

На правах рукописи



САНДУЛЕНКО

Ирина Владимировна

ФТОРИРОВАННЫЕ ТЕВИНОЛЫ И ОРВИНОЛЫ

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, доцент

Моисеев Сергей Константинович

Москва 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

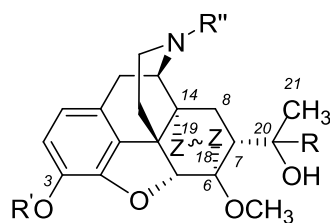
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. Лиганды опиоидных рецепторов.....	8
1.1.1. Опиоидный рецептор. Типы опиоидных рецепторов.	8
1.1.2. Определение аффинности опиоидных лигандов. Стандартные модели ноцицептивного раздражения.	15
1.1.3. Механизм действия опиоидов на клеточном уровне. Антиноцицептивное действие. Побочные эффекты. Механизм возникновения физической зависимости.....	15
1.1.4. Экзогенные лиганды. Опиаты. Опиоиды.....	17
1.2. Основные пути модификации тебаина.....	19
1.2.1. Окисление тебаина.....	19
1.2.2. Реакции Дильса-Альдера с участием тебаина. Тевинон и его производные (соединения Бентли).....	21
1.2.3. Реакции тебаина с ацетиленами.....	34
1.3. Фторсодержащие соединения в медицинской химии. Фторсодержащие производные 6,14-эндо-этно-6,7,8,14-тетрагидротебаина.....	41
2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	49
2.1. Взаимодействие трифторацетилацетиленов с тебаином.....	52
2.2. Использование реагента Рупперта-Пракаша для получения фторированных орвинолов.....	68
2.2.1. Получение 21,21,21-трифтортевинона.....	69
2.2.2. 21,21,21-Трифтортевинолы.....	72
2.2.3. N-Деметилирование C(21)-фторированных производных. Функционализация положения N(17).....	85
2.2.4. O-Деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов.....	90
2.2.5. Фармакологическая активность 21,21,21-трифторорвинолов.....	96
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	99
ВЫВОДЫ.....	141
БЛАГОДАРНОСТИ.....	143
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	144

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

allyl	аллил
Am ^t	<i>трет</i> -амил
Bu ⁿ	<i>n</i> -бутил
Bu ^t	<i>трет</i> -бутил
Bu ⁱ	изобутил
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
CPM	циклопропилметил
CPC	циклопропилкарбонил
DMAD	диметилазодикарбоксилат
DEAD	диэтилазодикарбоксилат
<i>in vitro</i>	вне живого организма
<i>in vivo</i>	в живом организме
Pr ⁱ	изопропил
Pr ⁿ	<i>n</i> -пропил
Pu	пиридин
Tr	третил (трифенилметил)
Tos	тозил (<i>n</i> -толуолсульфонил)
TBAF	тетрабутиламмония фторид
ГМФТА	гексаметилфосфортриамид
ДМАДК	диметилацетилендикарбоксилат
ДМСО	диметилсульфоксид
ДМФА	диметилформамид
ДЭАДК	диэтилацетилендикарбоксилат
ДЭГ	диэтиленгликоль
МП	метилпропионат
РСА	рентгеноструктурный анализ
ТГФ	тетрагидрофуран
ЭП	этилпропионат
ЯМР	ядерный магнитный резонанс

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Производные 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина общей формулы **1** ($Z\sim Z = \text{CH}=\text{CH}$), а именно тевинолы ($R' = \text{CH}_3$) и орвинолы ($R' = \text{OH}$) получили широкую известность благодаря исследованиям английского химика К. Бентли, проведенным в 1960-х годах [1-6], поэтому за рубежом их нередко называют *соединениями Бентли*. Их получают взаимодействием природного алкалоида тебаина с метилвинилкетонем с последующей модификацией образующегося [4+2]-циклоаддукта.



1

Проявляя свойства лигандов опиоидных рецепторов (как агонистов, так и антагонистов), орвинолы представляют большой фундаментальный и практический интерес как соединения, способные воздействовать на функции организма, опосредуемые опиоидными системами человека и животных. Некоторые орвинолы, обладающие рядом ценных и даже уникальных профилей фармакологической активности, используются в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Действие этих соединений затрагивает нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную системы и желудочно-кишечный тракт, оказывая анальгетический и ряд других терапевтически ценных эффектов. Вместе с тем, как и другие опиоидные лиганды, они могут вызывать ряд нежелательных побочных эффектов, связанных с угнетением дыхания, снижением тонуса гладкой мускулатуры кишечника, развитием толерантности и т. д. В настоящее время в качестве сильных анальгетиков в хирургии, онкологии и других областях медицины широко применяются орвинолы бупренорфин и дигидроэторфин;

в ветеринарии эторфин используется в качестве средства для иммобилизации крупных животных, а антагонист опиатов дипренорфин – для выведения их из этого состояния. За рубежом препараты на основе бупренорфина также разрешены для применения в качестве средств заместительной терапии при лечении опиоидных наркоманий. Тевинолы представляют собой синтетические предшественники орвинолов.

Известно, что введение атомов фтора в молекулы физиологически активных соединений способно существенно влиять на их фармакологический профиль, в том числе за счет повышения липофильности молекул и, как следствие, улучшения их транспорта через клеточные мембраны, а также в результате конформационных изменений в молекуле и повышения ее устойчивости к метаболическим процессам в организме человека [7].

Поэтому для более глубокого изучения взаимосвязи «структура-активность» и лиганд-рецепторного взаимодействия в ряду соединений Бентли, а также с целью поиска среди них новых потенциальных лекарственных средств, обладающих ценными профилями фармакологической активности, большой интерес представляет получение производных соединений общей формулы **1**, имеющих в своей структуре фторсодержащие фрагменты, и изучение их свойств. До настоящего времени попытки получения таких соединений носили лишь эпизодический характер и успехом не увенчались.

Цель работы. Целью настоящей работы являлся поиск синтетических подходов к получению фторсодержащих производных соединений общей формулы **1**, причем эти подходы должны были иметь *общий* характер, то есть позволять синтезировать не отдельные фторсодержащие соединения с указанной структурой, а *серии* соответствующих производных. Это открывает возможность для исследования взаимосвязи «структура-активность» в ряду получаемых фторсодержащих соединений и сравнения их

свойств с нефторированными аналогами, выявляя эффект введения атомов фтора на профиль фармакологической активности соединений **1**.

Научная новизна и практическая ценность работы.

Исследовано несколько подходов к синтезу возможных предшественников 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов и показано, что наиболее перспективным предшественником является 21,21,21-трифтортевинон.

Показано, что взаимодействие тебаина с трифторацетилацетиленами происходит не как процесс [4+2]-циклоприсоединения, а как нуклеофильная атака атома азота тебаина на терминальный атом углерода ацетиленового фрагмента.

Показано, что для получения [4+2]-циклоаддуктов с трифторацетилацетиленами необходимо вводить в реакцию циклоприсоединения вместо самого тебаина его *N*-ацил-*N*-норпроизводные.

Показано, что [4+2]-циклоаддукты *N*-ацил-*N*-нортебаинов с трифторацетилацетиленами неустойчивы из-за наличия в их структуре 1,4-циклогексадиенового фрагмента и легко претерпевают внутримолекулярную перегруппировку в производные бензофураозина. Экспериментально доказано, что такую перегруппировку можно предотвратить, «перехватывая» [4+2]-циклоаддукт подходящим нуклеофилом.

Разработан эффективный метод синтеза 21,21,21-трифтортевинона – ключевого промежуточного соединения в синтезе 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов; метод позволяет получать этот продукт с высоким выходом и в мультиграммовых количествах.

Разработаны методы функционализации 21,21,21-трифтортевинона, приводящие к получению *серий* 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов, в том числе *N*-замещенных производных.

Показано, что присоединение реагента Рупперта-Пракаша по карбонильной группе легкодоступных тевинона и некоторых его производных представляет собой альтернативный путь синтеза 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов, включая 18,19-дигидропроизводные.

В исследованиях *in vivo* доказано, что 21,21,21-трифторорвинолы действительно проявляют свойства лигандов опиоидных рецепторов и могут обладать различными профилями фармакологической активности – от агонистической до антагонистической.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: анализ литературных данных, постановка целей и задач исследования, проведение синтетических исследований, обработка и анализ полученных результатов, подготовка результатов работы к публикации.

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва, Россия, 2009), 1-ой Российской конференции по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Москва, Россия, 2013) и XI всероссийской конференции «Химия фтора», посвященной 110-летию со дня рождения академика И. Л. Кнунянца (Москва, Россия, 2016).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 патента на изобретение и 3 тезиса докладов научных конференций.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей и списка литературы. Работа изложена на 157 страницах и содержит 69 схем, 2 таблицы и 15 рисунков. Библиография включает 127 ссылок.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

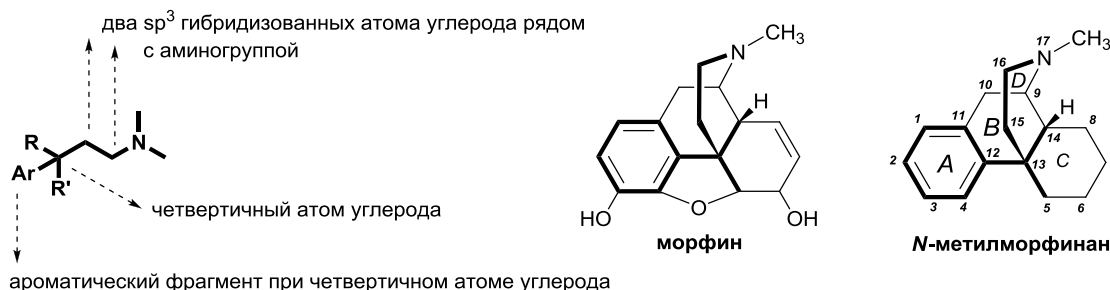
1.1. Лиганды опиоидных рецепторов.

В течение многих веков опиаты, а впоследствии и их синтетические производные (опиоиды), благодаря эффективности и относительной доступности, использовались для лечения острой и хронической боли. Хотя побочные эффекты и риск возникновения лекарственной зависимости ограничивает их применение в медицинских целях, другие классы анальгетических средств не являются достаточно эффективными обезболивающими средствами и по этой причине не являются полноценной альтернативой опиоидам. Понимание необходимости более эффективного и безопасного лечения пациентов с тяжелым болевым синдромом ставит перед химиками и фармакологами задачу по разработке новых препаратов – лигандов опиоидных рецепторов с более благоприятным соотношением анальгетической активности и выраженности побочных эффектов.

1.1.1. Опиоидный рецептор. Типы опиоидных рецепторов.

Первые предположения о существовании «анальгетического» рецептора были сделаны еще в 1954 году [8] на основании детального изучения геометрических особенностей большинства лекарственных средств морфинанового ряда, известных в то время. Предполагалось, что на поверхности такого рецептора имеется плоский липофильный сайт для связывания с ароматическим кольцом таких структур (кольцо *A*, схема 1), которое, в свою очередь, должно быть связано с четвертичным атомом углерода (атомом C(13) согласно общепринятой номенклатуре морфинанов). Рецептор также должен иметь полость для размещения двух sp^3 -гибридизованных атомов углерода пиперидинового кольца (C(15), C(16)) и анионный сайт для связывания с аминогруппой (N(17)).

Схема 1. Фармакофорный фрагмент потенциального анальгетика по Беккету-Кейзи, его расположение в структуре морфина. Нумерация атомов и обозначение колец приведены согласно общепринятой номенклатуре морфинанов.



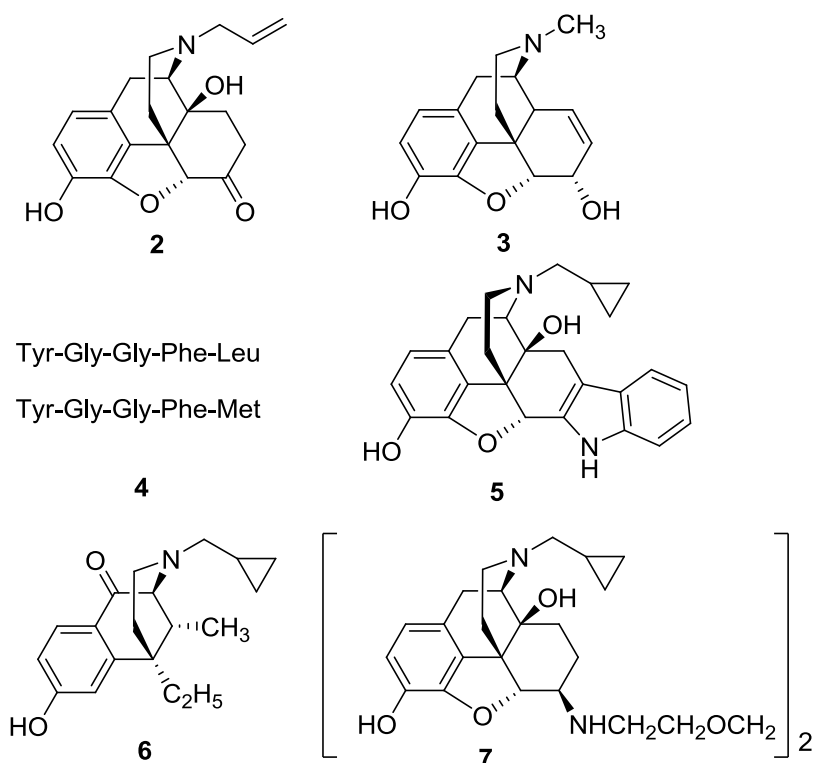
Исследования трех независимых лабораторий [9-11] в середине 1970-х годов доказали существование опиоидного рецептора в центральной нервной системе на основании стереоспецифического связывания опиатов, а также провели близкую параллель между активностью экзогенных лигандов (опиатов и опиоидов) и их способностью связываться (аффинностью) с данными рецепторами. На основании того факта, что налоксон (2) – известный на тот момент антагонист опиоидных рецепторов – может снимать эффект анальгезии, вызванной электрическим током, была выдвинута гипотеза о существовании в организме эндогенных веществ, вероятно, стимулирующих эти рецепторы (т. е. агонистов опиоидных рецепторов) [12].

В 1976 году В. Мартин и соавт. в результате исследований *in vivo* пришли к выводам о существовании нескольких типов опиоидных рецепторов [13]. Они выделили три основных типа рецепторов (μ -, κ - и σ -) на основании различающегося фармакологического профиля. Однако в 1992 году было доказано, что σ -рецептор по природе не является опиоидным, поскольку не активируется эндогенными опиоидными лигандами и не имеет чувствительности к налоксону (2) [14]. В 1977 году Дж. Лорд и соавт. [15] описали объект в семявыносящих протоках мыши, к которому имели высокое сродство эндогенные опиоидные лиганды (энкефалины и эндорфины). Это был новый тип опиоидных рецепторов, обозначенный как δ .

В 1990-х годах в ходе молекулярно-биологических исследований [16] устанавливалась структура, механизм действия опиоидных рецепторов и их распределение в организме с помощью четырех клонированных комплементарных ДНК, соответствующих трем известным опиоидным рецепторам (μ , δ и κ) и одному орфановому рецептору – ноцицептиновому (ORL₁). Хотя опиоидные лиганды не проявляют к последнему высокого сродства, он был отнесен к данному типу на основании гомологичности (49-50%) с остальными «классическими» опиоидными рецепторами и того факта, что он опосредует ингибирование аденилатциклазы эторфином (неселективным агонистом опиоидных рецепторов) [17]. Кроме указанных выше четырех типов опиоидных рецепторов существуют предположения о существовании ещё нескольких типов (ϵ -, ι -, λ - и ξ -). В настоящее время известны несколько селективных агонистов и антагонистов предполагаемого ϵ -рецептора [18], однако в отличие от «классических» опиоидных рецепторов его не удалось клонировать.

Помимо ноцицепции, опиоидные рецепторы опосредуют также ряд важных физиологических функций организма: желудочно-кишечную, эндокринную и функции периферической нервной системы, а также играют роль в процессах познания [19]. С момента доказательства существования нескольких типов опиоидных рецепторов делались попытки связать каждый тип с клинически важными физиологическими эффектами, которые возникают при взаимодействии с ним селективных лигандов [20]. Для μ -рецепторов агонистом является морфин (**3**). Опосредуемые μ -рецепторами физиологические процессы – ноцицепция, дыхание, двигательная активность, терморегуляция, функции сердечно-сосудистой системы, обучение и память, секреция гормонов и иммунная функция, питание и кишечный транзит. Селективные агонисты данного типа рецепторов приводят (наряду с сильным анальгетическим эффектом) к эйфории, угнетению дыхания, парезу кишечника, гипер- или гипотермии, миозу, брадикардии, а также тяжелой физической зависимости. Первым найденным

антагонистом μ -рецепторов явился налоксон (2). С δ -рецепторами в основном происходит связывание энкефалинов (4). Антагонистом δ -рецепторов является налтриндол (5). Считается, что, наряду с повышением двигательной активности, к функции δ -рецепторов относятся эффекты, связанные с восприятием действительности: связывание с ним агонистов вызывает эффекты подобные антидепрессантам. Агонистом κ -рецепторов является этилкетоциклозоцин (6), первым антагонистом – TENA (7). κ -Рецепторы также участвуют в регуляции нескольких функций: ноцицепции, диуреза, пищевого поведения и нейроэндокринной секреции.



В 2012 году с помощью метода кристаллизации *in meso* с заменой части рецептора на T4-лизоцим были получены кристаллы и данные рентгеноструктурного анализа структур трех классических опиоидных рецепторов: μ [21], δ [22], κ [23], а также ноцицептинового рецептора (ORL₁) [24]. Рецепторы были зафиксированы в виде комплексов с лигандами-антагонистами, т. е. в конформациях, соответствующих «неактивному» состоянию рецепторов. Был подтвержден тот факт, что опиоидный рецептор состоит из семи трансмембранных спиралей и относится к семейству

рецепторов, сопряженных с G-белками (GPCR, G-protein coupled receptors). Связывающий карман рецептора можно разделить на две отдельные области. Нижняя часть данного кармана является высоко консервативной (мало различающейся) среди отдельных типов опиоидных рецепторов, а его верхняя часть содержит дивергентные остатки, которые отвечают за его принадлежность к конкретному типу, что приводит к возможной селективности связывания того или иного лиганда [23].

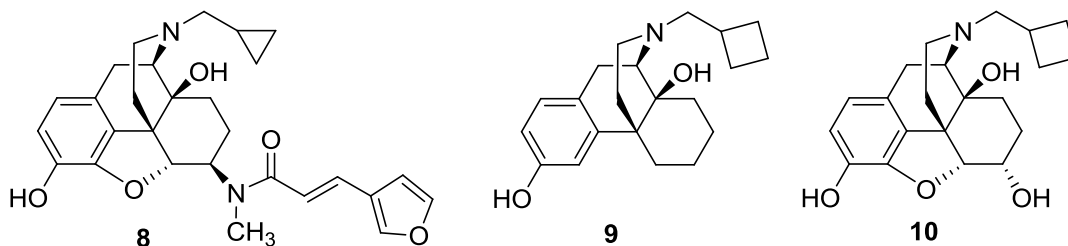
Все эти данные говорят в пользу выдвинутой ранее концепции «сообщение-адрес» (message-address concept) для описания взаимодействия лиганда с опиоидным рецептором [25], согласно которой в одной и той же зоне рецепции содержится одновременно участок связывания, отвечающий за эффективность («сообщение»), и участок, отвечающий за селективность («адрес»). С этими областями происходит связывание соответствующих фармакофорных фрагментов лиганда: отвечающего за связывание с рецептором (фармакофор-сообщение), и за селективность и возникновение биологического действия (фармакофор-адрес).

По вопросам взаимодействия лиганда с опиоидным рецептором имеется обзор, который дает широкое представление о существующих в этой области теориях [26].

Для создания лекарств, основанных на терапевтическом действии опиоидов, но с пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов, решающим фактором является понимание специфической конформации рецептора, которая стабилизируется опиоидом для селективного активирования сигнального пути. Этот важный аспект связывания лиганда с опиоидным рецептором не охватывается последними исследованиями кристаллических структур опиоидных рецепторов и является предметом дальнейших работ в этой области. В частности, кристаллические структуры «активированных» (связанных с лигандами-агонистами) опиоидных рецепторов могут дать полезную информацию для оценки механизмов, лежащих в основе функции рецептора [27]. Имеются также доказательства

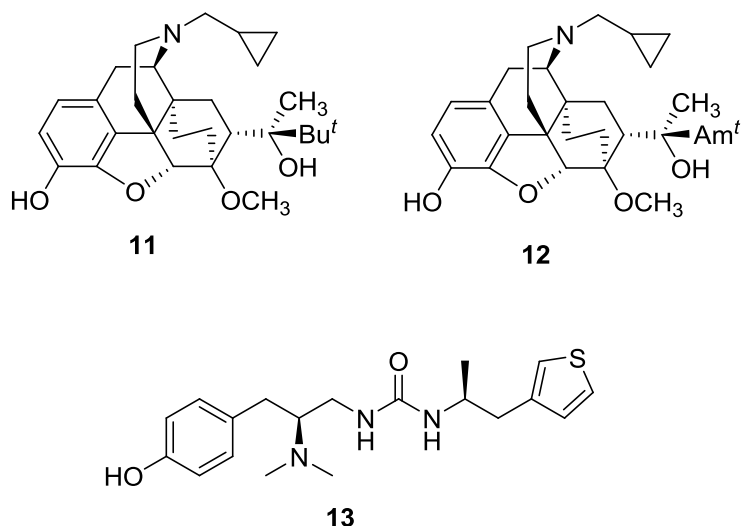
[28] того, что различные типы опиоидных рецепторов могут быть локализованы в виде ассоциатов (кластеров) друг с другом или с другими типами рецепторов, сопряженных с G-белками, формируя димеры или олигомеры, что приводит к изменению их сигнальных свойств. В частности, было выдвинуто предположение, что ϵ -рецептор является как раз димеризованной или гетеродимеризованной структурой опиоидных рецепторов [29]. Данный факт осложняет решение вопроса о строении различных типов опиоидных рецепторов и о соответствии им селективных лигандов с целевым фармакологическим профилем.

Хотя считается, что именно агонисты μ -опиоидных рецепторов являются эффективными анальгетиками, в последние годы селективные агонисты именно κ - и δ -опиоидных рецепторов [30] представляются особенно перспективными для этой цели, так как ожидается, что наличие анальгетического и других полезных эффектов у таких лигандов сопровождается пониженной вероятностью возникновения побочных эффектов, характерных для μ -агонистов. Так был разработан препарат налфурафин (**8**) (κ -агонист) [31], который явился первым заявленным «ненаркотическим опиоидом» и предполагался к использованию в качестве анальгетика в хирургии. Однако из-за значительного седативного эффекта в малых дозах он используется лишь в качестве средства против зуда, связанного с гемодиализом. В клинической практике нашли также ограниченное применение частичные агонисты μ/κ -рецепторов (буторфанол (**9**), налбуфин (**10**)).



В последнее время большое внимание уделяется поиску эффективных лекарственных средств среди бифункциональных μ /ORL₁-агонистов [32] на основании гипотезы о том, что агонисты ноцицептивного (ORL₁) рецептора блокируют развитие толерантности и зависимости, вызванное применением морфина. Так бупренорфин (**11**) [33] – частичный μ /ORL₁-агонист и κ/δ -антагонист – является широко используемым в клинической практике эффективным анальгетиком со сниженным уровнем побочных эффектов. BU80828 (**12**) – гомолог бупренорфина (также μ /ORL₁-агонист) – в настоящее время проходит доклинические испытания на макаках-резусах [34] Его анальгетический эффект выражен сильнее и длится дольше, чем эффект бупренорфина.

Однако недавно данные полученной кристаллической структуры μ -опиоидного рецептора позволили эффективно провести компьютерный скрининг (молекулярный докинг) по отношению к ортостерическому карману неактивного μ -опиоидного рецептора большой библиотеки (более 3 млн. структур) потенциальных селективных агонистов и выявить новый хемотип лигандов, а среди них – соединение-лидер PZM21 (**13**) – эффективный анальгетик с пониженным уровнем побочных эффектов [35].



Вновь синтезированный потенциальный лиганд опиоидного рецептора проходит ряд доклинических испытаний, включающих исследования *in vitro* и *in vivo*.

1.1.2. Определение аффинности опиоидных лигандов. Стандартные модели ноцицептивного раздражения.

Аффинность и селективность связывания лиганда с рецепторами (также как и относительная плотность распределения определенного типа опиоидных рецепторов в тканях или органах) изучается *in vitro* с помощью ингибирования связывания с рецепторами (в мембранах мозга различных видов животных) меченых радиоактивными изотопами стандартных лигандов, являющихся селективными агонистами различных типов опиоидных рецепторов. Такими лигандами являются: [³H]DAMGO – для μ -, [³H]U69593 – для κ -, [³H]DPDPE – для δ -рецепторов [36].

Существует также набор стандартных тестов, предназначенных для оценки *in vivo* на грызунах анальгетической активности опиоидов (тесты «корчи», «горячая пластина» и «tail-flick», «клипсирование», являющиеся, соответственно, моделями боли, вызванной химическим, термическим и механическим раздражением). Все они основаны на статистической обработке ответной реакции животного на ноцицептивное воздействие, различающееся по типу раздражения, его интенсивности и длительности [37].

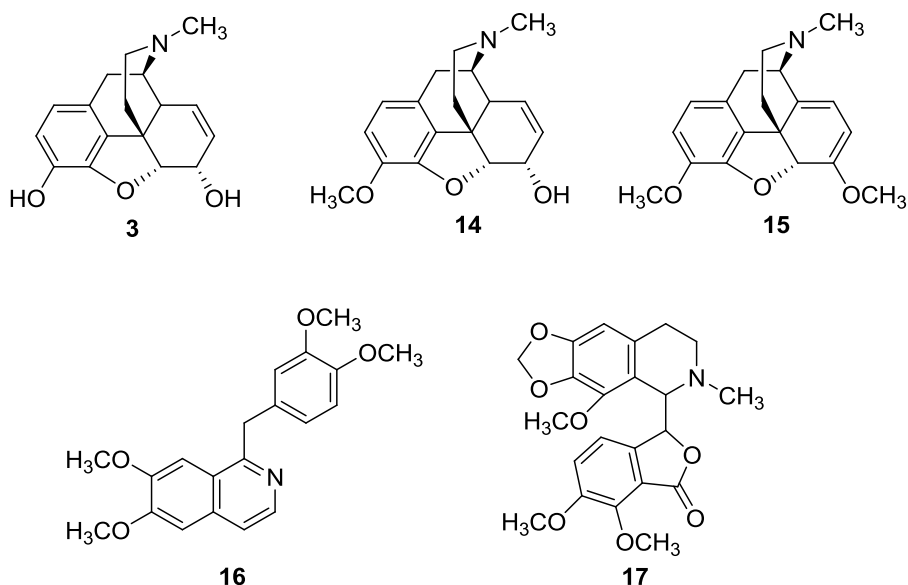
1.1.3. Механизм действия опиоидов на клеточном уровне. Антиноцицептивное действие. Побочные эффекты. Механизм возникновения физической зависимости.

Активация опиоидного рецептора с помощью лигандов (например, активация μ -опиоидного рецептора с помощью морфина) постадийно приводит к закрытию потенциал-чувствительных кальциевых каналов, стимуляции эффлюкса калия (что приводит к гиперполяризации клетки) и уменьшению образования циклоаденозинмонофосфата (цАМФ) посредством ингибирования аденилатциклазы. В итоге это приводит к уменьшению возбудимости нейрональных клеток, что влечет за собой снижение передачи нервных импульсов наряду с ингибированием высвобождения нейромедиаторов [38].

Характерным и наиболее опасным побочным эффектом агонистов опиоидных рецепторов является угнетение дыхательного центра, которое при больших дозах может привести к остановке дыхания. Под влиянием морфина повышается тонус гладкой мускулатуры внутренних органов, в том числе сфинктеров желудочно-кишечного тракта, что приводит к ослаблению перистальтики и возникновению запора. Морфин и многие его производные вызывают выраженную эйфорию, при неоднократном применении быстро развивается болезненное пристрастие (наркотическая зависимость – физическая и психическая). Изучение гибридных клеток нейробластомы еще в 70-е годы [39] позволило впервые сделать предположение о возможном молекулярном механизме этого заболевания: здесь, как и *in vivo*, лиганды опиоидных рецепторов, в том числе и эндогенные, ингибируют аденилатциклазу клеточной мембраны и таким образом снижают концентрацию цАМФ, являющегося вторичным мессенджером при формировании клеточного ответа. Этот эффект носит, однако, временный характер, так как клетка компенсирует пониженную активность фермента синтезом дополнительных его порций. Повышенная концентрация фермента требует более высокой концентрации опиоидного лиганда для достижения такого же ингибирующего эффекта. Это явление описывается термином толерантность («привыкание»). Если затем ингибитор удалить отмывкой, то концентрация цАМФ достигает значительно более высокого уровня, чем в норме, поскольку в клетке присутствует аденилатциклаза в количестве, значительно превышающем нормальное. Из-за множественности действия этого фермента на клеточный метаболизм, его избыток сдвигает метаболический баланс и происходит нарушение деятельности клетки, подобно абсисцентному синдрому (синдрому отмены) у человека, зависимого от лекарства. Клетка теперь нуждается в таких соединениях в качестве ингибиторов, становится лекарственно зависимой [40].

1.1.4. Экзогенные лиганды. Опиаты. Опиоиды.

Одним из важнейших типов экзогенных опиоидных лигандов являются опиаты, а также продукты их химической модификации – опиоиды¹. Источником опиатов является опиум [41] – латекс, получаемый из сока незрелых растений различных сортов мака. Он представляет собой сложную смесь сахаров, белков, липидов, смол, восков, пигментов, воды и других компонентов. Алкалоиды (всего около пятидесяти, которые возможно выделить в чистом виде) составляют около 20-25% его массы. Общее содержание алкалоидов зависит от условий произрастания: места, климата, погоды, состояния почвы, внесенных удобрений, сорта и возраста растения [42]. Основные алкалоиды опиума относятся к двум классам соединений: производным фенантрена (морфин **3**, кодеин **14**, тебаин **15**) и бензилизохинолина (папаверин **16**, носкапин **17**).



Алкалоиды имеют радикально различающийся фармакологический профиль. Морфин (**3**) обладает сильным обезболивающим действием. Кодеин (**14**) используется как слабый анальгетик. Хотя его обезболивающий эффект слабее, чем у морфина (**3**), он характеризуется значительной активностью

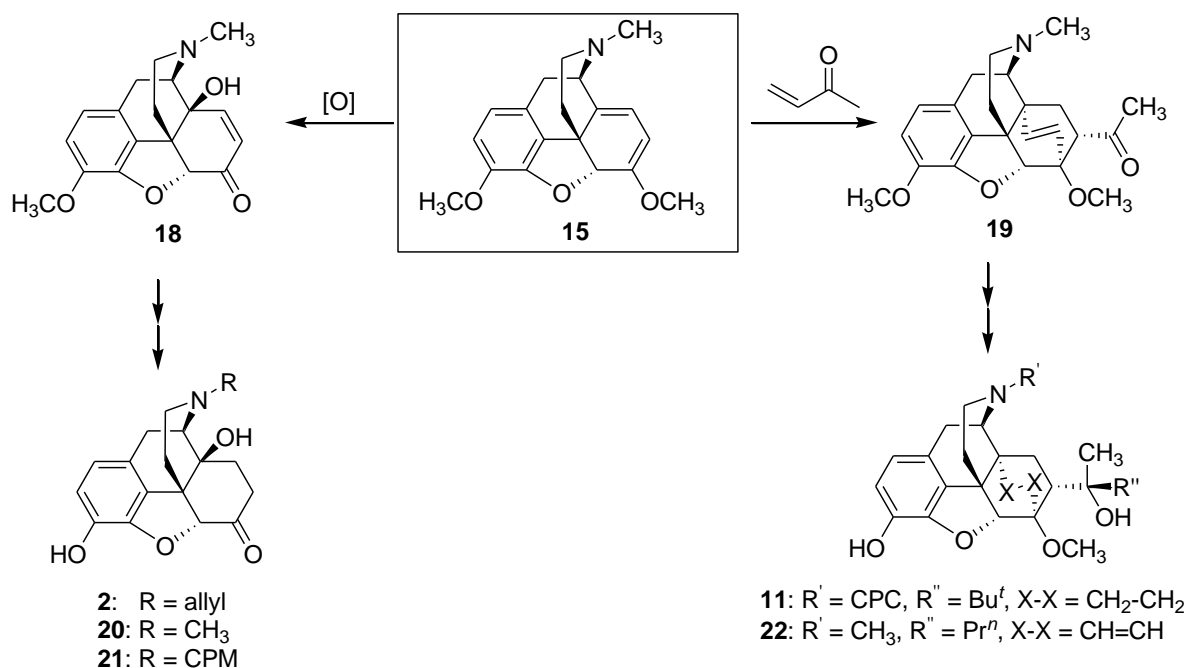
¹ Здесь необходимо отметить, что, в широком смысле, к опиоидам относят *любые* лиганды опиоидных рецепторов, независимо от их химического строения.

при пероральном применении, а также широко используется как противокашлевый препарат. Папаверин (**16**) – спазмолитик, релаксант гладкой мускулатуры с низкой активностью в отношении ЦНС. Носкапин (наркотин, **17**) обладает преимущественно противокашлевым действием.

Природный алкалоид тебаин (**15**) является минорным алкалоидом мака снотворного, *Papaver somniferum* (содержание в опиуме около 0,3%), и основным алкалоидом мака прицветникового, *Papaver Bracteatum* (содержание в опиуме 0,2-0,8%, что составляет до 90% от общего содержания алкалоидов). Этот вид мака не содержит морфина (**3**) и кодеина (**14**). Сам природный изомер, (-)-тебаин (**15**), весьма токсичен, не обладает анальгетическим эффектом, вызывает судороги, подобно стрихнину, и при попадании в организм в достаточных количествах приводит к летальному исходу [43]. Тем не менее, в очень небольших количествах тебаин входит в состав анальгетического лекарственного средства *омнопон*.

Однако исключительную ценность тебаин представляет в качестве сырья для получения множества различных морфинановых производных (Схема 2), в том числе, целого ряда высокоэффективных синтетических анальгетиков и антагонистов опиоидных рецепторов, используемых в медицине и ветеринарии [44, 45], таких как налоксон **2**, оксиморфон **20**, налтрексон **21**, бупренорфин **11**, эторфин **22**, и др.

Схема 2.



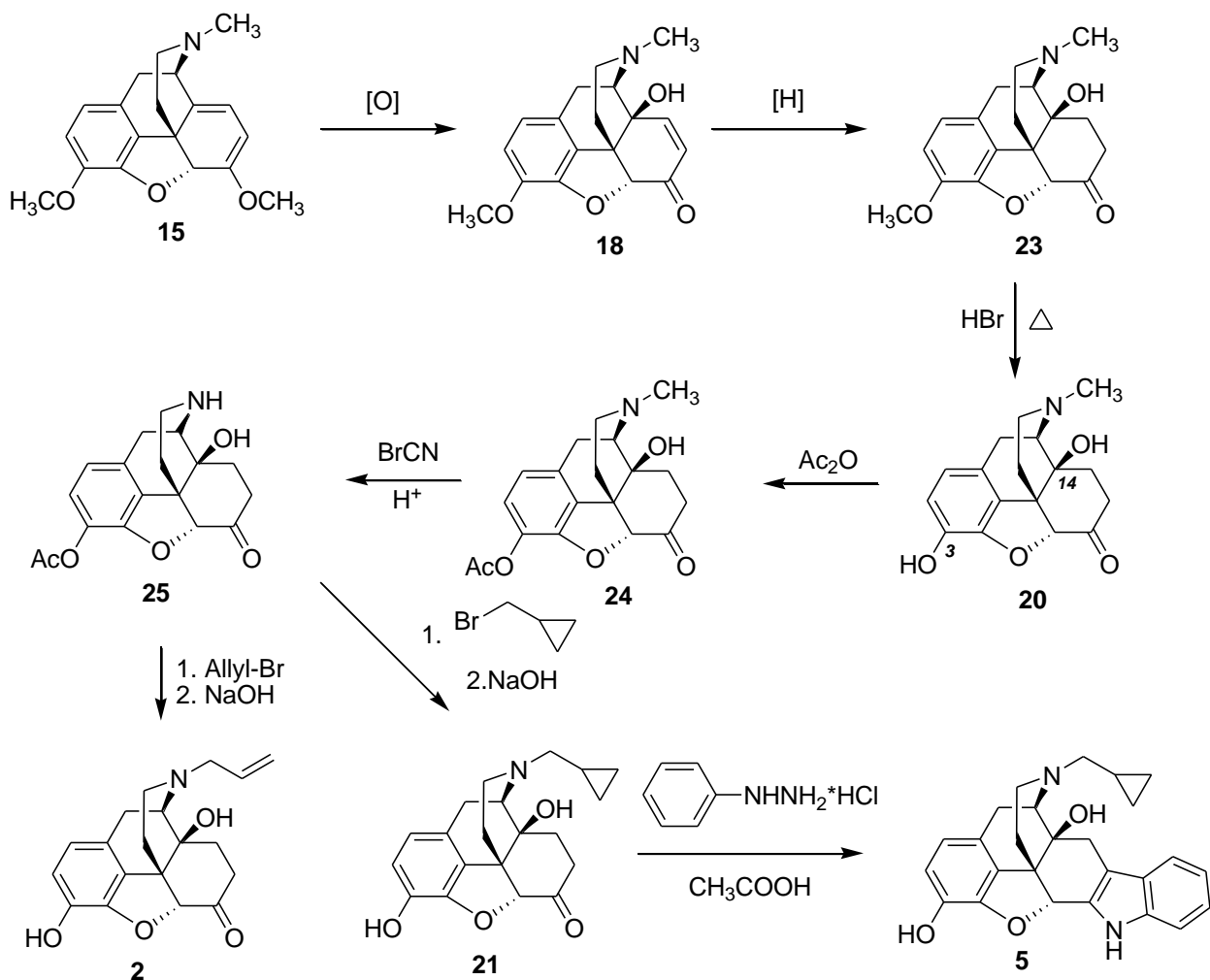
В настоящее время практически весь тебаин перерабатывается для этой цели. Два основных пути модификации его структуры основаны на наличии в кольце С тебаина сопряженной диеновой системы (в отличие от морфина и кодеина) и заключаются в окислении её с образованием 14-гидроксикодейнона (**18**) и, далее, в получении его производных, либо в использовании диеновой системы для проведения реакций циклоприсоединения с образованием производных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина (например, **19**) и их дальнейшей модификацией.

1.2. Основные пути модификации тебаина.

1.2.1. Окисление тебаина.

Один из важнейших типов производных морфиновых алкалоидов, а именно 14β-гидроксипроизводные, получают из тебаина в результате превращений в соответствии со схемой 3.

Схема 3.



Окисление тебаина (**15**) пероксидом водорода или надкислотами в органических кислотах [46] с последующим восстановлением 14β-гидрокси Кодеина (**18**) приводит к оксикодону (**23**), который при 3-О-деметилировании превращается в 14-гидроксидигидроморфон (оксиморфон) (**20**) [47] – наркотический анальгетик, в 10 раз более мощный, чем морфин (**3**). Прямое алкилирование производного нороксиморфона (**25**) аллилбромидом приводит к налоксону (**2**) [48]. Введением в нороксиморфон (**25**) циклопропилметильной группы получен налтрексон (**21**) [49]. Налоксон (**2**) и налтрексон (**21**), устраняющие все терапевтические и физиологические эффекты опиоидов, являются так называемыми «чистыми» антагонистами опиоидных рецепторов. В отличие от налоксона, физиологический эффект налтрексона развивается более медленно, но продолжается в течение гораздо

более длительного времени (до 72 ч вместо 30 мин.). Кроме того, налтрексон превосходит налоксон по биодоступности: антагонистическая активность налтрексона проявляется при пероральном способе введения препарата, в результате чего он применяется в таблетированных лекарственных формах, в то время как налоксон используется только в инъекционных формах.

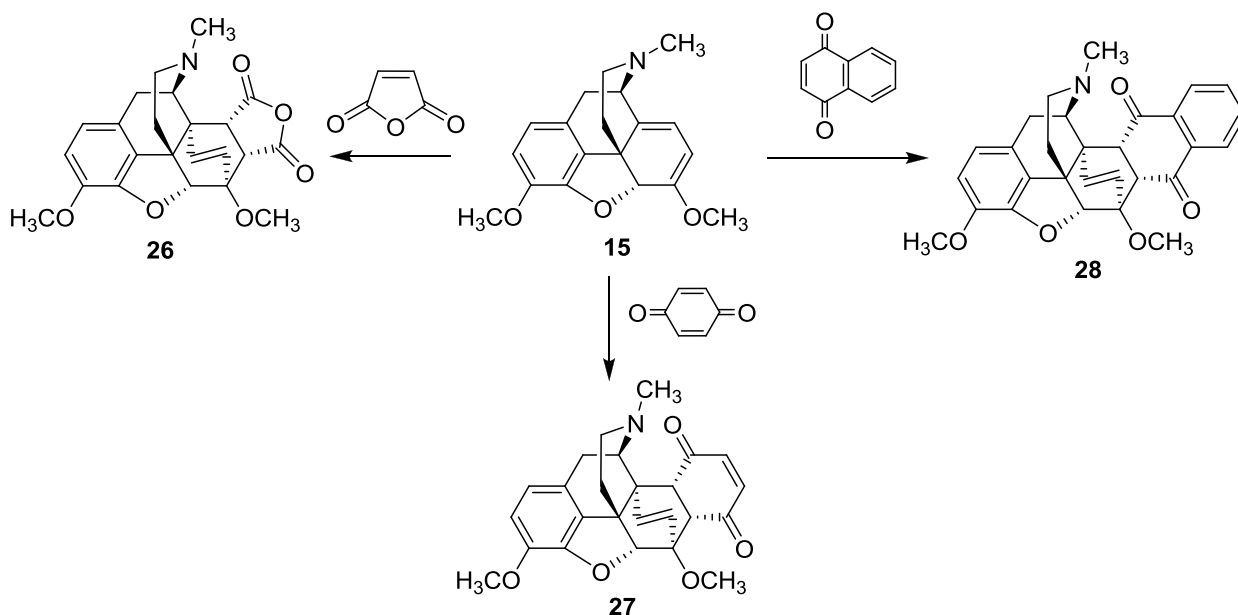
Гетероциклизацией производных оксикодона можно получать производные индола, которым в последнее время уделяется большое внимание фармакологов, в частности налтриндолу (**5**) – высокоселективному антагонисту δ -опиоидных рецепторов [50].

1.2.2. Реакции Дильса-Альдера с участием тебаина. Тевинон и его производные (соединения Бентли).

Благодаря наличию электронобогатого (за счет наличия 6-MeO-заместителя) сопряженного диенового фрагмента, тебаин (**15**) легко вступает в реакции циклоприсоединения с различными диенофилами [51]. Диенофил сближается с диеновой системой тебаина со стороны атома азота, т. е. с пространственно более доступной стороны, и реакция протекает под электронным контролем (монозамещенные диенофилы образуют только C(7)-замещенный аддукт; соответствующая нумерация приведена ниже: см. Схему 5). Причем, как правило, получаются только 7α -замещенные производные. 7β -Изомеры в небольших количествах образуются только в реакциях **15** с метилвинилкетонем, этилакрилатом, акрилонитрилом [1].

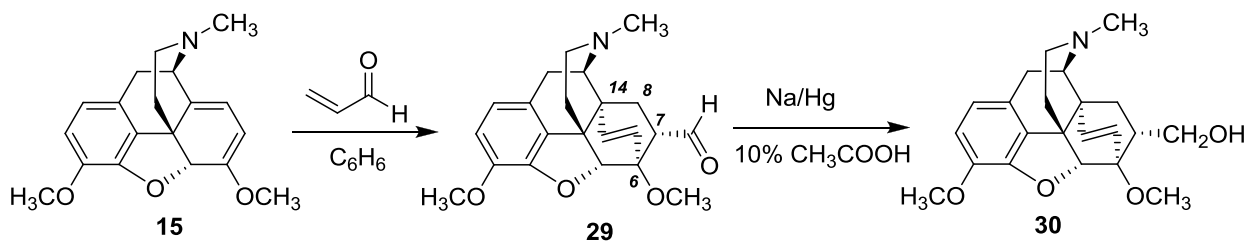
Первые примеры использования тебаина в реакциях циклоприсоединения были сделаны В. Зандерманом и К. Шопфом еще в 1938 году, причем эти авторы использовали только симметричные диенофилы – малеиновый ангидрид (аддукт **26**) и хиноны (аддукты **27** и **28**) [52, 53] (Схема 4).

Схема 4.



Несимметричный диенофил в реакцию [4+2]-циклоприсоединения с **15** был впервые введен только в 1947 году С.И. Каневской и С.Ф. Митрягиной, которым удалось получить аддукт с акролеином **29** [54] (Схема 5). Хотя в то время авторам не удалось детально установить строение этого аддукта [ориентацию 6,14-этиленового мостика (*эндо*- или *экзо*-аддукт), положение (C(7) или C(8)) и ориентацию (α или β) альдегидного заместителя относительно плоскости кольца C], именно ими впервые было высказано предположение о перспективности использования аддуктов тебаина с несимметричными олефинами, содержащими оксо-функцию для оценки роли этой группы в физиологическом ответе, а также для осуществления дальнейших химических превращений аддуктов, основанных на ее модификации. Действительно, оказалось, что 6,14-*эндо*-этилен-7-формилтетрагидротебаин (**29**) и его производное - 6,14-*эндо*-этилен-7-гидроксиметилтетрагидротебаин (**30**) обладают анальгетической активностью, схожей с морфином, однако более низкой токсичностью [55].

