

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Пермский государственный национальный исследовательский университет»

На правах рукописи

Степанова Екатерина Евгеньевна

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ 4-АЦИЛЗАМЕЩЕННЫХ
ГЕТАРЕНО[*e*]ПИРРОЛ-2,3-ДИОНОВ С ДИЕНОФИЛАМИ**

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор
Масливец Андрей Николаевич

Пермь – 2015

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов (обзор литературы).....	9
1.1 Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием моноциклических 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов	9
1.1.1 Взаимодействие моноциклических 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов с ациклическими олефинами.....	9
1.1.2 Взаимодействие моноциклических 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов с циклическими олефинами.....	11
1.1.3 Взаимодействие моноциклических 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов с C=N диенофилами	13
1.1.4 Взаимодействие моноциклических 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов с замещенными 1,3-бутадиенами.....	13
1.2 Реакции [4+2]-циклоприсоединения 4-ацилзамещенных гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов	16
1.2.1 Взаимодействие гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с олефинами.....	17
1.2.2 Взаимодействие гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с замещенными 1,3-бутадиенами	18
1.2.3 Взаимодействие гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с аринами.....	19
1.3 Реакции фотохимически инициируемого [2+2]-циклоприсоединения с участием моноциклических 1 <i>H</i> -пиррол-2,3-дионов.....	20
1.4 Реакции фотохимически инициируемого [2+2]-циклоприсоединения с участием гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов	22
Выводы по главе 1.....	23
Глава 2. Исследование взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с диенофилами (обсуждение полученных результатов)	24
2.1 Синтез 4-ацилзамещенных гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов	24

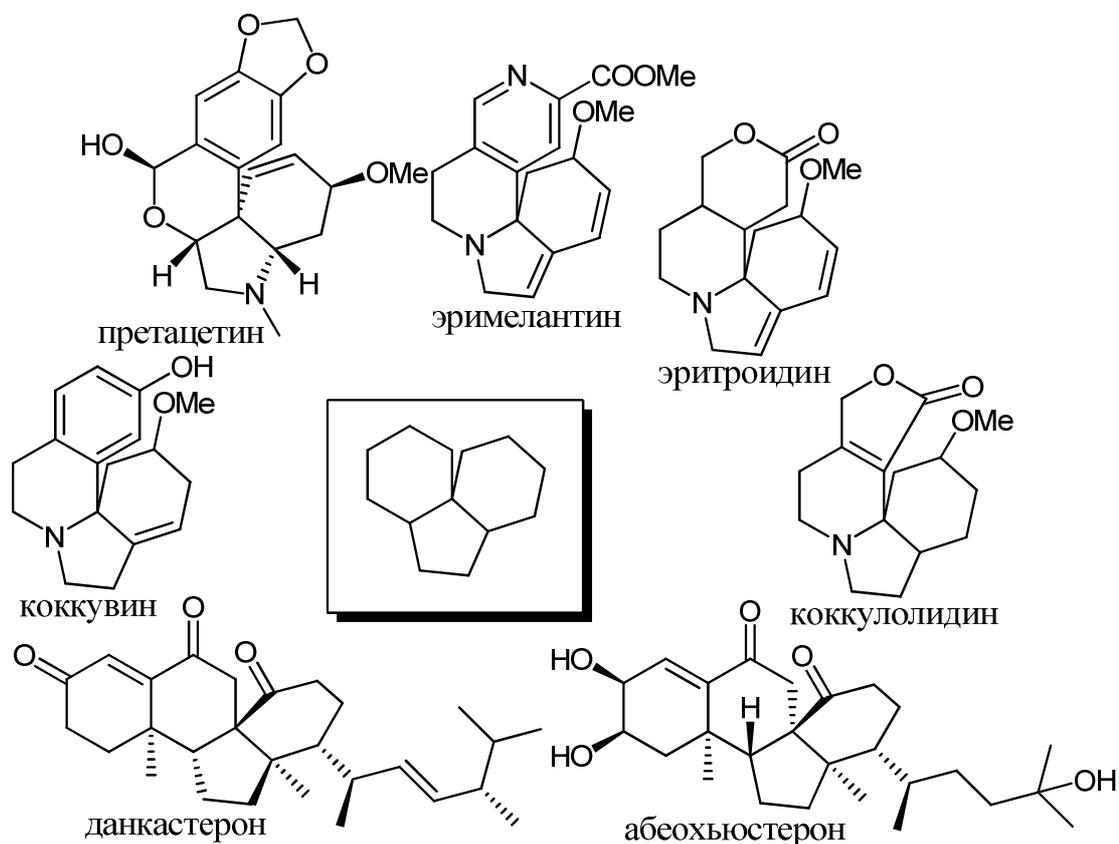
2.2 Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с C=C диенофилами.....	25
2.2.1 Взаимодействие с ациклическими алкоксиолефинами	25
2.2.2 Взаимодействие с винилацетатом	34
2.2.3 Взаимодействие со стиролом.....	36
2.2.4 Взаимодействие с циклическими алкоксиолефинами	41
2.2.5 Взаимодействие с <i>транс</i> -стильбеном.....	50
2.3 Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с C=N диенофилами.....	53
2.3.1 Взаимодействие с основаниям Шиффа	53
2.3.2 Взаимодействие с дициклогексилкарбодиимидом.....	56
2.4 Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[<i>e</i>]пиррол-2,3-дионов с C=O диенофилами.....	60
Выводы по главе 2.....	70
Глава 3. Экспериментальная часть	71
3.1 Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.....	71
3.2 Исследование биологической активности ряда синтезированных соединений.....	122
Выводы по главе 3.....	124
Заключение	125
Список литературы	127

Введение

Актуальность темы. Одной из задач современной органической химии является развитие простых и эффективных методов синтеза сложных молекул. В связи с этим в последнее время привлекают внимание исследователей 1*H*-пиррол-2,3-дионы, в том числе аннелированные различными гетеросистемами по стороне [e]. Хорошо изучены нуклеофильные превращения 1*H*-пиррол-2,3-дионов под действием как моно-, так и разнообразных бинуклеофильных реагентов.

Вместе с тем, 4-ацил-1*H*-пиррол-2,3-дионы показали себя активными в реакции Дильса-Альдера, участвуя в ней как в роли диенофилов, так и диенов. Синтезы, основанные на реакции Дильса-Альдера, привлекают внимание исследователей в связи с требованиями зеленой химии.

Реакции [4+2]-циклоприсоединения 4-ацилзамещенных гетарено[e]пиррол-2,3-дионов ведут к трудно доступной системе ангулярных полигетероциклов, в основе которой лежит пергидробензо[с]инденовый остов.



Интерес к структурам, содержащим подобный фрагмент каркаса, неуклонно растет в связи с тем, что в природе обнаружено большое число соединений, обладающих выраженной биологической активностью и содержащих соответствующий фрагмент каркаса.

Варьируя строение гетаренового фрагмента гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов можно синтезировать разнообразные гетероциклические каркасы.

Степень разработанности темы исследования. Большинство проведенных ранее исследований в рамках обозначенной темы было направлено на изучение взаимодействия моноциклических 4-ацилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с диенами и диенофилами, а также на взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных изохинолиновым фрагментом, с диенами с целью получения гетероциклической системы индоло[7*a*,1-*a*]изохинолина, встречающейся в эритриновых алкалоидах. Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами, ведущее к гетероциклической системе гетарено[*a*]пирано[4,3-*b*]пиррола – гетероциклического аналога 13(14→8)*abeo*-стероидов, ранее не изучалось.

Цель работы. Исследование взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с полярными и неполярными C=C, C=N и C=O диенофилами ациклического и циклического строения.

Задачи исследования.

1. Исследование взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами с последовательным усложнением структуры.
2. Изучить влияние конденсированного гетероцикла 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов и структуры диенофила на протекание реакций.
3. Исследовать биологическую активность синтезированных соединений.

Научная новизна. Показано, что взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с олефинами представляет собой пример гетеро-реакции Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями.

Установлено, что монозамещенные этилены вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения к 4-ацилзамещенным гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионом по сис-

теме сопряженных связей $O=C-C^4=C^5$, а диастереоселективность реакции зависит от строения заместителя в этилене и используемого растворителя.

Впервые показано, что взаимодействие 1,2-дизамещенных этиленов с 4-ацилзамещенными гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионом протекает с образованием продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера и реакции Михаэля.

Обнаружено, что взаимодействие 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов с циклоалканами протекает с образованием двух рядов продуктов: 2-гидрокси-2-(2-оксоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов и 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов.

Теоретическая значимость. Установлены закономерности взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами, представляющего собой гетеро-реакцию Дильса-Альдера с обращенными электронными требованиями. Найдено, что регио- и стереоселективность взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами зависит от строения диенофила и используемого растворителя.

Практическая значимость. Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных 3а-(пиран-5-ил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 3а-(1,2-дифенилвинил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 3а-(пиран-5-ил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, 2-гидрокси-2-(2-оксоциклоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов, 3а-(фуран-4-ил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанов, спиро[фуоро[2,3-*b*]фуран-3,2'-пирролов], 6,8,20-триокса-13-азапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкозанов, 6,8-диокса-13,20-диазпентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкозанов, 5,7,19-триокса-12-азапентацикло[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкозанов. Разработан новый подход к синтезу гетероциклических аналогов 13(14→8)абео-стероидов – замещенных 3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов и 15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди продуктов синтеза обна-

ружены соединения, проявляющие антиноцицептивную активность, превосходящую активность анальгина.

Методология и методы исследования. Синтез исходных гетарено[*e*]-пиррол-2,3-дионов осуществлен методом взаимодействия гетероциклических енаминов с оксалилхлоридом в среде безводных апротонных растворителей. В рамках проведенных исследований был использован широкий набор классических методов органического синтеза, выделение продуктов реакции проведено нехроматографическими методами. Для установления структуры синтезированных соединений использованы современные методы установления структуры и состава: спектроскопия ИК, ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , масс-спектрометрия, *ультра*-высокоэффективная жидкостная хромато-масс спектрометрия, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Контроль и оптимизацию условий протекания реакций проводили методами спектроскопии ЯМР ^1H , *ультра*-высокоэффективной жидкостной хромато-масс спектрометрии, тонкослойной хроматографии.

Основные положения, выносимые на защиту:

- Общие закономерности и специфические особенности взаимодействия 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионов (гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов) с $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{N}$ и $\text{C}=\text{O}$ диенофилами.
- Разработка методов синтеза гетероциклических аналогов 13(14→8)абеостероидов – замещенных 3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадеканов и 15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадеканов.
- Разработка методов синтеза 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октанов и 2-гидрокси-2-(2-оксоциклоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов.
- Анализ строения синтезированных рядов соединений с использованием современных физико-химических методов.
- Исследование биологической активности синтезированных соединений.

Достоверность полученных данных подтверждается использованием современных приборов для определения структуры органических соединений, контроля их чистоты.

Личный вклад автора. В диссертационной работе обсуждены и обобщены результаты, полученные лично автором или в соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в планировании эксперимента, проведении анализа полученных результатов, написании научных статей и патентов.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 7 статей в рецензируемом журнале, входящем в перечень ВАК, получены 3 патента РФ на изобретения.

Апробация. Результаты работы доложены на III международной конференции «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Пятигорск, 2013), I, II и III Всероссийской конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2011, 2012, 2014), VII Всероссийской конференции молодых ученых, аспирантов и студентов по химии и наноматериалам «Менделеев-2013» (Санкт-Петербург, 2013).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа общим числом 139 страниц машинописного текста состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, приложения и заключения, содержит 16 рисунков, 6 таблиц. Список литературы включает 103 наименования работ отечественных и зарубежных авторов.

Благодарность. Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. Алиеву З.Г. (Институт проблем химической физики РАН, г.Черноголовка Московской обл.), к.х.н. Слепухину П.А. (Институт органического синтеза УрО РАН, г.Екатеринбург) и к.х.н. Дмитриеву М.В. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение рентгеноструктурных исследований, к.х.н. Кодессу М.И. (Институт органического синтеза УрО РАН, г.Екатеринбург) и к.х.н. Мокрушину И.Г. (ПГНИУ, г.Пермь) за проведение исследований соединений методом спектроскопии ЯМР, к.фарм.н. Махмудову Р.Р. за проведение скрининга биологической активности синтезированных соединений (Естественнонаучный институт, г.Пермь).

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, Министерства образования Пермского края (конкурс МИГ) и РФФИ (гранты 12-03-00696, 13-03-96009, 14-03-92693).

Глава 1. Реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием 1*H*-пиррол-2,3-дионов (обзор литературы)

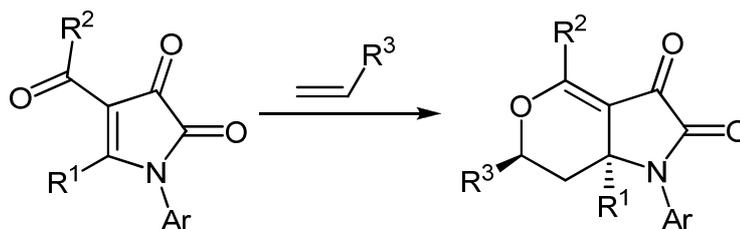
Целью настоящего обзора является систематизация литературных данных по реакциям циклоприсоединения с участием 1*H*-пиррол-2,3-дионов.

1.1 Реакции термически инициируемого [4+2]-циклоприсоединения с участием моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов

Моноциклические 1*H*-пиррол-2,3-дионы показали себя активными в реакциях типа Дильса-Альдера, участвуя в них как в роли диенофилов, так и диенов. На основе этих реакций оказался возможным синтез ряда труднодоступных азотсодержащих гетероциклов. В 1984 году профессор Т. Сано опубликовал обзор по описанным в литературе к тому моменту реакциям циклоприсоединения 1*H*-пиррол-2,3-дионов [1].

1.1.1 Взаимодействие моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими олефинами

При взаимодействии моноциклических 4-ацилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими олефинами происходит образование пирано[4,3-*b*]пирролов – продуктов [4+2]-циклоприсоединения C=C связи олефинов по сопряженной системе связей C⁵=C⁴-C=O пирролдионов (Схема 1.1) [1-6]. Взаимодействие протекает диастереоселективно с образованием *эндо*-продуктов, что характерно для реакции Дильса-Альдера [2].



Ar = Ph, C₆H₄OMe-4, C₆H₄Me-4; R¹ = Ph, COOEt, COC₆H₄OMe-4, COC₆H₄Me-4;
R² = Ph, COOPr-*i*, C₆H₃(Me)₂-2,5, C₆H₄Me-4; R³ = OEt, OBu, Ph, OAc, Bu

Схема 1.1 – Схема взаимодействия моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с монозамещенными этиленами

Выход продукта сильно зависит от величины электронодонорного эффекта заместителя R^3 в олефине: $OEt > Ph > OAc > Bu$ [2].

Олефины, содержащие электроноакцепторные заместители (метил акрилат, 1,2-*цис*- и *транс*-дихлорэтилены), не образуют циклоаддукты с пирролдионами даже при длительном нагревании при высокой температуре (160°C) [2].

Термическое циклоприсоединение 4-бензоил-5-этоксикарбонил-1-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1-фенил-1-триметилсилиоксиэтиленом проходит с образованием трех продуктов: нормального циклоаддукта гетеро-реакции Дильса-Альдера и двух продуктов присоединения по Михаэлю (Схема 1.2) [2].

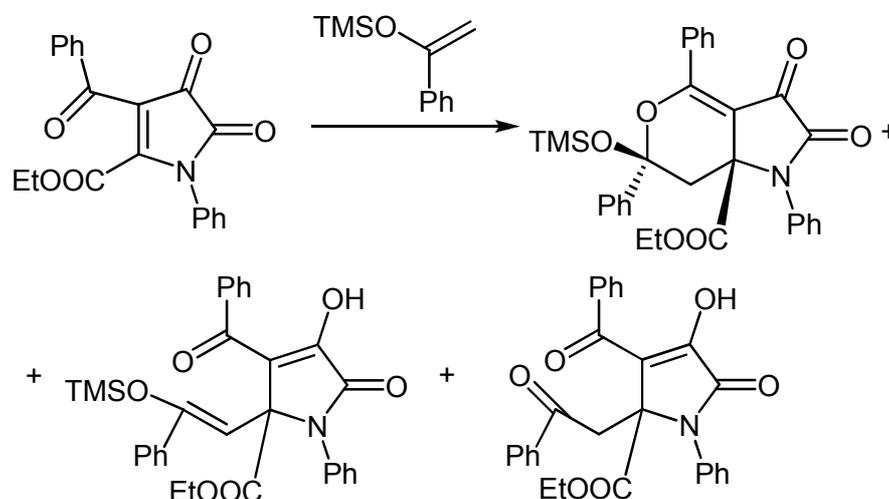


Схема 1.2 – Схема взаимодействия 4-бензоил-5-этоксикарбонил-1-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1-фенил-1-триметилсилиоксиэтиленом

Показано, что продукты присоединения по Михаэлю могут быть получены путем гидролиза циклоаддукта гетеро-реакции Дильса-Альдера при пропускании его раствора через колонку с силикагелем, либо при кипячении его в смеси $MeOH-CH_2Cl_2$ (Схема 1.3) [2].

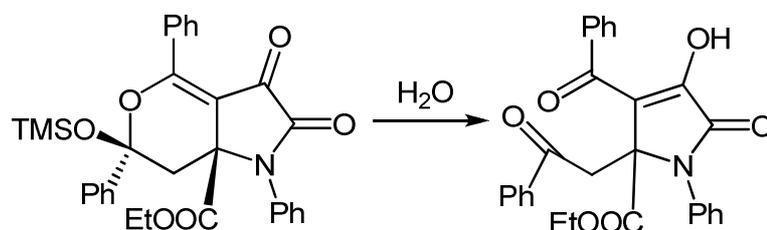


Схема 1.3 – Схема гидролиза циклоаддукта гетеро-реакции Дильса-Альдера

Взаимодействие 1-бензил-4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с диэтоксиэтиленом протекает с образованием цвиттер-ионного интермедиата А,

который в условиях проведения реакции гидролизуется с последующим отщеплением этанола и образованием 1-бензил-4-бензоил-3-гидрокси-5-фенил-5-этоксикарбонилметил-2,5-дигидро-пиррол-2-она (Схема 1.4) [7].

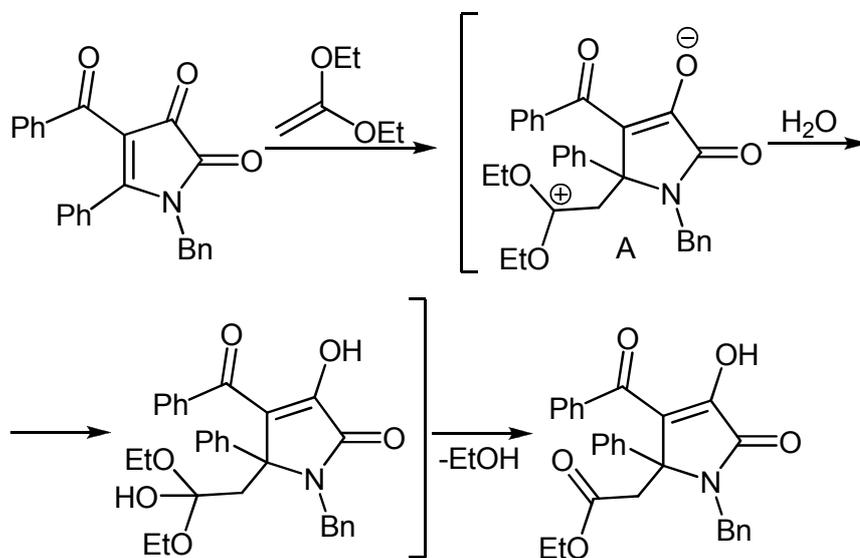


Схема 1.4 – Схема взаимодействия 1-бензил-4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с диэтоксиэтиленом

1.1.2 Взаимодействие моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклическими олефинами

Взаимодействие 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с циклопентеном и циклогексеном протекает по схеме [4+2]-циклоприсоединения С=С связи олефинов по сопряженной системе связей $C^5=C^4-C=O$ пирролдиона и приводит к образованию 6,7-триметилен- и 6,7-тетраметиленипирано[4,3-*b*]пирролов соответственно (Схема 1.5) [1-3]. Данное взаимодействие протекает с высокой диастереоселективностью в отношении *эндо*-циклоаддукта [2].

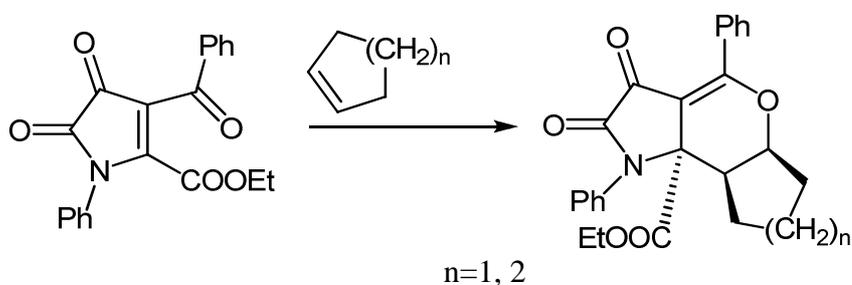


Схема 1.5 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с циклоалкенами

Циклоприсоединение 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-

диона с 2,3-дигидрофураном происходит регио- и диастереоселективно с образованием производных пирроло[3,2-*c*]фууро[5,6-*e*]пирана (Схема 1.6) [2].

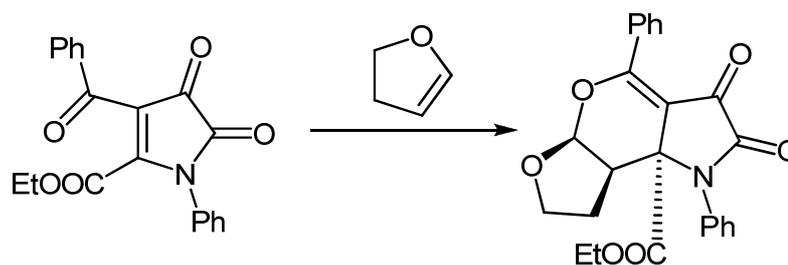


Схема 1.6 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с дигидрофураном

Взаимодействие моноциклических 4-ацилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с 3,4-дигидро-2*H*-пираном происходит также регио- и диастереоселективно, с образованием производных пирроло[3,2-*c*]пирано[3,2-*e*]пирана (Схема 1.7) [1-3, 6].

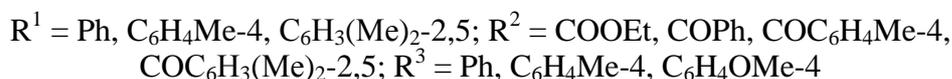
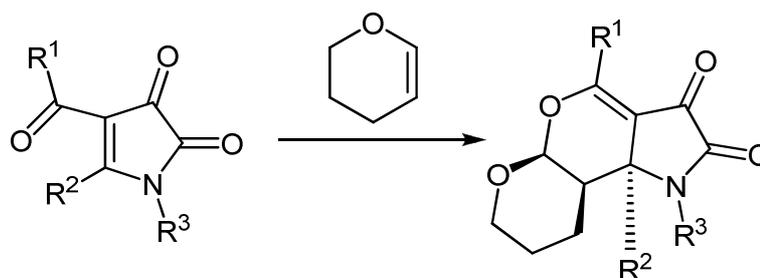


Схема 1.7 – Схема взаимодействия моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с дигидропираном

При нагревании 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1-триметилсилилоксициклопентеном образуется только продукт присоединения по Михаэлю, по-видимому, вследствие гидролиза соответствующего циклоаддукта гетеро-реакции Дильса-Альдера. Нестабильность этого циклоаддукта может быть объяснена, по мнению авторов, стерическим напряжением конденсированного циклопентанового кольца (Схема 1.8) [2, 3].

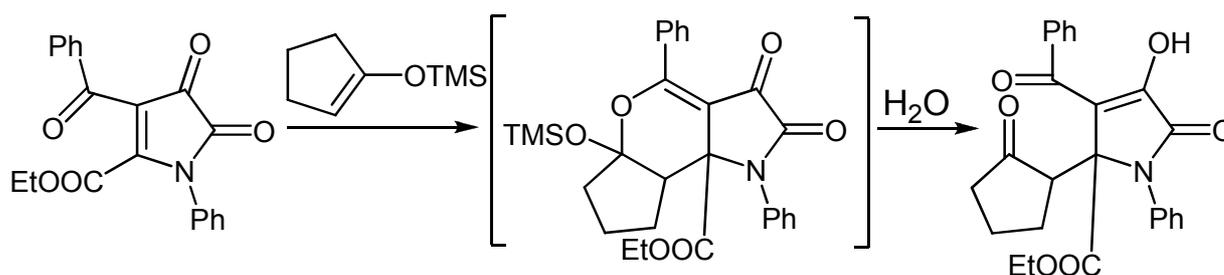


Схема 1.8 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1-триметилсилилоксициклопентеном

При реакции 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1-триметилсилилоксициклогексеном образуется нормальный циклоаддукт гетеро-реакции Дильса-Альдера, который гидролизуется при элюировании на силикагеле, образуя продукт присоединения по Михаэлю (**Схема 1.9**) [2].

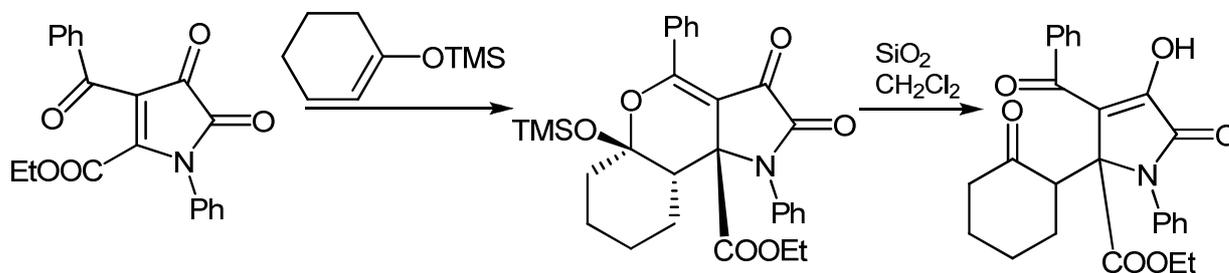
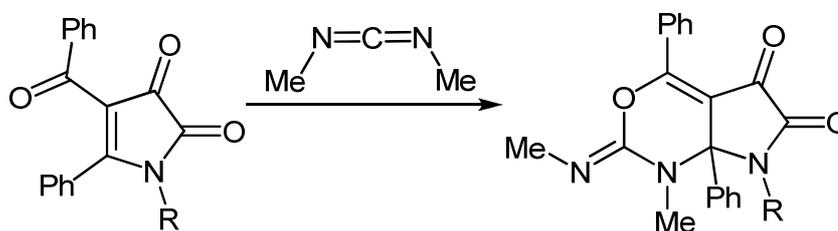


Схема 1.9 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1-триметилсилилоксициклогексеном

1.1.3 Взаимодействие моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с C=N диенофилами

4-Бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионы при комнатной температуре вступают в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с диметилкарбодиимидом с образованием пирроло[2,3-*d*][1,3]оксазинов (**Схема 1.10**) [8].



R = Me, Bu, Ph, C₆H₄Me-4

Схема 1.10 – Схема взаимодействия 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с карбодиимидом

1.1.4 Взаимодействие моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов с замещенными 1,3-бутадиенами

Взаимодействие 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с замещенными 1,3-бутадиенами приводит к образованию смеси пирано[4,3-*b*]пирролов и гидрированных индолов (**Схема 1.11**) [1, 9-11]. Пиранопирролы образуются в результате гетеро-реакции Дильса-Альдера, в которой пирролдион выступает в роли диена, а гидрированные индолы образуются в результате нормальной реакции Дильса-Альдера, в которой пирролдион выступает в роли диенофила. Пиранопирролы при нагревании претерпевают [3,3]-сигматропный сдвиг (перегруппировку Кляйзена), образуя гидрированные индолы.

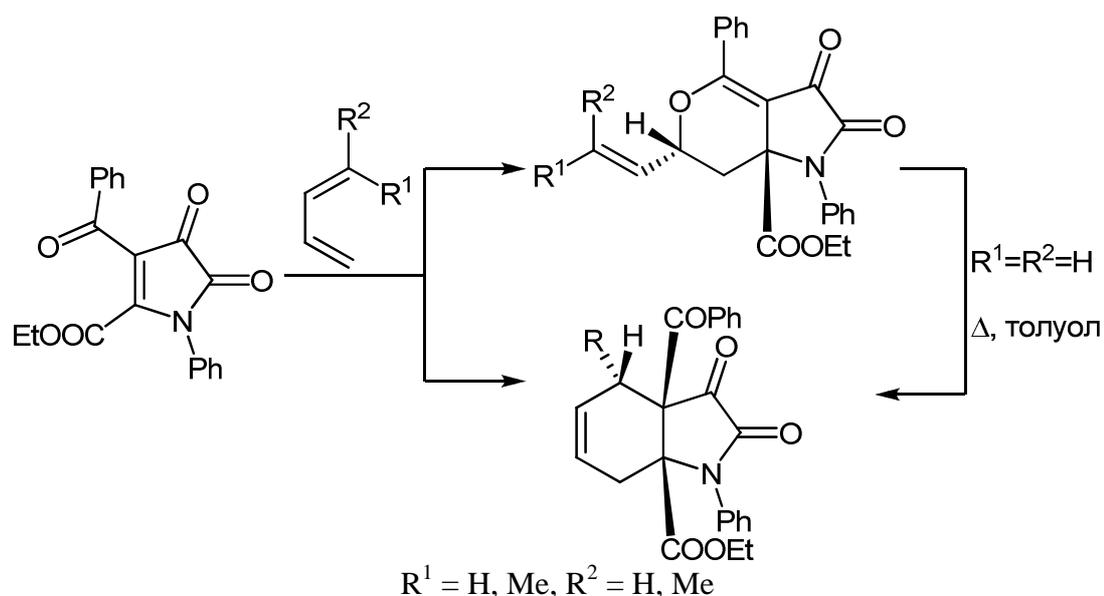


Схема 1.11 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с замещенными 1,3-бутадиенами

Соотношение продуктов нормальной и гетеро-реакции Дильса-Альдера зависит от температуры проведения реакции. Пиранопирролы – основные продукты при низких температурах (90 °С), а индолы – при высоких (160 °С) [10].

Интересный результат был получен с (*E*)- и (*Z*)-1,3-пентадиенами. Взаимодействие 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с (*E*)-1,3-пентадиеном приводит к образованию гидрированного индола в качестве основного, а пиранопиррола – в качестве минорного продукта реакции. При взаимодействии с (*Z*)-1,3-пентадиеном в тех же реакционных условиях пиранопиррол был основным, а гидрированный индол – минорным продуктом (**Схема 1.12**) [10].

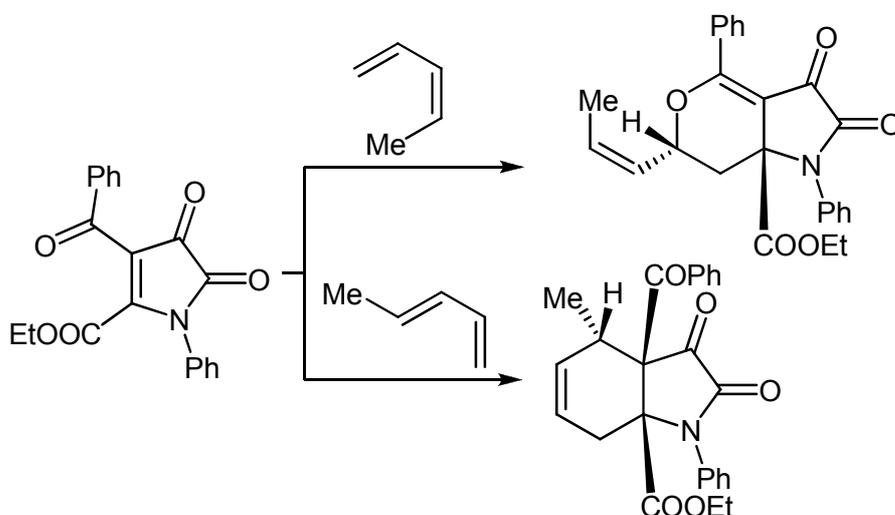


Схема 1.12 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с (*E*)- и (*Z*)-1,3-пентадиенами

Взаимодействие 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с 1,3-бутадиенами, имеющими сильные электронодонорные заместители, приводит к образованию гидрированных индолов – продуктов нормальной реакции Дильса-Альдера (Схема 1.13) [10].

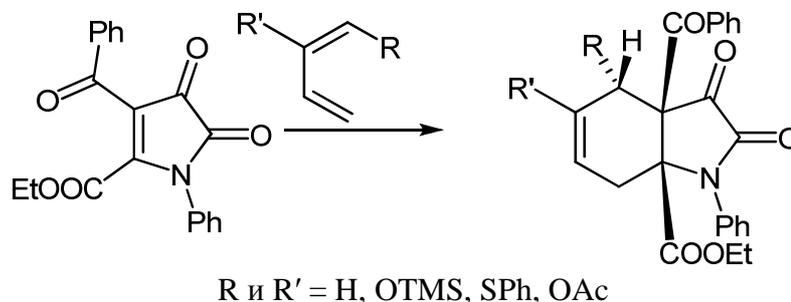


Схема 1.13 – Схема взаимодействия 4-бензоил-1-фенил-5-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с замещенными 1,3-бутадиенами

Взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бутадиеном проводимое в хлористом метиле или ДМФА при 120 °С приводит к образованию [2+2]-циклоаддукта с 10% выходом, который может быть получен встречным синтезом при УФ облучении реакционной смеси (Схема 1.14) [12, 13]. [2+2]-Циклоаддукт при нагревании легко перегруппировывается в продукт реакции Дильса-Альдера – частично гидрированный индол [12, 13].

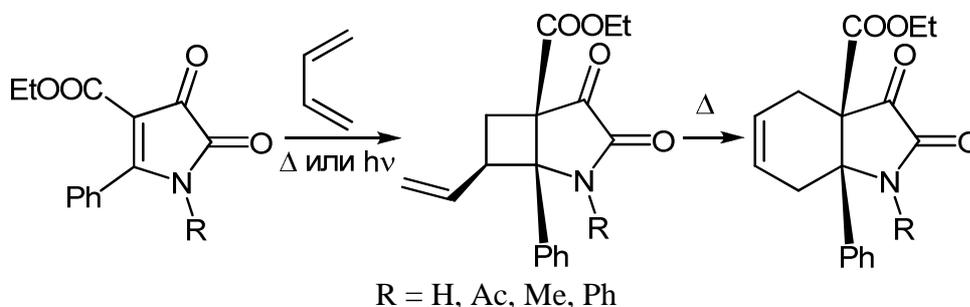
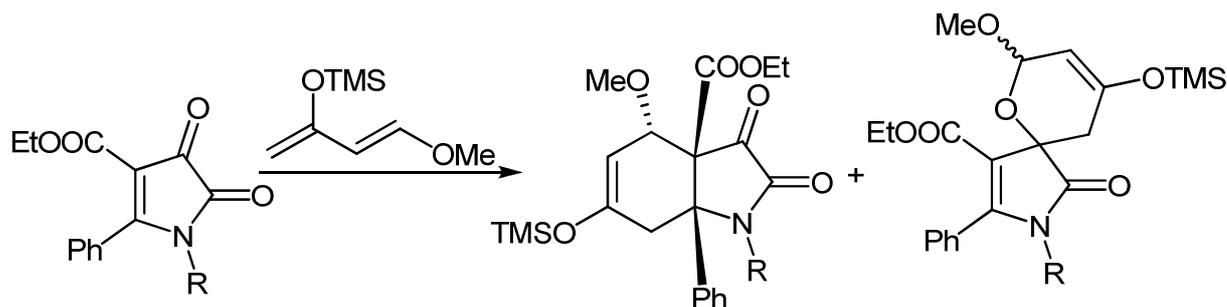


Схема 1.14 – Схема взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с 1,3-бутадиеном

По аналогичной схеме протекает взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклопентадиеном [14].

5-Фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы реагируют с 1-метокси-3-триметилсилиокси-1,3-бутадиеном с образованием смеси ен-продуктов – частично гидрированных индолов (продуктов нормальной реакции Дильса-Альдера, в которой пирролдионы выступают как С=С диенофилы) и он-продуктов – спиро-пирролов (продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера, в которой пирролдио-

ны выступают как C=O диенофилы) (Схема 1.15) [15].

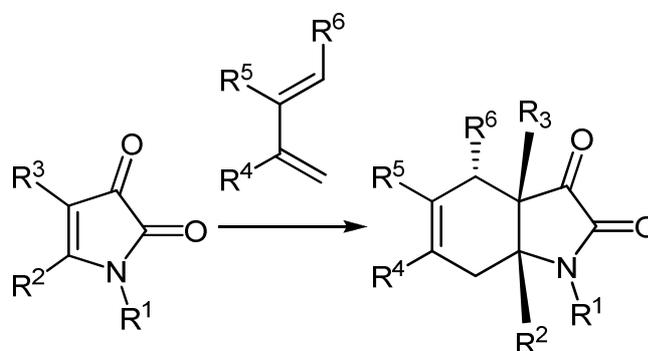


R = H, Me, Et, *i*-Pr, CH₂COOEt, All

Схема 1.15 – Схема взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с замещенными 1,3-бутадиенами

Соотношение этих продуктов зависит от объема радикала R в пирролдионе. С увеличением объема заместителя R возрастает доля он-продуктов [15]. Кроме того, использование хлорида цинка в качестве катализатора ведет к увеличению доли он-продуктов [15].

4-Алкоксикарбонил-, 5-алкоксикарбонил- и 4,5-диалкоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионы взаимодействуют с 1,3-бутадиенами с образованием продуктов нормальной реакции Дильса-Альдера – частично гидрированных индолов (Схема 1.16) [16, 17]. Реакция протекает с высокой стереоселективностью.



R¹ = H, Ac, C₆H₄OMe-4, R² = H, COOEt, COOMe, R³ = H, COOEt, COOMe, R⁴ = H, OTMS, Me, R⁵ = H, OTMS, Me, R⁶ = H, OTMS, OMe, OAc, SPh

Схема 1.16 – Схема взаимодействия алкоксикарбонилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с замещенными 1,3-бутадиенами

1.2 Реакции термически инициируемого [4+2]-циклоприсоединения 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы также показали себя активными в реакциях Дильса-Альдера, участвуя в них как в роли диенофилов, так и диенов. На основе этих реакций оказался возможным синтез природных соединений типа

эритриновых алкалоидов [1, 18-26]. Опубликован обзор по синтезу эритриновых алкалоидов на основе циклоприсоединения гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон [26].

1.2.1 Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон с олефинами

При взаимодействии 3-(4-хлорбензоил)-4-(4-хлорфенил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2-дионон с алкилвиниловыми эфирами получены продукты реакции [4+2]-циклоприсоединения C=C связи олефинов по сопряженной системе связей $C^3=C^{3a}-C=O$ пирролдионон – 16-алкокси-2,14-ди(4-хлорфенил)-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-2,4,6,8,13-пентаен-11,12-дионон (Схема 1.17) [27].

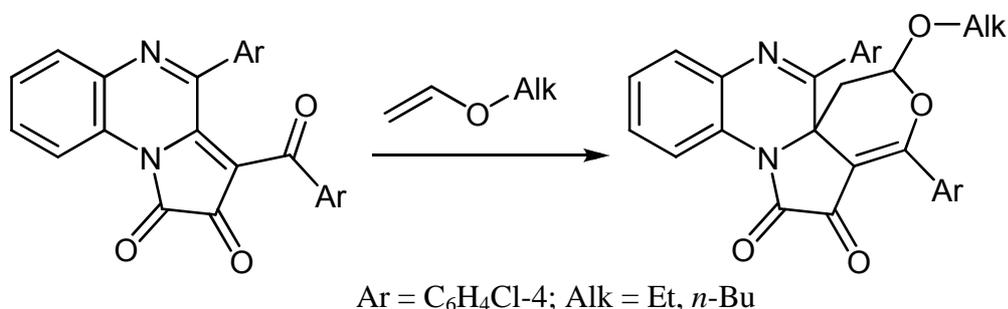


Схема 1.17 – Схема взаимодействия пирролохиноксалиндионон с алкилвиниловыми эфирами

1.2.2 Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионон с замещенными 1,3-бутадиенами

Пирроло[2,1-*a*]изохинолины вступают в нормальную реакцию Дильса-Альдера с замещенными 1,3-бутадиенами с образованием *цис-эндо* и *цис-экзо* диастереомерных циклоаддуктов [28, 29]. Соотношение образующихся диастереомеров сильно зависит от используемого растворителя и температуры проведения реакции, что объясняется обратимостью данного циклоприсоединения (Схема 1.18) [29].

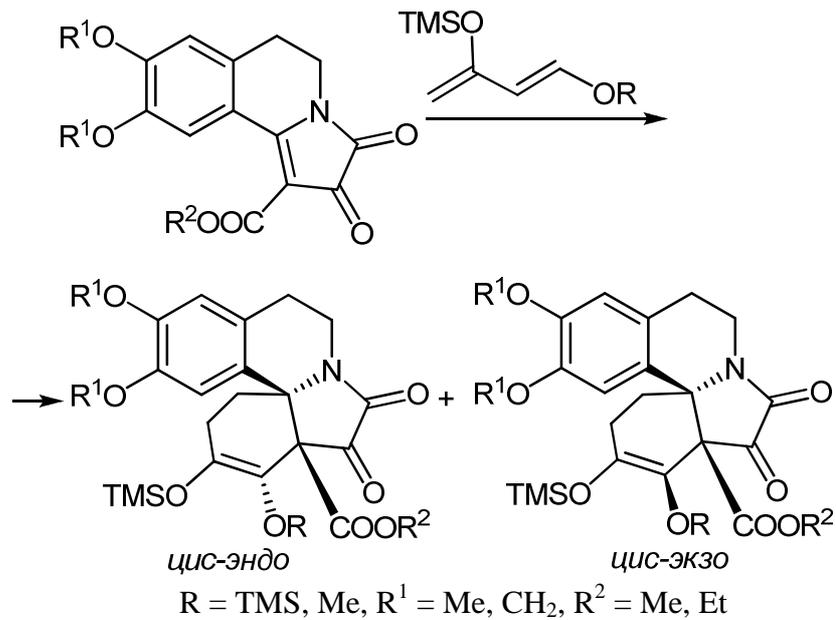


Схема 1.18 – Схема взаимодействия пиристо[2,1-*a*]изохинолинов с замещенными 1,3-бутадиенами

Бензо[*c*]пиристо[1,2-*a*]азепины реагируют с замещенными 1,3-бутадиенами с образованием смеси ен-продуктов (продуктов нормальной реакции Дильса-Альдера, в которой пиристодионы выступают как C=C диенофилы) и он-продуктов (продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера, в которой пиристодионы выступают как C=O диенофилы) (Схема 1.19) [15, 30].

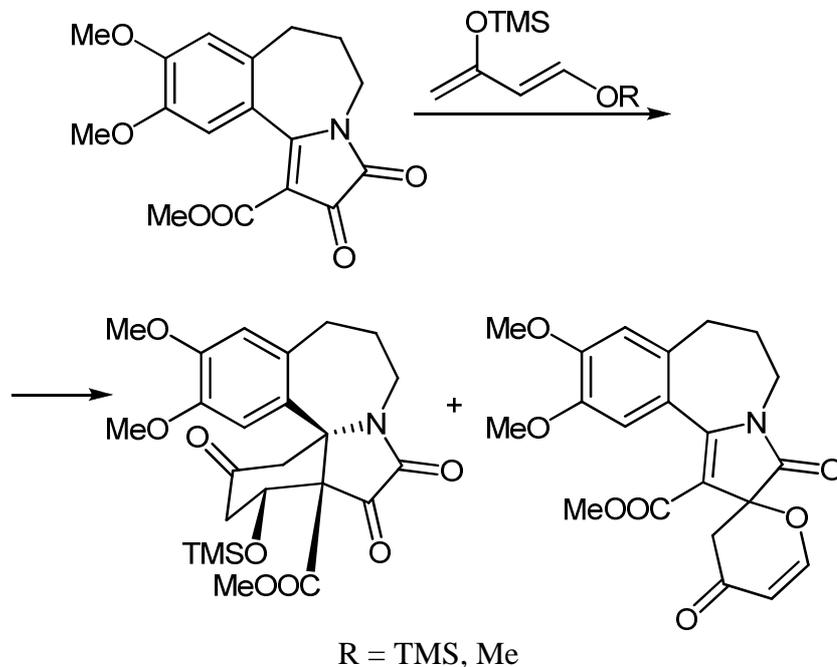


Схема 1.19 – Схема взаимодействия бензо[*c*]пиристо[1,2-*a*]азепинов с замещенными 1,3-бутадиенами

1.2.3 Взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с аринами

Взаимодействием пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с аринами, генерируемыми *in situ*, с хорошими выходами получены оксопротоберберины (путь *a*) (Схема 1.20) [31, 32]. Образование оксопротоберберинов происходит в результате последовательного циклоприсоединения связи $C\equiv C$ арина к атомам C^2 и C^4 пирролдионного цикла с образованием мостиковых циклоаддуктов, которые декарбонилируют под действием еще одной молекулы арина, образуя протоберберины. В случае 1-незамещенных пирроло[2,1-*a*]изохинолинов ($R = H$) наблюдалось образование минорных продуктов – полициклических изатинов (путь *b*) [31].

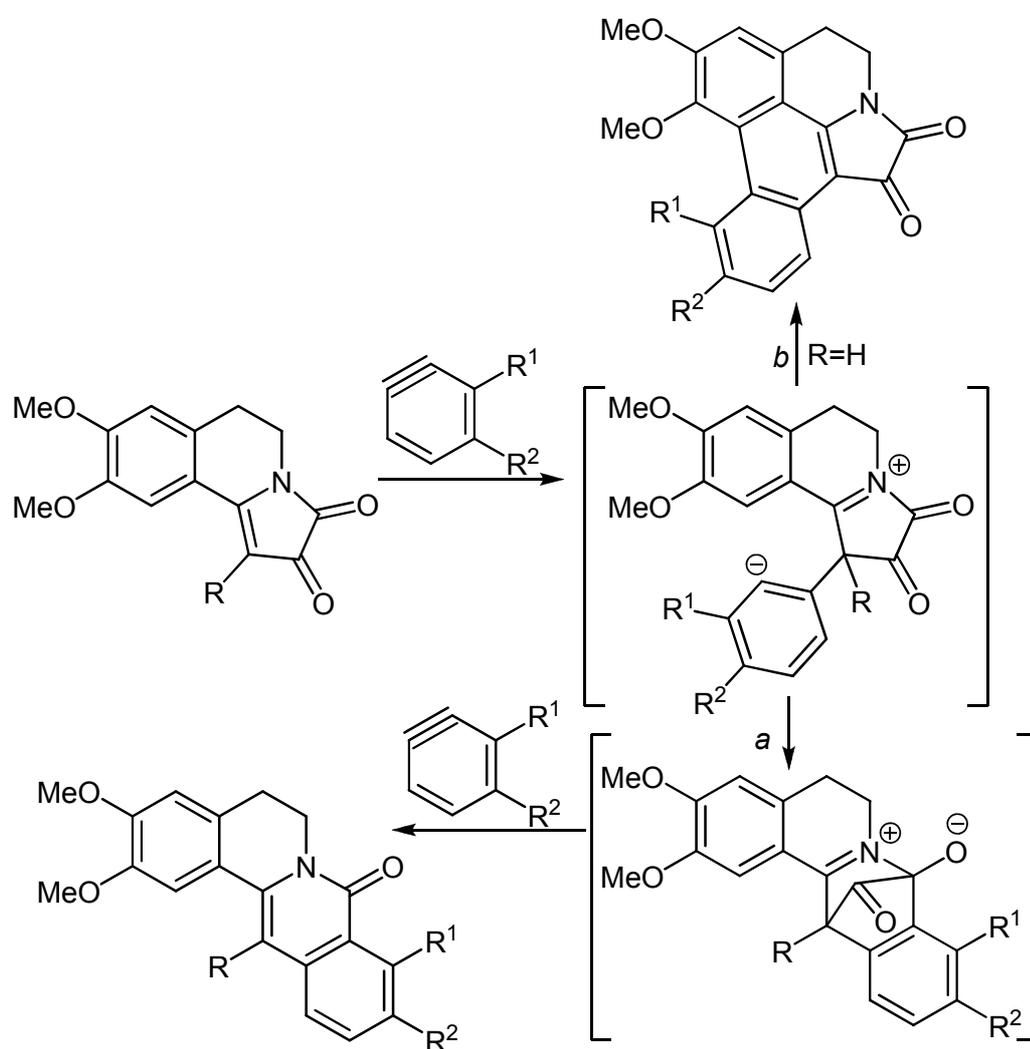


Схема 1.20 – Схема взаимодействия пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с аринами

1.3 Реакции фотохимически инициируемого [2+2]-циклоприсоединения с участием моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов

Взаимодействие 4-алкоксикарбонил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими олефинами, проводимое при облучении УФ-излучением, протекает с образованием трех рядов продуктов: двух стереомерных фотоциклоаддуктов и дигидропиридонов (Схема 1.21) [1, 12, 13, 33-55]. Структура фотоциклоаддуктов подтверждена РСА [34, 35, 43, 47].

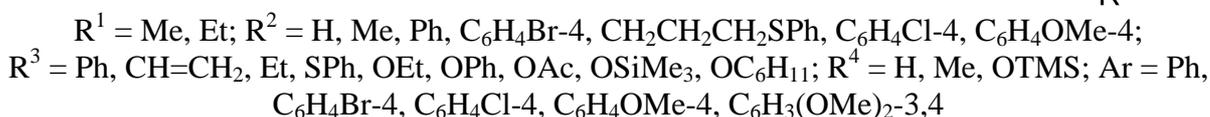
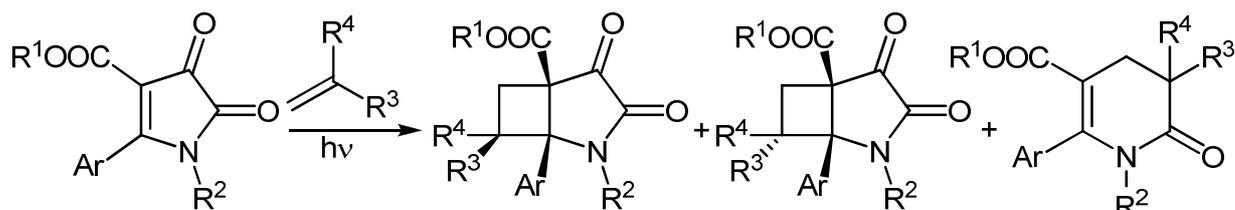


Схема 1.21 – Схема фотохимического взаимодействия 4-алкоксикарбонил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими олефинами

Фотоциклоаддукты 4-алкоксикарбонил-5-арил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с ациклическими олефинами вступают в разнообразные скелетные перегруппировки при нагревании, воздействии кислот, оснований и окислителей [1, 13, 36, 38-47, 49-55]. Фотоциклоприсоединение 1*H*-пиррол-2,3-дионов и замещенных 1,3-бутадиенов с последующими скелетными перегруппировками [2+2]-циклоаддуктов были использованы для проведения ключевой стадии в синтезе эритриновых и гомоэритриновых алкалоидов [54, 55].

Электронодефицитные олефины не вступают в фотохимически инициируемое циклоприсоединение с 1*H*-пиррол-2,3-дионами [33].

