

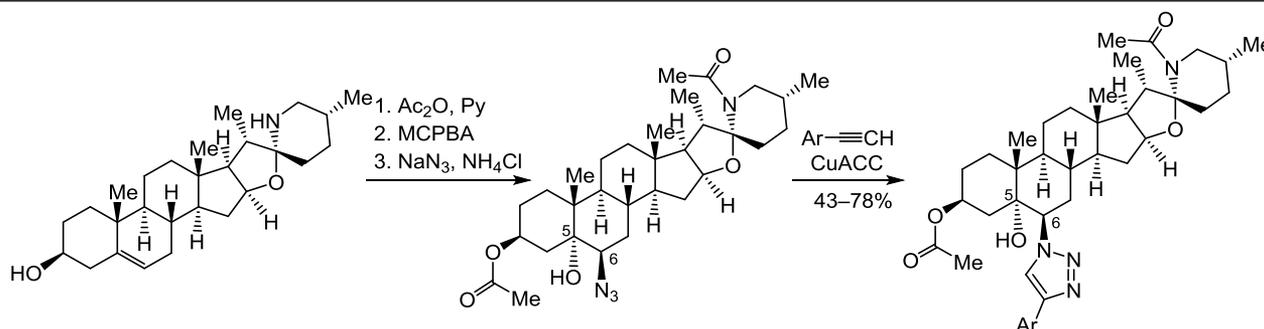
Модификация алкалоида соласодина посредством катализируемой медью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения азида спиросоланового типа

Анастасия О. Финке^{1,2}, Максим Е. Миронов^{1,2},
Анна Б. Скорова¹, Эльвира Э. Шульц^{1,2*}

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

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: nfinke@nioch.nsc.ru

Поступило 20.02.2018
Принято 26.04.2018



Введением 1,2,3-триазолильных заместителей по атому С-6 спиросоланового остова осуществлена модификация стероидного алкалоида соласодина. Азидолиз диацетата 5,6α-эпоксисоласодина, образующегося в качестве основного продукта эпокси-дирования диацетата соласодина, действием азида натрия в ДМФА в присутствии хлористого аммония протекает с образованием диацетата 6β-азидо-5α-гидроксисоласодина. При взаимодействии нового азида с терминальными алкинами в присутствии бромида меди(I) и *N,N*-диизопропилэтиламина в ДМФА синтезированы соответствующие (2*R*,25*R*)-*N,O*-диацетил-6β-[4-арил-1,2,3-триазол-1-ил]-5α-гидроксиспиросоланы.

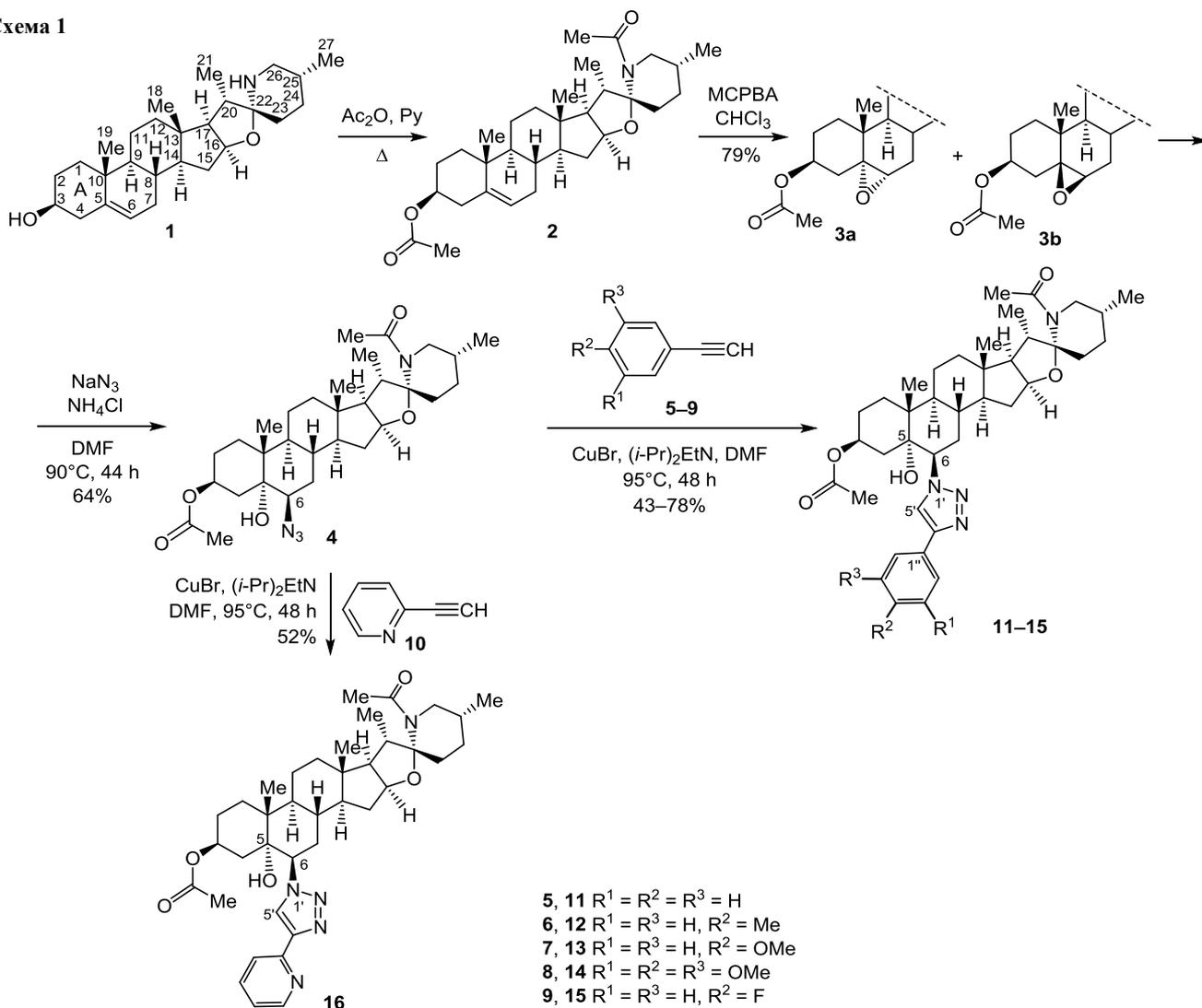
Ключевые слова: соласодин, стероидные алкалоиды, 1,2,3-триазолы, азидолиз, реакция CuAAC.