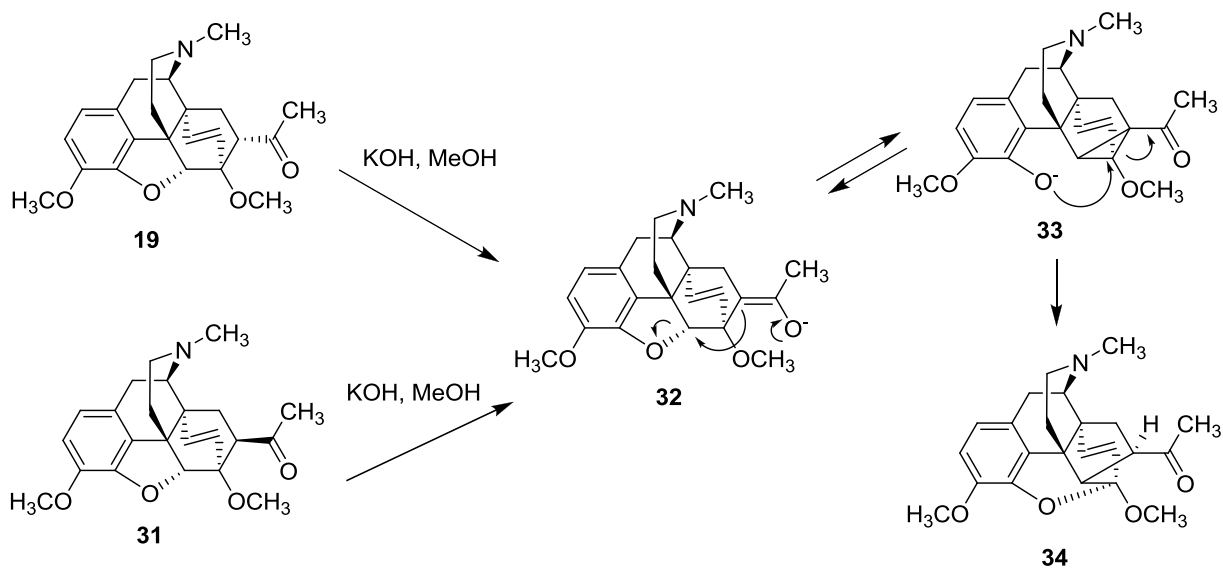
Схема 5.



Химические превращения полученных аддуктов (**26-28**) в дальнейшем тщательно изучались К. Бентли в 1950-х годах [56-62], однако основополагающие работы в этой области были сделаны им несколько позднее [1-6, 63]. Именно К. Бентли показал, что реакция тебаина с метилвинилкетонem приводит к получению *7α*-ацетил-6,14-эндо-этенo-6,7,8,14-тетрагидртебаина (**19**, Схема 2) [1] – важного предшественника целого класса лигандов опиодных рецепторов.

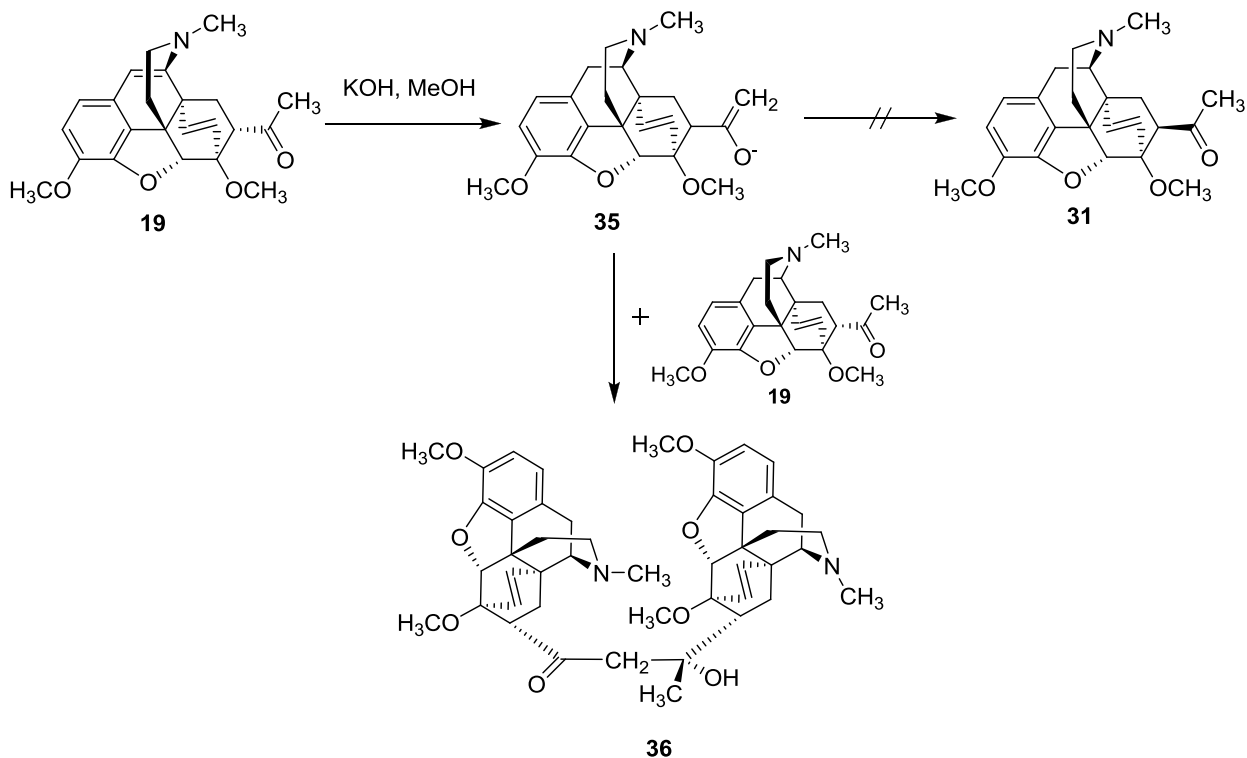
В процессе получения **19** было обнаружено, что, хотя стерические факторы благоприятствуют образованию продукта с *7α*-заместителем, образуется также *7β*-изомер **31**, который удалось выделить с очень маленьким выходом (0,5%) [1]. Подтверждение абсолютной конфигурации при C(7) было проведено параллельно в работе [64] с помощью сравнительного анализа химических сдвигов протонов H(*7β*), H(*8α*) и H(*8β*) структуры **19** и H(*7α*), H(*8α*) и H(*8β*) структуры **31** и соответствующих констант спин-спинового взаимодействия в ¹H-ЯМР спектрах изомеров. Доказательством того, что два продукта, образующиеся в реакции, являются именно эписмерами, а не C(7)- и C(8)-замещенными аддуктами, является тот факт, что катализируемая основанием перегруппировка обоих изомеров ((*7α*) и (*7β*)), протекающая через промежуточное образование енолят-иона **32**, приводит к одному и тому же продукту **34** (Схема 6). Подобная перегруппировка может происходить и под действием реактива Гриньяра в качестве основания [6].

Схема 6.



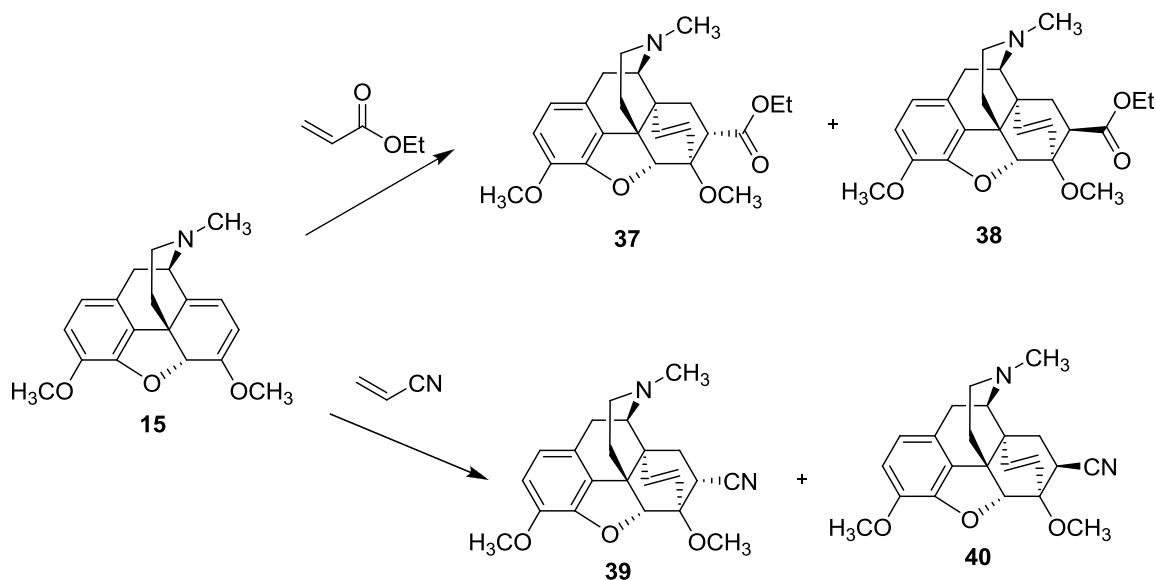
При попытках конвертировать 7 α -изомер кетона (19) в равновесную смесь 7 α - и 7 β -изомеров (19+31) через тот же енолят-ион 32 был получен кетол 36, в результате атаки первично образующегося енолят-иона 35 на неенолизованный кетон 19 (Схема 7).

Схема 7.



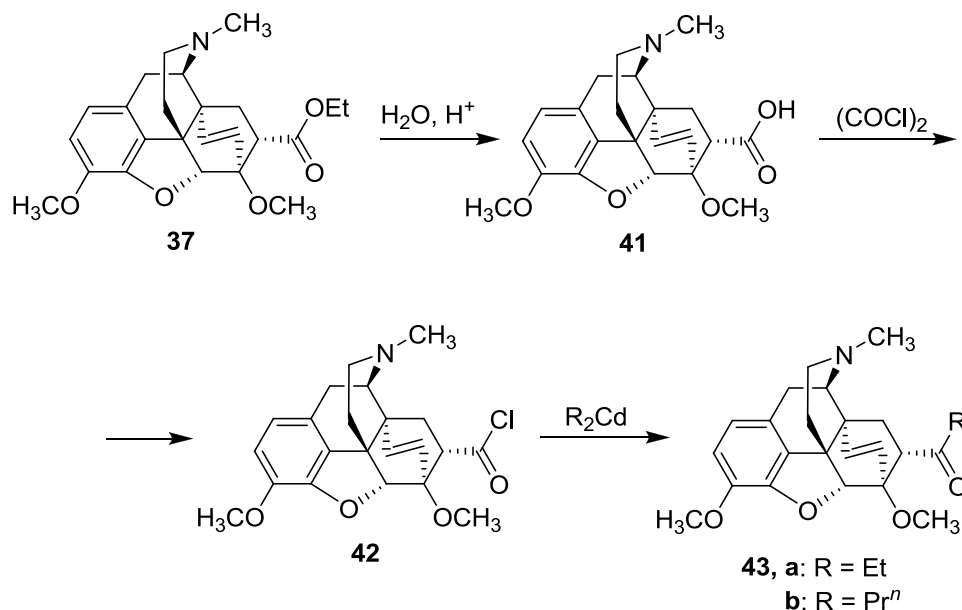
7β -Аддукт образуется также в некоторых количествах в реакции этилакрилата с тебаином (**15**) (соотношение 7α (**37**) : 7β (**38**) равно 94:6). В реакции **15** с акрилонитрилом образуется смесь примерно одинаковых количеств 7α - и 7β -эпимеров (**39** и **40** соответственно) (Схема 8).

Схема 8.



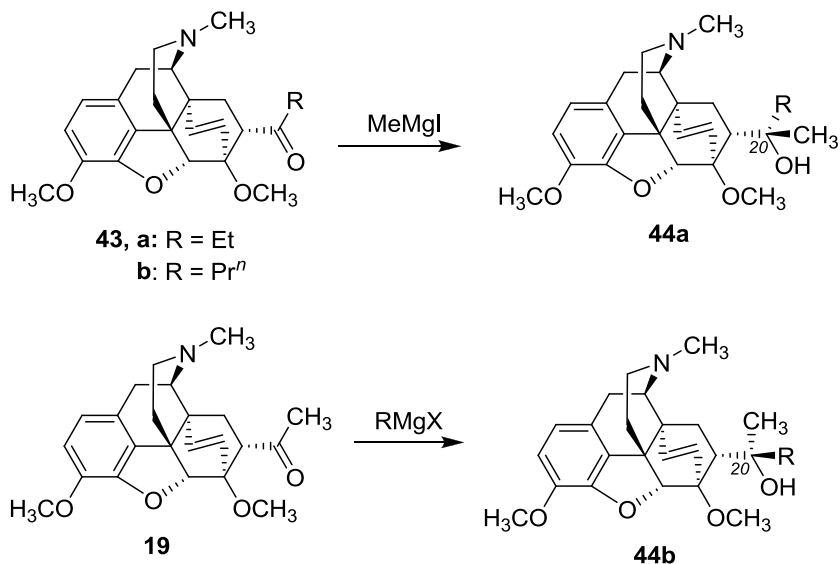
Получить другие кетоны с C(20)-алкильным заместителем, а именно **43a** (R = Et), **43b** (R = Prⁿ) Бентли удалось с помощью реакции кадмийорганических соединений с хлорангидридом **42**, полученным из соответствующей кислоты **41** (Схема 9) [1].

Схема 9.



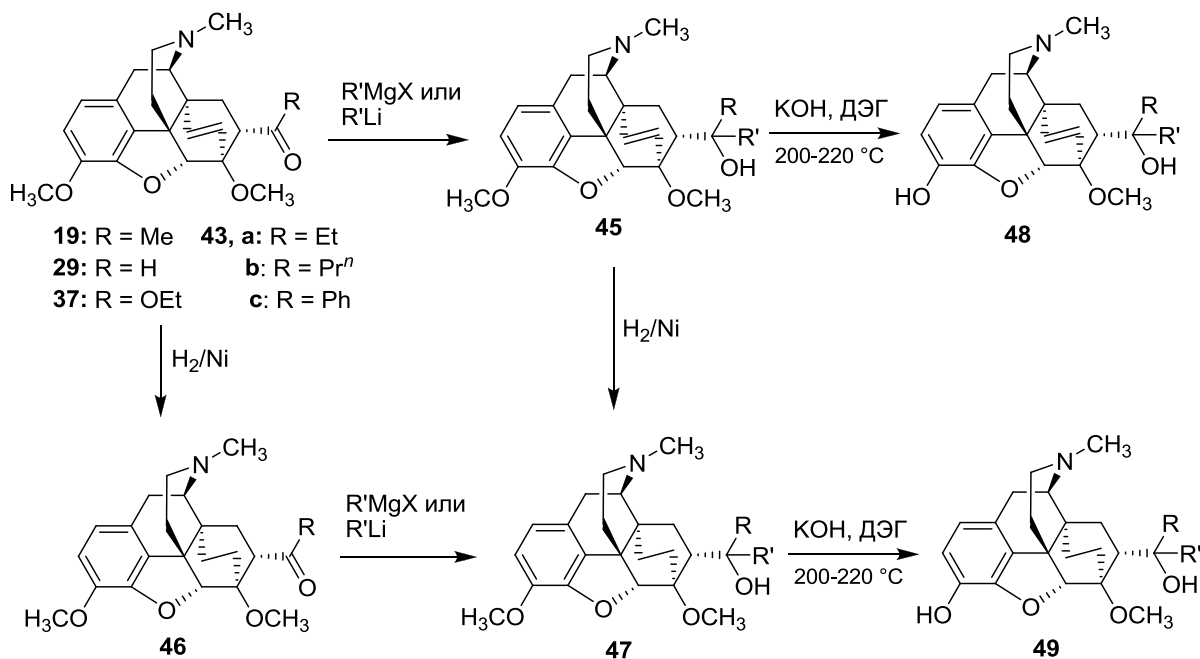
Под действием MeMgI эти кетоны **43a,b** конвертируются в спирты **44a** с $20S$ -конфигурацией, которые эпимерны спиртам **44b**, получаемым при действии RMgX ($\text{R} = \text{Et}, \text{Pr}^n$) на **19** (Схема 10).

Схема 10.



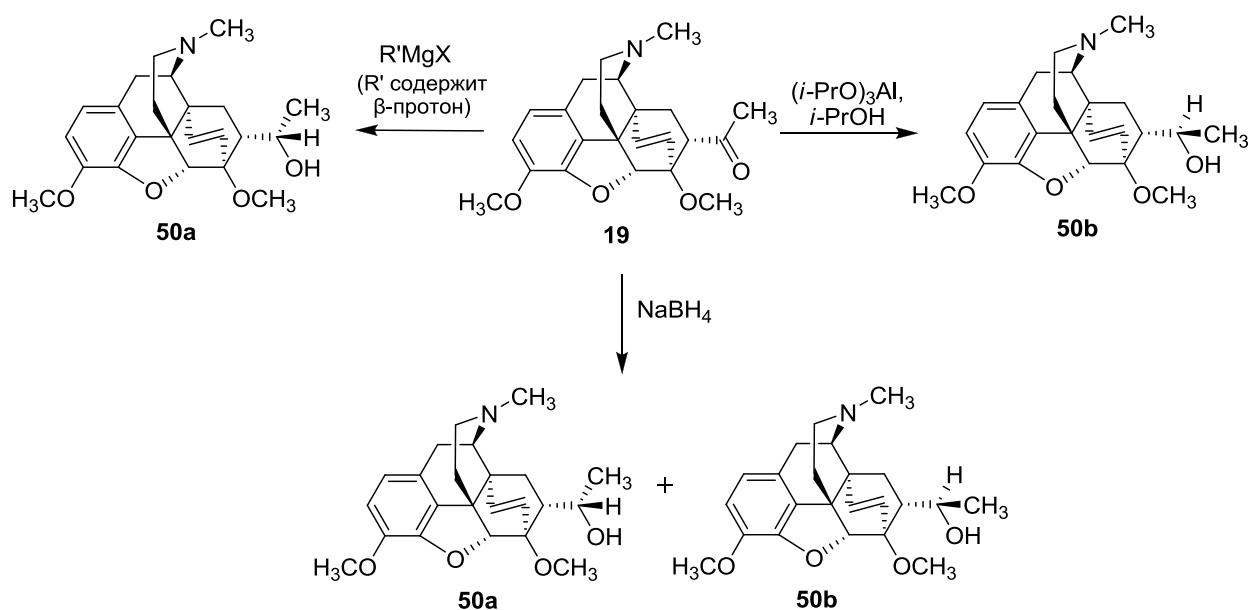
Позднее Бентли описал получение целой серии вторичных и третичных спиртов **45** с различными алкильными и арильными заместителями действием реактивов Гриньяра или литийорганических соединений на 7α -замещенные альдегид **29**, кетоны **19**, **43a-c**, сложный эфир **37** (Схема 11) [2].

Схема 11.



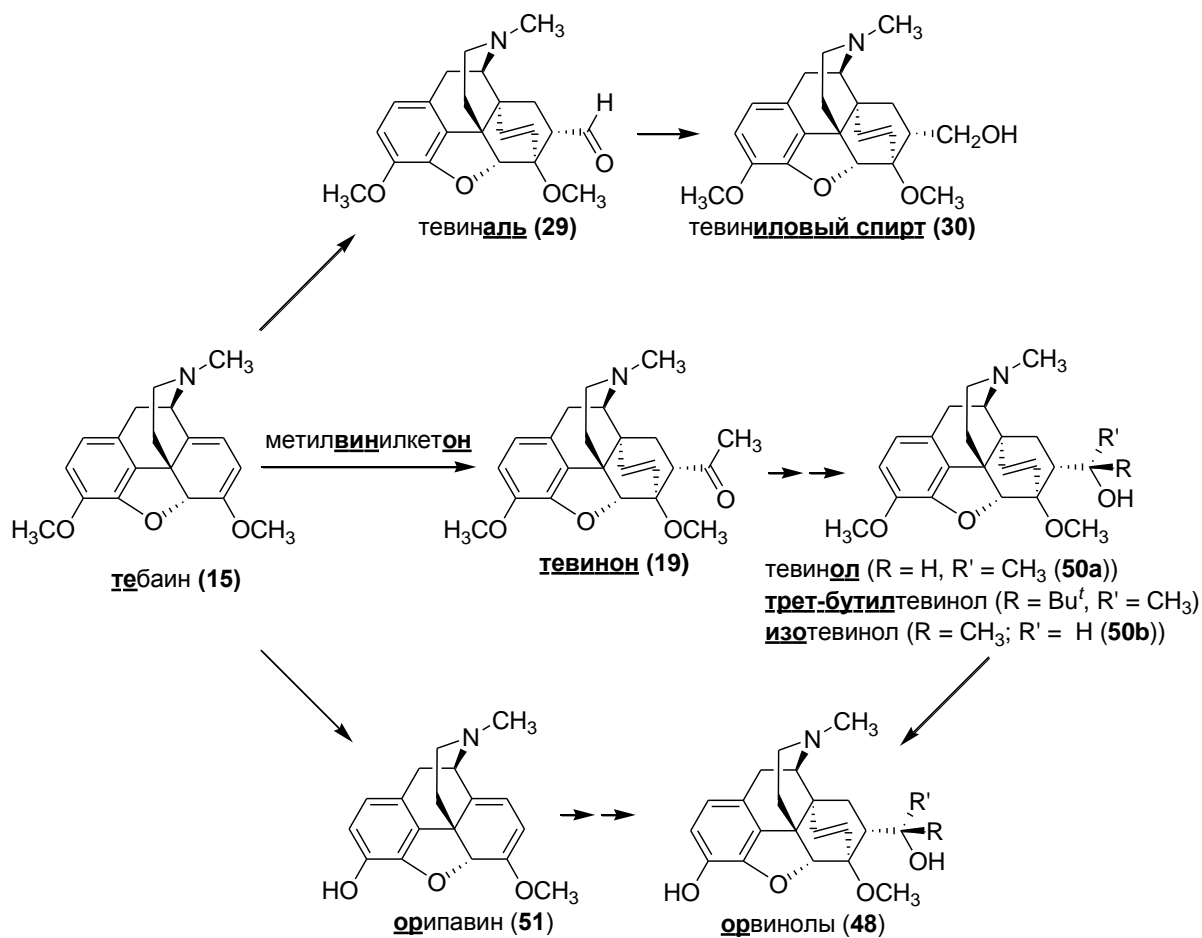
Стоит отметить, что в случае использования реактивов Гриньяра реакция отличается значительной стереоселективностью. Однако, если реактив Гриньяра содержит β -протоны, то вместо реакции присоединения по карбонильной группе обычно с высокой степенью стереоселективности происходит восстановление кетонов **19**, **43a-c** с образованием соответствующего вторичного спирта **45** ($R' = H$), имеющего (20*S*)-конфигурацию (Схема 11). В частности, реакция **19** с *n*-пропил- и *изобутил*магнийгалогенидами приводит к вторичному спирту (20*S*)-**50a** (Схема 12). Восстановление же **19** по Меервейну-Понндорфу приводит преимущественно к 20*R*-эпимеру этого спирта (**50b**) (95%), а восстановление кетона **19** боргидридом натрия протекает неселективно, приводя к образованию смеси 20*R*- и 20*S*-эпимеров **50a** и **50b** в соотношении приблизительно 1:1 (Схема 12). С литийорганическими соединениями кетоны **19**, **43a-c** реагируют несколько менее стереоселективно, чем с реактивами Гриньяра (Схема 11). Образования вторичных спиртов **50a** и **50b** в этом случае не наблюдалось [2].

Схема 12.



В той же работе [2] предложена простая система номенклатуры весьма сложных по структуре C(20)-замещенных производных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротебаина (Схема 13), позволившая избавиться от довольно громоздких названий этих соединений. В основу новой системы, получившей впоследствии широкое употребление вследствие своей простоты и удобства, К. Бентли положил очень короткое тривиальное название, которое он дал ключевому для всей серии соединений данного типа, кетону **19**, рассматривая остальные соединения в качестве его производных. В соответствии в этой идеей, кетон **19**, являющийся аддуктом тебаина и метилвинилкетона получил тривиальное название «тевинон». Тогда получаемые из кетона **19** спирты **45**, содержащие гидроксигруппу при C(20), вполне логично, стали называться тевинолами. При этом группа R при C(20), в отличие от уже имеющейся в этом положении метильной группы, которая вошла в структуру молекулы в составе метилвинилкетона, рассматривается как обычный заместитель. Соответственно, если $R = Me$, то соответствующий спирт называется метилтевинолом, при $R = Et$ – этилтевинолом и т.д. Здесь уместно также упомянуть, что альдегид, соответствующий тевинону, согласно рассматриваемой номенклатуре, получил название «тевиналь» (**29**), соответствующий ему спирт – «тевиниловый спирт» (**30**), а кислота **41**, формально являющаяся продуктом окисления тевиналя, называется тевиноевой (т.е. на схеме 9: хлорангидрид **42** и сложный эфир **37** – это «тевиноилхлорид» и «этилтевиноат» соответственно). Необходимо специально подчеркнуть, что название «тевинолы» впоследствии закрепилось за спиртами, в которых абсолютная конфигурация асимметрического центра при C(20) соответствует изображенной на схеме 12 для соединения **50a**. Эпимерные спирты, имеющие противоположную абсолютную конфигурацию при C(20), получили название «изотевинолы».

Схема 13.



Серия многочисленных тевинолов **45** (Схема 11) была проверена на анальгетическую активность *in vivo* в поведенческих тестах на крысах. При этом выявились некоторые закономерности влияния заместителей на анальгетическую активность соединений. Оказалось, что наиболее активным соединением является **44b** (R = CH₂CH₂Ph), анальгетическая активность которого в 500 раз превышает активность морфина [2].

Двойная связь в положении C(18)-C(19) в спиртах **45** подвергается каталитическому гидрированию водородом на никеле Ренея при 160-170°C и давлении 200 атм. Тем же способом можно селективно восстановить кратную связь в положении C(18)-C(19) в кетонах **19**, **43** (Схема 11). Серия 6,14-эндоэтановых производных спиртов (**47**) была синтезирована аналогично получению их ненасыщенных аналогов **45**. Реакции кетонов **46** с реактивами Гриньяра протекали также стереоселективно (Схема 11). Кроме того, было

установлено, что для 6,14-эндо-этановых производных **46**, в отличие от **43**, более характерна (в некоторых случаях до 30% от общего количества всех продуктов) катализируемая основаниями перегруппировка, изображенная на Схеме 6. Вся полученная серия соединений **47** была проверена на анальгетическую эффективность. Наиболее активным оказался спирт **47** ($R = CH_3$, $R' = Bu^n$), имеющий 20*R*-конфигурацию [2].

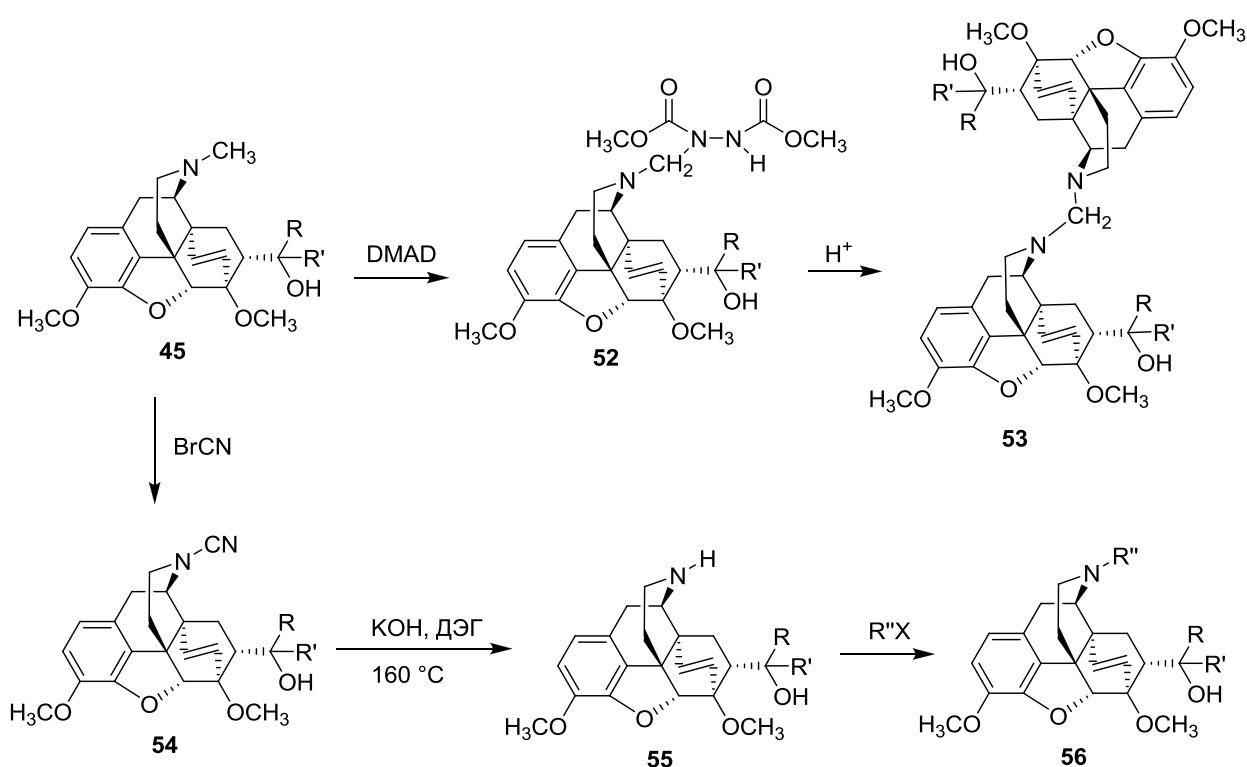
Следующим этапом модификации структуры тевинолов являлось 3-*O*-деметилирование производных тевинолов (**45**) и 18,19-дигидротевинолов (**47**) (Схема 11) [3]. Используемый авторами этой работы метод щелочного *O*-деметилирования (раствор гидроксида калия в диэтиленгликоле) позволяет селективно удалять метильную группу в положении С(3), не затрагивая С(6)-*OMe* группу, а также не раскрывая 4,5-эпоксидный мостик. В результате такой модификации были получены серии *O*-деметилированных производных **48** и **49**, значительно превосходящих по анальгетической активности свои предшественники – тевинолы **45** и **47**. Любопытно, однако, что наибольшую активность проявили производные, полученные в результате 3-*O*-деметилирования вовсе не наиболее активных 3-*O*-метильных эфиров (тевинолов). Среди соединений **48** и **49** некоторые проявили исключительно высокую анальгетическую активность. Например, (20*R*)-эпимер **49** ($R = CH_3$, $R' = Pr^n$) по активности в 12000 раз превосходит морфин.

3-*O*-Деметилированным производным тевинолов (и изотевинолов) было дано название «орвинолы» (**48**, **49**, схема 11) [2], поскольку они, формально, являются производными не тебаина (**15**), а его 3-*O*-деметилированного производного – природного алкалоида орипавина (**51**, схема 13).

В работе [3] также описано получение первых *N*-замещенных производных *N*-нортевинолов **56** (Схема 14), а также *N*-норорвинолов и их 6,14-эндо-этановых аналогов, и обнаружена высокая активность некоторых из них в качестве антагонистов опиоидных рецепторов. При этом *N*-деметилирование соединений **45** пытались проводить действием диметил-

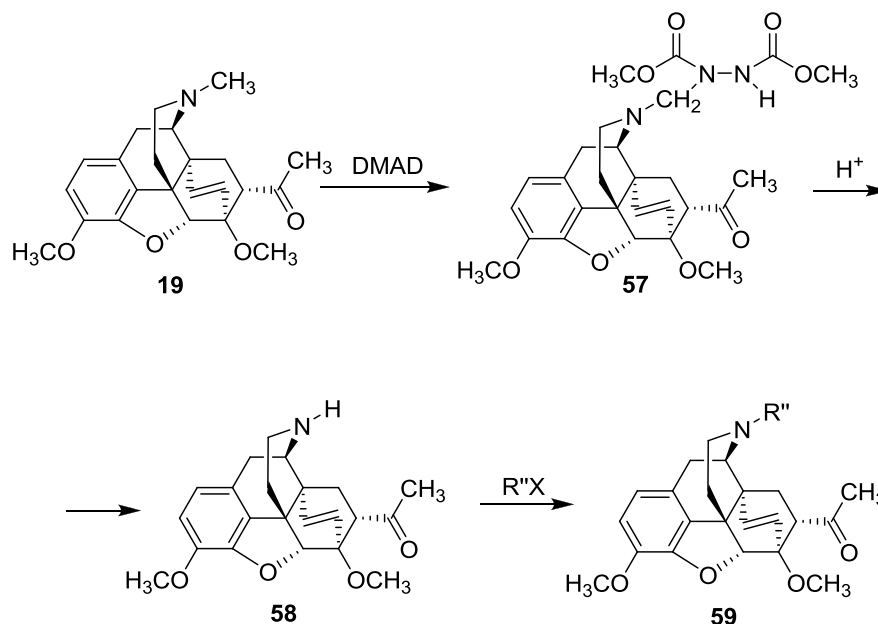
(DMAD) или диэтилазодикарбоксилата (DEAD). Однако использование этих реагентов не приводит напрямую к получению норпроизводных спиртов **55** и после гидролиза гидразосоединений **52** получали «димер» **53**. Поэтому впоследствии авторы проводили *N*-деметилование спиртов **45** в две стадии – через образование *N*-цианопроизводных **54** с последующим гидролизом при температуре 160°C в течение несколько минут [3]. 3-*O*-Деметилирование *N*-нортевинолов **55** в соответствующие орвинолы требует более высоких температур и длительного нагревания.

Схема 14.



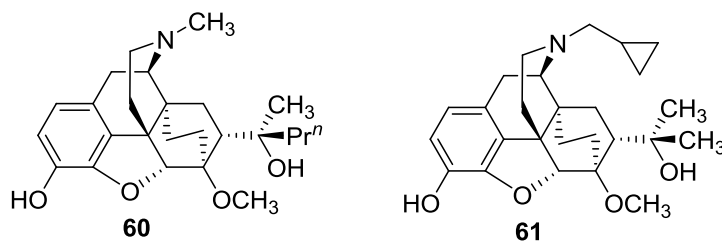
Однако *N*-деметилование тевинона **19** при действии DMAD происходит легко и приводит к образованию *N*-нортевинона **58**. Этим методом была получена серия *N*-замещенных кетонов **59** (Схема 15) [3].

Схема 15.



Таким образом, аддукты тебаина (15) с различными диенофилами, и в первую очередь, тевинон (19), являются предшественниками многочисленных соединений, проявляющих свойства опиоидных лигандов. Такие соединения получают посредством химической модификации этих аддуктов. Основными направлениями модификации являются: изменения в заместителе при C(7), процессы 3-*O*- и 6-*O*-деметиляции, гидрирование 6,14-этинового мостика, *N*-деметилирование и последующее введение разнообразных заместителей к атому азота. Образующиеся в результате всех этих превращений так называемые «соединения Бентли» (или «мостиковые производные орипавина») [1] явились первыми синтетическими попытками «отделить» анальгетический эффект опиоидов от обычно сопутствующих ему нежелательных побочных эффектов. Однако и в настоящее время эти соединения остаются объектами многочисленных исследований в качестве перспективных соединений для поиска решения все еще нерешенной проблемы получения эффективных и селективных опиоидных лигандов, действие которых не сопряжено с проявлением нежелательных побочных эффектов, а также с целью поиска веществ с новыми, уникальными профилями фармакологической активности.

В 1960-х годах были впервые синтезированы наиболее важные производные 6,14-этанотетрагидротейбаина – эторфин (**22**, схема 2), дигидроэторфин (**60**), дипренорфин (**61**), бупренорфин (**11**, схема 2). Эторфин обладает анальгетической эффективностью в 1000-3000 раз превышающей активность морфина [3]. Он используется в ветеринарии для иммобилизации крупных животных; в медицинских целях это соединение не используется из-за риска передозировки и высокой вероятности возникновения зависимости [65]. Его гидрированный аналог, 18,19-дигидроэторфин (**60**), в 1000-12000 более активен как анальгетик, чем морфин, и является одним из самых сильных применяемых в медицине анальгетиков [3].

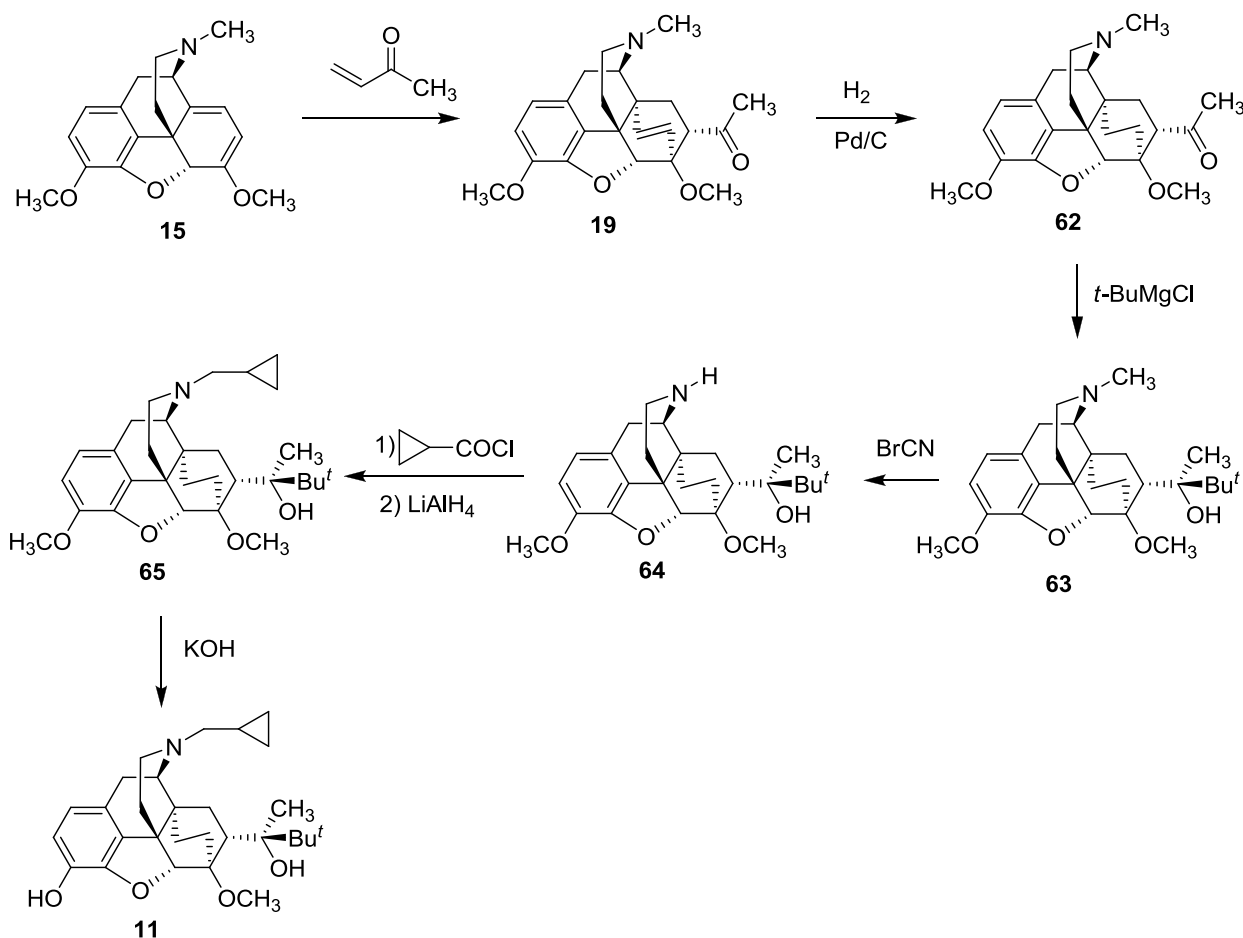


Метилдигидроорвинол, содержащий *N*-циклопропилметильный заместитель (дипренорфин (**61**), препарат Revivon) используется в ветеринарии для выведения животных из состояния иммобилизации после применения эторфина, поскольку является неселективным антагонистом опиоидных рецепторов с частичной антагонистической активностью к κ -рецепторам [66].

Ранее упомянутый бупренорфин (**11**) (Схема 16) [33] обладает уникальным профилем фармакологической активности. Он является смешанным агонист-антагонистом (частичным агонистом μ - и антагонистом κ - и δ -опиоидных рецепторов). Этот препарат, примерно в 30 раз превосходящий морфин по анальгетической активности, используется в различных лекарственных формах для лечения острых и хронических болей различной этиологии. Он обладает сравнительно низким уровнем побочных эффектов – толерантности и угнетения дыхательного центра. В настоящий момент бупренорфин является наиболее широко используемым препаратом в

ряду орвинолов. Классический способ его получения заключается в синтетической последовательности, предложенной К. Бентли [63] (Схема 16).

Схема 16.



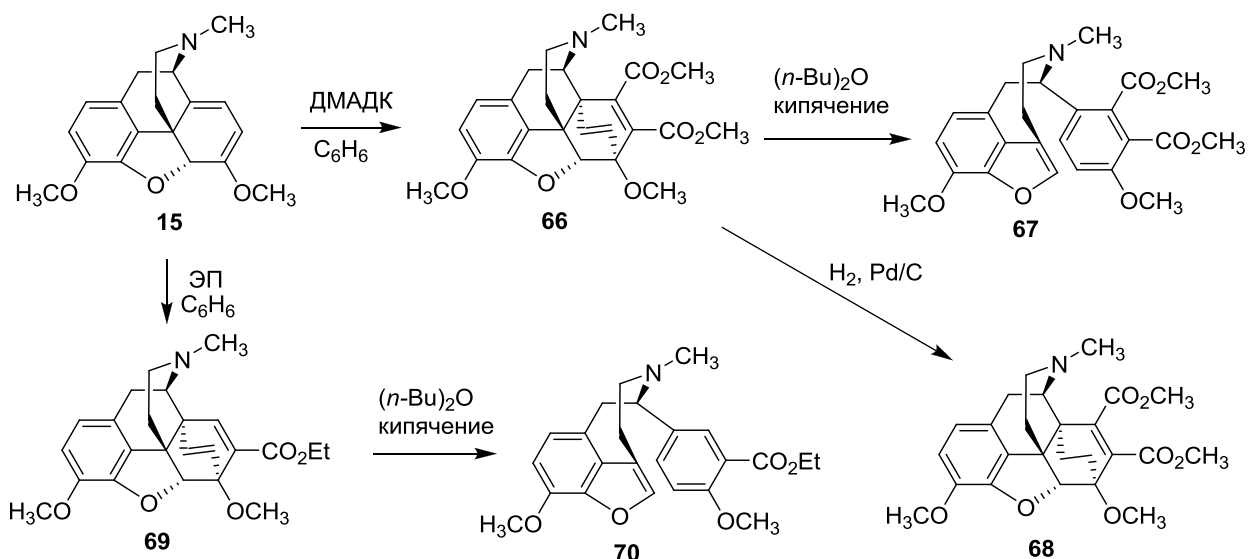
1.2.3. Реакции тебаина с ацетиленами.

К настоящему времени описано очень большое количество аддуктов Дильса-Альдера тебаина (15) с этиленовыми диенофилами. [4+2]-Циклоаддукты тебаина с ацетиленами редки, поскольку реакция протекает неоднозначно и, кроме того, продукты [4+2]-присоединения в случае ацетиленовых диенофилов проявляют выраженную склонность к внутримолекулярной перегруппировке – ретро-реакции Дильса-Альдера, приводящей к образованию бензофуразоцинов.

В частности, взаимодействие тебаина (15) с диметилацетилендикарбоксилатом (ДМАДК) и этилпропиолатом (ЭП) были исследованы Г. Рапортом и П. Шелдриком [67]. Установлено, что тебаин

(15) гладко реагирует с ДМАДК при 50 °С в бензоле, но даже при кратковременном кипячении в ди-*n*-бутиловом эфире происходит перегруппировка [4+2]-аддукта **66** в результате ретро-реакции Дильса-Альдера, приводящая к термически стабильному арилзамещенному бензофуразоцину **67**. Между тем, продукт восстановления аддукта **66**, соединение **68**, оказался термически стабилен (Схема 17).

Схема 17.



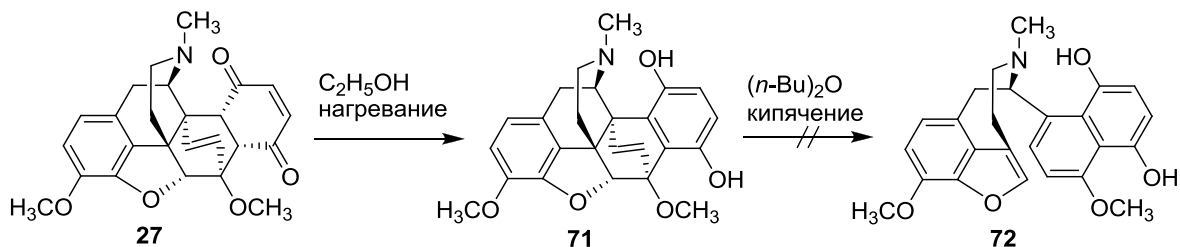
Из этого можно сделать вывод, что движущей силой перегруппировки [4+2]-циклоаддуктов тебаина с ацетиленами в соответствующие бензофуразоцины (ретро-реакции Дильса-Альдера) является превращение циклогексадиенового фрагмента в таких аддуктах в ароматический цикл. Очевидно, что аддукты с этиленовыми диенофилами, в которых присутствует не циклогексадиеновый, а циклогексеновый фрагмент, гораздо более устойчивы к перегруппировке (см., однако, ниже).

В отличие от реакции с ДМАДК, циклоприсоединение тебаина с ЭП протекало с низкой конверсией, но аддукт **69** также легко подвергался ароматизации с образованием бензофуразоцина **70** (Схема 17).

В той же работе [67] впервые высказано предположение о том, что электроноакцепторные заместители в положениях С(7) и С(8) [4+2]-циклоаддукта должны способствовать протеканию термической

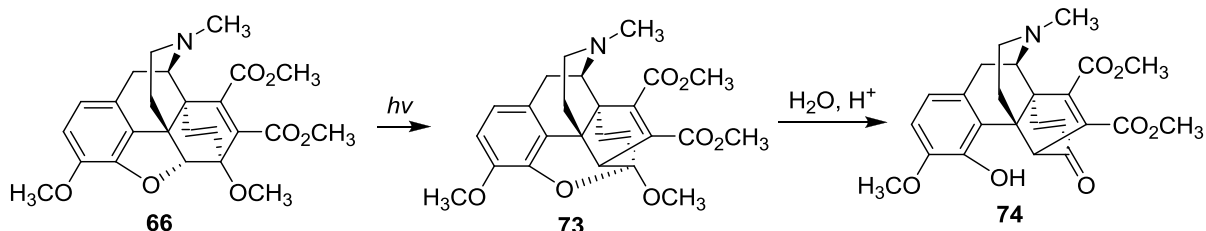
перегруппировки. Авторы объяснили это тем фактом, что аддукт тебаина и парабензохинона (**27**) не изомеризуется в соединение **72** при кипячении в ди-*n*-бутиловом эфире в течение 48 часов (Схема 18).

