

УДК 547.944.7

СИНТЕЗ АЦЕТИЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЛАППАКОНИТИНА

© 2007 г. С. Ф. Василевский, С. А. Осадчий, Э. Э. Шульц,
Е. В. Полухина, А. А. Степанов, академик Г. А. Толстик

Поступило 15.08.2006 г.

Дитерпеновые алкалоиды аконитанового типа, продуцируемые растениями родов *Aconitum* и *Delphinium*, зарекомендовали себя как кардиоактивные и психотропные агенты [1, 2]. К числу особо перспективных соединений этого ряда относится лаппаконитин (I), используемый в виде гидробромида в качестве антиаритмического средства [1, 3]. Модификация молекулы лаппаконитина позволила повысить антиаритмическую активность [4]. В настоящем сообщении описан синтез соединений новой группы – ацетиленовых производных дитерпеновых алкалоидов. При этом существует цель: с одной стороны – проследить влияние ацетиленовых фрагментов на базовую антиаритмическую активность алкалоида, с другой – предпринять попытку вывести производные дитерпеновых алкалоидов в группу противоопухолевых агентов. Ацетиленовые производные различных структурных типов, в том числе и азотсодержащие соединения рассматриваются в качестве противораковых агентов [5].

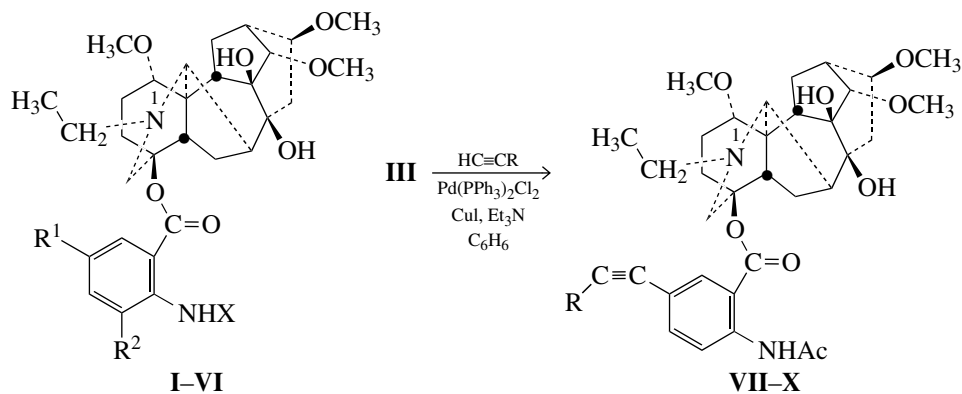
Поскольку в качестве базовой реакции мы избрали кросс-сочетание арилгалогенидов с ацетиленами, то еще одним доводом, определившим наш интерес к указанным превращениям, является изучение возможности приложения кросс-сочетания, катализируемого комплексными солями палладия, к соединениям сложного строения. Отметим, что ни реакция Хека, ни реакция Соногашира [6] на таких мультифункциональных веществах, какими являются дитерпеновые алкалоиды, не проводили.

Мы разработали методы бромирования и иодирования лаппаконитина I, позволившие получить соответственно 5'-бром-(II)- и 5'-иод-(III)-производные, необходимые в качестве субстратов (схема). Бромирование – I бромом в концентрированной соляной кислоте (молярное соотношение алкалоид/бром $\approx 1:1.2$) приводит к бромиду II с выходом 76%. В качестве побочного продукта выделен N-дезацетил-3',5'-дибромлаппаконитин IV (выход 4%). Прямое иодирование лаппаконитина действием хлористого иода в AcOH в условиях работы [7] провести не удалось. Однако N-дезацетиллаппаконитин V дает 5'-иод-N-дезацетиллаппаконитин VI с выходом 74%. Ацилирование иодида VI уксусным ангидридом приводит к 5'-иодлаппаконитину III (выход 96%).

