

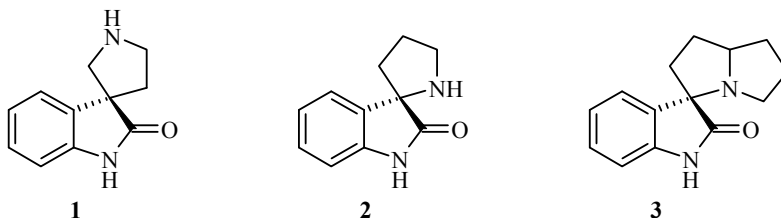
А. В. Ткачук^{1*}, С. В. Курбатов¹, О. Н. Буров¹,
М. Е. Клецкий¹, П. Г. Морозов¹, В. И. Минкин¹

СИНТЕЗ СПИРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПИРРОЛИЗИДИНОКСИНДОЛОВ С ФУРОТРОПИЛИДЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ МЕТОДОМ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ

1,3-Диполярное циклоприсоединение нестабилизированных азометин-илидов, генерируемых *in situ* из изатинов и пролина, к эндоциклической связи С=C тропилиденового цикла протекает абсолютно регио- и диастереоселективно. Рассчитанные методом B3LYP/6-31G** индексы локальной электрофильности диполярофила и локальной нуклеофильности азометин-илида являются полезными инструментами прогнозирования регионаправленности циклоприсоединения. Структура и пространственное строение синтезированных спиропирролизиноксиндолов установлены методами корреляционной спектроскопии ЯМР и РСА.

Ключевые слова: азометин-илид, изатин, спирооксиндол, спиропирролизидин, фуротропон, 1,3-диполярное циклоприсоединение, нуклеофильное замещение, DFT (B3LYP/6-31G**).

Синтез новых спирогетероциклов, содержащих оксиндольный и пирролидиновый фрагменты, традиционно мотивируется тем, что подобные структуры входят в состав природных алкалоидов, например хорсфилина, птероподина, митрафилина, ринхофилина, обладающих широким спектром биологической активности [1]. Синтетические методы получения спироциклов, содержащих пирролидиноксиндольный фрагмент, обобщены в обзорах [2, 3] и цитированной там литературе.



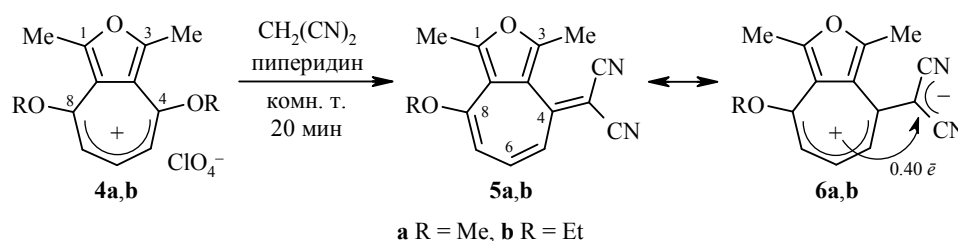
Многочисленные исследования последних лет продемонстрировали перспективность использования скаффолдов не только типа **1**, но и типов **2** и **3** для создания структур, проявляющих противоопухолевую [4], антимикробную [5], антигрибковую [6], противотуберкулезную активность [7], а также способных ингибировать ацетилхолинэстеразу [8] и онкоген MDM2 [9].

Одним из наиболее эффективных методов формирования спирооксиндольного фрагмента является 1,3-диполярное циклоприсоединение нестабилизированных азометин-илидов (генерируемых *in situ* из изатинов и *N*-алкиламинокислот) к двойной углерод-углеродной связи, несущей электроноакцепторную группу [10]. Такие двойные связи чаще всего являются экзоциклическими либо ациклическими и формируются в результате реакций конденсации метиленовой группы с активным карбонильным соединением. Единственным

примером успешного вовлечения эндоциклической двойной углерод-углеродной связи в реакции (3+2) циклоприсоединения с образованием спироциклических структур **1–3** является использование производных малеимида в качестве 2π-компонента [10].

В настоящей работе мы исследовали реакции (3+2) циклоприсоединения к двойной углерод-углеродной связи фуротропилиденового цикла.

Известно, что первичные амины легко взаимодействуют с перхлоратами 1,3-диметил-4,8-диалкоксифуро[с]тропилия **4a,b**, замещая алкоксигруппу и образуя соответствующие фуротропонимины [11]. Мы обнаружили, что при взаимодействии перхлоратов типа **4a,b** с динитрилом малоновой кислоты образуются ярко окрашенные дицианофуротропилилены **5a,b**.



Для оценки электронного строения и прогнозирования реакционной способности сопряжённой системы **5a,b** нами проведены квантово-химические расчёты методом теории функционала плотности (DFT) в базе V3LYP/6-31G** с использованием программного комплекса Gaussian 03 [12]. Как показали расчёты, эффективная делокализация отрицательного заряда динитрильным фрагментом и положительного заряда тропилиевым циклом приводит к значительному внутримолекулярному переносу заряда в системе **5a,b** (0.40 e), отражаемому резонансной структурой **6a,b**.

