), C-4a (δ 114.16-114.61 м.д.), C-5 (δ 147.44-147.81 м.д.), C-7 (δ 122.42-125.53 м.д.), C-8 (δ 122.42-125.53 м.д.), C-8a (δ 122.42-125.53 м.д.) и C-9 (δ 122.42-125.53 м.д.). В спектре ЯМР ^1H данных соединений



протону при атоме C-3' отвечает мультиплет при δ 5.13 м.д., а протонам *экзо*-метиленовой двойной связи синглеты в области δ 5.44-5.46 м.д. и при 5.78 м.д.

Общие закономерности в химических сдвигах

Дополнительным критерием наличия двойной связи между атомами углерода C-6 и C-7 в изопимарановом скелете в спектре ЯМР ^1H является химический сдвиг сигнала протона H-5 и его константы спин-спинового взаимодействия; указанный протон представлен синглетом или триплетом с КССВ 2.12-3.3 Гц, расположенный в более слабом поле (δ 2.63-2.72 м.д) относительно положения его мультиплета (δ <2.40 м.д.) в протонном спектре изопимаранов с атомом углерода C-6 с sp^3 -гибридизацией.

В спектрах ЯМР ^1H 7-замещенных изопимаранов мультиплетность протона Н-7, определяется ориентацией заместителя. При экваториальном расположении заместителя он имеет вид дублета дублетов с константой спин-спинового взаимодействия с протонами Н-6 в интервале 11.9-12.2 и 2.3-3.0 Гц, а в случае α -ориентации данный протон представлен дублетом с КССВ 2.2-2.3 Гц. Кроме того, отличительной особенностью спектров ЯМР ^1H 7α - и 7β -анилинозамещенных производных дитерпеноида является значительное различие в химических сдвигах сигналов протонов сложноэфирной группы. Указанные протоны в 7α -продуктах, вследствие экранирующего эффекта ароматического цикла, резонирует в более сильном поле (δ 3.34-3.47 м.д.) относительно 7β -изомера (δ 3.64-3.65 м.д.). Сигнал сложноэфирной группы у метилового эфира дигидроизопимаровой кислоты находится в области δ 3.61 м.д.

Включение атома углерода С-18 или С-15,16 изопимаранового скелета в состав гетероцикла приводит к значительному сдвигу в спектрах ЯМР ^1H сигналов протонов геминальной метильной группы в более слабое поле. Например, протонам C^{18}H_3 -группы для 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазола и его производных соответствует синглет при δ 1.41-1.48 м.д., а в случае изопимаровой кислоты и ее производных по карбоксильной группе – синглет при δ 1.22-1.25 м.д. Аналогичное различие по химическому сдвигу протонов C^{17}H_3 -группы наблюдается между 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранами и изопимаровой кислоты и ее производными по атому углерода С-15.

2.8 Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений

Синтез обширной группы азотсодержащих производных изопимаровой кислоты обусловил наш интерес в изучении некоторых аспектов биологической активности соединений и получении данных по взаимосвязи «структура-активность».

2.8.1 Цитотоксичность некоторых производных изопимаровой кислоты

Цитотоксические свойства синтезированных гетероциклических производных изопимаровой и циклогексановой кислот изучались в отношении клеточных культур СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека), U-937 (клетки моноцитов лейкемии-лимфомы человека), МТ-4 (клетки Т-клеточной лейкемии человека), MEL-8 (меланома), DU-145 (рак предстательной железы), MDA-MB-231 (молочной железы человека), BT474 (рак молочной железы), MCF-7 (рак молочной железы). Цитотоксичность исследуемых соединений установлена путём определения концентрации, ингибирующей жизнеспособность опухолевых клеток на 50% (СТD₅₀). Для определения СТD₅₀ использован стандартный МТТ-тест [229]. Модифицированные по винильной части терпена соединения **47**, **49a-i**, **50** были исследованы на опухолевых линиях клеток U-87 MG (мультиформная глиобластома), A549 (рак легкого), HepG2 (гепатома). Исследования проводились на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ и к.б.н. Фроловой Т.С. в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Данные по цитотоксической активности приведены в таблицах 1-4 приложения 2.

В ряду производных метилового эфира 14α-амино-15,16-дигидроизопимаровой и 7-амино-15,16-дигидросандаракопимаровой кислот наблюдается невысокая цитотоксическая активность в отношении культур клеток МТ-4, СЕМ-13 и U-937 (приложение 2, таблица 1). При этом соединения **10** и **11** с *p*-нитроанилиновым заместителем обладают селективностью действия в отношении опухолевых клеток СЕМ-13 (приложение 2, таблица 1, пример 2 и 3). Характерно, что цитотоксическая активность 7- и 14-замещенных дитерпеноидов практически не зависит от нахождения ариламинозаместителя в цикле В или С, однако значительно изменяется в зависимости от природы введенного в структуру анилинового остатка. Следует отметить, что само исходное соединение – метиловый эфир дигидроизопимаровой кислоты **2** не обладает цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека U-87 MG, A549, HepG, однако активен на клеточной линии MCF в концентрации 39.1±6.0 μM.

Данные о цитотоксичности 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов **49a-i** к опухолевым клеткам линий MCF-7, U-87 MG, A549 и HepG2, а также в отношении иммортализованных фибропластов человека (hTERT, нераковый контроль) приведены в

приложении 2, таблице 2. Как видно, включение С-15,16 двойной связи в гетероциклическую структуру оксазола не приводит к увеличению цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека. При этом модифицированные соединения менее токсичны для нераковых клеток. Можно отметить, что заместитель в положении С-5 оксазольного кольца оказывает влияние на изменение цитотоксичности. Наибольшей цитотоксичностью в этом ряду обладает терпеноидный оксазол **49a**.

Цитотоксическая активность 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-замещенных оксазолов **64**, **66**, **68a-f**, **69** и триазолов **80a-c** представлена в приложении 2, таблице 3. Все полученные соединения показали высокую активность против раковой клеточной линии MCF-7, 50%-ное ингибирование жизнеспособности опухолевых клеток достигается в концентрации (CTD₅₀) 12-32 мМ, в то время как для изопимаровой кислоты CTD₅₀ составляет 121 мМ. Оксазолы **68a-f**, содержащие фрагменты метиловых эфиров аминокислот, ингибируют рост лимфоидных опухолевых клеток СЕМ-13 и МТ-4 в значительно меньшей концентрации, чем исходный бромид **66**. При этом следует отметить селективность N-пропаргил замещенного производного **68e** в отношении клеток рака группы MCF-7 (CTD₅₀ – 12 мМ). Модификация пропаргиламида изопимаровой кислоты **63** путем введения 1,2,3-триазольного заместителя с фрагментами бензойных кислот (соединения **80a-c**) привела к получению перспективной группы цитотоксических агентов. При этом выявлена селективная цитотоксичность этих соединений в отношении лимфоидных клеток U-937. Сравнивая соединения **80a-c** между собой, можно отметить эффект положения кислотного заместителя на цитотоксичность в отношении клеток DU-145 (наиболее эффективно соединение с заместителем в *пара*-положении) и BT-474 (наиболее эффективно соединение с заместителем в *мета*-положении).

В таблице 4 приложения 2 представлены данные по цитотоксичности производных изопимаровой кислоты, содержащих в положении С-4 оксазолметилтриазольный заместитель с аминокислотным остатком в триазольном цикле (**75a-e**, **76a,b**, **79b,c**), а также пиридиновым или бензильным заместителем в положении С-4 триазольного цикла (**71a,b**). Аминокислотные производные обладают бóльшей цитотоксичностью, чем соединения **71a,b**. Пропаргиламинозамещенные производные аминокислот **76a,b** отличаются значительной цитотоксичностью в отношении лимфоидных опухолевых клеток СЕМ-13 и U-937. Дополнительная модификация тройной связи с введением фрагментов 1,2,3-триазолил бензойных кислот еще более усиливает цитотоксичность к этим кислотам, а также обеспечивает цитотоксические концентрации менее 10 мМ для клеток DU-145, BT-474, MCF-7 и MDA-MB-231. Соединения **79b** и **79c** с 1-(1,2,3-триазол)-бензильным заместителем, превосходящие исходную кислоту **1** по активности к

исследуемым клеткам в более чем на порядок. Приведенные в таблице 4 данные позволяют судить о влиянии на цитотоксичность не только природы заместителя в 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазоле и линкера между последним и эфиром аминокислоты, но и об эффекте терпенового фрагмента на активность. Сравнение цитотоксичности производных дитерпеноида с их аналогами с циклогексановым циклом свидетельствует о значительном эффекте природы терпенового заместителя.

Таким образом, в ряду синтезированных новых производных изопимаровой кислоты выявлены соединения, обладающие выраженной цитотоксичностью к клеточным культурам опухолевых клеток человека. Среди них можно выделить дитерпеноиды, содержащие 5-[(1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]оксазольный и тригетероциклические ансамбли с аминокислотными заместителями, перспективные для изучения противоопухолевых свойств. Показано значительное влияние терпенового заместителя на цитотоксичность и селективность действия в отношении некоторых злокачественных клеток.

2.8.2 Противовоспалительная активность производных изопимаровой кислоты

Наличие противовоспалительного эффекта определялось по способности купировать у мышей воспалительный отек лапы, индуцированный каррагенином. Флоген (1.5% водная взвесь каррагенина с твином) вводили субпланарно в заднюю лапу мышей в объеме 0.05 мл. Противовоспалительный эффект определен по величине индекса воспаления, который подсчитывали в процентах по отношению разности масс воспаленной и здоровой лап к массе здоровой [230]. Тестируемые соединения вводились внутривенно в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения флогена. Исследования проводились Долгих М. П. в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Результаты отражены в таблице 1 приложения 3.

Амид изопимаровой кислоты **63** проявляет достоверный противовоспалительный эффект и превосходит по противовоспалительной активности изопимаровую кислоту **1**. 1-(1,2,3-Триазол)-бензойные кислоты с терпеновым заместителем и 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазол не проявляют выраженного влияния на развитие каррагенинового отека, хотя по отношению к контрольной группе снижает его. Терпеноидный 4,5-дигидрооксазолин **94h**, содержащий в положении С-5 винилметилантранилатный заместитель, проявляет значительный противовоспалительный эффект на указанной модели воспаления. Как видно, перспективным является последующий поиск противовоспалительных агентов в ряду 4-оксазолинзамещенных производных изопимаровой кислоты.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker AV-300 [рабочие частоты 300.13 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)], AV-400 [рабочие частоты 400.13 (^1H) и 100.78 МГц (^{13}C)], DRX-500 (рабочая частота 500.13 МГц для ^1H и 125.7 МГц для ^{13}C) и AV-600 [рабочие частоты 600.30 (^1H) и 150.96 МГц (^{13}C)] для растворов в CDCl_3 , CD_3OD относительно ТМС. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (COSY, COXH, COLOC, NOESY). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли при записи спектров в режиме JMOD. ИК спектры регистрировали на приборе Vector-22 для образцов в таблетках с KBr. УФ спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV ViS в этаноле (с 10^{-4} моль/л). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230-280°C). Величины удельного вращения $[\alpha]_D^T$ измеряли на поляриметре PolAAR3005. Температуру плавления определяли на нагревательном столике «Stuart SMF-38». Рентгеноструктурный анализ соединений **6**, **25**, **28**, **37**, **47**, **49a**, **60**, **63**, **64**, **91**, **97**, **100** приведен в приложении 1. Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Проявление пятен проводили путем опрыскивания пластин 10%-ным водным раствором H_2SO_4 , для аминокислот использовали насыщенный водный раствор нингидрина с последующим нагреванием до 100°C или с помощью облучения ультрафиолетом. Продукты реакции выделяли перекристаллизацией реакционной смеси или колоночной хроматографией на силикагеле (20:1) КСК (0 – 70 мк) или Acros (0.035-0.70 мм, диаметр пор 6 нм) (элюенты – хлороформ; хлороформ-этанол, 100:1 → 10:2; петролейный эфир – диэтиловый эфир, 10:1 → 1:1).

Растворители – диэтиловый эфир, этанол, метанол, петролейный эфир, ацетон, хлористый метилен, этилацетат, диоксан, ацетонитрил, диметилформамид, хлороформ, *трет*-бутиловый спирт – очищали перегонкой. Молекулярные сита прокаливали при 130°C 3 ч. Хлористый тионил перегоняли непосредственно перед реакцией над льняным маслом. Триэтиламин перегоняли над гидроксидом калия. Бензохинон очищали сублимацией.

В работе использовали хлористый оксаллил, 2,4,6-коллидин, гидрохлорид пропаргиламина, 2-амино-3-фенилпропионовую кислоту, $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph}_3)]_4$, Cs_2CO_3 , CuI , α -аминокислоты (*L*-аланин, *L*-валин, *D,L*- α -аминомасляная кислота, *L*-метионин, *L*-фенилаланин, *D,L*-триптофан) и метиловый эфир *L*-метионина, триптамин, арилиодиды (2-иодбензол, 4-иодбензонитрил, 1-иод-3-(трифторметил)бензол, иод-замещенные

анизолы, 2-иодпирозин), титан(IV) изопропоксид фирмы Alfa Aesar; бензохинон фирмы Lancaster; анилина фирмы РеаХим, метиловый эфир 2-ацетиамидо-5-бромбензойной кислоты фирмы ABCR GmbH; нитрометан фирмы Acros organics.

Изопимаровая кислота была выделена из *Pinus sibirica* R. Майт по литературной методике [145]. Синтез метилового эфира изопимаровой кислоты, метилового эфира гидризоимаровой кислоты и 14 α -гидроксидигидризоимарата описан в статье [145]. *трет*-Бутил-(2-иодфенил)карбамат [231], метиловые эфиры аминокислот **67a-c** [232], азидобензойные кислоты [208] и катализаторы AuCl₃ [233] и ZnI₂ [234] получены по известным методикам.

Гетерополиоксид H₄PMo₁₁VO₄₀ и соль гетерополиоксиды Co_{0.6}H_{3.8}PMo₁₀V₂O₄₀ были предоставлены д.х.н. Жижиной Еленой Георгиевной, руководителем Группы катализаторов и процессов на основе гетерополиоксидов ИК СО РАН.

3.1 Каталитическое аминирование метилового эфира 14 α -гидроксидигидризоимаровой кислоты и его производных

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидризоимаровой кислоты (3) с 2-нитроанилином (4).

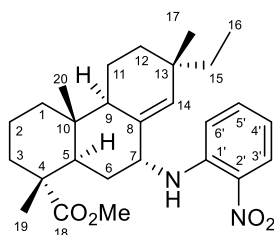
а) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидризоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 2-нитроанилина **4**, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.01 г (2%) метилового эфира 15,16-дигидризоимар-6,8(14)-диеновой кислоты **6** и 0.64 г (90%) метилового эфира 7 α -(2-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты **5**.

б) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидризоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 2-нитроанилина **4** и 0.03 г (0.15 ммоль) *p*-толуолсульфокислоты и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.12 г (26%) изопимара-7,9(11)-диена **7**, 0.16 г (24%) метилового эфира 7-(2-нитрофенил)амин-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты **5** и 0.06 г (8%) метилового эфира 7 α -(4-амино-3-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты **8**.

в) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидризоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 2-нитроанилина **4** и 0.02 мл (0.15 ммоль) BF₃•OEt₂. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч

(контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.16 г (34%) изопимара-6,8(14)-диена **6** и 0.16 г (23%) метилового эфира 7а-(4-амино-3-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **8**.

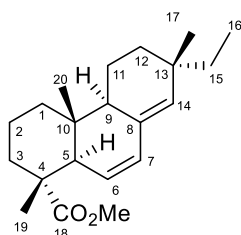
Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4а,7-триметил-9-((2-нитрофенил)амино)-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,9,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (5).



Желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -40.8$ (с 6.0, CHCl_3).

ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 746, 1035, 1145, 1190, 1244, 1259, 1278, 1338, 1352, 1419, 1444, 1460, 1506, 1571, 1616, 1724, 2848, 2868, 2925, 2949. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 236 (3.99), 282 (4.22), 434 (4.40). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.74 (3H, т, $J = 7.4$, C^{16}H_3), 0.87 (3H, с, C^{20}H_3), 0.92 (3H, с, C^{17}H_3), 1.18 (2H, м, H-1, 12), 1.20 (3H, с, C^{19}H_3), 1.23 (2H, м, H-15, 15), 1.30 (1H, м, H-12), 1.46 (1H, д.м, $J = 13.5$, H-6), 1.52, 1.56 (все м, 4H, H-2, 11, 2, 11), 1.62 (1H, м, H-3), 1.73 (1H, м, H-3), 1.76 (1H, м, H-1), 1.79 (1H, д.т, $J = 13.0$, 3.8, H^b -6), 2.08 (1H, т, $J = 8.4$, H^a -9), 2.33 (1H, д.д, $J = 13.0$, 1.8, H^a -5), 3.36 (3 H, с, OCH_3), 4.16 (1H, уш. с, H^b -7), 5.59 (1H, с, H-14), 6.56 (1H, т, $J = 8.5$, H-4'), 6.89 (1H, д, $J = 8.5$, H-6'), 7.35 (1H, т, $J = 8.5$, H-5'), 8.14 (1H, д, $J = 8.5$, H-3'), 8.48 (1H, д, $J = 6.0$, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (9), 317 (39), 287 (23), 257 (100), 227 (12), 145 (11), 121 (20), 105 (11), 95 (11), 84 (16), 82 (25), 57 (13). Найдено: m/z 454.2829 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M = 454.2826$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 1.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,10aR)-7-этил-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,10а-декагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (6).

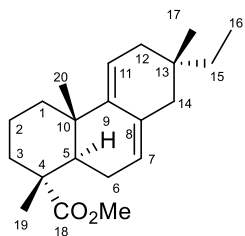


Бесцветный осадок, т.пл. 58-60°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = +23.81$ (с 0.2, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν , см^{-1} : 1112, 1149, 1188, 1244, 1384, 1434, 1460, 1616, 1728, 2850, 2866, 2935, 3012. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 236 (4.23), 242 (4.25). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.72 (3H, с, C^{20}H_3), 0.79 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3),

0.91 (3H, с, C^{17}H_3), 1.12 (1H, д.т, $J = 12.8$, 4.0, H-1), 1.19 (3H, с, C^{19}H_3), 1.27 (2H, м, H-15, 15), 1.35 (2H, м, H-12, 11), 1.39 (1H, м, H-12), 1.58, 1.61 (3H, оба м, H-2, 11, 3), 1.64 (1H, м, H-2), 1.70 (1H, д.м, $J = 12.8$, H-1), 1.74 (1H, м, H-3), 2.01 (1H, с, H-9), 2.69 (1H, с, H-5), 3.65 (3H, с, OCH_3), 5.25 (2H, м, H-6, 14), 5.95 (1H, д.д, $J = 9.8$, 2.9, H-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 316 (42), 288 (22), 287 (100), 256 (26), 241 (28), 227 (60), 145 (39), 105 (22), 95 (23), 55

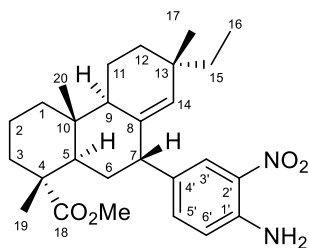
(10). Найдено: m/z 316.2392 $[M]^+$. $C_{21}H_{32}O_2$. Вычислено: $M = 316.2397$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 1.

Метилловый эфир (1R,4aS,7S,10aR)-7-этил-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,6,7,8,10,10а-декагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (7).



Бесцветное маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 866, 1149, 1244, 1384, 1433, 1460, 1616, 1728, 2850, 2866, 2925. УФ-спектр (EtOH) λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 241 (4.92). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.77 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.78 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.96 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.14-1.25 (3H, м, H-15, 1, 15), 1.23 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.40 (2H, м, H-6, 2), 1.58, 1.60 (3H, оба м, H-1, 3), 1.72 (2H, м, H-5, 3), 1.84, 1.97 (4H, оба м, H-14, 12), 3.61 (3H, с, OCH_3), 3.65 (1H, м, H-6), 5.33 (2H, м, H-7, 11). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 316 (2), 241 (2), 87 (10), 85 (66), 83 (100), 50 (7), 48 (11), 47 (22), 35 (10). Найдено: m/z 316.2393. $[M]^+$. $C_{21}H_{32}O_2$. Вычислено: $M = 316.2397$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 1.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-9-(4-амино-3-нитрофенил)-7-этил-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,9,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (8).

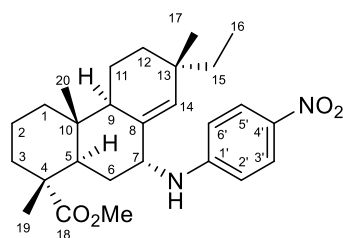


Оранжевое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -43.3$ (с 6.0, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 758, 1099, 1143, 1172, 1188, 1252, 1340, 1387, 1407, 1460, 1517, 1562, 1591, 1633, 1724, 2850, 2869, 2945, 3489, 3365, 3489. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 236 (4.3), 281 (3.7), 420 (3.5). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.84 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.89 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.95 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.03 (1H, м, H-1), 1.21 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.34 (2H, м, H-15, 15), 1.40 (2H, м, H-12, 12), 1.49 (3H, м, H-2, 11, 3), 1.63 (3H, м, H-2, 11, 6), 1.67 (2H, м, H-3, 1), 1.74 (1H, д.д, $J = 13.0, 2.0$, H^a-5), 1.88 (1H, т, $J = 8.5$, H^a-9), 1.94 (1H, д.т, $J = 13.0, 5.7$, H^b-6), 3.40 (1H, д, $J = 5.7$, H^b-7), 3.52 (3H, с, OCH_3), 5.42 (1H, с, H-14), 5.95 (2H, уш.с, NH_2), 6.72 (1H, д, $J = 8.7$, H-5'), 7.26 (1H, д.д, $J = 8.7, 1.8$, H-6'), 8.01 (1H, д, $J = 1.8$, H-3'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 454 (100), 426 (18), 425 (60), 365 (69), 287 (40), 227 (29), 151 (55), 121 (41), 95 (29), 85 (29), 83 (45). Найдено: m/z 454.2821 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_4N_2$. Вычислено: $M = 454.2829$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 1.

Взаимодействие метилового эфира 14а-гидроксидигидроизопимаровой кислоты (3) с 4-нитроанилином (9). К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14а-гидроксидигидроизопимаровой кислоты 3 в 10 мл ацетонитрила при комнатной

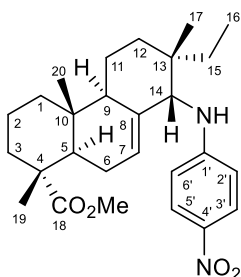
температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 4-нитроанилина **9**, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl_3 и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.53 г (74%) метилового эфира 7 α -(4-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты **10** и 0.14 г (19%) метилового эфира 14 α -(4-нитрофенил)-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **11**.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-нитрофенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (10).



Желтое маслообразное вещество, т.пл. = 80-81°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = +54$ (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 833, 1065, 1084, 1111, 1188, 1242, 1275, 1320, 1474, 1504, 1526, 1599, 1726, 2853, 2945, 3385. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lg ϵ): 235 (3.91), 394 (4.32). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.78 (3H, т, $J = 7.23$, C^{16}H_3), 0.86 (3H, с, C^{20}H_3), 0.92 (3H, с, C^{17}H_3), 1.18 (2H, м, H-1, 12), 1.21 (3H, с, C^{19}H_3), 1.25 (2H, м, H-15, 15), 1.31 (1H, м, H-12), 1.43 (1H, м, H-6), 1.55, 1.59, 1.62, 1.66 (6H, все м, H-2, 11, 2, 3, 11, 3), 1.75 (1H, м, H-1), 1.77 (1H, д-д, $J = 13.4, 4.3$, H^b -6), 2.02 (1H, т, $J = 8.0$, H^a -9), 2.25 (1H, д-д, $J = 13.4, 1.6$, H^a -5), 3.45 (3H, с, OCH_3), 4.00 (1H, м, H^b -7), 4.97 (1H, д, $J = 6.0$, NH), 5.62 (1H, с, H-14), 6.56 (2H, д, $J = 9.1$, H-2', 6'), 8.04 (2H, д, $J = 9.1$, H-3', 5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 454 (8), 318 (8), 317 (34), 287 (9), 285 (7), 258 (23), 257 (100), 227 (6), 201 (6), 173 (7), 159 (5), 147 (5), 145 (7), 135 (6), 133 (6), 131 (4), 123 (5), 121 (29), 119 (7), 109 (6), 108 (9), 107 (8), 105 (11), 95 (8), 93 (9), 91 (8), 81 (7), 79 (7), 77 (3), 69 (4), 67 (5), 55 (9), 41 (6). Найдено: m/z 454.2818 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M = 454.2826$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 1.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-8-((4-нитрофенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (11).



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +254$ (с 0.2, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν , см^{-1} : 754, 833, 1065, 1111, 1146, 1188, 1246, 1267, 1308, 1435, 1474, 1503, 1531, 1599, 1711, 1722, 2855, 2870, 2928, 3379. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lg ϵ): 235 (3.9), 396 (4.2). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.74 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.86 (3H, с, C^{17}H_3), 0.89 (3H, с, C^{20}H_3), 1.06 (1H, м, H-1), 1.22 (3H, с, C^{19}H_3), 1.29

(1H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.30 (1H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.38, 1.44 (4H, оба м, H-12, 12, 11, 2), 1.50-1.61 (6H, м, H-6, 3, 6, 2, 3, 11), 1.73 (1H, д, д, $J = 12.1$, 4.0, H^a-5), 1.82 (1H, д, м, $J = 12.9$, H-1), 1.97 (1H, м, H^a-9), 3.54 (3H, с, OCH₃), 3.57 (1H, д, $J = 9.1$, H^b-14), 4.60 (1H, д, $J = 9.1$, NH), 5.61 (1H, д, $J = 5.9$, H-7), 6.53 (2H, д, $J = 9.1$, H-2',6'), 8.03 (2H, д, $J = 9.1$, H-3', 5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (15), 318 (13), 317 (57), 287 (13), 258 (23), 257 (100), 227 (7), 225 (7), 173 (8), 145 (8), 121 (20), 119 (10), 105 (10), 95 (7), 93 (7), 91 (8), 55 (11), 41 (6). Найдено: m/z 454.2818 [M]⁺. C₂₇H₃₈O₄N₂. Вычислено: M = 454.2827. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 1.

Взаимодействие метилового эфира 14α-гидрокси-15,16-дигидроизоимарата (3) с 3-нитроанилина (12).

а) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.16 г (24%) метилового эфира 7α-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.09 г (13%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **16**, 0.04 г (6%) метилового эфира 7β-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.09 г (14%) метилового эфира 7α-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.12 г (24%) исходного соединения **3**.

б) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.03 г (0.09 ммоль) AuCl₃ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.35 г (52%) метилового эфира 7α-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.15 г (22%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизоимаровой кислоты **16**, 0.07 г (11%) метилового эфира 7β-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.03 г (5%) метилового эфира 7α-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.04 г (8%) исходного соединения **3**.

в) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃, 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf и перемешивали при

25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.35 г (51%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.13 г (18%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **16**, 0.05 г (8%) метилового эфира 7 β -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.06 г (9%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.04 г (8%) исходного соединения **3**.

г) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 5 мл нитрометана при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃ и 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.43 г (63%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.13 г (19%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **16**, 0.06 г (9%) метилового эфира 7 β -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.06 г (9%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.04 г (8%) исходного соединения **3**.

д) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина и 0.02 г (0.06 ммоль) AgOTf. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.31 г (45%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.11 г (16%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **16**, 0.05 г (7%) метилового эфира 7 β -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.11 г (13%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.07 г (13%) исходного соединения **3**.

е) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.01 г (0.06 ммоль) AgBF₄, перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.23 г

(34%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.08 г (12%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросизоимаровой кислоты **16**, 0.03 г (4%) метилового эфира 7 β -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.07 г (14%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.19 г (38%) исходного соединения **3**.

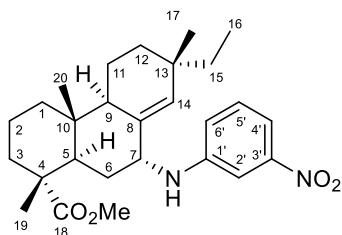
ж) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.03 г (0.03 ммоль) AuClPPh₃, 0.01 г (0.06 ммоль) AgBF₄ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.29 г (38%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.10 г (15%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизоимаровой кислоты **16**, 0.03 г (8%) метилового эфира 7 β -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.06 г (12%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.12 г (23%) исходного соединения **3**.

з) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.03 г (0.03 ммоль) AuClPPh₃ и 0.01 г (0.03 ммоль) AgOTf. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.22 г (32%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.08 г (12%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизоимаровой кислоты **16**, 0.03 г (5%) метилового эфира 7 β -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.07 г (15%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.10 г (20%) исходного соединения **3**.

и) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.03 г (0.03 ммоль) AuClPPh₃ и 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.28 г (41%) метилового эфира 7 α -((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.11 г (16%) метилового эфира 14-((3-

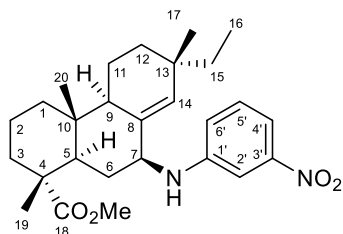
нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизоопимаровой кислоты **16**, 0.06 г (9%) метилового эфира 7β-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.04 г (6%) метилового эфира 7α-гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.02 г (4%) исходного соединения **3**.

(1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-Метил-7-этил-1,4а,7-триметил-9-((3-нитрофенил)амино)-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,9,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоновая кислота (13).



Оранжевое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +8.56$ (с 7,8, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν , cm^{-1} : 734, 758, 825, 1060, 1080, 1095, 1122, 1132, 1145, 1190, 1215, 1247, 1348, 1384, 1433, 1446, 1460, 1485, 1529, 1581, 1622, 1724, 2852, 2868, 2931, 2947, 3402. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 191 (3.36), 196 (3.61), 248 (4.02). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.73 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.86 (3H, с, C^{20}H_3), 0.90 (3H, с, C^{17}H_3), 1.16 (2H, м, H-1, 12), 1.21 (3H, с, C^{19}H_3), 1.24 (2H, м, H-15, 15), 1.31 (1H, м, H-12), 1.43 (1H, м, H-6), 1.52-1.60 (4H, м, H-2, 2, 11, 11), 1.65 (2H, м, H-3, 3), 1.74 (1H, м, H-1), 1.78 (1H, д.т, $J = 13.2$, 4.0, H^b -6), 2.02 (1H, т, $J = 8.3$, H^a -9), 2.28 (1H, д.д, $J = 13.2$, 2.2, H^a -5), 3.47 (3H, с, OCH_3), 3.93 (1H, м, H^b -7), 5.63 (1H, с, H-14), 6.88 (1H, д, $J = 8.3$, H-6'), 7.21 (1H, т, $J = 8.3$, H-5'), 7.44 (2H, м, H-2', 4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (11), 317 (40), 257 (100), 121 (30), 55 (58), 43 (42), 41 (82), 29 (54), 15 (25). Найдено: m/z 454.2822 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{O}_4\text{N}_2$. Вычислено: $M = 454.2826$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 2.

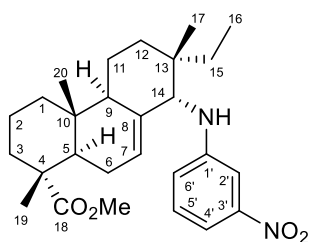
(1R,4aR,4bR,7R,9R,10aR)-Метил-7-этил-1,4а,7-триметил-9-((3-нитрофенил)амино)-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,9,10,10а-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (14).



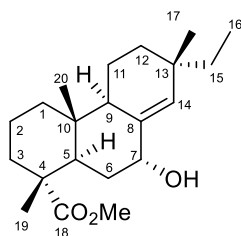
Желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 723, 741, 822, 1047, 1060, 1099, 1132, 1146, 1184, 1244, 1280, 1350, 1385, 1460, 1531, 1539, 1620, 1726, 2853, 2866, 2928, 2949, 3399. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 246 (4.3), 405 (3.1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.61 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.83 (3H, с, C^{20}H_3), 0.85 (3H, с, C^{17}H_3), 1.13 (3H, к, $J = 7.5$, H-15, 15, H-1), 1.20 (3H, с, C^{19}H_3), 1.28 (2H, м, H-12, 12), 1.42 (1H, к, $J = 12.4$, H^b -6), 1.49 (1H, м, H-11), 1.52, 1.65, 1.67 (3H, все м, H-2, 2, 6), 1.61 (1H, м, H-3), 1.67 (1H, м, H-11), 1.74 (2H, м, H-1, 3), 1.90 (1H, т, $J = 8.6$, H^a -9), 2.07 (1H, д.д, $J = 12.4$, 2.4, H^a -5), 3.64 (3H, с, OCH_3), 3.75 (1H, д.д, $J = 12.4$, 6.0, H^a -7), 4.03 (1H, д, $J = 6.0$, NH), 5.34 (1H, с, H-14), 6.78 (1H, д.д, J

= 8.1, 2.1, H-6'), 7.21 (1H, т, $J = 8.1$, H-5'), 7.29 (1H, т, $J = 2.1$, H-2'), 7.44 (1H, д.д, $J = 8.1$, 2.1, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 425 (15), 329 (13), 318 (16), 317 (73), 287 (13), 286 (66), 285 (22), 269 (14), 258 (23), 257 (100), 207 (10), 181 (9), 173 (11), 149 (8), 147 (9), 145 (10), 121 (25), 119 (8), 109 (8), 105 (10), 95 (13), 93 (8), 91 (9), 81 (11), 55 (7), 41 (5). Найдено: m/z 454.2820 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_4N_2$. Вычислено: $M = 454.2826$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 2.

(1R,4aR,4bR,7S,8S,10aR)-Метил-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((3-нитрофенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (16).



Оранжевое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -138.55$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое), ν/cm^{-1} : 671, 735, 758, 826, 1103, 1121, 1146, 1190, 1215, 1250, 1348, 1385, 1433, 1460, 1477, 1528, 1582, 1622, 1713, 2855, 2870, 2878, 2930, 2949, 3408. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 250 (4.5), 408 (3.2). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.77 (3H, т, $J = 7.4$, $C^{16}H_3$), 0.86 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.88 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.07 (1H, м, H-1), 1.21 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.24 (1H, к, $J = 7.4$, H-15), 1.36 (1H, к, $J = 7.4$, H-15), 1.39, 1.44 (4H, оба м, H-12, 12, 11, 2), 1.48-1.65 (6H, м, H-6, 6, 3, 3, 2, 11), 1.65 (1H, д.д, $J = 12.0$, 4.0, H^a-5), 1.81 (1H, д.м, $J = 13.2$, H-1), 1.88 (1H, м, H^a-9), 3.48 (1H, с, H^b-14), 3.51 (3H, с, OCH_3), 4.09 (1H, уш. с, NH), 5.59 (1H, д, $J = 6.0$, H-7), 6.85 (1H, д.д, $J = 8.2$, 1.9, H-6'), 7.21 (1H, т, $J = 8.2$, H-5'), 7.42 (1H, т, $J = 1.9$, H-2'), 7.44 (1H, д.д, $J = 8.2$, 1.9, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (4), 440 (1), 437 (6), 318 (5), 317 (21), 287 (6), 285 (4), 258 (19), 257 (100), 256 (4), 201 (8), 199 (5), 173 (6), 161 (4), 145 (5), 121 (13), 119 (6), 105 (6), 93 (5), 91 (5), 85 (9), 83 (16), 55 (7), 47 (5), 41 (4). Найдено: m/z 454.2818 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_4N_2$. Вычислено: $M = 454.2826$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 2.



(1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-Метил-7-этил-9-гидрокси-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (15). Бесцветный осадок, т.пл.=60-62°C. $[\alpha]_D^{20} = +94.4$ (с 1.1, $CHCl_3$). Найдено: $[M]$ 334.2496. $C_{27}H_{34}O_3$. Вычислено: 334.2502. Данные ИК, УФ, ЯМР спектров аналогичны приведенным в работе [109].

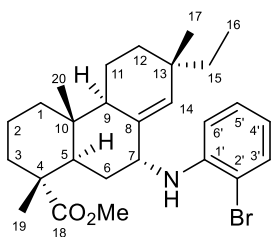
Взаимодействие метилового эфира 14a-гидрокси-15,16-дигидроизопимарата (3) с 2-броманилином (17).

а) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **3** в 5 мл CH_3NO_2 (5 мл) последовательно добавили 0.38 г (3.0 ммоль) 2-броманилина, 0.01 г (0.03 ммоль) $AuCl_3$ и

0.02 г. (0.09 ммоль) AgOTf и перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.39 г (53%) метилового эфира 7 α -((2-бромфенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **23**, 0.07 г (10%) метилового эфира 7 α -(2-амино-3-бромфенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **29** и 0.04 г (6%) метилового эфира 7 α -(4-амино-3-бромфенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **30**.

б) К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 5 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.38 г (3.00 ммоль) 2-броманилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃ и 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.01 г (2%) диена **6**, 0.01 г. (1%) диена **7**, 0.28 г (39%) метилового эфира 7 α -((2-бромфенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **23**, 0.14 г (19%) метилового эфира 14-((2-бромфенил)-амино)-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **31**, 0.12 г (16%) метилового эфира 7 β -((2-бромфенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **32**, 0.07 г (9%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15** и 0.05 г исходного соединения **3**.

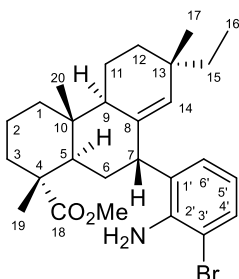
Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((2-бромфенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (23).



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +1.96$ (с 0.5, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 740, 1018, 1064, 1120, 1145, 1157, 1190, 1244, 1282, 1315, 1384, 1431, 1446, 1460, 15081, 595, 1616, 1726, 2850, 2868, 2947, 3381. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 206 (1.88), 247 (1.41), 299 (0.83). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.73 (3H, т, J = 7.5, C¹⁶H₃), 0.86 (3H, с, C²⁰H₃), 0.90 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.17 (2H, м, H-1, 12), 1.21 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.20 (2H, к, J = 7.5, H-15, 15), 1.29 (1H, м, H-12), 1.42 (1H, м, H-6), 1.50, 1.53, 1.58, 1.60 (5 H, все м, H-2, 2, 11, 11, 3), 1.73 (1H, д.д, J = 13.4, 3.8, H^b-6), 1.78 (2H, м, H-3, 1), 2.08 (1H, т, J = 7.8, H^a-9), 2.34 (1H, д.д, J = 13.4, 2.1, H^a-5), 3.42 (3H, с, OCH₃), 3.95 (1H, д.д, J = 3.8, 1.5, H^b-7), 4.05 (1H, м, NH), 5.53 (1H, с, H-14), 6.48 (1H, д.т, J = 7.5, 1.6, H-4'), 6.67 (1H, д.д, J = 7.5, 1.6, H-6'), 7.09 (1H, д.т, J = 7.5, 1.6, H-5'), 7.38 (1H, д.д, J = 7.5, 1.6, H-3'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 487 (24), 287 (42), 257 (91), 173 (97), 171 (100), 121 (22), 92 (38), 65 (43), 47 (33), 35 (14). Найдено: m/z 487.2076 [M]⁺.

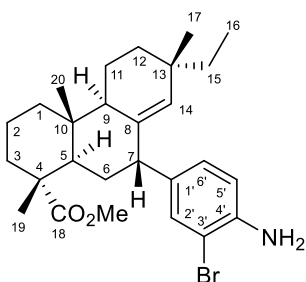
$C_{27}H_{38}O_2NBr$. Вычислено: $M = 487.2080$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

Метилловый эфир (1*R*,4*aR*,4*bR*,7*S*,9*R*,10*aR*)-9-(2-амино-3-бромфенил)-7-этил-1,4*a*,7-триметил 1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,9,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (29).



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -14.91$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 754, 1150, 1169, 1192, 1261, 1450, 1462, 1585, 1612, 1720, 2849, 2868, 2936, 2963, 3410, 3493. УФ спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($\lg \epsilon$): 207 (4.53), 241 (3.81), 293 (3.46). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.71 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.88 (1H, м, H-1), 0.89 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.93 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.16 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.21 (2H, к, $J = 7.5$, H-15, 15), 1.40, 1.48, 1.50, 1.53 (все м, 8 H, CH-12, 2, 11, 12, 2, 11, 3, 6), 1.61 (2H, м, H-3, 1), 1.70 (1H, м, H^a-5), 1.80 (1H, м, H^a-9), 2.22 (1H, м, H-6), 3.15 (3H, с, OCH_3), 3.53 (1H, д, $J = 4.8$, H^b-7), 4.08 (2H, уш. с, NH_2), 5.35 (1H, с, H-14), 6.57 (1H, т, $J = 7.9$, H-5'), 7.06 (1H, д.д, $J = 7.9$, 1.2, H-6'), 7.24 (1H, д.д, $J = 7.9$, 1.2, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 487 (6), 474 (12), 472 (14), 430 (16), 429 (25), 428 (16), 427 (23), 412 (30), 414 (28), 398 (9), 358 (10), 306 (12), 287 (17), 257 (10), 242 (20), 241 (100), 227 (15), 197 (8), 196 (8), 186 (9), 184 (9), 182 (11), 121 (8), 71 (21), 59 (8), 55 (10), 41 (6). Найдено: m/z 487.2076 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_2NBr$. Вычислено: $M = 487.2080$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в таблице 20.

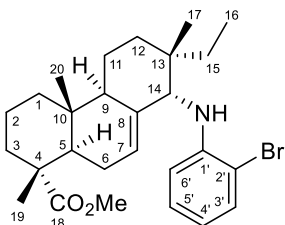
Метилловый эфир (1*R*,4*aR*,4*bR*,7*S*,9*R*,10*aR*)-9-(4-амино-3-бромфенил)-7-этил-1,4*a*,7-триметил 1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,9,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (30).



Бесцветное маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 756, 816, 1142, 1163, 1173, 1190, 1250, 1308, 1385, 1435, 1460, 1503, 1620, 1722, 2851, 2870, 2945, 3373. УФ спектр (EtOH) λ_{max}/nm ($\lg \epsilon$): 206 (3.23), 242 (3.93), 298 (4.43). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.88 (с, 3 H, $C^{20}H_3$), 0.94 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.03 (1H, м, H-1), 1.20 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.32 (2H, к, $J = 7.5$, H-15, 15), 1.36 (2H, м, H-12, 12), 1.49 (3H, м, H-2, 11, 3), 1.60 (3H, м, H-2, 11, 6), 1.69 (2H, м, H-3, 1), 1.79 (1H, д, $J = 12.9$, H^a-5), 1.87 (2H, м, H-9, 6), 3.39 (1H, д, $J = 4.8$, H^b-7), 3.56 (3H, с, OCH_3), 5.38 (1H, с, H-14), 6.65 (1H, д, $J = 8.6$, H-5'), 6.95 (1H, д, $J = 8.6$, H-6'), 7.29 (1H, с, H-2'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 460 (37), 458 (36), 321 (42), 319 (43), 287 (55), 241 (33), 227 (52), 225 (40), 197 (40), 186 (100), 184 (100), 182 (31), 181 (31), 159 (33), 157 (37), 146 (45), 145 (36), 121 (45), 105

(30), 95 (46), 81 (33), 55 (30), 41 (30). Найдено: m/z 487.2084 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_2NBr$. Вычислено: $M = 487.2080$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

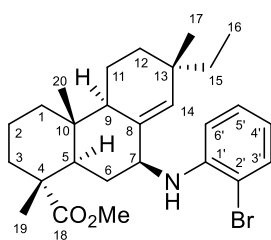
Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((2-бромфенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (31).



Бесцветное маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 738, 1016, 1062, 1105, 1120, 1145, 1188, 1244, 1280, 1321, 1384, 1431, 1462, 1510, 1595, 1695, 1726, 2850, 2868, 2925, 3417. УФ-спектр (EtOH) λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 249 (3.76), 301 (3.10).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$): 0.76 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.85 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.87 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.10 (1H, м, H-1), 1.22 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.24, 1.32 (2H, оба м, H-15,15), 1.39, 1.43 (4H, оба м, H-12, 12, 11, 2), 1.47-1.61 (6H, м, H-6, 3, 6, 3, 2, 11), 1.68 (1H, д.д, $J = 12.1, 4.0$, H^a-5), 1.81 (1H, д.м, $J = 13.0$, H-1), 1.90 (1H, м, H^a-9), 3.45 (1 H, с, H^b-14), 3.54 (3H, с, OCH_3), 5.50 (1H, д, $J = 5.9$, H-7), 6.49 (1H, д.т, $J = 8.1, 1.6$, H-4'), 6.71 (1H, д, $J = 8.1$, H-6'), 7.09 (1H, д.т, $J = 8.1, 1.6$, H-5'), 7.38 (1H, д.д, $J = 8.1, 1.6$, H-3'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 487 (21), 317 (57), 287 (21), 257 (100), 207 (19), 201 (19), 173 (10), 147 (12), 133 (10), 105 (12), 41 (5). Найдено: m/z 487.2068 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_2NBr$. Вычислено: $M = 487.2080$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((2-бромфенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (32).



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 1.96$ (с 0.5, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 756, 816, 1142, 1163, 1173, 1190, 1250, 1308, 1385, 1435, 1460, 1503, 1620, 1722, 2851, 2870, 2945, 3373. УФ-спектр (EtOH) λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 206 (3.23), 242 (3.93), 298 (4.43). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., $J/Гц$):

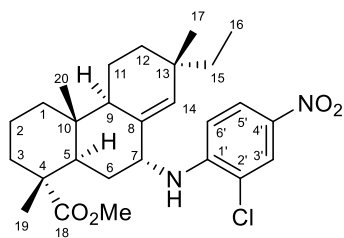
0.79 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.82 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.89 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.17 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.20 (1H, м, H-1), 1.24-1.29 (3H, м, H-15, 15, 12), 1.34 (1H, м, H-12), 1.41-1.83 (9H, м, H-6, 6, 2, 2, 11, 11, 3, 3, 1), 2.01 (1H, т, $J = 7.8$, H^a-9), 2.35 (1H, д.д, $J = 12.9, 2.7$, H^a-5), 3.55 (1H, м, H^a-7), 3.65 (3H, с, OCH_3), 4.07 (1H, уш.с, NH), 5.36 (1H, с, H-14), 6.61 (1H, д.т, $J = 9.1, 1.6$, H-4'), 6.76 (1H, д.д, $J = 9.1, 1.6$, H-6'), 7.09 (1H, д.т, $J = 9.1, 1.1$, H-5'), 7.39 (1H, д.д, $J = 9.1, 1.1$, H-3'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 487 (23), 362 (40), 317 (26), 287 (63), 257 (76), 241 (31), 227 (43), 194 (100), 166 (75), 161 (57), 145 (23), 121 (41), 109 (26), 107 (26), 105 (29), 95 (36),

93 (29), 91 (23), 81 (30), 55 (31), 41 (23). Найдено: m/z 487.2083 $[M]^+$. $C_{27}H_{38}O_2NBr$. Вычислено: $M = 487.2080$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 4.

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты (3) с 4-нитро-2-хлоранилином (18).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.52 г (3.00 ммоль) 4-нитро-2-хлоранилина, 0.01 г (0.03 ммоль) $AuCl_3$, 0.02 г (0.09 ммоль) $AgOTf$ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.07 г (14%) изоимара-6,8(14)-диена **6**, 0.38 г (52%) метилового эфира 7 α -((4-нитро-2-хлорофенил)амино)-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты **24**.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-9-((4-нитро-2-хлорофенил)амино)-7-этил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (24).



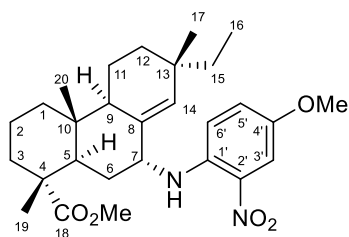
Желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +95.33$ (с 0.3, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 746, 894, 1062, 1122, 1139, 1245, 1282, 1325, 1448, 1458, 1500, 1527, 1589, 1720, 2852, 2868, 2949, 3402. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 373 (4.84). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.77 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.87 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.92 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.15, 1.18 (оба м, H-1, 12), 1.22 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.23 (1 H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.24 (1H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.30 (1H, м, H-12), 1.43 (1H, д.д, $J = 13.4$, 2.2, H-6), 1.57-1.62 (5H, м, H-2, 2, 11, 11, 3), 1.66 (1H, м, H-3), 1.74 (1H, д.м, $J = 12.9$, H-1), 1.86 (1H, т.д, $J = 13.4$, 4.3, H^b -6), 2.00 (1H, т, $J = 7.5$, H^a -9), 2.31 (1H, д.д, $J = 13.4$, 2.2, H^a -5), 3.52 (3H, с, OCH_3), 4.04 (1H, д.м, $J = 5.9$, H^b -7), 5.58 (1H, д, $J = 5.9$, NH), 5.63 (1H, с, H-14), 6.70 (1H, д, $J = 9.1$, H-6'), 8.00 (1H, д.д, $J = 9.1$, 2.7, H-5'), 8.19 (1H, д, $J = 2.7$, H-3'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 488 (5), 318 (11), 317 (45), 258 (22), 257 (100), 121 (26), 105 (11), 81 (8), 55 (11), 41 (8). Найдено: m/z 488.2433 $[M]^+$. $C_{27}H_{37}O_4N_2Cl$. Вычислено: $M = 488.2436$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 7.

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты (3) с 4-метокси-2-нитроанилином (19).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.50 г (3.00 ммоль) 4-метокси-2-нитроанилина, 0.01 г (0.03 ммоль) $AuCl_3$, 0.02 г (0.09 ммоль) $AgOTf$ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток

хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.01 г (3%) изопимара-7,9(11)-диена **7**, 0.02 г (5%) изопимара-6,8(14)-диена **6**, 0.59 г (81%) метилового эфира **7a**-((4-метокси-2-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **25**.

(1R,4aR,7S,9R)-Метил-7-этил-9-((4-метокси-2-нитрофенил)амино)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (25).



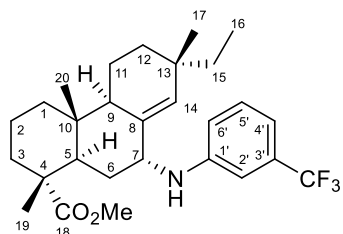
Красный осадок, т.п. 174-176°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = -213,33$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 759, 931, 1041, 1049, 1062, 1141, 1190, 1240, 1284, 1344, 1411, 1444, 1460, 1517, 1571, 1726, 2850, 2868, 2949, 3352. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 241 (4.05), 475 (3.46). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.73 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.86 (3H, с, C^{20}H_3), 0.91 (3H, с, C^{17}H_3), 1.16, 1.19 (2H, оба м, H-1, 12), 1.20 (3H, с, C^{19}H_3), 1.23 (2H, м, H-15, 15), 1.30 (1H, м, H-12), 1.43 (1H, д.м, $J = 13.4$, H-6), 1.47-1.59 (4H, м, 2H-2, 11), 1.61 (1H, м, H-3), 1.72 (1H, м, H-3), 1.75 (1H, м, H-1), 1.81 (1H, д.т, $J = 13.4$, 4.3, H-6), 2.06 (1H, т, $J = 7.5$, H^a -9), 2.34 (1H, д.д, $J = 13.4$, 2.2, H^a -5), 3.43 (3H, с, OCH_3), 3.77 (3H, с, $\text{C}-4'-\text{OCH}_3$), 4.14 (1H, м, H^b -7), 5.57 (1H, с, H-14), 6.89 (1H, д, $J = 9.1$, H-6'), 7.07 (1H, д.д, $J = 9.1$, 2.7, H-5'), 7.58 (1H, д, $J = 2.7$, H-3'), 8.48 (1H, д, $J = 6.4$, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 484 (28), 317 (24), 287 (36), 258 (21), 257 (100), 227 (11), 168 (18), 121 (24), 41 (3). Найдено: m/z 484.2930 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_5\text{N}_2$. Вычислено: $M = 484.2932$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

Взаимодействие метилового эфира 14a-гидроксидигидроизопимаровой кислоты (3) с 3-(трифторметил)анилином (20).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14a-гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.48 г (3.00 ммоль) 3-(трифторметил)анилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl_3 , 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.01 г (2%) изопимара-6,8(14)-диена **6**, 0.01 г (2%) изопимара-7,9(11)-диена **7**, 0.34 г (48%) метилового эфира **7a**-((3-(трихлорметил)фенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **26**, 0.09 г (13%) **7b**-((3-(трихлорметил)фенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимарата **34**, и 0.14 г (20%)

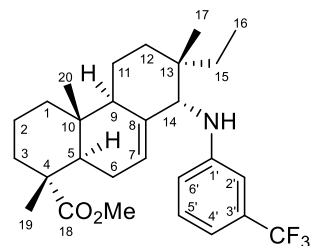
метилового эфира 14-((3-(трихлорметил)фенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **33**.

Метиловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((3-(трифторметил)фенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (26).



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +3.2$ (с 0.2, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 698, 758, 781, 860, 871, 993, 1066, 1122, 1163, 1244, 1346, 1438, 1479, 1492, 1614, 1716, 2852, 2870, 2949, 3404. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 259 (3.95), 312 (3.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.74 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.86 (3H, с, C^{20}H_3), 0.90 (с, 3H, C^{17}H_3), 1.15 (2H, м, H-1, 12), 1.21 (3H, с, C^{19}H_3), 1.31 (2H, м, H-15, 15), 1.41 (1H, м, H-12), 1.44 (1H, м, H-6), 1.55 (2H, м, H-2, 2), 1.60-1.64 (3H, м, H-11, 11, 3), 1.73 (2H, м, H-1, 3), 1.76 (1H, м, H-6), 2.05 (1H, т, $J = 7.7$, H^a -9), 2.28 (1H, д.д, $J = 13.2$, 2.2, H^a -5), 3.39 (3H, с, OCH_3), 3.91 (1H, м, H^b -7), 4.17 (1H, м, NH), 5.57 (1H, с, H-14), 6.73 (1H, д, $J = 7.5$, H-6'), 6.83 (1H, с, H-2'), 6.84 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'), 7.19 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 477 (22), 454 (11), 317 (28), 258 (18), 257 (100), 256 (4), 227 (7), 161 (6), 121 (18), 105 (8), 55 (8), 41 (6). Найдено: m/z 477.2842 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NF}_3$. Вычислено: $M = 477.2849$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

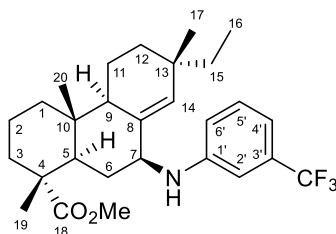
Метиловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,8S,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((3-(трифторметил)фенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (33).



Бледно-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 698, 758, 783, 993, 1066, 1122, 1163, 1247, 1280, 1319, 1344, 1384, 1435, 1444, 1460, 1481, 1492, 1519, 1614, 1714, 1724, 2854, 2871, 2929, 3404. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 257 (4.18), 312 (3.38). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.78 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.85 (3H, с, C^{17}H_3), 0.87 (3H, с, C^{20}H_3), 1.06 (1H, м, H-1), 1.21 (3H, с, C^{19}H_3), 1.32 (1H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.36 (1H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.41 (4H, м, H-12, 12, 11, 2), 1.47-1.55 (6 H, м, H-6, 6, 3, 3, 2, 11), 1.64 (1H, д.д, $J = 11.8$, 3.8, H^a -5), 1.81 (1H, д.м, $J = 13.2$, H-1), 1.88 (1 H, м, H^a -9), 3.43 (1H, с, H^b -14), 3.51 (3H, с, OCH_3), 3.91 (уш. с., 1 H, NH), 5.52 (1H, д, $J = 5.4$, H-7), 6.73 (1H, д, $J = 8.1$, H-6'), 6.80 (1H, с, H-2'), 6.85 (1H, д, $J = 8.1$, H-4'), 7.19 (1H, т, $J = 8.1$, H-5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 477 (8), 317 (58), 287 (20), 257 (100), 227 (10), 173 (12), 161 (9), 145 (12), 121 (23), 105

(10), 93 (9), 41 (5). Найдено: m/z 477.2842. $[M]^+$. $C_{28}H_{38}O_2NF_3$. Вычислено: $M = 477.2849$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

Метиловый эфир (1R,4aR,4bR,7R,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((3-(трифторметил)фенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (34).

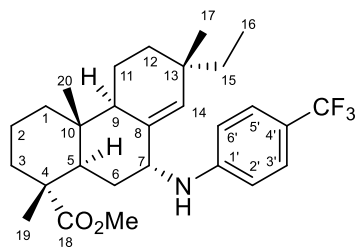


Бледно-желтый осадок. $[\alpha]_D^{20} = -34.1$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 698, 756, 783, 858, 871, 993, 1068, 1122, 1163, 1244, 1344, 1444, 1517, 1614, 1718, 2852, 2870, 2933, 3398. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 256 (3.92), 312 (3.13). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.64 (3H, т, $J = 7.5$, $C^{16}H_3$), 0.84 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.86 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.15 (1H, к, $J = 7.5$, H-15), 1.13 (2 H, к, $J = 7.5$, H-15, 1), 1.20 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.24, 1.28 (2H, оба м, H-12, 12), 1.39 (1H, к, $J = 12.4$, H^b-6), 1.49-1.59 (4H, м, H-2, 2, 11, 6), 1.62 (1H, м, H-3), 1.67 (1H, м, H-11), 1.73, 1.76 (2H, оба м, H-1, 3), 1.90 (1H, т, $J = 8.4$, H^a-9), 2.07 (1H, д.д, $J = 12.4$, 2.7, H^a-5), 3.64 (3H, с, OCH_3), 3.70 (1H, д.д, $J = 12.4$, 4.8, H^a-7), 3.89 (1H, м, NH), 5.38 (1H, с, H-14), 6.66 (1H, д, $J = 8.1$, H-6'), 6.69 (1H, с, H-2'), 6.85 (1H, д, $J = 8.1$, H-4'), 7.19 (1H, т, $J = 8.1$, H-5'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 477 (38), 475 (11), 317 (28), 287 (20), 258 (20), 257 (100), 255 (10), 173 (14), 161 (15), 121 (32), 105 (20), 55 (19), 41 (15). Найдено: m/z 477.2843 $[M]^+$. $C_{28}H_{38}O_2NF_3$. Вычислено: $M = 477.2849$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты (3) с 4-(трифторметил)анилином (21).

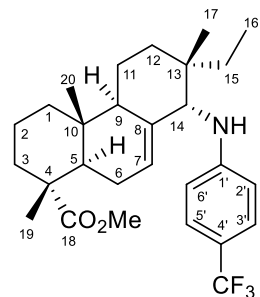
К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.48 г (3.00 ммоль) 4-(трифторметил)анилина, 0.01 г (0.03 ммоль) $AuCl_3$, 0.02 г (0.09 ммоль) $AgOTf$ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.50 г (70%) метилового эфира 7 α -((4-(трихлорметил)фенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **27**, 0.05 г (7%) 7 β -((4-(трихлорметил)фенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимарата **36**, 0.10 г (14%) метилового эфира 14-((4-(трихлорметил)фенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **35** и 0.05 г (6%) метилового эфира 7 α -гидрокси-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **15**.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (27).