Стероидный алкалоид соласодин (**1**) – доступный метаболит растений рода *Solanum*.¹ Основным источником, используемым для промышленного выделения алкалоида, является культивируемый паслен дольчатый *Solanum laciniatum*.² Соласодин обладает разнообразной биологической активностью: противомикробной,³ гепатопротекторной,⁴ анальгетической,⁵ противовоспалительной,⁶ антиоксидантной,⁷ цитотоксической и противоопухолевой.⁸ Соласодин оказывает значительное влияние на ЦНС,⁹ проявляющееся в улучшении когнитивных функций^{9c} и антиконвульсантной^{9d} активности у животных. В связи с этим представляют интерес химические модификации соласодина. В литературе описаны модификации по гидроксильной группе в положении С-3 с получением противоопухолевых агентов,¹⁰ а также превращения алкалоида **1** в соединения прегнаненового или прегнандиенового

типов.¹¹ Показаны некоторые более сложные превращения по атомам С-2,3 цикла А стероидного остова с получением пиразол- и изоксазоланнелированных производных, а также трансформации цикла А спиросолана **1** с образованием лактонных и лактамных фрагментов.¹² Описано образование диеновой системы цикла В названного алкалоида.^{12b} В настоящем исследовании мы представляем синтез *N,O*-диацетил-5α-гидрокси-6β-азидосоласодина и его превращения в условиях катализируемой Cu реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения (реакции CuAAC).

Следует отметить, что проведение направленных модификаций структуры алкалоида **1** по атомам С-5,6 представляет интерес, поскольку известно, что двойная связь между атомами С-5,6 в стероидном остове эрванов, соланидинов и спиросоланов определяет их тератогенные свойства.¹³

Схема 1



Первоначальная обработка соласодина (**1**) избытком уксусного ангидрида в кипящем пиридине привела к диацетату соласодина **2**,¹⁴ в результате эпексидирования которого *m*-хлорнадбензойной кислотой образовалась смесь 5,6 α - и 5,6 β -эпексидов **3a,b**¹⁵ в соотношении 3:1 (по данным спектра ЯМР ¹H реакционной смеси) с суммарным выходом 79% (схема 1). Попытка разделения эпексидов не привела к успеху, поэтому последующую реакцию раскрытия цикла проводили, используя смесь эпексидов.

Азидолиз эпексидов **3a,b** действием NaN₃ проводили в среде ДМФА в присутствии NH₄Cl по литературной методике.^{16a} Известно, что присутствие соли аммония способствует протеканию нуклеофильного замещения азид-ионом путем координации по атому кислорода и разрыва связи, связывающей орбитали связи кислород–углерод эпексидной группы.^{16b} В результате реакции и очистки методом колоночной хроматографии на силикагеле выделили новое соединение – 6 β -азидо-*N,O*-диацетил-5 α -гидроксисоласодин **4** (выход 64%, схема 1). Взаимодействие азиды **4** с терминальными алкинами (фенилацетиленом (**5**),

n-толилацетиленом (**6**), 4-метоксифенилацетиленом (**7**), 1,2,3-триметокси-5-этинилбензолом (**8**), 4-фторфенилацетиленом (**9**) и 2-этинилпиридином (**10**)) протекало в среде ДМФА в присутствии CuBr и *N,N*-диизопропилэтиламина при нагревании до 95 °C.

В результате реакций были получены (22*R*,25*R*)-*N,O*-диацетил-5 α -гидрокси-6 β -[4-арил(гетарил)-1,2,3-триазол-1-ил]спироланы **11–16** с выходами 78, 69, 71, 60, 43 и 52% соответственно. Выбор условий реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения основывался на литературных данных о реакциях стероидных азидоспиртов с терминальными ацетиленами,¹⁷ где была показана низкая реакционная способность 6 β -азидо-5 α ,3 β -дигидроксиандростан-17-она в широко используемых условиях реакции CuAAC.¹⁸ CuSO₄, аскорбат натрия, водн. CH₂Cl₂. По данным работы,¹⁷ формирования целевого 1,2,3-триазольного фрагмента в этих условиях не происходит вследствие стерического эффекта азидной группы (1,3-диаксиальное взаимодействие азидной (при атоме С-6) и метильной (при атоме С-19) групп). Повышение температуры реакции приводит к конформационным изменениям стероид-

ного остова с изменением взаимного расположения азидной (при атоме С-6) и метильной (при атоме С-19) групп, снятию стерической напряженности и повышению реакционной способности. Как видно, при взаимодействии спиросоланового азида **4** с арилацетиленами **9** и **10** в условиях катализа CuBr в присутствии *N,N*-диизопропилэтиламина наблюдается снижение выхода продуктов реакции CuAAC, при этом дополнительно были выделены соответствующие продукты гомосочетания – 1,1'-бута-1,3-диин-1,4-диилбис(4-фторбензол)¹⁹ и 2,2'-бута-1,3-диин-1,4-диилдипиридин¹⁹ (выходы 18 и 22% соответственно).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии и масс-спектрометрии. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений содержат характерный набор сигналов спиросоланового остова и соответствующего заместителя. В спектре ЯМР ¹H смеси эпоксидов **3a,b** присутствуют сигналы протона 6-СН при 2.85 м. д. (дублет, *J* = 4.3 Гц) для α-изомера и при 3.04 м. д. (синглет) для β-изомера. Соотношение количества изомерных эпоксидов **3a:3b** в смеси определяли по соотношению интегральных интенсивностей указанных сигналов. Сигнал протона 6-СН азида **4** резонирует при 3.36 м. д. в виде уширенного синглета, что указывает на его экваториальное расположение и соответствует стереоэлектронным требованиям *транс*-диаксильного расположения азидной и гидроксильной групп в азидоспиртах, получаемых раскрытием эпоксидов.^{16a} Присутствие азидного заместителя также подтверждается данными ИК спектров (интенсивная полоса поглощения при 2096 см⁻¹, соответствующая валентным колебаниям азидной группы).