Нами установлено, что 5'-иодлаппаконитин III гладко конденсируется с терминальными ацетиленами – 2-пропин-1-олом, 2-метил-3-бутин-2-олом, фенилацетиленом и 5-этинилпиримидином в бензольном растворе с использованием в качестве катализаторов дихлоробис(трифенилфосфин)палладия и иодида меди и триэтиламина в качестве основания. При этом образуются соответствующие ацетиленилаппаконитины VII–X (выход 67–76%) (схема). Необходимо отметить, что попытка заменить 5'-иодлаппаконитин III 5'-бромлаппаконитином II в реакции с фенилацетиленом с целью получения соединения IX оказалась безуспешной: образовывалась трудноразделимая смесь исходного соединения и ацетиленового производного в соотношении $\approx 2:3$ (по данным спектра ПМР). Причина неудачи, вероятно, связана с более низкой активностью атома брома в соединении II по сравнению с атомом иода в соединении III.

Институт химической кинетики и горения
Сибирского отделения Российской Академии наук,
Новосибирск
Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской Академии наук

Схема



X = Ac, R¹ = R² = H (I);

X = Ac, R¹ = Br, R² = H (II);

X = Ac, R¹ = I, R² = H (III);

X = H, R¹ = R² = Br (IV);

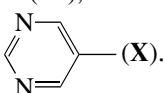
X = R¹ = R² = H (V);

X = R¹ = H, R¹ = I (VI).

R = CH₂OH (VII);

R = C(CH₃)₂OH (VIII);

R = Ph (IX);

R =  (X).

Таким образом, реакцией Соногашира впервые получены производные лаппаконитина I, содержащие ацетиленовые заместители в ароматическом кольце. Эта реакция в приложении к дитерпеновым алкалоидам открывает широкие возможности получения новой группы соединений, потенциально перспективных в качестве биологически активных агентов медицинского назначения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали 2-пропин-1-ол, 2-метил-3-бутин-2-ол и фенилацетилен фирм "Merck", "Fluka" и "Aldrich" соответственно. 5-Этинилпиримидин получали по методу [8], PdCl₂(PPh₃)₂ синтезировали способом [9]. Температуры плавления определяли на аппарате Kofler. ИК-спектры записывали на спектрометре Vector 22 в таблетках с KBr, УФ-спектры – на спектрофотометре Specord UV-Vis в этаноле (*c* = 10⁻⁴ моль/л). Масс-спектры измеряли на спектрофотометре высокого разрешения Finnigan MAT-8200, ЭУ, 70 эВ. Спектры ЯМР записывали на приборах Bruker AM-400 (¹H – 400.13 МГц, ¹³C – 100.61 МГц) для 10%-ных растворов CDCl₃ при 25 °С. Химические сдвиги (м.д.) измеряли относительно остаточных сигналов растворителя: CHCl₃ (δ_H 7.24 и δ_C 76.90 м.д.). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определяли при записи в режиме J-модуляции (JMOD) и с внерезонансным облучением протонов (off-resonance). Отнесение сигналов атомов углерода ароматических колец в спектрах ЯМР ¹³C соединений VII и VIII выполнены по аддитивной схеме [10] с учетом значений химиче-

ских сдвигов соответствующих атомов углерода для лаппаконитина I [11] и метил-2-ацетиламинобензоата [12], а также инкрементов группы – C≡C–CH₂OH, рассчитанных с использованием химических сдвигов (δ_C) атомов углерода ароматических циклов бензола (128.7) и 1-фенил-1-пропин-3-ола [13] [122.6 (C1), 131.6 (C2,6), 128.2 (C3,5) и 128.2 (C4)]. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C для полициклического остова соединений VII–X сделано путем сопоставления с соответствующими спектрами лаппаконитина I [11] как ключевого соединения. Вследствие сложности отнесения всех сигналов в спектрах ЯМР ¹H для указанных соединений приведены данные характерных сигналов.

4-β-(2-Ацетиламино-5-бромбензоилокси)-20-этил-1α,14α,16β-триметокси-аконитан-8,9-диол(II). Соединение II получают бромированием лаппаконитина I в соляной кислоте. Для этого готовят растворы двух веществ – А и В, а затем их смешивают.

Раствор А К 57 мл концентрированной соляной кислоты (*d* = 1.19) прибавляют порциями при перемешивании 22.4 г (38.3 ммоль) порошкообразного лаппаконитина I, наблюдают слабо экзотермическую реакцию и образование геля. При перемешивании в течение 45 мин гель растворяется.

Раствор В. К навеске 7.38 г (46.2 ммоль) Br₂ приливали 45 мл концентрированной соляной кислоты (*d* = 1.19) при активном перемешивании.

