

С. С. Патрушев^{1,2}, М. М. Шакиров¹, Т. В. Рыбалова¹, Э. Э. Шульц^{1,2*}СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ
СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНОВ8**. СИНТЕЗ 13-(2-ОКСОФУРО[2,3-*d*]ПИРИМИДИН-
3(2*H*)-ИЛ)ЭВДЕСМАНОЛИДОВ

Аза-реакцией Михаэля изоалантолактона с 5-бром- или 5-иодзамещёнными урацилами получены (11*R*)-13-[5-бром(иод)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил]-эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олиды, проявившие высокую активность в Pd-катализируемой реакции кросс-сочетания с терминальными алкинами. По реакции Манниха (11*R*)-13-(5-этинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олида со вторичными аминами и формальдегидом, катализируемой иодидом меди, синтезированы (11*R*)-13-[5-(диэтиламино)пропинил]-, (11*R*)-13-[5-(пирролидин-1-ил)пропинил]-, (11*R*)-13-[5-(4-оксопиперидин-1-ил)пропинил]-, (11*R*)-13-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)пропинил]- и (11*R*)-13-(5-{2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил}пропинил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесманолиты. В присутствии нитрата серебра [(5-алкинил)амино]тетрагидропиримидин-1-ил)эвдесманолиты гладко циклизуются в соответствующие (11*R*)-13-(2-оксофуоро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил)эвдесманолиты. Структуры двух соединений подтверждены данными РСА.

Ключевые слова: изоалантолактон, урацилы, аза-реакция Михаэля, Ag-катализируемая реакция циклизации, Cu-катализируемая реакция Манниха, кросс-сочетание.

Фуоро[2,3-*d*]пиримидины обладают различными видами биологической активности, включая противоопухолевую [2] и противовирусную [3–5]. Эти соединения представляют интерес для медицинской химии, поскольку являются селективными ингибиторами киназ Chk-1 [6], GSK-3β [7], RTK (с-Met) [8], ASK-1 [9] и RIP1 [10]. В ряду противовирусных агентов этого типа выделяются бициклические аналоги нуклеозидов и производные фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-онов, содержащие фрагмент 4',5'-дидегидро-L-аскорбиновой кислоты при атоме N-3 [3–5]. В связи с этим представляет интерес получение и исследование фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-онов, содержащих при атоме N-3 фрагменты разнообразных природных биологически активных соединений, в частности сесквитерпеновых лактонов. Ранее реакцией кросс-сочетания сесквитерпеновых лактонов эвдесманового типа – изоалантолактона и его производных [1, 11–13] – мы синтезировали соединения, обладающие значительной противоязвенной активностью на модели индометациновой язвы желудка животных [12] и цитотоксической активностью по отношению к опухолевым клеткам человека [13]. Производные изоалантолактона, содержащие фуоро[2,3-*d*]пиримидиновый фрагмент, ранее не были синтезированы.

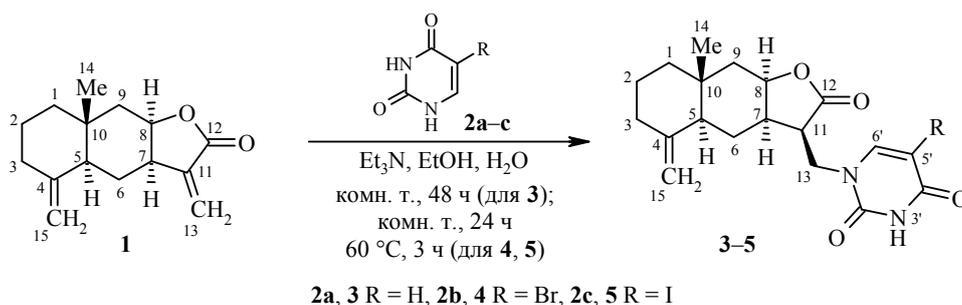
Цель данной работы заключалась в разработке способов синтеза эвдесманолитов, содержащих фрагменты фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-она в положении C-13, на основе продуктов реакции Михаэля изоалантолактона **1** с замещёнными урацилами. Внимание уделялось получению (фуоро[2,3-*d*]-

* Здесь и далее в номере фамилия автора, с которым следует вести переписку, отмечена звёздочкой.

** Сообщение 7 см. [1].

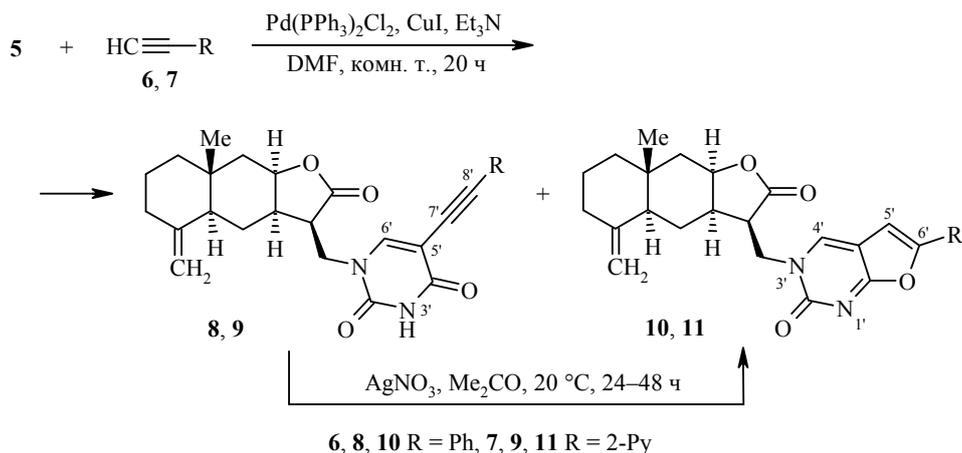
пиримидин-3(2*H*)-ил)эвдесманолоидов, содержащих различные заместители в положении С-6 бициклического фрагмента, поскольку известно, что заместители в α -положении фуранового цикла оказывают существенное влияние на противоопухолевую и противовирусную активность соединений с фууро-[2,3-*d*]пиримидиновым остовом [4, 5, 8, 10].

Эксперименты показали, что аза-реакция Михаэля изоалантолактона **1** с урацилом (**2a**) в водном спирте при комнатной температуре протекает регио-селективно с образованием продукта присоединения по экзоциклической двойной связи лактонного цикла – (11*R*)-13-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8 β ,12-олида **3** (выход 85%). Регио- и стереоселективностью характеризуется также взаимодействие соединения **1** с 5-бром- или 5-иодурацилами **2b,c**; для достижения полной конверсии исходного соединения требуется дополнительное нагревание реакционной смеси до 60 °С. (11*R*)-13-[5-Бром(иод)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил]эвдесма-4(15)-ен-8 β ,12-олиды **4, 5** выделены с выходами 75 и 83% соответственно. Стереоконфигурация атома С-11 установлена на основании анализа корреляционных вицинальных взаимодействий протонов в спектрах ЯМР ^1H и корреляций NOE между *цис*-протонами 7-, 11- и 8-СН в эксперименте NOESY ^1H - ^1H . Подобная стереоселективность отмечалась ранее в аза-реакции Михаэля изоалантолактона **1** с различными аминами и алкалоидами [14].

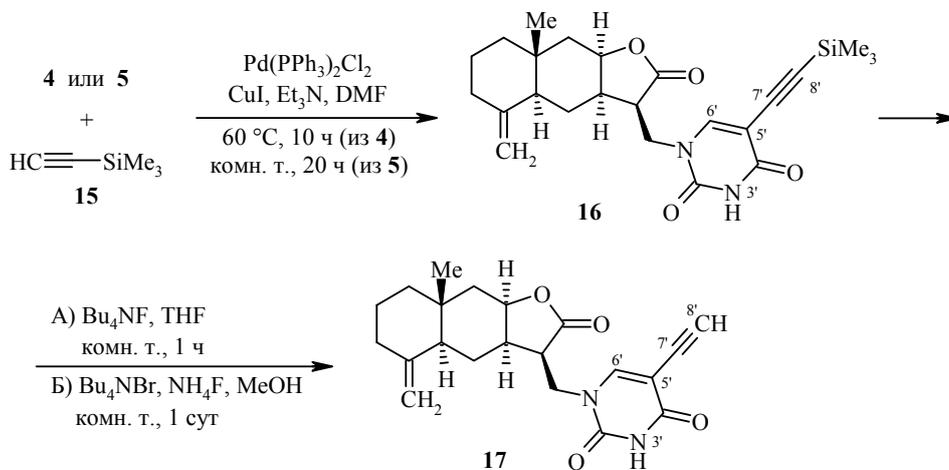
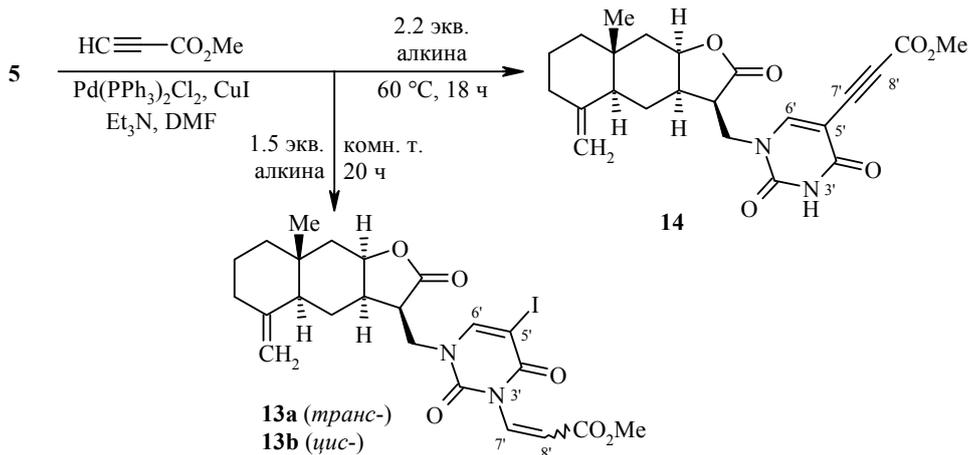


В настоящее время в качестве эффективного метода получения фууро-[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-онов активно изучаются реакции циклизации 5-алкинилпиримидинов [15–17]. Реакции протекают в мягких условиях в присутствии солей серебра [18], цинка [19], меди [4] и палладия [17, 20].

Для синтеза (фууро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил)эвдесманолоидов мы исследовали реакции циклизации (5-алкинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесманолоидов, полученных по реакции кросс-сочетания (11*R*)-13-(5-иод-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесманолоида **5** с терминальными алкинами. Установлено, что соединение **5** обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания с фенилацетиленом **6** и 2-этинилпиридином **7**. Реакцию проводили при комнатной температуре в ДМФА в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (10 моль. %), CuI (20 моль. %) и Et_3N (2 экв.). Выходы 5-алкинипиримидинов **8, 9** составили 84 и 70% соответственно. Дополнительно выделили продукты циклизации – 3,6-дизамещённые фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **10, 11** (выходы 9 и 3%). При обработке соединений **8, 9** AgNO_3 (10 моль. %) в ацетоне получали соответствующие фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **10, 11**, содержащие фенильный или пиридиновый заместитель в α -положении фуранового цикла (выходы 81 и 100% соответственно).

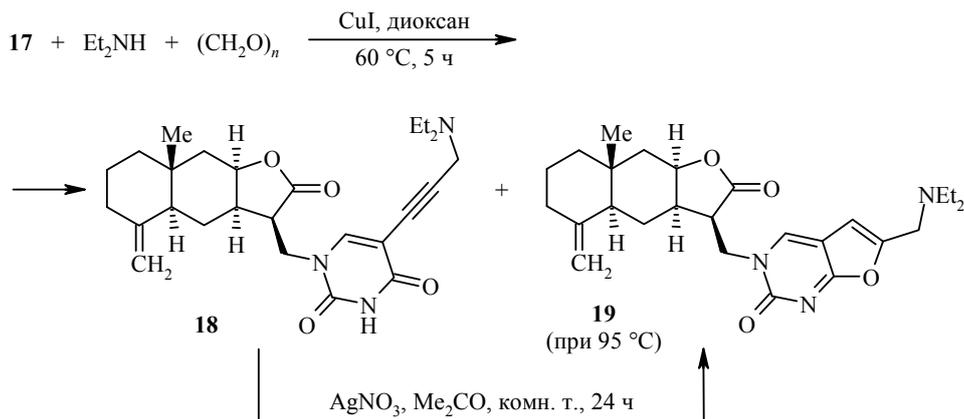


Взаимодействие иодида **5** с метилпропиолатом (**12**) в описанных условиях приводило к образованию продуктов нуклеофильного присоединения **13a,b** (конверсия 60%, выходы 54 и 30% соответственно). Соединение **14** (выход 78%) получено в качестве единственного продукта при проведении реакции кросс-сочетания в присутствии большого избытка метилпропиолата (**12**) и нагревании до 60 °С. Характерно, что в этих условиях образования продуктов циклизации (фууро[2,3-*d*]пиримидинов) не наблюдалось.



Кросс-сочетание иодида **5** с триметилсилилацетиленом (**15**) протекало с образованием соединения **16** (выход 92%). Взаимодействие бромиды **4** с алкином **15** протекало только при 60 °С; после колоночной хроматографии выделили соединение **16** (выход 85%). При действии на соединение **16** тетрабутиламмоний фторида в ТГФ или фтористого аммония в присутствии тетрабутиламмоний бромиды в MeOH получали (11*R*)-13-(5-этинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олид (**17**) (выходы 70–93%).

