

Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов: 1-(*N*-алкил-1,2,3-триазол-4-ил)-6,18-эндо-этенодигидртебаин-гидрохиноны и триазолилнафтогидрохинонсодержащие бензофуразоцины из тебаина

Валентина Т. Бауман¹, Жамсранжав Ганбаатар², Эльвира Э. Шульц^{1,3*}

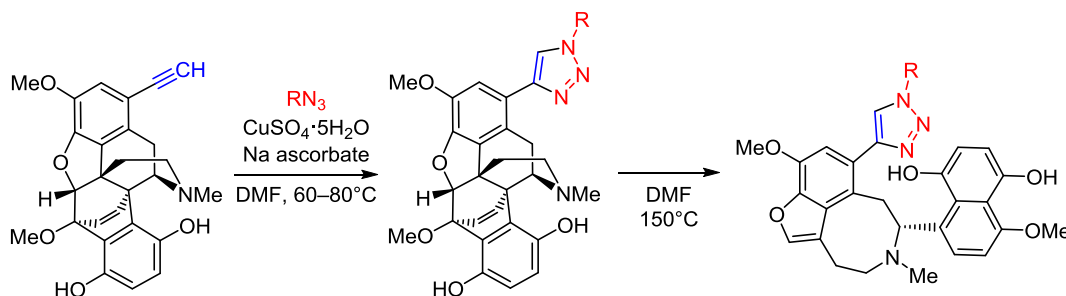
¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

²Институт химии и химической технологии Монгольской академии наук, пр. Мира, 54, Улан-батор, Монголия; e-mail: ganbaatar_jamsranjav@yahoo.com

³Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 19.01.2017

Принято 3.02.2017



При взаимодействии 1-этинил-6,18-эндо-этенодигидртебаингидрохинона с азидами в присутствии пятиводного сульфата меди и аскорбата натрия в ДМФА образуются соответствующие 1-(*N*-алкил(аралкил)триазол-4-ил)-6,18-эндо-этенодигидртебаин-гидрохиноны, которые при нагревании в ДМФА претерпевают ретродиеновое расщепление с образованием функционализированных тетрагидрофуро[4,3,2-*fg*][3]бензазоцинов, содержащих нафтогидрохиноновый и 1,2,3-триазолильный заместители.

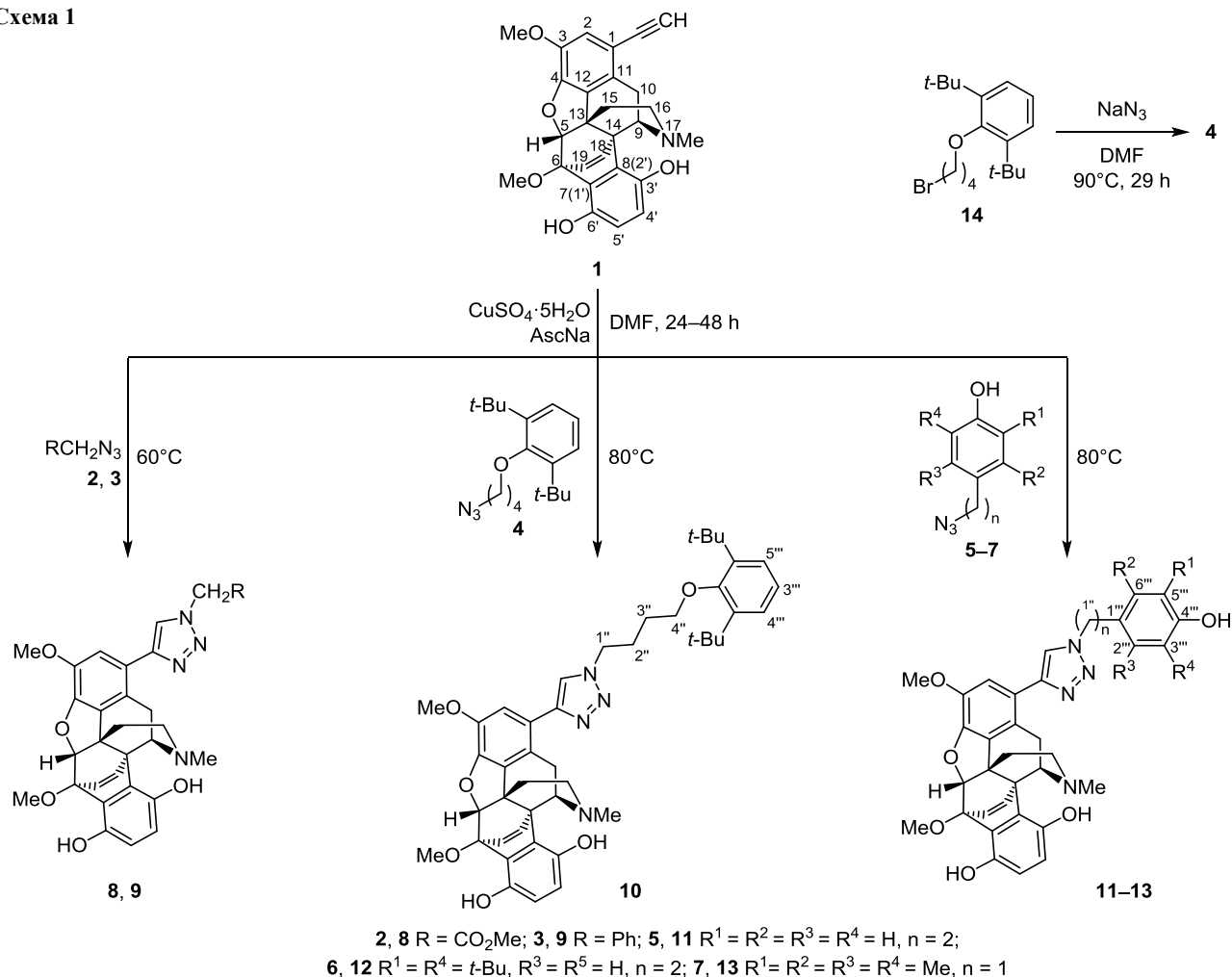
Ключевые слова: бензофуразоцины, дигидртебаингидрохинон, тебаин, 1,2,3-триазолы, реакция CuAAC, ретрорасщепление.