Раствор В прибавляют порциями (по ≈3 мл) к раствору А (температура 25 °С). При этом образуется обильный, слипающийся в комки бурый оса-

док. После прибавления всего количества брома смесь интенсивно встряхивают в течение ≈ 1 ч до растворения осадка, затем разбавляют 350 мл воды. К смеси приливают порциями (3×50 мл) 25%-ный раствор аммиака до pH 8 ($13-15^\circ\text{C}$) и затем экстрагируют хлористым метилом (5×50 мл). Органические экстракты концентрируют в вакууме, остаток высушивают при 60°C (30 Тор) и экстрагируют 65 мл кипящего 95%-го EtOH. Образовавшийся по охлаждению экстракта кристаллический продукт отфильтровывают, промывают на фильтре минимальным количеством спирта. Получают 19.4 г (76%) бромида II. Т.пл. $202-204^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{578}^{20} + 40$ (с 5.3, CHCl_3).

Найдено, мол. %: C 57.55; H 6.73; Br 12.40; N 4.41.
Для $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{BrN}_2\text{O}_8$
вычислено, мас. %: C 57.92; H 6.53; Br 12.04; N 4.22.

Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., J , Гц): 1.09 (т, 3H, C(22)Me, $J = 7$); 1.51 (д.д, 1H, H_b(6), $J = 15$, $J = 8$); 1.82 (м, 1H, H_b(3)); 2.17 (с, 3H, COCH₃); 2.68 (д.д, 1H, H_a(6), $J = 15$, $J = 7$); 2.98 (с, 1H, H(17)); 3.16 (д.д, 1H, H(1), $J = 10$, $J = 7$); 3.26, 3.27 и 3.37 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соответственно); 7.54 (д.д, 1H, H(4'), $J = 9$, $J = 2$); 7.94 (д, 1H, H(6'), $J = 2$); 8.56 (д, 1H, H(3'), $J = 9$) и 10.90 (с, 1H, NH). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 789, 837, 875, 899, 945, 968, 995, 1035, 1087, 1146, 1231, 1256, 1287, 1312, 1366, 1394, 1447, 1467, 1509, 1580, 1597; 1694 и 1710 (NHCO), 2819, 2927 и 2962. УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 225 (4.40), 258 (4.17), 321 (3.65). Нерастворившийся при кипячении в EtOH осадок высушивают и перекристаллизовывают из бензола. Получают 0.97 г (4%) **4 β -(2-амино-3,5-дибромбензоилокси)-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилако-нитан-8,9-диола (IV)**. Т.пл. $255-260^\circ\text{C}$ (разл.). $[\alpha]_{578}^{20} + 39$ (с 3.1, CHCl_3).

Найдено, мол. %: C 51.55; H 5.80; Br 22.49; N 4.10.
Для $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_7$
вычислено, мас. %: C 51.44; H 5.76; Br 22.82; N 4.00.

Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., J , Гц): 1.09 (т, 3H, C(22)Me, $J = 7$); 1.54 (д.д, 1H, H_b(6), $J = 15$, $J = 8$); 1.78 (м, 1H, H_b(3)); 2.66 (д.д., 1H, H_a(6), $J = 15$, $J = 7$); 2.98 (с, 1H, H(17)); 3.14 (д.д, 1H, H(1), $J = 10$, $J = 7$); 3.18, 3.20 и 3.30 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соответственно); 6.28 (уш.с, 2H, NH₂); 7.63 (д, 1H, $J = 2$) и 7.80 (д, 1H, $J = 2$) [(H(3') и H(5')]. ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 993, 1033, 1077, 1122, 1150, 1226, 1264, 1363, 1448, 1532, 1565, 1603, 1689 (C=O), 2820 и 2935. УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 229 (4.27), 251 (3.80) и 356 (3.63).