Мы исследовали возможность получения (фуро[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил)-эвдесманолоидов, содержащих аминотетильные заместители в положении 6 бициклического фрагмента. Ключевые соединения – [5-(*R*-амино)пропинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил]эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олиды – получали катализируемой соединениями меди реакцией Манниха терминального алкина **17** с вторичными аминами и формальдегидом. Эта реакция позволяет с хорошими выходами синтезировать пропаргиламинопроизводные различных полифункциональных соединений [21–23]. Мы показали, что при взаимодействии терминального алкина **17** с диэтиламино и формальдегидом в диоксане в присутствии каталитических количеств CuI образуется 13-{5-[3-(диэтиламино)пропинил]-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил}-эвдесманолоид (**18**) (выход 73%). Увеличение температуры реакции до 95 °С приводит к смеси соединения **18** и продукта циклизации **19** (соотношение 1:2 по данным спектроскопии ЯМР ¹H). Индивидуальное соединение **19** (выход 82%) получали циклизацией алкина **18** при действии нитрата серебра в ацетоне.



Реакция Манниха алкина **17** с циклическими вторичными аминами – пирролидином (**20**), *N*-метилпиперазином (**21**), анабазином (**22**) или пиперидин-4-оном (**23**), протекала с образованием целевых соединений **24–27** (таблица). Соединения **24–27** гладко циклизовались в соответствующие фуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-оны **28–31** при действии AgNO₃ (10 моль. %) в ацетоне.

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены результатами элементного анализа, а также данными масс-спектрометрии и ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии.

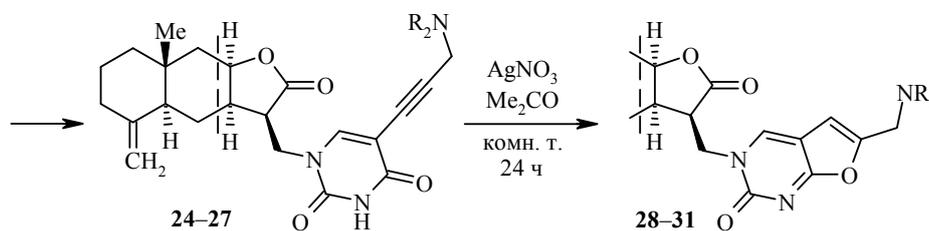
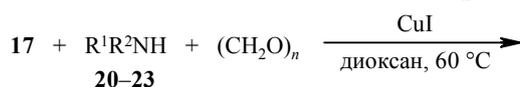
Присутствие алкинильного заместителя в структуре соединений **8, 9, 14, 16, 17, 18, 24–27** подтверждается данными ИК спектров (интенсивные полосы валентных колебаний при 2186 см⁻¹ для соединения **16** с триметилсилил-этинильным заместителем; 2114 см⁻¹ для соединения **17** с концевым ацетиленовым заместителем; 2220–2237 см⁻¹ для соединений **8, 9, 14, 18, 24–27**, ацетиленовый линкер в которых соединяет пиримидиндионовый и алкильный, фенильный или пиридиновый заместители) [24].

Спектры ЯМР ^1H соединений **10**, **11**, **19**, **28–31** содержат синглетные сигналы протонов фуро[2,3-*d*]пиримидинового заместителя при 8.18–8.47 (H-4') и 6.18–7.22 м. д. (H-5'), что согласуется со спектральными данными аналогичных соединений [16, 17].

Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают наличие фрагмента (11*R*)-эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олида (11,13-дигидроизоалантолактона) в молекулах всех синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ^1H наблюдаются сигналы протонов экзометиленовой группы 15-CH₂ при 4.40–4.50 и 4.73–4.80 м. д. в виде дублетов с константой 0.8–1.2 Гц, сигнал протонов метильной группы при атоме C-10 в виде синглета при 0.76–0.82 м. д. и характерный слабополюный сигнал протона 8-CH (4.47–4.57 м. д.) в виде дублета дублетов дублетов (КССВ 4.9–6.0; 3.0–4.6 и 1.2–2.0 Гц). Цис-сочленение лактонного и декагидронафталинового циклов подтверждается значением КССВ между протонами 7- и 8-CH ($J_{7,8} = 4.9–6.0$ Гц). Протон 7-CH имеет характерное взаимодействие с протоном 11-CH ($J_{7,11} = 5.3–6.4$ Гц).

Характерной особенностью спектров ЯМР ^1H соединения **26**, содержащего пропаргиланабазиновый заместитель в положении 5 пиперидиндионового фрагмента, является уширение сигналов протонов пиридинового цикла, в особенности протонов H-2 и H-6, и сигналов атомов углерода пиридинового цикла C-2,3,5,6, что может быть следствием инверсии атома азота пиперидино-

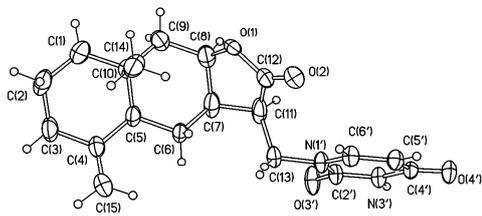
**13-{5-[3-(*R*-Амино)пропинил]-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил}-
эвдесманолиды **24–27** и продукты их циклизации **28–31****



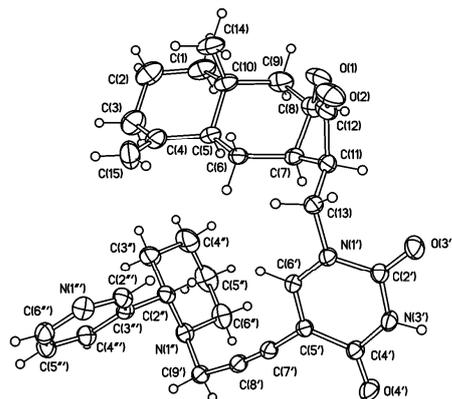
Амин R ¹ R ² NH	Реакция Манниха			Циклизация	
	Время, ч	Продукт	Выход, %	Продукт	Выход, %
20	5	24	78	28	82
21	5	25	84	29	95
22	5	26	70	30	75
23*	10	27	75	31	85

* Амин **23** использовали в виде гидрохлорида. Реакцию проводят в присутствии NaOAc и молекулярных сит 3 Å.

a)



b)



Пространственные структуры соединений **3** (a) и **26** (b) в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью

вого цикла. При записи спектров соединения **26** при температуре $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ (223 K) уширение сигналов исчезает и соответственно увеличивается интенсивность сигналов.

Строение соединений **3** и **26** однозначно установлено на основании данных РСА (рисунок). В обеих структурах *транс*-сочленённые шести-членные циклы декалинового фрагмента находятся в конформации "кресло", лактонный цикл имеет конформацию "искажённого конверта" с выходом атома C(7) из плоскости атомов C(11)–C(12)–O(1)–C(8) (фрагмент плоский в пределах $\pm 0.010(6)$ и $\pm 0.013(3)$ Å) на $0.592(6)$ и $0.657(3)$ Å, угол складчатости 36 и 42° . В Кембриджском банке структурных данных [25] имеется всего три лактона эвдесманового типа с такой же конформацией и конфигурацией асимметрических центров трициклического фрагмента [14, 26]. Положение пиримидинового цикла в молекулах соединений **3**, **26** определяется торсионными углами C(12)–C(11)–C(13)–N(1') $-79.7(3)$ и $-165.0(2)^{\circ}$ и C(11)–C(13)–N(1')–C(6') $86.8(3)$ и $-91.6(2)^{\circ}$ для соединений **3** и **26** соответственно. В молекулах соединений **3** и **26** наблюдаются сокращённые по Роланду [27] контакты $\text{H}\cdots\text{O}$: C(13)–H \cdots O(3') 2.38 и 2.48 Å, C(14)–H \cdots O(1) 2.56 и 2.51 Å в соединениях **3** и **26** соответственно, а также C(6')–H \cdots O(2) 2.46 Å в соединении **3** и C(13)–H \cdots O(2) 2.57 Å в соединении **26**. Значение длины связи C(7)≡C(8') $1.189(2)$ Å в молекуле соединения **26** не отличается от табличного [28], валентные углы при *sp*-гибридизованных атомах C(7') и C(8') равны $174.1(2)$ и $174.0(2)^{\circ}$ соответственно. Заметим, что отклонение фрагмента C–C≡C от линейности отмечается и в других случаях; в 3-фениленбензоциклине, например, один из валентных углов C≡C–C равен 170.4° [25]. Пиперидиновый цикл с *sp*³-гибридизованным атомом азота в соединении **26** находится в конформации "ванна", его ориентация определяется торсионными углами C(7')–C(8')–C(9')–N(1'') и C(8')–C(9')–N(1'')–C(2'') равными $21.2(2)$ и $-57.8(2)^{\circ}$, плоскость пиридинового цикла находится под углом $51.4(2)^{\circ}$ к связи N(1'')–C(2'') пиперидинового цикла.

Молекулы соединения **3** образуют в кристалле бесконечные цепочки вдоль оси *b* посредством межмолекулярной водородной связи N(3')–H \cdots O(4') с расстояниями N–H $0.98(3)$ Å и H \cdots O $1.89(3)$ Å и углом N–H \cdots O $165(2)^{\circ}$. Цепочки, в свою очередь, уложены в слои, параллельные плоскости (*a*, *b*) с укороченными контактами C(9)–H \cdots O(4') 2.66 Å, C(11)–H \cdots O(2) 2.52 Å и C(8)–H \cdots C(5') 2.76 Å. Межслоевые укороченные контакты отсутствуют.

В кристаллах соединения **26** также наблюдаются водородно-связанные цепочки вдоль оси *b*, параметры связи N(3)–H···N(1^{'''}): расстояния N–H 0.85(2) Å и H···N 2.01(2) Å, угол N–H···N 167(2)°. В трёхмерной структуре кристалла между водородно-связанными цепочками выделяются укороченные контакты C(4^{''})–H···O(2) 2.44 Å и C(5^{'''})–H···O(3[']) 2.71 Å.

Таким образом, Pd-катализируемой реакцией кросс-сочетания доступных производных изоалантолактона – (11*R*)-13-[5-бром(иод)урацил-1-ил]эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олидов – с терминальными алкинами синтезированы (11*R*)-13-[(5-этинил)урацил-1-ил]эвдесманолиты, для которых предложены условия циклизации в соответствующие 13-(2-оксофуру[2,3-*d*]пиримидин-3(2*H*)-ил)эвдесманолиты действием нитрата серебра в ацетоне. Для получения 6-(диалкиламинометил)замещённых производных фуру[2,3-*d*]пиримидинов предложена оригинальная методика, включающая Cu-катализируемую реакцию Манниха (11*R*)-13-[(5-этинил)урацил-1-ил]эвдесманолита с циклическими вторичными аминами – пирролидином, *N*-метилпиперазином, анабазином или пиперидин-4-оном – и последующую Ag-катализируемую эффективную циклизацию.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. УФ спектры поглощения записаны на спектрометре HP 8453 UV-Vis для растворов в EtOH (10⁻⁴ моль/л). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно, соединения **13a,b**) и Bruker AV-600 (600 и 150 МГц соответственно, остальные соединения). Растворитель – CDCl₃+CD₃OD (1:1) (соединения **10**, **11**, **17**) и CDCl₃ (остальные соединения), внутренний стандарт ТМС. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определена по стандартным методикам записи спектра в режиме монорезонанса. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы корреляционной спектроскопии ¹H–¹H и ¹H–¹³C (COSY, COLOC, COXH, NOESY – время смешения 1 с, задержка между импульсами 2 с). При описании спектров ЯМР ¹H и ¹³C использовали нумерацию атомов остова и заместителей, приведенную на схемах. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific (температура испарителя 190–270 °С, ионизация электрораспылением). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMF-38 и не исправлены. Значения удельного вращения измерены на поляриметре PolAar 3005, значения вращения выражены в (град·мл)/(г·дм), а концентрация – в г на 100 мл раствора. Продукты реакции выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (фирмы Acros, 0.035–0.240 мм). Ход реакций и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент CHCl₃–EtOH, 9:1 или PhH–EtOAc, 3:1, проявитель пары иода или УФ свет.

Растворители (ДМФА, MeOH, ТГФ, диоксан, ацетон), а также Et₃N очищены по стандартным методикам и перегнаны в токе аргона непосредственно перед проведением реакций. Используются урацил, 5-бромурацил, 5-иодурацил, CuI, NH₄F, Bu₄NBr, AgNO₃, метилпропионат, фенилацетилен, (2-пиридил)ацетилен, пирролидин, *N*-метилпиперазин, пиперидин-4-он фирмы Alfa Aesar. Комплекс Pd(PPh₃)₂Cl₂ синтезирован по методике [29]. В работе использован изоалантолактон (**1**), который выделен экстракцией *Inula helenium* L. с последующим разделением через морфолиновые аддукты по методике [30], т. пл. 104–106 °С (петролейный эфир) (т. пл. 113–115 °С (EtOH–H₂O, 1:1) [31]), [α]_D²⁰ +173° (с 5.1 CHCl₃). (–)-Анабазин выделен из наземной части *Anabasis aphylla* L. по методике [31], т. кип. 145–146 °С (14 мм рт. ст.), [α]_D²³₅₇₈ –62 (с 5.0, PhH) (т. кип. 104–105 °С (2 мм рт. ст.), [α]_D²⁰ –71.24 (с 6.9, PhH) [31]).