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +22.98$ (с 0.7, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 758, 823, 1060, 1082, 1110, 1159, 1186, 1242, 1251, 1325, 1365, 1435, 1446, 1460, 1531, 1616, 1716, 2852, 2870, 2947, 3400. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 264 (3.97), 394 (3.06). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.75 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.85 (3H, с, C^{20}H_3), 0.91 (3H, с, C^{17}H_3), 1.15 (2H, м, H-1, 12), 1.20 (3H, с, C^{19}H_3), 1.30 (2H, м, H-15, 15), 1.40 (1H, м, H-12), 1.43 (1H, м, H-6), 1.50-1.63 (6H, м, H-2, 11, 3), 1.71 (1H, м, H-1), 1.73 (1H, м, H-6), 2.02 (1H, д.д., $J = 8.6$, 1.8, H-9), 2.24 (1H, д.д., $J = 12.0$, 1.8, H-5), 3.37 (3H, с, OCH_3), 3.62 (1H, д, $J = 5.2$, NH), 3.92 (1H, уш. с, $J = 5.2$, H-7), 5.56 (1H, с, H-14), 6.60 (2H, д, $J = 8.5$, H-2', 6'), 7.33 (2H, д, $J = 8.5$, H-3', 5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 477 (7), 317 (28), 258 (20), 257 (100), 161 (23), 145 (19), 123 (18), 121 (46), 107 (28), 93 (29), 91 (32), 81 (15), 59 (19), 55 (54), 57 (35), 43 (47), 41 (54), 39 (17). Найдено: m/z 477.2845 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NF}_3$. Вычислено: $M = 477.2849$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 3.

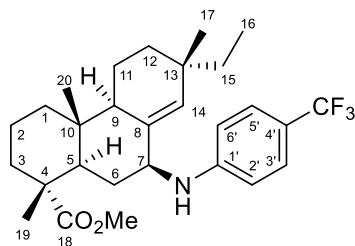
Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,8S,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (35).



Бледно-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.76 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.85 (3H, с, C^{17}H_3), 0.88 (3H, с, C^{20}H_3), 1.07 (1H, м, H-1), 1.22 (3H, с, C^{19}H_3), 1.21 (2H, м, H-15, 15), 1.39-1.76 (11H, м, H-12, 6, 3, 11, 2, 5), 1.80 (1H, м, H-1), 1.92 (1H, м, H^a-9), 3.53 (3H, с, OCH_3), 3.56 (1H, уш. с, $J = 5.8$, H-14), 3.56 (1H, уш. с, $J = 5.8$, NH), 5.55 (1H, д, $J = 5.9$, H-7), 6.60 (2H, д, $J = 8.5$, H-2', 6'), 7.34 (2H, д, $J = 8.5$, H-3', 5'). ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 4.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7R,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-(трифторметил)фенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (36).

Бледно-желтый осадок. $[\alpha]_D^{20} = -61.7$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 642, 657, 829, 1064, 1106, 1159, 1186, 1241, 1261, 1321, 1365, 1434, 1450, 1461, 1535, 1616, 1712, 2850, 2929, 2946, 3398, 3415. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 221 (3.48), 322 (3.93),

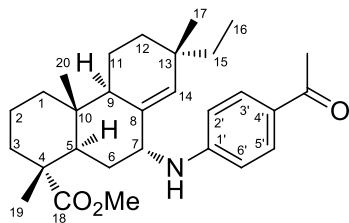


350 (3.10). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.65 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.83 (3H, с, C^{20}H_3), 0.86 (3H, с, C^{17}H_3), 1.16 (2H, м, H-1, 12), 1.20 (3H, с, C^{19}H_3), 1.24 (2H, м, H-15, 15), 1.34-1.40 (1H, м, H-12), 1.56-1.60 (5H, м, H-2, 11, 6), 1.62-1.81 (4H, м, H-3, 6, 1), 1.88 (1 H, д.д., $J = 9.0, 2.1$, H-9), 2.05 (1H, д.д., $J = 12.4, 2.1$, H-5), 3.64 (3H, с, OCH_3), 3.72 (1H, д.д.д., $J = 12.0, 6.0, 2.8$, H-7), 3.95 (1H, м, NH), 5.36 (1H, м, H-14), 6.51 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'), 7.33 (2H, д, $J = 8.6$ H-3',5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 477 (40), 317 (25), 309 (17), 257 (100), 174 (15), 121 (30), 93 (18), 91 (18), 85 (25), 83 (44), 56 (21), 55 (32), 43 (17), 41 (27), 29 (13). Найдено: m/z 477.2853 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{38}\text{O}_2\text{NF}_3$. Вычислено: $M = 477.2849$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 4.

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты (3) с *p*-аминоацетофеноном (22).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 5 мл нитрометана при комнатной температуре добавили 0.40 г (3.00 ммоль) *p*-аминоацетофенона, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl_3 и 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf . Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.45 г (67%) метилового эфира 7 α -(4-ацетофенил)амин-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **28**, 0.08 г (11%) метилового эфира 14-(4-ацетофенил)амин-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **37**.

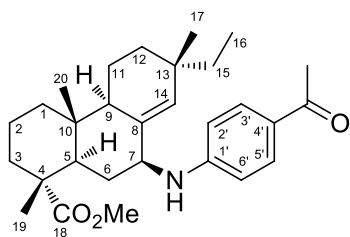
Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-ацетофенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (28).



Красный осадок. Тпл. 210-212°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = + 34.81$ (с 1.6, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 756, 825, 954, 1064, 1078, 1124, 1147, 1180, 1278, 1307, 1357, 1384, 1433, 1446, 1460, 1485, 1525, 1573, 1597, 1597, 1658, 1724, 2852, 2868, 2945, 3373. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 238 (3.80), 335 (4.38). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.75 (3H, т, $J = 7.5$, C^{16}H_3), 0.83 (3H, с, C^{20}H_3), 0.89 (3H, с, C^{17}H_3), 1.17 (5H, с, H-1, 12, C^{19}H_3), 1.23 (2H, м, H-15, 15), 1.28 (1H, м, H-12), 1.43 (1H, м, H-6), 1.49, 1.52, 1.53, 1.60 (5H, все м, H-2, 2, 11, 11, 3), 1.65, 1.70, 1.73 (3H, все м, H-3, 1, 6), 2.02 (1H, т, $J = 7.5$, H-9a), 2.24 (1H, д, $J_{5a,6a} = 12.4$, H-5a), 2.45 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$), 3.34 (3H, с, OCH_3), 3.95 (1H, с, H-7 α), 5.57 (1H, с, H-14), 6.55 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'), 7.75 (2H, д, $J =$

8.3, H-3',5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 451 (5), 287 (28), 266 (23), 257 (29), 245 (11), 241 (12), 227 (28), 166 (39), 159 (10), 151 (11), 145 (19), 135 (11), 119 (36), 109 (18), 105 (14), 95 (17), 93 (12), 91 (24), 85 (70), 82 (100), 47 (17), 28 (8). Найдено: m/z 451.3085[M]⁺. C₂₉H₄₁O₃N. Вычислено: 451.3081. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 3.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-ацетофенил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (37).

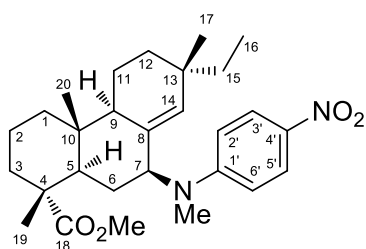


Оранжевое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -196.89$ (c 1.6, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 592, 829, 1076, 1103, 1122, 1145, 1180, 1245, 1280, 1309, 1359, 1384, 1433, 1460, 1529, 1573, 1595, 1651, 1724, 2870, 2929, 3384. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 238 (3.7), 337 (4.4). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.72 (3H, т, $J = 7.5$, C¹⁶H₃), 0.89 (3H, с, C²⁰H₃), 0.94 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.07 (1H, м, H-1), 1.16 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.22 (4H, м, H-15, 15, 12, 12), 1.40 (1H, м, H-6), 1.44-1.81 (8H, все м, H-2, 2, 11, 11, 3, 3, 1, 6), 1.83 (1H, т, $J = 3.7$, H-9a), 2.26 (1H, м, H-5a), 2.49 (3H, с, C(O)CH₃), 3.14 (3H, с, OCH₃), 3.50 (1H, уш.д, $J = 4.8$, H-7a), 5.35 (1H, с, H-14), 6.57 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'), 7.64 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 451 (38), 317 (32), 287 (33), 258 (21), 257 (100), 227 (20), 161 (80), 145 (15), 136 (14), 135 (11), 121 (25), 120 (21), 105 (15), 95 (11), 93 (11), 91 (14), 81 (11), 55 (14), 41 (11). Найдено: m/z 451.3079 [M]⁺. C₂₉H₄₁O₃N. Вычислено: M = 451.3081. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 3.

Взаимодействие метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты (3) с N-метил-4-нитроанилином (38).

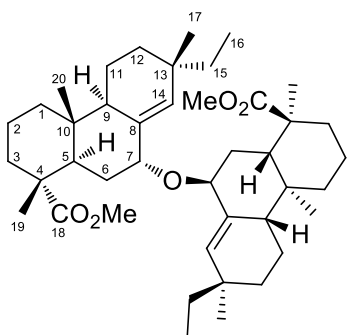
К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты **3** в 5 мл нитрометана при комнатной температуре добавили 0.46 г (3.00 ммоль) N-метил-нитроанилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃ и 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.15 г, (31%) изоимара-6,8(14)-диена **6**, 0.01 г (3%) изоимара-7,9(11)-диена **7**, 0.13 г (18%) метилового эфира 7β-(метил(4-нитрофенил)-амин-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты **39** и 0.15 г (15%) димера **40**.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9S,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-(метил(4-нитрофенил)-амин)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (39).



Желтое маслообразное вещество $[\alpha]_D^{20} = -157.78$ (с 0.3, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 754, 786, 827, 1109, 1149, 1197, 1211, 1244, 1317, 1386, 1460, 1492, 1512, 1595, 1683, 1726, 2852, 2871, 2929. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 232 (3.6), 314 (2.9), 394 (3.9). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.61 (3H, т, $J = 7.5$, C¹⁶H₃), 0.87 (3H, с, C²⁰H₃), 1.11 (2H, к, $J = 7.5$, C¹⁵H₂), 1.13 (1 H, м, H-1), 1.24 (6H, с, CH₃-19, 17), 1.32 (3H, м, CH₂-12, H-6), 1.50, 1.57, 1.63 (4H, все м, CH₂-2, H-3, 11), 1.69 (2H, м, H-11, 3), 1.78 (2 H, м, H-1,6), 1.89 (1H, т, $J = 7.5$, H^a-9), 2.04 (1H, д, $J = 12.8$, H^a-5), 2.93 (3H, с, CH₃-N), 3.61 (3H, с, OCH₃), 4.24 (1H, д-д, $J = 11.9$, 4.0, H^a-7), 4.95 (1H, с, H-14), 6.57 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'), 8.07 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 468 (21), 328 (32), 317 (19), 258 (16), 257 (70), 254 (19), 253 (100), 121 (21), 187 (17), 84 (26), 82 (42), 55 (26), 43 (25), 41 (31), 34 (8). Найдено: m/z 468.2978 [M]⁺. C₂₈H₄₀O₄N₂. Вычислено: M = 468.2983. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 5.

Метилловый эфир (1S,4aS,4bS,7R,9S,10aS)-7-этил-9-(((1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1-(метоксикарбонил)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-9-ил)окси)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (40).



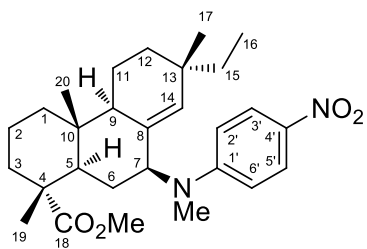
Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +60$ (с 0.3, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1037, 1060, 1082, 1122, 1143, 1186, 1245, 1384, 1433, 1460, 1597, 1728, 2850, 2871, 2925, 2945, 3435. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 243 (3.6), 306 (2.7). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.76 (6H, с, 2C²⁰H₃), 0.83 (6H, т, $J = 7.5$, 2C¹⁶H₃), 0.88 (6H, с, 2C¹⁷H₃), 1.05 (4H, м, 2H-1, 6), 1.18 (6H, с, 2C¹⁹H₃), 1.20 (2H, м, 2H-15), 1.24, 1.27 (6H, оба м, 2CH₂-12, 2H-3), 1.30 (2H, м, 2H-15), 1.39 (2H, м, 2H-11), 1.53 (8H, м, 2CH₂-2, 2H-11, 6), 1.57 (2H, м, 2H-3), 1.68 (2H, д.м, $J = 13.2$, 2H-1), 1.96 (2H, т, $J = 9.2$, 2H^a-9), 2.40 (2H, д-д, $J = 12.5$, 2.5, 2H^a-5), 3.51 (2H, т, $J = 2.8$, 2H-7), 3.80 (6H, с, 2OCH₃), 5.17 (2H, с, 2H-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 650 (3), 334 (72), 317 (75), 287 (42), 257 (100), 227 (13), 166 (47), 145 (10), 121 (37), 109 (17), 95 (17), 81 (15), 41 (9). Найдено: m/z 650.4896 [M]⁺.

$C_{42}H_{66}O_5$. Вычислено: $M = 650.4905$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 5.

Взаимодействие димера (40) с 4-нитроанилином (9).

К 0.50 г (0.77 ммоль) димера **40** в 5 мл нитрометана при комнатной температуре добавили 0.21 г (1.54 ммоль) 4-нитроанилина, 0.005 г (0.02 ммоль) $AuCl_3$ и 0.01 г (0.05 ммоль) $AgOTf$. Перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.19 г, (38%) изопимара-6,8(14)-диена **6**, 0.16 г (23%) метилового эфира 7 α -(4-нитрофенил)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **10**, 0.16 г (23%) метилового эфира 7 β -(4-нитрофенил)-амин-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **41**.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9S,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((4-нитрофенил)амин)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (41).

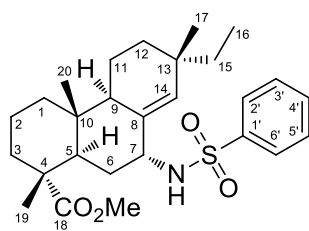


Желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.64 (3H, т, $J = 7.7$, $C^{16}H_3$), 0.84 (3H, с, $C^{20}H_3$), 0.85 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.14 (3H, к, $J = 7.7$, CH_2-15 , H-1), 1.21 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.29 (2H, м, CH_2-12), 1.42 (1H, м, H-6), 1.49-1.77 (8H, м, CH_2-11 , 2, 3, H-6, 1), 1.89 (1H, т, $J = 8.1$, H^a-9), 2.07 (1H, д.д, $J = 12.4$, 2.8, H^a-5), 3.65 (3H, с, OCH_3), 3.82 (1H, д.д, $J = 12.1$, 6.1, H^a-7), 3.87 (1H, м, NH), 5.28 (1H, с, H-14), 6.45 (2H, д, $J = 9.42$, H-2',6'), 8.04 (2H, д, $J = 9.1$, H-3',5'). ЯМР спектр ^{13}C представлен в таблице 22.

Взаимодействие метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты (3) с бензолсульфонамидом (42).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14 α -гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при комнатной температуре добавили 0.47 г (3.00 ммоль) бензолсульфонамида, 0.01 г (0.03 ммоль) $AuCl_3$, 0.02 г (0.09 ммоль) $AgOTf$ и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.06 г (12%) изопимара-6,8(14)-диена **6**, 0.03 г (6%) изопимара-7,9(11)-диена **7**, и 0.29 г (41%) метилового эфира 7 α -фенилсульфонамид-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **43**.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)--7-этил-1,4a,7-триметил-9-фенилсульфонамид-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (43).

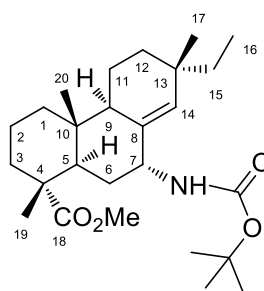


Бесцветное маслообразное вещество. т.пл. 136-138 °С (этанол). $[\alpha]_D^{20} = -3.98$ (с 1.0, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 530, 555, 582, 646, 691, 718, 972, 1040, 1061, 1094, 1123, 1163, 1192, 1244, 1294, 1327, 1341, 1387, 1416, 1447, 1460, 1720, 2864, 2928, 2947, 3306, 3421. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 222 (3.83), 265 (2.81). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.66 (3H, т, J = 7.5, C¹⁶H₃), 0.73 (3H, с, C²⁰H₃), 0.76 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.99 (3H, м, H-15, 15, 12), 1.09 (1H, д.т, J = 13.0, 4.3, H-1), 1.14 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.21 (1H, м, H-12), 1.34 (2H, м, H-6, 11), 1.51 (3H, м, H-2, 2, 11), 1.61 (2H, м, H-6, 3), 1.67 (2H, м, H-1, 3), 1.87 (1H, т, J = 7.3, H-9a), 2.20 (1H, д.д, J = 13.0 и 1.8, H-5a), 3.69 (4H, с, OCH₃ и H-7э), 4.77 (1H, д, J = 4.3, NH), 5.11 (1H, с, H-14), 7.46 (2H, т, J = 7.5, H-3', 5'), 7.52 (1H, т, J = 7.5, H-4'), 7.82 (2H, д, J = 7.5, H-2', 6'). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 473 (1), 445 (1), 316 (31), 301 (31), 288 (23), 287 (100), 257 (25), 237 (35), 227 (55), 166 (48), 145 (25), 123 (30), 109 (24), 107 (25), 105 (27), 95 (30), 93 (26), 91 (28), 81 (28), 79 (22), 77 (33), 67 (20), 55 (27), 41 (25). Найдено: m/z 473.2602 [M]⁺. C₂₇H₃₉O₄NS. Вычислено: M = 473.2594. ЯМР спектр ¹³C представлен в таблице 22.

Взаимодействие метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты (3) с *трет*-бутил карбаматом (44).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизоимаровой кислоты 3 в 5 мл нитрометана при комнатной температуре добавили 0.35 г (3.00 ммоль) *трет*-бутил карбамата, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃, 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.42 г (65%) метилового эфира 7α-(*трет*-бутоксикарбонил)амин-15,16-дигидросандаракимаровой кислоты 45.

(1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-Метил-7-этил-1,4a,7-триметил-9-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (45).

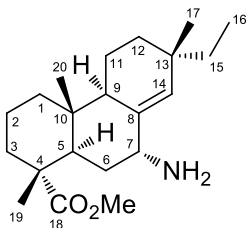


Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +2.27$ (с 0.4, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1026, 1047, 1172, 1244, 1365, 1388, 1462, 1489, 1720, 2852, 2870, 2949, 3442. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 243 (2.6). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.77 (3H, т, J = 7.0, C¹⁶H₃), 0.79 (3H, с, C²⁰H₃), 0.87 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.10 (2H, м, H-1, 12), 1.17 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.24 (3H, м, H-15, 15, 12), 1.41 (9H, с, C(CH₃)₃), 1.48, 1.51, 1.58, 1.61 (7H, м, H-6, 2, 2, 11, 11, 3, 3), 1.66 (1H, м,

H-6), 1.70 (1H, м, H-1), 1.89 (1H, т, $J_{9a,11} = 6.9$, H-9a), 2.02 (1H, д, $J_{5a,6a} = 12.9$, H-5a), 3.62 (3H, с, OCH₃), 4.04 (1H, ш.с, H-7э), 4.80 (1H, ш.с, NH), 5.53 (1H, с, H-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 433 (1), 332 (16), 317 (20), 316 (35), 302 (13), 301 (41), 288 (21), 287 (100), 257 (14), 256 (12), 241 (11), 227 (13), 209 (9), 85 (20), 83 (30), 57 (17), 41 (7). Найдено: m/z 433.3187 $[M]^+$. C₂₆H₄₃O₄N. Вычислено: $M = 433.3183$. ЯМР спектр ¹³C представлен в таблице 22.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bR,7S,9R,10aR)-7-этил-1,4a,7-триметил-9-амино-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (46).

К 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 7α-(*трет*-бутоксикарбонил)амин-15,16-дигидросандараконимаровой кислоты **45** в 10 мл метилового спирта при комнатной температуре добавили 1.5 мл 38% HCl и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-метилловый спирт, 10:1). Выделили 0.45 г (90%) метилового эфира 7α-амино-15,16-дигидросандараконимаровой кислоты **46**.



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 25.59$ (с 0.3, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1061, 1105, 1115, 1130, 1150, 1177, 1190, 1244, 1385, 1460, 1726, 2853, 2868, 2928, 2945. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 231 (3.34), 256 (3.07). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.77 (3H, с, C²⁰H₃), 0.79 (3H, т, $J = 7.5$, C¹⁶H₃), 0.87 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.15 (2H, м, H-1, 12), 1.18 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.23 (3H, м, H-15, 15, 12), 1.40 (1H, м, H-6), 1.48, 1.53, 1.58, 1.60 (5H, м, H-2, 2, 11, 11, 3), 1.67-1.75 (3H, м, H-6, 1, 3), 2.18 (1H, т, $J = 7.9$, H-9), 2.31 (1H, д.д, $J = 12.5$ и 2.3, H-5a), 2.41 (2H, м, NH₂), 3.50 (1H, $J = 3.8$, H-7э), 3.66 (3H, с, OCH₃), 5.38 (1H, с, H-14). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 332 (5), 330 (3), 319 (1), 318 (3), 316 (12), 287 (29), 257 (14), 256 (12), 241 (18), 227 (40), 187 (12), 171 (11), 165 (45), 159 (10), 150 (23), 145 (20), 137 (15), 136 (100), 133 (13), 131 (14), 119 (13), 107 (11), 105 (16), 95 (16), 93 (13), 91 (16), 81 (11), 79 (14), 67 (7), 55 (10). Найдено: m/z 332.2590 $[M]^+$. C₂₁H₃₅O₂N. Вычислено: $M = 333.2662$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 5.

Выдерживание 3 в присутствии AuCl₃ в CH₃CN.

К раствору 0.50 г (1.5 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 10 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃. Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир).

Последовательно элюировали 0.05 г (8%) изопимара-6,8(14)-диена **6**, 0.15 г (15%) димера **40**, 0.14 г (28%) **15** и 0.18 г. исходного соединения **3**.

Выдерживание 3 в присутствии AuCl₃ в CH₃NO₂.

К раствору 0.50 г (1.5 ммоль) метилового эфира 14α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты **3** в 5 мл нитрометана при перемешивании добавляли 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃. Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 часов. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.14 г (23%) изопимара-6,8(14)-диена **6**, 0.36 г (69%) изопимара-7,9(11)-диена **7** и 0.01 г. исходного соединения **3**.

Взаимодействие метилового эфира 7α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты (15) с 3-нитроанилином (12).

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) метилового эфира 7α-гидроксидигидроизопимаровой кислоты **15** в 5 мл нитрометана добавили 0.41 г (3.00 ммоль) 3-нитроанилина, 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl₃ и 0.02 г (0.09 ммоль) AgOTf. Смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали 0.35 г (15%) метилового эфира 7α-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **13**, 0.05 г (7%) метилового эфира 7β-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты **14**, 0.11 г (15%) метилового эфира 14-((3-нитрофенил)амино)-15,16-дигидроизопимаровой кислоты **16** и 0.10 г (13%) исходного соединения **15**.

3.2 Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-ацетил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (метилловый эфир 15-оксо-15,16-дигидроизопимаровой кислоты) (47).

а) К раствору 0.50 г (1.58 ммоль) соединения **2** в 4.4 мл смеси ДМФА-Н₂O (1:0.1), добавили 0.17 г (1.58 ммоль) 1,4-бензохинона и 0.03 г (0.19 ммоль) PdCl₂ и перемешивали 6 дн. при комнатной температуре. Реакционную смесь упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выделили 0.04 г (4%) исходного алкена **2** и 0.50 г (94%) соединения **47**.

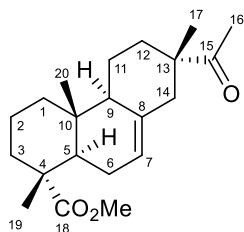
б) К раствору 0.15 г (1.42 ммоль) 1,4-бензохинона в 25 мл CH₃CN/H₂O (1:7) добавили 0.02 г (0.08 ммоль) ацетата палладия и 0.4 мл HClO₄ (0.3M) и перемешивали в течение 1 ч. Затем добавили 0.50 г (1.58 ммоль) соединения **2**. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 24 ч, добавили 30%-ный раствор NaOH, затем 15 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3 × 15 мл) и сушили над MgSO₄.

Растворитель упарили, после хроматографирования в условиях 1 выделили 0.08 г (17%) алкена **2** и 0.35 г (67%) соединения **47**.

в) К 0.20 г (1.82 ммоль) 1,4-бензохинона и 0.04 г (0.15 ммоль) $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ добавили горячий раствор *t*-BuOH (12 мл), затем 3.2 мкл (1.58 ммоль) воды и 0.50 г (1.58 ммоль) соединения **2**. Реакционную смесь перемешивали 8 ч при 85°C, затем упарили, остаток хроматографировали в описанных выше условиях, выделили 0.14 г (17%) исходного алкена **2** и 0.37 г (70%) соединения **47**.

г) К раствору 0.50 г (1.58 ммоль) соединения **2** в дегазированном ДМФА (23 мл), добавили 2.3 мл (0.4 М) $\text{Co}_{0.6}\text{H}_{3.8}\text{PMo}_{10}\text{V}_2\text{O}_{40}$ в воде, 0.03 г (0.19 ммоль) PdCl_2 , перемешивали при 25°C в течение 9 дн, затем упарили, остаток хроматографировали в описанных выше условиях, выделили 0.22 г (44%) алкена **2** и 0.23 г (43%) соединения **47**.

д) К раствору 0.50 г (1.58 ммоль) соединения **2** в 23 мл дегазированного ДМФА, добавили 8 мл (0.2 М) $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$ в воде, 0.03 г (0.19 ммоль) PdCl_2 , перемешивали при 25°C в течение 9 дн., затем упарили, остаток хроматографировали в описанных выше условиях, выделили 0.36 г (73%) алкена **2** и 0.12 г (22%) соединения **47**.



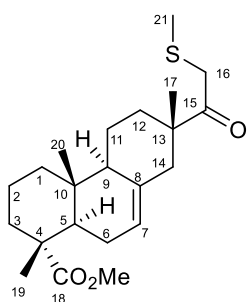
Бесцветный осадок, т.пл. 82-84°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = -4.2$ (с 0.3, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 720, 780, 800, 870, 960, 980, 1089, 1111, 1124, 1141, 1180, 1195, 1226, 1263, 1361, 1382, 1425, 1438, 1459, 1702 (C=O), 1724 (C=O), 2944, 2954, 2966, 2991, 3006. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (lgε): 242 (2.89), 253 (2.66). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д., J/Гц): 0.86 (3H, с, C^{20}H_3), 0.97 (3H, с, C^{19}H_3), 1.04-1.16 (1H, м, H-11), 1.23 (3H, с, C^{17}H_3), 1.35 (1H, д.д.д, $J = 13.0, 12.8, 3.8$, H-1), 1.46-1.58 (6H, м, H-12, 2, 12, 11, 2, 3), 1.66-1.73 (4H, м, H-3, 1, 9, 6), 1.80 (1H, д.д, $J = 12.1, 2.4$, H-5), 1.90 (1H, м, H-6), 2.04 (1H, д.д, $J = 13.6, 2.0$, H-14), 2.10 (3H, с, C^{16}H_3), 2.20 (1H, д, $J = 13.6$, H-14), 3.61 (3H, с, OCH_3), 5.21 (1H, уш.д, $J = 3.9$, H-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 (2), 317 (7), 299 (7), 289 (100), 257 (79), 229 (82), 199 (20), 147 (11), 105 (30), 95 (34), 91 (27), 77 (11), 41 (2). Найдено: m/z 332.2340 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{O}_3$. Вычислено: $M = 332.2346$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

Взаимодействие кетона **47** с *L*-глицином.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.22 г (3.00 ммоль) *L*-глицина и кипятили еще 15 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали

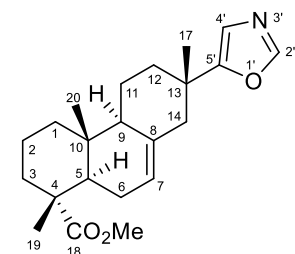
этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.01 г (2%) метилового эфира (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-(2-(метилтио)ацетил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты **51**, 0.16 г (30%) соединения **49a**, 0.015 г (3%) метилового эфира (4R,4aR,8S,11R,11bS)-4,8,11b-триметил-9,10-диоксо-2,3,4,4a,7,8,9,10,11,11b-декагидро-1H-8,11-метаноциклогепта[а]нафталин-4-карбоновой кислоты **53** и 0.01 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-(2-(метилтио)ацетил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксилат (51**).**



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -5.0$ (с 0.16, CHCl₃). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1020, 1106, 1126, 1145, 1186, 1243, 1384, 1434, 1446, 1457, 1724, 2850, 2869, 2925. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 245 (3.50), 291 (3.24). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.87 (3H, с, C²⁰H₃), 1.04 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.10 (1H, м, H-1), 1.04 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.55 (м, 3 H-2, 6, 11), 1.57 (м, 4 H-2, 12, 3, 11), 1.73 (4H, м, H-12, 3, 1, 9), 1.90 (м, J=12.5, 3.3, 2H-5, 6), 2.08 (3H, с, SCH₃), 2.27 (2H, м, H-14, 14), 3.37 (1H, с, H-16), 3.62 (3H, с, OMe), 3.64 (1H, м, H-16), 5.35 (1H, м, J = 5.9, 1.8, H-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 378 (11), 317 (11), 301 (13), 289 (83), 271 (16), 257 (18), 229 (100), 227 (24), 213 (14), 187 (19), 159 (25), 121 (53), 105 (28), 91 (26), 41 (20). Найдено: m/z 378.5767 [M]⁺. C₂₂H₃₄O₃S. Вычислено: M = 378.5770. ЯМР спектр ¹³C представлен в в приложении 4, таблице 7.

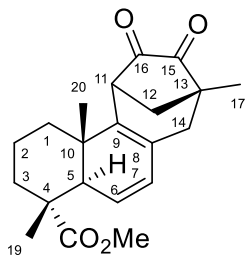
Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(оксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты [метил 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимарат] (49a**).**



Желтый осадок, т.пл. 110-113°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = +4.0$ (с 0.1, CHCl₃). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 644, 735, 825, 958, 981, 1025, 1064, 1087, 1105, 1143, 1184, 1241, 1388, 1434, 1450, 1504, 1720 (C=O), 2875, 2894, 2927, 2956, 3020, 3137. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 242 (3.21), 253 (3.08), 269 (2.81). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.89 (3H, с, C²⁰H₃), 1.15 (1H, д.д.д.д, J = 13.0, 12.6, 8.6, 3.4, H-11), 1.11 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.24 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.45-1.55 (3H, м, H-1, 11, 6), 1.57-1.66 (3H, м, H-1, 2, 3), 1.70-1.82 (4H, м, H-3, 2, 12, 12), 1.90-1.96 (2H, м, H-9, 6), 1.99 (1H, д.д, J = 12.6, 2.4, H-5), 2.17 (1H, д.д, J = 13.8, 2.3, H-14), 2.31 (1H, д, J = 13.8, H-14), 3.61 (3H, с,

ОСН₃), 5.36 (1H, уш.д, $J = 4.2$, H-7), 6.68 (1H, с, H-4'), 7.73 (1H, с, H-2'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 357 (100), 342 (27), 298 (18), 282 (40), 213 (5), 190 (5), 173 (5), 159 (4), 121 (9), 109 (9), 105 (7), 91 (6), 79 (5), 55 (4), 27 (23). Найдено: m/z 357.2289 $[M]^+$. C₂₂H₃₁O₃N. Вычислено: $M = 357.2299$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 6.

Метилловый эфир (4R,4aR,8S,11bS)-4,8,11b-триметил-9,10-диоксо-2,3,4,4a,7,8,9,10,11,11b-декагидро-1H-8,11-метаноциклопенто[а]нафталин-4-карбоксилата (53).

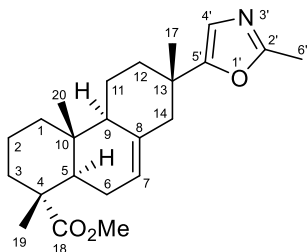


Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -230.3$ (с 0.3, CHCl₃). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 715, 755, 964, 979, 995, 1025, 1056, 1093, 1108, 1126, 1143, 1184, 1243, 1309, 1382, 1434, 1452, 1656, 1724, 1743, 2869, 2931, 2946. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 265 (3.62), 332 (2.89). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.95 (3H, с, C²⁰H₃), 1.21 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.22 (1H, д, $J = 7.3$, H-1), 1.26 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.49-1.60 (м, 4 H-2, 2, 3, 3), 1.58 (1H, м, H-1), 1.85 (1H, д, $J = 11.0$, H-12), 2.02 (1H, д.д, $J = 11.0$, 4.0, H-12), 2.17 (1H, д, $J = 17.6$, H-14), 2.35 (1H, д, $J = 17.6$, H-14), 2.77 (1H, т, $J = 3.1$, H-5), 3.57 (1H, д, $J = 4.0$, H-11), 3.61 (3H, с, CO₂Me), 5.54 (1H, д.д, $J = 9.4$, 3.1, H-6), 5.72 (1H, д.д, $J = 9.4$, 3.1, H-7). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 342, 283 (23), 271 (27), 255 (15), 231 (20), 226 (14), 211 (100), 198 (12), 173 (57), 169 (18), 155 (22), 141 (15), 128 (15), 82 (23). Найдено: m/z 342.1824 $[M]^+$. C₂₁H₂₆O₄. Вычислено: $M = 342.1826$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 7.

Взаимодействие кетона 47 с аланином.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I₂ и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.27 г (3.00 ммоль) аланина и кипятили еще 75 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.02 г (3.5%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.29 г (53%) метилового эфира 13-(2-метилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты **49b** и 0.05 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-метилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты [метил 13-(2-метилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимарат] (49b).



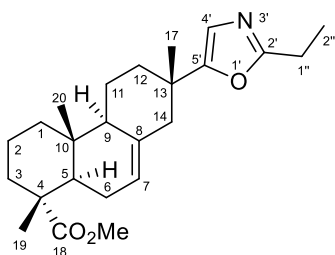
Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +21.9$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 735, 825, 900, 956, 983, 1006, 1025, 1039, 1058, 1079, 1108, 1126, 1145, 1186, 1211, 1243, 1315, 1384, 1432, 1444, 1457, 1575, 1596, 1726 ($\text{C}=\text{O}$), 2869, 2925, 2946. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 207 (4.07), 243 (3.20), 251 (3.09).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $\text{J}/\text{Гц}$): 0.88 (3H, с, C^{19}H_3), 1.08 (3H, с, C^{17}H_3), 1.10-1.20 (1H, м, H-11), 1.24 (3H, с, C^{18}H_3), 1.40 (1H, д.д.д, $J = 13.1, 12.8, 3.6$, H-1), 1.51-1.61 (6H, м, H-11, 2, 2, 6, 3, 12), 1.65 (1H, д.д, $J = 13.1, 3.6$, H-1), 1.71-1.90 (4H, м, H-3, 12, 9, 6), 1.92 (1H, д.д, $J = 14.0, 2.4$, H-5), 2.14 (1H, д.д, $J = 14.2, 2.4$, H-14), 2.25 (1H, д, $J = 14.2$, H-14), 2.36 (3H, с, CH_3 при C-2'), 3.61 (3H, с, OCH_3), 5.34 (1H, уш.д, $J = 4.3$, H-7), 6.51 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 371 (3), 370 (1), 356 (43), 326 (2), 312 (22), 310 (8), 297 (28), 296 (100), 253 (13), 237 (35), 213 (13), 173 (11), 119 (10), 105 (15), 91 (15), 67 (8). Найдено: m/z 371.2448 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $\text{M} = 371.2455$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

Взаимодействие кетона 47 с α -аминомаслянной кислотой.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения 47 в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C . Раствор охладили, затем добавили 0.31 г (3.00 ммоль) α -аминомаслянной кислоты и кипятили еще 75 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.03 г (6%) 2-(метилтио)ацетилбисноризопимарата 51, 0.35 г (60%) метилового эфира 13-(2-этилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаровой кислоты 49с и 0.05 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-этилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты [метил 13-(2-этилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимарат] (49с).



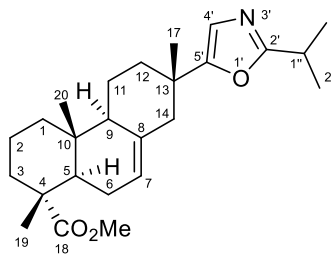
Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +29.8$ (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 720, 755, 829, 971, 1004, 1025, 1041, 1058, 1081, 1108, 1128, 1145, 1186, 1243, 1299, 1313, 1384, 1432, 1446, 1459, 1571, 1594, 1666, 1726 ($\text{C}=\text{O}$), , 2927, 2939, 2977. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 209 (3.99), 249 (3.49).

Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, C^{20}H_3), 1.08 (3H, с, C^{19}H_3), 1.20-1.24 (1H, м, H-11), 1.24 (3H, с, C^{17}H_3), 1.24 (3H, т, $J = 7.2$, CH_3 -(Et при C-2')), 1.40 (1H, д.д.д, $J = 13.0, 12.8, 3.0$, H-1), 1.46 (1H, д.д, $J = 12.6, 3.6$, H-12), 1.51-1.59 (4H, м, H-11, 2, 2, 3), 1.65 (1H, д.д, $J = 13.1, 3.6$, H-1), 1.71-1.88 (5H, м, H-3, 6, 12, 6, 9), 1.91 (1H, д.д, $J = 14.0, 2.3$, H-5), 2.14 (1H, д.д, $J = 14.0, 2.0$, H-14), 2.26 (1H, д, $J = 14.0$, H-14), 2.71 (2H, к, $J = 7.2$, CH_2 при C-2'), 3.61 (3H, с, OCH_3), 5.34 (1H, уш.д, $J = 4.2$, H-7), 6.53 (1H, с, H (4')). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 385 (38), 383 (4), 370 (77), 326 (12), 310 (15), 213 (5), 173 (6), 145 (5), 137 (25), 121 (7), 109 (6), 105 (9), 87 (11), 85 (66), 83 (100), 55 (6), 48 (14), 46 (45), 34 (16). Найдено: m/z 385.2607 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 385.2612$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

Взаимодействие кетона **47** с *L*-валином.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C . Раствор охладили, затем добавили 0.27 г (3.00 ммоль) валина и кипятили еще 15 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1: 1). Последовательно элюировали 0.015 г (3%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.36 г (60%) метилового эфира 13-(2-изобутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты **49d** и 0.045 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-изопропилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты [метил 13-(2-изоприпилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимарат] (49d).



Выход 60%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +18.8$ (с 0.3, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 755, 829, 973, 1006, 1025, 1039, 1058, 1078, 1106, 1128, 1145, 1186, 1243, 1365, 1384, 1432, 1446, 1459, 1565, 1726, 2929, 2971. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 243 (3.24), 251 (3.06), 274 (2.36). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, C^{20}H_3), 1.08 (3H, с, C^{19}H_3), 1.19-1.24 (1H, м, H-11), 1.24 (3H, с, C^{17}H_3), 1.27, 1.30 (6H, оба д, $J = 7.0$, $2 \times \text{CH}_3$, *i*-Pr при C-2'), 1.41 (1H, д.д.д, $J = 13.0, 12.8, 3.6$, H-1), 1.51 (1H, д.д, $J = 12.4, 4.0$, H-12), 1.55-1.68 (4H, м, H-11, 2, 12, 2), 1.69 (1H, д.д, $J = 13.8, 3.6$, H-1), 1.74 (1H, д.д, $J = 13.2, J = 4.0$, H-6), 1.75-1.86 (5H, м, H-1, 3, 6, 9, 3), 1.88 (1H, д.д, $J = 12.2, 2.4$, H-5), 2.11 (1H, д.д.д, $J =$

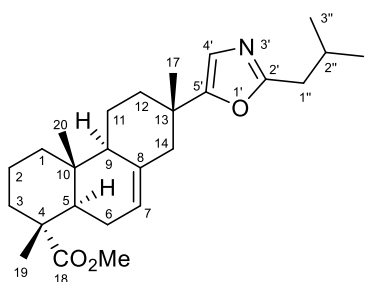
14.0, $J = 2.6$, $J = 1.9$, H-14), 2.38 (1H, д, $J = 14.0$, H-14), 2.99 (1H, м, $\text{CH-}i\text{-Pr}$), 3.61 (с, 3H, OCH_3), 5.3 (1H, д-д, $J = 4.0$, 1.9, H-7), 6.52 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 399 (33), 397 (5), 385 (22), 384 (100), 340 (11), 324 (7), 288 (2), 273 (3), 228 (2), 213 (2), 173 (2), 159 (2), 151 (13), 136 (3), 131 (1), 121 (3), 105 (3), 93 (1), 81 (2), 43 (1). Найдено: m/z 399.2763 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 399.2768$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

Взаимодействие кетона 47 с лейцином.

а) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C . Раствор охладили, затем добавили 0.39 г (3.00 ммоль) лейцина и кипятили еще 15 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.035 г (7%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.20 г (32%) метилового эфира **13-(2-изобутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты 49e**, 0.03 г (6%) дикетона **53**, 0.02 г (4%) метилового эфира **(4R,4aR,6aR,9S,11aR,11bR)-4,9,11b-триметил-7,8-диоксо-1,2,3,4,4a,7,8,9,10,11,11a,11b-додекагидро-6a,9-метаноциклопента[а]нафталин-4-карбоновой кислоты (52)** и 0.06 г исходного кетона.

б) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.13 г CuO (1.65 ммоль), 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C . Раствор охладили, затем добавили 0.39 г (3.00 ммоль) лейцина и кипятили еще 15 мин. По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.01 г (3%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.37 г (60%) метилового эфира **13-(2-изобутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты 49d**, 0.02 г (4%) дикетона **52** и 0.03 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-изобутилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты [метил 13-(2-изобутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимарат] (49e).

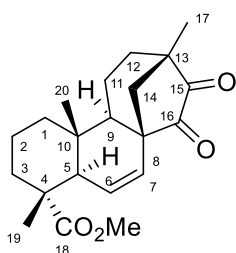


Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 47.2$ (с 0.1, CHCl_3).

ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 750, 829, 979, 1006, 1025, 1039, 1058, 1081, 1106, 1128, 1145, 1186, 1243, 1367, 1386, 1432, 1446, 1461, 1567, 1726 (C=O), 2925, 2954. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 255 (3.10), 269 (2.52). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, C^{20}H_3), 0.89, 0.93

(6H, оба д, *i*-Pr, $J = 6.8$), 1.07 (3H, с, C^{19}H_3), 1.08-1.16 (1H, м, H-11), 1.23 (3H, с, C^{17}H_3), 1.39 (1H, д.д.д, $J = 13.0, 12.6, 3.6$, H-1), 1.48-1.61 (4H, м, H-2, 11, 3, 6), 1.65-1.80 (6H, м, H-1, 6, 3, 12, 2, 12), 1.83 (1H, д, $J = 8.8$, H-9), 1.89 (1H, д.д, $J = 12.2, 2.6$, H-5), 1.99 (1H, м, CH-*i*-Pr), 2.11 (1H, д.д.д, $J = 14.0, J = 2.6, J = 1.7$, H-14), 2.26 (1H, д, $J = 14.0$, H-14), 2.55 (2H, д, CH_2 при C(2'), $J = 7.2$), 3.60 (3H, с, OCH_3), 5.33 (1H, д.д, $J = 3.8, 1.7$, H-7), 6.52 (1H, с, H(4')). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 413 (33), 398 (100), 354 (11), 273 (4), 228 (4), 165 (6), 149 (7), 123 (6), 109 (4), 93 (3), 83 (23), 69 (6), 57 (6), 46 (6), 41 (6). Найдено: m/z 413.2932 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 413.2925$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

Метилловый эфир (4R,4aR,6aR,9S,11aR,11bR)-4,9,11b-триметил-7,8-диоксо-1,2,3,4,4a,7,8,9,10,11,11a,11b-додекагидро-6a,9-метаноциклопента[а]нафталин-4-карбоксилата (52).



Желтый осадок, т.пл. 208-213°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = - 61.5$ (с 0.65, CHCl_3).

ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 946, 991, 1020, 1045, 1103, 1145, 1191, 1253, 1380, 1456, 1475, 1724, 1745, 2867, 2931, 2950. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 250 (3.52). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.02 (3H, с, C^{18}H_3), 1.03 (1H, м, H-1), 1.19 (3H, м, C^{17}H_3), 1.21

(3H, с, C^{19}H_3), 1.54-1.60 (5H, м, H-11, 2, 2, 3, 3) 1.60-1.90 (6H, м, H-12, 12, 1, 14, 1.68 – H-9, 1.80- H-11), 2.47 (1H, д, $J = 13.0$, 1 H-14), 2.65 (1H, т, $J = 2.6$, H-5), 3.68 (3H, с, CO_2Me), 5.35 (1H, д.д, $J = 9.9, 3.0$, H-7), 5.74 (1H, д.д, $J = 9.9, 2.2$, H-6). Элементный анализ: Найдено, % : C 72.99, H 8.03. Вычислено, %: C 73.23, H 8.19. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_4$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 7.

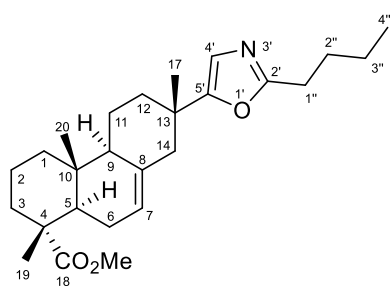
Взаимодействие кетона 47 с норлейцином.

а) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения 47 в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.39 г

(3.00 ммоль) норлейцина и кипятили еще 15 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.13 г (21%) **метилового эфира 13-(2-бутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты 49f**, 0.045 г (9%) дикетона **53**, 0.015 г (3%) дикетона **52** и 0.10 г исходного кетона.

б) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.13 г CuO (1.65 ммоль), 0.76 г (3.00 ммоль) I₂ и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.39 г (3.00 ммоль) норлейцина и кипятили еще 15 мин. По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.003 г (1%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.37 г (59%) **метилового эфира 13-(2-бутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты 49d**, 0.01 г (1%) дикетона **52** и 0.01 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-бутилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты [метил 13-(2-бутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимарат] (49f).



Выход 21% (а) и 59% (б). Маслообразное вещество.

$[\alpha]_D^{20} = +4.9$ (с 0.4, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$:

735, 829, 979, 1024, 1058, 1081, 1106, 1126, 1145, 1186, 1243, 1384, 1432, 1446, 1459, 1569, 1726 (C=O), 2871, 2929, 2954.

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 211 (4.09), 253 (3.06), 276

(2.78). Спектр ЯМР ¹H (600 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.88

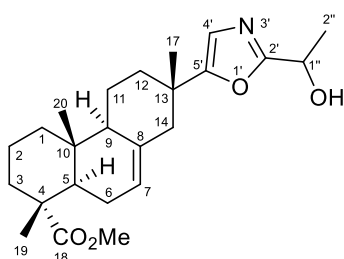
(3H, с, C²⁰H₃), 0.89 (3H, т, J = 7.0, H-4''), 1.08 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.06-1.12 (1H, м, H-11), 1.23 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.30-1.40 (2H, м, H-3''), 1.42 (1H, д.д.д, J = 13.2, 12.6, 3.2, H-1), 1.48-1.56 (4H, м, H-2, 11, 3, 6), 1.58 (1H, д.д, J = 13.4, 4.0, H-6), 1.65-1.70 (6H, м, H-2'', 2'', 12, 3, 2, 1), 1.76 (1H, д.д, J = 13.0, 1.8, H-12), 1.83 (1H, д, J = 8.4, H-9), 1.91 (1H, д.д, J = 12.2, 2.6, H-5), 2.14 (1H, д.д, J = 14.0, 1.7, H-14), 2.24 (1H, уш.д., J = 14.0, H-14), 2.65 (1H, д, J = 7.5, H-1'), 2.68 (1H, д, J = 7.5, H-1''), 3.61 (3H, с, OCH₃), 5.34 (1H, д.д, J = 4.0, 1.8, H-7), 6.51 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z (I_{отн} (%)): 413 (35), 412 (5), 398 (100), 354 (12), 338 (8), 288 (3), 273 (5),

228 (3), 213 (3), 178 (2), 165 (4), 123 (9), 109 (2). Найдено: m/z 413.2920 $[M]^+$. $C_{26}H_{39}O_3N$. Вычислено: $M = 413.2925$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

Взаимодействие кетона 47 с треонином.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.36 г (3.00 ммоль) треонина и кипятили еще 15 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.02 г (3.5%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.21 г (35%) метилового эфира **13-(2-(1-гидроксиэтил)оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровой кислоты 49g**, 0.04 г (8%) дикетона **53**, 0.02 г (3.5%) дикетона **52** и 0.02 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-(1-гидроксиэтил)оксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты {метил 13-[2-(1-гидроксиэтил)оксазол-5-ил]-15,16-бисноризоимарат} (49g).



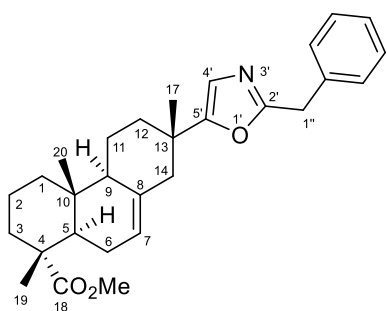
Выход 35%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +2.6$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 755, 975, 1008, 1025, 1037, 1079, 1105, 1128, 1145, 1187, 1245, 1299, 1313, 1384, 1434, 1446, 1660, 1675, 1724 (C=O), 2871, 2931, 2979, 3396 (OH). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lgε): 252 (3.19), 274 (2.97).

Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.89 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.04-1.12 (1H, м, H-11), 1.10 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.24 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.39 (1H, д.д., $J = 12.9, 12.7, 3.4$, H-1), 1.50-1.63 (6H, м, H-2, OH, 11, 6, 3, 6), 1.55 (3H, д, $J = 6.6$, CH_3), 1.66-1.78 (4H, м, 12, 3, 2, 1), 1.81 (1H, д.д., $J = 13.0, 1.8$, H-12), 1.88 (1H, д, $J = 8.5$, H-9), 1.94 (1H, д.д., $J = 12.2, 2.6$, H-5), 2.13 (1H, д.д., $J = 13.2, 1.8$, H-14), 2.31 (1H, д.д., $J = 13.2, 2.6$, H-14), 3.61 (3H, с, OCH_3), 4.88 (1H, д.д., $CH(OH)$ при C-2', $J = 13.3, J = 6.6$), 5.34 (1H, д.д., $J = 3.8, 1.8$, H-7), 6.59 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 401 (76), 383 (100), 368 (29), 342 (22), 326 (18), 288 (14), 271 (11), 227 (12), 213 (16), 173 (14), 159 (13), 149 (22), 119 (16), 109 (19), 105 (19), 91 (16), 83 (38), 55 (15), 45 (18), 41 (11). Найдено: 401.2557 $[M]^+$. $C_{24}H_{35}O_4N$. Вычислено: $M = 401.2561$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 7.

Взаимодействие кетона **47** с фенилаланином.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.50 г (3.00 ммоль) фенилаланина и кипятили еще 15 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $Na_2S_2O_3$ (30 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.03 г (6%) 2-(метилтио)ацетилбисноризопимарата **51**, 0.46 г (34%) метилового эфира **13-(2-бензилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаровой кислоты 49g** и 0.06 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-бензилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты {метил 13-2-(бензилоксазол-5-ил]-15,16-бисноризопимарат} (49h).



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +14.3$ (с 0.2, $CHCl_3$).

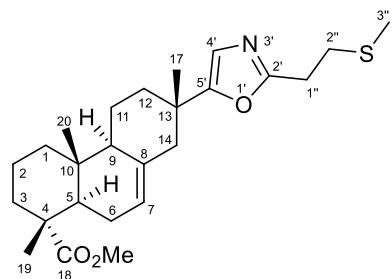
ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 696, 728, 755, 829, 981, 1027, 1058, 1079, 1108, 1126, 1145, 1186, 1243, 1384, 1432, 1454, 1496, 1564, 1724 ($C=O$), 2852, 2869, 2925, 2946. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 204 (4.00), 222 (3.80), 252 (3.10), 281 (2.66). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.88 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.08 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.06-1.12 (1H, м, H-11), 1.24 (3H, с, $C^{17}H_3$), 1.41 (1H, д.д, $J = 13.0, 12.8, 3.2$, H-1), 1.51-1.64 (4H, м, H-2, 11, 3, 6) 1.65-1.86 (6H, м, H-6, 12, 3, 2, 1, 12), 1.91 (1H, д, $J = 8.4$, H-9), 1.94 (1H, д.д, $J = 12.3, 2.3$, H-5), 2.12 (1H, д.д, $J = 14.0, 1.7$, H-14), 2.28 (1H, д, $J = 14.0$, H-14), 3.61 (3H, с, OCH_3), 4.04 (2H, с, H-1''), 5.33 (1H, уш.д, $J = 3.8$, H-7), 6.57 (1H, с, H-4'), 7.20-7.31 (5H, м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 447 (57), 432 (69), 372 (13), 318 (7), 286 (16), 269 (42), 259 (10), 231 (60), 199 (21), 136 (17), 105 (19), 77 (23), 91 (100), 82 (67), 55 (20), 47 (18), 41 (22), 34 (16). Найдено: 447.2760 $[M]^+$. $C_{29}H_{37}O_3N$. Вычислено: $M = 447.2768$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 7.

Взаимодействие кетона **47** с L-метионином.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.76 г (3.00 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, затем добавили 0.45 г (3.00 ммоль) L-метионина и кипятили еще 75 мин (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали

этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.01 г (2%) 2-(метилтио)ацетил-бисноризоимарата **51**, 0.21 г (32%) метилового эфира **13**-(2-[2-(метилтио)этил]оксазол-5-ил)-**15,16**-бисноризоимаровой кислоты **49i**, 0.02 г (4%) diketона **53**, 0.02 г (4%) diketона **52** и 0.04 г исходного кетона.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-((2-[2-(метилтио)этил]оксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (метил 13-((2-[2-(метилтио)этил]оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимарат) (49i).

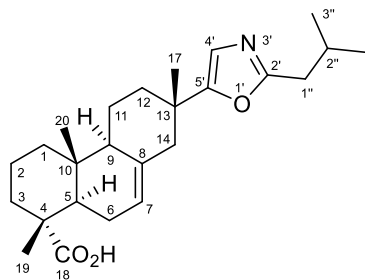


Выход 32%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +1.8$ (с 0.3, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 755, 830, 859, 871, 972, 1005, 1025, 1040, 1058, 1079, 1107, 1127, 1145, 1185, 1243, 1278, 1298, 1314, 1343, 1367, 1385, 1432, 1458, 1567, 1594, 1725, 2920, 2946. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 209 (3.79), 251 (2.83), 272 (2.27). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.89 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.09 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.04-1.11 (1H, м, H-11), 1.24 (3H, с, C¹⁸H₃), 1.42 (1H, д.д.д, $J = 13.1, 12.8, 3.5$, H-1), 1.50-1.64 (5H, м, H-2, 11, 3, 6, 6), 1.66-1.81 (5H, м, 12, 3, 2, 1, 12), 1.91 (1H, д, $J = 8.6$, H-9), 1.94 (1H, д.д, $J = 12.3, 2.3$, H-5), 2.08 (3H, с, SCH₃), 2.14 (1H, д.д, $J = 14.1, 1.6$, H-14), 2.26 (1H, д, $J = 14.0$, H-14), 2.86 (2H, т, $J = 7.4$, H-2''), 3.00 (2H, т, $J = 7.4$, H-1''), 3.61 (3H, с, OCH₃), 5.34 (1H, уш.д, $J = 3.6$, H-7), 6.56 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 431 (100), 429 (5), 416 (17), 384 (4), 372 (8), 356 (8), 312 (2), 302 (3), 273 (2), 228 (4), 211 (2), 184 (4), 159 (5), 143 (2), 131 (3), 115 (2), 105 (4), 82 (10), 61 (5), 47 (2). Найдено: m/z 431.2487 [M]⁺. C₂₅H₃₇O₃NS. Вычислено: M = 431.2489. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 7.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a-7-(2-Изобутилоксазол-5-ил)-7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновая кислота [13-(2-изобутилоксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаровая кислота] (50e).

К раствору 3.20 г (0.06 моль) КОН в 30 мл водного метанола (1:0.07) добавили 0.60 г (1.50 ммоль) соединения **49e** и перемешивали при 25°C в течение 48 часов. Раствор охладили, затем добавили HCl (1.2 M, 60 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 30 мл). Объединенные органические вытяжки промыли водой (30 мл) и сушили над MgSO₄.

Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ : метанол, 100:1).



Выход 60%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 31.3$ (с 0.3, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 667, 755, 821, 875, 929, 971, 1002, 1025, 1083, 1145, 1189, 1216, 1249, 1317, 1369, 1384, 1432, 1446, 1463, 1565, 1695 ($\text{C}=\text{O}$), 2586, 2854, 2871, 2927, 2958, 3126, 3671. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 208 (3.99), 254 (3.12), 288 (2.47). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.90 (3H, с, C^{20}H_3), 0.91, 0.93 (6H, оба д, *i*-Pr, $J = 6.7$), 1.09 (3H, с, C^{19}H_3), 1.20 (1H, м, H-11), 1.25 (3H, с, C^{17}H_3), 1.38 (1H, д.д.д, $J = 12.8, 4.4, 4.0$, H-1), 1.53-1.59 (4H, м, H-2, 11, 3, 6), 1.65-1.80 (6H, м, H-1, 6, 3, 12, 2, 12), 1.95 (1H, уш.с, H-5), 2.00 (1H, м, CH-*i*-Pr), 2.05 (1H, д.д., $J = 13.4, J = 6.8$, H-14), 2.09 (1H, д, $J = 13.4, 6.8$, H-14), 2.26 (1H, д, $J = 14.24$, H-9), 2.57 (2H, д, CH_2 при C(2'), $J = 7.1$), 3.58 (1H, уш.с, OH), 5.36 (1H, д., $J = 4.3$, H-7), 6.57 (1H, с, H(4')). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 399 (13), 384 (100), 382 (5), 354 (9), 338 (4), 305 (3), 288 (3), 259 (9), 165 (19), 121 (16), 105 (18), 91 (15), 81 (14), 59 (41), 57 (28), 41 (50), 27 (35). Найдено: m/z 399.2762 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 399.2768$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 6.

3.3 Синтез β -карболинов дитерпенового ряда

Взаимодействие кетоальдегида 54 с триптамином.

а) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.46 г (1.80 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C . Раствор охладили, затем добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.11 г (15%) 4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола **57**.

б) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C . Раствор охладили, выпарили ДМСО, затем добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина в 3 мл EtOH и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный

эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.20 г (27%) 4,9-дигидро-3Н-пиридо[3,4-*b*]индола **57**, 0.04 г (6%) тетрогидро-1Н-пиридо[3,4-*b*]индола **56** и 0.01 г (4%) кетоальдегида **54**.

в) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I₂ и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, выпарили ДМСО, затем добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина в 3 мл MeOH и перемешивали при 25 °C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.06 г (8%) 4,9-дигидро-3Н-пиридо[3,4-*b*]индола **57**, 0.02 г (4%) дикетона **52** и 0.02 г (4%) соединении **51**.

г) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I₂ и перемешивали 45 мин при 110°C. Реакционную смесь обработали 30 мл насыщ. раствора NaCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ (30 мл) и сушили над MgSO₄. Раствор упарили, добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина в 3 мл EtOH и перемешивали при 25°C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, реакция не прошла.

д) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I₂ и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, смесь обработали 20 мл 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина в 3 мл EtOH, 0.90 г (7.5 ммоль) MgSO₄ и перемешивали при 25 °C в течение 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.06 г (11%) дикетона **51** и 0.04 г (8%) дикетона **52**.