4 β -(2-амино-5-иодбензоилокси)-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-8,9-диол (VI). 5.43

г (10.0 ммоль) N-дезацетилапаконитина V растворяют в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 50°C . К раствору добавляют по каплям при перемешивании 1.70 г (10.5 ммоль) хлористого иода (20°C). Реакционную смесь нагревают до 65°C и выдерживают при перемешивании до полного растворения темноокрашенного смолистого осадка (~ 30 мин), затем оставляют при 20°C на 16 ч. Далее разбавляют 45 мл воды и добавляют по каплям при перемешивании 25%-ный раствор аммиака до pH 8. Полученную смесь экстрагируют хлороформом (3×20 мл). Экстракт высушивают безводным MgSO_4 , концентрируют до объема 35 мл и подвергают колоночной хроматографии на Al_2O_3 (кварцевая колонка, внутренний диаметр 3.5 см, высота слоя сорбента 15 см), элюент – хлороформ. Собирают фракцию раствора продукта, поглощающего в УФ-области. Растворитель удаляют, остаток перекристаллизовывают из спирта. Получают 4.98 г (74 %) иодида VI, т.пл. $230-232^\circ\text{C}$ (разл.).

Найдено, мол. %: C 54.39; H 6.29; I 18.85; N 4.20.
Для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{IN}_2\text{O}_7$
вычислено, мас. %: C 53.89; H 6.18; I 18.98; N 4.19.

Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., J , Гц): 1.02 (т, 3H, C(22)Me, $J = 7$); 1.49 (д.д, 1H, H_b(6), $J = 15$, $J = 8$); 1.72 (м, 1H, H_b(3)); 2.59 (д.д, 1H, H_a(6), $J = 15$, $J = 7$); 2.91 (с, 1H, H(17)); 3.08 (д.д, 1H, H(1), $J = 10$, $J = 7$); 3.19, 3.22 и 3.32 (все с, по 3H, 1-, 16-, и 14-ОМе соответственно); 3.35 (д, 1H, H(14), $J = 5$); 3.46 (д, 1H, H_a(19), $J = 11$); 5.75 (уш.с, 2H, NH₂); 6.34 (д, 1H, H(3'), $J = 9$); 7.34 (д.д, 1H, H(4'), $J = 9$, $J = 2$) и 7.88 (д, 1H, H(6'), $J = 2$). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 944, 964, 992, 1019, 1033, 1077, 1148, 1236, 1291, 1305, 1336, 1364, 1396, 1472.1545, 1576, 1608, 1682 (C=O), 2816, 2923; 3368, 3466 и 3539 (OH, NH). УФ-спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 224 (4.20), 260 (3.83) и 352 (3.42).

4 β -(2-ацетиламино-5-иодбензоилокси)-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-8,9-диол (III). Смесь 1.56 г (2.33 ммоль) соединения VI и 2.3 мл (2.48 г, 24.3 ммоль) As_2O нагревают при перемешивании при 100°C в течение 10 мин. Полученный раствор охлаждают и оставляют при 20°C на 16 ч. Затем при перемешивании добавляют по каплям последовательно 5 мл ледяной воды и 25%-ный раствор аммиака до pH 8. Осадок отфильтровывают, промывают водой (2×5 мл) и сушат на воздухе. Выход 1.60 г (96%), т.пл. $183-185^\circ\text{C}$. Аналитический образец соединения III перекристаллизовывают из этанола, т.пл. $183-185^\circ\text{C}$. Масс-спектр, найдено: m/z : 710.20740 [M]⁺. $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{IN}_2\text{O}_8$. Вычислено: [M] 710.20650. Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., J , Гц): 1.06 (т, 3H, C(22)Me, $J = 7$); 1.48 (д.д, 1H, H_b(6), $J = 15$, $J = 8$); 1.79 (м, 1H, H_b(3));

2.32 (с, 3H, CH_3CO); 2.65 (д.д, 1H, $\text{H}_a(6)$, $J = 15$, $J = 7$); 2.95 (с, 1H, $\text{H}(17)$); 3.12 (д.д, 1H, $\text{H}(1)$, $J = 10$, $J = 7$); 3.23, 3.25 и 3.34 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соответственно); 3.38 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 5$); 3.48 (д, 1H, $\text{H}_a(19)$, $J = 11$); 7.69 (д.д, 1H, $\text{H}(4')$, $J = 9$, $J = 2$); 8.09 (д, 1H, $\text{H}(6')$, $J = 2$); 8.40 (д, 1H, $\text{H}(3')$, $J = 9$) и 10.93 (с, 1H, NH). ИК-спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 788, 834, 899, 995, 967, 1035, 1088, 1146, 1231, 1257, 1288, 1307, 1389, 1446, 1506, 1575, 1592; 1694, 1709 ($\text{C}=\text{O}$), 2818, 2926; 3519 и 3482 (NH и OH). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 229 (4.21), 261 (3.98) и 324 (3.41).