1-[[[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион ((11*R*)-13-(2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олид) (3). К суспензии 0.56 г (5.00 ммоль) урацила (**2a**) в смеси 15 мл H₂O и 20 мл 95% EtOH последовательно добавляют 6 мл Et₃N и 1.16 г (5.00 ммоль) изоалантолактона (**1**). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч и упаривают в вакууме. Остаток растворяют в 20 мл CHCl₃, отфильтровывают от механических примесей, упаривают и перекристаллизовывают из EtOAc. Выход 1.46 г (85%), белые кристаллы, т. пл. 215–217 °С, *R*_f 0.41 (CHCl₃–EtOH, 9:1), [α]₅₈₉²⁶ +41 (*c* 0.19, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1167, 1248, 1369, 1464, 1680, 1757, 2928. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 201 (4.09), 264 (3.97). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH₃); 1.16–1.24 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.45 (1H, д. д., *J* = 15.5, *J* = 4.0) и 2.14 (1H, д. д., *J* = 15.6, *J* = 1.5, 9-CH₂); 1.48–1.59 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.66 (1H, д. д. д., *J* = 13.2, *J* = 5.9, *J* = 2.2, 6-CH_A); 1.79 (1H, д., *J* = 12.0, 5-CH); 1.97 (1H, д. д. д., *J* = 14.2, *J* = 12.8, *J* = 7.0) и 2.32 (1H, д. м., *J*_{gem} = 14.2, 3-CH₂); 2.64 (1H, д. т. д., *J* = 12.4, *J* = 6.1, *J* = 6.1, *J* = 5.3, 7-CH); 3.14 (1H, д. д. д., *J* = 8.3, *J* = 5.3, *J* = 4.2, 11-CH); 3.67 (1H, д. д., *J* = 14.0, *J* = 8.3) и 4.27 (1H, д. д., *J* = 14.3, *J* = 4.2, 13-CH₂); 4.43 (1H, д., *J* = 0.9) и 4.77 (1H, д., *J* = 0.9, 15-CH₂); 4.50 (1H, д. д. д., *J* = 6.1, *J* = 5.6, *J* = 1.4, 8-CH); 5.70 (1H, д. д., *J* = 7.9, *J* = 1.2, H-5'); 7.50 (1H, д., *J* = 7.9, H-6'); 9.39 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.0 (C-2); 22.4 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.2 (C-7); 41.1 (C-9); 41.9 (C-1); 45.5 (C-13); 46.2 (C-5); 46.4 (C-11); 78.2 (C-8); 101.8 (C-5'); 106.4 (C-15); 145.7 (C-6'); 148.8 (C-2'); 150.9 (C-4); 163.7 (C-4'); 177.1 (C-12). Найдено, %: С 65.92; Н 6.94; N 7.85. C₁₉H₂₄N₂O₄. Вычислено, %: С 66.26; Н 7.02; N 8.13.

5-Бром-1-[[[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион ((11*R*)-13-(5-бром-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олид) (4). К суспензии 0.95 г (5.00 ммоль) 5-бромурасила (**2b**) в смеси 10 мл H₂O и 40 мл EtOH последовательно добавляют 1.4 мл Et₃N и 1.28 г (5.50 ммоль) изоалантолактона (**1**). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре и 3 ч при 60 °С. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывают (выход 0.90 г), фильтрат упаривают до половины, вновь выпавший осадок отфильтровывают (выход 0.69 г) и объединяют с первым осадком. Суммарный выход 1.59 г (75%), белые пластинчатые кристаллы, т. пл. 231–233 °С (EtOH–H₂O, 1:1). [α]₅₈₉²⁹ +27 (*c* 0.65, EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 887, 949, 1167, 1194, 1342, 1447, 1460, 1624, 1676, 1749, 2837, 2868, 2889, 2930, 2995, 3026. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 202 (5.73), 281 (5.64). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH₃); 1.14–1.25 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.45 (1H, д. д., *J* = 15.6, *J* = 4.2, H-9) и 2.15 (1H, д. д., *J* = 15.6, *J* = 1.7, 9-CH₂); 1.51–1.59 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.66 (1H, д. д. д., *J* = 13.2, *J* = 6.0, *J* = 2.4, 6-CH_A); 1.78 (1H, д., *J* = 12.3, 5-CH); 1.97 (1H, д. д. д., *J* = 13.9, *J* = 12.8, *J* = 5.4) и 2.31 (1H, д. м., *J*_{gem} = 13.9, 3-CH₂); 2.64 (1H, д. д. д., *J* = 12.3, *J* = 6.3, *J* = 5.2, *J* = 4.1, 7-CH); 3.16 (1H, д. д. д., *J* = 8.3, *J* = 6.3, *J* = 4.2, 11-CH); 3.67 (1H, д. д., *J* = 14.3, *J* = 8.3) и 4.29 (1H, д. д., *J* = 14.3, *J* = 4.2, 13-CH₂); 4.42 (1H, д., *J* = 1.0) и 4.76 (1H, д., *J* = 1.0, 15-CH₂); 4.52 (1H, д. д. д., *J* = 5.2, *J* = 4.6, *J* = 1.7, 8-CH); 7.87 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.0 (C-2); 22.5 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.5 (C-7); 41.1 (C-9); 42.0 (C-1); 45.9 (C-13); 46.2 (C-5); 46.3 (C-11); 78.4 (C-8); 96.1 (C-5'); 106.6 (C-15); 145.1 (C-6'); 148.9 (C-2'); 150.4 (C-4); 159.4 (C-4'); 177.1 (C-12). Спектр ЯМР ¹H (пиримидин-*d*₅), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.80 (3H, с, 14-CH₃); 1.11 (1H, д. д. д., *J* = 11.5, *J* = 9.4, *J* = 8.3) и 1.85 (1H, д. д. д., *J* = 13.2, *J* = 5.9, *J* = 2.2, 6-CH₂); 1.25–1.45 (5H, м, 1-CH₂, 2-CH₂, 9-CH_B); 1.66 (1H, д., *J* = 12.0, 5-CH); 1.87–1.98 (1H, м) и 2.22 (1H, д. м., *J* = 13.7, 3-CH₂); 2.00 (1H, д., *J* = 15.6, *J* = 1.9, 9-CH_A); 2.57 (1H, д. д. д., *J* = 12.1, *J* = 6.2, *J* = 6.0, *J* = 4.2, 7-CH); 3.61 (1H, д. д. д., *J* = 7.0, *J* = 6.7, *J* = 6.2, 11-CH); 4.18 (1H, д. д., *J* = 14.0, *J* = 7.0) и 4.51 (1H, д. д., *J* = 14.0, *J* = 6.2, 13-CH₂); 4.52 (1H, д., *J* = 1.1) и 4.77 (1H, д., *J* = 1.1, 15-CH₂); 4.55 (1H, д. д. д., *J* = 5.2, *J* = 4.6, *J* = 1.7, 8-CH); 7.49 (1H, с, H-6'); 14.00 (1H, уш. с, 3'-NH). Спектр ЯМР ¹³C (пиримидин-*d*₅), δ, м. д.: 17.9 (14-CH₃); 21.6 (C-2); 22.9 (C-6); 34.8 (C-10); 36.8 (C-3); 39.3 (C-7); 41.4 (C-9); 42.1 (C-1); 45.5 (C-13); 46.4 (C-5); 46.8 (C-11); 78.4 (C-8); 96.3 (C-5'); 106.9 (C-15); 146.1 (C-6'); 149.5 (C-2'); 151.7 (C-4); 160.8 (C-4'); 177.3 (C-12). Найдено, %: С 54.17; Н 5.58; Br 19.15; N 6.82. C₁₉H₂₃BrN₂O₄. Вычислено, %: С 53.91; Н 5.48; Br 18.88; N 6.62.

5-Иод-1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион ((11*R*)-13-(5-иод-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олид) (5). К суспензии 1.19 г (5.00 ммоль) 5-иодурацила (2с) в смеси 10 мл H₂O и 40 мл EtOH последовательно добавляют 1.40 мл Et₃N и 1.28 г (5.50 ммоль) изоалантолактона (1). Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре и в течение 3 ч при 60 °С. Образовавшийся при охлаждении осадок отфильтровывают (выход 0.81 г), фильтрат упаривают до половины, вновь выпавший осадок отфильтровывают (выход 0.70 г), остаток после упаривания вторичного фильтрата хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃-EtOH, 20:0→20:1). Дополнительно выделяют ещё 0.45 г продукта. Суммарный выход 1.96 г (83%), белые кристаллы, т. пл. 205–207 °С (EtOH-H₂O, 1:1). [α]₅₈₉²⁹ +30 (с 0.56, EtOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 885, 949, 1167, 1192, 1337, 1346, 1427, 1445, 1456, 1611, 1665, 1742, 2831, 2864, 2930, 2993. УФ спектр (EtOH), λ_{max}, нм (lg ε): 201 (5.66), 219 (5.42), 284 (5.36). УФ спектр (EtOH+KOH), λ_{max}, нм (lg ε): 205 (4.45), 281 (3.76). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.77 (3H, с, 14-CH₃); 1.15–1.26 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.48 (1H, д. д, *J* = 15.6, *J* = 4.3) и 2.13 (1H, д. д, *J* = 15.6, *J* = 1.8, 9-CH₂); 1.50–1.60 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.67 (1H, д. д. д, *J* = 13.5, *J* = 6.0, *J* = 2.6, 6-CH_A); 1.80 (1H, д, *J* = 12.3, 5-CH); 1.98 (1H, д. д. д, *J* = 13.6, *J* = 12.8, *J* = 5.5) и 2.31 (1H, д. м, *J* = 12.9, 3-CH₂); 2.61 (1H, д. д. д. д, *J* = 12.3, *J* = 6.2, *J* = 6.0, *J* = 4.4, 7-CH); 3.19 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 6.2, *J* = 4.9, 11-CH); 3.77 (1H, д. д, *J* = 14.2, *J* = 8.0) и 4.22 (1H, д. д, *J* = 14.2, *J* = 4.9, 13-CH₂); 4.45 (1H, д, *J* = 1.1) и 4.76 (1H, д, *J* = 1.1, 15-CH₂); 4.53 (1H, д. д. д, *J* = 5.1, *J* = 4.4, *J* = 1.7, 8-CH); 8.01 (1H, с, Н-6'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.9 (14-CH₃); 21.4 (C-2); 22.9 (C-6); 34.9 (C-10); 36.9 (C-3); 39.5 (C-7); 41.4 (C-9); 42.3 (C-1); 45.8 (C-13); 46.5 (C-5); 46.6 (C-11); 67.7 (C-5'); 79.0 (C-8); 106.7 (C-15); 149.3 (C-6'); 150.8 (C-2'); 151.4 (C-4); 161.9 (C-4'); 177.9 (C-12). Найдено, %: С 48.74; Н 4.87; I 26.68; N 5.78. C₁₉H₂₃I₂N₂O₄. Вычислено, %: С 48.52; Н 4.93; I 26.98; N 5.96.

1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-5-(фенилэтинил)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (8) и 3-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил]-6-фенилфуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (10). К раствору 235 мг (0.50 ммоль) соединения 5 в 6 мл ДМФА в токе аргона добавляют 35 мг (0.05 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂ и 19 мг (0.10 ммоль) CuI. Колбу вакуумируют и заполняют аргоном, затем добавляют 77 мг (0.75 ммоль) фенилацетилена 6 и 101 мг (1.00 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 20 ч в токе аргона (контроль по ТСХ), затем разбавляют насыщенным водным раствором NaCl (30 мл), продукт экстрагируют CHCl₃ (5 × 20 мл). Объединённые органические экстракты промывают H₂O (3 × 30 мл), сушат над MgSO₄, растворитель удаляют в вакууме. Маслянистый остаток растворяют в минимальном количестве CHCl₃ и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент – CHCl₃-EtOH, 20:0→20:1). Последовательно выделяют 16 мг (7%) соединения 10 (*R*_f 0.65, CHCl₃-EtOH, 10:1) и 186 мг (84%) соединения 8 (*R*_f 0.74, CHCl₃-EtOH, 10:1).

Соединение 8. Белый порошок, т. пл. 239–240 °С (EtOH). [α]₅₈₉²⁷ +12 (с 0.98, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 754, 1151, 1164, 1223, 1244, 1346, 1369, 1456, 1630, 1647, 1695, 1726, 1757, 2220, 2304, 2922. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 223 (4.10), 264 (4.16), 280 (4.14), 310 (4.32). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 14-CH₃); 1.18 (1H, д. д, *J* = 12.9, *J* = 12.7) и 1.68 (1H, д. д. д, *J* = 13.3, *J* = 5.9, *J* = 2.0, 6-CH₂); 1.22 (1H, д. д. д, *J* = 13.3, *J* = 12.8, *J* = 5.3, 1-CH_B); 1.45 (1H, д. д, *J* = 15.6, *J* = 4.1) и 2.15 (1H, д. д, *J* = 15.6, *J* = 0.9, 9-CH₂); 1.51–1.60 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.79 (1H, д, *J* = 12.1, 5-CH); 1.97 (1H, д. д. д, *J* = 14.2, *J* = 12.8, *J* = 5.5) и 2.32 (1H, д. м, *J* = 12.9, 3-CH₂); 2.63 (1H, д. д. д. д, *J* = 11.9, *J* = 6.1, *J* = 5.6, *J* = 4.5, 7-CH); 3.16 (1H, д. д. д, *J* = 8.0, *J* = 6.1, *J* = 4.4, 11-CH); 3.71 (1H, д. д, *J* = 14.1, *J* = 8.0) и 4.30 (1H, д. д, *J* = 14.1, *J* = 4.4, 13-CH₂); 4.44 (1H, д, *J* = 1.0) и 4.78 (1H, д, *J* = 1.0, 15-CH₂); 4.52 (1H, д. д. д, *J* = 5.6, *J* = 3.7, *J* = 1.2, 8-CH); 7.29–7.30 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.48 (2H, д. д, *J* = 5.9, *J* = 2.4, Н-2,6 Ph); 7.83 (1H, с, Н-6'); 9.05 (1H, с, 3'-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.7 (14-CH₃); 21.0 (C-2); 22.5 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.2 (C-7); 41.1 (C-9); 41.9 (C-1); 45.9 (C-13); 46.2 (C-5); 46.3 (C-11); 78.3 (C-8); 79.6 (C-7'); 93.9 (C-8'); 100.0

(C-5'); 106.5 (C-15); 122.4 (C-1 Ph); 128.2 (C-3,5 Ph); 128.5 (C-4 Ph); 131.6 (C-2,6 Ph); 147.8 (C-6'); 148.8 (C-4); 149.8 (C-2'); 161.4 (C-4'); 176.9 (C-12). Найдено, %: С 72.87; Н 6.42; N 6.20. C₂₇H₂₈N₂O₄. Вычислено, %: С 72.95; Н 6.35; N 6.30.