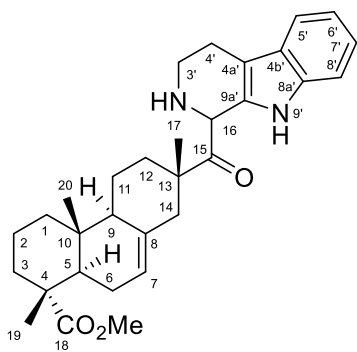
е) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I₂ и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, смесь обработали 20 мл 10%-ным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина, 0.26 г (2.25 ммоль) *p*-TsOH и перемешивали при 50 °C в течение 2 ч (контроль ТСХ). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.065 г (12%) дикетона **52** и 0.025 г (5%) дикетона **53**.

ж) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, смесь обработали 20 мл 10%-ным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили, добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина в 3 мл MeOH, 0.67 мл (1.50 ммоль) $Ti(o-iPr)_4$ и перемешивали при 80°C в течение 3 ч в токе аргона. Реакционную смесь охладили, добавили смесь 0.01 мл (0.15 ммоль) CF_3CO_2H в 0.2 мл ангидрида и нагревали при 70 °C в течение 3 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.02 г (3%) дикетона **52**.

з) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, смесь обработали 20 мл 10%-ным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили, добавили 0.24 г (1.50 ммоль) триптамина в 3 мл CH_2Cl_2 , 0.15 г молекулярного сита 4Å, 0.09 мл (1.12 ммоль) CF_3CO_2H и перемешивали в течение суток. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1: 1). Последовательно элюировали 0.37 г (50%) 4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индола **57**, 0.03 г (6%) дикетона **52** и 0.07 г (11%) тетрогидро-1H-пиридо[3,4-b]индола **56**.

и) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I_2 и перемешивали 45 мин при 110°C. Раствор охладили, смесь обработали 20 мл 10%-ным раствором $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили над $MgSO_4$. Растворитель упарили и добавили 0.12 г (0.75 ммоль) триптамина в 3 мл CH_2Cl_2 , 0.15 г молекулярного сита 4Å, 0.09 мл (1.12 ммоль) CF_3CO_2H и перемешивали в течение суток. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.183 г (0.38 ммоль) соединения **57** (50% по амину, 25% по кетону), 0.07 г. (0.15 ммоль) соединения **56** (20% по амину, 10% по кетону), также из реакционной смеси выделены 0.056 г (0.16 ммоль) соединения **51** (11% по кетону) и 0.04 г (0.12 ммоль) соединения **52** (8% по кетону).

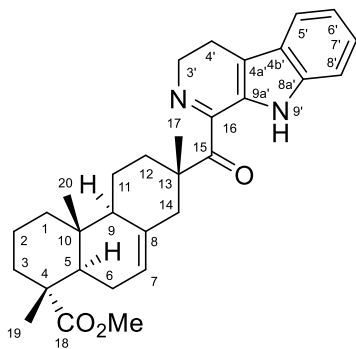
Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-(2,3,4,9-тетрогидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-1-карбонил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоновой кислоты (56).



Желто-оранжевое маслообразное вещество. Продукт в сумме диастереомеров, разлагается, охарактеризован из смеси.

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.69 (3H, с, C^{20}H_3), 0.74 (3H, с, C^{20}H_3), 0.86 (2H, м, H-1), 1.17 (3H, с, C^{17}H_3), 1.19 (6H, с, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.23 (3H, с, C^{17}H_3), 1.24 (2H, м, 2H-11), 1.39-1.54 (12H, м, 2H-1, 2, 11, 3, 6, 6), 1.64-1.70 (6H, м, 2H-12, 3, 2) 1.74-1.80 (6H, м, 2H-12, 9, 5), 2.05 (4H, м, 2H-14), 2.79-2.90 (4H, м, H-4'), 3.50 (2H, м, H-3'), 3.62 (3H, с, OCH_3), 3.63 (3H, с, OCH_3), 3.9 (2H, м, H-3'), 4.07 (1H, с, H-16), 4.13 (1H, с, H-16), 5.09 (1H, с, H-7), 7.11 (1H, т, $J = 7.5$, 2 H-6'), 7.35 (2H, м, H-7'), 7.37 (1H, д, $J = 2.3$, H-8'), 7.39 (д, $J = 2.0$, 1 H-8'), 7.56 (1H, д, $J = 7.8$, H-5'), 7.60 (1H, д, $J = 8.1$, H-5'). ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 8.

Метилловый эфир (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-(4,9-дигидро-3H-пиридо[3,4-b]индол-1-карбонил)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекогидрофенантрен-1-карбоксилат (57).



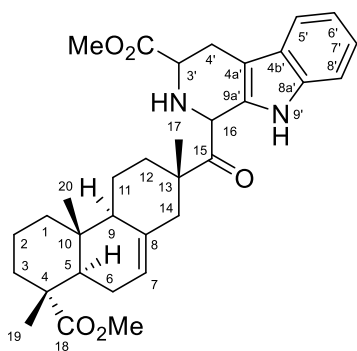
Оранжевое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +84.0$ (с 0.4, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 605, 671, 688, 755, 833, 858, 883, 927, 973, 1006, 1041, 1060, 1081, 1108, 1126, 1147, 1184, 1197, 1243, 1317, 1369, 1384, 1442, 1459, 1490, 1538, 1569, 1587, 1619, 1675, 1722, 2848, 2867, 2925, 2946, 3054, 3403, 3461. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 231 (4.10), 249 (3.85), 279 (3.48), 327 (3.86). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.90 (3H, с, C^{20}H_3), 1.10 (1H, м, H-1), 1.26 (3H, с, C^{19}H_3), 1.30 (3H, с, C^{17}H_3), 1.5 (1H, д.д, $J = 13.6$, 4.0, 3.7, H-12), 1.50-1.60 (6H, м, H-2, 2, 12, 6, 11, 11), 1.73-1.78 (3H, м, H-3, 3, 1), 1.90 (1H, д.д, $J = 12.5$, 3.3, H-5), 2.00 (1H, м, H-9), 2.20 (1H, м, $J = 13.2$, 5.1, 3.3, H-3), 2.41 (1H, д.д, $J = 14.3$, 2.9, H-14), 2.52 (1H, д, $J = 13.9$, H-14), 2.9 (2H, т, $J = 8.8$, 2 H-4'), 3.63 (3H, с, CO_2Me), 4.03 (1H, д.д, $J = 8.4$, 1.8, H-3'), 4.06 (2H, д.д, $J = 8.4$, 1.8, H-3'), 5.38 (1H, д, $J = 4.0$, H-7), 7.10 (2H, т, $J = 7.5$, H-6'), 7.25 (1H, д, $J = 13.9$, H-7'), 7.35 (1H, д, $J = 8.1$, H-8'), 7.56 (1H, д, $J = 7.7$, H-5'), 9.3 (с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 486 (26), 458 (20), 443 (14), 289 (4), 213 (5), 185 (5), 170 (100), 168 (24), 143 (42), 142 (7), 129 (5), 105 (6), 91 (5). Найдено: m/z 486.2873 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено: $M = 486.2877$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 8.

Взаимодействие кетоальдегида (54) с метиловым эфиром триптофана.

К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) соединения **47** в 5 мл ДМСО добавили 0.38 г (1.50 ммоль) I_2 и перемешивали 60 мин при 110°C . Раствор охладили, смесь обработали 20 мл

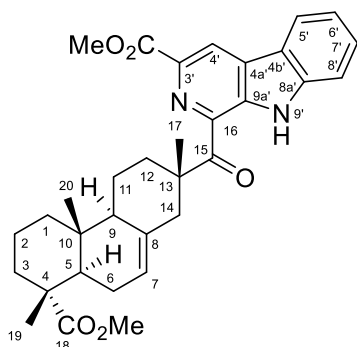
10%-ным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные этилацетатные вытяжки промыли водой (20 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель упарили. К раствору неочищенного остатка (содержание соединения 54 в смеси составляло 60% по данным ЯМР) в 3 мл CH_2Cl_2 добавили 0.19 г (0.75 ммоль) соединения 56, 0.15 г молекулярного сита $4\text{\AA}$, 0.09 мл (1.12 ммоль) $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ и перемешивали в течение суток. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.14 г. (0.26 ммоль) соединения 59 (35% по амину, 17% по кетону), 0.08 г (0.15 ммоль) соединения 57 (20% по амину, 10% по кетону), также из реакционной смеси выделены 0.01 г (0.04 ммоль) соединения 52 (2.5% по кетону) и 0.01 г (0.04 ммоль) соединения 53 (2.4% по кетону).

Метилловый эфир 1-((2S,4aS,4bR,8R,8aR)-8-(метоксикарбонил)-2,4b,8-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-додекагидрофенантрен-2-карбонил)-2,3,4,9-дигидро-1H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат (59).



Четыре диастереомера, желтое маслообразное вещество. Вещество неустойчивое. ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 754, 1008, 1016, 1106, 1128, 1145, 1189, 1245, 1259, 1299, 1332, 1357, 1384, 1434, 1459, 1623, 1662, 1724, 2848, 2867, 2927, 2948, 3378. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 210 (4.32), 223 (4.33), 285 (4.02), 369 (3.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.89 (6H, с, C^{20}H_3), 0.89 (6H, с, C^{20}H_3), 1.12 (4H, м, H-1), 1.19 (6H, с, C^{17}H_3), 1.21 (6H, с, C^{17}H_3), 1.26 (12H, с, C^{19}H_3), 1.4 (4H, м, H-11), 1.52-1.68 (28H, м, H-2, 2, 11, 6, 3, 5, 6), 1.86-1.94 (20H, м, H-1,12, 3, 9, 12), 2.26 (4 H, м, H-14), 2.40 (4H, м, H-14), 2.91 (4 H, м, $J = 15.3$, H-4'), 3.13 (4H, д.д, $J = 15.3$, 4.8, H-4'), 3.62 (12H, с, CO_2Me), 3.73 (6H, с, CO_2Me), 3.74 (6H, с, CO_2Me), 5.20 (2H, с, H-16), 5.22 (2H, с, H-16), 5.40 (4 H, т, $J = 7.0$, 6.6, H-7), 7.07 (4H, т, $J = 7.2$, 5.5, H-6'), 7.14 (4H, т, $J = 7.4$, 7.0, 4H-7), 7.5 (д, $J = 7.7$, 4H-5), 7.71 (д, $J = 5.5$, 4NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 546 (3), 542 (17), 514 (28), 499 (10), 319 (3), 259 (6), 240 (11), 229 (63), 226 (100), 194 (39), 169 (13), 121 (8), 105 (5), 40 (3). Найдено: m/z 546.7086 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}_2$. Вычислено: $M = 546.7080$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 8.

Метилловый эфир 1-((2S,4aS,4bR,8R,8aR)-8-(метоксикарбонил)-2,4b,8-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-додекагидрофенантрен-2-карбонил)-9H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат (60)

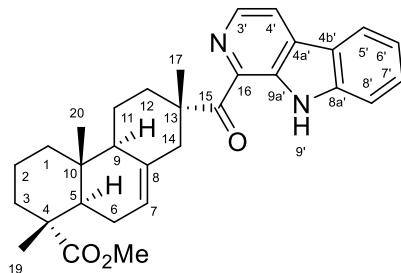


Белый осадок, т.пл 196-199°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = +84.00$ (с 0.4, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 613, 684, 732, 754, 779, 977, 1006, 1016, 1091, 1106, 1128, 1145, 1189, 1216, 1243, 1259, 1286, 1299, 1332, 1357, 1384, 1432, 1459, 1494, 1591, 1625, 1658, 1720, 2848, 2867, 2927, 2948, 3016, 3371. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 270 (1.21), 283 (4.43), 349 (3.41), 373 (3.60). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.96 (3H, с, C^{20}H_3) 1.22 (1H, м, H-1) 1.28 (3H, с, C^{19}H_3), 1.54 (3H, с, C^{17}H_3) 1.57-1.62 (3H, м, H-2, 2, 11), 1.64-1.76 (2H, м, H-11, 6, 3), 1.83-1.89 (4H, м, H-1,12, 3, 9), 1.95 (1H, д.д, $J = 12.3, 2.8$, H-5), 2.04 (1H, м, H-6), 2.57 (1H, д.д, $J = 12.8, 2.8$, H-12), 2.65 (1H, д, $J = 14.0$, H-14), 2.73 (1H, д.д, $J = 14.2, 2.3$, H-14), 3.64 (3H, с, CO_2Me), 4.04 (3H, с, CO_2Me), 5.45 (1H, д, $J = 4.6$, H-7), 7.35 (1H, т, $J = 7.9$, H-6'), 7.57 (1H, д, $J = 7.9$, H-5'), 7.60 (1H, д, $J = 7.9$, H-7'), 8.17 (1H, д, $J = 7.9$, H-4'), 8.93 (1H, с, H-4'), 10.55 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 542 (20), 527 (2), 514 (26), 499 (9), 380 (15), 240 (9), 226 (100), 194 (54), 167 (9), 149 (8), 82 (11), 43 (18), 39 (3). Найдено: m/z 542.2776 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{N}_2$. Вычислено: $M = 542.2775$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 8.

Окисление β -карболина 56.

0.50 г (1.00 Ммоль) вещества **56** растворили в 5 мл хлороформа, добавили Al_2O_3 (оксид алюминия по Брокману II, рН 10% водного раствора равен 9-10) до суспензии и перемешивали в течение 9 суток. Контроль реакции осуществляли по ТСХ. Реакционную смесь отфильтровали, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.06 г (0.12 ммоль) имида **57**, 0.13 г (0.26 ммоль) соединения **61** и 0.06 г исходного **56**.

Метилловый эфир 1-((2S,4aS,4bR,8R,8aR)-8-(метоксикарбонил)-2,4b,8-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-додекагидрофенантрен-2-карбонил)-9H-пиридо[3,4-b]индол-3-карбоксилат (61).



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +84.00$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 638, 732, 752, 858, 985, 1012, 1027, 1039, 1060, 1089, 1120, 1145, 1168, 1197, 1213, 1245, 1280, 1319, 1363, 1384, 1425, 1463, 1490, 1592, 1623, 1652, 1722, 2850, 2865, 2923, 3438. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 217 (4.48), 221 (3.81), 261 (3.81), 285 (4.09), 309 (3.65), 379 (3.67). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.95 (3H, с, C^{18}H_3), 1.18 (1H, м, $J = 12.8$, H-1), 1.27 (3H, м, C^{19}H_3), 1.51 (3H, с, C^{17}H_3), 1.54-1.60 (6H, м, H-2, 2, 12, 6, 11, 11), 1.78 (1H, м, H-9),

1.83-1.88 (3H, м, H-3, 12, 1), 1.97, 2.02 (2H, м, H-3, 6), 2.58 (1H, д, $J = 12.8$, H-5), 2.65 (2H, с, H-14, 14), 3.64 (3H, с, CO₂Me), 5.44 (1H, д, $J = 4.7$, H-7), 7.29 (1H, т, $J = 7.9$, 7.8, H-6'), 7.5 (2H, м, $J = 13.6$, 7.9, H-7', 8'), 8.07 (1H, д, $J = 4.8$, H-4'), 8.12 (1H, д, $J = 7.8$, H-5), 8.47 (1H, д, $J = 4.8$, H-3'), 10.40 (с, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 484 (16), 469 (3), 456 (14), 441 (7), 425 (2), 259 (2), 237 (2), 196 (8), 182 (11), 168 (100), 140 (4), 121 (2), 109 (5), 105 (3), 91 (2), 55 (2). Найдено: m/z 484.2718 $[M]^+$. C₃₁H₃₆O₃N₂. Вычислено: $M = 484.2721$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 8.

Окисление β-карболина 59

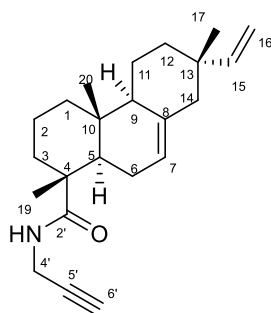
0.55 г (1.00 ммоль) вещества **59** растворили в 5 мл хлороформа, добавили Al₂O₃ (оксид алюминия по Брокману II, pH 10% водного раствора равен 9-10) до суспензии и перемешивали в течение 9 суток. Контроль реакции осуществляли по ТСХ. Реакционную смесь отфильтровали, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир : эфир, от 10:1 до 1:1). Выделили 0.26 г (0.48 ммоль) соединения **60**.

3.4 Синтез гетероциклических производных изопимаровой кислоты по атому C-4

Получение хлорангида изопимаровой кислоты (62).

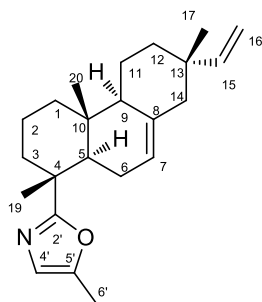
К раствору 0.50 г (1.66 ммоль) изопимаровой кислоты **1** в 10 мл безводного хлористого метилена в токе аргона, при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании в течение 15 мин добавили 0.17 мл (1.99 ммоль) хлористого оксалила в 10 мл хлористого метилена. Температуру реакционной смеси подняли до комнатной, перемешивали 5 ч. Растворитель отогнали в вакууме, к остатку добавили 10 мл хлористого метилена и снова удалили растворитель. Эту процедуру повторили 4 раза. В остатке получали хлорангидрид изопимаровой кислоты **62**, в виде желтого маслообразного вещества. ИК-спектр соответствовал данным, приведенным в работе [235].

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-(проп-2-ин-1-ил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додеканогидронафталин-1-карбамид (63). К раствору 0.50 г (1.56 ммоль) хлорангида **62** и 0.52 мл (3.64 ммоль) триэтиламина в 15 мл безводного хлористого метилена постепенно добавили 0.17 г (1.87 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Растворитель удалили в вакууме, к остатку добавили 10 мл диэтилового эфира, образовавшийся осадок отфильтровали, маточный раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ), выделили 0.37 г (75%) амида **63**.



Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} = +10.69$ (с 1.3, CHCl_3). ИК-спектр, (ν , cm^{-1}): 626, 651, 756, 910, 999, 1274, 1384, 1417, 1446, 1458, 1473, 1516, 1639, 2121, 2868, 2923, 3309, 3327, 3357. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 236 (3.99), 282 (4.22), 434 (4.4). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., J/Гц): 0.84 (3H, с, C^{17}H_3), 0.89 (3H, с, C^{20}H_3), 1.14 (1H, м, H-1), 1.27 (3H, с, C^{19}H_3), 1.34 (2H, м, H-11,12), 1.47 (1H, м, H-12), 1.52, 1.54 (4H, оба м, H-11, 2, 3, 2), 1.61 (2H, м, H-9,3), 1.74 (1H, м, H-6), 1.80 (1H, м, H-1), 1.89 (2H, м, H-14, 14), 1.91, 1.98 (2H, оба м, H-5, 6), 2.21 (1H, т, $J = 2.5$, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.97 (1H, д.д.д, $J = 17.5, 5.0, 2.5$, CH_2), 4.06 (1H, д.д.д, $J = 17.5, 5.0, 2.5$, CH_2), 4.85 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.9$, $J_{16,16} = 1.2$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,16} = 1.2$, H-16), 5.27 (1H, д.д, $J = 5.0$, $J = 2.0$, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15} = 10.9$, H-15), 5.87 (1H, т, $J = 5.0$, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 (15), 338 (30), 255 (40), 239 (36), 157 (26), 145 (28), 143 (30), 131 (33), 129 (34), 128 (31), 124 (100), 119 (34), 117 (28), 115 (31), 111 (29), 110 (44), 109 (32), 107 (28), 105 (58), 93 (36), 91 (75), 84 (27), 81 (41), 79 (47), 77 (40), 67 (37), 55 (52), 53 (24), 43 (31), 41 (64), 39 (28). Найдено: $[M]$ 339.2552. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{ON}$. Вычислено: 339.2557. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-метилоксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додеканогидрофенантрен (64). К раствору 0.50 г (1.47 ммоль) соединения **63** в 10 мл ацетонитрила добавили 0.01 г (0.03 ммоль) AuCl_3 и перемешивали при 25°C в течение 24 ч. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1), получили 0.31 г (62%) оксазола **64**.



Бесцветный осадок, т.пл 75-79°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} = +11.3$ (с 1.3, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 817, 910, 1008, 1054, 1082, 1114, 1186, 1261, 1344, 1384, 1460, 1514, 1641, 1689, 2852, 2923, 3311. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 203 (4.01), 248 (3.18). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, C^{17}H_3), 0.94 (3H, с, C^{20}H_3), 1.17 (1H, д.т, $J = 12.9, 4.6$, H-1), 1.38 (2H, м, H-11, 12), 1.45 (3H, с, C^{19}H_3), 1.48 (1H, м, H-12), 1.58, 1.57, 1.61 (4H, все м, H-11, 2, 3, 2), 1.65, 1.67 (2H, оба м, H-9, 3), 1.77 (1H, м, H-6), 1.87, 1.89, 1.93, 1.96 (5H, все м, H-1, 14, 14, 5, 6), 2.25 (3H, д, $J = 1.3$, $\text{CH}_3\text{-6'}$), 4.85 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.3$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.6, 1.3$, H-16), 5.28 (1H, д.д, $J = 4.0, 1.6$, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J = 17.6, 10.7$, H-15), 6.56 (1H, д, $J = 1.3$, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 341 (2), 339 (54), 324 (28), 124 (41), 110 (21), 85 (47), 71

(63), 51 (100), 55 (26), 43 (70), 41 (27), 29 (13). Найдено: m/z 339.2554 $[M]^+$. $C_{23}H_{33}ON$. Вычислено: $M = 339.2557$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

Циклизация пропаргиламида изопимаровой кислоты в 4,5-дигидрооксазол (65)

а) К раствору 0.50 г (1.50 ммоль) пропаргиламида **63** в 10 мл безводного хлористого метилена при комнатной температуре добавили 0.47 г (1.5 ммоль) ZnI_2 и перемешивали 24 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Получили смесь 5-метил-оксазола **64** и 5-метилен-4,5-дигидрооксазола **65** с общим выходом 25% (соотношение 1:1).

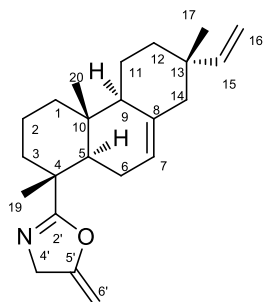
б) К раствору 0.50 г (1.56 ммоль) хлорангидрида изопимаровой кислоты **62** в 10 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавили 0.17 г (1.87 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина, 0.43 мл (3.12 ммоль) триэтиламина и 0.99 г (3.12 ммоль) ZnI_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали соединения **65** (0.33 г, 60%) и **63** (0.06 г, 11%).

в) К раствору 0.50 г (1.56 ммоль) соединения **62** в 10 мл безводного хлористого метилена при комнатной температуре добавили 0.17 г (1.87 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина и 0.43 мл (3.12 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем добавили 0.99 г (3.12 ммоль) ZnI_2 и перемешивали ещё 24 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Последовательно элюировали соединения **65** (0.29 г, 55%) и **63** (0.15 г, 29%).

г) К 0.50 г (1.56 ммоль) соединения **62** в 10 мл безводного хлористого метилена последовательно добавили 0.17 г (1.87 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина, 0.43 мл (3.12 ммоль) триэтиламина и 0.047 г (0.16 ммоль) $AuCl_3$. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали соединения **64** (0.12 г, 24%) и **65** (0.13 г, 25%).

д) К раствору 0.50 г (1.56 ммоль) соединения **62** в 10 мл безводного хлористого метилена при комнатной температуре добавили 0.17 г (1.87 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина, 0.43 мл (3.12 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали 24 ч, затем добавили 0.047 г (0.16 ммоль) $AuCl_3$ и перемешивали ещё 24 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Последовательно элюировали соединения **65** (0.24 г, 48%) и **63** (0.11 г, 22%).

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1-(5-метилен-4,5-дигидрооксазол-2-ил)-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додекагидрофенантрен (65).



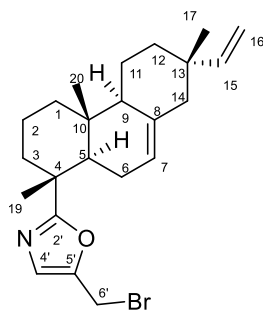
Бесцветный осадок, т.пл. 70-73°C. $[\alpha]_D^{20} = +16.8$ (с 1.3, CHCl₃).

ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 820, 866, 914, 939, 997, 1007, 1030, 1053, 1106, 1121, 1138, 1213, 1288, 1385, 1433, 1447, 1458, 1653, 1688, 2824, 2843, 2869, 2909, 2930, 2953, 3402, 3429. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.92 (3H, с, C²⁰H₃), 1.12 (1H, д.т, $J = 12.6, 4.8$, H-1), 1.33 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.33-1.38 (2H, м, H-11, 12), 1.47

(1H, м, H-12), 1.55, 1.62 (4H, оба м, H-11, 2, 3, 2), 1.67, 1.71 (2H, оба м, H-9, 3), 1.77 (1H, м, H-6), 1.83, 1.87, 1.89 (5H, все м, H-1, 14, 14, 5, 6), 4.20 (1H, д.д, $J = 5.2, 2.7$, H-6'), 4.39 (2H, т, $J = 2.7$, H-4', 4'), 4.62 (1H, д.д, $J = 5.2, 2.7$, H-6'), 4.85 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.1$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.2, 1.1$, H-16), 5.31 (1H, д.м, $J = 4.3$, H-7), 5.79 (1H, д.д, $J = 17.2, 10.7$, H-15). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 339 (85), 324 (59), 150 (29), 124 (65), 111 (35), 110 (100), 110 (25), 55 (12). Найдено: m/z 339.2560 $[\text{M}]^+$. C₂₃H₃₃ON. Вычислено: M = 339.2557. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1-[5-(Бромметил)оксазол-2-ил]-7-винил-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додеканогидрофенантрен (66).

К раствору 0.50 г (1.47 ммоль) дигидрооксазола **65** в 5 мл хлороформа при 0°C последовательно с интервалом в 2 мин добавили по каплям 0.21 мл (1.60 ммоль) 2,4,6-коллидина и 0.076 мл Br₂ в 5 мл CHCl₃. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, добавили 15 мл насыщенного раствора Na₂SO₃ и экстрагировали CH₂Cl₂ (3x15 мл). Объединенные органические фракции промыли насыщенным раствором CuSO₄ (3x10 мл), насыщенным раствором NaHCO₃ (2x10 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.38 г (62%) 5-бромметил-4,5-дигидрооксазола **66**.



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -5.32$ (с 0.8, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 654, 989, 1110, 1128, 1203, 1384, 1446, 1458, 1537, 1639, 1663, 1686, 1724, 2868, 2930, 3429. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 234 (3.93). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.95 (3H, с, C²⁰H₃), 1.19 (1H, д.т, $J = 12.6, 4.8$, H-1), 1.34-1.43 (2H, м, H-11, 12), 1.48 (4H, с, C¹⁹H₃, H-12), 1.58 (4H, м, H-11, 2, 3, 2), 1.67, 1.71 (2H, оба м, H-9, 3), 1.77 (1H, м, H-6), 1.87, 1.92, 1.95 (5H, все м, H-1, 14, 14, 5, 6), 4.43 (1H, д, $J = 12.1$, H-6'), 4.47 (1H, д, $J = 12.1$, H-6'), 4.85

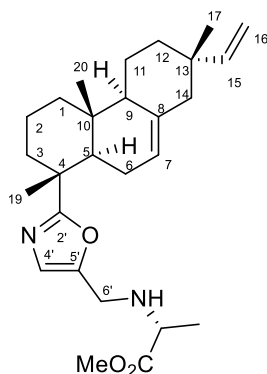
(5H, все м, H-1, 14, 14, 5, 6), 4.43 (1H, д, $J = 12.1$, H-6'), 4.47 (1H, д, $J = 12.1$, H-6'), 4.85

(1H, д.д, $J = 10.7, 1.6$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.2, 1.6$, H-16), 5.25 (1H, д.м, $J = 4.3$, H-7), 5.79 (1H, д.д, $J = 17.2, 10.7$, H-15), 6.93 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 417 (41), 416 (10), 404 (16), 402 (18), 373 (10), 339 (25), 338 (85), 204 (18), 202 (19), 152 (100), 131 (11), 123 (15), 122 (18), 105 (17), 91 (20), 82 (14), 81 (14). Найдено: m/z 417.1666 $[M]^+$. $C_{23}H_{32}ONBr$. Вычислено: $M = 417.1662$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

Общая процедура синтеза 68a-g

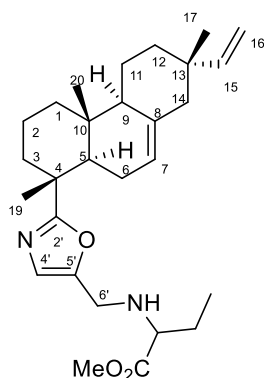
К раствору 0.50 г (1.20 ммоль) 5-бромметилоксазола **66** в 5 мл ДМФА добавили 0.33 г (2.40 ммоль) K_2CO_3 и метилового эфира аминокислоты **67** (1.44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч, добавили 15 мл хлороформа и воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили над $MgSO_4$. Осушитель отфильтровали, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир).

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-[[1-(метоксикарбонилэтил)-амино]метил]оксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (68a).



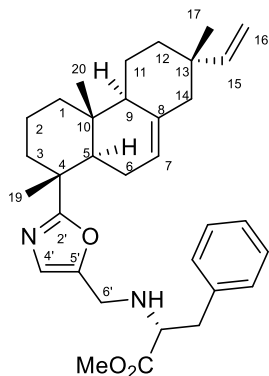
Выход 60%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -10.53$ (с 0.4, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 831, 910, 993, 1068, 1114, 1147, 1174, 1199, 1245, 1371.36, 1384, 1446, 1543, 1739, 2848, 2868, 2925, 2949, 3080, 3329. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 209 (4.1), 252 (3.1). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.84 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.94 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.17 (1H, д.т, $J = 12.9, 4.3$, H-1), 1.32 (3H, д, $J = 6.2$, CH_3) 1.35, 1.42 (3H, все м, H-11, 12, 6), 1.46 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.47 (2H, м, H-12, 2), 1.55-1.65 (3H, все м, H-11, 2, 3), 1.66 (1H, м, H-9), 1.75, 1.86, 1.89, 1.91, 1.94 (6H, все м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6), 3.34 (1H, к, $J = 6.2$, $NHCH$) 3.69 (3H, с, CO_2CH_3), 3.70 (1H, д, $J = 14.5$, H-6'), 3.81 (1H, д, $J = 14.5$, H-6'), 4.80 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.1$, H-16), 4.89 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.2$, $J_{16,16} = 1.1$, H-16), 5.24 (1H, д.м, $J = 5.3$, H-7), 5.77 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.2$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.78 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 440 (30), 425 (12), 353 (23), 338 (42), 322 (10), 225 (10), 151 (100), 124 (10), 122 (12), 110 (13), 105 (14), 91 (15), 79 (11), 55 (10), 41 (10). Найдено: m/z 440.3039 $[M]^+$. $C_{27}H_{40}O_3N_2$. Вычислено: $M = 440.3033$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-[[1-(метоксикарбонилпропил)-амино]метил]оксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (68b).



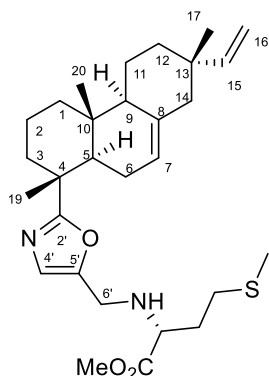
Выход 82%. Маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 993, 1114, 1146, 1173, 1198, 1445, 1458, 1738, 2849, 2868, 2930, 2949, 3080.25, 3337, 3456. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 209 (4.11). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.84 (3H, с, C^{17}H_3), 0.88, 0.90 (3H, оба т, $J = 7.5$, CH_3), 0.94 (3H, с, C^{20}H_3), 1.18 (1H, д.т, $J = 12.4$, 4.8, H-1), 1.34-1.43 м (2H, H-11, 12), 1.46 (4H, с, C^{19}H_3 , H-12), 1.56-1.69 (6H, м, H-11, 2, 3, 2, 9, 3), 1.62 (2H, к, $J = 7.5$, CH_2), 1.77 (1H, м, H-6), 1.86, 1.91, 1.94 (5H, все м, H-1, 14, 14, 5, 6), 3.15 (1H, м, NHCH) 3.67 (1H, м, H-6'), 3.68, 3.69 (3H, оба с, CO_2CH_3), 3.80 (1H, д.д, $J = 14.8$, 3.2, H-6'), 4.84 (1H, д.д, $J = 10.8$, 1.1, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.7$, 1.1, H-16), 5.24 (1H, дм, $J = 4.0$, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.8$, H-15), 6.74 (1H, д, $J = 3.2$, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (100), 439 (22), 353 (49), 338 (78), 151 (85), 124 (25), 122 (33), 91 (27), 81 (28), 41 (30). Найдено: m/z 454.3190 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено: $M = 454.318$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-((2-фенил-1-метоксикарбонилэтил)-амино)метил)оксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (68с).



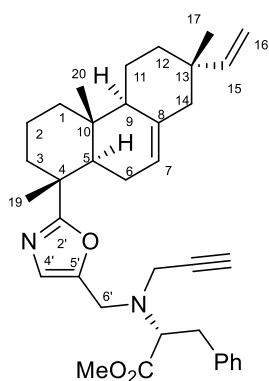
Выход 50%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -0.87$ (с 0.9, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 700, 754, 833, 910, 993, 1115, 1128, 1171, 1202, 1271, 1366, 1385, 1445, 1454, 1543, 1665, 1738, 2826, 2849, 2868, 2926, 2949, 3026. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 209 (4.11). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.84 (3H, с, C^{17}H_3), 0.94 (3H, с, C^{20}H_3), 1.16 (1H, д.т, $J = 10.3$, 3.1, H-1), 1.38 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.41 (3H, с, C^{19}H_3), 1.46 (2H, м, H-12, 2), 1.56, 1.60, 1.64 (4H, все м, H-11, 2, 3, 9), 1.77-1.91 (5H, все м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6), 2.87 (1H, д.д, $J = 13.4$, 7.8, CH_2Ph), 2.95 (1H, д.д, $J = 13.4$, 5.9, CH_2Ph), 3.48 (1H, д.д, $J = 7.8$, 5.9, NHCH), 3.63 (3H, с, CO_2CH_3), 3.64 (1H, д, $J_{6',6''} = 15.1$, H-6'), 3.79 (1H, д, $J_{6',6''} = 15.1$, H-6'), 4.84 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.6$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 5.24 (1H, д.м, $J = 4.4$, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.6$, H-15), 6.64 (1H, с, H-4'), 7.13, 7.21, 7.25 (5H, все м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 516 (1), 514 (2), 502 (1), 501 (2), 500 (1), 353 (6), 339 (22), 338 (100), 336 (5), 151 (6), 124 (6), 122 (8), 105 (5), 91 (13), 81 (5), 55 (5), 79 (4), 41 (5), 39 (2). Найдено: m/z 516.3350 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено: $M = 516.3347$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 9.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-[[1-метокси-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)-амино]метил}оксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (68d).



Выход 50%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -11.17$ (с 0.4, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 910, 993, 1115, 1128, 1167, 1202, 1248, 1366, 1385, 1441, 1543, 1738, 2849, 2866, 2920, 2949, 3327. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 210 (4.12), 253 (3.39), 309 (2.83). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81 (3H, с, C^{17}H_3), 0.91 (3H, с, C^{20}H_3), 1.15 (1H, д.т, $J = 12.4$, $J = 4.8$, H-1), 1.30-1.35 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.41 (2H, м, H-12, 2), 1.43 (3H, с, C^{19}H_3), 1.54 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.65 (1H, м, H-9), 1.71-1.91 (8H, все м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6 и CH_2CH), 2.02 (3H, с, CCH_3), 2.52 (2H, м, CH_2CCH_3), 3.34 (1H, д.д, $J = 7.5$, 4.8, NHCH), 3.64 (1H, д, $J = 14.5$, H-6'), 3.66 (3H, с, CO_2CH_3), 3.79 (1H, д, $J = 14.5$, H-6'), 4.81 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.6$, H-16), 4.87 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.2$, $J_{16,16} = 1.6$, H-16), 5.22 (1H, д.м, $J = 4.8$, H-7), 5.74 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.2$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.72 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 500 (3), 498 (1), 353 (34), 339 (24), 338 (19), 337 (13), 122 (12), 111 (32), 110 (25), 109 (35), 108 (12), 107 (57), 106 (29), 105 (100), 104 (13), 91 (15), 83 (14), 81 (17), 79 (15), 55 (20), 57 (14), 41 (27). Найдено: m/z 500.3060 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено: $\text{M} = 500.3067$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

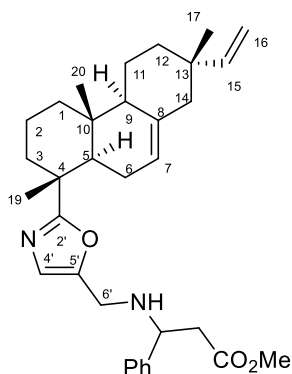
(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-[[1-(3-фенил-1-метоксикарбонилэтил)-амино]метил}оксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (68e).



Выход 54%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -36.19$ (с 0.9, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 655, 700, 748, 910, 997, 1116, 1164, 1203, 1214, 1365, 1384, 1444, 1454, 1542, 1735, 2105, 2848, 2867, 2925, 2948, 3293. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 208 (4.3). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (3H, с, C^{17}H_3), 0.94 (3H, с, C^{20}H_3), 1.20 (1H, м, H-1), 1.32-1.38 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.45 (3H, с, C^{19}H_3), 1.46 (2H, м, H-12, 2), 1.58 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.66 (1H, м, H-9), 1.74-1.93 (6H, все м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 2.19 (1H, т, $J = 2.4$, $\text{C}\equiv\text{CH}$) 3.00 (1H, д.д, $J = 13.7$, 7.3, CH_2Ph), 3.03 (1H, д.д, $J = 13.7$, 7.3, CH_2Ph), 3.50 (2H, д, $J = 2.4$, NHCH_2), 3.57 (3H, с, CO_2CH_3), 3.67 (1H, т, $J = 7.3$, H-7'), 3.86 (1H, д, $J = 15.3$, H-6'), 3.99 (1H, д, $J = 15.3$, H-6'), 4.84 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.5$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.4$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 5.22 (1H, д.м, $J = 4.8$, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} =$

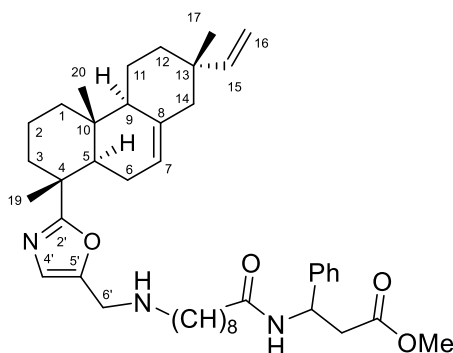
10.5, H-15), 6.73 (1H, с, H-4'), 7.16-7.22 (5H, м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 554 (12), 552 (3), 535 (2), 515 (2), 496 (4), 495 (8), 464 (8), 463 (26), 461 (2), 352 (2), 340 (4), 339 (25), 338 (100), 337 (4), 336 (11), 239 (2), 227 (4), 216 (2). Найдено: m/z 554.3502 $[M]^+$. $C_{36}H_{46}O_3N_2$. Вычислено: $M = 554.3503$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1-(5-[(3-фенил-1-метоксикарбонилэтил)-амино]метил}оксазол-2-ил)-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (68f).



Выход 82%. Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 3.11$ (с 0.4, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 702, 759, 989, 1114, 1168, 1197, 1222, 1249, 1296, 1338, 1367, 1384, 1438, 1454, 1494, 1543, 1672, 1737, 2848, 2868, 2927, 2951, 3336. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 209 (4.3), 250 (3.4), 276 (3.1). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.94 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.16 (1H, м, H-1), 1.33-1.44 (3H, все м, H-11, 12, 6), 1.45, 1.46 (5H, с, $C^{19}H_3$, H-2, 12), 1.56 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.66 (1H, м, H-9), 1.76-1.94 (6H, м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6), 2.62 (1H, д.т, $J = 15.7$ и 4.4 , CH_2), 2.75 (1H, м, CH_2), 3.51, 3.53 (1H, д, $J = 15.0$, H-6'), 3.59, 3.60 (3H, с, CO_2CH_3), 3.67, 3.69 (1H, д, $J = 15.0$, H-6'), 4.07 (1H, м, $NCHPh$), 4.84 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,16} = 1.5$, H-16), 5.24 (1H, уш. с, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.69, 6.70 (1H, с, H-4'), 7.28, 7.31, 7.32 (5H, все м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 516 (2), 514 (1), 497 (1), 444 (1), 410 (1), 395 (1), 353 (6), 320 (8), 251 (8), 241 (3), 191 (12), 178 (100), 134 (9), 124 (15), 104 (31), 91 (13), 82 (41), 77 (17), 57 (15), 41 (14). Найдено: m/z 516.3354 $[M]^+$. $C_{33}H_{44}O_3N_2$. Вычислено: $M = 516.3347$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

Метилловый эфир 7-винил-3-(9-(((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триэтил-3-фенил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)амино)-нонанамидо)пропановой кислоты (68g).

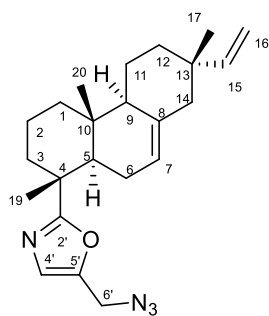


Выход 30%. Маслообразное вещество. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.93 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.17-1.25 (16H, м, H-1, 11, 12, 6, 6 CH_2), 1.43 (5H, с, $C^{19}H_3$, H-12, 2), 1.58 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.67-1.94 (7H, м, H-1, 14, 14, 5, 6, 9, 3), 2.17 (2H, т, $J = 7.5$, $COCH_2$), 2.78, 2.91 (2H, оба д.д, $J = 15.4$, 5.9,

$\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 3.09, 3.12 (2H, оба д, $J = 6.4$, CH_2NH), 3.58 (3H, с, CO_2CH_3), 4.08 (2H, м, H-6', 6'), 4.81 (1H, д, $J_{16,15} = 10.7$, H-16), 4.90 (1H, д, $J_{16,15} = 17.7$, H-16), 5.23 (1H, с, H-7), 5.40 (1H, д,д, $J = 14.5$, 5.9, CH), 5.75 (1H, д,д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.60, 6.62 (1H, оба с, H-4'), 7.26, 7.27, 7.29 (5H, все м, Ph).

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1-[5-(азидометил)оксазол-2-ил]-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додеканогидрофенантрен (69).

К раствору 0.500 г (1.19 ммоль) 5-бромметилоксазола **66** в 5 мл ДМФА добавили порциями 0.092 г (1.43 ммоль) азидата натрия и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Добавили 15 мл хлороформа и воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили над MgSO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выделили 0.371 г (82%) 5-азидометилоксазола **69**.



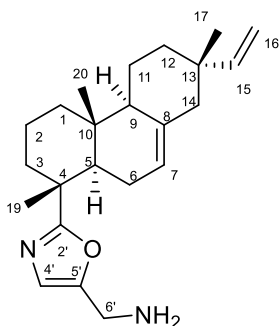
Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -8$ (с 0.5, CHCl_3).

ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 835, 910, 997, 1116, 1218, 1253, 1346, 1365, 1384, 1444, 1456, 1541, 1637, 2102, 2825, 2848, 2868, 2925, 3413. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 205 (4.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C^{17}H_3), 0.93 (3H, с, C^{20}H_3), 1.19 (1H, д,д, $J = 11.3$, 4.3, H-1), 1.32-1.41 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.45 (2H, м, H-12, 2), 1.47 (3H, с, C^{19}H_3), 1.57 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.60-1.70 (1H, м, H-9), 1.75-1.98 (6H, м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6), 4.26 (1H, д, $J_{6',6'} = 15.0$, H-6'), 4.30 (1H, д, $J_{6',6'} = 15.0$, H-6'), 4.83 (1H, д,д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.6$, H-16), 4.88 (1H, д,д, $J_{16,15} = 17.8$, $J_{16,16} = 1.6$, H-16), 5.24 (1H, д,м, $J = 5.4$, H-7), 5.76 (1H, д,д, $J_{16,15} = 17.8$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.90 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 380 (25), 365 (30), 165 (48), 152 (100), 137 (30), 109 (44), 91 (33), 67 (33), 55 (25), 41 (36). Найдено: m/z 380.2575 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{ON}_4$. Вычислено: $M = 380.2571$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1-[5-(аминометил)оксазол-2-ил]-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додеканогидрофенантрен (70).

К раствору 0.50 г (1.13 ммоль) 5-азидометилоксазола **69** в 5 мл ТГФ при охлаждении до 0°C в атмосфере аргона добавили порциями 0.10 г (2.26 ммоль) LiAlH_4 . Реакционную смесь перемешивали при $20-25^\circ\text{C}$, под током аргона в течение 24 ч., затем разбавили ТГФ (20 мл). Осадок отделили, промывали ТГФ, объединенные вытяжки упаривали, остаток растворили в хлороформе (15 мл), органический слой промывали водой (3x15 мл), отделяли и высушили над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали

при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.33 г (85%) 5-аминометил-4,5-оксазола **70**.



Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 4.44$ (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 663, 756, 833, 860, 910, 985, 995, 1031, 1055, 1076, 1112, 1201, 1218, 1261, 1311, 1346, 1365, 1384, 1415, 1444, 1458, 1544, 1637, 1652, 2825, 2848, 2868, 2925, 3080, 3294, 3371. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 255 (3.49), 207 (4.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C^{17}H_3), 0.94 (3H, с, C^{20}H_3), 1.16-1.26 (3H, м, H-1, 11, 12), 1.35 (H, м, H-12), 1.45 (4H, с, C^{19}H_3), 1.57 (3H, все м, H-11, 2, 3), 1.64, 1.68, 1.73 (2H, все м, H-2, 9), 1.73, 1.75 (2H, оба м, H-3, 6), 1.82, 1.86, 1.89, 1.93 (5H, все м, H-1, 14, 14, 5, 6), 3.81 (2H, уш. с, $J_{6',6'} = 15.0$, H-6', 6'), 4.83 (1H, д, $J_{16,15} = 10.6$, H-16), 4.88 (1H, д, $J_{16,15} = 17.6$, H-16), 5.24 (1H, д.м, $J = 4.3$, H-7), 5.77 (1H, дд, $J_{16,15} = 17.6$, $J_{16,15} = 10.6$, H-15), 6.71 (1H, с, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 354 (100), 339 (67), 337 (30), 322 (25), 151 (27), 141 (20), 139 (49), 133. (18), 131 (20), 129 (22), 128 (22), 119 (19), 117 (25), 115 (22), 105 (40), 97 (25), 91 (42), 81 (47), 79 (20), 67 (19), 41 (15). Найдено: m/z 354.2662 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{ON}_2$. Вычислено: $M = 354.2666$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

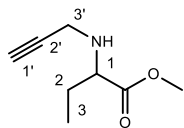
Реакция метилового эфира *L*-аланина **67a** с пропаргилбромидом.

К раствору 1.00 г (7.90 ммоль) гидрохлорида метилового эфира α -аминопропионовой кислоты **67a** в 5 мл ДМФА добавили 0.79 мл (9.48 ммоль) пропаргилбромида и 1.58 г. (15.8 ммоль) карбоната кальция. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, добавили 15 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.27 г (24%) соединения **73a** и 0.45 г. (32%) соединения **74a**. Данные ИК, УФ, ЯМР спектров соединений **73a** и **74a** аналогичны приведенным в работах [236, 237].

Реакция метилового эфира α -аминомасляной кислоты **67b** с пропаргилбромидом.

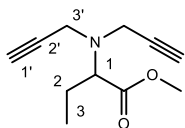
а) К раствору 1.00 г (6.51 ммоль) гидрохлорида метилового эфира α -аминоаминомасляной кислоты **67b** в 5 мл ДМФА добавили 0.69 мл (7.81 ммоль) пропаргилбромида и 1.30 г (13.0 ммоль) карбоната кальция. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, добавили 15 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Этилацетатный раствор упарили, остаток

хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выделили 0.67 г (53%) **метилового эфира N-(проп-2-ин-1-ил)аминомасляной кислоты (73b)**.



Желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 655, 993, 1095, 1149, 1180, 1199, 1241, 1267, 1299, 1334, 1353, 1434, 1459, 1733, 2121, 2879, 2950, 2969, 3292. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 205 (4.03), 257 (2.57). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.90 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3), 1.71 (2H, м, $J = 13.4$, 8.1, 7.5, 6.5, CH_2), 2.19 (2H, т, $J = 2.1$, $2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.35 (4H, д.д, $J = 8.1$, 6.5, CH), 3.57 (4H, д, $J = 2.1$, $2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.66 (3H, с, CO_2CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.99 (CH_3), 22.69 (CH_2), 39.20 ($2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 50.87 (OMe), 64.79 (CH), 72.27 ($2\text{C}\equiv\text{CH}$), 78.85 ($2\text{C}\equiv\text{CH}$), 172.39 (CO_2Me).

б) К раствору 1.00 г (6.51 ммоль) гидрохлорида метилового эфира α -аминоаминомасляной кислоты **67b** в 5 мл MeOH добавили 0.69 мл (7.81 ммоль) пропаргилбромид и 1.30 г (13.0 ммоль) карбоната кальция. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч, добавили 15 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:3). Выделили 0.38 г (38%) соединения **73b** и 0.29 г (23%) **метилового эфира N-ди(проп-2-ин-1-ил)аминомасляной кислоты 74b**.

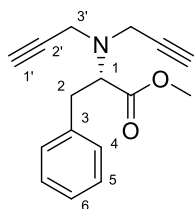


Желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.91 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3), 1.67 (2H, м, CH_2), 1.89 (1H, с, NH), 2.18 (2H, $J = 2.1$, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.35 (1H, д.д, $J = 16.6$, 2.1, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.36 (1H, т, $J = 6.5$, CH), 3.43 (1H, д.д, $J = 16.6$, 2.1, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.71 (3H, с, CO_2CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 9.90 (CH_3), 26.24 (CH_2), 36.83 ($2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 51.74 (OMe), 61.13 (CH), 71.65 ($2\text{C}\equiv\text{CH}$), 81.31 ($2\text{C}\equiv\text{CH}$), 175.03 (CO_2Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 193 (2), 164 (3), 155 (1), 154 (11), 136 (1), 135 (10), 134 (100), 118 (3), 108. (2), 104 (1), 94 (3), 92 (2), 83 (1), 80 (1), 78 (1), 77 (2), 67 (1), 66 (2), 65 (1), 59 (1), 41 (1), 39 (3). Найдено: m/z 193.1094 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M = 193.1097$.

Реакция метилового эфира α -аминомасляной кислоты 67с с пропаргилбромидом.

К раствору 1.00 г (4.95 ммоль) гидрохлорида метилового эфира α -амино- β -фенилпропионовой кислоты **67с** в 5 мл ДМФА добавили 0.53 мл (5.94 ммоль) пропаргилбромид и 0.99 г (9.90 ммоль) карбоната кальция. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, добавили 15 мл этилацетата, органический слой отделили,

промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Выделили 0.31 г (29%) метилового эфира (S)-метил-3-фенил-2-(проп-2-ин-1-иламино)пропановой кислоты **73e** и 0.42 г. (33%) (S)-2-(ди(проп-2-ин-1-ил)амино)-3-фенилпропановой кислоты **74c**. Спектр ЯМР соединения **73e** аналогичен приведенному в работе [236].



Бесцветное маслообразное вещество. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 665, 700, 750, 995, 1128, 1166, 1214, 1257, 1288, 1334, 1361, 1434, 1454, 1494, 1733, 2123, 2838, 2950, 3027, 3062, 3085, 3290. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 207 (4.0), 237 (2.7), 258 (2.0). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д., J/Гц): 2.24 (2H, т, $J = 2.7, 2.1$, $2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.02 (2H, д, $J = 7.5$, CH_2Ph), 3.54 (3H, с, CO_2CH_3), 3.65 (4H, д, $J = 2.1$, $2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.72 (1H, т, $J = 7.5$, CH), 7.16, 7.18, 7.20, 7.23, 7.25 (5H, все м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 255 (1), 196 (27), 164 (100), 128 (5), 91 (11), 66 (5), 39 (10). Найдено: m/z 255.1239 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M = 255.1254$.

Реакция метилового эфира N-(проп-2-ин-1-ил)-2-амино-4-(метилтио)бутановой кислоты **67d** с пропаргилбромидом.

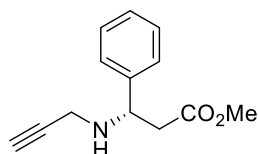
К раствору 1.00 г. (6.70 ммоль) 2-амино-4-(метилтио)бутановой кислоты **67d** в 5 мл ДМФА добавили 0.71 мл (8.0 ммоль) пропаргилбромида и 1.3 г. (13.4 ммоль) карбоната кальция. Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч, добавили 15 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.69 г (51%) соединения **73d**. Данные ЯМР спектров соединения **67d** аналогичны приведенным в работе [238].

Реакция метилового эфира 3-амино-3-фенилпропановой кислоты **67f** с пропаргилбромидом.

К активированному молекулярному сити ($4\text{\AA}$) в 40 мл ДМФА добавили 0.40 г (9.27 ммоль) моногидрата гидроксида лития. Перемешивали в течение 30 мин., затем 1.00 г (4.95 ммоль) гидрохлорида метилового эфира 3-амино-3-фенилпропановой кислоты **67f** и перемешивали еще 45 мин. Добавили 0.53 мл (5.94 ммоль) пропаргилбромида и перемешивали в течение 10 ч. Экстрагировали 15 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выделили 0.07 г (6%) N-3-((проп-2-ин-1-ил)амино)-3-

фенилпропановой кислоты **73f** и 0.790 г (59%) метиловых эфиров **N**-ди(проп-2-ин-1-ил)амино)-3-фенилпропановой кислоты **74f**.

N-3-((проп-2-ин-1-ил)амино)-3-фенилпропановая кислота (73f).



Маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$:

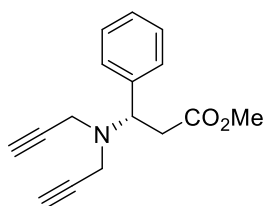
701, 763, 1168, 1197, 1251, 1436, 1454, 1602, 1733, 2120, 3029, 3290.

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 208 (4.03), 255 (2.48). Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.23 (2H, т, $J = 2.1$, $2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.69

(1H, д.д, $J = 14.5$, 9.1, CH_2), 3.03 (1H, д.д, $J = 14.5$, 5.9, CH_2), 3.39 (2H, д.д, $J = 16.7$, 2.1, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.46 (2H, д.д, $J = 16.7$, 2.1, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.48 (3H, с, CO_2CH_3), 4.16 (1H, д.д, $J = 9.1$, 5.9, CH) 7.26, 7.29 (5H, м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 217 (2), 216 (1), 179 (2), 178 (15), 158 (3), 145 (11), 144 (100), 143 (24), 142 (3), 140 (2), 121 (6), 117 (3), 116 (3), 115 (10), 108 (2), 105 (4), 104 (13), 103 (5), 91 (7), 84 (6), 78 (3), 77 (7), 66 (4), 59 (2), 54 (13), 51 (3), 39 (6), 28 (2), 18 (8), 17 (2). Найдено: m/z 217.1093 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M = 217.1097$.

Метиловый эфир N-3-ди((проп-2-ин-1-ил)амино)-3-фенилпропановой кислоты (74f).



Бесцветное маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком

слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 646, 671, 680, 703, 761, 904, 964, 991, 1079, 1101, 1132,

1160, 1170, 1186, 1199, 1228, 1284, 1319, 1330, 1349, 1373, 1432,

1454, 1729, 2121, 2807, 2952, 3022, 3278, 3446. УФ-спектр (EtOH),

$\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 209 (3.96), 253 (3.13). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,

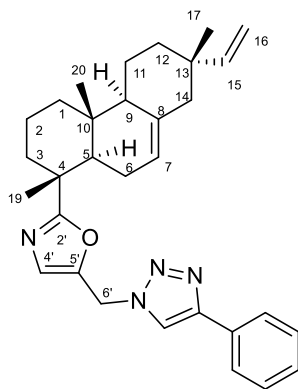
CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.06 (1H, с, NH), 2.20 (2H, т, $J = 2.4$, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.63 (1H, д.т, $J = 15.8$, 5.1, CH_2), 2.72 (1H, д.д, $J = 15.8$, 8.7, CH_2), 3.07 (1H, д.д, $J = 17.1$, 2.4, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.29 (1H, д.д, $J = 17.1$, 2.4, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.63 (3H, с, CO_2CH_3), 3.65 (1H, д.д, $J = 8.7$, 5.1, CH) 7.30, 7.32 (5H, м, Ph). Спектр ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 35.59 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 42.20 (CH_2), 51.50 (OMe), 57.61 (CH), 71.35 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 81.85 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 127.19 ($m\text{-Ph}$), 127.62 ($p\text{-Ph}$), 128.49 ($o\text{-Ph}$), 141.26 ($i\text{-Ph}$), 171.90 (CO_2Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 255 (2), 182 (98), 81 (9), 178 (6), 144 (14), 142 (16), 121 (22), 115 (24), 103 (14), 92 (100), 84 (13), 77 (20), 65 (13), 39 (26), 38 (3). Найдено: m/z 255.1272 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M = 255.1254$.

Общая методика синтеза соединений 71a-b, 75a-e.

К раствору 0.50 г (1.31 ммоль) 5-азидометилноксазола **69** в 10 мл CH_2Cl_2 добавили (1.57 ммоль) ацетилена, 0.06 г (0.26 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в воде (1.0 мл) и 0.26 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч, добавили 15 мл хлороформа, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Осушитель отфильтровывали, растворитель упаривали при пониженном

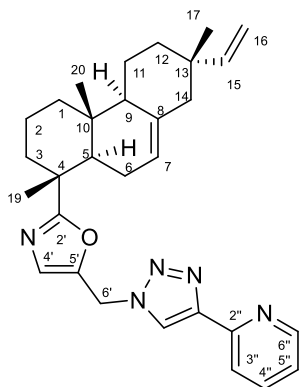
давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-метанол). Выделили соединение **71a-с**, **75a-е**.

5-((4-Фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол (71a).



Выход 90%, белый осадок, т.пл. 174-176°C (хлороформ). $[\alpha]_D^{20} = -8.9$ (с 0.4, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) $\nu/\text{см}^{-1}$: 694, 740, 765, 817, 837, 914, 974, 1001, 1047, 1076, 1118, 1128, 1226, 1346, 1363, 1382, 1450, 1471, 1552, 2821, 2864, 2920, 2935, 3078. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 373 (3.83). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C^{17}H_3), 0.93 (3H, с, C^{20}H_3), 1.15 (1H, д.т, $J = 12.9, 4.3$, H-1), 1.29-1.41 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.46 (5H, с, C^{19}H_3 , H-12, 2), 1.57 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.65 (1H, м, H-9), 1.76-1.94 (6H, м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6), 4.85 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.0$, H-16), 4.89 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,16} = 1.0$, H-16), 5.22 (1H, д.м, $J = 4.3$, H-7), 5.54 (1H, д, $J_{6',6''} = 15.6$, H-6'), 5.60 (1H, д, $J_{6',6''} = 15.6$, H-6'), 5.77 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 7.04 (1H, с, H-4'), 7.31 (1H, т, $J = 6.9$, *p*-Ph), 7.40 (2H, т, $J = 6.9$, *m*-Ph), 7.69 (1H, с, H-11'), 7.77 (2H, д, $J = 6.9$, *o*-Ph-H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 482 (11), 338 (30), 337 (100), 322 (18), 239 (11), 151 (13), 135. (13), 124 (14), 123 (14), 122 (13), 116 (40), 105 (10), 89 (11), 41 (7). Найдено: m/z 482.3038 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ON}_4$. Вычислено: $M = 482.3040$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

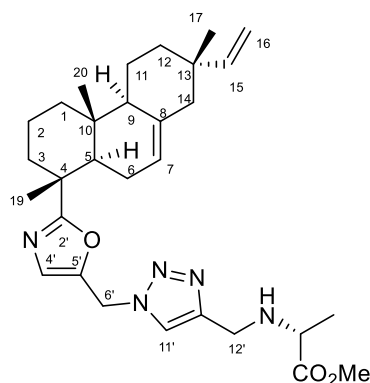
5-((4-(Пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол (71b).