Протон 1,2,3-триазольного цикла в спектрах ЯМР ¹H соединений **11–16** проявляется в виде синглета в области 7.74–8.19 м. д. Атомам углерода данного гетероцикла в спектрах ЯМР ¹³C соответствуют сигналы при 120.1–120.8 м. д. (дублет атома С-5 в спектрах, записанных в режиме JMOD) и 145.8–147.1 м. д. (синглет атома С-4). Эти данные подтверждают образование 1,4-дизамещенных 1*H*-1,2,3-триазолов в результате реакции CuAAC.²⁰

Таким образом, впервые осуществлена модификация стероидного алкалоида соласодина с введением гетероциклического заместителя в положение С-6. Предложен способ получения новой группы производных соласодина, в которых спиросолановый остов и ароматический (гетероароматический) фрагменты связаны биологически активным линкером – 1*H*-1,2,3-триазольным циклом.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно, соединения **12–14**) и Bruker AV-600 (600 и 150 МГц соответственно, соединения **4**, **11**, **15**, **16**) в CDCl₃. В качестве внутреннего стандарта использован ТМС. Строение полученных соединений

установлено на основе анализа спектров ЯМР ¹H и ¹³C, спектров двойного резонанса ¹H–¹H (COSY, NOESY, время смешивания 1 с, задержка между импульсами 2 с), а также двумерной гомо- и гетероядерной корреляционной спектроскопии (¹H–¹H COSY, ¹H–¹³C COLOC, ¹H–¹³C HMBSC) с привлечением литературных данных для соласодина (**1**).²¹ Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ¹³C определена по спектрам, записанным в режиме *J*-модуляции (JMOD). Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific, температура испарителя 200–250 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Значения удельного вращения измерены на поляриметре PolAAG 3005, значения вращения выражены в (град·мл)/(г·дм), а концентрация в г на 100 мл раствора. Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 с использованием систем CHCl₃, CHCl₃–EtOH, 10:1, проявление в иодной камере и в УФ свете. Продукты реакций выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле Acros (0.035–0.240 мм).

Используемые в работе реагенты – азид натрия, фенилацетилен (**5**), *n*-толилацетилен (**6**), 4-метокси-фенилацетилен (**7**), 4-фторфенилацетилен (**9**), 2-этинил-пиридин (**10**), 3-хлорнадбензойная кислота (50–55%), CuBr и *N,N*-диизопропилэтиламин – приобретены у фирмы Alfa Aesar. Растворители (CHCl₃, ДМФА), пиридин, очищены по стандартным методикам; ДМФА дополнительно перегнан в токе аргона непосредственно перед проведением реакций. Соласодин (**1**) получен из диосгенина,²² т. пл. 199–201 °С (EtOH), [α]_D²⁵ –98.5 (*c* 0.41, MeOH). Соединения **2**,¹⁴ **3a,b**¹⁵ и 1,2,3-триметокси-5-этинилбензол (**8**)²³ синтезированы по литературным методикам.

Ацетат (**2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS**)-2-азидо-1'-ацетил-2а-гидроксид-5',6а,8а,9-тетраметилоктадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено-[2,1-*b*]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила (**6β**-азидо-*N*,*O*-диацетил-5α-гидроксисоласодин) (**4**). К раствору 451 мг (0.88 ммоль) смеси α- и β-эпоксидов диацетата соласодина **3a,b** в 7 мл ДМФА добавляют 114 мг (1.75 ммоль) NaN₃ и 47 мг (0.88 ммоль) NH₄Cl. Реакционную смесь перемешивают при нагревании до 90 °С в течение 44 ч, затем переносят на чашку Петри для свободного испарения ДМФА. Остаток растворяют в 30 мл хлороформа, раствор промывают насыщенным раствором NaCl (3 × 15 мл), органические вытяжки объединяют и сушат над MgSO₄. Сушитель отфильтровывают, растворитель упаривают при пониженном давлении, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 100:1 до 10:1). Фракцию, содержащую азид, перекристаллизовывают из смеси петролейный эфир – EtOAc, 5:1. Выход 312 мг (64%), бесцветный мелкокристаллический порошок, т. пл. 220–223 °С (EtOAc), [α]_D²⁶ –91.2 (*c* 0.23, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 609, 665, 692, 717, 755, 804, 856, 871, 923, 966, 1002, 1031, 1068, 1135, 1160, 1178, 1245, 1321, 1363, 1380, 1405, 1432,

1454, 1631, 1731, 2096, 3411. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.90 (3H, с, 18- CH_3); 0.93 (3H, д, $J = 7.0$, 27- CH_3); 1.07 (3H, д, $J = 6.6$, 21- CH_3); 1.15 (3H, с, 19- CH_3); 1.16–1.23 (3H, м, 12,24- CH_2 , 14- CH); 1.31–1.47 (5H, м, 1,11,15- CH_2 , 9- CH); 1.56–1.61 (3H, м, 1,2,23- CH_2); 1.67–1.85 (8H, м, 2,4,7,12,23- CH_2 , 8,17- CH); 1.92–2.01 (3H, м, 15,24- CH_2 , 25- CH); 2.03 (3H, с, OCOCH_3); 2.12 (2H, м, 4- CH_2 , 5- OH); 2.19 (3H, с, NCOCH_3); 2.84–2.87 (1H, м, 26- CH_2); 3.03–3.09 (1H, м, 20- CH); 3.36 (1H, уш. с, 6- CH); 3.98–4.04 (1H, м, 26- CH_2); 4.16 (1H, д. д. д, $J = 8.8$, $J = 7.4$, $J = 6.6$, 16- CH); 5.09–5.14 (1H, м, 3- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 16.4 (19,21- CH_3); 16.6 (18- CH_3); 18.4 (27- CH_3); 20.8 (C-11); 21.4 (OCOCH_3); 23.7 (C-23); 24.4 (C-24); 25.2 (NCOCH_3); 26.5 (C-2); 28.0 (C-25); 30.0 (C-8); 31.1 (C-7); 31.9 (C-15); 32.0 (C-1); 37.4 (C-4); 38.4 (C-20); 38.8 (C-10); 40.1 (C-12); 41.3 (C-13); 45.2 (C-9); 49.0 (C-26); 54.8 (C-14); 62.2 (C-17); 66.6 (C-6); 70.6 (C-3); 75.6 (C-5); 78.7 (C-16); 101.1 (C-22); 170.9 (OCOCH_3); 171.0 (NCOCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 556 (52), 542 (35), 541 (100), 498 (36), 487 (45), 180 (30), 156 (49), 155 (81), 114 (36), 43 (30). Найдено, m/z : 556.3619 [M] $^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 556.3623.