Соединение 10. Белый порошок, т. пл. 348–349 °С (CHCl₃). [α]₅₈₉²⁵ +16 (с 0.16, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 691, 766, 889, 1128, 1166, 1217, 1337, 1377, 1387, 1414, 1443, 1454, 1572, 1595, 1610, 1645, 1668, 1763, 2930, 3451. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH₃); 1.17–1.26 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.46 (1H, д. д., J = 15.9, J = 4.1) и 2.11 (1H, д. д., J = 15.6, J = 1.7, 9-CH₂); 1.48–1.59 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.68 (1H, д. д. д., J = 13.2, J = 5.7, J = 2.5, 6-CH_A); 1.80 (1H, д., J = 11.8, 5-CH); 1.98 (1H, д. д. д., J = 13.6, J = 12.7, J = 6.0) и 2.30 (1H, д. м., J = 13.0, 3-CH₂); 2.72 (1H, д. д. д. д., J = 12.2, J = 6.2, J = 5.9, J = 4.3, 7-CH); 3.33 (1H, д. д. д., J = 9.0, J = 6.2, J = 3.2, 11-CH); 3.90 (1H, д. д., J = 13.4, J = 9.0) и 4.56 (1H, д. д., J = 13.4, J = 3.2, 13-CH₂); 4.47 (1H, д., J = 1.1) и 4.79 (1H, д., J = 1.1, 15-CH₂); 4.55 (1H, д. д. д., J = 5.9, J = 4.0, J = 1.8, 8-CH); 6.77 (1H, с, Н-5'); 7.35–7.42 (3H, м, Н-3,4,5 Ph); 7.70–7.73 (2H, м, Н-2,6 Ph); 8.34 (1H, с, Н-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.1 (C-2); 22.5 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.5 (C-7); 41.1 (C-9); 41.9 (C-1); 45.4 (C-11); 46.1 (C-5); 49.1 (C-13); 78.6 (C-8); 97.5 (C-5'); 106.4 (C-15); 108.5 (C-4a'); 124.9 (C-2,6 Ph); 128.1 (C-1 Ph); 128.9 (C-3,5 Ph); 129.8 (C-4 Ph); 142.4 (C-4'); 149.1 (C-4); 155.8 (C-2'); 155.9 (C-6'); 171.9 (C-7a'); 178.3 (C-12). Найдено, %: С 72.51; Н 6.22; N 6.19. C₂₇H₂₈N₂O₄. Вычислено, %: С 72.95; Н 6.35; N 6.30.

1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилиден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]-5-[(пиридин-2-ил)этинил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (9) и 3-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилиден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]-6-(пиридин-2-ил)фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (11) получают по описанной выше методике из 470 мг (1.00 ммоль) иодида 5 и 155 мг (1.50 ммоль) 2-этинилпиридина 7 в присутствии 70 мг (0.10 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 38 мг (0.20 ммоль) CuI и 202 мг (2.00 ммоль) Et₃N в 6 мл ДМФА при комнатной температуре в течение 20 ч. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl₃) выделяют 311 мг (70%) соединения 9 (R_f 0.53, CHCl₃-EtOH, 10:1) и 14 мг (3%) соединения 11 (R_f 0.63, CHCl₃-EtOH, 10:1).

Соединение 9. Белый порошок, т. пл. 242–243 °С (EtOH). [α]₅₈₉²⁷ +32 (с 0.21, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 779, 1155, 1170, 1298, 1385, 1427, 1456, 1583, 1626, 1674, 1713, 1761, 2222, 2934, 3069, 3437. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 222 (3.93), 255 (3.88), 315 (4.35). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.74 (3H, с, 14-CH₃); 1.15 (1H, д. д., J = 12.9, J = 12.7, 6-CH_B); 1.17 (1H, д. д. д., J = 13.3, J = 12.8, J = 5.3) и 1.63 (1H, д. д. д., J = 13.3, J = 6.1, J = 2.2, 6-CH₂); 1.41 (1H, д. д., J = 15.6, J = 4.2) и 2.09 (1H, д. д., J = 15.7, J = 1.3, 9-CH₂); 1.46–1.53 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.74 (1H, д., J = 12.1, 5-CH); 1.92 (1H, д. д. д., J = 13.9, J = 12.8, J = 5.7) и 2.26 (1H, д. м., J = 12.6, 3-CH₂); 2.57 (1H, д. д. д. д., J = 12.1, J = 6.2, J = 6.1, J = 4.5, 7-CH); 3.17 (1H, д. д. д., J = 7.6, J = 6.2, J = 5.2, 11-CH); 3.80 (1H, д. д., J = 14.2, J = 7.6) и 4.21 (1H, д. д., J = 14.2, J = 5.2, 13-CH₂); 4.41 (1H, д., J = 0.8) и 4.72 (1H, д., J = 0.8, 15-CH₂); 4.47 (1H, д. д. д., J = 6.1, J = 3.9, J = 2.0, 8-CH); 7.20 (1H, д. д., J = 6.0, J = 5.9, Н-5 Py); 7.50 (1H, д., J = 7.7, Н-3 Py); 7.63 (1H, д. д. д., J = 6.8, J = 6.0, J = 1.4, Н-4 Py); 7.98 (1H, с, Н-6'); 8.50 (1H, д. д., J = 5.9, J = 1.4, Н-6 Py). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.3 (14-CH₃); 20.7 (C-2); 22.1 (C-6); 34.2 (C-10); 36.2 (C-3); 38.7 (C-7); 40.8 (C-9); 41.6 (C-1); 45.4 (C-13); 45.8 (2C, C-5,11); 77.9 (C-8); 80.4 (C-7'); 92.0 (C-8'); 98.4 (C-5'); 106.2 (C-15); 122.7 (C-5 Py); 127.0 (C-3 Py); 136.2 (C-4 Py); 142.1 (C-2 Py); 148.4 (C-4); 149.1 (C-6'); 149.2 (C-6 Py); 149.6 (C-2'); 161.4 (C-4'); 176.4 (C-12). Найдено, %: С 70.18; Н 6.25; N 9.52. C₂₆H₂₇N₃O₄. Вычислено, %: С 70.10; Н 6.11; N 9.43.

Соединение 11. Розоватый порошок, т. пл. 324–325 °С (CHCl₃). [α]₅₈₉²⁵ +117 (с 0.06, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 775, 1128, 1165, 1346, 1362, 1377, 1414, 1468, 1574, 1616, 1653, 1672, 1757, 2922, 3441. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.76 (3H, с, 14-CH₃); 1.17–1.24 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.44 (1H, д. д., J = 15.8, J = 4.4) и 2.10 (1H, д. д., J = 15.7, J = 1.7, 9-CH₂); 1.47–1.56 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.66 (1H, д. д. д., J = 13.0, J = 5.8, J = 2.2, 6-CH_A); 1.78 (1H, д., J = 12.0, 5-CH); 1.95 (1H, д. д. д., J = 13.6, J = 12.8, J = 5.1) и 2.28 (1H, д. м., J = 12.9, 3-CH₂); 2.70 (1H, д. д. д. д., J = 12.2, J = 6.3, J = 5.9, J = 4.2, 7-CH); 3.32 (1H, д. д. д., J = 9.0, J = 6.3, J = 3.3, 11-CH); 3.92 (1H, д. д., J = 13.4, J = 9.0) и 4.53 (1H, д. д., J = 13.4, J = 3.3, 13-CH₂); 4.42 (1H, д., J = 0.9) и 4.74 (1H, д.,

$J = 0.9, 15\text{-CH}_2$); 4.50 (1H, д. д. д, $J = 5.9, J = 4.0, J = 1.9, 8\text{-CH}$); 7.22 (1H, с, Н-5'); 7.27 (1H, д. д. д, $J = 8.3, J = 5.8, J = 6.3, \text{H-5 Py}$); 7.77–7.78 (2H, м, Н-3,4 Py); 8.47 (1H, с, Н-4'); 8.58 (1H, д, $J = 5.8, \text{H-6 Py}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.5 (14- CH_3); 21.0 (C-2); 22.4 (C-6); 34.4 (C-10); 36.5 (C-3); 39.4 (C-7); 40.9 (C-9); 41.8 (C-1); 45.1 (C-11); 46.1 (C-5); 49.2 (C-13); 78.4 (C-8); 101.6 (C-5'); 106.2 (C-15); 107.8 (C-4a'); 120.4 (C-3 Py); 124.0 (C-5 Py); 127.4 (C-4 Py); 144.3 (C-4'); 146.8 (C-2 Py); 148.9 (C-4); 149.9 (C-6 Py); 154.0 (C-2'); 155.2 (C-6'); 171.7 (C-7a'); 177.9 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 446 (18), 445 (44), 214 (45), 213 (100), 190 (19), 171 (33), 161 (19), 105 (24), 79 (26), 55 (28). Найдено, m/z : 445.2003 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 445.1999.

(E)- и (Z)-Метил-3-(3-[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил]метил)-5-иод-2,6-диоксо-2,3-дигидропиримидин-1(6H)-ил)акрилаты 13a,b получают при взаимодействии 470 мг (1.00 ммоль) иодида **5** и 126 мг (1.50 ммоль) метилпропиолата (**12**) в присутствии 70 мг (0.10 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 38 мг (0.20 ммоль) CuI и 202 мг (2.00 ммоль) Et_3N в 6 мл ДМФА при комнатной температуре в течение 20 ч. После колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$, 20:0→20:1) выделяют 155 мг (33%) соединения **5** (R_f 0.44, $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$, 10:1), 179 мг (32%) соединения **13a** (R_f 0.60, $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$, 10:1) и 100 мг (18%) **13b** (R_f 0.51, $\text{CHCl}_3\text{-EtOH}$, 10:1).

Соединение 13a. Маслообразное вещество. $[\alpha]_{589}^{26} +33$ (с 0.33, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 760, 1165, 1196, 1220, 1229, 1244, 1256, 1281, 1303, 1341, 1362, 1423, 1620, 1678, 1724, 1765, 2930. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 217 (4.15), 264 (3.91), 304 (3.73). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (3H, с, 14- CH_3); 1.17 (1H, д. д, $J = 12.6, J = 12.4$) и 1.67 (1H, д. д, $J = 13.4, J = 6.1, J = 2.2, 6\text{-CH}_2$); 1.22 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 12.6, J = 5.7, 1\text{-CH}_B$); 1.46 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 4.1$) и 2.14 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.8, 9\text{-CH}_2$); 1.50–1.60 (3H, м, 1- $\text{CH}_A, 2\text{-CH}_2$); 1.80 (1H, д, $J = 12.0, 5\text{-CH}$); 1.97 (1H, д. д. д, $J = 14.2, J = 13.0, J = 6.2$) и 2.31 (1H, д. м, $J = 13.0, 3\text{-CH}_2$); 2.64 (1H, д. д. д. д, $J = 12.3, J = 6.3, J = 5.6, J = 4.2, 7\text{-CH}$); 3.14 (1H, д. д. д, $J = 8.2, J = 6.3, J = 4.2, 11\text{-CH}$); 3.71 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 8.2$) и 4.31 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 4.2, 13\text{-CH}_2$); 3.74 (3H, с, COOCH_3); 4.42 (1H, д, $J = 1.0$) и 4.76 (1H, д, $J = 1.0, 15\text{-CH}_2$); 4.52 (1H, д. д. д, $J = 5.6, J = 4.0, J = 1.9, 8\text{-CH}$); 7.00 (1H, д, $J = 14.8, 8'\text{-CH}$); 7.98 (1H, с, Н-6'); 8.16 (1H, д, $J = 14.8, 7'\text{-CH}$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.3 (14- CH_3); 20.7 (C-2); 22.1 (C-6); 34.2 (C-10); 36.2 (C-3); 39.1 (C-7); 40.8 (C-9); 41.6 (C-1); 46.8 (2C, C-11,13); 46.9 (C-5); 51.4 (COOCH_3); 66.1 (C-5'); 78.0 (C-8); 106.2 (C-15); 114.0 (C-8'); 134.3 (C-7'); 148.3 (C-6'); 148.4 (C-2'); 149.4 (C-4); 158.1 (C-4'); 166.8 (C-9'); 176.6 (C-12). Найдено, %: C 49.46; H 4.64; I 22.67; N 4.87. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 49.83; H 4.91; I 22.89; N 5.05. Найдено, m/z : 554.0907 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 554.0908.