Выход 54%, светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -4.76$ (с 0.4, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 665, 756, 783, 835, 860, 912, 977, 995, 1016, 1041, 1076, 1116, 1145, 1197, 1230, 1247, 1296, 1363, 1384, 1421, 1444, 1460, 1471, 1539, 1571, 1604, 1637, 1664, 1726, 2825, 2850, 2868, 2927, 3057, 3080, 3145. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 235 (4.13), 280 (3.82). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, C^{17}H_3), 0.92 (3H, с, C^{20}H_3), 1.15 (1H, д.т, $J = 12.5$, $J = 4.7$, H-1), 1.28-1.40 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.45 (5H, с, C^{19}H_3 , H-12, 2), 1.55 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.65 (1H, м, H-9), 1.74-1.91 (6H, все м, H-1, 3, 14, 14, 5, 6), 4.83 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.9$, $J_{16,16} = 1.0$, H-16), 4.88 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,16} = 1.0$, H-16), 5.20 (1H, д, $J = 4.7$, H-7), 5.57 (1H, д, $J = 16.1$, H-6'),

5.60 (1H, д, $J = 16.1$, H-6'), 5.75 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15}=10.6$, H-15), 7.05 (1H, с, H-4'), 7.24 (1H, м, H-4''), 7.78 (1H, т, $J = 7.0$, H-5''), 8.16 (1H, д, $J = 7.0$, H-3''), 8.17 (1H, с, H-11'), 8.55 (1H, д, $J = 4.2$, H-6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 483 (41), 482 (20), 481 (14), 464 (11), 338 (29), 337 (100), 336 (12), 335 (11), 322 (28), 239 (20), 122 (16), 118 (14), 117 (76), 91 (10), 90 (11), 78 (6). Найдено: m/z 483.2996 $[M]^+$. $C_{30}H_{37}ON_5$. Вычислено: $M = 483.2993$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 10.

Метилловый эфир (C)-2-(((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)пропионовой кислоты (75a).



Выход 84%, светло-желтое маслообразное вещество.

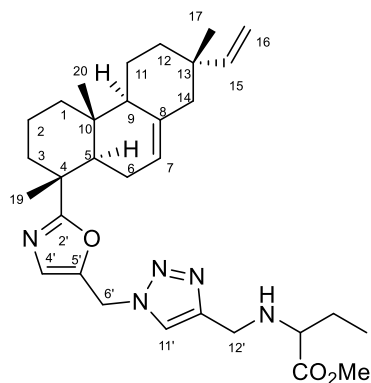
$[\alpha]_D^{20} = -14.68$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} :

742, 759, 802, 910, 991, 1049, 1074, 1118, 1130, 1159, 1201, 1230, 1245, 1340, 1369, 1386, 1448, 1533, 1637, 1733, 2823, 2850, 2867, 2927, 2948, 2989, 3320, 3440. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 217 (4.24), 269 (3.39), 288 (3.13). Спектр ЯМР

1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.91 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.13 (1H, м, H-1), 1.28 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3), 1.30-1.35 (3H, м, H-12, 12, 6), 1.42 (4H, с, $C^{19}H_3$, H-2), 1.54 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.63 (1H, м, H-9), 1.72-1.93 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 3.38 (1H, к, $J = 7.0$ CH), 3.67 (3H, с, CO_2CH_3), 3.76 (1H, д, $J = 13.7$, H-12'), 3.90 (1H, д, $J = 13.7$, H-12'), 4.81 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16}=1.2$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,16} = 1.2$, H-16), 5.20 (1H, д, $J = 5.0$, H-7), 5.46 (1H, д, $J = 16.4$, H-6'), 5.50 (1H, д, $J = 16.4$, H-6'), 5.74 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.97 (1H, с, H-4'), 7.44 (1H, с, H-11'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 521 (22), 462 (27), 302 (32), 256 (20), 241 (20), 149 (100), 125 (25), 120 (20), 105 (23), 97 (33), 85 (23), 81 (27), 69 (42), 57 (66), 55 (46), 43 (49), 35 (20). Найдено: m/z 521.3356 $[M]^+$. $C_{30}H_{43}O_3N_5$. Вычислено: $M = 521.3360$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 11.

2-(((1-((2-(Оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)-метилбутанат-(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил (75b).

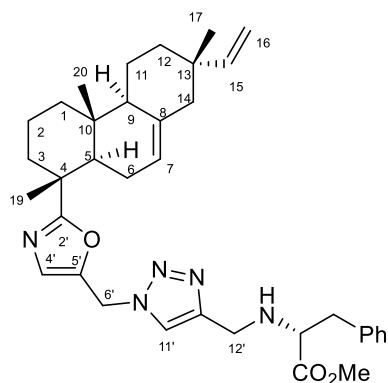
Выход 61%, светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -6.29$ (с 0.3, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 991, 1047, 1118, 1155, 1174, 1201, 1220, 1294, 1348, 1365, 1384, 1446, 1457, 1540, 1619, 1639, 1666, 1702, 1735, 2867, 2931, 3428. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 210 (4.19), 252 (3.33). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.86 (3H, т, $J = 7.4$, CH_3), 0.92 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.15 (1H, д.т, $J = 11.8$, 5.4, H-1),



1.30-1.37 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.44 (6H, с, C¹⁹H₃, H-12, 2), 1.55 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.66 (3H, м, H-9, CH₂), 1.74-1.99 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 3.26 (1H, т, $J = 5.9$, CH) 3.69 (3H, с, CO₂CH₃), 3.79 (1H, д, $J = 13.9$, H-12'), 3.94 (1H, д, $J = 13.9$, H-12'), 4.85 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 5.21 (1H, д. $J = 4.6$, H-7), 5.47 (1H, д, $J = 16.7$ H-6'), 5.52 (1H, д, $J = 16.7$ H-6'), 5.77 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.98 (1H, с, H-4'), 7.47 (1H, с, H-11'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 535 (55), 520 (3), 518 (3), 516 (2), 506 (4), 492 (4), 491 (3), 490 (10), 478 (6), 476 (100), 474 (9), 434 (4), 420 (2), 392 (2), 353 (2), 340 (5), 339 (23), 338 (50), 337 (40), 271 (3), 257 (4), 239 (5), 199 (11), 197 (12), 159 (3), 145 (3), 139 (4), 123 (4), 122 (13), 105 (5), 91 (5), 81 (4). Найдено: m/z 535.3515 $[M]^+$. C₃₁H₄₅O₃N₅. Вычислено: $M = 535.3517$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 11.

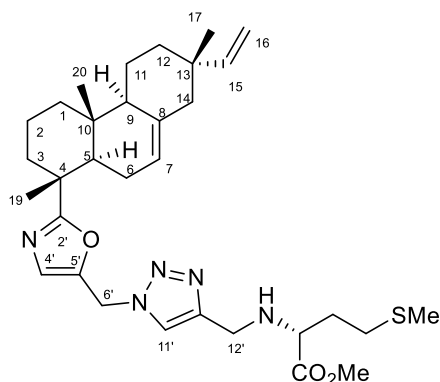
(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1-[5-((2-фенил-1-метоксикарбонилэтил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метил)оксазол-2-ил]-7-винил-1,4а,7-триметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,7,8,10,10а-додеканогидрофенантрен (75с).

Выход 51%, светло-желтое маслообразное вещество.



$[\alpha]_D^{20} = -21.43$ (с 0.2, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 665, 702, 754, 790, 912, 993, 1018, 1047, 1082, 1120, 1174, 1218, 1352, 1365, 1384, 1444, 1454, 1496, 1539, 1639, 1662, 1737, 2850, 2868, 2929, 2949, 3082, 3141, 3325. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 208 (4.21), 252 (3.36). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.93 (3H, с, C²⁰H₃), 1.14 (1H, д.т, $J = 10.7$, 3.5, H-1), 1.34 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.44 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.42-1.46 (2H, м, H-12, 2), 1.55 (2H, м, H-11, 2), 1.62 (1H, м, H-3), 1.74 (1H, м, H-9), 1.79-1.96 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 2.89 (1H, д.д, $J = 13.7$ и 6.8, CH₂Ph), 2.97 (1H, д.д, $J = 13.7$, 6.8, CH₂Ph), 3.53 (1H, т, $J = 6.8$, CH), 3.63 (3H, с, CO₂CH₃), 3.77 (1H, д, $J = 14.2$, H-12'), 3.92 (1H, д, $J = 14.2$, H-12'), 4.82 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 4.92 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.6$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 5.22 (1H, м, H-7), 5.40 (1H, д, $J_{6',6} = 15.8$, H-6'), 5.46 (1H, д, $J_{6',6} = 15.8$, H-6'), 5.77 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.6$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.95 (1H, с, H-4'), 7.11 (2H, д, $J = 8.2$, 2*m*-Ph), 7.16 (1H, с, H-11'), 7.21 (2H, д, $J = 8.2$, 2*o*-Ph), 7.23 (1H, м, *p*-Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 597 (6), 538 (15), 506 (100), 338 (61), 122 (24), 105 (23), 91 (54), 81 (20), 41 (14). Найдено: m/z 597.3680 $[M]^+$. C₃₆H₄₇O₃N₅. Вычислено: $M = 597.3673$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 11.

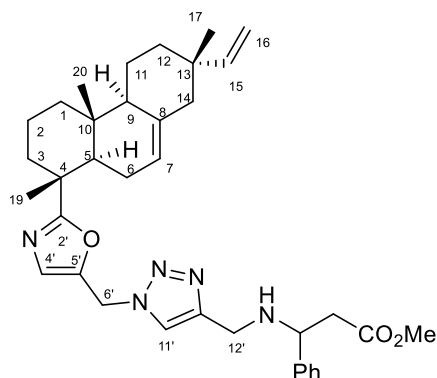
(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-((1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)тиобутанат-2-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен (75d).



Выход 80%, светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -9.60$ (с 0.25, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 665, 754, 786, 815, 835, 860, 910, 993, 1018, 1045, 1078, 1118, 1128, 1166, 1201, 1218, 1271, 1296, 1348, 1363, 1384, 1442, 1541, 1637, 1678, 1735, 2848, 2868, 2920, 2949, 3080, 3138, 3313. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 208 (4.2), 247 (3.32).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C^{17}H_3), 0.93 (3H, с, C^{20}H_3), 1.15 (1H, д.т, $J = 12.7, 4.7$, H-1), 1.32-1.37 (3H, м, H-6, 11, 12), 1.41-1.47 (2H, м, H-2, 12), 1.44 (3H, с, C^{19}H_3), 1.56 (2H, м, H-11, 2), 1.65 (1H, м, H-3), 1.74 (1H, м, H-9), 1.82-2.00 (8H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6, CH_2CH), 2.04 (3H, с, SCH_3), 2.54 (2H, т, $J = 7.3$, CH_2SCH_3), 3.44 (1H, д.д, $J = 7.5, 4.8$, NHCH), 3.69 (3H, с, CO_2CH_3), 3.78 (1H, д, $J = 14.0$, H-12'), 3.92 (1H, д, $J = 14.0$, H-12'), 4.85 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.6$, H-16), 4.87 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.2$, $J_{16,16} = 1.1$, H-16), 5.22 (1H, д.д, $J = 5.9, 1.6$, H-7), 5.50 (1H, д, $J = 15.6$, H-6'), 5.51 (1H, д, $J = 15.6$, H-6'), 5.74 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.2$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.99 (1H, с, H-4'), 7.46 (1H, с, H-11'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 581 (12), 474 (22), 340 (14), 339 (67), 338 (100), 337 (68), 336 (15), 322 (12), 257 (13), 245 (17), 243 (29), 239 (12), 124 (23), 123 (13), 122 (30), 110 (12), 105 (14), 96 (12), 91 (12), 81 (13), 61 (14), 55 (13). Найдено: m/z 581.3393 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{O}_3\text{N}_5\text{S}$. Вычислено: $M = 581.3394$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 11.

Метилловый эфир (R)-3-фенил-3-(((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)пропановой кислоты (75e).



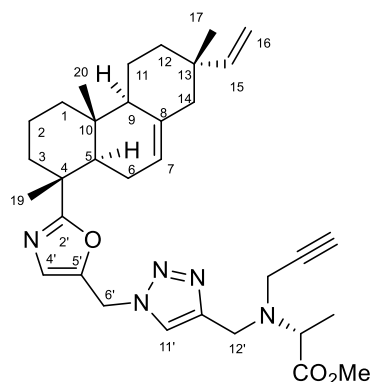
Выход 60%, светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -4.21$ (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 702, 756, 788, 833, 910, 993, 1028, 1045, 1082, 1120, 1166, 1197, 1218, 1263, 1298, 1309, 1363, 1384, 1436, 1454, 1492, 1541, 1733, 2848, 2868, 2931, 2949, 3138, 3327. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 209 (4.31), 246 (3.56), 275 (2.95). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.84 (3H, с, C^{17}H_3), 0.93 (3H, с, C^{20}H_3), 1.16 (1H, д.т, $J = 13.2, 4.9$, H-1), 1.33-1.40 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.45-1.47 (2H, м, H-12, 2), 1.45 (3H, с, C^{19}H_3), 1.67 (2H, м, H-11, 2), 1.66 (1H, м, H-3), 1.75 (1H, м, H-9), 1.80-

1.97 (6H, м, Н-14, 14, 1, 3, 5, 6), 2.66 (2H, м, CH₂), 3.60 (4H, с, CH, CO₂CH₃), 3.68, 4.10 (2H, м, Н-12', 12'), 4.84 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.2$, Н-16), 4.90 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.6$, $J_{16,16} = 1.2$, Н-16), 5.21 (1H, м, Н-7), 5.46 (1H, д, $J_{6',6} = 15.4$, Н-6'), 5.51 (1H, д, $J_{6',6} = 15.4$, Н-6'), 5.77 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.6$, $J_{16,15} = 10.7$, Н-15), 6.99 (1H, с, Н-4'), 7.30 (5H, все м, Ph), 7.39 (1H, с, Н-11'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 597 (3), 525 (3), 524 (8), 434 (2), 339 (5), 338 (15), 337 (13), 336 (7), 322 (3), 261 (3), 239 (5), 237 (4), 179 (13), 178 (100), 162 (8), 151 (5), 131 (18), 123 (5), 122 (15), 121 (17), 106 (9), 105 (7), 104 (9), 103 (14), 96 (5), 91 (11), 81 (6), 79 (6), 77 (12), 55(5), 51 (5), 41 (5). Найдено: m/z 597.3672 [M]⁺. C₃₆H₄₇O₃N₅. Вычислено: M = 597.3673. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 11

Реакция соединения 69 с (S)-метил-2-(ди(проп-2-ен-1-ил)амино)пропионатом 74a.

а) К раствору 0.50 г (1.31 ммоль) 5-азидометил-оксазола **69** в 3 мл CH₂Cl₂ добавили 0.24 г (1.57 ммоль) ацетилен **74a**, 0.06 г (0.26 ммоль) CuSO₄•5H₂O в воде (0.5 мл) и 0.26 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение 12 ч. К охлажденной смеси добавили 5 мл воды и 10 мл хлороформа, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир – эфир, 1:2). Выделили 0.22 г (30%) метилового эфира N-(проп-2-ин-1-ил)-N-((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-аминопропановой кислоты (**76a**), 0.63 г (53%) метилового эфира бис((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-аминопропановой кислоты (**77a**).

б) К раствору 0.50 г (1.31 ммоль) 5-азидометил-оксазола **69** в 12 мл CH₂Cl₂ добавили 0.24 г (1.57 ммоль) ацетилен **74a**, 0.06 г (0.26 ммоль) CuSO₄•5H₂O в воде (0.5 мл) и 0.26 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение 12 ч. К охлажденной смеси добавили 5 мл воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир – эфир, 1:2). Выделили 0.38 г (50%) соединение **76a**, 0.57 г (48%) соединения **77a**.



Соединение 76a, светло-желтое маслообразное вещество

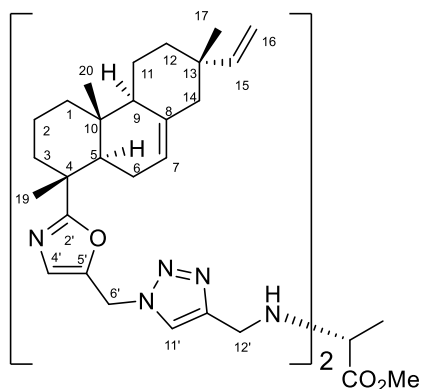
$[\alpha]_D^{20} = -24$ (с 0.25, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$:

653, 792, 833, 860, 910, 977, 993, 1018, 1047, 1076, 1149, 1203, 1298, 1313, 1340, 1367, 1384, 1446, 1541, 1637, 1735, 2104, 2848, 2933, 3081, 3133, 3300. УФ-спектр (EtOH),

$\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 209 (4.19), 253 (3.28), 268 (2.76). Спектр ЯМР

^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C^{17}H_3), 0.92

(3H, с, C^{19}H_3), 1.16 (1H, д.т, $J = 12.9, 4.6$, H-1), 1.30-1.38 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.35 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3), 1.43-1.47 (2H, м, H-12, 2), 1.44 (3H, с, C^{19}H_3), 1.55 (2H, м, H-11, 2), 1.64 (1H, м, H-3), 1.74 (1H, м, H-9), 1.78-1.96 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 2.17 (1H, т, $J = 2.4$, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.41 (2H, д, $J = 2.4$, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.64 (1H, д.к, $J = 7.0, 1.3$, CH), 3.67 (3H, с, CO_2CH_3), 3.92 (2H, с, H-12', 12'), 4.83 (1H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 4.89 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,16} = 1.3$, H-16), 5.22 (1H, д, $J = 4.8$, H-7), 5.48 (1H, д, $J = 16.1$, H-6'), 5.52 (1H, д, $J = 16.1$, H-6'), 5.76 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 6.98 (1H, с, H-4'), 7.49 (1H, с, H-11'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 559 (1), 533 (3), 514 (5), 498 (7), 434 (12), 417 (9), 402 (4), 373 (6), 352 (12), 239 (53), 131 (61), 105 (98), 79 (75), 67 (59), 55 (100), 41 (96). . Найдено: m/z 559.7438 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{43}\text{O}_3\text{N}_5$. Вычислено: $\text{M} = 559.7421$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 11.



Соединение 77a. Светло-желтое маслообразное

вещество. $[\alpha]_D^{20} = -7.95$ (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр (в

тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1755, 779, 792, 815, 833, 860, 910, 977, 993, 1018, 1047, 1116, 1132, 1141, 1218, 1313, 1348, 1365, 1382, 1448, 1457, 1542, 1637, 1735, 2827, 2848,

2867, 2927, 2948, 3079, 3434. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 210 (4.45), 246 (3.52), 253 (3.36). Спектр ЯМР ^1H

(400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82 (6H, с, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 0.92

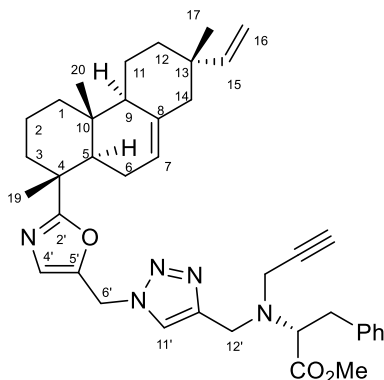
(6H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 1.13 (2H, д.т, $J = 12.8, 4.0$, 2H-1), 1.26-1.35 (6H, м, 2H-11, 12, 6), 1.31 (3H, д, $J = 7.0$, CH_3), 1.39-1.45 (4H, м, 2H-12, 2), 1.43 (6H, с, $6\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.54 (4H, м, 2H-11, 2), 1.62 (2H, м, 2H-3), 1.72 (2H, м, 2H-9), 1.76-1.94 (12H, м, 2H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 3.54 (1H, к, $J = 7.0$, CH), 3.63 (3H, с, CO_2CH_3), 3.81 (2H, д, $J = 14.9$, 2H-12'), 3.87 (2H, д, $J = 14.9$, 2H-12'), 4.85 (2H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.1$, 2H-16), 4.91 (2H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,16} = 1.6$, 2H-16), 5.21 (2H, д, $J = 4.8$, 2H-7), 5.44 (2H, д, $J = 15.7$, 2H-6'), 5.48 (2H, д, $J = 15.7$, 2H-6'), 5.77 (2H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, 2H-15), 6.97 (2H, с, 2H-4'), 7.56 (2H, с, 2H-11'). Масс-спектр, m/z

($I_{\text{отн}}$ (%)): 939 (1), 922 (1), 880 (1), 521 (26), 476 (21), 462 (41), 337 (100), 322 (17), 221 (21), 152 (18), 135 (13), 122 (29), 105 (14), 81 (13), 55 (13). Найдено: m/z 939.6073 $[M]^+$. $C_{56}H_{77}O_4N_9$. Вычислено: $M = 939.6093$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 11.

Взаимодействие соединения 69 с ((S)-метил-2-(ди(проп-2-ен-1-ил)амино)-3-фенилпропановой кислотой 74с.

а) К раствору 0.50 г (1.31 ммоль) 5-азидометилноксазола **69** в 3 мл CH_2Cl_2 добавили 0.34 г. (1.57 ммоль) ацетилену **74с**, 0.06 г (0.26 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в воде (0.5 мл) и 0.26 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. К охлажденной смеси добавили 5 мл воды и 10 мл хлороформа, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир – эфир, 1:2). Выделили 0.07 г (8%) метилового эфира N-(проп-2-ин-1-ил)-N-((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)α-амино-β-фенилпропановой кислоты (**77b**) и 0.79 г (60%) метилового эфира бис((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2-амино-фенил-пропановой кислоты (**76b**).

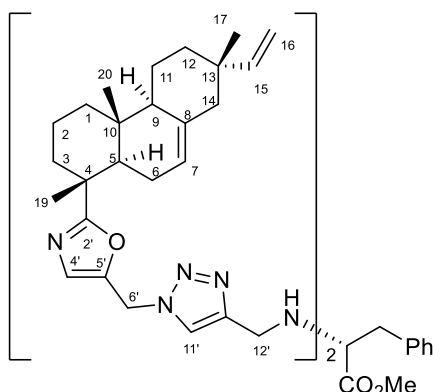
б) К раствору 0.50 г (1.31 ммоль) 5-азидометилноксазола **69** в 12 мл CH_2Cl_2 добавили 0.34 г. (1.57 ммоль) ацетилену **74с**, 0.06 г (0.26 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в воде (0.5 мл) и 0.26 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 12 ч. К охлажденной смеси добавили 10 мл воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир – эфир, 1:2). Выделили 0.55 г (63%) соединения **76b**.



Соединение 76b, светло-желтое маслообразное

вещество. $[\alpha]_D^{20} = -35$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 1665, 700, 754, 790, 815, 833, 910, 993, 1018, 1045, 1122, 1164, 1218, 1284, 1350, 1365, 1384, 1454, 1541, 1733, 1959, 2106, 2848, 2868, 2931, 2949, 3082, 3140. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 209 (4.38), 243 (3.64), 267 (3.14). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.92 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.15 (1H, м, H-1), 1.28-1.37 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.43 (3H,

c, $C^{19}H_3$), 1.43-1.47 (2H, м, H-12, 2), 1.56 (2H, м, H-11, 2), 1.63 (1H, м, H-3), 1.73 (1H, м, H-9), 1.76-1.95 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 2.18 (1H, уш.с, $C\equiv CH$), 2.97 (1H, д.д, $J = 13.7, 7.7$, CH_2), 3.05 (1H, д.д, $J = 13.7, 7.7$, CH_2), 3.44 (2H, м, $CH_2C\equiv CH$), 3.60 (3H, с, CO_2CH_3), 3.70 (1H, т, $J = 7.7, 1.3$, CH), 3.95 (1H, д, $J = 15.0$, H-12'), 4.05 (1H, д, $J = 15.0$, H-12'), 4.80 (1H, д, $J_{16,15} = 9.7$, H-16), 4.88 (1H, д, $J_{16,15} = 17.3$, H-16), 5.20 (1H, д, $J = 4.5$, H-7), 5.36 (1H, д, $J = 15.3$, H-6'), 5.45 (1H, д, $J = 15.3$, H-6'), 5.72 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.3$, $J_{16,15} = 9.7$, H-15), 6.84 (1H, с, H-4'), 6.94 (1H, с, H-11'), 7.10-7.24 (5H, м, Ph). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 635 (0.3), 576 (1), 544 (4), 338 (6), 302 (29), 241 (36), 207 (39), 135 (100), 119 (37), 105 (39), 91 (46), 79 (30), 55 (18). Найдено: m/z 635.3801 $[M]^+$. $C_{39}H_{49}O_3N_5$. Вычислено: $M = 635.3830$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 11.



Соединение 77b, светло-желтое маслообразное

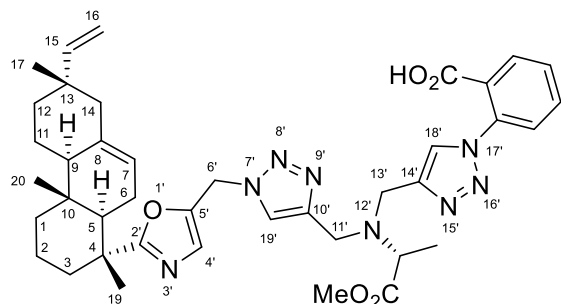
вещество. $[\alpha]_D^{20} = -28.25$ (с 0.9, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 665, 700, 755, 790, 815, 833, 912, 993, 1018, 1047, 1120, 1164, 1218, 1311, 1349, 1365, 1384, 1454, 1496, 1540, 1637, 1675, 1733, 2825, 2848, 2867, 2929, 2948, 3079, 3139, 3305. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 206 (4.59), 247 (3.45). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (6H, с, $2C^{17}H_3$), 0.91 (6H, с, $2C^{20}H_3$), 1.13 (2H, д.т, $J = 12.9, 3.8$, 2H-1), 1.30-1.35 (6H, м, 2H-11, 12, 6), 1.38-1.45 (4H, м, 2H-12, 2), 1.43 (6H, с, $6C^{19}H_3$), 1.53 (4H, м, 2H-11, 2), 1.62 (2H, м, 2H-3), 1.72 (2H, м, 2H-9), 1.77-1.97 (12H, м, 2H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 2.94 (2H, д.д, $J = 14.0, 6.4$, $2CH_2$), 3.04 (2H, д.д, $J = 14.0, 6.4$, CH_2), 3.59 (3H, с, CO_2CH_3), 3.60 (1H, м, CH), 3.88 (2H, д, $J = 15.0$, 2H-12'), 3.95 (2H, д, $J = 15.0$, 2H-12'), 4.82 (2H, д.д, $J_{16,15} = 10.7$, $J_{16,16} = 1.6$, 2H-16), 4.88 (2H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,16} = 1.6$, 2H-16), 5.36 (2H, д, $J = 4.8$, 2H-7), 5.44 (2H, д, $J = 16.2$, 2H-6'), 5.42 (2H, д, $J = 15.6$, 2H-6'), 5.75 (2H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, 2H-15), 6.94 (2H, с, 2H-4'), 7.00 (2H, с, 2H-11'), 7.05, 7.17 (5H, все м, Ph).

ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 12.

Общий метод синтеза соединений 79a-с.

К раствору 0.05 г (0.79 ммоль) **76a** в 10 мл CH_2Cl_2 добавили 0.13 г (0.79 ммоль) азидобензойной кислоты **78a-с**, 0.04 г (0.16 ммоль) $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ в воде (1.0 мл) и 0.16 г (0.79 ммоль) NaAsc в воде (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при нагревании (40°C) в течение 12 ч. К охлажденной смеси добавили 10 мл воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили $MgSO_4$. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-метанол). Выделили соединения **79**.

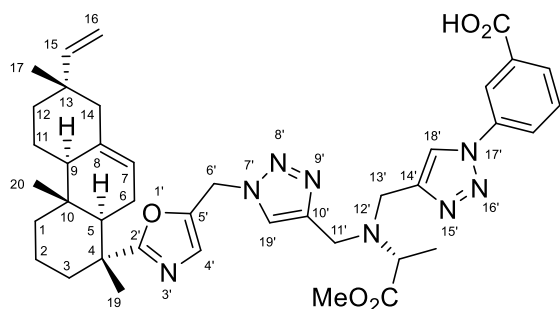
2-(4-(((1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил -1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-yl)бензойная кислота (79a).



Выход 10%, светло-желтое маслообразное вещество $[\alpha]_D^{20} = + 59.89$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 763, 798, 993, 1047, 1099, 1141, 1224, 1241, 1259, 1295, 1384, 1411, 1452, 1506, 1529, 1589, 1604, 1637, 1731, 2852, 2865, 2925, 2950, 3079, 3139, 3428. УФ-

спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 210 (4.50), 220 (4.41), 244 (3.96), 280 (3.45), 310 (3.26). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, C^{17}H_3), 0.90 (3H, с, C^{20}H_3), 1.15 (1H, м, H-1), 1.31-1.38 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.34 (3H, $J = 8.1$, CH_3), 1.39-1.46 (2H, м, H-12, 2), 1.42 (3H, с, C^{19}H_3), 1.55 (2H, м, H-11, 2), 1.62 (1H, м, H-3), 1.73 (1H, м, H-9), 1.80-1.98 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 3.58 (1H, м, CH), 3.68 (3H, с, CO_2CH_3), 3.98 (4H, м, H-11', 11', 13', 13'), 4.83 (1H, д, $J_{16,15} = 10.7$, H-16), 4.87 (1H, д, $J_{16,15} = 17.5$, H-16), 5.19 (1H, д, $J = 3.9$, H-7), 5.51 (2H, с, H-6', 6'), 5.73 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15}=10.7$, H-15), 7.00 (1H, с, H-4'), 7.57 (4H, м, 3Ph-H, H-19'), 7.83 (1H, с, 3Ph-H), 8.00 (1H, с, H-18'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 722 (1), 677 (5), 619 (2), 558 (1), 521 (25), 463 (38), 337 (100), 217 (15), 173 (21), 146 (15), 130 (16), 119 (54), 92 (59), 77 (13), 65 (14), 43 (56), 27 (18). Найдено: m/z 722.3903 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{N}_8$. Вычислено: $M = 722.3899$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 12.

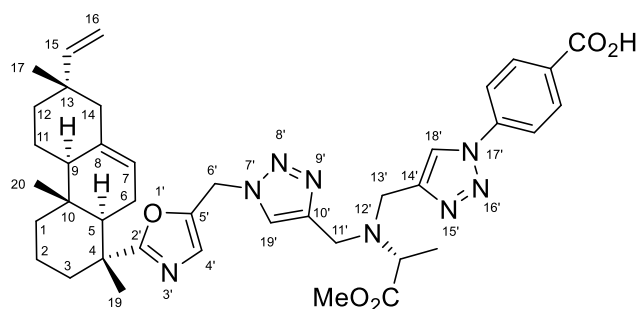
3-(4-(((1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил -1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-yl)бензойная кислота (79b).



Выход 84%, светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = - 49.43$ (с 0.3, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1456, 1592, 1637, 1727, 2949, 3079, 3139, 3396. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 220 (4.50), 248 (4.06), 288 (3.15). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, с, C^{17}H_3), 0.90 (3H, с, C^{20}H_3), 1.12 (1H, д.т, $J = 12.4$, 3.2, H-1), 1.29-1.35 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.42 (3H, м, CH_3), 1.42 (5H, с, C^{19}H_3 , H-12, 2), 1.53 (2H, м, H-11, 2), 1.62 (1H, м, H-3), 1.71 (1H, м, H-9), 1.78-1.94 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6),

3.68 (4H, с, CO₂CH₃, CH), 4.02 (4H, м, H-11', 11', 13', 13'), 4.81 (1H, д.д. $J_{16,15} = 10.6$, $J_{16,16} = 1.1$, H-16), 4.87 (1H, д, $J_{16,15} = 17.6$, $J_{16,16} = 1.1$, H-16), 5.18 (1H, с, H-7), 5.49 (2H, с, H-6', 6'), 5.73 (1H, д.д. $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 7.04 (1H, с, H-4'), 7.56 (1H, т, $J = 8.1$, H-5''), 7.63 (1H, с, H-19'), 8.02 (1H, д, $J = 8.1$, H-6''), 8.09 (1H, д, $J = 8.1$, H-4''), 8.20 (1H, с, H-18'), 8.39 (1H, с, H-2''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 722 (8), 705 (2), 677 (24), 663 (24), 520 (52), 462 (41), 371 (15), 340 (82), 337 (83), 312 (30), 303 (51), 245 (48), 203 (62), 197 (77), 174 (96), 151 (24), 137 (65), 130 (68), 122 (28), 92 (23), 77 (20), 65 (42), 55 (28), 43 (100), 41 (29), 38 (20). Найдено: m/z 722.3909 $[M]^+$. C₄₀H₅₀O₅N₈. Вычислено: M = 722.3900. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 12.

4-(4-(((1-Метокси-1-оксопропан-2-ил)((1-((2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил -1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)оксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)амино)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-yl)бензойная кислота (79с).



Выход 60%, светло-желтое
маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -11.90$ (с 0.3, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 690, 769, 794, 860, 912, 991, 1018, 1045, 1116, 1147, 1170, 1226, 1261, 1282, 1307, 1340, 1384, 1415, 1444, 1521, 1542,

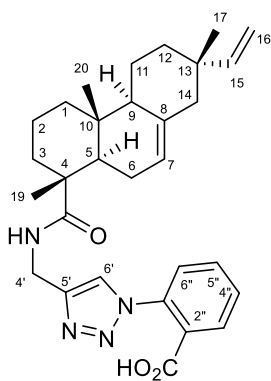
1606, 1635, 1727, 2854, 2925, 3079, 3139, 3398. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 262 (4.02). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.80 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.89 (3H, с, C²⁰H₃), 1.15 (1H, м, H-1), 1.29-1.35 (3H, м, H-11, 12, 6), 1.39 (3H, д, $J = 10.2$, CH₃), 1.42 (5H, с, C¹⁹H₃, H-12, 2), 1.53 (2H, м, H-11, 2), 1.62 (1H, м, H-3), 1.71 (1H, м, H-9), 1.78-1.94 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 3.68 (4H, с, CO₂CH₃, CH), 3.97 (4H, м, H-11', 11', 13', 13'), 4.81 (1H, д, $J_{16,15} = 10.7$, H-16), 4.87 (1H, д, $J_{16,15} = 17.7$, H-16), 5.18 (1H, д, $J = 4.8$, H-7), 5.52 (2H, с, H-6', 6'), 5.70 (1H, д.д. $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.7$, H-15), 7.04 (1H, с, H-4'), 7.63 (1H, с, H-19'), 7.76 (2H, м, 2Ph-H), 8.14 (3H, м, 2Ph-H, H-18'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 722 (4), 719 (1), 705 (3), 691 (3), 677 (15), 520 (27), 463 (13), 381 (15), 367 (26), 354 (12), 337 (100), 174 (49), 151 (36), 130 (48), 120 (65), 105 (48), 81 (40), 65 (43), 41 (37). Найдено: m/z 722.3893 $[M]^+$. C₄₀H₅₀O₅N₈. Вычислено: M = 722.3899. ЯМР спектр ¹³C представлен в таблице 29.

Общий метод синтеза соединений 80а-с.

К раствору 0.05 г (1.47 ммоль) **62** в 10 мл CH₂Cl₂ добавили 0.24 г. (1.47 ммоль) азидобензойной кислоты **78а-с**, 0.07 г (0.29 ммоль) CuSO₄•5H₂O в воде (1.0 мл) и 0.29 г (1.47 ммоль) NaAsc в воде (1.0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение

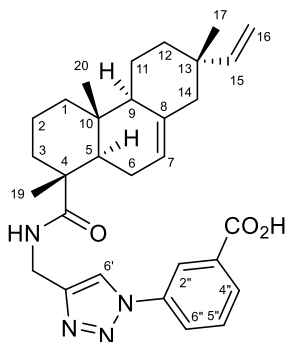
12 ч. К охлажденной смеси добавили 5 мл воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-метанол). Выделили соединения **80**.

2-(4-(((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (80a).



Выход 55%, белый осадок, т.пл. 184-187 °С. $[\alpha]_D^{20} = + 30.77$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 761, 910, 993, 1045, 1089, 1135, 1155, 1201, 1253, 1384, 1429, 1461, 1506, 1604, 1639, 1722, 2850, 2867, 2925, 3079, 3367. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (lgε): 238 (3.85), 261 (3.39), 277 (3.14). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д., J/Гц): 0.78 (3H, с, C^{17}H_3), 0.81 (3H, с, C^{20}H_3), 1.07 (1H, м, H-1), 1.20-1.30 (5H, м, H-11, 12, 6, 12, 2), 1.23 (3H, с, C^{19}H_3), 1.44 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.65 (1H, м, H-9), 1.72-1.83 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 3.59 (1H, с, OH), 4.56 (2H, м, H-4', 4'), 4.82 (1H, д, $J_{16,15} = 10.6$, H-16), 4.86 (1H, д, $J_{16,15} = 17.5$, H-16), 5.16 (1H, с, H-7), 5.71 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.5$, $J_{16,15} = 10.6$, H-15), 7.32 (1H, с, NH), 7.45 (1H, с, H-4''), 7.59 (2H, с, H-3'', 6''), 7.91 (1H, с, H-5''), 8.00 (1H, с, H-6'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 502 (100), 475 (10), 458 (30), 254 (41), 239 (50), 174 (31), 119 (35), 105 (43), 93 (37), 81 (59), 69 (48), 55 (76), 41 (54). Найдено: m/z 502.2942 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_3\text{N}_4$. Вычислено: $M = 502.2938$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 12.

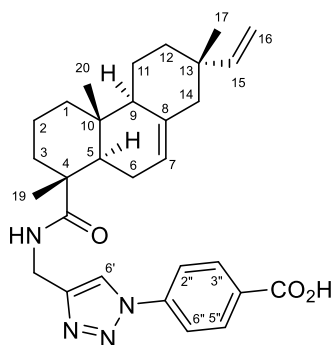
3-(4-(((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (80b).



Выход 70%, белый осадок, т.пл. 252-257 °С. $[\alpha]_D^{20} = + 30.77$ (с 0.3, CHCl_3). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 649, 678, 703, 755, 773, 809, 831, 910, 998, 1052, 1118, 1164, 1218, 1241, 1294, 1346, 1386, 1423, 1457, 1500, 1531, 1573, 1594, 1623, 1714, 2850, 2867, 2923, 2993, 3077, 3133, 3220. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ (lgε): 221 (4.42), 250 (4.00), 286 (3.12). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ, м.д., J/Гц): 0.75 (3H, с, C^{17}H_3), 0.82 (3H, с, C^{20}H_3), 1.06 (1H, м, H-1), 1.17-1.29 (5H, м, H-11, 12, 6, 12, 2), 1.21 (3H, с, C^{19}H_3), 1.32-1.45 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.66 (1H, м, H-9), 1.74-1.84 (6H, м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 4.45 (2H, м, H-4', 4'), 4.76 (1H, д, $J_{16,15} = 10.8$, H-16), 4.82 (1H, д, $J_{16,15} = 17.7$, H-16), 5.14 (1H, уш.с, H-7), 5.69 (1H, д.д, $J_{16,15} = 17.7$, $J_{16,15} = 10.8$, H-15), 7.54 (1H, т, $J = 7$, H-5''), 7.93 (1H, д, $J = 7$, H-6''), 8.06 (1H, т, $J = 7$, H-4''), 8.17 (1H, с, H-2''), 8.33 (1H, с, H-6').

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 502 (100), 256 (19), 241 (28), 219 (16), 174 (21), 81 (12), 55 (14), 41 (9). Найдено: m/z 502.2944. $[M]^+$. $C_{30}H_{38}O_3N_4$. Вычислено: $M = 502.2938$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 12.

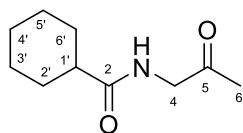
4-(4-(((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бензойная кислота (80с).



Выход 61%, белый осадок, т.пл. 192-196 °С. $[\alpha]_D^{20} = + 5.58$ (с 0.2, $CHCl_3$). ИК-спектр (KBr) ν/cm^{-1} : 532, 688, 755, 771, 831, 860, 910, 989, 1018, 1043, 1110, 1172, 1201, 1257, 1309, 1346, 1386, 1413, 1444, 1475, 1517, 1608, 1637, 1710, 2848, 2867, 2923, 3079, 3139, 3384. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 262 (4.18). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.79 (3H, с, $C^{17}H_3$), 0.85 (3H, с, $C^{20}H_3$), 1.10 (1H, м, H-1), 1.21-1.32 (5H, м, H-11, 12, 6, 12, 2), 1.28 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.38-1.49 (3H, м, H-11, 2, 3), 1.69 (1H, м, H-9), 1.79, 1.87 (6H, все м, H-14, 14, 1, 3, 5, 6), 4.61 (2H, м, H-4', 4'), 4.80 (1H, д, $J_{16,15} = 10.9$, H-16), 4.86 (1H, д, $J_{16,15} = 16.4$, H-16), 5.17 (1H, с, H-7), 5.72 (1H, д.д, $J_{16,15} = 16.4$, $J_{16,15} = 10.9$, H-15), 7.87 (2H, уш.с, H-2'', 6''), 8.11 (1H, с, H-6'), 8.25 (2H, уш.с, H-3'', 5''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 502 (12), 311 (10), 284 (11), 240 (16), 223 (21), 212 (88), 137 (16), 120 (17), 77 (14), 55 (10), 41 (11). Найдено: m/z 502.2931 $[M]^+$. $C_{30}H_{38}O_3N_4$. Вычислено: $M = 502.2938$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 12.

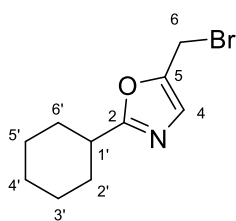
Получение 2-циклогексил-5-метилен-4,5-дигидрооксазола (83). К раствору 0.23 г (1.56 ммоль) циклогексанкарбонил хлорида **82** в 10 мл CH_2Cl_2 добавили 0.17 г (1.87 ммоль) гидрохлорид пропаргиламина, 0.43 мл (3.12 ммоль) Et_3N , затем 0.76 г (2.34 ммоль) ZnI_2 , реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, от 10:1 до 1:2). Последовательно элюировали 0.07 г (27%) дигидрооксазола **83**, 0.06 г (предположительно 8%) соединения **85**, 0.13 г (47%) N-(пропаргил)-амидциклогексановой кислоты **84**. ЯМР спектр 1H и ^{13}C соединения **84** полностью соответствует данным, приведенным в статье [239], а соединения **84** в статье [240].

Из 0.06 г (0.10 ммоль) соединения **85** выделили 0.02 г (0.09 ммоль) N-(2-оксопропил)циклогенсакарбомида **88**.



Бесцветный осадок, т.пл 93-95°C (этанол). $[\alpha]_D^{20} = -2.46$ (с 0.3, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 599, 636, 1184, 1243, 1346, 1365, 1392, 1430, 1446, 1533, 1633, 1720, 2852, 2927, 3342. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 243 (2.99), 277 (2.82). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.77-1.22 (3H, м, H-3', 4', 5'), 1.37 (2H, д.к, $J = 12.0$, H-2', 6'), 1.64 (1H, д, $J = 8.3$, H-4'), 1.75 (2H, д, $J = 11.4$, H-3', 5'), 1.81 (2H, д, $J = 12.5$, 2', 6'), 2.08 (1H, с, H-1'), 2.16 (3H, с, H-6), 4.10 (1H, с, H-4), 4.11 (1H, с, H-4), 6.30 (1H, с, NH). Спектр ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 25.48 (C-5')*, 25.48 (C-3')*, 25.55 (C-4'), 27.22 (C-6), 29.39 (C-6', 2'), 45.00 (C-1'), 49.56 (C-4), 175.98 (C-2), 203.13 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 183 (13), 142 (5), 141 (61), 140 (27), 111 (52), 86 (5), 84 (6), 83 (100), 81 (5), 73 (5), 67 (4), 55 (22), 42 (9), 40 (10). Найдено: m/z 183.1255 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M = 183.1254$.

5-(бромометил)-2-циклогексилоксазол (86). К раствору 0.24 г (1.47 ммоль) **83** в 5 мл хлороформа при 0 °C последовательно с интервалом в 2 мин добавили по каплям 0.21 мл (1.60 ммоль) 2,4,6-коллидина и 0.076 мл Br_2 в 5 мл CHCl_3 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч, добавили 15 мл насыщенного раствора Na_2SO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x15 мл). Объединенные органические фракции промыли насыщенным раствором CuSO_4 (3x10 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (2x10 мл) и сушили MgSO_4 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выделили 0.17 г (48%) 5-бромметил-4,5-дигидрооксазола **86**.

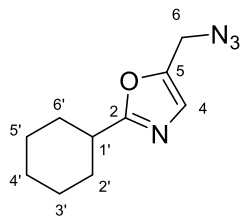


Маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 659, 707, 987, 1106, 1201, 1450, 1554, 2856, 2933. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 226 (4.0). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.22-1.38 (3H, м, $J = 11.3$, 3.5, H-3', 4', 5'), 1.56 (2H, д.к, $J = 11.3$, 2.9 H-2', 6'), 1.66 (1H, д.д, $J = 11.3$, 3.5, H-4'), 1.77 (2H, д.т, $J = 11.3$, 3.5, H-3', 5') 2.04 (2H, д.д, $J = 11.3$, 3.5, H-2', 6'), 2.76 (1H, т.т, $J = 11.3$, 3.5, H-1'), 4.43 (1H, с, H-6), 4.54 (1H, с, H-6), 6.92 (1H, с, H-4). ^{13}C ЯМР спектр (100 MHz, CDCl_3 , ppm): 20.24 (C-4'), 25.38 (C-5')*, 25.55 (C-3')*, 30.27 (C-6', 2'), 34.80 (C-6), 37.38 (C-1'), 124.47 (C-4), 146.52 (C-5), 169.20 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 243 (3), 223 (1), 164 (100), 128 (15), 82 (20), 82 (29), 79 (12), 73 (13), 55 (24), 39 (9), 18 (13). Найдено: m/z 243.0256 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ONBr}$. Вычислено: $M = 243.0253$.

5-(Азидометил)-2-циклогексилоксазол (87).

К раствору 0.29 г (1.19 ммоль) 5-бромметил-оксазола **86** в 5 мл ДМФА добавили порциями 0.092 г (1.43 ммоль) азиды натрия. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 24 ч. Добавили 15 мл хлороформа и воды, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили над MgSO_4 . Осушитель отфильтровали, растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выделили 0.21 г (85%) 5-азидометил-4,5-оксазола **87**.



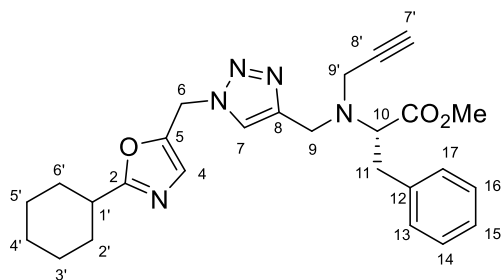
Маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 995, 1108, 1218, 1257, 1450, 1558, 2100, 2856, 2933. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 216 (4.1). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 1.19-1.38 (3H, м, $J = 12.9, 3.5$, H-3', 4', 5') 1.54 (2H, д.к, $J = 12.9, 3.5$, H-2', 6'), 1.67 (1H, д.д, $J = 12.9, 3.5$, H-4'), 1.77 (2H, д.т, $J = 12.9, 3.5$, H-3', 5') 2.04 (2H, д.д, $J = 12.9, 3.5$, H-2', 6'), 2.76 (1H, т.т, $J = 12.9, 3.5$, H-1'), 4.28 (2H, с, H-6, 6), 6.90 (1H, с, H-4). ^{13}C ЯМР спектр (125 MHz, CDCl_3 , ppm): 26.92 (C-5', C-3')*, 27.09 (C-4'), 31.74 (C-6', 2'), 38.88 (C-1'), 46.14 (C-6), 126.98 (C-4), 146.86 (C-5), 170.89 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 206 (29), 164 (100), 151 (11), 138 (94), 122 (18), 95 (6), 82 (38), 68 (37), 55 (38), 53 (13), 41 (34), 39 (22). Найдено: m/z 206.1160 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{ON}_4$. Вычислено: $M = 206.1162$.

Взаимодействие **87** с (S)-метил 2-(ди(проп-2-ин-1-ил)амино)пропаном **74с**.

а) К раствору 0.27 г (1.31 ммоль) 5-азидометил-оксазола **87** в 120 мл CH_2Cl_2 добавили 0.41 г. (1.57 ммоль) ацетилена **74с**, 0.065 г (0.26 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в воде (0.5 мл) и 0.259 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 °С в течение 24 ч, добавили 15 мл хлороформа, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Хлороформный раствор упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-метанол). Выделили 0.27 г (44%) метилового эфира (S)-2-(((1-((2-циклогексилоксазол-5-ил)метил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-ен-1-ил)амино)-3-фенилпропановой кислоты (**89**) и 0.40 г. (46%) димерного продукта **90**.

б) К раствору 0.27 г (1.31 ммоль) 5-азидометил-оксазола **87** в 5 мл CH_2Cl_2 добавили 0.17 г. (0.655 ммоль) метилового эфира N-ди(проп-2-ин-1-ил)α-амино-β-фенилпропионовая кислоты **74с**, 0.065 г (0.26 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в воде (0.5 мл) и 0.259 г (1.31 ммоль) NaAsc в воде (0.5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°С в течение 24 ч, добавили 15 мл хлороформа, органический слой отделили, промыли водой (3x15 мл) и сушили MgSO_4 . Хлороформный раствор упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – хлороформ-метанол). Выделили продукт 0.78 г (90%) соединения **90**.

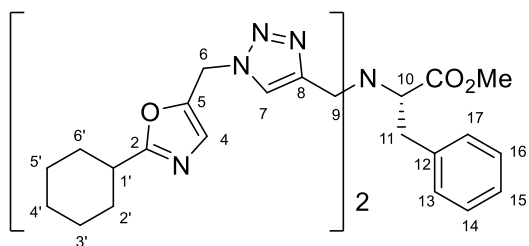
Метилловый эфир (S)-2-(((1-((2-циклогексилоксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)(проп-2-ен-1-ил)амино)-3-фенилпропановой кислоты (89)



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -26.00$ (с 0.10, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 700, 752, 792, 991, 1047, 1118, 1166, 1214, 1257, 1286, 1349, 1452, 1496, 1558, 1731, 2104, 2854, 2929, 3288. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 209 (4.30). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.21-1.38

(3H, м, $J = 12.6, 3.6$, H-3', 4', 5') 1.48 (2H, д.к, $J = 12.6, 3.6$, H-2', 6'), 1.64 (1H, д.м, $J = 12.6$, H-4'), 1.74 (2H, д.м, $J = 12.6$, H-3', 5'), 1.98 (2H, д, $J = 12.6$, H-2', 6'), 2.18 (1H, с, C≡CH), 2.72 (1H, т.т, $J = 12.6, 3.6$, H-1'), 3.04 (2H, м, CH₂), 3.48 (2H, с, CH₂C≡CH), 3.59 (3H, с, CO₂CH₃), 3.72 (1H, т, $J = 5.2$, CH), 3.09 (1H, д, $J = 14.5$, H-11), 4.02 (1H, д, $J = 14.5$, H-11), 5.36 (1H, д, $J = 15.8$, H-6), 5.44 (1H, д, $J = 15.8$, H-6), 6.95 (1H, с, H-4), 7.12 (2H, д, $J = 6.3$, Ph), 7.17 (4H, м, H-12, Ph). ¹³C ЯМР спектр ¹³C (125 MHz, CDCl₃, ppm): 25.29 (C-5', 3'), 25.44 (C-4'), 30.20 (C-6', 2'), 35.69 (CH₂), 37.23 (C-1'), 39.80 (CH₂C≡CH), 44.21 (C-6), 45.59 (C-11), 51.23 (OMe), 64.51 (CH), 72.61 (CH₂C≡CH), 79.27 (CH₂C≡CH), 122.24 (C-12), 126.21 (C-4, C-Ph), 127.99 (2C-Ph), 129.22 (2C-Ph), 137.69 (C-Ph), 143.66 (C-10), 146.09 (C-5), 169.26 (C-2), 172.20 (CO₂Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 461 (4), 443 (2), 402 (26), 370 (100), 297 (57), 217 (19), 207 (10), 164 (89), 150 (16), 126 (10), 97 (13), 83 (17), 71 (17), 57 (28), 39 (8). Найдено: m/z 461.2418 [M]⁺. C₂₆H₃₁O₃N₅. Вычислено: M = 461.2421.

Метилловый эфир бис((1-((2-циклогексилоксазол-5-ил)метил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-L-фенилпропановой кислоты (90).



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = -22.49$ (с 0.59, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 701, 754, 792, 817, 840, 892, 991, 1014, 1047, 1108, 1168, 1216, 1284, 1348, 1384, 1450, 1496, 1556, 1731, 2856, 2933, 3139. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$

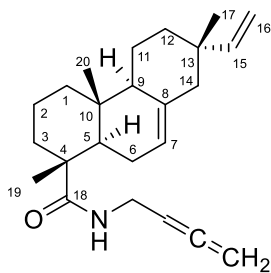
(lgε): 208 (4.43). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 1.20-1.35 (6H, м, $J = 12.5$, 2H-3',4',5'), 1.48 (4H, к, $J = 12.5$, 2H-2',6'), 1.64 (2H, д, $J = 12.5$, 2H-4'), 1.79 (4H, д.м, $J = 12.5$, 2H-3',5'), 1.97 (4H, д, $J = 12.5$, 2H-2'6'), 2.72 (2H, т, $J = 12.5$, 2H-1'), 3.03 (2H, м, CH₂), 3.59 (4H, с, CO₂CH₃, CH), 3.92 (2H, д, $J = 15.9$, 2H-11), 3.97 (2H, д, $J = 15.7$, 2H-11), 5.38 (2H, д, $J = 15.6$, 2H-6), 5.44 (2H, д, $J = 15.8$, 2H-6), 6.95 (2H, с, 2H-4), 7.05 (2H, м, Ph), 7.16 (5H, м, 2H-12, Ph). ЯМР спектр ¹³C (75 MHz, CDCl₃, ppm): 25.29 (2C-5',3'), 25.44 (2C-4'), 30.21 (2C-6',2'), 35.66 (CH₂), 37.24 (2C-1'), 44.23 (2C-6), 45.67 (2C-11), 51.26 (OMe), 64.18

(CH), 122.37 (2C-12), 126.12 (2C-4, C-Ph), 127.87 (2C-Ph), 129.36 (2C-Ph), 138.08 (C-Ph), 143.73 (2C-10), 145.90 (2C-5), 169.31 (2C-2), 172.49 (CO₂Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 40 (9), 55 (11), 81 (7), 82 (56), 83 (9), 91 (19), 150 (10), 164 (100), 217 (15), 332 (30), 413 (8), 422 (37), 576 (82), 608 (16), 667 (1). Найдено: m/z 667.3596 $[M]^+$. C₃₆H₄₅O₄N₉. Вычислено: $M = 667.3589$.

3.5 Синтез N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты и получение гетероциклических производных дитерпеноидов на его основе

Синтез (1R,4aR,4bS,7S,10aR)-N-(бута-2,3-диен-1-ил-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамида (91).

К раствору 0.07 г (2.3 ммоль) параформальденгида в 5 мл диоксана добавили 0.03 г (0.15 ммоль) CuI и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., затем добавили 0.46 мл (2.1 ммоль) *изо*-пропиламина, 0.5 г (1.5 ммоль) соединения **62** и перемешивали при 100°C в течение 10 часов. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:4). Выход продукта **91** составил 0.35 г (65%).



Бесцветный осадок, т.пл 94-97°C. $[\alpha]_D^{20} = + 10.64$ (с 0.47, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 651, 755, 844, 910, 970, 998, 1135, 1155, 1197, 1218, 1265, 1311, 1361, 1384, 1427, 1444, 1459, 1473, 1521, 1635, 1957, 2825, 2848, 2867, 2923, 3355. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 243 (4.05). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.86 (3H, с, C²⁰H₃), 1.09-1.14 (1H, м, H-1), 1.23 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.28-1.34 (2H, м, H-11,12), 1.42-1.54 (5H, м, H-12,11,2,3,2), 1.53-1.62 (1H, м, H-6), 1.68-1.75 (2H, м, H-6, 9), 1.79-1.97 (5H, м, H-1, 14, 14, 3, 5), 3.80 (2H, м, NCH₂), 4.80 (3H, м, H-16, C=CH₂), 4.87 (1H, д.д, $J = 17.2, 1.1$, H-16), 5.20 (1H, к, $J = 6.5$, CH=C=CH₂), 5.23 (1H, д, $J = 5.8$, H-7), 5.78 (1H, д.д, $J = 17.2, 10.7$, H-15), 5.92 (1H, т, $J = 5.7$, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 353 (14), 257 (2), 178 (6), 172 (4), 154 (5), 149 (2), 142 (3), 135 (11), 134 (100), 124 (2), 124 (3), 119 (2), 118 (5), 108 (5), 105 (4), 96 (3), 95 (3), 94 (8), 93 (5), 92 (6), 91 (5), 87 (2), 85 (16), 83 (24), 81 (3), 80 (3), 79 (4), 77 (6), 70 (2), 68 (2), 67 (4), 66 (4), 65 (5), 57 (2), 55 (4), 55 (3), 53 (5), 51 (2), 48 (2), 47 (5), 42 (2), 41 (10), 39 (23), 38 (3), 35 (2). Найдено: m/z 353.2710 $[M]^+$. C₂₄H₃₅ON. Вычислено: $M = 353.2713$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 13.

Общая процедура синтеза оксазолов 93a-i.

а) К раствору 0.50 г (1.41 ммоль) аллена **91** в 2 мл безводного ДМФА в токе Ar добавили соединение (1.71 ммоль) **92**, (2.81 ммоль) Cs₂CO₃ или K₂CO₃ (**b**) и 0.08 г. (0.07

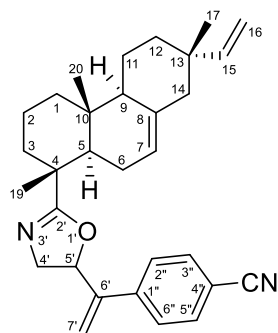
ммоль) $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем охладили, добавили 10 мл этилацетата, промыли водой H_2O (3×5 мл) и сушили над K_2CO_3 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, от 4:1 до 1:1).

с) К раствору 0.50 г (1.41 ммоль) аллена **91** в 2 мл безводного **MeCN** или **DMF/CH₃CN (1:5) (d)** в токе **Ar** добавили соединение (1.71 ммоль) **92**, (2.81 ммоль) **CS₂CO₃** и 0.08 г. (0.07 ммоль) $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов, затем охладили, добавили 10 мл этилацетата, промыли водой H_2O (3×5 мл) и сушили над K_2CO_3 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, от 4:1 до 1:1).