4 β -[2-ацетиламино-5-(3-гидроксипроп-1-инил)бензоилокси]-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-8,9-диол (VII). В реакционный сосуд загружают 355 мг (0.500 ммоль) 5'-иодлапаконитина III, 2 мг (0.01 ммоль, 2 мол. %) CuI, 7 мг (0.01 ммоль, 2 мол. %) $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ и 7 мг (0.03 ммоль, 0.6 мол. %) PPh_3 . Поток аргона (1 мл/мин) вытесняет воздух из реакционного сосуда и вводят последовательно 2 мл бензола, 0.4 мл (290 мг, 2.9 ммоль) триэтиламина и раствор 0.1 мл (97 мг, 1.7 ммоль) 2-пропин-1-ола в 2 мл бензола. Далее смесь нагревают при перемешивании в токе аргона при 60–65°C 4 ч. По охлаждению летучие составляющие реакционной смеси удаляют в вакууме. Остаток высушивают при 60°C (3 Тор). Добавляют при перемешивании последовательно 10 мл хлороформа и 5 мл воды. Органический слой отделяют, водный экстрагируют хлороформом (2 \times 10 мл). Объединенные органические экстракты экстрагируют 10%-ной H_2SO_4 (3 \times 15 мл). К кислотному экстракту добавляют при перемешивании 25%-ный раствор аммиака до pH 8. Образовавшийся осадок экстрагируют хлороформом (3 \times 15 мл). Экстракт сушат безводным MgSO_4 , концентрируют до объема 3 мл и подвергают препаративной ТСХ на незакрепленном слое Al_2O_3 (элюент Et_2O). Собирают зону сорбента, флуоресцирующую голубым цветом при наблюдении в УФ. Продукт элюируют с сорбента метанолом. После удаления метанола остаток растирают с 5 мл эфира. Получают 230 мг (72%) кристаллического соединения VII, т. пл. 178–180°C.

Найдено, мол. %: C 65.42; H 7.38; N 4.09.

Для $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_9$

вычислено, мас. %: C 65.81; H 7.26; N 4.39.

Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., J , Гц: 1.05 (т, 3H, $\text{C}(22)\text{Me}$, $J = 7$); 1.48 (д.д, 1H, $\text{H}_b(6)$, $J = 15$, $J = 8$); 1.76 (м, 1H, $\text{H}_b(3)$); 2.15 (с, 3H, COCH_3); 2.93 (с, 1H, $\text{H}(17)$); 3.09 (д.д, 1H, $\text{H}(1)$, $J = 10$, $J = 7$); 3.21, 3.24 и 3.34 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соотв.); 3.37 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 5$); 3.46 (д, 1H, $\text{H}_a(19)$, $J = 11$); 4.41 (с, 2H, CH_2OH); 7.43 (д.д, 1H, $\text{H}(4')$, $J = 9$, $J = 2$); 7.87

(д, 1H, $\text{H}(6')$, $J = 2$); 8.55 (д, 1H, $\text{H}(3')$, $J = 9$) и 11.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 83.8 (C1), 26.6 (C2), 31.6 (C3), 85.1 (C4), 48.1 (C5), 23.9 (C6), 47.5 (C7), 75.3 (C8), 78.4 (C9), 49.7 (C10), 50.8 (C11), 26.0 (C12), 36.1 (C13), 89.9 (C14), 44.3 (C15), 82.8 (C16), 61.3 (C17), 55.2 (C19), 48.7 (C21), 13.3 (C22), 56.2 (1- OCH_3), 57.7 (14- OCH_3), 55.9 (16- OCH_3), 115.5 (C1'), 141.2 (C2'), 119.9 (C3'), 137.1 (C4'), 116.6 (C5'), 134.0 (C6'), 166.5 (COO), 25.3 (CH_3CO), 168.9 (CH_3CO), 51.0 (C3''), 83.9 (C2'') и 87.4 (C1''). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 793, 945, 966, 993, 1035, 1088, 1116, 1146, 1232, 1293, 1323, 1382, 1448, 1510, 1587; 1685 и 1705 ($\text{C}=\text{O}$); 2230 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 2816, 2928; 3317 и 3464 (NH и OH). УФ-спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 232 (4.35), 273 (4.20), 281 (4.20) и 326 (3.60).