Получение (22R,25R)-N,O-диацетил-5 α -гидрокси-6 β -[4-(арил)-1,2,3-триазол-1-ил]спиросолянов 11–16 (общая методика). К раствору 200 мг (0.36 ммоль) азидоспирта **4** и 0.43 ммоль соответствующего терминального ацетилена **5–10** в 10 мл ДМФА добавляют 10 мг (0.07 ммоль) CuBr и 371 мг (2.88 ммоль) *N,N*-диизопропилэтиламина. Реакционную смесь перемешивают при нагревании до 95 °С в течение 48 ч в токе аргона, по охлаждении выливают на чашку Петри для испарения на воздухе. К остатку добавляют 20 мл хлороформа, промывают насыщенным водн. раствором NaCl (3 \times 15 мл), органические вытяжки объединяют и сушат над MgSO_4 . Осушитель отфильтровывают, растворитель упаривают в вакууме водоструйного насоса. Маслообразный остаток растворяют в минимальном количестве CHCl_3 и хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3 –EtOH, градиент от 100:1 до 10:1). Последовательно выделяют продукты реакции: соединения **11–16** (элюент CHCl_3 –MeOH, 50:1), затем соединения **5–8**, **10** (следовые количества) или соединение **9** (20 мг) и продукты гомосочетания (в реакциях соединения **4** с алкинами **9**, **10**) – 1,4-бис-(4-фторфенил)бута-1,3-диин¹⁹ и 1,4-ди(пиридин-2-ил)бута-1,3-диин.¹⁹

Ацетат (2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS)-1'-ацетил-2a-гидрокси-5',6a,8a,9-тетраметил-2-(4-фенил-1H-1,2,3-триазол-1-ил)октадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила ((22R,25R)-N,O-диацетил-5 α -гидрокси-6 β -[4-фенил-1,2,3-триазол-1-ил]спиросолян) (11). Выход 184 мг (78%), желтый аморфный порошок, $[\alpha]_{\text{D}}^{27} -73.6$ (с 0.23, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 609, 678, 694, 723, 763, 802, 838, 865, 923, 966, 985, 1033, 1072, 1137, 1243, 1321, 1365, 1382, 1402, 1432, 1454, 1500, 1633, 1731, 2873, 2900, 2950, 3062, 3428. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.75 (3H, с, 19- CH_3); 0.94 (3H, д, $J = 7.0$, 27- CH_3); 1.00 (3H, с, 18- CH_3); 1.09 (3H, д, $J = 6.6$,

21- CH_3); 1.21–1.50 (6H, м, 1,7,11,12,24- CH_2 , 14- CH); 1.53–1.63 (3H, м, 9- CH , 15,23- CH_2); 1.69 (1H, т. д, $J = 11.0$, $J = 3.7$, 1- CH_2); 1.76–1.83 (4H, м, 2,12,23- CH_2); 1.93–2.03 (5H, м, 4,11,15,23- CH_2 , 25- CH); 2.04 (3H, с, OCOCH_3); 2.14 (1H, д. д, $J = 12.8$, $J = 4.8$, 4- CH_2); 2.20–2.25 (2H, м, 7,24- CH_2); 2.23 (3H, с, NCOCH_3); 2.50–2.56 (1H, м, 8- CH); 2.80–2.88 (2H, м, 26- CH_2 , 5- OH); 3.02–3.09 (1H, м, 20- CH); 4.04–4.10 (1H, м, 26- CH_2); 4.21 (1H, д. д. д, $J = 8.6$, $J = 7.4$, $J = 6.4$, 16- CH); 4.37 (1H, уш. с, 6- CH); 5.16–5.21 (1H, м, 3- CH); 7.31–7.47 (3H, м, 3",4",5"- CH); 7.80–7.86 (2H, м, 2",6"- CH); 7.86 (1H, с, 5'- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (C-19); 16.3 (C-21); 16.8 (C-18); 18.5 (C-27); 21.0 (C-11); 21.5 (OCOCH_3); 24.0 (C-23); 24.3 (C-24); 25.2 (NCOCH_3); 26.5 (C-2); 28.0 (C-25); 30.6 (C-7); 31.6 (C-8); 31.8 (C-15); 32.5 (C-1); 38.4 (C-20); 38.5 (C-4); 38.8 (C-10); 40.3 (C-13); 41.5 (C-12); 45.5 (C-9); 48.9 (C-26); 55.3 (C-14); 62.1 (C-17); 65.3 (C-6); 70.7 (C-3); 76.1 (C-5); 78.8 (C-16); 101.2 (C-22); 120.7 (C-5'), 125.6 (C-2",6"); 128.2 (C-4"); 128.9 (C-3",5"); 130.4 (C-1"); 146.7 (C-4'); 171.1 (OCOCH_3); 171.2 (NCOCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 659 (41), 658 (100), 504 (30), 163 (31), 149 (29), 146 (58), 114 (41), 109 (26), 91 (28), 43 (32). Найдено, m/z : 658.4089 [M] $^+$. $\text{C}_{39}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 658.4084.