Схема 18.



Работа [67] стимулировала проведение целого ряда исследований поведения аддуктов тебаина (**15**) с ацетиленами. Было обнаружено, что аддукт тебаина и ДМАДК (**66**) при облучении легко изомеризуется в **73**, который легко подвергается гидролизу с образованием **74** (Схема 19) [68].

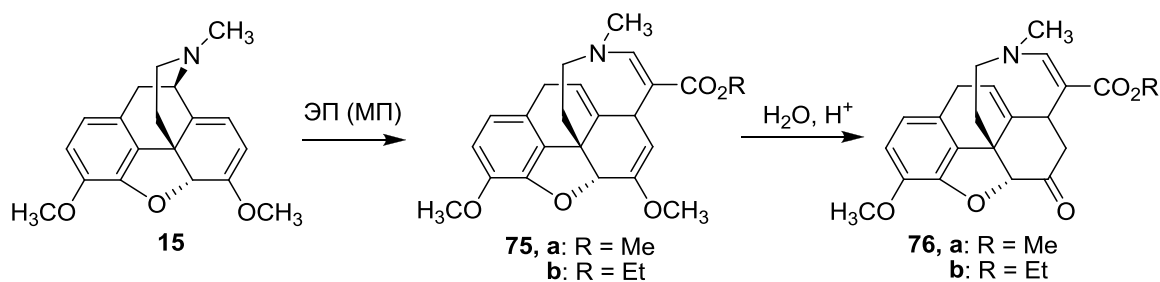
Схема 19.



Израильские ученые подтвердили данные предыдущей группы исследователей, в том числе о строении продуктов перегруппировки **73** и **74**. Им также удалось провести при облучении подобную перегруппировку (Схема 19) соединения **68** [69].

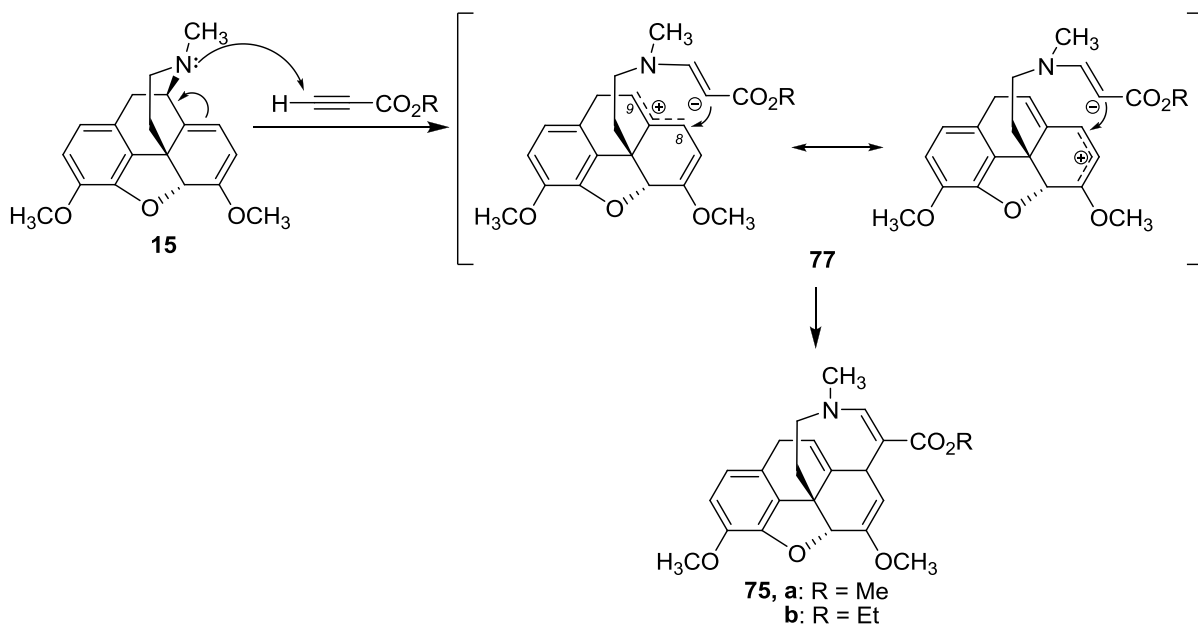
В метаноле тебаин (**15**) гладко реагирует с этил- и метилпропиолатом (МП) при комнатной температуре с образованием продуктов **75a,b**, которые оказались вполне устойчивы (Схема 20) [70].

Схема 20.



Структура продуктов **75** установлена на основании их спектральных данных и сравнения этих данных со спектральными данными продуктов их мягкого гидролиза **76a,b**. Авторами был предложен механизм данного превращения (Схема 21). Реакция может инициироваться атакой амина на электроноакцепторный центр ацетилена, за которой следует расщепление связи C(9)-N с образованием цвиттер-ионного интермедиата **77** и замыкание кольца на C(8) с образованием конечного продукта реакции. Полярная среда растворителя благоприятствует протеканию именно этого процесса вместо реакции циклоприсоединения.

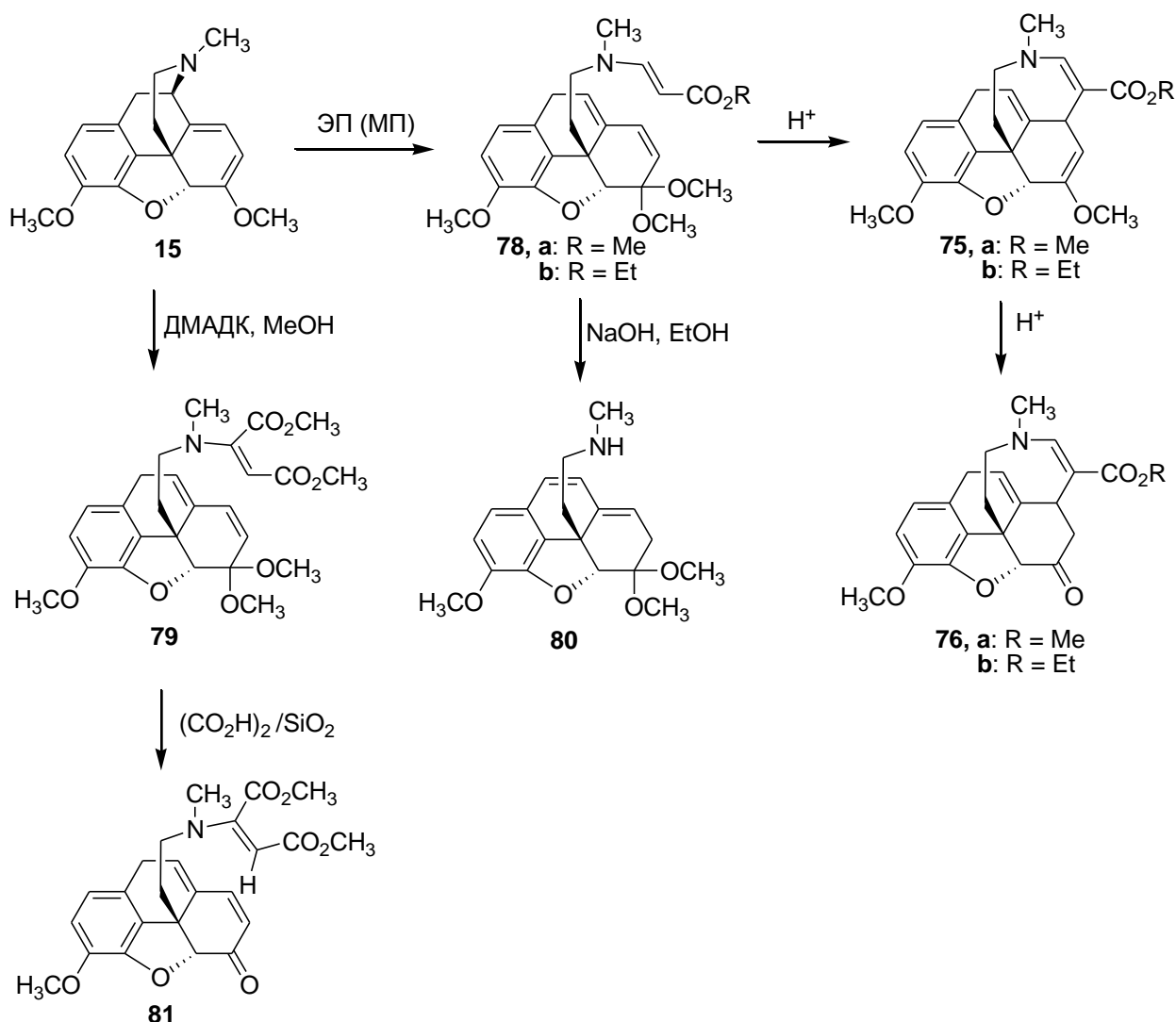
Схема 21.



Годом позже было установлено [71], что промежуточным продуктом вышеописанной реакции в метаноле является кеталь **78** (или **79** в случае с

ДМАДК), который легко переходит при действии соляной или *para*-толуолсульфокислоты в **75**, и далее, с бóльшим количеством кислоты, в **76** (Схема 22). Образование кеталей **78** подтверждает поэтапный механизм нуклеофильной атаки (Схема 21). Строение **76a** было установлено рентгеноструктурным анализом. Также было показано, что при длительном гидролизе **78** в растворе щелочи в спирте образуется амин **80**, а гидролиз **79** на силикагеле приводит к образованию **81**.

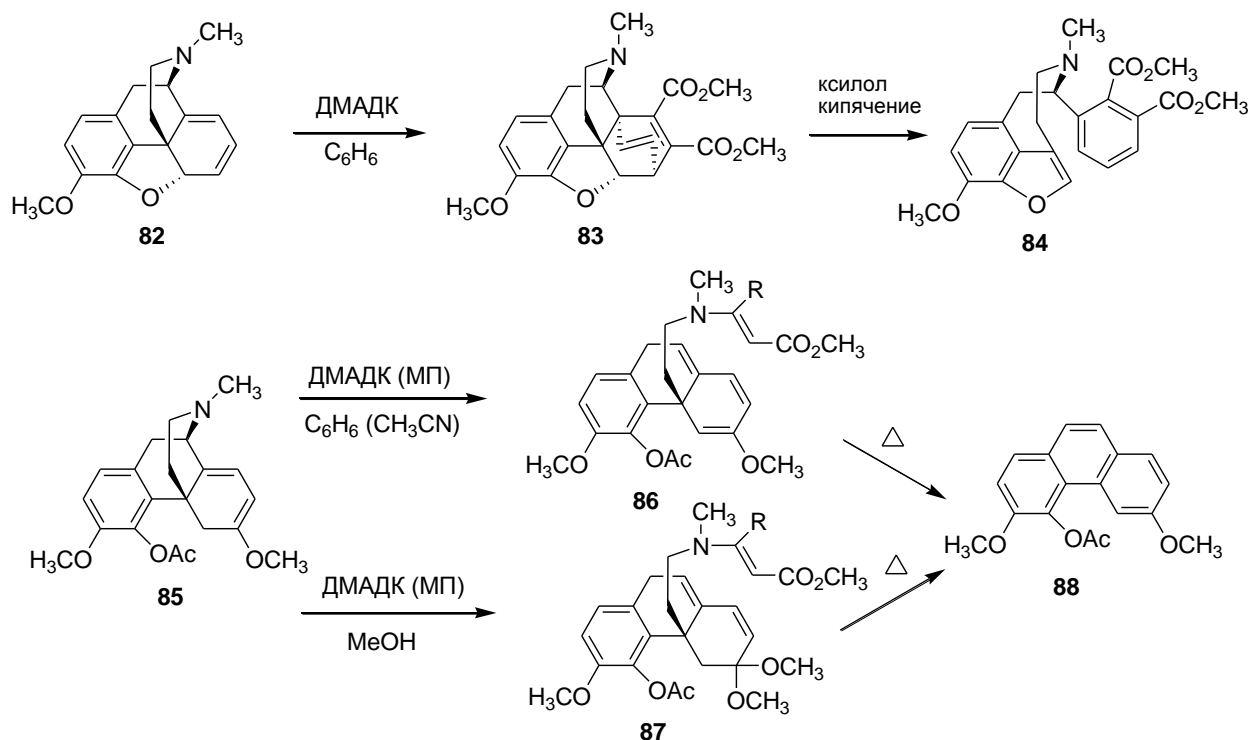
Схема 22.



Год спустя сразу обе группы исследователей [72, 73] опубликовали данные о влиянии природы растворителя на состав продуктов реакции тебаина с ацетиленами и подтвердили два возможных пути протекания реакции в зависимости от полярности среды: [4+2]-циклоприсоединение или нуклеофильная атака атома азота на электронодефицитный ацетиленовый

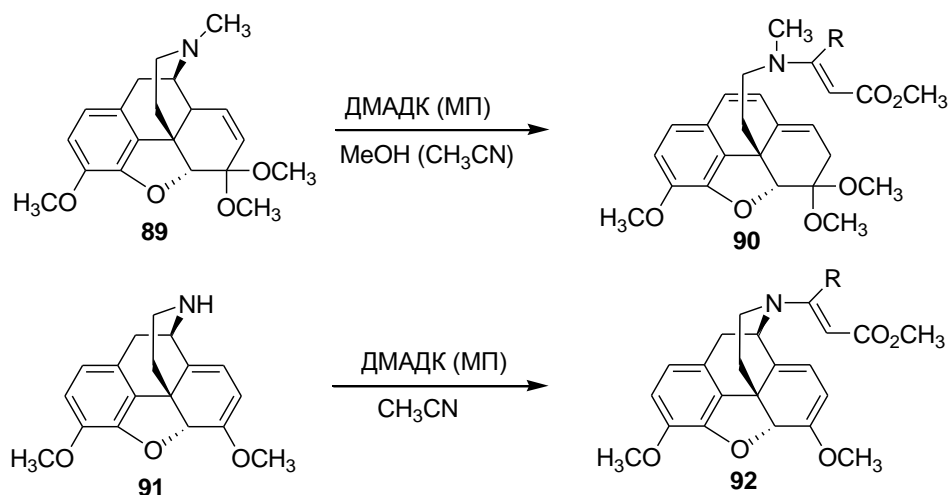
фрагмент с последующим расщеплением связи C(9)-N. Также была выявлена зависимость пути протекания реакции от строения диена [72] Например, 6-деметокситебаин (**82**) в кипящем бензоле образует с ДМАДК только продукт [4+2]-циклоприсоединения **83**, который при нагревании до 140 °С подвергается ретро-реакции Дильса-Альдера (продукт **84**, схема 23); ацетат β-дигидротебаина (**85**) вообще не приводит к получению продукта Дильса-Альдера, а лишь к продуктам нуклеофильной атаки атома азота и последующего расщепления связи C(9)-N (**86**, **87**), которые при нагревании подвергаются ароматизации с образованием производного фенантрена **88** (Схема 23).

Схема 23.



К похожим продуктам (**90**) приводит реакция диметилкетала (**89**) с ацетиленами (МП или ДМАДК) в полярных растворителях (Схема 24). Однако *N*-нортебаин (**91**) дает продукты присоединения по азоту, но без расщепления связи C(9)-N (**92**).

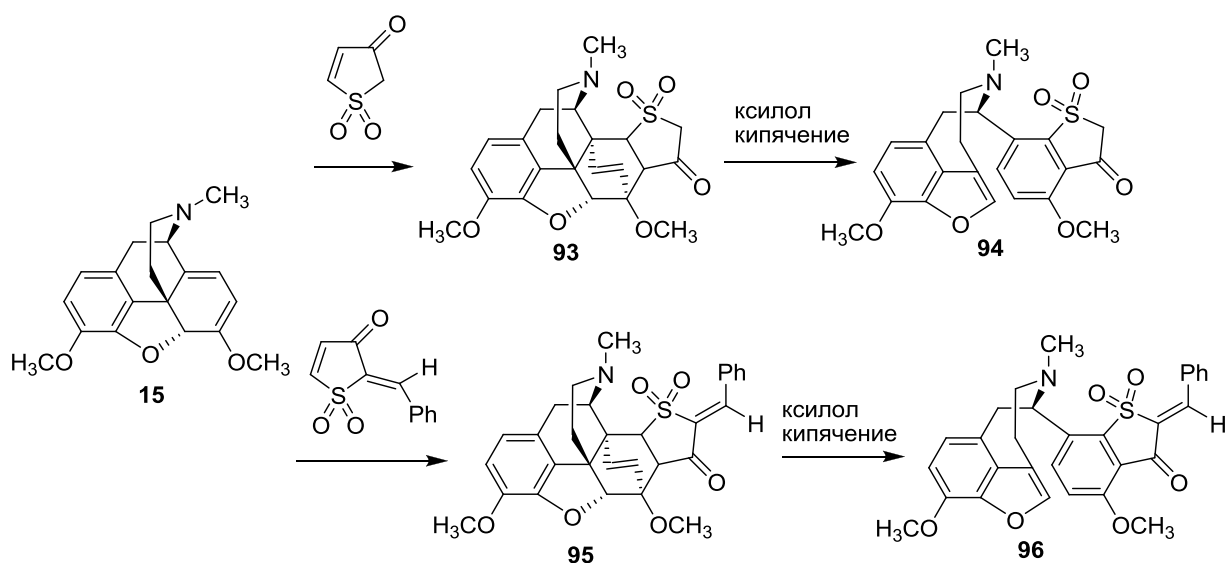
Схема 24.



Стоит отметить, что образование подобных продуктов нуклеофильного присоединения уникально в случае использования ацетиленов в качестве диенофилов и не наблюдалось в реакциях тебаина с этиленовыми диенофилами.

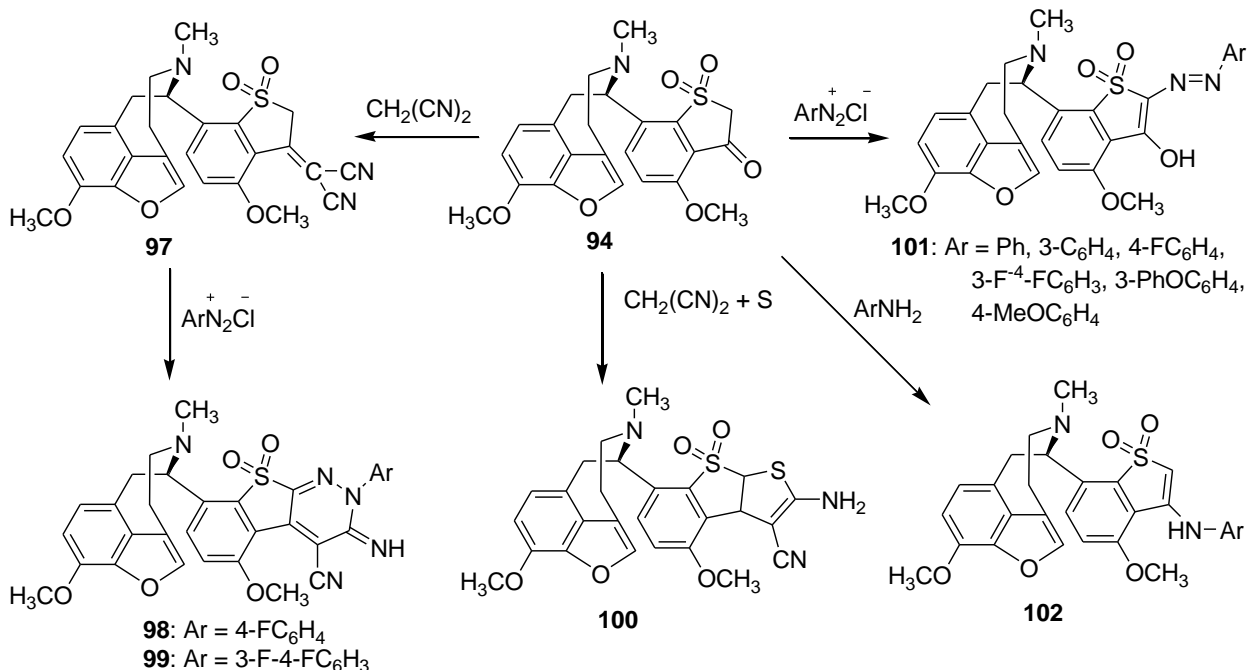
Однако термическая перегруппировка [4+2]-циклоаддуктов возможна и в случае этиленовых диенофилов: тиолен-4-он-1,1-диоксида, 5-бензилиден-2-тиолен-1,1-диоксида. Циклоддукты этих олефинов с тебаином (**93** и **95**) подвергаются ароматизации при кипячении в ксилоле (Схема 25) [74].

Схема 25.



Дальнейшая модификация молекулы бензофураозоцинового производного **94** привела к образованию продуктов **98-102** (Схема 26), проявляющих физиологическую активность. Так, среди них были обнаружены соединения, обладающие анальгетическими, антидепрессантными, седативными свойствами [75].

Схема 26.



1.3. Фторсодержащие соединения в медицинской химии. Фторсодержащие производные 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротебаина.

Введение новых заместителей в нефункционализированные части молекулы природного соединения – классический химический подход к изменению фармакологического профиля этого соединения. Известно, что введение атомов фтора в молекулы биологически активных соединений влияет на их активность, в частности, за счет повышения липофильности молекул, улучшения транспорта *in vivo* и большей устойчивости связей C-F (по сравнению с C-H) к метаболизму [7, 76]. Согласно расчетам А. Бонди, основанным на наиболее надежных рентгенографических данных [77], Ван-

дер-Ваальсов радиус атома фтора (1.47 Å) лежит в диапазоне между радиусами кислорода (1.52 Å) и водорода (1.2 Å). Трифторметильная группа (2,1-2,7 Å) больше по размеру, чем метильная (1,7-2,2 Å), но меньше, чем *трет*-бутильная (2,4-3,2 Å) [78]. Стерический эффект от частичной замены атомов водорода на атомы фтора в биологически активной молекуле невелик, поэтому ее взаимодействие с биомишенью не затрудняется по сравнению с фторированным аналогом [79].

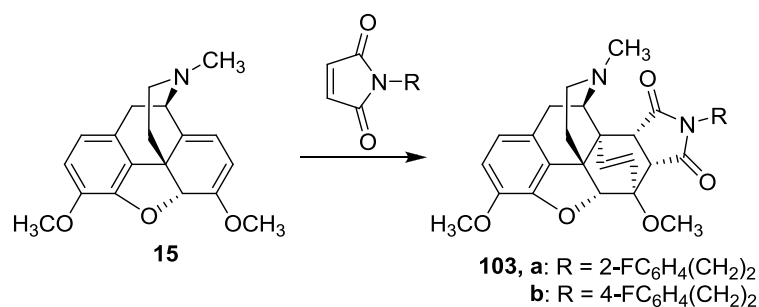
Порядка 20-25% лекарственных препаратов, проходящих клинические исследования, содержат по крайней мере один атом фтора в своей структуре [76]. Фторсодержащие лекарственные препараты представлены почти во всех фармакологических группах.

В рамках нашего исследования задачей являлось получение фторсодержащих тевинолов и орвинолов – потенциальных лигандов опиоидных рецепторов, т.к. в случае замены некоторых атомов водорода на атомы фтора в таких производных можно выйти на новые потенциально биологически активные молекулы, фармакологический профиль которых представляет несомненный интерес с точки зрения изучения взаимосвязи «структура-активность» в ряду соединений тевинольно-орвинольной серии.

Для того чтобы определить наиболее перспективное место для введения атомов фтора или фторированных фрагментов в молекулы этих соединений следует рассмотреть более ранние попытки получения подробных структур.

Среди серии μ -опиоидных агонистов **103** (*N'*-производных 7 α ,8 α -сукцинимидо-6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина) (Схема 27) [80] были получены представители, содержащие фторированные фрагменты – *N'*-2-фторфенэтильный (**103a**), а также *N'*-4-фторфенэтильный (**103b**) заместители. Они получены с хорошими выходами в результате реакций [4+2]-циклоприсоединения тебаина (**15**) и соответствующих *N*-замещенных малеимидов.

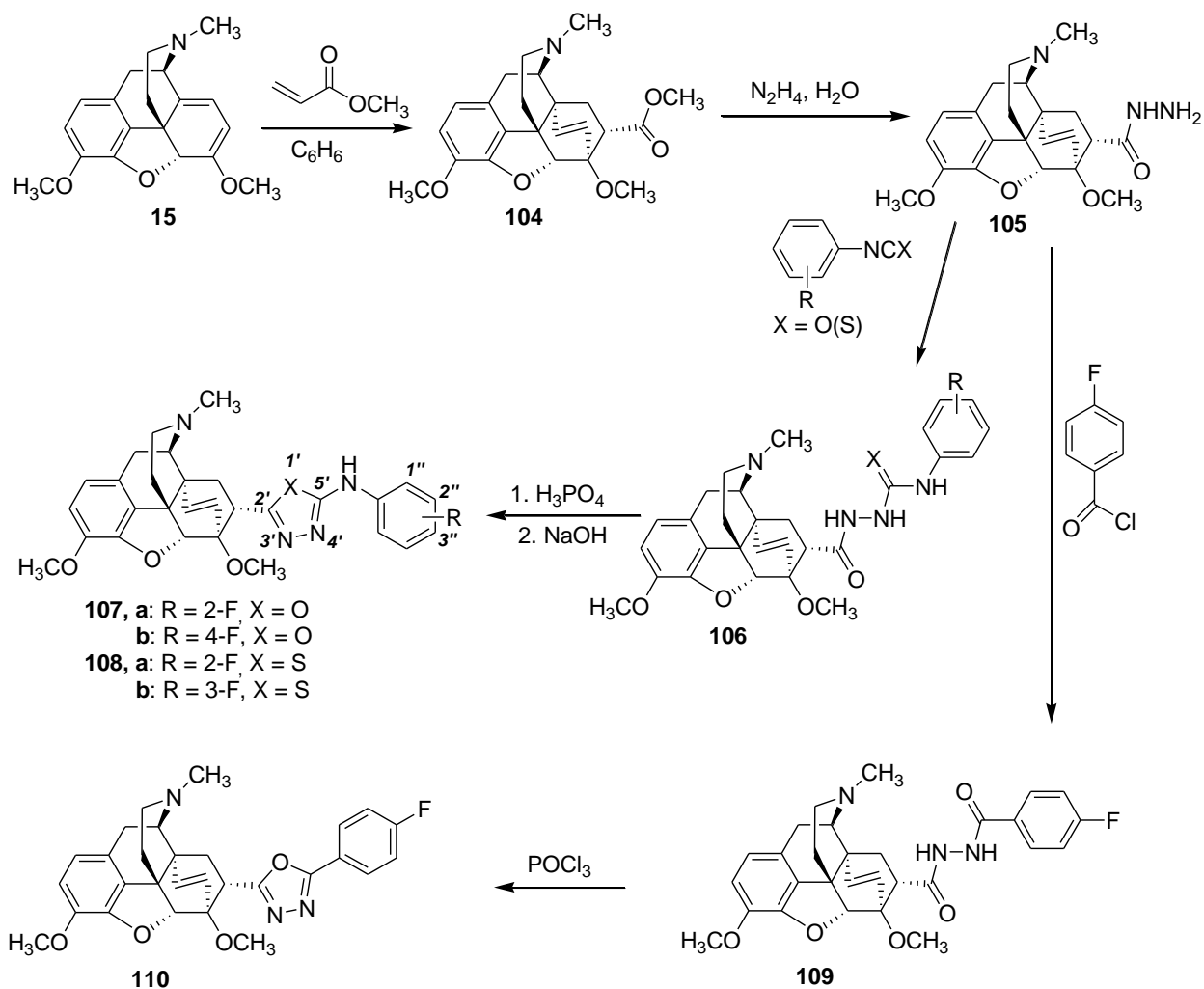
Схема 27.



Однако данных об активности данных фторированных соединений в цитируемой работе не приведено.

Производные 1,3,4-оксадиазола проявляют широкий спектр биологической активности и представляют интерес для медицины как потенциальные анальгетики, противомикробные и противогрибковые, противовоспалительные и антигипертензивные средства [81]. Была синтезирована (Схема 28) серия 7-замещенных производных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротebaина **107** с 5'-фениламино-1',3',4'-оксадиазолильным фрагментом, в том числе с 2''-фторфениламино- (**107a**) и 4''-фторфениламиногруппой (**107b**) [82], а позже – серия 5'-фенил-1',3',4'-оксадиазолильных производных, в том числе 5'-(4''-фторфенил)-1',3',4'-оксадиазолильное производное **110** [83] и 5'-фениламино-1',3',4'-тиадиазолильных производных **108** (в том числе 5'-(2''-фторфениламино)-1',3',4'-тиадиазолильное (**108a**) и 5'-(3''-фторфениламино)-1',3',4'-тиадиазолильное производное (**108b**)) (Схема 28) [84].

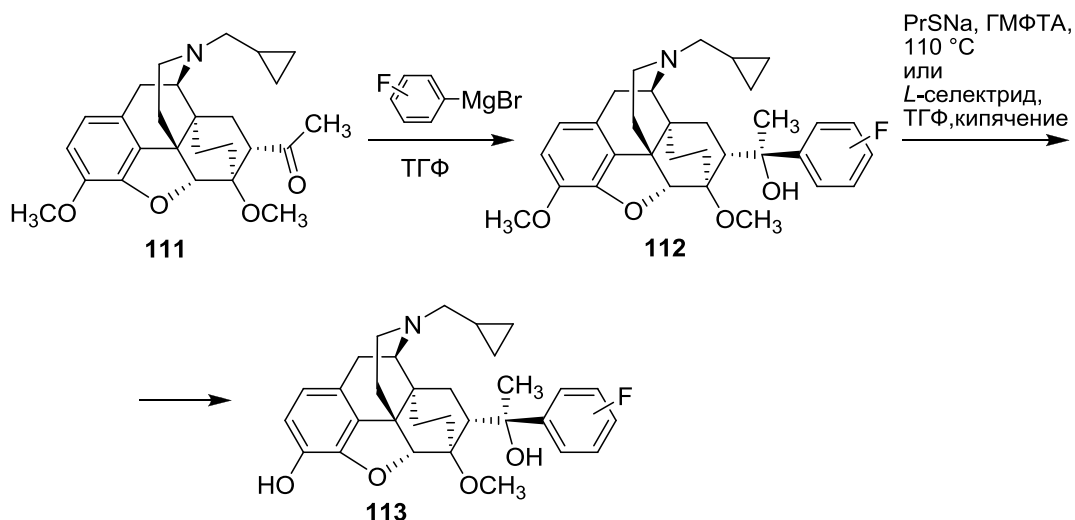
Схема 28.



Авторы сообщили о проведении фармакологических исследований этих соединений [85], однако конкретные данные об их активности опубликованы не были.

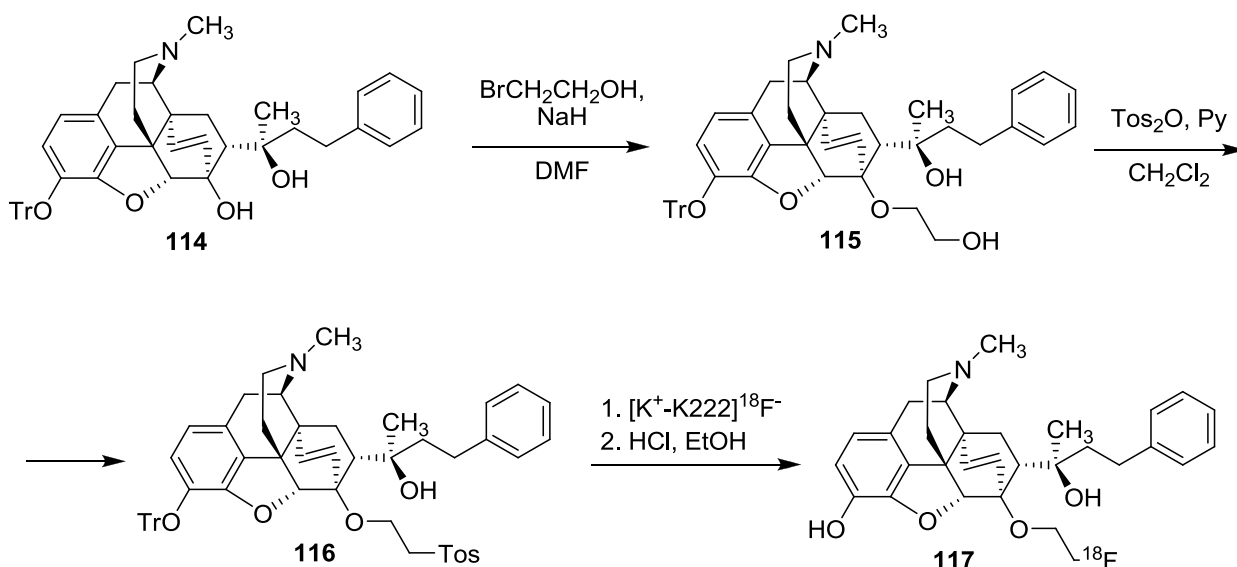
В процессе поиска лигандов опиоидных рецепторов с высокой эффективностью и аффинностью к определенным типам опиоидного рецептора было обнаружено, что среди С(20)-арилзамещенных орвинолов *пара*- и *мета*-фторфенильные производные **113** (Схема 29) оказались высокоэффективными агонистами *κ*-опиоидных рецепторов [86].

Схема 29.



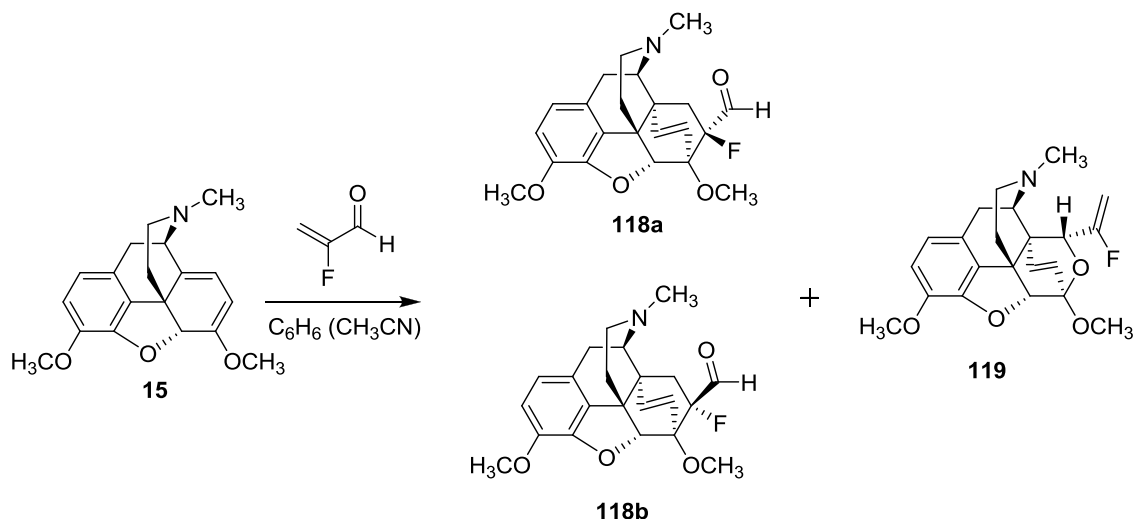
Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) используется как метод наблюдения за метаболизмом лекарств *in vivo* с помощью меченных радиоактивными изотопами соединений. Для этого используются радиоактивные изотопы кислорода, фтора, азота и углерода, из которых наиболее долгоживущим является ^{18}F ($t_{1/2} = 110$ мин) [76]. С целью получения ^{18}F -меченных радиолигандов для ПЭТ – агонистов μ - и κ -опиоидных рецепторов из 3-*O*-тритил-защищенного 2-фенилэтилорвинола (**114**) с помощью *one-pot* нуклеофильного ^{18}F -фторирования был получен 6-*O*-(2-[^{18}F]фторэтил)-6-*O*-десметил(2-фенилэтил)орвинол (**117**) (^{18}F]FE-PEO) (Схема 30) [87].

Схема 30.



В литературе описана всего одна попытка получения фторсодержащих производных, структурно родственных тевинону, посредством реакции [4+2]-циклоприсоединения **15** и фторзамещенного этилена (Схема 31) [88].

Схема 31.

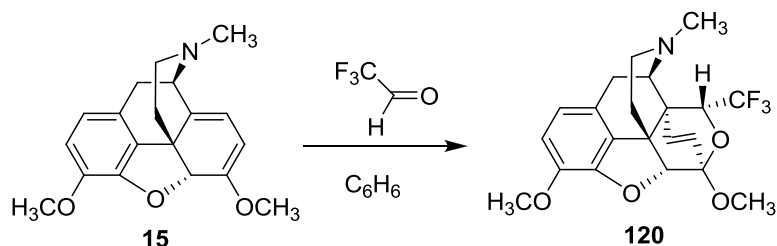


Реакцией **15** с 2-фторахролеином в бензоле была получена с выходом 75% неразделимая смесь эимеров **118a** и **118b** в соотношении 88:12, а также, неожиданно, аддукт гетеро-реакции Дильса-Альдера **119** с выходом 11%. Выход **119** можно повысить до 15% при использовании полярного растворителя – ацетонитрила; при этом суммарный выход эимеров **118a,b** составил только 25%, но их соотношение осталось тем же, что и в случае реакции в бензоле. Авторы объясняют образование аддукта **119** тем фактом, что электроноакцепторный эффект фтора снижает энергию граничной орбитали карбонильной группы диенофила, а с другой стороны разница между ВЗМО диена и НСМО *олефинового* диенофила увеличена благодаря мезомерному эффекту фтора по отношению к олефиновой группе. Поэтому предполагается, что противоположные эффекты фтора по отношению к двум функциональным группам в 2-фторахролеине и приводят к образованию гетеро-аддукта **119**. Эта работа явилась единственной попыткой получения фторированного аддукта, функционально близкого к тевинону, то есть

содержащему карбонильную группу при C(20), подходящую для дальнейшей функционализации.

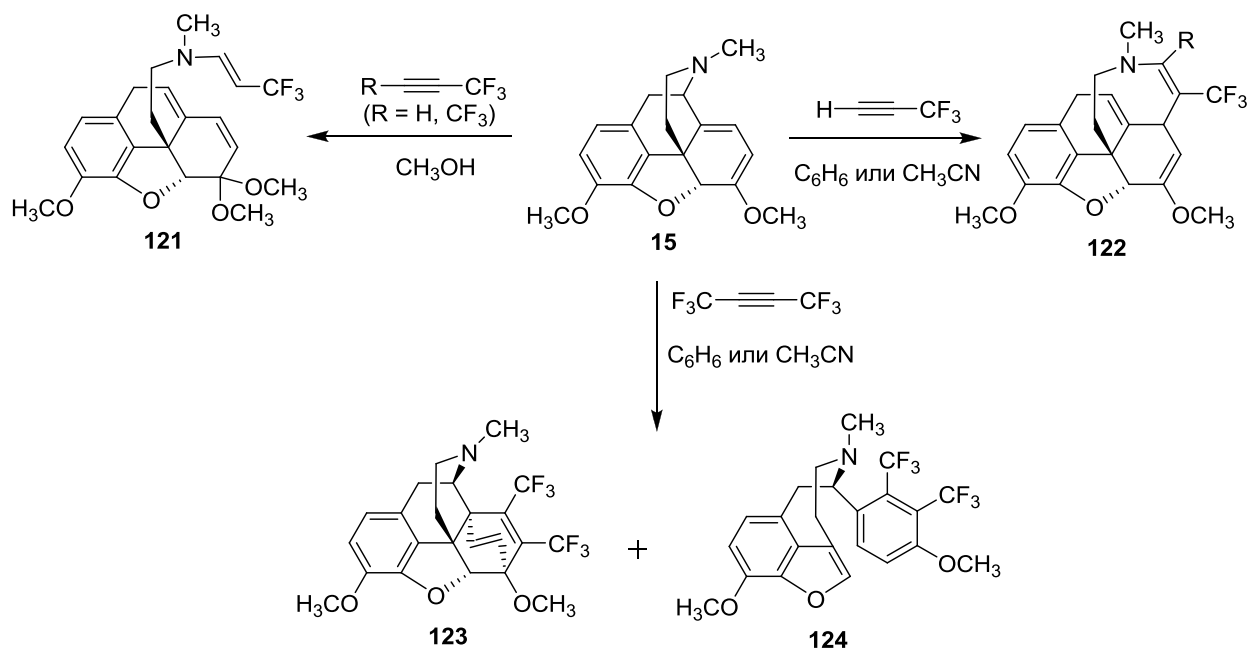
Интересно, что аддукт **120** образуется в виде единственного продукта (выход 91%) также и при попытке внедрить в морфинановую структуру CF₃-группу с помощью реакции тебаина (**15**) с трифторацетальдегидом (Схема 32).

Схема 32.



С целью повышения липофильных свойств потенциальных биологически активных опиоидов корейские исследователи пытались вводить трифторметильную функцию с помощью реакции тебаина с трифторметилзамещенными ацетиленами [89]. Однако реакция с трифторпропином привела к получению продуктов атаки атома азота на ацетиленовый фрагмент (**121**, **122**). Аддукт Дильса-Альдера (**123**) удалось получить только в случае гексафторбут-2-ина при использовании соответствующих растворителей, да и то лишь в смеси с соединением **124** – продуктом ретро-реакции Дильса-Альдера аддукта **123** (Схема 33).

Схема 33.



Полученный целевой аддукт **123** (выходы 38% и 16% в бензоле и в ацетонитриле, соответственно) содержит трифторметильную функцию, однако не имеет кетогруппы при C(20), которая позволила бы проводить дальнейшую модификацию этого продукта с целью получения тевинолов.

2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из данных, приведенных в обзоре литературы, тевинолы и орвинолы, как лиганды опиоидных рецепторов, являются одним из важнейших типов морфинановых производных. Вследствие этого, к настоящему моменту синтезировано очень большое количество соединений этих классов, что позволяет проводить среди них изучение взаимосвязи «структура-активность» на весьма обширном наборе структур. С другой стороны, несомненный интерес (в том числе практический) представляет изучение влияния введения атомов фтора в молекулы тевинолов и орвинолов на их активность. Причем не только как способ поиска новых потенциальных физиологически активных веществ, но и в фундаментальном плане – как средство выявления направления и механизма влияния замены атомов водорода на фтор на физиологическую активность именно в соединениях тевинольно-орвинольной серии.

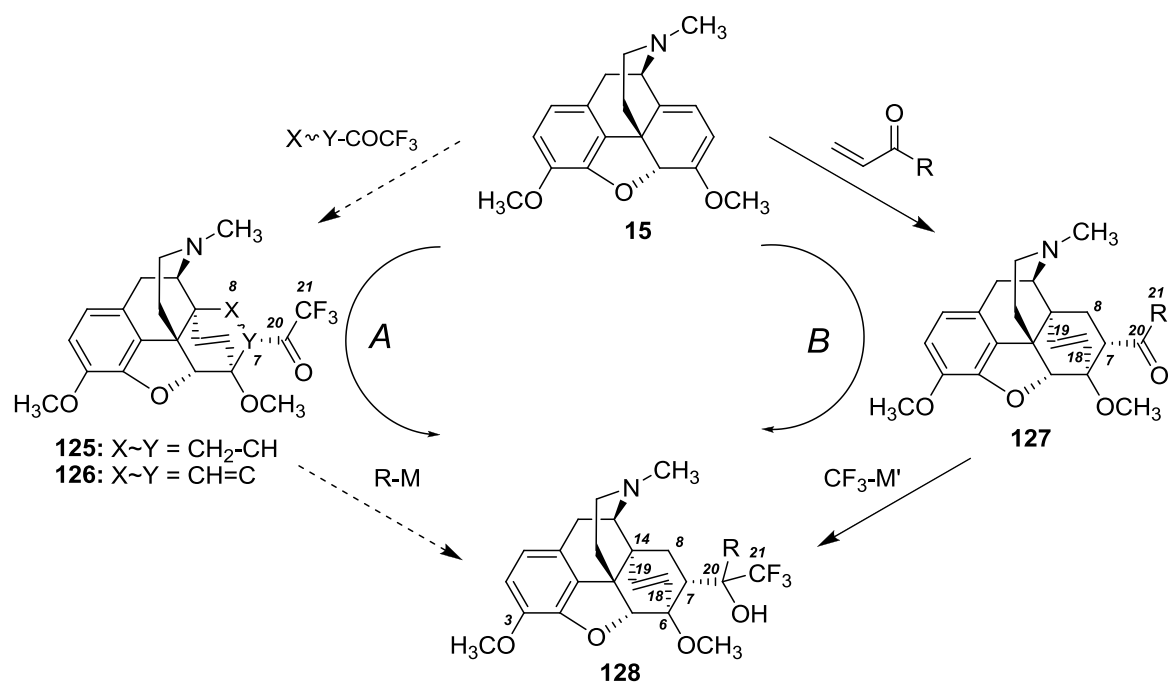
Между тем, попытки получения фторсодержащих тевинолов и орвинолов, как видно из изложенного выше материала, до сих пор носили единичный и не систематический характер. Более того, предложенные методы синтеза таких соединений носят частный, а не общий характер и, следовательно, не позволяют получать *серии* соединений, что совершенно необходимо для изучения взаимосвязи «структура-активность». В частности, необходимо подчеркнуть, что атомы фтора (или фторсодержащие заместители) либо вводились непосредственно в морфинановый каркас молекулы, который не содержал иных фрагментов, пригодных для дальнейшей функционализации с целью выхода на серии производных, либо содержались в боковых заместителях, использовавшихся для функционализации, приводя к получению конкретных единичных производных, а не серий соединений. С нашей же точки зрения, единственно продуктивный подход к решению поставленной задачи заключался в получении фторсодержащих аналогов соединений, являющихся *базовыми в*

химии тевинолов и орвинолов. Они могли бы послужить исходной точкой для получения разнообразных тевинольно-орвинольных производных методами, уже хорошо отработанными в данной области химии. При этом образующиеся продукты будут продолжать содержать атомы фтора в тех же позициях, в которых они присутствовали в базовых фторсодержащих производных. Таким образом, данный подход открывает путь к *общим* методам получения фторсодержащих производных тевинолов и орвинолов, являющихся полными структурными аналогами соответствующих нефторированных соединений, что дает возможность проводить исследования взаимосвязи «структура-активность» с целью выявления эффекта атомов фтора в данных молекулах. Здесь необходимо, однако, специально подчеркнуть, что данное диссертационное исследование выполнено в области синтетической органической химии, и перед автором стояла задача сделать пока лишь первый шаг в направлении решения указанной проблемы: разработать общие методы получения базовых типов фторсодержащих производных тевинольно-орвинольной серии.