Соединение 13b. Маслообразное вещество. $[\alpha]_{589}^{26} +27$ (с 0.62, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 1167, 1219, 1259, 1346, 1362, 1429, 1620, 1674, 1724, 1765, 2930, 3435. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 215 (4.08), 399 (3.79). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (3H, с, 14- CH_3); 1.16 (1H, д. д, $J = 12.8, J = 12.5$) и 1.68 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 6.0, J = 2.4, 6\text{-CH}_A$); 1.21 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 12.9, J = 6.0, 1\text{-CH}_B$); 1.44 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 4.2$) и 2.14 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.8, 9\text{-CH}_2$); 1.50–1.60 (3H, м, 1- $\text{CH}_A, 2\text{-CH}_2$); 1.77 (1H, д. д, $J = 12.1, J = 0.9, 5\text{-CH}$); 1.95 (1H, д. д. д, $J = 13.6, J = 12.8, J = 5.7$) и 2.31 (1H, д. м, $J = 12.6, 3\text{-CH}_2$); 2.61 (1H, д. д. д. д, $J = 12.3, J = 6.2, J = 5.1, J = 4.3, 7\text{-CH}$); 3.19 (1H, д. д. д, $J = 7.4, J = 6.2, J = 5.0, 11\text{-CH}$); 3.63 (3H, с, COOCH_3); 3.74 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 7.4$) и 4.28 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 5.0, 13\text{-CH}_2$); 4.42 (1H, д, $J = 1.2$) и 4.76 (1H, д, $J = 1.2, 15\text{-CH}_2$); 4.50 (1H, д. д. д, $J = 5.1, J = 4.4, J = 1.7, 8\text{-CH}$); 6.09 (1H, д, $J = 8.9, 8'\text{-CH}$); 6.66 (1H, д, $J = 8.9, 7'\text{-CH}$); 7.95 (1H, с, Н-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.8 (14- CH_3); 21.2 (C-2); 22.6 (C-6); 34.6 (C-10); 36.7 (C-3); 39.2 (C-7); 41.3 (C-9); 42.1 (C-1); 46.3 (C-5); 46.6 (C-13); 46.7 (C-11); 51.8 (COOCH_3); 66.6 (C-5'); 78.4 (C-8); 106.7 (C-15); 120.8 (C-8'); 132.3 (C-7'); 148.8 (C-6'); 148.9 (C-2'); 149.6 (C-4); 158.8 (C-4'); 163.9 (C-9'); 176.9 (C-12). Найдено, %: C 49.62; H 4.58; I 22.44; N 4.94. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: C 49.83; H 4.91; I 22.89; N 5.05. Найдено, m/z : 554.0903 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{IN}_2\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 554.0908.

Метил-3-(1-[(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил]метил)-2,4-диоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)-пропионат (14) получают при взаимодействии 470 мг (1.00 ммоль) иодида **5** с 185 мг

(2.20 ммоль) метилпропиолата (**12**) в присутствии 70 мг (0.10 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 38 мг (0.20 ммоль) CuI и 121 мг (1.20 ммоль) Et₃N в 6 мл ДМФА при нагревании до 60 °С в течение 18 ч. Выход 332 мг (78%), белый порошок, т. пл. 165–167 °С (CHCl₃). [α]₅₈₉²⁶ –2 (с 0.50, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 897, 1086, 1130, 1144, 1161, 1250, 1315, 1344, 1379, 1431, 1445, 1470, 1626, 1647, 1686, 1707, 1757, 2222, 2810, 2839, 2866, 2912, 2943, 2970, 2984, 3046. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 248 (3.93), 303 (4.23). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.78 (3H, с, 14-CH₃); 1.17 (1H, д. д, J = 12.8, J = 12.6) и 1.66 (1H, д. д. д, J = 13.2, J = 5.8, J = 2.3, 6-CH₂); 1.22 (1H, д. д. д, J = 13.3, J = 12.5, J = 5.4, 1-CH_B); 1.46 (1H, д. д, J = 15.7, J = 4.3) и 2.13 (1H, д. д, J = 15.6, J = 1.8, 9-CH₂); 1.50–1.60 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.79 (1H, д, J = 12.3, 5-CH); 1.97 (1H, д. д. д, J = 13.7, J = 12.8, J = 5.6) и 2.31 (1H, д. м, J = 12.8, 3-CH₂); 2.65 (1H, д. д. д. д, J = 12.2, J = 6.3, J = 5.1, J = 4.3, 7-CH); 3.19 (1H, д. д. д, J = 8.2, J = 6.3, J = 4.6, 11-CH); 3.75 (3H, с, COOCH₃); 3.77 (1H, д. д, J = 14.2, J = 8.2) и 4.30 (1H, д. д, J = 14.2, J = 4.6, 13-CH₂); 4.43 (1H, д, J = 1.0) и 4.76 (1H, д, J = 1.0, 15-CH₂); 4.53 (1H, д. д. д, J = 5.1, J = 3.9, J = 1.9, 8-CH); 8.06 (1H, с, Н-6'); 9.59 (1H, с, 3'-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.0 (C-2); 22.5 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.1 (C-7); 41.0 (C-9); 41.9 (C-1); 45.9 (C-13); 46.1 (C-5); 46.3 (C-11); 52.7 (COOCH₃); 78.2 (C-7'); 78.3 (C-8); 84.8 (C-8'); 96.1 (C-5'); 106.5 (C-15); 152.6 (C-6'); 148.8 (C-4); 149.5 (C-2'); 153.8 (C-9'); 161.1 (C-4'); 176.9 (C-12). Найдено, %: С 64.35; Н 5.83; N 6.42. C₂₃H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.15; N 6.57.

1-[[3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*]-8*a*-Метил-5-метилиден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]-5-[(триметилсилил)этинил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (16).

А. Смесь 1175 мг (2.50 ммоль) иодида **5** и 318 мг (3.25 ммоль) триметилсилил-ацетилена (**15**), 88 мг (0.125 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 24 мг (0.125 ммоль) CuI и 505 мг (5.00 ммоль) Et₃N в 8 мл ДМФА перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Растворитель упаривают, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃). Выход 1013 мг (92%).

Б. Смесь 220 мг (0.50 ммоль) бромида **4**, 73 мг (0.75 ммоль) триметилсилил-ацетилена (**15**), 35 мг (0.05 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 9 мг (0.05 ммоль) CuI и 101 мг (1.00 ммоль) Et₃N в 3 мл ДМФА перемешивают при 60 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь выливают на чашку Петри для свободного испарения, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃). Выход 187 мг (85%), белые кристаллы, т. пл. 213–215 °С (CHCl₃), R_f 0.60 (CHCl₃–EtOH, 9:1), R_f 0.29 (PhH–EtOAc, 3:1). [α]₅₈₉²⁶ +22 (с 0.29, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 758, 845, 897, 1168, 1231, 1250, 1377, 1454, 1624, 1711, 1763, 2186, 2903, 2932. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 233 (4.07), 296 (4.15). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.19 (9H, с, Si(CH₃)₃); 0.78 (3H, с, 14-CH₃); 1.16 (1H, д. д, J = 12.7, J = 12.5) и 1.66 (1H, д. д. д, J = 13.3, J = 6.0, J = 2.3, 6-CH_A); 1.21 (1H, д. д. д, J = 14.0, J = 12.5, J = 5.8, 1-CH_B); 1.45 (1H, д. д, J = 15.6, J = 4.3) и 2.14 (1H, д. д, J = 15.6, J = 1.8, 9-CH₂); 1.50–1.60 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.78 (1H, д, J = 12.2, 5-CH); 1.97 (1H, д. д. д, J = 13.8, J = 12.9, J = 5.7) и 2.31 (1H, д. м, J = 12.5, 3-CH₂); 2.61 (1H, д. д. д. д, J = 12.2, J = 6.4, J = 5.1, J = 4.3, 7-CH); 3.13 (1H, д. д. д, J = 7.9, J = 6.4, J = 4.5, 11-CH); 3.66 (1H, д. д, J = 14.2, J = 7.9) и 4.28 (1H, д. д, J = 14.2, J = 4.5, 13-CH₂); 4.42 (1H, д, J = 1.0) и 4.74 (1H, д, J = 1.0, 15-CH₂); 4.51 (1H, д. д. д, J = 5.1, J = 4.0, J = 2.0, 8-CH); 7.77 (1H, с, Н-4'); 9.28 (1H, с, 3'-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: –0.3 (Si(CH₃)₃); 17.6 (14-CH₃); 21.0 (C-2); 22.4 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.2 (C-7); 41.1 (C-9); 41.9 (C-1); 45.9 (C-13); 46.1 (C-5); 46.3 (C-11); 78.2 (C-8); 94.6 (C-7'); 99.7 (C-5'); 99.9 (C-8'); 106.4 (C-15); 148.7 (C-4); 148.8 (C-6'); 149.8 (C-2'); 161.5 (C-4'); 176.9 (C-12). Найдено, %: С 65.85; Н 7.12; N 6.19. C₂₄H₃₂N₂O₄Si. Вычислено, %: С 65.42; Н 7.32; N 6.36.

5-Этинил-1-[[3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*]-8*a*-метил-5-метилиден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил}пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион ((1*R*)-13-(5-этинил)-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)эвдесма-4(15)-ен-8β,12-олид (17).

А. К раствору 1025 мг (2.30 ммоль) соединения **16** в 40 мл ТГФ при перемешивании в токе аргона прикапывают 3 мл 1 М раствора Вu₄NF в ТГФ. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент – CHCl₃–EtOH, 100:0→100:1). Выход 592 мг (70%).

Б. К раствору 882 мг (2.00 ммоль) соединения **16** в 60 мл MeOH при перемешивании в токе аргона последовательно добавляют 644 мг (2.00 ммоль) Bu_4NBr и 223 мг (6.00 ммоль) NH_4F . Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 сут. Образовавшийся осадок соединения **17** (448 мг) отфильтровывают, фильтрат упаривают и хроматографируют на силикагеле, получая ещё 237 мг соединения **17**. Общий выход 685 мг (93%), белый порошок, т. пл. 305–311 °C (CHCl_3), R_f 0.57 (CHCl_3 –EtOH, 9:1), R_f 0.14 (PhH–EtOAc, 3:1). $[\alpha]_{589}^{26} +28$ (с 0.39, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 885, 955, 1163, 1178, 1192, 1221, 1344, 1361, 1431, 1452, 1470, 1626, 1653, 1682, 1734, 1749, 2114, 2845, 2866, 2934, 2972, 2992, 3036, 3088, 3219, 3437. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 227 (3.96), 289 (4.06). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.81 (3H, с, 14- CH_3); 1.22 (1H, д. д., $J = 13.0$, $J = 12.6$) и 1.71 (1H, д. д. д., $J = 13.3$, $J = 6.0$, $J = 2.4$, 6- CH_A); 1.28 (1H, д. д. д., $J = 13.3$, $J = 12.8$, $J = 5.3$, 1- CH_B); 1.52 (1H, д. д., $J = 15.6$, $J = 4.4$) и 2.16 (1H, д. д., $J = 15.6$, $J = 1.8$, 9- CH_2); 1.54–1.63 (3H, м, 1- CH_A , 2- CH_2); 1.84 (1H, д., $J = 12.2$, 5-CH); 2.02 (1H, д. д. д., $J = 13.5$, $J = 12.8$, $J = 5.6$) и 2.34 (1H, д. м., $J = 12.7$, 3- CH_2); 2.65 (1H, д. д. д. д., $J = 12.2$, $J = 6.3$, $J = 4.9$, $J = 4.3$, 7-CH); 3.26 (1H, д. д. д., $J = 7.9$, $J = 6.3$, $J = 5.1$, 11-CH); 3.32 (1H, с, H-8'); 3.84 (1H, д. д., $J = 14.2$, $J = 7.9$) и 4.26 (1H, д. д., $J = 14.2$, $J = 5.1$, 13- CH_2); 4.50 (1H, д., $J = 1.1$) и 4.80 (1H, д., $J = 1.1$, 15- CH_2); 4.57 (1H, д. д. д., $J = 4.9$, $J = 4.4$, $J = 1.8$, 8-CH); 7.96 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.9 (14- CH_3); 21.6 (C-2); 23.0 (C-6); 35.0 (C-10); 37.0 (C-3); 39.6 (C-7); 41.6 (C-9); 42.4 (C-1); 46.1 (C-13); 46.6 (C-5); 46.7 (C-11); 74.7 (C-7'); 79.2 (C-8); 82.5 (C-8'); 98.9 (C-5'); 106.8 (C-15); 149.4 (C-4); 150.2 (C-6'); 150.8 (C-2'); 163.6 (C-4'); 178.1 (C-12). Найдено, %: C 68.12; H 6.34; N 7.42. $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.46; H 6.57; N 7.60.

5-[3-(Диэтиламино)проп-1-инил]-1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (18**).** В двугорлую колбу в атмосфере аргона последовательно загружают 60 мг (2.00 ммоль) параформа, 22 мг (0.30 ммоль) Et_2NH , 2 мг (0.01 ммоль) CuI , 76 мг (0.20 ммоль) соединения **17** и 4 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивают при 60 °C в течение 5 ч (контроль ТСХ). По охлаждении реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор NaCl (30 мл), продукт экстрагируют CHCl_3 (3 × 30 мл). Объединённые экстракты промывают H_2O (3 × 30 мл), сушат над MgSO_4 и упаривают. Остаток растворяют в минимальном количестве CHCl_3 и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент – CHCl_3 –EtOH, 50:0→50:1). Выход 66 мг (73%), белый порошок, т. пл. 150–152 °C (CHCl_3), R_f 0.38 (CHCl_3 –EtOH, 9:1). $[\alpha]_{589}^{26} +22$ (с 0.48, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1169, 1198, 1232, 1246, 1348, 1379, 1456, 1629, 1649, 1709, 1761, 2234, 2839, 2932, 2970. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 231 (4.05), 293 (4.12). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (3H, с, 14- CH_3); 1.05 (6H, т., $J = 7.2$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 1.16 (1H, д. д., $J = 12.8$, $J = 12.6$) и 1.66 (1H, д. д. д., $J = 13.3$, $J = 5.8$, $J = 2.4$, 6- CH_2); 1.21 (1H, д. д. д., $J = 3.1$, $J = 12.6$, $J = 6.0$, 1- CH_B); 1.44 (1H, д. д., $J = 15.7$, $J = 4.2$) и 2.14 (1H, д. д., $J = 15.5$, $J = 1.8$, 9- CH_2); 1.50–1.59 (3H, м, 1- CH_A , 2- CH_2); 1.78 (1H, д., $J = 12.2$, 5-CH); 1.97 (1H, д. д. д., $J = 13.7$, $J = 12.8$, $J = 5.8$) и 2.31 (1H, д. м., $J = 12.9$, 3- CH_2); 2.58 (4H, к., $J = 7.3$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 2.61 (1H, д. д. д. д., $J = 12.2$, $J = 6.2$, $J = 5.1$, $J = 4.2$, 7-CH); 3.16 (1H, д. д. д., $J = 7.7$, $J = 6.2$, $J = 4.6$, 11-CH); 3.60 (2H, с, 9'- CH_2); 3.68 (1H, д. д., $J = 14.1$, $J = 7.7$) и 4.25 (1H, д. д., $J = 14.1$, $J = 4.6$, 13- CH_2); 4.42 (1H, д., $J = 1.2$) и 4.77 (1H, д., $J = 1.2$, 15- CH_2); 4.50 (1H, д. д. д., $J = 5.1$, $J = 4.2$, $J = 1.8$, 8-CH); 7.69 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.2 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 17.6 (14- CH_3); 21.0 (C-2); 22.4 (C-6); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.2 (C-7); 41.1 (C-9); 41.4 ($\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$); 41.9 (C-1); 45.8 (C-13); 46.2 (C-5); 46.4 (C-11); 47.0 (C-9'); 75.4 (C-7'); 78.2 (C-8); 89.3 (C-8'); 99.9 (C-5'); 106.4 (C-15); 147.6 (C-6'); 148.8 (C-4); 150.0 (C-2'); 161.9 (C-4'); 176.8 (C-12). Найдено, %: C 68.66; H 7.52; N 9.12. $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 68.85; H 7.78; N 9.26.