Индексы реакционной способности (ИРС) Фукуи [13], рассчитанные для метоксипроизводного **5a**, показали высокое значение глобального индекса электрофильности ω 2.54 эВ. Из этого следует, что структура **5** может выступать в реакциях полярного циклоприсоединения в качестве электрофила. Например, в качестве диполярофила в реакциях (3+2) циклоприсоединения или в качестве алкена в реакциях Дильса–Альдера с прямыми электронными требованиями.

Локальные индексы электрофильности ω_k^+ или f_k^+ (наиболее информативные ИРС для прогнозирования регионаправленности нуклеофильной атаки) показали, что наиболее реакционноспособными центрами в молекуле **5a** являются атомы углерода C(6) и C(4), для которых значения f_k^+ сопоставимы и равны 0.18 и 0.22 соответственно (рис. 1a). Таким образом, по данным расчётов, теоретически почти равноценными 2π-компонентами для атаки азометин-илидом являются как экзоциклическая двойная связь C=C, так и эндоциклическая связь C(5)=C(6).

Однако ИРС отражают лишь характер электронного распределения и не дают никакой информации о пространственной доступности реакционных центров. Следует учитывать высокую стерическую перегруженность экзоциклической связи C=C (рис. 1). Метильная группа не только препятствует сближению реагирующих частиц, но и вызывает торсионный разворот динитрильного фрагмента относительно экзоциклической связи C=C, что в совокупности стерически затрудняет присоединение азометин-ида.

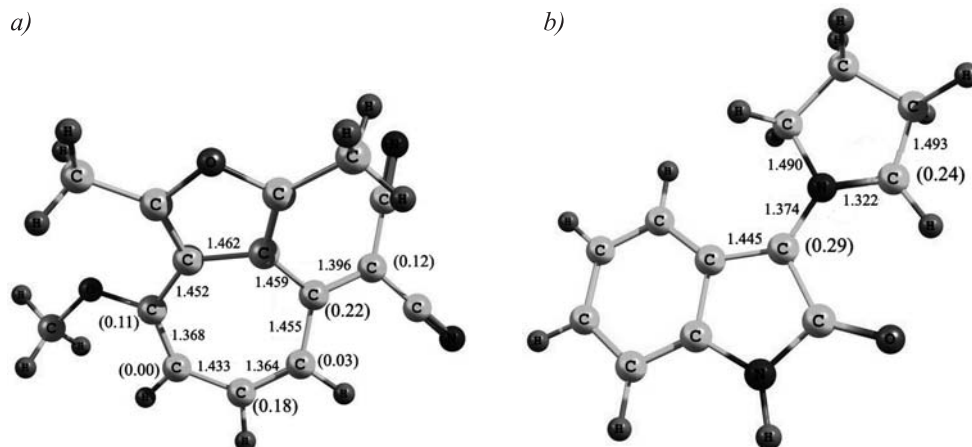
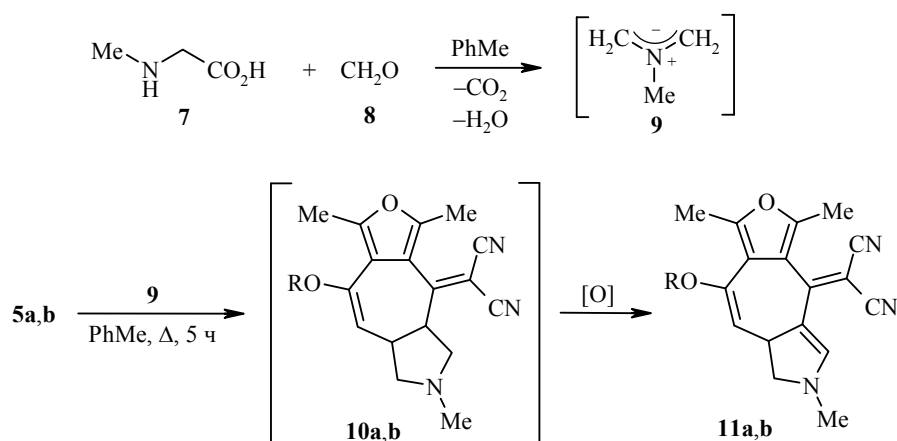


Рис. 1. a) Основные геометрические характеристики системы **5a** и индексы Фукуи f_k^+ (в скобках) по данным газофазных расчётов DFT; b) основные геометрические характеристики азометин-ирида **14a** и индексы Фукуи f_k^- (в скобках) по данным газофазных расчётов DFT. Длины связей даны в ангстремах

Для экспериментальной проверки регионаправленности циклоприсоединения мы ввели диполярофилы **5a,b** во взаимодействие с простейшим азометин-илидом, образующимся *in situ* из саркозина (**7**) и формальдегида (**8**).