Взаимодействие 4-алкоксикарбонил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с алкинами, проводимое при облучении УФ-излучением, протекает с образованием двух рядов продуктов: фотоциклоаддуктов и пиридонов (Схема 1.22) [1, 51, 56-58]. Структура фотоциклоаддуктов подтверждена РСА [57].

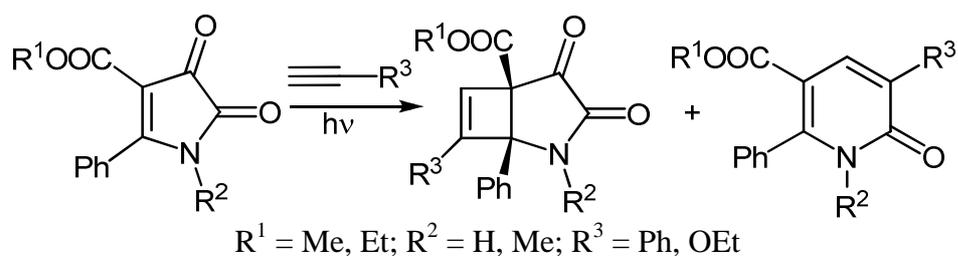


Схема 1.22 – Схема фотохимического взаимодействия 4-алкоксикарбонил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с алкинами

Фотоциклоаддукты 4-алкоксикарбонил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с алкинами также вступают в разнообразные скелетные перегруппировки при нагревании, облучении УФ излучением, воздействии кислот, оснований и окислителей [1, 51, 56-58].

Взаимодействие 4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклопентадиеном и циклогексадиеном-1,3, проводимое при облучении УФ-излучением, протекает с образованием трех рядов продуктов: фотоциклоаддукта, бициклического производного и дигидропиридона (**Схема 1.23**) [1, 14, 59-63]. Структура фотоциклоаддуктов подтверждена РСА [60, 62].

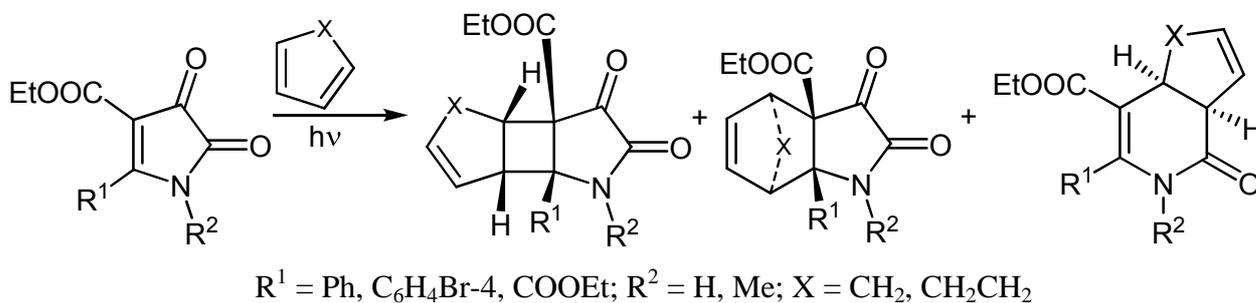


Схема 1.23 – Схема фотохимического взаимодействия 4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с циклоалкадиенами

Соотношение образующихся продуктов зависит от размера цикла 1,3-диена: в случае циклогексадиена-1,3 преобладают циклобутановые производные [62].

Взаимодействие 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-дионона с замещенными 2,3-дигидрофуранами, проводимое при облучении УФ-излучением, протекает с образованием двух рядов продуктов: фууро[3',2':4,5]фууро[2,3-*b*]пирролов и дигидропиридонов (**Схема 1.24**) [64, 65]. Структура фууро[3',2':4,5]фууро[2,3-*b*]пирролов подтверждена данными РСА [64].

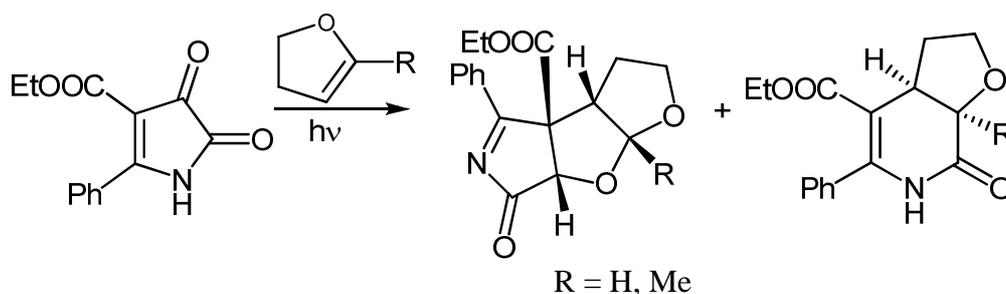


Схема 1.24 – Схема фотохимического взаимодействия 5-фенил-4-этоксикарбонил-1*H*-пиррол-2,3-диона с замещенными 2,3-дигидрофуранами

Образование фууро[3',2':4,5]фууро[2,3-*b*]пирролов происходит в результате внутримолекулярной перегруппировки продукта [2+2]-циклоприсоединения дигидрофурана к двойной связи C⁴-C⁵ пиррол-2,3-диона [64, 65].

1.4 Реакции фотохимически инициируемого [2+2]-циклоприсоединения с участием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

Взаимодействие 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*]изохинолиновым или бензо[*c*]азепиновым фрагментом, с 1,3-диенами, проводимое при облучении УФ-излучением, протекает с образованием винилциклобутановых производных, которые при нагревании претерпевают 1,3-анионную перегруппировку с образованием соответствующих эритринов или гомоэритринов (Схема 1.25) [1, 24, 40-42, 66-70].

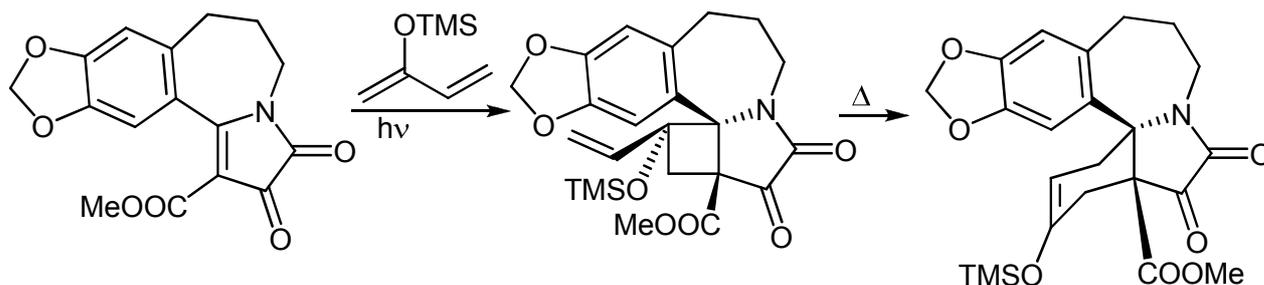


Схема 1.25 – Схема фотохимического взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-диона с 1,3-диенами

Эта реакция была использована для проведения ключевой стадии в синтезе эритриновых и гомоэритриновых алкалоидов [40-42, 66-70].

Выводы по главе 1

Из обзора литературы следует, что реакции циклоприсоединения с участием как моноциклических 1*H*-пиррол-2,3-дионов так и гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов являются удобным методом синтеза различных аннелированных полигетероциклических систем. Большинство описанных реакций протекает регио- и стереоселективно, что было успешно использовано в синтезе природных соединений и их аналогов.

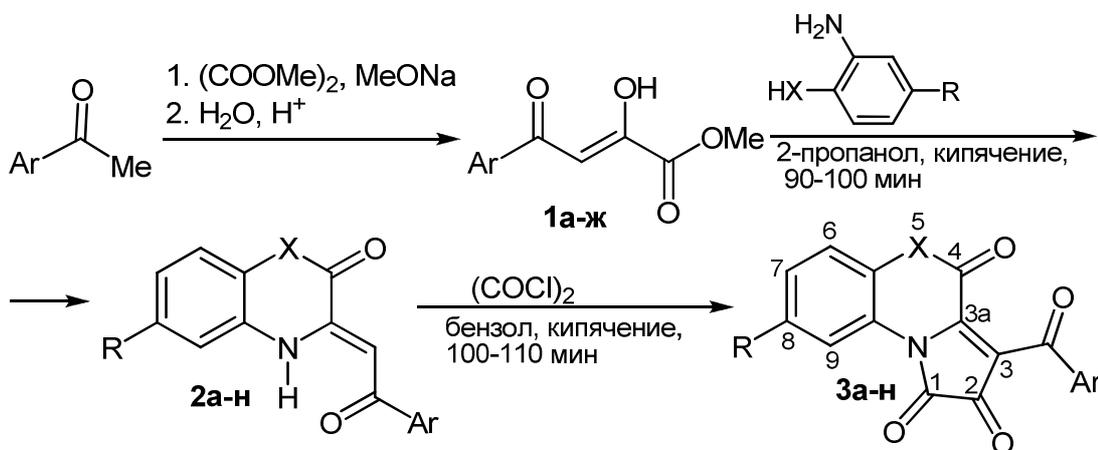
Следует отметить, что реакции [4+2]-циклоприсоединения моноциклических 4-ацилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов с диенофилами протекают диастереоселективно с образованием *эндо*-циклоаддуктов, что характерно для реакции Дильса-Альдера, протекающей по согласованному механизму. Для 4-ацилзамещенных 1*H*-пиррол-2,3-дионов, аннелированных по стороне [*e*] гетареновым фрагментом, согласованный механизм маловероятен вследствие невозможности образования плоской гетеродиеновой системы из-за стерических затруднений, связанных с введением гетаренового фрагмента. Этот фактор может привести к изменению регио- и стереоселективности реакции, открытию новых синтетических возможностей. В литературе найден всего один пример исследования взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами. По этим причинам представлялось перспективным исследование взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами.

Глава 2. Исследование взаимодействия 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с диенофилами (обсуждение полученных результатов)

2.1 Синтез 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

Наиболее удобным методом синтеза 1*H*-пиррол-2,3-дионов является взаимодействие первичных енаминов с оксалилхлоридом. В молекуле енамина есть два нуклеофильных центра – группа NH и β-СН-группа, которые ацилируются оксалилхлоридом с образованием замещенного 1*H*-пиррол-2,3-диона.

Конденсацией Кляйзена арилметилкетонов с диметилноксалатом в присутствии метилата натрия получены метиловые эфиры ароилпировиноградных кислот **1а-ж**, взаимодействием которых с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином, проводимым по известным методикам [71, 72], получены бензоксазины **2а-и** и хиноксалины **2к-н** (Схема 2.1). При взаимодействии гетероциклических енаминов **2а-н** с оксалилхлоридом, взятом в соотношении 1:1.1, и проводимом по известным методикам [72, 73], практически с количественными выходами получены искомые пирролобензоксазинтрионы **3а-и** и пирролохиноксалинтрионы **3к-н** (Схема 2.1).



1: Ar = Ph (**а**), C₆H₄OMe-4 (**б**), C₆H₄OEt-4 (**в**), C₆H₄Cl-4 (**г**), C₆H₄Br-4 (**д**), C₆H₄NO₂-4 (**е**), C₆H₄Br-3 (**ж**); **2** и **3:** X = O (**а-и**) NH (**к-н**), R = H (**а-е, и-н**), Cl (**ж, з**), Ar = Ph (**а, ж, к**), C₆H₄OMe-4 (**б, л**), C₆H₄OEt-4 (**в, м**), C₆H₄Cl-4 (**г, н**), C₆H₄Br-4 (**д**), C₆H₄NO₂-4 (**е**), C₆H₄Br-3 (**з, и**)

Схема 2.1 – Схема синтеза гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов

2.2 Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с C=C диенофилами

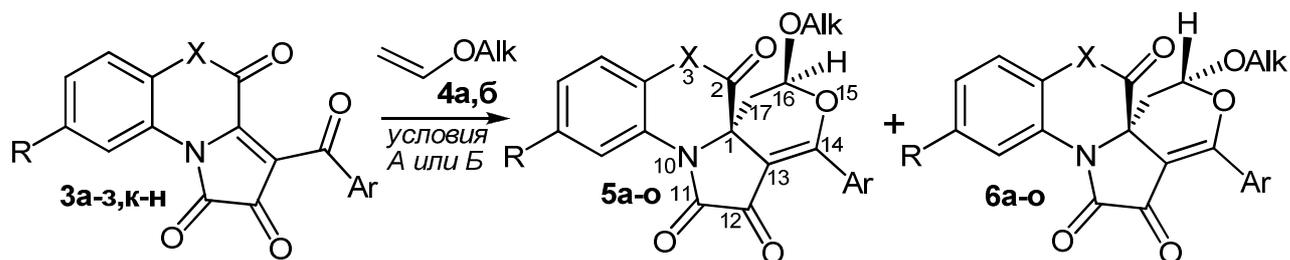
2.2.1 Взаимодействие с ациклическими алкоксиолефинами

При взаимодействии пирролобензоксазинтрионов **3а-з** с алкилвиниловыми эфирами **4а,б**, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:5 в сухом бензоле в течение 15–60 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходных пирролобензоксазинтрионов), с хорошими выходами получены диастереомерные циклоаддукты **5а-к** и **6а-к** (Схема 2.2) [74-77].

При попытках получить аналогичные циклоаддукты взаимодействием пирролохиноксалинтрионов **3к-н** с бутилвиниловым эфиром **4б** в тех же условиях, кипячением реагентов в соотношении 1:5 в сухом бензоле, реакция проходила до конца только через 48–50 ч. Увеличение концентрации бутилвинилового эфира не приводило к сокращению времени протекания реакции. Однако, после смены растворителя на 1,4-диоксан время полного протекания реакции уменьшилось до 50–90 мин. Уменьшение реакционного времени при смене растворителя связано не только с повышением температуры проведения процесса на $\sim 20^\circ\text{C}$, но и с тем, что исходные пирролохиноксалинтрионы **3к-н** значительно лучше растворимы в 1,4-диоксане, чем в бензоле (в то время как пирролобензоксазинтрионы **3а-з** хорошо растворяются и в бензоле и в 1,4-диоксане), что способствует большей гомогенизации реакционной массы. Таким образом, при взаимодействии пирролохиноксалинтрионов **3к-н** с бутилвиниловым эфиром **4б**, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:5 в сухом 1,4-диоксане в течение 50–90 мин (до исчезновения фиолетовой окраски исходных пирролохиноксалинтрионов), получены диастереомерные циклоаддукты **5л-о** и **6л-о** (Схема 2.2) [78,79].

Соединения **5а-о** образуются в качестве основных продуктов реакции, а соединения **6а-о** в качестве минорных продуктов, обычно не выделяемых и наблюдаемых в ЯМР ^1H спектрах растворов соединений **5а-о** в качестве минорного набора сигналов. В некоторых случаях удалось разделить соответствующие соединения **5б,ж,л,о** и **6б,ж,л,о** дробной кристаллизацией из реакционной смеси. Диастереомеры **5а-о** могут быть легко очищены от примесей их пространственных

изомеров **6а-о** перекристаллизацией из толуола (для соединений **5а-к**) или 1,4-диоксана (для соединений **5л-о**).



Условия А: X = O, бензол, кипячение, 15–60 мин; условия В: X = NH, 1,4-диоксан, кипячение, 50–90 мин; **4**: Alk = Et (**а**), Bu (**б**); **5** и **6**: Alk = Et (**а-е**), Bu (**ж-о**), R = H (**а, в-з, л-о**), Cl (**б, и, к**), X = O (**а-к**), NH (**л-о**), Ar = Ph (**а, б, ж, к, л**), C₆H₄OMe-4 (**г, м**), C₆H₄OEt-4 (**д, з, н**), C₆H₄Cl-4 (**о**), C₆H₄Br-4 (**е**), C₆H₄NO₂-4 (**в**), C₆H₄Br-3 (**и**)

Схема 2.2 – Схема взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с алкоксиолефинами

Соединения **5а-о** и **6а-о** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимые в алканах и воде, осмояющиеся при попытках растворения в спиртах и кислотах. Следует отметить, что соединения **5а-о** заметно хуже растворимы в обычных органических растворителях, а также имеют меньшие значения R_f при ТСХ, чем соответствующие соединения **6а-о**.

В ИК спектрах соединений **5а-к** и **6а-к**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы C²=O (1764–1802 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C¹¹=O и кетонной карбонильной группы C¹²=O (1715–1732 см⁻¹).

В ИК спектрах соединений **5л-о** и **6л-о**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы NH (3144–3206 см⁻¹), лактамных карбонильных групп C²=O и C¹¹=O, кетонной карбонильной группы C¹²=O (1694–1706 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **5а-к**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов C¹⁷H₂ в области 2.34–2.40 м.д. (²J 13.0–14.0, ³J_{ae} 3.2–4.7 Гц) и в области 2.39–2.48 м.д. (²J 13.0–14.0, ³J_{ee} 0.0–2.8 Гц), дублет дублетов метинового

протона $C^{16}H$ в области 5.75–5.84 м.д. (${}^3J_{ae}$ 3.2–4.7, ${}^3J_{ee}$ 0.0–2.8 Гц). Кроме того, в спектрах ЯМР 1H соединений **5а-к** имеются минорные наборы сигналов соединений **6а-к**, в которых кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$ в области 2.13–2.22 м.д. (2J 12.8–13.2, ${}^3J_{aa}$ 9.8–10.4 Гц) и в области 2.60–2.79 м.д. (2J 12.8–13.2, ${}^3J_{ae}$ 3.8–4.4 Гц), дублет дублетов метинового протона $C^{16}H$ в области 5.56–5.64 м.д. (${}^3J_{aa}$ 9.8–10.4, ${}^3J_{ae}$ 3.8–4.4 Гц).

В спектрах ЯМР 1H соединений **5л-о**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$ в области 2.25–2.28 м.д. (2J 13.5–13.6, ${}^3J_{ae}$ 4.8–5.1 Гц) и в области 2.30–2.33 м.д. (2J 13.5–13.6, ${}^3J_{ee}$ 1.2–1.4 Гц), дублет дублетов метинового протона $C^{16}H$ в области 5.67–5.72 м.д. (${}^3J_{ae}$ 4.8–5.1, ${}^3J_{ee}$ 1.2–1.4 Гц), синглет группы NH в области 10.90–10.94 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР 1H соединений **5л-о** имеются минорные наборы сигналов соединений **6л-о**, в которых кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$ в области 2.01–2.07 м.д. (2J 12.6–12.8, ${}^3J_{aa}$ 10.3–10.6 Гц) и в области 2.42–2.43 м.д. (2J 12.6–12.8, ${}^3J_{ae}$ 3.9–4.3 Гц), дублет дублетов метинового протона $C^{16}H$ в области 5.56–5.60 м.д. (${}^3J_{aa}$ 10.3–10.6, ${}^3J_{ae}$ 3.9–4.2 Гц), синглет группы NH в области 11.08–10.10 м.д.

В спектрах ЯМР ${}^{13}C$ соединений **5а-о**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{17} (34.69–36.88 м.д.), спиро-атома углерода C^I (54.23–55.80 м.д.), атомов углерода дигидропиранового фрагмента C^{16} (100.06–101.72 м.д.) и C^{13} (101.69–104.52 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{11} (158.77–159.90 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^2 [159.90–161.00 м.д. (для соединений **5а-к**), 163.67–164.04 м.д. (для соединений **5л-о**)],

атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{14} (164.80–167.05 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{12} (175.25–176.52 м.д.). Кроме того, в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **5а-г,ж,и-о** имеются минорные наборы сигналов соединений **6а-г,ж,и-о**, в которых кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{17} (33.56–35.23 м.д.), спироатома углерода C^1 (56.95–58.22 м.д.), атомов углерода дигидропиранового фрагмента C^{16} (100.42–102.40 м.д.) и C^{13} (101.71–104.35 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{11} (159.63–160.40 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^2 [160.94–163.05 м.д. (для соединений **6а-г,ж,и,к**), 165.57–165.73 м.д. (для соединений **6л-о**)], атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{14} (163.99–167.43 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{12} (175.42–176.54 м.д.).

Структура соединений **5а-о** подтверждена методом РСА на примере соединения **5б** (Рисунок 2.1).

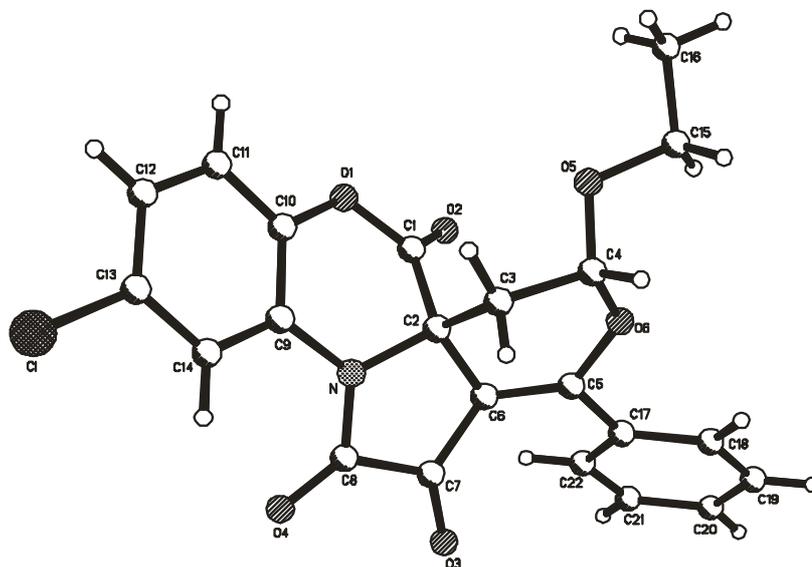


Рисунок 2.1 – Общий вид молекулы соединения **5б**

Кристалл соединения **5б** молекулярный, без укороченных межмолекулярных контактов и водородных связей. Все длины связей и валентные углы имеют обычные для соответствующих атомов значения. Оксазиновый и пирановый циклы имеют конформацию *конверт* с перегибами по линиям N...C1 и C3...C6 в 43.4° и 45.9° соответственно.

Относительные конфигурации хиральных центров C^1 и C^{16} соединений **5a-o** были определены с помощью данных РСА (**Рисунок 2.1**). Сравнением ЯМР 1H спектров соответствующих соединений **5a-o** и **6a-o** определены относительные конфигурации хиральных центров C^1 и C^{16} соединений **6a-o**. Из данных РСА видно, что в соединениях **5a-o** алкоксильный заместитель при C^{16} занимает аксиальное положение, а атом водорода – экваториальное, что хорошо согласуется с данными ЯМР 1H спектроскопии: дублет дублетов метинового протона $C^{16}H$ и дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$ образуют трехспиновую систему *ABX*, из анализа значений вицинальных КССВ протонов $C^{17}H_2$ можно подтвердить вывод, что протон $C^{16}H$ занимает экваториальное, а алкоксильный заместитель – аксиальное положение (**Таблица 2.1**). В спектрах ЯМР 1H соединений **6a-o** также наблюдаются сигналы трехспиновой системы *ABX*, образованной дублетом дублетов метинового протона $C^{16}H$ и дублетами дублетов неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$. При анализе значений вицинальных КССВ протонов $C^{17}H_2$ можно сделать вывод, что протон $C^{16}H$ занимает аксиальное положение, а алкоксильный заместитель – экваториальное (**Таблица 2.2**). Это заключение может быть подтверждено сравнением значений химических сдвигов метиновых протонов $C^{16}H$ – значения химических сдвигов протонов $C^{16}H$ в диастереомерах **5a-o** больше значений химических сдвигов протонов $C^{16}H$ в соответствующих диастереомерах **6a-o**, что хорошо согласуется с известным правилом для циклогексанов ($\delta_e > \delta_a$).

Образование соединений **5a-o** и **6a-o** происходит вследствие участия гетеро[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a-з,к-н** сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к полярной $C=C$ связи алкоксиолефинов **4a,б**.

Было замечено, что реакция циклоприсоединения протекает быстрее при использовании пирролдионов **3a-з,к-н** с электроноакцепторными заместителями в ароильном фрагменте и медленнее в случае электронодонорных. Кроме того циклоприсоединение алкоксиолефинов к пирролохиноксалинтрионам **3к-н** протекает заметно медленнее, чем к пирролобензоксазинтрионам **3a-з**. Эти факты свиде-

тельствуют о том, что описанная выше реакция циклоприсоединения представляет собой реакцию Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями.

Таблица 2.1 – Химические сдвиги (м.д.) и КССВ (Гц) протонов $C^{17}H_2$ и $C^{16}H$ соединений **5a-o**

№	$\delta(H^{17}_A)$	$\delta(H^{17}_B)$	$\delta(H^{16}_X)$	$^2J_{AB}$	$^3J_{AX}$	$^3J_{BX}$
5a	2.38	2.42	5.79	13.7	3.6	2.0
5б	2.39	2.46	5.81	13.8	4.6	0.0
5в	2.40	2.43	5.84	13.0	3.2	2.4
5г	2.35	2.40	5.75	13.7	4.4	2.8
5д	2.34	2.39	5.75	13.0	4.2	2.4
5е	2.36	2.41	5.78	14.0	3.4	2.3
5ж	2.38	2.42	5.77	13.7	4.0	1.6
5з	2.35	2.40	5.73	13.4	4.1	1.4
5и	2.38	2.48	5.80	13.7	4.5	0.0
5к	2.39	2.47	5.78	13.7	4.6	0.0
5л	2.28	2.33	5.72	13.6	4.8	1.8
5м	2.25	2.31	5.68	13.7	5.0	1.3
5н	2.25	2.30	5.67	13.7	5.1	1.2
5o	2.28	2.33	5.72	13.6	4.8	1.4

Таблица 2.2 – Химические сдвиги (м.д.) и КССВ (Гц) протонов $C^{17}H_2$ и $C^{16}H$ соединений **6a-o**

№	$\delta(H^{17}_A)$	$\delta(H^{17}_B)$	$\delta(H^{16}_X)$	$^2J_{AB}$	$^3J_{AX}$	$^3J_{BX}$
6a	2.18	2.61	5.61	13.0	10.3	4.2
6б	2.19	2.68	5.60	13.0	10.3	4.2
6в	2.26	2.62	5.64	12.9	10.2	3.9
6г	2.14	2.61	5.58	13.0	10.4	4.4
6д	2.13	2.62	5.58	12.9	10.2	4.1
6е	2.19	2.60	5.61	13.0	10.3	4.2
6ж	2.18	2.62	5.59	13.0	10.3	4.2
6з	2.19	2.79	5.56	12.9	10.0	4.1
6и	2.22	2.69	5.60	13.0	10.3	4.2
6к	2.20	2.69	5.59	13.0	10.3	4.2
6л	2.06	2.43	5.59	12.7	10.3	4.2
6м	2.02	2.42	5.57	12.7	10.4	4.2
6н	2.01	2.42	5.56	12.7	10.4	4.2
6o	2.07	2.42	5.60	12.8	10.3	3.9

Соотношение образующихся диастереомеров **5a-o** и **6a-o** не зависит ни от природы заместителя в аромильном фрагменте пирролдионов **3a-з,к-н**, ни от природы гетероатома X. Соотношение образующихся диастереомеров **5** и **6** зависит от используемого растворителя. Так, при проведении реакции в бензоле соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **5:6** в спектрах ЯМР ^1H реакционных масс $\sim 5:2$, в 1,4-диоксане $\sim 8:5$, а в ацетонитриле $\sim 1:1$. Такая зависимость диастереоселективности реакции от растворителя может быть объяснена тем, что присоединение алкоксиолефинов **4** к неплоским гетеродиенам **3** проходит через образование цвиттер-ионных интермедиатов И1 или И2, существующих в циклической конформации (Схема 2.3). Цвиттер-ион И2 является более полярным, чем цвиттер-ион И1, за счет отталкивания алкоксильного заместителя от аромильного фрагмента, поэтому в более полярных растворителях возрастает доля цвиттер-иона И2, ведущего к продуктам **6**.

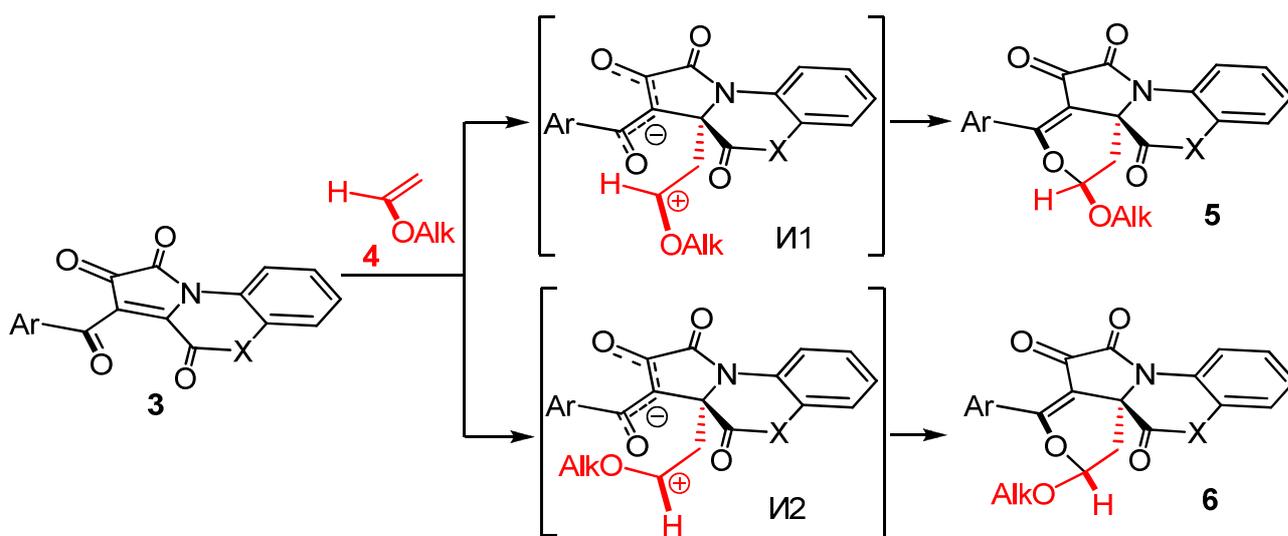


Схема 2.3 – Предполагаемый механизм взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с алкоксиолефинами

Следует отметить, что циклоаддукты **5a-o** и **6a-o** склонны к гидролизу, причем соединения **6a-o** гидролизуются заметно легче, чем соединения **5a-o**. Продуктами гидролиза циклоаддуктов **6б,ж** являются диастереомерные спиросоединения **7a,б** и **8a,б** (Схема 2.4), образующиеся в соотношении $\sim 10:3$.

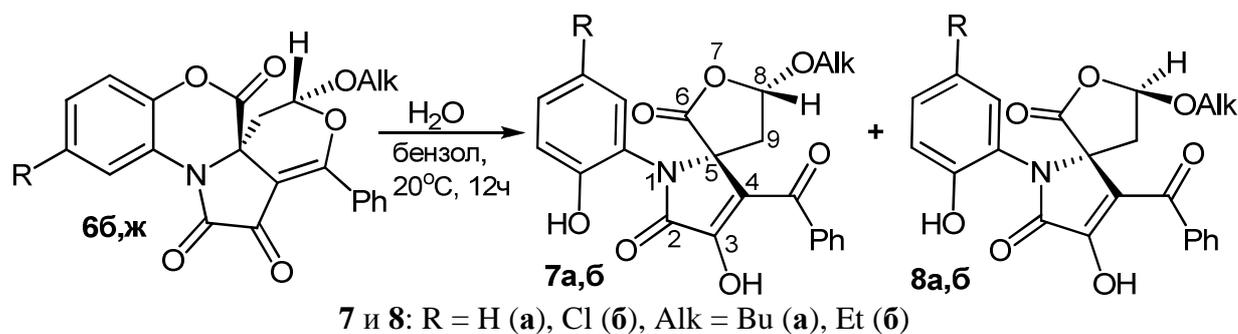


Схема 2.4 – Схема гидролиза циклоаддуктов **66,ж**

Соединения **7a,б** и **8a,б** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, растворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах (хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан), этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, труднорастворимые в тетрахлорметане, нерастворимые в алканах и воде, осмоляющиеся при попытках растворения в спиртах и кислотах.

В ИК спектрах соединений **7a,б** и **8a,б**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН ($3300\text{--}3311\text{ см}^{-1}$), лактонной карбонильной группы $\text{C}^{\text{O}}=\text{O}$ ($1742\text{--}1748\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы $\text{C}^2=\text{O}$ ($1713\text{--}1714\text{ см}^{-1}$) и бензоильной кетонной карбонильной группы $\text{C}(\text{Ph})=\text{O}$ ($1664\text{--}1673\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **7a,б**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов C^9H_2 в области 2.26–2.29 м.д. ($^2J\ 15.2$, $^3J\ 3.5\text{--}3.9$ Гц) и в области 2.91–2.95 м.д. ($^2J\ 15.2$, $^3J\ 6.3\text{--}6.6$ Гц), дублет дублетов метинового протона C^8H в области 5.65–5.68 м.д. ($^3J\ 3.5\text{--}3.9$, $^3J\ 6.3\text{--}6.6$ Гц), синглет протона фенольной группы ОН в области 9.95–10.27 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H соединений **7a,б** имеются минорные наборы сигналов соединений **8a,б**, в которых кроме сигналов протонов алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов C^9H_2 в области 2.46–2.48 м.д. ($^2J\ 14.9\text{--}15.0$, $^3J\ 6.1\text{--}6.2$ Гц) и в области 2.80–2.83 м.д. ($^2J\ 14.9\text{--}15.0$, $^3J\ 6.1\text{--}6.2$ Гц), кажущийся триплет метинового протона C^8H в области 4.81–5.01 м.д. ($J\ 6.1\text{--}6.2$ Гц), синглет протона фенольной группы ОН в

области 10.17–10.47 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **7a**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода фуранонового фрагмента C^9 (34.42 м.д.), спиро-атома углерода C^5 (68.81 м.д.), атома углерода пирролонового фрагмента C^4 (102.00 м.д.), атома углерода C^3 (154.06 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^2 (164.96 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C^6 (173.27 м.д.), атома углерода кетонной бензоильной карбонильной группы (189.32 м.д.). Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **7a** имеется минорный набор сигналов соединения **8a**, в котором кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей, ароматических и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода фуранонового фрагмента C^9 (30.40 м.д.), спиро-атома углерода C^5 (69.69 м.д.), атома углерода пирролонового фрагмента C^4 (102.11 м.д.), атома углерода C^3 (152.82 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^2 (164.86 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C^6 (173.34 м.д.), атома углерода кетонной бензоильной карбонильной группы (189.34 м.д.).

Относительные конфигурации хиральных центров C^5 и C^8 соединений **7a,б** и **8a,б** были определены сравнением химических сдвигов метиновых протонов C^8H в ЯМР ^1H спектрах. Химические сдвиги протона C^8H в спектрах соединений **7a,б** находятся в более слабом поле, чем в спектрах соединений **8a,б** (Таблица 2.3), что свидетельствует о том, что в соединениях **8a,б** протон C^8H попадает в область экранирования 2-гидроксифенильного заместителя. В соединении **8a** протон C^8H экранирован заметно меньше, чем в соединении **8б** (Таблица 3), что может быть связано с наличием атома хлора в положении 5 2-гидроксифенильного заместителя соединения **8a**.

Таблица 2.3 – Химические сдвиги (м.д.) протона C⁸H соединений 7а,б и 8а,б

	$\delta(\text{H}^8)$ в соединениях 7	$\delta(\text{H}^8)$ в соединениях 8
а	5.68	5.01
б	5.65	4.81

Соединения 7 и 8 образуются вследствие гидролиза дигидропиранового цикла соединений 6 с образованием полуцеталей А, в которых происходит внутримолекулярная атака полуацетальной группы ОН лактонной карбонильной группы бензоксазинонового цикла и его раскрытие по связи C⁴–O⁵ (Схема 2.5).

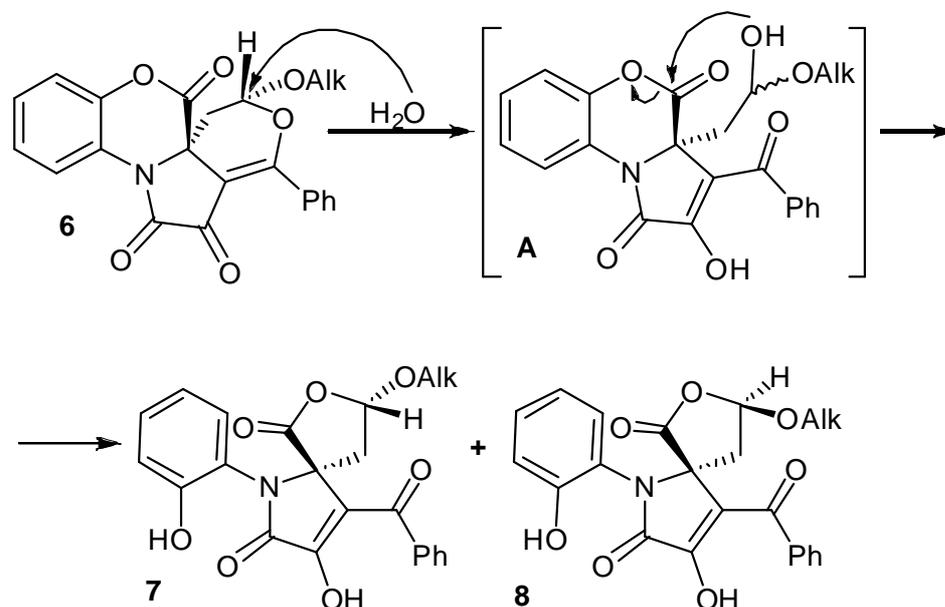
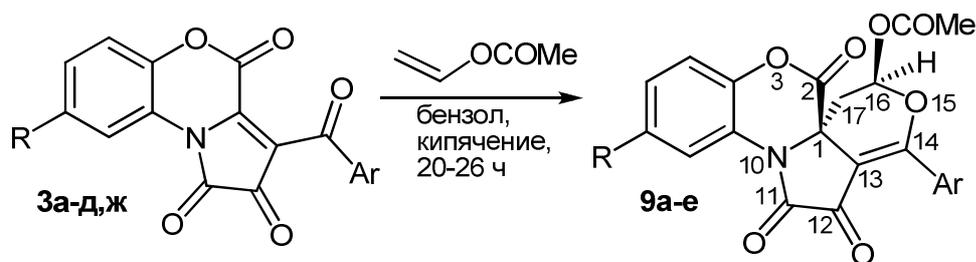


Схема 2.5 – Предполагаемый механизм гидролиза циклоаддуктов 6б,ж

2.2.2 Взаимодействие с винилацетатом

Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов 3а-д,ж с винилацетатом, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:25 в сухом бензоле в течение 20–26 ч, получены циклоаддукты 9а-е (Схема 2.6).



9: R = H (а-в, д, е), Cl (г), Ar = Ph (а, г), C₆H₄OEt-4 (б), C₆H₄Cl-4 (в), C₆H₄Br-4 (д), C₆H₄OMe-4 (е)

Схема 2.6 – Схема взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с винилацетатом

Соединения **9a-e** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимые в алканах и воде, осмоляющиеся при попытках растворения в спиртах и кислотах.

В ИК спектрах соединений **9a-e**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы $C^2=O$ ($1790-1800\text{ см}^{-1}$), сложноэфирной карбонильной группы $OC(Me)=O$ ($1756-1769\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы $C^{11}=O$ ($1733-1738\text{ см}^{-1}$), кетонной карбонильной группы $C^{12}=O$ ($1710-1713\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР 1H соединений **9a-e**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют синглет ацетатной метильной группы при 2.04 м.д., мультиплет неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$ в области 2.54–2.57 м.д., дублет дублетов метинового протона $C^{16}H$ в области 6.69–6.74 м.д. ($^3J_{ae}$ 3.7–4.5, $^3J_{ee}$ 1.1–1.8 Гц).

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **9a-e**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода метильной группы ацетатного фрагмента (20.26–20.29 м.д.), атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{17} (32.57–33.96 м.д.), спиро-атома углерода C^1 (53.92–54.18 м.д.), сигналы атомов углерода дигидропиранового фрагмента C^{16} (90.69–90.93 м.д.) и C^{13} (101.68–103.27 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{11} (158.64–159.18 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^2 (160.24–161.12 м.д.), атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{14} (163.70–165.23 м.д.), атома углерода карбонильной группы ацетатного фрагмента (168.02–168.17 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{12} (175.49–176.14 м.д.).

Относительные конфигурации хиральных центров C^1 и C^{16} соединений **9a-e** были определены анализом КССВ дублета дублетов метинового протона $C^{16}H$. Из этого анализа следует, что протон $C^{16}H$ занимает экваториальное, а ацетокси-заместитель – аксиальное положение (**Таблица 2.4**). Кроме того спектральные характеристики соединений **9a-e** весьма близки к характеристикам соединений **5a-o**,

структура которых подтверждена РСА (**Рисунок 2.1**).

Таблица 2.4 – Химические сдвиги (м.д.) и КССВ (Гц) протона $C^{16}H$ соединений **9а-е**

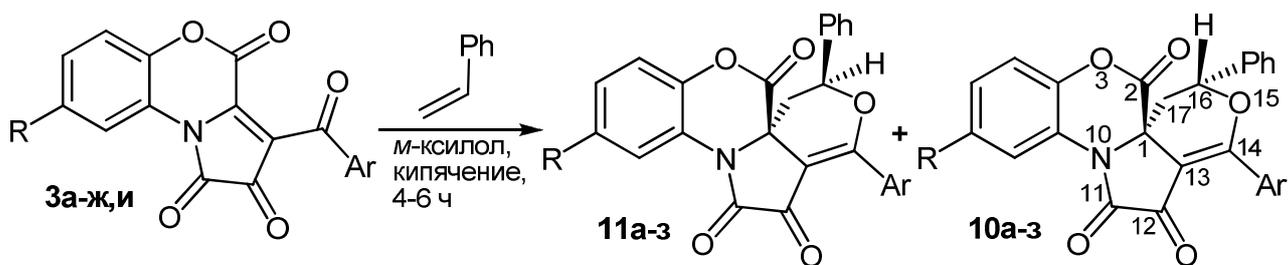
№	$\delta(H^{16})$	${}^3J_{ae}$	${}^3J_{ee}$
9а	6.72	3.7	1.8
9б	6.69	4.0	1.8
9в	6.71	4.0	1.5
9г	6.74	4.5	1.1
9д	6.71	4.0	1.8
9е	6.69	4.0	1.5

Образование соединений **9а-е** происходит вследствие участия пирролдионов **3а-д,ж** сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к полярной $C=C$ связи винилацетата.

Заметное увеличение диастереоселективности и замедление реакции циклоприсоединения в случае винилацетата по сравнению с алкоксиолефинами может быть объяснено заметно меньшим электронодонорным мезомерным эффектом ацетокси группы относительно алкоксильного заместителя, что вызывает уменьшение энергии ВЗМО диенофила и затрудняет переход электронов с ВЗМО диенофила на НСМО пирролдиона.

2.2.3 Взаимодействие со стиролом

Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3а-ж,и** со стиролом, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:10 в сухом *m*-ксилоле в течение 4–6 ч (до исчезновения зеленой окраски), получены диастереомерные циклоаддукты **10а-з** и **11а-з** (**Схема 2.7**) [80]. Соединения **10а-з** образуются в качестве основных продуктов реакции, а соединения **11а-з** в качестве минорных продуктов, обычно не выделяемых и наблюдаемых в ЯМР 1H спектрах растворов соединений **10а-з** в качестве минорного набора сигналов.



10 и **11**: R = H (**а**, **в-з**), Cl (**б**), Ar = Ph (**а**, **б**), C₆H₄OMe-4 (**в**), C₆H₄OEt-4 (**г**), C₆H₄Cl-4 (**д**), C₆H₄Br-4 (**е**), C₆H₄Br-3 (**ж**), C₆H₄NO₂-4 (**з**)

Схема 2.7 – Схема взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов со стиролом

Соединения **10а-з** и **11а-з** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимые в алканах и воде, осмоляющиеся при попытках растворения в спиртах и кислотах.

В ИК спектрах соединений **10а-з** и **11а-з**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы C²=O (1769–1792 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C¹¹=O и кетонной карбонильной группы C¹²=O (1728–1736 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **10а-з**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов C¹⁷H₂ в области 2.39–2.57 м.д. (²J 12.9–13.7, ³J_{aa} 12.3–13.2 Гц) и в области 2.58–2.62 м.д. (²J 12.8–13.7, ³J_{ae} 3.9–4.4 Гц), дублет дублетов метинового протона C¹⁶H в области 5.51–5.56 м.д. (³J_{aa} 12.3–13.2, ³J_{ae} 3.9–4.4 Гц). Кроме того, в спектрах ЯМР ¹H соединений **10а-з** имеются минорные наборы сигналов соединений **11а-з**, в которых кроме сигналов протонов ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют кажущийся дублет метиленовых протонов C¹⁷H₂ в области 2.75–2.83 м.д. (J 5.7–6.3 Гц), кажущийся триплет метинового протона C¹⁶H в области 5.78–6.04 м.д. (J 5.7–6.3 Гц).

В спектрах ЯМР ¹³C соединений **10а,в-з**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода дигидропиранового фрагмента C¹⁷

(34.78–35.64 м.д.), спиро-атома углерода C^1 (57.24–57.39 м.д.), атомов углерода дигидропиранового фрагмента C^{16} (78.56–79.33 м.д.) и C^{13} (100.98–103.55 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{11} (159.52–160.14 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^2 (163.34–163.57 м.д.), атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{14} (164.95–167.90 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{12} (175.68–176.77 м.д.). Кроме того, в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **10а,в-е** имеются минорные наборы сигналов соединений **11а,в-е**, в которых кроме сигналов атомов углерода ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{17} (37.48–38.76 м.д.), спиро-атома углерода C^1 (55.26–56.02 м.д.), атомов углерода дигидропиранового фрагмента C^{16} (78.65–78.78 м.д.) и C^{13} (103.73–105.05 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{11} (159.56–160.21 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^2 (161.73–162.37 м.д.), атома углерода дигидропиранового фрагмента C^{14} (167.88–170.13 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{12} (175.13–175.88 м.д.).

Структура соединений **10а-з** подтверждена методом РСА на примере соединений **10а,е** (Рисунки 2.2, 2.3).

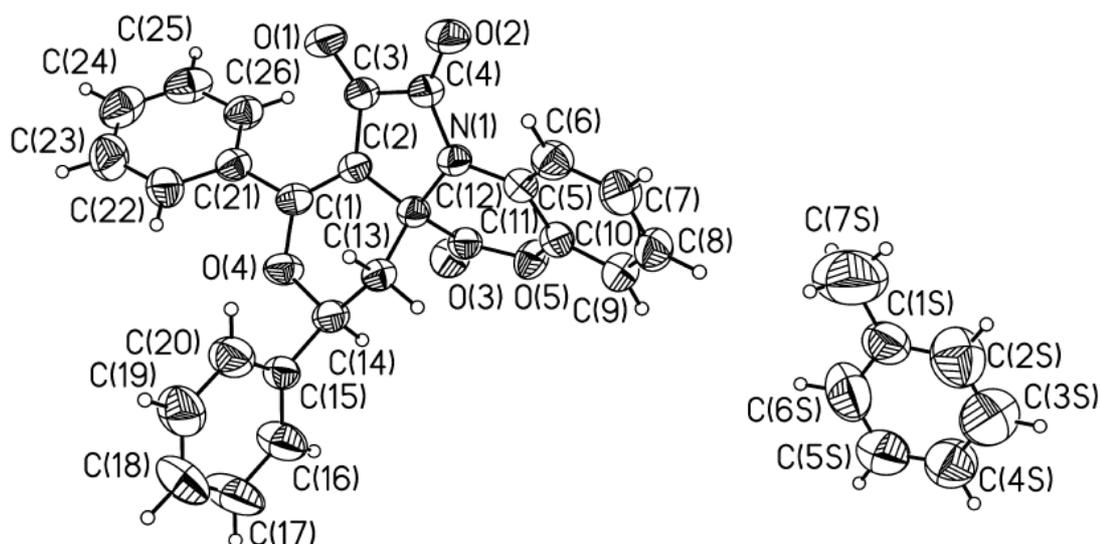


Рисунок 2.2 – Соединение **10а** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности

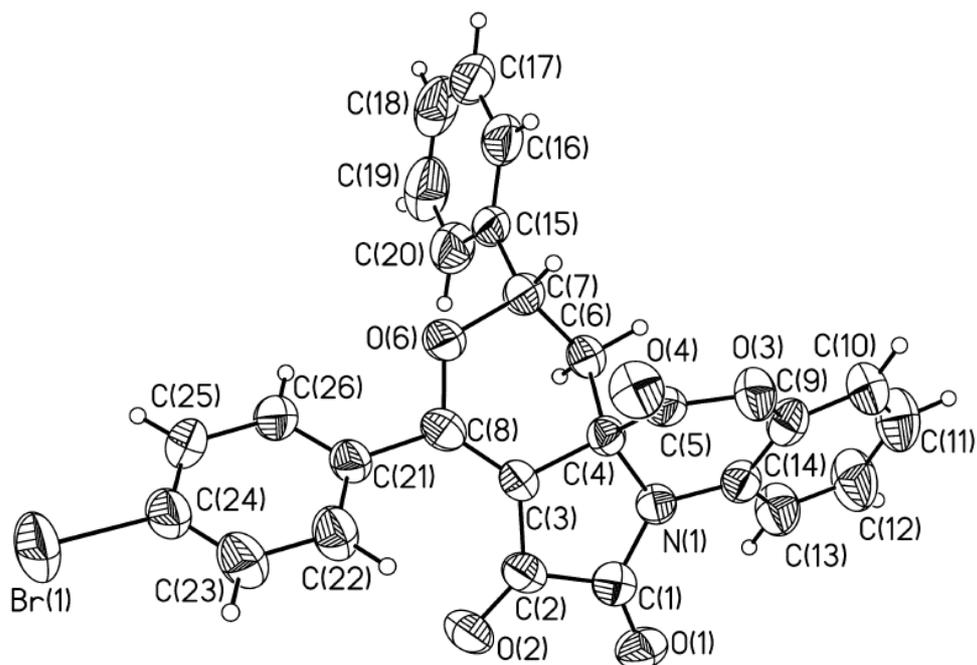


Рисунок 2.3 – Соединение **10e** в тепловых эллипсоидах 50% вероятности. Молекулы сольвата не приводятся

Соединение **10a** кристаллизуется в виде сольвата с толуолом (1:1). По данным РСА, длины C=O связей 1,2-дикарбонильного фрагмента близки к стандартным, длина связи C(4)–C(3) превышает 1.5 \AA , что указывает на практически полное отсутствие эффекта сопряжения в 1,2-дикарбонильном фрагменте. Валентные углы узлового sp^3 -атома углерода C(12), вследствие возмущений со стороны тетрациклического фрагмента, лежат в пределах $103\text{--}115^\circ$. Пирролдионовый цикл тетрациклической системы практически плоский. Оксациклогексеновый цикл находится в конформации *sofa*, с выведением атома C(13) из плоскости цикла. Кристаллическая упаковка без ярко выраженного мотива, какие-либо специфические межмолекулярные взаимодействия отсутствуют.

Соединение **10e** по структуре в целом аналогично соединению **10a**. кристаллизуется в виде сольвата с *n*-ксилолом (1:1). При этом 2 кристаллографически независимые молекулы *n*-ксилола располагаются в частных позициях, а плоскости циклов ориентированы под углом 87° .

Относительные конфигурации хиральных центров C^1 и C^{16} соединений **10a-з** были определены с помощью данных РСА (Рисунки 2.2, 2.3). Сравнением ЯМР ^1H спектров соответствующих соединений **10a-з** и **11a-з** определены относи-

тельные конфигурации хиральных центров C^1 и C^{16} соединений **11а-з**. Из данных РСА видно, что в соединениях **10а-з** фенильный заместитель при C^{16} занимает экваториальное положение, а атом водорода – аксиальное, что хорошо согласуется с данными ЯМР 1H спектроскопии: дублет дублетов метинового протона $C^{16}H$ и дублеты дублетов неэквивалентных метиленовых протонов $C^{17}H_2$ образуют трехспиновую систему ABX , из анализа значений вицинальных КССВ протонов $C^{17}H_2$ можно подтвердить вывод, что протон $C^{16}H$ занимает аксиальное, а фенильный заместитель – экваториальное положение (Таблица 2.5). В спектрах ЯМР 1H соединений **11а-з** сигналы метиленовых протонов $C^{17}H_2$ и метинового протона $C^{16}H$ образуют сильно связанную систему $AA'X$, что затрудняет определение КССВ. Значения химических сдвигов протонов $C^{16}H$ в диастереомерах **11а-з** больше значений химических сдвигов протонов $C^{16}H$ в соответствующих диастереомерах **10а-з**, что свидетельствует о том, что в соединениях **11а-з** метиновый протон $C^{16}H$ занимает экваториальное положение (согласно правилу для циклогексанов – $\delta_e > \delta_a$).

Образование соединений **10а-з** и **11а-з** происходит вследствие участия пиролобензоксазинтрионов **3а-ж**, и сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к полярной $C=C$ связи стирола.

Таблица 2.5 – Химические сдвиги (м.д.) и КССВ (Гц) протонов $C^{17}H_2$ и $C^{16}H$ соединений **10а-з** и **11а-з**

	Соединения 10						Соединения 11
	$\delta(H^{17}_A)$	$\delta(H^{17}_B)$	$\delta(H^{16}_X)$	$^2J_{AB}$	$^3J_{AX}$	$^3J_{BX}$	$\delta(H^{16}_X)$
а	2.47	2.60	5.53	13.7	13.2	4.4	5.92
б	2.47	2.60	5.53	13.7	13.2	4.4	5.93
в	2.46	2.59	5.52	12.9	12.9	3.9	5.81
г	2.45	2.58	5.51	12.8	12.9	4.0	5.78
д	2.49	2.59	5.53	13.2	12.5	4.4	5.93
е	2.47	2.59	5.53	13.3	12.5	3.9	5.94
ж	2.39	2.60	5.54	13.2	12.3	4.0	5.98
з	2.57	2.62	5.56	12.9	12.3	4.2	6.04

Соотношение образующихся диастереомеров **10** и **11** зависит от используемого растворителя. Так, при проведении реакции в *m*-ксилоле соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **11:10** в спектрах ЯМР ^1H реакционных масс $\sim 2:5$, а в ацетонитриле $\sim 1:1$. Такая зависимость диастереоселективности реакции от растворителя может быть объяснена тем, что присоединение стирола к неплоским гетеродиенам **3** проходит через образование цвиттер-ионных интермедиатов И3 или И4, существующих в циклической конформации (Схема 2.8). Цвиттер-ион И3 является менее полярным, чем цвиттер-ион И4 за счет притяжения фенильного заместителя к ароматическому фрагменту, поэтому в полярных растворителях возрастает доля цвиттер-иона И4, ведущего к продуктам **11**.

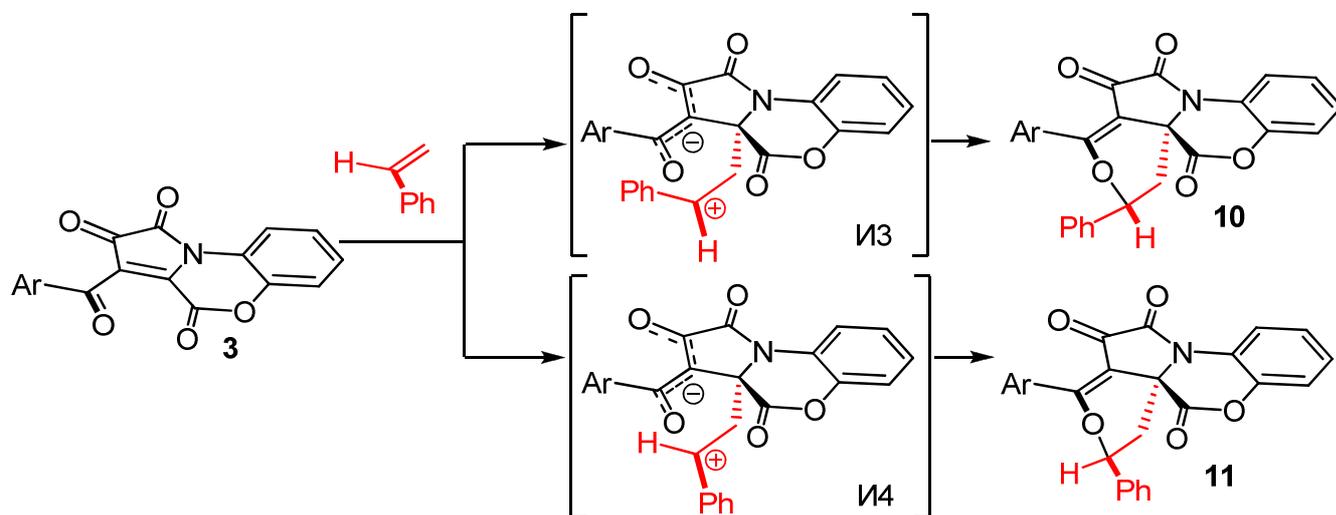
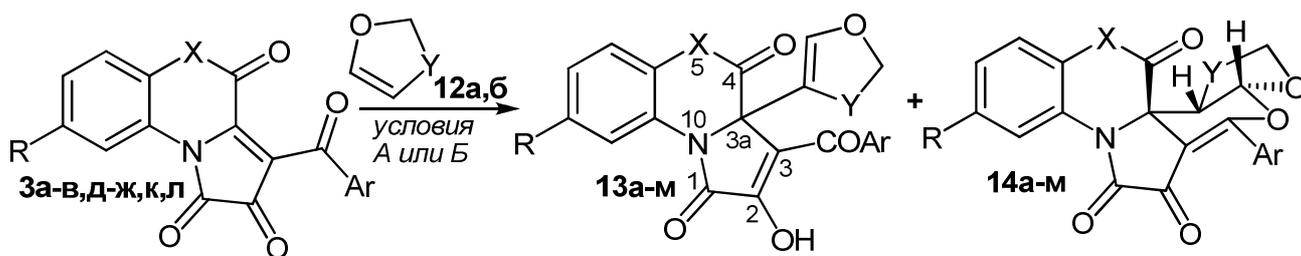


Схема 2.8 – Предполагаемый механизм взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононов со стиролом

2.2.4 Взаимодействие с циклическими алкоксиолефинами

Взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-диононов **3а-в,д-ж,к,л** с 2,3-дигидрофураном **12а** и 3,4-дигидро-2*H*-пираном **12б** получены аддукты **13а-м** и циклоаддукты **14а-м** (Схема 2.9) [81-83]. Соединения **13а-м** образуются в качестве основных продуктов реакции, а соединения **14а-м** в качестве минорных. Соединения **13а-м** и **14а-м** могут быть легко разделены дробной кристаллизацией из реакционной смеси.



Условия А: X = O, бензол, кипячение, 2–90 мин; условия Б: X = NH, 1,4-диоксан, кипячение, 50–90 мин; **12**: Y = CH₂ (**а**), CH₂CH₂ (**б**); **13** и **14**: Y = CH₂ (**а-г**), CH₂CH₂ (**д-м**), R = H (**а, в-д, ж-м**), Cl (**б, е**), X = O (**а-к**), NH (**л, м**), Ar = Ph (**а, б, д, е, л**), C₆H₄OMe-4 (**ж, м**), C₆H₄OEt-4 (**в, з**), C₆H₄Br-4 (**г, и**), C₆H₄NO₂-4 (**к**)

Схема 2.9 – Схема взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с циклическими алкоксиолефинами

Соединения **13а-м** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легко растворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, спиртах, трудно растворимые в тетрахлорметане и алканах, нерастворимые воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольной группы OH со спиртовым раствором хлорида железа (III). Следует отметить, что соединения **13л,м** заметно хуже растворимы, чем соединения **13а-к**.

В ИК спектрах соединений **13а-к**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы OH (3087–3200 см⁻¹), лактонной карбонильной группы C⁴=O (1766–1785 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C¹=O (1690–1727 см⁻¹) и кетонной карбонильной группы C(Ar)=O (1641–1664 см⁻¹).

В ИК спектрах соединений **13л,м**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп OH и NH (3182–3197 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C¹=O (1698 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C⁴=O (1679 см⁻¹) и кетонной карбонильной группы C(Ar)=O (1645–1654 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹H соединений **13а,д-к**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют сигнал винильного протона СН (мультиплет для соединения **13а**, синглет для соединений **13д-к**) в области 6.23–6.38 м.д., уширенный синглет протона енольной группы OH в области 11.54–11.93 м.д.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **13б-г**, записанных в растворах в CDCl_3 , кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют мультиплет винильного протона CH в области 6.30–6.35 м.д., уширенный синглет протона енольной группы OH в области 9.34–9.87 м.д.

В спектрах ЯМР ^1H соединений **13л,м**, записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$, кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют синглет винильного протона CH в области 6.21–6.24 м.д., синглет протона группы NH в области 10.88–10.91 м.д., уширенный синглет протона енольной группы OH в области 11.27–11.44 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **13а-д,ж-и,л**, записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$ или CDCl_3 , кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы четвертичного атома углерода C^{3a} (67.42–71.06 м.д.), атома углерода алкоксиолефинового фрагмента $\text{C}^{4'}$ (для соединений **13а-г**) или $\text{C}^{5'}$ (для соединений **13д,ж-и,л**) (106.38–109.27 м.д.), атома углерода C^3 (113.14–116.14 м.д.), атома углерода алкоксиолефинового фрагмента $\text{C}^{5'}$ (для соединений **13а-г**) и $\text{C}^{6'}$ (для соединений **13д,ж-и,л**) (141.75–143.26 м.д.), атома углерода C^2 (147.97–153.26 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^4 (160.89–163.12 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^1 (162.39–164.33 м.д.), атома углерода ароильной карбонильной группы (187.62–190.16 м.д.).

Соединения **14а-м** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в DMCO , ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимые в алканах и воде, осмоляющиеся при попытках растворения в спиртах и кислотах.

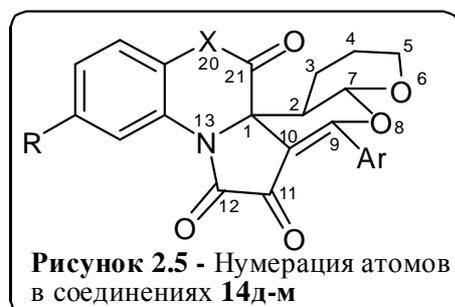
В ИК спектрах соединений **14а-к**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы (1766–1793 cm^{-1}), лактамной карбонильной группы и кетонной карбонильной группы (1710–1741 cm^{-1}).

В ИК спектрах соединений **14л,м**, записанных в виде пасты в вазелиновом

масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы NH ($3187\text{--}3248\text{ см}^{-1}$), двух лактамных карбонильных групп и кетонной карбонильной группы ($1698\text{--}1700\text{ см}^{-1}$).



В спектрах ЯМР ^1H соединений **14а-г** (нумерация атомов – **Рисунок 2.4**), записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$ или CDCl_3 , кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют мультиплет метинового протона C^2H в области $3.02\text{--}3.22$ м.д. и дублет метинового протона C^6H в области $6.00\text{--}6.05$ м.д. (J 5.3 Гц).



В спектрах ЯМР ^1H соединений **14д-к** (нумерация атомов – **Рисунок 2.5**), записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$, кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют мультиплет метинового протона C^2H в области $2.44\text{--}2.55$ м.д. и дублет метинового протона C^7H в области $5.71\text{--}5.79$ м.д. (J 3.5–4.0 Гц).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **14л,м**, записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$, кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют мультиплет метинового протона C^2H в области $2.24\text{--}2.26$ м.д., дублет метинового протона C^7H в области $5.74\text{--}5.77$ м.д. (J 3.5–3.7 Гц) и синглет протона группы NH в области $11.15\text{--}11.16$ м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **14а-в**, записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$ или CDCl_3 , кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода C^2 ($42.18\text{--}43.55$ м.д.), спиро-атома углерода C^1 ($58.78\text{--}59.28$ м.д.), атома углерода тетрагидрофуранового фрагмента C^4 ($68.64\text{--}69.31$ м.д.), атома углерода C^6 ($96.70\text{--}99.42$ м.д.), атома углерода C^9 ($103.11\text{--}104.07$ м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{11} ($159.19\text{--}159.91$ м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C^{20} ($162.04\text{--}163.06$ м.д.), атома углерода дигидропиранового

фрагмента C^8 (167.00–170.38 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{10} (173.85–176.13 м.д.).

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **14д-и,л,м**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы атома углерода C^2 (32.54–33.93 м.д.), спиро-атома углерода C^1 (60.57–60.99 м.д.), атома углерода тетрагидропиранового фрагмента C^5 (60.83–61.70 м.д.), атома углерода C^7 (96.86–97.58 м.д.), атома углерода C^{10} (97.82–99.43 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{12} (160.02–160.58 м.д.), атома углерода карбонильной группы C^{21} (162.87–166.07 м.д.), атома углерода дигидропиранового фрагмента C^9 (165.67–167.42 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^{11} (175.49–176.24 м.д.).

Структура соединений **13а-м** и **14а-м** доказана РСА на примере соединений **13г** (Рисунки 2.6, 2.7) и **14е** (Рисунок 2.8).

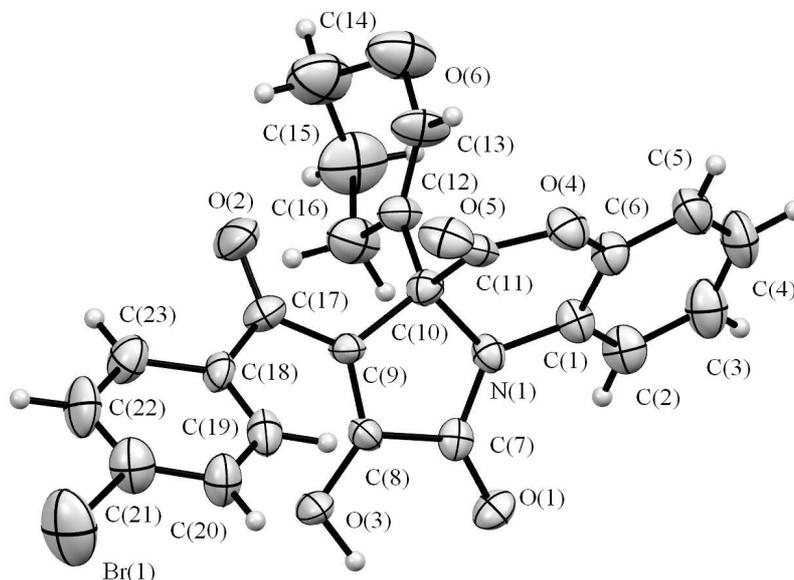


Рисунок 2.6 – Молекула соединения **13г** по данным РСА

По данным РСА, соединение **13г** кристаллизуется в весьма редкой для органических соединений пространственной группе $Ia-3d$ кубической системы. Длины связей и валентные углы соединений близки к стандартным, за исключением некоторых искажений, связанных, в частности, с наличием среди узловых атомов

сопряжённой гетеротрициклической структуры sp^3 -атома C(10). Протон кетонного фрагмента O(2)C(17)C(9)C(8)O(3) локализуется при атоме O(3) пирролина, что объясняется образованием прочной ВВС с атомом O(1) гетероциклического фрагмента. 3-Оксациклогексеновый цикл находится в конформации *софа*, при этом атом C(14) демонстрирует сильную тепловую разупорядоченность. Упаковка характеризуется наличием системы МВС, объединяющих молекулы в объёмные тетрамеры, формирующие, в конечном счёте, непримитивную кубическую ячейку. При этом атомы, участвующие в МВС, формируют достаточно широкие поры, ориентированные вдоль одной из осей 4-го порядка (**Рисунок 2.7**).

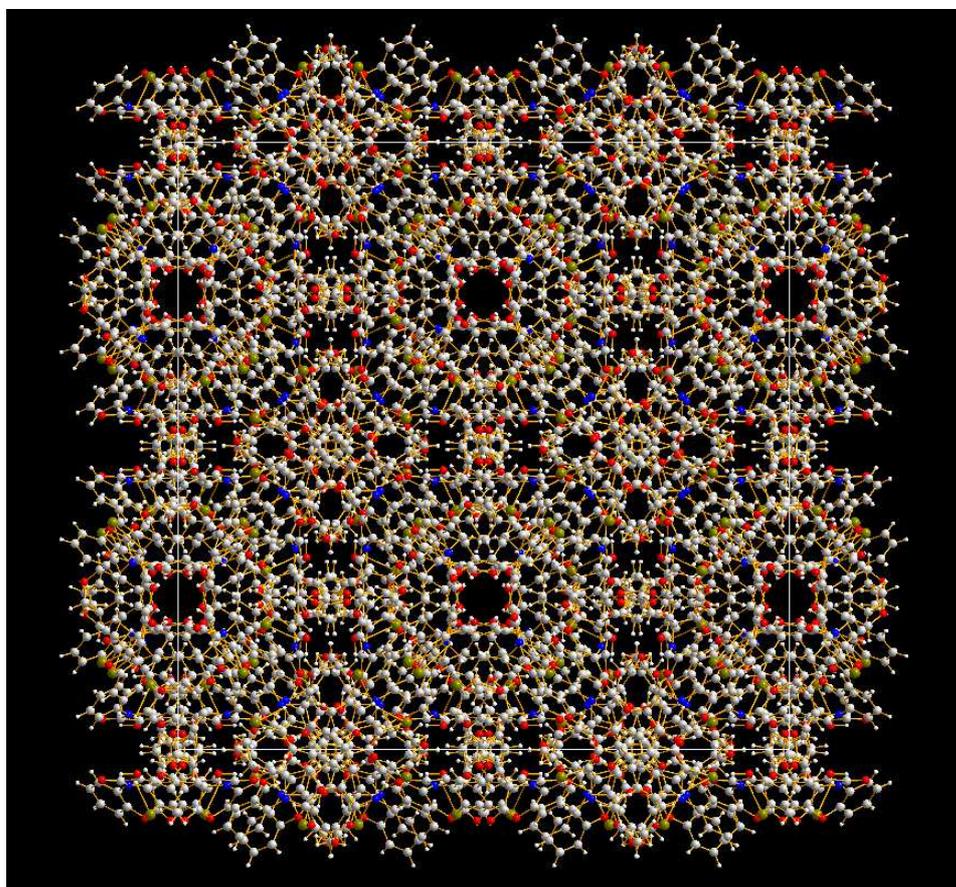


Рисунок 2.7 – Фрагмент кристаллической упаковки соединения **13g**

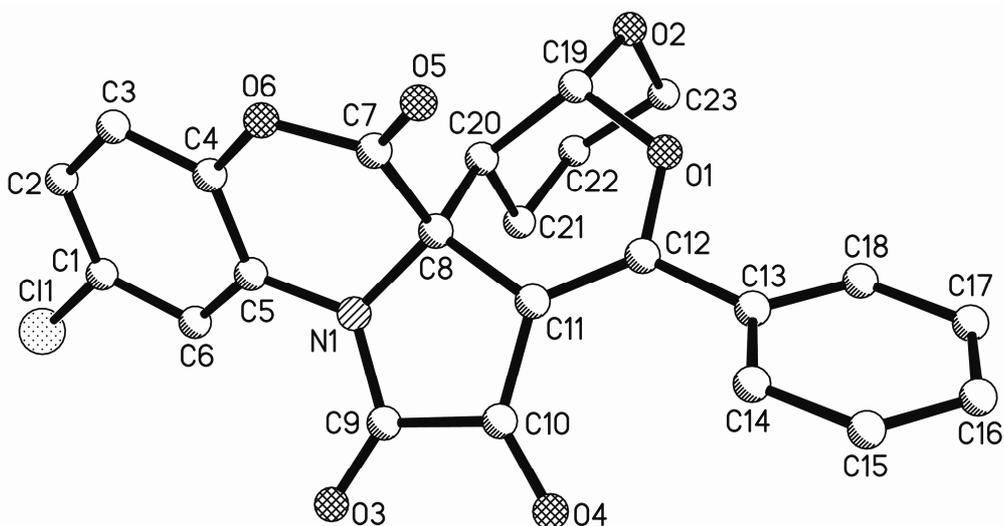


Рисунок 2.8 – Общий вид молекулы соединения **14e** по данным РСА в тепловых эллипсоидах 50 % вероятности. Атомы водорода не приводятся для облегчения восприятия

Соединение **14e** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе *P*-1 триклинной сингонии. Все длины связей и валентные углы находятся в пределах обычных для соответствующих атомов значений. Пиррольный цикл плоский, тетрагидропирановый находится в конформации *кресло*, дигидропирановый и оксазиновый циклы – в конформации *искаженная софа* с перегибами 41.2° и 49.4° по линиям C19C8 и C7N1 соответственно. Кристаллическая упаковка стабилизирована ван-дер-ваальсовыми взаимодействиями без существенного вклада специфических укороченных контактов.

Образование циклоаддуктов **14a-м** происходит вследствие участия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a-в,д-ж,к,л** сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к полярной C=C связи циклических алкоксиолефинов **12a,б**. Образование соединений **14a-м** протекает стереоспецифично. Относительные конфигурации хиральных центров соединений **14a-м** были определены с помощью данных РСА (**Рисунок 2.8**).

Образование аддуктов **13a-м** можно объяснить нуклеофильным присоединением циклических алкоксиолефинов **12a,б** к наиболее электрофильному центру в положении C^{3a} гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a-в,д-ж,к,л**, как это описано для реакций гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с OH и NH моно-нуклеофилами [73].

Было замечено, что взаимодействие гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3а-в,д-ж,к,л** с 2,3-дигидрофураном **12а** протекает заметно легче, чем с 3,4-дигидро-2*H*-пираном **12б**, что хорошо согласуется со шкалой нуклеофильности Майра-Патца [84]. Кроме того замечено, что алкилвиниловые эфиры **4а,б** занимают промежуточное положение по реакционной способности между 2,3-дигидрофураном **12а** и 3,4-дигидро-2*H*-пираном **12б**, что не согласуется со шкалой Майра-Патца, но хорошо согласуется с данными, полученным группой Эванса [85].

Соотношение образующихся соединений **13** и **14** зависит от используемого растворителя. Так, при проведении реакции в бензоле соотношение интегральных интенсивностей сигналов соединений **13:14** в спектрах ЯМР ^1H реакционных масс $\sim 2:1$, в 1,4-диоксане $\sim 2:1$, а в ацетонитриле $\sim 10:1$. Такая зависимость может быть объяснена тем, что присоединение циклических алкоксиолефинов **12** к неплоским гетеродиенам **3** проходит через образование цвиттер-ионных интермедиатов И5 или И6, конформация которых (циклическая или открытая) определяется пространственным положением заместителя Y (Схема 2.10). Вероятно, цвиттер-ион И5 существует в открытой конформации и является более полярным, чем цвиттер-ион И6, существующий в закрытой конформации, поэтому в полярных растворителях возрастает доля цвиттер-иона И5, ведущего к продуктам **13**.

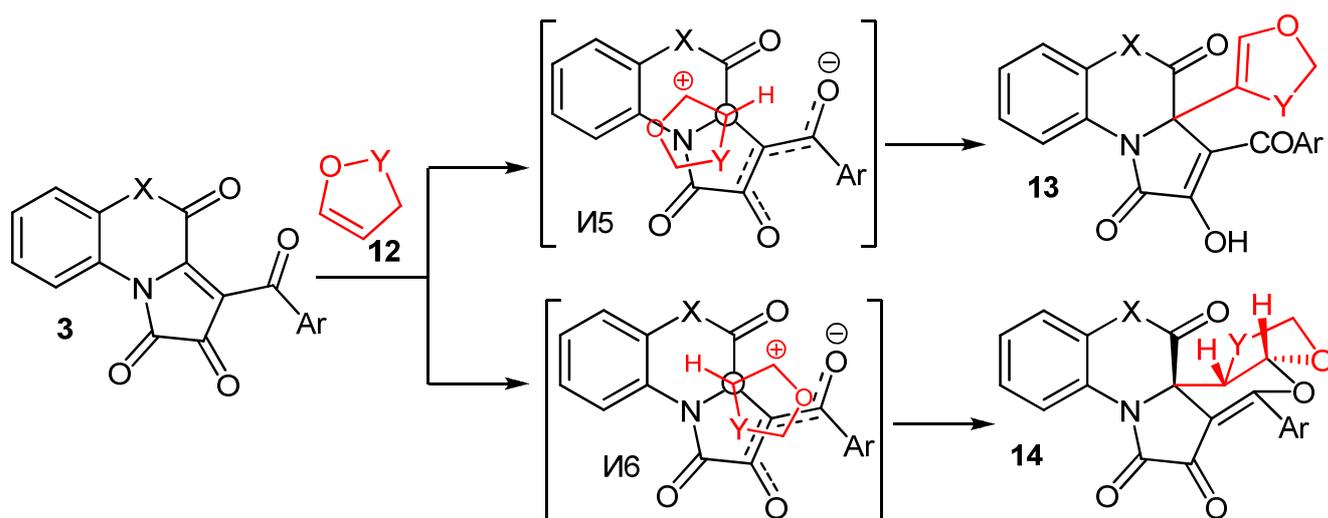
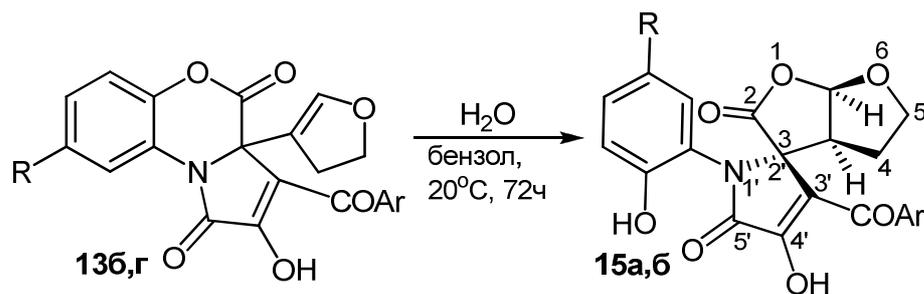


Схема 2.10 – Предполагаемый механизм взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с циклическими алкоксиолефинами

Следует отметить, что аддукты **13а-м** склонны к гидратации с последующей внутримолекулярной циклизацией. В некоторых случаях удалось выделить про-

дукты такого превращения соединений **136,г** – соединения **15a,б** (Схема 2.11).



15: R = H (**a**), Cl (**б**), Ar = Ph (**б**), C₆H₄Br-4 (**a**)

Схема 2.11 – Схема гидратации соединений **136,г**

Соединения **15a,б** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, растворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах (хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан), этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, труднорастворимые в тетрахлорметане, нерастворимые в алканах и воде, осмоляющиеся при попытках растворения в спиртах и кислотах.

В ИК спектрах соединений **15a,б**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН (3262–3287 см⁻¹), лактонной карбонильной группы C²=O (1749–1750 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C^{5'}=O (1716–1720 см⁻¹) и ароильной кетонной карбонильной группы C(Ar)=O (1660–1670 см⁻¹).

В спектрах ЯМР ¹Н соединений **15a,б**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов метиленовых групп и ароматических колец присутствуют мультиплет метинового протона C^{3a}Н при 3.87 м.д., дублет метинового протона C^{6a}Н в области 5.28–5.49 м.д. (*J* 5.7 Гц), синглет протона фенольной группы ОН в области 10.11–10.57 м.д.

В спектрах ЯМР ¹³С соединений **15a,б**, записанных в растворах в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп и ароматических колец присутствуют сигналы атома углерода C^{3a} (44.93–45.12 м.д.), спиро-атома углерода C³ (72.44–72.60 м.д.), атома углерода C^{6a} (106.17–106.29 м.д.), атома углерода C^{3'} (116.53–117.10 м.д.), атома углерода C^{4'} (153.75–154.36 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^{5'} (163.88–163.98 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C² (172.60–172.82 м.д.), атома углерода кетонной ароильной

карбонильной группы (187.98–189.34 м.д.).

Относительные конфигурации хиральных центров C^2 , C^{3a} и C^{6a} соединений **15a,б** были определены анализом КССВ и химических сдвигов метинового протона $C^{6a}H$ в ЯМР 1H спектрах. КССВ дублета метинового протона $C^{6a}H$ в соединениях **15a,б** равна 5.7 Гц, что свидетельствует о *цис*-расположении протонов $C^{6a}H$ и $C^{3a}H$. В соединении **15б** протон $C^{6a}H$ экранирован заметно меньше [δ ($C^{6a}H$) 5.49 м.д.], чем в соединении **15a** [δ ($C^{6a}H$) 5.28 м.д.], что связано с наличием атома хлора в положении 5 2-гидроксифенильного заместителя соединения **15б** и свидетельствует о сближенности протона $C^{6a}H$ и гидроксифенильного заместителя (аналогичная ситуация наблюдалась в соединениях и **8a,б**).

Соединения **15** образуются в результате присоединения воды к двойной связи дигидрофуранового фрагмента соединений **13** с последующей внутримолекулярной атакой полуацетальной группы OH лактонной карбонильной группы бензоксаинонового цикла и его последующего раскрытия по связи C^4-O^5 (Схема 2.12).

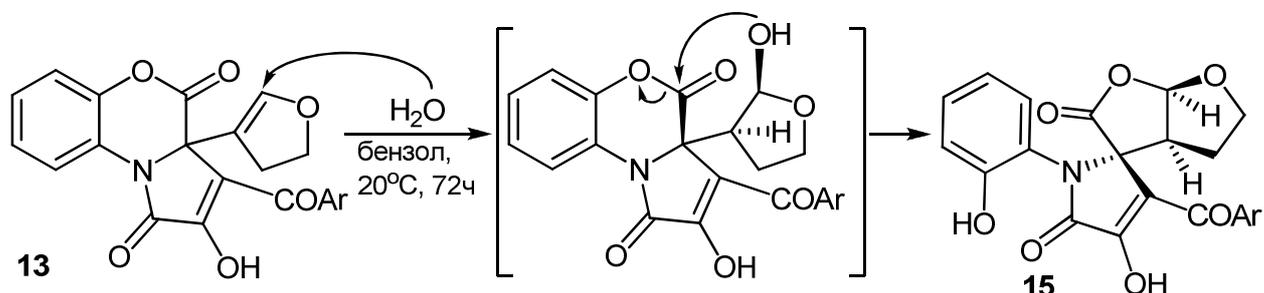


Схема 2.12 – Предполагаемый механизм гидратации соединений **13**

2.2.5 Взаимодействие с *транс*-стильбеном

Взаимодействием пирролдиона **3a** с *транс*-стильбеном, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:2 в сухом толуоле в течение 11 ч, получены циклоаддукт **16** и аддукт **17** (Схема 2.13). Соединение **17** образуется в качестве основного продукта реакции, а соединение **16** в качестве минорного.

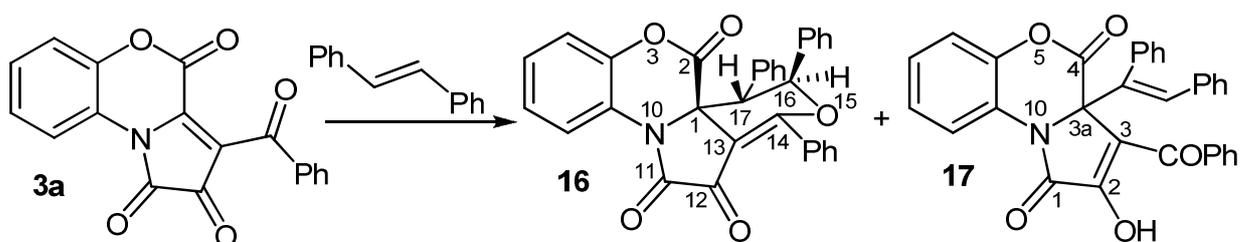


Схема 2.13

Соединение **16** – желтое кристаллическое вещество, плавящееся с разложением при 221–222°C, труднорастворимое в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах, этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимое в алканах и воде, осмоляющееся при попытках растворения в спиртах и кислотах.

В ИК спектре соединения **16**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний лактонной карбонильной группы $C^2=O$ при 1784 см^{-1} , лактамной карбонильной группы $C^{11}=O$ и кетонной карбонильной группы $C^{12}=O$ при 1722 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H соединения **16**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют дублет метинового протона $C^{17}\text{H}$ при 4.18 м.д. ($^3J\ 7.6\ \text{Гц}$) и дублет метинового протона $C^{16}\text{H}$ при 5.89 м.д. ($^3J\ 7.6\ \text{Гц}$).

Соединение **17** – желтое кристаллическое вещество, плавящееся с разложением при 180–182°C, растворимое в ДМСО, труднорастворимое в обычных органических растворителях, нерастворимое в алканах и воде, дающее положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК спектре соединения **17**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний енольной гидроксильной группы при 3215 см^{-1} , лактонной карбонильной группы $C^4=O$ при 1757 см^{-1} , лактамной карбонильной группы $C^1=O$ при 1737 см^{-1} и бензоильной карбонильной группы $C(\text{Ph})=O$ при 1674 см^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H соединения **17**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют синглет винильного протона CH при 6.63 м.д. и синглет протона енольной гидроксильной группы при

12.06 м.д.

Структура соединения **16** доказана методом РСА (Рисунок 2.9).

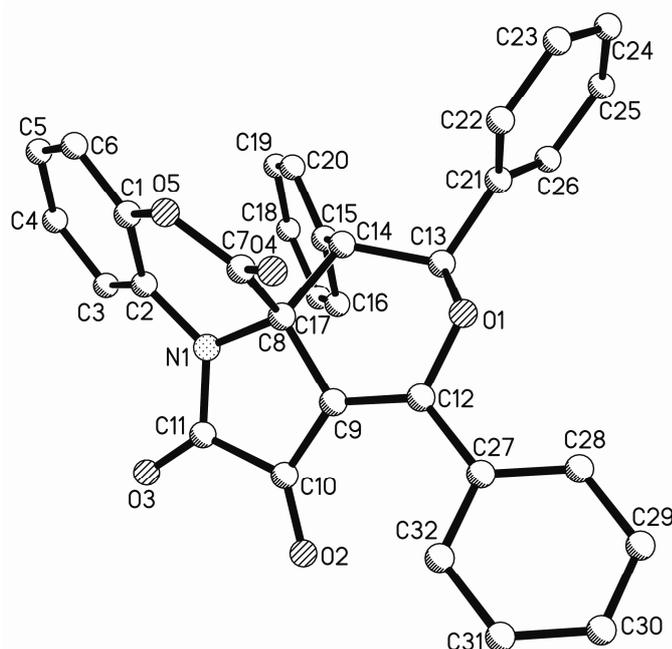


Рисунок 2.9 – Общий вид молекулы соединения **16** по данным РСА. Атомы водорода не приводятся для облегчения восприятия

Соединение **16** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Все длины связей и валентные углы в молекуле близки к стандартным. Пиррольный цикл плоский в пределах 0.02 Å. Оксазиновый цикл находится в конформации *искаженная софа* с максимальным отклонением атома С8 от плоскости остальных пяти атомов на 0.64 Å. Пирановый цикл принимает конформацию *искаженная ванна*: атомы С8 и О1 выходят из среднеквадратичной плоскости С9С12С13С14 на 0.39 и 0.55 Å соответственно. Фенильные заместители при атомах С13 и С14 находятся в *псевдо*-экваториальном положении. Межмолекулярные водородные связи и иные значимые укороченные контакты в кристалле отсутствуют.

Образование циклоаддукта **16** происходит вследствие участия пирролдиона **3a** сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$ в термически инициируемой реакции [4+2]-циклоприсоединения к $C=C$ связи *транс*-стильбена. Образование соединения **16** протекает стереоспецифично. Относительные конфигурации хиральных центров были определены с помощью данных РСА (Рисунок 2.9).

Образование аддукта **17** можно объяснить нуклеофильным присоединением

транс-стильбена к наиболее электрофильному центру в положении C^{3a} пирролобензоксазинтриона **3a**, как это описано для реакций пирролобензоксазинтрионов с OH и NH моно-нуклеофилами [73].

Следует отметить, что соединения **5a-o**, **6a-o**, **9a-e**, **10a-z**, **11a-z** и **16** являются гетероциклическими аналогами 13(14→8)*абео*-стероидов – данкастерона **B** [86] и абеохьюстерона **B** [87] (**Рисунок 2.10**), обладающих редко встречающимся в природе конденсированным карбоциклическим остовом и проявляющих выраженную противоопухолевую активность, а описанные реакции представляют собой новый подход к их синтезу.

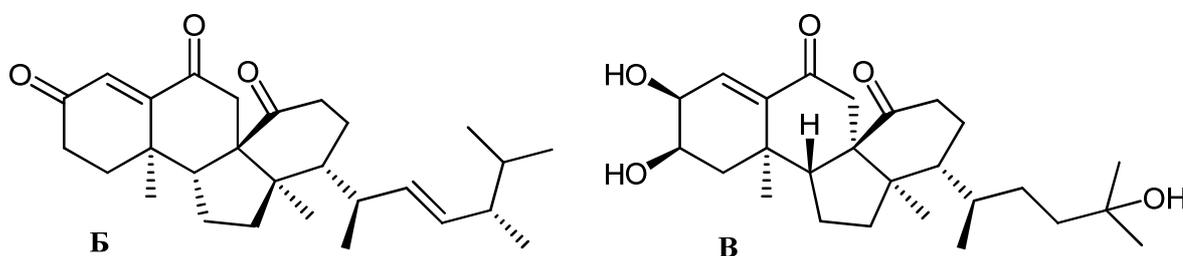


Рисунок 2.10 – 13(14→8)*Абео*-стероиды – данкастерон (**B**) и абеохьюстерон (**B**)

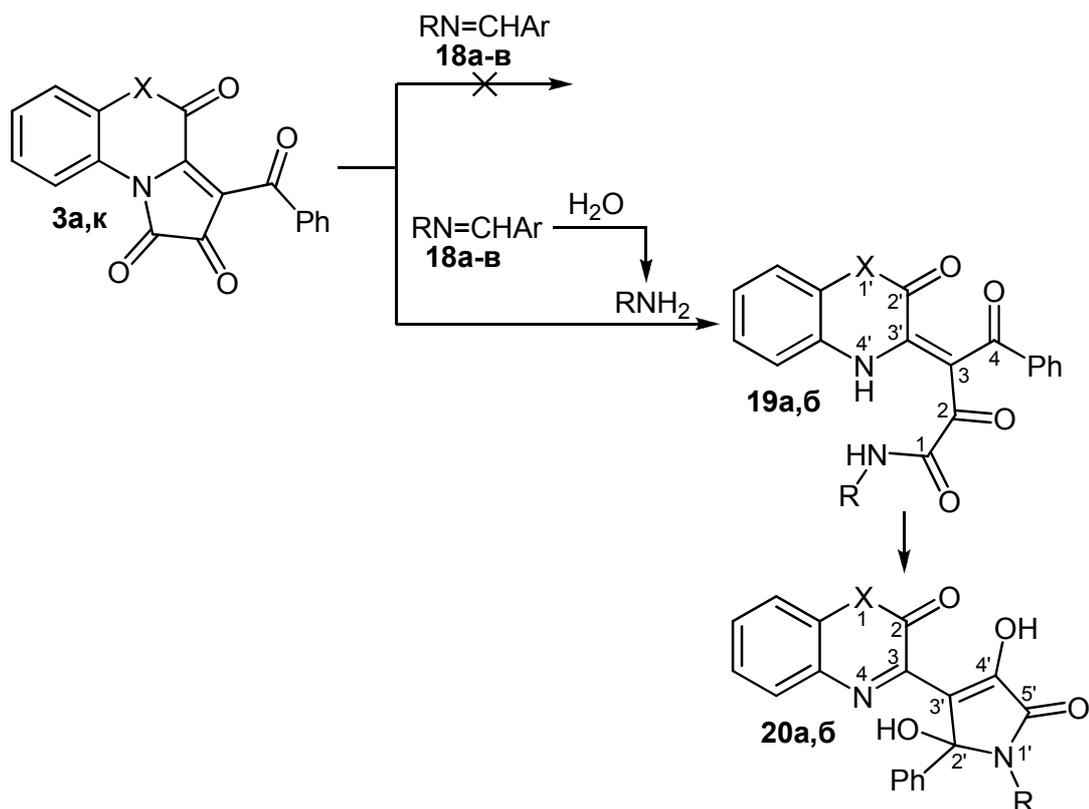
Электронодефицитные C=C и C≡C диенофилы (малеиновый ангидрид, фумаровая кислота, трихлорэтилен, диметил ацетилендикарбоксилат, изопропил 2-оксо-4-фенил-3-бутиноат) не взаимодействуют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-диолами.

2.3 Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с C=N диенофилами

2.3.1 Взаимодействие с основаниями Шиффа

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не реагируют с основаниями Шиффа в безводных условиях, при кипячении растворов реагентов в сухом толуоле в соотношении 1:2 при температуре ~110°C вплоть до 45 ч.

Взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a,к** с основаниями Шиффа **18a-в** в присутствии следовых количеств воды получены амиды **19a,б** и гидроксипирролоны **20a,б** (Схема 2.14).



18: R = Ph (**a**, **б**), Bn (**в**), Ar = Ph (**a**), C₆H₄(OMe)_{2-3,4} (**б**), C₆H₄Br-4 (**в**); **19:** X = O (**a**), NH (**б**), R = Ph (**a**, **б**); **20:** X = O (**a**, **б**), R = Ph (**a**), Bn (**б**)

Схема 2.14 – Схема взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с основаниями Шиффа

Соединения **19a,б** – светло-оранжевые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах (хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрачлорметан), этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимые в алканах и воде.

В ИК спектре соединения **19a**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп NH при 3358 см⁻¹, лактонной карбонильной группы C^{2'}=O при 1761 см⁻¹, амидной карбонильной группы C¹=O и кетонной карбонильной группы C²=O при 1698 см⁻¹, бензоильной карбонильной группы C(Ph)=O при 1673 см⁻¹.

В ИК спектре соединения **19б**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп NH при 3308 см⁻¹, лактамной карбонильной группы C^{2'}=O, амидной карбонильной группы C¹=O и кетонной карбонильной группы C²=O при 1694 см⁻¹, бензоильной карбонильной группы C(Ph)=O при 1663 см⁻¹.

В спектре ЯМР ^1H соединения **19a**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют синглет протона амидной группы NH при 10.66 м.д. и синглет протона группы NH оксазинонового фрагмента при 13.63 м.д.

В спектре ЯМР ^1H соединения **19б**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют синглет протона амидной группы NH при 10.52 м.д., синглет протона группы N^1H хиноксалинонового фрагмента при 12.20 м.д. и синглет протона группы N^4H хиноксалинонового фрагмента при 14.48 м.д.

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **19a**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода ароматических колец присутствуют сигналы атома углерода амидной карбонильной группы C^1 (154.27 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы $\text{C}^{2'}$ (161.49 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^2 (185.55 м.д.), атома углерода бензоильной карбонильной группы (191.80 м.д.).

Соединения **20a,б** – темно-оранжевые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, труднорастворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах (хлороформ, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, тетрачлорметан), этилацетате, ацетоне, 1,4-диоксане, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК спектрах соединений **20a,б**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп OH в области 2350–3377 cm^{-1} , лактонной карбонильной группы $\text{C}^2=\text{O}$ и лактамной карбонильной группы $\text{C}^{5'}=\text{O}$ в области 1693–1767 cm^{-1} .

В спектре ЯМР ^1H соединения **20a**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствует синглет протона енольной группы OH при 11.54 м.д.

В спектре ЯМР ^1H соединения **20б**, записанного в растворе в CDCl_3 , кроме сигналов протонов ароматических колец присутствуют дублет дублетов метиле-

новых протонов бензильного заместителя при 4.44 м.д., синглет протона спиртовой группы OH при 5.26 м.д., синглет протона енольной группы OH при 13.17 м.д.

Образование соединений **19** происходит, по-видимому, вследствие гидролиза оснований Шиффа **18** с образованием соответствующих аминов, которые атакуют гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы **3** по атому C¹ с последующим раскрытием пирролдионного цикла по связи C¹-N¹⁰. Соединения **20** образуются в результате внутримолекулярной атаки группой NH бензоильного фрагмента (Схема 2.15).

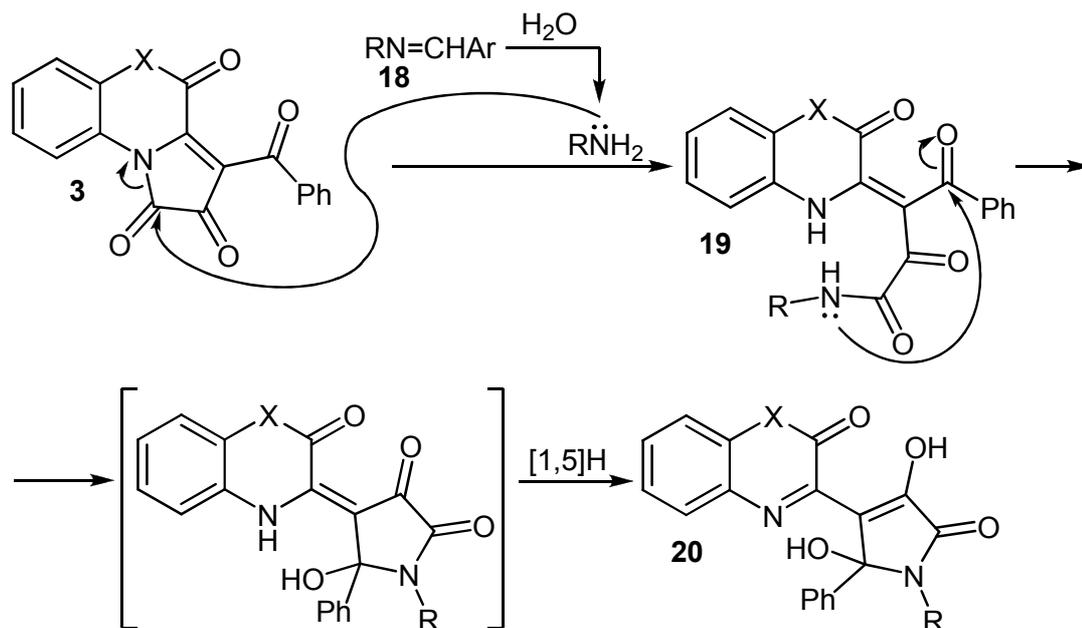


Схема 2.15 – Предполагаемый механизм взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с основаниями Шиффа

Соединения **19a,б** и **20б** получены встречным синтезом взаимодействием гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов **3a,к** с соответствующими аминами по ранее описанным методикам [88, 89].

2.3.2 Взаимодействие с дициклогексилкарбодиимидом

Ранее описано необычно легкое взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с диметилкарбодиимидом с образованием пирроло[2,3-*d*][1,3]оксазинов (Схема 2.16) [8].

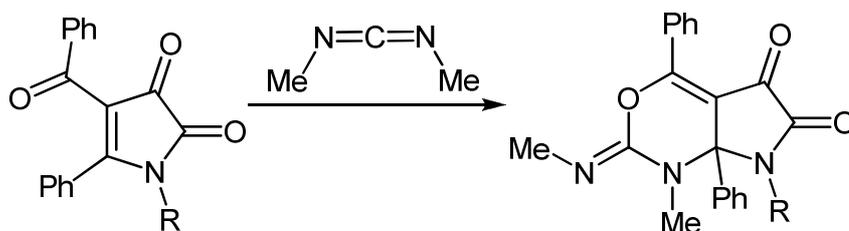
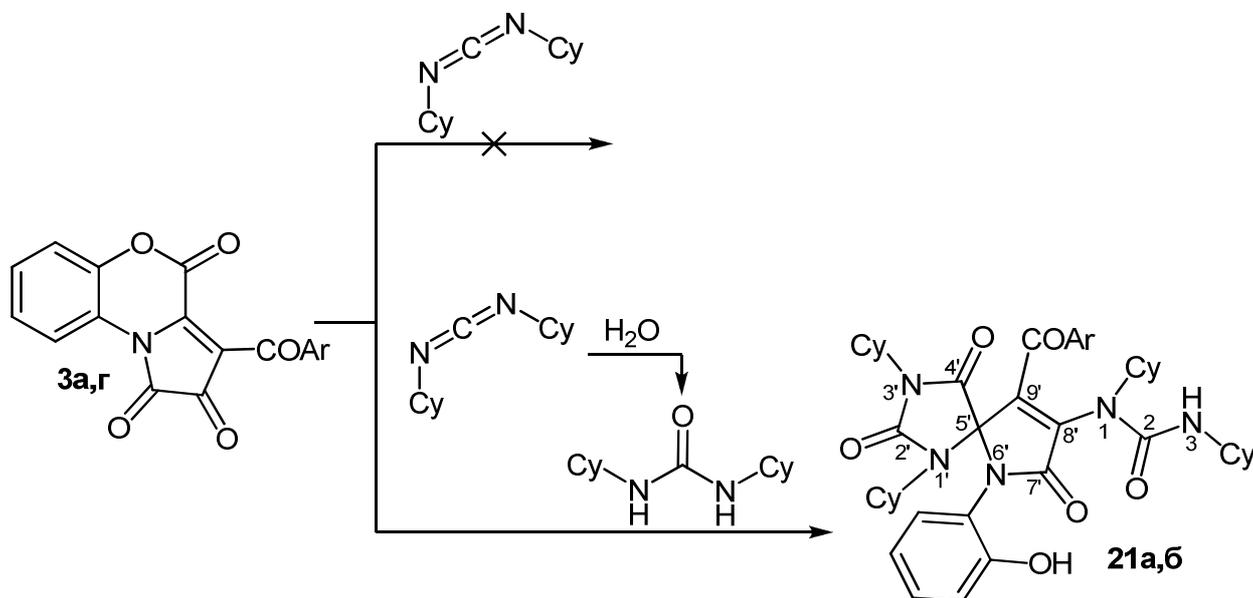


Схема 2.16 – Схема взаимодействия 4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-дионов с диметилкарбодиимидом

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не взаимодействуют с дициклогексилкарбодиимидом (ДЦК) в безводных условиях, при кипячении реагентов в сухом толуоле в соотношении 1:2 при температуре $\sim 110^\circ\text{C}$ вплоть до 40 ч.

Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3а,г** с ДЦК в присутствии следовых количеств воды получены спиросоединения **21а,б** (Схема 2.17).



21: Ar = Ph (**a**), C₆H₄Cl-4 (**б**); Cy – циклогексил

Схема 2.17 – Схема взаимодействия гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионов с ДЦК

Соединения **21а,б** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, растворимые в ароматических и галогенированных углеводородах, 1,4-диоксане, труднорастворимые в ДМСО, алканах, этилацетате, ацетоне и этаноле, нерастворимые воде.

В ИК спектрах соединений **21а,б**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы NH ($3344\text{--}3411\text{ см}^{-1}$), группы OH ($3094\text{--}3181\text{ см}^{-1}$), лактамных карбонильных групп $\text{C}^{2'}=\text{O}$, $\text{C}^{4'}=\text{O}$, $\text{C}^{7'}=\text{O}$ и амидной группы $\text{C}^2=\text{O}$ ($1717\text{--}1781\text{ см}^{-1}$), ароматической кетонной карбонильной

группы $C(Ar)=O$ ($1652-1656\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР 1H соединений **21a,b**, записанных в растворах в $CDCl_3$, кроме сигналов протонов метиленовых групп циклогексильных фрагментов и протонов ароматических колец присутствуют мультиплеты четырех метиновых протонов в областях 2.97–2.99 м.д., 3.46–3.47 м.д., 3.74–3.76 м.д. и 4.02–4.03 м.д., дублет протона группы NH при 4.84 м.д. (J 7.3 Гц), уширенный синглет группы OH в области 6.73–6.80 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **21a,b**, записанных в растворах в $CDCl_3$, кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп циклогексильных фрагментов и ароматических колец присутствуют сигналы четырех метиновых атомов углерода в областях 49.90–49.93 м.д., 52.78–52.79 м.д., 54.52–54.58 м.д., 59.67–59.74 м.д., спиро-атома углерода $C^{5'}$ в области 82.07–82.14 м.д., атома углерода $C^{8'}$ при 152.65 м.д., атома углерода амидной карбонильной группы C^2 в области 154.35–154.38 м.д., атома углерода лактамной карбонильной группы $C^{2'}$ в области 154.46–154.57 м.д., атома углерода лактамной карбонильной группы $C^{7'}$ в области 165.55–165.83 м.д., атома углерода лактамной карбонильной группы $C^{4'}$ в области 168.56–168.67 м.д., атома углерода карбонильной группы ароильного фрагмента $C(Ar)=O$ в области 188.08–189.35 м.д.

На первой стадии взаимодействия, по-видимому, происходит гидролиз ДЦК с образованием дициклогексилмочевины (ДЦМ), последовательно атакующей группами NH пирролобензоксазинтрионы **3** по атомам C^{3a} и C^4 с раскрытием бензоксазинонового цикла по связи C^4-O^5 и образованием соединений **22**, реагирующих с ДЦК с образованием соединений **21** (Схема 2.18).

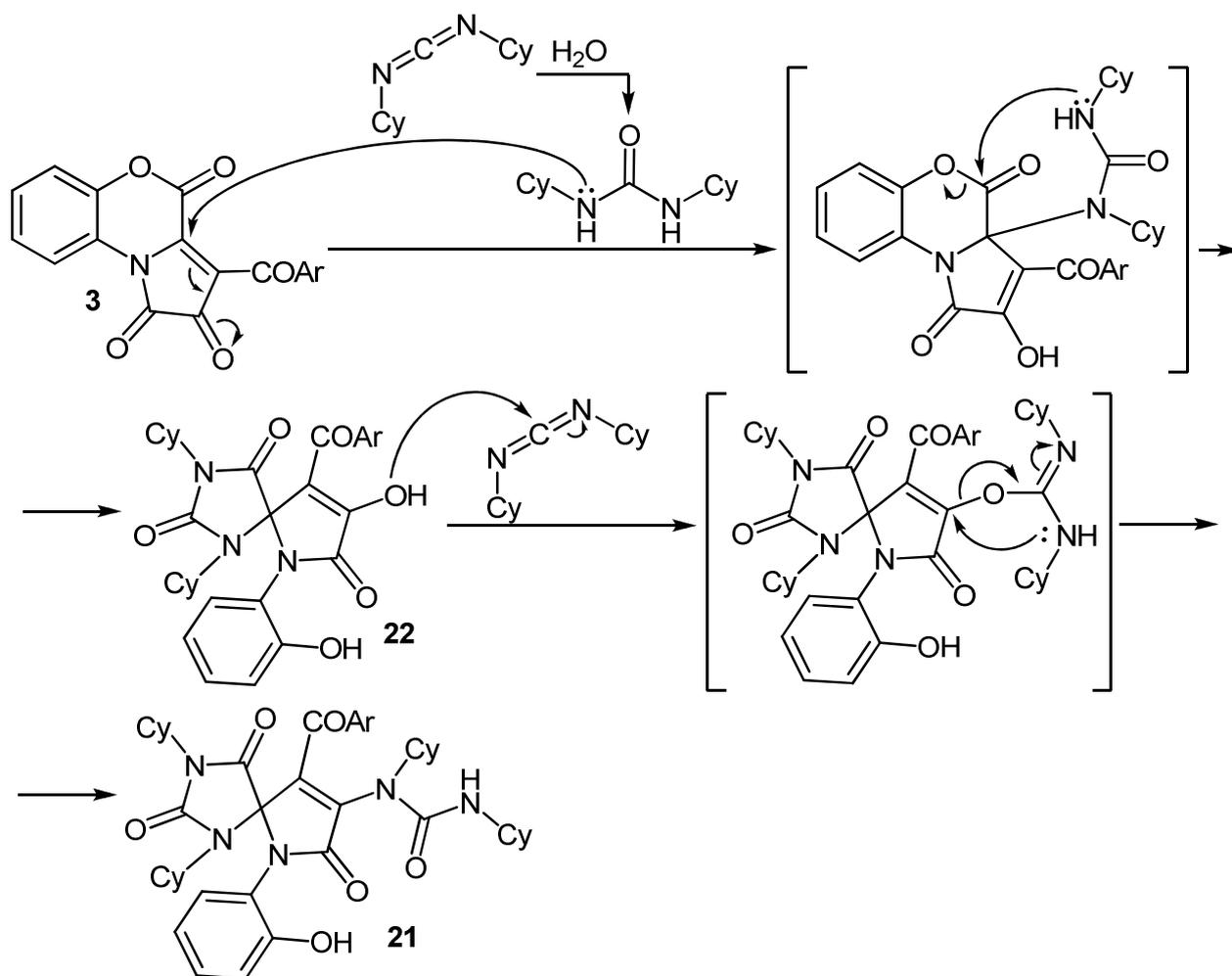


Схема 2.18 – Предполагаемый механизм взаимодействия гетарено[e]пиррол-2,3-дионов с ДЦК

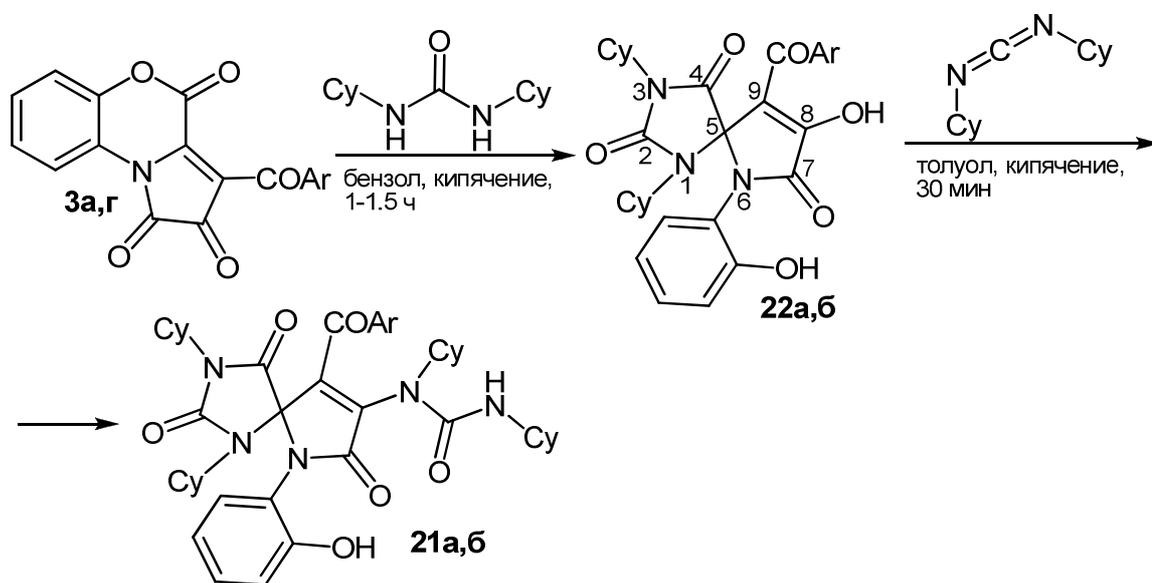
Соединения **21a,б** получены встречным синтезом последовательным взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3a,г** с ДЦМ и ДЦК (Схема 2.19). Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3a,г** с ДЦМ, проводимом кипячением реагентов в сухом бензоле в течение 1–1.5 ч, получены спиросоединения **22a,б**, взаимодействием которых с ДЦК, проводимом кипячением реагентов в толуоле в течение 30 мин, получены искомые соединения **21a,б**.

Соединения **22a,б** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, растворимые в ароматических и галогенированных углеводородах, 1,4-диоксане, ДМСО, алканах, этилацетате, ацетоне и этаноле, нерастворимые воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК спектрах соединений **22a,б**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН (3100, 3353–

3369 cm^{-1}), лактамной карбонильной группы $\text{C}^4=\text{O}$ (1779–1781 cm^{-1}), лактамной карбонильной группы $\text{C}^2=\text{O}$ (1723–1728 cm^{-1}), лактамной карбонильной группы $\text{C}^7=\text{O}$ (1709 cm^{-1}), ароматической кетонной карбонильной группы $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ (1659–1678 cm^{-1}).

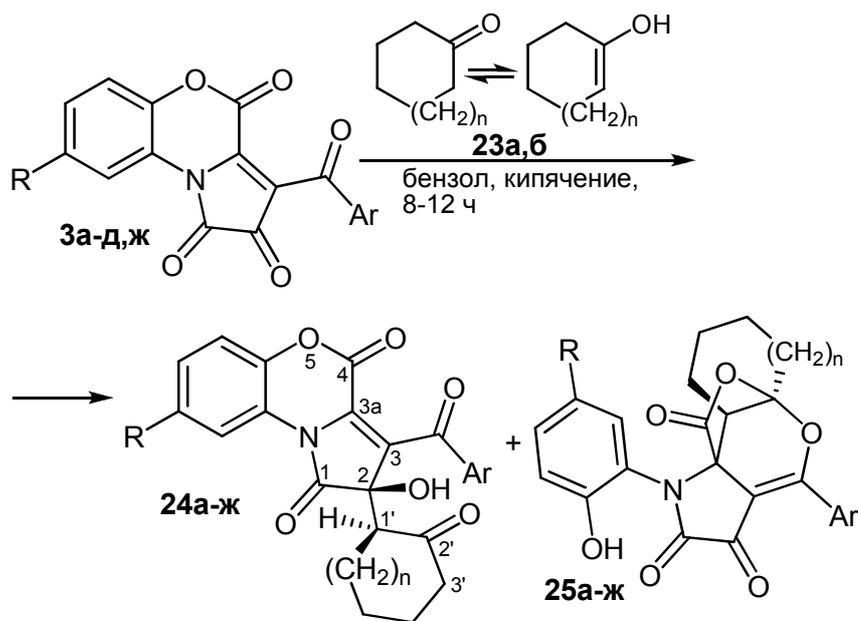
В спектрах ЯМР ^1H соединений **22а,б**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов метиленовых групп циклогексильных фрагментов и ароматических колец присутствуют мультиплеты двух метиновых протонов при 3.08 м.д. и 3.84 м.д., уширенный синглет фенольной группы OH в области 9.89–9.96 м.д.



22: Ar = Ph (**a**), $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$ (**б**); Cy - циклогексил
Схема 2.19 – Схема встречного синтеза соединений **21а,б**

2.4 Взаимодействие 4-ацилзамещенных гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с $\text{C}=\text{O}$ диенофилами

Взаимодействием пирролобензоксазинтрионов **3а-д,ж** с циклоалканонами **23а,б**, проводимом кипячением реагентов в соотношении 1:10 в сухом бензоле в течение 8–12 ч, получены альдоли **24а-ж** [90] и мостиковые соединения **25а-ж** (Схема 2.20). Альдоли **24а-ж** образуются в качестве основных, а мостиковые соединения **25а-ж** – минорных продуктов реакции. Соединения **24а-ж** и **25а-ж** могут быть легко разделены дробной кристаллизацией из реакционной смеси.



23: $n = 1$ (а), 2 (б); **24** и **25:** R = H (а, в-ж), Cl (б), Ar = Ph (а, б, ж), C₆H₄OMe-4 (в), C₆H₄OEt-4 (г), C₆H₄Cl-4 (д), C₆H₄Br-4 (е), $n = 1$ (а-е), 2 (ж)

Схема 2.20 – Схема взаимодействия гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с циклоалканонами

Соединения **24а-ж** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легкорастворимые в ароматических и галогенированных углеводородах, 1,4-диоксане, ДМСО, алканах, этилацетате и ацетоне, нерастворимые в воде, осмоляющиеся при попытках растворения в спиртах.

В ИК спектрах соединений **24а-ж**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы ОН ($3360\text{--}3507\text{ см}^{-1}$), лактонной карбонильной группы $C^4=O$ и кетонной карбонильной группы $C^{2'}=O$ ($1746\text{--}1773\text{ см}^{-1}$), лактамной карбонильной группы $C^1=O$ ($1683\text{--}1700\text{ см}^{-1}$), ароматической кетонной карбонильной группы $C(Ar)=O$ ($1633\text{--}1641\text{ см}^{-1}$).

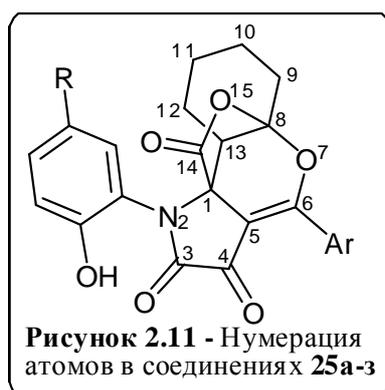
В спектрах ЯМР 1H соединений **24а-з**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублет дублетов метинового протона $C^1'H$ в области 3.18–3.22 м.д. (J 12.5–13.2, J 5.9–6.6 Гц) и синглет протона группы ОН в области 6.73–6.84 м.д.

В спектре ЯМР 1H соединения **24ж**, записанного в растворе в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов метиленовых групп и ароматических колец присутствуют дублет метинового протона $C^1'H$ при 3.27 м.д. (J 10.5 Гц) и синглет протона группы ОН при 6.91 м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **24а,б,д**, записанных в растворах в CDCl_3 , кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы метинового атома углерода $\text{C}^{1'}$ (56.90–57.36 м.д.), атома углерода C^2 (80.88–80.97 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^1 (152.28–152.84 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C^4 (173.35–173.55 м.д.), атома углерода карбонильной группы ароильного фрагмента $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ (192.54–193.83 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы $\text{C}^{2'}$ (211.45–211.63 м.д.).

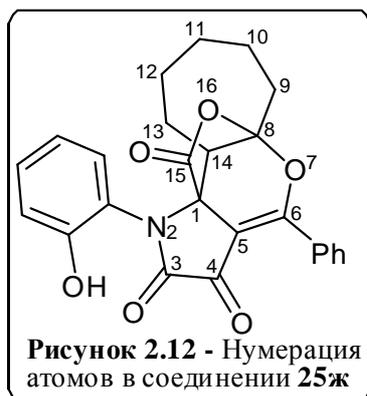
Соединения **25а-ж** – желтые высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, растворимые в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах (1,2-дихлорэтан, хлороформ), 1,4-диоксане, этилацетате, ацетоне, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие фенольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК спектрах соединений **25а-ж**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы OH (3270–3317 cm^{-1}), лактонной карбонильной группы (1805–1818 cm^{-1}), лактамной и кетонной карбонильных групп (1703–1728 cm^{-1}).



В спектрах ЯМР ^1H соединений **25а-з** (нумерация атомов – **Рисунок 2.11**), записанных в растворах в $\text{DMSO}-d_6$, кроме сигналов протонов метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп присутствуют дублет дублетов метинового протона C^{13}H в области 2.90–2.96 м.д. (J 11.6–12.7, J 5.5–5.9 Гц) и синглет протона фенольной группы OH в области 9.80–10.20 м.д.

В спектре ЯМР ^1H соединения **25ж** (нумерация атомов – **Рисунок 2.12**), записанного в растворе в $\text{DMSO}-d_6$, кроме сигналов протонов метиленовых групп и ароматических колец присутствуют дублет метинового протона C^{14}H при 2.99 м.д. (J 13.4 Гц) и синглет протона фенольной группы OH при 9.83 м.д.



В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **25а-д**, записанных в растворах в $\text{DMCO-}d_6$ или CDCl_3 , кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп, ароматических колец и связанных с ними групп, присутствуют сигналы метинового атома углерода C^{13} (42.98–44.72 м.д.), спиро-атома углерода C^1 (66.71–67.69 м.д.), атомов углерода дигидропиранового фрагмента C^8 (105.96–106.74 м.д.) и C^5 (106.30–107.53 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C^3 (152.64–153.90 м.д.), атома углерода C^6 (160.97–161.41 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C^{14} (170.45–171.48 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C^4 (175.43–176.30 м.д.).

Структура соединений **24а-ж** и **25а-ж** доказана методом РСА на примере соединений **24б** (Рисунок 2.13), и **25в,д** (Рисунки 2.14, 2.15).

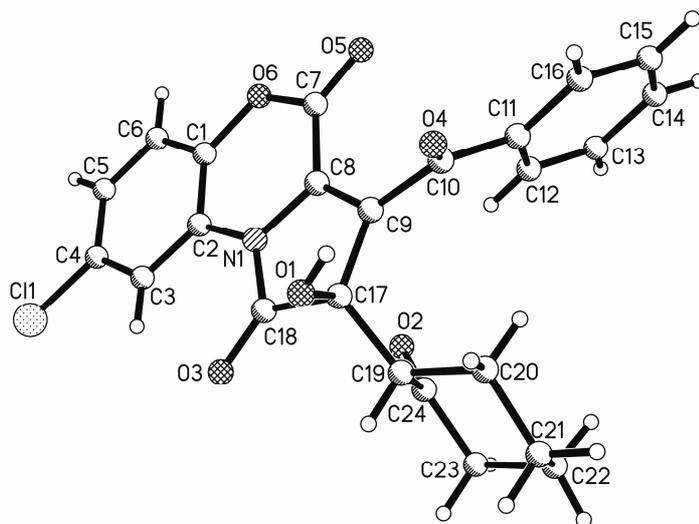


Рисунок 2.13 – Общий вид молекулы соединения **24б**

Согласно данным РСА, соединение **24б** кристаллизуется в центросимметричной пространственной группе $P-1$ триклинной сингонии в виде сольвата с молекулой циклогексанона. Трициклическая система плоская в пределах 0.07 Å. Циклогексаноновое кольцо находится в конформации *кресло*. Ориентация неплоского бензоильного заместителя определяется наличием внутримолекулярной водородной связи $\text{O}^1-\text{H}^1\cdots\text{O}^4$ [$d(\text{D}-\text{H})$ 0.80(2), $d(\text{A}\cdots\text{H})$ 0.27(2), $d(\text{A}\cdots\text{D})$ 2.943(2), угол ДНА 143(2)°].

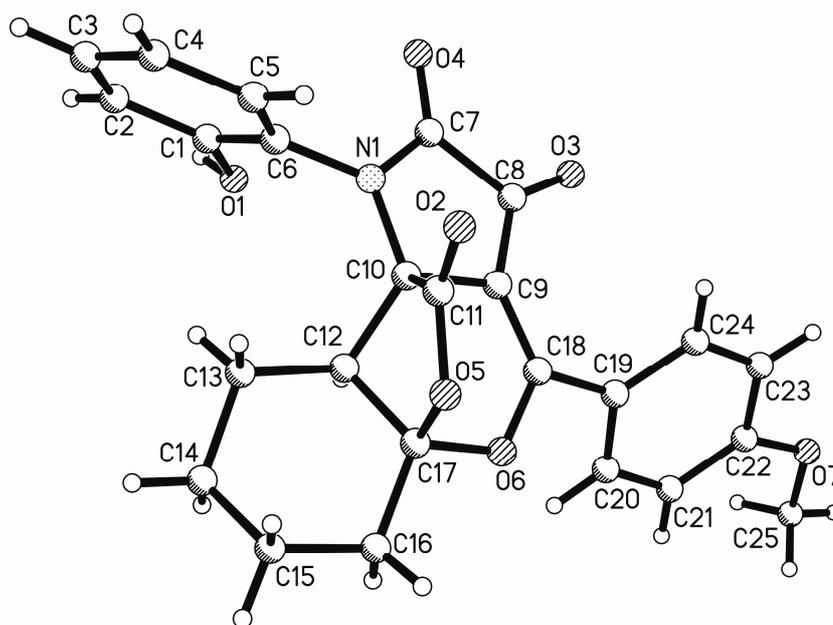


Рисунок 2.14 – Общий вид молекулы соединения **25в**

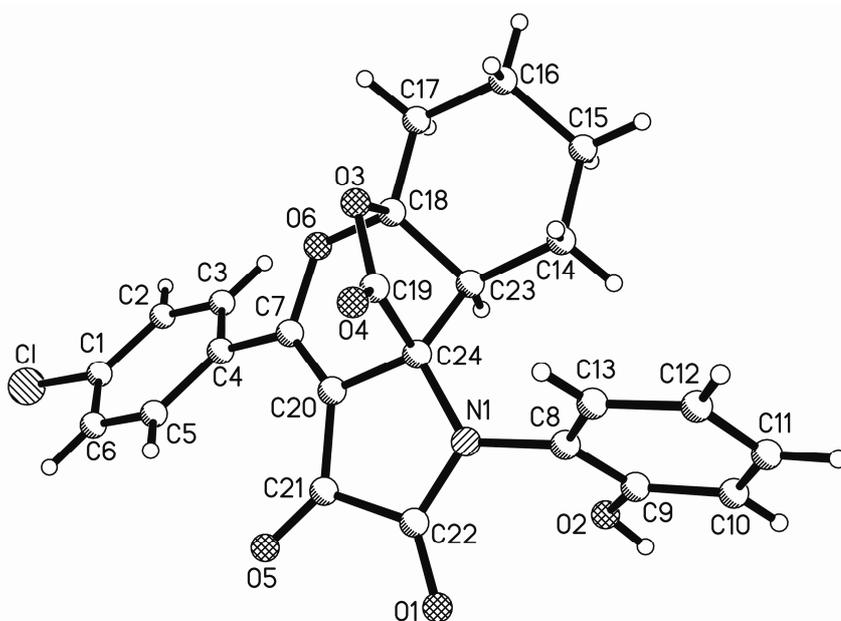


Рисунок 2.15 – Общий вид молекулы соединения **25д**

Согласно результатам РСА, соединения **25в** и **25д** кристаллизуются в центросимметричных пространственных группах в виде сольватов с толуолом в соотношении 2:1. Молекулы толуола в обоих кристаллах находятся в частном положении и разупорядочены по двум равнозаселенным позициям. Соединения **25в** и **25д** в целом имеют близкую геометрию. Пиррольные циклы плоские, циклогексановые находятся в конформации *кресло*, пирановые и фурановые – в конформациях *софа* и *конверт* соответственно с выходами мостиковых атомов углерода из

плоскостей остальных атомов циклов. В обоих кристаллах молекулы образуют односторонние центросимметричные димеры за счет межмолекулярных водородных связей между фенольными гидроксилами и лактамными карбонильными группами соседних молекул.

Альдоли **24а-ж** образуются в виде смеси диастереомеров **24** и **24'** в соотношении ~10:1 (Схема 2.21). Относительные конфигурации хиральных атомов C^2 и $C^{1'}$ определены с помощью данных РСА (Рисунок 2.13).

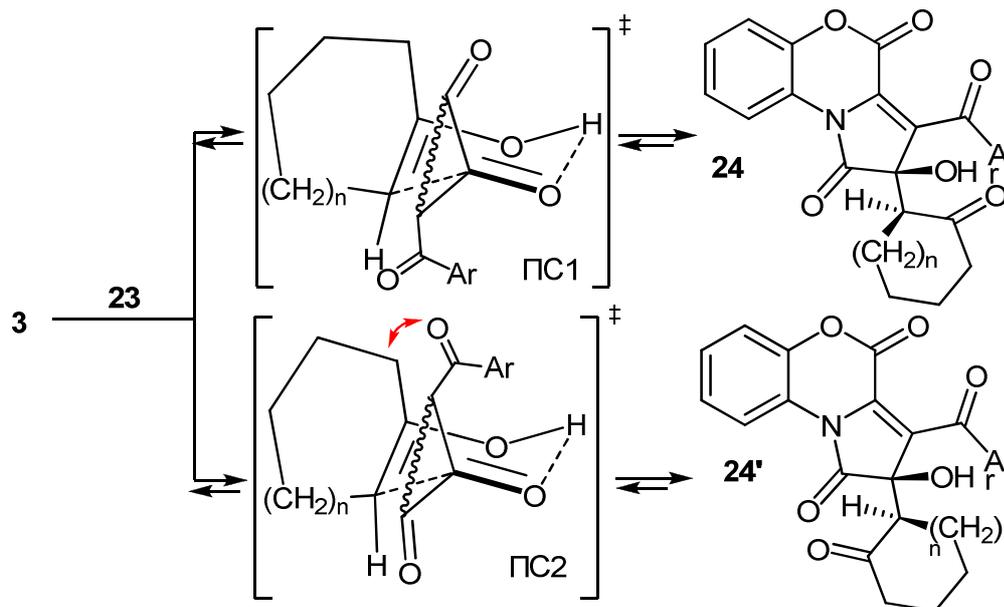


Схема 2.21 – Предполагаемые переходные состояния при взаимодействии гетарено[е]пиррол-2,3-дионов с циклоалканами

Ранее описана альдольная конденсация изатина (бензо[*d*]пиррол-2,3-диона) с циклогексаноном, протекающая без использования катализаторов; диастереоселективность этой реакции составляет *эритро:трео* ~11:10 (Схема 2.22) [91].

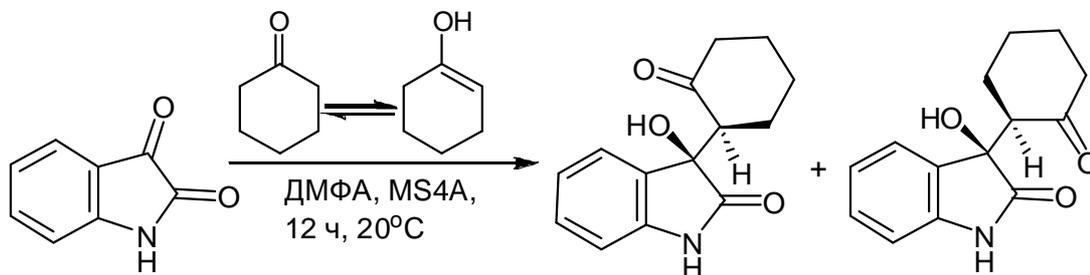


Схема 2.22 – Схема взаимодействия изатина с циклогексаноном

Увеличение диастереоселективности при переходе от изатина к пирролдионам **3** можно объяснить возникновением пространственных затруднений в переходном состоянии, связанных с введением в молекулу пирролдионов **3** объемной

ароильной группы в положение 3 пиррольного цикла. Переходное состояние ПС2, ведущее к продуктам **24'**, является термодинамически менее выгодным из-за пространственных затруднений, вызванных неблагоприятными 1,3-диаксиальными взаимодействиями ароильного заместителя пирролдионов **3** и метиленовой группы циклоалканонов **23** (Схема 2.21).

Описанная реакция представляет собой первый пример альдольной конденсации 1*H*-пиррол-2,3-дионов, протекающей в мягких условиях без использования катализаторов и добавок.

Кипячением альдолей **24а-ж** в *m*-ксилоле в течение 1ч получены мостиковые соединения **25а-ж** (Схема 2.23). Это свидетельствует о том, что альдольная конденсация протекает обратимо; альдоли **24а-ж** являются кинетически контролируемыми, а мостиковые соединения **25а-ж** – термодинамически контролируемые продуктами реакции.

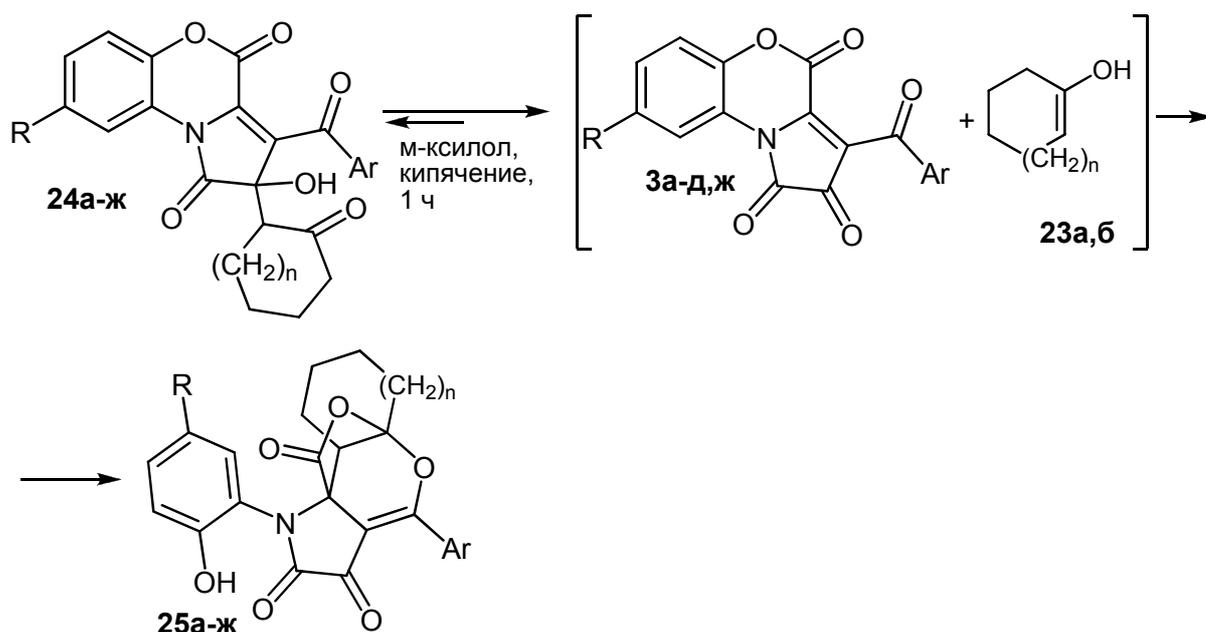
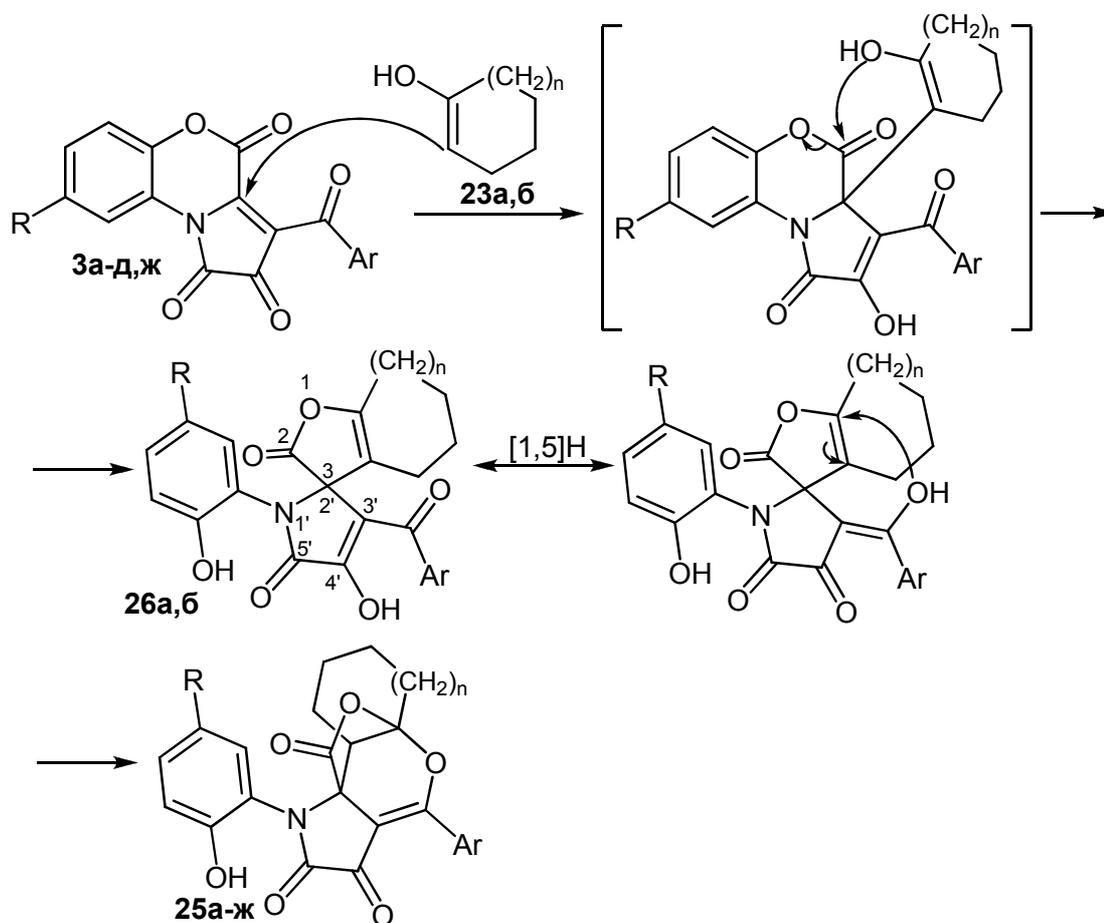


Схема 2.23 – Схема превращения альдолей **24** в мостиковые соединения **25**

На первой стадии образования соединений **25** происходит атака группой СН енольной формы циклоалканонов **23** атома C^{3a} пирролобензоксазинтрионов с последующим замыканием фуранонового цикла путем внутримолекулярной атаки группой ОН енолизированного циклоалканонического фрагмента лактонной карбонильной группы бензоксазинового цикла и его раскрытия по связи C^4-O^5 с об-

разованием спиросоединений **26**, что характерно для взаимодействия пирролобензоксазинтрионов с 1,3-бинуклеофильными реагентами [92]. Далее в спиросоединениях **26** происходит еще одна внутримолекулярная атака группой ОН енолизированного ароильного фрагмента двойной связи фуранонового фрагмента, что также характерно для спиросоединений этого класса [92], с образованием мостиковых соединений **25** в виде смеси диастереомеров в соотношении ~5:2 (Схема 2.24). Относительные конфигурации хиральных атомов C^1 , C^8 и C^{13} определены с помощью данных РСА (Рисунки 2.14, 2.15).



26: Ar = Ph (**a**, **б**), R = H (**a**, **б**), n = 1 (**a**), 2 (**б**)

Схема 2.24 – Предполагаемый механизм образования мостиковых соединений **25**

В некоторых случаях с небольшими выходами были выделены промежуточные соединения **26a,b**. Длительным кипячением их в бензоле получены мостиковые соединения **25a,j** в соотношении диастереомеров ~5:2, что подтверждает предложенную схему их образования.

Соединения **26a,b** – бесцветные высокоплавкие кристаллические вещества, плавящиеся с разложением, легко растворимые в ДМСО, ароматических и галоген-

нированных углеводородах (1,2-дихлорэтан, хлороформ), 1,4-диоксане, этилацетате, ацетоне, растворимые в тетрахлорметане, нерастворимые в алканах и воде, дающие положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие енольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК спектрах соединений **26а,б**, записанных в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний групп ОН ($3348\text{--}3360\text{ см}^{-1}$), лактонной $\text{C}^2=\text{O}$ ($1774\text{--}1780\text{ см}^{-1}$), лактамной $\text{C}^{5'}=\text{O}$ ($1714\text{--}1720\text{ см}^{-1}$) и ароильной карбонильных групп ($1661\text{--}1665\text{ см}^{-1}$).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **26а,б**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов протонов метиленовых групп и ароматических колец присутствуют синглет фенольной группы ОН в области $9.66\text{--}9.88$ м.д., уширенный синглет енольной группы ОН в области $11.94\text{--}12.41$ м.д.

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **26а,б**, записанных в растворах в ДМСО- d_6 , кроме сигналов атомов углерода метиленовых групп и ароматических колец, присутствуют сигналы спиро-атома углерода C^3 ($71.37\text{--}73.34$ м.д.), атома углерода $\text{C}^{3'}$ ($110.65\text{--}113.08$ м.д.), атома углерода C^{7a} (для соединения **26а**) или C^{8a} (для соединения **26б**) ($153.86\text{--}153.94$ м.д.), атома углерода $\text{C}^{4'}$ ($154.18\text{--}158.81$ м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы $\text{C}^{5'}$ ($164.68\text{--}164.75$ м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C^2 ($174.16\text{--}174.25$ м.д.), атома углерода ароильной карбонильной группы $\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$ ($188.13\text{--}188.18$ м.д.).

Следует отметить, что выдерживание пирролобензоксазинтрионов **3а-д,ж** в циклогексаноне при 90°C в течение $20\text{--}150$ ч ведет к образованию мостиковых соединений **25а-ж** в качестве основных, а альдолей **24а-ж** – в качестве минорных продуктов реакции.

Взаимодействием пирролобензоксазинтриона **3а** с 4-гептанолом, проводимом кипячением реагентов в соотношении $1:10$ в сухом бензоле в течение 25 ч, по схеме, аналогичной схеме образования соединений **25а-ж** (Схема 2.24), получено соединение **27** (Схема 2.25). Диастереоселективность этого взаимодействия составляет $\sim 10:1$ при проведении реакции в бензоле (согласно спектрам ЯМР ^1H реакционной массы).

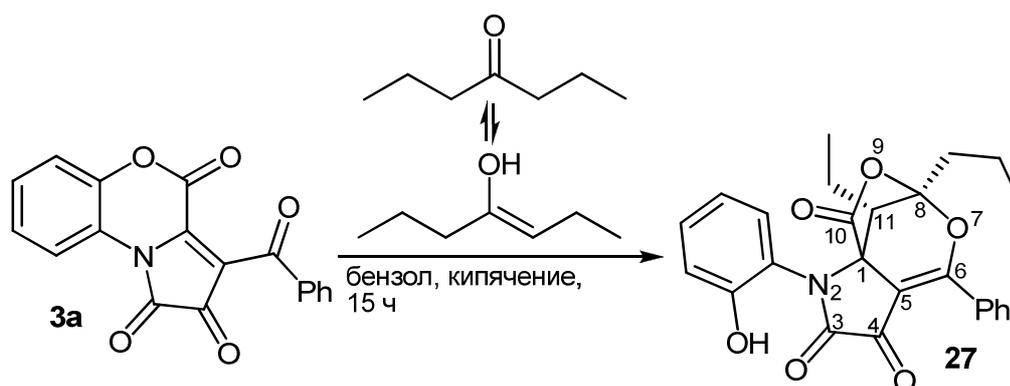


Схема 2.25 – Схема взаимодействия пирролобензоксазинтриона **3a** с 4-гептанолом

Соединение **27** – желтое кристаллическое вещество, плавящееся с разложением при 195–196°C, растворимое в ДМСО, ароматических и галогенированных углеводородах (1,2-дихлорэтан, хлороформ), 1,4-диоксане, ацетоне, нерастворимое в алканах и воде, дающее положительную пробу (вишневое окрашивание) на наличие фенольного гидроксила со спиртовым раствором хлорида железа (III).

В ИК спектре соединения **27**, записанного в виде пасты в вазелиновом масле, присутствуют полосы валентных колебаний группы OH (3319 см⁻¹), лактонной карбонильной группы C¹⁰=O (1816 см⁻¹), лактамной карбонильной группы C³=O и кетонной карбонильной группы C⁴=O (1720 см⁻¹).

В спектре ЯМР ¹H соединения **27**, записанного в растворе в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов протонов алифатических заместителей и ароматических колец присутствуют дублет дублетов метинового протона C¹¹H при 2.62 м.д. (*J* 7.3, *J* 1.5 Гц) и синглет протона фенольной группы OH при 10.18 м.д.

В спектре ЯМР ¹³C соединения **27**, записанного в растворе в ДМСО-*d*₆, кроме сигналов атомов углерода алифатических заместителей и ароматических колец присутствуют сигналы метинового атома углерода C¹¹ (43.22 м.д.), спиро-атома углерода C¹ (65.87 м.д.), атомов углерода дигидропиранового фрагмента C⁸ (103.81 м.д.) и C⁵ (109.63 м.д.), атома углерода лактамной карбонильной группы C³ (153.23 м.д.), атома углерода C⁶ (161.60 м.д.), атома углерода лактонной карбонильной группы C¹⁰ (170.18 м.д.), атома углерода кетонной карбонильной группы C⁴ (176.41 м.д.).

Следует отметить, что мостиковые соединения **25a-ж** и **27** содержат труднодоступный 2,7-диоксибицикло[3.2.1]октановый фрагмент, который встречается

во многих природных соединениях, обладающих выраженной биологической активностью. Например, соединения, содержащие остов коломитида А (**Рисунок 2.16**) [93], обладают выраженной противораковой активностью [94].

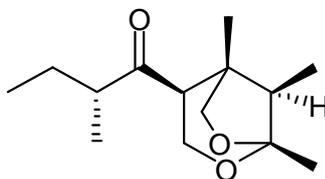


Рисунок 2.16 – Коломитид А

Пространственно затрудненные кетоны (адамантанон, камфора) не взаимодействуют с пирролобензоксазинтрионами при кипячении растворов реагентов в сухом толуоле в соотношении 1:10 при температуре $\sim 110^\circ\text{C}$ вплоть до 30 ч.

Выводы по главе 2

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы вступают в гетеро-реакцию Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями с электроноизбыточными олефинами, в которой пирролдионы выступают в роли электронодефицитных гетеродиенов сопряженной системой связей $\text{O}=\text{C}-\text{C}^3=\text{C}^{3a}$, а олефины выступают в роли электроноизбыточных диенофилов.

Монозамещенные этилены реагируют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами с образованием смеси диастереомерных циклоаддуктов, а диастереоселективность реакции зависит от используемого растворителя.

1,2-Дизамещенные этилены реагируют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами с образованием продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера и реакции Михаэля, а соотношение образующихся продуктов зависит от используемого растворителя.

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не взаимодействуют с $\text{C}=\text{N}$ диенофилами в безводных условиях, а в присутствии воды претерпевают нуклеофильные превращения под действием продуктов гидролиза $\text{C}=\text{N}$ диенофилов.

Гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы реагируют с енольной формой алканонов с образованием продуктов альдольной конденсации по карбонильной группе $\text{C}^2=\text{O}$ и нуклеофильного присоединения группой CH енольной формы циклоалканона к атому C^{3a} с последующей внутримолекулярной рециклизацией.

Глава 3. Экспериментальная часть

3.1 Методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометрах Bruker AVANCE^{III} 500, Bruker AVANCE DRX-400, Bruker Avance DRX-500 с двухполосным углеродным/протонным криозондом (CPDUL) и Bruker Avance III HD 400 в ДМСО- d_6 или CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС или ГМДСО.

ИК спектры синтезированных соединений записывали на спектрофотометрах ФСМ-1201 и Spectrum Two в виде пасты в вазелиновом масле.

Элементный анализ выполняли на анализаторах PE-2400, с. II (фирма «Perkin Elmer Instruments», США) и vario MICRO cube.

Рентгеноструктурный анализ соединений проведён на автоматических четырёхкружных рентгеновских дифрактометрах «KM-4» («Kuma Diffraction»), «Xcalibur-3», «Xcalibur R-Mo» и «Xcalibur S Single Crystal Diffraction System».

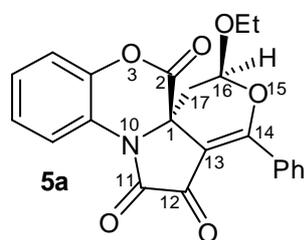
Оптимизацию условий реакций проводили методами *ультра*-ВЭЖХ-МС (на приборе Waters ACQUITY UPLC I-Class, колонка Acquity UPLC BEH C18 1.7 мкм, подвижные фазы – ацетонитрил–вода, скорость потока 0.3–0.6 мл/мин, масс-детектор Xevo TQD, УФ-детектор ACQUITY UPLC PDA e λ Detector) и ЯМР ^1H спектроскопии (на приборе Bruker Avance III HD 400).

Регистрацию масс-спектров проводили методом прямого ввода в масс-детектор прибора Waters ACQUITY UPLC I-Class с детектором Xevo TQD, ионизация пробы электрораспылением в режиме регистрации положительных ионов, температура источника 150°C, напряжение на капилляре 3500–4000 В, напряжение на конусе 20–70 В, температура испарения 150–300°C.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждали методом ТСХ на пластинках Silufol, Sorbfil и Merck, элюенты – бензол–этилацетат, 5:1, бензол, этилацетат; проявляли парами иода.

(1S*,16R*)-14-Фенил-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5a) и (1R*,16R*)-14-фенил-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-

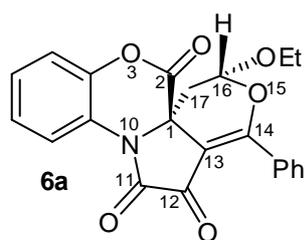
4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6a). К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли раствор винилэтилового эфира **4a** (1.10 г, 15.3 ммоль) в 10 мл сухого бензола, кипятили 40 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок отфильтровывали. Выход 1.04 г (86%), т.пл. 248–250°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5a** и **6a**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1786 (C²=O), 1724 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **5a** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:



1.11 (3H, т, J 7.1 Гц, CH₃); 2.38 (1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ae}$ 3.6 Гц, C¹⁷H_a); 2.42 (1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ee}$ 2.0 Гц, C¹⁷H_e); 3.72 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH₂CH₃); 3.83 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH₂CH₃); 5.79 (1H, д.д, J_{ae} 3.6, J_{ee} 2.0 Гц, C¹⁶H); 7.39–7.93 (9H, гр.с, H^{Ar}).

Спектр ЯМР ¹³C соединения **5a** (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.68 (CH₃); 35.07 (C¹⁷); 54.49 (C¹); 64.72 (CH₂CH₃); 100.33 (C¹⁶); 102.86 (C¹³); 116.69–143.10 (гр.с, C^{Ar}); 159.17 (C¹¹); 160.76 (C²); 166.48 (C¹⁴); 175.91 (C¹²).

Спектр ЯМР ¹H соединения **6a** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.22 (3H, т, J 7.1 Гц, CH₃); 2.18 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{aa}$ 10.3 Гц, C¹⁷H_a); 2.61 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, C¹⁷H_e); 3.80 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH₂CH₃); 4.06 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH₂CH₃); 5.61 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, C¹⁶H); 7.33–7.86 (9H, гр.с, H^{Ar}).

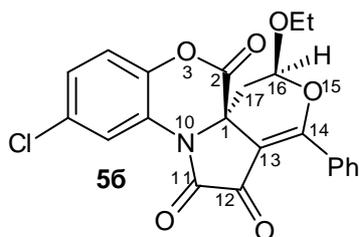


Спектр ЯМР ¹³C соединения **6a** (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 15.10 (CH₃); 34.11 (C¹⁷); 57.18 (C¹); 65.66 (CH₂CH₃); 101.75 (C¹⁶); 102.77 (C¹³); 116.80–142.90 (гр.с, C^{Ar}); 159.98 (C¹¹); 163.03 (C²); 166.92 (C¹⁴); 175.95 (C¹²). Найдено, %: С 67.50; Н 4.42; N 3.53. С₂₂Н₁₇NO₆. Вычислено, %: С 67.51; Н 4.38; N 3.58.

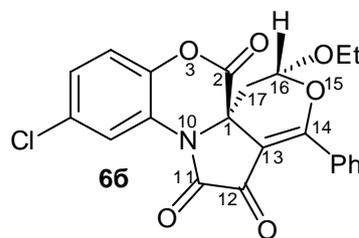
Соединения **5в-е,з-к** и **6в-е,з-к** синтезировали аналогично.

(1S*,16R*)-14-Фенил-7-хлор-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5б) и (1R*,16R*)-14-фенил-7-хлор-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептаде-

ка-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (66). К раствору пирролобензоксазинтриона **3ж** (1.09 г, 3.1 ммоль) в 15 мл сухого бензола добавляли раствор этилвинилового эфира **4а** (1.10 г, 15.3 ммоль) в 5 мл сухого бензола, кипятили 30 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **5б** отфильтровывали. Маточный раствор упаривали в 10 раз, выпавший желтый осадок соединения **6б** отфильтровывали.



Соединение 5б. Выход 0.88 г (67%), т.пл. 243–245°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1788 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1724 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, $\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.11 (3H, т, J 7.1 Гц, CH_3); 2.39 (1H, д.д, 2J 13.8, $^3J_{ae}$ 4.6 Гц, C^{17}H_a); 2.46 (1H, д, J 13.8 Гц, C^{17}H_e); 3.72 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH_2CH_3); 3.83 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH_2CH_3); 5.81 (1H, д, J 4.6, C^{16}H); 7.47–7.92 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 14.67 (CH_3); 35.09 (C^{17}); 54.33 (C^1); 67.73 (CH_2CH_3); 100.39 (C^{16}); 102.63 (C^{13}); 118.46–142.03 (гр.с, C^{Ar}); 159.28 (C^{11}); 160.17 (C^2); 166.80 (C^{14}); 175.53 (C^{12}). Найдено, %: С 62.22; Н 3.83; N 3.21. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 62.05; Н 3.79; N 3.29.



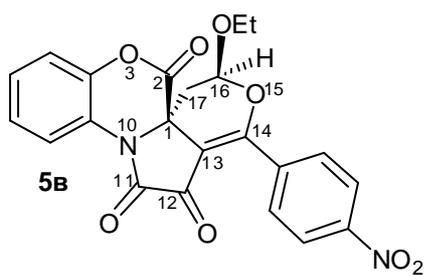
Соединение 6б. Выход 0.28 г (21%), т.пл. 237–239°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1777 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1730 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, $\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.22 (3H, т, J 7.1 Гц, CH_3); 2.19 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{aa}$ 10.4 Гц, C^{17}H_a); 2.68 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, C^{17}H_e); 3.80 (1H, д.к, J 9.7, J 7.1 Гц, CH_2CH_3); 4.05 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH_2CH_3); 5.60 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, C^{16}H); 7.41–7.85 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 15.08 (CH_3); 34.02 (C^{17}); 57.00 (C^1); 65.66 (CH_2CH_3); 101.77 (C^{16}); 102.55 (C^{13}); 118.61–141.62 (гр.с, C^{Ar}); 160.00 (C^{11}); 162.51 (C^2); 167.28 (C^{14}); 175.54 (C^{12}). Найдено, %: С 62.19; Н 3.75; N 3.35. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 62.05; Н 3.79; N 3.29.

Рентгеноструктурное исследование соединения 5б. Лимонного цвета прозрачные хорошо ограненные в виде четырехгранных призм кристаллы $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$ принадлежат к триклинной сингонии: a 6.758(1), b 10.562(1), c

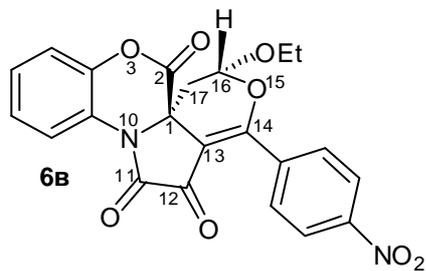
14.603(2) Å, α 95.85(1), β 101.44(1), γ 106.05(1), V 968.1(2) Å³, M 425.81, $d_{\text{выч.}}$ 1.461 г/см³, Z 2, пространственная группа P-1. Набор экспериментальных отражений получали в автоматическом 4-х круглом дифрактометре КМ-4 (KUMA DIFFRACTION) с χ -геометрией методом $\omega/2\Theta$ сканирования на монохроматизированном $\text{MoK}\alpha$ -излучении ($2\Theta \leq 50^\circ$) с кристалла размером 0.4×0.3×0.2 мм. Всего измеряли 4342 отражений, из которых 3401 независимых [$R(\text{int})$ 0.0246]. Поправки на поглощение не вводили (μ 0.239 mm⁻¹). Структуру определяли прямым методом по программе SIR92 [95] с последующей серией расчетов карт электронной плотности. Атомы водорода заданы геометрически. Полноматричное анизотропное (неводородных атомов) уточнение МНК по программе SHELXL-97 [96] завершали при R_1 0.0447 и wR_2 0.0963 по 2250 отражениям с $I \geq 2\sigma(I)$ и R_1 0.0803 и wR_2 0.1100 по всем 3401 отражениям. Уточняемых параметров 271, $\Delta\rho_{\text{max}}$ 0.157, Goof 1.013. CIF файл, содержащий полную информацию по исследованной структуре депонировали в CCDC под номером 884511, откуда может быть свободно получен по запросу интернет-сайте Cambridge Crystallographic Data Centre: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

Соединения **5ж** и **6ж** синтезировали аналогично.

(1S*,16R*)-14-(4-Нитрофенил)-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**5в**) и **(1R*,16R*)-14-(4-нитрофенил)-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]**гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**6в**). Выход 1.17 г (87%), т.пл. 236–238°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5в** и **6в**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1802 (C²=O), 1731 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **5в** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.11 (3H, т, J 7.0 Гц, CH₃); 2.40 (1H, д.д, ² J 13.0, ³ J_{ae} 3.2 Гц, C¹⁷H_a); 2.43 (1H, д.д, ² J 13.0, ³ J_{ee} 2.4 Гц, C¹⁷H_e); 3.72 (1H, д.к, J 9.6, J 7.2 Гц, CH₂CH₃); 3.82 (1H, д.к, J 9.6, J 7.2 Гц, CH₂CH₃); 5.84 (1H, д.д, J_{ae} 3.2, J_{ee} 2.4 Гц, C¹⁶H); 6.95–8.43 (8H, гр.с, H^A). Спектр ЯМР ¹³C соединения **5в** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.67 (CH₃); 34.69 (C¹⁷); 54.40 (C¹); 64.89 (CH₂CH₃);



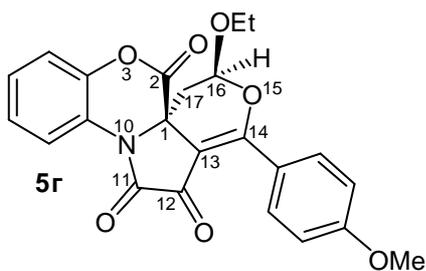
100.94 (C^{16}); 104.52 (C^{13}); 116.75–149.64 (гр.с, C^{Ar}); 158.77 (C^{11}); 160.39 (C^2); 163.49 (C^{14}); 176.52 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **6в** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.:



1.21 (3H, т, J 7.2 Гц, CH_3); 2.26 (1H, д.д, 2J 13.2, $^3J_{aa}$ 10.0 Гц, $C^{17}H_a$); 2.62 (1H, д.д, 2J 12.6, $^3J_{ae}$ 3.8 Гц, $C^{17}H_e$); 3.81 (1H, д.к, J 9.9, J 7.2 Гц, CH_2CH_3); 4.05 (1H, д.к, J 9.9, J 7.2 Гц, CH_2CH_3); 5.64 (1H, д.д, J_{aa} 10.4, J_{ae} 4.0 Гц, $C^{16}H$); 6.95–8.34 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C со-

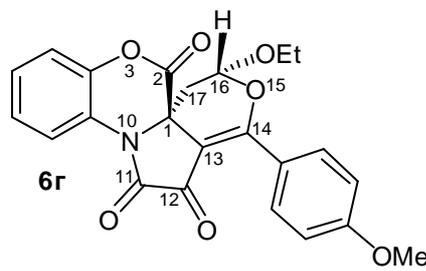
единения **6в** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 15.08 (CH_3); 33.56 (C^{17}); 57.17 (C^1); 65.84 (CH_2CH_3); 102.48 (C^{16}); 104.35 (C^{13}); 116.88–149.51 (гр.с, C^{Ar}); 159.63 (C^{11}); 162.89 (C^2); 163.99 (C^{14}); 176.54 (C^{12}). Найдено, %: С 60.58; Н 3.64; N 6.55. $C_{22}H_{16}N_2O_8$. Вычислено, %: С 60.55; Н 3.70; N 6.42.

(1S*,16R*)-14-(4-Метоксифенил)-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5г) и **(1R*,16R*)-14-(4-метоксифенил)-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6г)**. Выход 1.21 г (93%), т.пл. 234–236°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5г** и **6г**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1771 ($C^2=O$), 1715 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H соединения **5г** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.:



1.11 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3); 2.35 (1H, д.д, 2J 14.0, $^3J_{ae}$ 4.4 Гц, $C^{17}H_a$); 2.40 (1H, д.д, 2J 13.5, $^3J_{ee}$ 2.8 Гц, $C^{17}H_e$); 3.71 (1H, д.к, J 9.9, J 7.2 Гц, CH_2CH_3); 3.81 (1H, д.к, J 9.9, J 7.2 Гц, CH_2CH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 5.75 (1H, д.д, J_{ae} 4.4, J_{ee} 2.8 Гц, $C^{16}H$); 7.11–8.00 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения

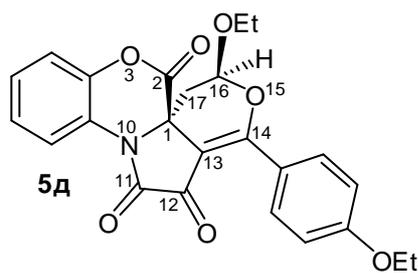
5г (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.69 (CH_3); 35.44 (C^{17}); 54.59 (C^1); 55.61 (OCH_3); 64.67 (CH_2CH_3); 100.09 (C^{16}); 101.75 (C^{13}); 113.39–143.06 (гр.с, C^{Ar}); 159.48 (C^{11}); 161.00 (C^2); 163.39 (C^{Ar}); 166.58 (C^{14}); 175.30 (C^{12}).



Спектр ЯМР 1H соединения **6г** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.21 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3); 2.14 (1H, д.д, 2J 12.8, $^3J_{aa}$ 10.4 Гц, $C^{17}H_a$); 2.61 (1H, д.д, 2J 13.2, $^3J_{ae}$ 4.4 Гц, $C^{17}H_e$); 3.80 (1H, д.к, J 9.9, J 7.2 Гц, CH_2CH_3); 3.89 (3H,

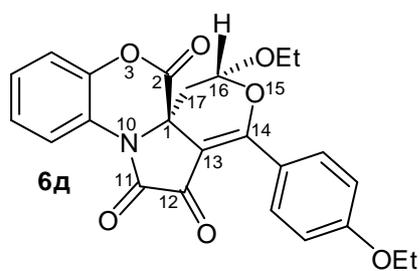
с, OCH₃); 4.06 (1H, д.к, J 9.9, J 7.2 Гц, CH₂CH₃); 5.58 (1H, д.д, J_{aa} 10.4, J_{ae} 4.4 Гц, C¹⁶H); 7.11–7.90 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **6г** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 15.09 (CH₃); 34.48 (C¹⁷); 55.58 (OCH₃); 57.20 (C¹); 65.59 (CH₂CH₃); 100.42 (C¹⁶); 101.71 (C¹³); 113.41–142.87 (гр.с, C^{Ar}); 160.21 (C¹¹); 160.94 (C²); 163.37 (C^{Ar}); 166.93 (C¹⁴); 175.43 (C¹²). Найдено, %: С 65.59; Н 4.57; N 3.35. C₂₃H₁₉NO₇. Вычислено, %: С 65.55; Н 4.54; N 3.32.

(1S*,16R*)-16-Этокси-14-(4-этоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5д) и **(1R*,16R*)-16-этокси-14-(4-этоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6д)**. Выход 1.23 г (91%), т.пл. 202–204°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5д** и **6д**. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1794 (C²=O), 1728 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **5д** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.:



1.11 (3H, т, J 7.0 Гц, CH₃); 1.38 (3H, т, J 7.0 Гц, C₆H₄OCH₂CH₃); 2.34 (1H, д.д, 2J 13.6, $^3J_{ae}$ 4.4 Гц, C¹⁷H_a); 2.39 (1H, д.д, 2J 12.4, $^3J_{ee}$ 2.6 Гц, C¹⁷H_e); 3.71 (1H, д.к, J 9.9, J 7.0 Гц, CH₂CH₃); 3.83 (1H, д.к, J 9.9, J 7.0 Гц, CH₂CH₃); 4.18 (2H, к, J 6.9 Гц, C₆H₄OCH₂CH₃); 5.75 (1H, д.д, J_{ae} 3.8, J_{ee} 1.8 Гц, C¹⁶H);

7.10–8.00 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **5д** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 14.46 (CH₃); 14.66 (C₆H₄OCH₂CH₃); 35.46 (C¹⁷); 54.60 (C¹); 63.62 (C₆H₄OCH₂CH₃); 64.65 (CH₂CH₃); 100.06 (C¹⁶); 101.72 (C¹³); 113.74–143.08 (гр.с, C^{Ar}); 159.48 (C¹¹); 161.00 (C²); 162.72 (C^{Ar}); 166.59 (C¹⁴); 175.25 (C¹²). Спектр ЯМР ¹H соединения **6д** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.:

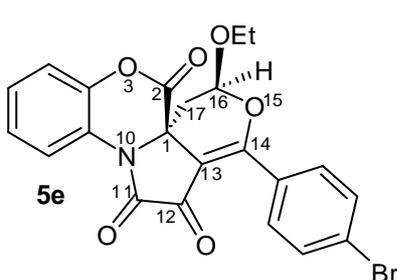


1.21 (3H, т, J 7.2 Гц, CH₃); 1.38 (3H, т, J 7.0 Гц, C₆H₄OCH₂CH₃); 2.13 (1H, д.д, 2J 12.8, $^3J_{aa}$ 10.2 Гц, C¹⁷H_a); 2.62 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, C¹⁷H_e); 3.83 (1H, д.к, J 9.9, J 7.0 Гц, CH₂CH₃); 4.06 (1H, д.к, J 9.9, J 7.0 Гц, CH₂CH₃); 4.18 (2H, к, J 6.9 Гц, C₆H₄OCH₂CH₃); 5.58 (1H, д.д, J_{aa} 10.2, J_{ae} 4.0 Гц, C¹⁶H);

7.10–7.89 (8H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 66.29; Н 4.84; N 3.19. C₂₄H₂₁NO₇. Вычислено, %: С 66.20; Н 4.86; N 3.22.

(1*S,16*R**)-14-(4-Бромфенил)-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5е) и (1*R**,16*R**)-14-(4-бромфенил)-16-этокси-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6е).** Выход 1.35 г (93%),

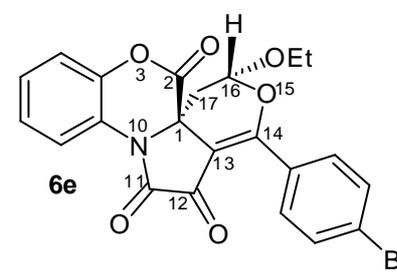
т.пл. 238–240°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5е** и **6е**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1794 (C²=O), 1728 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **5е** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:



1.11 (3H, т, J 7.2 Гц, CH₃); 2.36 (1H, д.д, 2J 14.0, $^3J_{ae}$ 3.6 Гц, C¹⁷H_a); 2.41 (1H, д.д, 2J 14.0, $^3J_{ee}$ 2.2 Гц, C¹⁷H_e); 3.71 (1H, д.к, J 9.9, J 7.0 Гц, CH₂CH₃); 3.82 (1H, д.к, J 9.9, J 7.0 Гц, CH₂CH₃); 5.78 (1H, д.д, J_{ae} 3.2, J_{ee} 2.4 Гц, C¹⁶H); 7.32–7.87 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **5е** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

14.67 (CH₃); 34.96 (C¹⁷); 54.44 (C¹); 64.77 (CH₂CH₃); 100.55 (C¹⁶); 103.21 (C¹³); 116.71–143.08 (гр.с, C^{Ar}); 159.05 (C¹¹); 160.61 (C²); 165.16 (C¹⁴); 176.09 (C¹²).

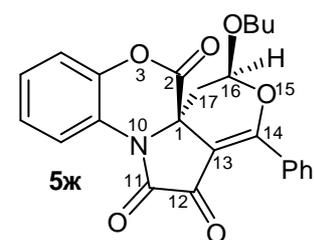
Спектр ЯМР ¹H соединения **6е** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:



1.21 (3H, т, J 7.0 Гц, CH₃); 2.19 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{aa}$ 10.3 Гц, C¹⁷H_a); 2.60 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, C¹⁷H_e); 3.80 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH₂CH₃); 4.06 (1H, д.к, J 9.8, J 7.1 Гц, CH₂CH₃); 5.61 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, C¹⁶H); 7.32–7.87 (8H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 55.98; Н 3.48; N 3.01. C₂₂H₁₆BrNO₆.

Вычислено, %: С 56.19; Н 3.43; N 2.98.

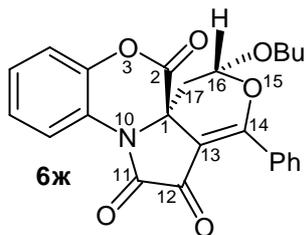
(1*S,16*R**)-16-Бутокси-14-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5ж) и (1*R**,16*R**)-16-бутокси-14-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6ж).**



Соединение **5ж**. Выход 0.79 г (61%), т.пл. 212–213°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1788 (C²=O), 1725 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.:

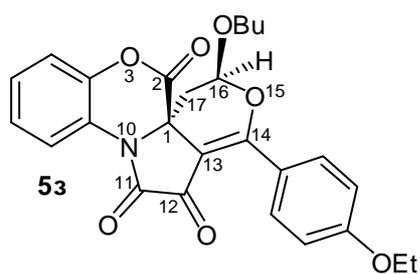
0.83 (3H, т, J 7.3 Гц, CH₃); 1.22–1.36 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.43–1.50 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 2.38 (1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ae}$ 4.0 Гц, C¹⁷H_a); 2.42

(1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ee}$ 1.6 Гц, $C^{17}H_e$); 3.67 (1H, д.т, J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 3.78 (1H, д.т, J 9.7, J 6.7 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.77 (1H, д.д, J_{ae} 4.0, J_{ee} 1.6 Гц, $C^{16}H$); 7.32–7.92 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.57 (CH_3); 18.38 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 30.91 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 35.10 (C^{17}); 54.45 (C^1); 69.05 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 100.66 (C^{16}); 102.80 (C^{13}); 116.66–143.12 (гр.с, C^{Ar}); 159.16 (C^{11}); 160.72 (C^2); 166.53 (C^{14}); 175.90 (C^{12}). Найдено, %: С 68.78; Н 5.07; N 3.28. $C_{24}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: С 68.73; Н 5.05; N 3.34.



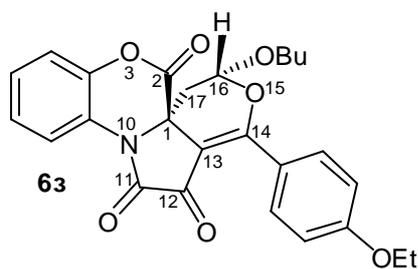
Соединение **6ж**. Выход 0.31 г (24%), т.пл. 198–200°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1764 ($C^2=O$), 1729 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.89 (3H, т, J 7.4 Гц, CH_3); 1.31–1.41 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.53–1.60 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.18 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{aa}$ 10.3 Гц, $C^{17}H_a$); 2.62 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, $C^{17}H_e$); 3.74 (1H, д.т, J 9.7, J 6.5 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 4.01 (1H, д.т, J 9.7, J 6.4 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.59 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, $C^{16}H$); 7.34–7.85 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.59 (CH_3); 18.59 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 31.05 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 34.08 (C^{17}); 57.17 (C^1); 69.62 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 101.90 (C^{16}); 102.79 (C^{13}); 116.81–142.91 (гр.с, C^{Ar}); 159.96 (C^{11}); 163.05 (C^2); 166.92 (C^{14}); 175.97 (C^{12}). Найдено, %: С 68.72; Н 5.08; N 3.33. $C_{24}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: С 68.73; Н 5.05; N 3.34.

(1S*,16R*)-16-Бутоксифенил-14-(4-этоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5з) и **(1R*,16R*)-14-(4-этоксифенил)-16-бутоксифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6з)**. Выход 1.26 г (88%), т.пл. 186–188°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5з** и **6з**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1798 ($C^2=O$), 1728 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$).



Спектр ЯМР 1H соединения **5з** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.84 (3H, т, J 7.4 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.24–1.34 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.39 (3H, т, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3); 1.42–1.51 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.35 (1H, д.д, 2J 13.4, $^3J_{ae}$ 4.0 Гц,

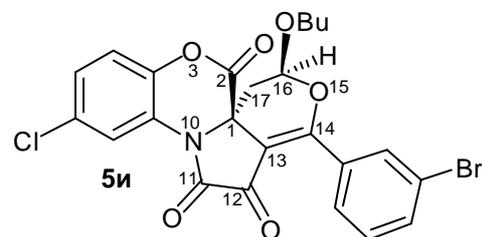
$C^{17}H_a$); 2.40 (1H, д.д, 2J 13.4, $^3J_{ee}$ 1.4 Гц, $C^{17}H_e$); 3.64 (1H, д.т, J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 3.79 (1H, д.т, J 9.7, J 6.7 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 4.17 (2H, к, J 7.4 Гц, OCH_2CH_3); 5.73 (1H, д.д, J_{ae} 4.2, J_{ee} 1.4 Гц, $C^{16}H$); 6.90–8.00 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5з** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.56 (CH_3); 14.48 (OCH_2CH_3); 18.38 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 30.92 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 35.51 (C^{17}); 54.58 (C^1); 63.63 (OCH_2CH_3); 68.99 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 100.42 (C^{16}); 101.69 (C^{13}); 113.74–143.10 (гр.с, C^{Ar}); 159.50 (C^{11}); 160.97 (C^2); 162.74 (C^{Ar}); 166.75 (C^{14}); 175.26 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **6з** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 (3H, т, J 7.4



Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.33–1.42 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.39 (3H, т, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3); 1.54–1.61 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.19 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{aa}$ 9.8 Гц, $C^{17}H_a$); 2.79 (1H, д.д, 2J 12.8, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, $C^{17}H_e$); 3.66 (1H, д.т, J 9.8, J 6.6 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$);

4.01 (1H, д.т, J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 4.17 (2H, к, J 7.4 Гц, OCH_2CH_3); 5.56 (1H, д.д, J_{aa} 10.2, J_{ae} 4.0 Гц, $C^{16}H$); 6.90–7.88 (8H, м, H^{Ar}). Найдено, %: С 67.46; Н 5.47; N 3.11. $C_{26}H_{25}NO_7$. Вычислено, %: С 67.38; Н 5.44; N 3.02.

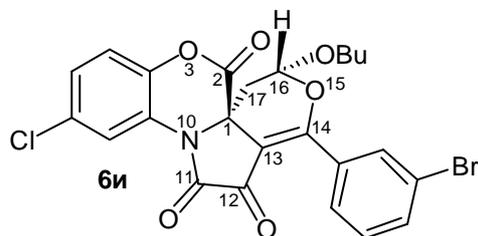
(1S*,16R*)-14-(3-Бромфенил)-16-бутоксид-7-хлор-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетарен-2,11,12-трион (5и) и **(1R*,16R*)-14-(3-бромфенил)-16-бутоксид-7-хлор-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6и)**. Выход 1.44 г (87%), т.пл. 226–228 °С (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5и** и **6и**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1792 ($C^2=O$), 1730 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H соединения **5и** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.84 (3H, т, J 7.4 Гц, CH_3); 1.24–1.34 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.42–1.51 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.38 (1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ae}$ 4.7 Гц, $C^{17}H_a$); 2.48 (1H, д, J 13.7 Гц, $C^{17}H_e$); 3.68 (1H, д.т, J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 3.79 (1H, д.т, J 9.7, J 6.7 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.80 (1H, д, J 4.2 Гц, $C^{16}H$); 7.47–8.05 (7H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5и** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.57 (CH_3); 18.35 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 30.91 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$);



это смесь диастереомеров **5и** и **6и**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1792 ($C^2=O$), 1730 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H соединения **5и** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.84 (3H, т, J 7.4 Гц, CH_3); 1.24–1.34 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.42–1.51 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.38 (1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ae}$ 4.7 Гц, $C^{17}H_a$); 2.48 (1H, д, J 13.7 Гц, $C^{17}H_e$); 3.68 (1H, д.т, J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 3.79 (1H, д.т, J 9.7, J 6.7 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.80 (1H, д, J 4.2 Гц, $C^{16}H$); 7.47–8.05 (7H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5и** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.57 (CH_3); 18.35 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 30.91 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$);

13.57 (CH_3); 18.35 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 30.91 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$);

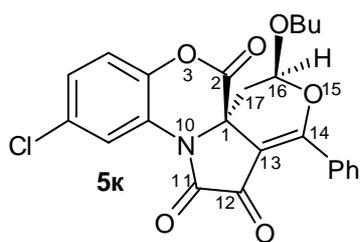
34.98 (C¹⁷); 54.23 (C¹); 69.14 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 101.06 (C¹⁶); 103.23 (C¹³); 118.49–142.03 (гр.с, C^{Ar}); 159.03 (C¹¹); 159.90 (C²); 164.80 (C¹⁴); 175.82 (C¹²). Спектр ЯМР ¹H соединения **би** (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.90 (3H, т, *J* 7.4 Гц, CH₃); 1.33–1.42 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.54–1.61 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 2.22 (1H, д.д, ²*J*



13.0, ³*J*_{aa} 10.3 Гц, C¹⁷H_a); 2.69 (1H, д.д, ²*J* 13.0, ³*J*_{ae} 4.2 Гц, C¹⁷H_e); 3.76 (1H, д.т, *J* 9.8, *J* 6.6 Гц, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.99 (1H, д.т, *J* 9.7, *J* 6.3 Гц, CH₂CH₂CH₂CH₃); 5.60 (1H, д.д, *J*_{aa} 10.3, *J*_{ae} 4.2 Гц,

C¹⁶H); 7.48–7.95 (7H, м, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **би** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.59 (CH₃); 18.61 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 31.06 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 33.68 (C¹⁷); 56.95 (C¹); 69.76 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 102.40 (C¹⁶); 102.43 (C¹³); 118.67–141.84 (гр.с, C^{Ar}); 159.77 (C¹¹); 162.42 (C²); 165.19 (C¹⁴); 175.87 (C¹²). Найдено, %: С 54.17; Н 3.58; N 2.65. С₂₄Н₁₉BrClNO₆. Вычислено, %: С 54.11; Н 3.59; N 2.63.

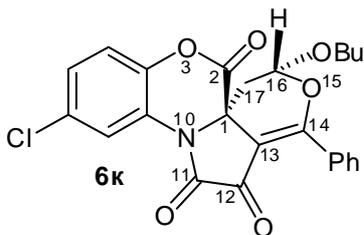
(1S*,16R*)-16-Бутоксид-14-фенил-7-хлор-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5к) и (1R*,16R*)-16-бутоксид-14-фенил-7-хлор-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6к). Выход 1.25 г (89%), т.пл. 215–217 °С (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5к** и **6к**. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1791 (C=O), 1732 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соеди-



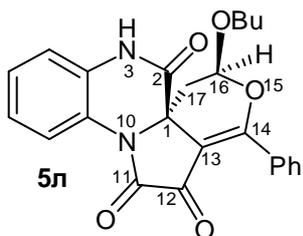
нения **5к** (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.83 (3H, т, *J* 7.4 Гц, CH₃); 1.23–1.34 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.44–1.50 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 2.39 (1H, д.д, ²*J* 13.7, ³*J*_{ae} 4.7 Гц, C¹⁷H_a); 2.47 (1H, д, *J* 13.7 Гц, C¹⁷H_e); 3.67 (1H, д.т, *J* 9.7, *J*

6.3 Гц, CH₂CH₂CH₂CH₃); 3.78 (1H, д.т, *J* 9.7, *J* 6.7 Гц, CH₂CH₂CH₂CH₃); 5.78 (1H, д, *J* 4.2 Гц, C¹⁶H); 7.46–7.91 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **5к** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 13.54 (CH₃); 18.35 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 30.90 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 35.13 (C¹⁷); 54.29 (C¹); 69.05 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 100.70 (C¹⁶); 102.57 (C¹³); 118.44–142.04 (гр.с, C^{Ar}); 159.25 (C¹¹); 160.11 (C²); 166.84 (C¹⁴); 175.50 (C¹²). Спектр ЯМР ¹H соединения **6к** (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.90 (3H, т, *J* 7.4 Гц, CH₃); 1.33–1.40 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 1.54–1.60 (2H, м, CH₂CH₂CH₂CH₃); 2.20 (1H, д.д, ²*J*

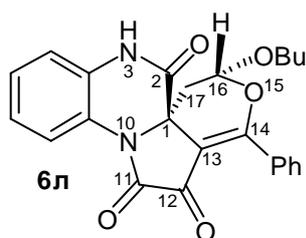
13.0, $^3J_{aa}$ 10.3 Гц, $C^{17}H_a$); 2.69 (1H, д.д, 2J 13.0, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, $C^{17}H_e$); 3.74 (1H, д.т, J 9.8, J 6.6 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 4.01 (1H, д.т, J 9.7, J 6.4 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.59 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, $C^{16}H$); 7.48–7.84 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **6к** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.58 (CH_3); 18.58 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 31.04 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 33.98 (C^{17}); 56.98 (C^1); 69.64 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 101.92 (C^{16}); 102.58 (C^{13}); 118.60–141.83 (гр.с, C^{Ar}); 159.98 (C^{11}); 162.52 (C^2); 167.28 (C^{14}); 175.54 (C^{12}). Найдено, %: С 63.21; Н 4.68; N 3.13. $C_{24}H_{20}ClNO_6$. Вычислено, %: С 63.51; Н 4.44; N 3.09.



(1S*,16R*)-16-Бутокси-14-фенил-15-окса-3,10-дiazатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5л) и (1R*,16R*)-16-бутокси-14-фенил-15-окса-3,10-дiazатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6л). К раствору пирролохиноксалинтриона **3к** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого 1,4-диоксана добавляли раствор бутилвинилового эфира **4б** (1.53 г, 15.3 ммоль) в 5 мл сухого 1,4-диоксана, кипятили 50 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **5л** отфильтровывали. Маточный раствор упаривали в 10 раз. Выпавший желтый осадок соединения **6л** отфильтровывали.



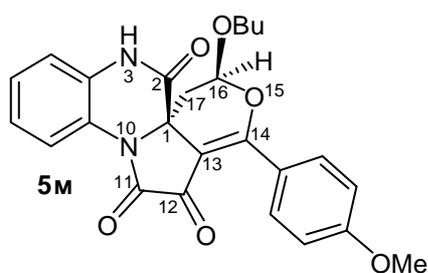
Соединение **5л**. Выход 0.75 г (58%), т.пл. 241–242°C (ТГФ, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3193 (N–H), 1694 ($C^2=O$, $C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.83 (3H, т, J 7.3 Гц, CH_3); 1.23–1.37 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.44–1.51 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.28 (1H, д.д, 2J 13.6, $^3J_{ae}$ 4.8 Гц, $C^{17}H_a$); 2.33 (1H, д.д, 2J 13.6, $^3J_{ee}$ 1.2 Гц, $C^{17}H_e$); 3.64 (1H, д.т, J 9.7, J 6.4 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 3.79 (1H, д.т, J 9.7, J 6.6 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.72 (1H, д.д, J_{ae} 4.8, J_{ee} 1.2 Гц, $C^{16}H$); 7.10–7.93 (9H, гр.с, H^{Ar}); 10.93 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.65 (CH_3); 18.44 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 31.01 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 36.40 (C^{17}); 55.70 (C^1); 69.05 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 101.52 (C^{16}); 103.64 (C^{13}); 115.90–132.98 (гр.с, C^{Ar}); 159.49 (C^{11}); 163.81 (C^2); 166.86 (C^{14}); 176.20 (C^{12}). Найдено, %: С 68.75; Н 5.27; N 6.48. $C_{24}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 68.89; Н 5.30; N 6.69.



Соединение **6л**. Выход 0.47 г (36%), т.пл. 240–241°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3144 (N–H), 1695 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^{11}=\text{O}$, $\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.89 (3H, т, J 7.4 Гц, CH_3); 1.31–1.41 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.53–1.60 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.06 (1H, д.д, 2J 12.7, $^3J_{aa}$ 10.3 Гц, C^{17}H_a); 2.43 (1H, д.д, 2J 12.6, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, C^{17}H_e); 3.73 (1H, д.т, J 9.7, J 6.3 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.00 (1H, д.т, J 9.7, J 6.5 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.59 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.1 Гц, C^{16}H); 7.11–7.85 (9H, гр.с, H^{Ar}); 11.09 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.59 (CH_3); 18.59 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 31.08 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 34.88 (C^{17}); 58.18 (C^1); 69.48 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 102.23 (C^{16}); 102.94 (C^{13}); 115.96–132.81 (гр.с, C^{Ar}); 160.09 (C^{11}); 165.65 (C^2); 167.32 (C^{14}); 176.08 (C^{12}). Найдено, %: С 68.88; Н 5.22; N 6.72. $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.89; Н 5.30; N 6.69.

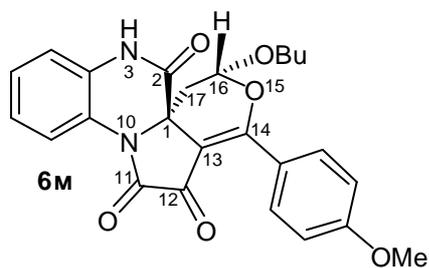
Соединения **5о** и **6о** синтезировали аналогично.

(1*S**,16*R**)-16-Бутоксид-14-(4-метоксифенил)-15-окса-3,10-диаза-тетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**5м**) и (1*R**,16*R**)-16-бутоксид-14-(4-метоксифенил)-15-окса-3,10-диазатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**6м**). К раствору пирролохиноксалинтриона **3л** (1.08 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого 1,4-диоксана добавляли раствор бутилвинилового эфира **4б** (1.53 г, 15.3 ммоль) в 5 мл сухого 1,4-диоксана, кипятили 60 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок отфильтровывали. Выход 1.24 г (89%), т.пл. 255–257°C (1,4-диоксан, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5м** и **6м**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3170 (N–H), 1698 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^{11}=\text{O}$, $\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР



^1H соединения **5м** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.84 (3H, т, J 7.3 Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.26–1.36 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.44–1.51 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.25 (1H, д.д, 2J 13.6, $^3J_{ae}$ 5.0 Гц, C^{17}H_a); 2.31 (1H, д.д, 2J 13.7, $^3J_{ee}$ 1.3 Гц, C^{17}H_e); 3.65 (1H, д.т, J 9.8, J 6.4 Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.80 (1H, д.т, J 9.7, J 6.6 Гц, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.90 (3H, с, OCH_3); 5.68 (1H, д.д, J_{ae} 5.0, J_{ee} 1.3 Гц, C^{16}H); 7.12–

7.97 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.91 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5м** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.64 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 18.45 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 31.01 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 36.83 (C^{17}); 55.58 (C^1); 55.82 (OCH_3); 69.00 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 101.28 (C^{16}); 102.52 (C^{13}); 113.33–132.66 (гр.с, C^{Ar}); 159.87 (C^{11}); 163.33 (C^{Ar}); 164.03 (C^2); 167.02 (C^{14}); 175.50 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **6м** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 (3H, т, J 7.4 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.33–1.41 (2H, м, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.53–1.60 (2H, м, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.02 (1H, д.д, 2J 12.6, $^3J_{aa}$ 10.6 Гц, $C^{17}H_a$); 2.42 (1H, д.д, 2J 12.7, $^3J_{ae}$ 4.2 Гц, $C^{17}H_e$); 3.73 (1H, д.т, J

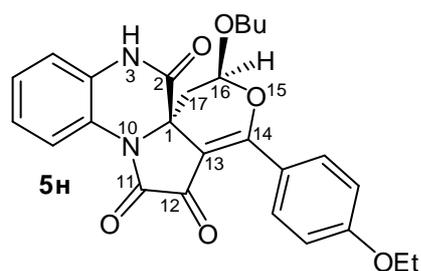


9.6, J 6.6 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 3.89 (3H, с, OCH_3); 4.01 (1H, д.т, J 9.6, J 6.4 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 5.57 (1H, д.д, J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, $C^{16}H$); 7.12–7.90 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения

6м (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.60 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 18.61 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 31.09 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 35.21 (C^{17}); 55.55 (OCH_3); 58.21 (C^1); 69.43 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 101.85 (C^{16}); 101.92 (C^{13}); 113.30–132.34 (гр.с, C^{Ar}); 160.38 (C^{11}); 163.14 (C^{Ar}); 165.73 (C^2); 167.41 (C^{14}); 175.46 (C^{12}). Найдено, %: С 67.12; Н 5.58; N 6.14. $C_{25}H_{24}N_2O_6$. Вычислено, %: С 66.95; Н 5.39; N 6.25.

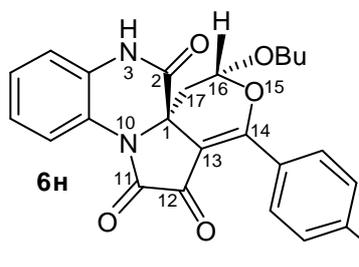
Соединения **5н** и **6н** синтезировали аналогично.

(1S*,16R*)-16-Бутокси-14-(4-этоксифенил)-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5н) и (1R*,16R*)-16-бутокси-14-(4-этоксифенил)-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6н). Выход 1.23 г (86%), т.пл. 258–260 °С (1,4-диоксан, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **5н** и **6н**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3175 (N–H), 1701 ($C^2=O$, $C^{11}=O$, $C^{12}=O$).



Спектр ЯМР 1H соединения **5н** (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.84 (3H, т, J 7.4 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.26–1.34 (2H, м, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.38 (3H, т, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3); 1.45–1.50 (2H, м, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.25 (1H, д.д, 2J

13.6, $^3J_{ae}$ 5.1 Гц, $C^{17}H_a$); 2.30 (1H, д.д., 2J 13.7, $^3J_{ee}$ 1.2 Гц, $C^{17}H_e$); 3.65 (1H, д.т., J 9.7, J 6.4 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 3.80 (1H, д.т., J 9.7, J 6.7 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.18 (2H, к, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3); 5.67 (1H, д.д., J_{ae} 5.1, J_{ee} 1.2 Гц, $C^{16}H$); 7.10–7.96 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.90 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **5н** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.65 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 14.50 (OCH_2CH_3); 18.45 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 31.02 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 36.88 (C^{17}); 55.84 (C^1); 63.61 (OCH_2CH_3); 69.00 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 101.28 (C^{16}); 102.49 (C^{13}); 113.69–132.69 (гр.с, C^{Ar}); 159.90 (C^{11}); 162.67 (C^{Ar}); 164.04 (C^2); 167.05 (C^{14}); 175.46 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H



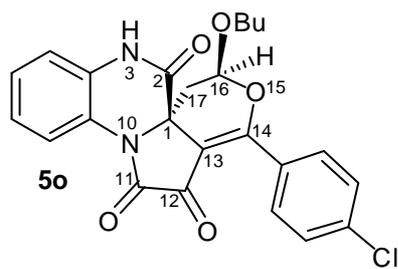
соединения **6н** (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.89 (3H, т, J 7.4 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.33–1.41 (2H, м, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.38 (3H, т, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3); 1.53–1.69 (2H, м, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.01 (1H, д.д., 2J 12.7, $^3J_{aa}$ 10.4 Гц, $C^{17}H_a$); 2.42 (1H, д.д., 2J 12.7, $^3J_{ae}$ 4.2

Гц, $C^{17}H_e$); 3.73 (1H, д.т., J 9.7, J 6.5 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.01 (1H, д.т., J 9.7, J 6.4 Гц, $OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.17 (2H, к, J 7.0 Гц, OCH_2CH_3); 5.56 (1H, д.д., J_{aa} 10.3, J_{ae} 4.2 Гц, $C^{16}H$); 7.10–7.88 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.08 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **6н** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.61 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 14.49 (OCH_2CH_3); 18.62 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 31.09 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 35.23 (C^{17}); 58.22 (C^1); 63.58 (OCH_2CH_3); 69.43 ($OCH_2CH_2CH_2CH_3$); 101.81 (C^{16}); 101.90 (C^{13}); 113.66–132.37 (гр.с, C^{Ar}); 160.40 (C^{11}); 162.47 (C^{Ar}); 165.73 (C^2); 167.43 (C^{14}); 175.42 (C^{12}). Найдено, %: С 67.48; Н 5.53; N 5.94. $C_{26}H_{26}N_2O_6$. Вычислено, %: С 67.52; Н 5.67; N 6.06.

(1S*,16R*)-16-Бутоксид-14-(4-хлорфенил)-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (5о) и (1R*,16R*)-16-бутоксид-14-(4-хлорфенил)-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (6о).

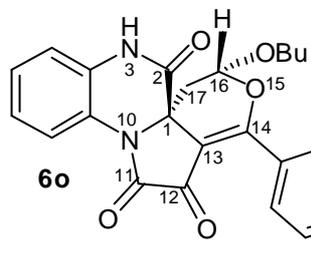
Соединение **5о**. Выход 0.77 г (55%), т.пл. 249–251 °С (1,4-диоксан, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3190 (N–H), 1698 ($C^2=O$, $C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.83 (3H, т, J 7.3 Гц, CH_3); 1.25–1.36 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.44–1.51 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.28 (1H, д.д., 2J 13.5, $^3J_{ae}$ 4.8 Гц, $C^{17}H_a$); 2.33

(1H, д.д., 2J 13.6, $^3J_{ee}$ 1.4 Гц, $C^{17}H_e$); 3.64 (1H, д.т., J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$);



3.79 (1H, д.т., J 9.7, J 6.6 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.72 (1H, д.д., J_{ae} 4.8, J_{ee} 1.3 Гц, $C^{16}H$); 7.10–7.95 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.94 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 13.64 (CH_3); 18.44 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 31.01 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 36.30 (C^{17}); 55.68 (C^1); 69.10 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 101.72 (C^{16}); 103.99 (C^{13}); 115.92–137.65 (гр.с, C^{Ar}); 159.34 (C^{11}); 163.67 (C^2); 165.39 (C^{14}); 176.38 (C^{12}). Найдено, %: С 63.72; Н 4.87; N 6.25. $C_{24}H_{21}ClN_2O_5$. Вычислено, %: С 63.65; Н 4.67; N 6.19.

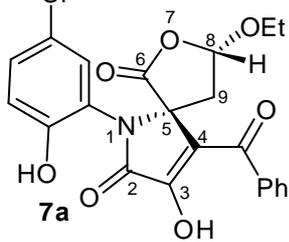
Соединение **6o**. Выход 0.45 г (32%), т.пл. 242–



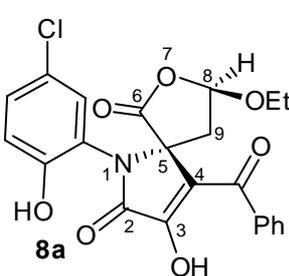
244°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3206 (N–H), 1706, ($C^2=O$, $C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.89 (3H, т, J 7.4 Гц, CH_3); 1.31–1.40 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 1.52–1.59 (2H, м, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 2.07 (1H, д.д., 2J 12.8, $^3J_{aa}$ 10.3 Гц, $C^{17}H_a$); 2.42 (1H, д.д., 2J 12.9, $^3J_{ae}$ 3.9 Гц, $C^{17}H_e$); 3.73 (1H, д.т., J 9.7, J 6.3 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 3.99 (1H, д.т., J 9.7, J 6.5 Гц, $\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 5.60 (1H, д.д., J_{aa} 10.3, J_{ae} 3.9 Гц, $C^{16}H$); 7.12–7.86 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.10 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 13.61 (CH_3); 18.59 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 31.08 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 34.73 (C^{17}); 58.16 (C^1); 69.55 ($\underline{CH}_2CH_2CH_2CH_3$); 102.47 (C^{16}); 103.30 (C^{13}); 115.97–137.45 (гр.с, C^{Ar}); 159.96 (C^{11}); 165.57 (C^2); 165.82 (C^{14}); 176.27 (C^{12}). Найдено, %: С 63.79; Н 4.66; N 6.03. $C_{24}H_{21}ClN_2O_5$. Вычислено, %: С 63.65; Н 4.67; N 6.19.

(**5R***,**8S***)-4-Бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-8-этокси-7-окса-1-азаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (**7a**) и (**5R***,**8R***)-4-бензоил-3-гидрокси-1-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-8-этокси-7-окса-1-азаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (**8a**). Раствор соединения **6b** (1.00 г, 2.4 ммоль) в 40 мл бензола выдерживали при комнатной температуре в течение 12 ч в контакте с атмосферным воздухом. Раствор упаривали в 10 раз. Выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход 0.87 г (80%), т.пл. 198–200°C (бензол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **7a** и **8a**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (OH), 1742 ($C^6=O$), 1713 ($C^2=O$),

1673 (C(Ph)=O). Спектр ЯМР ^1H соединения **7a** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.92 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3); 2.26 (1H, д.д, 2J 15.2, 3J 3.5 Гц, C^9H_2); 2.95 (1H, д.д, 2J 15.2, 3J 6.6 Гц, C^9H_2); 3.53 (2H, м, OCH_2CH_3); 5.68 (1H, д.д, J 6.6, J 3.5 Гц, C^8H); 6.93–7.79 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.27 (1H, с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **7a** (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.55 (CH_3); 34.42 (C^9); 64.67 (OCH_2CH_3); 68.81 (C^5); 102.00 (C^4); 118.26–137.78 (гр.с, C^{Ar}); 154.06 (C^3); 164.96 (C^2); 173.27 (C^6); 189.32 (COPh).



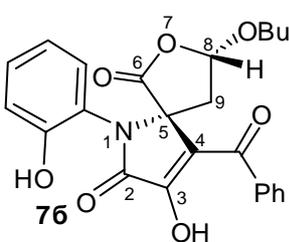
Спектр ЯМР ^1H соединения **8a** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.08 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3); 2.48 (1H, д.д, 2J 15.0, 3J 6.2 Гц, C^9H_2); 2.83 (1H, д.д, 2J 15.0, 3J 6.2 Гц, C^9H_2); 3.73 (2H, м, OCH_2CH_3); 5.01 (1H, т, J 6.2 Гц, C^8H); 6.99–7.80 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.47 (1H, с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **8a** (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 13.39 (CH_3); 30.40 (C^9); 65.38 (OCH_2CH_3); 69.69 (C^5); 102.11 (C^8); 117.90–137.78 (гр.с, $\text{C}^4+\text{C}^{\text{Ar}}$); 152.82 (C^3); 164.86 (C^2); 173.34 (C^6); 189.34 (COPh). Найдено, %: С 59.62; Н 4.18; N 3.14. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{ClNO}_7$. Вычислено, %: С 59.53; Н 4.09; N 3.16.



Соединения **7b** и **8b** синтезировали аналогично.

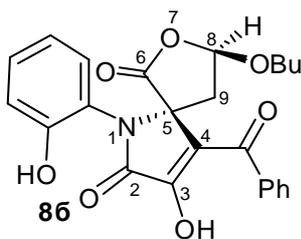
(5R*,8S*)-4-бензоил-8-бутоксид-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-7-окса-1-азаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (7b) и **(5R*,8R*)-4-бензоил-8-бутоксид-3-гидрокси-1-(2-гидроксифенил)-7-окса-1-азаспиро[4.4]нон-3-ен-2,6-дион (8b)**.

Выход 0.92 г (88%), т.пл. 167–169°C (бензол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **7b** и **8b**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3311 (ОН), 1748 ($\text{C}^6=\text{O}$), 1714 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1664 (C(Ph)=O). Спектр ЯМР ^1H соединения **7b** (400 МГц,

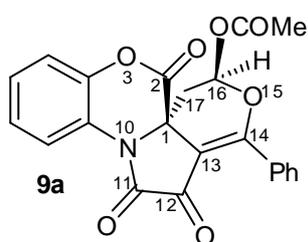


ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.77 (3H, т, J 7.5 Гц, CH_3); 1.03–1.12 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.21–1.28 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.29 (1H, д.д, 2J 14.9, 3J 3.9 Гц, C^9H_2); 2.91 (1H, д.д, 2J 15.3, 3J 6.6 Гц, C^9H_2); 3.45 (2H, м, OCH_2); 5.65 (1H, д.д, J 6.1, J 3.9 Гц, C^8H); 6.86–7.78 (9H, гр.с, H^{Ar}); 9.95 (1H, с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$). Спектр ЯМР ^1H соединения **8b** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.82 (3H, т, J 7.5 Гц, CH_3); 1.20–1.30 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.38–1.46 (2H, м, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.46 (1H, д.д, 2J 14.9, 3J

6.1 Гц, C^9H_2); 2.80 (1H, д.д, 2J 14.9, 3J 6.1 Гц, C^9H_2); 3.65 (2H, м, OCH_2); 4.81 (1H, т, J 6.1 Гц, C^8H); 6.93–7.78 (9H, гр.с, H^{Ar}); 10.17 (1H, с, $OH^{фенольн.}$). Найдено, %: С 66.02; Н 5.28; N 3.25. $C_{24}H_{23}NO_7$. Вычислено, %: С 65.90; Н 5.30; N 3.20.



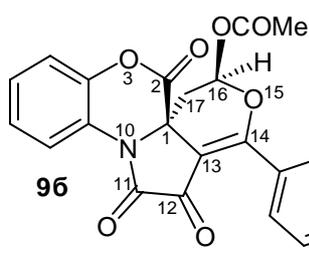
(1S*,16R*)-16-Ацетокси-14-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (9a). К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли винилацетат (5.70 г, 62 ммоль), кипятили 23 ч, охлаждали, выпавший желтый осадок отфильтровывали. Выход 0.70 г (56%), т.пл. 257–258°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1790 ($C^2=O$), 1759 ($C(Me)=O$), 1735 ($C^{12}=O$), 1711 ($C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H



(400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.04 (3H, с, CH_3); 2.57 (2H, м, $C^{17}H_2$); 6.72 (1H, д.д, J_{ae} 3.7, J_{ee} 1.8 Гц, $C^{16}H$); 7.37–7.89 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.27 (CH_3); 32.57 (C^{17}); 54.07 (C^1); 90.81 (C^{16}); 102.86 (C^{13}); 115.51–142.96 (гр.с, C^{Ar}); 158.75 (C^{11}); 160.79 (C^2); 165.10 (C^{14}); 168.03 ($C=O$); 175.99 (C^{12}). Найдено, %: С 65.25; Н 3.60; N 3.53. $C_{22}H_{15}NO_7$. Вычислено, %: С 65.19; Н 3.73; N 3.46.

Соединения **9б-д** синтезировали аналогично.

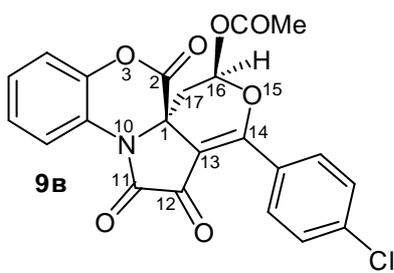
(1S*,16R*)-16-Ацетокси-14-(4-этоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (9б). Выход 0.81 г (58%), т.пл. 300–301°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1797 ($C^2=O$), 1760 ($C(Me)=O$), 1738 ($C^{12}=O$), 1710 ($C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО-



d_6), δ , м.д.: 1.38 (3H, т, J 6.8 Гц, CH_2CH_3); 2.04 (3H, с, CH_3); 2.54 (2H, м, $C^{17}H_2$); 4.18 (2H, к, J 7.0 Гц, CH_2CH_3); 6.69 (1H, д.д, J_{ae} 4.0, J_{ee} 1.8 Гц, $C^{16}H$); 7.11–7.90 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.35 (CH_2CH_3); 20.29 (CH_3); 33.96 (C^{17}); 54.18 (C^1); 63.60 (CH_2CH_3); 90.69 (C^{16}); 101.73 (C^{13}); 113.74–142.94 (гр.с, C^{Ar}); 159.18 (C^{11}); 161.12 (C^2); 162.87 (C^{Ar}); 165.34 (C^{14}); 168.17 ($C=O$); 175.55 (C^{12}).

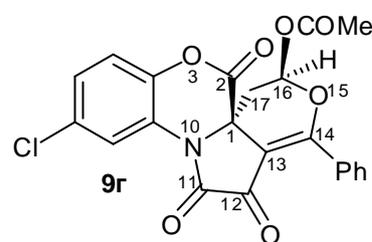
Найдено, %: С 64.02; Н 4.33; N 3.17. $C_{24}H_{19}NO_8$. Вычислено, %: С 64.14; Н 4.26; N 3.12.

(1S*,16R*)-16-Ацетокси-14-(4-хлорфенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (9в). Выход 0.86 г (63%), т.пл. 305–307°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1800 ($C^2=O$), 1767 ($C(Me)=O$), 1737 ($C^{12}=O$), 1713 ($C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ ,



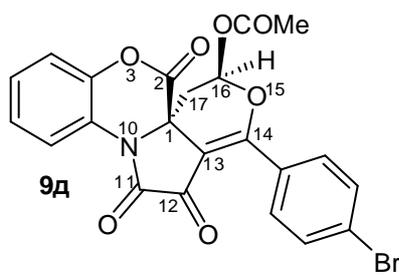
м.д.: 2.04 (3H, с, CH_3); 2.56 (2H, м, $C^{17}H_2$); 6.71 (1H, д.д., J_{ae} 4.0, J_{ee} 1.5 Гц, $C^{16}H$); 7.34–7.89 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.26 (CH_3); 33.51 (C^{17}); 54.05 (C^1); 90.93 (C^{16}); 103.27 (C^{13}); 116.73–142.95 (гр.с, C^{Ar}); 158.64 (C^{11}); 160.68 (C^2); 163.70 (C^{14}); 168.03 ($C(OMe)$); 176.14 (C^{12}). Найдено, %: С 59.98; Н 3.36; N 3.13. $C_{22}H_{14}ClNO_7$. Вычислено, %: С 60.08; Н 3.21; N 3.18.

(1S*,16R*)-16-Ацетокси-7-хлор-14-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (9г). Выход 0.87 г (64%), т.пл. 278–280°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1796 ($C^2=O$), 1759 ($C(Me)=O$), 1733 ($C^{12}=O$, $C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.04 (3H, с, CH_3); 2.57 (1H, д.д., 2J



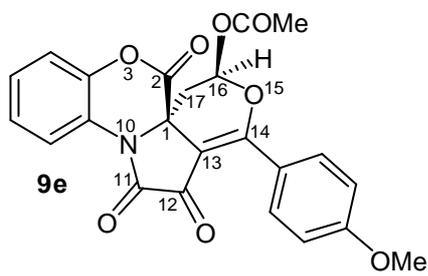
14.3 , $^3J_{ae}$ 4.6 Гц, $C^{17}H_a$); 2.64 (1H, д.д., 2J 14.5, $^3J_{ee}$ 1.1 Гц, $C^{17}H_e$); 6.74 (1H, д.д., J_{ae} 4.5, J_{ee} 1.1 Гц, $C^{16}H$); 7.47–7.88 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.26 (CH_3); 33.57 (C^{17}); 53.92 (C^1); 90.79 (C^{16}); 102.63 (C^{13}); 118.47–141.88 (гр.с, C^{Ar}); 158.85 (C^{11}); 160.24 (C^2); 165.45 (C^{14}); 168.02 ($C(OMe)$); 175.61 (C^{12}). Найдено, %: С 60.21; Н 3.17; N 3.29. $C_{22}H_{14}ClNO_7$. Вычислено, %: С 60.08; Н 3.21; N 3.18.

(1S*,16R*)-16-Ацетокси-14-(4-бромфенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (9д). Выход 1.00 г (67%), т.пл. 290–292°C (1,2-дихлорэтан, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1799 ($C^2=O$), 1769 ($C(Me)=O$), 1734 ($C^{12}=O$), 1712 ($C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.04 (3H, с, CH_3); 2.56 (2H, м, $C^{17}H_2$); 6.71 (1H, д.д., J_{ae} 4.0, J_{ee} 1.8 Гц, $C^{16}H$); 7.34–7.82 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.:



20.26 (CH₃); 33.49 (C¹⁷); 54.04 (C¹); 90.92 (C¹⁶); 103.27 (C¹³); 116.72–142.94 (гр.с, C^{Ar}); 158.75 (C¹¹); 160.64 (C²); 163.80 (C¹⁴); 168.02 (C=O); 176.13 (C¹²). Найдено, %: С 54.77; Н 2.83; N 2.99. C₂₂H₁₄BrNO₇. Вычислено, %: С 54.57; Н 2.91; N 2.89.

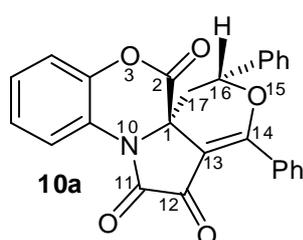
(1S*,16R*)-16-Ацетокси-14-(4-метоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (9e). Выход 0.77 г (57%), т.пл. 325–326°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1797 (C²=O), 1756



(C(Me)=O, C¹²=O), 1713 (C¹¹=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.04 (3H, с, CH₃); 2.54 (2H, м, C¹⁷H₂); 3.90 (3H, с, OCH₃); 6.69 (1H, д.д, *J*_{ae} 4.0, *J*_{ee} 1.5 Гц, C¹⁶H); 7.13–7.91 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C

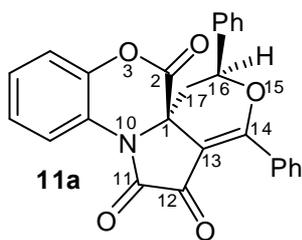
(100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 20.29 (CH₃); 33.93 (C¹⁷); 54.17 (C¹); 55.56 (OCH₃); 90.71 (C¹⁶); 101.68 (C¹³); 113.37–142.95 (гр.с, C^{Ar}); 159.07 (C¹¹); 160.99 (C²); 163.46 (C^{Ar}); 165.23 (C¹⁴); 168.08 (C=O); 175.49 (C¹²). Найдено, %: С 63.32; Н 4.13; N 3.31. C₂₃H₁₇NO₈. Вычислено, %: С 63.45; Н 3.94; N 3.22.

(1R*,16R*)-14,16-Дифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (10a) и (1S*,16R*)-14,16-дифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (11a). К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 15 мл сухого *m*-ксилола добавляли стирол (3.23 г, 31.0 ммоль), кипятили 4 ч (до исчезновения зеленой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок отфильтровывали. Выход 0.89 г (61%), т.пл. 278–279°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10a** и **11a**. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1776 (C²=O), 1729 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **10a** (500



МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 2.47 (1H, д.д, ²*J* 13.7, ³*J*_{aa} 13.2 Гц, C¹⁷H_a); 2.60 (1H, д.д, ²*J* 13.7, ³*J*_{ae} 4.4 Гц, C¹⁷H_e); 5.53 (1H, д.д, *J*_{ae} 4.4, *J*_{aa} 13.2 Гц, C¹⁶H); 7.31–7.99 (14H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **10a** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 35.29 (C¹⁷); 57.32 (C¹); 78.77 (C¹⁶); 102.03 (C¹³); 116.87–143.07 (гр.с, C^{Ar}); 159.89 (C¹¹);

163.52 (C^2); 167.82 (C^{14}); 176.22 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **11a** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.79 (2H, д, J 6.1 Гц, $C^{17}H_2$); 5.92 (1H, т, J 6.1 Гц, $C^{16}H$); 7.31–



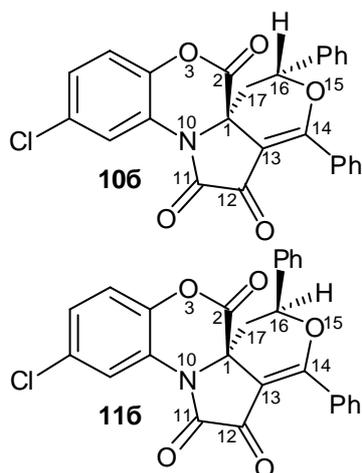
7.99 (14H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **11a** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.69 (C^{17}); 55.62 (C^1); 78.65 (C^{16}); 104.68 (C^{13}); 116.70–143.07 (гр.с, C^{Ar}); 159.72 (C^{11}); 161.86 (C^2); 169.43 (C^{14}); 175.75 (C^{12}). Найдено, %: С 75.11; Н 4.23; N 2.89.

$2C_{26}H_{17}NO_5 \cdot C_7H_8$. Вычислено, %: С 75.47; Н 4.51; N 2.98.

Рентгеноструктурное исследование соединения 10a. Исследование проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (МоК-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при $T = 295(2)K$), решение и уточнение структур осуществлено с использованием программного пакета SHELXTL [97] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнений: жёлтые пластины $0.17 \times 0.10 \times 0.03$ мм. Система триклинная, a 9.1085(12) Å, b 12.6240(14) Å, c 13.9760(16) Å, α 73.197(10)°, β 79.958(10)°, γ 69.208(11)°, пространственная группа P-1, V 1433.6(3) Å³, Z 2, d 1.410 г/см³, μ 1.477 мм⁻¹. На углах отражений $2.62 < \Theta < 26.37^\circ$ собрано 7323 отражений, из них независимых 5725 (R_{int} 0.0423), в том числе 2110 с $I > 2\sigma(I)$. Комплектность 97.5%. Введена аналитическая поправка на поглощение. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0465, wR_2 0.1152 (для отражений с $I > 2\sigma(I)$), R_1 0.1490, wR_2 0.1231 (для всех отражений), GooF 1.003, $\Delta\rho_e$ 0.534/–0.362 eÅ⁻³.

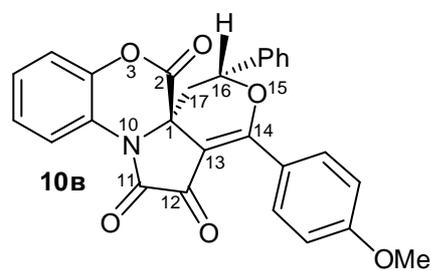
Соединения **10b-з** и **11b-з** синтезировали аналогично.

(1R*,16R*)-14,16-Дифенил-7-хлор-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**10b**) и **(1S*,16R*)-14,16-дифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]**гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**11b**). Выход 0.89 г (63%), т.пл. 262–264°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10b** и **11b**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1792 ($C^2=O$), 1736 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H соединения **10b** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.47 (1H, д.д., 2J 13.7, $^3J_{aa}$ 13.2 Гц, $C^{17}H_a$); 2.60 (1H, д.д., 2J

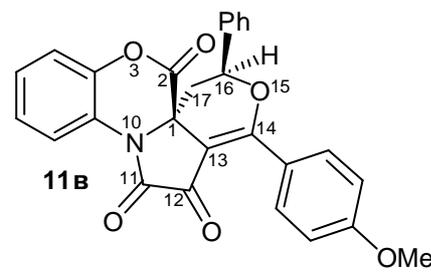


13.7, $^3J_{ae}$ 4.4 Гц, $C^{17}H_e$); 5.53 (1H, д.д, J_{ae} 4.4, J_{aa} 13.2 Гц, $C^{16}H$); 7.31–7.99 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР 1H соединения **116** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.83 (2H, д, J 6.3 Гц, $C^{17}H_2$); 5.93 (1H, т, J 6.3 Гц, $C^{16}H$); 7.31–7.98 (13H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 68.29; Н 3.43; N 3.21. $C_{26}H_{16}ClNO_5$. Вычислено, %: С 68.20; Н 3.52; N 3.06.

(1R*,16R*)-14-(4-Метоксифенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (10в) и **(1S*,16R*)-14-(4-метоксифенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (11в)**. Выход 0.89 г (63%), т.пл. 294–295°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10в** и **11в**. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1771 ($C^2=O$), 1734 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$).



Спектр ЯМР 1H соединения **10в** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.46 (1H, т, J 12.9 Гц, $C^{17}H_a$); 2.59 (1H, д.д, 2J 12.9, $^3J_{ae}$ 3.9 Гц, $C^{17}H_e$); 3.87 (3H, с, OCH_3); 5.52 (1H, д.д, J_{aa} 12.9, J_{ae} 3.9 Гц, $C^{16}H$); 7.10–7.80 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **10в** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.62 (C^{17}); 55.52 (OCH_3); 57.38 (C^1); 78.56 (C^{16}); 101.01 (C^{13}); 113.24–143.04 (гр.с, C^{Ar}); 160.11 (C^{11}); 162.95 (C^{Ar}); 163.55 (C^2), 167.88 (C^{14}); 175.68 (C^{12}).

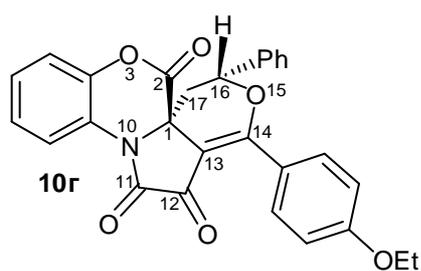


Спектр ЯМР 1H соединения **11в** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.76 (2H, м, $C^{17}H_2$); 3.91 (3H, с, OCH_3); 5.81 (1H, м, $C^{16}H$); 7.16–8.01 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **11в** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 38.68 (C^{17}); 55.70 (OCH_3); 55.98 (C^1); 78.66 (C^{16}); 103.73 (C^{13}); 113.66–143.07 (гр.с, C^{Ar}); 160.16 (C^{11}); 162.34 (C^2); 163.84 (C^{Ar}); 170.06 (C^{14}); 175.16 (C^{12}). Найдено, %: С 71.41; Н 4.29; N 3.37. $C_{27}H_{19}NO_6$.

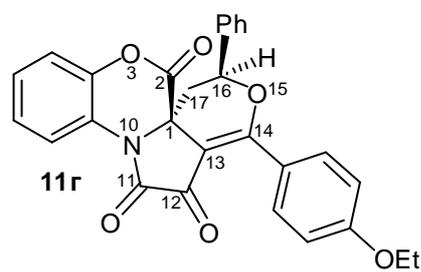
Вычислено, %: С 71.52; Н 4.22; N 3.09.

(1*R,16*R**)-16-Фенил-14-(4-этоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (10г) и (1*S**,16*R**)-16-фенил-14-(4-этоксифенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-**

гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (11г). Выход 0.83 г (57%), т.пл. 276–278°C (толуол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10г** и **11г**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1771 (C²=O), 1734 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **10г** (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.37 (3H, т, *J* 7.0 Гц, CH₃); 2.45 (1H, т, *J* 12.9 Гц, C¹⁷H_a); 2.58 (1H, д.д, ²*J* 12.8, ³*J*_{ae} 4.0 Гц, C¹⁷H_e); 4.15 (2H, к, *J* 7.0 Гц, OCH₂CH₃); 5.51 (1H, д.д, *J*_{aa} 12.8, *J*_{ae} 4.0 Гц, C¹⁶H); 7.08–7.79 (13H, гр.с, H^{Ar}).



Спектр ЯМР ¹³C соединения **10г** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.50 (CH₃); 35.64 (C¹⁷); 57.39 (C¹); 63.56 (OCH₂CH₃); 78.57 (C¹⁶); 100.98 (C¹³); 113.60–143.05 (гр.с, C^{Ar}); 160.14 (C¹¹); 162.27 (C^{Ar}); 163.57 (C²); 167.90 (C¹⁴); 175.68 (C¹²). Спектр ЯМР ¹H соединения **11г** (400

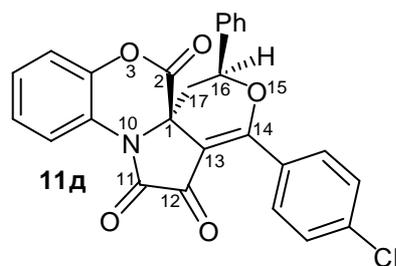
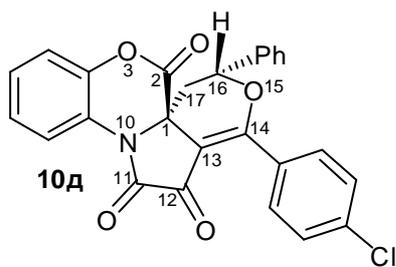


МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.39 (3H, т, *J* 7.0 Гц, CH₃); 2.75 (2H, м, C¹⁷H₂); 4.19 (2H, к, *J* 7.0 Гц, OCH₂CH₃); 5.78 (1H, м, C¹⁶H); 7.13–8.00 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **11г** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.50 (CH₃); 38.76 (C¹⁷); 56.02 (C¹); 63.73 (OCH₂CH₃); 78.67 (C¹⁶); 103.73 (C¹³); 114.06–143.09 (гр.с, C^{Ar}); 160.21 (C¹¹); 162.37 (C²); 163.19 (C^{Ar}); 170.13 (C¹⁴); 175.13 (C¹²). Найдено, %: С 72.13; Н 4.43; N 2.79. C₂₈H₂₁NO₆. Вычислено, %: С 71.94; Н 4.53; N 3.00.

(1*R,16*R**)-16-Фенил-14-(4-хлорфенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (10д) и (1*S**,16*R**)-16-фенил-14-(4-хлорфенил)-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-**

гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (11д). Выход 0.93 г (59%), т.пл. 273–274°C (*m*-ксилол, разл.). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10д** и **11д**. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1773 (C²=O), 1728 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H

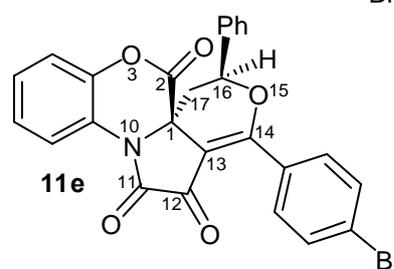
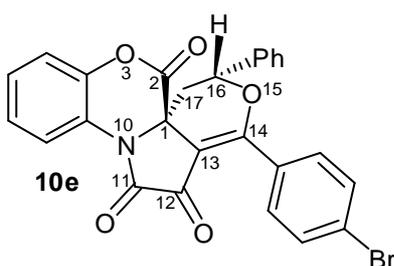
соединения **10д** (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.49 (1H, м, C¹⁷H_a); 2.59 (1H, д.д, ²*J* 13.2, ³*J*_{ae} 4.4 Гц, C¹⁷H_e); 5.53 (1H, д.д, *J*_{aa} 12.5, *J*_{ae} 4.0 Гц, C¹⁶H); 7.29–7.78 (13H,



гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **10д** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.14 (C^{17}); 57.29 (C^1); 78.99 (C^{16}); 102.35 (C^{13}); 116.89–143.05 (гр.с, C^{Ar}); 159.75 (C^{11}); 163.44 (C^2); 166.44 (C^{14}); 176.36 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **11д** (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.79 (2H, д, J 6.2 Гц, $C^{17}H_2$); 5.93 (1H, т, J 5.9 Гц, $C^{16}H$); 7.29–8.00 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **11д** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.51 (C^{17}); 55.26 (C^1); 78.78 (C^{16}); 105.05 (C^{13}); 116.71–143.05 (гр.с, C^{Ar}); 159.57 (C^{11}); 161.73 (C^2); 167.88 (C^{14}); 175.89 (C^{12}). Найдено, %: С 70.52; Н 3.83; N 2.69. $2C_{26}H_{16}ClNO_5 \cdot C_8H_{10}$. Вычислено,

но, %: С 70.52; Н 4.14; N 2.74.

(1R*,16R*)-14-(4-Бромфенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**10е**) и **(1S*,16R*)-14-(4-бромфенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]**гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (**11е**). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10е** и **11е**. Выход 0.92 г (54%), т.пл. 274–276°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1769 ($C^2=O$), 1730 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H соединения **10е** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.47 (1H, м, $C^{17}H_a$); 2.59 (1H, д.д, 2J 13.3, $^3J_{ae}$ 3.9 Гц, $C^{17}H_e$); 5.53 (1H, д.д, J_{aa} 12.5, J_{ae} 3.5 Гц, $C^{16}H$); 7.31–7.92 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **10е** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 35.11 (C^{17}); 57.28 (C^1); 78.97 (C^{16}); 102.35 (C^{13}); 116.88–143.04 (гр.с, C^{Ar}); 159.73 (C^{11}); 163.42 (C^2); 166.54 (C^{14}); 176.34 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **11е** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.79 (2H, д, J 5.5 Гц, $C^{17}H_2$); 5.94 (1H, т, J 5.9 Гц, $C^{16}H$); 7.31–7.92 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C соединения **11е** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 37.48 (C^{17}); 55.55 (C^1); 78.77 (C^{16}); 105.04 (C^{13}); 116.71–143.04 (гр.с, C^{Ar}); 159.56 (C^{11}); 161.99 (C^2); 167.99 (C^{14}); 175.88 (C^{12}). Найдено, %: С 64.79; Н 3.50; N 2.69. $2C_{26}H_{16}BrNO_5 \cdot C_7H_8$. Вычислено,

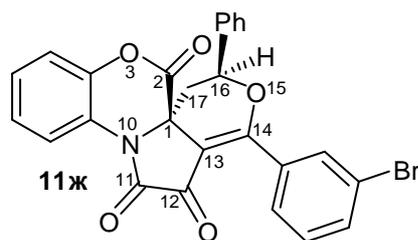
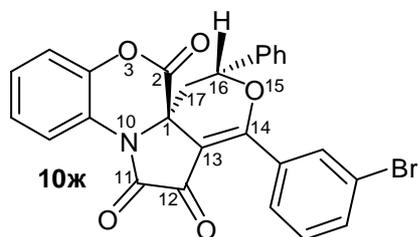


но, %: С 64.79; Н 3.50; N 2.69. $2C_{26}H_{16}BrNO_5 \cdot C_7H_8$. Вычислено,

%; С 64.61; Н 3.68; N 2.55.

Рентгеноструктурное исследование соединения 10е. Исследование проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoK-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при $T = 295(2)\text{K}$), решение и уточнение структур осуществлено с использованием программного пакета SHELXTL [97] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнений: бесцветные кристаллы $0.25 \times 0.20 \times 0.15$ мм. Система триклинная, a 10.4525(11) Å, b 10.9548(12) Å, c 12.6755(7) Å, α 86.709(7)°, β 68.242(8)°, γ 71.151(10)°, пространственная группа P-1, V 1272.5(2) Å³, Z 2, d 1.345 г/см³, μ 0.091 мм⁻¹. На углах отражений $3.29 < \Theta < 26.37^\circ$ собрано 11121 отражений, из них независимых 5079 (R_{int} 0.0236), в том числе 2743 с $I > 2\sigma(I)$. Комплектность 97.7%. Поправка на поглощение не вводилась. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0438, wR_2 0.1092 (для отражений с $I > 2\sigma(I)$), R_1 0.0882, wR_2 0.1190 (для всех отражений), GooF 1.001, $\Delta\rho_e$ 0.353/-0.221 eÅ⁻³.

(1R*,16R*)-14-(3-Бромфенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (10ж) и (1S*,16R*)-14-(3-бромфенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (11ж). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10ж** и **11ж**. Выход 1.02 г (60%), т.пл. 266–267°C

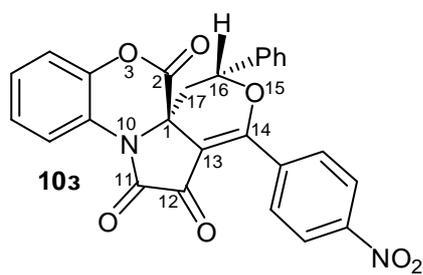


(толуол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1771 (C²=O), 1736 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H соединения **10ж** (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.39 (1H, д.д., ²*J* 13.2 ³*J*_{aa} 12.3, Гц, C¹⁷H_a); 2.60 (1H, д.д., ²*J* 13.2, ³*J*_{ae} 4.0 Гц, C¹⁷H_e); 5.54 (1H, д.д., *J*_{aa} 12.3, *J*_{ae} 4.0 Гц, C¹⁶H); 7.36–7.85 (13H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C соединения **10ж** (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 35.03 (C¹⁷); 57.24 (C¹); 79.12 (C¹⁶); 102.65 (C¹³); 116.91–143.07 (гр.с, C^{Ar}); 159.66 (C¹¹); 163.39 (C²); 165.77 (C¹⁴); 176.53 (C¹²). Спектр ЯМР ¹H соединения **11ж** (500 МГц,

ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.79 (2H, д, J 5.5 Гц, $C^{17}H_2$); 5.98 (1H, т, J 5.9 Гц, $C^{16}H$); 7.36–7.97 (13H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 64.55; Н 3.73; N 2.68. $2C_{26}H_{16}BrNO_5 \cdot C_7H_8$. Вычислено, %: С 64.61; Н 3.68; N 2.55.

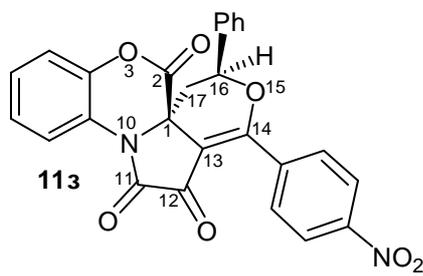
(1R*,16R*)-14-(4-Нитрофенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (10з) и

(1S*,16R*)-14-(4-нитрофенил)-16-фенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (11з). Согласно данным ЯМР спектров это смесь диастереомеров **10з** и **11з**. Выход 0.75 г (52%), т.пл. 289–

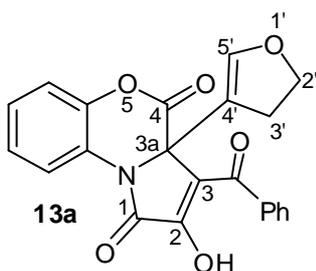


291°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1782 ($C^2=O$), 1731 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H соединения **10з** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.57 (1H, д.д, 2J 12.9 $^3J_{aa}$ 12.3, Гц, $C^{17}H_a$); 2.62 (1H, д.д, 2J 12.9, $^3J_{ae}$ 4.3 Гц, $C^{17}H_e$); 5.56 (1H, д.д, J_{aa} 12.3, J_{ae} 4.1 Гц, $C^{16}H$); 7.33–8.40 (13H, гр.с, H^{Ar}).

Спектр ЯМР ^{13}C соединения **10з** (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 34.78 (C^{17}); 57.26 (C^1); 79.33 (C^{16}); 103.55 (C^{13}); 116.95–146.41 (гр.с, C^{Ar}); 159.52 (C^{11}); 163.34 (C^2); 164.95 (C^{14}); 176.77 (C^{12}). Спектр ЯМР 1H соединения **11з** (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.83 (2H, д, J 6.0 Гц, $C^{17}H_2$); 6.04 (1H, т, J 6.0 Гц, $C^{16}H$); 7.31–8.45 (13H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 66.51; Н 3.43; N 5.89. $C_{26}H_{16}N_2O_7$. Вычислено, %: С 66.67; Н 3.44; N 5.98.



3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(2,3-дигидрофуран-4-ил)пирроло[2,1-с][1,4]-бензоксазин-1,4(3аН)-дион (13а). К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли раствор 2,3-дигидрофурана **12а** (0.33 г, 4.7 ммоль) в 5 мл сухого бензола, кипятили 5 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **14а** отфильтровывали.

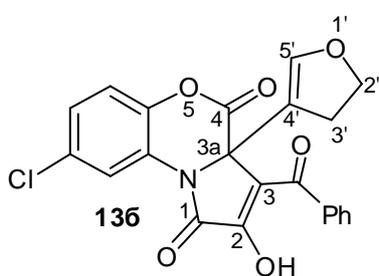


К маточному раствору добавляли 70 мл гексана. Выпавший желтый осадок соединения **13а** отфильтровывали. Выход 0.73 г (60%), т.пл. 262–263°C (гексан, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 ш (O–H), 1766 ($C^4=O$), 1697 ($C^1=O$), 1651 ($C(Ph)=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.34

(1H, м, C^{3'}H₂); 2.51 (1H, м, C^{3'}H₂); 4.16 (1H, м, C^{2'}H); 4.37 (1H, м, C^{2'}H); 6.38 (1H, м, C^{5'}H); 7.33–7.92 (9H, гр.с, H^{Ar}); 11.74 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 27.46 (C^{3'}); 63.25 (C^{2'}); 70.21 (C^{3a}); 109.27 (C^{4'}); 114.90 (C³); 116.41–137.60 (гр.с, C^{Ar}); 143.25 (C^{6'}); 145.59 (C^{Ar}); 150.22 (C²); 160.89 (C⁴); 162.39 (C¹); 189.86 (COPh). Найдено, %: С 67.75; Н 3.93; N 3.68. C₂₂H₁₅NO₆. Вычислено, %: С 67.86; Н 3.88; N 3.60.

Соединения **13б-к** синтезировали аналогично.

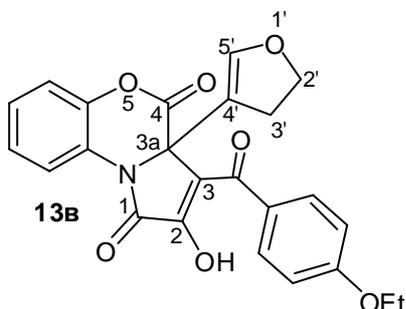
3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(2,3-дигидрофуран-4-ил)-8-хлорпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дион (13б). Выход 0.77 г (58%), т.пл. 243–244°C (гексан, разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3188 ш (O–H), 1783 (C⁴=O), 1714 (C¹=O), 1650



(C(Ph)=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 2.31 (1H, м, C^{3'}H₂); 2.46 (1H, м, C^{3'}H₂); 4.24 (1H, м, C^{2'}H); 4.35 (1H, м, C^{2'}H); 6.30 (1H, м, C^{5'}H); 7.29–7.88 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.87 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 27.56 (C^{3'}); 64.05 (C^{2'}); 71.06 (C^{3a}); 106.92 (C^{4'}); 115.34

(C³); 117.89–136.57 (гр.с, C^{Ar}); 141.75 (C^{6'}); 142.44 (C^{Ar}); 148.20 (C²); 161.28 (C⁴); 162.59 (C¹); 189.77 (COPh). Найдено, %: С 62.27; Н 3.49; N 3.35. C₂₂H₁₄ClNO₆. Вычислено, %: С 62.35; Н 3.33; N 3.31.

2-Гидрокси-3а-(2,3-дигидрофуран-4-ил)-3-(4-этоксibenzoил)пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дион (13в). Выход 0.83 г (62%), т.пл. 238–239°C (тетрахлорметан, разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3188 ш (O–H), 1782 (C⁴=O), 1690

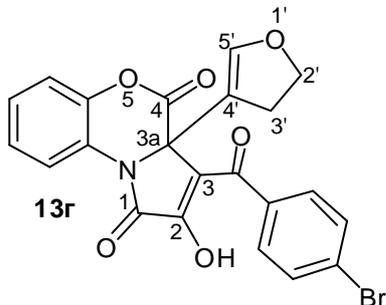


(C¹=O), 1641 (C(Ar)=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.45 (3H, т, *J* 7.0 Гц, CH₃); 2.31 (1H, м, C^{3'}H₂); 2.45 (1H, м, C^{3'}H₂); 4.12 (2H, к, *J* 7.0 Гц, CH₂CH₃); 4.20 (1H, м, C^{2'}H); 4.32 (1H, м, C^{2'}H); 6.35 (1H, м, C^{5'}H); 6.93–7.93 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.67 (1H, уш.с, OH).

Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 14.63 (CH₃); 27.67 (C^{3'}); 63.87 (CH₂CH₃); 64.00 (C^{2'}); 71.04 (C^{3a}); 107.41 (C^{4'}); 114.23 (C³); 116.77–133.45 (гр.с, C^{Ar}); 143.26 (C^{6'}); 143.95 (C^{Ar}); 147.97 (C²); 161.22 (C⁴); 163.30 (C¹); 164.39 (C^{Ar}); 187.62 (COAr). Найдено, %: С 66.58; Н 4.35; N 3.36. C₂₄H₁₉NO₇. Вычислено, %: С

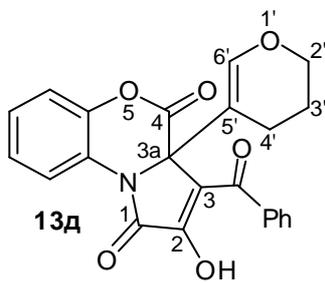
66.51; Н 4.42; N 3.23.

3-(4-Бромбензоил)-2-гидрокси-3а-(2,3-дигидрофуран-4-ил)пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аН)-дион (13г). Выход 0.79 г (55%), т.пл. 200–201°C (гексан, разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 ш (О–Н), 1780 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1715 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1651



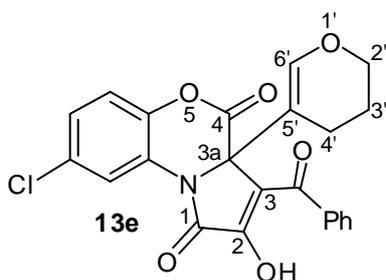
($\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 (1H, м, C^3H_2); 2.44 (1H, м, C^3H_2); 4.22 (1H, м, C^2H); 4.36 (1H, м, C^2H); 6.32 (1H, м, C^5H); 7.21–7.76 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.34 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 27.62 (C^3); 64.30 (C^2); 71.04 (C^{3a}); 106.99 (C^4); 114.80 (C^3); 116.90–135.43 (гр.с, C^{Ar}); 143.25 ($\text{C}^{6'}$); 143.93 (C^{Ar}); 148.24 (C^2); 161.08 (C^4); 164.33 (C^1); 188.63 (COAr). Найдено, %: С 56.58; Н 2.93; N 2.87. $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{BrNO}_6$. Вычислено, %: С 56.43; Н 3.01; N 2.99.

3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил)пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аН)-дион (13д). Выход 0.78 г (62%), т.пл. 120–122°C



(изооктан, разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200 (О–Н), 1776 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1715 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1654 ($\text{C}(\text{Ph})=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.60 (2H, м, C^3H_2); 1.80 (2H, м, C^4H_2); 3.70 (1H, м, C^2H); 3.87 (1H, м, C^2H); 6.26 (1H, с, C^6H); 7.33–7.90 (9H, гр.с, H^{Ar}); 11.76 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 17.07 (C^4); 20.89 (C^3); 65.12 (C^2); 67.43 (C^{3a}); 106.52 (C^5); 113.14 (C^3); 116.46–137.67 (гр.с, C^{Ar}); 142.81 ($\text{C}^{6'}$); 143.41 (C^{Ar}); 150.92 (C^2); 161.42 (C^4); 162.83 (C^1); 189.97 (COPh). Найдено, %: С 68.32; Н 4.35; N 3.26. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 68.48; Н 4.25; N 3.47.

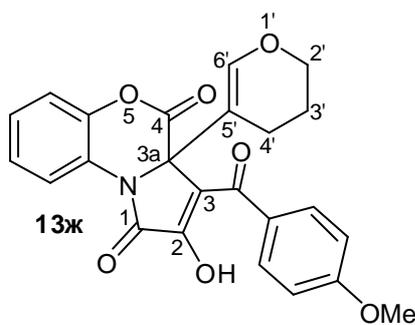
3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2Н-пиран-5-ил)-8-хлорпирроло-[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аН)-дион (13е). Выход 0.91 г (66%), т.пл. 235–237°C



(изооктан, разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3175 (О–Н), 1770 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1727 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1664 ($\text{C}(\text{Ph})=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.64 (2H, м, C^3H_2); 1.80 (2H, м, C^4H_2); 3.74 (1H, м, C^5H); 3.89 (1H, м, C^5H); 6.27 (1H, с,

C^6H); 7.40–7.90 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.84 (1H, уш.с, OH). Найдено, %: С 63.24; Н 3.47; N 3.53. $C_{23}H_{16}ClNO_6$. Вычислено, %: С 63.09; Н 3.68; N 3.20.

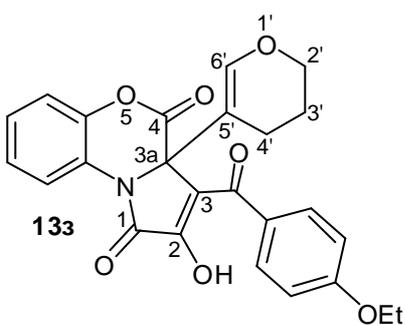
2-Гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3-(4-метоксибензоил)-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дион (13ж). Выход 0.83 г (61%), т.пл. 104–105°C (изооктан, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3187 (O–H), 1776 ($C^4=O$), 1715



($C^1=O$), 1651 ($C(Ar)=O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59 (2H, м, C^3H_2); 1.80 (2H, м, C^4H_2); 3.69 (1H, м, C^5H); 3.86 (1H, м, C^5H); 6.23 (1H, с, C^6H); 7.02–7.88 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.56 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.03 (C^4); 20.86 (C^3); 55.46 (OCH₃); 65.10 (C^2); 67.49 (C^{3a});

106.57 (C^5); 113.52 (C^3); 115.17–131.86 (гр.с, C^{Ar}); 142.72 (C^6); 143.38 (C^{Ar}); 152.99 (C^2); 161.39 (C^4); 162.84 (C^1); 163.19 (C^{Ar}); 188.41 (\underline{COAr}). Найдено, %: С 66.68; Н 4.38; N 3.52. $C_{24}H_{19}NO_7$. Вычислено, %: С 66.51; Н 4.42; N 3.23.

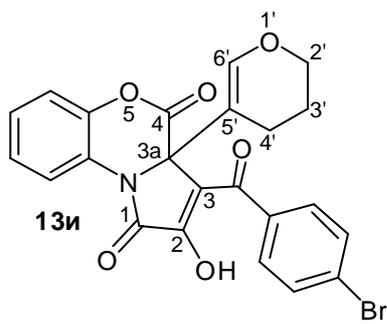
2-Гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3-(4-этоксибензоил)-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дион (13з). Выход 0.94 г (68%), т.пл. 119–121°C (изооктан, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200 (O–H), 1774 ($C^4=O$), 1723



($C^1=O$), 1654 ($C(Ar)=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.36 (3H, т, J 6.9 Гц, CH₃); 1.59 (2H, м, C^3H_2); 1.81 (2H, м, C^4H_2); 3.69 (1H, м, C^2H); 3.87 (1H, м, C^2H); 4.14 (2H, к, J 6.9 Гц, $\underline{CH_2}CH_3$); 6.23 (1H, с, C^6H); 7.00–7.87 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.54 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.52

(CH₃); 17.06 (C^4); 20.89 (C^3); 63.50 (C^2); 65.13 ($\underline{CH_2}CH_3$); 67.50 (C^{3a}); 106.63 (C^5); 113.89 (C^3); 114.21–131.93 (гр.с, C^{Ar}); 142.70 (C^6); 143.00 (C^{Ar}); 143.41 (C^{Ar}); 150.00 (C^2); 161.44 (C^4); 162.53 (C^1); 162.92 (C^{Ar}); 188.43 (\underline{COAr}). Найдено, %: С 67.27; Н 4.76; N 3.15. $C_{25}H_{21}NO_7$. Вычислено, %: С 67.11; Н 4.73; N 3.13.

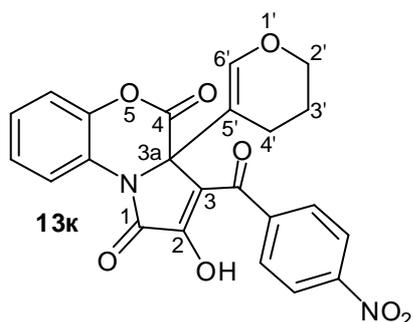
3-(4-Бромбензоил)-2-гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дион (13и). Выход 0.79 г (53%), т.пл. 170–172°C (толуол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3087 (O–H), 1778 ($C^4=O$), 1703



($C^1=O$), 1650 ($C(Ar)=O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.59 (2H, м, $C^{3'}H_2$); 1.79 (2H, м, $C^{4'}H_2$); 3.70 (1H, м, $C^{5'}H$); 3.87 (1H, м, $C^{5'}H$); 6.27 (1H, с, $C^{6'}H$); 7.34–7.84 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.93 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.08 ($C^{4'}$); 20.90 ($C^{3'}$); 65.15 ($C^{2'}$); 67.42 (C^{3a}); 106.38 ($C^{5'}$); 114.27 (C^3); 116.48–136.70 (гр.с, C^{Ar}); 142.91 ($C^{6'}$); 143.41 (C^{Ar}); 150.97 (C^2); 161.41 (C^4); 162.73 (C^1); 189.15 ($\underline{CO}Ar$). Найдено, %: C 57.36; H 3.53; N 2.78. $C_{23}H_{16}BrNO_6$. Вычислено, %: C 57.28; H 3.34; N 2.90.

Рентгеноструктурное исследование соединения 13и. Исследование проведено на автоматическом дифрактометре Xcalibur S по стандартной процедуре (MoK-излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование с шагом 1° при $T = 295(2)K$), решение и уточнение структур осуществлено с использованием программного пакета SHELXTL [97] в анизотропном (изотропном для атомов водорода) приближении. Основные кристаллографические параметры и результаты уточнений: бесцветные кристаллы $0.31 \times 0.25 \times 0.10$ мм. Система кубическая, a 37.8244(14) Å, пространственная группа Ia-3d, V 54115(3) Å³, Z 96, d 1.421 г/см³, μ 1.861 мм⁻¹. На углах отражений $2.75 < \Theta < 26.40^\circ$ собрано 21787 отражений, из них независимых 4541 (R_{int} 0.0888), в том числе 1394 с $I > 2\sigma(I)$. Комплектность 97.9%. Введена аналитическая поправка на поглощение. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0601, wR_2 0.1064 (для отражений с $I > 2\sigma(I)$), R_1 0.2428, wR_2 0.1244 (для всех отражений), $Goof$ 1.004, $\Delta\rho_e$ 0.398/-0.419 eÅ⁻³.

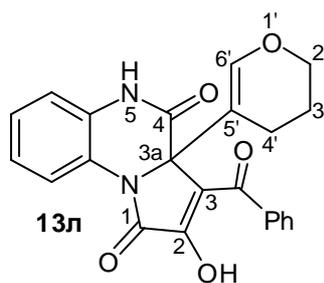
2-Гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3-(4-нитробензоил)-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(3аH)-дион (13к). Выход 0.78 г (59%), т.пл.



198–200°C (изооктан, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3182 (O–H), 1785 ($C^4=O$), 1710 ($C^1=O$), 1650 ($C(Ar)=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.57 (2H, м, $C^{3'}H_2$); 1.75 (2H, м, $C^{4'}H_2$); 3.69 (1H, м, $C^{5'}H$); 3.84

(1H, м, C^{5'}H); 6.30 (1H, с, C^{6'}H); 7.34–8.31 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.76 (1H, уш.с, OH). Найдено, %: С 61.35; Н 3.66; N 6.51. C₂₃H₁₆N₂O₈. Вычислено, %: С 61.61; Н 3.60; N 6.25.

3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)пирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4(3аH,5H)-дион (13л). К раствору пирролохиноксалинтриона **3к** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого 1,4-диоксана добавляли раствор 3,4-дигидро-2H-пирана (0.40 г, 4.7 ммоль) в 5 мл сухого 1,4-диоксана, кипятили 90 мин (до исчез-

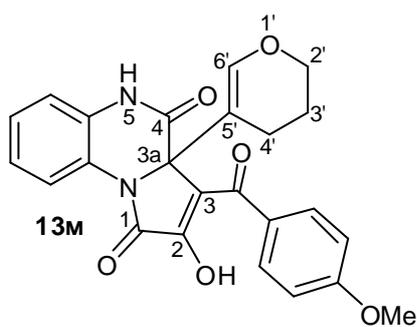


новения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **14л** отфильтровывали. Маточный раствор упаривали досуха. Сухой остаток соединения **13л** перекристаллизовывали из бензола. Выход 0.75 г (60%), т.пл. 252–254°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3182 (O–H и N–H),

1698 (C¹=O), 1679 (C⁴=O), 1645 (C(Ph)=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.59 (2H, м, C^{3'}H₂); 1.80 (2H, м, C^{4'}H₂); 3.70 (1H, м, C^{2'}H); 3.87 (1H, м, C^{2'}H); 6.24 (1H, с, C^{6'}H); 7.07–7.82 (9H, гр.с, H^{Ar}); 10.91 (1H, с, NH); 11.44 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 17.24 (C^{4'}); 21.03 (C^{3'}); 64.97 (C^{2'}); 69.21 (C^{3a}); 106.82 (C^{5'}); 115.81 (C^{Ar}); 116.14 (C³); 121.66–137.53 (гр.с, C^{Ar}); 142.58 (C^{6'}); 153.26 (C²); 163.12 (C⁴); 164.04 (C¹); 190.16 (COPh). Найдено, %: С 68.51; Н 4.55; N 6.77. C₂₃H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: С 68.65; Н 4.51; N 6.96.

Соединение **13м** синтезировали аналогично.

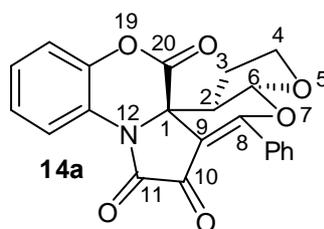
2-Гидрокси-3а-(3,4-дигидро-2H-пиран-5-ил)-3-(4-метоксибензоил)-пирроло[1,2-а]хиноксалин-1,4(3аH,5H)-дион (13м). Выход 0.70 г (52%), т.пл. 260–262°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3197 (O–H и N–H), 1698 (C¹=O),



1679 (C⁴=O), 1654 (C(Ar)=O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.59 (2H, м, C^{3'}H₂); 1.80 (2H, м, C^{4'}H₂); 3.69 (1H, м, C^{2'}H); 3.85 (3H, с, CH₃); 3.87 (1H, м, C^{2'}H); 6.21 (1H, с, C^{6'}H); 7.02–7.80 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.88 (1H, с, NH); 11.27 (1H, уш.с, OH). Найдено, %: С 66.73; Н 4.58; N 6.41. C₂₄H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: С 66.66; Н

4.66; N 6.48.

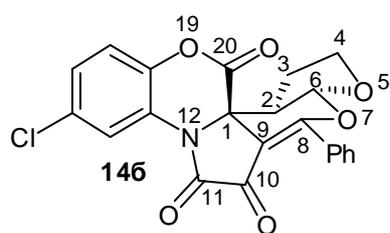
(2*S,1*R**,6*R**)-8-Фенил-5,7,19-триокса-12-азапентацикло-**
[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкоза-8,13,15,17-тетраен-10,11,20-трион (**14а**). К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли раствор 2,3-дигидрофурана **12а** (0.33 г, 4.7 ммоль) в 5 мл сухого бензола, кипятили 5 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **14а** отфильтровывали. Выход 0.34 г (28%),



т.пл. 271–272°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , см⁻¹: 1779 (C²⁰=O), 1728 (C¹⁰=O, C¹¹=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.57–1.67 (1H, м, C³H); 1.77–1.85 (1H, м, C³H); 3.22 (1H, м, C²H); 3.97 (1H, к, *J* 7.9 Гц, C⁴H); 4.13 (1H, т.д, *J* 9.0, *J* 4.0 Гц, C⁴H); 6.00 (1H, д, *J* 5.3 Гц, C⁶H); 7.36–7.87 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 22.80 (C³); 42.18 (C²); 58.78 (C¹); 68.93 (C⁴); 99.42 (C⁶); 104.07 (C⁹); 116.86–143.07 (гр.с, C^{Ar}); 159.91 (C¹¹); 163.06 (C²⁰); 167.00 (C⁸); 176.13 (C¹⁰). Найдено, %: С 67.99; Н 4.01; N 3.66. C₂₂H₁₅NO₆. Вычислено, %: С 67.86; Н 3.88; N 3.60.

Соединения **14б-к** синтезировали аналогично.

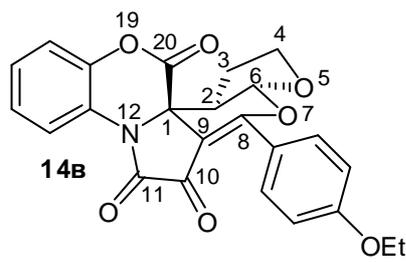
(2*S,1*R**,6*R**)-8-Фенил-15-хлор-5,7,19-триокса-12-азапентацикло-**
[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкоза-8,13,15,17-тетраен-10,11,20-трион (**14б**). Выход 0.41 г (31%), т.пл. 278–280°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , см⁻¹: 1773 (C²⁰=O), 1738



(C¹⁰=O), 1713 (C¹¹=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 1.68–1.78 (1H, м, C³H); 1.91–2.00 (1H, м, C³H); 3.02 (1H, т.д, *J* 9.5, *J* 5.3 Гц, C²H); 4.12 (1H, к, *J* 8.0 Гц, C⁴H); 4.13 (1H, т.д, *J* 9.2, *J* 4.6 Гц, C⁴H); 6.05 (1H, д, *J* 5.3 Гц, C⁶H); 7.24–8.04 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ , м.д.: 23.20 (C³); 43.55 (C²); 59.28 (C¹); 69.31 (C⁴); 98.12 (C⁶); 103.95 (C⁹); 118.26–141.77 (гр.с, C^{Ar}); 159.19 (C¹¹); 162.04 (C²⁰); 170.38 (C⁸); 173.85 (C¹⁰). Найдено, %: С 62.48; Н 3.41; N 3.22. C₂₂H₁₄ClNO₆. Вычислено, %: С 62.35; Н 3.33; N 3.31.

(2*S,1*R**,6*R**)-8-(4-Этоксифенил)-5,7,19-триокса-12-азапентацикло-**
[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкоза-8,13,15,17-тетраен-10,11,20-трион (**14в**). Выход 0.47 г (35%), т.пл. 274–275°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , см⁻¹: 1766 (C²⁰=O), 1741

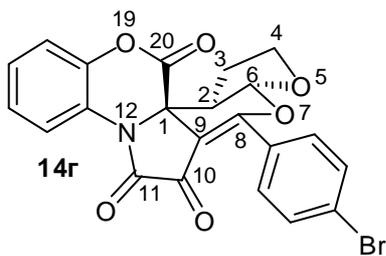
($C^{10}=O$), 1710 ($C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.47 (3H, т, J 7.0



Гц, CH_3); 1.67–1.77 (1H, м, C^3H); 1.84–1.93 (1H, м, C^3H); 3.03 (1H, т.д, J 9.5, J 5.5 Гц, C^2H); 4.06 (1H, к, J 8.0 Гц, C^4H); 4.11–4.23 (3H, м, $C^4H+CH_2CH_3$); 6.02 (1H, д, J 5.3 Гц, C^6H); 6.99–8.11 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР

^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 14.10 (CH_3); 22.76 (C^3); 43.20 (C^2); 59.01 (C^1); 63.48 (CH_2CH_3); 68.64 (C^4); 96.70 (C^6); 103.11 (C^9); 113.55–142.75 (гр.с, C^{Ar}); 159.84 (C^{11}); 162.79 (C^{20}); 163.85 (C^{Ar}); 169.83 (C^8); 174.01 (C^{10}).
Найдено, %: С 66.40; Н 4.46; N 3.37. $C_{24}H_{19}NO_7$. Вычислено, %: С 66.51; Н 4.42; N 3.23.

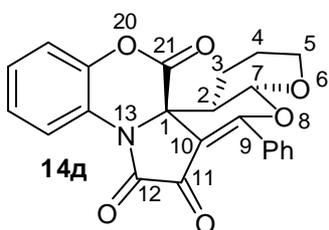
(2S*,1R*,6R*)-8-(Бромфенил)-5,7,19-триокса-12-азапентацикло-[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкоза-8,13,15,17-тетраен-10,11,20-трион (14г). Выход 0.43 г (30%), т.пл. 280–281°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , cm^{-1} : 1779 ($C^{20}=O$), 1739



($C^{10}=O$, $C^{11}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 1.67–1.77 (1H, м, C^3H); 1.87–1.96 (1H, м, C^3H); 3.02 (1H, т.д, J 9.7, J 5.1 Гц, C^2H); 4.08 (1H, к, J 8.0 Гц, C^4H); 4.19 (1H, т.д, J 9.2, J 4.4 Гц, C^4H); 6.04 (1H, д, J 5.3 Гц, C^6H); 7.30–7.95 (8H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 56.50; Н

3.11; N 3.12. $C_{22}H_{14}BrNO_6$. Вычислено, %: С 56.43; Н 3.01; N 2.99.

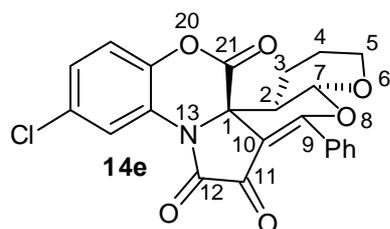
(2S*,1R*,7R*)-9-Фенил-6,8,20-триокса-13-азапентацикло-[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (14д). Выход 0.40 г (32%), т.пл. 299–300°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , cm^{-1} : 1778 ($C^{21}=O$),



1727 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.10–1.27 (1H, м, C^3H); 1.43 (1H, м, C^3H); 1.48–1.68 (2H, м, C^4H_2); 2.44 (1H, м, C^2H); 3.80 (2H, м, C^5H_2); 5.74 (1H, м, C^7H); 7.38–7.89 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц,

$DMCO-d_6$), δ , м.д.: 17.66 (C^3); 22.21 (C^4); 32.64 (C^2); 60.73 (C^1); 60.96 (C^5); 97.18 (C^7); 99.02 (C^{10}); 117.06–143.45 (гр.с, C^{Ar}); 160.22 (C^{12}); 163.40 (C^{21}); 166.99 (C^9); 176.08 (C^{11}). Найдено, %: С 68.50; Н 4.22; N 3.73. $C_{23}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: С 68.48; Н 4.25; N 3.47.

(2*S,1*R**,7*R**)-9-Фенил-16-хлор-6,8,20-триокса-13-азапентацикло-
[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (14е).** Выход

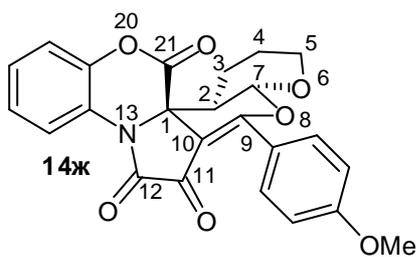


0.33 г (24%), т.пл. 269–270°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , cm^{-1} : 1785 ($\text{C}^{21}=\text{O}$), 1736 ($\text{C}^{11}=\text{O}$, $\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.07–1.16 (1H, м, C^3H); 1.50 (1H, м, C^3H); 1.55–1.66 (2H, м, C^4H_2); 2.54 (1H, м, C^2H); 3.80 (2H, м, C^5H_2); 5.73 (1H, д, J 3.9 Гц, C^7H); 7.42–7.90 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.60 (C^3); 22.18 (C^4); 32.54 (C^2); 60.57 (C^1); 60.99 (C^5); 97.23 (C^7); 98.82 (C^{10}); 118.72–142.34 (гр.с, C^{Ar}); 160.14 (C^{12}); 162.87 (C^{21}); 167.33 (C^9); 175.60 (C^{11}). Найдено, %: С 63.40; Н 3.28; N 3.33. $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 63.09; Н 3.68; N 3.20.

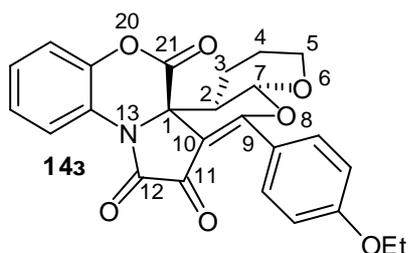
Рентгеноструктурное исследование соединения 14е. Эксперимент выполнен для желтого пластинчатого кристалла на автоматическом 4-кружном дифрактометре Xcalibur R с χ -геометрией на монохроматизированном MoK_α -излучении методом ω -сканирования с использованием пакета программ CrysAlisPro [100]. Кристаллы $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_6$ принадлежат к триклинной сингонии: a 9.2253(13), b 10.7101(13), c 11.3059(15) Å, α 73.195(11), β 81.299(11), γ 69.205(12)°, V 998.2(2) Å³, M 437.82, $d_{\text{выч.}}$ 1.457 г/см³, Z 2, пространственная группа P -1. В интервале углов $2.94 < \theta < 29.40^\circ$ собрано 7726 отражений, из них независимых 4592 (R_{int} 0.0450), 3403 с $I > 2\sigma(I)$. Завершенность эксперимента для $\theta < 26^\circ$ 99.6%. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [98]. Решение и уточнение структуры проведено с использованием пакета программ SHELX97 [97]. Все неводородные атомы решены в анизотропном приближении независимо, атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и включены в уточнение в модели *наездника* с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0649, wR_2 0.1648 [$I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0866, wR_2 0.1828 (по всем отражениям), S 1.068, $\Delta\rho$ 0.362/-0.563 $\text{e} \text{Å}^{-3}$.

(2*S,1*R**,7*R**)-9-(4-Метоксифенил)-6,8,20-триокса-13-азапента-
цикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (14ж).** Выход 0.34 г (25%), т.пл. 272–374°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , cm^{-1} : 1780

($C^{21}=O$), 1737 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.06–1.13 (1H, м, C^3H); 1.42 (1H, м, C^3H); 1.50–1.62 (2H, м, C^4H_2); 2.44 (1H, д.т, J 12.5, J 4.0 Гц, C^2H); 3.77 (2H, м, C^5H_2); 3.89 (3H, с, OCH_3); 5.71 (1H, д, J 4.0 Гц, C^7H); 7.12–7.94 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.63 (C^3); 22.13 (C^4); 32.76 (C^2); 55.61 (CH_3); 60.76 (C^1); 60.86 (C^5); 96.89 (C^7); 97.88 (C^{10}); 113.35–143.38 (гр.с, C^{Ar}); 160.39 (C^{12}); 163.30 (C^{Ar}); 163.40 (C^{21}); 167.01 (C^9); 175.54 (C^{11}). Найдено, %: С 66.42; Н 4.28; N 3.37. $C_{24}H_{19}NO_7$. Вычислено, %: С 66.51; Н 4.42; N 3.23.

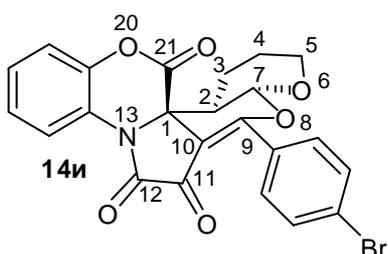


(2S*,1R*,7R*)-9-(4-Этоксифенил)-6,8,20-триокса-13-азапентацикло-[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (14з). Выход 0.37 г (27%), т.пл. 269–270°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1778 ($C^{21}=O$),



1731 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.04–1.15 (1H, м, C^3H); 1.38 (3H, т, J 6.9 Гц, CH_3); 1.42 (1H, м, C^3H); 1.49–1.63 (2H, м, C^4H_2); 2.44 (1H, д.т, 2J 12.8, 3J 4.4 Гц, C^2H); 3.70–3.81 (2H, м, C^5H_2); 4.17 (2H, д.к, J 6.9, J 2.0 Гц, CH_2CH_3); 5.71 (1H, д, J 3.7 Гц, C^7H); 7.11–7.92 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.46 (CH_3); 17.61 (C^3); 22.12 (C^4); 32.76 (C^2); 60.75 (C^1); 60.83 (C^5); 63.62 (CH_2CH_3); 96.86 (C^7); 97.82 (C^{10}); 113.69–143.36 (гр.с, C^{Ar}); 160.39 (C^{12}); 162.61 (C^{Ar}); 163.38 (C^{21}); 167.02 (C^9); 175.49 (C^{11}). Найдено, %: С 67.30; Н 4.68; N 3.31. $C_{25}H_{21}NO_7$. Вычислено, %: С 67.11; Н 4.73; N 3.13.

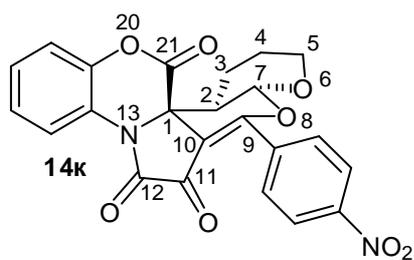
(2S*,1R*,7R*)-9-(4-Бромфенил)-6,8,20-триокса-13-азапентацикло-[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (14и). Выход 0.25 г (17%), т.пл. 270–271°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1782 ($C^{21}=O$),



1738 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.11–1.23 (1H, м, C^3H); 1.42 (1H, м, C^3H); 1.49–1.63 (2H, м, C^4H_2); 2.48 (1H, м, C^2H); 3.74–3.82 (2H, м, C^5H_2); 5.74 (1H, д, J 3.7 Гц, C^7H); 7.38–7.82 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 17.58 (C^3); 22.18 (C^4); 32.59

(C²); 60.65 (C¹); 60.96 (C⁵); 97.38 (C⁷); 99.36 (C¹⁰); 117.03–143.40 (гр.с, C^{Ar}); 160.02 (C¹²); 163.24 (C²¹); 165.67 (C⁹); 176.12 (C¹¹). Найдено, %: С 57.43; Н 3.23; N 2.63. C₂₃H₁₆BrNO₆. Вычислено, %: С 57.28; Н 3.34; N 2.90.

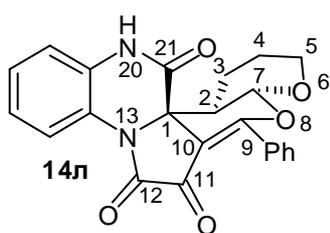
(2S*,1R*,7R*)-9-(4-Нитрофенил)-6,8,20-триокса-13-азапентацикло-
[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (**14к**). Выход 0.25 г (19%), т.пл. 265–266°C (бензол, разл.). ИК спектр ν , см⁻¹: 1793 (C²¹=O),



1732 (C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.20–1.28 (1H, м, C³H); 1.43 (1H, м, C³H); 1.52–1.66 (2H, м, C⁴H₂); 2.55 (1H, м, C²H); 3.81 (2H, м, C⁵H₂); 5.79 (1H, д, *J* 3.5 Гц, C⁷H); 7.37–8.43 (8H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 61.89; Н 3.48; N 6.38.

C₂₃H₁₆N₂O₈. Вычислено, %: С 61.61; Н 3.60; N 6.25.

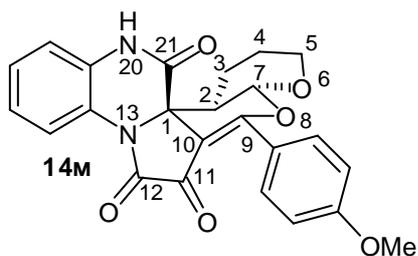
(2S*,1R*,7R*)-9-Фенил-6,8-диокса-13,20-диазапентацикло-
[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (**14л**). К раствору пирролохиноксалинтриона **3к** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого 1,4-диоксана добавляли раствор 3,4-дигидро-2H-пирана (0.40 г, 4.7 ммоль) в 5 мл сухого 1,4-диоксана, кипятили 90 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **14л** отфильтровывали. Выход 0.45 г (36%), т.пл. 278–280°C (1,4-диоксан, разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3248 (N–H), 1700



(C²¹=O, C¹¹=O, C¹²=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.06–1.23 (1H, м, C³H); 1.42 (1H, м, C³H); 1.52–1.64 (2H, м, C⁴H₂); 2.26 (1H, д.т, ²*J* 12.2, ³*J* 4.4 Гц, C²H); 3.79 (2H, м, C⁵H₂); 5.77 (1H, д, *J* 3.7 Гц, C⁷H); 7.14–7.91 (9H, гр.с, H^{Ar}); 11.16 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (126 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 17.96 (C³); 22.23 (C⁴); 33.81 (C²); 60.99 (C¹); 61.60 (C⁵); 97.58 (C⁷); 99.43 (C¹⁰); 116.13–132.97 (гр.с, C^{Ar}); 160.28 (C¹²); 165.96 (C²¹); 167.24 (C⁹); 176.24 (C¹¹). Найдено, %: С 68.71; Н 4.41; N 7.09. C₂₃H₁₈N₂O₅. Вычислено, %: С 68.65; Н 4.51; N 6.96.

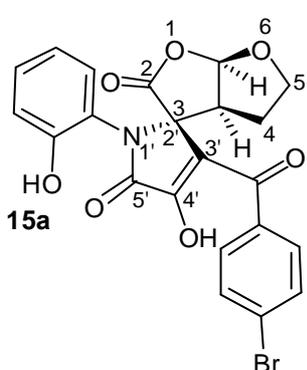
Соединение **14м** синтезировали аналогично.

(2S*,1R*,7R*)-9-(4-Метоксифенил)-6,8-диокса-13,20-диазапента-
цикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трион (**14м**).



Выход 0.55 г (41%), т.пл. 280–281°C (1,4-диоксан, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3187 (N–H), 1698 ($\text{C}^{21}=\text{O}$, $\text{C}^{11}=\text{O}$, $\text{C}^{12}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.01–1.12 (1H, м, C^3H); 1.40 (1H, м, C^3H); 1.50–1.62 (2H, м, C^4H_2); 2.24 (1H, д.т., 2J 12.5, 3J 4.3 Гц, C^2H); 3.77 (2H, м, C^5H_2); 3.89 (3H, с, CH_3); 5.74 (1H, д, J 3.5 Гц, C^7H); 7.11–7.95 (8H, гр.с, H^{Ar}); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 17.98 (C^3); 22.21 (C^4); 33.93 (C^2); 55.60 (CH_3); 60.95 (C^1); 61.70 (C^5); 97.36 (C^7); 98.31 (C^{10}); 113.30–132.21 (гр.с, C^{Ar}); 160.58 (C^{12}); 163.27 (C^{Ar}); 166.07 (C^{21}); 167.42 (C^9); 175.66 (C^{11}). Найдено, %: С 66.81; Н 4.49; N 6.55. $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 66.66; Н 4.66; N 6.48.

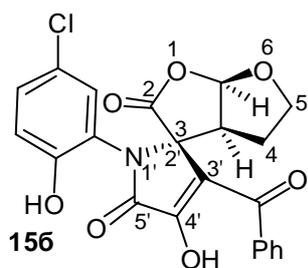
(2'R*,3aS*,6aR*)-3'-(4-Бромбензоил)-4'-гидрокси-1'-(2-гидрокси-фенил)-4,5-дигидро-2H-спиро[фуоро[2,3-*b*]фуран-3,2'-пиррол]-2,5'(1'H,3aH,6aH)-дион (15a). Раствор соединения **13г** (1.00 г, 2.1 ммоль) в 50 мл бензола выдерживали при комнатной температуре в течение 72 ч в контакте с атмосферным воздухом. Раствор упаривали в 10 раз. Выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход



0.79 г (78%), т.пл. 180–181°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3262 (OH), 1750 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1716 ($\text{C}^{5'}=\text{O}$), 1670 ($\text{C}(\text{Ar})=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 1.66 (1H, м, C^4H); 1.99–2.10 (1H, м, C^4H); 3.38 (1H, м, C^5H); 3.76 (1H, м, C^5H); 3.87 (1H, м, C^{3a}H); 5.28 (1H, д, J 5.7 Гц, C^{6a}H); 6.91–7.78 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.11 (1H, с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 28.24 (C^4); 45.12 (C^{3a}); 68.58 (C^5); 72.44 (C^3); 106.17 (C^{6a}); 117.10 ($\text{C}^{3'}$); 119.82–136.58 (гр.с, C^{Ar}); 154.36 ($\text{C}^{4'}$); 163.88 ($\text{C}^{5'}$); 172.82 (C^2); 187.98 (COAr). Найдено, %: С 54.42; Н 2.28; N 2.74. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{BrNO}_7$. Вычислено, %: С 54.34; Н 3.32; N 2.88.

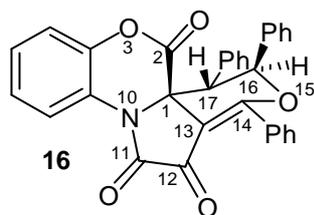
Соединение **15б** синтезировали аналогично.

(2'R*,3aS*,6aR*)-3'-Бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидрокси-5-хлорфенил)-4,5-дигидро-2H-спиро[фуоро[2,3-*b*]фуран-3,2'-пиррол]-2,5'(1'H,3aH,6aH)-дион (15б). Выход 0.70 г (75%), т.пл. 205–207°C (бензол, разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3287



(ОН), 1749 ($C^2=O$), 1720 ($C^{5'}=O$), 1660 ($C(Ph)=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.66 (1H, м, C^4H); 2.02–2.13 (1H, м, C^4H); 3.40 (1H, м, C^5H); 3.74 (1H, м, C^5H); 3.87 (1H, м, $C^{3a}H$); 5.49 (1H, д, J 5.7 Гц, $C^{6a}H$); 6.96–7.86 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.51 (1H, с, $OH^{фенольн.}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 28.40 (C^4); 44.93 (C^{3a}); 68.58 (C^5); 72.60 (C^3); 106.29 (C^{6a}); 116.53 ($C^{3'}$); 118.70–137.16 (гр.с, C^{Ar}); 153.75 ($C^{4'}$); 163.98 ($C^{5'}$); 172.60 (C^2); 189.34 ($COPh$). Найдено, %: С 59.68; Н 3.58; N 3.22. $C_{22}H_{16}ClNO_7$. Вычислено, %: С 59.81; Н 3.65; N 3.17.

(1S*,16R*,17S*)-14,16,17-Трифенил-3,15-диокса-10-азатетрацикло-[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трион (16). К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого толуола добавляли *транс*-стильбен (1.08 г, 6.0 ммоль), кипятили 11 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **17** отфильтровывали. Маточный раствор упаривали досуха. Сухой остаток промывали 100 мл горячего тетрачлорметана, нерастворившийся осадок соединения **16** перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.19 г (12%), т.пл. 221–

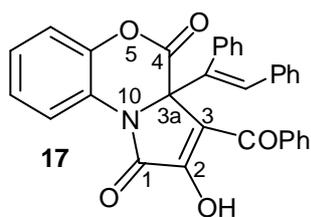


222°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1784 ($C^2=O$), 1722 ($C^{11}=O$, $C^{12}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 4.18 (1H, д, J 7.6 Гц, $C^{17}H$); 5.89 (1H, д, J 7.6 Гц, $C^{16}H$); 6.86–8.06 (19H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 76.81; Н 4.23; N 2.89. $C_{32}H_{21}NO_5$. Вычислено, %: С 76.94; Н 4.24; N 2.80.

Рентгеноструктурное исследование соединения 16. Для рентгеноструктурного анализа использован желтый кристалл размером 0.34×0.18×0.07 мм. Кристалл моноклинный, пространственная группа $I2/a$, a 20.263(4), b 10.309(2), c 23.703(7) Å, β 102.95(3)°, V 4826(2) Å³, $C_{32}H_{21}NO_5$, Z 8. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°) [98]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [98].

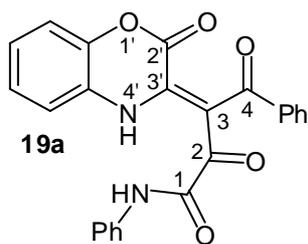
Структура определена прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL-97 [97]. Атомы водорода включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0656, wR_2 0.1374 [для 3196 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.1290, wR_2 0.1644 (для всех 5733 независимых отражений), S 1.019.

3-Бензоил-2-гидрокси-3а-(1,2-дифенилвинил)пирроло[2,1-с][1,4]-бензоксазин-1,4(3аН)-дион (17). К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого толуола добавляли *транс*-стильбен (1.08 г, 6.0 ммоль), кипятили 11 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший желтый осадок соединения **17** отфильтровывали. Выход 0.65 г (42%),



т.пл. 180–182°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3215 ш (ОН), 1757 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1737 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1674 (СОPh). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 6.63 (1H, с, СН); 6.95–8.13 (19H, гр.с, H^{Ar}); 12.06 (1H, с, ОН). Найдено, %: С 76.77; Н 4.12; N 2.99. $\text{C}_{32}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 76.94; Н 4.24; N 2.80.

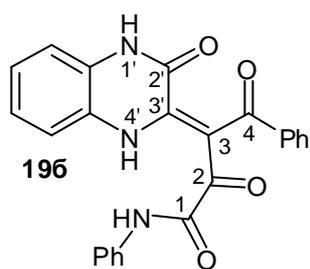
2,4-Диоксо-3-(2-оксо-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-илиден)-N,4-дифенилбутанамид (19а). **Метод А.** К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого толуола добавляли бензальанилин **18а** (0.56 г, 3.1 ммоль), кипятили 40 ч, охлаждали, выпавший светло-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 0.58 г (46%), т.пл. 191–193°C (разл., 1,2-дихлорэтан). **Метод Б.** К кипящему раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 40 мл сухого толуола в течение 20 мин по каплям добавляли раствор анилина (0.29 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого толуола, кипятили еще 30



мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший светло-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 1.09 г (86%), т.пл. 191–193°C (разл., 1,2-дихлорэтан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3358 (NH), 1761 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$), 1698 ($\text{C}^1=\text{O}$, $\text{C}^2=\text{O}$), 1673 (СОPh). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.07–7.91 (14H, гр.с,

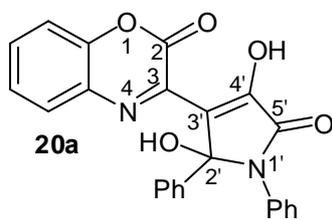
H^{Ar}); 10.66 (1H, с, $NH^{амидн.}$); 13.63 (1H, с, $N^{4'}H$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 108.75–142.07 (гр.с, $C^3+C^{3'}+C^{Ar}$); 154.27 (C^1); 161.49 ($C^{2'}$); 185.55 (C^2); 191.80 ($COPh$). Найдено, %: С 70.05; Н 4.01; N 6.77. $C_{24}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: С 69.90; Н 3.91; N 6.79.

2,4-Диоксо-3-(3-оксо-3,4-дигидрохиноксалин-2(1H)-илиден)-N,4-дифенилбутанамид (196). **Метод А.** К раствору пирролохиноксалинтриона **3к** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого 1,4-диоксана добавляли бензальанилин **18а** (0.56 г, 3.1 ммоль), кипятили 40 ч, охлаждали, выпавший светло-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 0.96 г (76%), т.пл. 249–251°C (разл., 1,4-диоксан). **Метод Б.** К раствору пирролохиноксалинтриона **3к** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого 1,4-диоксана добавляли анилин (0.29 г, 3.1 ммоль), кипятили 1 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший светло-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 1.18 г (93%), т.пл. 249–251°C (разл., 1,4-диоксан). ИК спектр, ν ,



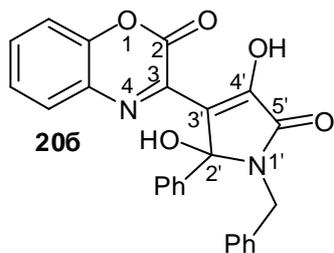
cm^{-1} : 3308 (NH), 1694 ($C^1=O$, $C^2=O$, $C^{2'}=O$), 1663 ($COPh$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 7.05–7.75 (14H, гр.с, H^{Ar}); 10.52 (1H, с, $NH^{амидн.}$); 12.20 (1H, с, $N^{1'}H$); 14.48 (1H, с, $N^{4'}H$). Найдено, %: С 70.17; Н 4.12; N 10.18. $C_{24}H_{17}N_3O_4$. Вычислено, %: С 70.07; Н 4.16; N 10.21.

3-(2,4-Дигидрокси-5-оксо-1,2-дифенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-он (20a). **Метод А.** К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого толуола добавляли бензальанилин **18а** (0.56 г, 3.1 ммоль), кипятили 60 ч, охлаждали, выпавший темно-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 0.16 г (13%), т.пл. 165–167°C (разл., бензол). **Метод Б.** Раствор соединения **19а** (1.28 г, 3.1 ммоль) в 40 мл сухого толуола кипятили 20 ч, охлаждали, выпавший темно-оранжевый осадок отфильтровывали.



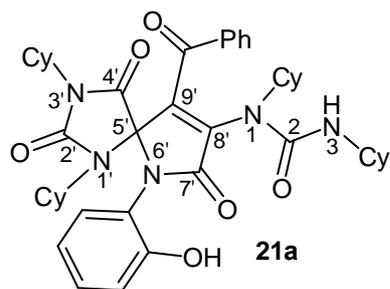
Выход 0.37 г (30%), т.пл. 167–168°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3250 (ОН), 1721 ($C^2=O$, $C^{5'}=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 7.10–7.91 (14H, гр.с, H^{Ar}); 11.54 (1H, с, ОН). Найдено, %: С 69.83; Н 3.97; N 6.87. $C_{24}H_{16}N_2O_5$. Вычислено, %: С 69.90; Н 3.91; N 6.79.

3-(1-Бензил-2,4-дигидрокси-5-оксо-2-фенил-2,5-дигидро-1H-пиррол-3-ил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-2-он (206). Метод А. К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого бензола добавляли соединение **18в** (0.85 г, 3.1 ммоль), кипятили 20 ч, охлаждали, выпавший темно-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 0.90 г (68%), т.пл. 178–179°C (разл., толуол). **Метод Б.** К кипящему раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 40 мл



сухого толуола в течение 20 мин по каплям добавляли раствор бензиламина (0.33 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого толуола, кипятили еще 30 мин (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали, выпавший темно-оранжевый осадок отфильтровывали. Выход 1.15 г (87%), т.пл. 178–179°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3377 (NH), 1767, 1693 ($\text{C}^2=\text{O}$, $\text{C}^{5'}=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 4.44 (2H, д.д., J 144.0, J 15.0 Гц, CH_2); 5.26 (1H, с, OH); 7.15–7.43 (14H, гр.с, H^{Ar}); 13.17 (1H, с, $\text{OH}^{\text{енольн}}$). Найдено, %: С 70.52; Н 4.31; N 6.54. $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.42; Н 4.25; N 6.57.

1-(9-Бензоил-6-(2-гидроксифенил)-2,4,7-триоксо-1,3-дицикло-гексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)-1,3-дициклогексилмочевина (21a). Метод А. К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого бензола добавляли дициклогексилкарбодиимид (1.28 г, 6.2 ммоль), кипятили 20 ч, охлаждали, выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход 0.88 г (38%), т.пл. 273–275°C (разл., тетрагидрометан). **Метод Б.** К раствору соединения **22a** (1.69 г, 3.1 ммоль) в 40 мл сухого толуола добавляли дициклогексилкарбодиимид (0.64 г, 3.1 ммоль), кипятили 30 мин, охлаждали, выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход 2.02 г (87%), т.пл. 273–275°C (разл., тетрагидрометан). ИК спектр, ν ,

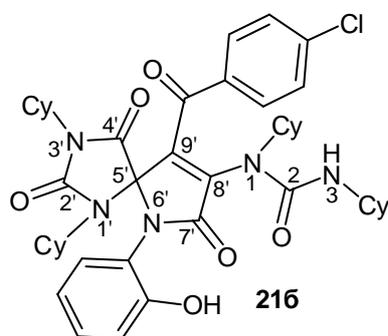


cm^{-1} : 3411 (NH), 3094 (OH), 1781, 1731 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$, $\text{C}^{4'}=\text{O}$, $\text{C}^{7'}=\text{O}$, $\text{C}^2=\text{O}$), 1652 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.00–2.01 (38H, м, 19CH_2); 2.21 (2H, м, CH_2); 2.99 (1H, м, CH); 3.46 (1H, м, CH); 3.74 (1H, м, CH); 4.03 (1H, м, CH); 4.84 (1H, д, J 7.3 Гц, NH); 6.73 (1H, уш.с, OH); 6.86–7.85 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ ,

м.д.: 24.74–33.33 (гр.с, 20CH₂); 49.90 (CH); 52.78 (CH); 54.58 (CH); 59.74 (CH); 82.14 (C^{5'}); 119.44–142.53 (гр.с, C^{9'}+C^{Ar}); 152.65 (C^{8'}); 154.38 (C²); 154.46 (C^{2'}); 165.83 (C^{7'}); 168.67 (C^{4'}); 189.35 (COPh). Найдено, %: С 70.58; Н 7.33; N 9.47. C₄₄H₅₅N₅O₆. Вычислено, %: С 70.47; Н 7.39; N 9.34.

Соединение **216** синтезировали аналогично.

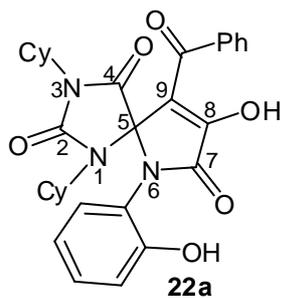
1-(6-(2-Гидроксифенил)-2,4,7-триоксо-9-(4-хлорбензоил)-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-8-ил)-1,3-дициклогексил-мочевина (216). Метод А. Выход 2.07 г (85%), т.пл. 203–204°C (разл., тетрахлорметан). Метод Б. Выход 2.21 г (91%), т.пл. 203–204°C (разл., тетрахлорметан). ИК спектр, ν,



см⁻¹: 3344 (NH), 3181 (OH), 1780, 1731, 1717 (C^{2'}=O, C^{4'}=O, C^{7'}=O, C²=O), 1656 (COAr). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 1.00–1.99 (38H, м, 19CH₂); 2.20 (2H, м, CH₂); 2.97 (1H, м, CH); 3.47 (1H, м, CH); 3.76 (1H, м, CH); 4.02 (1H, м, CH); 4.84 (1H, д, J 7.3 Гц, NH); 6.80 (1H, уш.с, OH); 6.87–7.83 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ¹³C (100

МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 24.74–33.89 (гр.с, 20CH₂); 49.93 (CH); 52.79 (CH); 54.52 (CH); 59.67 (CH); 82.07 (C^{5'}); 119.50–142.64 (гр.с, C^{9'}+C^{Ar}); 152.65 (C^{8'}); 154.35 (C²); 154.57 (C^{2'}); 165.55 (C^{7'}); 168.56 (C^{4'}); 188.08 (COPh). Найдено, %: С 67.42; Н 6.99; N 9.03. C₄₄H₅₄ClN₅O₆. Вычислено, %: С 67.37; Н 6.94; N 8.93.

9-Бензоил-8-гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-1,3-дициклогексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (22a). К раствору пирролобензоксазинтриона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 20 мл сухого бензола добавляли дициклогексилмочевину (0.70 г, 3.1 ммоль), кипятили 1 ч, охлаждали, выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход 1.55 г (92%), т.пл. 285–287°C (разл.,

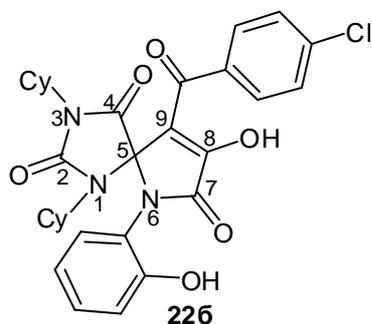


толуол). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3353, 3100 (OH), 1779 (C⁴=O), 1723 (C²=O), 1709 (C⁷=O), 1678 (COPh). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.87–1.83 (18H, м, 9CH₂); 2.06 (2H, м, CH₂); 3.08 (1H, м, CH); 3.84 (1H, м, CH); 6.80–7.75 (9H, гр.с, H^{Ar}); 9.96 (1H, с, OH^{фенольн.}). Найдено, %: С 68.52; Н 6.21; N 7.59.

C₃₁H₃₃N₃O₆. Вычислено, %: С 68.49; Н 6.12; N 7.73.

Соединение **226** синтезировали аналогично.

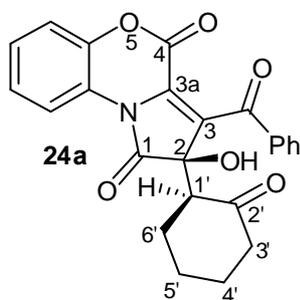
8-Гидрокси-6-(2-гидроксифенил)-9-(4-хлорбензоил)-1,3-дицикло-гексил-1,3,6-триазаспиро[4.4]нон-8-ен-2,4,7-трион (226). Выход 1.59 г (89%), т.пл. 219–



220°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3369, 3100 (ОН), 1781 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1728 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1709 ($\text{C}^7=\text{O}$), 1659 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 0.88–1.87 (18H, м, 9CH_2); 2.05 (2H, м, CH_2); 3.08 (1H, м, CH); 3.84 (1H, м, CH); 6.79–7.78 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.89 (1H, уш.с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$). Найдено, %: С 64.59; Н 5.55; N 7.38.

$\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{ClN}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.41; Н 5.58; N 7.27.

(2R*)-3-Бензоил-2-гидрокси-2-((1S*)-2-оксоциклогексил)пирроло-[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(2H)-дион (24a). К раствору пирролобензоксазин-триона **3a** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли циклогексанон **23a** (3.04 г, 31 ммоль), кипятили 10 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали. Осадок соединения **25a** отфильтровывали. К маточному раствору добавляли 40 мл петролейного эфира. Выпавший осадок соединения **24a** отфильтровывали. Выход



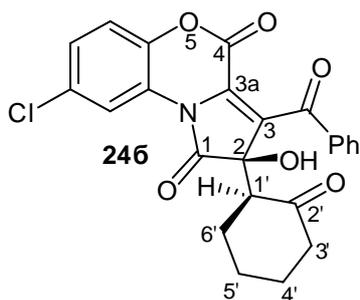
0.88 г (68%), т.пл. 160–161°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3507 (ОН), 1750 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$), 1699 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1636 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м.д.: 1.08 (2H, м, $\text{C}^{5'}\text{H}_2$); 1.51 (1H, м, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 1.65 (1H, м, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 1.82 (1H, м, $\text{C}^{6'}\text{H}$); 2.15 (2H, м, $\text{C}^{3'}\text{H}+\text{C}^{6'}\text{H}$); 2.36 (1H, т.д, J 14.9, J 5.5 Гц, $\text{C}^{3'}\text{H}$);

3.21 (1H, д.д, J 13.2, J 6.6 Гц, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 6.78 (1H, с, ОН); 7.24–8.43 (9H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 24.63 ($\text{C}^{5'}$); 26.44 ($\text{C}^{4'}$); 28.03 ($\text{C}^{6'}$); 41.90 ($\text{C}^{3'}$); 57.06 ($\text{C}^{1'}$); 80.97 (C^2); 116.83–136.71 (гр.с, $\text{C}^3+\text{C}^{3a}+\text{C}^{\text{Ar}}$); 152.80 (C^1); 173.55 (C^4); 193.86 (COPh); 211.45 ($\text{C}^{2'}$). Масс-спектр: m/z 418.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 68.99; Н 4.65; N 3.41. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 69.06; Н 4.59; N 3.36. $\text{M}+\text{H}$ 418.13.

Соединения **246-ж** синтезировали аналогично.

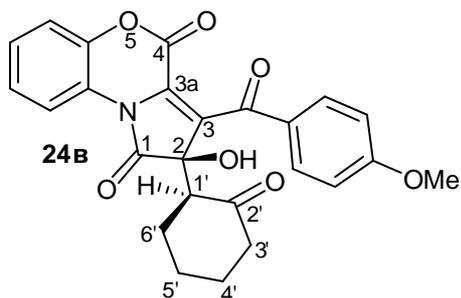
(2R*)-3-Бензоил-2-гидрокси-2-((1S*)-2-оксоциклогексил)-8-хлор-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,4(2H)-дион (246). Выход 0.91 г (65%), т.пл.

184–183°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3477 (OH), 1773 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1759 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$), 1698 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1633 (COPh). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 1.07 (2H, м, $\text{C}^{5'}\text{H}_2$); 1.51 (1H, м, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 1.65 (1H, м, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 1.78 (1H, м, $\text{C}^{6'}\text{H}$); 2.13 (2H, м, $\text{C}^{3'}\text{H}+\text{C}^{6'}\text{H}$); 2.37 (1H, т.д, J 14.9, J 6.1 Гц, $\text{C}^{3'}\text{H}$); 3.21 (1H, д.д, J 12.7, J 6.1 Гц, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 6.84 (1H, с, OH); 7.13–8.39 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 24.62 ($\text{C}^{5'}$); 26.44 ($\text{C}^{4'}$); 28.03 ($\text{C}^{6'}$); 41.96 ($\text{C}^{3'}$); 57.36 ($\text{C}^{1'}$); 80.88 (C^2); 116.87–139.14 (гр.с, $\text{C}^3+\text{C}^{3a}+\text{C}^{Ar}$); 152.28 (C^1); 173.35 (C^4); 193.67 (COPh); 211.46 ($\text{C}^{2'}$). Найдено, %: С 63.84; Н 4.15; N 3.21. $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$. Вычислено, %: С 63.79; Н 4.02; N 3.10.



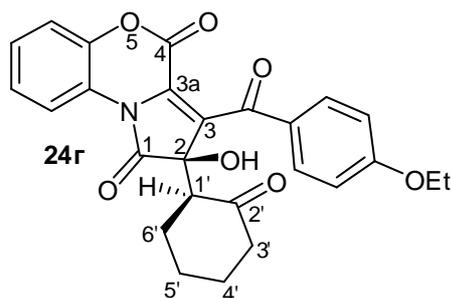
Рентгеноструктурное исследование соединения 246. Для рентгеноструктурного анализа использован желтый кристалл размером 0.45×0.17×0.16 мм. Кристалл триклинный, пространственная группа $P-1$, a 7.1577(9), b 11.4983(15), c 14.5003(19) Å, α 83.840(11), β 78.841(11), γ 89.166(10)°, V 1164.0(3) Å³, Z 2. Набор экспериментальных отражений получен на монокристалльном автоматическом дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, 295(2) К, ω -сканирование, шаг сканирования 1°) [98]. Ввиду невозможности локализации молекул разупорядоченного растворителя при уточнении структуры использована процедура SQUEEZE [99]. Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [98]. Всего измерено 9321 отражений, из них независимых 5378, 4090 отражений с $I > 2\sigma(I)$. Структура определена прямым методом по программе SHELXS-97 и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программы SHELXL-97 [97]. Атом водорода группы OH локализован из разностных синтезов электронной плотности и уточнен независимо в изотропном приближении, остальные включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0514, wR_2 0.1409 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0673, wR_2 0.1527 (для всех отражений), S 1.041.

(2*R)-2-Гидрокси-3-(4-метоксибензоил)-2-((1*S**)-2-оксоциклогексил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4(2*H*)-дион (24в).** Выход 1.04 г (75%),



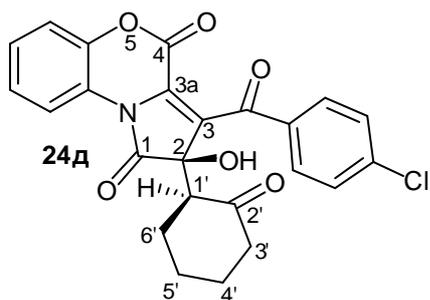
т.пл. 155–156°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3471 (ОН), 1766 ($\text{C}^4=\text{O}$), 1746 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$), 1686 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1634 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90–1.40 (2H, м, C^5H_2); 1.51 (1H, м, C^4H); 1.67 (1H, м, C^4H); 1.84 (1H, м, C^6H); 2.17 (2H, м, $\text{C}^3\text{H}+\text{C}^6\text{H}$); 2.36 (1H, т.д, J 14.9, J 5.9 Гц, C^3H); 3.19 (1H, д.д, J 12.5, J 5.9 Гц, C^1H); 3.85 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, с, ОН); 7.01–8.43 (8H, гр.с, H^{Ar}). Масс-спектр: m/z 448.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.20; Н 4.65; N 3.27. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 67.11; Н 4.73; N 3.13. $\text{M}+\text{H}$ 448.14.

(2*R)-2-Гидрокси-2-((1*S**)-2-оксоциклогексил)-3-(4-этоксibenзоил)-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4(2*H*)-дион (24г).** Выход 1.09 г (76%), т.пл.



186–188°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360 (ОН), 1763 ($\text{C}^4=\text{O}$, $\text{C}^{2'}=\text{O}$), 1697 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1637 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.01–1.29 (2H, м, C^5H_2); 1.35 (3H, т, J 6.8 Гц, CH_3); 1.52 (1H, м, C^4H); 1.67 (1H, м, C^4H); 1.82 (1H, м, C^6H); 2.16 (2H, м, $\text{C}^3\text{H}+\text{C}^6\text{H}$); 2.35 (1H, т.д, J 14.2, J 5.9 Гц, C^3H); 3.18 (1H, д.д, J 12.7, J 6.1 Гц, C^1H); 4.14 (2H, к, J 6.8 Гц, OCH_2CH_3); 6.69 (1H, с, ОН); 6.99–8.43 (8H, гр.с, H^{Ar}). Найдено, %: С 67.79; Н 5.09; N 2.97. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 67.67; Н 5.02; N 3.04.

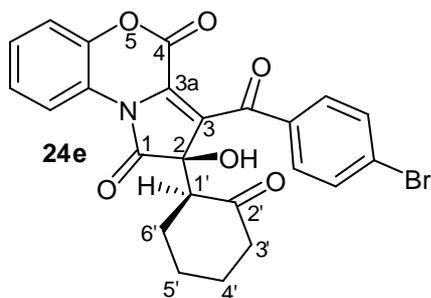
(2*R)-2-Гидрокси-2-((1*S**)-2-оксоциклогексил)-3-(4-хлорбензоил)-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4(2*H*)-дион (24д).** Выход 0.87 г (62%), т.пл.



188–190°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3532 (ОН), 1752 ($\text{C}^{2'}=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$), 1700 ($\text{C}^1=\text{O}$), 1638 (COAr). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.12 (2H, м, C^5H_2); 1.53 (1H, м, C^4H); 1.69 (1H, м, C^4H); 1.85 (1H, м, C^6H); 2.15 (2H, м, $\text{C}^3\text{H}+\text{C}^6\text{H}$); 2.38 (1H, т.д, J 14.9, J 6.6 Гц, C^3H); 3.22 (1H, д.д, J 12.7, J 6.1 Гц, C^1H); 6.80 (1H, с, ОН);

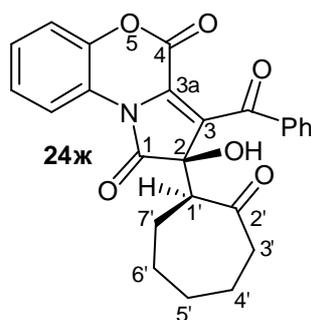
7.24–8.42 (8H, гр.с, H^{Ar}). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д.: 24.61 (C^5); 26.53 (C^4); 28.14 (C^6); 41.92 (C^3); 56.90 (C^1); 80.96 (C^2); 116.83–141.20 (гр.с, $C^3+C^{3a}+C^{Ar}$); 152.84 (C^1); 173.44 (C^4); 192.54 (COAr); 211.63 (C^2). Найдено, %: С 63.89; Н 4.12; N 3.01. $C_{24}H_{18}ClNO_6$. Вычислено, %: С 63.79; Н 4.02; N 3.10.

(2*R)-3-(Бромбензоил)-2-гидрокси-2-((1*S**)-2-оксоциклогексил)-пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4(2*H*)-дион (24е).** Выход 0.97 г (63%), т.пл.



173–175°C (разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3498 (ОН), 1751 ($C^4=O$, $C^{2'}=O$), 1697 ($C^1=O$), 1641 (COAr). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.11 (2H, м, C^5H_2); 1.53 (1H, м, C^4H); 1.69 (1H, м, C^4H); 1.86 (1H, м, C^6H); 2.14 (2H, м, C^3H+C^6H); 2.38 (1H, т.д, J 14.9, J 6.6 Гц, C^3H); 3.22 (1H, д.д, J 13.2, J 6.6 Гц, C^1H); 6.79 (1H, с, ОН); 7.24–8.42 (8H, гр.с, H^{Ar}). Масс-спектр: m/z 496.06, 498.08 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 57.98; Н 3.55; N 2.91. $C_{24}H_{18}BrNO_6$. Вычислено, %: С 58.08; Н 3.66; N 2.82. $M+H$ 496.04, 498.04.

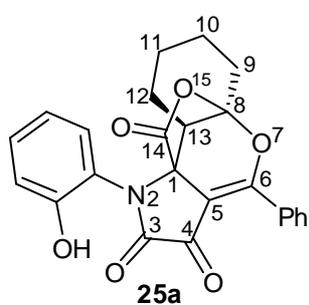
(2*R)-3-Бензоил-2-гидрокси-2-((1*S**)-2-оксоциклогептил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,4(2*H*)-дион (24ж).** Выход 0.96 г (72%), т.пл. 165–167°C



(разл., бензол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3470 (ОН), 1760 ($C^4=O$), 1748 ($C^{2'}=O$), 1683 ($C^1=O$), 1634 (COPh). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 1.10–1.26 (2H, м, C^5H_2); 1.36 (1H, м, C^6H); 1.51 (1H, м, C^6H); 1.73 (1H, м, C^3H); 1.88 (2H, м, C^4H_2); 1.96 (1H, м, C^7H); 2.40 (2H, м, C^3H+C^7H); 3.27 (1H, д, J 10.5 Гц, C^1H); 6.91 (1H, с, ОН); 7.23–8.43 (9H, гр.с, H^{Ar}). Масс-спектр: m/z 432.04 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 69.71; Н 4.82; N 3.31. $C_{25}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: С 69.60; Н 4.91; N 3.25. $M+H$ 432.14.

(8*S,1*R**,13*R**)-2-(2-Гидроксифенил)-6-фенил-7,15-диокса-2-азатетрацикло[6.5.2.0^{1,5}.0^{8,13}]пентадец-5-ен-3,4,14-трион (25а).** Метод А. К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляя циклогексанон **23а** (3.04 г, 31 ммоль), кипятили 10 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали. Осадок соединения **25а** отфильтровывали.

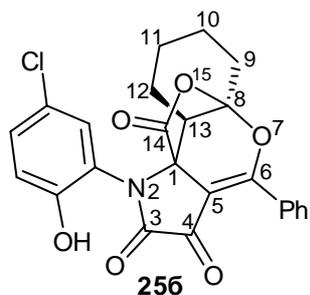
Выход 0.31 г (24%), т.пл. 203–204°C (разл., толуол). **Метод Б.** Раствор пирролобензоксазинтриона **3a** (0.20 г, 0.6 ммоль) выдерживали в 1 мл циклогексанона при температуре 90°C в течение 30 ч. Охлаждали. Высушивали досуха. Перекристаллизовывали из толуола. Выход 0.19 г (76%), т.пл. 203–204°C (разл., толуол). **Метод В.** Раствор соединения **26a** (0.12 г, 0.3 ммоль) кипятили в 10 мл сухого бензола 10 ч. Охлаждали. Выпавший желтый осадок соединения **25a** отфильтровывали. Выход 0.11 г (88%), т.пл. 203–204°C (разл., толуол). **Метод Г.** Раствор соединения **24a** (0.20 г, 0.5 ммоль) кипятили в 10 мл сухого *m*-ксилола 1 ч. Охлаждали. Выпавший желтый осадок соединения **25a** отфильтровывали. Выход 0.06 г (32%), т.пл. 203–204°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3282 (ОН),



1807 ($\text{C}^{14}=\text{O}$), 1710 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.55 (1H, м, C^{10}H); 1.24 (2H, м, C^{11}H_2); 1.49 (1H, м, C^{10}H); 1.62 (1H, м, C^{12}H); 1.72 (1H, м, C^{12}H); 2.10 (1H, м, C^9H); 2.38 (1H, м, C^9H); 2.94 (1H, д.д, J 11.6, J 5.8 Гц, C^{13}H); 6.91–7.97 (9H, гр.с, H^{Ar}); 9.83 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 20.24 (C^{10}); 22.25 (C^{11}); 24.16 (C^{12}); 30.23 (C^9); 42.99 (C^{13}); 66.71 (C^1); 106.59 (C^8); 107.04 (C^5); 116.85–133.08 (гр.с, C^{Ar}); 153.87 (C^3); 161.04 (C^6); 162.30 (C^{Ar}); 171.27 (C^{14}); 176.30 (C^4). Масс-спектр: m/z 418.13 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.17; Н 4.63; N 3.40. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 69.06; Н 4.59; N 3.36. М+Н 418.13.

Соединения **25б-ж** синтезировали аналогично.

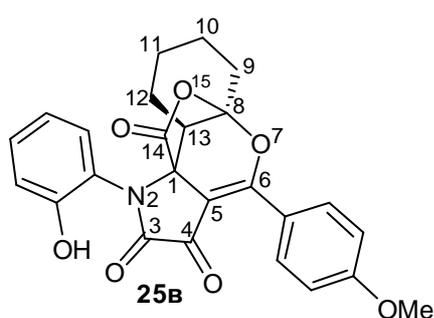
(8S*,1R*,13R*)-2-(2-Гидрокси-5-хлорфенил)-6-фенил-7,15-диокса-2-азатетрацикло[6.5.2.0^{1,5}.0^{8,13}]пентадец-5-ен-3,4,14-трион (25б). Метод А. Выход



0.49 г (35%), т.пл. 209–210°C (разл., хлороформ). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3288 (ОН), 1813 ($\text{C}^{14}=\text{O}$), 1728 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 0.64 (1H, м, C^{10}H); 1.27 (2H, м, C^{11}H_2); 1.55 (1H, м, C^{10}H); 1.66 (1H, м, C^{12}H); 1.73 (1H, м, C^{12}H); 2.12 (1H, м, C^9H); 2.39 (1H, м, C^9H); 2.96 (1H, д.д, J 11.7, J 5.6 Гц, C^{13}H); 7.00–7.97 (8H, гр.с, H^{Ar}); 10.20 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м.д.: 20.13 (C^{10}); 22.21 (C^{11}); 24.10 (C^{12}); 30.17 (C^9); 42.98

(C^{13}); 66.73 (C^1); 106.74 (C^8); 106.81 (C^5); 118.47–133.15 (гр.с, C^{Ar}); 153.24 (C^3); 161.41 (C^6); 162.15 (C^{Ar}); 171.23 (C^{14}); 175.74 (C^4). Найдено, %: С 63.66; Н 4.07; N 3.25. $C_{24}H_{18}ClNO_6$. Вычислено, %: С 63.79; Н 4.02; N 3.10.

(8*S,1*R**,13*R**)-2-(2-Гидроксифенил)-6-(4-метоксифенил)-7,15-диокса-2-азатетрацикло[6.5.2.0^{1,5}.0^{8,13}]пентадец-5-ен-3,4,14-трион (25в). Метод А. Выход 0.33 г (24%), т.пл. 184–185°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3285 (ОН), 1809**



($C^{14}=O$), 1715 ($C^3=O$, $C^4=O$). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.54 (1H, м, $C^{10}H$); 1.23 (2H, м, $C^{11}H_2$); 1.48 (1H, м, $C^{10}H$); 1.62 (1H, м, $C^{12}H$); 1.72 (1H, м, $C^{12}H$); 2.10 (1H, м, C^9H); 2.38 (1H, м, C^9H); 2.90 (1H, д.д, J 11.7, J 5.9 Гц, $C^{13}H$); 3.38 (3H, с, OCH_3);

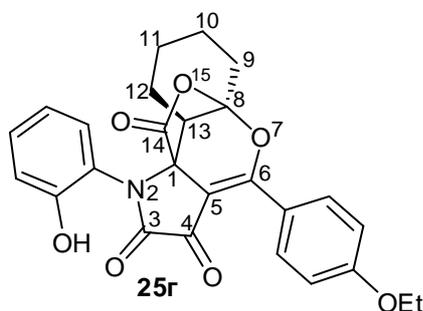
6.91–8.08 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.80 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.23 (C^{10}); 22.24 (C^{11}); 24.14 (C^{12}); 30.22 (C^9); 43.18 (C^{13}); 55.62 (OCH_3); 66.76 (C^1); 106.02 (C^8); 106.31 (C^5); 113.68–137.29 (гр.с, C^{Ar}); 153.90 (C^3); 160.97 (C^6); 162.55 (C^{Ar}); 163.28 (C^{Ar}); 171.46 (C^{14}); 175.92 (C^4). Масс-спектр: m/z 448.03 $[M+H]^+$. Найдено, %: С 67.17; Н 4.79; N 3.07. $C_{25}H_{21}NO_7$. Вычислено, %: С 67.11; Н 4.73; N 3.13. $M+H$ 448.14.

Рентгеноструктурный анализ соединения 25в выполнен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Xcalibur R с двухкоординатным CCD-детектором по стандартной методике (ω -сканирование, шаг сканирования 1° [100] при температуре 293(2) К с использованием излучения $MoK\alpha$ ($\lambda=0.71073$ Å) и графитового монохроматора. Для анализа использован желтый призматический кристалл размером 0.3×0.3×0.15 мм. Сингония моноклинная, пространственная группа $P2_1/c$, a 12.549(2), b 18.673(3), c 10.945(2) Å, β 105.443(18)°, V 2472.0(8) Å³, $d_{выч}$ 1.325, μ 0.095 mm^{-1} , $2(C_{25}H_{21}NO_7) \cdot C_7H_7$, Z 2. Всего измерено 14194 отражения в интервале углов 2θ от 2.91 до 29.66°, из них независимых 5908 (R_{int} 0.0378), 3551 отражение с $I > 2\sigma(I)$. Полнота сбора данных для $\theta < 26.00^\circ$ 99.8 %. Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0746, wR_2 0.2111 [для отражений с $I > 2\sigma(I)$], $R_1 = 0.1161$, $wR_2 = 0.2429$ (для всех отражений), S 1.066. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.584

и -0.308 \AA^{-3} .

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [100]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы ОН, уточненного независимо в изотропном приближении). При уточнении молекулы разупорядоченного растворителя использованы ограничения вида SADI, DFIX, FLAT, SIMU, DELU. Решение и уточнение структуры проведено с использованием программного пакета SHELX97 [97].

(8*S,1*R**,13*R**)-2-(2-Гидроксифенил)-6-(4-этоксифенил)-7,15-диокса-2-азатетрацикло[6.5.2.0^{1,5}.0^{8,13}]пентадец-5-ен-3,4,14-трион (25г). Метод А.** Выход 0.33 г (23%), т.пл. 194–195°C (разл., толуол). **Метод Б.** Выход 0.19 г (68%), т.пл. 194–195°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3270 (ОН), 1810 ($\text{C}^{14}=\text{O}$), 1703

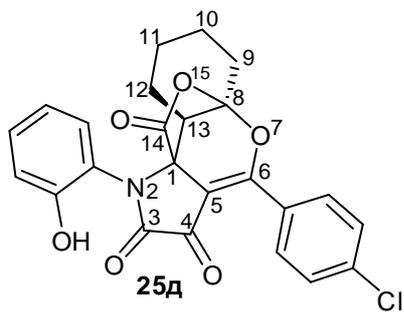


($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.53 (1H, м, C^{10}H); 1.22 (2H, м, C^{11}H_2); 1.37 (3H, т, J 7.0 Гц, CH_3); 1.49 (1H, м, C^{10}H); 1.62 (1H, м, C^{12}H); 1.72 (1H, м, C^{12}H); 2.08 (1H, м, C^9H); 2.36 (1H, м, C^9H); 2.94 (1H, д.д, J 12.1, J 5.5 Гц, C^{13}H); 4.17 (2H, к, J 7.0

Гц, OCH_2CH_3); 6.90–8.06 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.82 (1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 14.44 (CH_3); 20.24 (C^{10}); 22.25 (C^{11}); 24.15 (C^{12}); 30.23 (C^9); 43.18 (C^{13}); 63.68 (OCH_2CH_3); 66.77 (C^1); 105.96 (C^8); 106.30 (C^5); 114.04–137.30 (гр.с, C^{Ar}); 153.90 (C^3); 160.98 (C^6); 162.56 (C^{Ar}); 162.62 (C^{Ar}); 171.48 (C^{14}); 175.90 (C^4). Найдено, %: С 67.55; Н 5.12; N 3.17. $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 67.67; Н 5.02; N 3.04.

(8*S,1*R**,13*R**)-2-(2-Гидроксифенил)-6-(4-хлорфенил)-7,15-диокса-2-азатетрацикло[6.5.2.0^{1,5}.0^{8,13}]пентадец-5-ен-3,4,14-трион (25д). Метод А.** Выход 0.50 г (36%), т.пл. 196–198°C (разл., толуол). **Метод Б.** Выход 0.24 г (86%), т.пл. 196–198°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3295 (ОН), 1805 ($\text{C}^{14}=\text{O}$), 1711

(C³=O, C⁴=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 0.54 (1H, м, C¹⁰H); 1.22 (2H, м, C¹¹H₂); 1.49 (1H, м, C¹⁰H); 1.62 (1H, м, C¹²H); 1.72 (1H, м, C¹²H); 2.09 (1H, м, C⁹H); 2.37 (1H, м, C⁹H); 2.94 (1H, д.д, *J* 11.6, *J* 5.5 Гц, C¹³H); 6.91–8.01 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.83 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м.д.: 20.52 (C¹⁰); 23.13 (C¹¹); 24.56 (C¹²); 31.41 (C⁹); 44.72 (C¹³); 67.69 (C¹); 106.59 (C⁸); 107.53 (C⁵); 118.09–139.88 (гр.с, C^{Ar}); 152.64 (C³); 161.09 (C⁶); 163.87 (C^{Ar}); 170.45 (C¹⁴); 175.43 (C⁴). Найдено, %: С 63.73; Н 3.89; N 3.03. C₂₄H₁₈ClNO₆. Вычислено, %: С 63.79; Н 4.02; N 3.10.

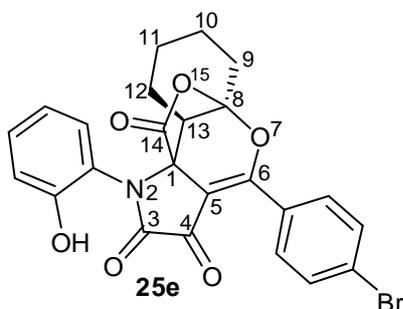


Рентгеноструктурный анализ соединения 25д выполнен на четырехкружном дифрактометре Xcalibur R с CCD-детектором по стандартной методике (ω-сканирование, шаг сканирования 1°) [100] при температуре 293(2) К с использованием излучения MoKα (λ=0.71073 Å) и графитового монохроматора. Для анализа использован желтый кристалл размером 0.4×0.3×0.2 мм. Сингония триклинная, пространственная группа *P*-1, *a* 8.7522(8), *b* 10.3675(12), *c* 13.8703(18) Å, α 94.864(10), β 107.331(10), γ 92.724(8)°, *V* 1193.6(2) Å³, *d*_{выч} 1.385, μ 0.205 мм⁻¹, 2(C₂₄H₁₈ClNO₆)·C₇H₈, *Z* 1. Всего измерено 9307 отражений в интервале углов 2θ от 3.03 до 29.45°, из них независимых 5550 (*R*_{int} 0.0302), 3240 отражение с *I* > 2σ(*I*). Завершенность эксперимента для θ < 26.00° 99.9 %. Окончательные параметры уточнения: *R*₁ 0.0659, *wR*₂ 0.1525 [для отражений с *I* > 2σ(*I*)], *R*₁ 0.1173, *wR*₂ 0.1780 (для всех отражений), *S* 1.054. Максимальный и минимальный пики остаточной электронной плотности 0.436 и -0.337 еÅ⁻³.

Поглощение учтено эмпирически с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [100]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК по *F*² в анизотропном приближении для всех неводородных атомов. Атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение в модели *наездника* в изотропном приближении с зависимыми тепловыми параметрами (за исключением атома водорода группы OH, уточненного независимо в изотропном приближении). При уточнении молекулы разупорядоченного растворителя использованы ограничения

вида SADI, DFIX, FLAT, SIMU, DELU. Решение и уточнение структуры проведено с использованием пакета программ SHELX97 [97].

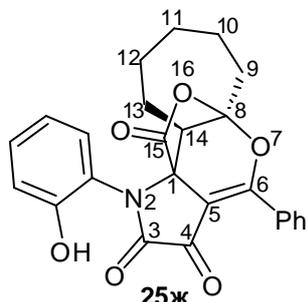
(8*S,1*R**,13*R**)-6-(4-Бромфенил)-2-(2-гидроксифенил)-7,15-диокса-2-азатетрацикло[6.5.2.0^{1,5}.0^{8,13}]пентадец-5-ен-3,4,14-трион (25е).** Метод А. Выход 0.54 г (35%), т.пл. 201–203°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3317 (ОН), 1818



(C¹⁴=O), 1710 (C³=O, C⁴=O). Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.54 (1H, м, C¹⁰H); 1.22 (2H, м, C¹¹H₂); 1.49 (1H, м, C¹⁰H); 1.62 (1H, м, C¹²H); 1.71 (1H, м, C¹²H); 2.08 (1H, м, C⁹H); 2.37 (1H, м, C⁹H); 2.94 (1H, д.д, *J* 11.6, *J* 5.5 Гц, C¹³H); 6.91–7.92 (8H, гр.с, H^{Ar}); 9.82

(1H, с, ОН). Масс-спектр: *m/z* 496.14, 498.12 [M+H]⁺. Найдено, %: С 58.17; Н 3.71; N 2.92. C₂₄H₁₈BrNO₆. Вычислено, %: С 58.08; Н 3.66; N 2.82. M+H 496.04, 498.04.

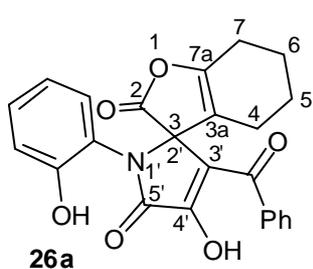
(8*S,1*R**,14*R**)-2-(2-Гидроксифенил)-6-фенил-7,16-диокса-2-азатетрацикло[6.6.2.0^{1,5}.0^{8,14}]гексадец-5-ен-3,4,15-трион (25ж).** Метод А. Выход 0.24 г (18%), т.пл. 200–201°C (разл., толуол). Метод В. Выход 0.18 г (67%), т.пл. 200–201°C (разл., толуол). ИК спектр, ν ,



см⁻¹: 3282 (ОН), 1807 (C¹⁵=O), 1710 (C³=O, C⁴=O). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 0.88 (1H, м, C¹¹H); 1.10 (1H, м, C¹¹H); 1.30 (2H, м, C¹²H₂); 1.45 (1H, м, C¹³H); 1.60 (1H, м, C¹³H); 1.72 (1H, м, C¹⁰H); 2.12 (1H, м, C¹⁰H); 2.29 (1H, м, C⁹H); 2.99 (1H, д, *J* 13.4 Гц, C¹⁴H); 7.01–8.07 (9H, гр.с, H^{Ar}); 9.83 (1H, с, ОН). Найдено, %: С 69.52; Н 4.99; N 3.21. C₂₅H₂₁NO₆. Вычислено, %: С 69.60; Н 4.91; N 3.25.

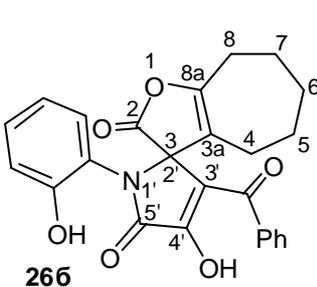
3'-Бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-4,5,6,7-тетрагидро-2*H*-спиро[бензофуран-3,2'-пиррол]-2,5'(1*H*)-дион (26а). К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли циклогексанон **23а** (3.04 г, 31 ммоль), кипятили 10 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали. Бензол отгоняли. Остаток кипятили в 200 мл тетрагидрометана в течение 20 мин. Охлаждали. Выпавший белый осадок отфильтровывали. Выход 0.22 г (17%), т.пл. 208–210°C (разл., тетрагидрометан). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3348 (ОН), 1780 (C²=O), 1720 (C^{5'}=O), 1661 (C(Ph)=O). Спектр

ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.41 (4H, м, $\text{C}^6\text{H}_2 + \text{C}^5\text{H}_2$); 1.77 (2H, м, C^4H_2); 2.14 (2H, м, C^7H_2); 6.97–7.80 (9H, гр.с, H^{Ar}); 9.66 (1H, с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$); 11.94 (1H, уш.с, $\text{OH}^{\text{енольн.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.43 (C^6); 21.54 (C^5); 21.61 (C^4); 21.69 (C^7); 71.37 (C^3); 110.65 ($\text{C}^{3'}$); 115.53–137.04 (гр.с, $\text{C}^{3a} + \text{C}^{\text{Ar}}$); 153.94 (C^{7a}); 154.18 ($\text{C}^{4'}$); 164.68 ($\text{C}^{5'}$); 174.16 (C^2); 188.18 (COPh). Найдено, %: С 69.12; Н 4.57; N 3.45. $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 69.06; Н 4.59; N 3.36.



Соединение **26б** синтезировали аналогично.

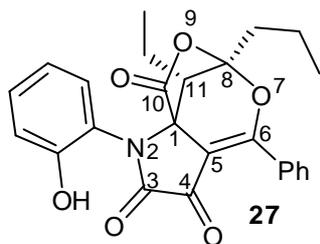
3'-Бензоил-4'-гидрокси-1'-(2-гидроксифенил)-5,6,7,8-тетрагидро-спиро[циклогепта[*b*]фуран-3,2'-пиррол]-2,5'(1'*H*,4*H*)-дион (26б). Выход 0.20 г (15%), т.пл. 188–180°C (разл., тетрахлорметан). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3360 (OH),



1774 ($\text{C}^2=\text{O}$), 1714 ($\text{C}^{5'}=\text{O}$), 1665 ($\text{C}(\text{Ph})=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.10 (2H, м, C^6H_2); 1.30 (1H, м, C^7H); 1.45 (1H, м, C^7H); 1.62 (2H, м, C^5H_2); 1.73 (1H, м, C^4H); 2.13 (1H, м, C^4H); 2.29 (2H, м, C^8H_2); 6.81–7.77 (9H, гр.с, H^{Ar}); 9.88 (1H, с, $\text{OH}^{\text{фенольн.}}$); 12.41 (1H, уш.с, $\text{OH}^{\text{енольн.}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 22.23 (C^6); 24.86 (C^5); 26.71 (C^7); 24.54 (C^4); 28.53 (C^8); 73.34 (C^3); 113.08 ($\text{C}^{3'}$); 116.48–137.19 (гр.с, $\text{C}^{3a} + \text{C}^{\text{Ar}}$); 153.86 (C^{8a}); 154.81 ($\text{C}^{4'}$); 164.75 ($\text{C}^{5'}$); 174.25 (C^2); 188.13 (COPh). Масс-спектр: m/z 432.16 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.50; Н 5.02; N 3.31. $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 69.60; Н 4.91; N 3.25. $\text{M} + \text{H}$ 432.14.

(11*S,8*R**)-2-(2-Гидроксифенил)-8-пропил-6-фенил-11-этил-7,9-диокса-2-азатрицикло[6.2.1.0^{1,5}]ундец-5-ен-3,4,10-трион (27)**. К раствору пирролобензоксазинтриона **3а** (1.00 г, 3.1 ммоль) в 10 мл сухого бензола добавляли 4-гептанон (3.54 г, 31 ммоль), кипятили 25 ч (до исчезновения фиолетовой окраски), охлаждали. Выпавший желтый осадок отфильтровывали. Выход 1.05 г (78%), т.пл. 195–196°C (разл., толуол). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3319 (OH), 1816 ($\text{C}^{10}=\text{O}$), 1720 ($\text{C}^3=\text{O}$, $\text{C}^4=\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.89 (3H, т, J 7.3 Гц, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 0.97 (3H, т, J 7.3 Гц, CH_2CH_3); 1.21 (1H, м,

CH₂CH₂CH₃); 1.62 (3H, м, CH₂CH₃+CH₂CH₂CH₃); 2.21 (2H, м, CH₂CH₂CH₃); 2.62 (1H, д.д, *J* 7.3, *J* 1.5 Гц, C¹¹H); 6.92–8.05 (9H, гр.с, H^{Ar}); 10.18 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м.д.: 12.90 (CH₂CH₂CH₃); 13.72 (CH₂CH₃); 14.76 (CH₂CH₂CH₃); 15.22 (CH₂CH₃); 35.23 (CH₂CH₂CH₃); 43.22 (C¹¹); 65.87 (C¹); 103.81 (C⁸); 109.63 (C⁵); 116.83–133.49 (гр.с, C^{Ar}); 153.23 (C³); 161.60 (C⁶); 161.85 (C^{Ar}); 170.18 (C¹⁰); 176.41 (C⁴). Найдено, %: С 69.38; Н 5.47; N 3.21. С₂₅Н₂₃NO₆. Вычислено, %: С 69.27; Н 5.35; N 3.23.



3.2 Исследование биологической активности ряда синтезированных соединений

Исследование антиноцицептивной активности ряда синтезированных соединений проводили методами термического раздражения «горячая пластинка» и «уксусные корчи», в соответствии с существующими методиками [101, 102].

При изучении антиноцицептивной активности по методу «горячей пластинки», исследуемые вещества вводили беспородным мышам массой 20–22 г в дозе 50 мг/кг внутрибрюшинно. Определяли латентный период наступления оборонительного рефлекса – облизывания задней лапы при помещении мыши на металлическую пластинку, нагретую до 55°C.

Также антиноцицептивную активность синтезированных веществ определяли на модели «уксусных корчей». Корчи вызывали введением внутрибрюшинно 0.75% раствора уксусной кислоты в дозе 0.25 мл на 10 г мыши. Все соединения вводились перорально в 2% крахмальной слизи в дозе 50 мг/кг за 1 ч до введения уксусной кислоты. Показатель – количество корчей в течение 10 мин от начала опыта.

Статическую обработку экспериментального материала проводили с использованием *t* критерия Стьюдента [103]. Эффект считали достоверным при *p*<0,05.

Проведенные исследования показали (Таблица 3.1), что большая часть исследованных соединений достоверно проявляет антиноцицептивный эффект,

для некоторых соединений превышающий эффект препарата сравнения – анальгина [77, 79, 83].

Таблица 3.1 - Изучение антиноцицептивной активности ряда синтезированных соединений

Соединение	Количество корчей (укусные корчи)	Время оборонительного рефлекса через 2 ч (горячая пластинка)	Соединение	Количество корчей (укусные корчи)	Время оборонительного рефлекса через 2 ч (горячая пластинка)
Анальгин	10.60±1.38	16.30±3.0	13д		19.17±3.54
Ибупрофен	7.75±2.80	24.60±1.26	13ж		20.10±1.20
Контроль	24.80±2.28	10.76±1.63	13и	12.80±2.50	
5а	14.80±1.93	19.80±0.68	13л	13.18±1.34	19.90±0.56
5б	14.10±1.64		14д	11.40±1.06	16.42±2.19
5г		19.00±0.45	14е		15.92±1.10
5е		21.60±1.17	14ж		19.84±2.22
5ж	13.12±1.12	18.00±3.03	14з	10.64±3.18	
5и	15.60±0.78		14и	9.88±1.72	
5к	18.10±2.12		14л	9.62±2.40	20.60±0.60
5л	16.36±2.38	19.40±2.38	14м		22.90±1.45
5м	13.20±1.69	19.34±2.78	24а	14.32±1.18	20.50±0.63
5н	14.44±1.26		24б	15.80±1.10	22.20±1.60
5о	9.96±2.71		24в	11.40±2.22	23.40±1.47
6ж		19.20±3.52	24е	16.20±2.12	19.80±0.60
11а		19.10±3.88	25а	19.10±2.10	
11в		18.18±3.32	25г	17.40±1.34	
11е		16.23±4.88	25д	19.30±1.18	

Все исследованные соединения достоверно проявляют антиноцицептивный эффект. Соединения **5е,о, 13ж, 14з,и,л,м, 24а-в** можно рекомендовать для углубленных фармакологических испытаний.

Выводы по главе 3

Синтезировано 107 неописанных в литературе соединений, изучены их ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектры, структура 9 соединений доказана рентгеноструктурным анализом.

Разработаны препаративные методы синтеза ранее неописанных 3а-(пиран-5-ил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 3а-(1,2-дифенилвинил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 3а-(пиран-5-ил)пирроло[1,2-*a*]хиноксалинов, 2-гидрокси-2-(2-оксоциклоалкил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 2,7-диоксабицикло[3.2.1]октанов, 3а-(фуран-4-ил)пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазинов, 7-окса-1-азаспиро[4.4]нонанов, спиро[фуро[2,3-*b*]фуран-3,2'-пирролов], 6,8,20-триокса-13-азапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкозанов, 6,8-диокса-13,20-диазапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкозанов, 5,7,19-триокса-12-азапентацикло[10.8.0.0^{1,9}.0^{2,6}.0^{13,18}]эйкозанов.

Разработан новый подход к синтезу гетероциклических аналогов 13(14→8)-*абео*-стероидов – замещенных 3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадеканов и 15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]-гептадеканов.

Предлагаемые методы просты по выполнению, позволяют получать соединения с заданной комбинацией заместителей и могут быть использованы как препаративные в синтетической органической химии. Среди продуктов синтеза обнаружены соединения, проявляющие антиноцицептивную активность, превосходящую активность анальгина.

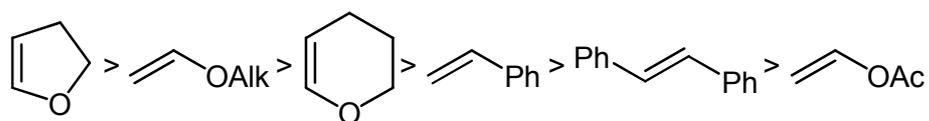
Заключение

1. Установлено, что 3-ароилпирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионы и 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионы (гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы) вступают в гетеро-реакцию Дильса-Альдера с обратными электронными требованиями с электроноизбыточными олефинами, в которой пирролдионы выступают в роли электронодефицитных гетеродиенов сопряженной системой связей $O=C-C^3=C^{3a}$, а олефины выступают в роли электроноизбыточных диенофилов.

2. Найдено, что монозамещенные этилены реагируют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами с образованием смеси диастереомерных циклоаддуктов, а диастереоселективность реакции зависит от используемого растворителя.

3. Установлено, что 1,2-дизамещенные этилены реагируют с гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионами с образованием смеси продуктов гетеро-реакции Дильса-Альдера и реакции Михаэля, а соотношение образующихся продуктов зависит от используемого растворителя.

4. Найдено, что реакционная способность олефинов в исследованной реакции уменьшается в ряду:



5. Установлено, что присоединение олефинов к гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионам протекает быстрее при использовании пирролдионов с электроноакцепторными заместителями в ароильном фрагменте и медленнее в случае электронодонорных, а также что присоединение к 4-аза-замещенным гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионам (пирролохиноксалинтрионам) протекает заметно медленнее, чем к 4-окса-замещенным гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионам (пирролобензоксазинтрионам). В то же время диастереоселективность и региоселективность не зависят от природы заместителя в ароильном фрагменте пирролдионов и от природы гетероатома X.

6. Показано, что гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы не взаимодействуют с C=N диенофилами в безводных условиях, а в присутствии воды претерпевают нуклеофильные превращения под действием продуктов гидролиза C=N диенофилов.

7. Установлено, что гетарено[*e*]пиррол-2,3-дионы реагируют с енольной формой алканонов с образованием продуктов альдольной конденсации по карбонильной группе C²=O и нуклеофильного присоединения группой СН енольной формы циклоалкана к атому C^{3a} с последующей внутримолекулярной рециклизацией.

Перспективы дальнейшей разработки темы диссертационного исследования основаны на использовании полученных соединений как полифункциональных синтонов в синтезе новых биологически активных производных пиррол-2-онов и гетарено[*e*]пиррол-2-онов, а также на исследовании закономерностей структура-активность и углубленных фармакологических испытаниях наиболее перспективных с точки зрения биологической активности соединений.

Список литературы

1. Sano, T. Synthesis of Heterocyclic Compounds Containing Nitrogen Utilizing Dioxopyrrolines / T. Sano // J. Synth. Org. Chem. Japan. – 1984. – V.42. – №4. – P.340 – 354.
2. Horiguchi, Y. Dioxopyrrolines. LX. Cycloaddition Reaction of 4-Benzoyl-5-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Olefins: an Invers-electron-demand Hetero Diels-Alder Reaction / Y. Horiguchi, T. Sano, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – V.44. – №4. – P.670–674.
3. Tsuda, Y. Thermal Reaction of 4-Benzoyl-5-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione with Olefins / Y. Tsuda, Y. Horiguchi, T. Sano // Heterocycles. – 1976. – V.4. – №7. – P.1237–1242.
4. Дмитриев, М.В. Региоселективное [4+2]-циклоприсоединение стирола к 4-изопропоксалил-1*H*-пиррол-2,3-дионам / М.В. Дмитриев, П.С. Силайчев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2009. – Т.45. – Вып.12. – С.1874.
5. Силайчев, П.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXXIV. [4+2]-Циклоприсоединение стирола к 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионам. Кристаллическая и молекулярная структуры 7а-(2,5-диметилбензоил)-4-(2,5-диметилфенил)-1-(4-метоксифенил)-6-фенил-7,7а-дигидропирано[4,3-*b*]пиррол-2,3(1*H*,6*H*)-диона / П.С. Силайчев, Н.В. Кудреватых, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2012. – Т.48. – Вып.2. – С.263–266.
6. Силайчев, П.С. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXXVII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров и 3,4-дигидро-2*H*-пирана к 4,5-диароил-1*H*-пиррол-2,3-дионам / П.С. Силайчев, Н.В. Кудреватых, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2012. – Т.48. – Вып.8. – С.1106–1108.
7. Алиев, З.Г. Взаимодействие 1-бензил-4-бензоил-5-фенил-1*H*-пиррол-2,3-диона с диацеталем кетена: синтез, кристаллическая и молекулярная структура 1-бензил-4-бензоил-3-гидрокси-5-фенил-5-этоксикарбонилметил-2,5-

дигидропиррол-2-она / З.Г. Алиев, А.Н. Масливец, О.Л. Симончик, Ю.Н. Банникова, Л.О. Атовмян // ЖСХ. – 2003. – Т.44. – Вып.4. – С. 707–710.

8. Kollenz, G. Reaktionen mit cyclischen oxalylverbindungen, XXIII. Zur reaktion heterocyclischer furing-2,3-dione mit carbodiimiden – eine synthesesmoglichkeit fur hetero-analoge 7-desazapurin-systeme / G. Kollenz, G. Penn, W. Ott, K. Peters, E.-M. Peters, H.G. von Schnering // Chem. Ber. – 1984. – V.117. – P.1310–1329.

9. Tsuda, Y. Synthesis and Cycloaddition of 3-Phenyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione, a New Dienophile / Y. Tsuda, K. Isobe, A. Ukai // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1971. – №23. – P.1554–1555.

10. Horiguchi, Y. Dioxopyrrolines. LXI. Cycloaddition Reaction of 4-Benzoyl-5-ethoxycarbonyl-1-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione with 1,3-Dienes: Competitive Occurance of Normal and Hetero Diels-Alder Reaction and Claisen Rearrangment of the Hetero Diels-Alder Product / Y. Horiguchi, T. Sano, F. Kiuchi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – V.44. – №4. – P.681–689.

11. Tsuda, Y. Diels-Alder Reaction in a Polar System. Thermal Cycloaddition of 1-Phenyl-2-ethoxycarbonyl-3-benzoyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione with Butadienes / Y. Tsuda, Y. Horiguchi, T. Sano // Heterocycles. – 1976. – V.4. – №8. – P.1355–1360.

12. Sano, T. Cycloaddition of 2-Phenyl-3-ethoxycarbonyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione with Butadiene. Evidence of [1,3]Sigmatropy for Formation of the Diels-Alder Product / T. Sano, Y. Tsuda // Heterocycles. – 1976. – V.4. – №8. – P.1361–1366.

13. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLVIII. Regioselective Formation of Hydroindoles via Photochemical and Thermal Cycloaddition Reactions of 5-Aryl-4-ethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione with Isoprene / T. Sano, Y. Horiguchi, S. Kambe, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – V.38. – №8. – P.2157–2161.

14. Tsuda, Y. Dioxopyrrolines VIII. Cycloaddition of 2-Phenyl-3-ethoxycarbonyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione to Cyclopentadiene / Y. Tsuda, M. Kaneda, Y. Itatani // Heterocycles. – 1978. – V.9. – №2. – P.153–160.

15. Sano, T. Factors Controlling C=C vs. C=O Attack in Cycloaddition of a 1,3-Diene to Ambident Dienophile. Diels-Alder Reaction of 2-Phenyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-diones / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1983. – V.31. – №1. –

P.356–359.

16. Isobe, K. Dioxopyrrolines. XLIII. Diels-Alder Reaction of 4,5-Diethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione with Butadienes: Synthesis of Polifunctionalized Hydroindoles / K. Isobe, C. Mohri, H. Sano, K. Mohri, H. Enomoto, T. Sano, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1989. – V.37. – №12. – P.3236–3238.
17. Mohri, K. Dioxopyrrolines. LXII. Diels-Alder Reaction of 1-Aryl-4- and 5-methoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones with Various 1,3-Dienes / Mohri K., Yokoyama K., Komiya H., Watanabe Y., Yoshida Y., Isobe K., Tsuda Y. // Chem. Pharm. Bull. (Tokyo). – 2003. – V.51. – №5. – P.502–507.
18. Sano, T. Synthesis of Erythrina and Related Alkaloids. XVI. Diels-Alder Approach: Total Synthesis of *dl*-Erysotrine, *dl*-Erythraline, *dl*-Erisotramidine, *dl*-8-Oxoerythraline and Their 3-Epimers / T. Sano, J. Toda, N. Kashiwada, T. Ohshima, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1987. – V.35. – №2. – P.479–500.
19. Sano, T. Studies toward Total Synthesis of Non-aromatic Erythrina Alkaloids. (6). Synthesis of 8-Oxo- γ -erythroidine and 8-Oxo-cycloerythroidine, Isomers of the Natural Alkaloids / T. Sano, J. Toda, M. Shoda, R. Yamamota, H. Ando, K. Isobe, S. Hosoi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V.40. – №12. – P.3145–3156.
20. Yoshida, Y. Biomimetic Total Synthesis of (\pm)-8-Oxoerymelanthine / Y. Yoshida, K. Mohri, K. Isobe, T. Itoh, K. Yamamoto // J. Org. Chem. – 2009. – V.74. – №16. – P.6010–6015.
21. Tsuda, Y. Total Synthesis of (+)-Erysotrine via Asymmetric Diels-Alder Reaction under Super High Pressure / Y. Tsuda, S. Hosoi, N. Katagiri, C. Kaneko, T. Sano // Heterocycles. – 1992. – V.33. – №2. – P.497–502.
22. Hosoi, S. Synthesis of Four Possible Stereoisomers of 1,2-Epoxy-3-hydroxyerythrinans: Total Synthesis of an Alkenoid-type Erythrinan Alkaloid, (\pm)-Erythratidine / S. Hosoi, M. Nagao, Y. Tsuda, K. Isobe, T. Sano, T. Ohta // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. – 2000. – P.1505–1511.
23. Sano, T. Synthesis of Erythrina and Related Alkaloids. 17. Total Synthesis of *dl*-Coccuvinine and *dl*-Cocculinine / T. Sano, J. Toda, N. Maehara, Y. Tsuda // Can. J. Chem. – 1987. – V.65. – №1. – P.94–98.

24. Tsuda, Y. Total Synthesis of Homoerythrinan Alkaloids, Schelhammericine and 3-Epischelhammericine / Y. Tsuda, T. Ohshima, S. Hosoi, S. Kaneuchi, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano // Chem. Pharm. Bull. – 1996. – V.44. – №3. – P.500–508.
25. Tsuda, Y. Chiral Synthesis of Erythrina Alkaloids. I. Total Synthesis of (+)-Erysotrine via Asymmetric Diels-Alder Reaction under High Pressure / Y. Tsuda, S. Hosoi, N. Katagiri, C. Kaneko // Chem. Pharm. Bull. – 1993. – V.41. – №12. – P.2087–2095.
26. Sano, T. Synthesis of Erythrina and Related Alkaloids / T. Sano, Y. Tsuda // J. Synth. Org. Chem. Japan. – 1988. – V.46. – №1. – P.49–65.
27. Силайчев, П.С. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2-дионам / П.С. Силайчев, М.А. Крючкова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2010. – Т.46. – Вып.4. – С.613.
28. Sano, T. Regio and Stereo-controlled Diels-Alder Reaction of Dioxopyrrolines with Activated Butadienes: Facile Synthesis of Ring D Functionalized Erythrinans / T. Sano, J. Toda, N. Kashiwada, Y. Tsuda, Y. Itaka // Heterocycles. – 1981. V.16. – №7. – P.1151–1156.
29. Tsuda, Y. Diels-Alder Cycloaddition of 1,3-Disubstituted Butadienes to Isoquinolinopyrrolinediones: Solvent and Temperature Effect on *cis-endo* to *cis-exo* Isomerization of The Adduct / Y. Tsuda, T. Ohshima, T. Sano, J. Toda // Heterocycles. – 1982. – V.19. – №11. – P.2027–2032.
30. Tsuda, Y. Δ^2 -Pyrroline-4,5-dione, an Ambident Dienophile in Diels-Alder Reaction / Y. Tsuda, T. Ohshima, T. Sano, J. Toda // Heterocycles. – 1982. – V.19. – №11. – P.2053–2056.
31. Saa, C. A Regioselective Entry to 13-Substituted 8-Oxoprotoberberines. Total Synthesis of (\pm)-Corydaline / C. Saa, E. Guitian, L. Castedo // J. Org. Chem. – 1986. – V.51. – №14. – P.2781–2784.
32. Cobas, A. The Intermolecular Benzyne Cycloaddition (IBC) Approach to Protoberberines. Highly Convergent Synthesis of 8-Oxypseudopalmatine / A. Cobas, E. Guitian, L. Castedo, J.M. Saa // Tet. Lett. – 1988. – V.29. – №20. – P.2491–2492.
33. Sano, T. Photochemical Cycloaddition of 2-Phenyl-3-ethoxycarbonyl- Δ^2 -

pyrroline-4,5-dione with Olefines / T. Sano, Y. Tsuda // *Heterocycles*. – 1976. – V.4. – №7. – P.1229–1232.

34. Sano, T. Crystal Structure of The Photocycloadduct of 1-[4'-Bromophenyl]-2-phenyl-3-ethoxycarbonyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione with Styrene / T. Sano, Y. Tsuda // *Heterocycles*. – 1976. – V.4. – №7. – P.1233–1235.

35. Sano, T. Crystal Structure of The Photocycloadduct of 1-[4'-Bromophenyl]-2-phenyl-3-ethoxycarbonyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione with Butadiene / T. Sano, Y. Tsuda // *Heterocycles*. – 1976. – V.4. – №8. – P.1367–1369.

36. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones (1). A Novel Epimerization Reaction of C₇-substituents / T. Sano, Y. Horiguchi // *Heterocycles*. – 1981. – V.16. – №3. – P.355–358.

37. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones (2): Stereochemistry of The Photo-cycloadducts of 3-Ethoxycarbonyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione with Substituted Olefins / T. Sano, Y. Horiguchi // *Heterocycles*. – 1981. – V.16. – №3. – P.359–362.

38. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones (4): Thermal Rearrangement of 3-Ethoxy-2-azabicyclo[3.2.0]hept-2-en-4-ones Leading to 2-Ethoxy-3,4-dihydropyridines / T. Sano, Y. Horiguchi // *Heterocycles*. – 1981. – V.16. – №6. – P.889–892.

39. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones (5): Stereodependency in Thermal Rearrangement of 7-Vinyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones and Their Imidates / T. Sano, Y. Horiguchi, S. Kambe, J. Toda, J. Taga // *Heterocycles*. – 1981. – V.16. – №6. – P.893–895.

40. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones (6): A Novel Method of Regio-controlled Synthesis of Functionalized Hydroindoles and Erythrinan Derivatives / T. Sano, J. Toda, Y. Horiguchi, K. Imafuku // *Heterocycles*. – 1981. – V.16. – №9. – P.1463–1468.

41. Sano, T. Facile Oxi-vinyl[1,3]shift Promoted by Tetrabutylammonium Fluoride / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda // *Heterocycles*. – 1984. – V.21. – №2. – P.702.

42. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-dione (8): A Novel Acid Catalyzed

- Skeletal Rearrangement of 7-Oxy-7-vinyl Derivatives to 2-Azatricyclo[4.3.0.0.^{4,9}]nonane-3,7-diones / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda // *Heterocycles*. – 1984. – V.22. – №1. – P.53–58.
43. Sano, T. Dioxopyrrolines. XXXII. X-Ray Determination of the Molecular Structure of a Photoadduct of 2-Trimethylsilyloxybutadiene to 3-Ethoxycarbonyl-2-phenyl- Δ^2 -pyrroline-4,5-dione / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1984. – V.32. – №8. – P.3255–3258.
44. Sano, T. 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-dione (10): A Thermal Azonia 1,3-Shift of 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-2-enes to 2-Azanorborn-2-enes / T. Sano, K. Tanaka, Y. Horiguchi // *Heterocycles*. – 1985. – V.23. – №4. – P.813–818.
45. Horiguchi, Y. Mono – and Di-substituted 3-Aza- α -tropolones / Y. Horiguchi, T. Sano // *Heterocycles*. – 1985. – V.23. – №6. – P.1509–1512.
46. Sano, T. The Synthesis of Azatropolones and Azatropones and Their Chemical Properties / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // *Heterocycles*. – 1986. – V.24. – №1. – P.273.
47. Sano, T. Dioxopyrrolines. XXXVI. [2+2] Photocycloaddition Reaction of 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Acyclic Olegins. Structural and Stereochemical Assignment of the Photocycloadducts / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1987. – V.35. – №1. – P.9–22.
48. Sano, T. Dioxopyrrolines. XXXVII. Stereochemical Pathways of Dioxopyrroline-Olefin Photocycloaddition. Stereochemical Selection Rule for the Photocycloaddition of Enone-Olefin Pairs / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1987. – V.35. – №1. – P.23–34.
49. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLIV. Thermal 1,3-Shift of 2-Azabicyclo[3.2.0]hept-2-ene Ring System. A New Entry to 3,4-Dihydropyridines and 2-Azanorborn-2-enes / T. Sano, Y. Horiguchi, K. Tanaka, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – V.38. – №1. – P.36–44.
50. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLVII. Thermal Rearrangements of 7-Vinyl Derivatives of 1-Aryl-5-ethoxycarbonyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-diones and Their Imidates / T. Sano, Y. Horiguchi, S. Kambe, K. Tanaka, J. Taga (deceased), J. Toda, Y. Tsuda //

Chem. Pharm. Bull. – 1990. – V.38. – №5. – P.1170–1175.

51. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLIX. Synthesis of Azatropolones via Photocycloaddition of 5-Aryl-4-ethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-diones to Acetylenes and Ethylenes / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1990. – V.38. – №12. – P.3283–3295.

52. Sano, T. Dioxopyrrolines. L. Skeletal Rearrangements of 7-Vinyl-7-trimethylsilyloxy-5-ethoxycarbonyl-1-phenyl-2-azabicyclo[3.2.0]heptane-3,4-diones under Thermal, Basic, and Acidic Conditions / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V.40. – №1. – P.36–42.

53. Sano, T. Dioxopyrrolines. LIV. Stereochemical Pathway of [2+2]Photocycloaddition Reaction of 4,5-Diethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Acyclic Olefins / T. Sano, H. Enomoto, Y. Kurebayashi, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1993. – V.41. – №3. – P.471–477.

54. Toda, J. General Method for Synthesis of Erythrinan and Homoerythrinan Alkaloids (2): Application of Pummerer-type Reaction to the Synthesis of Homoerythrinan Ring System / J. Toda, Y. Niimura, T. Sano, Y. Tsuda // Heterocycles. – 1998. – V.48. – №8. – P.1599–1607.

55. Toda, J. General Method for Synthesis of Erythrinan and Homoerythrinan Alkaloids (1): Synthesis of a Cycloerythrinan, as a Key Intermediate to Erythrina Alkaloids, by Pummerer-type Reaction / J. Toda, Y. Niimura, K. Takeda, T. Sano, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1998. – V.46. – №6. – P.906–912.

56. Sano, T. The Synthesis of Azatropolones / T. Sano, Y. Horiguchi // Heterocycles. – 1978. – V.9. – №6. – P.731–738.

57. Tsuda, Y. Establishment of the Structures of Azatropolones and Their Rearrangement Products by X-Ray Studies / Y. Tsuda, M. Kaneda, T. Sano, Y. Horiguchi // Heterocycles. – 1979. – V.12. – №11. – P.1423–1426.

58. Sano, T. Base Catalysed Ring Expansion of an 2-Azabicyclo[3.2.0]heptanes-3,4-dione to a Dihydroazatropolone: a New Route to Azatropolones / T. Sano, Y. Horiguchi, Y. Tsuda // Heterocycles. – 1979. – V.12. – №11. – P.1427–1432.

59. Sano, T. A New Route to 3,4-Dihydro-2-pyridones from a Dioxopyrroline

- Derivative / T. Sano, Y. Horiguchi // *Heterocycles*. – 1978. – V.9. – №2. – P.161–168.
60. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLI. X-Ray Crystallographic Determination of the Stereochemistry of an Azatricyclo[5.3.0.0^{2,6}]decane Derivative Obtained by Photocycloaddition of Cyclopentadiene to 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione / T. Sano, Y. Horiguchi, H. Takayanagi, H. Ogura, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1988. – V.36. – №8. – P.3130–3133.
61. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLV. [2+2] Photocycloaddition of 4-Ethoxycarbonyl-5-aryl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Cyclopentene Derivatives: Formation of Dihidropyridones / T. Sano, Y. Horiguchi, K. Imafuku, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – V.38. – №2. – P.366–369.
62. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLVI. [2+2] Photocycloaddition of 4-Ethoxycarbonyl-5-aryl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Six-Membered Cyclolefins: Effect of Ring Size on Stereochemical Pathways / T. Sano, Y. Horiguchi, K. Imafuku, M. Hirose, H. Takayanagi, H. Ogura, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1990. – V.38. – №2. – P.370–374.
63. Sano, T. Dioxopyrrolines. LV. Stereochemical Pathways of [2+2] Photocycloaddition Reaction of 4,5-Diethoxycarbonyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Cycloalkadienes and Cycloalkenes / T. Sano, H. Enomoto, K. Yasui, Y. Horiguchi, F. Kuichi, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1993. – V.41. – №5. – P.846–853.
64. Sano, T. Dioxopyrrolines. XL. Photocycloaddition Reaction of 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Dihydrofurans. Formation of a 2,4-Dioxa-10-azatricyclo[6.3.0.0^{3,7}]undecane Ring System / T. Sano, M. Hirose, Y. Horiguchi, H. Takayanagi, H. Ogura, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1987. – V.35. – №12. – P.4730–4735.
65. Sano, T. Dioxopyrrolines. XLIII. Stereochemical Pathway of [2+2] Photocycloaddition Reaction of 4-Ethoxycarbonyl-5-phenyl-1*H*-pyrrole-2,3-dione to Cyclic Enol Trimethylsilyl Ethers / T. Sano, M. Hirose, Y. Horiguchi, F. Kuichi, Y. Tsuda // *Chem. Pharm. Bull.* – 1993. – V.41. – №1. – P.64–72.
66. Tsuda, Y. Synthesis of Spiro Compounds Related to Erythrina Alkaloids / Y. Tsuda, Y. Sakai, N. Kashiwaba, T. Sano, J. Toda, K. Isobe // *Heterocycles*. – 1981. –

V.16. – №1. – P.189.

67. Sano, T. Synthesis of Erythrina and Related Alkaloids. XXX. Photochemical Approach. (1). Sythesis of Key Intermediates to Erythrina Alkaloids by Intermolecular [2+2] Photocycloaddition Followed by 1,3-Shift / T. Sano, J. Toda, T. Oshima, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V.40. – №4. – P.873–878.

68. Sano, T. Asymmetric [2+2] Photocycloaddition Reaction of a Chiral Dioxopyrroline to 2-(Trimethylsilyloxy)butadiene: Chiral Synthesis of Erythrina Alkaloids / T. Sano, M. Kamiko, J. Toda, Sh. Hosoi, Y. Tsuda // Chem. Pharm. Bull. – 1994. – V.42. – №6. – P.1373–1375.

69. Sano, T. A Novel Erythrinan and Homoerythrinan Synthesis by Tetra-n-butylammonium Fluoride Induced Oxi-vinyl 1,3-Shift. Synthesis of a 6-Methoxycarbonyl-2,8-dioxo-1,7-cyclo-B-Homoerythrinan, a Potential Intermediate to Schelhammera Alkaloids / T. Sano, J. Toda, Y. Tsuda, T. Ohshima // Heterocycles. – 1984. – V.22. – №1. – P.49–52.

70. Tsuda, Y. Total Synthesis of the Homoerythrinan Alkaloids, Schelhammericine and 3-Epischelhammericine / Y. Tsuda, Sh. Hosoi, T. Ohshima, S. Kaneuchi, M. Murata, F. Kiuchi, J. Toda, T. Sano // Heterocycles. – 1985. – V.33. – №8. – P.3574–3577.

71. Андрейчиков, Ю.С. Химия оксалильных производных метилкетонов. Кинетика взаимодействия бензоилпировиноградных кислот с *o*-аминофенолом / Ю.С. Андрейчиков, Л.А. Воронова, А.П. Козлов // ЖОрХ. – 1979. – Т.15. – Вып.3. – С.520–526.

72. Машевская, И.В. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы: LXXIII. Синтез и термолиз 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5H)-трионов / И.В. Машевская, И.Г. Мокрушин, К.С. Боздырева, А.Н. Масливец. // ЖОрХ. – 2011. – Т.47. – Вып.2. – С.261–266.

73. Масливец, А.Н. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. Синтез 3-ароил-1,2-дигидро-4*H*-пирроло[5,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионов и их взаимодействие с водой и спиртами / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Л.И. Смирнова, О.П. Красных, С.Н. Шуров, Ю.С. Андрейчиков // ЖОрХ. – 1992. – Т.28. – Вып.12. –

C.2545–2553.

74. Степанова, Е.Е. [4+2]Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2010. – Т.46. – Вып.6. – С.940.

75. Степанова, Е.Е. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. LXXVII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4(4*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2011. – Т.47. – Вып.6. – С.919–922.

76. Степанова, Е.Е. Пятичленные 2,3-диоксогетероциклы. XCVIII. [4+2]-Циклоприсоединение алкилвиниловых эфиров к 3-ароил-1*H*-пирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам. Новый подход к синтезу гетероаналогов 13(14→8) *абео* стероидов / Е.Е. Степанова, З.Г. Алиев, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2013. – Т.49. – Вып.12. – С.1781–1786.

77. Пат. 2435777 РФ, МПК C07D498/12. 16-Алкокси-14-арил-3,15-диокса-10-азатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы и способ их получения / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, Р.Р. Махмудов; заявитель и патентообладатель Пермский государственный университет (RU). – 2010117938/04; заявл. 04.05.2010; опубл. 10.12.2011, бюл. № 34.

78. Степанова, Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение бутилвинилового эфира к 3-ароилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-трионам / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2015. – Т.51. – Вып.7. – С.1068–1069.

79. Пат. 2556999 РФ, МПК C07D498/12. 16-Алкокси-14-арил-15-окса-3,10-дiazатетрацикло[8.7.0.0^{1,13}.0^{4,9}]гептадека-4,6,8,13-тетраен-2,11,12-трионы и способ их получения / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, Р.Р. Махмудов; заявители и патентообладатели Пермский государственный национальный исследовательский университет (RU) и ООО «Лактон» (RU). – 2013125804/04; заявл. 04.06.2013; опубл. 20.07.2015, бюл. № 20.

80. Степанова, Е.Е. [4+2]-Циклоприсоединение стирола к 3-ароилпирроло[2,1-с][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т.50. – Вып.9. – С.1396–1397.

81. Степанова, Е.Е. Одновременная реализация двух направлений взаимодействия 3-бензоилпирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4(5*H*)-триона с 3,4-дигидро-2*H*-пираном / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец. // *ЖОрХ*. – 2015. – Т.51. – Вып.7. – С.1066–1067.
82. Бабенышева, А.В. Мягкое присоединение 2-пирена к пирроло[2,1-*c*][1,4]бензоксазин-1,2,4-трионам / А.В. Бабенышева, А.Н. Масливец // *ЖОрХ*. – 2008. – Т.44. – Вып.5. – С.779–780.
83. Пат. 2556998 РФ, МПК C07D498/12, A61K31/5383, A61P29/00. 9-Арил-6,8,20-триокса-13-азапентацикло[11.8.0.0^{1,10}.0^{2,7}.0^{14,19}]генэйкоза-9,14,16,18-тетраен-11,12,21-трионы и способ их получения / А.Н. Масливец, Е.Е. Степанова, Р.Р. Махмудов; заявители и патентообладатели Пермский государственный национальный исследовательский университет (RU) и ООО «Лактон» (RU). – 2013125799/04; заявл. 04.06.2013; опубл. 20.07.2015, бюл. № 20.
84. Mayr, H. Scales of Nucleophilicity and Electrophilicity: A System for Ordering Polar Organic and Organometallic Reactions / H. Mayr, M. Patz // *Angew. Chem., Int.Ed. Engl.* – 1994. – V.33. – P.938–957.
85. Evans, D.A. Enantioselective Synthesis of Dihydropyrans. Catalysis of Hetero Diels-Alder Reactions by Bis(oxazoline) Copper(II) Complexes / D.A. Evans, J.S. Johnson, E.J. Olhava // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V.122. – P.1635–1649.
86. Amagata, T. Dankasterone, a New Class of Cytotoxic Steroid Produced by a *Gymnascella* Species from a Marine Sponge / T. Amagata, M. Doi, M. Tohgo, K. Minoura, A. Numata // *Chem. Commun.* – 1999. – P.1321–1322.
87. Miyata, Y. Ecdysteroids from the Antarctic Tunicate *Synoicum adareanum* / Y. Miyata, T. Diyabalanage, C.D. Amsler, J.B. McClintock, F.A. Valeriote, B.J. Baker // *J. Nat. Prod.* – 2007. – V.70. – №12. – P.1859–1864.
88. Машевская, И.В. Необычная рециклизация замещенного пирроло[1,2-*a*]хиноксалин-1,2,4-триона под действием бензил амина / И.В. Машевская, С.В. Кольцова, А.Н. Масливец // *ХГС*. – 2000. – №11. – С.1569–1570.
89. А. с. 529162 СССР, МПК C07D265/36. Способ получения 4-метил-3-нитрофениламида 2,4-диоксо-3-(2-оксо-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-3-илиден)-4-

(4-толил)бутановой кислоты / А.Н. Масливец, И.В. Машевская, Ю.С. Андрейчиков, Г.А. Александрова; заявители и патентообладатели: Институт органической химии УО АН СССР, Пермский государственный университет им. А.М. Горького и Естественно-научный институт при Пермском государственном университете им. А.М. Горького. – 4901375/04; заявл. 09.01.91; опубл. 23.04.93, бюл. 15.

90. Степанова, Е.Е. Региоселективная альдольная конденсация пирролобензоксазинтрионов и циклоалканонов / Е.Е. Степанова, А.Н. Масливец // ЖОрХ. – 2014. – Т.50. – Вып.9. – С.1394–1395.

91. Chen, W.B. Catalyst-free Aldol Condensation of Ketones and Isatins under Mild Reaction Conditions in DMF with Molecular Sieves 4Å as Additive / W.B. Chen, Y.H. Liao, X.L. Du, X.M. Zhang, W.C. Yuan // Green Chem. – 2009. – №11. – 1465–1476.

92. Konovalova, V.V. Reactions of fused pyrrole-2,3-diones with dinucleophiles / V.V. Konovalova, Yu.V. Shklyayev, A.N. Maslivets // ARKIVOC. – 2015 – Part.i. – P.48–69.

93. Dong, J.Y. Colomitides A and B: Novel Ketals with an Unusual 2,7-Dioxabicyclo[3.2.1]octane Ring System from The Aquatic Fungus YMF 1.01029 / J.Y. Dong, L.M. Wang, H.C. Song, K.Z. Shen, Y.P. Zhou, L. Wang, K.Q. Zhang // Chem. Biodivers. – 2009. – V.6. – №8. – P.1216–1223.

94. Пат. WO2014018671 A1, МПК C07D493/08, A61K31/7048, A61P35/00. Therapeutic compounds for the treatment of cancer / C. Salomon, Y. Kawakami, A. Bagchi, Y. Rusman, R. Blanchette, B. Held, A. Spike; заявители и патентообладатели: Regents Of The University Of Minnesota. – PCT/US2013/051885; заявл. 24.07.2013; опубл. 30.01.2014.

95. Altomare, A. Completion and Refinement of Crystal Structures with SIR92 / A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi // J. Appl. Cryst. – 1993. – V.26. – P.343–350.

96. Sheldrick, G.M. Shelx 97. Programs for Crystal Structure Analysis / G.M. Sheldrick // University of Gottingen, Germany. – 1998. – P.2332.

97. Sheldrick, G.M. A short history of SHELX / G.M. Sheldrick // Acta

Crystallographica Section A. – 2008. – V.64. – №1 – P.112–122.

98. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33 (release 27-03-2014 CrysAlis171 .NET).

99. Spek, A.L. PLATON SQUEEZE: a tool for the calculation of the disordered solvent contribution to the calculated structure factors / A.L. Spek // Acta Crystallographica. – 2015. – C71. 9–18.

100. CrysAlisPro, Agilent Technologies, Version 1.171.36.28 (release 01-02-2013 CrysAlis171 .NET).

101. Eddy, N.B. Synthetic Analgesics. II. Dithienylbutenyl- and Dithienylbutylamines / N.B. Eddy, D.J. Leimbach // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 1953. – V.107. – P.385–393.

102. Фисенко, В.П. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. В.П. Фисенко – М.: Ремедиум, 2000. – 389 с.

103. Беленький, М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М.Л. Беленький // 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Медгиз, 1963. – 152 с.