4 β -[2-ацетиламино-5-(3-метил-3-гидроксипроп-1-инил)бензоилокси]-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (VIII) получают по описанной выше методике, исходя из 711 мг (1 ммоль) 5'-иодлапаконитина III, 0.20 мл (168 мг, 2 ммоль) 2-метил-3-бутин-2-ола, 2 мг CuI, 4 мг $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, 4 мг PPh_3 , 1.0 мл триэтиламина и 8.0 мл бензола. Смесь нагревают в токе аргона при 60–65°C 4 ч. Контроль аналитической ТСХ (элюент этилацетат). По охлаждении отфильтровывают осадок гидроиодида триэтиламина. Из маточного раствора удаляют летучие составляющие в вакууме. Остаток высушивают при 60°C (3 Тор) и далее обрабатывают по описанной выше методике. Получают 509 мг (76 %) кристаллического соединения VIII, т. пл. 172–174°C (из Et_2O).

Найдено, мол. %: C 66.24; H 7.30; N 4.14.

Для $\text{C}_{37}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9$

вычислено, мас. %: C 66.64; H 7.56; N 4.20.

Спектр ЯМР ^1H , δ м.д., J , Гц: 1.10 (т, 3H, $\text{C}(22)\text{Me}$, $J = 7$); 1.54 (д.д, 1H, $\text{H}_b(6)$, $J = 15$, $J = 8$); 1.59 (с, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); 1.83 (м, 1H, $\text{H}_b(3)$); 2.18 (с, 3H, COCH_3); 2.69 (д.д, 1H, $\text{H}_a(6)$, $J = 15$, $J = 7$); 2.99 (с, 1H, $\text{H}(17)$); 3.17 (д.д, 1H, $\text{H}(1)$, $J = 10$, $J = 7$); 3.26, 3.28 и 3.38 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соответственно); 3.41 (д, 1H, $\text{H}(14)$, $J = 5$); 3.53 (д, 1H, $\text{H}_a(19)$, $J = 11$); 7.48 (д.д, 1H, $\text{H}(4')$, $J = 9$, $J = 2$); 7.88 (д, 1H, $\text{H}(6')$, $J = 2$); 8.60 (д, 1H, $\text{H}(3')$, $J = 9$) и 11.05 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ м.д.: 83.9 (C1), 26.6 (C2), 31.6 (C3), 85.1 (C4), 48.1 (C5), 24.0 (C6), 47.5 (C7), 75.4 (C8), 78.4 (C9), 49.7 (C10), 50.9 (C11), 26.1 (C12), 36.2 (C13), 89.9 (C14), 44.6 (C15), 82.7 (C16), 61.3 (C17), 55.4 (C19), 48.8 (C21), 13.3 (C22), 56.3 (1- OCH_3), 57.8 (14- OCH_3), 55.9 (16- OCH_3), 115.5 (C1'), 141.2 (C2'), 120.0 (C3'), 137.2 (C4'), 116.7 (C5'), 133.7 (C6'), 166.7 (COO), 25.4 (CH_3CO), 168.9 (CH_3CO), 80.8 и 93.8 (C1'', C2''), 65.3 (C3'') и 31.3 ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 792, 943, 966, 1021, 1147, 1255, 1294, 1321, 1368, 1452, 1511, 1586; 1683 и 1693 ($\text{C}=\text{O}$); 2233 ($\text{C}\equiv\text{C}$); 2819, 2929, 2975;

3400 (NH и OH). УФ спектр, $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 232 (4.45), 273 (4.31), 281 (4.31) и 327 (3.68).