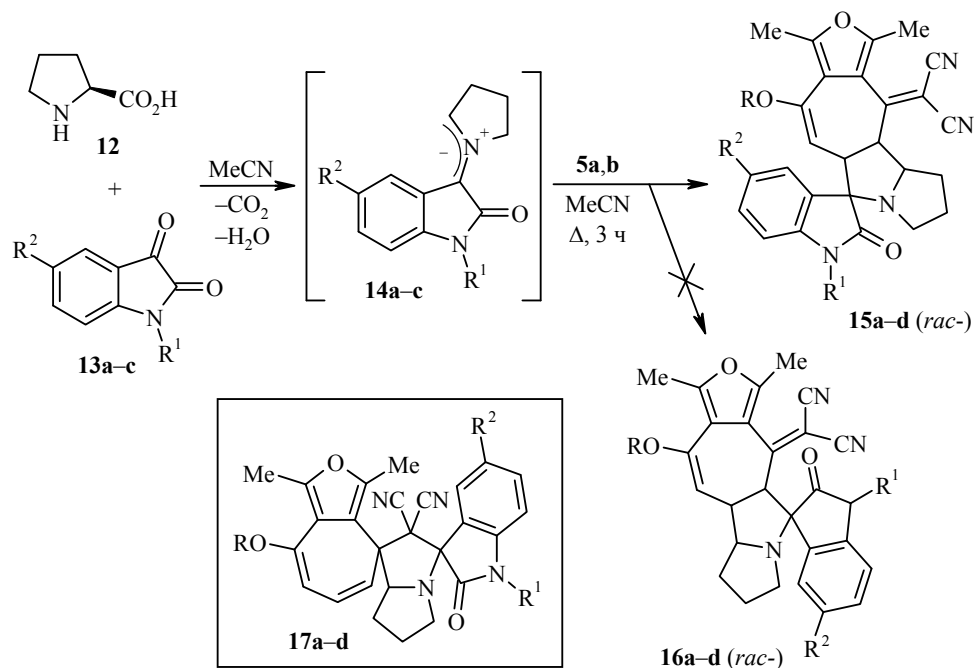


10, 11 a R = Me, **b** R = Et

При кипячении в толуоле смеси диполярофила **5a,b**, саркозина и параформа азометин-илид **9** присоединяется не по экзоциклической двойной связи, а по двойной связи C(5)=C(6) семичленного цикла. Сочетание высокой электрофильности и стерической доступности делает эту связь наиболее реакционноспособным 2π -компонентом в структуре соединений **5a,b**. Из реакционной среды удаётся выделить лишь продукты дегидрирования **11a,b**, движущей силой образования которых является, вероятно, формирование цепи сопряжения между электронодонорной диалкиламиногруппой и электроноакцепторным динитрильным фрагментом.

Установив таким образом возможность применения динитриленовых производных **5a,b** в качестве эндоциклического диполярофила, мы исследовали реакции циклоприсоединения к ним производных оксиндола.

При взаимодействии пролина (**12**) и изатинов **13a–c** образуются нестабилизированные азометин-илиды **14a–c**. При присоединении асимметричных азометин-илидов **14a–c** к асимметричным диполярофилам **5a,b** по связи C(5)=C(6) теоретически возможно образование изомерных спиропирролизидинов **15a–d** и **16a–d**. Все изученные нами реакции протекают абсолютно региоселективно: образуются только изомеры **15a–d**.



13, 14 a $R^1 = R^2 = H$; **b** $R^1 = Me, R^2 = H$; **c** $R^1 = Me, R^2 = F$;
15–17 a $R = Me, R^1 = R^2 = H$; **b** $R = Me, R^1 = Me, R^2 = H$; **c** $R = Et, R^1 = H, R^2 = H$;
d $R = Et, R^1 = Me, R^2 = F$

Наиболее информативные параметры спектра ЯМР, а также важнейшие корреляционные взаимодействия в экспериментах HMBC и COSY доказывают строение спироциклов **15a–d** (рис. 2).