4-(1-(2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-Винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)винил)бензонилтил (93).

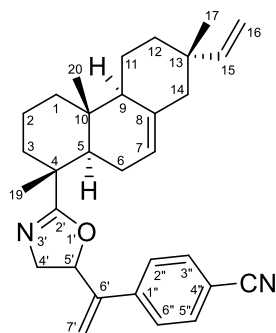
Общий выход 0.56 г, 87% (b). При хроматографировании **93a** были выделены индивидуальные вещества **93a*** и **93a****.

Соединение **93a****, светло-желтое маслообразное вещество.



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +6.50$ (с 0.40, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 755, 844, 912, 989, 1103, 1126, 1139, 1182, 1234, 1384, 1444, 1457, 1606, 1650, 2229, 2825, 2846, 2867, 2927. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 257 (4.03). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (3H, с, C^{20}H_3), 0.90 (3H, с, C^{17}H_3), 1.09 (1H, д.т., $J = 12.6, 5.2$, H-1), 1.31 (3H, с, C^{19}H_3), 1.24-1.36 (2H, м, H-11, 12), 1.44-1.48 (1H, м, H-12), 1.50-1.66 (5H, м, H-11, 2, 3, 2, 6), 1.69-1.75 (2H, м, H-6, 9), 1.79-1.96 (5H, м, H-1, 14, 14, 3, 5), 3.53 (1H, д.д., $J = 14.0, 7.5$, H-4'), 4.04 (1H, д.д., $J = 14.0, 10.7$, H-4'), 4.84 (1H, д.д., $J = 10.7, 1.6$, H-16), 4.90 (1H, д.д., $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.26-5.32 (2H, м, H-7, 5'), 5.44 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.46 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.78 (1H, д.д., $J = 17.7, 10.7$, H-15), 7.39 (2H, д, $J = 8.2$, H-2'', 6''), 7.60 (2H, д, $J = 8.2$, H-3'', 5''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (2), 441 (4), 440 (42), 439 (100), 284 (4), 255 (4), 255 (4), 241 (8), 240 (11), 240 (2), 239 (49), 239 (5), 185 (3), 173 (4), 171 (3), 169 (3), 159 (4), 157 (3), 156 (5), 155 (4), 145 (2), 143 (2), 142 (4), 129 (6), 128 (5), 115 (3), 105 (4), 91 (4), 79 (7), 69 (3), 55 (4), 41 (5), 39 (3). Найдено: m/z 454.2979 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ON}_2$. Вычислено: $M = 454.2971$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 13.

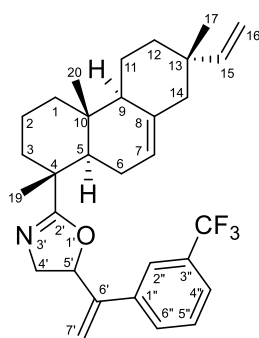
Соединение **93a****, светло-желтое маслообразное вещество.



$[\alpha]_D^{20} = + 34.4$ (с 0.2, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 755, 844, 914, 991, 1016, 1033, 1056, 1105, 1126, 1139, 1182, 1218, 1234, 1263, 1367, 1384, 1403, 1446, 1457, 1506, 1606, 1650, 2229, 2825, 2850, 2869, 2927. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 242 (4.07).

Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 (3H, с, C^{20}H_3), 0.90 (3H, с, C^{17}H_3), 1.10 (1H, д.т, $J = 12.6, 4.8$, H-1), 1.18-1.29 (1H, м, H-12), 1.30 (3H, с, C^{19}H_3), 1.30-1.38 (1H, м, H-11), 1.45-1.50 (1H, м, H-12), 1.52-1.68 (5H, м, H-11, 2, 3, 2, 6), 1.70-1.74 (2H, м, H-6, 9), 1.76-1.99 (5H, м, H-1, 14, 14, 3, 5), 3.55 (1H, д.д, $J = 14.2, 8.2$, H-4'), 4.04 (1H, д.д, $J = 14.2, 10.3$, H-4'), 4.86 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.3$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.6, 1.3$, H-16), 5.28-5.34 (2H, м, H-7, 5'), 5.38 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.43 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.79 (1H, д.д, $J = 17.6, 10.7$, H-15), 7.38 (2H, д, $J = 8.4$, H-2'', 6''), 7.60 (2H, д, $J = 8.4$, H-3'', 5''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 454 (6), 444 (4), 439 (26), 430 (1), 392 (1), 381 (1), 351 (1), 339 (5), 335 (1), 325 (38), 239 (48), 130 (47), 110 (59), 96 (34), 91 (67), 87 (31), 82 (100), 81 (25), 69 (26), 55 (38), 46 (28), 41 (37). Найдено: m/z 454.2980 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{ON}_2$. Вычислено: $M = 454.2979$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 13.

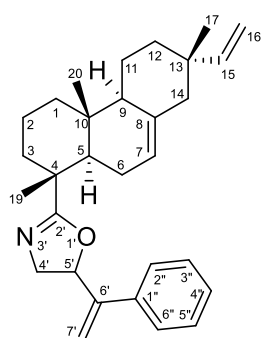
5-(1-Винил-3-(Трифторметил)фенил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-7-винил-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (93b).



0.42 г, 60% (**b**), светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = + 47.2$ (с 0.1, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 696, 754, 806, 910, 991, 1056, 1074, 1097, 1128, 1166, 1236, 1257, 1297, 1330, 1384, 1438, 1457, 1652, 2848, 2869, 2927. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 235 (4.07), 245 (4.08). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 (6H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.91 (6H, с, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 1.08-1.13 (2H, м, 2H-1), 1.31 (3H, с, C^{19}H_3), 1.32 (3H, с, C^{19}H_3), 1.31-1.39 (4H, м, 2H-11, 12), 1.44-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.53-1.68 (10H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6), 1.68-1.78 (4H, м, 2H-6, 9), 1.82-2.08 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 3.53 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.5$, H-4'), 3.55 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 4.02 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 4.04 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.5$, H-4'), 4.85 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.87 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.92 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.28-5.38 (4H, м, 2H-7, 5'), 5.40 (2H, с, $=\text{CH}_2$), 5.42 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.41 (2H, с, $=\text{CH}_2$), 5.44 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.78 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.80 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 7.18-7.28 (2H, м, 2H-6''), 7.38-7.52 (4H, м, 2H-4'', 5''), 7.54, 7.55 (2H, м, 2H-2''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 497 (70), 496 (6), 495 (3),

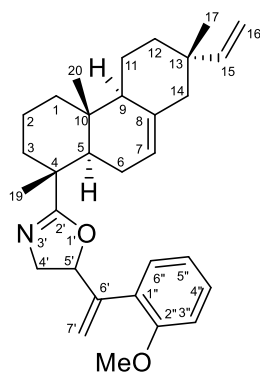
484 (6), 483 (31), 482 (100), 480 (5), 478 (5), 346 (3), 345 (4), 325 (7), 311 (5), 308 (4), 298 (3), 296 (5), 284 (14), 283 (7), 282 (18), 278 (27), 277 (47), 272 (11), 268 (13), 256 (12), 255 (27), 241 (13), 240 (15), 239 (68), 214 (4), 201 (7), 199 (5), 99 (7), 185 (9), 173 (10), 145 (11), 129 (10), 119 (9), 105 (13), 91 (10), 85 (17), 82 (24), 81 (13), 77 (8), 69 (9), 69 (11), 55 (10), 41 (9).
Найдено: m/z 497.2893 $[M]^+$. $C_{31}H_{38}ONF_3$. Вычислено: $M = 497.2900$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 13.

5-(1-Фенилвинил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (93c).



0.30 г, 50%, (а) светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 701, 755, 910, 991, 1031, 1105, 1139, 1234, 1384, 1446, 1650, 2827, 2850, 2869, 2927, 3342. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 240 (3.78). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (6H, с, $2C^{20}H_3$), 0.92 (6H, с, $2C^{17}H_3$), 1.03-1.15 (2H, м, 2H-1), 1.33 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.34 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.27-1.40 (4H, м, 2H-11,12), 1.42-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.51-1.78 (12H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6, 9), 1.80-1.84 (4H, м, 2H-14, 5), 1.86-2.01 (8H, м, 2H-14, 6, 3, 1), 3.52 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.2$, H-4'), 3.55 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.2$, H-4'), 3.97-4.08 (2H, м 2H-4'), 4.85 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.87 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.92 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.28-5.40 (4H, м, 2H-7, 5'), 5.30 (1H, уш. с., $=CH_2$), 5.37 (2H, уш. с., $=CH_2$), 5.37 (1H, с, $=CH_2$), 5.72-5.83 (2H, м, 2H-15), 7.25-7.36 (10H, м, 2Ph-H). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 429 (45), 414 (70), 296 (8), 284 (14), 255 (25), 239 (100), 214 (20), 200 (10), 185 (8), 173 (10), 159 (10), 145 (11), 129 (24), 105 (19), 91 (17), 84 (22), 82 (34), 67 (5), 55 (8), 46 (6).
Найдено: m/z 429.3028 $[M]^+$. $C_{30}H_{39}ON$. Вычислено: $M = 429.3026$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 13.

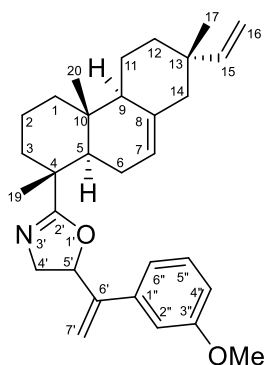
5-(1-(2-Метоксифенил)винил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (93d).



0.47 г, 72% (а), светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 754, 912, 985, 1027, 1047, 1095, 1126, 1139, 1182, 1240, 1247, 1292, 1384, 1436, 1461, 1490, 1598, 1648, 2846, 2869, 2935, 3301. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 239 (3.77), 281 (3.39). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.85 (6H, с, $2C^{20}H_3$), 0.91 (6H, с, $2C^{17}H_3$), 1.07-1.16 (2H, м, 2H-1), 1.19-1.28 (2H, м, 2H-11), 1.30 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.32 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.31-1.39 (2H, м, 2H-3), 1.41-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.50-1.68 (10H, м, 2H-11, 6, 2, 12, 2), 1.68-1.78 (4H, м, 2H-6, 9), 1.79-2.03 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 3.55 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.2$, H-

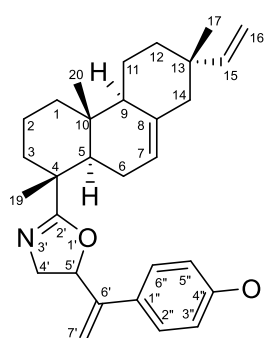
4'), 3.59 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.6$, H-4'), 3.79 (6H, с, 2-OCH₃), 3.84 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 3.86 (2H, д.д, $J = 14.0, 10.5$, H-4'), 4.85 (2H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, 2H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.92 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.31 (2H, с, =CH₂), 5.30 (1H, с, =CH₂), 5.37 (1H, с, =CH₂), 5.40-5.46 (4H, м, 2-H-7, 5'), 5.76 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.81 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 6.84 (2H, д, $J = 8.0$, 2H-3''), 6.91 (2H, д.д, $J = 8.6, 8.2$, 2H-5''), 7.13 (2H, д.д, $J = 8.6, 8.0$, 2H-4''), 7.27 (2H, д, $J = 8.2$, 2H-6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 459 (6), 445 (4), 444 (11), 255 (4), 239 (17), 159 (5), 135 (9), 105 (5), 84 (64), 82 (100), 77 (5), 69 (3), 55 (3), 46 (16), 40 (4), 34 (4). Найдено: m/z 459.3130 [M]⁺. C₃₁H₄₁O₂N. Вычислено: M = 459.3132. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 13.

5-(1-(3-Метоксифенил)винил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (93e).



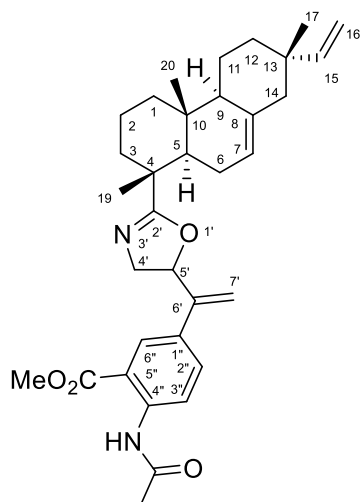
0.49 г, 77%, (а), светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +47.2$ (с 0.1, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 665, 696, 728, 755, 782, 833, 860, 881, 910, 989, 1016, 1051, 1074, 1105, 1126, 1139, 1182, 1226, 1288, 1309, 1317, 1365, 1384, 1429, 1459, 1488, 1577, 1598, 1652, 2846, 2867, 2935, 3301. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ (lgε): 210 (4.39), 244 (3.74), 282 (3.22). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.85 (6H, с, 2C²⁰H₃), 0.92 (6H, с, 2C¹⁷H₃), 1.07-1.15 (2H, м, 2H-1), 1.19-1.29 (2H, м, 2H-11), 1.32 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.34 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.31-1.39 (2H, м, 2H-12), 1.44-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.52-1.68 (10H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6), 1.70-1.78 (4H, м, 2H-6, 9), 1.82-2.01 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 3.52 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.0$, H-4'), 3.55 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.2$, H-4'), 3.78 (6H, с, 2-OCH₃), 4.00 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.2$, H-4'), 4.03 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 4.85 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.87 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.92 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.28-5.38 (4H, м, 2-H-7, 5'), 5.32 (2H, с, =CH₂), 5.34 (2H, с, =CH₂), 5.36 (1H, с, =CH₂), 5.76 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.81 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 6.78-6.93 (6H, м, 2H-2'', 4'', 6''), 7.19-7.22 (2H, м, 2H-5''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 457 (66), 442 (10), 353 (25), 254 (100), 239 (80), 183 (11), 160 (33), 159 (21), 135 (26), 123 (12), 119 (10), 105 (17), 91 (17), 81 (20), 69 (18), 55 (26), 41 (16). Найдено: m/z 459.3142 [M]⁺. C₃₁H₄₁O₂N. Вычислено: M = 459.3132. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 13.

5-(1-(4-Метоксифенил)винил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (93f).



0.35 г, 54%, светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 568, 755, 808, 833, 860, 910, 989, 1033, 1054, 1076, 1103, 1126, 1139, 1180, 1201, 1249, 1268, 1294, 1365, 1384, 1415, 1442, 1459, 1511, 1573, 1608, 1652, 2848, 2867, 2925, 2950, 2995, 3465. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 226 (4.00), 253 (4.02), 300 (3.09). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.85 (6H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.92 (6H, с, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 1.08-1.15 (2H, м, 2H-1), 1.19-1.29 (2H, м, 2H-11), 1.32 (6H, с, $2\text{C}^{19}\text{H}_3$), 1.34 (3H, с, C^{19}H_3), 1.31-1.39 (2H, м, 2H-12), 1.42-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.50-1.68 (10H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6), 1.70-1.78 (4H, м, 2H-6, 9), 1.83-2.01 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 3.50 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.6$, H-4'), 3.54 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.4$, H-4'), 3.79 (6H, с, 2-OCH₃), 4.01 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.2$, H-4'), 4.03 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.5$, H-4'), 4.85 (2H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, 2H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.92 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.21 (1H, с, =CH₂), 5.29 (1H, с, =CH₂), 5.30 (2H, с, =CH₂), 5.28-5.36 (4H, м, 2-H-7, 5'), 5.77 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.81 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 6.83 (2H, д, $J = 8.6$, H-3'', 5''), 6.85 (2H, д, $J = 8.8$, H-3'', 5''), 6.83 (2H, д, $J = 8.6$, H-2'', 6''), 6.85 (2H, д, $J = 8.8$, H-2'', 6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 459 (52), 446 (15), 444 (55), 395 (6), 367 (22), 284 (16), 255 (46), 244 (13), 239 (99), 191 (100), 181 (37), 161 (79), 159 (25), 145 (11), 138 (17), 105 (17), 97 (21), 91 (17), 81 (21), 69 (22), 55 (32), 41 (25). Найдено: m/z $[\text{M}]^+$ 459.3130. $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_2$. Вычислено: $\text{M} = 459.3132$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 14.

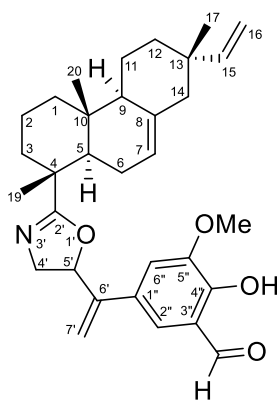
Метиловый эфир 2-ацетиламино-5-(1-(2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)винил)бензойной кислоты (93g).



0.02 г, 2% (а), 0.48 г, 61% (с), белый осадок. т.пл. 72-75°C. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 754, 792, 846, 910, 991, 1033, 1054, 1087, 1124, 1159, 1187, 1236, 1297, 1367, 1384, 1409, 1438, 1517, 1589, 1652, 1691, 2825, 2848, 2869, 2927, 2950, 3278, 3317, 3413. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 232 (4.41), 268 (4.16), 320 (3.63). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (6H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.90 (6H, с, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 1.07-1.15 (2H, м, 2H-1), 1.19-1.29 (2H, м, 2H-11), 1.32 (3H, с, C^{19}H_3), 1.34 (3H, с, C^{19}H_3), 1.30-1.37 (2H, м, 2H-12), 1.42-1.51 (2H, м, 2H-12), 1.53-1.68 (10H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6), 1.70-1.78 (4H, м, 2H-6, 9), 1.81-1.98 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 2.21 (6H, 2-CH₃), 3.50 (1H, д.д, $J = 14.2, 7.4$, H-4'), 3.54 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.2$, H-4'), 3.90 (6H, с, 2-OCH₃), 4.01

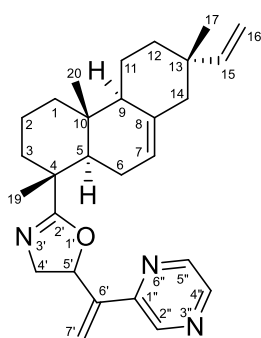
(1H, д.д, $J = 14.2, 10.7$, H-4'), 4.03 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.4$, H-4'), 4.88 (2H, д.д, $J = 10.8, 1.6$, 2H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.29 (1H, с, =CH₂), 5.31 (1H, с, =CH₂), 5.35 (1H, с, =CH₂), 5.37 (1H, с, =CH₂), 5.28-5.38 (4H, м, 2H-7, 5'), 5.75 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.77 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 7.46 (1H, д, $J = 8.6$, H-5''), 7.49 (1H, д, $J = 8.8$, H-5''), 7.95 (2H, д, $J = 2.0$, 2H-2''), 8.65 (2H, д.д, $J = 8.8, 2.0$, 2H-6''), 11.01 (2H, с, 2NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 544 (100), 530 (19), 529 (48), 497 (11), 329 (15), 42 (12), 315 (12), 296 (14), 284 (16), 255 (52), 239 (94), 234 (16), 214 (36), 202 (15), 173 (10), 145 (10), 133 (11), 105 (10), 81 (14). Найдено: m/z 544.3302 $[M]^+$. C₃₄H₄₄O₄N₂. Вычислено: $M = 544.3296$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 14.

2-гидрокси-3-метокси-5-(1-(2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол-5-ил)винил)бензальдегид (93h).



0.13 г, 18% (a); 0.43 г, 61%, (d) **93h** и 0.02 г, (4%) (d) для соединений **93c**. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 754, 802, 862, 871, 910, 966, 991, 1018, 1031, 1056, 1078, 1097, 1139, 1184, 1218, 1234, 1268, 1344, 1367, 1386, 1413, 1427, 1463, 1496, 1602, 1656, 2850, 2867, 2925, 3079, 3390. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 241 (4.14), 354 (3.28). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (6H, с, 2C²⁰H₃), 0.89 (6H, с, 2C¹⁷H₃), 1.06-1.13 (2H, м, 2H-1), 1.19-1.29 (2H, м, 2H-11), 1.30 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.31 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.30-1.37 (2H, м, 2H-12), 1.42-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.51-1.64 (10H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6), 1.68-1.75 (4H, м, 2H-6, 9), 1.82-1.94 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 3.54 (1H, д.д, $J = 13.8, 7.4$, H-4'), 3.57 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.2$, H-4'), 3.89 (6H, с, 2-OCH₃), 4.01 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.8$, H-4'), 4.03 (1H, д.д, $J = 13.8, 10.6$, H-4'), 4.82 (2H, д, $J = 10.7$, 2H-16), 4.88 (2H, д, $J = 17.6$, 2H-16), 5.25 (1H, с, =CH₂), 5.31 (2H, с, =CH₂), 5.33 (1H, с, =CH₂), 5.25-5.35 (4H, м, 2H-7, 5'), 5.73 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.6$, H-15), 5.78 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.6$, H-15), 7.06 (2H, уш. с, 2H-2''), 7.23 (2H, уш. с., 2H-6''), 9.86 (2H, уш. с., 2CHO), 11.06 (2H, уш. с, 2OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 503 (58), 489 (19), 488 (56), 314 (2), 300 (5), 296 (13), 288 (11), 255 (41), 239 (100), 205 (15), 204 (16), 145 (9), 145 (10), 133 (10), 119 (11), 81 (18), 55 (19), 41 (14). Найдено: m/z 503.3026 $[M]^+$. C₃₂H₄₁O₄N. Вычислено: $M = 503.3030$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 14.

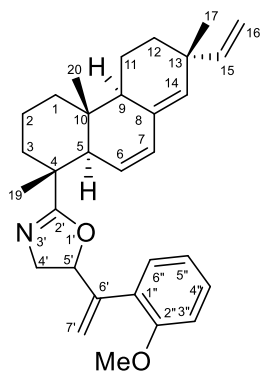
5-(1-(Пиразин-2-ил)винил)-2-((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (93i).



0.55 г, 91% (а), светло-желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 755, 914, 989, 1014, 1031, 1054, 1120, 1139, 1162, 1182, 1234, 1384, 1411, 1444, 1467, 1652, 2848, 2867, 2927, 3305. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 228 (3.88), 336 (3.85), 275 (3.79), 283 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.84 (6H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.91 (6H, с, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 1.06-1.15 (2H, м, 2H-1), 1.18-1.24 (2H, м, 2H-11), 1.27-1.37 (2H, м, 2H-12), 1.33 (3H, с, C^{19}H_3), 1.34 (3H, с, C^{19}H_3), 1.42-1.49 (2H, м, 2H-12), 1.51-1.60 (10H, м, 2H-11, 2, 3, 2, 6), 1.62-1.78 (4H, м, 2H-6, 9), 1.82-1.99 (10H, м, 2H-1, 14, 14, 3, 5), 3.52 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.3$, H-4'), 3.55 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.5$, H-4'), 4.21 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.8$, H-4'), 4.23 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 4.84 (2H, д, $J = 10.7$, 2H-16), 4.90 (2H, д, $J = 17.6$, 2H-16), 5.31 (2H, м, 2H-7), 5.54 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.63 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.52 (1H, д, $J = 7.3$, H-5'), 5.60 (1H, д, $J = 8.5$, H-5'), 5.75 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.6$, H-15), 5.79 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.6$, H-15), 5.88 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 8.44 (4H, д, $J = 9.6$, 2H-3'', 4''), 8.82 (2H, с, 2H-6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 431 (45), 416 (87), 284 (32), 277 (100), 255 (32), 239 (83), 199 (24), 173 (14), 158 (30), 149 (21), 145 (17), 133 (22), 131 (43), 129 (14), 117 (15), 105 (25), 91 (33), 84 (20), 82 (31), 79 (24), 76 (16), 55 (26), 43 (21), 41 (29). Найдено: m/z 431.2933 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ON}_3$. Вычислено: $M = 431.2931$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 14.

5-(1-(2-Метоксифенил)винил)-2-((1R,4aR,4bR,7R,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,5,6,7,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (94a).

К раствору 0.30 г (0.65 ммоль) **93a** в 5 мл безводном CH_2Cl_2 под током аргона добавили 0.37 г (1.63 ммоль) DDQ, 0.30 г 5Å молекулярного сита и перемешивали при кипячении в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Выход диастереомерной смеси продуктов составил 0.07 г (25%) **94a** в качестве светло-желтого маслообразного вещества.

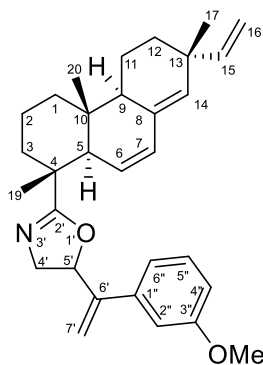


ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 441, 665, 754, 804, 865, 912, 987, 1025, 1047, 1095, 1110, 1124, 1139, 1162, 1182, 1240, 1249, 1292, 1346, 1384, 1411, 1436, 1461, 1490, 1579, 1598, 1652, 1726, 2854, 2865, 2929, 3077. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 238 (4.36), 243 (4.36), 279 (3.64). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.76 (6H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.82-0.90 (1H, м, H-1), 0.90-1.05 (1H, м, H-1), 1.06 (6H, с, $2\text{-C}^{17}\text{H}_3$), 1.16-1.26 (2H, м, 2H-11), 1.23 (3H, с, C^{19}H_3), 1.26 (3H, с, C^{19}H_3), 1.30-1.48 (2H, м, 2H-3), 1.45-1.70 (10H, м, 2H-12, 11, 2, 12, 2), 1.73-1.79 (2H, м, 2H-5), 1.86-2.13 (6H, м, 2H-1, 3, 9), 3.56 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.0$, H-4'), 3.62 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.0$, H-4'), 3.78 (3H, с, OCH_3), 5.31 (2H, м, 2H-7), 5.54 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.63 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 5.52 (1H, д, $J = 7.3$, H-5'), 5.60 (1H, д, $J = 8.5$, H-5'), 5.75 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.6$, H-15), 5.79 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.6$, H-15), 5.88 (1H, с, $=\text{CH}_2$), 8.44 (4H, д, $J = 9.6$, 2H-3'', 4''), 8.82 (2H, с, 2H-6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 431 (45), 416 (87), 284 (32), 277 (100), 255 (32), 239 (83), 199 (24), 173 (14), 158 (30), 149 (21), 145 (17), 133 (22), 131 (43), 129 (14), 117 (15), 105 (25), 91 (33), 84 (20), 82 (31), 79 (24), 76 (16), 55 (26), 43 (21), 41 (29). Найдено: m/z 431.2933 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{ON}_3$. Вычислено: $M = 431.2931$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 14.

= 14.0, 8.2, H-4'), 3.79 (6H, с, 2-OCH₃), 3.84 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 3.91 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.2$, H-4'), 4.87 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.94 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.96 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.13 (1H, уш. с, =CH₂), 5.14 (1H, уш. с, =CH₂), 5.29 (2H, уш. с, 2H-14), 5.36 (1H, уш. с, =CH₂), 5.37 (1H, уш. с, =CH₂), 5.41 (1H, д, $J = 8.2$, H-5'), 5.42 (2H, м, 2H-6), 5.44 (1H, д, $J = 7.0$, H-5'), 5.76 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, 1H-15), 5.81 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.97 (2H, д.д, $J = 8.6, 1.8$, 2H-7), 6.84 (2H, д, $J = 8.0$, 2H-3''), 6.93 (2H, д.д, $J = 8.6, 8.2$, 2H-5''), 7.14 (2H, д.д, $J = 8.6, 8.0$, 2H-4''), 7.27 (2H, д, $J = 8.2$, 2H-6''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 457 (96), 442 (14), 254 (100), 239 (63), 183 (11), 159 (29), 143 (8), 131 (9), 117 (9), 105 (11), 91 (10), 77 (5). Найдено: m/z 457.2972 $[M]^+$. C₃₁H₃₉O₂N. Вычислено: $M = 457.2975$. ЯМР спектр ¹³C представлен в приложении 4, таблице 14.

5-(1-(3-Метоксифенил)винил)-2-((1R,4aR,4bR,7R,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,10a-додекагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (94b).

К раствору 0.30 г (0.65 ммоль) **93b** в 5 мл безводном CH₂Cl₂ под током аргона добавили 0.37 г (1.63 ммоль) DDQ, 0.30 г 5Å молекулярного сита и перемешивали при кипячении в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Выход диастереомерной смеси продуктов составил 0.06 г (20%) **94b** в качестве светло-желтого маслообразного вещества.



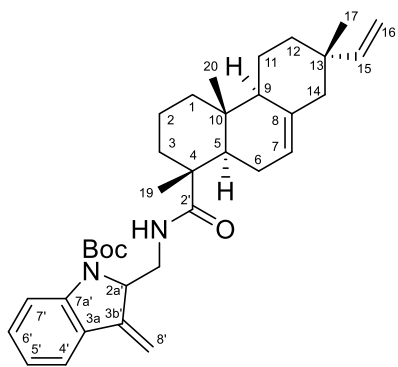
ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 686, 728, 755, 784, 865, 910, 989, 1043, 1051, 1097, 1110, 1139, 182, 1226, 1288, 1319, 1371, 1384, 1430, 1461, 1488, 1577, 1598, 1654, 2865, 2935, 2996. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 211 (4.37), 236 (4.31), 244 (4.33), 281 (3.36). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.77 (6H, с, 2C²⁰H₃), 0.80-0.99 (2H, м, 2H-1), 1.06 (6H, с, 2C¹⁷H₃), 1.12-1.25 (2H, м, 2H-11), 1.27 (6H, с, 2C¹⁹H₃), 1.33-1.44 (4H, м, 2H-12,3), 1.47-1.75 (8H, м, 2H-11,2,2,5), 1.78-1.94 (4H, м, 2H-1,3), 2.02-2.12 (4H, м, 2H-9), 3.54 (1H, д.д, $J = 14.0, 7.0$, H-4'), 3.57 (1H, д.д, $J = 14.0, 8.2$, H-4'), 3.79 (6H, с, 2-OCH₃), 4.02 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.2$, H-4'), 4.05 (1H, д.д, $J = 14.0, 10.6$, H-4'), 4.88 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 10.9, 1.6$, H-16), 4.93 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 4.96 (1H, д.д, $J = 17.7, 1.6$, H-16), 5.28 (2H, уш. с, 2H-14), 5.30 (2H, уш. с, =CH₂), 5.31 (1H, уш. с, =CH₂), 5.38 (1H, уш. с, =CH₂), 5.36 (1H, д, $J = 8.2$, H-5'), 5.41 (2H, м, 2H-6), 5.45 (1H, д, $J = 7.0$, H-5'), 5.76 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.81 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 5.99 (2H, д.д, $J = 8.6, 1.8$, 2H-7), 6.80-6.95 (6H, м, 2H-2'', 4'', 6''), 7.20-7.23 (2H, м, 2H-5''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 457 (66), 442 (10), 353 (25), 254 (100), 239 (80), 183 (11), 160 (33), 159 (21), 135 (26), 123 (12), 119 (10), 105 (17), 91

(17), 81 (20), 69 (18), 55 (26), 41 (16). Найдено: m/z 457.2970 $[M]^+$. $C_{31}H_{39}O_2N$. Вычислено: $M = 457.2975$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 14.

Реакция N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изопимаровой кислоты **91 с *трет*-бутил(2-иодфенил)карбаматом **95**.**

а) К раствору 0.50 г (1.41 ммоль) соединения **91** в 2 мл безводного ДМФА в токе Ar добавили 0.55 г (1.71 ммоль) соединения **95**, 0.92 г (2.81 ммоль) Cs_2CO_3 и 0.08 г (0.07 ммоль) $Pd[P(Ph)_3]_4$. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем охладили, добавили 10 мл этилацетата, промыли водой H_2O (3×5 мл) и сушили над K_2CO_3 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, от 10:1 до 1:1), выделили 0.24 г (31%) 3-метилениндолин **96**, 0.15 г (12%) 3-метил-1H-индола **97**.

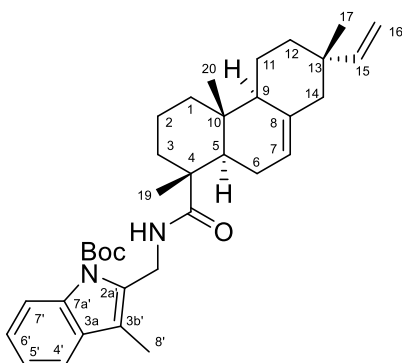
б) К раствору 0.50 г (1.41 ммоль) соединения **91** в 2 мл безводного MeCN в токе Ar добавили 0.55 г (1.71 ммоль) соединения **95**, 0.92 г (2.81 ммоль) Cs_2CO_3 и 0.08 г (0.07 ммоль) $Pd[P(Ph)_3]_4$. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов, затем охладили, добавили 10 мл этилацетата, промыли водой H_2O (3×5 мл) и сушили над K_2CO_3 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1), выделили 0.42 г (51%) *трет*-бутил 3-метил-2-(((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамидо)метил)индолин-1-карбоксилата (**96**) в качестве светло-желтого маслообразного вещества.



ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 665, 754, 852, 879, 910, 971, 1002, 1024, 1045, 1120, 1162, 1251, 1294, 1321, 1348, 1384, 1473, 1513, 1604, 1644, 1681, 1710, 2869, 2925, 2971, 3079, 3374, 3463. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 235 (4.18), 264 (3.88), 295 (3.24), 321 (3.32). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.81 (6H, с, $2C^{20}H_3$), 0.82 (6H, с, $2C^{17}H_3$), 0.81-0.90 (1H, м, H-1), 0.94-1.05 (1H, м, H-1), 1.16-1.26 (2H, м, 2H-11), 1.30 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.31 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.28-1.41 (4H, м, 2H-12,3), 1.43-1.55 (8H, м, 2H-12,11,2,6), 1.57 (9H, $(CH_3)_3$), 1.58 (9H, $(CH_3)_3$), 1.60-1.79 (12H, м, 2H-12, 2, 5, 3, 6, 9), 1.82-1.90 (6H, м, 2H-1, 14, 14), 3.25-3.50 (4H, м, $2CH_2$), 4.82-4.91 (2H, м, 2H-2'), 4.83 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.2$, H-16), 4.84 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.2$, H-16), 4.89 (1H, д.д, $J = 17.6, 1.2$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.6, 1.2$, H-16), 5.07 (1H, уш. с, NH), 5.08 (1H, уш. с, NH), 5.19 (1H, м, H-7), 5.22 (1H, м, H-7), 5.55 (1H, уш. с, H-3'a), 5.56 (1H, уш. с, H-3'a), 5.76 (1H, д.д, $J = 17.6, 10.7$, H-15), 5.78 (1H, д.д, $J = 17.6, 10.7$, H-15), 6.95-7.01 (4H, м, 2H-

5', 6'), 7.23 (2H, м, 2H-4'), 7.38-7.41 (2H, м, 2H-7'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 544 (17), 446 (5), 444 (49), 429 (8), 416 (15), 300 (6), 257 (15), 241 (15), 187 (14), 175 (13), 143 (69), 130 (35), 119 (10), 105 (12), 91 (11), 81 (16), 57 (100), 55 (18), 41 (29). Найдено: m/z 544.3655 $[M]^+$. $C_{35}H_{48}O_3N_2$. Вычислено: $M = 544.3660$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 15.

преп-Бутил 3-метил-2-(((1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметиол-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамидо)метил)-1H-индол-1-карбоксилат (97).



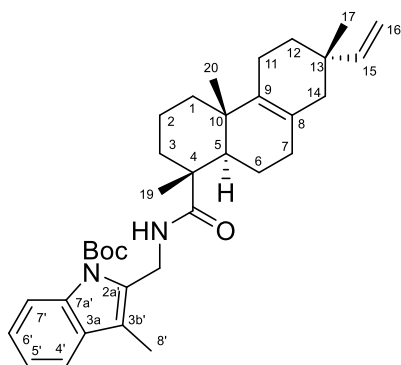
Белый осадок, т.пл. 187-189°C (EtOH); $[\alpha]_D^{20} = 0.00$ (с 1.45, $CHCl_3$). ИК-спектр (в тонком слое) ν/cm^{-1} : 750, 1135, 1157, 1220, 1253, 1290, 1324, 1346, 1369, 1382, 1421, 1456, 1475, 1498, 1664, 1714, 2869, 2919, 2946, 2973, 3477. УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 232 (4.38), 265 (4.14), 296 (3.62). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, $2C^{20}H_3$), 0.86 (3H, с, $2C^{17}H_3$), 1.12-1.21 (1H, м, H-1), 1.22 (3H, с, $C^{19}H_3$), 1.21-1.33 (2H, м, H-11, 12), 1.38-1.51 (6H, м, H-12, 11, 2, 2, 3, 6), 1.65-1.72 (3H, м, H-6, 14, 9), 1.70 (9H, с, $C(CH_3)_3$), 1.72-1.88 (4H, м, H-1, 14, 5, 3), 2.36 (3H, с, $C^{8'}H_3$), 4.67 (1H, д, $J = 8.2$, CH_2), 4.69 (1H, д, $J = 8.2$, CH_2), 4.84 (1H, д.д, $J = 10.7$, 1.3, H-16), 4.91 (1H, д.д, $J = 17.5$, 1.3, H-16), 5.10-5.14 (1H, м, H-7), 5.77 (1H, д.д, $J = 17.5$, 10.7, H-15), 7.01 (1H, т, $J = 6.2$, NH), 7.21 (1H, д.д, $J = 7.0$, 7.2, H-5'), 7.29 (1H, д.д.д, $J = 7.2$, 6.8, 1.8, H-6'), 7.46 (1H, д.д, $J = 7.0$, 1.8, H-4'), 7.95 (1H, д, $J = 7.2$, H-7'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 544 (17), 446 (5), 444 (49), 429 (8), 416 (15), 300 (6), 257 (15), 241 (15), 187 (14), 175 (13), 143 (69), 130 (35), 119 (10), 105 (12), 91 (11), 81 (16), 57 (100), 55 (18), 41 (29). Найдено: m/z $[M]^+$ 544.3655. $C_{26}H_{39}O_3N_2$. Вычислено: $M = 544.3660$. ЯМР спектр ^{13}C представлен в приложении 4, таблице 15.

Выдерживание 3-метилениндолина **96** в HCl.

а) К раствору 0.20 г (0.37 ммоль) соединения **96** в 5 мл MeOH добавили 1.0 мл концентрированной HCl и перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Добавили 10 мл $CHCl_3$, промыли водой (3×5 мл) и сушили над $MgSO_4$. Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 1:1). Выделили соединение 0.14 г (70%) соединения **97**.

б) К раствору 0.20 г (0.37 ммоль) соединения **96** в 5 мл MeOH добавили 2.0 мл концентрированной HCl и перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Затем добавили 10 мл

CHCl_3 , промыли водой (3×5 мл) и сушили над MgSO_4 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 4:1). Выделили 0.08 г (38%) соединения **97**, 0.02 г (10%) *трет*-бутил 3-метил-2-(((1R,4aS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-7-винил-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,9,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамидо)метил)-1H-индол-1-карбоксилата **98** в качестве светло-желтого маслообразного вещества.



Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.92 (3H, с, $2\text{C}^{20}\text{H}_3$), 0.93 (3H, с, $2\text{C}^{17}\text{H}_3$), 1.11-1.19 (1H, м, H-1), 1.13 (3H, с, C^{19}H_3), 1.19-1.29 (2H, м, H-11, 12), 1.38-1.56 (5H, м, H-12, 6, 11, 2, 3), 1.62-1.71 (2H, H-2, 6), 1.70 (9H, с, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.72-1.89 (7H, м, H-6, 14, 1, 14, 5, 3, 7), 2.36 (3H, с, $\text{C}^{8'}\text{H}_3$), 4.67 (1H, д, $J = 8.2$, CH_2), 4.71 (1H, д, $J = 8.2$, CH_2), 4.83 (1H, д.д, $J = 10.7$, 1.3, H-16), 4.89 (1H, д.д, $J = 17.5$, 1.3, H-16), 5.71 (1H, д.д, $J = 17.5$, 10.7, H-15), 7.03 (1H, т, $J = 6.2$, NH), 7.22 (1H, д.д, $J = 7.0$, 7.2, H-5'), 7.28 (1H, д.д.д, $J = 7.2$, 6.8, 1.8, H-6'), 7.46 (1H, д.д, $J = 7.0$, 1.8, H-4'), 7.94 (1H, д, $J = 7.2$, H-7'). ЯМР спектр ^{13}C представлен в таблице 15.

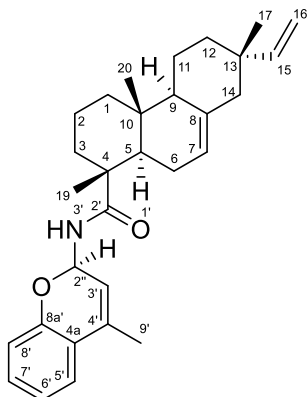
Реакция N-(бута-2,3-диенил)карбоксамиды изопимаровой кислоты **91** с 2-иодфенолом **99**.

а) К раствору 0.50 г. (1.41 ммоль) соединения **91** в 2 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.38 г. (1.71 ммоль) **99**, 0.91 г. (2.81 ммоль) Cs_2CO_3 и 0.08 г. (0.07 ммоль) $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$. Перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 30 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3×5 мл) и сушили над K_2CO_3 . Осадок отфильтровали, растворитель упарили при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, от 4:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.08 г (12%) 4-метил-2H-хромена **100**, 0.08 г (12%) 4-метил-2H-хромена **101**, 0.19 г (30%) 3-метил-2,3-дигидробензофурана **102** и 0.06 г (10%) соединения **104**.

б) К раствору 0.50 г. (1.41 ммоль) соединения **91** в 2 мл MeCN в токе аргона добавили 0.38 г. (1.71 ммоль) **99**, 0.91 г. (2.81 ммоль) Cs_2CO_3 и 0.08 г. (0.07 ммоль) $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$. Перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 30 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3×5 мл) и сушили над K_2CO_3 . Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир от 4:1 до 1:1). Последовательно элюировали 0.11 г (18%) 4-метил-2H-хромена **100**, 0.11 г (18%)

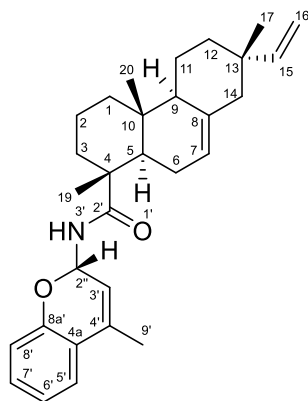
4-метил-2Н-хромена **101**, 0.18 г (29%) 3-метилен-2,3-дигидробензофуран **102**, 0.03 г (29%) 3-метилбензофуран **103**, 0.02 г (4%) соединения **104** и 0.04 г (4%) соединения **105**.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-((S)-4-метил-2Н-хромен-2-ил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (100).



Бесцветный осадок, т.пл. 168-170°C (этанол). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 540, 557, 752.14, 827, 889, 906, 923, 939, 971, 1000, 1037, 1081, 1122, 1149, 1209, 1243, 1274, 1322, 1363, 1380, 1448, 1473, 1490, 1608, 1664, 2844, 2863, 2904, 2915, 2941, 2971, 3438. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 215 (4.22), 259 (3.61), 301 (3.26). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, C^{20}H_3), 0.85 (3H, с, C^{17}H_3), 1.11 (1H, д.т, $J = 13.7, 6.8$, H-1), 1.16 (3H, с, C^{19}H_3), 1.26-1.35 (2H, м, H-11, 12), 1.43-1.54 (5H, м, H-12, 3, 11, 2, 2), 1.55-1.61 (1H, м, H-6), 1.64-1.70 (2H, м, H-6, 9), 1.73-1.99 (5H, м, H-1, 3, 14, 14, 5), 2.10 (3H, с, CH_3), 4.85 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.2$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.5, 1.2$, H-16), 5.21-5.26 (1H, м, H-7), 5.54 (1H, д, $J = 4.2$, H-3'), 5.77 (1H, д.д, $J = 17.5, 10.7$, H-15), 6.31 (1H, уш. с, $J = 8.8$, NH), 6.47 (1H, д.д, $J = 8.8, 4.2$, H-2'), 6.88 (1H, д, $J = 8.1$, H-8'), 6.94 (1H, д.д, $J = 8.0, 7.8$, H-6'), 7.16 (1H, д.д, $J = 8.1, 8.0$, H-7'), 7.23 (1H, д, $J = 7.8$, H-5'). Спектр ^{13}C ЯМР (75 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.87 (C-20), 16.76 (C-19), 17.57 (C-2), 17.62 (C-9'), 19.50 (C-11), 21.04 (C-17), 24.33 (C-6), 34.65 (C-10), 35.58 (C-12), 36.31 (C-13), 36.60 (C-3), 38.24 (C-1), 45.27 (C-5), 45.55 (C-14), 46.11 (C-4), 51.51 (C-9), 72.68 (C-2'), 108.80 (C-16), 114.96 (C-8'), 116.68 (C-6'), 120.32 (C-7), 120.80 (C-7'), 121.53 (C-4a'), 123.21 (C-5'), 129.12 (C-3'), 132.12 (C-4'), 135.06 (C-8), 149.86 (C-15), 150.96 (C-8'a), 177.85 (C-18). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 445 (4), 431 (4), 416 (8), 357 (4), 317 (2), 301 (25), 286 (16), 257 (35), 241 (34), 187 (14), 160 (23), 145 (100), 131 (26), 105 (21), 91 (25), 55 (23), 41 (16). Найдено: m/z 445.2964 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{O}_2\text{N}$. Вычислено: $M = 445.2975$.

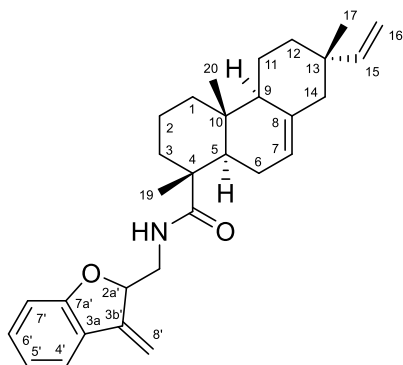
(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-триметил-N-((S)-4-метил-2Н-хромен-2-ил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (101).



Светло-желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} = +68.57$ (с 0.18, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 752, 1000, 1037, 1124, 1211, 1382, 1450, 1473, 1490, 1664, 2846, 2865, 2917, 2941, 3438. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 217 (4.33), 259 (3.81), 301 (3.49). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.81 (6H, с, C^{20}H_3 и C^{17}H_3), 1.16 (1H, д.т, $J = 13.9, 6.2$, H-1), 1.14 (3H, с, C^{19}H_3), 1.28-1.35 (2H, м, H-11, 12), 1.40-1.58 (5H, м, H-12, 3, 11, 2,

2), 1.60-1.64 (1H, м, H-6), 1.72-1.79 (2H, м, H-6, 9), 1.81-1.99 (5H, м, H-1, 3, 14, 14, 5), 2.10 (3H, с, CH₃), 4.89 (1H, д.д, $J = 10.6, 1.2$, H-16), 4.95 (1H, д.д, $J = 17.5, 1.2$, H-16), 5.21 (1H, д, $J = 4.4$, H-7), 5.56 (1H, д, $J = 4.5$, H-3'), 5.80 (1H, д.д, $J = 17.5, 10.6$, H-15), 6.33 (1H, д, $J = 8.5$, NH), 6.51 (1H, д.д, $J = 8.5, 4.5$, H-2'), 6.95 (1H, д, $J = 8.0$, H-8'), 7.01 (1H, д.д, $J = 8.1, 7.8$, H-6'), 7.24 (1H, д.д, $J = 8.1, 8.0$, H-7'), 7.29 (1H, д, $J = 7.8$, H-5'). Спектр ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, δ, м.д.): 15.12 (C-20), 16.99 (C-19), 17.85 (C-2), 17.91 (C-9'), 19.77 (C-11), 21.32 (C-17), 24.32 (C-6), 34.93 (C-10), 35.87 (C-12), 36.28 (C-13), 36.60 (C-3), 38.49 (C-1), 45.73 (C-5), 45.83 (C-14), 46.33 (C-4), 51.73 (C-9), 72.84 (C-2'), 109.07 (C-16), 116.76 (C-8'), 116.91 (C-6'), 120.61 (C-7), 121.13 (C-7'), 121.88 (C-4'a), 123.54 (C-5'), 129.40 (C-3'), 132.46 (C-4'), 135.31 (C-8), 150.13 (C-15), 151.31 (C-8'a), 178.29 (C-18). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 445 (7), 301 (12), 257 (19), 241 (15), 201 (5), 145 (100), 119 (9), 105 (14), 81 (14), 69 (10), 55 (14), 41 (13). Найдено: m/z 445.2969 [M]⁺. C₃₀H₃₉O₂N. Вычислено: M = 445.2970.

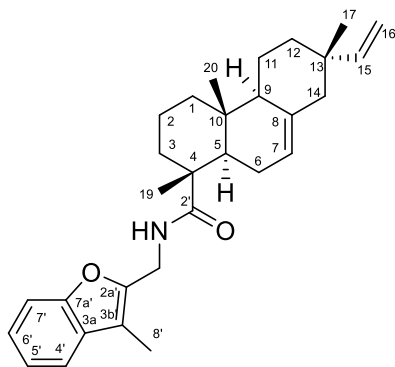
(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-((3-метилбензофуран-2-ил)метил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (102).



Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, 2C²⁰H₃), 0.83 (3H, с, 2C²⁰H₃), 0.85 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.88 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.09 (2H, м, 2H-1), 1.14 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.17 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.31 (4H, м, 2H-11, 12), 1.39-1.51 (10H, м, 2H-12, 3, 11, 2, 2), 1.73 (6H, м, H-6, 6, 9), 1.77-1.89 (10H, м, 2H-1, 3, 14, 14, 5), 3.28-3.32 (1H, м, CH₂), 3.36-3.42 (1H, м, CH₂), 3.75-3.83 (1H, м, CH₂), 3.96-4.04 (1H, м, CH₂), 4.84 (2H, д.д, $J = 10.7, 1.6$, 2H-16), 4.89 (2H, д.д, $J = 17.5, 1.6$, 2H-16), 5.03 (1H, д, $J = 3.2$, H-2'), 5.04 (1H, уш. ус, H-2'), 5.18-5.26 (4H, м, 2H-7, 2a'), 5.38 (1H, с, H-8'), 5.45 (1H, с, H-8'), 5.77 (2H, д.д, $J = 17.5, 10.7$, 2H-15), 6.10 (2H, м, 2-NH), 6.83 (2H, д, $J = 7.2$, 2H-7'), 6.89 (2H, д.д, $J = 7.6, 7.8$, 2H-5'), 7.19 (2H, д.д, $J = 7.8, 7.2$, 2H-6'), 7.30 (2H, д, $J = 7.6$, 2H-4').

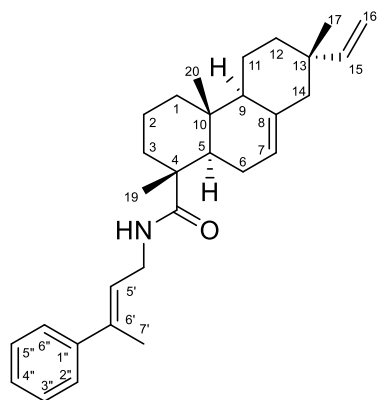
(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-((3-метилбензофуран-2-ил)метил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид 103.

Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = +21.87$ (с 0.36, CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 746, 910, 1002, 1105, 1120, 1153, 1180, 1195, 1238, 1278, 1332, 1367, 1384, 1454, 1475, 1519, 1637, 2823, 2848, 2865, 2921, 3353. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 252 (3.72), 278 (3.18), 285 (3.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C²⁰H₃), 0.89 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.06-1.14 (1H, м, H-1), 1.16-1.23 (2H, м, H-11, 12), 1.26



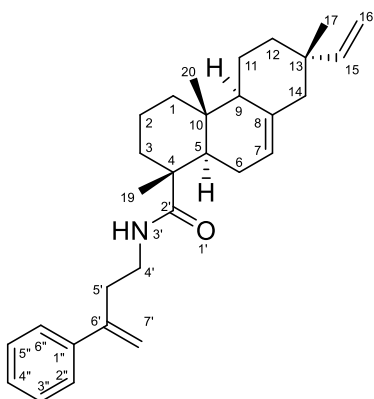
(3H, с, C¹⁹H₃), 1.29-1.37 (1H, м, H-2), 1.43-1.55 (4H, м, H-12, 3, 11, 2, 2), 1.59-1.62 (1H, м, H-6), 1.68-1.74 (2H, м, H-6, 9), 1.80-1.96 (5H, м, H-1, 3, 14, 14, 5), 2.07 (3H, с, H-8'), 3.98-4.06 (2H, м, CH₂), 4.84 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.8$, H-16), 4.89 (1H, д.д, $J = 17.5, 1.8$, H-16), 5.20-5.28 (1H, м, H-7), 5.74 (1H, м, NH), 5.78 (1H, д.д, $J = 17.5, 10.7$, H-15), 7.32 (1H, д.д, $J = 7.2, 7.0$, H-5'), 7.38 (1H, д.д, $J = 7.2, 6.8$, H-6'), 7.67 (1H, д, $J = 6.8$, H-7'), 7.85 (1H, д, $J = 7.0$, H-4'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 445 (89), 430 (100), 298 (4), 284 (4), 255 (28), 241 (18), 239 (27), 199 (7), 173 (6), 159 (5), 145 (81), 133 (6), 105 (7), 91 (7), 81 (7), 55 (5). Найдено: m/z 445.2971 $[M]^+$. C₃₀H₃₉O₂N. Вычислено: $M = 445.2975$. ЯМР спектр ¹³C представлен в таблице 15.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-(3-фенилбут-2-ен-1-ил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (104).



Желтое маслообразное вещество. ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 700, 912, 1027, 1072, 1101, 1240, 1261, 1380, 1415, 1452, 1496, 1521, 1646, 1727, 2865, 2925, 3060, 3079, 3398. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 247 (3.74). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 (3H, с, C²⁰H₃), 0.89 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.12-1.22 (1H, м, H-1), 1.27 (3H, с, C¹⁹H₃), 1.26-1.37 (2H, м, H-11, 12), 1.44-1.55 (5H, м, H-12, 3, 11, 2, 2), 1.58-1.62 (1H, м, H-6), 1.65-1.74 (2H, м, H-6,9), 1.78-1.95 (5H, м, H-1, 3, 14, 14, 5), 2.07 (3H, с, CH₃), 3.99 (1H, д.д, $J = 13.9, 6.2$, H-3'), 4.07 (1H, д.д, $J = 13.9, 6.2$, H-3'), 4.84 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.8$, H-16), 4.90 (1H, д.д, $J = 17.6, 1.8$, H-16), 5.22-5.30 (1H, м, H-7), 5.72 (1H, т, $J = 6.2$, CH=), 5.75 (1H, м, NH), 5.77 (1H, д.д, $J = 17.6, 10.7$, H-15), 7.04 (2H, м, H-2'', 6''), 7.26 (2H, м, H-3'', 5''), 7.31 (2H, м, H-4''). Спектр ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, δ , м.д.): 15.24 (C-20), 16.00 (CH₃), 17.30 (C-19), 18.05 (C-2), 19.84 (C-11), 21.37 (C-17), 24.76 (C-6), 35.02 (C-10), 35.94 (C-12), 36.66 (C-13), 37.12 (C-3), 38.32 (C-4'), 38.67 (C-1), 45.62 (C-5), 45.92 (C-14), 46.24 (C-4), 51.89 (C-9), 109.11 (C-16), 120.77 (C-7), 123.49 (C-5'), 125.63 (C-2'', 6''), 127.16 (C-4''), 128.16 (C-3'', 5''), 135.53 (C-8), 138.36 (C-6'), 142.73 (C-1''), 150.21 (C-15), 178.38 (C-18). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 433 (5), 315 (6), 300 (15), 271 (12), 255 (52), 239 (33), 145 (26), 121 (38), 109 (38), 91 (64), 79 (43), 67 (43), 57 (49), 55 (100), 41 (85). Найдено: m/z 433.6675 $[M]^+$. C₃₀H₄₁ON. Вычислено: $M = 433.6668$.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-(3-фенил-3-ен-1-ил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (105).



Желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} = 0.00$ (с 2.67, CHCl_3). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 701, 754, 777, 906, 998, 1203, 1259, 1367, 1384, 1448, 1523, 1631, 2852, 2863, 2923, 3056, 3079, 3355. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 242 (3.83). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д., J/Гц): 0.83 (3H, с, C^{20}H_3), 0.86 (3H, с, C^{17}H_3), 1.08-1.12 (1H, м, H-1), 1.23 (3H, с, C^{17}H_3), 1.28-1.35 (2H, м, H-11, 12), 1.44-1.54 (4H, м, H-12, 3, 11, 2), 1.54-1.61 (2H, м, H-2, 6), 1.72-1.75 (2H, м, H-6,9), 1.77-1.98 (5H, м, H-1, 3, 14, 14, 5), 2.70 (1H, д, $J = 6.7$, H-4'), 2.72 (1H, д, $J = 6.7$, H-4'), 3.29 (H, д.д, $J = 6.5, 7.0$, H-3'), 3.29 (H, д.д, $J = 6.5, 7.0$, H-3'), 4.84 (1H, д.д, $J = 10.7, 1.4$, H-16), 4.90 (1H, д, $J = 17.4, 1.4$, H-16), 5.09 (1H, д, $J = 1.2$, H-6'), 5.20-5.26 (1H, м, H-7), 5.35 (1H, д, $J = 1.2$, H-6'), 5.72 (1H, т, $J = 6.5$, NH), 5.77 (1H, д.д, $J = 17.7, 10.7$, H-15), 7.04 (1H, м, H-4''), 7.30 (2H, м, H-3'', 5''), 7.38 (2H, м, H-2'', 6''). Спектр ^{13}C ЯМР (125 MHz, CDCl_3 , δ , м.д.): 15.18 (C-20), 16.99 (C-19), 17.95 (C-2), 19.76 (C-11), 21.28 (C-17), 24.60 (C-6), 29.52 (CH_2), 34.83 (C-10), 34.9 (C-4'), 35.84 (C-12), 36.60 (C-13), 36.94 (C-3), 38.14 (NHCH₂), 38.58 (C-1), 45.44 (C-5), 45.83 (C-14), 46.05 (C-4), 51.28 (C-9), 109.04 (C-16), 114.29 (C-7'), 120.71 (C-7), 125.92 (C-2'', 6''), 127.63 (C-4''), 128.38 (C-3'', 5''), 135.40 (C-8), 142.50 (C-1''), 145.69 (C-6'), 150.15 (C-15), 178.27 (C-18). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 431 (29), 429 (8), 416 (100), 257 (13), 241 (20), 173 (8), 145 (14), 131 (41), 119 (12), 109 (16), 91 (20), 81 (21), 69 (11), 55 (19), 41 (8). Найдено: m/z 431.3176 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{ON}$. Вычислено: $M = 431.3183$.

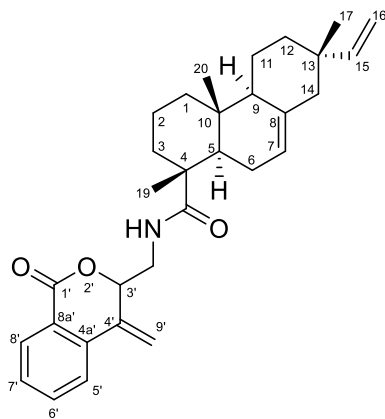
Выдерживание 3-метилен-2,3-дигидробензофурана 102 в HCl.