4 β -[2-ацетиламино-5-(фенилэтинил)бензоилокси]-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-8,9-диол (IX). В реакционный сосуд в потоке аргона загружают 355 мг (0.500 ммоль) 5'-иодлапаконитина III, 2 мг (0.01 ммоль, 2 мол. %) CuI, 7 мг (0.01 ммоль, 2 мол. %) PdCl₂(PPh₃)₂, 3 мл бензола. При перемешивании последовательно добавляют 2 мл триэтиламина и раствор 71 мг (0.70 ммоль) фенилацетилен в 2 мл бензола. Затем смесь нагревают в токе аргона при 65°C 3.5 ч, охлаждают и разбавляют 35 мл бензола. Реакционную массу промывают 25%-ным раствором аммиака (3 × 15 мл). Органический слой отделяют, высушивают безводным MgSO₄, пропускают через слой Al₂O₃ (1.5 × 1.5 см), колонку промывают 15 мл хлороформа. Растворитель удаляют в вакууме, остаток (0.29 г) перекристаллизовывают из смеси бензола с гексаном с применением активированного угля. Получают 0.23 г (67.%) соединения IX, т. пл. 192–195°C.

Найдено, мол. %: C 69.63; H 7.56; N 3.88.
Для C₄₀H₄₈N₂O₈
вычислено, мас. %: C 70.15; H 7.06; N 4.09.

Для C₄₀H₄₈N₂O₈ вычислено, мас. %: C 70.15; H 7.06; N 4.09. Спектр ЯМР ¹H, δ м.д., J, Гц: 1.09 (т, 3H, C(22)Me, J = 7); 1.52 (д.д, 1H, H_b(6), J = 15, J = 8); 1.78 (м, 1H, H_b(3)); 2.20 (с, 3H, COCH₃); 3.01 (с, 1H, H(17)); 3.19 (д.д, 1H, H(1), J = 10, J = 7); 3.29, 3.31 и 3.40 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соответственно); 3.57 (д, 1H, H(14), J = 5); 3.60 (д, 1H, H_a(19), J = 11); 7.36–7.38 (м, 3H, *o*-, *o*-, *n*-Ph), 7.56–7.59 (м, 2H, *m*-, *m*-Ph), 7.65 (д.д, 1H, H(4'), J = 9, J = 2); 8.06 (д, 1H, H(6'), J = 2); 8.72 (д, 1H, H(3'), J = 9) и 11.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ м.д.: 84.2 (C1), 26.8 (C2), 31.6 (C3), 85.2 (C4), 48.4 (C5), 24.2 (C6), 47.6 (C7), 76.5 (C8), 78.4 (C9), 49.8 (C10), 51.1 (C11), 26.2 (C12), 36.3 (C13), 90.1 (C14), 44.8 (C15), 82.8 (C16), 61.6 (C17), 55.5 (C19), 49.0 (C21), 13.6 (C22), 56.7 (1-OCH₃), 57.9 (14-OCH₃), 56.2 (16-OCH₃), 115.5 (C1'), 141.8 (C2'), 120.2 (C3'), 137.3 (C4'), 117.2 (C5'), 134.0 (C6'), 166.8 (COO), 25.6 (CH₃CO), 169.0 (CH₃CO), 88.5 и 89.2 (C1'', C2''), 133.8 (*p*-Ph) 134.0 (*o*-Ph), 137.3 (*m*-Ph). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 757, 945, 967, 1021, 1084, 1116, 1144, 1256, 1291, 1332, 1399, 1444, 1510, 1584; 1688 и 1705 (C=O); 2208 (C≡C); 2816, 2928; 3317 и 3464 (NH). УФ-спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 225(4.26), 232 (4.25), 246 (4.18), 254 (4.14) и 295 (4.32).

4 β -[2-ацетиламино-5-(5-этинилпиримидил)бензоилокси]-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-8,9-диол (X). В реакционный сосуд в токе аргона загружают 355 мг (0.500 ммоль) 5'-иодлапаконитина III, 2 мг (0.01 ммоль, 2 мол. %) CuI, 7 мг

