

Е. В. Королева, Я. М. Каток, Т. В. Чернихова, Ф. А. Лахвич

**СИНТЕЗ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНЫЕ ТРАНСФОРМАЦИИ
ИЗОКСАЗОЛИНОПРОСТАНОИДОВ С ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ В ω -ЦЕПИ**

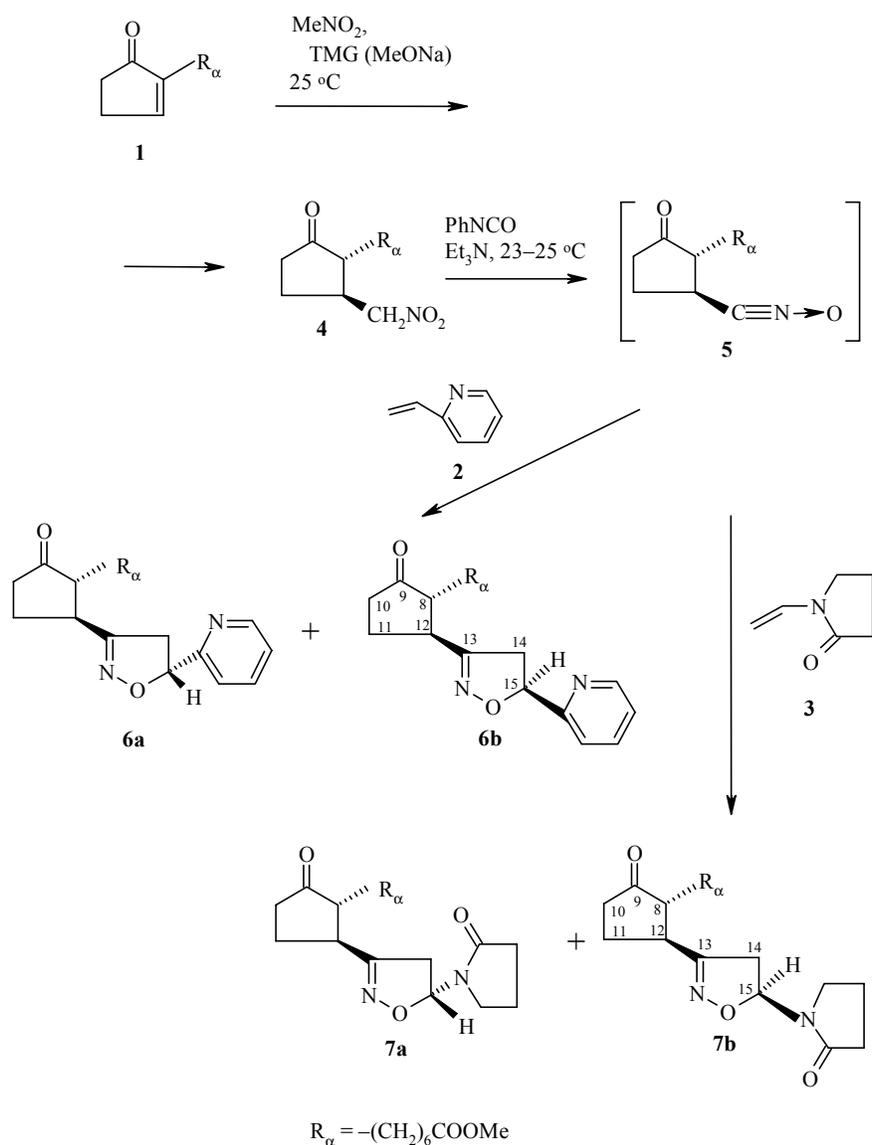
В результате 1,3-диполярного циклоприсоединения 2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-оксоциклопентанкарбонитрилоксида к алкенам с гетероциклическим заместителем синтезированы новые аналоги 11-дезоксипростагландинов – 13,15-изоксазолинопростаноиды с дополнительным гетероциклическим фрагментом в ω -цепи. Исследованы реакции гидрогенолиза изоксазолинового фрагмента под действием $Ra-NiAl/Cl_3$ и превращения под действием восстановителей ($NaBH_4$, $KBH(s-Bu)_3$).