К раствору 0.16 г (0.37 ммоль) соединения **102** в 5 мл MeOH добавили 1.0 мл конц. HCl и перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, добавили CHCl_3 (10 мл) и промыли водой (3 × 5 мл). Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир, 2:1). Выделили 0.07 г. (50%) соединения **105**.

(1R,4aR,4bS,7S,10aR)-1,4a,7-Триметил-N-((4-метилен-1-оксоизохроман-3-ил)метил)-7-винил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-карбоксамид (107a,b).

К раствору 0.50 г (1.41 ммоль) соединения в 2 мл ДМФА в токе аргона добавили 0.42 г (1.71 ммоль) **106**, 0.91 г (2.81 ммоль) Cs_2CO_3 , и 0.08 г (0.07 ммоль) $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$.

Перемешивали при 80°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, добавили 30 мл этилацетата, органический слой отделили, промыли водой (3x5 мл) и сушили над K₂CO₃. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир-эфир). Выделили 0.47 г. (70%) соединения **107a,b**.



Бесцветное маслообразное вещество, т.пл. 172-180°C (CHCl₃). ИК-спектр (в тонком слое) $\nu/\text{см}^{-1}$: 1000, 1039, 1078, 1116, 1160, 1201, 1265, 1384, 1413, 1459, 1525, 1606, 1639, 1726, 2867, 2925, 3400. УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 228 (3.97), 254 (3.74), 289 (3.14). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 0.82 (3H, с, C²⁰H₃), 0.87 (3H, с, C²⁰H₃), 0.93 (3H, с, C¹⁷H₃), 0.95 (3H, с, C¹⁷H₃), 1.09-1.20 (2H, м, 2H-1), 1.23 (6H, с, 2C¹⁹H₃), 1.26-1.36 (4H, м, 2H-11, 12), 1.42-1.55 (10H, м, 2H-12, 3, 11, 2, 6), 1.62-1.77 (6H, м, 2H-2, 6, 9), 1.79-1.95 (10H, м, 2H-1, 3, 14, 14, 5), 3.48-3.59 (2H, м, 2-H-3'a), 3.76-3.87 (2H, м, 2-H-3'a), 4.83 (2H, д.д, $J = 10.7, 1.6$, 2H-16), 4.88 (2H, д.д, $J = 17.5, 1.6$, 2H-16), 5.10-5.14 (2H, м, 2H-3'), 5.18-5.27 (2H, м, 2H-7), 5.43 (1H, с, H-9'), 5.44 (1H, с, H-9'), 5.75 (2H, д.д, $J = 17.5, 10.7$, 2H-15), 5.78 (2H, с, 2H-9'), 6.24 (2H, м, 2-NH), 7.45 (2H, д.д, $J = 7.3, 7.5$, 2H-7'), 7.59 (2H, д, $J = 7.0$, 2H-5'), 7.61 (2H, д.д, $J = 7.5, 7.0$, 2H-6'), 8.08 (2H, д, $J = 7.3$, 2H-8'). Спектр ¹³C ЯМР (125 MHz, CDCl₃, δ , м.д.): 15.34 (C-20), 17.30, 17.32 (C-19), 18.04, 18.07 (C-2), 19.91 (C-11), 21.44 (C-17), 24.86 (C-6), 35.1, 35.07 (C-10), 35.98, 37.22 (C-12), 37.33 (C-13), 38.67 (C-3), 41.34 (C-1), 45.45, 45.66 (NHCH₂), 45.97 (C-14), 48.31 (C-5), 46.87 (C-4), 51.95, 51.97 (C-9), 79.91, 80.12 (C-3), 111.92 (C-16), 118.35 (C-9'), 123.09 (C-7), 125.69 (C-8'a), 130.22 (C-7'), 130.87 (C-8'), 135.83 (C-6'), 135.91 (C-4'), 138.66 (C-8), 138.78, 138.91 (C-4'a), 150.31 (C-15), 164.54 (C-1'), 179.25 (C-18). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 473 (56), 471 (8), 458 (19), 456 (15), 368 (11), 300 (19), 284 (24), 270 (10), 255 (43), 239 (84), 149 (77), 131 (36), 119 (39), 109 (51), 104 (96), 91 (69), 79 (45), 76 (79), 67 (54), 55 (100), 49 (44), 41 (89), 28 (68), 17 (67). Найдено: m/z 473.2919 [M]⁺. C₃₁H₃₉O₃N. Вычислено: M = 473.2925.

Выводы

1. Реакцией прямого каталитического аминирования метил 14 α -гидрокси-15,16-дигидроизопимарата азотсодержащими нуклеофилами впервые синтезирован ряд 7- и 14-азотсодержащих производных трициклических дитерпеноидов. Выявлено значительное влияние природы нуклеофила, состава каталитической системы и условий реакции на селективность процесса. Реакции дитерпеноидного аллильного спирта с 3-нитроанилином, 3-(трифторметил)анилином, 4-(трифторметил)анилином, 4-аминоацетофеноном протекают с образованием смеси 7 α - и 7 β - и 14-замещенных производных дитерпеноидов. Реакции с 2-нитроанилином, 4-нитро-2-хлоранилином, 4-метокси-2-нитроанилином, бензолсульфамидом и трет-бутилкарбаматом протекают селективно с образованием 7 α -аминозамещенных производных 15,16-дигидросандаракопимаровой кислоты.

2. Установлено, что окисление метил изоимарата в условиях Вакер-процесса протекает с образованием метил 15-оксо-15,16-дигидроизоимарата, на основе которого предложены однореакторные методики синтеза 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризоимаранов. Показано, что их образование является результатом домино-реакции, включающей иодирование, окисление по Корнблему и реакцию с аминокислотами. Конденсацией генерируемого из метил 15-оксо-15,16-дигидроизоимарата кетоальдегида и триптаминов синтезированы β -карболины, содержащие дитерпеновый заместитель.

3. Реакцией хлорангидрида изоимаровой кислоты с гидрохлоридом пропаргиламина получен N-пропаргиламид изоимаровой кислоты, циклоизомеризация которого в условиях катализа хлоридом золота (III) приводит к образованию 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-метилоксазола. Взаимодействие хлорангидрида изоимаровой кислоты с пропаргиламином в присутствии ZnI_2 является удобным способом синтеза терпеноидного 5-метилен-4,5-дигидрооксазола.

4. Предложены способы получения 5-(бромметил)- и 5-(азидометил)-2-(додекагидрофенантрен-1-ил)оксазолов – ключевых соединений в синтезе гибридных структур. Проведены селективные модификации структур, позволяющие ввести аминокислотные заместители, триазольные циклы по функциональным группам.

5. Изучено Pd-катализируемое кросс-сочетание N-(2,3-бутадиенил)карбоксамида изоимаровой кислоты с иод(бром)аренами:

– реакцией с иодбензолом, 2-, 3-, 4-метокси-иодбензолом, 4-иодбензонитрилом, 1-иод-3-(трифторметил)бензолом, 2-гидрокси-5-иод-3-метоксибензальдегидом и метиловым эфиром 2-ацетамидо-5-бромбензойной кислоты получены соответствующие 2-(додекагидрофенантрен-1-ил)-5-(1-арилвинил)-4,5-дигидрооксазолы;

– взаимодействие с N-Вос-2-иоданилином протекает с образованием продуктов циклизации с участием заместителя в ароматическом цикле – соответствующих индолодитерпеноидов в качестве основных продуктов;

– кросс-сочетание-циклизация с 2-иодфенолом протекает более сложно и приводит к образованию дитерпеноидных бензофуранов, бензопиранов и стириламидов;

– кросс-сочетание с 2-иодбензойной кислотой дает исключительно 4-метилен-3-((додекагидрофенантрен-1-карбоксаимид)метил)-изохромен-1-он.

6. На базе медицинского факультета НГУ и лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН осуществлено первичное тестирование *in vitro* некоторых новых производных изопимаровой кислоты (47 соединений) и выявлены перспективные для дальнейшего изучения ингибиторы роста опухолевых клеток человека.

Список сокращений

Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
COSY	корреляционная спектроскопия
CTD ₅₀	среднее значение концентрации, ингибирующее 50% клеточной жизнедеятельности
DBU	диазабиклоундецен
DDQ	2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон
IC ₅₀	концентрация вещества, ингибирующая жизнеспособность клеток
maxi-K каналы	Ca ²⁺ чувствительные калиевые каналы высокой проводимости
n-Bu	н-бутил
Py	пиридин
St.	стрептококк
Tf	трифлат
Ts	тозил
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека
ВК-каналы	калиевые каналы клеточных мембран, высокоспецифичные белковые структуры, обеспечивающие проникновение ионов калия и некоторых других низкомолекулярных веществ через клеточную мембрану. Участвуют в образовании мембранного потенциала покоя, обеспечивают реполяризацию мембраны во время потенциала действия, формируют следовую гиперполяризацию, модулируют повторную активность, имеют очень большое значение в регуляции секреции медиатора из нервных окончаний, принимают участие в механизмах обучения и памяти.
ГАМК	гамма-аминомасляная кислота
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ИК	инфракрасный
KCCB–	константа спин-спинового взаимодействия
ЛПС	липополисахарид
МАРК	митоген-активируемая протеинкиназа
МИК	минимальная ингибирующая концентрация
МТТ-тест	колориметический тест для оценки метаболической активности клеток
ТГФ	тетрагидрофуран
ТФУ	трифторуксусная кислота

Клеточные линии:

A549	альвеолярная аденокарцинома человека
BT474	рак молочной железы
CEM-13	клетки Т-клеточных лейкозов человека
DU145	рак предстательной железы
ES-2	язвенная карцинома желудка
HeLa	рак шейки матки
HEp-2	опухоль гортани
HL-60	промиелоцитарный лейкоз
K562	миелоидный лейкоз
KB	рак полости рта
MCF-7	рак молочной железы
MDA-MB-231	аденокарцинома молочной железы
MEL-8	меланома
MT-4	клетки Т-клеточной лейкемии человека
PANC-1	эпителиальная карцинома
PC3	рак предстательной железы
PSN	аденокарцинома
U-937	клетки моноцитов лейкемии-лимфомы человека

Список литературы

-
- 1 Newman, D.J., Cragg, G.M. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014 // J. Nat. Prod. – 2016. – V. 79 – N 3. – P. 629-661.
 - 2 Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin // Nat. Prod. Rep. – 2015. – V. 32 – N 10. – P. 1654-1663.
 - 3 Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin // Nat. Prod. Rep. – 2017. – V. 34 – N 10. – P. 1233-1243.
 - 4 Palkin, S., Harris, T.H. The resin acids of American turpentine gum. The preparation of the pimaric acids from *Pinus Palustris* // J. Am. Chem. Soc. – 1933. – V. 55. – N 9. – P. 3677-3684.
 - 5 Nardi, A., Calderone, V., Chericoni, S., Morelli, I. Natural modulators of large-conductance calcium-activated potassium channels // Planta Med. – 2003. – V. 69. – N 10. – P. 885-892.
 - 6 Wulff, H., Zhorov, B.S. K⁺channel modulators for the treatment of neurological disorders and autoimmune diseases // Chem. Rev. – 2008. – V. 108. – N 5. – P. 1744-1773.
 - 7 Imaizumi, Y., Sakamoto, K., Yamada, A., Hotta, A., Ohya, S., Muraki, K., Uchiyama, M., Ohwada, T. Molecular basis of pimarane compounds as novel activators of large-conductance Ca²⁺-activated K⁺ channel α -subunit // Mol. Pharmacol. – 2002. – V. 62. – N 4. – P. 836-846.
 - 8 Ottosson, N.E., Wu, X., Nolting, A., Karlsson, U., Lund, P.E., Ruda, K., Svensson, S., Konradsson, P., Elinder, F. Resin-acid derivatives as potent electrostatic openers of voltage-gated K channels and suppressors of neuronal excitability // Sci. Rep. – 2015. – V. 5. – P. 13278.
 - 9 Shiono, Y., Matsui, N., Imaizumi, T., Koseki, T., Murayama, T., Kwon, E., Abe, T., Kimura, K. An unusual spirocyclic isopimarane diterpenoid and other isopimarane diterpenoids from fruiting bodies of *Xylaria polymorpha* // Phytochem. Lett. – 2013. – V. 6. – N 3. – P. 439-443.
 - 10 Singh, S.B., Goetz, M.A., Zink, D.I., Dombrowski, A.W., Polishook, Y.D., Garcia, M.L., Schmalhofer, W., McManus, O.B., Kaczorowski, G.Y. Maxikdiol: a novel dihydroxyisopimarane as an agonist of Maxi-K channels // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1994. – N 22. – P. 3349-3352.
 - 11 Salari, S., Ejneby, M.S., Brask, J., Elinder F. Isopimaric acid - A promiscuous ion channel modulator and a potential drug candidate against atrial fibrillation // Supplement 1. – 2016. – V. 110. – N 3. – P. 455a.

12 Salari, S., Ejneby, M.S., Brask, J., Elinder F. Isopimaric acid – a multi-targeting ion channel modulator reducing excitability and arrhythmicity in a spontaneously beating mouse atrial cell line // *Acta Physiologica* – 2017. – P. 222.

13 Börjesson, S. I., Parkkari, T., Hammarström, S., Elinder F. Electrostatic tuning of cellular excitability // *Biophys J.* – 2010. – V. 98. – N 3. – P. 396-403.

14 Elinder, F., Arhem, P. Metal ion effects on ion channel gating // *Q Rev Biophys.* – 2004. – V. 36. – P. 373-427.

15 Ni, H., Narsingani, K., Zhang, H., Giles, W. R. Can principles of the surface potential be combined with knowledge of natural products to reduce atrial rhythm disturbances? // *Acta Physiologica* – 2017.

16 Ohashi, K., Bohgaki, T., Matsubara, T., Shibuya, H. Indonesian medicinal plants. XXIII. Chemical structured of two new migrated pimarane-type diterpenes, neoorthosiphols A and B, and suppressive effects on rat thoracic aorta of chemical constituents isolated from the leaves of orthosiphon aristatus (Lamiaceae) // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – V. 48. – N 3. – P. 433-435.

17 Ambrosio, S.R., Tirapelli, C.R., Bonaventura, D., De Oliveira, A.M., Da Costa, F.B. Pimarane diterpene from *Viguiera arenaria* (Asteraceae) inhibit rat carotid contraction // *Fitoterapia.* – 2002. – V. 73. – N 6. – P. 484-489.

18 Tirapelli, C.R., Ambrosio, S.R., Da Costa, F.B., De Oliveira, A.M. Evidence for the mechanisms underlying the effects of pimaradienoic acid isolated from the roots of *Viguiera arenaria* on the aorta // *Pharmacology.* – 2004. – V. 70. – N 1. – P. 31-38.

19 Tirapelli, C.R., Ambrosio, S.R., Da Costa, F.B., Coutinho, S.T., De Oliveira, A.M., De Oliveira, D.C. Pharmacological comparison of the vasorelaxant action displayed by kaurenoic acid and pimaradienoic acid // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2005. – V. 57. – N 8. – P. 997-1004.

20 Tirapelli, C.R., Filho, M.A.N., Bonaventura, D., Melo, M.C.C., Ambrosio, S.R., De Oliveira, A.M., Bendhack, L.M., Da Costa, F.B. Pimaradienoic acid inhibits vascular contraction and induces hypotension in normotensive rats // *J. Pharm. Pharmac.* – 2008. – V. 60. – N 4. – P. 453-459.

21 Nogueira, M.S., Da Costa, F.B., Brun, R., Kaiser, M., Schmidt, T.J. *ent*-Pimarane and *ent*-kaurane diterpenes from *Aldama discolor* (Asteraceae) and their antiprotozoal activity. // *Molecules.* – 2016. – V. 21. – N 9. – P. e1237.

22 Zaugg, J., Khom, S., Eigenmann, D., Baburin, I., Hamburger, M., Hering, S. Identification and characterization of GABAA receptor modulatory diterpenes from *Biota*

orientalis that decrease locomotor activity in mice // J Nat Prod. – 2011. – V. 74. – N 8. – P. 1764-1772.

23 Moradi-Afrapoli, F., Ebrahimi, S.N., Smiesko, M., Hamburger, M. HPLC-based activity profiling for GABAA receptor modulators in extracts: validation of an approach utilizing a larval zebrafish locomotor Assay // J Nat Prod. – 2017. – V. 80. – N 5. – P. 1548-1557.

24 Li, W.-H., Chang, S.-T., Chang, S.-C., Chang, H.-T. Isolation of antibacterial diterpenoids from *Cryptomeria japonica* bark // Nat. Prod. Res. – 2008. – V. 22. – N 12. – P. 1085-1093.

25 Perez, G.R.M., Garcia, B. E. Diterpenoids from the freshwater green algae *Rhizoclonium hieroglyphicum* with antibacterial activity // J. Asian Nat. Prod. Res. – 2011. – V. 13. – N 10. – P. 934-941.

26 Cheng, S.S., Chang, S.T. Bioactivity and characterization of exudates from *Cryptomeria japonica* bark // Wood Sci. Technol. – 2014. – V. 48. – N 4. – P. 831-840.

27 Xiao, D., Kuroyanagi, M., Itani, T., Matsuura, H., Udayama, M., Murakami, M., Umehara, K., Kawahara, N. Studies on constituents from *Chamaecyparis pisifera* and antibacterial activity of diterpenes // Chem Pharm Bull. – 2001. – V. 49. – N 11. – P 1479-1481.

28 Porto, T.S., Furtado, N.A., Heleno, V.C., Martins, C.H., Da Costa, F.B., Severiano, M.E., Silva, A.N., Veneziani, R.C., Ambrosio, S.R. Antimicrobial *ent*-pimarane diterpenes from *Viguiera arenaria* against Gram-positive bacteria // Fitoterapia. – 2009. – V. 80. – N 7. – P. 432-436.

29 Ansell, S.M., Pegel, K.H., Avenue, K.G.V, Africa, S. Diterpenes from the Timber of 20 Er *Erythroxylum species* // Phytochem. – 1993. – V. 32 – N. 4 – P. 953-959.

30 Porto, T.S., Simao, M.R., Carlos, L.Z., Martins, C.H.G., Furtado, N.A.J.C., Said, S. Pimarane-type diterpenes obtained by biotransformation: Antimicrobial properties against clinically isolated gram-positive multidrug-resistant bacteria // Phytother Res. – 2013. – V. 27. – N 10. – P. 1502-1507.

31 Gibbons, S. Anti-staphylococcal plant natural products // Nat. Prod. Rep. – 2004. – V. 21. – N 2. – P. 263-277.

32 Copp, B.R., Pearce, A.N. Natural product growth inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*. // Nat. Prod. Rep. – 2007. – V. 24. –N 2. – P. 278-279.

33 Woldemichael, G.M., Wächter, G., Singh, M.P., Maiese, W.M., Timmermann, B.N. Antibacterial diterpenes from *Calceolaria pinifolia* // J. Nat. Prod. – 2003. – V. 66 – N 2. – P. 242-246.

34 Siridechakorn, I., Cheenpracha, S., Ritthiwigrom, T., Phakhodee, W., Deachathai, S., Machan, T., Ruankeaw, N. Isopimarane diterpenes and flavan derivatives from the twigs of *Caesalpinia furfuracea* // *Phytochem. Lett.* – 2014. – V. 7. – P. 186-189.

35 Lu, X.-L., Liu, J.-T., Liu, X.-Y., Gao, Y., Zhang, J., Jiao, B.-H., Zheng, H. Pimarane diterpenes from the arctic fungus *Eutypella* sp. D-1. // *J. Antibiot.* – 2014. – V. 67. – P. 171-174.

36 Ulubelen, A., Topcu, S.G., Goren, A.C., BozokJohansson, C., Celik, C., Kokdil, G., Voelter, W. A new antibacterial diterpene from the roots of *Salvia caespitosa* // *Nat. Prod. Lett.* – 2001. – V. 15. – N 5. – P. 307-314.

37 Hu, J., Song, Y., Li, H., Mao, X., Zhao, Y. M., Shi, X. Antimicrobial and cytotoxic isopimarane diterpenoid glycosides from *Microlepia pilosissima* Ching // *Fitoterapia.* – 2015. – V. 101. – P. 27-33.

38 Veneziani, R.C.S., Ambrosio, S.R., Martins, C.H.G., Lemes, D.C., Oliveira, L.C. Chapter 4-Antibacterial potential of diterpenoids // *Stud. Nat. Prod. Chem.* – 2017. – V. 54. – P.109-139.

39 Porto, T.S., Rangel, R., Furtado, N.A., De Carvacho, T.C., Martins, C.H., Veneziani, R.C., Da Costa, F.B., Vinnolis, A.H., Cunha, W.R., Heleno, V.C., Ambrosio S.R. Pimarane-type diterpenes: antimicrobial activity aganst oral pathogens // *Molecules.* – 2009. – V. 14. – N 1. – P. 191-199.

40 Ali, F., Sangwan, P.L., Koul, S., Pandey, A., Bani, S., Abdullah, S.T., Sharma, P.R, Kitchlu, S, Khan, I.A. 4-*epi*-Pimaric acid: a phytomolecule as a potent antibacterial and anti-biofilm agent for oral cavity pathogens. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.*– 2012. – V. 31. – N 2. – P. 149-159.

41 Rubio, J., Calderon, J.S., Flores, A., Castroa, C, Cespedes, C.L. Trypanocidal activity of oleoresin and terpenoids isolated from *Pinus oocarpa*. // *Z Naturforsch.* – 2005. – V. 60. – N 9-10. – P. 711-716.

42 Ambrosio, S.R., Arakawa, N.S., Esperadium, V.R., Albuquerque, S., Da Costa, F.B. Trypanocidal activity of pimarane diterpenes from *viguiera arenaria* (asteraceae) // *Phytother. Res.* – 2008. – V. 22. – N 10. – P. 1413-1415.

43 Pferschy-Wenzig, E.M., Kunert, O., Presser, A., Bauer, R., Agric, J. In vitro anti-inflammatory activity of Larch (*Larix deciduas* L.) sawdust // *J. Agric. Food Chem.* – 2008. – V. 56. – N 24. – P. 11688-11693.

44 Masuda, T., Masuda, K., Shiragami, Sh., Jitoe, A., Nakatani, N. Orthosiphol A and B, novel diterpenoid inhibitors of TPA (12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate)-induced

inflammation, from *Orthosiphon stamineus* // Tetrahedron. – 1992. – V. 48. – N 33. – P. 6787-6792.

45 Kang, O.-H., Chae, H.-S., Choi, J.-G., Oh, Y.-Ch., Lee, Y.-S., Kim, Y.-H., Seung, M.-Y., Yang, H.-Y., Bae, K.-H., Lee, Y.-H., Shin, B.-W., Kwon, B.-Y. *ent*-Pimara-8(14), 15-dien-19-oic acid isolated from the roots of *Aralia cordata* inhibits induction of inflammatory mediators by blocking NF- κ B activation and mitogen-activated protein kinase pathways // Eur. J. Pharmacol. – 2008. – V. 601. – N 1-3. – P. 179-185.

46 Kang, H.-S., Kim, Y.-H., Lee, C.-S., Lee, J.-J., Choi, I., Pyun, K.-H. Suppression of interleukin-1 and tumor necrosis factor- α production by acanthoic acid, (–)-pimara-9(11),15-dien-19-oic acid, and its antifibrotic effects *in vivo* // Cell. Immunol. – 1996. – V. 170. – N 2. – P. 212-221.

47 Kim, K.N., Ham, Y.M., Moon, J.Y., Kim, M.J., Jung, Y.H., Jeon, Y.J., Lee, N.H., Kang, N., Yang, H.M., Kim, D., Hyun, C.-G. Acanthoic acid induces cell apoptosis through activation of the p38 MAPK pathway in HL-60 human promyelocytic leukaemia // Food Chemistry. – V. 135. – N 3. – P. 2112-2117.

48 Pat. 20030050338 A1 US. Novel interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha modulators, synthesis of said and their enantimoners and methods of using said modulators / Palladino M., Theodorakis E.A. University of California Nereus Pharmaceuticals Inc – 1999.05.14.

49 Bai, T., Yao, Y.L., Jin, X.J., Lian, L.H., Li, Q., Yang, N., Jin, Q., Wu, Y.L., Nan, J.X. Acanthoic acid, a diterpene in *Acanthopanax koreanum*, ameliorates the development of liver fibrosis via LXRs signals // Chem. Biol. Interact. – 2014. – V. 218. – P. 63-70.

50 Nan, J.X., Jin, X.J., Lian, L.H., Cai, X.F., Jiang, Y.Z., Jin, H.R., Lee, J.J. A Diterpenoid acanthoic acid from *Acanthopanax koreanum* protects against D-galactosamine / Lipopolysaccharide-induced fulminant hepatic failure in mice // Biol Pharm Bull. – 2008. – V. 31. – N 4. – P 738-42.

51 Jayasuriya, H., Herath, K.B., Ondeyka, J.G., Guan, Z., Borris, R.P., Tiwari, S., de Jong, W., Chavez, F., Moss, J., Stevenson, D.W., Beck H.T., Slattery, M., Zamora, N., Schulman, M., Ali, A., Sharma, N., MacNaul, K., Hayes, N., Menke, J.G., Singh, S.B. Diterpenoid, steroid, and triterpenoid agonists of liver X receptors from diversified terrestrial plants and marine sources // J Nat Prod. – 2005. – V. 68. – N 8. – P. 1247-1252.

52 Pat. 6,881,857 B2 US Tricyclic diterpene derivatives / Palladino M., Encinitas, CA (US); Emmanuel A. Theodorakis, San Diego – 19.04.2005.

53 Qiushi, W., Li, G., Xu, G. Acanthoic acid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury // Eur. J. Pharmacol. – 2015. – V. 750. – P. 32-38.

54 Li, Y., Zhang, X.S., Yu, J.L. Acanthoic acid inhibits LPS-induced inflammatory response by activating LXR α in human umbilical vein endothelial cells // Int Immunopharmacol. – 2016. – V. 32. – P. 111-115.

55 Lee, Y.S.: "Doctorate Thesis", 1990, Seoul National University, article "Pharmacological study for (-)-pimara-9(11),15-diene-19-oic acid, A component of *acanthopanax koreanum nakai*".

56 Tanaka, R., Tokuda, H., Ezaki, Y. Cancer chemopreventive activity of “rosin” constituents of *Pinus spez.* and their derivatives in two-stage mouse skin carcinogenesis test // Phytomed. – 2008. – V. 15. – N 11. – P. 985-992.

57 Yang, N.Y., Liu, L., Tao, W.W., Duan, J.A., Tian, L.J. Diterpenoids from *Pinus massoniana* resin and their cytotoxicity against A431 and A549 cells // Phytochem. – 2010. – V. 71. – N 13. – P. 1528-1533.

58 Li, F., Ma, J., Li, C.-J., Yang, J.-Z., Zhang, D., Chen, X.-G., Zhang, D.-M. Bioactive isopimarane diterpenoids from the stems of *Euonymus oblongifolius* // Phytochem. – 2017. – V. 135. – P. 144-150.

59 Abu, N., Yeap, S.K., Pauzi, A.Z., Akhtar M.N., Zamberi, N.R., Ismail, J., Zareen, S., Alitheen, N. B. Dual Regulation of cell death and cell survival upon induction of cellular stress by isopimara-7,15-dien-19-oic acid in cervical cancer, HeLa cells In vitro. // Front Pharmacol. – 2016. – V 7. – N 89.

60 Takeda, S., Kurosawa, E., Komiyama, K., Suzuki T. The structures of cytotoxic diterpenes containing bromine from the marine Red Alga *Laurencia obtusa* (Hudson) Lamouroux // Bull. Chem. Soc. Jap. – 1990. – V. 63. – N 11. – P. 3066-3072.

61 Li, X.L., Gao, L.H., Li, H.M., Wang, L.T., Lee, K.H., Li, R.T. Diterpenoids from the stems of *Tripterygium hypoglaucum* (Celastraceae) and cytotoxic evaluation // Phytochem. Lett. – 2015. – V. 12 – P. 84-89.

62 Chang, L.Ch., Song, L.L., Pork, E.Y., Luyengi, L., Lee, K.Y., Farnsworth, N.R., Pezzuto, Y.M., Kinghorn, A.D. Bioactive constituents of *Thuja occidentalis* // J. Nat. Prod. – 2000. – V. 63. – P. 1235-1238.

63 Lekphrom, R., Kanokmedhakul, S., Kanokmedhakul, K. Bioactive diterpenes from the aerial parts of *Anisochilus harmandii* // Planta Med. – 2010. – V. 76. – N 7. – P. 726-728.

64 Woldemichael, G.M., Franzblau, S.G., Zhang, F., Wang, Y., Timmermann, B.N. Inhibitory effect of sterols from *Ruprechtia triflora* and diterpenes from *Calceolaria pinnifolia*

on the growth of *Mycobacterium tuberculosis* // *Planta Med.* – 2003. – V. 69. – N 7. – P. 628-631.

65 Thongnest, S., Mahidol, Ch., Sutthivaiyakit, S., Ruchirawat, S. Oxygenated pimarane diterpenes from *Kaempferia marginata* // *J. Nat. Prod.* – 2005. – V. 68. – N 11. – P. 1632-1636.

66 Win, N.N., Ito, T., Matsui, T., Aimaiti, S., Kodama, T., Ngwe, H., Okamoto, Y., Tanaka, M., Asakawa, Y., Abe, I., Morita, H. Kaempulchraols P–T, Diterpenoids from *Kaempferia pulchra* rhizomes collected in myanmar // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2016. – V. 26. – N 7. – P. 1789-1793.

67 Win, N.N., Ngwe, H., Abe, I., Morita, H. Naturally occurring Vpr inhibitors from medicinal plants of Myanmar // *J Nat Med.* – 2017. – V. 71. – N 14. – P. 579-589.

68 Huang, S. Z., Ma, Q. Y., Fang, W. W, Xu, F. Q., Peng, H., Dai., Zhou H. F., Zhao Y. X., Three new isopimarane diterpenoids from *Excoecaria acerifolia* // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2013. – V 15. – P. 750–755.

69 Muñoz, E., Avila, J.G., Alarcón, J., Kubo, I., Werner E., Céspedes C.L. Tyrosinase inhibitors from *calceolaria integrifolia* s.l.: *calceolaria talcana* aerial parts // *J. Agric. Food Chem.* – 2013. – V. 61. – N 18. – P. 4336-4343.

70 Бардышев, И.И., Дегтеренко, А.С., Пехк, Т.И., Янковская, Г.С. О свойствах и строении дитерпеновых кислот ряда пимарана и изопимарана // *Журн. орган. химии.* – 1981. – Т. 17. – Вып. 12. – P. 2568-2573.

71 Aiyar, V.N. Seshadri, T.R. Components of *croton oblongifolius*—III: constitution of oblongifolic acid // *Tetrahedron.* – 1970. – V. 26. – N 22. – P.5275-5279.

72 Feliciano, A.S., Medarde, M., Caballero, E., Tome, F., Hebrero, B. β -Stereospecific hydroboration of 13-*epi*-pimar-8(14)-enes // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* – 1992. – V. 13. – P. 1665-1670.

73 Huang, Y., Chen, X., Deng, Y., Zhou, D., Wang, L. Fluid catalytic cracking catalyst residue (FC3R): an excellent mineral by-product for improving early-strength development of cement mixtures // *Chem. Eng. J.* – 2015. – V. 269. – P. 434-443.

74 Huang, Y., Wang, L., Chen, X., Wei, X., Liangab, J., Li, W. Intrinsic kinetics study of rosin hydrogenation on a nickel catalyst supported onspent equilibrium catalyst // *RSC Adv.* – 2017. – V. 7. – N 41. – P. 25780-25780.

75 Johnston, J.P., Overton, K.H. The pimarane cassane rearrangement. Synthesis of a potential intermediate from isopimaric acid // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1973. – V. 8. – P. 853-858.

76 Herz, W., Melchior, D., Mirrington, R.N., Pauwels, P.J.S. Resin acids, II. Cationic cyclization of isopimaric acid derivatives. Partial synthesis of isohibane // J. Org. Chem. – 1965. – V. 30. – N 6. – P. 1873-1881.

77 Herz, W., Pinder, A.K., Mirrington, R.N. Resin Acids, IX. Cationic cyclization of pimaric acid derivatives. Partial synthesis of (-)-hibaene // J. Org. Chem. – 1966. – V. 31. – N 7. – P. 2257-2265.

78 De Pascual, T.J., Bermejo, G.F., Fernandez, M.A., Gonzalez, C.F., Romero, M.E. // An. Quim. – 1983. – V. 79. – N 3. – P. 447-449.

79 Martin, M. B., Fernandez, M. A., Rubio, G. R. Synthesis of 4-hydroxy-15-oxaandrost-4-en-3-one and other potential aromatase inhibitors from sandaracopimaric acid // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1995. – N 3. – P. 569-576.

80 ApSimon, J.W., Krehm, H. Diterpene chemistry. IV. The oxymercuration–demercuration of methyl pimarate and methyl sandaracopimarate // Can. J. Chem. – 1969. – V. 47. – N 15. – P. 2865-2869.

81 John, M., Rudolph, S., Haslinger, E. Gezielte funktionalisierung des pimarangerüsts, I. – Oxidationsreaktionen // Liebigs. Ann. Chem. – 1991. – N 5. – P. 885-892.

82 John, M., Haslinger, E. Gezielte funktionalisierung des pimarangerüsts, II. Aufbau des D-rings zur synthese höherer terpene // Liebigs Ann. Chem. – 1992. – V. 10. – N 12. – P. 1019-1027.

83 Herz, W., Hall, A. L. Resin acids. XXVI. Biogenetic-type rearrangements of the homoallylic cation from methyl 15(R)-hydroxypimar-8(14)-en-18-oate // J. Org. Chem. – 1974. – V. 39. – N 1. – P. 14-20.

84 Abad, A., Agullo, C., Arno, M., Domingo, L.R., Zaragoza, R.J. Conversion of sandaracopimaric acid into an androstane analog steroid // J. Org. Chem. – 1990. – V. 55. – N 8. – P. 2369-2373.

85 Гришко, В.В., Воробьев, А.В., Ившина, И.Б., Шмидт, Э.Н., Покровский, Л.М., Куюкина, М.С., Толстиков Г.А. Микробиологическая трансформация природных изопреноидов. Биотрансформация изопимаровой и дегидроабетиновой кислот с использованием бактерий рода *Rhodococcus* // Химия в интересах устойчивого развития. – 2000. – V. 8. – № 5. – С. 693-698.

86 Vorob'ev, A.V., Grishko, V.V., Ivshina, I.B., Shmidt, E.N., Pokrovskii, L.M., Kuyukina, M.S., Tolstikov, G.A. Microbial transformation of diterpene acids // Mendelev Comm. – 2001. – N 2. – P. 72-73.

87 Janocha, S., Zapp, J., Hutter, M., Kleser, M., Bohlmann, J., Bernhardt, R. Resin acid conversion with CYP105A1: an enzyme with potential for the production of pharmaceutically relevant diterpenoids // *Chembiochem.* – 2013. – V. 14. – N 4. – P. 467-473.

88 Sam, N., Arreguy-San Miguel B., Taran, M., Delmond, B. Synthèse et réarrangement de l'époxy-8,14 β pimarate de méthyle en vue d'accéder au squelette diterpénique cassane // *Tetrahedron.* – 1991. – V. 47. – N 4. – P. 9187-9194.

89 ApSimon, J.W., Chau, A.S.Y., Craig, W.G., Krehm, H. Diterpene chemistry. 11. The preferential oxidation of the vinyl groups of pimaric and sandaracopimaric acids // *Can. J. Chem.* – 1967. – V. 45. – N 13. – P. 1439-1445.

90 Arreguy-San Miguel, B., Taran, M., Picard, P., Delmond, B. Stereoselective synthesis of methyl 15,16-epoxypimarates // *Synthetic Commun.* – 1989. – V. 19. – N 5/6. – P. 979-986.

91 Wenkert, E., Ceccherelli, P., Raju, M.S., Polonsky, J. Tingoli, M. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectroscopy of naturally occurring substances. 61. The C(15) configuration of naturally occurring pimarane-15,16-diols // *J. Org. Chem.* – 1979. – V. 44. – N 1. – P. 146-149.

92 Delmond, B., Papillaud, B., Valade, J., Pettaud, M., Barbe, B. Etude par RMN du ^{13}C d'Epoxydes en Série Diterpénique // *Org. Magn. Res.* – 1979. – V. 12. – N 4. – P. 209-212.

93 Koh, M.J., Nguyen, T.T., Zhang, H., Schrock R.R., Hoveyda, A.H. Direct synthesis of Z-alkenyl halides through catalytic cross-metathesis // *Nature.* – 2016. – V. 531. – P. 459-465.

94 Edwards, O.E., Howe, R. The stereochemistry of the pimaric acids // *Can. J. Chem.* – 1959. – V. 37. – N 4. – P. 760-774.

95 Бардышев, И.И., Дегтяренко, А.С. Термическая изомеризация изопимаровой кислоты // *Известия АН БССР. Сер. хим. наук.* – 1978. – № 4. – С. 118-120.

96 Green, B., Harris, A., Whalley, W.B. The relation between dextro- and iso-dextro-pimaric acid // *J. Chem. Soc.* – 1958. – N 12. – P. 4715-4719.

97 Chen, Y-X, Zhao, Z.-D., Yan, G.U., Lu Y.-J. Study on thermal isomerization of isopimaric acid // *Adv. Mater. Res.* – 2013. – V. 634-638. – P. 440-444.

98 Руссо, А.Г., Влад, П.Ф., Лазурьевский, Г.В. Нейтральные вещества живицы *Pinus Pallasiana* // *Хим. природ. соедин.* – 1968. – № 3. – С. 193-194.

99 Wenkert, E., Chamberlin, J.W. The stereochemistry of some resin acid derivatives. // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – V. 81. – N 3. – P. 688-693.

100 Herz, W., Mirrington, R.N. Resin acids. XIV. Synthesis of methyl 13,16-cyclooisant-18-oate (methyl anti-trachylobanate) // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – N 12. – P. 4338-4340.

101 Le-Van-Thoi, Qurgaud J. // *Bull. Soc. Chem. France.* – 1956. – N 2. – P. 205-207.

-
- 102 ApSimon, J.W., Green, B., Whalley, W.B. Sandaraco- and crypto-pimaric acid // J. Chem. Soc. – 1961. – N 2. – P. 752-754.
- 103 Chu, M., Coates, R. M. Partial synthesis of 9,10-syn-diterpenes via tosylhydrazone reduction: (-)-(9.beta.)-pimara-7,15-diene and (-)-(9.beta.)-isopimaradiene // J. Org. Chem. – 1992. – V. 57. – N 17. – P. 4590-4597.
- 104 Авдюкова, Н.В., Шмидт, Э.Н., Пентегова, В.А. Аутоокисление изопимаровой и дегидроабетиновой кислот // Изв. СО АН СССР: Сер. хим. наук. – 1973. – № 5. – С. 140-141.
- 105 Авдюкова Н.В., Шмидт Э.Н., Пентегова В.А. Окисление изопимаровой и дегидроабетиновой кислот молекулярным кислородом // Изв. СО АН СССР: Сер. хим. наук. – 1975. – № 5. – С. 85-91.
- 106 Laroche, B., Nay, B. Harnessing the potential diversity of resinic diterpenes through visible light-induced sensitized oxygenation coupled to Kornblum – DeLaMare and Hock reactions // Org. Chem. Front. – 2017. – V. 4. – N 4. – P. 2412-2416.
- 107 ApSimon J.W., Demarco P.V., Lemke J. The stereochemistry of the tetrahydropimaric acids // Can. J. Chem. – 1965. – V. 43. – N 10. – P. 2793-2801.
- 108 Antkowiak, W., Edwards, O.E., Howe, R., ApSimon, J. Isopimaric acid // Can. J. Chem. – 1965. – V. 43. – N 5. – P. 1257-1265.
- 109 Харитонов, Ю.В., Шульц, Э.Э., Шакиров, М.М., Толстиков, Г.А. Синтетические трансформации высших терпеноидов. XXXIII. Получение 15,16-дигидроизопимаровой кислоты и метилдигидроизопимарата и их превращения // Хим. Природ. Соедин. – 2013. – Т. 49. – № 6. – С. 916-923.
- 110 Papillaud, B., Tiffon, F., Taran, M., Arreguy-San Miguel, B.. Part I. Epoxydes derives d'acides resiniques // Tetrahedron – 1985. – V. 41. – N 10. – P. 1845-1857.
- 111 Taran, M., Delmond, B. Part. III - Rearrangements d'epoxydes-7,8 diterpeniques catalyses par l'etherate de trifluorure de bore // Tetrahedron. – 1986. – V. 42. – N 17. – P. 4787-4794.
- 112 Taran M., Delmond, B. Part II. Rearrangements d'epoxydes-8,14 diterpeniques catalyses par l'etherate de tri fluorure de bore // Tetrahedron. – 1985. – V. 41. – N 10. – P. 1859-1868.
- 113 Fourrey, J.L., Rondest, J., Polonsky, J. Sur quelques oxydations de type biogénétique // Tetrahedron. – 1970. – V. 26. – N 15. – P. 3839-3847.
- 114 ApSimon, J.W. A synthesis of 7-isopimarene-18-oic acid (dihydroisopimaric acid) // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1970. – V. 1. – P. 83-84.

-
- 115 Ceccherelli, P., Curini, M., Pellicciari, R., Coccia, R., Wenkert, E. Reductions of diterpene epoxides. A partial synthesis of 8.beta.-hydroxyisopimar-15-ene // J. Org. Chem. – 1982. – V. 47. – N 18. – P. 3587-3589.
- 116 Delmond, B., Taran, M., Valade, J. Réarrangements de squelette au cours de l'isomérisation catalysée par l'éthérate de trifluorure de bore d'époxyde diterpénique // Tetrahedron Lett. – 1978. – V. 48. – P. 4791-4794.
- 117 Harris, B.G.C., Sanders, T.F. Resin Acids. IV. The position of the ring double bond in dextropimaric acid and the structure of isodextropimaric acid // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – V. 70. – P. 2081-2084.
- 118 Ayer, W.A., Macaulay, J.B. Metabolites of the honey mushroom *Armillariella* // Can. J. Chem. – 1987. – V. 65. – N 1. – P. 7-14.
- 119 Conner, A.H., Nagasampagi, B.A., Rowe, J.W. Terpenoid and other extractives of western white pine bark // Phytochem. – 1980. – V. 19. – P. 1121-1132.
- 120 Бардышев, И.И. Ангидриды дитерпеновых кислот ряда абитана, пимарана и изопимарана // Журн. орган. химии. – 1999. – Т. 35. – Вып 1. – С. 48-63.
- 121 Baldwin, D.E., Loeblich, V.M., Lawrence, R.V.. A new method for Isolating isodextropimaric acid from Pine Resin and Rosin // J.Org. Chem. – 1958. – V. 23. – N 1. – P. 25-26.
- 122 Шмидт, Э.Н., Гатилов, Ю.В., Багрянская, И.Ю., Корчагина, Д.В., Бардина, Н.М., Половинка, М.П., Осадчий, С.А., Шевцов, С.А., Бархаш, В.А. Циклизация трициклических терпеноидов в тетрациклические под действием суперкислот// Журн. орган. химии – 1985. – Т. 21. – Вып. 4. – С. 793-801.
- 123 Кузаков, Е.В., Шмидт, Э.Н. , Корчагина, Д.В., Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Бархаш, В.А. Взаимодействие метилизопимарата с параформом на глине асканит-бентонит // Журн. орган. химии – 1996. – Т. 32. – Вып 1. – С. 137-138.
- 124 Fetizon, M., Moreau, N. L'inverse de la reaction de ritter // Bull. Soc. Chem. France. – 1972. – N 435. – P. 2721-2727.
- 125 Kutney, J.P., Singh, M., Dimitriadis, E., Hewitt, G.M., Salisbury, P.J., Worth, B.R., Servizi, J.A., Martens, D.W., Gordon, R.W. Studies related to biological detoxification of Kraft pulp mill effluent. II. The biotransformation of isopimaric acid with *Mortierella isabellina* // Can. J. Chem. – 1981. – V. 59. – N 24. – P. 3350-3355.
- 126 Tresca, J.P., Fourrey, J.L., Polonsky, J., Wenkert, E. Sur l'inversion des substituants en C-4 de l'acide isopimarique // Tetrahedron Lett. – 1973. – V 14. – N 12. – P. 895-897.

127 Antkowiak, W., ApSimon, J.W., Edwards, O.E. The structure of isopimaric acid // J. Org. Chem. – 1962. – V. 27. – N. 5. – P. 1930-1931.

128 Pat. CN106083646A China. Preparation method of methyl 7-carbonyl-8,15-isopimarate / Zhendong Z., Juanjuan L., Yanju, L., Yuxiang C., Liangwu B., Shichao X., Jing, W., Yan, G. – 23.04.2016. Institute Of Forestry Forest Products Chemical Industry Institute.

129 Pat. CN106431998 China. N-[4-(异海松酰胺基)苯基]芳磺酰胺类化合物及其制备方法与应用 / Zhao Z., Liu J., Lu Y., Chen Y., Bi L., Xu S., Wang J., Gu Y. – 27.09.2016. Institute of Chemical Industry and Forest Products, Chinese Academy of Forestry.

130 Liu, J., Lu, Y., Wang, J., Bi, L., Zhao, Z. Synthesis and bioactivity evaluation of acylthiourea derivatives based on isopimaric acid // Chin. J. Org. Chem. – 2017. – V. 37. – P. 731-738.

131 Бардышев, И.И., Стрижаков, О.Д. Синтез и изучение реакции гидролиза ангидридов смоляных кислот // Докл. АН БССР. Сер. хим. – 1968. – Т. 12. – № 12. – С. 1100-1103.

132 Дегтяренко, А.С., Пехк, Т.И., Махнач, С.А., Смирнова, К.Ф. Соль 3-амино-2-гидроксипропил пимарата и ее биологическая активность // Вестник АН БССР. Сер. хим. наук. – 1987. – Т. 5. – С. 44-48.

133 ApSimon, J., Edwards, O.E. A New photochemical reaction: the structure and absolute stereochemistry of atisine // Can. J. Chem. – 1962. – V. 40. – N 3. – P. 896-902.

134 Ling, T., Chowdhury, C., Kramer, B.A., Vong, G.B., Palladino, M.A., Theodorakis, E.A. Enantioselective synthesis of the antiinflammatory agent (-)-acanthoic acid // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – N 26. – P. 8843-8853.

135 Ling, T., Kramer, B.A., Palladino, M.A., Theodorakis, E.A. Stereoselective synthesis of (–)-acanthoic Acid // Org. Lett. – 2000. – V 2. – N 14. – P. 2073-2076.

136 Pat. EP1591437A2. Interleukin-1 and tumor necrosis factor- α modulators; syntheses of such modulators and methods of using such modulators / Palladino M., Theodorakis E.A. – 14.05.1999. University of California Nereus Pharmaceuticals Inc (International Patent Publication WO 2007015757A2 2007).

137 Rhee, S.-W., Malerich, J.P., Lee, J.-J., Tanga, M.J. Synthesis of ^{14}C -acanthoic acid // J. Label Compd. Radiopharm. – 2012. – V. 55. – N 5. – P. 186-187.

138 Suh, Y.G., Kim, Y.H., Park, M.H., Choi, Y.H., Lee, H.K., Moon, J.Y., Min, K.H., Shin, D.Y., Jung, J.K., Park, O.H., Jeon, R.O., Park, H.S., Kang, S.A. Pimarane cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and its structure-activity relationship. // Bioorg Med Chem Lett. – 2001. – V. 11. – N 4. – P. 559-562.

-
- 139 Suh, Y.G., Lee, K.O., Moon, S.H., Seo, S.Y., Lee, Y.S., Kim, S.H., Paek, S.M., Kim, Y.H., Lee, Y.S., Jeong, J.M., Lee, S.J., Kim, S.G. Synthesis and anti-inflammatory effects of novel pimarane diterpenoid analogs. // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2004. – V. 14. – N 13. – P. 3487-3490.
- 140 Pat. 6593363 US. Diterpene derivatives and anti-inflammatory analgesic agents comprising the same / Suh Y.G., Choi Y.H., Lee H.K., Kim Y.H., Park H.S. – 15.07.2003.
- 141 Herz, W., Prasad, J.S., Mohanraj, S. Cationic cyclizations and rearrangements as models for strobane and hispanane biogenesis// *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – N 1. – P. 81-90.
- 142 Arreguy-San Miguel, B., Taran, M., Delmond, B. Rearrangements biomimetiques en serie diterpenique: nouvelles voies d'accès au squelette nor-strobane // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – N 14. – P. 1695-1698.
- 143 Sam, N., Taran, M., Petraud, M., Barbe, B., Delmond, B. Biomimetic route to the strobane skeleton from methyl pimarate // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. – N 12. – P. 1525-1526.
- 144 San Feliciano, A., Medarde, M., Tome, F., Caballero, E., Hebrero, B., Tome, F. Synthesis of diterpene analogues of cardenolides // *Tetrahedron.* – 1990. – V. 46. – N 19. – P. 6789-6798.
- 145 Kharitonov, Yu.V., Shul'ts, E.E., Shakirov, M.M. Synthetic transformations of higher terpenoids. XXXIII. Preparation of 15,16-dihydroisopimaric acid and methyl dihydroisopimarate and their transformations // *Chem. Nat. Compd.* – 2013. – V. 49. – N 6. – P. 1067-1075.
- 146 Wang, G.-W., Shen, Y.-B., Wu, X.-L. Phosphotungstic acid catalyzed amidation of alcohols // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – N 25. – P. 4367-4371.
- 147 Shirakawa, S., Shimizu, S. Dehydrative amination of alcohols in water using a water-soluble calix[4]resorcinarene sulfonic acid // *Synlett.* – 2008. – V. 10. – P. 1539-1542.
- 148 Trillo, P., Baeza, A., Nájera, C. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ and TfOH as catalysts for allylic amination reaction: A comparative study // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – N 15. – P. 2929-2934.
- 149 Ohshima, T., Ipposhi, J., Nakahara, Y., Shibuya, R., Mashima, K., Aluminum triflate as a powerful catalyst for direct amination of alcohols, including electron-withdrawing group-substituted benzhydrols // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – N 13. – P. 2447-2452.
- 150 Jana, U., Maiti, S., Biswas, S. An efficient FeCl_3 -catalyzed amidation reaction of secondary benzylic and allylic alcohols with carboxamides or *p*-toluenesulfonamide // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – N 5. – P. 858-862.
- 151 Zhao, Y., Foo, S.W., Saito, S. Iron/amino acid catalyzed direct N-alkylation of amines with alcohols // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – N 13. – P. 3006-3009.

152 Qin, H.B, Yamagiwa, N., Matsunaga, S., Shibasaki, M. Bismuth-catalyzed direct substitution of the hydroxy group in alcohols with sulfonamides, carbamates, and carboxamides // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – N 46. – P. 409-413.

153 Haubenreissera, S., Niggemanna, M. Calcium-catalyzed direct amination of π -activated alcohols // *Adv. Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – N 2-3. – P. 469-474.

154 Yamamoto, H., Ho, E., Sasaki, I., Mitsutake, M., Takagi, Y., Imagawa, H., Nishizawa, M. Intermolecular amination of allyl alcohols with sulfamates: effective utilization of mercuric catalyst // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 2011. – N 13. – P. 2417-2420.

155 Giner, X., Trillo, P., Nájera, C. Gold versus silver-catalyzed amination of allylic alcohol // *J. Organomet. Chem.* – 2011. – V. 696. – N 1. – P. 357-361

156 Mukherjee, P, Widenhoefer, R.A. Gold(I)-catalyzed amination of allylic alcohols with cyclic ureas and related nucleophiles // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – N 6. – P. 1184-1187.

157 Mukherjee, P., Widenhoefer, A.O. Gold(I)-catalyzed intramolecular amination of allylic alcohols with alkylamines // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – N 6. – P.1334-1337.

158 Mukherjee, P., Widenhoefer, R.A. *Angew* Gold(I)-catalyzed enantioselective intramolecular dehydrative amination of allylic alcohols with carbamates // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – V 51. – N 6. – P. 1405-1407.

159 Guo, S., Song, F., Liu, Y. Gold-catalyzed direct amination of allylic alcohols // *Synlett.* – 2007. – V. 6. – P. 0964-0968.

160 Ohshima, T., Nakahara, Y., Ipposhi, J., Miyamoto, Y., Mashima, K. Direct substitution of the hydroxy group with highly functionalized nitrogen nucleophiles catalyzed by Au(III) // *Chem. Commun.* – 2011. – V. 47. – N 29. – P. 8322-8324.

161 Yadav, J.S., Subba Reddy, B.V., Rao, T.S., Bala, B., Krishna, M., Narayana Kumar, G.G.K.S. InBr₃ as versatile and highly efficient catalyst for the synthesis of 3-allyl- and 3-benzyl-indoles // *Chem. Lett.* – 2007. – V. 36. – N 12. – P. 1472-1473.

162 Terrasson, V., Marque, S., Georgy, M. Lewis acid-catalyzed direct amination of benzhydryl alcohols // *Adv. Synth. Catal.* – 2006. – V. 348. – N 15. – P. 2063-2067.

163 Sreedhar, B., Reddy, P. S., Reddy, M. A., Neelima, B., Arundhathi, R. AgOTf catalyzed direct amination of benzyl alcohols with sulfonamides // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N 46. – P. 8174-8177.

164 Han, J., Shimizu, N., Lu, Z., Amii, H., Hammond, G.B., Xu, B. Efficient generation and increased reactivity in cationic gold via Brønsted acid or Lewis acid assisted activation of an imidogold precatalyst // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – N 13. – P. 3500-3503.

165 Timoshenko, M.A., Kharitonov, Y.V., Shakirov, M.M., Bagryanskaya, I.Y., Shults, E.E. Synthetic studies on tricyclic diterpenoids: direct allylic amination reaction of isopimaric acid derivatives // *Chemistry Open*. – 2016. – V. 5. – N 1. – P. 65-70.

166 Swellmeen, L. 1,3-Oxazole derivatives: a review of biological activities as antipathogenic // *Der Pharma Chemica*. – 2016. – V. 8. – N 13. – P. 269-286.

167 Nagatsu, A., Kajitani, H., Sakakibara, J. Chemistry and biology of bengamides and bengazoles. Bioactive natural products from *Jaspis Sponges* // *Mar. Drugs*. – 2014. – V. 12. – N 3. – P. 1580-1622.

168 Giddens, A.C., Boshoff, H.I.M., Franzblau, S.G., Barry, C.E., Copp, B.R. Antimycobacterial natural products: Synthesis and preliminary biological evaluation of the oxazole-containing alkaloid texaline // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V 46. – N 43. – P. 7355-7358.

169 Mura, P., Maestrelli, F., Aguzzi, C., Viseras, C. Hybrid systems based on "drug - in cyclodextrin - in nanoclays" for improving oxaprozin dissolution properties // *Inter. J. Pharmaceutics*. – 2016. – V. 8. – N 15. – P. 509-511.

170 Bénardeau, A., Benz, J., Binggeli, A., Blum, D., Boehringer, M., Grether, U., Hilpert, H., Kuhn, B., Märki, H. P., Meyer, M., Püntener, K., Raab, S., Ruf, A., Schlatter, D., Mohr, P. Aleglitazar, a new, potent, and balanced dual PPAR α /gamma agonist for the treatment of type II diabetes // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – N 9. – P. 2468-2473.

171 Zhang, H.Z., Zhao, Z.L., Zhou, C.H. Recent advance in oxazole-based medicinal chemistry // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 144. – N 20. – P. 444-492

172 Громова, М.А., Харитонов, Ю.В., Рыбалова, Т.В., Шульц, Э. Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXXVI. Синтез 13-(оксазол-5-ил)-15,16-бисноризопимаранов // *Хим. природ. соедин.* – 2018. – № 2. – С. 244-251.

173 Xu, W., Kloeckner, U., Nachtsheim, B. Direct synthesis of 2,5-disubstituted oxazoles through an iodine-catalyzed decarboxylative domino reaction // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – N 12. – P. 6065-6074.

174 Xiang, J., Wang, J., Wang, M., Meng, X., Wu, A. One-pot total synthesis: the first total synthesis of chiral alkaloid pimprinol A and the facile construction of its natural congeners from amino acids // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – N 41. – P. 7470-7475.

175 Hu, T., Yan, H., Liu, X., Wu, C., Fan, Y., Huang, J., Huang, G. Metal-free sp³ C–H functionalization: PABS/I₂-promoted synthesis of polysubstituted oxazole derivatives from aryloethanones and 2-amino-2-alkyl/arylacetic acid // *Synlett*. – 2015. – V. 26. – N 20. – P. 2866-2869.

-
- 176 Muzart, J. Aldehydes from Pd-catalyzed oxidation of terminal olefins // *Tetrahedron*. – 2007. – V 63. – N 32. – P. 7505-7521.
- 177 Yatagai, H., Yamamoto, Y., Maruyama, K. A new procedure for the stereoselective synthesis of (Z)-2-alkenylsilanes and -tins and their application to erythro-selective synthesis of beta-alkyl alcohol derivatives // *J. Am. Chem. Soc.* – 1980. – V. 102. – N 50. – P. 4548-4550.
- 178 Hellissier, P., Michellys, P.Y., Santelli M., Regiochemistry of Wacker-type oxidation of vinyl group in the presence of neighboring oxygen functions. Part 1 // *Tetrahedron*. – 1997. – V. 53. – N 22. – P. 7577-7586.
- 179 Teo, P., Wickens, Z.K., Dong, G., Grubbs, R.H., Efficient and highly aldehyde selective Wacker oxidation // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 3237-3239.
- 180 Wright, J.A., Gaunt, M.J., Spencer, J.B. Novel anti-Markovnikov regioselectivity in the Wacker reaction of styrenes // *Chem. Eur. J.* – 2006. – V. 12. – N 3. – P. 949-955.
- 181 Zhu, Y.P., Jia, F.C., Liu, M.C., Wu, A.X.A. Multipathway coupled domino strategy: metal-free oxidative cyclization for one-pot synthesis of 2-acylbenzothiazoles from multiform substrates // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – N 17. – P. 4414-4417.
- 182 Zhu, Y.-P., Yuan, J.-J., Zhao, Q., Lian, M., Gao, Q.-H., Liu, M.-C., Yang, Y., Wu, A.-X. I₂/CuO-catalyzed tandem cyclization strategy for one-pot synthesis of substituted 2-aminothiozole from easily available aromatic ketones/ α,β -unsaturated ketones and thiourea // *Tetrahedron*. – 2012. – V. 68. – N 1. – P. 173-178.
- 183 Yin, G., Zhou, B., Meng, X., Wu, A., Pan, Y. Efficient C-C double-bond formation reaction via a new synthetic strategy: a self-sorting tandem reaction. // *Organic Lett.* – 2006. – V. 8. – N 11. – P. 2245-2248.
- 184 Kornblum, N., Jones, W.J., Anderson, G.J. A new and selective method of oxidation. The conversion of alkyl halides and alkyl tosylates to aldehydes // *J. Am. Chem. Soc.* – 1959. – V.81. – N 15. – P. 4113-4114.
- 185 Maity, A., Hyun, S.-M., Powers D.C. Oxidase catalysis via aerobically generated hypervalent iodine intermediates // *Nat. Chem.* – 2017. –P. 1-5.
- 186 Tracy, M. Patrick, Jr. The free radical addition of aldehydes to unsaturated polycarboxylic esters // *J. Org. Chem.* – 1952. – V. 17. – N 7. – P. 1009-1016.
- 187 Nagashima, F., Kondoh, M., Fujii, M., Takaoka, S., Watanabe, T., Asakawa, T. Novel cytotoxic kaurane-type diterpenoids from the New Zealand Liverwort *Jungermannia* species. *Tetrahedron*. – 2005. – V 61. – P. 4531-4544.