(0.01 ммоль, 2 мол. %) PdCl₂(PPh₃)₂, 3 мл бензола. При перемешивании вводят последовательно 2 мл триэтиламина и раствор 73 мг (0.70 ммоль) 5-этинилпиримидина в 2 мл бензола. Затем смесь нагревают в потоке аргона при 80°C в 3 ч, охлаждают до 25°C и разбавляют 35 мл бензола. Реакционную массу промывают 25 %-ным раствором аммиака (3 × 15 мл). Органический слой отделяют, высушивают безводным MgSO₄ и пропускают через слой Al₂O₃ (1.5 × 1.5 см), колонку промывают 15 мл хлороформа. Растворитель удаляют в вакууме, остаток (0.33 г) перекристаллизовывают из смеси бензола с гексаном с применением активированного угля. Получают 0.23 г (67 %) соединения X, т. пл. 199–201°C. Масс-спектр, найдено: m/z 686.33025 [M]⁺. C₃₈H₄₆N₄O₈. Вычислено: [M] 686.33154. Спектр ЯМР ¹H, δ м.д., J/Гц: 1.12 (т, 3H, C(22)Me, J = 7); 1.60 (д.д, 1H, H_b(6), J = 15, J = 8); 1.98 (м, 1H, H_b(3)); 2.24 (с, 3H, COCH₃); 3.01 (с, 1H, H(17)); 3.19 (д.д, 1H, H(1), J = 10, J = 7); 3.30, 3.40 и 3.44 (все с, по 3H, 1-, 16- и 14-ОМе соответственно); 3.56 (д, 1H, H(14), J = 5); 3.63 (д, 1H, H_a(19), J = 11), 7.64 (д.д, 1H, H(4'), J = 9, J = 2); 8.06 (д, 1H, H(6'), J = 2); 8.72 (д, 1H, H(3'), J = 9), 8.88 (с, 2H, 2, 6 Ph), 9.10 (с, 1H, Ph) и 11.20 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ м.д.: 84.0 (C1), 26.7 (C2), 31.7 (C3), 85.4 (C4), 48.4 (C5), 24.1 (C6), 47.5 (C7), 75.6 (C8), 78.5 (C9), 49.7 (C10), 51.0 (C11), 26.3 (C12), 36.3 (C13), 90.1 (C14), 44.9 (C15), 82.8 (C16), 61.4 (C17), 55.9 (C19), 49.7 (C21), 13.4 (C22), 56.4 (1-OCH₃), 57.9 (14-OCH₃), 56.0 (16-OCH₃), 115.5 (C1'), 142.2 (C2'), 120.3 (C3'), 137.3 (C4'), 119.7 (C5'), 134.2 (C6'), 166.0 (COO), 25.5 (CH₃CO), 169.0 (CH₃CO), 82.2 и 95.2 (C1'', C2''), 158.5 (2-Pm) и 156.6 (4.6- Pm). ИК-спектр (KBr), ν , см⁻¹: 719, 945, 1035, 1085, 1146, 1258, 1292, 1332, 1367, 1414, 1508, 1584; 1690 и 1705 (C=O); 2210 (C≡C); 2819, 2928; 3325 и 3455 (NH). УФ-спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 232 (4.14), пл. 257 (3.93), пл. 283 (4.03) и 304 (4.08).

Работа поддержана Интеграционным грантом СО РАН № 54, грантом РФФИ (05-03-32365), а также сервисным химическим центром СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2006. С. 389–390.
2. *Султанходжаев М.Н.* В сб.: Итоги исследования алкалоидоносных растений. Ташкент: Фан, 1993. С. 37–62.
3. *Юнусов М.С.* // Химия в интересах устойчивого развития. 1997. Т. 5. № 6. С. 41.
4. *Пат.* РФ № 2180583 // Бюл. Изобр. Полез. модели. 2002. № 8. С. 148.
5. *Dembitsky V.M., Levitsky D.O.* // Nat. Prod. Commun. 2006. V. 1. № 5. С. 405.
6. *Tsuji J.* Palladium Reagent and Catalysts. N.Y.: 2004 656 p.

7. Петюннин П.А., Кошиин М.Е. // ЖОХ. 1957. Т. 27. № 2. С. 475.
8. Eckert T., Ipaktschi J. // Monatsh. Chem. 1998, Bd. 129. № 10. P. 1035.
9. Heck R.F. Palladium Reagents in Organic Syntheses. N.Y.: Acad. Press, 1985. P. 18.
10. Stothers J.B. Carbon-13 NMR Spectroscopy. N.Y.: Acad. Press, L., 1972.
11. Панкрушина Н.А., Никитина И.А., Анферова Н.В. и др. // Изв. АН. Сер. хим. 2003. С. 2354.
12. Bremser W., Ernst L., Franke B. et al. Carbon-13 NMR Spectral Data. N.Y.: Verlag Chem., 1987. Spectrum № 36303.
13. Anh Dao L.T., Blau K., Pritzkow W. et al. // J. Prac. Chem. 1984. V. 326. P. 73.