Ключевые слова: 11-дезоксипростаноиды, 13,15-изоксазолинопростаноиды, гидрогенолиз, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Одной из главных задач синтетической химии простагландинов (ПГ) является получение их модифицированных аналогов с более специфическим и пролонгированным по сравнению с природными соединениями действием. Гетероаналоги ПГ – соединения, у которых один или несколько атомов углерода протанового скелета заменены на гетероатомы – N, S, O. Специфические биологические свойства простаноидов с азотсодержащим фрагментом в ω -цепи отмечены в [1, 2].

В настоящей работе с использованием "изоксазольной методологии" [3, 4] осуществлен нитрилоксидный синтез новых 13,15*-изоксазолинопростаноидов на основе известного синтона для 11-дезоксипростагландинов – 2-(6-метоксикарбонилгексил)циклопент-2-ен-1-она (**1**) – и винилпроизводных пиридина **2** и пирролидона **3** в качестве диполярофилов. Так, из полученного сопряженным 1,4-присоединением нитрометана к соединению **1** аддукта **4**, под действием фенилизотиоцианата образуется нитрилоксид **5**, который *in situ* вводится в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с 2-винилпиридином (**2**) или 1-винилпирролид-2-оном (**3**). Циклоаддукты **6**, **7** представляют собой смеси изомеров **a** и **b**, различающихся по хроматографической подвижности, которые были разделены препаративной ТСХ. Все спектральные параметры (ИК, масс-, ЯМР 1H , ^{13}C спектры) обоих продуктов оказались практически одинаковыми. Поэтому пары циклоаддуктов **6a,b** и **7a,b** были отнесены к 15*-диастереоизомерам изоксазолинопростаноидов, образование которых связано с нестереоселективностью присоединения нитрилоксида к двойной связи $C=C$ диполярофила.

* Здесь и далее для простаноидов и их предшественников используется нумерация атомов, принятая для простагландинов [5].



Строение 13,15-изоксазолинопростаноидов **6**, **7** подтверждено спектральными данными. Так, в масс-спектрах полученных соединений наблюдаются пики молекулярных ионов и вторичных ионов, отвечающих предполагаемой фрагментации молекул циклоаддуктов. В ИК спектрах, наряду с интенсивными полосами валентных колебаний циклической и сложноэфирной групп C=O при 1740, в области 1600 см^{-1} наблюдается полоса средней интенсивности, обусловленная поглощением связи C=N гетероцикла. В спектре ЯМР ^1H диастереоизомеров изоксазолинопростаноида **6** имеются сигналы протонов гетероцикла – двух протонов Н-14 в области 3.3–3.5 м. д. и протона Н-15 при 5.72 м. д. Следует отметить

существенные различия спектральных параметров протонов изоксазолинового цикла Н-14 и Н-15 в спектрах (2-пиридил)замещенного изоксазолина **6** и его структурного изомера – (4-пиридил)замещенного изоксазолина, описанного нами ранее [6]. Так, в спектре (4-пиридил)замещенного изоксазолина, сигналы двух протонов Н-14 различаются на 0.6 м. д. (2.92 и 3.50 м. д.), а в соединении **6** значения их химических сдвигов близки (3.36 и 3.44 м. д.). Протон Н-15 (5.65 м. д.) в (4-пиридил)замещенном изоксазолине более экранирован. Это, очевидно, связано с различным влиянием ароматического цикла пиридильного заместителя на распределение электронной плотности в изоксазолиновом цикле этих пиридилзамещенных изоксазолинов. В соединении **7** сигналы двух протонов Н-14 и протона Н-15 располагаются при 2.82, 3.18 и 6.50 м. д. соответственно.