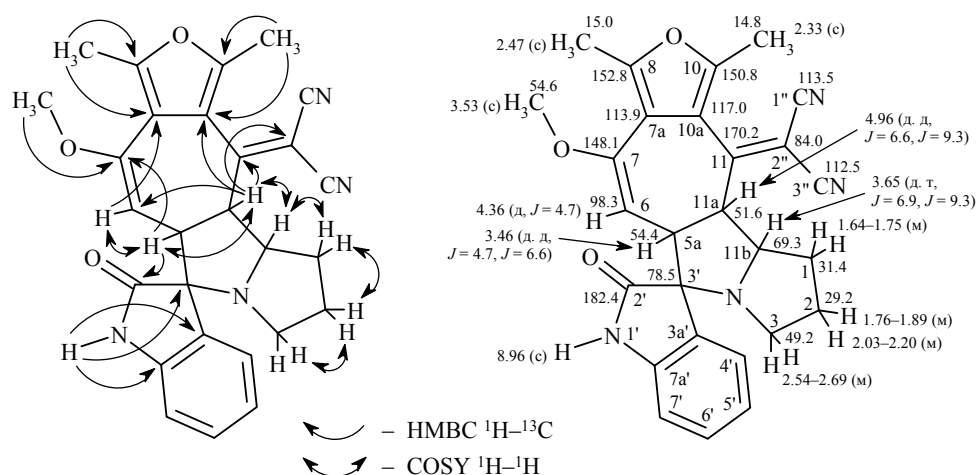


Рис. 2. Корреляции протонов (слева) с соответствующими ядрами в спектрах ЯМР и отнесения сигналов на их основе (справа) для спироцикла **15a**

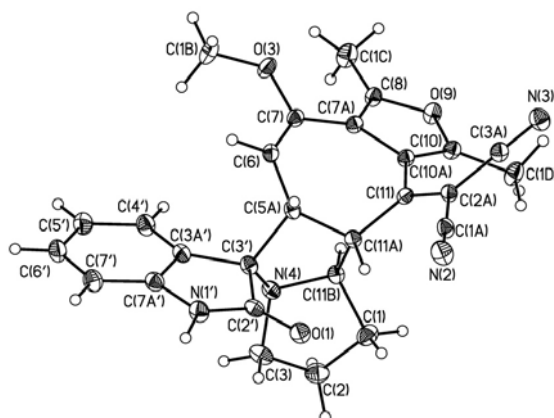


Рис. 3. Молекулярная структура спиропирролизидиноксиндола **15a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

Дополнительным подтверждением регионаправленности изучаемых реакций являются данные РСА (рис. 3).

Этот экспериментально наблюдаемый результат может быть объяснён следующим образом. В азометин-илиде **14a** оксиндольный атом углерода обладает большим индексом локальной нуклеофильности ($f_k^- = 0.29$), чем метиленовый атом углерода ($f_k^- = 0.24$) (рис. 1b). Поэтому следует предположить, что несинхронное циклоприсоединение, начинающееся преимущественно с двухцентрового взаимодействия оксиндольного атома азометинида **14a** с атомом С-6 диполярфила, благоприятствует образованию циклоаддукта **15a**, но не циклоаддукта **16a**.

Проведённые нами расчёты лишь теоретически возможных продуктов циклоприсоединения по экзоциклической связи C=C – соединений **17a–d** подтвердили предположение о стерических препятствиях циклоприсоединению. У структуры **17**, по данным расчётов, аномально длинные одинарные связи C(sp^3)–C(sp^3) (рис. 4). Известно, что подобные нестабильные связи C–C (более 1.6 Å) образуются в окружении стерически перегруженных фрагментов [14].

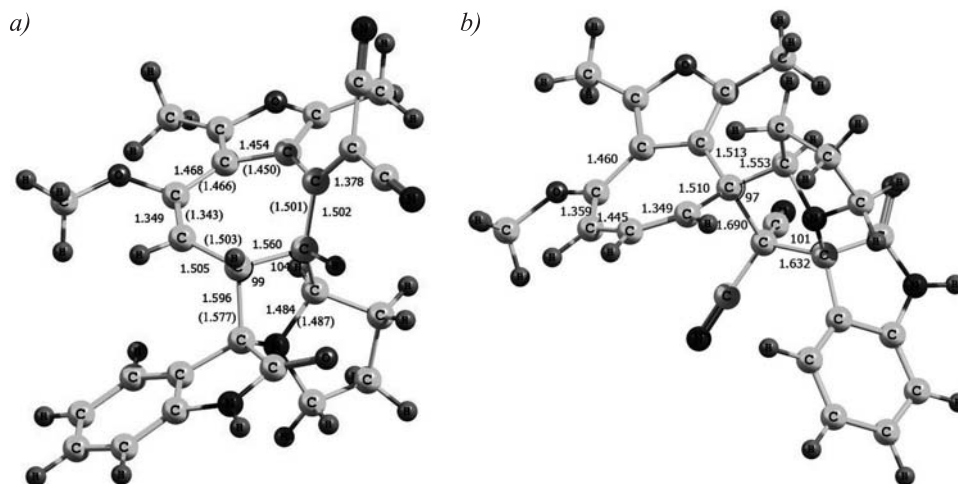


Рис. 4. Геометрические характеристики (a) спироцикла **15a** и (b) гипотетического циклоаддукта **17** по данным расчётов DFT. В скобках на структуре **15a** указаны длины связей по данным РСА. Длины связей даны в ангстремах, углы – в градусах

Кроме того, экзо-циклоаддукт **17** весьма неустойчив и термодинамически: экспериментально наблюдаемый изомер **15a** стабильнее гипотетического на 22.1 ккал/моль в газовой фазе и на 22.5 ккал/моль в ацетонитриле. Хорошее совпадение квантово-химически рассчитанных структурных параметров спироцикла **15a** и данных РСА (рис. 4) полностью согласуется и с термодинамической предпочтительностью **15a**, установленной экспериментально.