Поскольку во многих работах, касающихся биологической активности тевинолов и орвинолов, говорится о важности для фармакологического профиля соединения строения заместителя в положении C(7), а именно, липофильного заместителя при C(20) [2], и, в частности, абсолютной конфигурации при этом центре [90-92], то наиболее перспективным, на наш взгляд, представлялось введение атомов фтора именно в заместитель, находящийся в положении C(20). При этом, напомним, базовым соединением для синтеза подавляющего большинства тевинолов и орвинолов является тевинон (**19**). Следовательно, фтор необходимо вводить именно в метильную группу тевинона, т. е. в положение C(21). Причем желательно замещать на фтор все три атома водорода метильной группы. Помимо ожидания более выраженного влияния на физиологическую активность замены трех атомов водорода по сравнению с заменой одного или двух, для этого есть и чисто химические причины. Желательно исключить возможность енолизации

кетона в направлении C(21) и избежать появления в положении C(21) диастереотопных атомов водорода или фтора. Кроме того, ввести в молекулу готовую CF₃-группу проще, чем производить замену на фтор одного или двух атомов водорода в метильной группе. Таким образом, целью данной работы являлась разработка удобного метода синтеза 21,21,21-трифтортевинона (**125**) или структурно родственных ему соединений (например, содержащих кратную углерод-углеродную связь в положении C(7)-C(8)) и выход через них на разнообразные C(21)-фторированные тевинолы (**128**) (Схема 34, путь А). Альтернативой этому подходу было использование синтетического потенциала, заложенного в тевиноны **127** и их 18,19-дигидрированные производные (Схема 34, путь В). Фторсодержащие тевинолы **128** предполагалось использовать для получения их 3-*O*-деметилованных производных (орвинолов), а также соответствующих 18,19-дигидро- и *N*-замещенных соединений.

Схема 34. Два основных синтетических подхода к получению 21,21,21-трифторметилтевинолов (**128**), изложенные в работе.



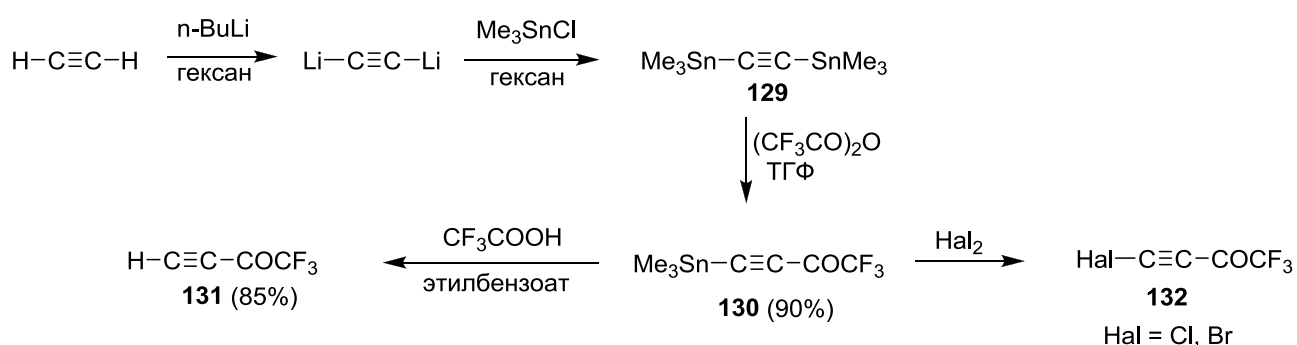
2.1. Взаимодействие трифторацетилацетиленов с тебаином.

Аддукты общей формулы **128** могут быть получены в результате реакций [4+2]-циклоприсоединения к тебаину (**15**) диенофилов, содержащих трифторацетильную группу (Путь А на Схеме 34).

Использование для этой цели $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COCF}_3$ по аналогии с методом получения самого тевинона (**19**) из тебаина и $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COCH}_3$ (Схема 34), затруднительно, т.к. кетон $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COCF}_3$ является нестабильным (димеризуется сразу при получении) и поэтому труднодоступным соединением [93].

В отличие от трифторметилвинилкетона, трифторацетилацетилен (**131**), благодаря удобному и эффективному методу синтеза, разработанному А.Б. Колдобским и сотр. [94], является доступным реагентом. Он стабилен в течение длительного времени при температуре -20°C в отсутствие влаги. Ацетилен **131** получается из бис(триметилстаннил)ацетилена (**129**) последовательным электрофильным замещением Me_3Sn -групп (Схема 35) трифторацетильной группой и атомом водорода. Из промежуточного ацетиленового производного **130** можно также получать галогензамещенные трифторацетилацетилены (**132**).

Схема 35.



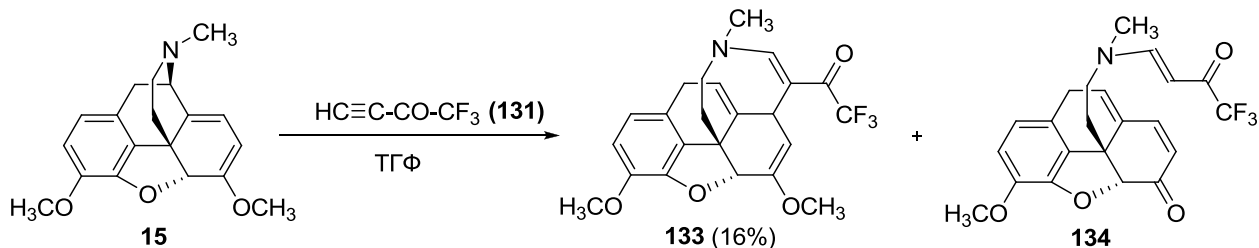
Ранее было показано, что ацетилены **130-132**, содержащие электроноакцепторную трифторацетильную группу, проявляют высокую реакционную способность в реакциях Дильса-Альдера с нефункционализированными диенами [94-97]. Например, реакция **131** с

циклопентадиеном проходит за несколько минут при 0°C, а с циклогексадиеном и 2,3-диметилбутадиеном – за несколько часов при комнатной температуре с образованием соответствующих [4+2]-аддуктов с высокими выходами [94].

Из-за отсутствия возможности использовать в синтетических целях кетон $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COCF}_3$ мы, следуя стратегии, обозначенной на схеме 34 как путь А, попытались воспользоваться высокой реакционной способностью электронодефицитного ацетиленового соединения **131** в реакциях [4+2]-циклоприсоединения для получения из тебаина (**15**) [4+2]-аддукта **126** – 7,8-ненасыщенного производного кетона **125**. При этом принималась во внимание возможность протекания наряду с [4+2]-циклоприсоединением атаки атома азота тебаина (**15**) на терминальный ацетиленовый атом углерода в высокоэлектронодефицитном соединении **131** [70, 71]. Наши надежды, однако, возлагались на то, что из-за очень высокой активности ацетиленового соединения **131** в реакциях [4+2]-циклоприсоединения и, одновременно, присутствия в сопряженной диеновой системе тебаина (**15**) мощного электронодонорного MeO-заместителя, процесс [4+2]-циклоприсоединения сможет успешно конкурировать с нуклеофильной атакой.

Однако эксперимент в ТГФ при -5 °С показал, что в данной реакции вместо целевого [4+2]-аддукта образуется фторсодержащий кетон **133** (Схема 36), который как раз и представляет собой продукт нуклеофильной атаки [98]. Строение продукта **133** было подтверждено методом РСА (рис. 1).

Схема 36.



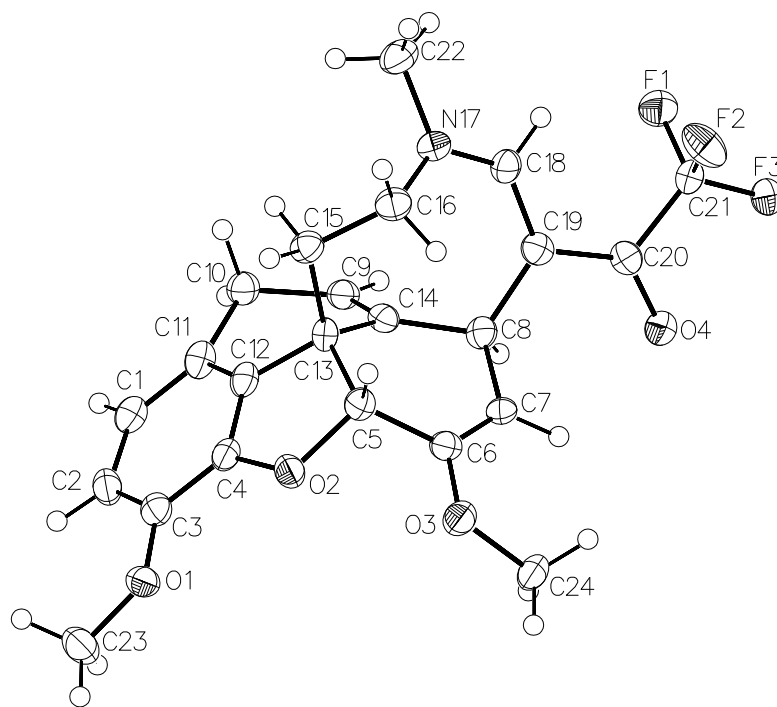
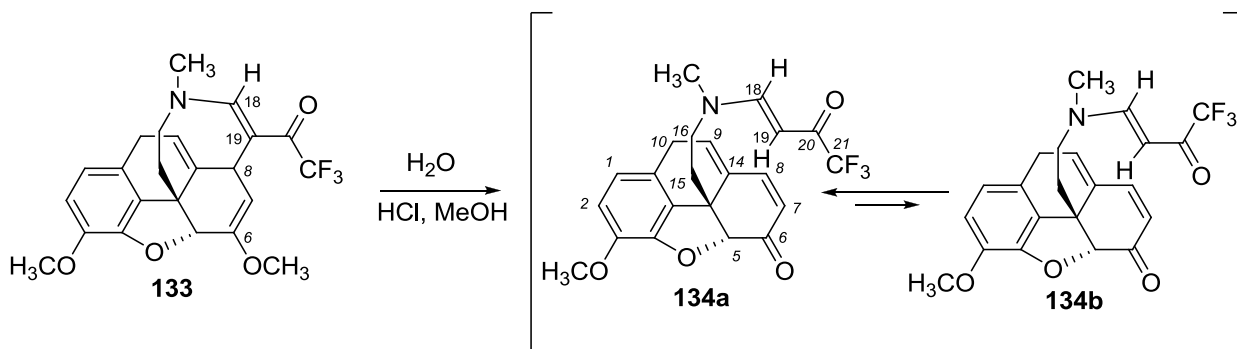


Рис.1. Молекулярная структура **133**.

Кроме кетона **133** в реакционной смеси методом LC-MS были обнаружены следы дикетона **134**. Соединение **134** также было получено с выходом 30% в результате кислотного гидролиза **133** при нагревании в течение двух минут в метаноле (Схема 37). Интересно, что продукт **134** присутствует в растворе в виде смеси двух конформеров **134a** и **134b**, на что указывает двойной набор сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР с весьма похожими химическими сдвигами для каждого атома водорода и углерода структуры **134** (соотношение конформеров - 2:1).

Схема 37.



Структура **134** была доказана благодаря следующим данным масс- и ЯМР-спектров (^1H , ^{13}C , ^{19}F), в том числе корреляционных спектров (COSY, HMQS, HMBC). На потерю одной метильной группы при гидролизе **133** указывает разница в массе молекулярных ионов исходного вещества и продукта ($m/z = 434 [\text{M}+1]^+$ и $m/z = 420 [\text{M}+1]^+$ соответственно). В спектре ^1H ЯМР продукта **134** присутствуют сигналы только одной OMe и одной NMe групп. Спектр ^{13}C ЯМР соединения **134** указывает на наличие двух C=O групп с $\delta = 193.2$ и 177.3 м.д., причем последняя из них проявляется в виде квадруплета, указывая на то, что она принадлежит именно группе CO-CF₃ ($^2J_{\text{C,F}} = 32$ Hz). Кроме того, в ^1H ЯМР-спектре присутствуют семь сигналов протонов, относящихся к sp^2 -гибридизованным атомам углерода с δ 5.06-7.78 м.д., один характерный сигнал с δ 5.01 (уш. с., H(5)), и шесть сигналов для алифатических атомов водорода (2 H(15), 2 H(16) и 2 H(10)). О наличии двух протонов при C(10) свидетельствует слабый кросс-пик в $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY спектре между сигналом с δ 6.77 м.д. (д, H(1)) и сигналом с $\delta = 3.59$ м.д. (H(10_β)), который проявляется в спектре в виде уширенного дублета с большой константой спин-спинового взаимодействия ($^2J_{10\alpha,10\beta} = 20.3$ Hz) из-за наличия геминального протона H(10_α). Два из семи атомов водорода (δ 6.77 и 6.72 м.д.), связанных с sp^2 -гибридизованными атомами углерода, очевидно, являются ароматическими (H(1) и H(2), соответственно). Таким образом, оставшиеся пять олефиновых протонов могут быть локализованы только при C(7), C(8), C(9), C(18) и C(19) (δ 6.00, 7.26, 6.43, 7.79 и 5.24 м.д. соответственно, все дублеты). Значение $^3J_{18,19}$ (12.3 Hz) указывает на то, что протоны H(18) и H(19) находятся в *транс*-положении.

Учитывая жесткость эпоксифенантроновой части структуры **134**, существование конформеров **134a** и **134b** можно объяснить лишь затрудненным вращением трифторацетильной группы вокруг связи C(19)-C(20) в конъюгированном енаминокетонном фрагменте молекулы. Кроме того, на это же указывает то, что в ^1H ЯМР-спектре **134** наибольшая разница

в химических сдвигах между сигналами соответствующих протонов в двух конформерах наблюдается именно для атома Н(19). Более того, в спектре $^1\text{H}, ^{19}\text{F}$ -NOESY присутствует интенсивный кросс-пик между сигналами CF_3 -группы и Н(19) основного конформера, в то время как для минорного конформера аналогичный кросс-пик проявляется очень слабо. Это свидетельствует о том, что основному конформеру отвечает структура **134a**, в которой CF_3 -группа и Н(19) сближены, а минорному – структура **134b**, в которой CF_3 -группа и Н(19) удалены друг от друга. Любопытно, что в ^{19}F ЯМР-спектре соединения **134** сигналы CF_3 -группы конформеров **134a** и **134b** имеют одинаковые химические сдвиги.

Похожая структура (**81**, см. Схему 22, обзор литературы) была получена в работе [72] при гидролизе на влажном силикагеле в присутствии щавелевой кислоты кеталя **79** – аддукта тебаина и ДМАД в метаноле. Сходство ЯМР спектров **134** и **81**, а именно химических сдвигов и мультиплетности сигналов Н(5), Н(7), Н(8), Н(9), вносит дополнительный вклад в подтверждение структуры **134**.

Продукты нуклеофильной атаки, структурно родственные аддукту **133**, также описаны в литературе (**75a,b**, см. Схему 22, обзор литературы) [70, 71]. Однако они гидролизуются кислотой в ТГФ или в метаноле с сохранением С(8)-С(19) связи (**76a,b**). В нашем же случае при гидролизе 6-метоксигруппы в **133** в процессе перераспределения электронной плотности электроноакцепторная трифторацетильная группа при С(19), вероятно, способствует расщеплению связи С(8)-С(19). Выяснение механизма образования продукта **134** требует специального исследования, которое в рамках данной работы не проводилось.

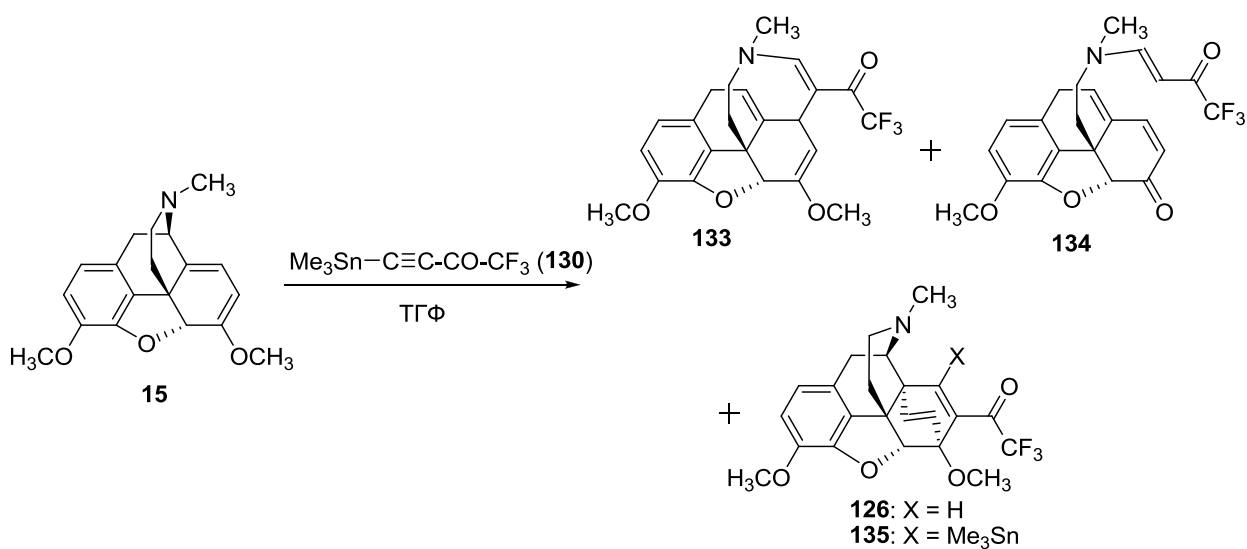
Принимая во внимание неблагоприятный результат реакции, приведенной на Схеме 36, мы попытались затруднить нуклеофильную атаку атома азота тебаина (**15**) на ацетиленовый диенофил. Для этого в качестве последнего было выбрано соединение **130** (Схема 35), содержащее донорный Me_3Sn -заместитель. В реакциях Дильса-Альдера оно менее активно, чем ацетилен **131**. В частности реакция циклогексадиена с **130** в ТГФ при нагревании до 60°C завершается

полностью за шесть часов (выход 63%), в то время как реакция того же диена с **131** в диэтиловом эфире при комнатной температуре проходит полностью за 12 часов (выход 72%) [95]. Кроме того, объемная Me_3Sn -группа в **130** должна создавать значительные пространственные препятствия для нуклеофильной атаки на терминальный атом углерода ацетиленового фрагмента.

Мы рассчитывали, что благодаря совместному действию электронного и стерического факторов объемного электронодонорного заместителя в **130** нам удастся получить целевой [4+2]-аддукт с тебаином (**15**), Me_3Sn -группу из которого можно было бы элиминировать или с ее помощью функционализировать структуру аддукта по положению C(8) [99].

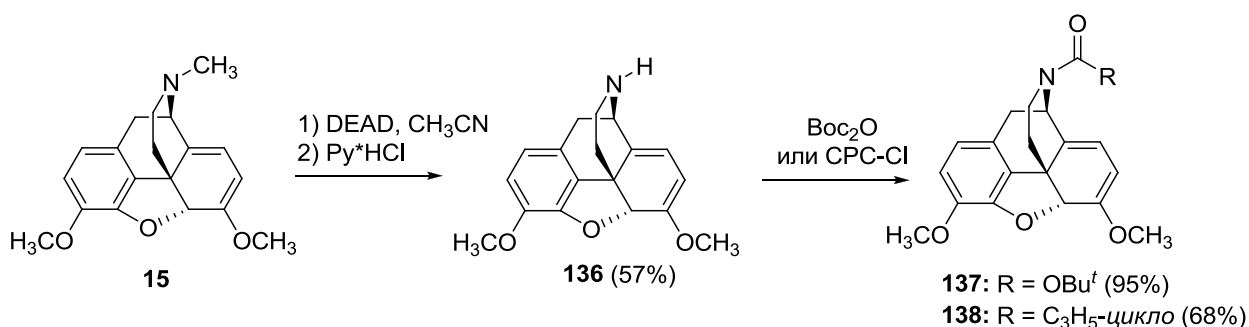
Однако реакция тебаина (**15**) с ацетиленом **130** (Схема 38) приводит к получению уже известного продукта **133** в качестве основного (выход 36%). Кроме того, методом препаративной ТСХ были выделены целевой [4+2]-аддукт **135** с очень низким выходом (2%), а также [4+2]-аддукт **126** в виде неразделимой смеси с **135** (в соотношении 2:5, выход ~1%). Строение продуктов **135** и **126** было установлено на основании данных ЯМР и масс-спектрометрии. Третьим продуктом, обнаруженным в реакционной смеси, является дикетон **134**.

Схема 38.



Полученные результаты взаимодействия тебаина (**15**) с ацетиленами **130** и **131** показали, что ни высокая активность ацетиленов в качестве диенофилов, ни стерические препятствия и электронодонорный эффект Me_3Sn -группы в **130** не способны эффективно препятствовать нуклеофильной атаке аминогруппы тебаина на электроноакцепторный центр ацетилена и приводить к образованию «нормальных» [4+2]-аддуктов с приемлемым выходом [98]. Поэтому для исключения нежелательного процесса пришлось прибегнуть к понижению нуклеофильности аминного атома азота в тебаине (**15**) путем трансформации его в амидный. С этой целью были синтезированы (Схема 8) *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-нортебаин (**137**) [100] и *N*-циклопропилкарбонил-*N*-нортебаин (**138**) [101] (Схема 39).

Схема 39.

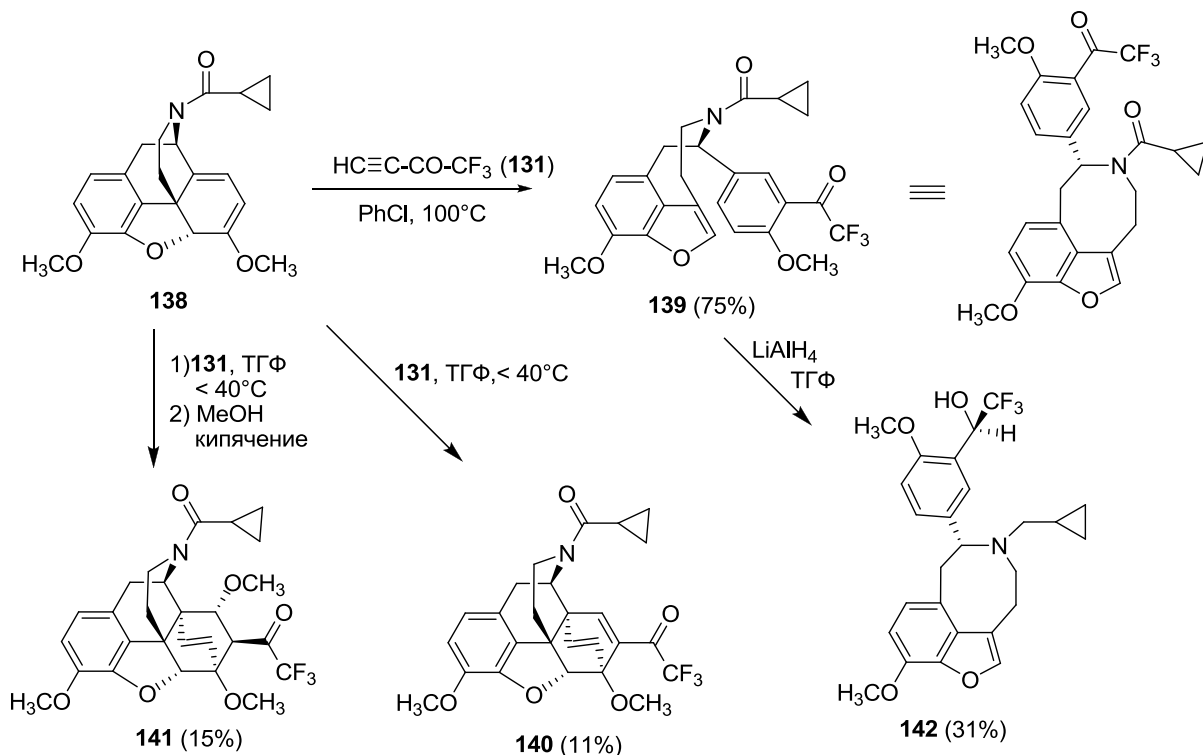


Выбор заместителей при *N*(17) был сделан на основании возможности дальнейших превращений целевых [4+2]-аддуктов в продукты, содержащие хорошо известные фармакофорные фрагменты. Снятие трет-бутоксикарбонильной (Voc) группы позволяет проводить дальнейшую модификацию аминогруппы, а циклопропилкарбонильная (CPC) группа легко восстанавливается до циклопропилметильного (CPM) фрагмента, присутствующего в структуре некоторых известных препаратов (налтрексон (**21**), бупренорфин (**11**)).

При проведении реакции *N*-циклопропилкарбонил-*N*-нортебаина (**138**) с ацетиленом **131** (Схема 40) в хлорбензоле с последующим удалением растворителя в вакууме при нагревании установлено, что основным продуктом является ароматический кетон **139** (выход 75%), продукт

внутримолекулярной перегруппировки целевого [4+2]-аддукта **140** (ретро-реакции Дильса-Альдера) [98]. Впервые подобная перегруппировка была описана Рапопортом [67].

Схема 40.



В ТГФ реакция **138** с ацетиленом **131** протекает быстро и экзотермично, приводя в основном к целевому [4+2]-аддукту **140**, который, однако, удастся выделить из реакционной смеси лишь с небольшим выходом (11%). При осторожном удалении растворителя из реакционной смеси, дальнейшем кипячении сухого остатка в метаноле и кристаллизации при охлаждении был выделен продукт **141**. Он образуется в результате присоединения по Михаэлю метанола к конъюгированному еноновому фрагменту первоначально образующегося [4+2]-циклоаддукта **140**. Таким образом, продемонстрировано, что введением нуклеофильного реагента можно предотвратить вышеописанную внутримолекулярную перегруппировку [4+2]-циклоаддуктов, молекулы которых содержат циклогекса-1,4-диеновый фрагмент, в бензофуразоциновые производные [98]. Однако образующийся при этом продукт присоединения по Михаэлю

имеет «неправильную» абсолютную конфигурацию хирального центра в положении C(7). Это следует из данных рентгеноструктурного анализа (Рис. 2): в отличие от соединений Бентли, имеющих α -ориентацию заместителя при C(7), трифторацетильная группа в кетоне **141** находится β -положении.

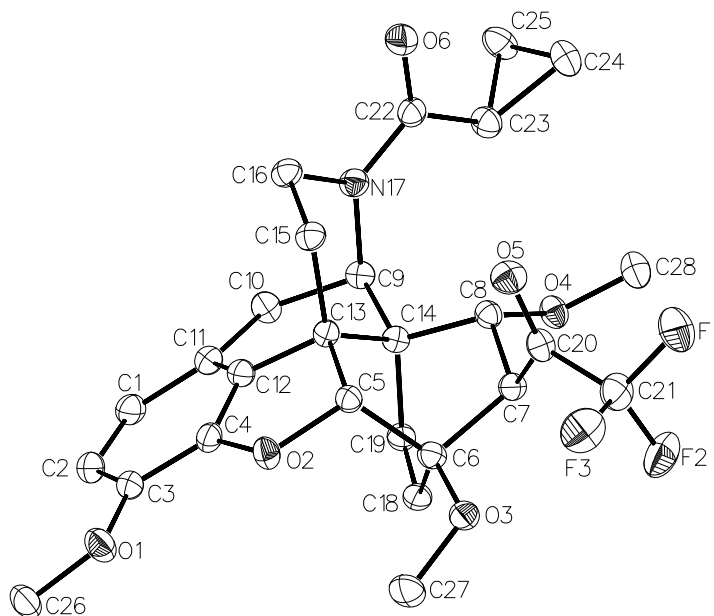


Рис. 2. Молекулярная структура **141**.

Судя по данным ЯМР-спектроскопии продукты **139**, **140**, **141** присутствуют в растворе в виде пары конформеров, благодаря наличию амидного фрагмента в структуре (во всех ^1H ЯМР спектрах присутствует два набора сигналов от каждого конформера, что затрудняет идентификацию этих соединений). Однако при восстановлении амида **139** действием LiAlH_4 в ТГФ происходит образование амина **142**, который, в отличие от **139**, **140**, **141** имеет один набор сигналов в ЯМР-спектрах.

Согласно данным РСА, соединение **142** имеет *R*-конфигурацию хирального центра при спиртовом атоме углерода.

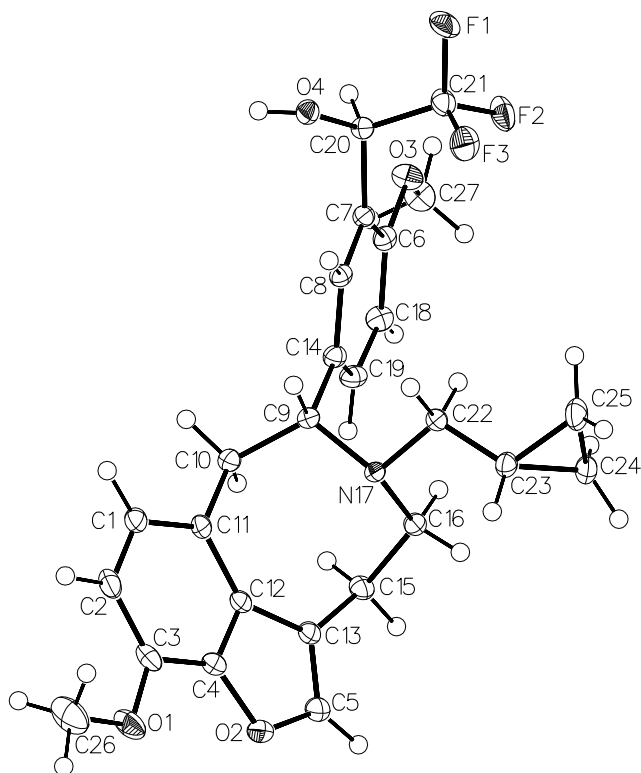
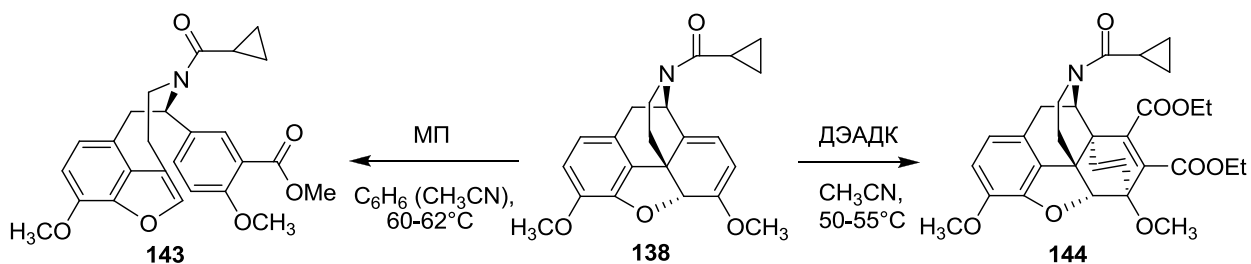


Рис. 3. Молекулярная структура **142**.

Нами была предпринята попытка определить факторы, влияющие на устойчивость $[4+2]$ -аддуктов, образующихся при взаимодействии ацетиленовых диенофилов с производными тебаина [98]. Однако полученные данные не позволяют сделать однозначные выводы на этот счет. Более того, некоторые результаты оказались неожиданными.

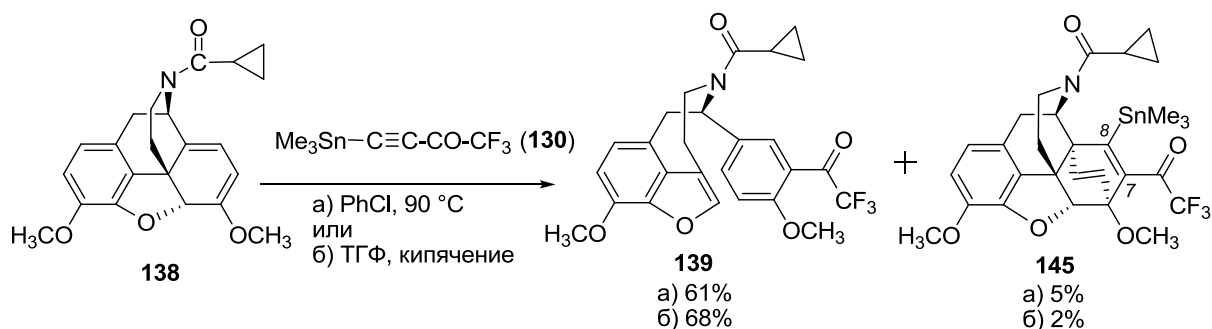
Так, при взаимодействии амида **138** с метилпропиолатом (МП) в бензоле или в ацетонитриле выделить целевой $[4+2]$ -аддукт вообще не удастся, т.к. он полностью подвергается ретро-реакции Дильса-Альдера с образованием бензофуразоцинового производного **143** (Схема 41). Однако при использовании диэтилацетилендикарбоксилата (ДЭАДК) $[4+2]$ -аддукт (**144**) образуется с хорошим выходом (77%) и не подвергается вышеописанной внутримолекулярной перегруппировке даже при нагревании до 100 °С.

Схема 41.



При нагревании в хлорбензоле амида **138** с дизамещенным (как и в случае с ДЭАДК) фторсодержащим ацетиленом **130** был получен наряду с бензофуразоциновым производным **139** (Схема 42) в качестве основного продукта также [4+2]-аддукт **145** с выходом 5%. При проведении этой же реакции в ТГФ соотношение продуктов незначительно меняется в пользу **139** [98].

Схема 42.

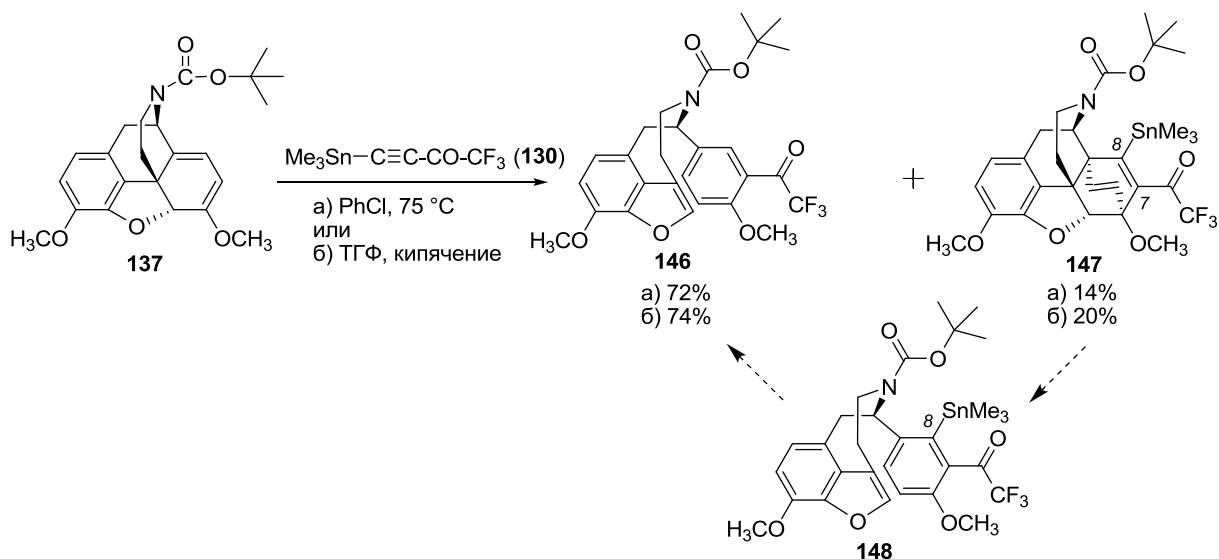


Эти данные, казалось бы, говорят о том, что склонность [4+2]-аддуктов, получаемых из ацетиленов, к ароматизации циклогексадиеновых фрагментов, приводящей к образованию бензофуразоцинов, зависит в решающей мере не от электронодефицитности кратной связи в положении C(7)-C(8), а от поляризации этой связи. Такой вывод, однако, не согласуется со свойствами аддуктов **147** и **149** (Схемы 43, 44). Более того, совершенно неожиданно оказалось, что, как свидетельствуют приведенные ниже данные, стабильность [4+2]-аддуктов зависит ещё и от заместителя при атоме азота.

Так, реакция другого амида, *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-нортебаина (**137**), с тем же дизамещенным ацетиленом **130** протекает (Схема 43) с образованием в качестве основного продукта бензофуразоцина **146**. Но при

этом целевой [4+2]-циклоаддукт **147** образуется в хлорбензоле с выходом 14%, а в ТГФ – даже с выходом 20% [98].

Схема 43.



Структура соединения **147** была подтверждена данными мультаядерной (^1H , ^{13}C , ^{19}F) одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, а также методом РСА.

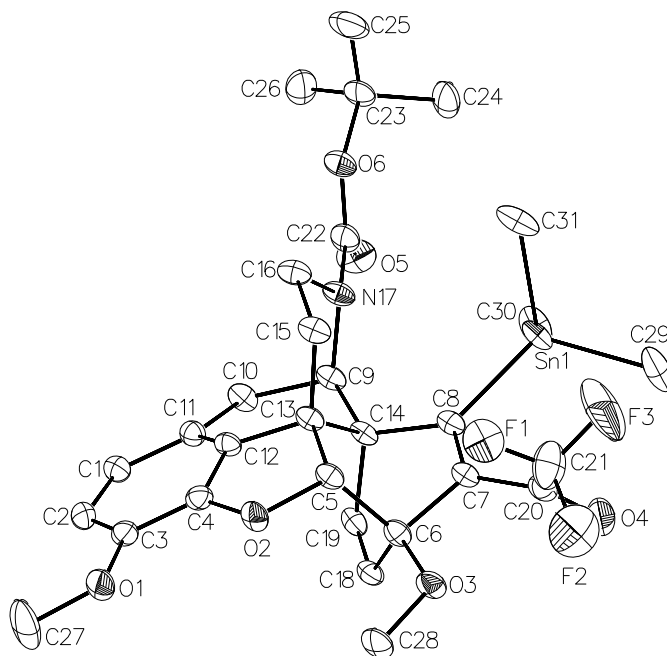
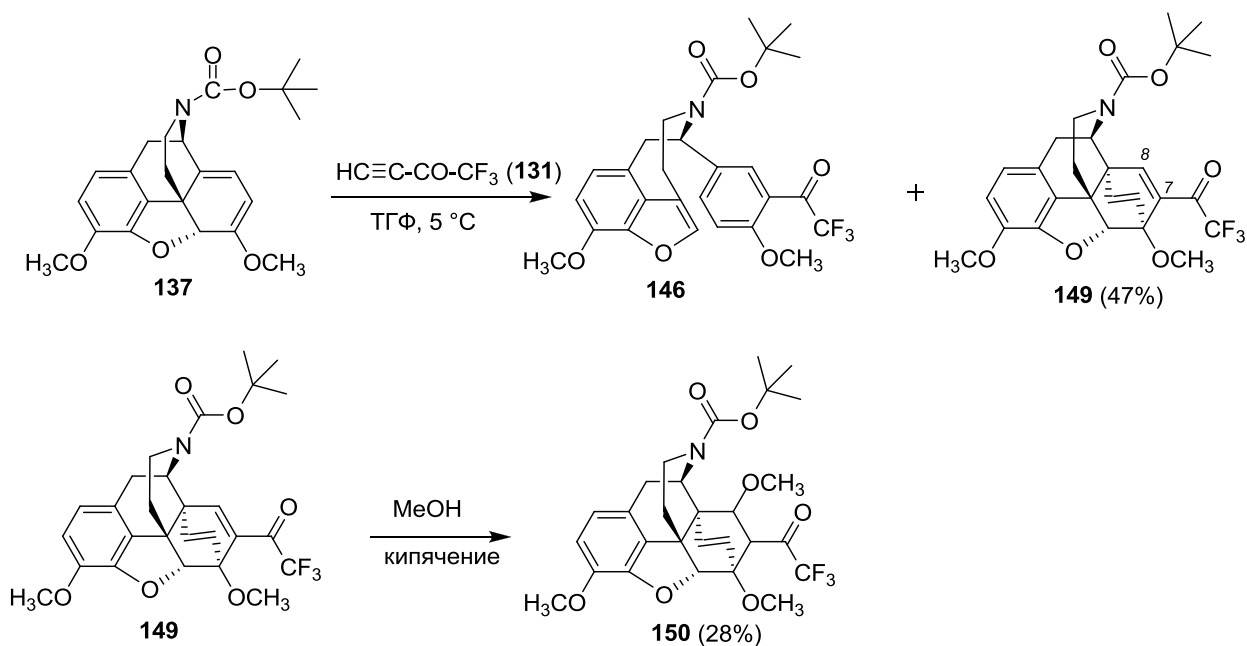


Рис. 4. Молекулярная структура **147**.

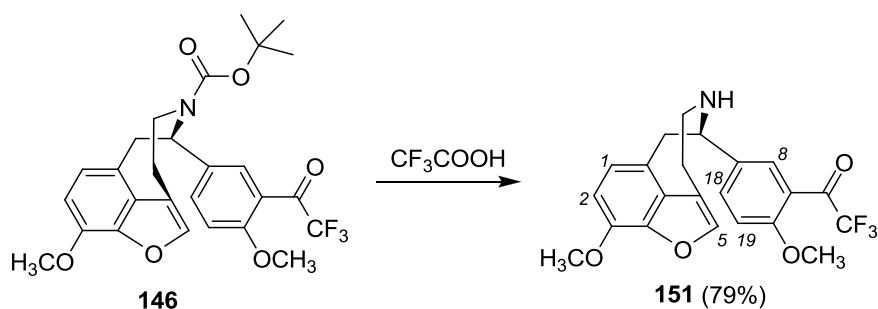
Но реакция *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-нортебаина (**137**) с монозамещенным трифторацетилацетиленом (**131**) в ТГФ при 5°C (Схема 44) протекает за несколько секунд и приводит к [4+2]-циклоаддукту **149** уже в качестве основного продукта, а ретро-аддукт **146**, судя по ¹H ЯМР-спектру реакционной смеси, является лишь минорным (соотношение 11:3). Целевой [4+2]-циклоаддукт **149** удалось получить с удовлетворительным выходом (47%) при соблюдении некоторых предосторожностей при выделении из реакционной смеси и очистке, а именно не нагревая реакционную смесь выше 40°C. То есть, в отличие от ситуации с [4+2]-аддуктами на основе *N*-циклопропилкарбонильного диена **138**, где с очень низким выходом аддукт удается получить только из Me₃Sn-содержащего ацетилена **130**, в случае *N*-Вос-защищенного диена **137** удается выделить [4+2]-циклоаддукты как с ацетиленом **130**, так и с монозамещенным ацетиленом **131**. Причем в случае диена **137** выходы аддуктов гораздо выше, чем в случае **138**, а аддукт **149** является даже основным продуктом реакции. Однако, также как и продукт **140**, соединение **149** оказалось термодинамически нестабильным и при хранении в течение нескольких недель при комнатной температуре полностью перегруппировалось в бензофууроазоцин **146** [98]. Продукт **150**, также как и в случае **141** (Схема 40), образуется в результате присоединения по Михаэлю метанола к конъюгированному еноновому фрагменту структуры **149**. Абсолютную конфигурацию при C(7) и C(8) для соединения **150** нам установить не удалось.

Схема 44.



В спектре ^1H ЯМР соединения **146** присутствует двойной набор сигналов, указывающий на наличие в растворе **146** смеси двух конформеров из-за наличия амидной функции в структуре. Однако после снятия *N*-Вос-группы образующийся амин **151** (Схема 45) имеет типичный для подобных структур вид ЯМР-спектра с характерным набором сигналов в «ароматической» области (H(1), H(2), H(5), H(8), H(18), H(19)).

Схема 45.



На ранних стадиях протекания реакции **137** с ацетиленом **130** в хлорбензоле (Схема 43) был обнаружен новый продукт **148**. Он был выделен с помощью колоночной хроматографии в следовых количествах в смеси с **147**. Методом ЯМР и масс-спектрометрии установлено, что он представляет собой бензофуразоциновое производное, однако, в отличие от **146**, вместо

характерного протона при C(8) содержит в этом положении Me₃Sn-заместитель. В ¹H ЯМР спектре данной смеси (**147+148**) присутствуют лишь два набора сигналов – по одному для каждой структуры, несмотря на наличие амидной группы у обоих продуктов, что позволяет произвести отнесение всех сигналов соединения **148** и надежно его идентифицировать. Присутствие **148** в реакционной смеси однозначно доказывает, что [4+2]-циклоаддукт **147**, по крайней мере, частично, перегруппировывается в бензофуразоциновое производное с сохранением Me₃Sn-группы в своей структуре (Схема 45). Однако более вероятным представляется, что основным интермедиатом при превращении **147** в **146** является соединение **150**. В дальнейшем **148** не обнаруживался среди продуктов данной реакции в случае полной конверсии исходного соединения **137**.

Таким образом, наличие триметилстаннильной группы в ацетилене **130** не предотвращает ароматизацию циклогекса-1,4-диенового фрагмента [4+2]-аддуктов, получаемых на его основе. Однако неожиданно оказалось, что Me₃Sn-группа во всех полученных в данной работе соединениях, в которых она присутствует наряду с амидной группой, каким-то образом стабилизирует в растворе один из конформеров амидного фрагмента молекулы, что значительно облегчает идентификацию соответствующих соединений методом ЯМР.