Ацетат (2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS)-1'-ацетил-2a-гидрокси-5',6a,8a,9-тетраметил-2-[4-(4-метилфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]октадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-b]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила ((22R,25R)-N,O-диацетил-5 α -гидрокси-6 β -[4-(4-метилфенил)-1,2,3-триазол-1-ил]спиросолян) (12). Выход 167 мг (69%), желтый аморфный порошок, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -77.4$ (с 0.24, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 609, 661, 727, 755, 796, 821, 877, 923, 966, 1033, 1072, 1137, 1164, 1245, 1322, 1365, 1380, 1400, 1452, 1498, 1580, 1610, 1635, 1654, 1731, 2873, 2950, 3065, 3398. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.74 (3H, с, 19- CH_3); 0.93 (3H, д, $J = 6.6$, 21- CH_3); 0.99 (3H, с, 18- CH_3); 1.08 (3H, д, $J = 6.6$, 21- CH_3); 1.21–1.80 (14H, м, 1,2,7,11,12,15,23,24- CH_2 , 9,14,17- CH); 1.91–2.00 (5H, м, 4,11,15,23- CH_2 , 25- CH); 2.03 (3H, с, OCOCH_3); 2.10–2.16 (1H, м, 4- CH_2); 2.19–2.24 (2H, м, 7,24- CH_2); 2.21 (3H, с, NCOCH_3); 2.38 (3H, с, CH_3); 2.50–2.56 (1H, м, 8- CH); 2.80–2.88 (2H, м, 26- CH_2 , 5- OH); 3.05–3.10 (1H, м, 20- CH); 4.02–4.06 (1H, м, 26- CH_2); 4.20 (1H, д. д. д, $J = 8.8$, $J = 7.3$, $J = 6.6$, 16- CH); 4.36 (1H, уш. с, 6- CH); 5.16–5.22 (1H, м, 3- CH); 7.23 (2H, д, $J = 7.8$, 3",5"- CH); 7.73 (2H, д, $J = 7.8$, 2",6"- CH); 7.80 (1H, с, 5'- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (19- CH_3); 16.3 (21- CH_3); 16.7 (18- CH_3); 18.5 (27- CH_3); 21.0 (C-11); 21.3 (CH_3 Ar); 21.5 (OCOCH_3); 24.0 (C-23); 24.2 (C-24); 25.2 (NCOCH_3); 26.4 (C-2); 27.9 (C-25); 30.6 (C-7); 31.5 (C-8); 31.8 (C-15); 32.5 (C-1); 38.3 (C-20); 38.4 (C-4); 38.8 (C-10); 40.2 (C-13); 41.5 (C-12); 45.4 (C-9); 48.8 (C-26); 55.3 (C-14); 62.0 (C-17); 65.1 (C-6); 70.7 (C-3); 76.1 (C-5); 78.8 (C-16); 101.2 (C-22); 120.4 (C-5'); 125.5 (C-2",6"); 127.5 (C-4"); 129.5 (C-3",5"); 138.0 (C-1"); 146.7 (C-4'); 171.0 (OCOCH_3); 171.2 (NCOCH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 672 (78), 657 (26), 388 (94), 178 (56), 160 (63), 135 (96), 114 (43), 72 (44), 44 (79), 43

(100). Найдено, m/z : 672.4245 $[M]^+$. $C_{40}H_{56}N_4O_5$. Вычислено, m/z : 672.4248.

Ацетат (2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS)-1'-ацетил-2а-гидрокси-2-[4-(4-метокси-фенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-5',6а,8а,9-тетраметил-октадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-*b*]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила ((22R,25R)-N,O-диацетил-5а-гидрокси-6β-[4-(4-метоксифенил)-1,2,3-триазол-1-ил]спиросоан) (13). Выход 176 мг (71%), желтоватый аморфный порошок, $[\alpha]_D^{25}$ –46.6 (*c* 0.34, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 613, 663, 755, 796, 836, 867, 923, 968, 985, 1033, 1072, 1108, 1137, 1176, 1247, 1286, 1303, 1322, 1365, 1380, 1454, 1498, 1520, 1584, 1633, 1731, 2873, 2950, 3050, 3428. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.76 (3H, с, 19- CH_3); 0.94 (3H, д, *J* = 6.4, 27- CH_3); 1.00 (3H, с, 18- CH_3); 1.09 (3H, д, *J* = 6.6, 21- CH_3); 1.21–1.62 (9H, м, 1,7,11,12,15,23,24- CH_2 , 9,14-CH); 1.69 (1H, т. д, *J* = 14.1, *J* = 3.4, 1- CH_2); 1.75–1.82 (4H, м, 2,12- CH_2 , 17-CH); 1.93–2.02 (5H, м, 4,11,15,23- CH_2 , 25-CH); 2.04 (3H, с, $OCOCH_3$); 2.11 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 4.0, 4- CH_2); 2.18–2.24 (2H, м, 7,24- CH_2); 2.23 (3H, с, $NCOCH_3$); 2.50–2.56 (1H, м, 8-CH); 2.78–2.89 (2H, м, 26- CH_2 , 5-OH); 3.05–3.10 (1H, м, 20-CH); 3.85 (3H, с, OCH_3); 4.02–4.06 (1H, м, 26- CH_2); 4.20 (1H, д. д. д, *J* = 8.6, *J* = 7.1, *J* = 6.6, 16-CH); 4.33 (1H, уш. с, 6-CH); 5.14–5.21 (1H, м, 3-CH); 6.97 (2H, д, *J* = 8.6, 3",5"-CH); 7.74 (1H, с, 5'-CH); 7.78 (2H, д, *J* = 8.6, 2",6"-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (C-19); 16.4 (C-21); 16.8 (C-18); 18.5 (C-27); 21.1 (C-11); 21.4 ($OCOCH_3$); 24.1 (C-23); 24.4 (C-24); 25.2 ($NCOCH_3$); 26.5 (C-2); 28.0 (C-25); 30.7 (C-7); 31.6 (C-8); 31.9 (C-15); 32.6 (C-1); 38.5 (C-4,20); 38.9 (C-10); 40.3 (C-13); 41.5 (C-12); 45.6 (C-9); 49.0 (C-26); 55.3 (C-14); 55.4 (OCH_3); 62.2 (C-17); 65.2 (C-6); 70.7 (C-3); 76.2 (C-5); 78.9 (C-16); 101.2 (C-22); 114.3 (C-2",6"); 120.1 (C-5'); 123.2 (C-1"); 127.0 (C-3",5"); 146.5 (C-4'), 159.6 (C-4"); 171.0 ($OCOCH_3$); 171.1 ($NCOCH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 688 (31), 556 (79), 176 (55), 175 (57), 163 (76), 162 (62), 149 (59), 132 (66), 114 (100), 43 (92). Найдено, m/z : 688.4197 $[M]^+$. $C_{40}H_{56}N_4O_6$. Вычислено, m/z : 688.4194.