Характеристичный сигнал протона Н-12 в спектрах соединений **6, 7** проявляется при 3.00 м. д. с КССВ 11.5–10.5 Гц. Подобное значение $J_{8,12}$ характерно для *транс*-диаксиальной ориентации метиновых протонов в положениях 8 и 12 карбоциклов, что подтверждает аналогичную природной взаимную *транс*-ориентацию α - и ω -цепей ПГ [7]. Характеристичными являются также сигналы протонов метоксикарбонильной группы и протонов гетероциклических заместителей при С-15.

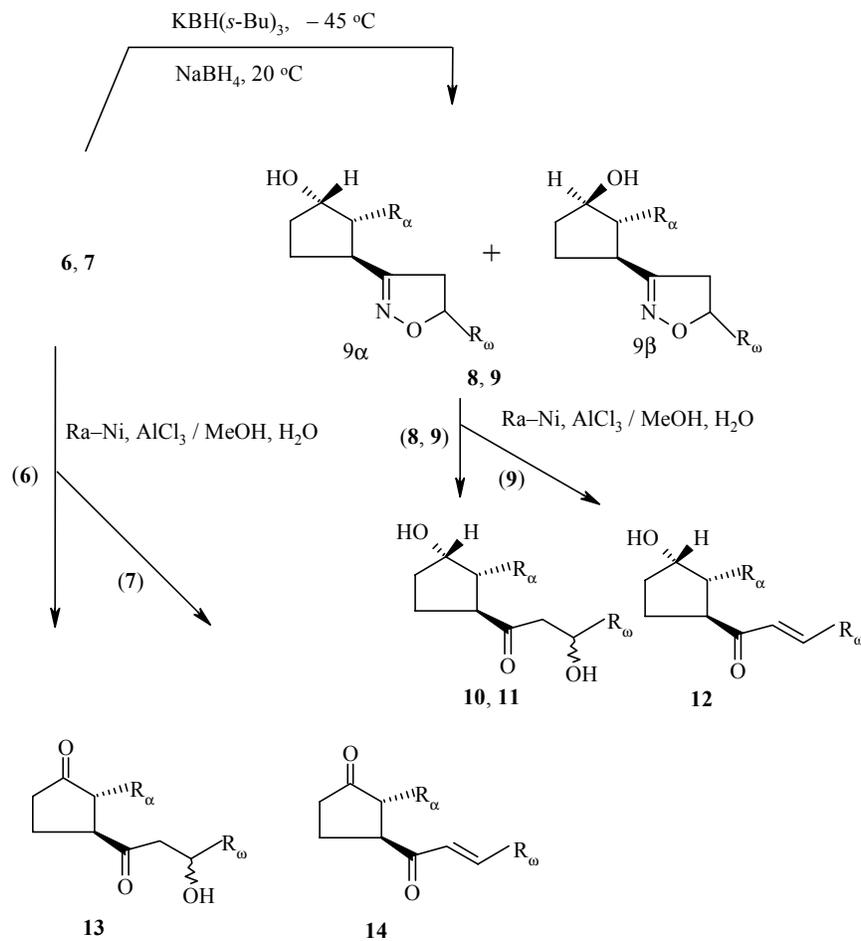
Полученные 13,15-изоксазолинопростаноиды **6, 7** являются гетероаналогами 11-дезоксипГ Е-ряда* с ω -цепью, модифицированной несколькими гетероатомами, входящими в состав двух разных гетероциклов. Для таких простаноидов имеется возможность дальнейшей модификации с использованием способности функциональных групп и латентно функционального изоксазолинового цикла к восстановительным превращениям.

Восстановление кетогруппы карбоцикла в соединениях **6, 7** действием NaBH_4 и К-селектрида (трис(*втор*-бутил)боргидрида калия) позволяет перейти к аналогам 11-дезоксипГ F-ряда. В обоих случаях реакция приводит с выходами 80–85% к гидроксипроизводным **8, 9** в виде смеси 9 α - и 9 β -диастереомеров состава 1:3 (NaBH_4) и 9:1 (К-селектрид).