Подводя итог изложенной выше части работы, можно сделать следующие выводы:

1) тебаин (**15**) очень легко реагирует с трифторацетилацетиленами, однако эта реакция представляет собой не [4+2]-циклоприсоединение с участием ацетиленового диенофила, а нуклеофильную атаку атома азота алкалоида на электронодефицитный β-углеродный атом сопряженного инона;

2) несложно создать условия для того, чтобы трифторацетилацетилены эффективно реагировали с сопряженной диеновой системой алкалоида по механизму [4+2]-циклоприсоединения: для этого достаточно понизить

нуклеофильность атома азота тебаина (**15**), превратив его в *N*-нор-*N*-ацильное производное;

3) однако, образующиеся согласно п. 2 аддукты Дильса-Альдера, содержащие трифторацетилзамещенный 1,4-циклогексадиеновый фрагмент, термодинамически неустойчивы и перегруппировываются (претерпевают ретро-процесс Дильса-Альдера) с образованием бензофууроазоцинов; движущей силой этого превращения является ароматизация трифторацетилзамещенного 1,4-циклогексадиенового фрагмента молекулы;

4) даже в тех случаях, когда удастся выделить желаемые трифторацетилзамещенные [4+2]-циклоаддукты, являющиеся прямыми структурными аналогами целевого 21,21,21-трифтортевинона (**125**), их синтетическая ценность незначительна или ничтожна по причине низкого выхода и нестабильности этих аддуктов;

5) можно предотвратить перегруппировку трифторацетилзамещенных [4+2]-циклоаддуктов в бензофууроазоцины, «перехватив» их нуклеофилом, способным присоединиться к еноновому фрагменту [4+2]-циклоаддукта по Михаэлю; однако, в отличие от соединений Бентли, в таких продуктах реакции Михаэля заместитель в положении C(7) имеет β -ориентацию;

6) в силу указанных причин использование трифторацетилацетиленов для получения фторсодержащих тевинолов и орвинолов следует признать бесперспективным.

2.2. Использование реагента Рупперта-Пракаша для получения фторированных орвиолов.

Изложенные в предыдущем разделе отрицательные результаты с получением из трифторацетилацетиленов соединений, структурно родственных трифтортевинону (**125**), дополнительно продемонстрировали актуальность задачи получения этого соединения.

Как уже упоминалось выше, из-за своей труднодоступности и нестабильности кетон $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COCF}_3$ не может быть использован в синтетических целях, поэтому прямой переход от тебаина (**15**) к трифторметилкетону **125** подобно тому, как это имеет место в случае самого нефторированного тевинона (**19**), невозможен. Для решения поставленной задачи пришлось изыскивать обходные пути.

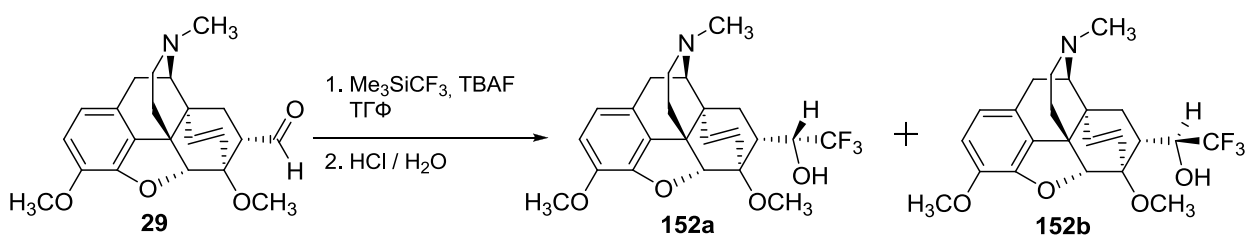
Одним из методов получения трифторметилкетонов является окисление α -трифторметилованных вторичных спиртов, получаемых, в свою очередь, введением CF_3 -группы в соответствующие альдегиды с помощью нуклеофильных трифторметилирующих реагентов [102]. Использовать в качестве нуклеофильных агентов металлоорганические соединения, содержащие трифторметильную функцию, (CF_3MgX , где X = галоген [103-105] и CF_3Li [104, 106]) невозможно, т.к. они чрезвычайно нестабильны. Одним из наиболее эффективных трифторметилирующих нуклеофильных агентов является триметил(трифторметил)силан, $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ (реагент Рупперта-Пракаша). Этот реагент наряду с другими фторированными алкилсиланами был впервые синтезирован в 1984 году И. Руппертом [107], а пятью годами позже применен С. Пракашем в качестве нуклеофильного аналога металлоорганических реагентов для присоединения к карбонильной группе [108]. Взаимодействие $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ с карбонильными соединениями катализируется анионами фтора (источником его служит тетрабутиламмонийфторид, TBAF) и приводит к соответствующим α -трифторметилзамещенным триметилсилиловым эфирам, которые после обработки кислотой дают соответствующие спирты.

В некоторых случаях катализ возможен с участием *t*-BuOK [108], а также кислот Льюиса (TiF_4 , $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$) [109]. В качестве карбонильных субстратов используют альдегиды, кетоны, еноны, сложные эфиры, лактоны, имины и некоторые другие соединения [110, 111]

2.2.1. Получение 21,21,21-трифтортевинона.

Для получения 21,21,21-трифтортевинона (**125**) нами был выбран двухстадийный путь, включающий присоединение $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ к карбонильной группе альдегида **29** с последующим окислением образующегося вторичного спирта. Реакция тевиналя (**29**) (этот аддукт тебаина (**15**) с акролеином был получен согласно методике [112]) с $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ в присутствии TBAF в ТГФ позволила нам получить целевой 21,21,21-трифтортевинол с высоким выходом (92%) в виде смеси (20*R*)- и (20*S*)-эпимеров (**152a** и **152b**) в соотношении 17:1, которые при необходимости можно разделить колоночной хроматографией (Схема 46) [113].

Схема 46.



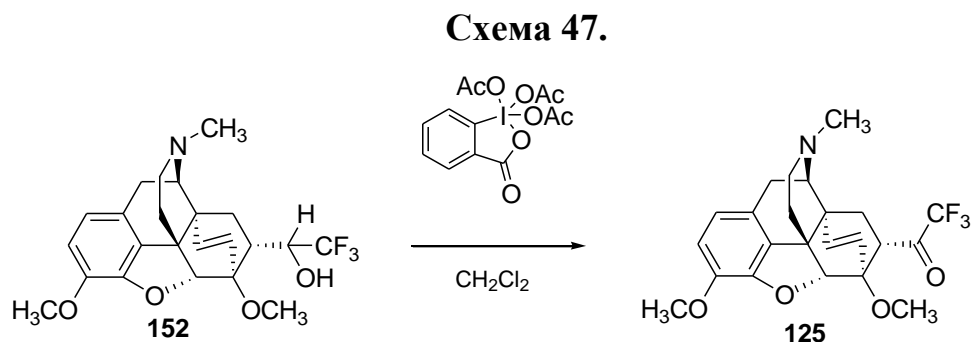
Молекулярная структура соединений **152a** и **152b** установлена с помощью данных ^1H и ^{19}F ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. С помощью двумерной ЯМР-спектроскопии (COSY, HMQC, HMBC, NOESY) были отнесены сигналы всех протонов в спектрах ^1H ЯМР обоих эпимеров, а при сравнительном анализе спектров установлена абсолютная конфигурация хирального центра при C(20) для обоих соединений: отсутствие кросс-пиков между H(20) и обоими H(8 α) и H(8 β) в NOESY спектре основного C(20)-

эпимера (**152a**) наряду с очень маленьким значением $^3J_{\text{H20,H7}} (< 0.3 \text{ Hz})$ в его ^1H ЯМР-спектре свидетельствует в пользу $20R$ -конфигурации.

Поскольку окисление любого из эпимерных вторичных спиртов **152a** или **152b** должно приводить к образованию одного и того же кетона, предварительное разделение этих изомерных спиртов было нецелесообразным, поэтому окислению подвергалась их смесь. Однако осуществление самого этого превращения оказалось нетривиальной задачей.

Использование неорганических реагентов для окисления спиртов **152a** и **152b** не привело к успеху. В некоторых случаях реакция не протекает вообще (при попытке окисления с помощью хлорхромата пиридиния или бихромата калия в уксусной кислоте, оксида марганца или перманганата калия в ацетоне), в других случаях окисление спиртовой группы, видимо, сопровождается раскрытием 4,5-эпоксидного мостика морфинановой структуры (бихромат натрия в серной кислоте, реактив Джонса).

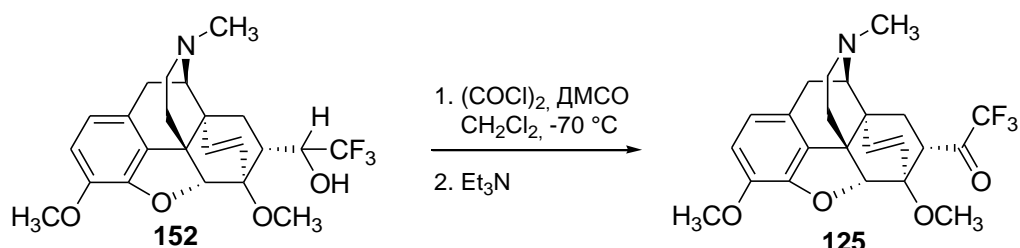
Использование реагента Десса-Мартина (Dess-Martin periodinane, DMP) [114] для окисления **152** (Схема 47) позволил нам получить целевой кетон **125** с выходом 60%. Однако этот метод требует использования относительно малодоступного и дорогого реагента. Кроме того, возникает необходимость использования колоночной хроматографии для выделения продукта.



Задача удобного и дешевого препаративного получения целевого кетона **125** была решена окислением смеси эпимеров **152a** + **152b** по методу Сверна (продуктом взаимодействия оксалилхлорида и диметилсульфоксида [115]). Исходная смесь спиртов **152a** + **152b**, полученная в соответствии со

Схемой 46, была использована для окисления без какой-либо предварительной очистки. Продукт **125** легко выделяется кристаллизацией из смеси гексан:бензол (4:1). Общий выход кетона **125** в двухстадийном синтезе (Схема 46 + Схема 48), исходя из тевинала **29**, составил 85% [116, 117].

Схема 48.



Молекулярная структура кетона **125** была однозначно доказана данными масс- и ЯМР-спектроскопии, а также рентгеноструктурным анализом, который, помимо прочего, показал, что в продукте **125** сохраняется α -ориентация трифторацетильной группы при C(7).

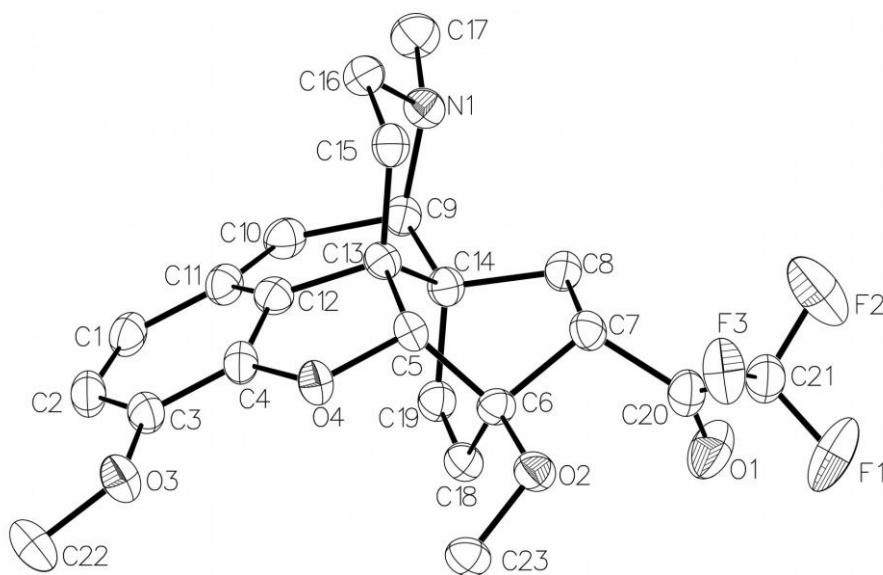
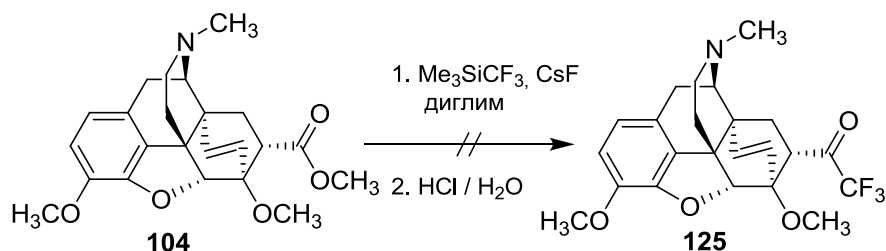


Рис. 5. Молекулярная структура **125**.

Известно, что трифторметилкетоны можно получить напрямую с помощью присоединения $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ к производным сложных эфиров с последующим гидролизом образующихся ацеталей [118].

Схема 49.



Однако нам не удалось осуществить это превращение с аддуктом тебаина и метилакрилата (**104**) (Схема 49) ни в случае использования в качестве инициатора ТВАФ при -78°C , ни безводного фторида цезия при комнатной температуре [119].

2.2.2. 21,21,21-Трифтортевинолы.

Синтез 21,21,21-трифтортевинона (**125**) открыл путь к получению на его основе соответствующих фторированных спиртов – тевинолов [120]. Стандартным приемом для решения подобной задачи является, как известно, взаимодействие кетона с металлоорганическими реагентами.

Оказалось, однако, что многие литий- и магнийорганические реагенты (*t*-BuLi, *t*-BuMgCl, *n*-PrMgBr, *i*-PrMgBr, *i*-PrLi) не присоединяются по карбонильной группе кетона **125** (Схема 50), а восстанавливает ее с образованием смеси эпимерных 21,21,21-трифтортевинолов (**152a,b**) с преобладанием в большинстве случаев (*20S*)-изомера **152b** (Таблица 1).

Схема 50.

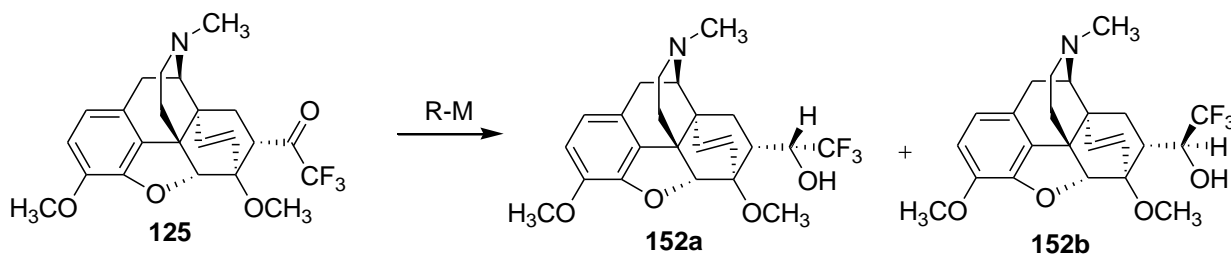
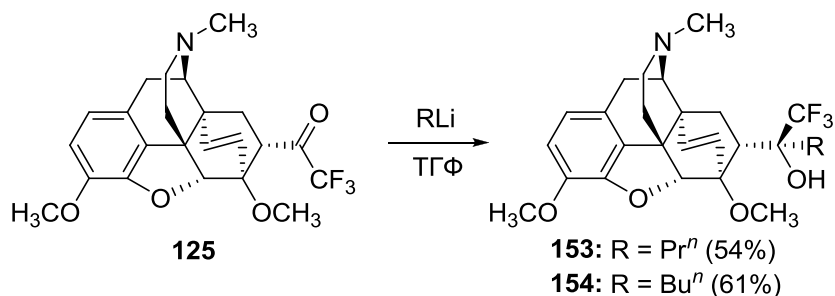


Таблица 1. Зависимость соотношения продуктов **152a** и **152b** от условий проведения реакции.

Реагент	Условия					Соотношение (мол.)	
	раст-ль	тем-ра, °C	добавки	время р- ии, ч	конверсия кетона 125 , %	152a	152b
<i>t</i> -BuLi	ТГФ	- 78→0	-	1	100	13	100
<i>t</i> -BuLi	эфир	20	2 экв. <i>t</i> -BuOK	5	82	100	82
<i>t</i> -BuLi	ТГФ	20	10 мол. % ZnCl ₂	6	-	-	-
<i>t</i> -BuMgCl	эфир	20	-	18	90	40	100
<i>t</i> -BuMgCl	эфир	20	10 мол.% ZnCl ₂	18	86	56	100
<i>t</i> -BuMgCl	ТГФ	20	10 мол.% ZnCl ₂	18	32	30	100
<i>n</i> -PrMgBr	эфир	20	-	0.7	90	40	100
<i>i</i> -PrMgBr	ТГФ	20	10 мол.% ZnCl ₂	18	87	25	100
<i>i</i> -PrLi	ТГФ	20	-	60	87	-	100

Однако некоторые алкильные литийорганические реагенты всё же присоединяются по карбонильной группе кетона **125** с образованием соответствующих тевинолов. Причем присоединение происходит стереоселективно и в случае реакций с *n*-PrLi и *n*-BuLi в ТГФ образуются (20*S*)-эпимеры **153** и **154** (Схема 51). Кроме того, в случае реакции **125** с *n*-PrLi в качестве побочных продуктов получают вторичные спирты **152a,b**.

Схема 51.



Молекулярная структура спирта **153** однозначно подтверждена методом РСА. Спектры ¹Н ЯМР соединений **153** и **154** различаются незначительно (за исключением, естественно, наличия дополнительного мультиплета в случае **154**), что свидетельствует в пользу *S*-конфигурации хирального центра при С(20) спирта **154**.

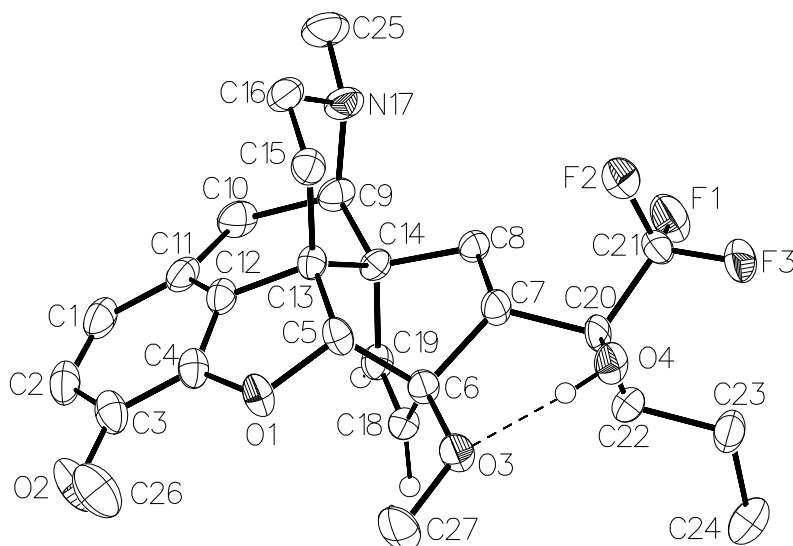


Рис. 6. Молекулярная структура **153**.

В реакции CH_3MgI с трифтортевиноном (**125**) образуется смесь эпимеров **155a** и **155b** (с преобладанием продукта **155a**) (Схема 52), причем их соотношение зависит от присутствия в реакционной смеси галогенидов или алкоголятов металлов (Таблица 2). Например, реакция в эфире в присутствии MgI_2 приводит к смеси эпимеров в соотношении 1:1, что позволяет выделить хроматографически эпимер **155b** в препаративных количествах.

Схема 52.

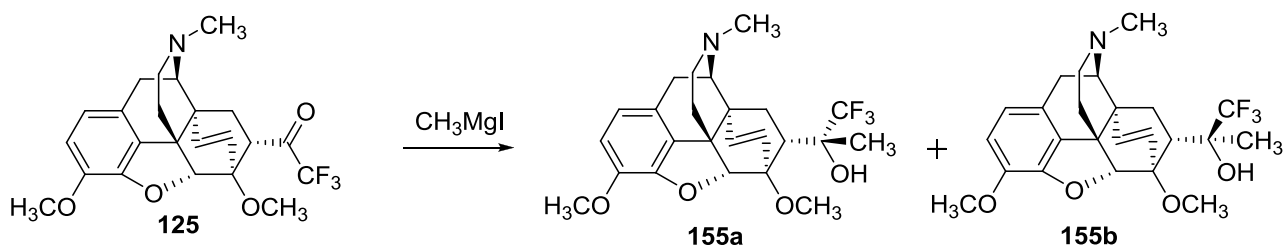


Таблица 2. Результаты взаимодействия трифтортевинона (**125**) с метилмагниййодидом в зависимости от условий проведения реакции.

Добавка	Условия					Соотношение (мол.)	
	Соотношение MeMgI: добавка	раств-ль	тем-ра, °С	время р-ии, ч	конверсия кетона 125 , %	155a	155b
-		Et ₂ O	20	0.25	100	100	67
MgCl ₂	1:1	Et ₂ O	20	1	85	100	64
<i>t</i> -BuOK	1:1	Et ₂ O	20	1	22	100	75
<i>t</i> -BuOK	1:1	Et ₂ O- C ₆ H ₆ (1:1)	20	1	3	-	-
MgI ₂	1:1	Et ₂ O	кипячение	5	100	100	100
MgI ₂	1:2	Et ₂ O	кипячение	5	100	100	86
MeOMgI	1:1	Et ₂ O	кипячение	5	100	100	45
MgI ₂	1:1	Et ₂ O	0	5	100	100	61
ZnCl ₂	10:1	Et ₂ O	20	5	74	100	29

Методом PCA была установлена абсолютная конфигурация при C(20) одного из эпимеров (**155b**), который, как оказалось, представляет собой 20*S*-изомер (Рис. 7).

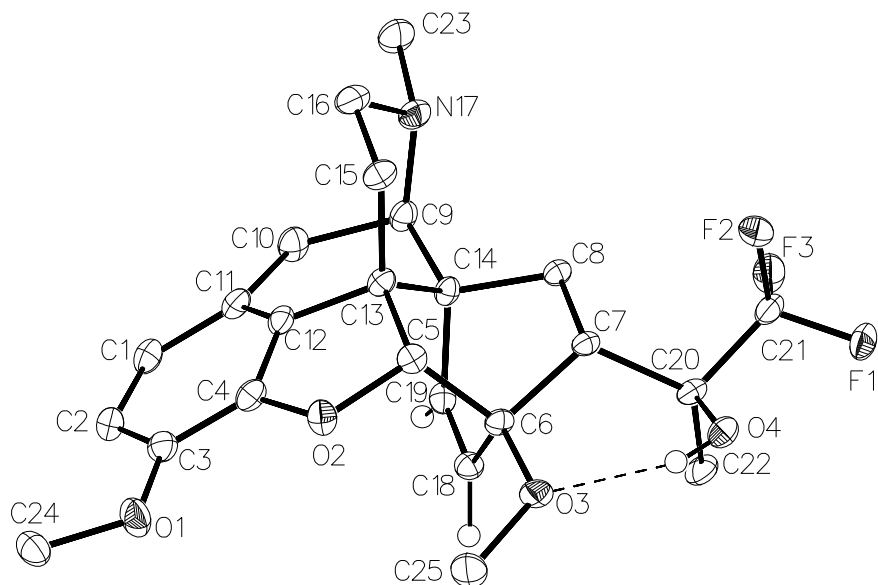
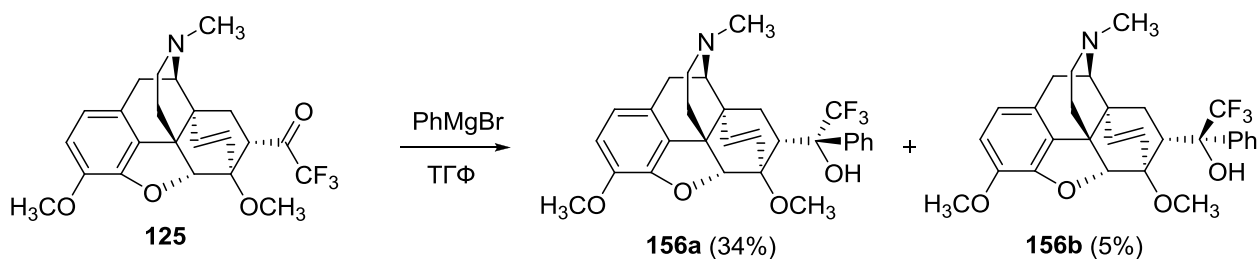


Рис. 7. Молекулярная структура **155b**.

PhMgBr присоединяется к **125** с образованием смеси эпимеров **156a** и **156b** в соотношении 4:3 соответственно [117].

Схема 53.



Продукт **156a** был выделен из смеси колоночной хроматографией с выходом 34%, его структура доказана методом РСА.

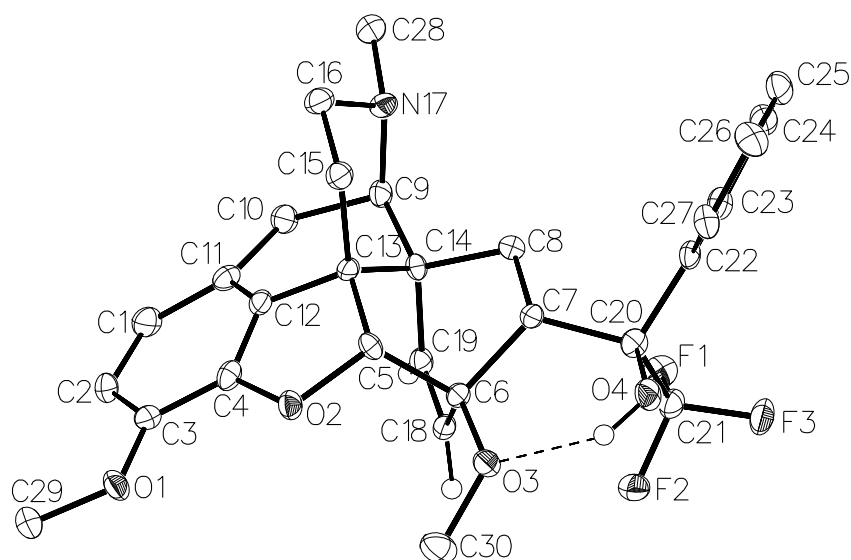
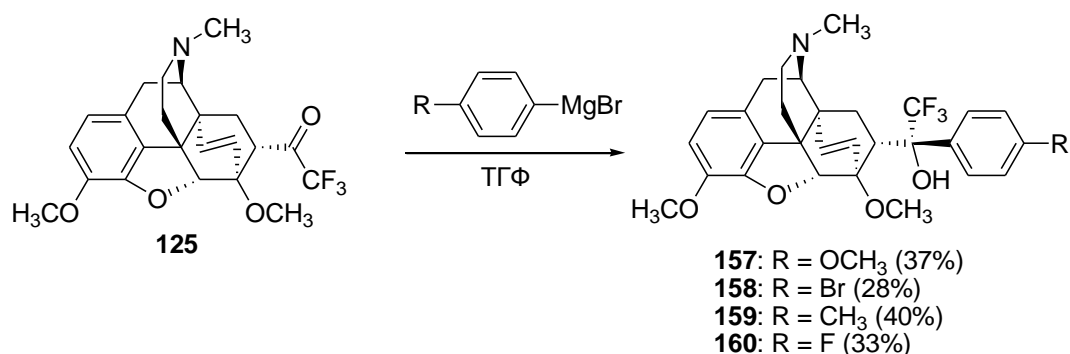


Рис. 8. Молекулярная структура **156a**.

Реакция **125** с другими арильными магнийорганическими соединениями $4\text{-RC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ ($\text{R} = \text{OCH}_3, \text{Br}, \text{CH}_3, \text{F}$) протекает более селективно. Во всех случаях присоединение по карбонильной группе приводит к преимущественному образованию $(20S)$ -изомеров спиртов, которые могут быть выделены из реакционной смеси перекристаллизацией из метанола или хроматографией с последующей перекристаллизацией (**157-160**, Схема 54). Согласно данным спектров ^{19}F ЯМР реакционных смесей, $(20R)$ -изомеры спиртов в реакционных смесях присутствуют в небольших количествах. Во всех случаях в качестве побочных продуктов образуются также вторичные спирты **152a,b**.

Схема 54.



Обращает на себя внимание тот факт, что химические сдвиги сигнала CF_3 -группы в ^{19}F ЯМР спектрах полученных спиртов **157-160** (-68.73 м.д., -68.66 м.д., -68.62 м.д. и -68.71 м.д.) различаются очень незначительно. Это свидетельствует о том, что ароматический заместитель при C(20) практически не влияет на пространственное окружение расположенной по соседству CF_3 -группы. Такая ситуация может иметь место только в том случае, если продукты **157-160** имеют одинаковую абсолютную конфигурацию хирального центра при C(20) и, как следствие, очень сходную конформацию (угол поворота вокруг связи C(7)-C(20)) ОН-содержащего фрагмента молекулы относительно остальной её части по причине незначительного влияния на конформацию молекулы заместителя, находящегося в *n*-положении ароматического кольца. Действительно, согласно данным РСА все третичные спирты **157-160** представляют собой 20*S*-эпимеры.

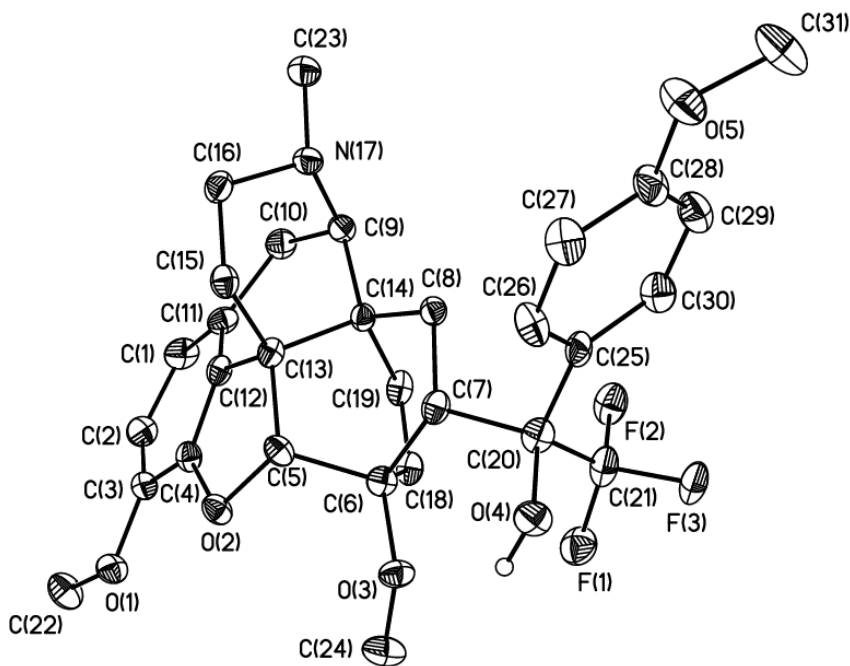


Рис. 9. Молекулярная структура **157**.

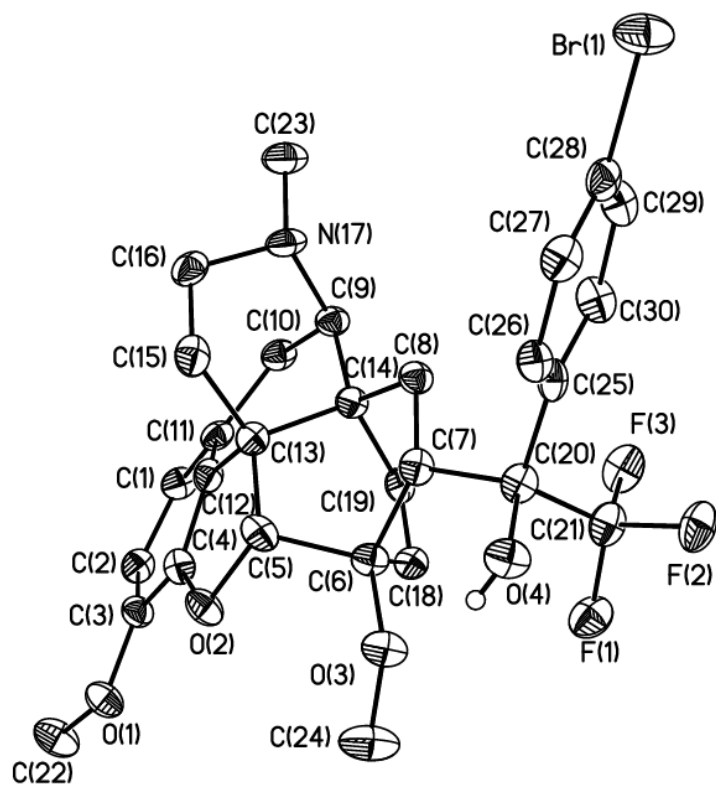


Рис. 10. Молекулярная структура **158**.

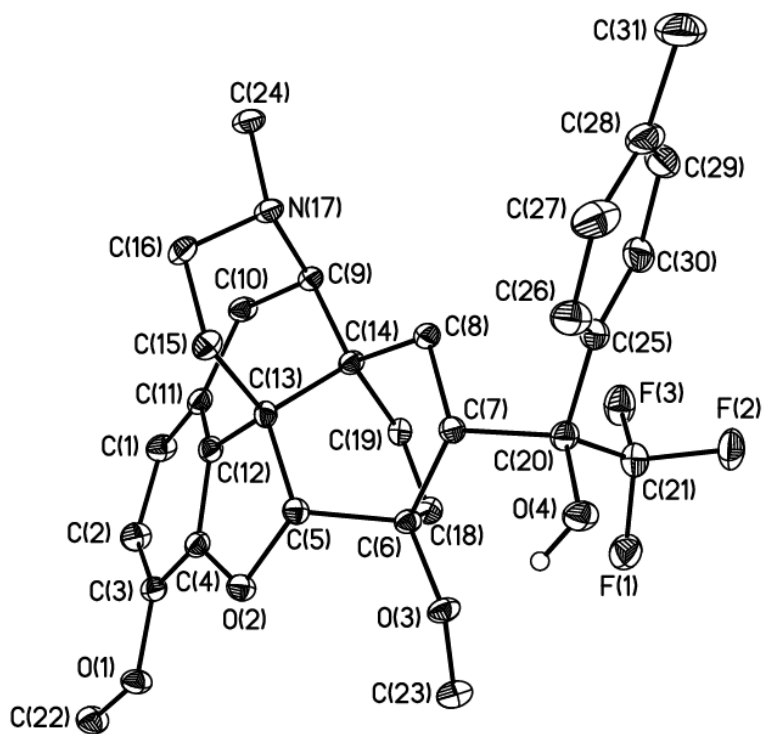


Рис. 11. Молекулярная структура **159**.

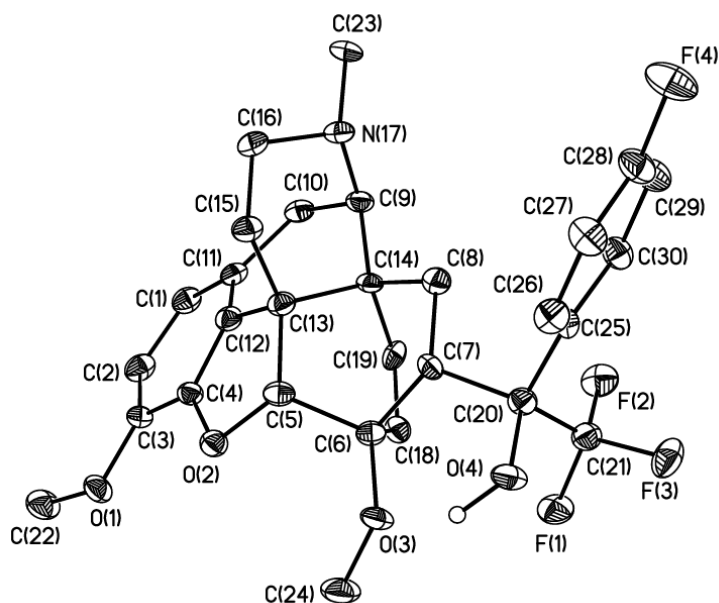


Рис. 12. Молекулярная структура **160**.

Эта закономерность позволяет определять абсолютную конфигурацию арил-21,21,21-трифтортевинолов, имеющих *n*-заместитель в ароматическом кольце, только на основании данных их ^{19}F ЯМР спектров, не прибегая к использованию рентгеноструктурного анализа.

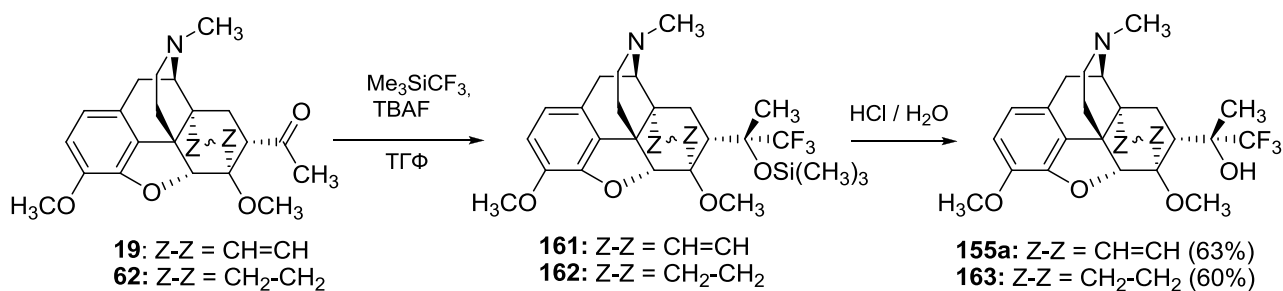
Из результатов исследований Дж. Льюиса [90] известно, что проявлению анальгетической активности в ряду соединений Бентли, содержащих при C(20), кроме метильной группы, также алкильный липофильный заместитель, в большей степени благоприятствует абсолютная конфигурация при C(20), присущая алкилтевинолам (алкилорвинолам), а не алкилизотевинолам (алкилизорвинолам) [см. номенклатуру, изображенную в литературном обзоре, Схема 13]. Поэтому как в фундаментальном, так и в практическом плане представляет интерес «правильное» отнесение C(20)-спиртов, образующихся (фактически или формально) из 21,21,21-трифтортевинона к одному из этих двух рядов. Например, с формальной точки зрения, соединение **155b** можно рассматривать и как (трифторметил)тевинол, и как метил-21,21,21-трифторизотевинол. Как правильнее следует трактовать строение молекулы данного соединения, должен подсказать профиль фармакологической активности как самого этого

соединения, так и получаемых из него производных. Другими словами, только на основании экспериментальных данных по активности можно будет *правильно* оценить то влияние, которое оказывает замещение на фтор в соединениях тевинольно-орвинольного ряда. В приведенном выше конкретном случае спирта **155b** это будет означать, является ли он синтетическим предшественником агонист-антагониста опиоидных рецепторов бупренорфина (**11**, см. Обзор литературы), в котором все три метильные группы *трет*-бутильного фрагмента заменены на атомы фтора, или же он является предшественником чистого антагониста опиоидных рецепторов дипренорфина (**61**, см. Обзор литературы), в котором на фтор замещены все атомы водорода метильной группы. Это означает, что в синтетическом плане актуальной является задача получения обоих С(20)-эпимеров фторированных производных соединений тевинольно-орвинольной серии (например, не только соединений **153** и **154**, но и их (20*R*)-изомеров).

Руководствуясь этими соображениями, а также целесообразностью иметь в распоряжении химика-синтетика альтернативные пути синтеза фторсодержащих соединений тевинольно-орвинольного ряда, мы обратились к изучению другого подхода к синтезу соединений **128**, а именно к присоединению $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ по С(20)-карбонильной группе производных тевинона **127** (Схема 34, путь В).

С этой целью нами была исследована возможность введения трифторметильной группы в положение С(20) тевинона (**19**) и дигидртевинона (**62**).

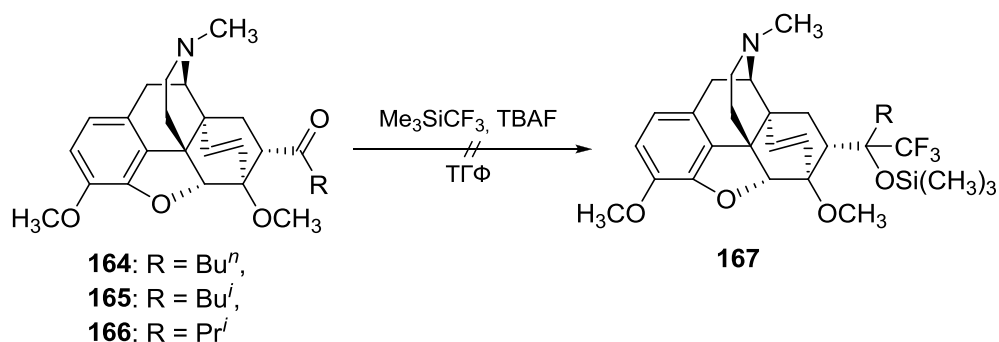
Схема 55.



Кетоны **19** и **62** трифторметилируются стереоселективно с образованием после обработки реакционной смеси кислотой (*20R*)-изомеров **155a** и **163** в качестве единственных продуктов (Схема 55). В обоих случаях можно выделить промежуточные триметилсилиловые эфиры **161** и **162**. Заключение об абсолютной конфигурации при C(20) в спиртах **155a** и **163** сделано на основании данных РСА для спирта **155b** (эпимер, полученный ранее), а также продукта **192** (6-*O*-деметилованное производное соединения **163**, см. ниже в разделе 2.2.4.).

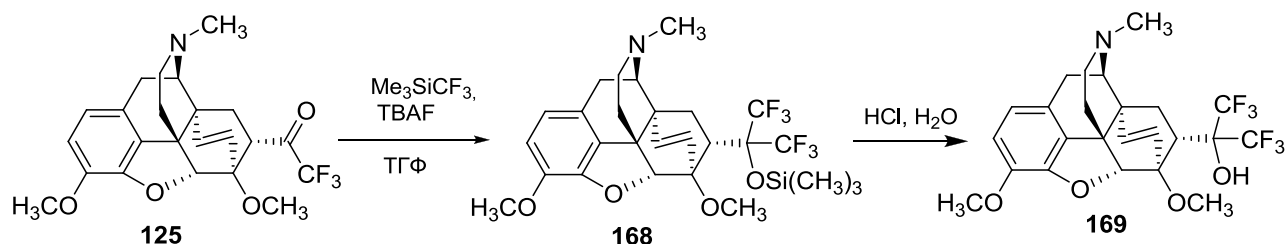
С целью получения фторсодержащих тевинолов, содержащих в положении C(20) алкильные заместители, отличные от метильной группы, мы попытались ввести в реакцию с $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ специально полученные для этого кетоны **164-166** (Схема 56). К сожалению, реакция при этом не протекала вообще. Представляется маловероятным, что она будет происходить и в случае кетона с $\text{R} = \text{Bu}^t$.

Схема 56.



Однако было установлено, что в случае 21,21,21-трифтортевинона (**125**) реакция с $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ протекает легко и приводит к образованию гексафторированного производного тевинола **169** с выходом 25% (Схема 57). Следует отметить, что триметилсилиловый эфир **168** более стабилен, чем **161** и **162**, и для получения спирта **169** требуется более длительная обработка его концентрированной HCl.

Схема 57.



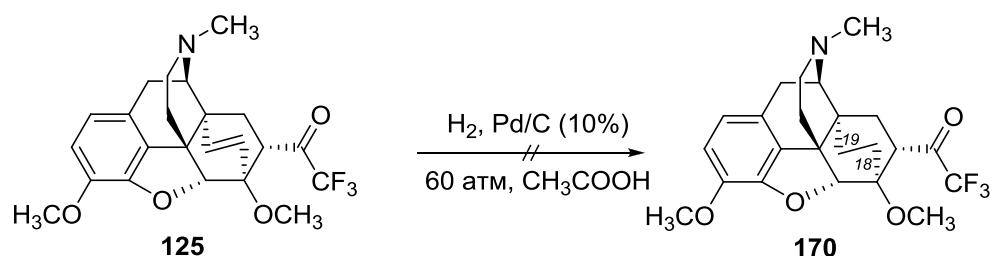
Пример соединения **169** доказывает возможность присутствия двух объемных заместителей в C(20)-положении тевинолов. Известно, что Ван-дер-Ваальсов радиус CF_3 -группы значительно больше, чем группы CH_3 , но меньше, чем *tert*-бутильной группы, а стерическая константа Тафта (E_s) CF_3 -группы (-1.16) значительно больше, чем у изопропильной группы (-0.47), и несколько больше, чем у изобутильной (-0.93) [121]. Основываясь на этих данных, можно сделать вывод, что отсутствие присоединения реагента Рупперта-Пракаша по карбонильной группе кетона **166**, содержащего в положении C(20) изопропильную группу, вызвано не стерическими препятствиями со стороны изопропильной группы, как таковыми, а скорее совокупностью больших объемов изопропильной группы и образующегося из $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ интермедиата, содержащего пентакоординационный атом кремния, в сочетании с недостаточной активностью карбонильной группы, содержащей донорный заместитель.

В условиях регистрации масс-спектров высокого разрешения (метод ионизации – электроспрей) 21,21,21-трифтортевинон (**125**) и полученная серия 21,21,21-трифтортевинолов (**152a,b**, **153-156**, **169**) содержащих двойную связь C(18)-C(19), подвергаются ретро-реакции Дильса-Альдера с высвобождением молекулы тебаина (**15**), о чем свидетельствует характерный интенсивный сигнал m/z 312 $[\text{M} + \text{H}]^+$ в спектрах вышеуказанных структур [122]. В случае соединений с насыщенным фрагментом C(18)-C(19) подобного явления не наблюдается.