Ацетат (2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS)-1'-ацетил-2а-гидрокси-5',6а,8а,9-тетраметил-2-[4-(3,4,5-триметоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]октадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-*b*]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила ((22R,25R)-N,O-диацетил-5а-гидрокси-6β-[4-(3,4,5-триметоксифенил)-1,2,3-триазол-1-ил]спиросоан) (14). Выход 161 мг (60%), желтоватый аморфный порошок, $[\alpha]_D^{24}$ –60.1 (*c* 0.25, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 609, 623, 665, 681, 756, 800, 856, 924, 966, 1009, 1034, 1068, 1088, 1107, 1128, 1178, 1242, 1363, 1381, 1410, 1429, 1460, 1498, 1589, 1655, 1732, 2873, 2943, 3138, 3425. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.79 (3H, с, 19- CH_3); 0.93 (3H, д, *J* = 6.5, 27- CH_3); 0.99 (3H, с, 18- CH_3); 1.09 (3H, д, *J* = 6.8, 21- CH_3); 1.21–1.61 (9H, м, 1,7,11,12,15,23,24- CH_2 , 9,14-CH); 1.67 (1H, т. д, *J* = 14.2, *J* = 3.2, 1- CH_2); 1.75–1.87 (4H, м, 2,12- CH_2 , 17-CH); 1.93–2.02 (5H, м, 4,11,15,23- CH_2 , 25-CH); 2.04 (3H, с, $OCOCH_3$); 2.10 (1H, д. д, *J* = 12.1, *J* = 4.2, 4- CH_2); 2.08–2.16 (2H, м, 7,24- CH_2); 2.23 (3H, с, $NCOCH_3$); 2.52–2.60 (1H, м, 8-CH); 2.78–

2.89 (2H, м, 26- CH_2 , 5-OH); 3.02–3.08 (1H, м, 20-CH); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.95 (6H, 2 OCH_3); 4.05–4.09 (1H, м, 26- CH_2); 4.20 (1H, д. д. д, *J* = 8.4, *J* = 7.0, *J* = 6.6, 16-CH); 4.30 (1H, уш. с, 6-CH); 5.14–5.21 (1H, м, 3-CH); 7.09 (2H, с, 2",6"-CH); 7.76 (1H, с, 5'-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (C-19); 16.3 (C-21); 16.7 (C-18); 18.5 (C-27); 21.0 (C-11); 21.5 ($OCOCH_3$); 24.0 (C-23); 24.3 (C-24); 25.2 ($NCOCH_3$); 26.4 (C-2); 27.9 (C-25); 30.8 (C-7); 31.5 (C-8); 31.8 (C-15); 32.5 (C-1); 38.3 (C-4); 38.6 (C-20); 38.8 (C-10); 40.24 (C-13); 41.5 (C-12); 45.5 (C-9); 48.8 (C-26); 55.3 (C-14); 56.4 (OCH_3); 61.0 (2 OCH_3); 62.1 (C-17); 65.5 (C-6); 70.7 (C-3); 76.1 (C-5); 78.8 (C-16); 101.2 (C-22); 103.0 (C-2",6"); 120.8 (C-5'); 126.0 (C-1"); 138.2 (C-3",5"); 146.5 (C-4'); 153.7 (C-4"); 171.1 ($OCOCH_3$); 171.2 ($NCOCH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 748 (10), 513 (90), 453 (65), 435 (58), 264 (57), 235 (100), 220 (55), 163 (58), 114 (79), 109 (53). Найдено, m/z : 748.4415 $[M]^+$. $C_{42}H_{60}N_4O_8$. Вычислено, m/z : 748.4406.

Ацетат (2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS)-1'-ацетил-2-[4-(4-фторфенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]-2а-гидрокси-5',6а,8а,9-тетраметилоктадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-*b*]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила ((22R,25R)-N,O-диацетил-5а-гидрокси-6β-[4-(4-фторфенил)-1,2,3-триазол-1-ил]спиросоан) (15). Выход 104 мг (43%), желтоватый аморфный порошок, $[\alpha]_D^{24}$ –65.1 (*c* 0.25, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 611, 663, 696, 757, 813, 840, 865, 923, 966, 1033, 1072, 1137, 1157, 1243, 1322, 1365, 1380, 1400, 1452, 1496, 1582, 1610, 1655, 1731, 2873, 2900, 2950, 3045, 3432. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.74 (3H, с, 19- CH_3); 0.93 (3H, д, *J* = 6.8, 27- CH_3); 1.00 (3H, с, 18- CH_3); 1.08 (3H, д, *J* = 6.8, 21- CH_3); 1.21–1.49 (6H, м, 1,7,11,12,24- CH_2 , 14-CH); 1.53–1.62 (3H, м, 9-CH, 15,23- CH_2); 1.68 (1H, т. д, *J* = 13.0, *J* = 3.4, 1- CH_2); 1.76–1.83 (4H, м, 2,12- CH_2 , 17-CH); 1.91–2.02 (5H, м, 4,11,15,23- CH_2 , 25-CH); 2.04 (3H, с, $OCOCH_3$); 2.14 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 4.2, 4- CH_2); 2.08–2.16 (2H, м, 7- CH_2 , 24- CH_2); 2.21 (3H, с, $NCOCH_3$); 2.52–2.60 (1H, м, 8-CH); 2.78–2.89 (2H, м, 26- CH_2 , 5-OH); 3.08–3.12 (1H, м, 20-CH); 4.00–4.06 (1H, м, 26- CH_2); 4.20 (1H, д. д. д, *J* = 8.4, *J* = 7.2, *J* = 6.6, 16-CH); 4.36 (1H, уш. с, 6-CH); 5.18–5.25 (1H, м, 3-CH); 7.13 (2H, д, *J* = 8.4, 3",5"-CH); 7.82 (2H, д. д, $J_{HH} = 8.4$, $J_{HF} = 5.5$, 2",6"-CH); 7.81 (1H, с, 5'-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 15.9 (C-19); 16.3 (C-21); 16.8 (C-18); 18.5 (C-27); 21.0 (C-11); 21.5 ($OCOCH_3$); 24.0 (C-23); 24.3 (C-24); 25.2 ($NCOCH_3$); 26.5 (C-2); 27.9 (C-25); 30.6 (C-7); 31.5 (C-8); 31.8 (C-12); 32.5 (C-1); 38.3 (C-20); 38.4 (C-4); 38.8 (C-10); 40.3 (C-13); 41.5 (C-15); 45.5 (C-9); 49.0 (C-26); 55.3 (C-14); 62.1 (C-17); 65.3 (C-6); 70.7 (C-3); 76.1 (C-5); 78.8 (C-16); 101.2 (C-22); 115.9 (C-3",5"); 120.5 (C-5'); 126.6 (C-1"); 127.4 (C-2",6"); 145.8 (C-4'); 162.6 ($J_{CF} = 241.2$, C-4"); 171.0 ($OCOCH_3$); 171.1 ($NCOCH_3$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 677 (53), 676 (100), 453 (27), 264 (77), 213 (47), 164 (98), 163 (61), 162 (48), 126 (29), 114 (61). Найдено, m/z : 676.3995 $[M]^+$. $C_{39}H_{53}FN_4O_5$. Вычислено, m/z : 676.3999.