-
- 188 Li, X., Xiao, W., Pu, J. X., Ban, L. L., Shen, Y. H., Weng, Z. Y., Li, S. G., Sun H. D. Cytotoxic *ent*-kaurene diterpenoids from *Isodon phyllostachys* // *Phytochem.* –2006. – V. 67. – N 13. – P. 1336-1340.
- 189 Moons, N., De Borggraeve, W., Dehaen, W. Isosteviol as a starting material in organic synthesis // *Curr. Org. Chem.* – 2011. – V. 15. – N 15. – P. 2731-2741.
- 190 Höger, S. Novel supramolecular affinity materials based on (–)-isosteviol as molecular templates // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2013. – V. 9. – P. 2821-2833.
- 191 Sharipova, R.R., Lodochnikova, O.A., Strobykina, I.Yu., Musin, R.Z., Babaev, V.M., Morozov, V.I., Pod“yachev, S.N., Chestnova, R.V., Kataev, V.E. Synthesis, structures, and properties of 15-oxoisosteviol thiosemicarbazone and oxime // *Russ. Chem. Bull.* – 2013. – V. 62. – N 1. – P. 175-182.
- 192 Esposti, S., Dondi, D., Fagnoni, M., Albini, A. Acylation of electrophilic olefins through decatungstate photocatalyzed activation of aldehydes // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – N 14. – P. 2531-2534.
- 193 Pettersson, F., Bergonzini, G., Cassani, C., Wallentin, C.-J. Redox neutral dual functionalization of electron deficient alkenes // *Chem. Eur. J.* – 2017. – V. 23. – N 31. – P. 7444-7447.
- 194 Tsujimoto, S., Iwahama, T., Sakaguchi S., Ishii Y. The radical-chain addition of aldehydes to alkenes by the use of N-hydroxyphthalimide (NHPI) as a polarity-reversal catalyst // *Chem. Commun.* – 2001. – V 0. – P. 2352-2353.
- 195 Selvakumar, S., Sakamoto, R., Maruoka K. Diastereoselective radical hydroacylation of alkylidenemalonates with aliphatic aldehydes initiated by photolysis of hypervalent iodine(III) reagents // *Chem. Eur. J.* – 2016. – V. 22. – N 19. – P. 6552-6555.
- 196 Cox, E. D., Cook, J. M. The Pictet-Spengler condensation: a new direction for an old reaction // *Chem. Rev.* –1995. – V. 95. – N 6. – P. 1797-1842.
- 197 Horiguchi, Y., Nakamura, M., Saitoh, T., Sano, T. A Synthesis of chiral 1,1,3-Trisubstituted 1,2,3,4-Tetrahydro- β -carboline by the Pictet–Spengler reaction of tryptophan and ketones: conversion of (1R,3S)-diastereomers into their (1S,3S)-counterparts by scission of the C(1)–N(2) bond // *Chem Pharm Bull.* – 2003. –V. 51. – N 12. – P. 1368-1373.
- 198 Sudžuković, N., Schinnerl, J., Brecker, L. Phytochemical meanings of tetrahydro- β -carboline moiety in strictosidine derivatives. // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 4. – P. 588-595.
- 199 Nicolaou, K.C., Lu, Zh., Li, R., Woods, J.R., Te-ik Sohn. Total synthesis of Shishijimicin A // *JACS.* – 2015. – V. 37. – N 27. – P. 8716-8719.

200 Lauder, K., Toscani, A., Scalacci, N., Castagnolo, D. Synthesis and reactivity of propargylamines in organic chemistry // Chem. Rev. – 2017. – V. 117. – N 24. – P. 14091-14200.

201 Beccalli, E.M., Borsini, E., Brogini, G., Palmisano, G. Sottocornola, S. Intramolecular Pd(II)-catalyzed cyclization of propargylamides: straightforward synthesis of 5-oxazolecarbaldehydes // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – N 12. – P. 4746-4749.

202 Saito, A., Iimura, K., Hanzawa, Y. Synthesis of oxazoles through Pd-catalyzed cycloisomerization–allylation of *N*-propargylamides with allyl carbonates // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – N 11. – P. 1471-1474.

203 Hashmi, A.S.K., Weyrauch, J.P., Frey, W., Bats, J.W. Gold catalysis: mild conditions for the synthesis of oxazoles from *N*propargyl carboxamides and mechanistic aspects // Org. Lett. – 2004. – V. 6. – N 23. – P. 4391-4394.

204 Weyrauch, J.P., Hashmi, A.S.K., Schuster, A., Hengst, T., Schetter, S., Littmann, A., Rudolph, M., Hamzic, M., Visus, J., Rominger, F., Frey, W., Jan, W.B. Cyclization of propargylic amides: mild access to oxazole derivatives. // Chem. - Eur. J. – 2010. – V. 16. – N 3. – P. 956-963.

205 Senadi, G.C., Hsiao, J.S., Vandavasi, J.K., Wang, J.J., Hu, W.P., Chen, C.Y. Facile, Selective and regiocontrolled synthesis of oxazolines and oxazoles mediated by ZnI₂ and FeCl₃ // Org. Lett. – 2012. – V.14. – N 17. – P. 4478-4481

206 Jin, C., Burgess, J.P., Kepler, J.A., Cook, C.E. Copper-catalyzed cyclization of steroidal acylaminoacetylenes: syntheses of novel 11 β -Aryl-17,17- spiro[(4'H,5'-methylene)oxazol]-substituted steroids // Org. Lett. – 2007. – V. 9. – N 10. – P. 1887-1890.

207 Тимошенко, М.А., Аюшеев, А.В., Харитонов, Ю.В., Шакиров, М.М., Шульц, Э.Э. Синтетические трансформации высших терпеноидов XXXIV. Получение производных изопимаровой кислоты по карбоксильной функции // Хим. природ. соедин. – 2014. – № 4. – С. 583-589.

208 Mohamed, Z.H., El-Koussi, N.A., Mahfouz, N.M., Youssef, A.F., Jaleel, G.A.A., Shouman, S.A. Cu (I) catalyzed alkyne-azide 1,3-dipolar cycloaddition (CuAAC): Synthesis of 17 α -[1-(substituted phenyl)-1,2,3-triazol-4-yl]-19-nor-testosterone-17 β -yl acetates targeting progestational and antipro-liferative activities // Eur J Med Chem. – 2015. – V. 97. – P. 75-82.

209 Gossage, R.A., Yadav, P.N., MacInnis, T.D., Quail, J.W., Decken, A. Zinc halide oxazoline complexes — The quest for structural diversity // Can. J. Chem. – 2009. – V. 87. – N1. – P. 368-379.

210 Desimoni, G., Faita, G., Jørgensen, K.A. C2-Symmetric chiral bis(oxazoline) ligands in asymmetric catalysis // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 106. – N 9. – P. 3561-3651.

211 Gomez, M., Muller, G., Rocamora M. Coordination chemistry of oxazoline ligands // *Coord. Chem. Rev.* – 1999. – V. 193-195. – P. 769-835.

212 EP 0 816 348 German, English, French. Heterocyclic n-acetonylbenzamides and their use as fungicides /. Michelotti, E.L., Young, D. H. 1996-06-28.

213 Chakravarty, M., Kumara, S.K.C. Palladium-catalyzed coupling of allenylphosphonates, phenylallenes, and allenyl esters: remarkable salt effect and routes to novel benzofurans and isocoumarins // *J. Org. Chem.* – 2006. – N 71. – P. 9128-9138.

214 Sajna, K.V., Kumara Swamy, K.C. Allenylphosphonates – useful precursors of pyrazoles and 1,2,3-triazoles // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – N 26. – P. 4500-4510.

215 Pavan, M.P., Chakravarty, M., Swamy, K.C.K. Pd-Catalyzed reactions of allenylphosphonates and related allenes with functionalized 2-iodophenols, 2-iodobenzoic acid, and 2-iodobenzyl alcohol leading to functionalized benzofurans, isocoumarins, and benzopyrans // *Eur. J. Org. Chem.* – 2009. – N 34. – P. 5927–5940

216 Chen, B., Wang, N., Fan, W., Ma, S. Efficient synthesis of N-(buta-2,3-dienyl) amides from terminal N-propargyl amides and their synthetic potential towards oxazoline derivatives. // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – N 42. – P. 8465-8470.

217 Wang, X., Liu, J., Guo, H., Ma, C., Gao, X., Zhou, K. Copper(I)-catalyzed, one-pot synthesis of multisubstituted indoles from 2-iodoanilines and ethyl buta-2,3-dienoate // *Synthesis* – 2012. – V. 44. – N 7. – P. 1037-1042.

218 Li, X., Li, Ch., Yin, B., Li, C., Liu, P., Li, J., Shi, Zh. DDQ-induced dehydrogenation of heterocycles for C-C double bond formation: synthesis of 2-thiazoles and 2-oxazoles // *Chem Asian J.* – 2013. – V. 8. – N 7. – P. 1408-1411.

219 Mohamed, Y.A.M., Inagaki, F., Takahashi, R., Mukai C. A new procedure for the preparation of 2-vinylindoles and their [4+ 2] cycloaddition reaction // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – N 29. – P. 5133-5541.

220 Liu, Y., Wang, H., Wan, J.-P. Copper-catalyzed, C–C coupling-based one-pot tandem reactions for the synthesis of benzofurans using o-iodophenols, acyl chlorides, and phosphorus ylides // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – N 21. –P. 10599-10604.

221 Kato, F., Hiroi K. Stereochemistry of the asymmetric carbopalladation of allenes followed by nucleophilic substitution reactions with carbo- and aminonucleophiles // *Chem. Pharm. Bull.* – 2004. – V 52. – N1. – P. 95-103.

222 Negishi, E. Handbook of organopalladium chemistry for organic synthesis. – New York: John Wiley & Sons, 2002, pp. 1491-1521.

223 Grigg, R., Liu, A., Shaw, D., Suganthan, S., Woodall, D.E., Yoganathan, G. Synthesis of quinol-4-ones and chroman-4-ones via a palladium-catalysed cascade carbonylation–allene insertion // Tetrahedron Lett. – 2000. – V. 41. – N. 36. – P. 7125-7128.

224 Fitton, P., Johnson, M. P., McKeon, J. E. Oxidative additions to palladium(0) // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1968. – N 1. – P. 6-7.

225 Kong, K.C., Cheng, C.H. Facile aryl-aryl exchange between the palladium center and phosphine ligands in palladium(II) complexes // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – V. 113. – N 16. – P. 6313-6315.

226 Suga, H., Ikai, K., Ibata, T. Cis and enantioselective synthesis of 2-oxazoline-4-carboxylates through Lewis acid-catalyzed formal [3 + 2] cycloaddition of 5-alkoxyoxazoles with aldehydes // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – N 19. – P. 7040-7047.

227 Peters, K., Peters, E.M., Von Schnering, H.G., Hein, M., Muller, R., Jager, V. Crystal structure of (–)-(5R,1S,2'S)-3-(1-O-benzyl-2,3-O-isopropylidene-1,2,3-dihydroxypropyl)-5-chloromethyl-4,5-dihydro-1,2-oxazole, C₁₇H₂₂NO₄Cl // Z. Kristallogr. – 1997. – V. 212. – P. 173-174.

228 Baker, R. W., Brkic, Z., Sargent, M. V., Skelton, B. W., White, A. H. Atropisomerism of 2,2'-Binaphthalenes // Austr. J. Chem. – 2000. – V. 53. – N 12. – P. 925-938.

229 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 – N 2. – P. 189-194.

230 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина. – 2005. – С. 832.

231 Denis, J.G., Franci, G., Altucci, L., Aurecochea, J.M., de Lera, Á.R., Álvarez, R. Synthesis of 7-alkylidene-7,12-dihydroindolo-[3,2-d]benzazepine-6-(5H)-ones (7-alkylidene-paullones) by N-cyclization – oxidative Heck cascade and characterization as sirtuin modulators. // Org. Biomol. Chem. – 2015. – N 13. – P. 2800-2810.

232 Davies, S.G., Sanganee, H.J., Szolcsanyi, P. The 'SuperQuat' (R)-4-phenyl-5,5-dimethyl oxazolidin-2-one as an effective chiral auxiliary for conjugate additions: asymmetric synthesis of (–)-aplysillamide B // Tetrahedron. – 1999. – P 3337-3354.

233 Брауер, Г. Руководство по неорганическому синтезу в 6 т. / Пер. с нем. Г.Н. Мазо. - М.: Мир, 1985-1986. – Т. 4: Глава 18. Медь, серебро, золото. – 1985. – 1501 с.

234 Брауер, Г. Руководство по неорганическому синтезу в 6 т. / Пер. с нем. Г.Н. Мазо. - М.: Мир, 1985-1986. - Т. 4: Глава 19. Цинк, кадмий, ртуть. - 1985. - 1501 с.

235 Борисова, Н.В., Кушнир, С.Р., Курский, Ю.А., Шмидт, Э.Н., Додонов, В.А., Радбиль, Б.А. Синтез изоцианатов дитерпеновых кислот // Химия растительного сырья - 2005. - V 2. - P. 21-27.

236 Grigg, R., Sridharan, V., Thornton-Pett, M., Wang, J., Xu, J., Zhang, J. Kinetic acidity of iminium ions. 2-Alkynyl- and 2,5-dialkynyl-pyrrolidines via the iminium ion route to azomethine ylides // Tetrahedron. - 2002. - V. 58. - N 13. - P. 2627-2640.

237 Roy, B., Mondal, D., Joydev, H., Bandyopadhyay S. A highly efficient tandem [3 + 2] "click" cycloaddition/6-exo-cyclization strategy for the construction of triazole fused pyrazines // RSC Advances. - 2014. - V. 4. - N 100. - P. 56952-56956.

238 Kitamura, T., Sato, Y., Mori, M. Synthetic study of (+)-anthramycin using ring-closing enyne metathesis and cross-metathesis // Tetrahedron - 2004. - V. 60. - N 43. - P. 9649-9657.

239 Doherty, S., Knight, J.G., Perry, D.O., Ward, N.A. B., Bittner, D.M., McFarlane, W., Wills, C., Probert, M.R. Triaryl-like MONO-, BIC-, and TRISKITPHOS phosphines: synthesis, solution NMR studies, and a comparison in gold-catalyzed carbon-heteroatom bond forming 5-exo-dig and 6-endo-dig cyclizations // Organometallics. - 2016. - V 35. - N 9. - P. 1265-1278.

240 Rajagopal, B., Chen, Y.-Y., Chen, C.-C., Liu, X.-Y., Wang, H.-R., Lin P.-C. Cu(I)-catalyzed synthesis of dihydropyrimidin-4-ones toward the preparation of β - and β^3 -amino acid analogue // J. Org. Chem. - 2014. - V. 79. - N 3. - P 1254-1264.

Приложение 1

Рентгеноструктурный эксперимент¹

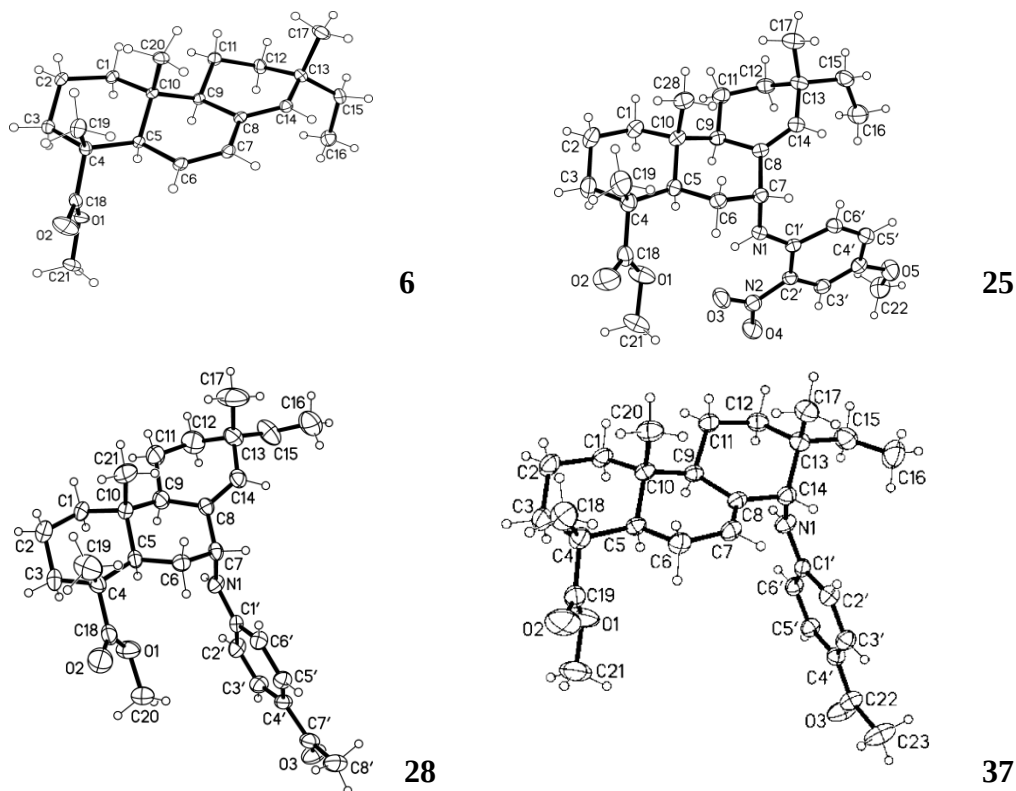
а) 7 и 14-аминозамещенные метил изопимараты

Длины связей и углы соединений **6**, **25**, **28**, **37** совпадают со статистическими значениями [1]. Конформация конветра циклогексенового кольца C5-C10 **6** можно определить отклонением атома C10 от плоскости остальных атомов, которое равно 0.762 (2) (стандартное отклонение от средней плоскости составляет 0.018 Å). Другое циклогексеновое кольцо **6** имеет конформацию полу-кресла: атомы C11 и C12 отклонялись от плоскости фрагмента C9-C8 = C14-C13 на 0.441(4) и 0.290(4) Å соответственно (со стандартными отклонениями 0.002 Å). Схожая конформация конверта циклогексеновых колец **25** и **28** можно определить отклонением атома C12 от остальной атомной плоскости, равным 0.649(3) Å для **25** и 0.666(5) Å для **28** (стандартные отклонения 0.015 Å для **25** и 0.030 Å для **28**). Циклогексеновые кольца двух кристаллографически независимых молекул **37** имели конформацию полу-кресла: для одной молекулы атомы C5 и C10 отклонялись от плоскости фрагмента C9-C8 = C14-C13 на 0.520(5) и 0.329(5) Å, соответственно (со стандартными отклонениями 0.015 Å). Для другой молекулы атомы C5 и C10 отклонялись от плоскости фрагмента C9-C8 = C14-C13 на 0.394 (4) и 0.420 (4) Å соответственно (со стандартными отклонениями 0.009 Å).

Кристаллическая структура **25** была стабилизирована большим числом коротких межмолекулярных контактов C-H ... O1 и C-H ... O2 и водородной связью N1-H ... O3. В дополнение к водородным связям наблюдалось взаимодействие C3-H ... π с фенильным кольцом, расстояние от атома до центра составляет 2.65 Å. Кристаллическая структура **28** была стабилизирована многими короткими межмолекулярными контактами C-H ... O2, C-H ... O3 и C-H ... O5. Атомы N1 и N2 не были вовлечены в межмолекулярные взаимодействия из-за очень коротких внутримолекулярных контактов N1 ... N2 и N1 ... O3. Две кристаллографически независимые молекулы **36** образовали димеры с помощью N1-H ... O2 и N1-H ... O3 водородных связей. В дополнение к водородным связям, кристаллическая структура **37** была стабилизирована коротким межмолекулярным контактом C-H ... O1. Интересно, что в кристаллической структуре **6** не было коротких межмолекулярных контактов, но, в свою очередь, атомы O1 и O2 включали внутримолекулярные взаимодействия C-H ... O.

¹ Работа выполнена в группе рентгеноструктурного анализа д.х.н. Багрянской И.Ю. и Рыбаловой Т.В.

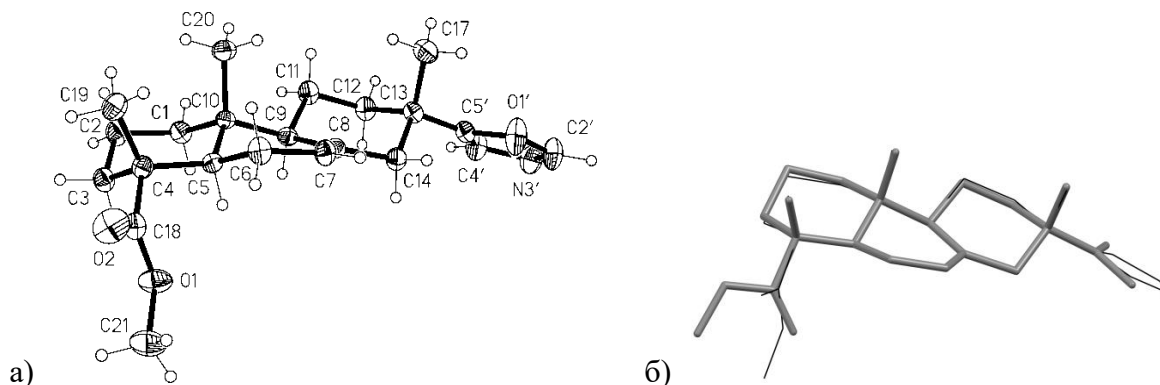
Рис. 1. Молекулярная структура соединения 6, 25, 28, 37



б) Модифицированные производные метил изопимарата по атому C-13

Пространственное строение соединений **47** и **49a** подтверждено данными РСА (рис. 12). Как видно из рисунка 10б, геометрия трициклического фрагмента соединений **47** и **49a** практически совпадает, существенное отличие молекулярной геометрии только в конформации метоксикарбонильной группы: в соединении **47** кислород карбонильной группы O2 близок к заслонению со связью C(4,5) в то время, как в **49a** - со связью C(4,19), торсионный угол C5C4C18=O2 равен $-7.7(3)$ и $123.8(2)^\circ$ для **47** и **49a** соответственно. В обоих соединениях метоксикарбонильная группа участвует в образовании внутримолекулярных водородных связей C-H...O. Трансочлененные циклогексанный C1C2C3C4C5C10 и циклогексеновый C5C6C7C8C9C10 фрагменты имеют конформации близкие к креслу и полукреслу соответственно. Выход атомов C5 и C10 из плоскости двойной связи C7=C8 0.407 и 0.432 Å в молекуле соединения **2** и 0.498 и 0.308 Å - в **49a**. Конформация шестичленного цикла C8C9C11C12C13C14, включающего sp^2 -гибридизованный атом C-8, также искаженное кресло. *gash*-Ориентация оксазольного цикла в соединении **49a** характеризуется торсионным углом O1'C5'C13C17 $56.2(2)^\circ$ с метильной группой геминального узла.

Рис. 2. Молекулярная структура соединения **49a** (а) (тепловые эллипсоиды приведены с вероятностью 30%), наложение молекулярных структур (б) соединений **47** (жирные линии) и **49a** (тонкие линии) (атомы водорода опущены для ясности).



Внутримолекулярные водородные связи соединений **47** и **49a**.

Соединение	Взаимодействие	Параметры		
		H...O, (Å)	C...O, (Å)	C-H...O, (°)
47	C19-H O1	2.38	2.751(3)	103
	C5-H O2	2.46	2.803(2)	100
	C6-H O2	2.58	3.151(3)	118
49a	C5-H O1	2.42	2.855(3)	106
	C3-H O1	2.52	2.891(3)	103
	C17-H O1'	2.57	2.923(3)	102

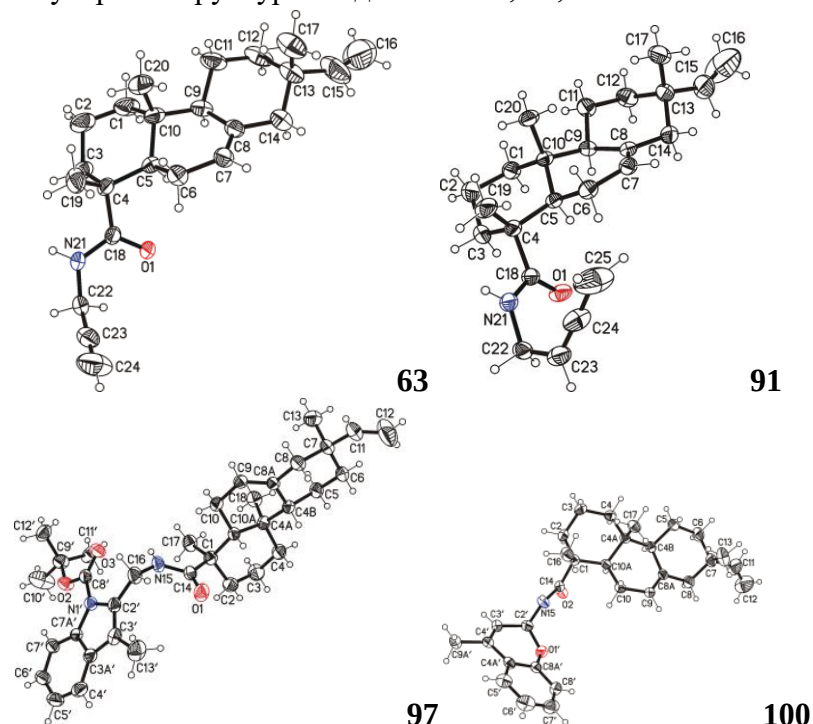
Кристаллическая структура соединения **47** характеризуется наличием молекулярных цепочек вдоль оси *b*, образованных слабыми водородными связями C21-H...O3 (H...O 2.74, C...O 3.126(4) Å, C-H...O 104.6°. В свою очередь в кристаллах соединения **47a** цепочки, образованные взаимодействием C4'-H π(O1'÷C5') оксазольных циклов, протяженны вдоль оси *a*. Параметры взаимодействия: расстояние H...Cg от водорода до центра и D_{pln} до плоскости кольца 2.98 и 2.92 Å соответственно. Можно отметить также несколько сокращенные межмолекулярные контакты C17-H17A...O2 2.69 Å (сумма ван-дер-ваальсовых радиусов 2.87 Å [2])

в) С-4 замещенные производные изопимаровой кислоты

Во всех структурах фрагменты циклогексана соединений **62**, **91**, **97** и **100** находятся в конформации «кресло», циклогексена - в конформации «полу-кресла». В кристаллических упаковках соединений **62**, **91**, **97** наблюдается межмолекулярная водородная связь: N-H ... O для **62**, **91** и C-H ... O для **97**. 1D цепи молекул образуются в кристалле через H-связь.

Интересно отметить, что в кристаллической упаковке соединения **100** не наблюдаются межмолекулярные короткие связи.

Рис. 3. Молекулярная структура соединения **62**, **91**, **97** и **100**.

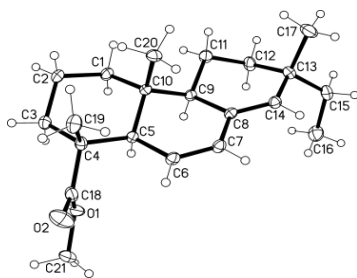


Экспериментальные данные рентгеноструктурного эксперимента

Рентгеноструктурный анализ соединений **6**, **25**, **28**, **37**, **47**, **49a**, **60**, **63**, **64**, **91**, **100** провели на дифрактометре KAPPA APEX II (Bruker) с двухкоординатным CCD детектором (Mo K α -излучение с графитовым монохроматором, ω - ϕ сканирование в области 2θ). Для измерения размеров элементарной ячейки и сбора данных для соединения **97** использовался дифрактометр Bruker P4 (Mo K α -излучение с графитовым монохроматором, $\theta/2\theta$ сканирование в области $2\theta < 50^\circ$). Введена поправка на поглощение по программе SADABS [3]. Структуру соединений расшифровали прямым методом по программе SHELXS-97 [3, 4] и уточнили в анизотропно-изотропном (для атомов H) приближении по программе SHELXL-97 [3]. Позиции водородов были рассчитаны геометрически, параметры атомов водорода уточняли в изотропном приближении в модели наездника.

Полученные кристаллические структуры соединений **6**, **25**, **27**, **36** анализировали на короткие контакты между несвязанными атомами с использованием программ PLATON [4] и MERCURY [2].

CIF-файл всех структур доступен по запросу на интернет-сайте: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/cbin/catreq.cgi>.

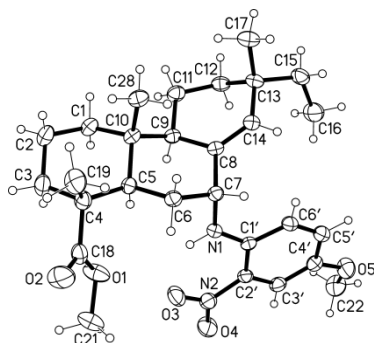


Кристаллографические данные для соединения **6**.

Монокристаллы соединения **6** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы моноклинные: a 6.3192(2), b 12.2161(5), c 12.2957(5) Å, α 90.00, β 104.082(2), γ 90°, V 920.65(6) Å³, пространственная группа $P2_1$, Z 2, $d_{\text{выч.}}$ 1.142 г/см³, μ 0.071 мм⁻¹.

Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.80×0.4×0.04 мм³. Измерили интенсивности 4235 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1439$, $S = 1.15$, уточняли 213 параметра ($R = 0.0444$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных

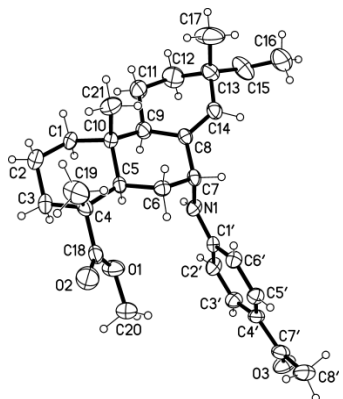
(депонент CCDC 1407201).



Кристаллографические данные для соединения **25**.

Монокристаллы соединения **25** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы ромбические: a 9.5312(3), b 32.961(1), c 8.2760(4) Å, α 90, β 90, γ 90°, V 2600.0(2) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4, $d_{\text{выч.}}$ 1.238 г/см³, μ 0.084 мм⁻¹.

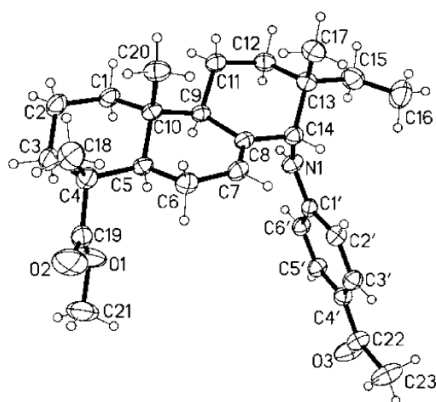
Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.50×0.30×0.20 мм³. Измерили интенсивности 4959 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1439$, $S = 1.15$, уточняли 322 параметра ($R = 0.1012$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1407203).



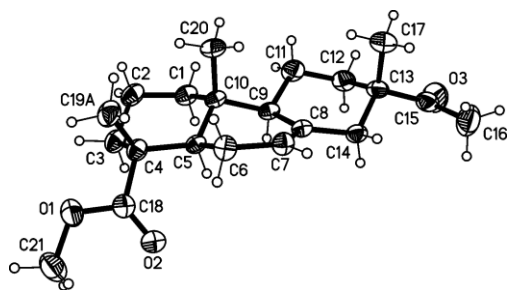
Кристаллографические данные для соединения **28**.

Монокристаллы соединения **28** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы ромбические: a 9.3376(4), b 9.4039(4), c 30.190(1) Å, α 90, β 90, γ 90°, V 2650.98(19) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4, $d_{\text{выч.}}$ 1.132 г/см³, μ 0.072 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.05×0.5×0.80 мм³. Измерили интенсивности 5153 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения:

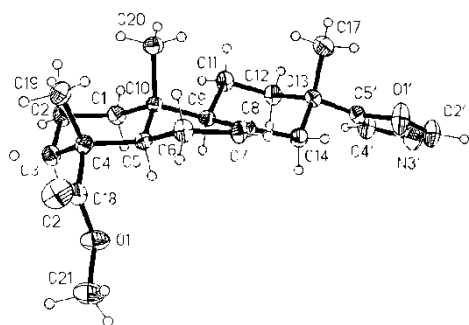
$wR_2 = 0.1498$, $S = 1.06$, уточняли 304 параметра ($R = 0.0537$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1407202).



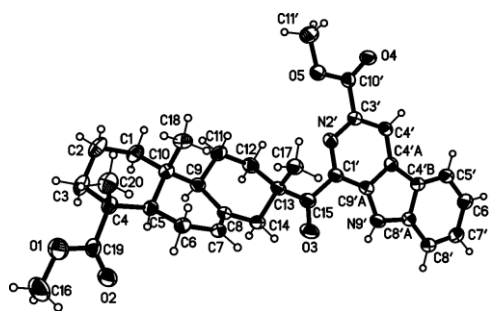
Кристаллографические данные для соединения **37**. Монокристаллы соединения **37** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы моноклинные: a 8.0363(3), b 23.4011(9), c 13.8684(6) Å, α 90, β 95.380, γ 90°, V 2596.6(2) Å³, пространственная группа $P2_1$, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.155 г/см³, μ 0.073 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.40×0.30×0.20 мм³. Измерили интенсивности 10224 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 = 0.1150, S = 1.06, уточняли 607 параметров (R = 0.0444 для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1422327).



Кристаллографические данные для соединения **47**. Монокристаллы соединения **47** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы ромбические: a 6.0427(4), b 14.205(1), c 22.143(2) Å, α 90, β 90, γ 90°, V 1900.6(3) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.162 г/см³, μ 0.076 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.14×0.20×0.70 мм. Измерили интенсивности 3984 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 = 0.1158, S = 1.083, уточняли 222 параметра (R = 0.0422 для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1562956).

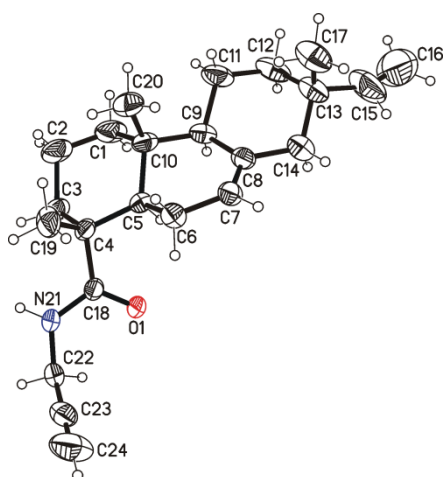


Кристаллографические данные для соединения **49a**. Монокристаллы соединения **49a** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы ромбические: a 6.2825(4), b 9.1328(9), c 34.310(3) Å, α 90, β 90, γ 90°, V 1968.6(3) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.206 г/см³, μ 0.079 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.54×0.76×0.95 мм. Измерили интенсивности 3452 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 = 0.0996, S = 1.057, уточняли 239 параметра (R = 0.043 для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1562957).



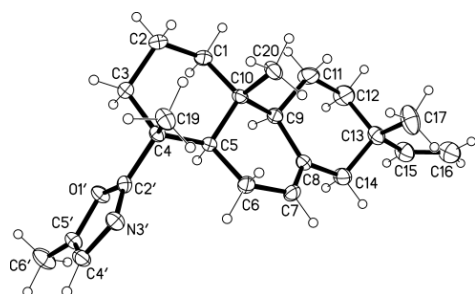
Кристаллографические данные для соединения **60**. Монокристаллы соединения **60** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы моноклинные: a 11.1046(6), b 21.4348(13), c 12.6037(8) Å, α 90, β 103.229(3), γ 90°, V 1968.6(3) Å³, пространственная группа $P2_1$, Z 2, $d_{\text{ввч}}$ 1.232 г/см³, μ 0.083 мм⁻¹. Для

эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.06×0.24×0.56 мм. Измерили интенсивности 10362 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1502$, $S = 1.034$, уточняли 737 параметра ($R = 0.0455$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных.



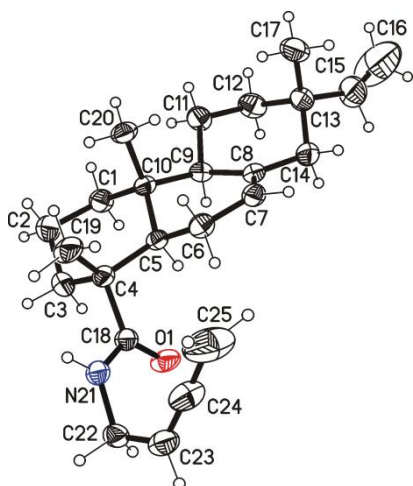
Кристаллографические данные для соединения **63**. Монокристаллы соединения **63** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы моноклинные: a 9.9483(6), b 17.0207(11), c 12.5557(5) Å, α 90, β 96.859(3), γ 90°, V 2110.8(2) Å³, пространственная группа $P2_1$, Z 2, $d_{\text{ввч}}$ 1.068 г/см³, μ 0.064 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.3×0.6×0.9 мм³. Измерили интенсивности 8275 независимых отражений. Окончательные параметры

уточнения: $wR_2 = 0.1533$, $S = 1.04$, уточняли 496 параметров ($R = 0.0541$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1819188).

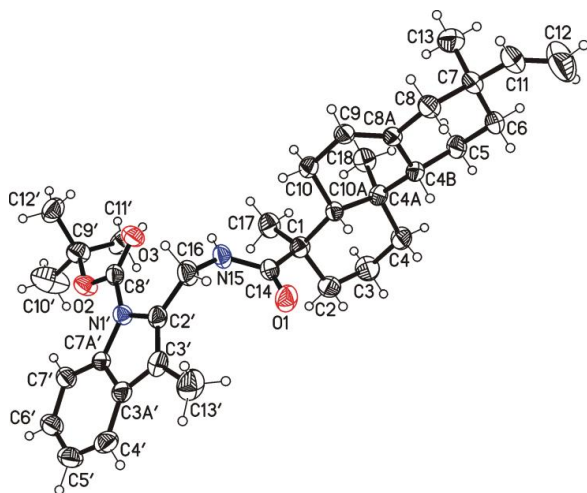


Кристаллографические данные для соединения **64**. Монокристаллы соединения **64** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы ромбические: a 6.4735(2), b 10.2686(4), c 29.4112(11) Å, α 90, β 90°, γ 90°, V 1955.07(12) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4, $d_{\text{ввч}}$ 1.153 г/см³, μ 0.069 мм⁻¹. Для эксперимента был

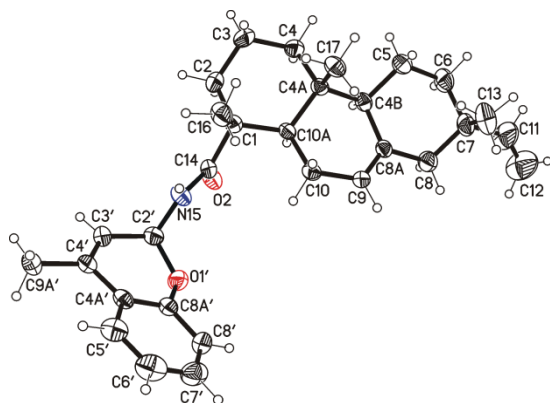
отобран кристаллический образец соединения размером 0.3×0.4×0.9 мм³. Измерили интенсивности 32799 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.0451$, $S = 1.14$, уточняли 3846 параметров ($R = 0.0369$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1826166).



Кристаллографические данные для соединения **91**. Монокристаллы соединения **91** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы ромбические: a 9.8797(4), b 11.0464(5), c 19.7257(8) Å, α 90, β 90, γ 90°, V 2152.77(16) Å³, пространственная группа $P2_12_12_1$, Z 4, $d_{\text{выч.}}$ 1.091 г/см³, μ 0.065 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.2×0.3×0.5 мм³. Измерили интенсивности 4244 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1111$, $S = 1.01$, уточняли 254 параметра ($R = 0.0392$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1819189).



Кристаллографические данные для соединения **97**. Монокристаллы соединения **97** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы моноклинные: a 11.241(3), b 9.828(3), c 1582.9(7) Å, α 90, β 102.28(1), γ 90°, V 1582.9(7) Å³, пространственная группа $P2_1$, Z 2, $d_{\text{выч.}}$ 1.143 г/см³, μ 0.072 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.2×0.2×0.9 мм³. Измерили интенсивности 2973 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1202$, $S = 1.00$, уточняли 362 параметра ($R = 0.0487$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1819190).



Кристаллографические данные для соединения **100**. Монокристаллы соединения **100** выращены из раствора с этанолом. Кристаллы моноклинные: a 6.2910(3), b 11.3558(7), c 17.486(1) Å, α 90, β 90.251, γ 90°, V 1249.2(1) Å³, пространственная группа $P2_1$, Z 2, $d_{\text{выч.}}$ 1.185 г/см³, μ 0.073 мм⁻¹. Для эксперимента был отобран кристаллический образец соединения размером 0.06×0.25×0.70 мм³. Измерили интенсивности 4433 независимых отражений.

Окончательные параметры уточнения: $wR_2 = 0.1662$, $S = 1.09$, уточняли 302 параметра ($R = 0.0632$ для $I > 2\sigma(I)$). Атомные координаты, длины связей и углы депонированы в Кембриджскую базу структурных данных (депонент CCDC 1819191).

1. Orpen, A.G., Brammer, L., Allen, F.H., Kennard, O., Watson, D.G., Taylor, R. Tables of bond lengths determined by X-Ray and neutron diffraction // J. Chem. Soc. Dalt. Trans. – 1987 – P. S1–S83.

2. Rowland, R.S., Taylor, R. Intermolecular nonbonded contact distances in organic crystal structures: Comparison with distances expected from van der Waals Radii // J. Phys. Chem. – 1996 – V. 100. – N. 18. – P. 7384-7391.

3. G. M. Sheldrick, SADABS, Program for area detector adsorption correction, Institute for Inorganic Chemistry, University of Göttingen, Germany, 1996.

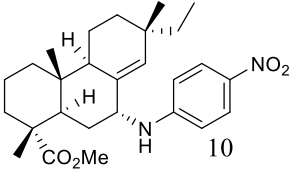
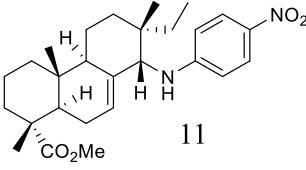
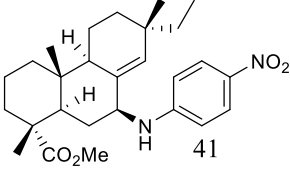
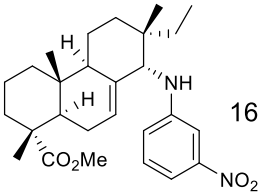
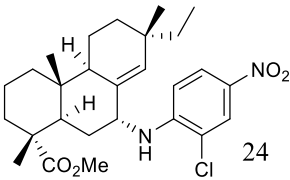
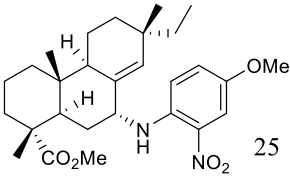
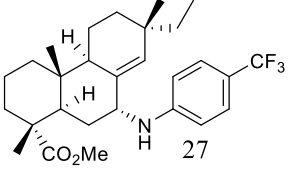
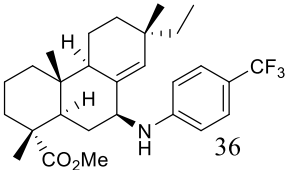
4. Sheldrick, G.M. SHELX-97 release 97-2. Univ. Göttingen, Germany. 1998.

5. a) Spek, A. L., PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool (Version10M), Utrecht University, Utrecht (The Netherlands), 2003; b) Spek, A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON // J. Appl. Crystallogr. – 2003 – V. 36 – N. 1 – P. 7–13.

Приложение 2

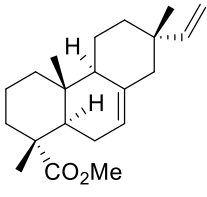
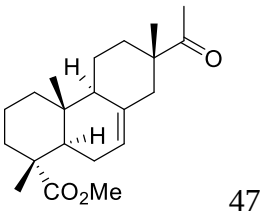
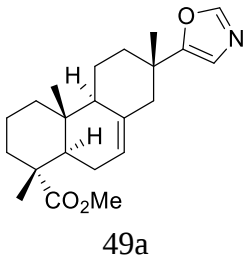
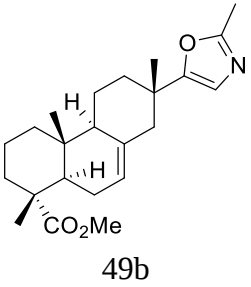
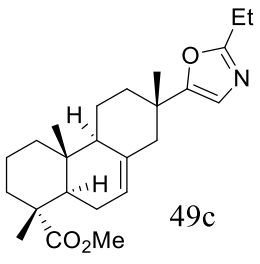
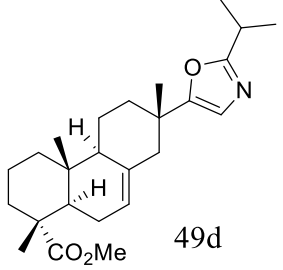
Биологические испытания. Цитотоксичность.

Таблица 1. Цитотоксичность (СТD₅₀ мкМ) аминопроизводных изопимаровой кислоты в отношении линий опухолевых клеток человека².

№	Соединения	СЕМ-13	U-937	MT-4	MCF-7
1	 10	22±6.50	67±17.84	49±4.26	31.28±4.51
2	 11	16±3.70	50±0.40	60±6.68	30.41±1.28
3	 41	Н.д.	45±1.27	44±3.62	39.66±2.61
4	 16	Н.д.	38±1.22	41±4.41	34.5±5.41
5	 24	Н.д.	41.5±2.85	32±1.59	45.12±4.86
6	 25	Н.д.	41±1.22	48±2.35	35.66±2.12
7	 27	Н.д.	41±5.67	44±1.87	35.81±4.25
8	 36	Н.д.	34±3.71	37±1.81	32.61±5.16
9	Доксорубицин	3.4±2.11	0.2±0.06	2.81±0.82	3.80±0.80

² Автор выражает глубокую благодарность д.м.н. проф., член. корр. РАН А.Г. Покровскому за изучение цитотоксической активности синтезированных соединений.

Таблица 2. Цитотоксичность (CTD₅₀ мкМ) производных метилизопимарата **46**, **47**, модифицированных по терминальной кратной связи **49a-i**³.

№	Структура	hTERT	MCF-7	U-87 MG	A549	HepG2
1		39.2±3.7	57.41±11.42	>100	>100	>100
2		43.85±14.56	>100	>100	79.37±3.95	>100
3		39.72±8.47	28.26±2.55	73.88±3.46	50.95±5.58	27.35±5.94
4		47.93±4.10	>100	>100	>100	>100
5		47.93±4.10	67.28±6.4	88.23±3.23	>100	68.61±1.38
6		93.55±6.95	91.92±1.32	>100	>100	>100

³ Автор выражает глубокую благодарность к.б.н. Фроловой Т.С. и зав. ЛФИ д.б.н, проф. Толстиковой Т.Г. за изучение цитотоксической активности синтезированных соединений.

Таблица 2. Продолжение.

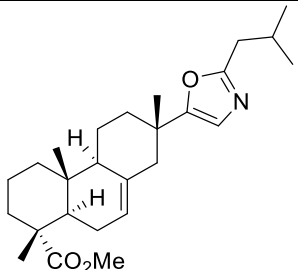
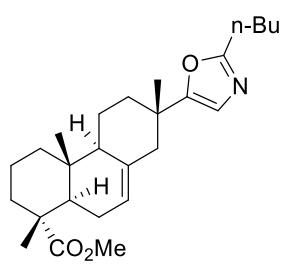
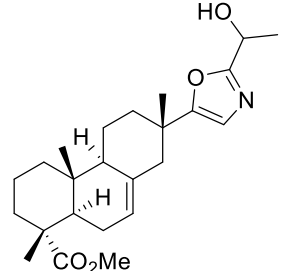
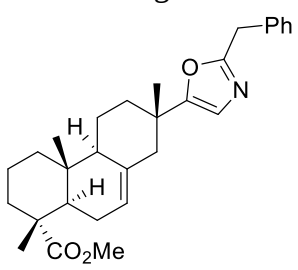
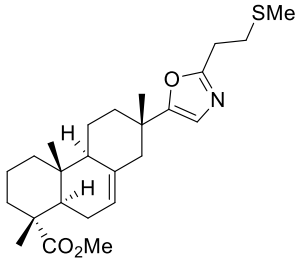
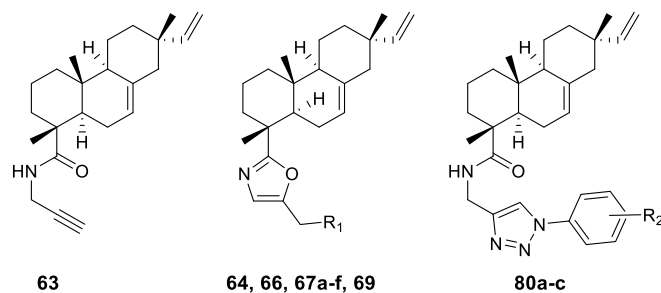
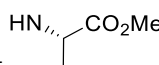
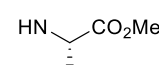
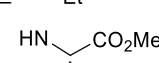
№	Структура	hTERT	MCF-7	U-87 MG	A549	HepG2
7	 49e	69.25±8.46	63.77±9.29	>100	56.95±14.46	>100
8	 49f	69.36±14.30	49.62±13.87	>100	62.97±10.52	45.7±16.8
9	 49g	57.79±4.07	64.77±8.23	74.25±6.89	>100	48.49±7.14
10	 49h	53.70±3.64	>100	>100	>100	>100
11	 49i	65.01±11.19	66.48±13.76	>100	72.89±1.43	>100
12	доксорибуцин	2.49±0.40	3.80±0.80	1.88±0.34	3.09±0.75	7.33±1.11

Таблица 3. Цитотоксичность (СТD₅₀ мкМ) изопимаровой кислоты **1**, ее карбоксильных производных и 4-оксазолзамещенных изопимаранов⁴



№	Соединения, R ₁ , R ₂	СЕМ-13	U-937	MT-4	MEL-8	DU-145	MDA-MB-231	BT474	MCF-7
1	1	120.12± 5.89	138.86±5.18	>200	>200	135.56±25.76	171.92±3.57	214.90±13.69	121.65±12.18
2	63	26±2.7	66±16.17	41±6.01	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.
3	R ₁ = H 64	48±6,15	>100	28±3,78	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	25.1± 2.81
4	R ₁ = Br 66	42±5,2	92±18,77	48±25,12	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	28.6±4.56
5	R ₁ = N ₃ 69	40.41±4.81	38±3.28	30±5.74	Н.д.	Н.д.	>20	Н.д.	32.1±4.25
6	R ₁ =  67a	Н.д.	36±3.57	27.5±5.5	Н.д.	Н.д.	>20	Н.д.	28.6±4.56
7	R ₁ =  67b	31±6.17	65±21.26	22±3.55	Н.д.	Н.д.	Н.д.	Н.д.	28.12±7.51
8	R ₁ =  67c	25.16±2.38	38.5±6.1	30±4.81	Н.д.	Н.д.	40.52±12.61	Н.д.	32.61±8.62

⁴ Автор выражает глубокую благодарность д.м.н. проф., член. корр. РАН А.Г. Покровскому за изучение цитотоксической активности синтезированных соединений.

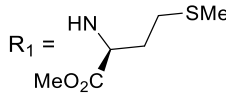
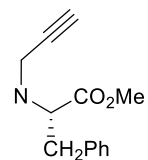
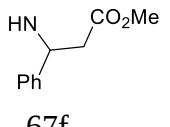
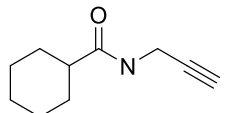
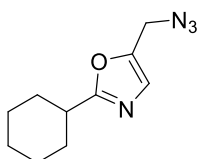
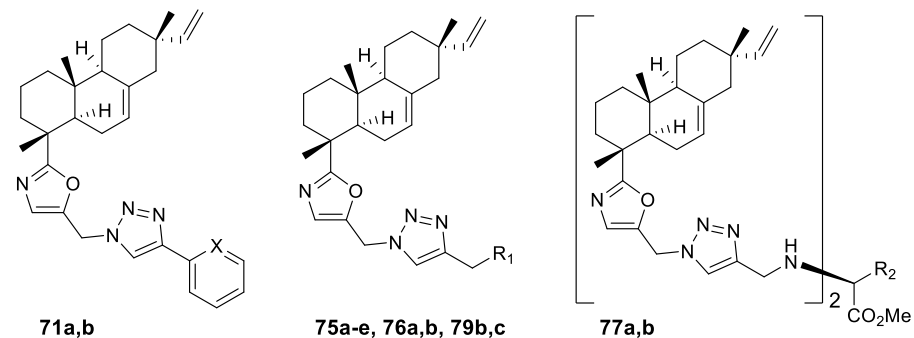
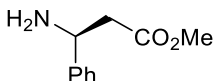
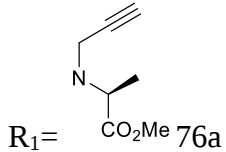
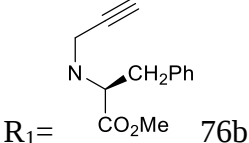
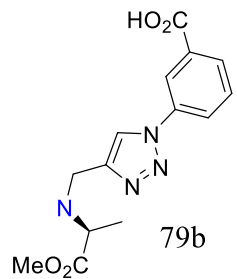
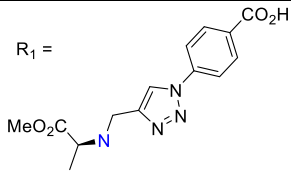
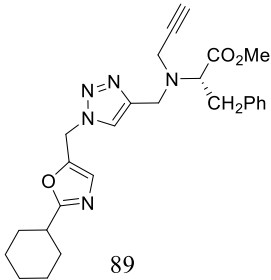
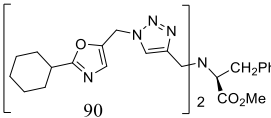
№	Соединения, R ₁ , R ₂	СЕМ-13	U-937	MT-4	MEL-8	DU-145	MDA-MB-231	BT474	MCF-7
9	 67d	20.81±3.12	32±3.28	30±3.2	Н.д.	Н.д.	32.4±12.5	Н.д.	21.8±6.41
10	 67e	21.15±3.61	46.18±2.15	38.55±6.28	25.6±3.56	32.81±1.36	18.36±2.32	21.56±2.31	12.86±1.32
11	 67f	42.15±8.41	62±20.16	25±4.08	Н.д.	Н.д.	>20	Н.д.	32.1±4.25
12	R ₂ = 2-CO ₂ H 80a	17.56±2.31	29.18±3.56	Н.д.	18.42±1.38	21.36±4.38	27.52±4.12	32.26±2.84	19.36±4.14
13	R ₂ = 3-CO ₂ H 80b	18.18±0.56	12.48±0.35	35.52±1.91	12.36±0.82	31.12±5.32	28.18±6.15	10.36±2.15	15.42±1.61
14	R ₂ = 4-CO ₂ H 80c	21.52±1.46	18.02±0.88	31.15±8.14	15.38±0.42	12.51±1.63	21.14±3.24	15.1±2.57	14.61±5.31
15	 84	>200	>200	Н.д.	85.28±10.1 6	>200	>200	>200	175.67±9.38
16	 87	256.97±9.07	277.96± 29.96	Н.д.	312±2.08	>200	>200	421.82± 53.24	81.18±9.56
17	Доксорубицин	3.4±2.11	0.2±0.06	2.81±0.82	5.12±0.51	2.63±0.78	7.91±0.54	2.47±0.08	3.80±0.80

Таблица 4. Цитотоксичность (CTD₅₀ мкМ) бис-гетероциклов изопимаровой кислоты⁵.

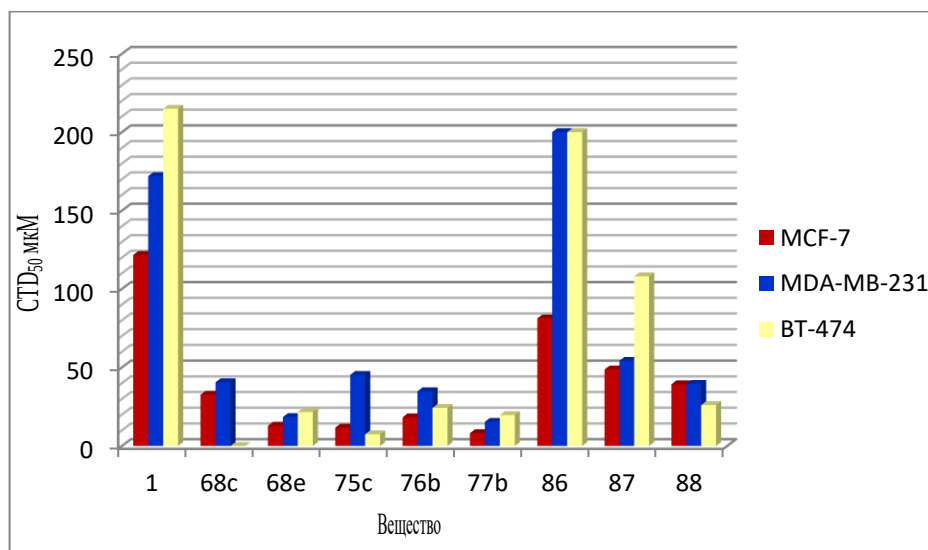
№	Соединения, R ₁ , R ₂	CEM-13	U-937	MT-4	MEL-8	DU-145	MDA-MB-231	BT474	MCF-7
1	X = CH 71a	41.20±4.12	32±2.12	24±5.66	Н.д.	Н.д.	32.41±2.65	Н.д.	48.32±5.65
2	X = N 71b	30.11±2.61	25±0.88	19±2.89	Н.д.	Н.д.	16.81±5.32	Н.д.	19.46±5.15
3	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{HN} \diagup \text{CO}_2\text{Me} \\ \\ \text{---} \end{array}$ 75a	18.68±1.88	50±7.96	42±0.88	32.16±1.39	32.54±2.78	17.25±6.33	11.5±3.83	27.45±1.18
4	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{HN} \diagup \text{CO}_2\text{Me} \\ \\ \text{Et} \end{array}$ 75b	15.63±0.82	54.21±2.16	54.63±5.34	68.61±4.13	16.51±1.08	14.92±7.63	12.35±0.85	16.35±0.36
5	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{HN} \diagup \text{CO}_2\text{Me} \\ \\ \text{CH}_2\text{Ph} \end{array}$ 75c	18.41±1.24	15.8±0.86	58.53± 8.28	30.5±7.22	18.11± 0.93	45.25± 7.51	7.44± 1.54	11.66±2.05
6	$\text{R}_1 = \begin{array}{c} \text{HN} \diagup \text{SMe} \\ \\ \text{CO}_2\text{Me} \end{array}$ 75d	Н.д.	22±9.22	33±2.87	Н.д.	Н.д.	21.11±4.25	Н.д.	28.61±5.21

⁵ Автор выражает глубокую благодарность д.м.н. проф., член. корр. РАН А.Г. Покровскому за изучение цитотоксической активности синтезированных соединений.