Не меньший интерес, чем тевинолы и орвинолы, содержащие в положении C(18)-C(19) двойную углерод-углеродную связь, представляют

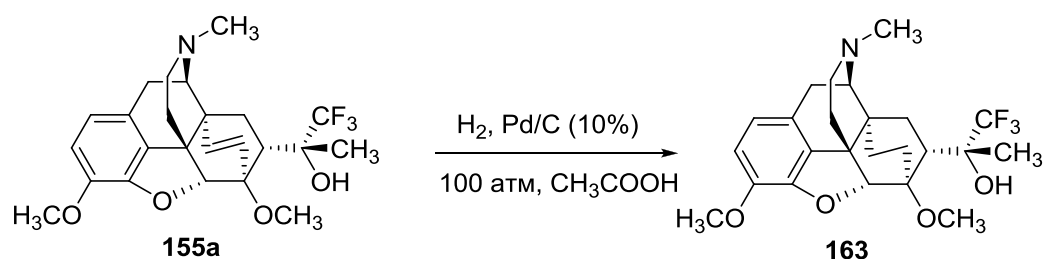
производные, содержащие в этом положении насыщенный фрагмент. Для получения соответствующих фторсодержащих аналогов мы попытались восстановить двойную связь в положении C(18)-C(19) 21,21,21-трифтортевинона (**125**) с целью синтеза 18,19-дигидро-21,21,21-трифтортевинона (**170**) (Схема 58), соединения, которое могло бы стать ключевым прекурсором при получении таких структур. Однако в условиях, в которых нефторированный тевинон (**19**) гидрируется легко (H_2 , 10%-ный Pd/C, 60 атм, $50^\circ C$, 60 ч), гидрирования 21,21,21-трифтортевинона (**125**) не происходило вовсе.

Схема 58.



Также мы проверили возможность гидрирования фторированных спиртов в аналогичных условиях. 18,19-Двойная углерод-углеродную связь спирта **155a** восстанавливается в условиях гидрирования в автоклаве (H_2 , 10%-ный Pd/C, 100 атм, $50^\circ C$), однако конверсия составила всего 25% при протекании реакции в течение 100 ч (Схема 59).

Схема 59.



Таким образом, получение нами из дигидротевинона (**62**) фторсодержащего тевинола **163** открыло путь к синтезу других 18,19-

дигидро-21,21,21-трифтортевинолов (см. ниже). Это обстоятельство сделало дигидротевинон (**62**) важным прекурсором для получения соответствующих гидрированных соединений. Очевидно, круг таких производных ограничен структурой самого исходного кетона **62**, т. е. все они будут содержать в положении C(20) метильную группу.

Аналогичные замечания (как в отношении возможностей, так и в отношении ограничений) можно сделать и применительно к тевинону (**19**). Будучи более доступным соединением, чем 21,21,21-трифтортевинон (**125**), нефторированный кетон **19**, способный реагировать с $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$, открывает альтернативный путь к получению 21,21,21-трифтортевинолов, содержащих кратную углерод-углеродную связь в положении C(18)-C(19). Однако все они, как и в случае насыщенного кетона **62**, будут содержать в положении C(20) метильную группу.

Эти примеры с использованием нефторированных кетонов **19** и **62** для получения 21,21,21-трифтортевинолов демонстрируют некоторые возможности, которые дает использование подхода *B* (Схема 34) в синтезе фторсодержащих аналогов соединений Бентли.

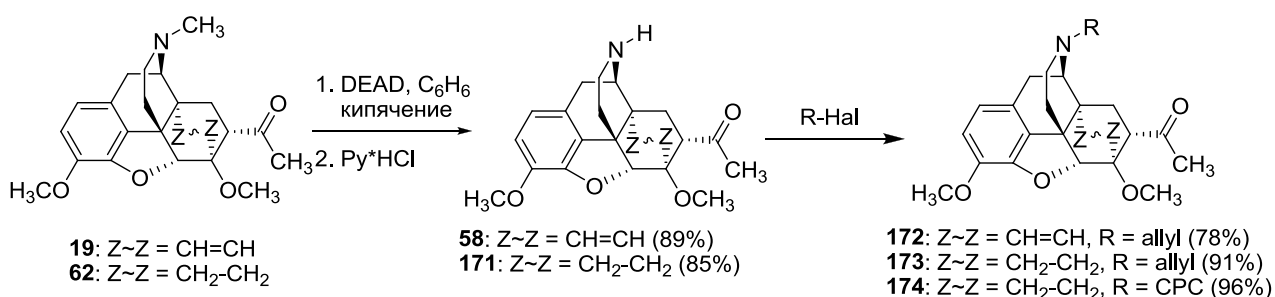
2.2.3. N-Деметилирование C(21)-фторированных производных. Функционализация положения N(17).

Заместитель при атоме азота в тевинолах и орвинолах [положение N(17) согласно общепринятой системе нумерации морфианов] является одним из ключевых структурных фрагментов этих молекул, оказывающих влияние на их физиологическую активность [123]. Согласно данным многочисленных исследований, наибольший интерес представляет наличие в этом положении метильной, аллильной, циклопропилметильной и циклобутилметильной группы, поэтому введение таких заместителей в положение N(17) синтезированных нами C(21)-фторированных тевинолов представляло собой актуальную синтетическую задачу. Кроме того, получение таких производных тевинолов необходимо в качестве

промежуточной стадии на пути к соответствующим фторсодержащим орвинолам. С точки зрения изучения взаимосвязи «структура-активность», замена метильной группы, связанной с атомом азота в молекуле исходного тебаина (**15**), на другие заместители является важнейшей стадией при получении рядов соответствующих производных, необходимых для изучения взаимосвязи «структура-активность».

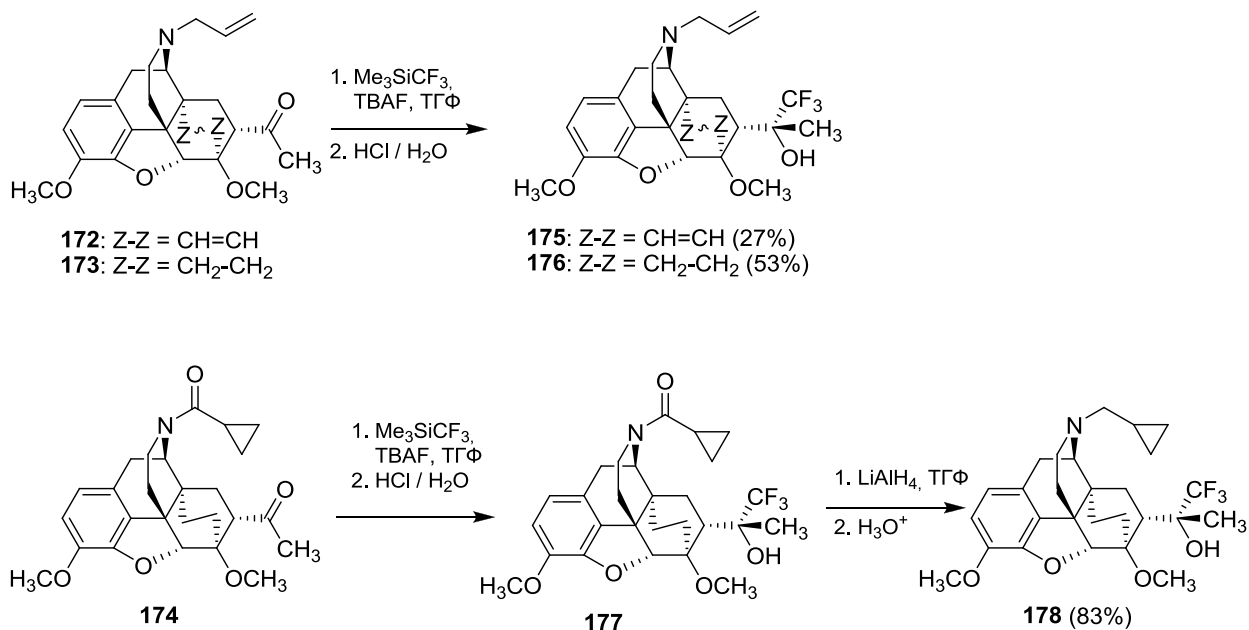
Тевинон (**19**), дигидротевинон (**62**), могут быть легко *N*-деметилованы действием диэтилазодикарбоксилата (DEAD) с последующей обработкой гидрохлоридом пиридина с образованием соответствующих *N*-норпроизводных (**58**, **171**) (Схема 60) [3, 124]. Полученные вторичные амины **58**, **171** были превращены в производные **172-174**, содержащие при атоме азота важные с фармакологической точки зрения аллильный или циклопропилкарбонильный заместители (последний легко может быть превращен в циклопропилметильный). Замещение в *N*-норпроизводных **58**, **171** проводили действием аллилбромид в ДМФА при нагревании до 90°C в присутствии NaHCO₃ или действием циклопропилкарбонилхлорида в хлористом метиле при комнатной температуре в присутствии K₂CO₃.

Схема 60.



Взаимодействие кетонов **172-174** с (CH₃)₃SiCF₃ позволило получить 21,21,21-трифторзамещенные спирты (тевинолы) **175-178** (Схема 61).

Схема 61.



Важно отметить, что заместители в положении *N*(17) кетонов **172-174**, как оказалось, не влияют на стереохимический результат реакции присоединения $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ к карбонильной группе. Согласно данным РСА (рис. 13), соединение **176** представляет собой (20*R*)-изомер, а сравнение спектров ¹Н ЯМР соединений **175**, **176**, **178** свидетельствует о том, что все они имеют одинаковую конфигурацию хирального центра при С(20).

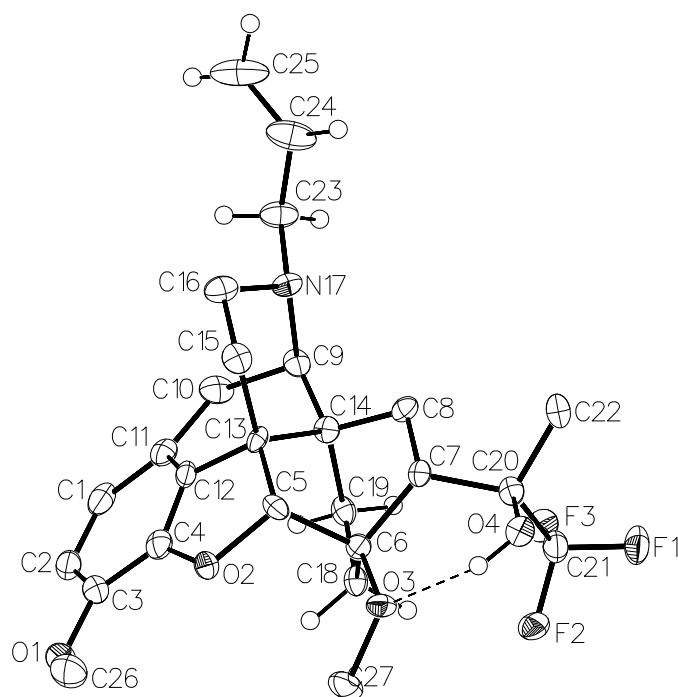
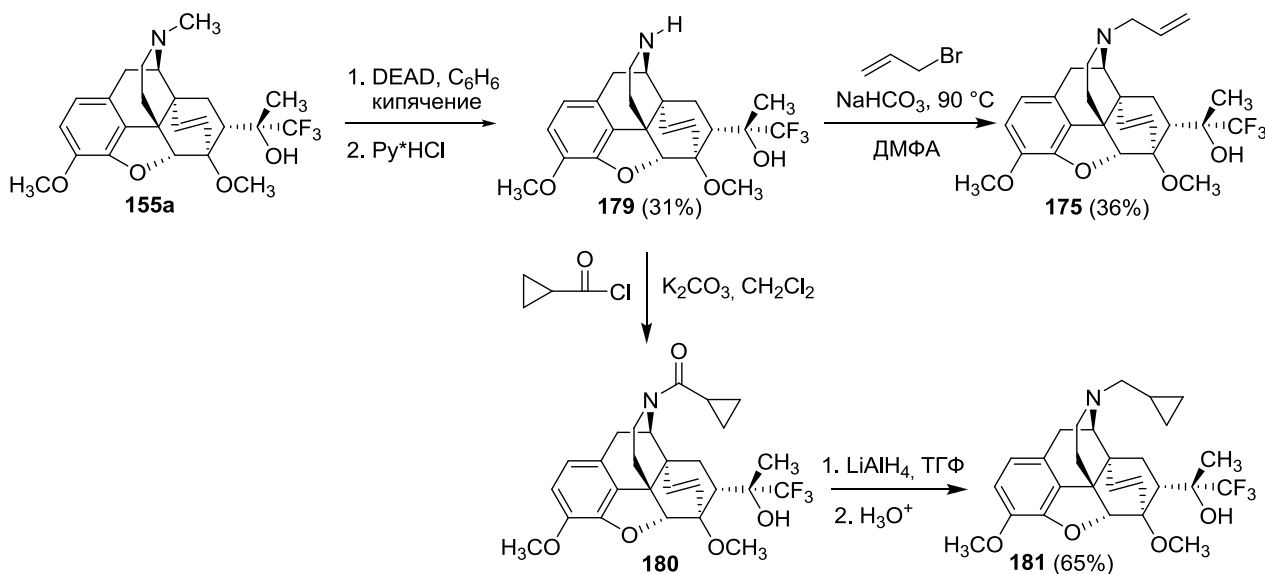


Рис. 13. Молекулярная структура **176**.

Таким образом, метод получения 21,21,21-трифтортевинолов, содержащих при атоме азота заместитель, отличающийся от метильной группы, заключается в синтезе *N*-норпроизводных кетонов с последующим *N*-алкилированием и превращением на последней стадии карбонильной функции в положении С(20) в спиртовую.

Альтернативный подход к получению таких фторированных спиртов заключается в предварительном получении *N*-метилзамещенных 21,21,21-трифтортевинолов любым из методов, описанным выше в разделе 2.2.2, с последующей заменой *N*-метильной группы на иной заместитель уже непосредственно в этих производных. Используя этот подход, нами из 20-метил-21,21,21-трифтортевинола **155a** были получены *N*-аллил- и *N*-циклопропилметилзамещенные производные **175**, **181** (Схема 62).

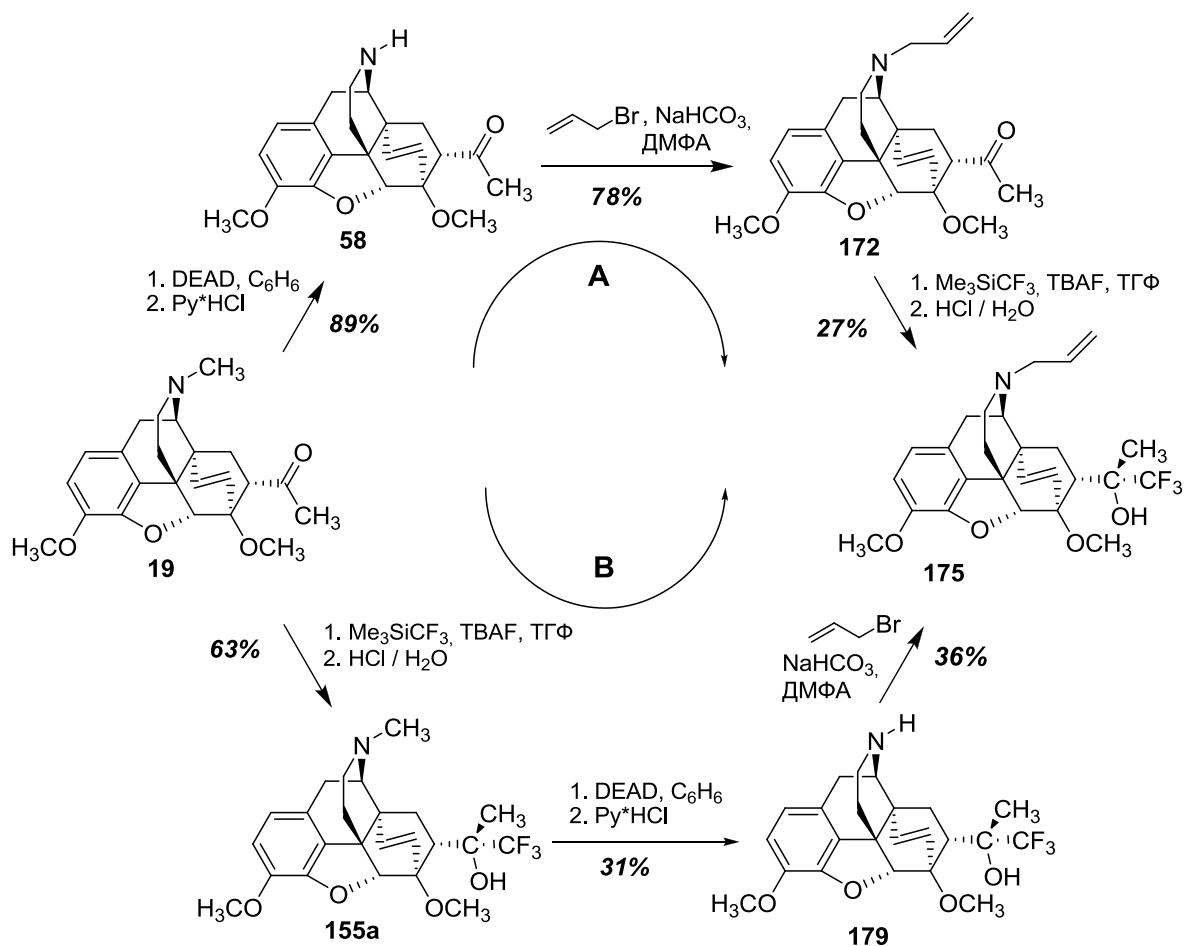
Схема 62.



На примере синтеза соединения **175** можно сравнить выходы в двух синтетических последовательностях, соответствующих двум указанным выше подходам к получению *N*(17)-функционализированных 21,21,21-трифтортевинолов (Схема 63, пути А и В). Как можно видеть, *N*-деметилирование тевинона (**19**) с последующим *N*-аллилизированием и дальнейшее трифторметилирование полученного *N*-замещенного тевинона

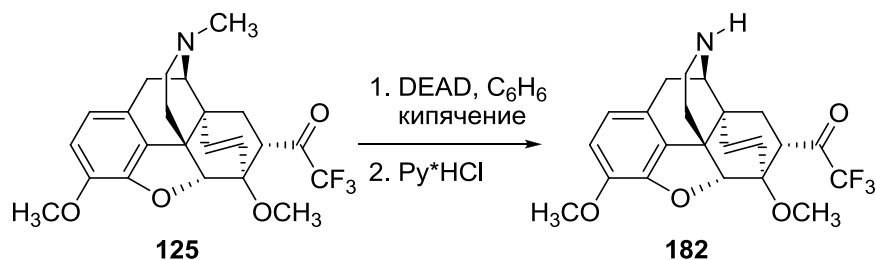
(Схема 63, путь А) является более предпочтительным, чем присоединение реактива Рупперта-Пракаша по карбонильной группе кетона **19** с последующей заменой *N*-метильной группы в образующемся спирте **155a** на аллильную (Схема 63, путь В).

Схема 63.



Также было показано, что 21,21,21-трифтортевинон (**125**) может быть *N*-деметилован вышеописанным способом (Схема 64), однако выход продукта **182** в данном процессе гораздо меньше (21%), чем в случае нефторированных кетонов (**58**, **171**) и спирта **179**.

Схема 64.



2.2.4. *O*-Деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов.

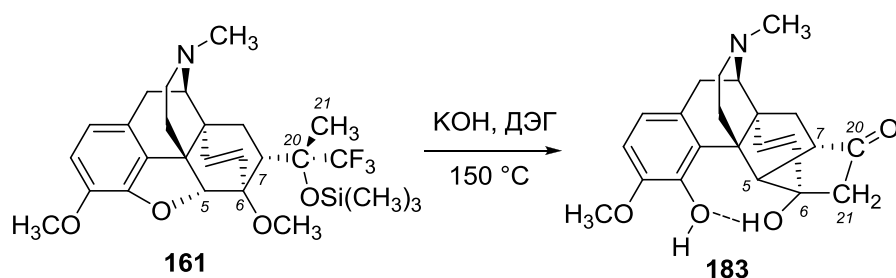
Присутствие гидроксильной функции в положении С(3) оказывает очень сильное влияние на фармакологическую активность морфинановых алкалоидов [125]. В случае орвинолов она отвечает за многократное увеличение анальгетической активности этих 3-*O*-деметилированных производных по сравнению с соответствующими тевинолами (представляющими собой 3-*O*-метилвые эфиры орвинолов) [3]. В этой связи разработка метода селективного 3-*O*-деметилирования 21,21,21-трифтортевинолов является необходимым этапом на пути к 21,21,21-трифторорвинолам.

Обычно используемый для этой цели метод Бентли, заключающийся в щелочном 3-*O*-деметилировании тевинолов действием КОН в диэтиленгликоле при нагревании до 180-200°C [3], в случае 21,21,21-трифтортевинолов не привел к желаемому результату. Например, при попытке 3-*O*-деметилирования дигидротевинола **163** была получена смесь продуктов, основной из которых, судя по данным спектра ЯМР, не содержит трифторметильной группы и, судя по данным масс-спектрометрии ($M/z = 384 (M+1)$), вероятно, является структурным изомером дигидротевинона (**62**). По-видимому, под действием концентрированной щелочи происходит равновесное депротонирование С(20)-ОН группы в **163**, что влечет за собой выброс из получившегося алкоголят-иона аниона CF_3^- и образование дигидротевинона **62** с последующими перегруппировками его в щелочной среде, подробно исследованными и описанными Бентли [6].

С целью избежать потери CF_3 -группы при щелочном *O*-деметилировании 21,21,21-трифтортевинолов в эту реакцию был введен триметилсилиловый эфир **161** (Схема 65). Предполагалось, что силильная защита гидроксильной группы воспрепятствует образованию в условиях реакции алкоголят-иона в положении С(21) и, как следствие, предотвратит выброс аниона CF_3^- . В результате реакции образовался единственный

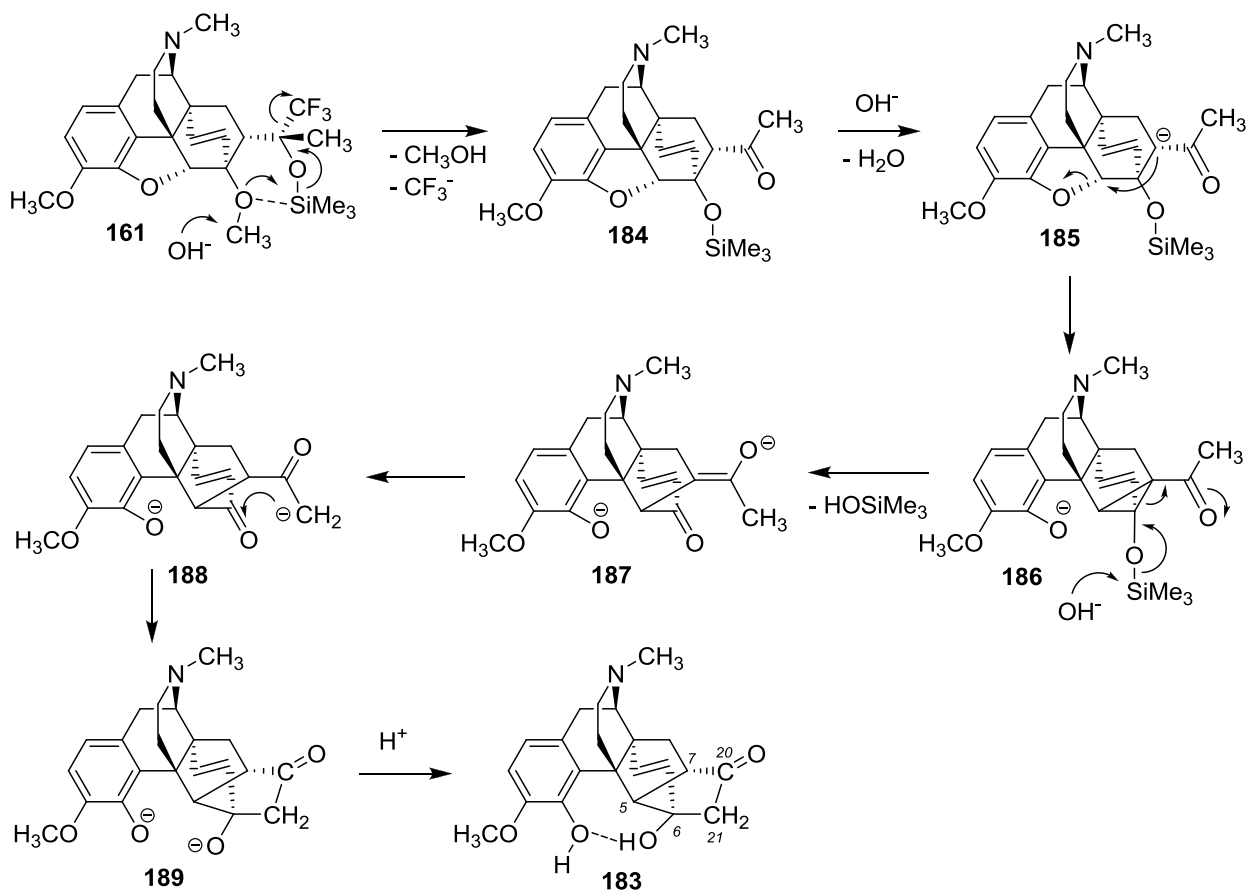
продукт, который, однако, судя по данным спектра ^{19}F ЯМР, не содержит атомов фтора. При этом данные спектра ^1H ЯМР и масс-спектра продукта указывают на потерю молекулой одной метильной группы. Однозначно строение этого продукта (**183**), выделенного с выходом 60%, было установлено методом РСА (рис. 14).

Схема 65.



Судя по строению молекулы **183**, вместо ожидаемого 3-*O*-деметилования исходное соединение **161** в первую очередь подвергается 6-*O*-деметилованию. Поскольку родственный по строению силиловому эфиру **161** спирт **163** в совершенно аналогичных условиях *O*-деметилованию не подвергался, можно предположить, что 6-*O*-деметилованию соединения **161** содействует расположенная рядом триметилсилильная группа (например, за счет образования интермедиата с пентакоординированным атомом кремния). В этом случае должна облегчаться нуклеофильная атака OH^- на 6-*MeO*-группу, ведущая к 6-*O*-деметилованию и образованию триметилсилилового эфира. Последующая атака OH^- на атом кремния приводит к десилилированию этого эфира и выбросу аниона CF_3^- в результате перегруппировки, подобной описаным в работе [6], и образованию тевинона **184**. Последний претерпевает в щелочной среде, как известно, перегруппировки, описанные в работе [6]. Очевидно, что кетол (**183**) и образуется в качестве конечного продукта в результате подобных превращений, изображенных на Схеме 66.

Схема 66.



Данные РСА однозначно указывают на то, что в кристаллическом состоянии соединение **183** содержит внутримолекулярную водородную связь.

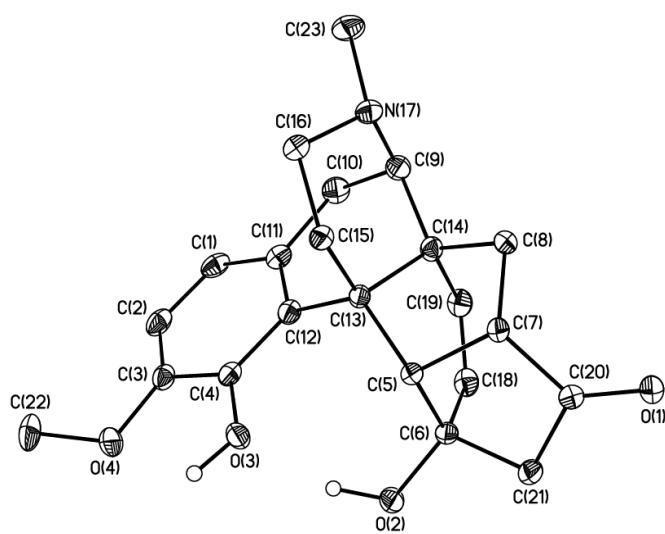
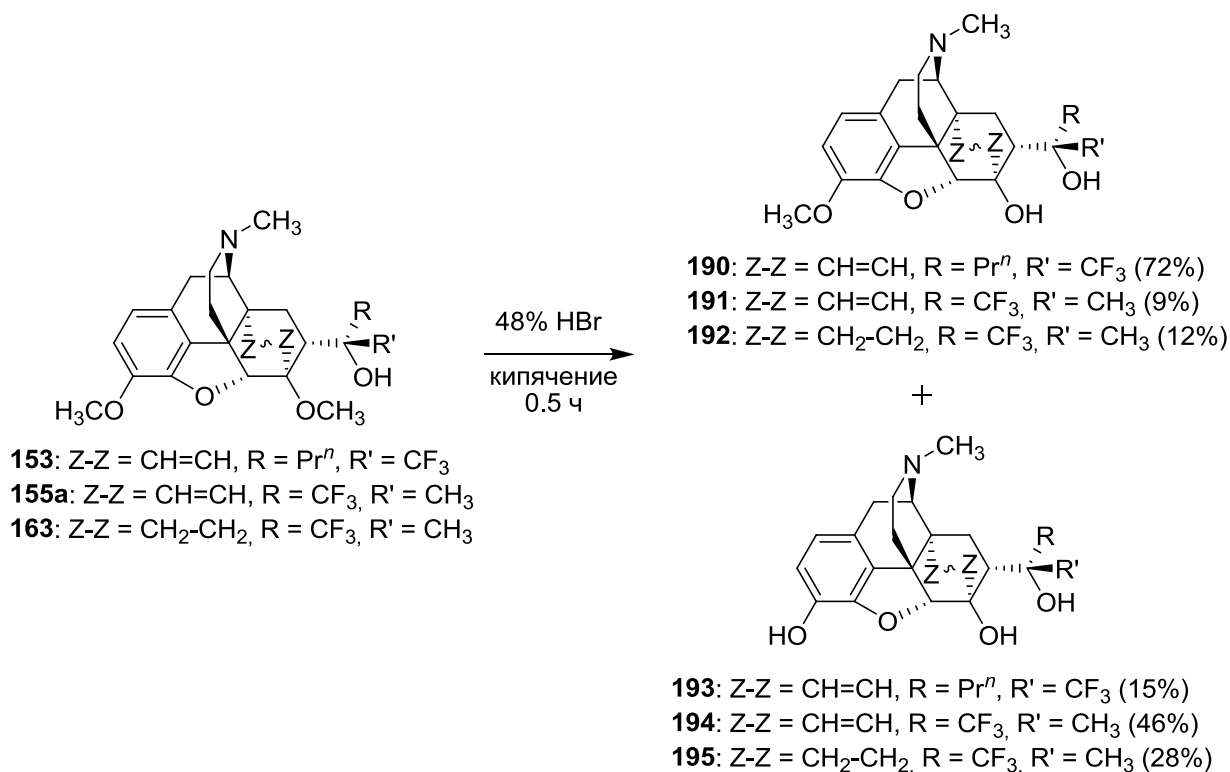


Рис. 14. Молекулярная структура **183**.

Таким образом, стандартный для тевинолов подход к осуществлению процесса 3-*O*-деметиляции в случае их 21-фторированных аналогов не приводит к желаемому результату.

Другие известные методы расщепления арилметильных эфиров, в частности, с помощью конц. HBr или действием VBr₃ в хлористом метиле, [126] в нашем случае (применительно к 21,21,21-трифтортевинолам) привели к образованию 6-*O*-нортевинолов, т. е. продуктов расщепления обоих эфирных фрагментов молекул в положениях C(3) и C(6), в качестве основных [120]. При использовании HBr сначала происходит 6-*O*-деметиляция исходных соединений, о чем свидетельствует выделение из реакционных смесей также 6-*O*-нортевинолов (**190-192**) в качестве минорных продуктов реакций и отсутствие в них целевых орвинолов – продуктов селективного 3-*O*-деметиляции (Схема 67).

Схема 67.



Молекулярная структура 6-*O*-нортевинола **192** была доказана методом РСА (Рис. 15).

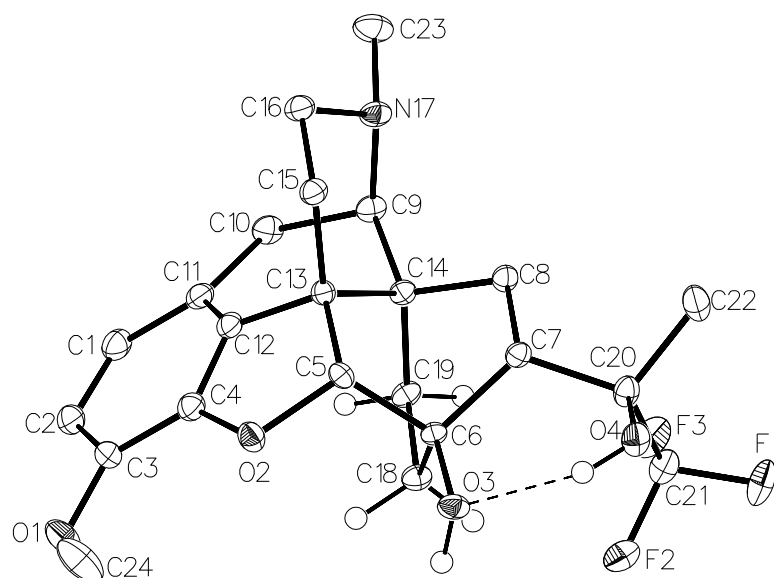
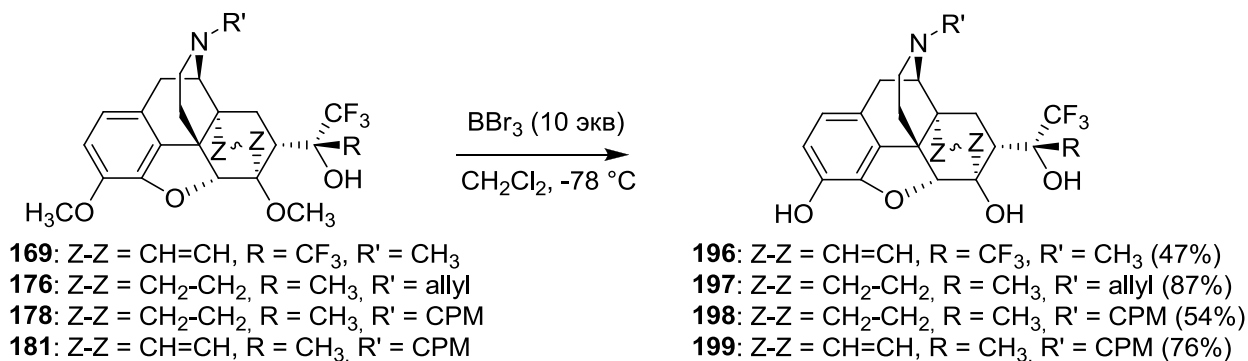


Рис. 15. Молекулярная структура **192**.

При использовании NBr оказалось, что соотношение продуктов зависит от времени протекания реакции: в случае реакции с **163** *O*-деметилирование обеих MeO -групп (продукт **195**) завершается в течение 1 часа. При использовании 10 экв. VBr_3 можно провести *O*-деметилирование обеих MeO -групп тевинолов с образованием 6-*O*-нортевинолов **196-199** (Схема 68). Соответствующие 6-*O*-нортевинолы присутствуют в реакционной смеси в следовых количествах.

Схема 68.

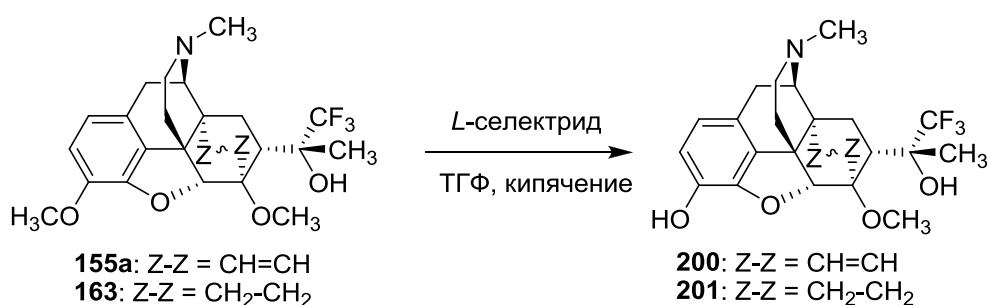


Известно, что заместитель в *C*(7)-положении аддукта тебаина с различными диенофилами значительно влияет на результат его реакции с VBr_3 [80, 112]. Так кислородсодержащий заместитель (в частности,

гидроксильная группа в С(20)-положении) способствует стабилизации комплекса реагента с С(6)-эфирным атомом кислорода за счет участия в образовании шестичленного борорганического циклического интермедиата, который, по-видимому, является ключевым для протекания 6-*O*-деметилирования.

Задача селективного 3-*O*-деметилирования 21,21,21-трифтортевинолов была успешно решена нами с помощью *L*-селектрида [трис(*втор*-бутил)боргидрида лития], предложенного ранее для использования в химии морфинановых алкалоидов [127]. В частности, нами было показано, что 21,21,21-трифтортевинол **155a** и 21,21,21-трифтор-18,19-дигидроттевинол **163** при нагревании с *L*-селектридом в ТГФ в течение 1 ч дают целевые 21,21,21-трифтортевинол **200** и 21,21,21-трифтор-18,19-дигидроттевинол **201** с выходами 50 и 60% соответственно (Схема 69).

Схема 69.



Таким образом, использование *L*-селектрида для селективного 3-*O*-деметилирования 21,21,21-трифтортевинолов в соответствующие фторированные орвинолы успешно завершает синтетическую цепочку, позволяющую осуществить получение из природного алкалоида тебаина (**15**), либо из его легко доступных производных – тевинона (**19**) и 18,19-дигидроттевинона (**62**) – 21,21,21-трифторзамещенных аналогов соединений Бентли, содержащих в своей структуре фенольную функцию. Не менее важно, что использование других *O*-деметирующих реагентов позволяет получать из 21,21,21-трифтортевинолов два других класса фторированных

гидроксилсодержащих соединений – 6-*O*-нортевинолы (190-192), представляющие собой спирты, и 6-*O*-норорвинолы (193-199), представляющие собой фенолоспирты. Все три класса соединений представляют интерес как потенциальные лиганды опиоидных рецепторов, а их синтетическая доступность дает возможность проводить исследования взаимосвязи «структура-активность» среди фторсодержащих морфинановых соединений в более широком диапазоне химических структур, изучая влияние на фармакологическую активность молекул не только замещения атомов водорода на фтор, но и эффекты, вызываемые количеством и локализацией в молекуле гидроксильных групп, влияющих на её гидрофильно-гидрофобный баланс.

2.2.5. Фармакологическая активность 21,21,21-трифторорвинолов.

Формальное структурное сходство молекул орвинолов, многие из которых проявляют свойства лигандов опиоидных рецепторов (см. обзор литературы), и 21,21,21-трифторорвинолов, полученных в настоящей работе, является лишь аргументом в пользу, но не доказательством способности фторированных орвинолов проявлять какие-либо виды специфической фармакологической активности. Тем более, это не может являться доказательством механизма фармакологической активности, если таковую будут проявлять фторированные орвинолы.

Поскольку главной целью данной работы являлось получение фторированных орвинолов, именно вследствие ожидаемой перспективы обнаружить у этих соединений свойства лигандов опиоидных рецепторов, необходимо было экспериментально *доказать*, что: 1) 21,21,21-трифторорвинолы способны проявлять фармакологическую активность; 2) механизм их действия является опиоидергическим (т. е. они, действительно, являются опиоидными лигандами). Кроме того, было бы весьма желательно уже на первом этапе исследований получить хотя бы приблизительные

данные о возможном диапазоне профилей фармакологической активности этих соединений.

Для получения ответов на эти важные вопросы и, следовательно, для оценки перспективности дальнейших исследований фторсодержащих орвинолов ряд 21,21,21-трифторорвинолов был превращен (для повышения растворимости в воде) в соответствующие гидрохлориды, которые и были подвергнуты фармакологическим исследованиям. Получение гидрохлоридов проводилось обычным методом (обработка раствора фторированного орвинола в этаноле концентрированным водным раствором HCl до pH 4 с последующим высаживанием гидрохлорида эфиром).

Полученные гидрохлориды показали достаточную растворимость в воде и оказались пригодными для проведения исследований в качестве фармакологически приемлемых солей. Экспериментально было показано, что большинство из них, действительно, обладают фармакологической активностью. В качестве иллюстрации полученных результатов кратко приведем здесь данные исследования только двух соединений, которые наглядно демонстрируют диапазон профилей фармакологической активности, которые можно ожидать от производных 21,21,21-трифторорвинолов, и степень выраженности соответствующих эффектов (активность соединений).

Исследование фармакологической активности производных 21,21,21-трифторорвинолов было выполнено в отделе психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова к.б.н. И. В. Белозерцевой под руководством д.м.н., профессора Э. Э. Звартау.

Используя тест Tail-flick, оценивающий нормальную болевую чувствительность к термическому воздействию пучка сфокусированного света, исследовали влияние гидрохлоридов производных 21,21,21-трифторорвинолов 273H и 326H на латентный период отдергивания хвоста у самцов мышей стока Swiss (Питомник "Рапполово", Санкт-Петербург). Эффект оценивали через 30, 60, 120 и 180 минут после подкожного введения

водных растворов испытуемого соединения в объеме 10 мл/кг в дозах 0,01, 0,1, 1 и 10 мг/кг. В качестве позитивного контроля использовали агонист опиоидных рецепторов морфин (в дозах 0,1, 1 и 10 мг/кг) и антагонист опиоидных рецепторов налоксон (в дозе 1 мг/кг).

Соединение 273Н показало выраженный анальгетический эффект, сопоставимый с морфином, и в дозе 10 мг/кг вызывало 100% анальгезию у всех животных. В дозе 1 мг/кг оно вызывало 100% анальгезию у 56% животных, в то время как морфин в этой же дозе вызывал полную анальгезию только у 22% животных. Продолжительность анальгетического эффекта 273Н составляла не менее 3 ч. Необходимо специально отметить, что у всех животных, получавших 273Н в дозе 10 мг/кг, наблюдали «морфиноподобный» эффект Штрауба (эрекция хвоста), который является косвенным свидетельством опиоидергического механизма действия соединения. Налоксон, антагонист опиоидных рецепторов, введенный в дозе 1 мг/кг за 15 мин до введения 273Н, препятствовал проявлению его анальгетического действия. Это является прямым доказательством того, что соединение 273Н является агонистом опиоидных рецепторов. В свою очередь, соединение 326Н, введенное в дозах 5 или 10 мг/кг за 30 мин до введения морфина, препятствовало проявлению его анальгетического эффекта (аналогичным образом действует налоксон в дозе 1 мг/кг), что свидетельствует о том, что и это соединение является опиоидным лигандом опиоидных рецепторов, но обладающим свойствами их антагониста..

Таким образом, проведенные фармакологические исследования подтвердили выдвинутую нами изначально гипотезу о том, что фторсодержащие орвинолы являются потенциальными опиоидными лигандами. Более того, было показано, что среди них могут быть обнаружены лиганды с разными профилями – от агонистической до антагонистической активности.

3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в атмосфере аргона с использованием растворителей, очищенных в соответствии со стандартными методиками. Приготовление реактивов Гриньяра осуществлялось по стандартным методикам. Реактивы, полученные от основных поставщиков (Sigma-Aldrich), использовались без дополнительной очистки. $\text{CF}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (трифторметилтриметилсилан) получен от НПО «ПиМ-Инвест» и использовался без дополнительной очистки. *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-нортебаин (**137**) и *N*-циклопропилкарбонил-*N*-нортебаин (**138**) были синтезированы из *N*-нортебаина (**136**) согласно [100] и [101] соответственно. Ацетилены **130** и **131** были синтезированы согласно [94] и [95], соответственно, и хранились при температуре -18°C . Тевинон **19** получен из тебаина (**15**) и метилвинилкетона согласно методике [1], 18,19-дигидротевинон (**62**) получен из тевинона **19** восстановлением связи $\text{C}(18)=\text{C}(19)$ [2], сложный эфир **104** получен из тебаина (**15**) и метилакрилата [1], тевиналь **29** – из тебаина (**15**) и акролеина [54], *N*-аллил-*N*-нортевинон (**172**) и *N*-аллил-18,19-дигидро-*N*-нортевинон (**173**) получены согласно методикам [124].

Если не указано иное, спектры ^1H ЯМР регистрировали на приборе Bruker AvanceTM 400 (с рабочей частотой 400.13 МГц) при 25°C с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта, спектры ЯМР ^{19}F – на том же приборе с использованием CFCl_3 в качестве внутреннего стандарта. Спектры ^{13}C ЯМР (а также 2D COSY, NOESY, HOESY, HMQC, HMBC) были получены на приборе Bruker AvanceTM 600 (600.22 MHz для ^1H и 150.93 МГц для ^{13}C) с использованием CDCl_3 в качестве внутреннего стандарта с хим.сдвигом δ 77.0 м.д. Если не указано иначе, в качестве растворителя использовался CDCl_3 . Химические сдвиги δ указаны в миллионных долях (м.д.). Для обозначения мультиплетности используются следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет

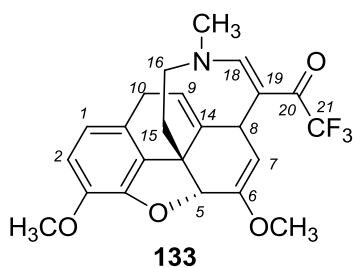
дублетов, т = триплет, кв = квадруплет, м = мультиплет, уш = уширенный сигнал. ИК спектры регистрировали на спектрофотометре Brucker FTIR Tensor 37 в таблетке с KBr. Частоты поглощения приведены в см^{-1} . Спектры LC/MS регистрировали на масс-спектрометре API 165 (Perkin-Elmer Sciex Instruments) с методом ионизации электроспрей, детектором УФ (215 и 254 нм). Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы на масс-спектрометре MaXis (Bruker Daltoniks) с методом ионизации электроспрей. Элементный анализ выполнен в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН. Для колоночной хроматографии использовали силикагель ШСКГ, фракция меньше 0.080 мм. Для ТСХ использовали пластины Silufol UV-254, пятна проявляли в камере с йодом. Температура плавления соединений определялась с помощью прибора Electrorthermal 1002 MEL-TEMP® в капилляре.

3.1 Экспериментальная часть к разделу 2.1.

Реакция тебаина (**15**) с ацетиленом **130**: продукты **126**, **133**, **134**, **135**.