Следует отметить ещё одну особенность описываемых реакций. В процессе циклоприсоединения формируются четыре хиральных центра и, таким образом, формально могут образоваться шестнадцать стереоизомеров. Однако, поскольку (3+2) циклоприсоединение является концертным (непостадийным) процессом, хиральные центры формируются одновременно, что приводит к образованию лишь двух стереоизомеров – энантиомеров. Экспериментальным подтверждением этого служит отсутствие в спектрах ЯМР ^1H сигналов даже следовых количеств других возможных диастереомеров. Вследствие равновероятного присоединения азометин-илида **14a–c** (сверху или снизу) к энантиотопным сторонам плоскости диполярфила **5a,b** образуется рацемическая смесь энантиомеров **15a–d**, что подтверждается упаковкой равных количеств энантиомеров молекул спироцикла **15a** в элементарной ячейке, по данным РСА.

На наш взгляд, исследованный нами фуротропилиден **5a,b** проявляет высокую реакционную способность в качестве диполярфила по двум основным причинам. Первая: семичленный сопряжённый цикл, склонный к ароматизации в виде тропилиевого катиона, способствует внутримолекулярному переносу заряда, и, следовательно, благоприятствует атаке нуклеофильным азометинилидом. Вторая причина: сохраняющаяся при этом альтернатива связей позволяет ему вступать не только в реакции замещения, но и циклоприсоединения.

Таким образом, разработанный нами метод активации эндоциклических кратных связей позволяет диастерео- и региоселективно синтезировать новые соединения, содержащие структурные фрагменты природных алкалоидов и обладающие потенциальной биологической активностью.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II, ионизация электрораспылением. Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс m/z 50–3000 Да. Элементный анализ проведён сжиганием по методам Прегля и Дюма [15]. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП. Для препаративной тонко-слойной хроматографии использованы пластины Merck Silicagel 60 (60–200 мкм).

Синтез динитрилов 5a,b (общая методика). К раствору 6 ммоль перхлората фуротропилия **4a,b** [16] и 0.40 г (6 ммоль) динитрила малоновой кислоты в 15 мл абс. CH_2Cl_2 добавляют по каплям раствор 0.6 мл (6 ммоль) свежеперегнанного пиперидина в 1.5 мл абс. CH_2Cl_2 . Раствор перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре, затем упаривают, продукт очищают колоночной хроматографией (Al_2O_3 , элюент CH_2Cl_2) и перекристаллизовывают из EtOH.

(1,3-Диметил-8-метокси-4H-циклопента[c]фуран-4-илиден)пропандинитрил (5a). Выход 1.24 г (82%), красные иглы, т. пл. 167–168 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.48 (3H, с, CH_3); 2.52 (3H, с, CH_3); 3.8 (3H, с, OCH_3); 5.43 (1H, д, $J = 8.8$, H-7); 6.47 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 12.2$, H-6); 6.62 (1H, д, $J = 12.2$, H-5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.0; 16.7; 55.9; 75.4; 98.7; 114.3; 115.5; 117.1; 119.3; 121.1; 135.4; 151.5; 151.6; 160.3; 162.6. Найдено, %: C 71.37; H 4.73; N 11.15. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: C 71.42; H 4.79; N 11.10.

(1,3-Диметил-8-этокси-4*H*-циклопента[с]фуран-4-илиден)пропандинитрил (5b). Выход 1.21 г (76%), тёмно-красные иглы, т. пл. 159–161 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.44 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 2.48 (3H, с, CH₃); 2.55 (3H, с, CH₃); 4.00 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 5.41 (1H, д, *J* = 8.8, H-7); 6.46 (1H, д, *J* = 8.8, *J* = 12.2, H-6); 6.60 (1H, д, *J* = 12.2, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.7; 15.1; 16.7; 64.6; 75.1; 99.2; 114.4; 115.6; 117.1; 119.3; 120.9; 135.6; 151.5; 151.6; 159.7; 162.6. Найдено, %: С 72.12; Н 5.23; N 10.58. C₁₆H₁₄N₂O₂. Вычислено, %: С 72.17; Н 5.30; N 10.52.

Синтез соединений 11a,b (общая методика). Смесь 0.3 ммоль динитрила **5a,b**, 135.0 мг (1.5 ммоль) параформа и 133.5 мг (1.5 ммоль) саркозина в 5 мл абс. PhMe кипятят в течение 5 ч. Раствор охлаждают, продукт выделяют препаративной тонко-слойной хроматографией, элюент СНCl₃.