1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]фуран-3-ил]метил}-5-[3-(пирролидин-1-ил)проп-1-инил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (24**)** получают при взаимодействии 76 мг (0.20 ммоль) соединения **17**, 21 мг (0.30 ммоль) пирролидина (**20**), 60 мг (2.00 ммоль) параформа и 2 мг (0.01 ммоль) CuI в 4 мл диоксана в условиях, описанных для получения соединения **18**. Выход 70 мг (78%), белые кристаллы, т. пл. 139–140 °C (CHCl_3). $[\alpha]_{589}^{27} +15$ (с 0.68, CHCl_3). ИК спектр,

ν , cm^{-1} : 1163, 1246, 1346, 1379, 1443, 1630, 1647, 1697, 1765, 2237, 2930. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 231 (3.99), 292 (4.07). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.77 (3H, с, 14- CH_3); 1.16 (1H, д. д. д, $J = 12.8, J = 12.5$) и 1.65 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 5.7, J = 2.2$, 6- CH_A); 1.21 (1H, д. д. д, $J = 13.1, J = 12.6, J = 6.0$, 1- CH_B); 1.44 (1H, д. д, $J = 15.7, J = 4.3$) и 2.13 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.6$, 9- CH_2); 1.50–1.59 (3H, м, 1- CH_B , 2- CH_2); 1.76–1.79 (5H, м, 5- CH_B , 3,4- CH_2 пирролидин); 1.96 (1H, д. д. д, $J = 13.6, J = 12.8, J = 5.7$) и 2.30 (1H, д. м, $J = 12.5, 3\text{-CH}_2$); 2.60 (1H, д. д. д. д, $J = 12.2, J = 6.3, J = 4.9, J = 4.0$, 7- CH); 2.67 (4H, м, 2,5- CH_2 пирролидин); 3.14 (1H, д. д. д, $J = 7.8, J = 6.3, J = 4.7, 11\text{-CH}$); 3.61 (2H, д, $J = 1.2, 9\text{-CH}_2$); 3.68 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 7.8$) и 4.23 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 4.7, 13\text{-CH}_2$); 4.42 (1H, д, $J = 0.8$) и 4.75 (1H, д, $J = 0.8, 15\text{-CH}_2$); 4.50 (1H, д. д. д, $J = 4.9, J = 4.0, J = 1.8$, 8- CH); 7.70 (1H, с, Н-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.6 (14- CH_3); 21.0 (C-2); 22.4 (C-6); 23.7 (3,4- CH_2 пирролидин); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.1 (C-7); 41.1 (C-9); 41.9 (C-1); 43.4 (2,5- CH_2 пирролидин); 45.7 (C-13); 46.1 (C-5); 46.3 (C-11); 52.1 (C-9'); 75.1 (C-7'); 78.2 (C-8); 89.8 (C-8'); 99.6 (C-5'); 106.5 (C-15); 147.8 (C-6'); 148.8 (C-4); 150.2 (C-2'); 162.2 (C-4'); 176.8 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 452 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (14), 451 [M] $^+$ (44), 450 (12), 382 (27), 232 (39), 218 (17), 217 (35), 191 (19), 190 (100), 177 (19), 176 (29), 164 (25), 150 (59), 149 (30), 145 (36), 131 (36), 121 (41), 105 (49), 93 (59), 91 (73), 79 (64), 70 (90). Найдено, m/z : 451.2465 [M] $^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 451.2466.

1-{[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилиден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил}-5-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-инил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (25) получают при взаимодействии 76 мг (0.20 ммоль) соединения **17**, 30 мг (0.30 ммоль) 4-метилпиперазина (**21**), 60 мг (2.00 ммоль) параформа и 2 мг (0.01 ммоль) CuI в 4 мл диоксана в условиях, описанных для получения соединения **18**. Выход 81 мг (84%), белый порошок, т. пл. 170–173 °С (CHCl_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +33$ (c 0.25, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 758, 1146, 1165, 1250, 1288, 1331, 1346, 1375, 1450, 1629, 1645, 1693, 1711, 1763, 2235, 2800, 2839, 2909, 2936. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 231 (4.02), 292 (4.08). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (3H, с, 14- CH_3); 1.17 (1H, д. д, $J = 12.7, J = 12.6$) и 1.66 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 6.0, J = 2.3$, 6- CH_A); 1.22 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 12.6, J = 5.0$, 1- CH_B); 1.44 (1H, д. д, $J = 15.5, J = 4.1$) и 2.14 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.6$, 9- CH_2); 1.50–1.59 (3H, м, 1- CH_A , 2- CH_2); 1.78 (1H, д, $J = 12.2, 5\text{-CH}$); 1.97 (1H, д. д. д, $J = 13.9, J = 12.7, J = 5.8$) и 2.31 (1H, д. м, $J = 12.5, 3\text{-CH}_2$); 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.52 (4H, уш. с, 3,5- CH_2 пиперазин); 2.60 (1H, д. д. д. д, $J = 12.2, J = 6.3, J = 5.0, J = 4.2, 7\text{-CH}$); 2.66 (4H, уш. с, 2,6- CH_2 пиперазин); 3.16 (1H, д. д. д, $J = 7.8, J = 6.3, J = 4.7, 11\text{-CH}$); 3.48 (2H, с, 9'- CH_2); 3.67 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 7.8$) и 4.26 (1H, д. д, $J = 14.1, J = 4.7, 13\text{-CH}_2$); 4.44 (1H, д, $J = 0.9$) и 4.77 (1H, д, $J = 0.9, 15\text{-CH}_2$); 4.51 (1H, д. д. д, $J = 5.0, J = 3.0, J = 1.6$, 8- CH); 7.71 (1H, с, Н-6'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.6 (14- CH_3); 21.1 (C-2); 22.5 (C-6); 34.5 (C-10); 36.6 (C-3); 39.2 (C-7); 41.2 (C-9); 42.0 (C-1); 45.4 (NCH_3); 45.6 (C-13); 46.2 (C-5); 46.4 (C-11); 47.4 (3,5- CH_2 пиперазин); 51.3 (2,6- CH_2 пиперазин); 54.6 (C-9'); 74.2 (C-7'); 78.2 (C-8); 88.9 (C-8'); 99.5 (C-5'); 106.5 (C-15); 147.8 (C-6'); 148.8 (C-4); 150.1 (C-2'); 161.9 (C-4'); 176.9 (C-12). Найдено, %: C 67.29; H 7.22; N 11.34. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.48; H 7.55; N 11.66.

1-{[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилиден-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил}-5-[3-[2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]проп-1-инил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (26) получают при взаимодействии 76 мг (0.20 ммоль) соединения **17**, 49 мг (0.30 ммоль) анабазина (**22**), 60 мг (2.00 ммоль) параформа и 2 мг (0.01 ммоль) CuI в 4 мл диоксана в условиях, описанных для получения соединения **18**. Выход 76 мг (70%), белые кристаллы, т. пл. 197–198 °С (EtOH), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -136$ (c 0.27, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 891, 961, 1097, 1109, 1122, 1167, 1217, 1246, 1285, 1296, 1327, 1344, 1371, 1425, 1443, 1622, 1639, 1670, 1680, 1709, 1772, 2228, 2808, 2851, 2924, 2934. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 232 (3.97), 293 (4.04). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.78 (3H, с, 14- CH_3); 1.18 (1H, д. д, $J = 12.7, J = 12.6$) и 1.66 (1H, д. д. д, $J = 13.1, J = 5.5, J = 1.9$, 6- CH_2); 1.21 (1H, д. д. д, $J = 13.6, J = 12.3, J = 5.6$, 1- CH_B); 1.33–1.40 (1H, м, 4- CH_B пиперидин); 1.44 (1H, д. д, $J = 15.7, J = 4.2$) и 2.13 (1H, д. д, $J = 15.5, J = 1.5$, 9- CH_2); 1.50–1.58 (4H, м, 1- CH_A , 2- CH_2 , 3- CH_B пиперидин); 1.71–1.81 (5H, м, 5- CH , 3- CH_A пиперидин, 4- CH_A пиперидин, 5- CH_2 пиперидин); 1.96 (1H, д. д. д, $J = 13.6, J = 12.8, J = 5.8$) и 2.30 (1H, д. м, $J = 12.8, 3\text{-CH}_2$); 2.58–2.64 (2H, м, 7- CH ,

6-CH_B пиперидин); 2.97 (1H, д, $J = 11.5$, 6-CH_A пиперидин); 3.16–3.18 (1H, м, 11-CH); 3.21 (1H, д, $J = 17.5$) и 3.31 (1H, д, $J = 17.5$, 9'-CH₂); 3.45 (1H, д, $J = 10.0$, 2-CH пиперидин); 3.72 (1H, д, д, $J = 14.1$, $J = 7.7$) и 4.26 (1H, д, д, $J = 14.1$, $J = 4.5$, 13-CH₂); 4.43 (1H, д, $J = 0.8$) и 4.74 (1H, д, $J = 0.8$, 15-CH₂); 4.50 (1H, д, д, д, $J = 5.1$, $J = 3.9$, $J = 1.3$, 8-CH); 7.30–7.36 (1H, м, Н-5 Py); 7.74 (1H, с, Н-6'); 7.91 (1H, д, $J = 7.0$, Н-4 Py); 8.48–8.55 (1H, м, Н-6 Py); 8.67 (1H, уш. с, $J_{\text{полуширины}} = 10.0$, Н-2 Py); 10.51 (1H, уш. с, 3'-NH). Сигналы протонов пиридинового кольца в спектре ЯМР ¹H при 223 К: 7.34 (1H, т, $J = 7.0$, Н-5 Py); 7.89 (1H, д, $J = 7.0$, Н-4 Py); 8.50 (1H, уш. д, $J = 7.0$, Н-6 Py); 8.68 (1H, уш. с, $J_{\text{полуширины}} = 3.0$, Н-2 Py). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.0 (С-6); 22.4 (С-2); 24.5 (С-4 пиперидин); 25.7 (С-5 пиперидин); 34.5 (С-10); 35.2 (С-3 пиперидин); 36.5 (С-3); 39.2 (С-7); 41.1 (С-9); 41.9 (С-1); 44.9 (С-9'); 45.7 (С-13); 46.2 (С-5); 46.4 (С-11); 53.2 (С-6 пиперидин); 63.4 (С-2 пиперидин); 76.5 (С-7'); 78.2 (С-8); 88.8 (С-8'); 99.8 (С-5'); 106.4 (С-15); 135.1 (С-4 Py); 147.6 (С-4); 148.8 (С-6'); 150.2 (С-2'); 162.1 (С-4'); 176.8 (С-12). Сигналы атомов углерода пиридинового кольца в спектре ЯМР ¹³C при 223 К: 124.2 (С-5 Py); 135.0 (С-4 Py); 138.3 (С-3 Py); 148.3 (С-6 Py); 150.1 (С-2 Py). Найдено, %: С 70.62; Н 6.87; N 10.19. С₃₂H₃₈N₄O₄. Вычислено, %: С 70.83; Н 7.06; N 10.32.