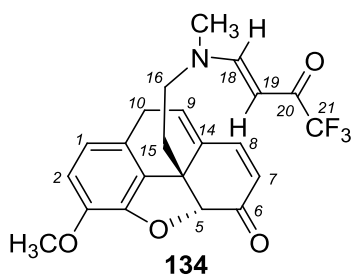
К раствору **15** (0.50 г, 1.61 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденному до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, добавляли **130** (0.76 мл, 4.00 ммоль) в две порции. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре 20 минут, затем нагревали до комнатной температуры, добавляли конц. HCl (0.3 мл) и перемешивали еще в течение 15 минут. Растворитель упаривали. Перекристаллизацией остатка из метанола получали **133** (0.25 г, 36%) в виде бесцветных кристаллов. Маточник упаривали, с помощью метода препаративной ТСХ на силикагеле (элюент $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : 25\% \text{NH}_3(\text{вод.}) = 1120:15:1$) выделяли остальные продукты: **134** (10 мг, 1%), **135** (20 мг, 2%) и смесь (10 мг) **135** и **126** в соотношении 2:5.

(1S,6aS,7R)-2-Ацетил-1,5,6,12-тетрагидро-4-метил-9,14-диметокси-1,7-этно-4H,7H-фуоро[4',3',2':1,8]-нафт[1,2-d]азоцин (133):



Т. пл. 162-167°C (разл.). ^1H ЯМР: 1.96-2.08 (2H, м, H-15_{ак} + H-15_{эк}), 3.13 (3H, с, NCH₃), 3.20 (1H, дд, $^2J = 18.6$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, H-10 α), 3.32 (1H, д, $^2J = 18.6$ Гц, H-10 β), 3.32-3.38 (1H, м, H-16), 3.44-3.47 (1H, м, H-16), 3.59 (3H, с, 6-OCH₃), 3.85 (3H, с, 3-OCH₃), 4.72 (1H, уш д, $^3J = 4.7$ Гц, H-8), 5.00 (1H, с, H-5), 5.17 (1H, д, $^3J = 4.7$ Гц, H-7), 5.94 (1H, уш д, $^3J = 6.1$, H-9), 6.71 + 6.69 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, H-1 + H-2), 7.40 (1H, с, H-18); ^{13}C ЯМР: 29.46, 37.47, 45.57, 50.13, 50.72, 52.80, 54.62, 56.22, 86.09, 101.07, 111.46, 112.15, 118.02 (кв, $^1J = 292.5$ Гц, C-21), 119.02, 125.68, 128.53, 132.99, 140.57, 142.71, 145.15, 151.37, 156.85, 177.42 (кв, $^2J = 31.0$ Гц, C-20); ^{19}F ЯМР: - 66.34 (с, 3F); ИК: 1575 (C=O); MS (ESI) (m/z): 434 [M + H]⁺.

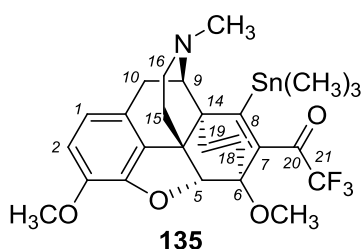
(3aR,9bS)-9b(3aH)-[(E)-3-Метил-6-оксо-7,7,7-трифтор-3-азагепт-4-енил]-3,8-дигидро-5-метокси-3-оксофенантро[4,5-*bcd*]фуран (134):



Т. пл. 157 °С (разл.). В ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах продукта **134** присутствуют два набора сигналов от двух конформеров **134a** и **134b** в соотношении 2:1. ^1H ЯМР: 2.01-2.20 (4H, м, 2H-15(b), 2H-15(a)), 2.88 (3H, с, NCH₃(a)), 3.14 (3H, с, NCH₃(b)), 3.17-3.61 (8H, м, 2H-10(a) + 2H-16(a) + 2H-10(b) + 2H-16(b)), 3.87 (3H, с, 3-OCH₃(a)), 3.88 (3H, с, 3-OCH₃(b)), 4.98 (1H, уш с, H-5(b)), 5.00 (1H, уш с, H-5(a)), 5.06 (1H, д, $^3J = 12.5$ Гц, H-19(b)), 5.23 (1H, д, $^3J = 12.2$ Гц, H-19(a)), 5.99 (1H, д, $^3J = 10.1$ Гц, H-7(a)), 6.02 (1H, д, $^3J = 10.1$ Гц, H-7(b)), 6.41 (1H, уш д, $^3J = 6.1$ Гц, H-9(a)), 6.45 (1H, уш д, $^3J = 6.1$ Гц, H-9(b)), 6.70 + 6.76 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, H-1(a) + H-2(a)), 6.73 + 6.79 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, H-1(b) + H-2(b)), 7.25 (1H, д, $^3J = 10.1$ Гц, H-8(a)), 7.29 (1H, д, $^3J = 10.1$ Гц, H-8(b)), 7.73 (1H, д,

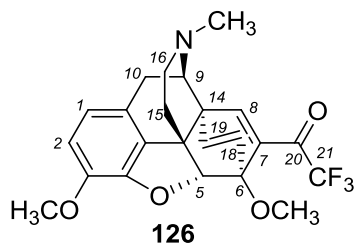
$^3J = 12.5$ Гц, H-18(b)), 7.78 (1H, д, $^3J = 12.2$ Гц, H-18(a)); ^{13}C ЯМР: 30.43(b), 30.51(a), 34.41(b), 36.10(a), 38.08(a), 44.12(b), 46.85(b), 47.66(a), 47.73(b), 54.76 (a), 56.56(b), 56.60(a), 86.43(b), 86.66(a), 87.20(b), 88.18 (a), 113.81 (a + b), 117.6 (кв, $^1J = 292.6$ Гц, C-21(a)), 120.57(a), 120.73(b), 123.37 (кв, $^1J = 235.0$ Гц, C-21(b)), 125.08(b), 125.18(a), 125.87(a), 125.91(b), 130.71(b), 130.82(a), 133.59(a), 133.85(b), 138.96(a), 139.14(b), 143.10(b), 143.17(a), 143.80(a + b), 145.00(b), 145.08(a), 155.90(a+b), 177.25 (кв, $^2J = 32.6$ Гц, C-20(b)), 177.45 (кв, $^2J = 33.0$ Гц, C-20(a)), 193.16 (b), 193.21(a); ^{19}F ЯМР: -77.28 (уш с, 3F); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 420.1417, найдено: 420.1419.

(5*R*,6*R*)-7,8-Дидегидро-17-метил-8-триметилстаннил-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпоксид-6,14-этеностаннин (135):



^1H ЯМР: 0.16 (9H, с, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$), 1.73-1.87 (2H, м, H-15_{ак} + H-15_{эк}), 2.38 (3H, с, NCH_3), 2.44-2.56 (3H, м, H-10 α + H-16_{ак} + H-16_{эк}), 3.35 (1H, д, $^2J = 18.6$ Гц, H-10 β), 3.72 (3H, с, 6- OCH_3), 3.72 (1H, м, H-9), 3.84 (3H, с, 3- OCH_3), 4.61 (1H, уш с, H-5), 5.53 (1H, д, $^3J = 8.1$ Гц, H-19), 6.38 (1H, дд, $^3J = 8.1$ Гц, $^4J = 1.0$ Гц, H-18), 6.67 + 6.56 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, H-1 + H-2); ^{19}F ЯМР: -75.50 (с, 3F); MS (ESI) (m/z): 598 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(5*R*,6*R*)-7,8-Дидегидро-17-метил-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпоксид-6,14-этеностаннин (126):



^1H ЯМР: 1.75-1.89 (2H, м, H-15_{ак} + H-15_{эк}), 2.47 (3H, с, NCH_3), 2.44-2.56 (3H, м, H-10 α + H-16_{ак} + H-16_{эк}), 3.36 (1H, д, $^2J = 18.4$ Гц, H-10 β), 3.57 (3H, с, 6- OCH_3), 3.68 (1H, д, $^3J = 6.6$ Гц, H-9), 3.84 (3H, с, 3- OCH_3), 4.64 (1H, д, $^4J = 1.1$ Гц, H-5), 5.44 (1H, д, $^3J = 8.1$ Гц,

H-19), 6.27 (1H, дд, $^3J = 8.0$ Гц, $^4J = 1.1$ Гц, H-18), 6.68 + 6.58 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, H-1 + H-2), 7.99 (1H, уш с, H-8); ^{19}F ЯМР: -72.40 (с, 3F); MS (ESI) (m/z): 452 $[\text{M} + \text{H}_2\text{O} + \text{H}]^+$, 434 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Реакция тебаина (**15**) с ацетиленом **131**: (1*S*,6*aS*,7*R*)-2-ацетил-1,5,6,12-тетрагидро-4-метил-9,14-диметокси-1,7-этно-4*H*,7*H*-фуоро[4',3',2':1,8]-нафт[1,2-*d*]азоцин (**133**).

К раствору **15** (0.60 г, 1.93 ммоль) в ТГФ (27 мл), охлажденному до -5 °С добавляли **131** (0.80 мл, 7.87 ммоль) в две порции. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 15 минут. По окончании реакции (контроль по ТСХ) растворитель упаривали. Перекристаллизацией остатка из метанола получали 0.14 г **133** (17%) в виде бесцветных кристаллов.

Гидролиз **133**: (3*aR*,9*bS*)-9*b*(3*aH*)-[(*E*)-3-метил-6-оксо-7,7,7-трифтор-3-азагепт-4-енил]-3,8-дигидро-5-метокси-3-оксофенантро[4,5-*bcd*]фуран (**134**):

К горячему раствору **133** (0.10 г, 0.23 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли по каплям конц. HCl (0.30 мл). Смесь перемешивали в течение двух минут и подщелачивали 1 М раствором Na_2CO_3 . Продукт выделяли экстракцией хлороформом (2×10 мл), объединенные экстракты упаривали досуха. После перекристаллизации остатка из метанола получали 30 мг **134** (31%) в виде кристаллов красноватого цвета.

Реакция **138** с ацетиленом **131**: продукты **139**, **140**, **141**.

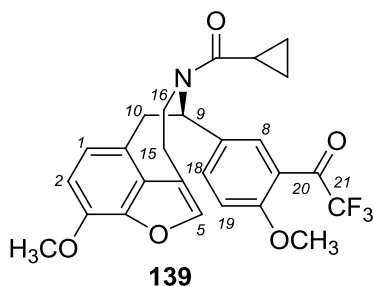
К раствору **138** (0.70 г, 1.92 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли **131** (0.78 мл, 7.67 ммоль) при температуре около 5°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 15 минут и обрабатывали тремя разными способами (а-в).

а) Растворитель упаривали в вакууме и остаток нагревали до 100 °С в течение 30 минут. С помощью колоночной хроматографии остатка (силикагель, элюент CHCl_3 : гексан : MeOH : NH_3 (вод.) = 800 : 800 : 15 : 1) получали **139** (0.70 г, 75%) в виде масла желтого цвета.

б) Растворителя упаривали в вакууме при температуре не выше 40 °С, полученный масляный остаток затирали в холодном метаноле. В результате фильтрации осадка получали **140** (0.10 г, 11%) в виде порошка белого цвета.

в) Растворителя упаривали в вакууме при температуре не выше 40 °С, полученный остаток кипятили в метаноле (3 мл) в течение часа. Охлаждали полученный раствор до 5 °С. В результате фильтрации осадка получали **141** (0.15 г, 15%) в виде бесцветных кристаллов.

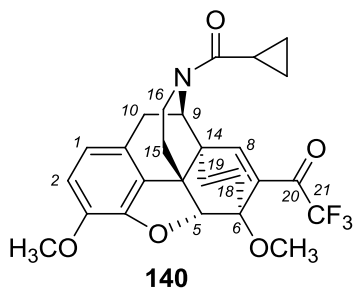
(6R)-4,5,6,7-Тетрагидро-10-метокси-6-[4-метокси-3-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)фенил]-5-циклопропилкарбонил-3H-фуро[4,3,2-fg][3]бензазацин (**139**):



^1H ЯМР [смесь двух конформеров (а и б) в соотношении 3:7]: -0.23-(-0.19) + 0.08-0.12 + 0.29-0.33 + 0.36-0.41 + 0.48-0.52 + 0.60-0.66 + 0.70-0.78 + 0.83-0.89 + 1.20-1.23 + 1.43-1.47 (10H, м, *цикло*- C_3H_5 (а) + *цикло*- C_3H_5 (б)), 2.80-2.83 + 2.94-3.07 + 3.18-3.23 + 3.32-3.37 (8H, м, 2H-15(а) + 2H-15(б) + H-16(а) + H-16(б) + H-10(а) + H-10(б)), 3.65 (1H, м, H-10(б)), 3.74 (1H, м, H-10(а)), 3.94 (3H, с, 6- OCH_3 (б)), 3.96 (3H, с, 6- OCH_3 (а)), 3.98 (3H, с, 3- OCH_3 (б)), 4.00 (3H, с, 3- OCH_3 (а)), 4.00-4.06 (1H, м, H-16(б)), 4.40-4.46 (1H, м, H-16(а)), 5.54 (1H, дд, $^3J = 12.1$ Гц, $^3J = 3.7$ Гц, H-9(а)), 6.15 (1H, дд, $^3J = 12.7$ Гц, $^3J = 4.2$ Гц, H-9(б)), 6.98 + 6.71 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, H-1(б) + H-2(б)), 6.99 + 6.73 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, H-1(а) + H-2(а)), 7.04 (1H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-19(б)), 7.09 (1H, д, $^3J = 8.7$ Гц, H-19(а)), 7.41 (1H, уш с, H-5(б) + H-5(а)), 7.61 (1H, дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^4J = 1.8$ Гц, H-18(б)), 7.63 (1H, дд, $^3J = 8.8$ Гц, $^4J = 1.9$ Гц, H-18(а)), 7.70 (1H, уш с, H-8(б)), 7.75 (1H, уш с, H-8(а)); ^{13}C ЯМР: 6.36 (а),

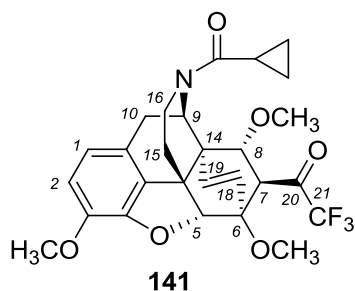
6.83 (a), 7.56 (b), 7.81 (b), 11.56 (a), 12.00 (b), 23.17 (a), 23.57 (b), 34.02 (b), 34.80 (a), 37.72 (a), 39.95 (b), 54.88 (b), 55.91 (b), 56.11 (b), 56.17 (a), 56.25 (a), 59.45 (a), 106.38 (a), 106.65 (b), 112.54 (b), 112.54 (b), 112.64 (a), 116.18 (кв, $^1J = 290.0$ Гц, C-21(b)), 116.14 (кв, $^1J = 290.0$ Гц, C-21(a)), 117.07 (b), 117.11 (a), 121.70 (b), 122.06 (a), 122.93 (a), 123.26 (a), 123.34 (b), 123.81 (b), 129.14 (b), 129.52 (a + b), 130.01 (a), 132.49 (a), 133.11 (b), 134.69 (a), 135.74 (b), 141.10 (b), 141.78 (a), 144.29 (a), 144.38 (b), 144.50 (b), 144.94 (a), 159.13 (b), 159.28 (a), 173.35 (a), 174.56 (b), 183.36 (кв, $^2J = 36.9$ Гц, C-20(a)), 183.41 (кв, $^2J = 36.9$ Гц, C-20(b)); ^{19}F ЯМР: -74.32 (с, 3F (b)), -74.38 (с, 3F (a)); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 488.1685, найдено: 488.1638.

(5R,6R)-7,8-Дидегидро-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-17-циклопропилкарбонил-4,5-эпокси-6,14-этенонизоморфинан (140):



Т. пл. 99-100 °С (разл.). В ^1H спектре продукта **140** присутствуют два набора сигналов от двух конформеров в соотношении 5:1, однако, данные приведены только для основного конформера из-за перекрывания сигналов большинства соответствующих протонов. ^1H ЯМР: 0.78-0.89 (2H, м, CH_2 (цикло- C_3H_5)), 0.96-1.04 (1H, м, CH_2 (цикло- C_3H_5)), 1.07-1.12 (1H, м, CH_2 (цикло- C_3H_5)), 1.71-1.79 (2H, м, H-15_{ак} + CH (цикло- C_3H_5)), 1.95 (1H, уш д, $^2J = 13.5$ Гц, H-15_{эк}), 3.00 (1H, д, $^2J = 18.6$ Гц, H-10 β), 3.16-3.22 (1H, м, H-10 α), 3.53 (1H, м, $^2J = 13.5$ Гц, H-16_{ак}), 3.86 (3H, с, 6- OCH_3), 3.93 (3H, с, 3- OCH_3), 4.13 (1H, м, $^2J = 13.5$ Гц, H-16_{эк}), 4.70 (1H, с, H-5), 5.57 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-18), 5.82 (1H, д, $^3J = 7.2$ Гц, H-9), 6.35 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-19), 6.61 + 6.72 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, H-1 + H-2), 7.23 (1H, с, H-8); ^{19}F ЯМР: -82.79 (с, 3F(b)), -83.54 (с, 3F(a)); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{NO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 488.1679, найдено: 488.1682.

(5R,6R,7R,8R)-3,6,8-Триметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-17-цикло-пропилкарбонил-4,5-эпокси-6,14-этенотизоморфинан (141):

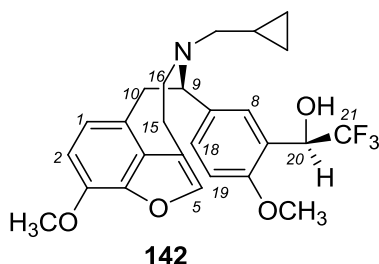


Т. пл. 159-161 °С. ¹Н ЯМР [смесь двух конформеров (а и b) в соотношении 5:11]: 0.75-0.79 + 0.80-0.85 + 0.89-0.92 + 1.00- 1.02 + 1.17-1.21 (8H, м, CH₂(цикло-C₃H₅)(a)+ CH₂(цикло-C₃H₅)(b)), 1.79-1.82 (2H, м, H-15_{эк}(a) + H-15_{эк}(b)), 1.83-1.86 (1H, м, CH(цикло-C₃H₅)(a)), 1.97-2.01 (1H, м, CH(цикло-C₃H₅)(b)), 2.65 (1H, ддд, ²J = 13.5 Гц, ²J = 13.5 Гц, ³J = 6.0 Гц, H-15_{ак}(b)), 2.73 (1H, ддд, ²J = 13.6 Гц, ²J = 13.6 Гц, ³J = 5.7, H-15_{ак}(a)), 2.90 (1H, д, ²J = 18.5 Гц, H-10_β(a)), 2.95 (1H, ддд, ²J = 13.6 Гц, ²J = 13.6 Гц, ³J = 7.2 Гц, H-16_{ак}(b)), 3.05 (1H, д, ²J = 18.5 Гц, H-10_β(b)), 3.09 (1H, дд, ²J = 18.5 Гц, ³J = 7.1 Гц, H-10_α(a)), 3.16 (1H, дд, ²J = 18.5 Гц, ³J = 7.1 Гц, H-10_α(b)), 3.16 (3H, с, 8-OCH₃(a)), 3.21 (3H, с, 8-OCH₃(b)), 3.30 (1H, д, ³J = 2.8 Гц, H-7(b)), 3.33 (1H, уш с, H-7(a)), 3.46 (1H, ддд, ²J = 13.5 Гц, ²J = 13.5 Гц, ³J = 3.5 Гц, H-16_{ак}(a)), 3.60 (3H, с, 6-OCH₃(a)), 3.62 (3H, с, 6-OCH₃(b)), 3.83 (6H, с, 3-OCH₃(a) + 3-OCH₃(b)), 3.88 (1H, уш с, H-8(a)), 4.12 (1H, д, ³J = 2.2 Гц, H-8(b)), 4.18 (1H, дд, ²J = 13.8 Гц, ³J = 5.2 Гц, H-16_{эк}(a)), 4.64 (1H, дд, ²J = 14.0 Гц, ³J = 5.8 Гц, H-16_{эк}(b)), 4.78 (1H, с, H-5(b)), 4.84 (1H, с, H-5(a)), 5.17 (1H, д, ³J = 7.1 Гц, H-9(b)), 5.50 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-18(b)), 5.52 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-18(a)), 5.66 (1H, д, ³J = 7.1 Гц, H-9(a)), 6.25 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-19(a)), 6.29 (1H, д, ³J = 8.9 Гц, H-19(b)), 6.58 + 6.69 (4H, АВ-система, J_{AB} = 8.2 Гц, H-1(a) + H-2(a) + H-1(b) + H-2(b)); ¹³С ЯМР: 7.28(b), 7.66(a), 7.75(a), 8.20(b), 10.52(b), 11.33(a), 28.60(b), 29.42(a), 32.24(a), 32.76(b), 33.90(b), 37.67(a), 46.23(a), 46.71(a), 46.85(b), 47.89(a), 48.03(b), 50.65(b), 54.49(a), 54.71(b), 56.76(уш, а+b), 56.85(b), 57.50(b), 57.91(a), 58.34(a), 80.67(b), 81.17(a), 82.86(a), 83.07(b), 91.63(a), 91.75(b), 114.43(a), 114.62(b), 115.28 (кв, ¹J = 291.0 Гц, C-21(a+b)), 120.03(b), 120.10(a), 125.88(b), 126.58(a), 127.20(a), 127.94(b), 133.01(a), 133.15 (b), 133.78(b), 134.50(a), 142.54(a), 142.63 (b), 147.65 (b), 147.69 (a), 171.93 (a), 172.32 (b), 194.33 (кв, ²J

= 35.7 Гц, C-20 (a+b)); ^{19}F ЯМР: -76.74 (с, 3F(b)), -77.51 (с, 3F(a)); HRMS (ESI): вычислено $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 520.1947, найдено: 520.1930.

(6R)-4,5,6,7-Тетрагидро-6-[3-[(1R)-1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил]-4-метоксифенил]-10-метокси-5-циклопропилметил-3H-фуоро[4,3,2-fg][3]бензазочин (142):

К перемешиваемой суспензии LiAlH_4 (0.133 г, 3.50 ммоль) в ТГФ (21 мл) по каплям прибавляли раствор **139** (0.27 г, 3.30 ммоль) в ТГФ (8 мл). Полученная смесь перемешивалась в течение 2 часов, к ней добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl (40 мл) по каплям, продукты выделяли экстракцией эфиром (4×25 мл). Объединенные экстракты упаривали. После перекристаллизации остатка из метанола получали **142** (0.082 г, 31%) в виде бесцветных кристаллов.



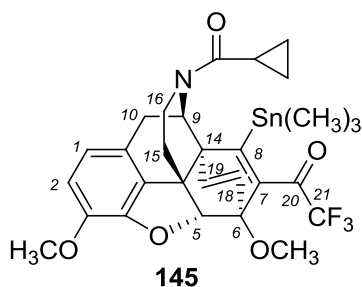
Т. пл. 153-155 °С. ^1H ЯМР: -0.30 - (-0.25) + 0.16 - 0.24 (4H, м, CH_2 (цикло- C_3H_5)), 0.39 - 0.46 (1H, м, CH (цикло- C_3H_5)), 1.97 (1H, дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 6.6$ Гц, цикло- C_3H_5 - CH_2), 2.36 (1H, дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, цикло- C_3H_5 - CH_2), 2.81 - 2.91 (2H, м, 2H-15), 2.99 - 3.06 (2H, м, H-10 + H-16), 3.14 - 3.19 (1H, м, H-16), 3.58 (1H, дд, $^3J = 12.3$ Гц, $^2J = 15.3$ Гц, H-10), 3.85 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, OH), 3.91 (3H, с, 3- OCH_3), 3.99 - 4.03 (1H, м, H-9), 4.00 (3H, с, 6- OCH_3), 5.25 (1H, м, H-20), 6.66 + 6.77 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 7.9$ Гц, H-1 + H-2), 7.26 (1H, с, H-8), 6.95 + 7.29 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Гц, H-18 + H-19), 7.38 (1H, с, H-5); ^{13}C ЯМР: 156.46, 144.17, 143.90, 139.99, 133.52, 131.69, 129.80, 129.28, 124.72 (кв, $^1J = 284.0$ Гц, C-21) 125.92, 122.77, 121.35, 120.38, 110.89, 105.49, 70.47 (кв, $^2J = 32.7$ Гц, C-20), 66.91, 61.33, 56.03, 55.89, 47.90, 37.37, 24.32, 10.23, 4.15, 2.86. ^{19}F ЯМР: -77.96 (с, 3F); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 476.2048, найдено: 476.2034.

Реакция 138 с ацетиленом 130: продукты 139 и 145.

а) Реакцию **138** (0.50 г, 1.37 ммоль) с **130** (1.00 мл, 5.26 ммоль) проводили в хлорбензоле (10 мл) при 90°C в течение 24 часов. По ее окончании (контроль по ТСХ) растворитель упаривали в вакууме, продукты выделяли колоночной хроматографией (силикагель, элюент - CHCl_3 : гексан : MeOH : NH_3 (вод.) = 800 : 800 : 15 : 1). **145** (0.048 г, 6%) и **139** (0.408 г, 61%) получали в виде масел желтого цвета.

б) Реакцию **138** (0.50 г, 1.37 ммоль) с **130** (1.00 мл, 5.26 ммоль) в кипящем ТГФ (10 мл) проводили в течение 24 часов. После обработки реакционной смеси вышеописанным способом выделяли **145** (0.038 г, 4%) и **139** (0.607 г, 91%) в виде масел.

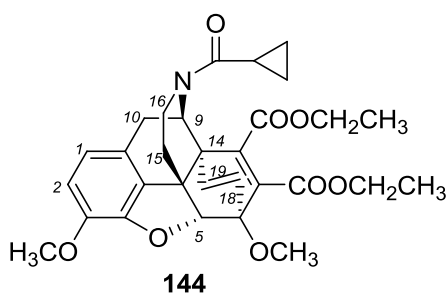
(5*R*,6*R*)-7,8-Дидегидро-8-триметилстаннил-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-17-циклопропилкарбонил-4,5-эпоксид-6,14-этеностаннилоидин (145):



^1H ЯМР: 0.20 (9H, с, $\text{Sn}(\text{CH}_3)_3$), 0.79-0.93 (4H, м, CH_2 (цикло- C_3H_5)), 1.84-1.90 (1H, м, CH (цикло- C_3H_5)), 1.97 (1H, ддд, $^3J = 5.6$ Гц, $^2J = 13.3$ Гц, $^2J = 13.3$ Гц, H-15_{ак}), 2.07 (1H, м, $^2J = 13.3$, H-15_{эк}), 2.89 (1H, д, $^2J = 19.1$ Гц, H-10 β), 3.15 (1H, дд, $^3J = 6.4$ Гц, $^2J = 19.1$ Гц, H-10 α), 3.42 (1H, ддд, $^3J = 4.0$ Гц, $^2J = 13.3$ Гц, $^2J = 13.3$ Гц, H-16_{ак}), 3.73 (3H, с, 6- OCH_3), 3.85 (3H, с, 3- OCH_3), 4.07 (1H, м, $^2J = 13.3$ Гц, H-16_{эк}), 4.67 (1H, с, H-5), 5.49 (1H, д, $^3J = 6.4$ Гц, H-9), 5.64 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-18), 6.43 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-19), 6.68 + 6.53 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, H-1 + H-2); ^{13}C ЯМР: - 6.25, 1.03, 7.99, 9.01, 12.74, 29.71, 33.52, 34.59, 39.07, 49.98, 52.56, 55.23, 55.86, 56.84, 88.00, 96.18, 114.59, 115.62 (кв, $^1J = 291.0$ Гц, C-21), 120.04, 126.39, 128.66, 132.40, 136.78, 142.54, 149.21, 159.03, 188.07 (кв, $^2J = 37.4$ Гц, C-20); ^{19}F ЯМР: -75.54 (с, 3F); MS (ESI) (m/z): 652 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

(5R,6R)-7,8-Дидегидро-3,6-диметокси-17-(циклопропилкарбонил)-4,5-эпокси-7,8-бис(этоксикарбонил)-6,14-этенорморфинан (144):

К раствору **138** (0.30 г, 0.82 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли ДЭАД (0,471 мл, 2.96 ммоль) в одну порцию. Реакционную смесь нагревали при 50-55°C в течение 3 часов (контроль по ТСХ). Растворитель упаривали, продукт **144** (0.337 г, 77%, масло желтого цвета) выделяли колоночной хроматографией (силикагель, CHCl₃ : гексан : MeOH : NH₃ (вод.) = 320 : 320 : 15 : 1).



¹H ЯМР [смесь двух конформеров (a и b) в соотношении 5:6; большинство пиков в спектре перекрываются]: δ 0.70-0.91 (4H, м, CH₂(цикло-C₃H₅)), 1.18-1.33 (6H, м, CH₃(C₂H₅O)), 1.85-1.92 + 1.99-2.06 + 2.07-2.16 (3H, 3м, 2H-15 + CH(цикло-C₃H₅)), 2.87 (д, H-10), 2.95 (1H; уш д, H-10), 3.13-3.24 (1H, м, H-16), 3.30-3.39 (1H, м, H-16), 3.59+3.61 (3H; 2 с; 6-OCH₃(a) + 6-OCH₃(b)), 3.83 (3H, с, 3-OCH₃), 4.02-4.34 (4H, м; CH₂(C₂H₅O)), 4.77 (1H, с, H-5), 5.57 (1H, д, H-9(a)), 5.62-5.66 (1H, м, H-19(a)+ H-19(b)), 5.85 (1H, д, H-9(b)), 6.29-6.33 (1H, м, H-18(a) + H-18(b)), 6.55 + 6.69 (2H, АВ-система, H-1 + H-2); HRMS (ESI) вычислено C₃₀H₃₃NO₈ [M+H]⁺: 536.2284, найдено: 536.2287.

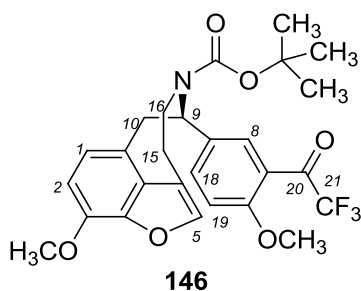
Реакция **137** с ацетиленом **130**: продукты **146**, **147**, **148**.

а) Реакцию **137** (0.40 г, 1.01 ммоль) с **130** (0.96 мл, 5.05 ммоль) проводили в хлорбензоле (10 мл) при 75°C в течение 4 часов. По ее окончании (контроль по ТСХ) растворитель упаривали в вакууме. С помощью колоночной хроматографии получали **147** (0.088 г, 14%) (элюент – CHCl₃ : гексан : MeOH : NH₃ (вод.) = 1600 : 1600 : 15 : 1) и **146** (0.38 г, 72 %) (элюент – CHCl₃ : гексан : MeOH : NH₃ (вод.) = 800 : 800 : 15 : 1).

б) Реакцию **137** (0.412 г, 1.04 ммоль) с **130** (0.70 мл, 3.7 ммоль) проводили в кипящем ТГФ (10 мл) в течение 6.5 часов. По окончании реакции (контроль

по ТСХ) растворитель упаривали в вакууме. С помощью колоночной хроматографии получали **147** (0.130 г, 20 %) (элюент – CHCl_3 : гексан : $\text{MeOH} : \text{NH}_3$ (вод.) = 1600 : 1600 : 15 : 1) и **146** (0.40 г, 74 %) (элюент – CHCl_3 : гексан : $\text{MeOH} : \text{NH}_3$ (вод.) = 800 : 800 : 15 : 1).

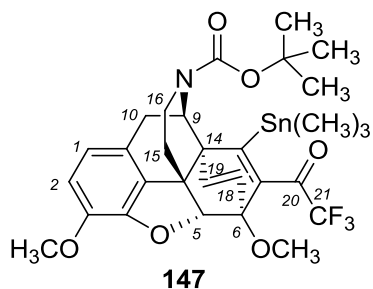
(6R)-4,5,6,7-Тетрагидро-5-[(1,1-диметилэтил)оксикарбонил]-10-метокси-6-[4-метокси-3-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)фенил]-3H-фуро[4,3,2-fg][3]бензазочин
(146):



^1H ЯМР [смесь двух конформеров (а и б) в соотношении 10:11]: 0.94 (9H, с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (a)), 1.08 (9H, с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (b)), 2.83-3.04 (6H, м, 2H-15(a) + 2H-15(b) + H-16(a) + H-16(b)), 3.17-3.23 (2H, м, H-10(a) + H-10(b)), 3.60-3.67 (2H, м, H-10(a) + H-10(b)), 3.88-3.93 (1H, м, H-16(b)), 3.95 (3H, с, 6- OCH_3 (b)), 3.96 (3H, с, 6- OCH_3 (a)), 3.98 (3H, с, 3- OCH_3 (b)), 4.00 (3H, с, 3- OCH_3 (a)), 4.09-4.12 (1H, м, H-16 (a)), 5.49 (1H, дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 4.1$ Гц, H-9(a)), 5.70 (1H, дд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 4.5$ Гц, H-9(b)), 6.75 (2H, д, $J_{AB} = 8.0$ Гц, H-1(a) + H-1(b)), 6.96 (1H, д, $J_{AB} = 8.0$ Гц, H-2(a)), 7.01 (1H, д, $J_{AB} = 8.0$ Гц, H-2(b)), 7.06 (1H, д, $J_{AB} = 8.6$ Гц, H-18(b)), 7.07 (1H, д, $J_{AB} = 8.6$ Гц, H-18(a)), 7.39 (1H, уш с, H-5(b)), 7.46 (1H, уш с, H-5(a)), 7.62 (1H, дд, $^4J = 1.8$ Гц, $J_{AB} = 8.6$ Гц, H-19(a)), 7.65 (1H, дд, $^4J = 1.8$ Гц, $J_{AB} = 8.6$ Гц, H-19 (b)), 7.70 (1H, уш с, H-8(a)), 7.72 (1H, уш с, H-8(b)); ^{13}C ЯМР: 23.67 (a+b), 27.59 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ (a)), 27.77 ($\text{OC}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$ (b)), 34.53 (a), 34.66 (b), 38.56 (a), 39.29 (b), 56.11(b), 57.78 (a), 106.44 (a), 106.67 (b), 112.39 (a), 112.42 (b), 116.18 (кв, $^1J = 290.0$ Гц, C-21 (a)), 116.20 (кв, $^1J = 290.0$ Гц, C-21 (b)), 117.24 (a), 118.00 (b), 121.71 (b), 121.78 (a), 123.09 (a), 123.65 (b), 123.77 (b), 123.97 (a), 129.43 (b), 129.65 (b), 129.71 (a), 129.94 (a), 133.16 (a), 133.26 (b), 135.08 (a), 135.63 (b), 140.55 (b), 141.58 (a), 144.37 (a), 144.53 (b), 144.55 (a), 144.79 (b), 155.31 (a), 155.74 (b), 159.10 (b), 159.15 (a), 183.32 (кв, $^2J = 36.6$ Гц, C-20 (a)), 183.43 (кв, $^2J = 36.6$ Гц, C-20 (b)); ^{19}F ЯМР: -74.29 (с, 3F(b)), -74.27 (с, 3F

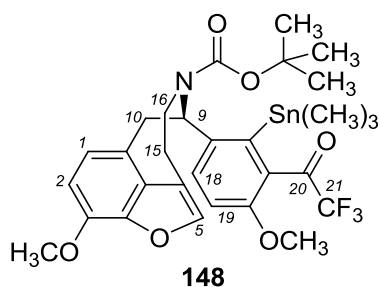
(a)); HRMS (ESI) вычислено $C_{27}H_{28}F_3NNaO_6$ $[M + Na]^+$: 542.1766, найдено: 542.1758; ИК: 1682 (C=O).

(5*R*,6*R*)-7,8-Дидегидро-8-триметилстаннил-17-[(1,1-диметилэтил)-оксикарбонил]-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпокси-6,14-эненоизомерфинан (147):



Т. пл. 121-122 °С. 1H ЯМР: 0.21 (9H, с, $Sn(CH_3)_3$), 1.53 (9H, с, $OC(CH_3)_3$) 1.81 (1H, ддд, $^3J = 13.4$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, $^2J = 13.4$ Гц, H-15_{ак}), 1.95 (1H, м, H-15_{эп}), 2.94 (1H, д, $^2J = 19.0$ Гц, H-10 β), 3.08 (1H, уш д, $^2J = 14.2$ Гц, H-16_{ак}), 3.13 (1H, дд, $^2J = 19.0$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, H-10 α), 3.72 (3H, с, 6-OCH₃), 3.83 (1H, м, H-16_{эп}), 3.84 (3H, с, 3-OCH₃), 4.63 (1H, уш с, H-5), 5.10 (1H, уш с, H-9), 5.61 (1H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-19), 6.42 (1H, дд, $^4J = 1.3$ Гц, $^3J = 8.0$ Гц, H-18), 6.68 + 6.54 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 8.2$ Гц, H-1 + H-2); ^{13}C ЯМР: -6.52 ($Sn(CH_3)_3$), 28.40 ($OC(CH_3)_3$), 29.70, 33.35, 34.28, 38.26, 51.33, 52.31, 55.19, 55.86, 56.87, 81.02, 87.96, 96.26, 114.62, 115.60 (кв, $^1J = 292.0$ Гц, C-21), 119.94, 126.22, 128.75, 132.60, 136.61, 142.51, 149.27, 152.22, 157.23, 188.12 (кв, $^2J = 36.0$ Гц, C-20); ^{19}F ЯМР: -75.64 (с, 3F); $C_{30}H_{36}F_3O_6Sn$: вычислено: C (52.81), H (5.32), N (2.05), F (8.35), Sn(17.40); найдено: C (52,51), H (5.27), N (2.04), F (8.26), Sn(17.60).

(6*R*)-4,5,6,7-Тетрагидро-6-[2-триметилстаннил-4-метокси-3-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)фенил]-5-[(1,1-диметилэтил)оксикарбонил]-10-метокси-3*H*-фууро[4,3,2-*fg*][3]бензазоцин (148):

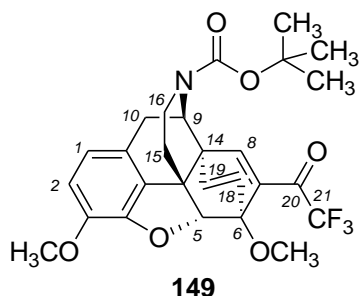


1H ЯМР: 0.32 (9H, с, $Sn(CH_3)_3$), 0.97 (9H, с, $OC(CH_3)_3$), 1.28-1.58 (2H, м, 2H-15), 2.88-3.16 (4H, м, 2H-10 + 2H-16), 3.90 (3H, с, 6-OCH₃), 3.96 (3H, с, 3-OCH₃), 5.97 (1H, уш д, $^3J = 10.3$ Гц, H-9), 6.73 + 6.99 (2H, АВ-система, $J_{AB} = 8.2$ Гц, H-1 + H-2), 7.05

(1H, д, $J_{AB} = 8.8$ Гц, H-18), 7.39 (1H, с, H-5), 7.77 (1H, д, $J_{AB} = 8.8$ Гц, H-19);
MS (ESI): $m/z = 684$ $[M+H]^+$.

Реакция **137** с ацетиленом **131**: (5R,6R)-7,8-дидегидро-17-[(1,1-диметилэтил)оксикарбонил]-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (**149**).

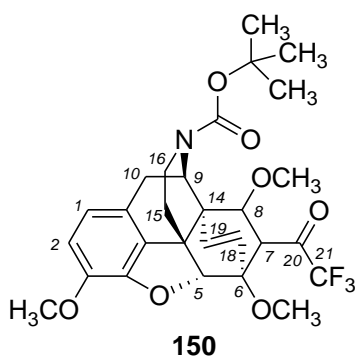
К раствору **137** (0.70 г, 1.75 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли **131** (0.60 мл, 6.0 ммоль) в одну порцию при 5 °С. Реакционную смесь перемешивали 2 минуты и нагревали до комнатной температуры в течение 15 минут. Растворитель упаривали в вакууме, поддерживая температуру водяной бани не выше 40°С. Остаток затирали в холодном метаноле, выпавший бесцветный порошок отфильтровывали. Получали 0.42 г **149** (47%).



Т. пл. 105-106 °С. ^1H ЯМР [смесь двух конформеров (a и b) в соотношении 3:5; большинство пиков в спектре перекрываются]: 1.50 (18H, с, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (a)+ $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ (b)), 1.85 (2H, м, H-15(a) + H-15(b)), 3.02-3.20 (6H, м, 2H-16(a) + H-10 α (a) + 2H-15(b) + H-10 α (b)), 3.54 (6H, с, 6- OCH_3 (a) + 6- OCH_3 (b)), 3.83 (6H, с, 3- OCH_3 (a) + 3- OCH_3 (b)), 3.97 (2H, м, H-10 β (a) + H-10 β (b)), 4.59 (1H, с, H-5(b)), 5.65 (1H, с, H-5(a)), 5.13 (1H, уш с, H-9(a)), 5.38 (1H, уш с, H-9(b)), 5.43 (2H, д, $^3J = 8.0$ Гц, H-19(a) + H-19(b)), 6.31 (2H, уш д, $^3J = 8.0$ Гц, H-18(a) + H-18(b)), 6.58 + 6.70 (4H, АВ-система, $J_{AB} = 8.2$ Гц, H-1(a) + H-2(a) + H-1(b) + H-2(b)), 7.58 (1H, уш с, H-8(a)), 7.63 (1H, уш с, H-8(b)); ^{19}F ЯМР: -72.37 (с, 3F(b)), -72.56 (с, 3F(a)); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_6\text{Na}$ $[M+\text{Na}]^+$: 542.1761, найдено: 542.1773.

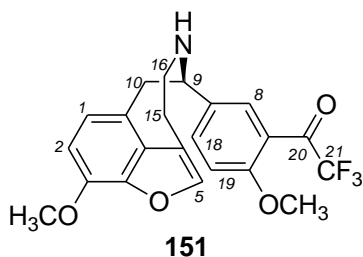
(5R,6R,7R,8R)-17-(1,1-Диметилэтил)оксикарбонил-3,6,8-триметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпокси-6,14-эненоизомерфинан (**150**):

К **149** (0.2 г, ммоль) добавляли метанол (5 мл) и смесь кипятили в течение нескольких минут. Смесь упарили в вакууме до половины объема и охладили до 5 °С. После кристаллизации получено 0.06 г (28 %) **150** в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл. 113-115 °С. ¹Н ЯМР [смесь двух конформеров (а и б) в соотношении 1:2; большинство пиков в спектре перекрываются]: 1.49 (с, 9Н, ОС(СН₃)₃ (б)), 1.52 (с, 9Н, ОС(СН₃)₃ (а)), 1.61-1.69 (м, 2Н (а+б), Н-15ак), 1.79 (д, 2Н (а+б), Н-15эк), 2.99-3.20 (м, 6Н (а+б), 2Н-16 + Н-10α), 3.95 (м, 1Н, Н-10β (б)), 4.09 (м, 1Н, Н-10β (а)), 3.16 (с, 6Н, 8-ОСН₃ (а+б)), 3.83 (с, 6Н, 6-ОСН₃ (а+б)), 3.90 (с, 6Н, 3-ОСН₃ (а+б)), 4.65 (с, 2Н, Н-5 (а+б)), 5.10 (д, 1Н, Н-9(а)), 5.32 (д, 1Н, Н-9(б)), 5.51 (д, 1Н, Н-19 (а+б)), 6.32 (дд, 1Н, Н-18 (а+б)), 6.56+6.68 (АВ система, J_{АВ}=8.2, 2Н, Н-1+Н-2 (а+б)), 6.80 (с, 1Н, Н-8α (а+б)), 7.10 (с, 1Н, Н-7β (а)), 7.19 (с, 1Н, Н-7β (б)); ¹⁹F ЯМР: - 83.34 (с, 3F (б)), - 82.89 (с, 3F (а)); HRMS (ESI): вычислено для C₂₇H₂₈F₃NaNO₆ [M+Na]⁺ 542.1761; найдено 542.1773 [M+Na]⁺.

3,4,6,7-Тетрагидро-10-метокси-6-[4'-метокси-3'-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-фенил]фууро-5Н-[4,3,2-fg][3]бензазоцин (**151**):



0.56 г (1.33 ммоль) **146** растворяли в 10 мл CH₂Cl₂. К полученному раствору добавили 2 мл CF₃COOH и интенсивно встряхивали в течение минуты. Растворители упаривали, **151** (0.23 г, 79%) выделяли колоночной хроматографией (элюент - CHCl₃ : гексан : MeOH : NH₃ (вод.) = 1600 : 1600 : 15 : 1).

Т. пл. 237-239°C (разл). ^1H ЯМР: 2.91-2.95 (1H, м, H-15), 3.03-3.15 (4H, м, 2H-16 + H-15 + H-10 β), 3.55 (1H, дд, $^2J = 14.2$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, H-10 α), 3.89 (3H, с, 6-OCH $_3$), 3.99 (3H, с, 3-OCH $_3$), 4.22 (1H, дд, $^3J = 5.6$ Гц, H-9), 6.65+6.58 (2H, АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, H-1+H-2), 6.91 (1H, $^3J = 8.1$ Гц, H-19), 7.35 (1H, $^3J = 8.1$ Гц, $^4J = 2.0$ Гц, H-18), 7.42 (1H, с, H-5), 7.48 (1H, д, $^4J = 2.0$ Гц, H-8); ^{19}F ЯМР: - 74.13 (с, 3F). MS (ESI) (m/z): 420 [M+1] $^+$.

3.2 Экспериментальная часть к разделу 2.2.

Общая методика А: трифторметилирование с помощью $\text{CF}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (реагент Рупперта-Пракаша).

К раствору соответствующего кетона в ТГФ добавляли $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ в одну порцию. Реакционную смесь охлаждали до 5-6 °С и при перемешивании добавляли в одну порцию раствор тригидрата (*n*-Bu) $_4\text{NF}$ (2.5% мол.) в ТГФ. Охлаждающую баню убирали, реакционной смеси позволяли нагреться до комнатной температуры, после чего выдерживали смесь еще 1 час, добавляли к ней раствор HCl (если не указано иначе 20%-ый) и интенсивно перемешивали в течение 20 минут. К смеси добавляли хлороформ и доводили 25%-ным раствором аммиака (или 2N раствором NaOH) pH водного слоя до 10. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом. Органический слой и экстракты объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель отгоняли в вакууме и остаток перекристаллизовывали или хроматографировали на колонке с силикагелем.

