

## Исследование алкалоидов флоры Сибири и Алтая

### Сообщение 13.\* Синтез алкиниллаппаконитинов

С. А. Осадчий,<sup>а</sup> Э. Э. Шульц,<sup>а\*</sup> С. Ф. Василевский,<sup>б</sup> Е. В. Полухина,<sup>а</sup> А. А. Степанов,<sup>б</sup> Г. А. Толстикова<sup>а</sup>

<sup>а</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук,  
Российская Федерация, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9.  
Факс: (383) 330 9752. E-mail: schultz@nioch.nsc.ru

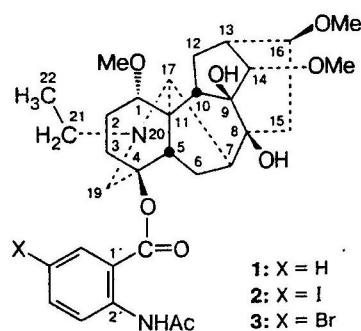
<sup>б</sup>Институт химической кинетики и горения Сибирского отделения Российской академии наук,  
Российская Федерация, 630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3.  
Факс: (383) 330 7350

Конденсацией 5'-иодлаппаконитина с проп-2-ин-1-олом, 2-метилбут-3-ин-2-олом, фенилацетиленом и 5-этинилпиримидином в условиях реакции Соногаширы получены новые производные лаппаконитина, содержащие алкинильный фрагмент.

**Ключевые слова:** дитерпены, алкалоиды, лаппаконитин, иодарены, алкины, реакция Соногаширы, кросс-сочетание, алкинирование.

Дитерпеновый алкалоид с аконитановым скелетом — лаппаконитин (1) — является действующим началом лекарственного препарата аллапинина, обладающего антиаритмическими свойствами<sup>2</sup>. Модификация молекулы лаппаконитина путем введения атома брома в ее ароматический фрагмент позволила получить препарат с более высокой антиаритмической активностью<sup>3</sup>. В настоящей работе с целью расширения набора функциональных производных лаппаконитина для биоскрининга нами осуществлен синтез его алкинилзамещенных производных.

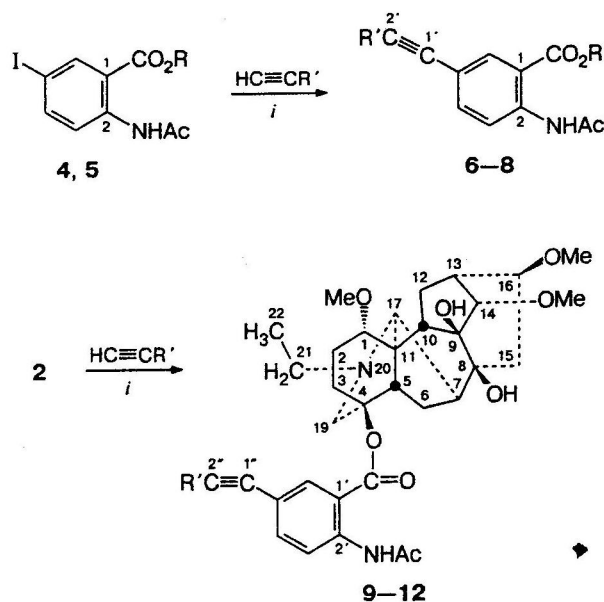
Учитывая наши последние результаты по синтезу и модификации 5'-иодлаппаконитина — 4β-[2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоилокси]-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диола (2) — и его бромсодержащего аналога 3,<sup>1</sup> удобным способом введения алкинильных групп в молекулу лаппаконитина представлялась реакция Соногаширы (катализируемое палладием кросс-сочетание терминальных алкинов с арилгалогенидами)<sup>4–6</sup>. Следует отметить, что ацетиленовые производные различных структурных типов, в том числе и азотсодержащие соединения, рассматриваются в качестве эффективных противораковых агентов<sup>7–10</sup>.



Для оптимизации условий кросс-сочетания мы изучили взаимодействие алкинов с модельными соединениями — сложными эфирами 2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензойной кислоты (метил- и этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоатами 4 и 5 соответственно), после чего провели реакцию с участием 5'-иодлаппаконитина (2).

Установлено, что модельные арилиодиды 4 и 5 гладко реагируют с проп-2-ин-1-олом, 2-метилбут-3-ин-2-олом, фенилацетиленом и 5-этинилпиримидином в бензоле в присутствии каталитических коли-

Схема 1



*i.* Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>.

R = Me (4, 6, 7), Et (5, 8); R' = CH<sub>2</sub>OH (6, 9), CMe<sub>2</sub>OH (7, 10), Ph (8, 11), 5-пиримидил (12)

\* Сообщение 12 см. лит.<sup>1</sup>

ществ  $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuI}$  и триэтиламина в качестве основания (схема 1). При этом получены арилацетилены 6—8 (выходы 63—82%). Распространение данной процедуры на 5'-иодлапаконитин позволило получить модифицированные алкалоиды 9—12 (выходы 67—76%).

Отметим, что использование 5'-бромлапаконитина (3) вместо его иодсодержащего аналога 2 оказалось неэффективным (ср. лит.<sup>5</sup>). Так, реакция арилбромидов 3 с фенилацетиленом протекает с неполной конверсией (~33%), причем целевой продукт 11 трудно отделить от непрореагировавшего исходного соединения 3.

Таким образом, в настоящей работе на основе реакции Соногаширы получен ряд алкинильных производных лапаконитина (1), которые могли бы представлять интерес в качестве фармакологически активных соединений.

### Экспериментальная часть

Использовали  $\text{I}_2$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{PPh}_3$  квалификации «ч.», активированный уголь марки БАУ (Россия), коммерческие проп-2-ин-1-ол («Merck»), 2-метилбут-3-ин-2-ол («Fluka») и фенилацетилен («Aldrich»). 5-Этинилпиримидин<sup>11</sup>,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ,<sup>12</sup> метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоат (4), 5'-иодлапаконитин (2) и 5'-бромлапаконитин (3)<sup>1</sup> получены по известным методикам. Для аналитической ТСХ применяли стеклянные пластины размером 7.5×2.5 см со слоем сорбента (0.04 г·см<sup>-2</sup>) — силикагеля типа G с гипсом (10—40 мкм («Sigma»)), содержащего 1 мас.% люминофора K-35 (ТУ 6-09-458-76, Россия) и 1%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , которые приготовлены, как описано ранее<sup>13</sup>; компоненты смесей обнаруживали при наблюдении в УФ-свете и при проявлении парами иода. Иодароматические соединения 2, 4 обнаруживали облучением пластины УФ-светом в течение 5 мин, что приводило к появлению пятен бурого цвета. Для препаративной хроматографии использовали  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (50—150 мкм, ТУ 6-09-3916-75, Россия) степени активности II по Брокману и силикагель (35—70 мкм, «Acros-Organics»). Для визуального контроля за процессом разделения и элюирования при наблюдении в УФ-свете сорбенты смешивали с люминофором K-35 (1 мас.%). Температуры плавления определяли на аппарате «Kofler». ИК-спектры записывали на спектрометре «Vector 22» в таблетках с  $\text{KBr}$ , УФ-спектры — на спектрофотометре «Specord UV-Vis» в этаноле ( $c = 10^{-4}$  моль·л<sup>-1</sup>). Масс-спектры высокого разрешения получали на приборе «Finnigan MAT», модель 8200 (ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполняли на СНН-анализаторе (модель 1106, «Carlo Erba», Италия). Спектры ЯМР записывали на приборах «Bruker AM-400» (400.13 (<sup>1</sup>H) и 100.61 МГц (<sup>13</sup>C)) или «Bruker AV-300» (300.13 (<sup>1</sup>H) и 75.47 МГц (<sup>13</sup>C)) для 10%-ных растворов в  $\text{CDCl}_3$  при 25 °С. Химические сдвиги измеряли относительно остаточных сигналов растворителя ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\delta_{\text{H}}$  7.24 м.д. и  $\delta_{\text{C}}$  76.90 м.д. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C определяли в режиме J-модуляции (JMOD) и с внерезонансным облучением протонов (off-resonance). Отнесение сигналов атомов углерода ароматических колец в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений 9 и 10 выполняли по аддитивной схеме<sup>14</sup> с учетом значений химических сдвигов соответствующих атомов углерода для лапаконитина (1)<sup>15</sup> и метил-2-(*N*-ацетиламино)бензоата<sup>16</sup>, а также инкрементов группы — $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2\text{OH}$ , рассчитанных с использованием химичес-

ких сдвигов атомов углерода ароматических циклов бензола ( $\delta_{\text{C}}$  128.7 м.д.) и 1-фенилпроп-1-ин-3-ола<sup>17</sup> ( $\delta_{\text{C}}$  122.6 (C(1)), 131.6 (C(2), C(6)), 128.2 (C(3), C(5)) и 128.2 м.д. (C(4))). Отнесение сигналов атомов водорода в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и атомов углерода в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C для полициклического остова соединений 9—12 сделано путем сопоставления с сигналами в соответствующих спектрах лапаконитина (1)<sup>15</sup> как ключевого соединения. Вследствие сложности отнесения всех сигналов в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H для указанных соединений приведены характеристичные сигналы.

**Этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоат (5).** К перемешиваемой смеси 2.07 г (10 ммоль) этил-2-(*N*-ацетиламино)бензоата в растворе 1 мл 30%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  и 3 мл  $\text{AsOH}$  прибавили 1.02 г (4 ммоль)  $\text{I}_2$  и 0.44 г (2.5 ммоль)  $\text{HIO}_3$ . Смесь нагрели до 80 °С, выдержали в этих условиях до исчезновения окраски иода (4 ч), охладили, нейтрализовали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали хлороформом (3×15 мл): Экстракт высушили ( $\text{MgSO}_4$ ), профильтровали через слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (2×1 см) и сконцентрировали. Остаток (3.1 г) перекристаллизовали из гексана. Получили 2.6 г (78%) иодида 5, т.пл. 144—146 °С. Масс-спектр высокого разрешения, найдено:  $m/z$  332.98627 [M]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{INO}_4$ . Вычислено:  $M = 332.98637$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400.13 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.44 (т, 3 H,  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ,  $J = 7$ ); 2.24 (с, 3 H,  $\text{MeCO}$ ); 4.40 (к, 2 H,  $\text{MeCH}_2\text{O}$ ,  $J = 7$ ); 7.81 (д, 1 H, H(4),  $J = 9$ ,  $J = 2$ ); 8.33 (д, 1 H, H(6),  $J = 2$ ); 8.52 (д, 1 H, H(3),  $J = 9$ ); 11.20 (уш.с, 1 H, NH). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 791, 960, 1096, 1236, 1258, 1295, 1367, 1446, 1519, 1580; 1679, 1701 (C=O); 2901, 2935; 3352, 3437 (NH). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  (lgε): 230 (4.43), 262 (4.25), 323 (3.64).

**Метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(3-гидроксипроп-1-инил)бензоат (6)** получен по модифицированной методике<sup>18</sup>. В реакционный сосуд, снабженный обратным холодильником, в атмосфере аргона поместили 1.60 г (5 ммоль) метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоата (4), 19 мг (0.10 ммоль, 2 мол.%)  $\text{CuI}$ , 13 мг (0.02 ммоль, 0.4 мол.%)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$  и 13 мг (0.05 ммоль, 1 мол.%)  $\text{PPh}_3$ , после чего добавили 25 мл бензола. Затем при перемешивании последовательно добавили 4 мл (2.90 г, 29 ммоль) триэтиламина и раствор 0.6 мл (582 мг, 10.4 ммоль) проп-2-ин-1-ола в 15 мл бензола. Смесь нагрели 5 ч при 60—65 °С в токе аргона, охладили до 25 °С и оставили на 16 ч без перемешивания. Раствор декантировали со смолистого осадка, осадок промыли бензолом (3×3 мл) и объединенные растворы сконцентрировали в вакууме. Остаток выдержали при 60 °С (3 Торр), растворили в 10 мл хлороформа и подвергли колоночной хроматографии (кварцевая колонка) на силикагеле (слой сорбента 20×2 см), содержащем 1 мас.% люминофора K-35 (элюент — хлороформ). Сбрали фракцию, флуоресцирующую на сорбенте голубым цветом в УФ-облучении. После упаривания растворителя получили 1.01 г (82%) кристаллов соединения 6, т.пл. 142—143 °С (из MeOH). Масс-спектр высокого разрешения, найдено:  $m/z$  247.08381 [M]<sup>+</sup>.  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ . Вычислено:  $M = 247.08445$ . Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 2.18 (с, 3 H,  $\text{MeCO}$ ); 3.11 (уш.с, 1 H, OH); 3.85 (с, 3 H, OMe); 4.42 (с, 2 H, C(3')H<sub>2</sub>); 7.45 (д, 1 H, H(4),  $J = 9$ ,  $J = 2$ ); 7.99 (д, 1 H, H(6),  $J = 2$ ); 8.56 (д, 1 H, H(3),  $J = 9$ ); 11.02 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц,  $\delta$ , м.д.): 25.2 (C(3')H<sub>2</sub>); 51.0 (C(3')); 52.3 (OMe); 83.8, 87.5 (C(1'), C(2')); 114.5 (C(1)); 116.7 (C(5)); 119.9 (C(3)); 134.0 (C(6)); 137.2 (C(4)); 140.9 (C(2)); 167.9 (COO); 169.2 (MeCO). ИК-спектр ( $\text{KBr}$ ),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 790, 840, 908, 957, 997, 1040, 1090, 1241, 1295, 1324, 1371, 1404, 1440, 1515, 1592; 1681, 1698 (C=O); 2220 (C≡C); 2853, 2935, 2955; 3269, 3301, 3434 (NH, OH). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  (lgε): 234 (4.35), 272 (4.25), 280 (4.25), 325 (3.59).

**Метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)бензоат (7)** получен аналогично из 1.60 г (5 ммоль) метил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоата (4), 0.90 мл (0.78 г, 9.2 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола, 11 мг CuI, 21 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20 мг PPh<sub>3</sub>, 4.0 мл триэтиламина и 40 мл бензола. Реакционную смесь нагревали 5 ч при 60–65 °С в токе аргона (ТСХ-контроль (CHCl<sub>3</sub>)). Осадок отфильтровали, промыли бензолом (3×2 мл) и высушили. Получили 1.01 г (88%) гидроиодида триэтиламина, т.пл. 180–181 °С. Объединенные бензольные растворы сконцентрировали в вакууме, смолистый остаток выдержали при 60 °С (3 Торр), растворили в 10 мл смеси хлороформ–этилацетат (1 : 1, по объему) и подвергли колоночной хроматографии на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (кварцевая колонка, слой сорбента 20×2 см), содержащем 1 мас.% люминофора К-35 (элюент – AcOEt), собирая фракцию, флуоресцирующую на сорбенте голубым цветом в УФ-облучении. Получили 1.03 г (75%) кристаллического соединения 7, т.пл. 135–136 °С. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: *m/z* 275.11531 [M]<sup>+</sup>. C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>. Вычислено: *M* = 275.11575. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400.13 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.56 (с, 6 H, Me<sub>2</sub>C); 2.18 (с, 3 H, MeCO); 2.74 (уш.с, 1 H, OH); 3.87 (с, 3 H, OMe); 7.46 (д.д, 1 H, H(4), *J* = 9, *J* = 2); 8.00 (д, 1 H, H(6), *J* = 2); 8.59 (д, 1 H, H(3), *J* = 9); 11.02 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, δ, м.д.): 25.3 (C(CH<sub>3</sub>CO)); 31.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 52.3 (OMe); 65.2 (C(3')); 80.6, 93.8 (C(1'), C(2')); 114.4 (C(1)); 116.8 (C(5)); 119.9 (C(3)); 133.9 (C(6)); 137.2 (C(4)); 140.9 (C(2)); 167.9 (COO); 169.2 (CH<sub>3</sub>CO). ИК-спектр (KBr), *v*/см<sup>-1</sup>: 568, 792, 845, 962, 1090, 1129, 1153, 1176, 1197, 1238, 1303, 1321, 1383, 1397, 1436, 1527, 1597; 1673, 1687 (C=O); 2228 (C≡C); 2952, 2988; 3262, 3345, 3400 (NH, OH). УФ-спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 234 (4.37), 272 (4.28), 280 (4.27), 326 (3.65).

**Этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-(фенилэтинил)бензоат (8).** Смесь 1.00 г (3 ммоль) этил-2-(*N*-ацетиламино)-5-иодбензоата (5), 7 мг (0.04 ммоль, 1.3 мол.%) CuI, 15 мг (0.02 ммоль, 0.7 мол.%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 0.40 г (3.9 ммоль) фенилацетилена в 2 мл триэтиламина и 20 мл бензола перемешивали 2 ч при 65 °С в токе аргона. Смесь охладил, профильтровали через слой силикагеля (1.5×1 см), промыли бензолом (30 мл) и фильтрат сконцентрировали в вакууме. К остатку (0.9 г) добавили ~100 мг активированного угля и 10 мл бензола, смесь кипятили с обратным холодильником до растворения органического продукта, горячую взвесь профильтровали, фильтрат упарили до начала появления кристаллов. По охлаждении выделили 0.58 г (63%) соединения 8, т.пл. 152–152.5 °С. Масс-спектр высокого разрешения, найдено: *m/z* 307.11730 [M]<sup>+</sup>. C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>. Вычислено: *M* = 307.11714. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.42 (т, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>, *J* = 7); 2.22 (с, 3 H, MeCO); 4.38 (к, 2 H, MeCH<sub>2</sub>O, *J* = 7); 7.32–7.35 (м, 3 H, *o*-H<sub>Ph</sub>, *p*-H<sub>Ph</sub>); 7.50–7.55 (м, 2 H, *m*-H<sub>Ph</sub>); 7.65 (д.д, 1 H, H(4), *J* = 9, *J* = 2); 8.18 (д, 1 H, H(6), *J* = 2); 8.70 (д, 1 H, H(3), *J* = 9); 11.12 (уш.с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, δ, м.д.): 14.3 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>); 25.7 (C(CH<sub>3</sub>CO)); 61.7 (C(CH<sub>2</sub>Me)); 88.3, 89.3 (C(1'), C(2')); 115.1 (C(1)); 117.3 (C(5)); 120.3 (C(3)); 123.1 (*ipso*-C<sub>Ph</sub>); 127.5 (*p*-C<sub>Ph</sub>); 128.4 (*o*-C<sub>Ph</sub>); 134.2 (C(6)); 137.3 (C(4), *m*-C<sub>Ph</sub>); 141.3 (C(2)); 167.8 (COO); 169.1 (CH<sub>3</sub>CO). ИК-спектр (KBr), *v*/см<sup>-1</sup>: 754, 792, 855, 1024, 1083, 1236, 1294, 1326, 1369, 1401, 1477, 1515, 1588; 1683, 1703 (C=O); 2206 (C≡C); 2905, 2981; 3251, 3307, 3440 (NH). УФ-спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 200 (1.63), 224 (1.53), 245 (1.17), 296 (1.96).

**4β-[2-(*N*-Ацетиламино)-5-(3-гидроксипроп-1-инил)бензоилокси]-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (9).** К смеси 355 мг (0.500 ммоль) 5'-иодлапаконитина (2), 2 мг (0.01 ммоль, 2 мол.%) CuI, 7 мг (0.01 ммоль, 2 мол.%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 7 мг (0.03 ммоль, 0.6 мол.%) PPh<sub>3</sub> в токе

аргона прибавили 2 мл бензола, затем при перемешивании последовательно ввели 0.4 мл (290 мг, 2.9 ммоль) триэтиламина и раствор 0.1 мл (97 мг, 1.7 ммоль) проп-2-ин-1-ола в 2 мл бензола. Смесь нагревали 4 ч при 60–65 °С в токе аргона, охладил до 25 °С и сконцентрировали в вакууме. Остаток высушили при 60 °С (3 Торр), добавили к нему при перемешивании 10 мл хлороформа и 5 мл воды, затем органический слой отделили, а водный экстрагировали хлороформом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты экстрагировали 10%-ной H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3×7 мл). К водному кислотному экстракту добавили при перемешивании 25%-ный раствор аммиака до pH ~8 и выделившийся осадок экстрагировали хлороформом (3×15 мл). Экстракт высушили MgSO<sub>4</sub>, сконцентрировали до объема 3 мл и подвергли препаративной ТСХ на незакрепленном слое Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, содержащем 1 мас.% люминофора К-35 (толщина слоя сорбента 2 мм, длина стартовой полосы 60 см, элюент – эфир), собирая полосу сорбента, флуоресцирующую голубым цветом в УФ-облучении. С сорбента продукт элюировали метанолом, после удаления метанола остаток растерли с 5 мл эфира. Получили 230 мг (72%) кристаллического соединения 9, т.пл. 178–180 °С. Найдено (%): С, 65.42; Н, 7.38; N, 4.09. C<sub>35</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено (%): С, 65.81; Н, 7.26; N, 4.39. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400.13 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.05 (т, 3 H, C(22)H<sub>3</sub>, *J* = 7); 1.48 (д.д, 1 H, H<sub>b</sub>(6), *J* = 15, *J* = 8); 1.76 (м, 1 H, H<sub>b</sub>(3)); 2.15 (с, 3 H, OMe); 2.93 (с, 1 H, H(17)); 3.09 (д.д, 1 H, H(1), *J* = 10, *J* = 7); 3.21, 3.24, 3.34 (все с, по 3 H, C(1)OMe, C(16)OMe, C(14)OMe соответственно); 3.37 (д, 1 H, H(14), *J* = 5); 3.46 (д, 1 H, H<sub>a</sub>(19), *J* = 11); 4.41 (с, 2 H, CH<sub>2</sub>OH); 7.43 (д.д, 1 H, H(4'), *J* = 9, *J* = 2); 7.87 (д, 1 H, H(6'), *J* = 2); 8.55 (д, 1 H, H(3'), *J* = 9); 11.20 (с, 1 H, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (100.61 МГц, δ, м.д.): 13.3 (C(22)); 23.9 (C(6)); 25.3 (C(CH<sub>3</sub>CO)); 26.0 (C(12)); 26.6 (C(2)); 31.6 (C(3)); 36.1 (C(13)); 44.3 (C(15)); 47.5 (C(7)); 48.1 (C(5)); 48.7 (C(21)); 49.7 (C(10)); 50.8 (C(11)); 51.0 (C(3')); 55.2 (C(19)); 55.9 (16-OMe); 56.2 (1-OMe); 57.7 (14-OMe); 61.3 (C(17)); 75.3 (C(8)); 78.4 (C(9)); 82.8 (C(16)); 83.8 (C(1)); 83.9 (C(2')); 85.1 (C(4)); 87.4 (C(1')); 89.9 (C(14)); 115.5 (C(1)'); 116.6 (C(5')); 119.9 (C(3')); 134.0 (C(6')); 137.1 (C(4')); 141.2 (C(2)); 166.5 (COO); 168.9 (MeCO). ИК-спектр (KBr), *v*/см<sup>-1</sup>: 793, 945, 966, 993, 1035, 1088, 1116, 1146, 1232, 1293, 1323, 1382, 1448, 1510, 1587; 1685, 1705 (C=O); 2230 (C≡C); 2816, 2928; 3317, 3464 (NH, OH). УФ-спектр (EtOH), λ<sub>max</sub>/нм (lgε): 232 (4.35), 273 (4.20), 281 (4.20), 326 (3.60).

**4β-[2-(*N*-Ацетиламино)-5-(3-гидрокси-3-метилбут-1-инил)бензоилокси]-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (10)** получен аналогично соединению 9 исходя из 711 мг (1 ммоль) 5'-иодлапаконитина (2), 0.20 мл (168 мг, 2 ммоль) 2-метилбут-3-ин-2-ола, 2 мг CuI, 4 мг Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 4 мг PPh<sub>3</sub>, 1.0 мл триэтиламина и 8.0 мл бензола. Смесь нагревали 4 ч при 60–65 °С в токе аргона, ТСХ-контроль (элюент – AcOEt). Осадок отфильтровали, промыли бензолом (3×2 мл) и высушили. Получили 220 мг (96%) гидроиодида триэтиламина, т.пл. 180–181 °С. Объединенные бензольные растворы сконцентрировали в вакууме, остаток выдержали при 60 °С (3 Торр) и далее обработали, как описано для соединения 9. Получили 509 мг (76%) кристаллов 10, т.пл. 172–174 °С (из Et<sub>2</sub>O). Найдено (%): С, 66.80; Н, 7.30; N, 4.14. C<sub>37</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено (%): С, 66.64; Н, 7.56; N, 4.20. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400.13 МГц, δ, м.д., *J*/Гц): 1.10 (т, 3 H, C(22)H<sub>3</sub>, *J* = 7); 1.54 (д.д, 1 H, H<sub>b</sub>(6), *J* = 15, *J* = 8); 1.59 (с, 6 H, Me<sub>2</sub>C); 1.83 (м, 1 H, H<sub>b</sub>(3)); 2.18 (с, 3 H, OMe); 2.69 (д.д, 1 H, H<sub>a</sub>(6), *J* = 15, *J* = 7); 2.99 (с, 1 H, H(17)); 3.17 (д.д, 1 H, H(1), *J* = 10, *J* = 7); 3.26, 3.28, 3.38 (все с, по 3 H, C(1)OMe, C(16)OMe, C(14)OMe соответственно); 3.41 (д, 1 H, H(14), *J* = 5); 3.53 (д, 1 H, H<sub>a</sub>(19),



$J = 11$ ); 7.48 (д.д, 1 Н, Н(4'),  $J = 9, J = 2$ ); 7.88 (д, 1 Н, Н(6'),  $J = 2$ ); 8.60 (д, 1 Н, Н(3'),  $J = 9$ ); 11.05 (с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц,  $\delta$ , м.д.): 13.3 (C(22)); 24.0 (C(6)); 25.4 (CН<sub>3</sub>CO); 26.1 (C(12)); 26.6 (C(2)); 31.3 ((CН<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C); 31.6 (C(3)); 36.2 (C(13)); 44.6 (C(15)); 47.5 (C(7)); 48.1 (C(5)); 48.8 (C(21)); 49.7 (C(10)); 50.9 (C(11)); 55.4 (C(19)); 55.9 (16-ОМе); 56.3 (1-ОМе); 57.8 (14-ОМе); 61.3 (C(17)); 65.3 (C(3'')); 75.4 (C(8)); 78.4 (C(9)); 80.8, 93.8 (C(1''), C(2'')); 82.7 (C(16)); 83.9 (C(1)); 85.1 (C(4)); 89.9 (C(14)); 115.5 (C(1'')); 116.7 (C(5'')); 120.0 (C(3'')); 133.7 (C(6'')); 137.2 (C(4'')); 141.2 (C(2'')); 166.7 (COO); 168.9 (MeCO). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 792, 943, 966, 1021, 1147, 1255, 1294, 1321, 1368, 1452, 1511, 1586; 1683, 1693 (C=O); 2233 (C≡C); 2819, 2929, 2975; 3400 (NH, OH). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  (lgε): 232 (4.45), 273 (4.31), 281 (4.31), 327 (3.68).

**4β-[2-(N-Ацетиламино)-5-(фенилэтинил)бензоилокси]-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (11).** В токе аргона к смеси 355 мг (0.500 ммоль) 5'-иодлапаконитина (2), 2 мг (0.01 ммоль, 2 мол.%) CuI, 7 мг (0.01 ммоль, 2 мол.%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 3 мл бензола при перемешивании последовательно добавили 2 мл триэтиламина и раствор 71 мг (0.70 ммоль) фенилацетилена в 2 мл бензола. Смесь нагревали 3.5 ч при 65 °С в токе аргона, охладили до 25 °С, разбавили 35 мл бензола и промыли 25%-ным раствором аммиака (3×15 мл). Органический слой отделили, высушили MgSO<sub>4</sub> и пропустили через слой Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.5×1.5 см), промыли 15 мл хлороформа и фильтрат сконцентрировали в вакууме. К остатку (0.29 г) добавили ~50 мг активированного угля и 5 мл бензола, смесь кипятили с обратным холодильником до растворения органического продукта, горячую взвесь профильтровали, фильтрат упарили до начала появления кристаллов и добавили 5 мл гексана. Выделили 0.23 г (67%) соединения 11, т.пл. 192–195 °С. Найдено (%): С, 69.63; Н, 7.56; N, 3.88. C<sub>40</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено (%): С, 70.15; Н, 7.06; N, 4.09. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400.13 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.09 (т, 3 Н, C(22)H<sub>3</sub>,  $J = 7$ ); 1.52 (д.д, 1 Н, H<sub>b</sub>(6),  $J = 15, J = 8$ ); 1.78 (м, 1 Н, H<sub>b</sub>(3)); 2.20 (с, 3 Н, COMe); 3.01 (с, 1 Н, H(17)); 3.19 (д.д, 1 Н, H(1),  $J = 10, J = 7$ ); 3.29, 3.31, 3.40 (все с, по 3 Н, C(1)OMe, C(16)OMe, C(14)OMe соответственно); 3.57 (д, 1 Н, H(14),  $J = 5$ ); 3.60 (д, 1 Н, H<sub>a</sub>(19),  $J = 11$ ); 7.36–7.38 (м, 3 Н, *o*-H<sub>Ph</sub>, *p*-H<sub>Ph</sub>); 7.56–7.59 (м, 2 Н, *m*-H<sub>Ph</sub>); 7.65 (д.д, 1 Н, H(4'),  $J = 9, J = 2$ ); 8.06 (д, 1 Н, H(6'),  $J = 2$ ); 8.72 (д, 1 Н, H(3'),  $J = 9$ ); 11.20 (с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\delta$ , м.д.): 13.6 (C(22)); 24.2 (C(6)); 25.6 (CН<sub>3</sub>CO); 26.2 (C(12)); 26.8 (C(2)); 31.6 (C(3)); 36.3 (C(13)); 44.8 (C(15)); 47.6 (C(7)); 48.4 (C(5)); 49.0 (C(21)); 49.8 (C(10)); 51.1 (C(11)); 55.5 (C(19)); 56.2 (16-ОМе); 56.7 (1-ОМе); 57.9 (14-ОМе); 61.6 (C(17)); 76.5 (C(8)); 78.4 (C(9)); 82.8 (C(16)); 84.2 (C(1)); 85.2 (C(4)); 88.5, 89.2 (C(1''), C(2'')); 90.1 (C(14)); 115.5 (C(1'')); 117.2 (C(5'')); 120.2 (C(3'')); 133.8 (*p*-C<sub>Ph</sub>); 134.0 (*o*-C<sub>Ph</sub>, C(6'')); 137.3 (*m*-C<sub>Ph</sub>, C(4'')); 141.8 (C(2'')); 166.8 (COO); 169.0 (MeCO). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 757, 945, 967, 1021, 1084, 1116, 1144, 1256, 1291, 1332, 1399, 1444, 1510, 1584; 1688, 1705 (C=O); 2208 (C≡C); 2816, 2928; 3317, 3464 (NH). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  (lgε): 225 (4.26), 232 (4.25), 246 (4.18), 254 (4.14), 295 (4.32).

**4β-[2-(N-Ацетиламино)-5-(5-пиримидилэтинил)бензоилокси]-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-8,9-диол (12).** В токе аргона к смеси 355 мг (0.500 ммоль) 5'-иодлапаконитина (2), 2 мг (0.01 ммоль, 2 мол.%) CuI, 7 мг (0.01 ммоль, 2 мол.%) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 3 мл бензола при перемешивании последовательно добавили 2 мл триэтиламина и раствор 73 мг (0.70 ммоль) 5-этинилпиримидина в 2 мл бензола. Смесь нагревали 3 ч при 80 °С в токе аргона, охладили до 25 °С, разбавили 35 мл бензола и промыли 25%-ным раствором аммиака (3×15 мл). Органический слой отде-

лили, высушили MgSO<sub>4</sub> и пропустили через слой Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1.5×1.5 см), промыли 15 мл хлороформа и фильтрат сконцентрировали в вакууме. Остаток (0.33 г) перекристаллизовали из смеси бензол–гексан с применением активированного угля, как в случае соединения 11. Получили 0.23 г (67%) соединения 12, т.пл. 199–201 °С. Масс-спектр высокого разрешения, найдено:  $m/z$  686.33025 [M]<sup>+</sup>. C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено: M = 686.33154. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400.13 МГц,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 1.12 (т, 3 Н, C(22)H<sub>3</sub>,  $J = 7$ ); 1.60 (д.д, 1 Н, H<sub>b</sub>(6),  $J = 15, J = 8$ ); 1.98 (м, 1 Н, H<sub>b</sub>(3)); 2.24 (с, 3 Н, COMe); 3.01 (с, 1 Н, H(17)); 3.19 (д.д, 1 Н, H(1),  $J = 10, J = 7$ ); 3.30, 3.40, 3.44 (все с, по 3 Н, C(1)OMe, C(16)OMe, C(14)OMe соответственно); 3.56 (д, 1 Н, H(14),  $J = 5$ ); 3.63 (д, 1 Н, H<sub>a</sub>(19),  $J = 11$ ); 7.64 (д.д, 1 Н, H(4'),  $J = 9, J = 2$ ); 8.06 (д, 1 Н, H(6'),  $J = 2$ ); 8.72 (д, 1 Н, H(3'),  $J = 9$ ); 8.88 (с, 2 Н, H(4) и H(6) пиримидина); 9.10 (с, 1 Н, H(2) пиримидина); 11.20 (с, 1 Н, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100.61 МГц,  $\delta$ , м.д.): 13.4 (C(22)); 24.1 (C(6)); 25.5 (CН<sub>3</sub>CO); 26.3 (C(12)); 26.7 (C(2)); 31.7 (C(3)); 36.3 (C(13)); 44.9 (C(15)); 47.5 (C(7)); 48.4 (C(5)); 49.7 (C(21), C(10)); 51.0 (C(11)); 55.9 (C(19)); 56.0 (16-ОМе); 56.4 (1-ОМе); 57.9 (14-ОМе); 61.4 (C(17)); 75.6 (C(8)); 78.5 (C(9)); 82.2, 95.2 (C(1''), C(2'')); 82.8 (C(16)); 84.0 (C(1)); 85.4 (C(4)); 90.1 (C(14)); 115.5 (C(1'')); 119.7 (C(5'')); 120.3 (C(3'')); 134.2 (C(6'')); 137.3 (C(4'')); 142.2 (C(2'')); 156.6 (C(4) и C(6) пиримидина); 158.5 (C(2) пиримидина); 166.0 (COO); 169.0 (MeCO). ИК-спектр (KBr),  $\nu/\text{см}^{-1}$ : 719, 945, 1035, 1085, 1146, 1258, 1292, 1332, 1367, 1414, 1508, 1584; 1690, 1705 (C=O); 2210 (C≡C); 2819, 2928; 3325, 3455 (NH). УФ-спектр (EtOH),  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  (lgε): 232 (4.14), 257 пл (3.93), 283 пл (4.03), 304 (4.08).

Авторы выражают благодарность Е. В. Мшвидобадзе за помощь в работе.

Работа выполнена при финансовой поддержке Сибирского отделения Российской академии наук (интеграционный грант № 54), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 05-03-32365) и Сервисного химического центра СО РАН.

#### Список литературы

1. С. А. Осадчий, Э. Э. Шульц, Е. В. Полухина, М. М. Шакиров, Г. А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2006, 1038 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2006, 56, 1077].
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 15-е издание, Новая волна, Москва, 2006, 389.
3. Заявка на изобретение № 2005127128/04(030455); Решение о выдаче патента на изобретение РФ от 28.09.2006.
4. K. Sonogashira, Y. Tohda, and N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 50, 4467.
5. J. Tsuji, *Palladium Reagents and Catalysts*, J. Wiley and Sons, New York, 2004, 656.
6. L. Brandsma, S. F. Vasilevsky, and H. D. Verkruijsse, *Application of Transition Metal Catalysts in Organic Synthesis*, Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin—New York, 1998, 335.
7. V. M. Dembitsky and D. O. Levitsky, *Nat. Prod. Commun.*, 2006, 1, 405.
8. J. W. Y. Lam and B. Z. Tang, *Acc. Chem. Res.*, 2005, 745.
9. L. C. Whelan and M. F. Ryan, *Anticancer Res.*, 2004, 2281.
10. В. М. Дембицкий, Г. А. Толстиков, А. Г. Толстиков, *Химия в интересах устойчивого развития*, 2003, 11, 341.
11. T. Eckert and J. Ipraktschi, *Monatsh. Chem.*, 1998, 129, 1035.

12. R. F. Heck, *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Academic Press, New York, 1985, 18.
13. С. А. Осадчий, Н. А. Панкрушина, М. М. Шакиров, Э. Э. Шульц, Г. А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2000, 552 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2000, 49, 557].
14. J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, Academic Press, New York—London, 1972.
15. Н. А. Панкрушина, И. А. Никитина, Н. В. Анферова, С. А. Осадчий, М. М. Шакиров, Э. Э. Шульц, Г. А. Толстиков, *Изв. АН. Сер. хим.*, 2003, 2354 [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, 2003, 52, 2490].
16. W. Bremser, L. Ernst, B. Franke, R. Gerhards, and A. Hardt, *Carbon-13 NMR Spectral Data*, 4 ed., Verlag Chemie, 1987, Spectrum № 36303.
17. L. T. Anh Dao, K. Blau, W. Pritzkow, W. Schmidt-Renner, V. Voerckel, and L. Willecke, *J. Prakt. Chem.*, 1984, 326, 73.
18. K. Edo, T. Sakamoto, and H. Yamanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 1978, 26, 3843.

Поступила в редакцию 9 октября 2006;  
после доработки — 22 декабря 2006