1-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]-5-[3-(4-оксопиперидин-1-ил)проп-1-инил]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион (27) получают из 221 мг (0.60 ммоль) соединения **17**, 111 мг (0.72 ммоль) моногидрата гидрохлорида пиперидин-4-она (**23**), 180 мг (6.00 ммоль) параформа, 246 мг (3.00 ммоль) NaOAc и 6 мг (0.03 ммоль) CuI в 12 мл диоксана в присутствии молекулярных сит 3 Å. Реакционную смесь нагревают при 60 °С в течение 10 ч. Выход 216 мг (75%). Т. пл 136–138 °С (EtOH). $[\alpha]_{589}^{26} +8$ (с 0.85, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1169, 1219, 1281, 1385, 1435, 1454, 1624, 1709, 1765, 2222, 2930. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 224 (4.14), 292 (4.07). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.77 (3H, с, 14-CH₃); 1.16 (1H, д, д, $J = 12.8$, $J = 12.4$) и 1.65 (1H, д, д, д, $J = 13.3$, $J = 5.8$, $J = 2.3$, 6-CH₂); 1.21 (1H, д, д, д, $J = 13.4$, $J = 12.8$, $J = 5.6$, 1-CH_B); 1.44 (1H, д, д, $J = 15.7$, $J = 4.3$) и 2.13 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 1.8$, 9-CH₂); 1.50–1.59 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.78 (1H, д, $J = 12.4$, 5-CH); 1.96 (1H, д, д, д, $J = 13.5$, $J = 12.8$, $J = 5.4$) и 2.30 (1H, д, м, $J = 12.5$, 3-CH₂); 2.49 (4H, д, д, $J = 6.1$, $J = 6.0$, 3,5-CH₂ пиперидин); 2.61 (1H, д, д, д, д, $J = 12.2$, $J = 6.4$, $J = 5.2$, $J = 4.1$, 7-CH); 2.89 (4H, д, д, $J = 6.1$, $J = 6.0$, 2,6-CH₂ пиперидин); 3.14 (1H, д, д, д, $J = 8.1$, $J = 6.4$, $J = 4.3$, 11-CH); 3.62 (2H, с, 9'-CH₂); 3.66 (1H, д, д, $J = 14.1$, $J = 8.1$) и 4.27 (1H, д, д, $J = 14.1$, $J = 4.3$, 13-CH₂); 4.41 (1H, д, $J = 1.1$) и 4.75 (1H, д, $J = 1.1$, 15-CH₂); 4.51 (1H, д, д, д, $J = 5.2$, $J = 4.4$, $J = 1.8$, 8-CH); 7.75 (1H, с, Н-6'); 9.88 (1H, с, 3'-NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.0 (С-2); 22.4 (С-6); 34.5 (С-10); 36.5 (С-3); 39.2 (С-7); 40.8 (3,5-CH₂ пиперидин); 41.0 (С-9); 41.9 (С-1); 45.9 (С-13); 46.1 (С-5); 46.2 (С-11); 47.0 (2,6-CH₂ пиперидин); 51.8 (С-9'); 76.2 (С-7'); 78.2 (С-8); 88.6 (С-8'); 99.2 (С-5'); 106.4 (С-15); 148.3 (С-6'); 148.8 (С-4); 149.9 (С-2'); 162.0 (С-4'); 177.0 (С-12); 208.2 (4-СО пиперидин). Найдено, %: С 67.23; Н 6.71; N 8.42. С₂₇H₃₃N₃O₅. Вычислено, %: С 67.62; Н 6.94; N 8.76.

Получение 6-замещённых 3-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил}фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-онов **10, **11**, **19**, **28–31** (общая методика). К раствору 0.10 ммоль 5-алкинилпиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона **8**, **9**, **18**, **24–27** в 3 мл ацетона добавляют 2 мг (0.01 ммоль) AgNO₃. Смесь перемешивают в темноте при комнатной температуре в течение 24–48 ч (контроль ТСХ). Растворитель удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃–EtOH, 20:0→20:1).**

6-[(Диэтиламино)метил]-3-[(3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*)-8*a*-метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил}фуоро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (19). Выход 37 мг (82%), маслообразное вещество. $[\alpha]_{589}^{27} -35$ (с 0.89, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1124, 1165, 1344, 1375, 1416, 1572, 1616, 1672, 1759, 2932, 2966. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ε): 245 (4.05), 328 (3.75). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 0.80 (3H, с, 14-CH₃); 1.06 (6H, д, д, $J = 7.1$, $J = 7.1$, N(CH₂CH₃)₂); 1.19–1.26 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.46 (1H, д, д, $J = 15.8$, $J = 4.3$) и 2.13 (1H, д, д, $J = 15.6$, $J = 1.9$, 9-CH₂); 1.51–1.60 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.68 (1H, д, д, д, $J = 13.3$, $J = 5.9$, $J = 2.5$, 6-CH_A); 1.80 (1H, д, $J = 12.2$, 5-CH); 1.99 (1H, д, д, д, $J = 13.3$, $J = 12.8$, $J = 5.5$) и 2.32 (1H, д, м, $J = 12.8$,

3-CH₂); 2.58 (4H, д. д, $J = 14.3, J = 7.1, N(CH_2CH_3)_2$); 2.73 (1H, д. д. д. д, $J = 12.3, J = 6.2, J = 4.9, J = 4.2, 7-CH$); 3.32 (1H, д. д. д, $J = 8.9, J = 6.2, J = 3.1, 11-CH$); 3.66 (2H, с, 8'-CH₂); 3.81 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 8.9$) и 4.57 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 3.1, 13-CH_2$); 4.43 (1H, д, $J = 1.2$) и 4.77 (1H, д, $J = 1.2, 15-CH_2$); 4.50 (1H, д. д. д, $J = 4.9, J = 3.9, J = 1.7, 8-CH$); 6.32 (1H, с, Н-5'); 8.20 (1H, с, Н-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 12.0 (N(CH₂CH₃)₂); 17.7 (14-CH₃); 21.1 (C-2); 22.5 (C-6); 34.5 (C-10); 36.6 (C-3); 39.6 (C-7); 41.2 (C-9); 42.0 (C-1); 45.5 (C-11); 46.2 (C-5); 47.2 (N(CH₂CH₃)₂); 48.9 (C-8'); 49.1 (C-13); 78.2 (C-8); 101.5 (C-5'); 106.4 (C-15); 107.2 (C-4a'); 141.6 (C-4'); 148.9 (C-4); 155.2 (C-2'); 156.6 (C-6'); 172.2 (C-7a'); 177.9 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}, \%$): 454 [M+H]⁺ (2), 453 [M]⁺ (6), 382 (30), 381 (100), 185 (21), 149 (51), 133 (29), 123 (25), 107 (31), 105 (26), 93 (34), 91 (45), 84 (34), 77 (38). Найдено, m/z : 453.2627 [M]⁺. C₂₆H₃₅N₃O₄. Вычислено, m/z : 453.2622.

3-{(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил}метил-6-[(пирролидин-1-ил)метил]фуоро[2,3-d]пиримидин-2(3H)-он (28). Выход 37 мг (82%), белый порошок, т. пл. ~200 °С (с разл., CHCl₃). $[\alpha]_{589}^{27} -47$ (с 0.51, CHCl₃). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 1111, 1128, 1161, 1196, 1344, 1377, 1416, 1441, 1574, 1622, 1647, 1674, 1680, 1757, 2930. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}, \text{нм}$ (lg ε): 245 (4.03), 330 (3.79). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. ($J, \text{Гц}$): 0.79 (3H, с, 14-CH₃); 1.18–1.25 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_B); 1.45 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 4.1$) и 2.12 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.8, 9-CH_2$); 1.50–1.60 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.66 (1H, д. д. д, $J = 13.1, J = 5.8, J = 2.3, 6-CH_A$); 1.77–1.80 (5H, м, 5-CH, 3,4-CH₂ пирролидин); 1.97 (1H, д. д. д, $J = 13.5, J = 12.7, J = 5.4$) и 2.30 (1H, д. м, $J = 12.9, 3-CH_2$); 2.58–2.64 (4H, м, 2,5-CH₂ пирролидин); 2.72 (1H, д. д. д. д, $J = 12.3, J = 6.2, J = 5.0, J = 4.2, 7-CH$); 3.32 (1H, д. д. д, $J = 8.9, J = 6.2, J = 3.1, 11-CH$); 3.66 (2H, с, 8'-CH₂); 3.81 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 8.9$) и 4.56 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 3.1, 13-CH_2$); 4.42 (1H, д, $J = 1.1$) и 4.76 (1H, д, $J = 1.1, 15-CH_2$); 4.50 (1H, д. д. д, $J = 5.0, J = 3.9, J = 1.6, 8-CH$); 6.33 (1H, с, Н-5'); 8.22 (1H, с, Н-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.6 (14-CH₃); 21.0 (C-2); 22.4 (C-6); 23.4 (3,4-CH₂ пирролидин); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 39.5 (C-7); 41.1 (C-9); 41.9 (C-1); 45.3 (C-11); 46.1 (C-5); 48.9 (C-13); 51.8 (2,5-CH₂ пирролидин); 53.9 (C-8'); 78.2 (C-8); 101.2 (C-5'); 106.3 (C-15); 107.1 (C-4a'); 141.9 (C-4'); 148.9 (C-4); 155.2 (C-2'); 156.1 (C-6'); 172.1 (C-7a'); 177.9 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}, \%$): 452 [M+H]⁺ (4), 451 [M]⁺ (14), 382 (47), 381 (100), 232 (5), 218 (11), 190 (12), 150 (18), 149 (29). Найдено, m/z : 451.2468 [M]⁺. C₂₆H₃₃N₃O₄. Вычислено, m/z : 451.2466.

3-{(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил}метил-6-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]фуоро[2,3-d]пиримидин-2(3H)-он (29). Выход 46 мг (95%), маслообразное вещество. $[\alpha]_{589}^{28} -43$ (с 0.75, CHCl₃). ИК спектр, $\nu, \text{см}^{-1}$: 893, 1130, 1167, 1207, 1283, 1336, 1348, 1377, 1416, 1454, 1572, 1614, 1647, 1678, 1755, 2801, 2839, 2858, 2934, 3435. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}, \text{нм}$ (lg ε): 244 (4.13), 327 (3.73). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. ($J, \text{Гц}$): 0.82 (3H, с, 14-CH₃); 1.23–1.30 (2H, м, 1-CH_B, 6-CH_A); 1.51 (1H, д. д, $J = 15.8, J = 4.2$) и 2.15 (1H, д. д, $J = 15.7, J = 1.7, 9-CH_2$); 1.53–1.63 (3H, м, 1-CH_A, 2-CH₂); 1.71 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 5.7, J = 2.5, 6-CH_A$); 1.85 (1H, д, $J = 12.0, 5-CH$); 2.02 (1H, д. д. д, $J = 14.0, J = 12.6, J = 5.6$) и 2.34 (1H, д. м, $J = 12.9, 3-CH_2$); 2.17 (3H, с, NCH₃); 2.74 (1H, д. д. д. д, $J = 12.2, J = 6.2, J = 5.4, J = 4.3, 7-CH$); 2.78 (4H, уш. с, 3,5-CH₂ пиперазин); 2.90 (4H, уш. с, 2,6-CH₂ пиперазин); 3.34 (1H, д. д. д, $J = 9.0, J = 6.3, J = 3.5, 11-CH$); 3.67 (2H, с, 8'-CH₂); 3.99 (1H, д. д, $J = 13.5, J = 9.0$) и 4.54 (1H, д. д, $J = 13.5, J = 3.5, 13-CH_2$); 4.50 (1H, д, $J = 1.2$) и 4.80 (1H, д, $J = 0.9, 15-CH_2$); 4.57 (1H, д. д. д, $J = 5.4, J = 4.0, J = 1.8, 8-CH$); 6.54 (1H, с, Н-5'); 8.43 (1H, с, Н-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 17.9 (14-CH₃); 21.4 (C-2); 22.8 (C-6); 34.8 (C-10); 36.9 (C-3); 39.8 (C-7); 41.4 (C-9); 42.3 (C-1); 43.4 (NCH₃); 45.4 (C-11); 46.5 (C-5); 49.4 (C-13); 49.8 (3,5-CH₂ пиперазин); 53.9 (3С, С-8', 2,6-CH₂ пиперазин); 78.9 (C-8); 104.0 (C-5'); 106.6 (C-15); 107.4 (C-4a'); 144.0 (C-4'); 149.3 (C-4); 153.8 (C-2'); 156.0 (C-6'); 172.4 (C-7a'); 178.5 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}, \%$): 481 [M+H]⁺ (7), 480 [M]⁺ (25), 382 (7), 381 (7), 249 (19), 248 (100), 232 (35), 217 (42), 190 (87), 177 (69), 176 (22), 149 (44), 131 (21), 99 (66), 91 (43), 70 (29). Найдено, m/z : 480.2727 [M]⁺. C₂₇H₃₆N₄O₄. Вычислено, m/z : 480.2731.

3-{(3R,3aR,4aS,8aR,9aR)-8a-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-b]фуран-3-ил}метил-6-{(R)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил}метил}фуоро[2,3-d]пиримидин-2(3H)-он (30). Выход 41 мг (75%), белый порошок, т. пл. 202–207 °С

(EtOH). $[\alpha]_{589}^{28} -94$ (c 0.48, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 781, 891, 1101, 1115, 1128, 1165, 1323, 1333, 1373, 1391, 1414, 1425, 1440, 1568, 1618, 1647, 1670, 1769, 1782, 2858, 2930. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 247 (4.13), 328 (3.84). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.79 (3H, с, 14- CH_3); 1.21 (1H, д. д, $J = 12.8, J = 12.5$, 6- CH_B); 1.19–1.24 (1H, м, 1- CH_B); 1.31 (1H, д. д. д. д, $J = 13.0, J = 12.9, J = 3.8, J = 3.7$, 4- CH_B пиперидин); 1.45 (1H, д. д, $J = 15.7, J = 4.3$) и 2.12 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.8$, 9- CH_2); 1.49–1.79 (10H, м, 1- CH_A , 2- CH_2 , 5- CH , 6- CH_A , 4- CH_A пиперидин, 3,5- CH_2 пиперидин); 1.97 (1H, д. д. д, $J = 13.8, J = 12.8, J = 5.6$) и 2.30 (1H, д. м, $J = 13.5$, 3- CH_2); 2.27 (1H, д. д. д, $J = 12.3, J = 11.5, J = 2.8$) и 3.09 (1H, д, $J = 11.5$, 6- CH_2 пиперидин); 2.70 (1H, д. д. д. д, $J = 12.3, J = 6.2, J = 4.9, J = 4.2$, 7- CH); 3.19 (1H, д, $J = 15.8$, 8'- CH_2); 3.24 (1H, д. д, $J = 11.1, J = 2.7$, 2- CH пиперидин); 3.32 (1H, д. д. д, $J = 8.9, J = 6.2, J = 3.1$, 11- CH); 3.52 (1H, д, $J = 15.8$, 8'- CH_2); 3.80 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 8.9$) и 4.55 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 3.1$, 13- CH_2); 4.42 (1H, д, $J = 1.1$) и 4.75 (1H, д, $J = 1.1$, 15- CH_2); 4.49 (1H, д. д. д, $J = 4.9, J = 4.3, J = 1.7$, 8- CH); 6.18 (1H, с, Н-5'); 7.25 (1H, д. д, $J = 8.0, J = 4.8$, Н-5 Py); 7.75 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4 Py); 8.18 (1H, с, Н-4'); 8.47 (1H, д. д, $J = 4.7, J = 1.5$, Н-6 Py); 8.55 (1H, д, $J = 1.5$, Н-2 Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.6 (14- CH_3); 21.0 (C-6); 22.4 (C-2); 24.5 (C-4 пиперидин); 25.7 (C-5 пиперидин); 34.5 (C-10); 36.5 (C-3); 36.7 (C-3 пиперидин); 39.5 (C-7); 41.0 (C-9); 41.9 (C-1); 45.3 (C-11); 46.1 (C-5); 48.9 (C-13); 51.4 (C-8'); 53.6 (C-6 пиперидин); 64.9 (C-2 пиперидин); 78.2 (C-8); 101.7 (C-5'); 106.3 (C-15); 106.9 (C-4a'); 123.6 (C-5 Py); 135.1 (C-4 Py); 139.6 (C-3 Py); 141.7 (C-4'); 148.7 (C-6 Py); 148.9 (C-4); 149.9 (C-2 Py); 155.1 (C-2'); 155.9 (C-6'); 172.1 (C-7a'); 177.9 (C-12). Найдено, %: C 70.46; H 7.11; N 10.04. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: C 70.83; H 7.06; N 10.32. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (7), 542 $[\text{M}]^+$ (11), 382 (20), 381 (63), 310 (39), 298 (32), 246 (26), 232 (100), 192 (24), 190 (47), 161 (51), 149 (97), 131 (22), 105 (34), 91 (55), 84 (53), 69 (40). Найдено, m/z : 542.2884 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 542.2888.