1,3,6-Триметил-9-метокси-7,7а-дигидрофуоро[3',4':4,5]циклопента[1,2-с]пиррол-4(6*H*)-илиденпропандинитрил (11a). Выход 42 мг (46%), оранжевые кристаллы, т. пл. 225–226 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.31 (3H, с, CH₃); 2.44 (3H, с, CH₃); 3.16 (3H, с, NCH₃); 3.58 (3H, с, OCH₃); 3.39–3.49 (2H, м, 7-CH_A, 7а-CH); 3.77–3.92 (1H, м, 7-CH_B); 4.64 (1H, д, *J* = 4.1, H-8); 8.19 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5; 15.7; 38.1; 39.4; 55.2; 56.6; 60.8; 104.0; 116.3; 118.2; 118.9; 119.4; 121.7; 149.4; 151.4; 152.4; 152.9; 153.9. Найдено, *m/z*: 308.1382 [M+H]⁺. C₁₈H₁₈N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 308.1394.

1,3,6-Триметил-9-этокси-7,7а-дигидрофуоро[3',4':4,5]циклопента[1,2-с]пиррол-4(6*H*)-илиденпропандинитрил (11b). Выход 39 мг (41%), оранжевые кристаллы, т. пл. 215–217 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.32 (3H, т, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.43 (3H, с, CH₃); 3.16 (3H, с, NCH₃); 3.35–3.51 (2H, м, 7-CH_A, 7а-CH); 3.73 (2H, к, *J* = 7.0, OCH₂CH₃); 3.79–3.89 (1H, м, 7-CH_B); 4.62 (1H, д, *J* = 4.0, H-8); 8.19 (1H, с, H-5). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5; 14.9; 15.7; 38.1; 39.4; 56.1; 60.8; 63.4; 104.5; 116.4; 118.3; 118.9; 119.5; 121.8; 149.3; 150.5; 152.4; 152.9; 153.8. Найдено, *m/z*: 322.1550 [M+H]⁺. C₁₉H₂₀N₃O₂. Вычислено, *m/z*: 322.1550.

Синтез спиропирролизидинов 15a–d (общая методика). Смесь 0.4 ммоль динитрила **5a,b**, 0.4 ммоль изатина **13a–с** и 46 мг (0.4 ммоль) L-пролина кипятят в 5 мл абс. MeCN в течение 3 ч. Реакционную смесь выдерживают в течение 1 сут при комнатной температуре. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeCN.

8,10-Диметил-7-метокси-2'-оксо-1,1',2,2',3,5a,11a,11b-октагидро-11*H*-спиро[фуоро[3',4':5,6]циклопента[1,2-а]пирролизин-5,3'-индол]-11-илиденпропандинитрил (15a). Выход 89 мг (49%), бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 228–232 (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.64–1.75 (2H, м, 1-CH₂); 1.76–1.89 (1H, м) и 2.03–2.20 (1H, м, 2-CH₂); 2.33 (3H, с, CH₃); 2.47 (3H, с, CH₃); 2.54–2.69 (2H, м, 3-CH₂); 3.46 (1H, д, *J* = 4.7, *J* = 6.6, 5а-CH), 3.53 (3H, с, OCH₃); 3.65 (1H, д, т, *J* = 6.9, *J* = 9.3, 11b-CH); 4.34 (1H, д, *J* = 4.7, H-6); 4.95 (1H, д, *J* = 6.6, *J* = 9.3, 11а-CH); 6.95 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 7.04 (1H, д, *J* = 7.4, *J* = 7.6, H-5'); 7.26 (1H, д, *J* = 7.6, *J* = 7.7, H-6'); 7.36 (1H, д, *J* = 7.4, H-4'); 8.96 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.8; 15.0; 29.2; 31.4; 49.2; 51.6; 54.4; 54.6; 69.3; 78.5; 84.1; 98.3; 110.9; 112.5; 113.5; 113.9; 117.0; 122.2; 127.8; 129.1; 129.8; 141.2; 148.1; 150.8; 152.8; 170.2; 182.4. Найдено, *m/z*: 453.1901 [M+H]⁺. C₂₇H₂₅N₄O₃. Вычислено, *m/z*: 453.1921.

1',8,10-Триметил-7-метокси-2'-оксо-1,1',2,2',3,5a,11a,11b-октагидро-11*H*-спиро[фуоро[3',4':5,6]циклопента[1,2-а]пирролизин-5,3'-индол]-11-илиденпропандинитрил (15b). Выход 105 мг (56%), бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 222–225 °С (с разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.62–1.74 (2H, м, 1-CH₂); 1.74–1.86 (1H, м) и 2.02–2.15 (1H, м, 2-CH₂); 2.32 (3H, с, CH₃); 2.41–2.61 (2H, м, 3-CH₂); 2.46 (3H, с, CH₃); 3.21 (3H, с, NCH₃); 3.37 (1H, д, *J* = 4.7, *J* = 6.8, 5а-CH), 3.52 (3H, с, OCH₃); 3.62 (1H, д, т, *J* = 7.0, *J* = 9.3, 11b-CH); 4.32 (1H, д, *J* = 4.7, H-6); 4.95 (1H, д, *J* = 6.8, *J* = 9.3, 11а-CH); 6.82 (1H, д, *J* = 7.7, H-7'); 7.06 (1H, д, *J* = 7.4, *J* = 7.6, H-5'); 7.31 (1H, д, *J* = 7.6, *J* = 7.7, H-6'); 7.37 (1H, д, *J* = 7.4, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 14.7; 15.0; 26.7; 29.2; 31.4; 49.0; 51.7; 54.4; 54.6; 69.6; 78.0; 84.2; 98.5; 108.5; 112.5; 113.5; 113.8; 117.1; 122.2; 127.6; 128.7; 129.7; 144.1; 148.1; 150.7; 152.8; 170.2; 179.2. Найдено, *m/z*: 467.2061 [M+H]⁺. C₂₈H₂₇N₄O₃. Вычислено, *m/z*: 467.2078.

8,10-Диметил-2'-оксо-7-этокси-1,1',2,2',3,5a,11a,11b-октагидро-11H-спиро[фуоро-3',4':5,6]циклогепта[1,2-а]пирролизин-5,3'-индол]-11-илиденпропандинитрил (15c). Выход 97 мг (52%), бледно-жёлтые кристаллы, т. пл. 209–212 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 1.67–1.75 (2H, м, 1- CH_2); 1.76–1.89 (1H, м) и 2.04–2.19 (1H, м, 2- CH_2); 2.34 (3H, с, CH_3); 2.49 (3H, с, CH_3); 2.53–2.69 (2H, м, 3- CH_2); 3.45 (1H, д, д, $J = 4.6$, $J = 6.6$, 5a-CH); 3.51–3.84 (3H, м, 11b-CH, OCH_2CH_3); 4.34 (1H, д, $J = 4.6$, H-6); 4.97 (1H, д, д, $J = 6.6$, $J = 9.4$, 11a-CH); 6.97 (1H, д, $J = 7.7$, H-7'); 7.04 (1H, д, д, $J = 7.4$, $J = 7.6$, H-5'); 7.25 (1H, д, д, $J = 7.6$, $J = 7.7$, H-6'); 7.35 (1H, д, $J = 7.4$, H-4'); 9.03 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.8; 15.0; 15.2; 29.2; 31.4; 49.1; 51.6; 54.6; 62.8; 69.3; 78.5; 84.0; 98.6; 110.9; 112.5; 113.5; 113.9; 117.0; 122.2; 127.8; 129.1; 129.8; 141.2; 147.5; 150.7; 152.8; 170.3; 182.4. Найдено, m/z : 467.2069 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 467.2078.

1',8,10-Триметил-2'-оксо-5'-фтор-7-этокси-1,1',2,2',3,5a,11a,11b-октагидро-11H-спиро[фуоро-3',4':5,6]циклогепта[1,2-а]пирролизин-5,3'-индол]-11-илиденпропандинитрил (15d). Выход 98 мг (49%), т. пл. 205–207 °С (с разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 1.61–1.71 (2H, м, 1- CH_2); 1.71–1.81 (1H, м) и 2.00–2.13 (1H, м, 2- CH_2); 2.32 (3H, с, CH_3); 2.39–2.60 (2H, м, 3- CH_2); 2.48 (3H, с, CH_3); 3.19 (3H, с, NCH_3); 3.37 (1H, д, д, $J = 4.7$, $J = 6.8$, 5a-CH); 3.54–3.81 (3H, м, 11b-CH, OCH_2CH_3); 4.25 (1H, д, $J = 4.7$, H-6); 4.91 (1H, д, д, $J = 6.8$, $J = 9.3$, H-11a); 6.72 (1H, д, д, $J = 4.2$, $J = 8.5$, H-7'); 7.00 (1H, т, д, $J = 2.7$, $J = 8.8$, H-6'); 7.13 (1H, д, д, $J = 2.7$, $J = 8.2$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7; 15.0; 15.1; 26.9; 29.2; 31.4; 48.9; 51.8; 54.6; 62.8; 69.6; 78.1 (д, $J_{\text{C-F}} = 1.9$); 84.2; 98.2; 108.8 (д, $J_{\text{C-F}} = 7.9$); 112.5; 113.4; 113.8; 115.7 (д, $J_{\text{C-F}} = 25.0$); 115.8 (д, $J_{\text{C-F}} = 23.5$); 117.0; 130.8 (д, $J_{\text{C-F}} = 7.6$); 139.9 (д, $J_{\text{C-F}} = 1.9$); 147.9; 150.7; 152.9; 159.3 (д, $J_{\text{C-F}} = 240.0$); 169.9; 178.9 (д, $J_{\text{C-F}} = 1.2$). Найдено, m/z : 499.2145 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 499.2140.