Ацетат (2R,2aR,4S,5'R,6aR,6bS,8aS,8bR,9S,10R,11aS,12aS,12bS)-1'-ацетил-2а-гидрокси-5',6а,8а,9-тетра-

метил-2-[4-(пиридин-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил]октадекагидроспиро[нафто[2',1':4,5]индено[2,1-*b*]фуран-10,2'-пиперидин]-4-ила ((2*R*,25*R*)-*N*,*O*-диацетил-5 α -гидрокси-6 β -[4-(пиридин-2-ил)-1,2,3-триазол-1-ил]-спиросолан) (16). Выход 123 мг (52%), коричневатый аморфный порошок, $[\alpha]_D^{25}$ –44.2 (с 0.29, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 619, 665, 692, 752, 784, 836, 867, 921, 966, 1033, 1072, 1153, 1245, 1321, 1365, 1380, 1405, 1436, 1471, 1550, 1571, 1604, 1635, 1731, 2873, 2937, 2950, 3056, 3419. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 0.77 (3H, с, 19-CH₃); 0.93 (3H, д, *J* = 6.6, 27-CH₃); 0.99 (3H, с, 18-CH₃); 1.10 (3H, д, *J* = 6.6, 21-CH₃); 1.19–1.46 (6H, м, 1,7,11,12,24-CH₂, 14-CH); 1.55–1.63 (3H, м, 9-CH, 15,23-CH₂); 1.69 (1H, т. д, *J* = 12.7, *J* = 2.8, 1-CH₂); 1.75–1.82 (4H, м, 2,12-CH₂, 17-CH); 1.91–1.99 (5H, м, 4,11,15,23-CH₂, 25-CH); 2.03 (3H, с, OCOCH₃); 2.16 (1H, д. д, *J* = 12.6, *J* = 4.0, 4-CH₂); 2.16–2.24 (2H, м, 7,24-CH₂); 2.24 (3H, с, NCOCH₃); 2.54–2.62 (1H, м, 8-CH); 2.78–2.89 (2H, м, 26-CH₂, 5-OH); 2.98–3.06 (1H, м, 20-CH); 4.06–4.12 (1H, м, 26-CH₂); 4.20 (1H, д. д. д, *J* = 8.2, *J* = 7.3, *J* = 6.8, 16-CH); 4.38 (1H, уш. с, 6-CH); 5.16–5.22 (1H, м, 3-CH); 7.25 (1H, д, *J* = 6.5, 6"-CH); 7.80 (1H, д. д, *J* = 7.2, *J* = 6.8, 4"-CH); 8.19 (1H, с, 5'-CH); 8.23 (1H, д. д, *J* = 7.2, *J* = 6.5, 5"-CH); 7.82 (1H, д, *J* = 6.8, 3"-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 15.7 (C-19); 16.4 (C-21); 16.8 (C-18); 18.4 (C-27); 21.1 (C-11); 21.5 (OCOCH₃); 24.0 (C-23); 24.4 (C-24); 25.2 (NCOCH₃); 26.5 (C-2); 28.0 (C-25); 30.7 (C-7); 31.5 (C-8); 31.8 (C-15); 32.6 (C-1); 38.3 (C-20); 38.3 (C-4); 38.8 (C-10); 40.3 (C-13); 41.5 (C-12); 45.5 (C-9); 48.7 (C-26); 55.4 (C-14); 62.1 (C-17); 65.5 (C-6); 70.7 (C-3); 76.0 (C-5); 78.9 (C-16); 101.2 (C-22); 120.3 (C-5"); 122.9 (C-6"); 123.4 (C-4"); 137.1 (C-5"); 147.1 (C-4"); 149.2 (C-3"); 150.1 (C-1"); 172.0 (OCOCH₃); 171.2 (NCOCH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 659 (7), 513 (12), 265 (16), 264 (100), 236 (16), 192 (11), 57 (11), 43 (59), 41 (15), 39 (14). Найдено, *m/z*: 659.4041 [M]⁺. C₃₈H₅₃N₅O₅. Вычислено, *m/z*: 659.4046.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 17-73-10274) и РФФИ (грант 18-03-01012).

Авторы благодарят Химический исследовательский центр коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических исследований.

Список литературы

- (a) Indrayanto, G.; Cholies, N.; Wahyudi *Planta Med.* **1985**, *51*, 470. (b) Eltayeb, E. A.; Al-Ansari, A. L.; Roddick, J. G. *Phytochemistry* **1997**, *46*, 489. (c) Lee, M.-H.; Cheng, J.-J.; Lin, C.-Y.; Chen Y.-J.; Lu M.-K. *Process Biochem.* **2007**, *42*, 899.
- Chandler, S.; Dodds, J. *Plant Cell Rep.* **1983**, *2*, 69. (b) Amir, M.; Kumar, S. *J. Sci. Ind. Res.* **2004**, *63*, 116.
- Chataing, B.; Concepción, J. L.; Lobatón, R.; Usubillaga, A. *Planta Med.* **1998**, *64*, 31.
- Lin, C.-N.; Chung, M.-I.; Gan, K.-H. *Planta Med.* **1988**, *54*, 222.
- Pandurangan, A.; Khosa, R. L.; Hemalatha, S. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2010**, *12*, 691.
- (a) Emmanuel, S.; Ignacimuthu, S.; Perumalsamy, R.; Amalraj, T. *Fitoterapia* **2006**, *77*, 611. (b) Chiu, F.-L.; Lin, J.-K. *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 2407.

- (a) Lin, C.-N.; Lu, C.-M.; Cheng, M.-K.; Gan, K.-H.; Won, S.-J. *J. Nat. Prod.* **1990**, *53*, 513. (b) Shen, K.-H.; Hung, J.-H.; Chang, C.-W.; Weng, Y.-T.; Wu, M.-J.; Chen, P.-S. *Chem.–Biol. Interact.* **2017**, *268*, 129. (c) Xu, X.-H.; Zhang, L.-L.; Wu, G.-S.; Chen, X.; Li, T.; Chen, X.; Wang, Y.-T.; Lu, J.-J. *Planta Med.* **2017**, *83*, 254.
- (a) Koduru, S.; Grierson, D. S.; van de Venter, M.; Afolayan, A. J. *Pharm. Biol.* **2007**, *45*, 613. (b) Sharma, T.; Airao, V.; Panara, N.; Vaishnav, D.; Ranpariya, V.; Sheth, N.; Parmar, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2014**, *725*, 40. (c) Munari, C. C.; de Oliveira, P. F.; Campos, J. C. L.; Martins, S. de P. L.; Da Costa, J. C.; Bastos, J. K.; Tavares, D. C. *J. Nat. Med.* **2014**, *68*, 236. (d) Cham, B. E. *Int. J. Clin. Med.* **2017**, *8*, 692.
- (a) Сейфулла, К. И. *Фармакол. и токсикол.* **1965**, *28*, 657. (b) Lecanu, L.; Hashim, A. I.; McCourty, A.; Giscos-Douriez, I.; Dinca, I.; Yao, W.; Vicini, S.; Szabo, G.; Erdélyi, F.; Greeson, J.; Papadopoulos, V. *Neuroscience* **2011**, *183*, 251. (c) Chauhan, K.; Sheth, N.; Ranpariya, V.; Parmar, S. *Pharm. Biol.* **2011**, *49*, 194. (d) Desai, A. B.; Kagathara, V. G.; Joshi, H.; Rangani, A. T.; Mungra, H. *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 732.
- (a) Zha, X. M.; Zhang, F. R.; Shan, J. Q.; Zhang, Y. H.; Liu, J. O.; Sun, H.-B. *Chin. Chem. Lett.* **2010**, *21*, 1087. (b) Cui, C. Z.; Wen, X. S.; Cui, M.; Gao, J.; Sun, B.; Lou, H. X. *Drug Discoveries Ther.* **2012**, *6*, 9.
- (a) Li, H.; Liu, H.-M.; Ge, W.; Huang, L.; Shan, L. *Steroids* **2005**, *70*, 970. (b) Jastrzebska, I.; Morzycki, J. W. *Steroids* **2017**, *127*, 13.
- (a) Ирисметов, М. П.; Харламова, Т. В.; Джембаев, Б. Ж.; Пралиев, К. Д. *Изв. Министерства образования и науки РК. Сер. хим.* **2000**, *4*, 82. (b) Ирисметов М. П. Автореф. дис. докт. хим. наук; Алматы, 1993 г.
- (a) Friedman, M.; Rayburn, J. R.; Bantle, J. A. *Food Chem. Toxicol.* **1991**, *29*, 537. (b) Jiang, Q.-W.; Chen, M.-W.; Cheng, K.-J.; Yu, P.-Z.; Wei, X.; Shi, Z. *Med. Res. Rev.* **2016**, *36*, 119.
- Briggs, L. H.; O'Shea, T. *J. Chem. Soc.* **1952**, 1654.
- (a) Tolstikov, G. A.; Yur'ev, V. P.; Gailyunas, I. A.; Dzhemilev, U. M. *J. Gen. Chem. USSR* **1974**, *44*, 205. [*Журн. общ. химии* **1974**, *44*, 215.] (b) Cambie, R. C.; Potter, G. J.; Read, R. W.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *Aust. J. Chem.* **1981**, *34*, 599.
- (a) Cimarelli, C.; Fratoni, D.; Palmieri, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2234. (b) Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5641.
- Feher, K.; Balogh, J.; Csók, Z.; Kegl, T.; Kollar, L.; Skoda-Foldes, R. *Steroids* **2012**, *77*, 738.
- (a) Lipeeva, A. V.; Shults, E. E.; Makhneva, E. A.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2013**, *49*, 551. [*Химия гетероцикл. соединений* **2013**, 591.] (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.; Shults, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1302. [*Химия гетероцикл. соединений* **2017**, *53*, 1302.]
- (a) Wang, P.; Liu, X.; Zhang, S. *Chin. J. Chem.* **2013**, *31*, 187. (b) Kamata, K.; Yamaguchi, S.; Kotani, M.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2407.
- Creary, X.; Anderson, A.; Brophy, C.; Crowell, F.; Funk, Z. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8756.
- Patel, A. V.; Blunden, G.; Crabb, T. A. *Phytochemistry* **1994**, *35*, 125.
- Wu, J.-J.; Shi, Y.; Tian, W.-S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1215.
- Odlo, K.; Hentzen, J.; dit Chabert, J. F.; Ducki, S.; Gani, O. A.; Sylte, I.; Skrede, M.; Flörenes, V. A.; Hansen, T. V. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4829.