3-[[[3*R*,3*aR*,4*aS*,8*aR*,9*aR*]-8*a*-Метил-5-метилен-2-оксодекагидронафто[2,3-*b*]-фуран-3-ил]метил]-6-[(4-оксопиперидин-1-ил)метил]фуро[2,3-*d*]пиримидин-2(3*H*)-он (31). Выход 41 мг (85%), белый порошок, т. пл. 187–191 °С (CHCl_3). $[\alpha]_{589}^{28} -52$ (c 1.03, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 756, 1130, 1165, 1200, 1346, 1377, 1416, 1562, 1572, 1645, 1672, 1720, 1761, 2926. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 245 (4.15), 326 (3.76). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.76 (3H, с, 14- CH_3); 1.19 (1H, д. д, $J = 12.8, J = 12.6$) и 1.64 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 5.6, J = 1.9$, 6- CH_2); 1.20 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 12.9, J = 4.9$, 1- CH_B); 1.44 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 4.1$) и 2.10 (1H, д. д, $J = 15.6, J = 1.4$, 9- CH_2); 1.47–1.57 (3H, м, 1- CH_A , 2- CH_2); 1.77 (1H, д, $J = 12.1$, 5- CH); 1.95 (1H, д. д. д, $J = 13.2, J = 12.7, J = 5.1$) и 2.28 (1H, д. м, $J = 12.9$, 3- CH_2); 2.43 (4H, д. д, $J = 6.0, J = 5.9$, 3,5- CH_2 пиперидин); 2.69 (1H, д. д. д. д, $J = 12.1, J = 6.4, J = 5.0, J = 4.2$, 7- CH); 2.81 (4H, д. д, $J = 6.0, J = 5.9$, 2,6- CH_2 пиперидин); 3.31 (1H, д. д. д, $J = 9.0, J = 6.4, J = 3.1$, 11- CH); 3.66 (2H, с, 8'- CH_2); 3.82 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 9.0$) и 4.54 (1H, д. д, $J = 13.3, J = 3.1$, 13- CH_2); 4.40 (1H, д, $J = 1.0$) и 4.73 (1H, д, $J = 1.0$, 15- CH_2); 4.49 (1H, д. д. д, $J = 5.0, J = 3.9, J = 1.8$, 8- CH); 6.18 (1H, с, Н-5'); 8.27 (1H, с, Н-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.6 (14- CH_3); 20.9 (C-2); 22.3 (C-6); 34.4 (C-10); 36.4 (C-3); 39.4 (C-7); 40.9 (3C, C-9, 3,5- CH_2 пиперидин); 41.8 (C-1); 45.1 (C-11); 46.0 (C-5); 48.9 (C-13); 52.6 (2,6- CH_2 пиперидин); 53.8 (C-8'); 78.1 (C-8); 102.3 (C-5'); 106.3 (C-15); 106.6 (C-4a'); 142.4 (C-4'); 148.9 (C-4); 154.5 (C-2'); 155.0 (C-6'); 172.0 (C-7a'); 177.8 (C-12); 208.0 (4- CO пиперидин). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (2), 479 $[\text{M}]^+$ (4), 382 (16), 381 (34), 247 (37), 232 (17), 217 (11), 190 (40), 150 (21), 149 (100), 131 (10), 121 (12), 105 (12), 91 (16), 79 (15). Найдено, m/z : 479.2409 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 479.2415.

Рентгеноструктурное исследование соединений 3, 26 проведено на дифрактометре Bruker Карра APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор, максимальный угол 2θ 55.0 и 54.1° для соединений **3** и **26** соответственно) при температуре 296(2) К. Поправка на поглощение введена по программе SADABS [32]. Структуры соединений расшифрованы прямым методом по программе SHELXS-97 [33] и уточнены в анизотропно-изотропном (для атомов H) приближении по программе SHELXL-97 [34]. Положения атомов водорода рассчитаны геометрически, параметры атомов H уточнены в изотропном приближении по модели "наездник", кроме атома водорода при атоме N-3', параметры которого уточнялись независимо.

Соединение 3. Монокристаллы соединения **3** ($C_{19}H_{24}N_2O_4$, M 344.41) выращены из EtOAc. Кристаллы моноклинные: a 11.6850(7), b 6.7151(5), c 11.8035(8) Å; β 98.303(3)°; V 916.5(1) Å³; пространственная группа $P2_1$; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.248 г/см³; μ 0.088 мм⁻¹; трансмиссия 0.8746–0.9280; размер кристалла 0.34 × 0.30 × 0.18 мм. Всего собрано 3338 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.1697, S 1.096, уточнены 230 параметров (R 0.0538 для 2876 отражений с $F > 4\sigma$). Координаты атомов и геометрические параметры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 995028).

Соединение 26. Монокристаллы соединения **26** ($C_{32}H_{38}N_4O_4$, M 542.68) выращены из EtOH. Кристаллы моноклинные: a 10.8880(4), b 10.8946(3), c 13.2628(4) Å; β 108.778(1)°; V 1489.50(8) Å³; пространственная группа $P2_1$; Z 2; $d_{\text{выч}}$ 1.210 г/см³; μ 0.081 мм⁻¹; трансмиссия 0.8023–0.8620; размер кристалла 0.80 × 0.70 × 0.60 мм. Всего собрано 6212 независимых отражений. Окончательные параметры уточнения: wR_2 0.1244, S 1.059, уточнены 366 параметров (R 0.0390 для 5634 отражений с $F > 4\sigma$). Координаты атомов и геометрические параметры депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 995029).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 14-13-00822) и Совета по грантам Президента РФ (грант НШ-2625.2014.3).

Аналитические и спектральные исследования были выполнены в ЦКП Химический сервисный центр СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. С. С. Патрушев, М. М. Шакиров, Т. В. Рыбалова, Э. Э. Шульц, *Журн. орган. химии*, **49**, 1802 (2013). [*Russ. J. Org. Chem.*, **49**, 1783 (2013).]
2. A. Gangjee, Y. Zeng, J. J. McGuire, R. L. Kisliuk, *J. Med. Chem.*, **48**, 5329 (2005).
3. F. Amblard, V. Aucagne, P. Guenot, R. F. Schinazi, L. A. Agrofoglio, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 1239 (2005).
4. T. Gazivoda, M. Šokčević, M. Kralj, L. Šuman, K. Pavelić, E. De Clercq, G. Andrei, R. Snoeck, J. Balzarini, M. Mintas, S. Raić-Malić, *J. Med. Chem.*, **50**, 4105 (2007).
5. M. J. Robins, I. Nowak, V. K. Rajwanshi, K. Miranda, J. F. Cannon, M. A. Peterson, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, J. Balzarini, *J. Med. Chem.*, **50**, 3897 (2007).
6. N. Foloppe, L. M. Fisher, R. Howes, P. Kierstan, A. Potter, A. G. S. Robertson, A. E. Surgenor, *J. Med. Chem.*, **48**, 4332 (2005).
7. Y. Miyazaki, Y. Maeda, H. Sato, M. Nakano, G. W. Mellor, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **18**, 1967 (2008).
8. A. Zhao, X. Gao, Y. Wang, J. Ai, Y. Wang, Y. Chen, M. Geng, A. Shang, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 3906 (2011).
9. X. Y. Jiao, D. J. Kopecky, J. S. Liu, J. Q. Liu, J. C. Jaen, M. G. Cardozo, R. Sharma, N. Walker, H. Wesche, S. Li, E. Farrelly, S.-H. Xiao, Z. Wang, F. Kayser, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **22**, 6212 (2012).
10. P. A. Harris, D. Bandyopadhyay, S. B. Berger, N. Campobasso, C. A. Capriotti, J. A. Cox, L. Dare, J. N. Finger, S. J. Hoffman, K. M. Kahler, R. Lehr, J. D. Lich, R. Nagilla, R. T. Nolte, M. T. Ouellette, C. S. Pao, M. C. Schaeffer, A. Smallwood, H. H. Sun, B. A. Swift, R. D. Totoritis, P. Ward, R. W. Marquis, J. Bertin, P. J. Gough, *ACS Med. Chem. Lett.*, **4**, 1238 (2013).
11. А. В. Беловодский, Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров, И. Ю. Багрянская, Ю. В. Гатилов, Г. А. Толстиков, *Журн. орган. химии*, **46**, 1710 (2010). [*Russ. J. Org. Chem.*, **46**, 1719 (2010).]
12. Э. Э. Шульц, А. В. Беловодский, Т. Г. Толстикова, М. П. Долгих, Е. А. Морозова, Г. А. Толстиков, РФ Пат. 2413724; *Бюл. изобрет.*, № 7, 10 (2011).

13. Э. Э. Шульц, А. В. Беловодский, М. М. Шакиров, Ю. В. Гатилов, А. Г. Покровский, М. А. Покровский, Г. А. Толстиков, *Химия природ. соединений*, **48**, 215 (2012). [*Chem. Nat. Compd.*, **48**, 238 (2012).]
14. С. Г. Клочков, И. В. Ананьев, С. А. Пухов, С. В. Афанасьева, *XTC*, 750 (2012). [*Chem. Heterocycl. Compd.*, **48**, 698 (2012).]
15. F. J. B. Mendonca, Jr., J. V. dos Anjos, D. Sinou, S. J. de Melo, R. M. Srivastava, *Synthesis*, 1890 (2007).
16. N. Fresneau, M.-A. Hiebel, L. A. Agrofoglio, S. Berteina-Raboin, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 1760 (2012).
17. T. G. Kraljević, A. Bistronić, M. Dedić, S. K. Pavelić, M. Sedić, S. Raić-Malić, *Tetrahedron Lett.*, **53**, 5144 (2012).
18. V. Aucagne, F. Amblard, L. A. Agrofoglio, *Synlett*, 2406 (2004).
19. A. Sniady, A. Durham, M. S. Morreale, A. Marcinek, S. Szafert, T. Lis, K. R. Brzezinska, T. Iwasaki, T. Ohshima, K. Mashima, R. Dembinski, *J. Org. Chem.*, **73**, 5881 (2008).
20. Z. Janeba, J. Balzarini, G. Andrei, R. Snoeck, E. De Clercq, M. J. Robins, *J. Med. Chem.*, **48**, 4690 (2005).
21. С. А. Осадчий, Э. Э. Шульц, Е. В. Полухина, М. М. Шакиров, С. Ф. Василевский, А. А. Степанов, Г. А. Толстиков, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1215 (2007). [*Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **56**, 1261 (2007).]
22. В. Т. Бауман, Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров, Г. А. Толстиков, *Журн. орган. химии*, **48**, 1489 (2012). [*Russ. J. Org. Chem.*, **48**, 1473 (2012).]
23. R. Csuk, C. Nitsche, R. Sczepek, S. Schwarz, B. Siewert, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **346**, 232 (2013).
24. К. Наканиси, *Инфракрасные спектры и строение органических соединений*, Мир, Москва, 1965, с. 33.
25. F. H. Allen, *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.*, **B58**, 380 (2002).
26. M. Currie, G. A. Sim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 400 (1973).
27. R. S. Rowland, R. Taylor, *J. Phys. Chem.*, **100**, 7384 (1996).
28. F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, S1 (1987).
29. У. М. Джемилев, Н. Р. Поподько, Е. В. Козлова, *Металлокомплексный катализ в органическом синтезе*, Химия, Москва, 1999, с.104.
30. S. C. Srivastava, M. M. Mehra, G. K. Trivedi, S. C. Bhattacharyya, *Indian J. Chem.*, **9**, 512 (1971).
31. А. С. Садыков, *Химия алкалоидов Anabasis aphylla*, Изд-во АН Узб. ССР, Ташкент, 1956, с. 166.
32. G. M. Sheldrick, SADABS. Version 2.01, Bruker AXS Inc. Madison, Wisconsin, USA, 2004.
33. G. M. Sheldrick, SHELXS-97 – Programs for Crystal Structure Analysis (Release 97-2), Univ. Göttingen, Germany, 1997.
34. G. M. Sheldrick, SHELXL-97 – A Program for Exploiting the Redundancy of Area-detector X-Ray Data, Univ. Göttingen, Germany, 1999.

¹ Новосибирский институт органической химии
им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия
e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Поступило 30.05.2014

² Новосибирский национальный исследовательский
государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия