

## $\Delta^3$ -Карен в синтезе оптически чистых макроциклов, содержащих циклопропановые, сложноэфирные, азинный или гидразидные фрагменты

© Ишмуратов Гумер Юсупович,\* Яковлева Марина Петровна,<sup>+</sup>  
Мингалеева Галина Рамилевна, Шаханова Ольга Олеговна,  
Муслухов Ринат Рафаисович, Боцман Лариса Петровна  
и Толстиков Александр Генрихович\*

Институт органической химии Уфимского научного центра РАН,  
пр-т Октября, 71. г. Уфа, 450054. Республика Башкортостан. Россия.  
Тел.: (347) 235-58-01. Факс: (347) 235-60-66. E-mail: insect@anrb.ru

\*Ведущий направление; <sup>+</sup>Поддерживающий переписку

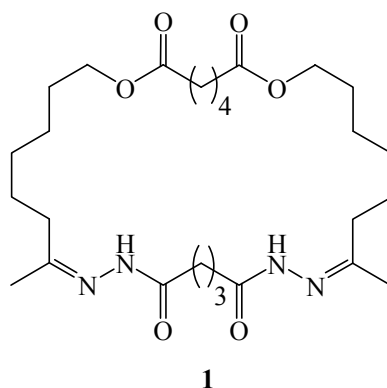
**Ключевые слова:**  $\Delta^3$ -карен, озонлиз, 1'-[(1S,3R)-3-(2''-гидроксиэтил)-2,2-диметилциклопропил]ацетон, хлорангидриды глутаровой и адипиновой кислот, гидразингидрат, дигидразид глутаровой кислоты, оптически чистые макроциклические азинодиэфиры и диэфиродигидразиды, синтез.

### Аннотация

Исходя из доступного природного монотерпеноида  $\Delta^3$ -карена осуществлен эффективный синтез оптически чистых 23-, 24-, 30- и 31-членных симметричных макроциклических азинодиэфиров и диэфиродигидразидов с использованием последовательно протекающих [2+1]-взаимодействия 1'-[(1S,3R)-3-(2''-гидроксиэтил)-2,2-диметилциклопропил]ацетона с хлорангидридами глутаровой или адипиновой кислот и [1+1]-конденсации промежуточных дикетодиэфиров с гидразингидратом или дигидразидом глутаровой кислоты.

### Введение

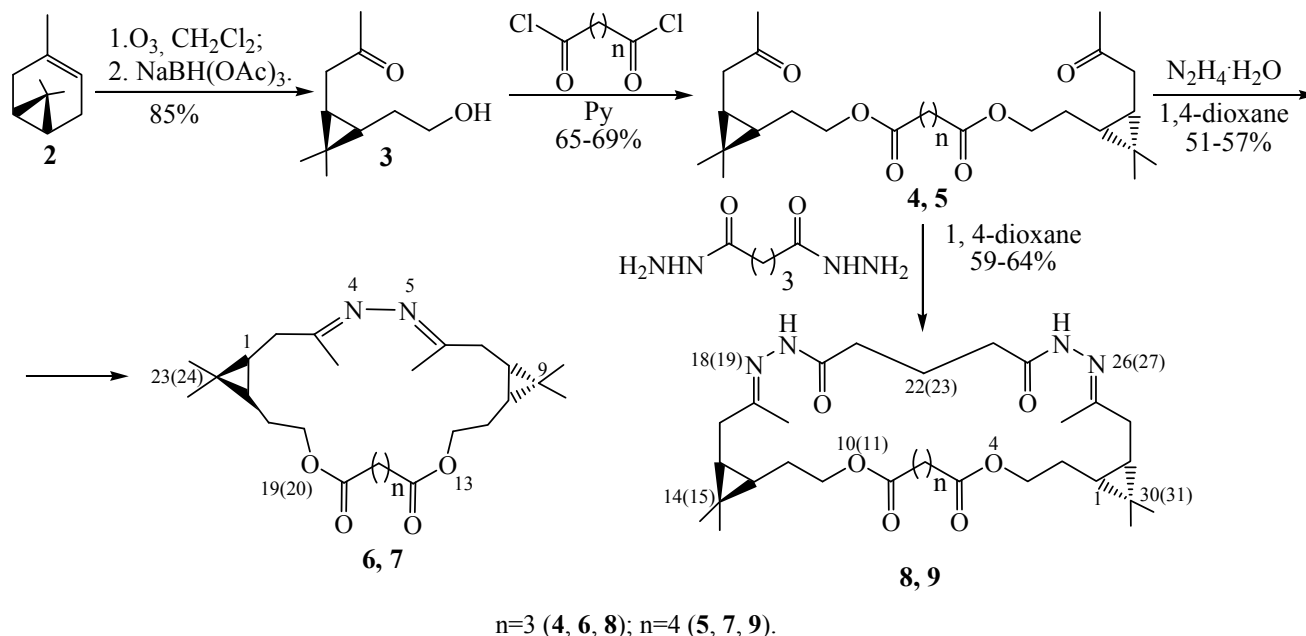
Ранее нами были разработаны эффективные схемы синтеза потенциально биологически и фармакологически активных макрогетероциклов, содержащих карбоксильные и азотсодержащие фрагменты исходя из тетрагидропирана [1-4], 4-метилтетрагидропирана [2, 3, 5], 1-ментола [6] и  $\alpha$ -пинена [7], причем один из них (1) проявил антибактериальную активность [4].



### Результаты и их обсуждение

В данной статье нами предложен короткий (в три стадии) и эффективный синтез 23- (6), 24- (7), 30- (8) и 31- (9) -членных оптически чистых макроциклических соединений, содержащих азинный или гидразидные, циклопропановые и сложноэфирные фрагменты, исходя из доступного монотерпена –  $\Delta^3$ -карена (2) (ее ~100%). Схема синтеза включает

озонолитическое расщепление исходного олефина (2) до кетоспирта (3), его [2+1]-конденсацию с хлорангидридами глутаровой или адипиновой кислот и заключительную циклизацию промежуточных дикетодиэфиров (4, 5) гидразингидратом или дигидразидом глутаровой кислоты в 1,4-диоксане при комнатной температуре в условиях высокого разбавления.



Структура и чистота полученных соединений (6-9) определены методами ВЭЖХ, данными ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии.

В ИК спектрах продуктов реакции (6-9) отсутствуют полосы поглощения, характерные для кето-функции ключевых дикетодиэфиров [ $1701\text{ см}^{-1}$  – в (4),  $1705\text{ см}^{-1}$  – в (5)]. Наличие в ИК спектрах соединений (6, 7) сигналов [ $1633\text{ см}^{-1}$  – в (6) и  $1635\text{ см}^{-1}$  – в (7)], свойственных для азинной группы, а в спектрах (8, 9) полос [ $1647, 1678, 3260\text{ см}^{-1}$  – в (8) и  $1647, 1670, 3251\text{ см}^{-1}$  – в (9)], характерных для гидразидной группы, доказывает образование макроциклов с азинными и гидразидными группами соответственно.

Анализ спектров ЯМР соединений (6-9) проводили сравнением с исходными дикетодиэфирами (4, 5) и полным гидразидом глутаровой кислоты. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  продуктов реакции (6-9) отсутствует сигнал карбонильного атома углерода исходных ациклических соединений [ $208.52$  м.д. – в (4) и  $208.73$  м.д. – в (5)]. Кроме того в протонных спектрах макроциклов (6, 7) отсутствуют сигнал  $\sim 6.90$  группы  $\text{C}=\text{N}-\text{NH}_2$ , а в спектрах макролидов (8, 9) –  $\sim 4.90$  м.д. протонов гидразидного  $\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{NH}_2$  остатка. Эти факты указывают на то, что полученные соединения не являются линейными продуктами замещения.

В углеродном спектре азинов (6, 7) кроме сигнала атомов углерода сложноэфирной группы [ $172.90$  м.д. – в (6),  $173.25$  м.д. – в (7)] присутствуют синглетный сигнал [ $162.31$  м.д. – в (6) и  $161.65$  м.д. – в (7)], соответствующий азинной группе, и сильнополюный кватер [ $16.42$  м.д. – в (6),  $16.15$  м.д. – в (7)] двух магнитно-эквивалентных  $\text{CH}_3$ -групп. В свою очередь, сильнополюный химический сдвиг  $\text{Me}$ -групп указывает на их *цис*-ориентацию, а следовательно *транс-транс* конфигурацию двойных связей в макроциклах.

Аналогично (6, 7) в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединений (8, 9), кроме сигналов атома углерода сложноэфирной группы [ $172.81$  м.д. – в (8) и  $173.32$  м.д. – в (9)] и смещенных по сравнению с исходным дигидразидом глутаровой кислоты ( $171.89$ ) сигналов атома углерода группы  $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$  [ $174.65$  м.д. – в (8) и  $175.72$  м.д. – в (9)], присутствуют синглетный сигнал группы  $\text{C}=\text{N}$  [ $151.31$  м.д. – в (8) и  $152.00$  м.д. – в (9)] и два кватета  $\text{CH}_3$ -групп [ $15.03$  м.д. – в (8) и  $16.82$  м.д. – в (9)], величины химических сдвигов которых соответствуют атомам углерода двух

магнитно-эквивалентных  $\text{CH}_3\text{-C}=\text{N}$  групп и указывают на *транс-транс* конфигурацию двойных связей в макроциклах. В протонных спектрах макроциклов (**8**, **9**) имеются слабо-польные сигналы [8.50 м.д. – в (**8**) и 8.32 м.д. – в (**9**)], величина химических сдвигов и интегральные интенсивности которых соответствуют двум протонам  $\text{NHC}=\text{O}$  групп макроциклов. В углеродных спектрах соединений (**8**, **9**) сигналы атомов углерода  $\text{NHC}=\text{O}$  фрагментов заметно уширены по сравнению с сигналами соответствующих атомов углерода в исходном дигидразиде глутаровой кислоты, что, вероятно, связано с внутримолекулярными взаимодействиями функциональных групп. Все эти спектральные данные указывают на образование макроциклов (**8**, **9**), что подтверждается данными масс-спектров. Соединения (**6-9**) были изучены в условия химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, АРСИ) с регистрацией положительных и отрицательных ионов (20 эВ). Способность к протонированию и сольватизации с водой хорошо известные факты в химии амидов и гидразидов [8], чем и было обусловлено обращение к методике ХИАД. В результате масс-спектрометрического исследования соединений (**4-9**) были зарегистрированы весьма интенсивные пики протонированных  $\text{MH}^+$  и депротонированных  $(\text{M-H})^-$  ионов, а также их ионные ассоциаты с 1-2 молекулами воды, что можно считать доказательством существования соединений с соответствующими молекулярными массами.

### Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на приборе *IR Prestige-21 Shimadzu* в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «*BRUKER AM-300*» (рабочая частота 300.13 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.47 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в растворе  $\text{CDCl}_3$  с внутренним стандартом TMS. Отнесение сигналов спектров ЯМР и определение величин КССВ проводили с использованием методик двумерной корреляционной спектроскопии COSY (C–H) и COSY (H–H) и двойного резонанса. Хроматографический анализ выполняли на приборе «*Chrom-5*» [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на *Chromaton N-AW-DMCS* (0.16-0.20 мм), рабочая температура 50-300 °С], газ-носитель – гелий. Для колоночной хроматографии использовали  $\text{SiO}_2$  (70-230) марки «*Lancaster*» (Англия). Контроль – ТСХ на  $\text{SiO}_2$  марки *Sorbfil* (Россия). Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным. Масс-спектры соединений сняты на приборе *Shimadzu LCMS 2010 EV* в условиях ХИАД при энергии электронов 20 эВ с регистрацией положительных и отрицательных ионов. Жидкая подвижная фаза – вода – при скорости потока носителя 0.03 мл/мин. Анализы ВЭЖХ выполнены на жидкостном хроматографе «*Shimadzu – LC-20AD*» с диодноматричным детектором *SPD-M20A* (*Shimadzu*, Япония) с использованием колонки Phenomenex 250 x 4.6 мм (сорбент Luna C18 с диаметром частиц 5 мкм). В качестве подвижной фазы применялся элюент (вода – ацетонитрил) со скоростью потока 1 мл/мин. Аналитическая длина волны 215 нм. Для реакции использовали петролейный эфир (40-70 °С), хлористый метилен ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), пиридин, 1,4-диоксан.

**1'-[(1S,3R)-3-(2''-Гидроксиэтил)-2,2-диметилциклопропил]ацетон (3)**. Через раствор 1.95 г (14.4 ммоль) карена (**1**) и 1.64 мл (28.7 ммоль) ледяной  $\text{AsOH}$  в 40 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при перемешивании (-4 ÷ -2 °С) барботировали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 40 ммоль  $\text{O}_3/\text{ч}$ ) до поглощения 15 ммоль озона. Реакционную смесь продували аргоном, разбавляли 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и при перемешивании (10 °С) добавляли к предварительно приготовленной суспензии  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  [получена прибавлением раствора 11.9 г (198.0 ммоль) ледяной  $\text{AsOH}$  в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  к суспензии 2.5 г (66.0 ммоль)  $\text{NaBH}_4$  в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с последующим перемешиванием в течение 2 ч]. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали 3 ч, после чего охлаждали до 10 °С и добавляли к ней раствор 4.5 г  $\text{NaOH}$  в 100 мл воды. Органический слой отделяли, промывали последовательно насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и водой, сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали и получили 2.06 г (85%) кетоспирта (**3**), содержание основного вещества 97% (по данным ГЖХ),  $[\alpha]_D^{20} = 16.7^\circ$  (с 0.67;  $\text{CH}_3\text{OH}$ ) [9]. Параметры спектров ИК и ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (**3**) практически идентичны описанным ранее [10, 11]. Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.74 (к,  $\text{CH}_3$ -3-цис), 16.41 (с, C-2), 21.07 (д, C-1), 22.62 (д, C-3), 27.57 (т, C-1''), 28.52 (к,  $\text{CH}_3$ -3-транс), 29.10 (к, C-3'), 39.11 (т, C-1'), 62.94 (т, C-2''), 210.11 (с, C-2').

**Общая методика получения дикетодиэфиров (4, 5)**. К перемешиваемому раствору 2.0 ммоль гидроксикетона (**3**) в 1 мл абс. пиридина прибавляли раствор 1.0 ммоль хлорангидрида соответствующей дикарбоновой кислоты [12] в 1 мл абс. диэтилового эфира. Через 48 ч (контроль – ТСХ) реакционную смесь разбавляли 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , последовательно промывали 5%-ной  $\text{HCl}$  (3 x 1.5 мл) и насыщенным раствором  $\text{NaCl}$  (3x1.5 мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. Остаток хроматографировали ( $\text{SiO}_2$ , петролейный эфир – МТБЭ, 5:1) и получали соответствующий дикетодиэфир.

**Бис{2'''-[(1'R,3'S)-2',2'-диметил-3'-(2''-оксопропил)циклопропил]этил}пентадиоат (4).** Выход 0.28 г (65%),  $[\alpha]_D^{20}$  -12.0° (*c* 1.76; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.69. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1701 (C = O), 1735 (O = C-O).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.81 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.1, H-1'), 0.82 (2H, дт, J = 9.1; J = 6.9, H-3'), 0.88 (6H, с, CH<sub>3</sub>-2'-*цис*), 1.03 (6H, с, CH<sub>3</sub>-2'-*транс*), 1.43-1.55 (4H, м, H-2''), 1.83-1.95 (2H, м, H-3), 2.13 (6H, с, H-3''), 2.30-2.38 (8H, м, H-1'', H-2, H-4), 4.02 (4H, т, J = 6.9, H-1''').

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 14.72 (к, CH<sub>3</sub>-2'-*цис*), 16.72 (с, C-2'), 19.83 (т, C-3), 20.87 (д, C-1'), 22.37 (д, C-3'), 23.82 (т, C-2''), 28.48 (к, CH<sub>3</sub>-2'-*транс*), 29.39 (к, C-3''), 33.00 (т, C-2, C-4), 39.00 (т, C-1''), 64.23 (т, C-1'''), 172.69 (с, C-1, C-5), 208.52 (с, C-2'').

Масс-спектр ХИАД (20 эВ), *m/z*: 437 [M+H]<sup>+</sup>, 454 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 435 [M-H]<sup>-</sup>.

**Бис{2'''-[(1'R,3'S)-2',2'-диметил-3'-(2''-оксопропил)циклопропил]этил}гексадиоат (5).** Выход 0.32 г (69%),  $[\alpha]_D^{20}$  -9.4° (*c* 0.48; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.70. ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1705 (C = O), 1734 (O = C-O).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.57 (2H, дт, J = 9.2; J = 7.2; H-1'), 0.87 (2H, дт, J = 9.2; J = 7.1, H-3'), 0.92 (6H, с, CH<sub>3</sub>-2'-*цис*), 1.08 (6H, с, CH<sub>3</sub>-2'-*транс*), 1.51 (2H, дт, J = 14.1; J = 7.2, H'-2''), 1.54 (2H, дт, J = 14.1; J = 7.2, H''-2''), 1.62-1.68 (4H, м, H-3, H-4), 2.18 (6H, с, H-3''), 2.31 (4H, т, J = 7.0, H-2, H-5), 2.37 (4H, д, J = 7.1, H-1''), 4.05 (4H, дт, J = 7.2; J = 2.3, H-1''').

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 14.97 (к, CH<sub>3</sub>-2'-*цис*), 16.99 (с, C-2'), 21.14 (д, C-1'), 22.64 (д, C-3'), 24.09 (т, C-3, C-4), 24.36 (т, C-2''), 28.73 (к, CH<sub>3</sub>-2'-*транс*), 29.64 (к, C-3''), 33.89 (т, C-2, C-5), 39.28 (т, C-1''), 64.42 (т, C-1'''), 173.28 (с, C-1, C-6), 208.73 (с, C-2'').

Масс-спектр ХИАД (20 эВ), *m/z*: 451 [M+H]<sup>+</sup>, 468 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 449 [M-H]<sup>-</sup>.

**Общая методика получения макроциклов (6, 7).** К 1.0 ммоль дикетодиэфиров (4 или 5) в 6 мл абс. диоксана при интенсивном перемешивании медленно по каплям прибавляли 0.50 г (1.0 ммоль) 92%-ного гидразингидрата, перемешивали в течение 1 суток (контроль – ТСХ), затем диоксан упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали водой (3x3 мл), сушили MgSO<sub>4</sub> и упаривали. К полученному остатку при перемешивании добавляли последовательно 1 мл абс. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 10 мл гексана, выдерживали до разделения слоев, верхний из которых декантировали. Остаток промывали 3 мл гексана и упаривали в вакууме.

**(1R,8R,10S,22S)-3,6,9,9,23,23-Гексаметил-13,19-диокса-4,5-дiazатрицикло[20.1.0.0<sup>8,10</sup>]трикоза-3,5-диен-14,18-дион (6).** Выход 0.25 г (57%),  $[\alpha]_D^{20}$  -2.7° (*c* 1.60; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1633 (C = N), 1734 (O = C-O).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.53 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.2, H-10, H-22), 0.81 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.0, H-1, H-8), 0.96 (6H, с, CH<sub>3</sub>-9-*цис*, CH<sub>3</sub>-23-*цис*), 1.08 (6H, с, CH<sub>3</sub>-9-*транс*, CH<sub>3</sub>-23-*транс*), 1.50-1.68 (4H, м, H-11, H-21), 1.78 (6H, с, CH<sub>3</sub>-3, CH<sub>3</sub>-6), 1.80-1.93 (2H, м, H-16), 2.12 (2H, дд, J = 12.4; J = 7.2, H'-2, H'-7), 2.24 (2H, дд, J = 12.4; J = 7.0, H''-2, H''-7), 2.38 (4H, т, J = 6.9, H-15, H-17), 4.08 (4H, т, J = 7.0, H-12, H-20).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 14.98 (к, CH<sub>3</sub>-9-*цис*, CH<sub>3</sub>-23-*цис*), 16.42 (к, CH<sub>3</sub>-3, CH<sub>3</sub>-6), 17.02 (с, C-9, C-23), 20.06 (т, C-16), 22.54 (д, C-10, C-22), 23.12 (д, C-1, C-8), 23.95 (т, C-11, C-21), 28.89 (к, CH<sub>3</sub>-9-*транс*, CH<sub>3</sub>-23-*транс*), 32.88 (т, C-15, C-17), 33.50 (т, C-2, C-7), 64.66 (т, C-12, C-20), 162.31 (с, C-3, C-6), 172.90 (с, C-14, C-18).

Масс-спектр ХИАД (20 эВ), *m/z*: 433 [M+H]<sup>+</sup>, 451 [M+H+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 431 [M-H]<sup>-</sup>, 449 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>, 467 [M+H+2H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

**(1R,8R,10S,23S)-3,6,9,9,24,24-Гексаметил-13,20-диокса-4,5-дiazатрицикло[21.1.0.0<sup>8,10</sup>]тетракоза-3,5-диен-14,19-дион (7).** Выход 0.23 г (51%),  $[\alpha]_D^{20}$  -7.80° (*c* 0.99; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). ИК спектр (KBr,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>): 1635 (C = N), 1735 (O = C-O).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (300.13 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.55 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.5, H-10, H-23), 0.82 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.2, H-1, H-8), 0.97 (6H, с, CH<sub>3</sub>-9-*цис*, CH<sub>3</sub>-24-*цис*), 1.08 (6H, с, CH<sub>3</sub>-9-*транс*, CH<sub>3</sub>-24-*транс*), 1.52-1.73 (8H, м, H-11, H-17, H-16, H-22), 1.85 (6H, с, CH<sub>3</sub>-3, CH<sub>3</sub>-6), 2.17 (2H, дд, J = 12.6; J = 7.0, H'-2, H'-7), 2.25 (2H, дд, J = 12.6; J = 6.9, H''-2, H''-7), 2.32 (4H, т, J = 6.6, H-15, H-18), 4.09 (4H, т, J = 6.7, H-12, H-21).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (75.47 МГц, CDCl<sub>3</sub>): 14.96 (к, CH<sub>3</sub>-9-*цис*, CH<sub>3</sub>-24-*цис*), 16.15 (к, CH<sub>3</sub>-3, CH<sub>3</sub>-6), 17.10 (с, C-9, C-24), 22.74 (д, C-1, C-8), 23.26 (д, C-10, C-23), 24.02 (т, C-11, C-22), 24.28 (т, C-16, C-17), 28.85 (к, CH<sub>3</sub>-9-*транс*, CH<sub>3</sub>-24-*транс*), 33.81 (т, C-2, C-7), 33.82 (т, C-15, C-18), 64.56 (т, C-12, C-21), 161.65 (с, C-3, C-6), 173.25 (с, C-14, C-19).

Масс-спектр ХИАД (20 эВ), *m/z*: 447 [M+H]<sup>+</sup>, 465 [M+H+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>, 445 [M-H]<sup>-</sup>, 463 [M+H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>, 501 [M+H+2H<sub>2</sub>O]<sup>-</sup>.

**Общая методика получения макроциклов (8, 9).** К 1.0 ммоль дикетодиэфира (3 или 4) в 6.2 мл абс. диоксана при интенсивном перемешивании медленно прибавляли 0.16 г (1.0 ммоль) дигидразида

$\Delta^3$ -КАРЕН В СИНТЕЗЕ ОПТИЧЕСКИ ЧИСТЫХ МАКРОЦИКЛОВ, СОДЕРЖАЩИХ... 37-41  
глутаровой кислоты [12]. Перемешивали в течение 48 ч (контроль – ТСХ), диоксан упаривали. Остаток растворяли в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , промывали водой (3x5 мл), сушили  $\text{MgSO}_4$  и упаривали. К полученному остатку при перемешивании добавляли последовательно 1 мл абс.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 10 мл гексана, выдерживали до разделения слоев, верхний из которых декантировали. Остаток промывали 5 мл гексана и упаривали.

**(1R,13R,15S,29S)-14,14,17,27,30,30-Гексаметил-4,10-диокса-18,19,25,26-тетраазатрицикло [27.1.0.0<sup>13,15</sup>] триакопта-17,26-диен-5,9,20,24-тетрон (8).** Выход 0.34 г (61%),  $[\alpha]_D^{20}$  -13.00° (с 1.02;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1647 (C=N), 1678 (CONH), 1735 (O=C-O), 3260 (NH).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.53 (2H, дт, J = 9.2; J = 7.0, H-1, H-13), 0.74 (2H, дт, J = 9.2; J = 7.1, H-15, H-29), 0.94 (6H, с,  $\text{CH}_3$ -14-цис,  $\text{CH}_3$ -30-цис), 1.08 (6H, с,  $\text{CH}_3$ -14-транс,  $\text{CH}_3$ -30-транс), 1.53-1.64 (4H, м, H-7, H-22), 1.82 (6H, с,  $\text{CH}_3$ -17,  $\text{CH}_3$ -27), 1.84-2.10 (6H, м, H-2, H-12, H<sup>1</sup>-16, H<sup>2</sup>-28), 2.21 (2H, дд, J = 14.1; J = 7.1, H<sup>1</sup>'-16, H<sup>2</sup>'-28), 2.33-2.42 (8H, м, H-6, H-8, H-21, H-23), 4.09 (4H, т, J = 6.5, H-3, H-11), 8.50 (уш.с, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.83 (к,  $\text{CH}_3$ -14-цис,  $\text{CH}_3$ -30-цис), 15.03 (к,  $\text{CH}_3$ -17,  $\text{CH}_3$ -27), 17.06 (с, C-14, C-30), 19.46 (т, C-22), 20.00 (т, C-7), 22.66 (д, C-1, C-13), 23.03 (д, C-15, C-29), 23.97 (т, C-2, C-12), 28.86 (к,  $\text{CH}_3$ -14-транс,  $\text{CH}_3$ -30-транс), 32.15 (т, C-21, C-23), 33.17 (т, C-6, C-8), 34.01 (т, C-16, C-28), 64.54 (т, C-3, C-11), 151.31 (с, C-17, C-27), 172.81 (с, C-5, C-9), 174.65 (с, C-20, C-24).

Масс-спектр ХИАД (20 эВ),  $m/z$ : 561  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 579  $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$ , 559  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .

**(1R,14R,16S,30S)-15,15,18,28,31,31-Гексаметил-4,11-диокса-19,20,26,27-тетраазатрицикло [28.1.0.0<sup>14,16</sup>] гентриакопта-18,27-диен-5,10,21,25-тетрон (9).** Выход 0.31 г (54%),  $[\alpha]_D^{20}$  -2.00° (с 0.65;  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 1647 (C=N), 1670 (CONH), 1734 (O=C-O), 3251 (NH).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (300.13 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.55 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.0, H-1, H-14), 0.74 (2H, дт, J = 9.1; J = 7.2, H-16, H-30), 0.95 (6H, с,  $\text{CH}_3$ -15-цис,  $\text{CH}_3$ -31-цис), 1.08 (6H, с,  $\text{CH}_3$ -15-транс,  $\text{CH}_3$ -31-транс), 1.52-1.69 (8H, м, H-2, H-7, H-8, H-13), 1.73 (6H, с,  $\text{CH}_3$ -18,  $\text{CH}_3$ -28), 1.82-1.89 (2H, м, H-23), 2.18 (2H, дд, J = 12.7; J = 5.9, H<sup>1</sup>-17, H<sup>2</sup>-29), 2.27 (2H, дд, J = 12.7, J = 6.8, H<sup>1</sup>'-17, H<sup>2</sup>'-29), 2.28-2.39 (8H, м, H-6, H-9, H-22, H-24), 4.08 (4H, т, J = 7.1, H-3, H-12), 8.32 (уш.с, NH).

Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (75.47 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 14.98 (к,  $\text{CH}_3$ -15-цис,  $\text{CH}_3$ -31-цис), 16.82 (к,  $\text{CH}_3$ -18,  $\text{CH}_3$ -28), 17.17 (с, C-15, C-31), 19.45 (т, C-23), 24.34 (т, C-7, C-8), 22.75 (д, C-1, C-14), 23.08 (д, C-16, C-30), 24.07 (т, C-2, C-13), 28.94 (к,  $\text{CH}_3$ -15-транс,  $\text{CH}_3$ -31-транс), 32.13 (т, C-22, C-24), 33.87 (т, C-6, C-9), 34.11 (т, C-17, C-29), 64.57 (т, C-3, C-12), 152.00 (с, C-18, C-28), 173.32 (с, C-5, C-10), 175.72 (с, C-21, C-25).

Масс-спектр ХИАД (20 эВ),  $m/z$ : 575  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 593  $[\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^+$ , 573  $[\text{M}-\text{H}]^-$ , 591  $[\text{M}-\text{H}+\text{H}_2\text{O}]^-$ .

## Выводы

Предложен короткий (в три стадии) и эффективный синтез потенциально полезных 23-, 24-, 30- и 31-членных оптически чистых макроциклических соединений, содержащих азинный или гидразидные, циклопропановые и сложноэфирные фрагменты, исходя из доступного монотерпена –  $\Delta^3$ -карена (ее ~100%).

## Литература

- [1] Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р. и др. *Химия природ. соедин.* **2009.** №4. С.395.
- [2] Ишмуратов Г.Ю., Мингалеева Г.Р., Яковлева М.П. и др. *Химия природ. соедин.* **2010.** №1. С.13.
- [3] Ишмуратов Г.Ю., Мингалеева Г.Р., Яковлева М.П. и др. *Бутлеровские сообщения.* **2009.** Т.17. №5. С.35.
- [4] Ишмуратов Г.Ю., Исмагилова А.Ф., Мингалеева Г.Р. и др. *Бутлеровские сообщения.* **2009.** Т.16. №4. С.21.
- [5] Ишмуратов Г.Ю., Яковлева М.П., Мингалеева Г.Р. и др. *Бутлеровские сообщения.* **2008.** Т.14. №4. С.59.
- [6] Ишмуратов Г.Ю., Мингалеева Г.Р., Яковлева М.П. и др. *Химия природ. соедин.* **2009.** №4. С.400.
- [7] Ишмуратов Г.Ю., Мингалеева Г.Р., Яковлева М.П. и др. *Бутлеровские сообщения.* **2010.** Т.21. №7. С.64.
- [8] Бартон Д., Оллис У.Д. *Общая органическая химия.* М.: Химия. **1983.** 728с.
- [9] J. Kula. *Lieb. Ann.* **1983.** No.5. P.890.
- [10] Saton T., Okuda T., Kaneko Y., Yamakawa K. *Chem. Pharm. Bull.* **1984.** Vol.32. No.4. P.1401.
- [11] Shaffer G.W., Doerr A.B., Purzycki K.L. *J. Org. Chem.* **1972.** Vol.37. No.1. P.25.
- [12] Вейганд К., Хильгетаг Г. *Методы эксперимента в органической химии.* М.: Химия. **1968.** 944с.