Относительная конфигурация 9-гидроксигруппы производных **8, 9** установлена по данным спектров ЯМР ^1H . Принцип определения относительной конфигурации описан нами в работе [8]. Так, триплет с КССВ ~5 Гц при 4.28–4.32 м. д. в спектре α -изомера приписан псевдоэкваториальному протону Н-9 β . Соответственно группа 9-ОН в α -изомере имеет α -конфигурацию и ориентирована псевдоаксиально.

В отличие от описанного нами ранее циклораспада (4-пиридил)изоксазолинов под действием К-селектрида [9], при взаимодействии (2-пиридил)изоксазолина **6** с К-селектридом продукты циклораспада не были обнаружены. Это свидетельствует о существенных электронных и стереохимических различиях в гетероциклических фрагментах (2-пиридил)- и (4-пиридил)изоксазолинов, что согласуется с отмеченными выше различиями спектральных параметров гетероциклических фрагментов этих изомерных изоксазолинов.

* Простагландины с группой С=О при С-9 простанового скелета относятся к Е-ряду, а с α -ориентированной группой ОН при С-9 – к F-ряду [5].



$R_\alpha = -(\text{CH}_2)_6\text{COOMe}$; **6, 8, 10, 13** $R_\omega = 2\text{-gbhbl bk}$,
7, 9, 11, 12, 14 $R_\omega = 2\text{-j rcj gbhhj kbl by-1-bk}$

Превращение 13,15-изоксазолинопростаноидов в простаноиды с открытой ω -цепью осуществляли путем восстановительного расщепления изоксазолинового цикла под действием $\text{Ra/Ni-AlCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ [10]. В результате из гидроксипроизводного **8** была получена с выходом 60–65% стереоизомерная смесь кетодиолов **10**, а в случае гидроксипроизводного **9**, наряду с α - и β -кетодиолами **11**, был выделен енон **12**.

В ИК спектрах кетодиолов **10, 11** имеются характеристические полосы валентных колебаний группы OH при $3400\text{--}3450\text{ cm}^{-1}$ и валентных колебаний группы C=O при 1715 cm^{-1} . Характеристические полосы карбонильных групп R_ω -цикла и сложноэфирной функции α -цепи, как и в исходных изоксазолинопростаноидах **6, 7**, проявляются в области $1740\text{--}1745\text{ cm}^{-1}$.

По сравнению с изоксазолинами **8**, **9** в спектре ЯМР ^1H продуктов **10**, **11** отсутствует характеристический дублет дублетов протона Н-15 изоксазолинового цикла при 5.7 (**8**) и 6.5 м. д. (**9**) и появляется характеристичный сигнал протона Н-15 (СОН) при 5.24 и 5.85 м. д., соответственно, химический сдвиг которого свидетельствует о том, что вблизи него находится пиридиновый или пирролидоновый цикл. Метиленовые протоны Н-14 гидроксикетонного фрагмента в спектре соединения **10** проявляются в виде мультиплета при 3.02 м. д., а в спектре соединения **11** они дают два различающихся на ~ 0.3 м. д. сигнала.

Восстановительное расщепление 13,15-изоксазолинопростаноида **6** под действием $\text{Ra-Ni-AlCl}_3\text{-MeOH-H}_2\text{O}$ с выходом 70% приводит к образованию дикетола **13**. 13,15-Изоксазолинопростаноид **7** с выходом 50% превращается в енон **14**, причем соответствующий дикетол не образуется. Движущей силой образования препаративных количеств енонов **12** и **14** в стандартных условиях расщепления изоксазолинового цикла простаноида **7**, вероятно, является тенденция к образованию сопряженной системы, включающей гетероатом и кетогруппу пирролидинового цикла.

Соединения **6–14** являются аналогами 11-дезоксипГ Е- и $\text{F}_{1\alpha}$ -ряда с модифицированной нижней боковой цепью. Данные по изучению биологической активности синтезированных простаноидов представлены в отдельной статье [11].

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры снимали в пленке на спектрофотометре UR-20. Спектры ЯМР ^1H записывали в CDCl_3 на спектрометре Bruker AC-200 (200 МГц), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры получали на приборе Varian MAT-311 при энергии ионизирующего излучения 70 эВ. Колоночную хроматографию проводили на силикагеле 40/100 μ (Чехия), для ТСХ использовали пластинки Silufol UV-254 (Serva) и Kieselgel 60 F_{254} (Merck) (хлороформ–метанол, 85:15, проявление анисовым альдегидом). Препаративную ТСХ проводили на стеклянных пластинах Kieselgel L5/40 μ (5% метанола в хлороформе).

Метилловые эфиры 11-дезоксипГ-13,15-(3',5'-изоксазолинил)-9-оксо-15-(2'-пиридил)-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-[5-(2-пиридил)-4-изоксазолин-3-ил]циклопентан-1-он (**6**) и 11-дезоксипГ-13,15-(3',5'-изоксазолинил)-9-оксо-15-(2'-оксопирролидин-1-ил)-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-4-изоксазолин-3-ил]циклопентан-1-он (**7**). К раствору 1 ммоль 3-нитрометил-2-(6-метоксикарбонилгексил)циклопентан-1-она (**4**) и 3–5 ммоль 2-винилпиридина **2** (для **6**) или 1-винилпирролид-2-она (**3**) (для **7**) в 15 мл сухого бензола в атмосфере аргона последовательно добавляют 3 ммоль фенилизотиоцианата и 0.1 мл триэтиламина. При перемешивании смесь осторожно нагревают при 30–35 °С до помутнения, затем выдерживают 4 ч при этой температуре и 36 ч при комнатной температуре, отфильтровывают от осадка, наносят на колонку с Al_2O_3 и отмывают от дифенилмочевины смесью диэтилового эфира и гексана. Продукт смывают с колонки 20% раствором метанола в диэтиловом эфире, при необходимости дополнительно очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент–диэтиловый эфир с градиентом метанола) или препаративной ТСХ. Смесью стереоизомеров (1:1) аддукта **6** получают с выходом 85% в виде маслянистой жидкости. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1740, 1605, 1565, 1440, 1412, 820. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20–2.00 (12H, м, 5- CH_2 R_α -цепи, Н-11); 1.84 (1H, м, Н-8); 2.26 (3H, м, CH_2COOMe , Н-10); 2.45 (1H, д, д, $\text{H}^{\beta-10}$); 3.0 (1H, м, $J = 11.5$, Н-12); 3.36–3.44 (2H, два д, д, $J = 14, 4, 10$, Н-14); 3.68 (3H, с, OCH_3); 5.70–5.76 (1H, д, д, $J = 10, 4$, Н-15); 7.24, т, 7.52, д, 7.74, т, 8.58 д (4H, Н пиридин.). Масс-спектр, m/z : 372.00 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: С 67.52; Н 7.56; N 7.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.72; Н 7.58; N 7.52.

Соединение 7 получают с выходом 85% в виде смеси стереоизомеров (1:1); оно представляет собой маслянистую жидкость. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1610, 1640, 1710, 1750. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40–2.00 (15H, м, 5- CH_2 R_α -цепи, H-8, H-11, CH_2 пирролид.); 2.38 (4H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe , H-10); 2.5 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2CO пирролид.); 2.98 (1H, м, $J = 10.5$, H-12); 3.18, м, 2.82, д. д (2H, $J = 3, 17$, H-14); 3.68 (3H, с, OCH_3); 6.50 (1H, д. д, $J = 3, 10$, H-15); 3.34 (2H, м, NCH_2 пирролид.). Масс-спектр, m/z : 378.00 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 63.69; H 8.01; N 7.38. $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 63.47; H 7.99; N 7.40.

Метилловый эфир 9 α -гидрокси-11-дезоксидеокси-13,15-(3',5'-изоксазолинил)-15-(2'-пиридил)-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 1 α -гидрокси-2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-[5-(2-пиридил)изоксазолинил]циклопентан (8) получают с выходом до 75% в виде масла. В колбу, прогретую в токе аргона, помещают раствор 0.5 ммоль соединения **6** в 20 мл свежеперегретого над LiAlH_4 ТГФ, охлаждают до -45°C и при перемешивании добавляют с помощью шприца 2.5 ммоль К-селектрида в виде 1M раствора в *n*-гексане (Aldrich). Перемешивают смесь 4 ч при -45°C , затем при температуре от -20 до -5°C добавляют 1 мл 30% H_2O_2 и 0.5 мл 5M раствора КОН, перемешивают 10 мин и при температуре 0 – $+5^\circ\text{C}$ разбавляют 5 мл воды. Избыток H_2O_2 убирают добавлением небольшого количества диоксида марганца. Реакционную смесь упаривают. Водную суспензию экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт промывают водой и высушивают Na_2SO_4 . Растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке или на пластинах с силикагелем, элюируя смесью метанол–хлороформ. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1475, 1580, 1600, 1750, 3450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.20–2.00 (14H, м, 5- CH_2 R_α -цепи, H-10, H-11); 2.12 (1H, м, H-8); 2.26 (2H, м, CH_2COOMe); 2.90 (1H, кв, $J = 9.5$, H-12,); 3.14–3.54 (2H, м, H-14); 3.68 (3H, с, OCH_3); 4.28 (1H, т, $J = 3.5$, H-9 при OH), 5.70 (1H, д. д, $J = 6.0, 11.0$, H-15,); 7.24, т, 7.52, д, 7.74, т, 8.58 д (4H, H. пирид.). Масс-спектр, m/z : 374.00 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 67.17; H 8.10; N 7.50. $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 67.36; H 8.07; N 7.48.

Метилловый эфир 9 α -гидрокси-11-дезоксидеокси-13,15-(3',5'-изоксазолинил)-15-(2'-оксопирролидинил-1')-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 1 α -гидрокси-2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-[5-(2-оксопирролидин-1-ил)-изоксазолинил]циклопентан (9) получают аналогично соединению **8** с выходом 70%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1690, 1710, 1750, 3450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40–2.00 (16H, м, 5- CH_2 R_α -цепи, H-10, H-11, CH_2 пирролид.); 2.16 (1H, м, H-8); 2.38 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.50 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2CO пирролид.); 2.88 (1H, кв, $J = 10.8$, H-12); 3.16, м, 2.66, д. т, 2.76, д. т (2H, $J = 3.0, 17.0$, H-14); 3.68 (3H, с, OCH_3); 4.32 (1H, т, $J = 3.5$, H-9 при OH); 6.50 (1H, д. д, $J = 3.0, 10$, H-15); 3.16, м, 3.34, м (2H, NCH_2 пирролид.). Масс-спектр, m/z : 380.00 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 63.30; H 8.46; N 7.39. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 63.14; H 8.48; N 7.36.

Метилловый эфир 9 α ,15-дигидрокси-11-дезоксидеокси-13-оксо-15-(2'-пиридил)-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 1 α -гидрокси-3-[3-гидрокси-(1-оксо-3-(2-пиридил)пропил)-2-(6-метоксикарбонилгексил)циклопентан (10). К раствору 0.54 ммоль соединения **8** в 10 мл метанола добавляют 0.60 г никеля Ренея, затем 0.10 г AlCl_3 и 2 мл воды. Смесь перемешивают 12–24 ч до исчезновения исходного соединения (контроль ТСХ). Затем смесь фильтруют через слой силикагеля, упаривают, разбавляют водой и экстрагируют диэтиловым эфиром. Экстракт сушат Na_2SO_4 , растворитель упаривают. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, элюируя смесью метанол–хлороформ. Выход продукта 55–65%. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1580, 1605, 1715, 1745, 3450. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.20–2.00 (14H, м, 5- CH_2 R_α -цепи, H-10, H-11); 2.12 (1H, м, H-8), 2.26 (2H, м, CH_2COOMe), 2.84 (1H, м, H-12); 3.02 (2H, м, H-14); 3.68 (3H, с, OCH_3); 4.28 (1H, т, H-9 при OH); 5.24 (1H, м, H-15); 7.24, т, 7.52, д, 7.74, т и 8.58, д (4H, пирид.). Масс-спектр, m/z : 377.00 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 66.70; H 8.29; N 3.70. $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 66.82; H 8.28; N 3.71.

Метилловый эфир 9 α ,15-дигидрокси-11-дезоксидеокси-13-оксо-15-(2'-оксопирролидил-1')-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 1 α -гидрокси-3-[3-гидрокси-1-оксо-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил]-2-(6'-метоксикарбонилгексил)циклопентан (11) получают аналогично соединению **10** из соединения **9** с выходом 20% в виде масла. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1500, 1685, 1715, 1740, 3400. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.40–2.00 (17H, м, 5- CH_2 R_α -цепи, H-8, H-10, H-11, CH_2 пирролид.); 2.38 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2COOMe); 2.50 (2H, т, $J = 8.0$, CH_2CO пирролид.); 2.90 (1H, м, H-12); 2.76, м и 3.03, м (2H, H-14); 3.16, м и 3.34, м (2H, NCH_2 пирролид.); 3.68 (3H, с, OCH_3); 4.28 (1H, т, $J = 3.5$, H-9 при OH); 5.85 (1H, м, H-15). Масс-спектр, m/z : 383.00 $[\text{M}]^+$. Найдено, %: C 62.80; H 8.70; N 3.64.

C₂₀H₃₃NO₆. Вычислено, %: С 62.64; Н 8.67; N 3.65.

Метилвый эфир 9 α -гидрокси-11-дезоксидекокси-13-оксо-14-ен-15-(2'-оксопирролидил-1')-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 1 α -гидрокси-2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-[1-оксо-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропен-2-ил]циклопентан (12) получают аналогично соединению **11** с выходом 40% в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600, 1630, 1690, 1750, 3475. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40–2.00 (15H, м, 5-CH₂ R _{α} -цепи, Н-8, Н-10, Н-11, CH₂ пирролид.); 2.38 (2H, т, *J* = 8.0, CH₂COOMe); 2.50 (2H, т, *J* = 8.0, CH₂CO пирролид.); 3.12 (1H, м, Н-12); 3.68 (3H, с, OCH₃); 4.32 (1H, т, *J* = 3.5, Н-9); 5.58 (1H, д, *J* = 14.5, Н-14); 8.04 (1H, д, *J* = 14.5, Н-15); 3.16, м и 3.34, м (2H, NCH₂ пирролид.). Масс-спектр, *m/z*: 365.00 [M]⁺. Найдено, %: С 65.87; Н 8.54; N 3.85. C₂₀H₃₁NO₅. Вычислено, %: С 65.73; Н 8.55; N 3.83.

Метилвый эфир 15-гидрокси-11-дезоксидекокси-9,13-оксо-15-(2-пиридил)-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 3-[3-гидрокси-1-оксо-3-(2-пиридил)пропил]-2-(6-метоксикарбонилгексил)циклопентан-1-он (13) получают аналогично соединению **10** из соединения **6** с выходом 65–70% в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: +1580, 1605, 1715, 1750, 3450. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.20–2.00 (13H, м, 5-CH₂ R _{α} -цепи, Н-8, Н-11); 2.26 (4H, м, CH₂COOMe, Н-10); 3.02 (1H, м, Н-12); 3.12 (2H, д, Н-14); 3.68 (3H, с, OCH₃); 5.26 (1H, м, Н-15); 7.24, т, 7.52, д, 7.74, т и 8.58, д (4H, Н пирид.). Масс-спектр, *m/z*: 375.00 [M]⁺. Найдено, %: С 67.00; Н 7.76; N 3.74. C₂₁H₂₉NO₅. Вычислено, %: С 67.18; Н 7.78; N 3.73.

Метилвый эфир 11-дезоксидекокси-14-ен-9,13-диоксо-15-(2'-оксопирролидил-1')-16,17,18,19,20-пентанорпростановой кислоты – 2-(6-метоксикарбонилгексил)-3-[1-оксо-3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропен-2-ил]циклопентан-1-он (14) получают аналогично соединению **10** из соединения **7** с выходом 50% в виде масла. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1600, 1630, 1690, 1750. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.40–2.00 (15H, м, 5-CH₂ R _{α} -цепи, Н-8, Н-11, CH₂ пирролид.); 2.38 (4H, т, *J* = 8.0, CH₂COOMe, Н-10); 2.50 (2H, т, *J* = 8.0, CH₂CO пирролид.); 3.24 (1H, м, *J* = 11.0, Н-12); 3.68 (3H, с, OCH₃); 5.64 (1H, д, *J* = 14.5, Н-14); 8.14 (1H, д, *J* = 14.5, Н-15); 3.60 (2H, т, NCH₂ пирролид.). Масс-спектр, *m/z*: 363.00 [M]⁺. Найдено, %: С 65.89; Н 8.06; N 3.84. C₂₀H₂₉NO₅. Вычислено, %: С 66.09; Н 8.04; N 3.85.

Работа выполнена при финансовой поддержке Фонда фундаментальных исследований РБ, грант № Х99-021.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ф. А. Лахвич, Ф. С. Пашковский, Е. В. Королева, Успехи химии, **61**, 457 (1992).
2. Б. Б. Кузьмицкий, М. Б. Голубева, И. Г. Дадьков, Н. А. Мизуло, В. Н. Романова, Г. А. Шафранская, А. Е. Голиков, Е. В. Королева, Т. В. Янкова, Ф. А. Лахвич, Изв. АН БССР. Сер. хим., № 6, 72 (1987).
3. А. А. Ахрем, Ф. А. Лахвич, В. А. Хрипач, И. П. Антонец, А. А. Пап, Л. Г. Лис, ЖОрХ, **17**, 2242 (1981).
4. Ф. А. Лахвич, Т. В. Янкова, Е. В. Королева, Л. Г. Лис, А. А. Ахрем, ЖОрХ, **24**, 1665 (1988).
5. А. А. Ахрем, О. Д. Стрижаков, Н. Ф. Бондарь, И. В. Щербак, Изв. АН БССР. Сер. хим., № 4, 71 (1976).
6. Е. В. Королева, Ф. А. Лахвич, ХГС, 521 (1994).
7. А. А. Ахрем, Е. В. Королева, Изв. АН БССР. Сер. хим., № 6, 103 (1978).
8. Ф. А. Лахвич, В. А. Козинец, Я. М. Каток, Е. В. Королева, ЖОрХ, **34**, 1254 (1998).
9. F. A. Lakhvich, E. V. Koroleva, Ya. M. Katok, *Mendeleev Commun.*, 227 (1994).
10. A. P. Kozikowski, M. Adamczyk, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 3123 (1982).
11. Б. Б. Кузьмицкий, Н. А. Конопля, Г. С. Любин, Е. В. Королева, Я. М. Каток, Т. В. Чернихова, Изв. НАН Беларуси. Сер. хим., вып. 1, 68 (2001).

*Институт биоорганической химии
НАН Беларуси, Минск 220141
e-mail: evk@ns.iboch.ac.by*

*Поступило в редакцию 18.05.2000
После доработки 15.03.2001*