Продукты реакции [4+2]-циклоприсоединения растительного алкалоида тебаина к различным диенофилам (тевинону, дигидртебаингидрохинону) – ключевые промежуточные вещества на пути к производным морфинановых алкалоидов, проявляющие выраженную анальгетическую активность. Они вызывают интерес исследователей как объекты поиска анальгетиков, которые обладают пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов.¹ Морфинаны, аннелированные по циклу С с ароматическими и гетероциклическими фрагментами (индольным,^{2a} фурановым^{2b} или пиррольным^{2c}), проявляют высокую селективность к опиоидным рецепторам. К перспективным полусинтетическим производным морфинанов относятся дигидртебаингидрохиноны, аннелированные по положениям 7 и 8 с гидрохиноновым фрагментом.^{3a} К настоящему времени разнообразие дигидртебаингидрохинонов обусловлено варьированием заместителей в гидро-

хиноновом фрагменте^{3,4} и по эндоциклической двойной связи в цикле С.⁴ Известны также полусинтетические производные дигидро- и тетрагидртебаина, модифицированные по циклу А гетероциклическим заместителем.^{5–7} Например, соединения, содержащие 2,3-аннелированный гетероциклический фрагмент (оксазольный, тиазольный, аминотиазольный),⁵ проявляют высокую селективность связывания с каппа-рецепторами.^{5a} В связи с этими данными представляется весьма актуальным изучение селективной функционализации доступных дигидртебаингидрохинонов по циклу А. Дополнительное внимание к производным дигидртебаингидрохинона обусловлено возможностью получения на их основе функционально замещенных полициклов ряда бензофуразоцина,^{3b,8} которые представляют большой интерес для биохимии и медицины.

Целью настоящей работы является синтез новой группы производных дигидртебаингидрохинона,

Схема 1



содержащих 1,2,3-триазольный цикл с различными алкильными(аралкильными) заместителями в положении С-1 морфинанового остова, и поиск условий их превращения в полизамещенные тетрагидробензофуразоцины.

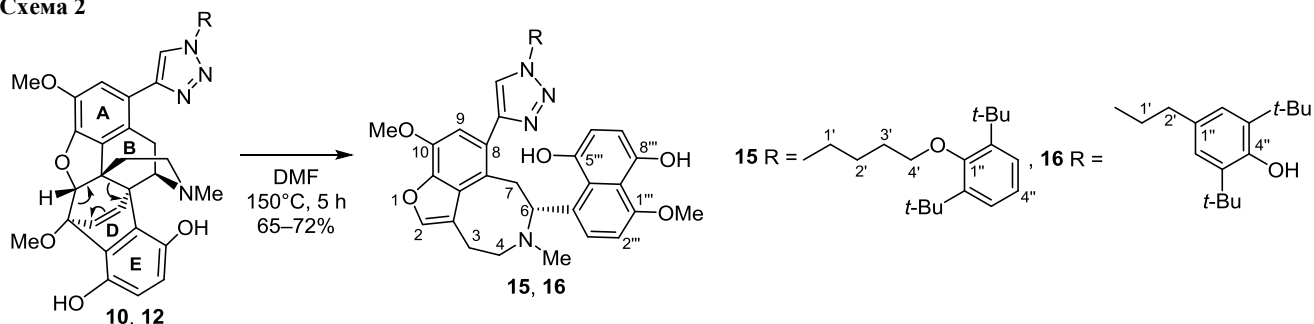
В последнее десятилетие соединения, содержащие в структуре 1,2,3-триазольных цикл, привлекали значительное внимание создателей лекарственных агентов.⁹ В настоящее время на рынке присутствуют такие лекарственные препараты, как тазобактам^{10a} или карбоксиамидотриазол.^{10b} Указанный структурный фрагмент представлен также в агентах, обладающих противовоспалительным и анальгетическим действием.¹¹

Для получения триазолизамещенных производных дигидротейбаингидрохинона нами исследована катализируемая соединениями меди(I) реакция (реакция CuAAC) 1-этинил-6,18-эндо-этенондигидротейбаингидрохинона (**1**)^{7b} с метил-2-азидоацетатом (**2**), бензилазидом (**3**), 2-(4-азидобутокс)-1,3-ди-*трет*-бутилбензолом (**4**), 4-(2-азидоэтил)фенолом (**5**), 4-(азидоэтил)-2,6-ди-*трет*-бутилфенолом (**6**) или 4-(азидометил)-2,3,5,6-тетраметилфенолом (**7**) (схема 1). Введение в реакцию 4-(азидоалкил)фенолов **5–7** обусловлено возможностью

дальнейших превращений с участием гидроксильной группы фенола. 4-(Азидометил)- и 4-(азидоалкил)-фенолы нашли применение в комбинаторном создании лекарств,¹² новых материалов,¹³ а также в био-конъюгации.¹⁴ Азид **4** является новым соединением, его получали реакцией 2-(4-бромбутокс)-1,3-ди-*трет*-бутилбензола (**14**) с азидом натрия при нагревании в ДМФА (выход 99%).

Реакцию терминального алкина **1** с азидами **2–7** проводили при нагревании реагентов в растворе ДМФА (60–80 °С) в присутствии CuSO₄·5H₂O (20 моль. %) и аскорбата натрия (20 моль. %). После колоночной хроматографии на силикагеле выделяли соответствующие 1,4-дизамещенные 1,2,3-триазолы **8–13** (выходы 64–85%), состав и строение которых устанавливали по данным ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений содержат характерный набор сигналов дигидротейбаингидрохинонового остова^{7a,8} и соответствующего заместителя. Протону 1,2,3-триазольного цикла в спектрах ЯМР ¹H отвечает синглет, расположенный в области 7.17–7.77 м. д. Атомам углерода этого гетероцикла в спектрах ЯМР ¹³C соответствуют сигналы при 119.4–121.9 (дублет атома С-5 в спектрах,

Схема 2



записанных в режиме J-MOD) и 145.6–147.2 м. д. (синглет атома С-4). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в результате реакции CuAAC.¹⁵

Наше внимание привлекла возможность получения бензофураноаннелированных производных азоцина, содержащих нафтохиноновый заместитель. Среди синтетических и природных соединений с гетероаннелированным (фурановым,¹⁶ тиофеновым,¹⁷ индольным¹⁸) азоциновым остовом встречаются структуры, обладающие антигипертензивной, анальгетической и противоопухолевой активностью. Ранее нами описан синтез производных тетрагидро-3*H*-фуоро[4,3,2-*fg*][3]-бензазоцинов, обладающих анальгетической и антидепрессантной активностью, на основе продуктов реакции тебаина с 2-тиоленон-1,1-диоксидом.¹⁹

Мы обнаружили, что при нагревании соединения **10** или **12** в ДМФА до 150°C протекает перегруппировка остова с образованием производных тетрагидро-3*H*-фуоро[4,3,2-*fg*][3]-бензазоцина **15**, **16** (выходы 65–72%) (схема 2). Данное превращение представляет собой ретро-реакцию Дильса–Альдера, вызванную ароматизацией циклогексадиенового цикла D и дегидрированием дигидрофуранового цикла дигидротейбаингидрохинонового остова (схема 2). Данное превращение соединений **10**, **12** позволяет синтезировать бензофураноазоцины, содержащие нафтогидрохиноновый и 1-алкил-1,2,3-триазолильный заместители в положениях 6 и 8 гетероциклического остова соответственно. Введение указанных заместителей в структуру фуорбензазоцина может обеспечить селективность биологического действия. Следует отметить, что термическое ретрорасщепление дигидротейбаингидрохинона протекает в значительно более жестких условиях, чем ретрорасщепление аддуктов тебаина с 2-тиоленон-1,1-диоксидом^{8,19} или трифторметилзамещенными ацетиленами.²⁰

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁵N, масс-спектрометрии и элементного анализа. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C 1,2,3-триазольных производных дигидротейбаингидрохинонов **8–13** и тетрагидро-3*H*-фуоро[4,3,2-*fg*][3]-бензазоцинов **15**, **16** полностью соответствуют их структуре и содержат один набор характеристичных сигналов гетероциклического остова и соответствующего заместителя. Особенностью спектров ЯМР ¹H тетрагидро-3*H*-фуоро[4,3,2-*fg*][3]-бензазоцинов является наличие слабо-

польного сигнала протона бензофуранового цикла Н-2 (7.51–7.56 м. д.). Для синглетного сигнала протонов метильной группы при атоме азота азоцинового фрагмента наблюдается сильнополюсный сдвиг (2.38–2.42 м. д.), в отличие от положения сигнала протонов метильной группы в спектрах дигидротейбаингидрохинонов (2.57–2.62 м. д.).

Таким образом, нами разработан способ получения производных тетрагидро-3*H*-фуоро[4,3,2-*fg*][3]-бензазоцина, содержащих нафтогидрохиноновый и 1-алкил-1,2,3-триазол-4-ильный заместители в положениях С-6 и С-8 соответственно, с помощью термического ретрорасщепления 1-функционализированных эндоциклических тетрагидротейбаинхинонов. Полученные производные могут обеспечить дополнительные лиганд-рецепторные взаимодействия потенциально биологически активных соединений, тем самым повышая селективность биологического действия

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно, соединение **4**) и Bruker AV-600 (600 и 150 МГц соответственно, остальные соединения). Растворитель – CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определена по стандартным методикам записи спектра в режиме J-модуляции (J-MOD). Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы протон-протонной и углерод-протонной корреляционной спектроскопии: ¹H–¹H COSY, ¹H–¹³C HMBC, COLOC, ¹H–¹H NOESY (время смещения 1 с, задержка между импульсами – 2 с). Спектры ЯМР ¹⁵N зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-600 (61 МГц) в CDCl₃ с использованием MeNO₂ в качестве внешнего стандарта (δN 0.0 м. д.). Масс-спектры записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific (температура испарителя 220–280 °С, ионизация ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на СНН-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMF-38 и не исправлены. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с использованием систем: хлороформ, CHCl₃–EtOH, 10:1, CHCl₃–AcOEt–EtOH, 10:2:0.5. Проявление – в иодной камере и в УФ свете. Продукты реакций выделены с помощью

колоночной хроматографии на силикагеле Acros (0.035–0.240 мм), элюенты: CHCl_3 , CHCl_3 –EtOH, 10:1→10:1. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, элюенты: PhH–AcOEt, 10:3, CHCl_3 –EtOH, 9:1, проявление в УФ свете. Используемые в работе аскорбат натрия, медный купорос, азид натрия приобретены у фирмы Alfa Aesar. Растворители (CHCl_3 , ДМФА) очищены по стандартным методикам; ДМФА дополнительно перегнан в токе аргона непосредственно перед проведением реакций.

1-Этинил-6,18-эндо-этенонидигидротетрагидрохинон (**1**)^{7b}, 2-(4-бромбутоксид)-1,3-ди-*трет*-бутилбензол **14**²¹ и азиды **2**,²² **3**,²³ **5**,^{13a} **6**, **7**²⁴ синтезированы по известным методикам.

2-(4-Азидобутоксид)-1,3-ди-трет-бутилбензол (4). К раствору 0.51 г (1.5 ммоль) 2-(4-бромбутоксид)-1,3-ди-*трет*-бутилбензола (**14**) в 5 мл ДМФА в атмосфере аргона добавляют 0.18 г (2.8 ммоль) азидата натрия, смесь перемешивают при нагревании (90 °С) в течение 29 ч. Растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса, к остатку добавляют 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , продукт экстрагируют хлороформом (3 × 10 мл), органический слой промывают водой и сушат над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, фильтрат упаривают. Выход 0.45 г (99%). Желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 712, 780, 810, 860, 950, 1000, 1052, 1215, 1420, 1500, 1610, 2096, 2830, 2900, 2929. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.53 (18H, с, 2C(CH_3)₂); 1.79–1.91 (2H, м, 3'- CH_2); 2.01–2.12 (2H, м, 2'- CH_2); 2.99–3.07 (2H, м, 4'- CH_2); 3.81–3.89 (2H, м, 1'- CH_2); 7.08 (1H, т, $J = 7.8$, H-4); 7.35 (2H, д, $J = 7.8$, H-3,5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 25.4 (C-3'); 26.9 (C-2'); 31.6 (2C(CH_3)₃); 35.6 (2C(CH_3)₃); 51.3 (C-4'); 75.4 (C-1'); 122.7 (C-4); 126.6 (C-3,5); 143.4 (C-2,6); 157.6 (C-1). Найдено, %: C 71.41; H 9.45; N 13.67. $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}$. Вычислено, %: C 71.25; H 9.63; N 13.85.

Взаимодействие 1-этинилдигидротетрагидрохинона 1 с азидами 2–7 (общая методика). К перемешиваемому раствору 200 мг (0.45 ммоль) соединения **1**, 22 мг (0.09 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ и 18 мг (0.09 ммоль) аскорбата натрия в 8 мл ДМФА добавляют 0.34 ммоль соответствующего азидата **2–7**. Реакционную смесь перемешивают при температуре 60 °С (реакции с азидатами **2**, **3**) или 80 °С (реакции с азидатами **4–7**) в течение 24–28 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь выливают на чашку Петри для свободного испарения, остаток обрабатывают водным хлороформом (3:30 мл, v/v), органический слой промывают последовательно насыщенным водным раствором NH_4Cl (5 мл) и водой, сушат над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают. Сухой остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа, хроматографируют на силикагеле (элюент CHCl_3 , CHCl_3 –EtOH, градиент 100:1→10:1) и дополнительно переосаждают растиранием фракции продукта в эфире. Осадок отфильтровывают, сушат в вакуумном пистолете, получают соединения **8–13**. Аналитический образец перекристаллизовывают из подходящего растворителя.

17-Метил-3,6-диметокси-1-[1-(метоксикарбонилметил)-1,2,3-триазол-4-ил]-4,5а-эпокси-6а,18а-этенобензо[7,8]морфинан-3',6'-диол (8). Выход 75%. Желтый осадок. Т. пл. 136–138 °С (Et_2O). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 696, 723, 760, 773, 842, 864, 930, 943, 976, 1018, 1047, 1099, 1153, 1220, 1260, 1354, 1421, 1479, 1595, 1625, 1751, 2939, 3152, 3354. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.59 (1H, д. д. д, $J = 13.5$, $J = 5.2$, $J = 1.6$) и 1.89 (1H, д. д. д, $J = 13.5$, $J = 12.2$, $J = 6.2$, 15- CH_2); 2.57 (3H, с, NCH_3); 2.51–2.61 (1H, м) и 2.74 (1H, д. д. д, $J = 13.8$, $J = 12.2$, $J = 5.2$, 20- CH_2); 2.64 (1H, д. д, $J = 18.6$, $J = 5.9$, 10 α -CH); 3.65 (1H, д, $J = 18.6$, 10 β -CH); 3.81 (3H, с, 6-OCH₃); 3.86 (3H, с, CO₂CH₃); 3.92 (3H, с, 3-OCH₃); 3.98 (1H, д, $J = 5.9$, 9-CH); 4.68 (1H, д, $J = 1.2$, 5-CH); 5.21 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 5.66 (1H, д, $J = 8.5$, 18-CH); 6.37 (1H, д. д, $J = 8.5$, $J = 1.2$, 19-CH); 6.53 (1H, д, $J = 8.6$, H-4'); 6.62 (1H, д, $J = 8.6$, H-5'); 7.11 (1H, с, H-2); 7.77 (1H, с, H-5 триазол); 8.95 (1H, уш. с, 6'-OH); 12.23 (1H, уш. с, 3'-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.3 (C-10); 33.8 (C-15); 42.0 (NCH_3); 44.8 (C-16); 49.8 (C-14); 50.2 (C-13); 50.5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$); 52.9 (CO₂CH₃); 55.6 (6-OCH₃); 56.6 (3-OCH₃); 57.7 (C-9); 87.2 (C-6); 97.4 (C-5); 113.4 (C-2); 116.6 (C-5'); 119.3 (C-4'); 121.6 (C-1); 121.9 (C-5 триазол); 121.9 (C-7); 124.1 (C-11); 126.4 (C-8); 128.8 (C-19); 132.6 (C-12); 137.6 (C-18); 142.5 (C-3); 146.4 (C-3'); 147.1 (C-6'); 147.2 (C-4 триазол); 148.8 (C-4); 166.7 (CO₂CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 560 (7), 559 (34), 558 [$\text{M}]^+$ (100), 357 (24), 334 (20), 333 (29), 317 (29), 287 (29), 258 (16), 257 (41), 227 (20), 203 (10), 202 (26), 201 (77), 187 (10), 186 (7), 83 (14), 44 (33), 43 (19). Найдено, m/z : 558.2112 [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 558.2109.

1-(1-Бензил-1,2,3-триазол-4-ил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5а-эпокси-6а,18а-этенобензо[7,8]морфинан-3',6'-диол (9). Выход 85%. Осадок кремоватого цвета. Т. пл. 181–183 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 675, 696, 725, 777, 800, 842, 862, 877, 920, 941, 976, 1020, 1041, 1066, 1101, 1122, 1155, 1167, 1219, 1258, 1367, 1446, 1481, 1600, 1624, 2841, 2939, 3032, 3134, 3371, 3500. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (1H, д. д. д, $J = 13.6$, $J = 5.8$, $J = 1.6$) и 1.85 (1H, д. д. д, $J = 13.6$, $J = 12.8$, $J = 6.2$, 15- CH_2); 2.59 (3H, с, NCH_3); 2.60 (1H, д. д, $J = 13.8$, $J = 6.2$) и 2.72 (1H, д. д. д, $J = 13.8$, $J = 12.8$, $J = 5.8$, 16- CH_2); 2.66 (1H, д. д, $J = 18.6$, $J = 5.8$, 10 α -CH); 3.67 (1H, д, $J = 18.6$, 10 β -CH); 3.84 (3H, с, 3-OCH₃); 3.91 (3H, с, 6-OCH₃); 3.97 (1H, д, 9-CH, $J = 5.8$); 4.68 (1H, д, $J = 1.0$, 5-CH); 5.54 (1H, д, $J = 11.8$) и 5.58 (1H, д, $J = 11.8$, PhCH₂); 5.69 (1H, д, $J = 8.2$, 18CH); 6.38 (1H, д. д, $J = 8.2$, $J = 1.0$, 19-CH); 6.54 (1H, д, $J = 8.8$, H-4'); 6.62 (1H, д, $J = 8.8$, H-5'); 7.04 (1H, с, H-2); 7.26–7.32 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.33–7.41 (3H, м, H-3,4,5 Ph); 7.57 (1H, с, H-5 триазол); 8.95 (1H, уш. с, 6'-OH); 12.25 (1H, уш. с, 3'-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.4 (C-10); 33.8 (C-15); 42.0 (NCH_3); 44.8 (C-16); 49.8 (C-14); 50.2 (C-13); 54.0 (PhCH₂); 55.6 (6-OCH₃); 56.7 (3-OCH₃); 57.8 (C-9); 87.2 (C-6); 97.4 (C-5); 113.6 (C-2); 116.6 (C-5'); 119.2 (C-4'); 120.4 (C-5 триазол); 121.9 (C-1); 122.0 (C-7); 124.2 (C-11); 126.3 (C-8); 127.8 (C-2,6 Ph); 128.6 (C-19); 128.8 (C-4 Ph); 129.0 (C-3,5 Ph); 132.6 (C-12); 134.6 (C-1 Ph); 137.6 (C-18); 142.4 (C-3); 146.4

(C-3'); 147.2 (C-6'); 147.6 (C-4 триазол); 148.7 (C-4). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д. (J , Гц) –337.3 (NCH₃); –133.5 (д, $J = 3.4$, N-1'); –33.0 (д, $J = 1.8$, N-3'); –20.1 (д, $J = 0.7$, N-2'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 578 (9), 577 (40), 576 [M]⁺ (100), 559 (10), 533 (10), 376 (14), 375 (53), 373 (20), 357 (18), 203 (10), 202 (26), 201 (83), 187 (11), 91 (42), 57 (11), 44 (21). Найдено, m/z : 576.2364 [M]⁺. C₃₄H₃₂N₄O₅. Вычислено, m/z : 576.2367.

1-{1-[4-(2,6-Ди-трет-бутилфенокси)бутил]-1,2,3-триазол-4-ил}-17-метил-3,6-диметокси-4,5а-эпокси-6а,14а-этенбензо[7,8]морфинан-3',6'-диол (10). Выход 64%. Осадок кремоватого цвета. Т. пл. 168–170 °С (EtOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 721, 760, 798, 816, 842, 864, 941, 977, 1018, 1066, 1101, 1110, 1155, 1186, 1217, 1258, 1299, 1360, 1444, 1483, 1599, 1624, 2872, 2951, 3138, 3367. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.39 (18H, с, 2C(CH₃)₃); 1.69 (1H, д. д. д, $J = 13.5$, $J = 6.0$, $J = 1.8$) и 1.78–1.88 (1H, м, 15-CH₂); 1.90–1.98 (2H, м, 2"-CH₂); 2.11–2.18 (2H, м, 3"-CH₂); 2.57 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 6.0$) и 2.84 (1H, д. д. д, $J = 13.2$, $J = 12.4$, $J = 1.8$, 16-CH₂); 2.62 (3H, с, NCH₃); 2.66 (1H, д. д, $J = 18.8$, $J = 6.2$, 10 α -CH); 3.67 (1H, д, $J = 18.8$, 10 β -CH); 3.71–3.81 (2H, м, 1"-CH₂); 3.90 (3H, с, 3-OCH₃); 3.95 (3H, с, 6-OCH₃); 4.02 (1H, д, $J = 6.2$, 9-CH); 4.47–4.53 (2H, м, 4"-CH₂); 4.72 (1H, д, $J = 1.2$, 5-CH); 5.74 (1H, д, $J = 8.6$, 18-CH); 6.38 (1H, д. д, $J = 8.6$, $J = 1.2$, 19-CH); 6.57 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4'); 6.64 (1H, д, $J = 8.8$, Н-5'); 6.96 (1H, т, $J = 7.8$, Н-4"); 7.11 (1H, с, Н-2); 7.22 (2H, д, $J = 7.8$, Н-3''',5'''); 7.67 (1H, с, Н-5 триазол); 8.98 (1H, уш. с, 6'-ОН); 12.25 (1H, уш. с, 3'-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.4 (C-10); 26.8 (C-2''); 27.0 (C-3''); 32.0 (C(CH₃)₃); 33.9 (C-15); 35.6 (C(CH₃)₃); 42.2 (NCH₃); 44.9 (C-16); 49.9 (C-13,14); 50.3 (C-1''); 55.7 (6-OCH₃); 56.7 (3-OCH₃); 57.9 (C-9); 75.1 (C-4''); 87.3 (C-6); 97.5 (C-5); 113.5 (C-2); 116.7 (C-5'); 119.4 (C-4'); 120.4 (C-5 триазол); 122.0 (C-1); 122.9 (C-4''); 123.1 (C-7); 124.1 (C-11); 126.4 (C-8); 126.7 (C-3''',5'''); 128.9 (C-19); 132.7 (C-12); 137.6 (C-18); 142.5 (C-3); 143.3 (C-1'''); 146.4 (C-3'); 146.8 (C-4 триазол); 147.4 (C-6'); 148.8 (C-4); 157.5 (C-2''',6'''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 747 (56), 746 [M]⁺ (96), 551 (25), 545 (48), 543 (26), 403 (46), 402 (62), 388 (35), 387 (30), 372 (27), 356 (36), 355 (30), 281 (30), 262 (51), 221 (47), 202 (34), 201 (93), 183 (62), 178 (28), 162 (48), 147 (40), 120 (47), 91 (39), 73 (55), 57 (100), 55 (58), 43 (71). Найдено, m/z : 746.4017 [M]⁺. C₄₅H₅₄N₄O₆. Вычислено, m/z : 746.4038.

1-{1-[2-(4-Гидроксифенил)этил]-1,2,3-триазол-4-ил}-17-метил-3,6-диметокси-4,5а-эпокси-6а,18а-этенбензо[7,8]морфинан-3',6'-диол (11). Выход 74%. Осадок кремоватого цвета. Т. пл. 190–193 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 611, 671, 719, 773, 800, 810, 839, 862, 925, 939, 976, 1018, 1070, 1101, 1120, 1153, 1184, 1220, 1255, 1299, 1371, 1442, 1479, 1516, 1600, 1612, 1624, 2841, 2939, 3018, 3107, 3200, 3358. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.62 (1H, д. д. д, $J = 13.2$, $J = 5.6$, $J = 1.8$) и 1.88 (1H, д. д. д, $J = 13.2$, $J = 12.4$, $J = 3.8$, 15-CH₂); 2.50–2.61 (1H, м) и 2.74 (1H, д. д. д, $J = 13.5$, $J = 12.4$, $J = 3.8$, 16-CH₂); 2.62 (3H, с, NCH₃); 2.66 (1H, д. д, $J = 18.8$, $J = 5.9$, 10 α -CH); 3.09–3.28 (2H, м, 1"-CH₂);

3.58 (1H, д, $J = 18.8$, 10 β -CH); 3.85 (3H, с, 6-OCH₃); 3.92 (3H, с, 3-OCH₃); 3.99 (1H, д, $J = 5.9$, 9-CH); 4.50–4.69 (2H, м, 2"-CH₂); 4.68 (1H, д, $J = 1.0$, 5-CH); 5.09 (1H, с, 4'''-ОН); 5.63 (1H, д, $J = 8.6$, 18-CH); 6.36 (1H, д. д, $J = 8.6$, $J = 1.0$, 19-CH); 6.55 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4'); 6.63 (1H, д, $J = 8.8$, Н-5'); 6.76 (2H, д, $J = 8.0$, Н-2''',6'''); 6.91 (2H, д, $J = 8.0$, Н-3''',5'''); 7.12 (1H, с, Н-2); 7.17 (1H, с, Н-5 триазол); 8.99 (1H, с, 6'-ОН); 12.49 (1H, с, 3'-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2 (C-10); 33.8 (C-15); 35.9 (C-1''); 41.9 (NCH₃); 44.9 (C-16); 49.9 (C-14); 50.3 (C-13); 51.9 (C-2''); 55.9 (6-OCH₃); 56.5 (3-OCH₃); 57.8 (C-9); 87.3 (C-6); 97.4 (C-5); 113.1 (C-2); 115.7 (C-2''',6'''); 116.8 (C-5'); 119.5 (C-4'); 121.8 (C-5 триазол); 122.0 (C-1); 122.1 (C-7); 123.6 (C-11); 126.6 (C-8); 128.5 (C-1'''); 128.9 (C-19); 130.05 (C-3''',5'''); 132.4 (C-12); 137.5 (C-18); 142.7 (C-3); 145.6 (C-4 триазол); 146.1 (C-3'); 147.5 (C-6'); 148.9 (C-4); 155.4 (C-4'''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 608 (6), 607 (25), 606 [M]⁺ (55), 604 (17), 589 (15), 575 (10), 419 (10), 405 (24), 403 (15), 202 (16), 201 (98), 186 (25), 121 (100), 120 (18), 107 (76), 103 (23), 91 (22), 77 (37), 58 (61), 44 (52). Найдено, m/z : 606.2470 [M]⁺. C₃₅H₃₄N₄O₆. Вычислено, m/z : 606.2473.

1-{1-[2-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидрокси-фенил)этил]-1,2,3-триазол-4-ил}-17-метил-3,6-диметокси-4,5а-эпокси-6а,18а-этенбензо[7,8]морфинан-3',6'-диол (12). Выход 73%. Осадок кремоватого цвета. Т. пл. 198–200 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см⁻¹: 615, 655, 721, 754, 800, 816, 843, 864, 878, 939, 976, 1020, 1067, 1099, 1110, 1155, 1167, 1217, 1257, 1360, 1435, 1483, 1599, 1624, 2918, 3001, 3142, 3348, 3635. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (18H, с, 2C(CH₃)₃), 1.62 (1H, д. д. д, $J = 13.6$, $J = 5.0$, $J = 1.6$) и 1.86 (1H, д. д. д, $J = 13.6$, $J = 12.2$, $J = 5.6$, 15-CH₂); 2.50–2.61 (1H, м) и 2.76 (1H, д. д. д, $J = 13.8$, $J = 12.2$, $J = 5.0$, 16-CH₂); 2.57 (3H, с, NCH₃); 2.66 (1H, д. д, $J = 18.8$, $J = 6.0$, 10 α -CH); 3.11–3.17 (2H, м, 1"-CH₂); 3.61 (1H, д, $J = 18.8$, 10 β -CH); 3.84 (3H, с, 6-OCH₃); 3.92 (3H, с, 3-OCH₃); 3.97 (1H, д, $J = 6.0$, 9-CH); 4.53–4.60 (2H, м, 2"-CH₂); 4.67 (1H, д, $J = 1.0$, 5-CH); 5.16 (1H, с, 4'''-ОН); 5.67 (1H, д, $J = 8.3$, 18-CH); 6.37 (1H, д. д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, 19-CH); 6.53 (1H, д, $J = 8.8$, Н-5'); 6.62 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4'); 6.87 (2H, с, Н-2''',6'''); 7.03 (1H, с, Н-2); 7.37 (1H, с, Н-5 триазол); 8.96 с (1H, 6'-ОН); 12.28 (1H, с, 3'-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.3 (C-10); 30.1 (2C(CH₃)₃); 33.7 (C-15); 34.1 (2C(CH₃)₃); 36.6 (C-1''); 41.9 (NCH₃); 44.7 (C-16); 49.8 (C-14); 50.2 (C-13); 52.0 (C-2''); 55.6 (6-OCH₃); 56.5 (6-OCH₃); 57.7 (C-9); 87.1 (C-6); 97.3 (C-5); 113.3 (C-2); 116.6 (C-5'); 119.2 (C-4'); 120.9 (C-5 триазол); 121.9 (C-1); 122.0 (C-7); 123.9 (C-11); 125.0 (C-2''',6'''); 126.3 (C-8); 127.4 (C-1'''); 128.7 (C-19); 132.5 (C-12); 136.2 (C-3''',5'''); 137.5 (C-18); 142.4 (C-3); 146.2 (C-4 триазол); 146.3 (C-3'); 147.2 (C-6'); 148.6 (C-4); 152.6 (C-4'''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 720 (14), 719 (48), 718 [M]⁺ (100), 717 (12), 518 (10), 517 (29), 499 (10), 233 (20), 208 (25), 201 (44), 186 (10), 177 (11), 124 (18), 105 (11), 91 (19), 84 (34), 57 (33), 44 (16). Найдено, m/z : 718.3726. [M]⁺. C₄₃H₅₀N₄O₆. Вычислено, m/z : 718.3725.

1-{1-[4-Гидрокси-2,3,5,6-тетраметилфенил)метил]-1,2,3-триазол-4-ил}-17-метил-3,6-диметокси-4,5а-эпокси-

6а,18а-этенобензо[7,8]морфинан-3',6'-диол (13). Выход 81%. Осадок кремоватого цвета. Т. пл. 181–183 °С (EtOAc). ИК спектр, ν , см^{-1} : 615, 719, 727, 771, 802, 816, 843, 864, 878, 941, 976, 1018, 1030, 1065, 1099, 1122, 1150, 1186, 1217, 1256, 1444, 1481, 1578, 1599, 1624, 2834, 2943, 3100, 3260, 3377. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.68 (1H, д. д. д, $J = 13.5, J = 5.2, J = 1.6$) и 1.83–1.90 (1H, м, 15-CH₂); 2.20 (6H, с, 2CH₃); 2.27 (6H, с, 2CH₃); 2.51–2.61 (1H, м) и 2.75 (1H, д. д. д, $J = 13.8, J = 12.6, J = 5.2, 16\text{-CH}_2$); 2.58 (3H, с, NCH₃); 2.66 (1H, д. д, $J = 18.6, J = 5.8, 10\alpha\text{-CH}$); 3.67 (1H, д, $J = 18.6, 10\beta\text{-CH}$); 3.85 (3H, с, 6-OCH₃); 3.92 (3H, с, 3-OCH₃); 3.98 (1H, д, $J = 5.8, 9\text{-CH}$); 4.68 (1H, д, $J = 1.3, 5\text{-CH}$); 5.12 (1H, уш. с, 4''-OH); 5.63 (2H, с, 1''-CH₂); 5.73 (1H, д, $J = 8.5, 18\text{-CH}$); 6.39 (1H, д. д, $J = 8.5, J = 1.3, 19\text{-CH}$); 6.55 (1H, д, $J = 9.1, \text{H-4}'$); 6.64 (1H, д, $J = 9.1, \text{H-5}'$); 6.85 (1H, с, H-2); 7.23 (1H, с, H-5 триазол); 8.96 (1H, с, 6'-OH); 12.38 (1H, с, 3'-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 12.2 (2CH₃); 15.8 (2CH₃); 23.2 (C-10); 33.6 (C-15); 41.7 (NCH₃); 44.6 (C-16); 48.9 (C-14); 49.6 (C-13); 49.9 (C-1''); 55.4 (6-OCH₃); 56.6 (6-OCH₃); 57.5 (C-9); 86.9 (C-6); 97.1 (C-5); 113.8 (C-2); 116.4 (C-5'); 119.4 (C-4'); 119.8 (C-5 триазол); 120.9 (C-1); 121.7 (C-3'',5''); 121.81 (C-7); 124.3 (C-11); 126.1 (C-8); 128.5 (C-19); 132.6 (C-12); 134.4 (C-1''); 137.4 (C-18); 141.9 (C-2'',6''); 142.8 (C-3); 146.2 (C-3'); 146.5 (C-4 триазол); 147.0 (C-6'); 148.4 (C-4); 152.1 (C-4''). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 649 (2), 648 [M]⁺ (5), 488 (2), 487 (13), 486 (48), 471 (3), 443 (11), 442 (2), 285 (15), 214 (12), 203 (15), 202 (35), 201 (94), 187 (17), 186 (10), 164 (12), 163 (100), 162 (44), 149 (14), 134 (12), 119 (85), 115 (13), 91 (23), 77 (15), 44 (26). Найдено, m/z : 648.2936 [M]⁺. C₃₈H₄₀N₄O₆. Вычислено, m/z : 648.2943.

(R)-5-(8-{1-[4-(2,6-Ди-трет-бутилфенокси)бутил]-1H-1,2,3-триазол-4-ил}-5-метил-10-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-фуоро[4,3,2-fg][3]бензазоцин-6-ил)-8-метоксинафталин-1,4-диол (15). Раствор 373 мг (0.05 ммоль) соединения **10** в 5 мл ДМФА перемешивают при нагревании до 150 °С в атмосфере аргона в течение 5 ч. По охлаждении реакционную смесь выливают на часовое стекло для свободного испарения, остаток растворяют в минимальном количестве хлороформа и хроматографируют на колонке с силикагелем, фракцию, содержащую продукт, обрабатывают эфиром. Осадок желтоватого цвета отфильтровывают. Выход 268 мг (72%). Т. пл. 145–148 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 720, 775, 815, 835, 865, 895, 945, 995, 1022, 1050, 1085, 1115, 1223, 1330, 1505, 1602, 2895, 3150, 3312, 3542. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (18H, с, 2C(CH₃)₂); 1.86–1.99 (4H, м, 2',3'-(CH₂)₂); 2.08–2.18 (1H, м, 3-CH₂); 2.42 (3H, с, NCH₃); 2.60–2.78 (3H, м, 3,4-(CH₂)₂); 2.82 (1H, д. д, $J = 14.8, J = 3.8$) и 3.47 (1H, д. д, $J = 14.8, J = 12.2, 7\text{-CH}_2$); 4.10 (1H, д. д, $J = 12.2, J = 3.8, 6\text{-CH}$); 3.80–3.88 (2H, м, 4'-CH₂); 3.94 (3H, с, CH₃O); 3.98 (3H, с, CH₃O); 4.46–4.54 (2H, м, 1'-CH₂); 6.42 (1H, д, $J = 8.4, \text{H-2}''$); 6.54 (1H, д, $J = 8.4, \text{H-3}''$); 6.69 (1H, д, $J = 8.0, \text{H-7}''$); 6.92 (1H, д, $J = 8.0, \text{H-6}''$); 7.06 (1H, т, $J = 7.8, \text{H-4}''$); 7.28 (2H, д, $J = 7.8, \text{H-3}''$); 7.42 (1H, с, H-9); 7.51 (1H, с, H-2); 7.67 (1H, с, H-5 триазол); 8.92 (1H,

уш. с, 8''-OH); 10.61 (1H, уш. с, 5''-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.8 (C-3'); 27.0 (C-3); 29.5 (C-2'); 30.1 (2(C₂H₅)₃); 34.2 (2(C₂H₅)₃); 35.6 (C-7); 38.7 (NCH₃); 50.3 (C-1'); 52.1 (C-4); 56.7 (CH₃O); 55.7 (CH₃O); 68.8 (C-6); 72.1 (C-4'); 111.2 (C-7''); 112.6 (C-2''); 113.5 (C-9); 113.6 (C-3''); 116.7 (C-8a''); 122.1 (C-4a''); 122.9 (C-5''); 123.0 (C-4''); 125.2 (C-6''); 126.5 (C-3'',5''); 127.4 (C-2a); 129.1 (C-5 триазол); 130.1 (C-10b); 131.2 (C-8); 132.1 (C-10c); 142.5 (C-10); 142.6 (C-2); 143.2 (C-2'',6''); 143.4 (C-4''); 145.3 (C-4 триазол); 146.7 (C-1''); 148.7 (C-1''); 149.6 (C-10a); 157.2 (C-8''). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м. д. –371.2 (NCH₃); –135.1 (N-1'); –38.1 (N-3'); –21.3 (N-2'). Найдено, %: C 72.04; H 7.45; N 7.67. C₄₅H₅₄N₄O₆. Вычислено, %: C 72.36; H 7.29; N 7.50.

(R)-5-(8-[1-(3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксибензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил]-5-метил-10-метокси-4,5,6,7-тетрагидро-3H-фуоро[4,3,2-fg][3]бензазоцин-6-ил)-8-метоксинафталин-1,4-диол (16) получают термоллизом 168 мг (0.023 ммоль) соединения **12** по приведенной выше методике. Выход 65% (110 мг). Желтый порошок. Т. пл. 171–174 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 750, 772, 814, 835, 867, 895, 930, 970, 990, 1015, 1050, 1086, 1100, 1150, 1237, 1275, 1300, 1345, 1435, 1504, 1600, 1620, 2922, 3108, 3142, 3310, 3535. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.37 (18H, с, 2C(CH₃)₂); 1.99–2.20 (1H, м, 3-CH₂); 2.38 (3H, с, NCH₃); 2.60–2.72 (2H, м, 3,4-(CH₂)₂); 2.78 (1H, д. д. д, $J = 13.8, J = 7.8, J = 3.6, 4\text{-CH}_2$); 2.86 (1H, д. д, $J = 15.1, J = 3.0$) и 3.47 (1H, д. д, $J = 15.1, J = 12.6, 7\text{-CH}_2$); 3.10–3.18 (2H, м, 1'-CH₂); 4.11 (1H, д. д, $J = 12.6, J = 3.0, 6\text{-CH}$); 3.95 (3H, с, CH₃O); 3.98 (3H, с, CH₃O); 4.54–4.66 (2H, м, 2'-CH₂); 5.11 (1H, уш. с, 4''-OH); 6.42 (1H, д, $J = 8.4, \text{H-2}''$); 6.56 (1H, д, $J = 8.4, \text{H-3}''$); 6.67 (1H, д, $J = 8.0, \text{H-7}''$); 6.88 (2H, с, H-2'',6''); 7.02 (1H, д, $J = 8.0, \text{H-6}''$); 7.39 (1H, с, H-9); 7.45 (1H, с, H-5 триазол); 7.56 (1H, с, H-2); 8.95 (1H, уш. с, 8''-OH); 10.54 (1H, уш. с, 5''-OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.0 (C-3); 30.1 (2(C₂H₅)₃); 34.2 (2(C₂H₅)₃); 35.6 (C-1'); 36.7 (C-7); 39.2 (NCH₃); 50.3 (C-2'); 52.2 (C-4); 56.6 (CH₃O); 55.7 (CH₃O); 67.9 (C-6); 110.6 (C-7''); 111.8 (C-2''); 112.8 (C-3''); 113.5 (C-9); 116.7 (C-8a''); 122.1 (C-4a''); 122.9 (C-5''); 125.3 (C-6''); 126.6 (C-2'',6''); 127.5 (C-2a); 129.1 (C-5 триазол); 129.5 (C-10b); 131.0 (C-8); 131.8 (C-1''); 132.2 (C-10c); 142.5 (C-10); 142.7 (C-2); 136.2 (C-3'',5''); 143.3 (C-4''); 146.7 (C-4 триазол); 148.6 (C-1''); 148.7 (C-10a); 152.6 (C-4''); 157.4 (C-8''). Найдено, %: C 71.98; H 7.34; N 7.97. C₄₃H₅₀N₄O₆. Вычислено, %: C 71.84; H 7.01; N 7.79.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 16-53-44027) и Российского научного фонда (проект № 14-13-00822).

Авторы благодарят Химический сервисный центр коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

Список литературы

- (a) Lewis, J. W.; Husbands, S. M. *Curr. Pharm. Des.* **2004**, *10*, 717. (b) Husbands, S. M. In *Research and Development of Opioid-Related Ligands*; Ko, M.-C.; Husbands, S. M., Eds.;

- American Chemical Society: New York, 2013, p. 127. (c) Hosztafi, S. *Adv. Biosci. Biotechnol.* **2014**, 5, 704.
2. (a) Takemori, A. E.; Portoghese, P. S. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1992**, 32, 239. (b) Sharma, S. K.; Jones, R.; Metzger, T. G.; Ferguson, D. M.; Portoghese, P. S. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 2073. (c) Schütz, J.; Dersch, C. M.; Horel, R.; Spetea, M.; Koch, M.; Meditz, R.; Greiner, E.; Rothman, R. B.; Schmidhammer, H. *J. Med. Chem.* **2002**, 45, 5378.
 3. (a) Tolstikova, T. G.; Davydova, V. A.; Lazareva, D. N.; Sarudiy, F. C.; Shults, E. E.; Tolstikov, G. A. *Eur. J. Pharmacol.* **1990**, 183, 2336. (b) Толстикова, Т. Г.; Шульц, Э. Э.; Мухаметянова, Т. Ш.; Султанова, В. С.; Спирихин, Л. В. *Журн. орган. химии* **1991**, 27, 273.
 4. Chen, W.; Parrish, D. A.; Deschamps, J. R.; Coop, A. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, 88, 822.
 5. (a) Zhang, A.; Xiong, W.; Hilbert, J. E.; De Vita, E. K.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1886. (b) Peng, X.; Knapp, B. I.; Bidlack, J. M.; Neumeyer, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 4106.
 6. Girán, L.; Gyulai, Z.; Antus, S.; Berényi, S.; Sipos, A. *Monatsh. Chem.* **2010**, 141, 1135.
 7. (a) Bauman, B. T.; Shults, E. E.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1473. [Журн. орган. химии **2012**, 48, 1489.] (b) Bauman, V. T.; Shul'ts, E. E.; Kononchuk, V. V.; Bagryanskaya, I. Yu.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2013**, 49, 1502. [Журн. орган. химии **2013**, 49, 1522.]
 8. Tolstikov, G. A.; Shultz, E. E.; Spirikhin, L. V. *Tetrahedron.* **1986**, 42, 591.
 9. (a) Raic-Malic, S.; Mescic, A. *Curr. Med. Chem.* **2015**, 22, 1462. (b) Mukusheva, G. K.; Lipeeva, A. V.; Zanimkhanova, P. Z.; Shults, E. E.; Gatilov, Yu. V.; Shakirov, M. M.; Adekenov, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 146. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 146.] (c) Lipeeva, A. V.; Pokrovsky, M. A.; Baev, D. S.; Shakirov, M. M.; Bagryanskaya, I. Y.; Tolstikova, T. G.; Pokrovsky, A. G.; Shults, E. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 100, 119. (d) Nguyen, B. C. Q.; Takahashi, H.; Uto, Y.; Shahinozzaman, M. d.; Tawata, S.; Maruta, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 270. (e) Kasprzak, K.; Skiera, I.; Piasecka, M.; Paryzek, Z. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 5689.
 10. (a) Bennett, I. S.; Brooks, G.; Broom, N. J. P.; Calvert, S. H.; Coleman, K.; François, I. J. *Antibiot.* **1991**, 44, 969. (b) Soltis, M. J.; Yeh, H. J.; Cole, K. A.; Whittaker, N.; Wersto, R. P.; Kohn, E. C. *Drug Metab. Dispos.* **1996**, 24, 799.
 11. (a) Shafi, S.; Alam, M. M.; Mulakayala, N.; Mulakayala, C.; Vanaja, G.; Kalle, A. M.; Pallu, R.; Alam, M. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 49, 324. (b) Haider, S.; Alam, M. S.; Hamid, H.; Shafi, S.; Nargotra, A.; Mahajan, P.; Nazreen, S.; Kalle, A. M.; Kharbanda, C.; Ali, Y.; Alam, A.; Panda, A. K. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 70, 579.
 12. (a) Moorhouse, A. D.; Santos, A. M.; Gunaratnam, M.; Moore, M.; Neidle, S.; Moses, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15972. (b) Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4905.
 13. (a) Rosario-Amorin, D.; Gaboyard, M.; Clerac, R.; Vellutini, L.; Nlate, S.; Heuze, K. *Chem.–Eur. J.* **2012**, 18, 3305. (b) Gimeno, N.; Martin-Rapun, R.; Rodriguez-Conde, S.; Serrano, J. L.; Folcia, C. L.; Pericas, M. A.; Ros, M. B. *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 16791.
 14. (a) Burley, G. A.; Gierlich, J.; Mofid, M. R.; Nir, H.; Tal, S.; Eichen, Y.; Carell, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1398. (b) Haridas, V.; Sahu, S.; Venugopalan, P. *Tetrahedron* **2011**, 67, 727.
 15. Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8756.
 16. Yavari, I.; Seyfi, S. *Synlett* **2012**, 23, 1209.
 17. (a) Voskressensky, L. G.; Borisova, T. N.; Chervyakova, T. M.; Matveeva, M. D.; Galaktionova, D. V.; Tolkunov, S. V.; Tolkunova, V. S.; Eresko, A. B.; Varlamov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1338. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1338.] (b) Penning, M.; Aeissen, E.; Christoffers, J. *Synthesis* **2015**, 47, 1007.
 18. Li, J.; Li, J.; Xu, Y.; Wang, Y.; Zhang, L.; Ding, L.; Xuan, Y.; Pang, T.; Lin, H. *Nat. Prod. Res.* **2016**, 30, 800.
 19. (a) Толстикова, Т. Г.; Шульц, Э. Э.; Мухаметянова, Т. Ш.; Толстикова, Т. Г.; Попов, В. Г.; Исмагилова, А. Ф.; Лазарева, Д. Н.; Зарудий, Ф. С. *Хим.-фарм. журн.* **1993**, 27, 20. (b) Tolstikov, G. A.; Shults, E. E.; Mukhametyanova, T. Sh.; Tolstikova, T. G.; Popov, V. G.; Zarudij, F. A.; Davydova, V. A.; Lazareva, D. N. RU Patent 2024526.
 20. (a) Sandulenko, I. V.; Kovaleva, E. S.; Peregudov, A. S.; Kalinin V. N.; Moiseev, S. K. *ChemistrySelect* **2016**, 1, 1004. (b) Sandulenko, I. V.; Semenova, D. V.; Zelentsova, M. V.; Moiseev, S. K.; Koldobskii, A. B.; Peregudov, A. S.; Bushmarinov, I. S.; Kalinin, V. N. *J. Fluorine Chem.* **2016**, 189, 7.
 21. Крысин, А. П. *Журн. орган. химии* **1986**, 22, 1200.
 22. Adams, R. E.; Press, J. B.; Deegan, E. G. *Synth. Commun.* **1991**, 21, 675.
 23. de Lourdes Ferreira, M. G.; Pinheiro, L. C. S.; Santos-Filho, O. A.; Peçanha, M. D. S.; Sacramento, C. Q.; Machado, V.; Ferreira, V. F.; Souza, T. M. L.; Boechat, N. *Med. Chem. Res.* **2014**, 23, 1501.
 24. Lipeeva, A. V.; Shul'ts, E. E. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 957. [Журн. орган. химии. **2015**, 51, 977.]