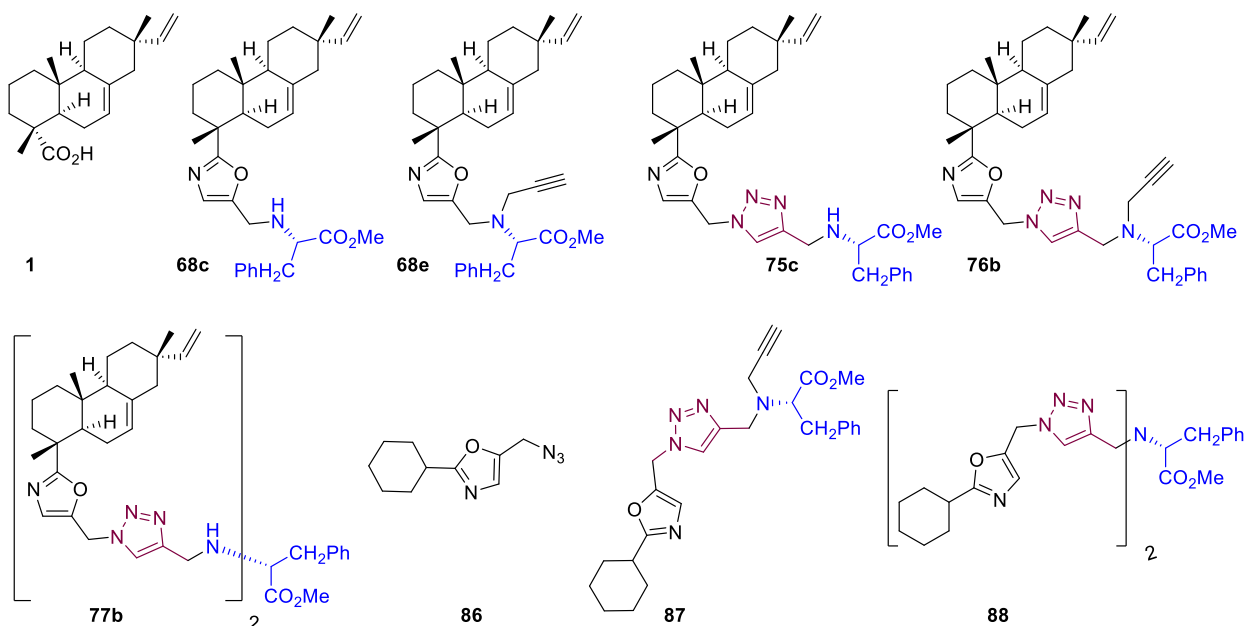
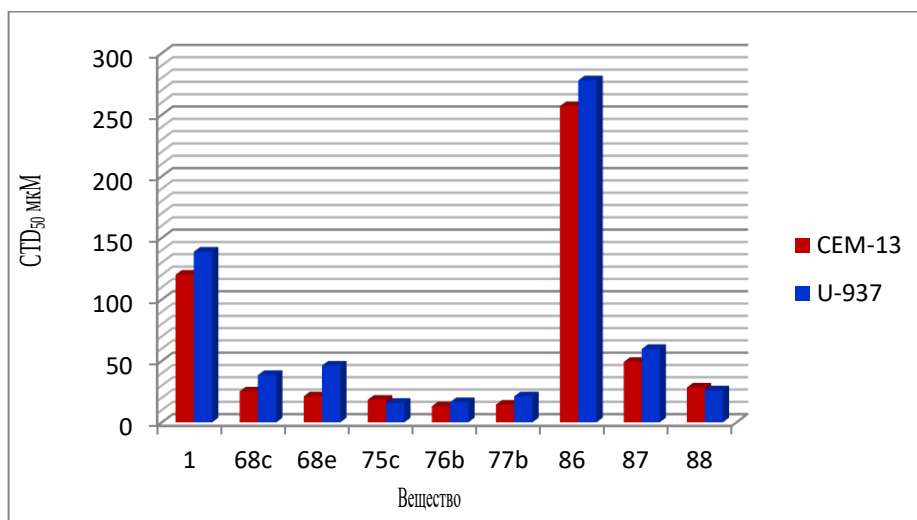
№	Соединения, R ₁ , R ₂	СЕМ-13	U-937	MT-4	MEL-8	DU-145	MDA-MB-231	BT474	MCF-7
7	$R_1 =$  75e	Н.д.	24±2.07	11±2.27	Н.д.	Н.д.	19.36±3.51	Н.д.	21.33±1.35
8	$R_1 =$  76a	8.86±1.15	12±4.28	21±2.27	Н.д.	Н.д.	9.2±0.56	Н.д.	14.66±1.31
9	$R_1 =$  76b	13.11±0.81	16.40±2.14	35.6±4.11	19.81±3.27	14.21±0.77	34.81±5.65	24.23±2.05	18.21±0.76
10	R ₂ = Me 77a	16.36±1.12	34.54± 10.41	Н.д.	15.61±1.05	14.01±0.64	24.25±1.12	18.58±5.15	19.11±2.31
11	R ₂ = CH ₂ Ph 77b	14.38±0.51	21.12±2.18	Н.д.	11.44±0.52	10.22± 0.73	15.36±4.21	19.61±2.47	8.14±0.76
12	$R_1 =$  79b	5.48±0.61	9.32±1.12	Н.д.	12.38±1.34	11.08±0.53	8.01±1.18	5.18±1.21	6.48±1.18

№	Соединения, R ₁ , R ₂	CEM-13	U-937	MT-4	MEL-8	DU-145	MDA-MB-231	BT474	MCF-7
13	R ₁ =  79c	8.18±0.52	7.25±1.41	24.95±2.32	16.51±3.81	7.88±1.21	10.45±1.78	11.16±2.12	9.58±0.82
14	 89	49.16±1.17	59.70±4.67	Н.д.	45.33±7.07	54.16± 15.64	47.66± 13.49	108.33± 3.06	48.65±4.78
15	 90	28.37±1.37	25.95±1.23	Н.д.	39.48±3.05	65.88± 17.64	8.24± 1.79	26.95 ±2.38	39.24±1.16
16	Доксорубицин	3.4±2.11	0.2±0.06	2.81± 0.82	5.12± 0.51	2.63±0.77	7.91± 0.54	3.47± 0.08	3.80±0.80

Цитотоксичность в отношении опухолевых клеток рака молочной железы



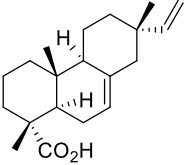
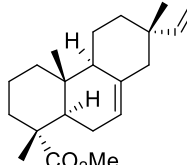
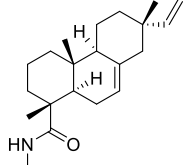
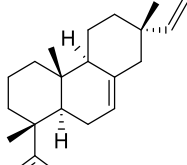
Цитотоксичность в отношении опухолевых клеток лейкоза

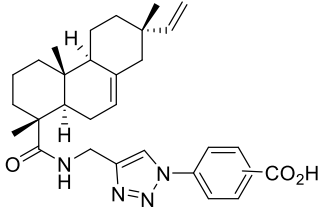
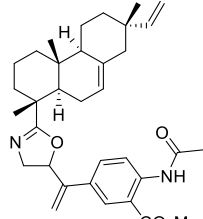


Приложение 3

Биологические испытания. Противовоспалительная активность.

Таблица 1. Изучение противовоспалительной активности некоторых С-4 модифицированных производных изопимаровой кислоты⁶

№	1	2	63	63
Соединение				
Индекс отека, %	48.1±3.9	50.1±6.6	43.7±2.5*	51.1±3.5
Активность относительно контроля	10%	6%	18%	4%

№	80a	80b	80c	94h
Соединение				
	2-CO ₂ H	3-CO ₂ H	4-CO ₂ H	
Индекс отека, %	42.9±5.0	53.6±5.9	44.0±6.7	38.6±2.8**
Активность относительно контроля	25%	6%	23%	27%

*P<0.05, **P<0.01

Экспериментальная часть биологических испытаний

Цитотоксическая активность^{7,8}

В работе использовались опухолевые линии клеток СЕМ-13 (клетки Т-клеточных лейкозов человека), U-937 (клетки моноцитов лейкемии-лимфомы человека), МТ-4

⁶ Автор выражает глубокую благодарность Долгих М. П. и зав. ЛФИ д.б.н, проф. Толстиковой Т.Г. за изучение противовоспалительной активности синтезированных соединений.

⁷ Анализ цитотоксической активности полученных соединений выполнен на кафедре фундаментальной медицины медицинского факультета НГУ. Зав. каф., д.м.н., проф. Покровский А.Г.

⁸ Для соединений 59a-i и 50e цитотоксическое исследование проведено Фроловой Т.С. в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Зав. лаб., д.б.н, проф. Толстикова Т.Г.

(клетки Т-клеточной лейкемии человека), MEL-8 (меланома), DU-145 (рак предстательной железы), MDA-MB-231 (молочной железы человека), BT474 (рак молочной железы), MCF-7 (рак молочной железы), U-87 MG (мультиформная глиобластома), A549 (рак легкого), HepG2 (гепатома).

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 ДМСО и добавляли к клеточной культуре в необходимых концентрациях. Использовали по 3 лунки на каждую концентрацию: 0.1, 1, 10 и 100 мкг/мл. Клетки, инкубируемые без добавления исследуемых соединений, использовались в качестве контроля. Клетки культивировали 72 часа. Для определения STD₅₀ использован стандартный МТТ-тест [1], который широко применяется для оценки цитотоксичности потенциально активных соединений и основан на восстановлении бесцветной соли тетразолия [бромид 3-(4,5- диметилтиазол-2-ил)-2,5- диметилтетразолия – МТТ-реагент] митохондриальными и цитоплазматическими дегидрогеназами живых метаболически активных клеток с образованием голубых кристаллов формазана. Количество формазана в ДМСО измеряется спектрометрически и снижение показателя оптической плотности в пробах по сравнению с контрольным опытом свидетельствует о цитотоксическом действии вещества [2]. Результаты экспериментов представлены в виде среднего значения данных, полученных из 3-х независимых повторов экспериментов.

Противовоспалительная активность производных изопимаровой кислоты⁹

Эксперименты проводили на беспородных мышах самцах массой 25-30 г. Животных делили на группы по 8 особей. Соединения вводили внутрижелудочно в виде взвеси в дистиллированной воде с добавлением эмульгатора Tween-80 в дозе 50 мг/кг (в объеме 0,2 мл на 10 г массы животного). Отдельной группе мышей аналогично вводили эталонный противовоспалительный препарат индометацин в эффективной дозе 20 мг/кг. Контрольные животные получали эквивалентное количество водно-твиновой эмульсии. Через 1 час после введения агентов всем мышам субпланарно в заднюю лапу введен 1.5% водная взвесь каррагинина с твином по 0.05 мл/мышь. Через 5 часов после введения флоггена мышей умерщвляли путем цервикальной дислокации позвоночника, отсекали обе задние лапы, определяли массу каждой. Противовоспалительный эффект оценивали по величине индекса воспаления, который определяли как отношение разности масс

⁹ Исследования противовоспалительной активности проводились Долгих М.П. в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Зав. лаб., д.б.н, проф. Толстикова Т.Г.

воспаленной и здоровой лап к массе здоровой, выраженное в процентах. Результаты обрабатывали статистически с помощью пакета программ «STATISTIKA 6». Различия считали достоверными с вероятностью $p < 0.05$.

1. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays // J. Immunol. Methods. – 1983. – V.65. – N 1. – P. 55-63.

2. Wan, H., Williams, R., Doherty, P., Williams, D.F. A study of the reproducibility of the MTT test // J. Mater. Sci., Mater. Med. – 1994. – V.5. – N 3. – P. 154-159.

Приложение 4

Спектры ЯМР ^{13}C полученных соединенийТаблица 1. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений 5-8, 10, 11.

С атом	5	6	7	8	10	11
1	38.12, т	36.43, т	37.08, т	38.16, т	38.26, т	38.78, т
2	18.11, т	18.06, т	18.23, т	18.04, т	18.00, т	17.84, т
3	36.54, т	35.93, т	36.25, т	36.43, т	37.05, т	36.69, т
4	47.14, с	44.30, с	46.93, с	47.31, с	46.77, с	46.28, с
5	43.12, д	50.26, д	44.09, д	43.90, д	42.91, д	44.73, д
6	29.25, т	127.20, д	116.44, д	28.56, т	29.73, т	24.89, т
7	55.52, д	130.97, д	121.65, д	45.29, д	56.39, д	125.02, д
8	134.13, с	134.80, с	131.79, с	133.71, с	133.95, с	136.32, с
9	47.10, д	50.57, д	145.77, с	48.48, д	47.32, д	47.52, д
10	38.07, с	36.43, с	43.32, с	37.99, с	38.09, с	35.00, с
11	18.35, т	18.68, т	25.70, т	18.71, т	18.33, т	19.31, т
12	32.67, т	33.13, т	32.42, т	33.14, т	32.75, т	31.21, т
13	34.24, с	35.02, с	31.66, с	34.46, с	34.28, с	36.61, с
14	138.10, д	135.75, д	38.31, д	137.42, д	138.58, д	62.44, д
15	35.96, т	35.87, т	36.33, т	36.43, т	35.93, т	32.24, т
16	8.08, к	8.30, к	8.04, к	8.34, к	8.14, к	7.40, к
17	25.06, к	26.92, к	25.04, к	25.48, к	24.91, к	20.95, к
18	178.52, с	178.77, с	179.03, с	178.85, с	179.00, с	178.84, с
19	17.00, к	17.11, к	21.65, к	16.99, к	16.82, к	17.41, к
20	14.48, к	13.61, к	17.11, к	15.21, к	14.69, к	15.28, к
1'	144.26, с			135.08, с	152.44, с	152.77, с
2'	131.83, с			135.46, д	111.69, д	113.61, д
3'	126.86, д			132.07, с	126.18, д	126.37, д
4'	114.79, д			142.60, с	126.08, с	137.24, с
5'	135.58, д			118.16, д	126.18, д	126.37, д
6'	115.02, д			124.51, д	111.69, д	113.61, д
OCH_3	51.86, к	51.94, к	51.87, к	51.78, к	51.98, к	51.91, к

Таблица 2. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **13-16**, **23-25**.

С атом	13	14	16	23	24	25
1	38.22, т	37.99, т	38.90, т	38.29, т	38.26, т	38.23, т
2	18.03, т	18.06, т	17.89, т	18.16, т	18.04, т	18.15, т
3	37.06, т	36.81, т	36.67, т	36.70, т	36.95, т	36.64, т
4	46.85, с	47.17, с	46.32, с	47.20, с	46.93, с	47.19, с
5	42.94, д	47.43, д	44.84, д	43.14, д	43.11, д	43.16, д
6	29.77, т	32.49, т	24.9, т	29.37, т	30.12, т	29.71, т
7	56.40, д	56.24, д	124.77, д	56.17, д	56.36, д	55.83, д
8	134.20, с	118.42, с	135.21, с	134.69, с	133.51, с	135.61, с
9	47.16, д	49.80, д	47.61, д	47.14, д	47.08, д	47.00, д
10	38.13, с	37.87, с	34.97, с	38.10, с	38.18, с	38.11, с
11	18.33, т	18.86, т	19.47, т	18.40, т	18.32, т	18.39, т
12	32.96, т	32.83, т	31.54, т	32.92, т	32.65, т	32.71, т
13	34.16, с	33.85, с	36.50, с	34.13, с	34.36, с	34.27, с
14	137.83, д	131.26, д	62.95, д	137.26, д	138.77, д	137.90, д
15	35.92, т	35.25, т	32.30, т	35.98, т	36.02, т	36.03, т
16	7.96, к	8.01, к	7.44, к	8.02, к	8.17, к	8.09, к
17	24.78, к	25.53, к	21.09, к	25.08, к	24.88, к	25.01, к
18	179.99, с	178.87, с	178.86, с	178.71, с	178.67, с	178.56, с
19	16.80, к	17.00, к	17.44, к	16.96, к	16.90, к	17.02, к
20	14.60, к	15.05, к	15.33, к	14.47, к	14.58, к	14.51, к
1'	147.97, с	148.68, с	148.43, с	143.70, с	147.98, с	140.47, с
2'	107.19, д	106.51, д	107.58, д	110.36, с	118.03, с	130.95, с
3'	149.08, с	149.30, с	149.17, с	127.96, д	125.45, д	106.92, д
4'	111.04, д	111.30, д	111.30, д	113.22*, д	136.65, с	149.21, с
5'	129.23, д	129.42, д	129.39, д	117.23*, д	124.37, д	126.85, д
6'	119.59, д	118.72, д	119.73, д	132.23, д	109.93, д	116.70, д
OCH_3	51.88, к	52.10, к	51.84, к	51.87, к	52.12, к	51.95, к

Таблица 3. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **26-31**.

С	26	27	28	29	30	31
1	38.29, т	38.31, т	38.25, т	39.03, т	38.13, т	38.92, т
2	18.38, т	18.10, т	18.02, т	18.21, т	18.10, т	17.96, т
3	36.93, т	36.90, т	36.86, т	36.12, т	36.46, т	36.67, т
4	47.00, с	47.01, с	46.91, с	47.40, с	47.33, с	46.38, с
5	42.99, д	42.98, д	42.91, д	43.54, д	43.79, д	44.65, д
6	29.41, т	29.27, т	29.37, т	26.87, т	28.58, т	24.87, т
7	56.30, д	56.20, д	56.01, д	43.97, д	45.34, д	123.88, д
8	134.78, с	134.80, с	134.53, с	132.55, с	136.08, с	135.91, с
9	47.27, д	47.36, д	47.32, д	51.37, д	48.28, д	47.48, д
10	37.29, с	38.07, с	37.99, с	36.91, с	38.01, с	34.95, с
11	18.38, т	18.38, т	18.32, т	19.18, т	18.69, т	19.60, т
12	33.04, т	32.90, т	32.83, т	32.99, т	33.08, т	31.83, т
13	33.10, с	34.16, с	34.13, с	34.73, с	34.39, с	36.55, с
14	137.41, д	137.68, д	137.87, д	138.21, д	136.65, д	63.52, д
15	35.89, т	35.93, т	35.88, т	36.12, т	36.21, т	32.42, т
16	7.97, к	8.07, к	8.05, к	8.31, к	8.42, к	7.48, к
17	24.87, к	25.04, к	24.95, к	25.94, к	25.57, к	21.12, к
18	178.96, с	178.93, с	178.82, с	178.65, с	178.89, с	178.88, с
19	16.87, к	16.88, к	16.81, к	16.96, к	17.04, к	17.55, к
20	14.59, к	14.62, к	14.59, к	15.49, к	15.18, к	15.38, к
1'	147.34, с	149.64, с	125.87, с	135.94, с	135.99, с	144.61, с
2'	109.81, д	112.54, д	111.96, д	140.44, с	131.25, д	110.86, с
3'	135.32, с	126.23, д	130.50, д	110.08, с	109.34, с	128.01, д
4'	112.90, д	141.96, с	151.16, с	129.59, д	141.47, с	113.30*д
5'	129.24, д	126.23, д	130.50, д	118.29, д	115.21, д	117.10*д
6'	116.56, д	112.54, д	111.96, д	127.59, д	127.15, д	132.23, д
OCH_3	51.78, к	51.79, к	51.79, к	52.26, к	51.98, к	51.80, к
CF_3	124.48, с	123.97, с				
C=O			196.15, с			
CH_3			25.85, к			

Таблица 4. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений 32-37

С	32	33	34	35	36	37
1	38.05, т	38.95, т	38.04, т	38.89, т	38.01, т	38.77, т
2	18.19, т	17.94, т	18.10, т	18.06, т	18.07, т	17.87, т
3	36.43, т	36.58, т	36.85, т	36.84, т	36.85, т	36.60*, т
4	47.14, с	46.37, с	47.23, с	46.34, с	47.20, с	46.30, с
5	42.57, д	44.81, д	47.49, д	44.80, д	47.50, д	44.75, д
6	30.75, т	24.87, т	32.61, т	24.86, т	32.62, т	24.86, т
7	79.60, д	124.51, д	56.17, д	124.24, д	56.01, д	124.20, д
8	134.71, с	135.32, с	131.13, с	135.61, с	131.17, с	135.76, с
9	46.80, д	47.64, д	49.85, д	47.49, д	49.86, д	47.52, д
10	37.73, с	34.96, с	37.87, с	34.89, с	37.84, с	36.63, с
11	18.31, т	19.53, т	18.90, т	19.44, т	18.89, т	19.31, т
12	32.97, т	31.54, т	32.96, т	31.40, т	32.84, т	31.20, т
13	34.13, с	36.48, с	33.85, с	36.25, с	33.85, с	32.24, с
14	137.05, д	63.19, д	134.25, д	62.29, д	134.10, д	62.21, д
15	36.28, т	32.30, т	36.24, т	32.28, т	36.26, т	35.00, т
16	8.27, к	7.46, к	8.05, к	7.45, к	8.09, к	7.43, к
17	25.34, к	21.16, к	25.60, к	21.10, к	25.62, к	21.00, к
18	179.03, с	178.86, с	178.96, с	178.92, с	178.94, с	178.81, с
19	16.95, к	17.48, к	17.03, к	17.01, к	17.01, к	17.41, к
20	14.50, к	15.32, к	15.08, к	14.69, к	15.07, к	15.24, к
1'	144.04, с	147.92, с	148.07, с	150.19, с	150.40, с	125.96, с
2'	109.29, с	110.37, д	108.75, д	112.75, д	126.42, д	111.98, д
3'	128.30, д	137.30, с	135.95, с	126.34, д	111.92, д	130.69, д
4'	115.71, д	113.07, д	113.10, д	141.25, с	138.43, с	151.69, с
5'	119.37, д	129.25, д	129.33, д	126.32, д	126.42, д	130.69, д
6'	132.55, д	116.99, д	116.04, д	112.75, д	111.92, д	111.98, д
OCH_3	51.75, к	51.80, к	51.11, к	51.83, к	52.12, к	51.85, к
CF_3		123.29, с	125.85, с	123.69, с	118.02, с	
C=O						196.08, с
CH_3						25.86, к

Таблица 5. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **39-41, 43, 45, 46**.

С атом	39	40	41	43	45	46
1	38.13, т	38.48, т	38.01, т	38.25, т	38.28, т	41.25, т
2	17.99, т	18.23, т	18.05, т	17.99, т	18.06, т	18.05, т
3	36.97, т	36.20, т	36.90, т	36.80, т	37.03, т	37.68, т
4	47.19, с	47.36, с	46.91, с	46.71, с	47.76, с	47.02, с
5	46.98, д	42.63, д	43.77, д	42.67, д	47.05, д	42.18, д
6	28.85, т	31.51, т	29.35, т	30.66, т	29.09, т	32.99, т
7	61.68, д	73.30, д	56.07, д	57.21, д	51.83, д	53.97, д
8	130.95, с	134.88, с	133.35, с	133.89, с	134.81, с	134.36, с
9	50.26, д	46.73, д	47.42, д	47.60, д	50.08, д	46.65, д
10	37.24, с	37.91, с	37.85, с	37.42, с	37.48, с	38.01, с
11	18.90, т	18.29, т	18.89, т	18.18, т	18.43, т	18.33, т
12	32.44, т	36.55, т	32.51, т	32.85, т	33.45, т	36.92, т
13	34.04, с	34.08, с	33.95, с	33.74, с	34.09, с	35.92, с
14	131.96, д	136.36, д	131.57, д	137.63, д	137.34, д	136.02, д
15	36.10, т	33.18, т	36.27, т	35.40, т	35.85, т	33.94, т
16	8.15, к	8.39, к	8.12, к	7.89, к	8.12, к	8.11, к
17	26.06, к	25.34, к	25.53, к	24.66, к	28.48, к	25.17, к
18	178.77, с	179.18, с	178.77, с	178.65, с	178.70, с	179.07, с
19	17.07, к	17.07, к	17.04, к	16.84, к	16.65, к	16.79, к
20	15.27, к	14.23, к	15.11, к	14.60, к	14.50, к	14.22, к
1'	154.96, с		153.08, с	140.75, с		
2'	110.76, д		111.74, д	127.06		
3'	126.09, д		126.37, д	128.80		
4'	136.80, с		137.43, д	132.20		
5'	126.09, д		126.37, д	128.80		
6'	110.76, д		111.74, д	127.06		
OCH ₃	52.17, к	52.05, к	52.15, к	52.19, к	51.97, к	52.15, к
NCH ₃	33.46, к					
CH ₃					28.44, к	
$\text{C}(\text{CH}_3)_3$					78.84, к	
NHC(O)O					160.25, с	

Таблица 6. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **47**, **49a-5f**

С атом	47	49a	49b	49c	49d	49e	49f
1	38.63, т	38.62, т	38.33, т	38.73, т	38.63, т	38.59, т	38.64, т
2	17.82, т	17.81, т	17.51, т	17.92, т	17.82, т	17.75, т	17.92, т
3	36.79, т	36.85, т	36.51, т	36.90, т	36.80, т	36.81, т	36.81, т
4	46.38, с	46.66, с	46.08, с	46.49, с	46.39, с	46.32, с	46.39, с
5	44.97, д	44.99, д	44.70, д	45.10, д	45.00, д	44.96, д	45.02, д
6	25.10, т	25.07, т	24.77, т	25.18, т	25.07, т	25.01, т	25.08, т
7	122.23, д	122.19, д	121.68, д	122.07, д	121.92, д	121.88, д	121.93, д
8	135.11, с	133.88, с	133.78, с	134.21, с	134.18, с	134.10, с	134.21, с
9	51.52, д	51.56, д	51.29, д	51.69, д	51.61, д	51.59, д	51.63, д
10	41.82, с	34.94, с	34.64, с	35.04, с	34.82, с	34.89, с	34.94, с
11	19.39, т	19.31, т	19.03, т	19.43, т	19.34, т	19.30, т	19.35, т
12	32.38, т	34.63, т	34.21, т	34.68, т	34.60, т	34.47, т	34.55, т
13	34.92, с	34.83, с	34.64, с	35.04, с	34.82, с	34.80, с	34.85, с
14	47.70, т	44.66, т	44.44, т	44.83, т	44.73, т	44.69, т	44.75, т
15(5')	214.27, с	161.24, с	159.55, с	160.67, с	160.28, с	160.38, с	160.42, с
16(4')	24.73, к	119.13, д	118.80, д	118.97, д	118.87, д	118.99, д	119.02, д
17	19.10, к	20.98, к	20.67, к	21.08, к	20.22, к	20.86, к	20.94, к
18	179.05, с	178.99, с	178.71, с	179.15, с	179.04, с	178.88, с	179.00, с
19	17.25, к	17.24, к	16.93, к	17.35, к	17.25, к	17.17, к	17.24, к
20	15.13, к	15.14, к	14.83, к	15.26, к	15.14, к	15.05, к	15.13, к
2'	-	149.70, д	160.53, с	164.38, с	167.40, с	162.70, с	163.46, с
ОСН ₃	51.82, к	51.79, к	51.47, к	51.91, к	51.79, к	51.65, к	51.76, к

Примечание:

*Для соединения **49b**: СН₃ при С-2' – 13.52, к;**49c**: Et при (С-2') - 11.03 к, 25.18, т;**49d**: *i*-Pr при (С-2') - 20.91 к, 28.23 д;**49e**: СН₂-*i*-Pr при (С-2') - (СН₃)₂ – 22.08 к, СН₂ - 26.79 т, СН – 27.36 д;**49f**: *n*-Bu при (С-2') - 4'' СН₃ - 13.55 к, 3'' СН₂ - 22.08 т, 1'' СН₂ - 27.75 т, 2'' СН₂ – 28.92т.

Таблица 7. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **49g-i**, **51-53**, **50e**

С атом	49g	49h	49i	51	52	53	50e
1	38.63, т	38.65, т	38.66, т	38.67, т	36.94, т	32.21, т	38.65, т
2	17.80, т	17.83, т	17.82, т	17.84, т	17.59, т	17.89, т	17.82, т
3	36.81, т	36.82, т	36.84, т	32.92, т	35.29, т	35.08, т	36.81, т
4	46.38, с	46.40, с	46.39, с	47.58, с	46.04, с	46.23, с	46.09, с
5	44.99, д	45.05, д	45.03, д	45.00, д	48.60, д	47.92, д	44.76, д
6	25.07, т	25.09, т	25.06, т	25.15, т	131.60, д	129.86, д	25.05, т
7	122.20, д	122.04, д	122.09, д	122.50, д	127.08, д	125.85, д	122.05, д
8	133.85, с	134.09, с	134.01, с	133.87, с	53.90, с	129.57, с	134.13, с
9	51.56, д	51.59, д	51.62, д	51.53, д	52.01, д	137.80, с	51.64, д
10	34.96, с	34.95, с	34.96, с	34.98, с	38.41, с	37.61, с	34.58, с
11	19.29, т	19.34, т	19.34, т	19.37, т	17.98, т	17.98, т	19.37, т
12	34.71, т	34.59, т	34.63, т	36.85, т	35.79, т	43.76, с	34.87, т
13	34.81, с	34.83, с	34.87, с	42.32, с	46.22, с	45.49, с	34.80, с
14	44.65, т	44.71, т	44.74, т	46.41, т	36.11, т	42.35, т	44.71, т
15(5')	161.31, с	161.15, с	160.98, с	209.51, с	207.06, с	209.31, с	160.58, с
16(4')	119.03, д	119.47, д	119.25, д	38.30, т	207.10, с	193.54, с	118.70, д
17	20.92, к	20.94, к	20.96, к	19.42, к	20.47, к	20.38, к	20.92, к
18	179.03, с	179.07, с	178.96, с	178.99, с	178.04, с	177.94, с	184.03, с
19	17.24, к	17.28, к	17.25, к	17.28, к	17.15, к	17.78, к	17.08, к
20	15.12, к	15.17, к	15.13, к	15.13, к	15.94, к	16.25, к	15.17, к
2'	164.69, с	161.45, с	161.39, с				163.03, с
ОСН ₃	51.79, к	51.83, к	51.75, к	51.80, к	52.17, к	51.95, к	

Примечание:

*Для соединения **49g**: CH_3 – 20.98 к; $\text{CH}(\text{OH})$ – 63.60 д;**49h**: 34.93 т ($1''$ - CH_2), 126.75 (C-3,5, Ph), 128.51 (C-4, Ph), 128.58 (C-2,6, Ph);**49i**: 15.32 к (C-4''), 28.50 т (C-2''), 31.035 (C-1'');6: SCH_3 – 15.78 к;**50e**: CH_2 -*i*-Pr при (C-2') - $(\text{CH}_3)_2$ – 22.17 к, CH_2 - 36.86 т, CH – 27.46 д.

Таблица 8. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **56**, **57**, **59-61**

С атом	56	57	59	60	61
1	38.13, 38.18, т	38.66, т	38.64, 38.76, т	38.76, т	38.69, т
2	19.17, 19.21, т	18.56, т	17.82, т	17.89, т	17.90, т
3	32.90, 32.96, т	32.98, т	32.00, 32.10, 32.18 т	33.21, т	33.21, т
4	46.39, 46.37, с	46.45, с	46.39, с	46.48, с	46.48, с
5	44.80, 44.95, д	45.04, д	44.96, д	45.11, д	45.09, д
6	25.01, 25.18, т	25.20, т	24.93, 25.08, 25.16, т	25.25, т	25.23, т
7	120.01, д	120.02, д	120.01, д	121.28, д	121.52, д
8	134.42, 135.14, с	134.42, с	133.44, 133.72, с	135.00, с	135.06, с
9	51.57, 51.59, д	51.52, д	51.40, 51.52, д	51.79, д	51.82, д
10	34.62, 34.74, с	35.00, с	34.96, с	35.06, с	35.04, с
11	19.38, 19.47, т	19.35, т	19.13, 19.22, т	19.71, т	19.61, т
12	36.67, 36.83, т	36.85, т	36.80, т	36.87, т	36.86, т
13	48.02, 48.38, с	48.39, с	48.02, 48.07, с	48.37, с	48.23, с
14	42.37, 42.02, т	42.40, т	42.02, 42.74, т	42.73, т	42.82, т
15	207.86, с	207.82, с	213.08, 213.51, с	208.72, с	208.93, с
16(1')	82.32, 83.02, д	154.83, с	59.33, 59.78, д	135.00, с	135.59, с
17	18.15, 18.61, к	19.66, к	17.27, к	20.08, к	19.99, к
18	179.14, с	179.09, с	179.03, с	179.15, с	179.18, с
19	17.27, к	17.29, к	17.27, к	17.31, к	17.30, к
20	15.09, к	15.15, к	15.17, к	15.24, к	15.19, к
OCH_3	51.76, к	51.81, к	51.84, к	51.84, к	51.83, к
3'	38.66, 39.16, т	48.04, т	55.40, 55.47, 56.02, 56.07, д	135.31, д	136.72, д
4'	17.76, 17.81, т	17.87, т	41.41, 41.64, 41.71, 41.78, т	120.18, д	120.36, д
4a'	124.36, 124.43, с	124.64, с	126.78, с	131.80, с	131.40, с
4b'	128.36, с	126.53, с	129.45, 129.52, с	121.03, с	120.69, с
5'	119.63, д	119.97, д	118.05, д	121.73, д	121.52, д
6'	121.17, д	122.19, д	121.11, 122.24, д	129.36, д	128.87, д
7'	124.67, 124.98, д	124.69, д	122.60, 122.73, 122.86, д	121.98, д	121.90, д
8'	112.01, 112.30, д	112.02, д	110.86, 111.00, д	112.06, д	111.68, д
8a'	136.48, 136.88, с	136.52, с	136.01, 136.04, 136.14, 136.17, с	137.47, с	140.71, с
9a'	117.49, с	117.50, с	109.33, 109.41, 109.45, 109.56, с	137.47, с	136.60, с

Таблица 9. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **64**, **65**, **66**, **68a-c**

C	63	64	65	66	68a	68b	68c
1	38.69, т	38.94, т	38.97, т	38.73, т	38.74, т	38.80, т	38.70, т
2	18.06, т	18.15, т	17.84, т	17.96, т	17.99, т	18.06, т	17.96, т
3	37.03, т	38.60, т	38.79, т	38.46, т	38.43, т	38.45, 38.48, т	38.43, т
4	45.96, с	47.17, с	40.71, с	41.10, с	40.84, с	40.87, 40.89, с	40.78, с
5	45.71, д	40.72, д	44.89, д	47.11, д	47.04, д	47.06, 47.09, д	46.94, д
6	24.77, т	24.62, т	24.73, т	24.58, т	24.54, т	24.57, т	24.51, т
7	120.78, д	121.20, д	121.16, д	120.87, д	120.96, д	121.01, 121.02, д	120.95, д
8	135.56, с	135.40, с	135.51, с	135.43, с	135.34, с	135.35, 135.37, с	135.31, с
9	51.93, д	51.92, д	51.90, д	51.77, д	51.77, д	51.82, 51.85, д	51.71, д
10	35.09, с	35.48, с	35.14, с	35.40, с	35.38, с	35.41, 35.42, с	35.33, с
11	19.91, т	20.02, т	20.02, т	19.92, т	19.90, т	19.97, т	19.87, т
12	35.98, т	36.08, т	36.11, т	35.94, т	35.94, т	35.99, т	35.91, т
13	36.73, с	36.77, с	36.71, с	36.69, с	36.43, с	36.72, с	36.65, с
14	46.28, т	46.06, т	46.09, т	45.93, т	45.94, т	45.99, т	45.88, т
15	150.23, д	150.27, д	150.33, д	150.17, д	150.18, д	150.20, д	150.15, д
16	109.21, т	109.19, т	109.23, т	109.14, т	109.09, т	109.15, т	109.10, т
17	21.45, к	21.44, к	21.47, к	21.34, к	21.32, к	21.38, к	21.27, к
19	178.31, к	18.22, к	18.05, к	18.06, к	18.11, к	18.16, 18.19, к	18.06, к
20	17.25, с	15.42, к	15.47, к	15.34, к	15.33, к	15.39, к	15.32, к
18 (2')		170.52, с	174.00, с	172.86, с	171.59, с	171.54, 171.55, с	171.51, с
4'		147.62, д	57.24, т	125.54, д	123.75, д	123.70, 123.74, д	123.66, д
5'		121.99, с	159.31, с	146.44, с	148.65, с	148.97, 148.99, с	148.59, с
6'		10.93, к	82.67, т	20.43, т	42.03, т	42.42, 42.46, т	42.18, т
NH CH					55.25, д	61.27, 61.31, д	61.24, д
OC H ₃					51.81, к	51.69, к	51.73, к
CO ₂ CH ₃					175.33, с	175.23, 175.26, с	174.29

*Примечание:

для соединения **68a**: CH₃ - 18.78 к; **68b**: CH₃- 10.07, к; CH₂- 26.46, 26.49, т.; **68c**: CH₂ - 36.65, т; C-4'' - 126.68, д; C-1'' - 136.80, с; C-2'',6''- 128.34, д; C-3'',5'' - 128.95..

Таблица 10. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **68d-f**, **69**, **70**, **71a-b**, **75a**

Атом C	68d	68e	68f	69	70	71a	71b
1	38.70, т	38.70, т	38.80, т	38.81, т	38.81, т	38.74, т	38.65, т
2	17.93, т	17.93, т	18.03, т	17.69, т	17.69, т	17.91, т	17.87, т
3	38.42, т	38.28, т	38.48, т	38.47, т	38.47, т	38.49, т	38.40, т
4	40.76, с	40.77, с	40.83, с	40.54, с	40.54, с	41.17, с	41.12, с
5	46.96, д	47.05, д	47.08, д	46.79, д	46.79, д	47.22, д	47.22, д
6	24.48, т	24.51, т	24.57, т	24.23, т	24.23, т	24.68, т	24.59, т
7	120.93, д	120.92, д	121.07, д	120.68, д	120.68, д	120.61, д	120.30, д
8	135.25, с	135.29, с	135.35, с	135.06, с	135.06, с	135.70, с	135.33, с
9	51.70, д	51.71, д	51.56, д	51.49, д	51.49, д	51.88, д	51.77, д
10	35.34, с	35.32, с	35.39, с	35.65, с	35.65, с	35.42, с	35.37, с
11	19.84, т	19.84, т	19.92, т	19.60, т	19.60, т	19.94, т	19.90, т
12	35.88, т	35.91, т	35.96, т	35.65, т	35.65, т	35.96, т	35.91, т
13	36.59, с	36.61, с	36.69, с	36.36, с	36.36, с	36.67, с	36.61, с
14	45.88, т	45.85, т	45.97, т	45.65, т	45.65, т	45.95, т	45.87, т
15	150.09, д	150.11, д	150.18, д	149.87, д	149.87, д	150.09, д	150.16, д
16	109.04, т	109.06, т	109.16, т	109.07, т	109.07, т	109.07, т	109.12, т
17	21.27, к	21.26, к	21.33, к	21.07, к	21.07, к	21.36, к	21.32, к
19	18.05, к	18.06, к	18.13, к	17.85, к	17.85, к	18.09, к	17.88, к
20	15.27, к	15.28, к	15.34, к	15.32, к	15.32, к	15.29, к	15.27, к
18 (2')	171.51, с	172.09, с	171.83, с	170.84, с	170.84, с	173.26, с	173.30, с
4'	123.73, д	125.04, д	123.43, д	121.36, д	121.36, д	126.33, д	122.97, т
5'	148.69, с	147.53, с	149.29, с	151.96, с	151.96, с	143.57, с	148.42, с
6'	42.34, т	44.68, т	42.39, т	36.81, т	36.81, т	41.17, т	44.48, т
NHCH	58.67, д	62.26, д	57.90, д				
ОСН ₃	51.81, к	51.13, к	51.85, к				
СО ₂ С Н ₃	174.84, с	171.73, с	171.29, с				
10'						148.16, с	143.35, с
11'						128.21, д	126.50, д

*Примечание:

для соединения **68d**: CCH₃ - 15.15, к; CH₂CH₂C - 30.26, т; CH₂CH₂C - 32.48, т; **68e**: CH₂ - 36.06, т; CH₂C≡CH - 40.18, т; C≡CH - 72.86, д; C≡CH - 78.88, с; C-4'' - 126.36, д; C-1'' - 137.40, с; C-2'',6'' - 128.13, д; C-3'',5'' - 129.01, д; **68f**: CH₂ - 41.32, т; C-4'' - 127.63, д; C-1'' - 141.44, с; C-2'',6'' - 127.09, д; C-3'',5'' - 128.59, д; **71a**: C-1'' - 130.21, с; C-2'',6'' - 125.62, д; C-3'',5'' - 128.75, д; C-4'' - 137.78, д; **71b**: C-1'' - 148.96, с; C-3'' - 149.63, д; C-4'' - 120.711, C-5'' - 137.15, д; C-6'' - 121.74.

Таблица 11. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **75a-e**, **76a-b**, **77a**

Атом	75a	75b	75c	75d	75e	76a	76b	77a
1	38.35, т	38.67, т	38.37, т	38.62, т	38.37, т	38.68, т	38.36, т	38.34, т
2	17.55, т	17.88, т	17.57, т	17.82, т	17.58, т	17.89, т	17.57, т	17.57, т
3	38.12, т	38.44, т	38.14, т	38.41, т	38.14, т	38.45, т	38.13, т	38.11, т
4	40.75, с	41.08, с	40.76, с	41.02, с	40.76, с	39.54, с	40.75, с	40.74, с
5	46.78, д	47.09, д	46.79, д	47.07, д	46.80, д	47.11, д	46.81, д	46.77, д
6	24.26, т	24.58, т	24.27, т	24.54, т	24.28, т	24.60, т	24.28, т	24.26, т
7	120.33, д	120.67, д	120.36, д	120.60, д	120.35, д	120.67, д	120.36, д	120.37, д
8	135.24, с	135.58, с	135.27, с	135.53, с	135.26, с	135.57, с	135.26, с	135.23, с
9	51.48, д	51.78, д	51.45, д	51.78, д	51.47, д	51.77, д	50.92, д	51.11, д
10	35.05, с	35.37, с	35.07, с	35.33, с	35.07, с	35.39, с	35.07, с	35.06, с
11	19.58, т	19.90, т	19.59, т	19.84, т	19.59, т	19.90, т	19.58, т	19.57, т
12	35.58, т	35.89, т	35.59, т	35.86, т	35.59, т	35.92, т	35.59, т	35.58, т
13	36.33, с	36.67, с	36.36, с	36.58, с	36.35, с	36.66, с	36.34, с	36.35, с
14	45.59, т	45.91, т	45.62, т	45.88, т	45.59, т	45.92, т	45.60, т	45.59, т
15	149.75, д	150.10, д	149.78, д	150.03, д	149.77, д	150.10, д	149.77, д	149.79, д
16	108.83, т	109.15, т	108.86, т	109.09, т	108.86, т	109.16, т	108.85, т	108.85, т
17	21.00, к	21.31, к	21.01, к	21.26, к	21.00, к	21.33, к	21.26, к	21.00, к
19	17.74, к	18.07, к	17.77, к	18.00, к	17.76, к	18.06, к	17.76, к	17.74, к
20	14.98, к	15.32, к	15.01, к	15.24, к	15.00, к	15.30, к	14.99, к	15.00, к
18 (2')	172.78, с	173.13, с	172.75, с	173.05, с	171.55, с	173.12, с	171.95, с	172.73, с
4'	125.91, д	126.22, д	126.32, д	126.15, д	123.68, д	126.18, д	125.95, д	125.75, д
5'	146.33, с	146.67, с	146.38, с	146.72, с	145.37, с	146.92, с	145.96, с	146.63, с
6'	44.11, т	44.45, т	44.08, т	44.39, т	44.13, т	45.49, т	44.07, т	44.89, т
NHC H	55.42, д	61.72, д	61.55, д	59.16, д	69.87, д	58.77, д	64.38, д	55.42
OCH ₃	51.48, к	51.78, к	51.70, к	51.79, к	51.23, к	51.52, к	51.47, к	51.48
CO ₂ C H ₃	174.96, с	174.88, с	172.86, с	174.67, с	172.76, с	173.69, с	172.70, с	174.96
10'	143.26, с	143.58, с	143.30, с	143.53, с	143.35, с	143.62, с	143.44, с	143.37, с
11'	120.99, д	121.46, д	121.23, д	121.26, д	123.68, д	122.33, д	121.80, д	122.32, д
12'	42.33, т	42.07, т	42.66, т	42.96, т	41.84, т	44.49, т	45.33, т	44.16, т

*Примечание для соединения **75a**: CH₃ - 18.38, к; **75b**: CH₃ - 9.90, к; CH₂ - 26.11, т; **75c**: CH₂ - 38.97, т; C-1' - 136.67, с; C-2',6' - 127.96, д; C-3',5' - 128.85, д; C-4' - 126.36, д; **75d**: CCH₃ - 15.15, к; CH₂CH₂C - 30.19, т; CH₂CH₂C - 32.25, т; **75e**: CH₂ - 41.82, т; C-1'' - 146.14, с; C-2'',6'' - 126.70, д; C-3'',5'' - 128.25, д; C-4'' - 127.27, д; **76a**: CH₃ - 15.42, к, CH₂C≡CH - 41.09, т; C≡CH - 72.88, д; C≡CH - 79.14, с; **76b**: CH₂ - 35.56, т; CH₂C≡CH - 40.75, т; C≡CH - 72.27, д; C≡CH - 79.11, с; C-1'' - 137.48, с; C-2'',6'' - 127.75, д; C-3'',5'' - 128.96, д; C-4'' - 125.95, д; **77a**: CH₃ - 18.38, к.

Таблица 12. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **79b-с**, **80a-с**

Атом C	77b	79a	79b	79c	80a	80b	80c
1	38.58, т	40.99, т	38.64, т	38.30, т	36.89, т	36.72, т	37.02, т
2	17.81, т	20.22, т	17.78, т	17.54, т	17.96, т	17.77, т	17.94, т
3	38.35, т	40.72, т	38.29, т	38.06, т	36.80, т	36.41, т	36.58, т
4	40.99, с	43.57, с	41.09, с	40.85, с	38.56, с	38.48, с	38.59, с
5	47.02, д	49.42, д	47.02, д	46.77, д	45.41, д	45.72, д	45.54, д
6	24.51, т	26.95, т	24.51, т	24.28, т	24.61, т	24.53, т	24.69, т
7	120.60, д	120.71, д	120.53, д	120.26, д	120.94, д	120.55, д	119.84, д
8	135.50, с	137.96, с	135.48, с	135.28, с	135.28, с	135.45, с	135.51, с
9	51.25, д	51.88, д	51.67, д	51.42, д	51.79, д	51.86, д	51.86, д
10	35.30, с	35.51, с	35.30, с	35.06, с	34.92, с	34.63, с	34.75, с
11	19.82, т	21.46, т	19.80, т	19.55, т	19.76, т	19.65, т	19.77, т
12	36.00, т	36.02, т	35.82, т	35.55, т	35.88, т	34.85, т	34.97, т
13	36.60, с	36.80, с	36.54, с	36.32, с	36.62, с	35.71, с	35.83, с
14	45.54, т	45.99, т	45.81, т	45.57, т	46.07, т	45.51, т	45.80, т
15	150.01, д	150.21, д	149.99, д	149.73, д	150.22, д	149.89, д	150.09, д
16	109.10, т	109.33, т	109.07, т	108.84, т	109.07, т	108.76, т	109.09, т
17	21.24, к	24.72, к	21.24, к	20.99, к	21.33, к	20.97, к	21.33, к
19	18.01, к	18.10, к	17.93, к	17.70, к	17.00, к	16.63, к	17.11, к
20	15.26, к	17.68, к	15.20, к	14.98, к	15.20, к	14.87, к	15.19, к
18 (2')	172.54, с	167.18, с	173.19, с	172.99, с	179.43, с	180.04, с	179.62, с
4'	125.95, д	126.03, д	126.00, д	125.87, д	45.84, т	46.07, т	46.20, т
5'	145.93, с	143.77, с	143.48, с	144.49, с	144.81, с	145.86, с	145.17, с
6'	44.33, т	44.90, т	44.48, т	44.33, т	125.67, д	123.85, д	120.63, д
NHCH	64.14	57.59, д	58.60, д	58.11, д			
OCH ₃	51.68	51.10, к	51.46, к	51.25, к			
CO ₂ CH ₃	172.94	173.57, с	173.86, с	173.67, с			
10'	143.70, с	145.63, с	145.76, с	143.13, с			
11'	122.23, д	47.19, т	45.58, т	45.08, т	-	-	-
13'	45.50, т	45.33, т	45.39, т	44.99, т	-	-	-
14'		145.63, с	146.34, с	146.20, с	-	-	-
18'		123.58, д	121.15, д	120.90, д	-	-	-
19'		123.58, д	122.32, д	122.68, д	-	-	-
1''	138.11 с	136.21, с	136.97, с	139.72, с	140.58, с	136.72, с	140.03, с
2''	127.87, д	132.47, с	124.56, д	119.37, с	128.54, с	124.44, д	118.80, д
3''	129.35, д	131.25, д	131.94, с	131.24, д	129.79, д	132.26, с	131.76*, д
4''	126.10, д	126.42*, д	129.71, д	129.85, с	125.60*, д	129.73*, д	130.44, с
5''	129.35, д	126.56*, д	129.71, д	131.24, д	125.69*, д	129.89*, д	131.91*, д
6''	127.87, д	129.73, д	121.15, д	119.37, с	129.79, д	121.30, д	118.80, д
CO ₂ H		162.77, с	167.96, с	167.87, с	167.44, с	167.08, с	164.26, с

*Примечание для соединения **77b**: CH₂ – 40.99; **79a**: CH₃ - 17.99; **79b**: CH₃ - 15.31, к; **79c**: CH₃ - 15.19, к.

Таблица 13. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **91**, **93a***, **93a****, **93b-e**.

Атом C	91	93a*	93a**	93b	93c	93d	93e
1	37.22, т	38.73, т	38.77, т	38.47, т	38.74, т	38.81, т	38.74, т
2	18.00, т	18.32, т	17.79, т	17.51, т	17.81, т	17.89, т	17.81, т
3	37.09, т	36.92, т	37.03, т	36.61, 36.85, т	36.90, 37.02, т	36.90, 37.06, т	36.90, 37.08, т
4	38.63, с	40.65, с	40.64, с	40.28, с	40.57, с	40.57, с	40.55, 40.60, с
5	45.48, д	44.99, д	45.22, д	44.69, 45.02, д	44.93, 45.16, д	44.89, 45.11, д	44.93, 45.21, д
6	24.67, т	24.64, т	24.69, т	24.35, т	24.65, т	24.68, т	24.66, т
7	120.77, д	120.96, д	120.76, д	120.55, 120.75, д	120.91, 121.06, д	121.20, д	120.88, 121.07, д
8	135.43, с	135.52, с	135.40, с	135.22, с	135.43, с	135.31, с	135.41, с
9	51.87, д	51.85, д	52.00, д	51.58, 51.63, д	51.81, 51.90, д	51.96, д	51.81, 51.88, д
10	34.95, с	34.98, с	35.04, с	34.74, с	34.98, с	35.02, с	34.98, с
11	19.79, т	19.86, т	19.94, т	19.59, т	19.91, т	19.96, т	19.90, т
12	35.87, т	35.91, т	35.95, т	35.66, т	35.92, т	36.00, т	35.93, т
13	36.62, с	36.66, с	36.73, с	36.37, с	36.68, с	36.45, с	36.66, с
14	45.87, т	45.97, т	46.02, т	45.70, т	45.97, т	46.04, т	45.95, т
15	150.15, д	150.13, д	150.13, д	149.99, д	150.16, д	150.30, д	150.17, д
16	109.08, т	109.11, т	109.11, т	109.11, т	109.08, т	109.09, т	109.04, т
17	21.32, к	21.31, к	21.35, к	21.03, к	21.30, к	21.37, к	21.29, к
19	17.15, к	18.30, к	18.32, к	17.95, 17.99, к	18.29, 18.36, к	18.30, 18.35, к	18.26, 18.31, к
20	15.42, к	15.31, к	15.41, к	15.01, 15.08, к	15.32, 15.40, к	15.36, к	15.30, 15.37, к
18 (2')	178.23, с	173.97, с	174.15, с	173.61, 173.82, с	173.97, 174.12, с	174.11, с	173.88, 174.03, с
4'		60.14, т	59.98, т	59.80, 59.92, т	60.25, 60.32, т	59.75, 59.97, т	60.41, т
5'		79.15, д	79.33, д	79.05, 79.39, д	79.50, 79.61, д	79.23, 79.41, д	79.27, 79.40, д
6'		142.50, с	142.62, с	138.51, 138.56, с	137.81, 137.91, с	128.11, с	139.42, с
7'		115.23, т	115.58, т	113.82, 114.16, т	111.79, 112.11, т	113.10, 113.50, т	111.74, 11.86, т
1''		145.98, с	145.99, с	145.95, с	147.18, с	147.45, 147.73, с	147.19, с
2''		127.17, д	127.46, д	123.19, 123.24, д	126.36, 126.51, д	156.36, с	113.01, д
3''		132.17, д	132.16, д	134.09, 134.34, с	128.32, д	110.44, д	159.43, с
4''		111.58, с	111.55, с	124.24, 124.30, д	127.84, д	129.16, д	112.42, 112.49, д
5''		132.17, д	132.16, д	127.64, д	128.32, д	120.58, д	129.31, д
6''		127.17, д	127.46, д	129.64, д	126.36, 126.51, д	130.67, д	118.79, д

91: C-20 - 15.23; CH_2 - 46.22; $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ - 88.28; $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ - 207.56; $\text{CH}=\text{C}=\text{CH}_2$ - 77.72; **93a****: CN - 118.40; **93a***: CN - 118.47; **93b** CF_3 - 128.53, 128.56; **93d**: OMe - 55.22; **93e**: OMe - 55.02.

Таблица 14. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **93e-i** и **94a-b**.

C	93f	93g	93h	93i	94a	94b
---	------------	------------	------------	------------	------------	------------

1	38.77, т	38.70, т	38.72, т	38.74, т	36.81, 36.86, т	36.72, 36.78, т
2	17.87, т	17.77, т	17.79, т	17.81, т	17.46, т	17.87, т
3	36.93, 37.06, т	36.80, 37.08, т	36.96, 37.11, т	36.93, 37.01, т	36.38, 36.45, т	36.21, 36.27, т
4	40.59, 40.64, с	40.61, 40.64, с	40.61, 40.64, с	40.57, 40.62, с	40.47, с	40.39, с
5	44.96, 45.23, д	45.03, 45.27, д	45.03, 45.27, д	44.89, 45.26, д	49.89, 49.98, д	49.91, 49.98, д
6	24.64, т	24.59, 24.65, т	24.64, 24.68, т	24.58, 24.64, т	133.08, д	132.07, 132.95, д
7	120.91, 121.10, д	120.73, 120.98, д	120.81, 120.95, д	120.72, 121.03, д	127.82, 127.94, д	120.88, 121.07, д
8	130.28, с	135.43, 135.48, с	135.51, 135.60, с	135.35, 135.59, с	135.23, с	135.08, с
9	51.84, 51.92, д	51.79, 51.84, д	51.84, д	51.82, 51.90, д	50.26, 50.30, д	50.14, 50.21, д
10	34.99, с	34.95, с	34.97, с	34.95, с	34.51, 34.67, с	34.33, 34.55, с
11	19.88, т	19.82, 19.88, т	19.85, т	19.59, т	18.48, т	18.35, т
12	35.94, т	35.87, т	35.88, т	35.62, т	35.76, 35.89, т	35.68, 35.87, т
13	36.71, с	36.63, с	36.64, с	36.62, 36.66, с	38.20, 38.24, с	38.11, 38.15, с
14	45.99, т	45.95, т	45.95, т	45.92, т	130.64, д	130.48, 130.58, д
15	150.21, д	150.21, д	150.10, д	150.14, д	148.55, д	148.42, д
16	109.07, т	109.05, т	109.10, т	109.03, т	110.07, т	111.01, т
17	21.31, к	21.26, к	21.29, к	21.26, к	26.31, 26.39, к	26.22, 26.30, к
19	18.34, к	18.19, 18.27, к	18.33, к	18.27, к	17.99, к	17.93, к
20	15.33, 15.37, к	15.34, 15.37, к	15.31, к	15.36, к	13.73, к	13.63, к
18 (2')	173.99, 174.13, с	174.10, 174.28, с	174.10, 174.12, с	173.65, 173.83, с	173.77, с	173.39, с
4'	60.40, 60.44, т	59.99, 60.10, т	59.99, 60.12, т	61.17, 61.32, т	59.87, 60.07, т	60.31, 60.59, т
5'	79.62, 79.74, д	79.12, 79.64, д	79.45, 79.79, д	77.61, 77.79, д	79.60, 79.65, д	79.37, 79.57, д
6'	135.43, 135.48, с	145.63, 145.75, с	145.73, 145.82, с	144.97, с	128.08, с	139.32, с
7'	110.28, 110.64, т	112.03, 112.71, т	112.62, 112.86, т	114.18, 114.38, т	113.30, 113.66, т	112.00, т
1''	146.54, с	131.87, с	120.11, с	151.26, с	147.48, 147.53, с	146.92, 147.04, с
2''	127.49, д	128.56, д	122.10, д		156.41, с	113.01, д
3''	113.74, 112.49, д	114.52, 114.58, д	129.74, с	142.82, 143.09, д	110.50, д	159.43, с
4''	159.29, с	141.04, с	148.19, с	131.83, д	129.22, д	112.43, д
5''	113.74, 112.49, д	120.28, с	151.42, с		120.61, 120.68, д	129.36, д
6''	127.49, д	132.48, 132.66, д	116.36, д	142.02, д	130.66, д	118.72, д

93f: OMe - 55.11; **93g:** COCH₃ - 52.27; COCH₃ - 174.10, 174.28; CO₂Me - 168.27, 168.91; **93h:** OCH₃ - 56.19; CHO - 196.22; **94a** - OCH₃ - 55.25; **94b** - OCH₃ - 55.05.

Таблица 15. Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м.д.) соединений **96-98** и **103**.

Атом С	96	97	98	103
1	37.08, т	38.66, т	38.60, т	38.57, т
2	17.95, т	18.00, т	18.14, т	17.94, т
3	36.64, т	36.83, т	36.77, т	36.59, т
4	41.72, с	46.07, с	41.85, с	46.30, с
5	45.23, д	45.46, д	46.72, д	45.78, д
6	24.57, т	24.51, т	20.75, т	24.59, т
7	120.99, д	120.87, д	31.55, д	120.71, д
8	135.04, с	135.10, с	124.26, с	135.34, с
9	51.70, д	51.80, д	136.28, д	51.79, д
10	34.90, с	34.91, с	34.72, с	34.93, с
11	15.11, т	19.76, т	20.57, т	19.76, т
12	35.95, т	35.89, т	35.37, т	35.17, т
13	38.54, с	36.87, с	36.57, с	35.84, с
14	45.84, т	45.84, т	47.16, т	45.82, т
15	150.17, д	150.20, д	145.89, д	150.15, д
16	109.00, т	109.01, т	110.71, т	109.04, т
17	21.28, к	20.30, к	19.51, к	21.28, к
18	178.66, с	177.85, с	177.95, с	178.34, с
19	19.70, к	17.08, к	16.21, к	17.18, к
20	14.00, к	15.14, к	15.10, к	15.19, к
2'α	62.98, д	134.96, с	134.93, с	148.93, с
3'β	145.96, с	117.17, с	117.14, с	112.38, с
3'α	120.01, 120.22, с	130.44, с	130.42, с	129.64, с
4'	128.14, 128.52, д	118.93, д	118.92, д	119.29, д
5'	122.73, д	122.54, д	122.52, д	122.24, д
6'	129.86, д	124.21, д	124.20, д	124.21, д
7'	120.82, д	115.37, д	115.32, д	110.70, д
7'α	135.17, 135.26, с	132.77, с	132.86, с	153.83, с
8'	109.88, 110.64, т	8.54, к	8.54, к	7.33, к
CH ₂	41.73, д	34.81, д	34.78, д	36.96, д

96: $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 170.92; $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 60.18, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 28.25; **97:** $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 151.11; $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 84.03, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 28.12; **98:** $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 151.10; $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 84.08, $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ - 28.13.