Рентгеноструктурное исследование соединения 15a. Кристаллы соединения **15a** ($\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3$, M 452.50), полученные перекристаллизацией из MeCN, моноклинные, пространственная группа $P2_1/n$. При 120 К: a 11.5710(9), b 11.3857(9), c 17.4144(14) Å; β 99.196(2)°; V 2264.8(3) Å³; Z 4 (Z 1); $d_{\text{выч}}$ 1.327 г·см⁻³; $\mu(\text{MoK}\alpha)$ 0.89 см⁻¹; $F(000)$ 952. Интенсивности 17811 отражений измерены на дифрактометре Bruker Apex II CCD ($\lambda(\text{MoK}\alpha)$ 0.71072 Å, ω -сканирование, $2\theta < 58^\circ$), 6006 независимых отражений (R_{int} 0.0217) использованы в дальнейшем уточнении. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропно-изотропном приближении. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены в изотропном приближении по модели "наездник", за исключением атома водорода группы NH, локализованного из разностного синтеза электронной плотности. Окончательное значение факторов расходимости: $wR2$ 0.1150 и $GOOF$ 1.017 для всех независимых отражений (R_1 0.0431 рассчитаны по F для 4890 наблюдаемых отражений с $I > 2\sigma(I)$). Все расчёты проведены по комплексу программ SHELXTL PLUS 5.0 [17]. Данные PCA депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 976169).

Квантово-химические расчёты проведены по методу DFT с использованием гибридного функционала B3LYP в базисе 6-31G** (программный комплекс Gaussian 03 [12]) по той же методике, что в работе [18].

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 12-03-00786 а и Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант НШ 927.2012.3).

Авторы выражают благодарность Ю. В. Нелюбиной и К. А. Лысенко (Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН) за проведение рентгенодифракционных исследований, О. А. Чижову (Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН) за регистрацию масс-спектров высокого разрешения и ЦКП ЮФУ "Молекулярная спектроскопия" за регистрацию спектров ЯМР.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. E. Heitzman, C. C. Neto, E. Winiarz, A. J. Vaisberg, G. B. Hammond, *Phytochemistry*, **66**, 5 (2005).
2. C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.*, 2209 (2003).
3. C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **46**, 8748 (2007).
4. A. S. Girgis, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 91 (2009).
5. G. Periyasami, R. Raghunathan, G. Surendiran, N. Mathivanan, *Eur. J. Med. Chem.*, **44**, 959 (2009).
6. A. A. Raj, R. Raghunathan, M. R. Sridevi Kumari, N. Raman, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 407 (2003).
7. R. S. Kumar, S. M. Rajesh, S. Perumal, D. Banerjee, P. Yogeewari, D. Sriram, *Eur. J. Med. Chem.*, **45**, 411 (2010).
8. M. A. Ali, R. Ismail, T. S. Choon, Y. K. Yoon, A. C. Wei, S. Pandian, R. S. Kumar, H. Osman, E. Manogaran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 7064 (2010).
9. Y. Zhao, D. Bernard, S. Wang, *BioDiscovery*, **8**, 4 (2013). DOI: 10.7750/BioDiscovery.2013.8.4.
10. C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.*, **7**, 1105 (2003).
11. Е. П. Олехнович, С. Л. Борощко, Г. С. Бородкин, И. В. Коробка, В. И. Минкин, Л. П. Олехнович, *Журн. орган. химии*, **33**, 267 (1997). [*Russ. J. Org. Chem.*, **33**, 234 (1997).]
12. T. G. W. Frisch, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. K. K. N. Vreven, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. G. A. Rega, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. R. A. D. Malick, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. C. M. Nanayakkara, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, *Gaussian 03, Revision E.01*, Gaussian, Inc., Wallingford, 2004.
13. R. G. Parr, L. v. Szentpály, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 1922 (1999).
14. P. R. Schreiner, L. V. Chernish, P. A. Gunchenko, E. Y. Tikhonchuk, H. Hausmann, M. Serafin, S. Schlecht, J. E. P. Dahl, R. M. K. Carlson, A. A. Fokin, *Nature*, **477**, 308 (2011).
15. Губен-Вейль, *Методы органической химии, т II, Методы анализа*, Госхимиздат, Москва, 1963, с. 109–180.
15. Е. П. Олехнович, С. Л. Борощко, Г. С. Бородкин, И. В. Коробка, В. И. Минкин, Л. П. Олехнович, *Журн. орган. химии*, **32**, 891 (1996). [*Russ. J. Org. Chem.*, **32**, 859 (1996).]
16. G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **64A**, 112 (2008).
17. А. В. Ткачук, С. В. Курбагов, О. Н. Буров, М. Е. Клецкий, Ю. П. Тавунова, П. Г. Морозов, В. А. Воронина, В. И. Минкин, *Журн. орган. химии*, **49**, 1388 (2013). [*Russ. J. Org. Chem.*, **49**, 1373 (2013).]

¹ Южный федеральный университет,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия
e-mail: a_tkachuk@bk.ru

Поступило 26.12.2013