Общая методика В: *O*-деметилование с помощью HBr.

Соответствующий тевинол растворяли в 48%-ного водном растворе HBr при нагревании и кипятили полученную реакционную смесь 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой, доводили значение pH до 9-10 с помощью 25%-ного водного раствора аммиака и экстрагировали тремя порциями хлороформа. Органический слой

высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель отгоняли в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем.

Общая методика С: *O*-деметилирование с помощью VBr_3 .

К раствору соответствующего тевинола в дихлорметане при -78°C по каплям добавляли 1 М раствора VBr_3 (10 экв.) в дихлорметане. Затем оставляли реакционную смесь при постоянном перемешивании нагреваться до комнатной температуры, после чего к реакционной смеси добавляли метиловый спирт, затем с помощью 25%-ного раствора аммиака доводили рН смеси до нейтральной реакции и экстрагировали продукты тремя порциями хлороформа. Органические экстракты объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 , растворитель отгоняли и остаток хроматографировали на колонке с силикагелем.

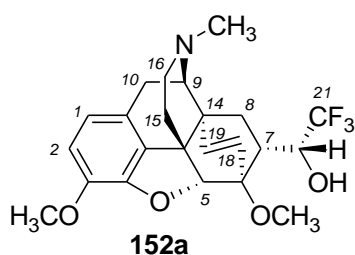
Общая методика D: *O*-деметилирование с помощью *L*-селектрида [трис(*втор*-бутил)боргидрид лития].

К раствору соответствующего тевинола в ТГФ добавляли порциями 1 М раствора *L*-селектрида (3 экв.) в ТГФ. Затем кипятили реакционную смесь при постоянном перемешивании в течение трех часов. Добавляли воду, затем 15% водный раствор NaOH , удаляли ТГФ под вакуумом. Полученную смесь промывали дихлорметаном, охлаждали до 0°C и подкисляли концентрированным раствором HCl до $\text{pH} = 1$. Затем добавляли аммиак до $\text{pH} > 7$ и экстрагировали тремя порциями хлороформа. Полученный раствор промывали рассолом и сушили над безв. Na_2SO_4 . Перекристаллизовывали из смеси бензол-гексан.

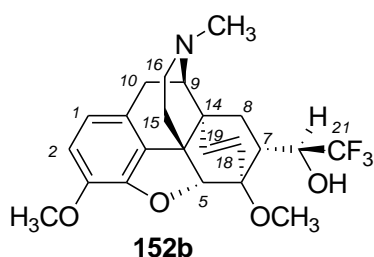
(5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-7-(1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (152a) и (5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-7-(1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (152b):

По общей методике трифторметилирования (А) из 15.00 г (40.76 ммоль) **29** и 9.10 мл (61.11 ммоль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ получали 18.38 г сырой смеси изомеров

152a и **152b** в соотношении 17:1. В целях определения структуры чистые фракции обоих изомеров выделяли из смеси колоночной хроматографией [элюент – смесь 25% аммиак : CH₃OH : CHCl₃ = 1:15:1600 (об.)]. Изомеры не кристаллизуются из доступных растворителей и в чистом виде представляют собой масла желтого цвета.



¹H ЯМР: 1.50 (дд, ²J = 13.5 Гц, ³J = 6.7 Гц, 1H, H-8 α), 1.86 (м, 1H, H-15 эк), 2.00-2.07 (м, 1H, H-15 ак), 2.21 (дд, ³J = 9.6 Гц, ³J = 6.5 Гц, 1H, H-7 β), 2.40 (с, 3H, NCH₃), 2.35-2.46 (м, 2H, H-10 α + H-16 ак), 2.57 (м, 1H, H-16 эк), 2.86 (дд, ²J = 13.5 Гц, ³J = 9.6 Гц, 1H, H-8 β), 3.22 (д, ³J = 6.0 Гц, 1H, H-9), 3.22 (д, ²J = 18.5 Гц, 1H, H-10 β), 3.60 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.47 (кв, ³J_{H-20,H-7 β} \approx 0 Гц; ³J_{H-20,F-21} = 8.0 Гц, 1H, H-20), 4.57 (д, ⁴J_{H-5,H-18} = 1.1 Гц, 1H, H-5), 5.50 (д, ³J = 8.7 Гц, 1H, H-19), 5.83 (уш д, ³J = 8.7 Гц, 1H, H-18), 6.54 (уш) + 6.62 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1 + H-2); ¹³C ЯМР: 22.71, 29.38, 31.94, 36.43, 42.93, 43.51, 45.54, 47.21, 52.73, 56.56, 60.07, 67.25 (кв, ²J_{C,F} = 29.8 Гц, СН-CF₃), 79.15, 94.47, 113.40, 119.54, 126.72, 127.08 (кв, ¹J_{C,F} = 273.9 Гц, СF₃), 128.35, 133.88, 136.73, 141.93, 148.02; ¹⁹F ЯМР: -76.48 (д, ³J_{F,H} = 8.0 Гц, СF₃); HRMS (ESI): *m/z* вычислено для C₂₃H₂₇F₃NO₄ 438.1887 (M+H)⁺, найдено: 438.1895.

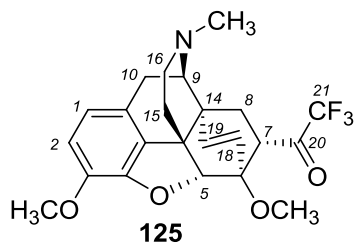


¹H ЯМР: 1.04 (дд, 1H, H-8 α), 1.83 (м, 1H, H-15 ек), 2.00 (ддд, ²J = 12.8 Гц, ³J = 12.8 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1H, H-15 ак), 2.15 (ддд, ³J = 9.0 Гц, ³J = 5.4 Гц, 1H, H-7 β), 2.35 (с, 3H, NCH₃), 2.34-2.42 (м, 2H, H-10 α + H-16 ак), 2.52 (м, 1H, H-16 ек), 2.89 (дд, ²J = 13.7 Гц, ³J = 9.0 Гц, 1H, H-8 β), 3.14 (д, ³J = 6.5 Гц, 1H, H-9), 3.21 (д, ²J = 18.5 Гц, 1H, H-10 β), 3.76 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.76 (м, ³J_{H-20,F-21} = 6.7 Гц, 1H, H-20), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.57 (д, ⁴J_{H-5,H-18} = 0.9 Гц, 1H, H-5), 5.59 (д, ³J = 8.9 Гц, 1H, H-19), 5.94 (с, 1H, OH), 5.95 (уш д, 1H, H-18), 6.54 (br) + 6.62 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1 + H-2); ¹³C ЯМР: 22.31,

28.56, 33.03, 37.93, 42.36, 43.51, 45.38, 46.19, 54.95, 56.74, 59.90, 73.90 (кв, $^2J_{C,F} = 28.5$ Гц, $\underline{C}H-CF_3$), 83.61, 96.63, 113.80, 119.74, 123.83, 125.12 (кв, $^1J_{C,F} = 283.0$ Гц, $\underline{C}F_3$), 128.12, 134.15, 138.10, 141.99, 147.58; ^{19}F ЯМР: -74.67 (д, $^3J_{F,H} = 8.0$ Гц, CF_3); HRMS (ESI): m/z вычислено для $C_{23}H_{27}F_3NO_4$: 438.1887 ($M+H$) $^+$, найдено: 438.1892.

(5R,6R,7S)-17-метил-3,6-диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан [21,21,21-трифтортевинон] (125).

К перемешиваемому раствору (7.0 мл, 82.68 ммоль) оксалилхлорида в CH_2Cl_2 (100 мл) при -70 °С добавляли по каплям 12.60 мл (177.70 ммоль) ДМСО в CH_2Cl_2 (30 мл) в течение 30 минут. Полученный раствор перемешивался при данной температуре в течение 30 минут. 18,38 г смеси (20R)- и (20S)-эпимеров **152a/152b**, полученной в предыдущем эксперименте, в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли в полученный раствор по каплям в течение 30 минут при температуре ниже -65 °С. Затем раствор перемешивали при той же температуре еще 30 мин и добавляли 46,0 мл (330,03 ммоль) триэтиламина в течение 2 минут. Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, добавляли 100 мл воды и перемешивали полученную смесь 10 минут. Отделяли органические фракции, а остатки продукта из водной фазы экстрагировали хлороформом (2×40 мл). Все экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , а растворитель упаривали в вакууме. Перекристаллизация сухого остатка из смеси бензол : гексан (1:4) дает 15.15 г (85%) **125** в виде кристаллов светло-желтого цвета.

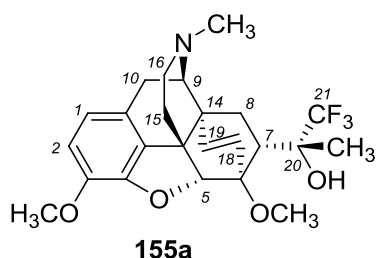


Т. пл. 118-120°С. 1H ЯМР: 1.35 (дд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 6.6$ Гц, 1H, H-8 α), 1.87 (ддд, $^3J = 4.0$ Гц, $^3J = 1.0$ Гц, 1H, H-15 $_{эк}$), 1.99 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 12.8$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, H-15 $_{ак}$), 2.35 (с, 3H, NCH $_3$), 2.38-2.47 (м, 2H, H-10 α + H-16 $_{ак}$), 2.53 (уш дд, $^2J = 12.1$ Гц, 1H, H-16 $_{эк}$), 3.06 (дд, 1H, H-8 β), 3.19 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, H-9), 3.22 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.36 (дд, $^3J = 9.4$ Гц, 1H, H-7 β), 3.60 (с, 3H, 6-OCH $_3$), 3.81 (с, 3H,

3-OCH₃), 4.58 (д, $^4J_{\text{H-5,H-18}} = 1.2$ Гц, 1H, H-5), 5.60 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-19), 5.98 (уш д, 1H, H-18), 6.54 (уш) + 6.63 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{13}C ЯМР: 22.49 (C-10), 31.64 (C-8), 33.34 (C-15), 43.48 (NCH₃), 44.78 (C-7), 45.41 (C-16), 47.47 (C-13), 54.44 (6-OCH₃), 56.72 (3-OCH₃), 59.89 (C-9), 82.21 (C-6), 95.85 (C-5), 113.83 (C-2), 115.24 (кв, $^1J = 292.2$ Гц, C-21), 119.62 (C-1), 125.21 (C-18), 128.11 (C-11), 133.72 (C-12), 136.34 (C-19), 141.92 (C-3), 147.87 (C-4), 192.48 (кв, $^2J = 35.2$ Гц, C-20); ^{19}F ЯМР: -78.83 (с, CF₃); ИК: 1760 (C=O); C₂₃H₂₄F₃NO₄. Вычислено (%): С 63.44, Н 5.56, N 3.22, F 13.09. Найдено (%): С 63.48, Н 5.60, N 3.13, F 12.91; MS (ESI) (*m/z*): 436 [M+1]⁺.

(5R,6R,7R,20R)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (155a):

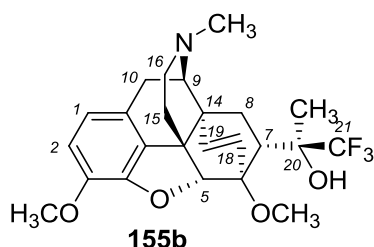
По общей методике А из 5.00 г (13.12 ммоль) тевинона (19) и 2.90 мл (0.02 моль) (1.5 экв.) (CH₃)₃SiCF₃ получали 3.70 г (63%) 155a после перекристаллизации из метанола.



Т. пл. 162-163 °С. ^1H ЯМР (300МГц): 1.24-1.32 (м, 1H, H-8 α), 1.33 (с, 3H, CH₃), 1.82-1.88 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.88-1.99 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.10 (м, 1H, H-7 β), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.34-2.42 (м, 2H, H-10 α + H-16_{ак}), 2.51 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.86 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 9.8$ Гц, 1H, H-8 β), 3.14 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 3.20 (д, $^2J = 18.7$ Гц, 1H, H-10 β), 3.77 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.47 (уш с, 1H, H-5), 5.49 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-19), 5.94 (с, 1H, OH), 6.04 (уш д., 1H, H-18), 6.62 + 6.52 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР: -74.49 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (*m/z*): 452 [M + 1]⁺. Найдено (%): С 63.89, Н 6.29, N 3.04, F 12.56; C₂₄H₂₈F₃NO₄. Вычислено (%): С 63.85, Н 6.25, N 3.10, F 12.62

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этноизоформинан (155b):

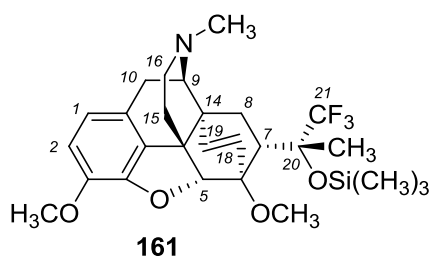
В колбу загружали 0.044 г (1.84 ммоль) магниевой стружки в 15 мл диэтилового эфира и добавляли по каплям йодистый метил до полного растворения магния. К полученной реакционной смеси прибавляли 0.116 г (0.92 ммоль) иода и перемешивали 10 минут. Далее к полученной смеси, содержащей метилмагний иодид и иодид магния в соотношении примерно 1:1, добавляли 0.20 г (0.46 ммоль) **125** в одну порцию. Реакционную массу кипятили в течение 5 часов и после охлаждения до комнатной температуры, добавляли 25 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали эфиром (20 мл) и полученный слой промывали водой два раза по 10 мл. Полученный эфирный раствор высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель отгоняли досуха. Остаток содержит смесь изомеров **155a** и **155b** в соотношении 1:1, которые разделяли хроматографией на колонке с силикагелем (элюент: хлороформ/метанол/аммиак = 1600:15:1). Получено 0.10 г (48%) **155b**.



Т. пл. 196-198°C. ^1H ЯМР: 1.03-1.09 (м, 1H, H-8 α), 1.18 (с, 3H, CH_3), 1.81-1.86 (м, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.96 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.27 (м, 1H, H-7 β), 2.35 (с, 3H, NCH_3), 2.33-2.41 (м, 2H, H-10 $_{\alpha}$ + H-16 $_{\text{ак}}$), 2.50 (дд, 1H, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.90 (дд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-8 β), 3.13 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, H-9), 3.21 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.80 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.81 (с, 3H, 3- OCH_3), 4.54 (д, $^4J = 1.2$ Гц, 1H, H-5), 5.52 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-19), 5.63 (с, 1H, OH), 5.95 (уш. д., 1H, H-18), 6.62+6.52 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.2$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР: -79.54 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 452 $[\text{M}+1]^+$. Найдено (%): C 63.80, H 6.27, N 3.07, F 12.50; $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{NO}_4$. Вычислено (%): C 63.85, H 6.25, N 3.10, F 12.62.

(5R,6R,7S,20R)-17-Метил-7-(1-триметилсилилокси-1-метил-2,2,2-трифтороэтил)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизомерфинан (161):

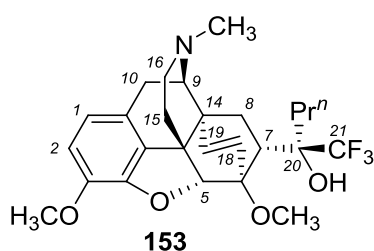
Процедуру согласно общей методике А с 5.00 г (13.12 ммоль) тевинона (**19**) и 2.90 мл (0.02 моль) (1.5 экв.) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ проводили без обработки реакционной смеси раствором соляной кислоты и получали 5.46 г (80 %) **161** после затирания в метаноле остатка, полученного после упаривания растворителя.



^1H ЯМР: 0.08 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.52-1.57 (м, 1H, H-8 α), 1.59 (с, 3H, CH_3), 1.79-1.83 (м, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.94-2.01 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.11 (м, 1H, H-7 β), 2.36 (с, 3H, NCH_3), 2.35-2.42 (м, 2H, H-10 $_{\alpha}$ + H-16 $_{\text{ак}}$), 2.50 (дд, 1H, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.75 (дд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 9.2$ Гц, 1H, H-8 β), 3.14 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 3.20 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 3.55 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.81 (с, 3H, 3- OCH_3), 4.52 (с, 1H, H-5), 5.32 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-19), 5.77 (уш. д., 1H, H-18), 6.59+6.50 (АВ-система, $J_{\text{АВ}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР: -76.66 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 524 [$\text{M} + 1$] $^+$.

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-Гидрокси-1-(трифторметил)бутил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизомерфинан (153):

К охлажденному от -70°C до -78°C раствору 1.00 г (2.3 ммоль) **125** в ТГФ (15 мл) прибавляли по каплям 9 мл 0.34 М раствора $n\text{-PrLi}$ в гексане. Охлаждающую баню убирали, позволяли реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и выливали ее в насыщенный водный раствор NH_4Cl (25 мл). Полученную смесь экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали над безводным Na_2SO_4 и растворитель отгоняли. После перекристаллизации остатка из метанола получали 0.60 г (54%) **153**.

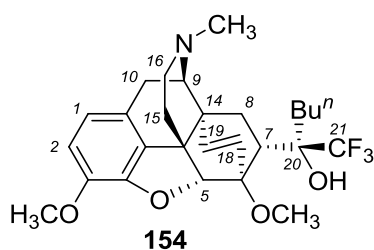


Т. пл. $193\text{-}196^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР: 0.86 (т, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.08-1.14 (м, 1H, H-8 α), 1.27-1.34 и

1.52-1.66 (м + м, 2H + 2H, CH₃CH₂CH₂), 1.83 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.95 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.28 (м, 1H, H-7 β), 2.35 (с, 3H, NCH₃), 2.32-2.40 (м, 2H, H-10 α + H-16_{ак}), 2.50 (дд, 1H, ²J = 11.6 Гц, ³J = 5.2 Гц, H-16_{эк}), 2.89 (дд, ²J = 13.1 Гц, ³J = 9.3 Гц, 1H, H-8 β), 3.12 (д, ³J = 6.4 Гц, 1H, H-9), 3.21 (д, ²J = 18.5 Гц, 1H, H-10 β), 3.79 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.54 (д, ⁴J = 1.0 Гц, 1H, H-5), 5.30 (с, 1H, OH), 5.49 (д, ³J = 8.9 Гц, 1H, H-19), 5.94 (уш. д, 1H, H-18), 6.62+6.52 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1 + H-2); ¹⁹F-ЯМР: -74.09 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 480 [M+1]⁺.

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-Гидрокси-1-(трифторметил)пентил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (154):

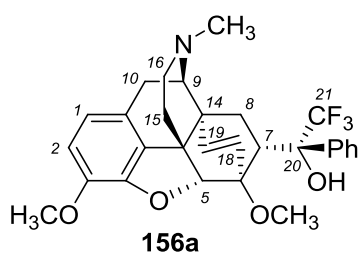
К охлажденному от -70°C до -78°C раствору 1.00 г (2.3 ммоль) **125** в ТГФ (5 мл) прибавляли по каплям 0.3 мл 0.98 М раствора *n*-BuLi в гексане. Охлаждающую баню убирали, позволяли реакционной смеси нагреться до комнатной температуры и выливали ее в насыщенный водный раствор NH₄Cl (15 мл). Полученную смесь экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель отгоняли. После перекристаллизации остатка из метанола получали 0.7 г (61%) продукта **154**.



¹H ЯМР (300 МГц): 0.86 (т, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.08-1.13 (м, 1H, H-8 α), 1.20-1.35 и 1.54-1.60 (м + м, 2H + 2H + 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.83 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.96 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.29 (м, 1H, H-7 β), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.32-2.40 (м, 2H, H-10 α + H-16_{ак}), 2.50 (дд, 1H, H-16_{эк}), 2.90 (дд, ²J = 12.2 Гц, ³J = 9.6 Гц, 1H, H-8 β), 3.14 (д, ³J = 6.0 Гц, 1H, H-9), 3.21 (д, ²J = 18.5 Гц, 1H, H-10 β), 3.79 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.54 (уш с, 1H, H-5), 5.29 (с, 1H, OH), 5.49 (д, ³J = 8.9 Гц, 1H, H-19), 5.94 (уш. д, 1H, H-18), 6.62+6.52 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1 + H-2); ¹⁹F-ЯМР: -74.01 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 494 [M+1]⁺.

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-Гидрокси-1-фенил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизоморфинан (156a) и (5R,6R,7R,20R)-7-(1-гидрокси-1-фенил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизоморфинан (156b):

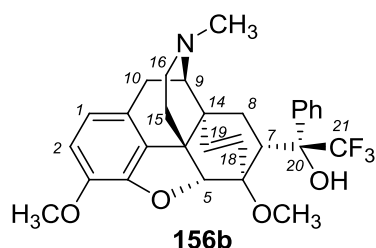
К раствору 0.30 г (0.69 ммоль) **125** в 15 мл ТГФ прибавляли 2.40 мл (1.38 ммоль) PhMgBr (0.58 М раствор в ТГФ) и перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли 25 мл насыщенного раствора NH₄Cl, 25 мл воды и экстрагировали 25 мл диэтилового эфира. Органический слой отделяли и промывали водой (2×15 мл), сушили над безв. Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме, и остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент - хлороформ : гексан : CH₃OH : 25%-ный водный раствор NH₃ = 200:200:15:1). После перекристаллизации из метанола получали 0.12 г (34 %) **156a** в виде бесцветных кристаллов и 0.02 г (5%) **156b**.



Т. пл. 213-219°C (разл.). ¹H ЯМР: 1.35 (дд, ²J = 13.2 Гц, ³J = 8.0 Гц, 1H, H-8α), 1.68 (ддд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 12.5 Гц, ³J = 5.6 Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.74 (м, 1H, H-15_{эк}), 2.15 (дд, ³J = 9.6 Гц, 1H, H-8β), 2.23 (с, 3H, NCH₃), 2.21-2.26 (м, 1H, H-7β), 2.28 (ддд, ²J = 12.2 Гц, ³J = 3.9

Гц, 1H, H-16_{ак}), 2.33 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.35 (дд, 1H, H-10α), 3.07 (д, ³J = 6.4 Гц, 1H, H-9), 3.16 (д, ²J = 18.4 Гц, 1H, H-10β), 3.81 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.47 (уш с, 1H, H-5), 5.54 (д, ³J = 9.0 Гц, 1H, H-19), 6.13 (уш д, 1H, H-18), 6.51 (уш) + 6.62 (AB-система, J_{AB} = 8.1 Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.65 (с, 1H, OH), 7.33 (т, ³J = 7.3 Гц, 1H, *p*-H, C₆H₅), 7.38 (м, 2H, 2 *m*-H, C₆H₅), 7.60 (д, ³J = 7.8 Гц, 2H, 2 *o*-H, C₆H₅); ¹³C ЯМР: 22.25 (C-10), 29.18 (C-8), 33.25 (C-15), 42.46 (C-14), 43.38 (NCH₃), 45.23 (C-16), 46.31 (C-13), 48.67 (C-7), 55.43 (6-OCH₃), 56.78 (3-OCH₃), 59.80 (C-9), 79.64 (кв, ²J = 27.3 Гц, C-20), 83.77 (C-6), 99.53 (C-5), 113.75 (C-2), 119.52 (C-1), 123.15 (C-18), 126.05 (кв, ¹J = 288.0 Гц, C-21), 126.43 (2 *o*-C, Ph), 128.00 (*p*-C, Ph), 128.15 (2 *m*-C, Ph), 128.28 (C-11), 134.37 (C-12), 136.36 (C-19), 139.28 (C_{ipso}, Ph), 141.86 (C-3), 147.79 (C-4); ¹⁹F

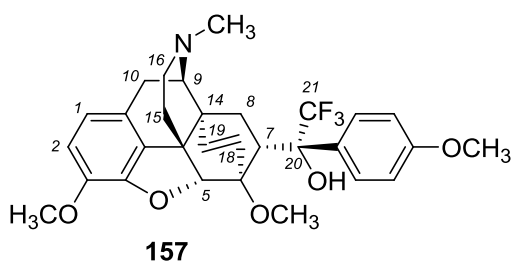
ЯМР: -68.50 (с, CF_3); HRMS (ESI): m/z вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4$: 514.2199 $[\text{M}+\text{H}]^+$, найдено: 514.2200.



^1H ЯМР (C_6D_6): 1.14 (д, $^2J = 12.3$ Гц, 1H, H-8 α), 2.02 (уш д, 1H, H-15 $_{\text{ЭК}}$), 2.22 (ддд, $^2J = 12.3$ Гц, $^3J = 3.1$ Гц, 1H, H-16 $_{\text{ак}}$), (с, 3H, NCH_3), 2.39 (уш дд, 1H, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.55 (ддд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 13.2$ Гц, $^3J = 5.3$ Гц, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.60 (дд, 1H, H-10 α), 2.92 (д, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-9), 3.03 (д, $^2J = 18.3$ Гц, 1H, H-10 β), 3.14 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.23 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.56 (д, $^2J = 12.2$ Гц, 1H, H-8 β), 3.70 (с, 1H, H-7 β), 5.52 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-18), 5.55 (с, 1H, H-5), 5.80 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-19), 6.12 (уш с, 1H, OH), 6.39 + 6.61 (уш) (АВ-система, $J_{\text{АВ}} = 8.2$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 7.18 (т, $^3J = 7.4$ Гц, 1H, p -H, C_6H_5), 7.29 (м, 2H, 2 m -H, C_6H_5), 8.02 (д, $^3J = 8.0$ Гц, 2H, 2 o -H, C_6H_5); ^{19}F ЯМР: -73.61 (3F, с, CF_3); HRMS (ESI): вычислено $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 514.2199, найдено: 514.2202

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-гидрокси-1-(4-метоксифенил)-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпоксид-6,14-этноизомерморфинан (157):

К раствору 0.150 г (0.34 ммоль) **125** в 5 мл ТГФ прибавляли 1.70 мл 0.4 М раствора (0.69 ммоль) n -анизилмагнийбромида в ТГФ и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 25 мл насыщенного раствора NH_4Cl , 25 мл воды и экстрагировали 25 мл диэтилового эфира. Органический слой промывали водой (2 \times 15 мл) и сушили над безв. Na_2SO_4 . Растворитель отгоняли в вакууме и после перекристаллизации остатка из метанола получали 69 мг (37%) **157** в виде бесцветных кристаллов.

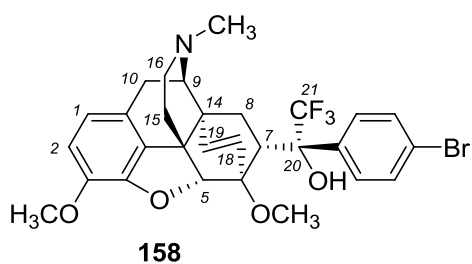


Т. пл. 153-155 $^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР: 1.33 (дд, $^2J = 10,9$ Гц, $^3J = 5,2$ Гц, 1H, H-8 α), 1.71 (м, 2H, H-15 $_{\text{ЭК}}$, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.14-2.40 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16 $_{\text{ак}}$, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.26 (с, 3H, NCH_3),

3.09 (д, 1H, $^3J = 6,2$ Гц, H-9), 3.18 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.84 (м, 9H, OCH₃), 4.48 (уш. с., 1H, H-5), 5.54 (д, $^3J = 9,3$ Гц, 1H, H-19), 6.13 (уш. д., 1H, H-18), 6.52+6.63 (AB-система, $J_{AB} = 8$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.63 (уш. с., 1H, OH), 6.91 (д, $J = 9,3$ Гц, 2H, C₆H₄), 7.52 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H, C₆H₄); ¹⁹F ЯМР: -68.74 (с, CF₃). Найдено (%): С 66.39, Н 6.01, N 2.56, F 9.22; C₃₀H₃₂F₃NO₄. Вычислено (%): С 66.29, Н 5.89, N 2.58, F 10.49.

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-(4-Бромфенил)-1-гидрокси-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (**158**):

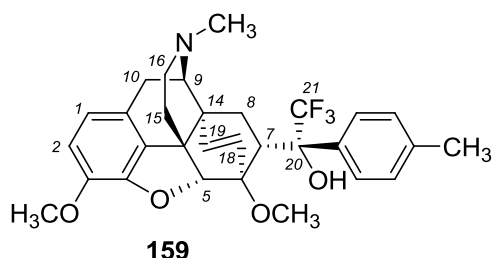
К раствору 0.150 г (0.35 ммоль) **125** в 5 мл. ТГФ прибавляли 1.70 мл 0.4 М раствора (0.69 ммоль) *n*-бромфенилмагниибромида в ТГФ и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 25 мл насыщенного раствора NH₄Cl, 25 мл воды и экстрагировали 25 мл диэтилового эфира. Органический слой промывали водой (2 × 15 мл) и сушили над безв. Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме и после перекристаллизации остатка из метанола получали 57 мг (28%) **158** в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл. 192-194 °С. ¹H ЯМР: 1.33 (м, 1H, H-8 α), 1.70 (ддд, $^2J = 12,7$ Гц, $^3J = 12,3$ Гц, $^3J = 6,2$ Гц, 1H, H-15 α к), 1.79 (м, 1H, H-15 α к), 2.18-2.42 (м, 5H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16 α к, H-16 α к), 2.28 (с, 3H, NCH₃), 3.10 (д, 1H, $^3J_{H-9, H-10\alpha} = 6,5$ Гц, H-9), 3.20 (уш. д., 1H, H-10 β), 3.85 (уш с, 6H, 3-OCH₃, 6-OCH₃), 4.49 (с, 1H, H-5), 5.57 (д, $^3J = 9,8$ Гц, 1H, H-19), 6.15 (уш. д., 1H, H-18), 6.55+6.65 (AB-система, $J_{AB} = 8,5$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.72 (с, 1H, OH), 7.52 (м, 4H, C₆H₄); ¹⁹F ЯМР: -68.74 (с, CF₃).

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-гидрокси-1-(4-толил)-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизомерфинан (159):

К раствору 0.150 г (0.35 ммоль) **125** в 5 мл ТГФ прибавляли 1.15 мл (0.69 ммоль) 0.6 М раствора *n*-магнийброманизола в ТГФ и перемешивали при кипячении в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 25 мл насыщенного раствора NH₄Cl, 25 мл воды и экстрагировали 25 мл диэтилового эфира. Органический слой промывали водой (2 × 15 мл) и сушили над безв. Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме и после перекристаллизации остатка из метанола получали 73 мг **159** (40%) в виде бесцветных кристаллов.

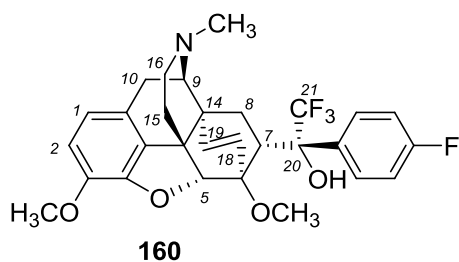


Т. пл. 187-188 °С. ¹Н ЯМР: 1.37 (дд, ²*J* = 12,6 Гц, ³*J* = 5,9 Гц, 1H, H-8α), 1.74 (м, 2H, H-15_{эк}, H-15_{ак}), 2.15-2.40 (м, 5H, H-7β, H-8β, H-10α, H-16_{ак}, H-16_{эк}), 2.26 (с, 3H, NCH₃), 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.10 (д, 1H, ³*J* = 6,6 Гц, H-9), 3.18 (уш. д., 1H, H-10β), 3.83 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.84 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.49 (с, 1H, H-5), 5.55 (д, ³*J* = 9,57 Гц, 1H, H-19), 6.15 (уш д, 1H, H-18), 6.54+6.65 (АВ-система, *J*_{АВ} = 8.0 Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.65 (уш с, 1H, OH), 7.19 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, C₆H₄), 7.49 (д, *J* = 8.1 Гц, 2H, C₆H₄); ¹⁹F ЯМР: -68.61 (с, CF₃); HRMS (ESI) вычислено C₃₀H₃₃F₃NO₄ [M + H]⁺: 528.2362, найдено: 528.2208.

(5R,6R,7R,20S)-7-(1-гидрокси-1-(4-фторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизомерфинан (160):

К раствору 0.2 г (0.46 ммоль) **125** в 8 мл ТГФ прибавляли 7.20 мл (1.38 ммоль) 0.63 М раствора *n*-фторфенилмагнийбромида в ТГФ и перемешивали при кипячении в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 25 мл насыщенного раствора NH₄Cl, 25 мл воды и экстрагировали 25 мл диэтилового эфира. Органический слой промывали водой (2 × 15 мл) и сушили над безв. Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме и после

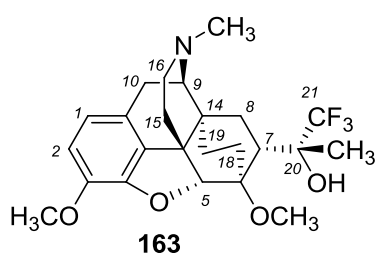
перекристаллизации остатка из метанола получали 81 мг (33%) **160** в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл. 215-218 °С. ^1H ЯМР: 1.32 (дд, $^2J = 10.9$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, H-8 α), 1.73 (ддд, $^2J = 12.1$ Гц, $^3J = 15.6$ Гц, $^3J = 5,9$ Гц, 2H, H-15 $_{\text{ак}}$, H-15 $_{\text{эк}}$), 2.15 (м, 2H, H-7 β , H-8 β), 2.27 (с, 3H, NCH₃), 2.35 (м, 3H, H-10 α , H-16 $_{\text{ак}}$, H-16 $_{\text{эк}}$), 3.09 (д, 1H, $^3J = 6.7$ Гц, H-9), 3.18 (уш д, 1H, H-10 β), 3.84 (уш с, 6H, 3-OCH₃, 6-OCH₃), 4.48 (с, 1H, H-5), 5.56 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-19), 6.14 (уш д, 1H, H-18), 6.53 + 6.64 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.70 (с, 1H, OH), 7.08 (т, 2H, C₆H₄), 7.59 (дд, 2H, C₆H₄); ^{19}F ЯМР: -68.71 (с, 3F, CF₃), -114.44 (с, 1F, C₆H₄F); HRMS (ESI) вычислено C₂₉H₃₀F₄NO₄ [M + H]⁺: 532.2111, найдено: 532.2035.

(5R,6R,7R,20R)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этаноморфинан (**163**):

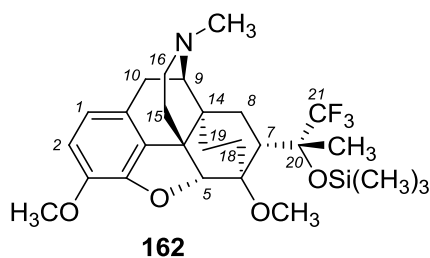
По общей методике А из 4 г (0.01 моль) **62** и 3 мл (0.02 моль) (CH₃)₃SiCF₃ получали 2.72 г (60%) **163** после перекристаллизации остатка из метанола.



Т. пл. 151-152 °С. ^1H ЯМР (300МГц): 0.67-0.78 (м, 1H, H-19л), 1.03-1.13 (м, 1H, H-19п), 1.41 (с, 3H, CH₃), 1.52 (дд, 1H, $^3J = 9.9$ Гц, $^2J = 13.1$ Гц, H-8 α), 1.61-2.01 (м, 4H, 2H-18, 2H-15), 2.07 (дд, 1H, H-7 β), 2.17-2.33 (м, 2H, H-16 $_{\text{ак}}$ +H-10 α), 2.30 (с, 3H, NCH₃), 2.43 (дд, 1H, $^3J = 5.4$ Гц, $^2J = 11.7$ Гц, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.65 (д, 1H, $^3J = 6.4$ Гц, H-9), 2.75-2.85 (м, 1H, H-8 β), 3.10 (д, $^2J = 18.2$ Гц, 1H, H-10 β), 3.51 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.31 (д, 1H, $^4J = 1.9$ Гц, H-5), 5.88 (с, 1H, OH), 6.71+6.57 (AB система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР (300МГц): - 73.89 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 454 [M+1]⁺. Найдено (%): С 63.57, Н 6.64, N 3.04, F 12.50; C₂₄H₂₈F₃NO₄. Вычислено (%): С 63.56, Н 6.67, N 3.09, F 12.57.

(5R,6R,7S,20R)-17-Метил-7-(1-метил-1-триметилсилилокси-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этанойзоморфинан (162):

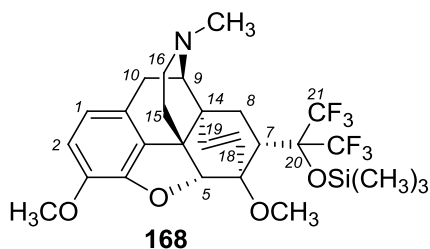
Процедуру согласно общей методике А с 2 г (5.220 ммоль) **62** и 2 мл (0.013 моль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ проводили без обработки реакционной смеси раствором соляной кислоты и получали 1.17 г (43 %) **162** после перекристаллизации остатка из метанола.



Т. пл. 86-88 °С. ^1H ЯМР (300 МГц): 0.15 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61-0.70 (м, 1H, H-19л), 1.07-1.18 (м, 1H, H-19п), 1.26-1.38 + 1.62-1.78 + 1.93-2.10 (м + м + м, 6H, H-8 α + 2H-18 + 2H-15 + H-7 β), 1.69 (с, 3H, CH_3), 2.20-2.33 (м, 2H, H-16 $_{\text{ак}}$ + H-10 α), 2.30 (с, 3H, NCH_3), 2.43 (дд, 1H, $^3J = 5.4$ Гц, $^2J = 11.9$ Гц, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.55-2.65 (м, 1H, H-8 β), 2.69 (д, 1H, $^3J = 6.4$ Гц, H-9), 3.09 (д, $^2J = 18.3$ Гц, 1H, H-10 β), 3.37 (с, 3H, 6-O CH_3), 3.86 (с, 3H, 3-O CH_3), 4.44 (д, 1H, $^4J = 2.0$ Гц, H-5), 6.71+6.57 (AB система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР: -76.77 (с, 3F, CF_3); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 526.2600, найдено: 526.2609.

(5R,6R,7S)-7-(1-Триметилсилилокси-1-трифторметил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этанойзоморфинан (168):

По общей методике А из 1.5 г (3.44 ммоль) **125** и 1.53 мл (10.30 ммоль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ (без обработки соляной кислотой) получали 1.00 г (50%) **168** после перекристаллизации из смеси метанол : хлороформ (1:1).

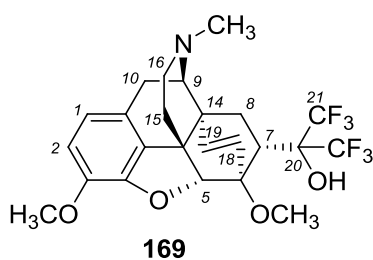


Т. пл. 164-166 °С. ^1H ЯМР: 0.22 (с, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (дд, $^2J = 13.1$ Гц, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-8 α), 1.82 - 1.93 (м, 2H, H-15 $_{\text{эк}}$ + H-15 $_{\text{ак}}$), 2.34 (с, 3H, NCH_3), 2.34-2.45 (м, 3H, H-10 α + H-16 $_{\text{ак}}$ + H-7 β), 2.49 (дд, 1H, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.82 (дд, $^2J = 13.1$ Гц, $^3J = 9.6$ Гц, 1H, H-8 β), 3.13 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 3.19 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.63 (с, 3H, 6-O CH_3), 3.82 (с, 3H, 3-O CH_3), 4.45 (д, $^4J = 1.1$ Гц, 1H, H-5), 5.46 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-19), 5.99 (уш.д, 1H, H-18), 6.50+6.61 (AB система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц,

2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР: -69.41 (кв, 3H, CF_3), -71.10 (кв, 3H, CF_3); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{F}_6\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 578.2161, найдено: 526.2170.

(5R,6R,7R)-7-(1-гидрокси-1-трифторметил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (169):

Собранные в предыдущем эксперименте кристаллы **168** (1.00 г) встряхивали с 15 мл соляной кислоты (конц.), затем осторожно добавили раствор аммиака и экстрагировали хлороформом (3×50 мл). Органические слои собирали, упаривали растворитель в вакууме, а твердый остаток перекристаллизовывали из этанола. Получали 0.44 г (50%) **169** в виде бесцветных кристаллов.

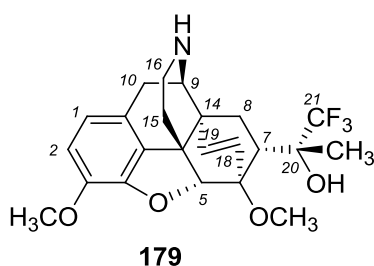


Т. пл. 124-126 °С. ^1H ЯМР: 1.47-1.53 (м, 1H, H-8 α), 1.83-1.97 (м, 2H, H-15 $_{\text{эк}}$ + H-15 $_{\text{ак}}$), 2.35 (с, 3H, NCH_3), 2.34-2.45 (м, 3H, H-10 $_{\alpha}$ + H-16 $_{\text{ак}}$ + H-7 β), 2.51 (дд, 1H, $^2J = 11.7$ Гц, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.92 (дд, $^2J = 13.1$ Гц, $^3J = 9.8$ Гц, 1H, H-8 β), 3.16 (д, $^3J = 6.5$ Гц 1H, H-9), 3.22 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.80 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.81 (с, 3H, 3- OCH_3), 4.49 (д, $^4J = 1.3$ Гц, 1H, H-5), 5.54 (д, $^3J = 9.1$ Гц, 1H, H-19), 6.03 (уш. д, 1H, H-18), 6.53+6.63 (AB система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2), 6.82 (с, 1H, OH); ^{19}F ЯМР: -70.34 (кв, 3F, CF_3), -74.11 (кв, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 506 $[\text{M}+1]^+$. Вычислено (%) для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{NO}_4$: C 57.03, H 4.99, N 2.77, F 22.55; найдено (%): C 57.00, H 5.00, N 2.71, F 22.60.

(5R,6R,7R,20R)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (179):

В кипящий раствор 0.70 г (1.55 ммоль) **155a** в 8 мл безводного бензола по каплям добавляли при перемешивании 0.36 мл (2.34 ммоль) диэтилазодикарбоксилата и продолжали кипячение в течение 23 часов. После этого реакционную смесь упаривали досуха, сухой остаток растворяли в минимальном количестве этанола и добавляли в полученный раствор 0.29 г

(2.51 ммоль) гидрохлорида пиридина, перемешивали полученную реакционную смесь полчаса. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали один раз холодным этанолом. Получали 0.31 г (42%) **179** в виде гидрохлорида. Для получения продукта в виде основания осадок растворяли в воде (около 10 мл), подщелачивали с помощью концентрированного раствора аммиака, экстрагировали хлороформом (3×10 мл). Органический слой сушили над безв. Na₂SO₄, растворитель отгоняли. При перекристаллизации из метанола получали 0.21 г (31 %) **179**.

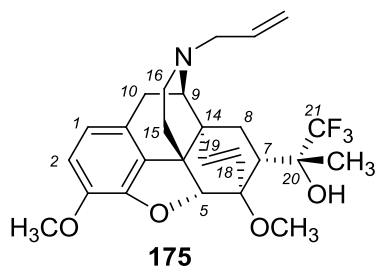


Т. пл. 203-205 °С. ¹H ЯМР: 1.33 (с, 3H, CH₃), 1.32-1.37 (м, 1H, H-8 α), 1.85-1.89 (м, 2H, 2H-15), 2.14 (дд, 1H, H-7 β), 2.79 (дд, 1H, ²J = 12.6 Гц, ³J = 9.7 Гц, H-8 β), 2.90 (м, ²J = 12.9 Гц, 1H, H-16_{ак}), 3.00-3.09 (м, 3H, 2H-10 + H-16_{эк}), 3.52 (м, 1H, H-9), 3.77 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.46 (уш д, 1H, H-5), 5.46 (д, ³J = 9.1 Гц, 1H, H-19), 5.89 (с, 1H, OH), 6.07 (уш. д, 1H, H-18), 6.64+6.53 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1+H-2); ¹⁹F ЯМР: -74.56 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (*m/z*): 438 [M + 1]⁺. Найдено (%): С 63.04, Н 5.93, N 3.19, F 12.89; C₂₃H₂₆F₃NO₄. Вычислено (%): С 63.15, Н 5.99, N 3.20, F 13.03.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-(пропен-2-ил-1)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этенотризомаморфинан (**175**).

1 способ: к раствору 0.23 г (0.53 ммоль) **179** в 4 мл ДМФА (безв.) добавляли 0.05 мл (0.58 ммоль) аллилбромида и 0.18 г (2.14 ммоль) КНСО₃ и нагревали полученную смесь при интенсивном перемешивании в течение 20 часов при температуре 90-95°С. Реакционную смесь охлаждали до 20°С, добавляли 20 мл воды и 25%-ный водный раствор аммиака до pH > 7. Смесь экстрагировали хлороформом (20 мл). Органический экстракт промывали последовательно раствором хлорида натрия (15 мл), водой (15 мл) и высушивали над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняли в вакууме и получали 0.90 г (36%) **175** в виде масла желтого цвета.

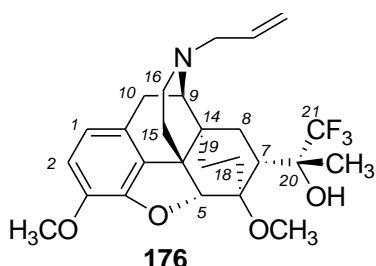
2 способ: по общей методике А из 1.6 г (3.93 ммоль) **172** и 2.4 мл (16.23 моль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ после разделения продуктов реакции хроматографией на колонке с силикагелем (элюент – 25%-ный водный раствор NH_3 : CH_3OH : CHCl_3 : гексан = 1:15:800:800) получали 0.50 г (27 %) **175** в виде масла желтого цвета.



^1H ЯМР: 1.23-1.29 (м, 1H, H-8 α), 1.33 (с, 3H, CH_3), 1.83-1.87 (м, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.88-1.95 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.11 (дд, 1H, H-7 β), 2.35-2.43 (м, 2H, H-16 $_{\text{ак}}$ + H-10 $_{\alpha}$), 2.60 (дд, $^2J=12.4$ Гц, $^3J=4.4$ Гц, 1H, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.90 (дд, 1H, $^2J=12.6$ Гц, $^3J=9.9$ Гц, H-8 β), 3.11-3.15 (м, 3H, H-10 β + 2H $_{\text{аллил}}$ (- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$)), 3.27 (д, $^3J=6.4$ Гц, 1H, H-9), 3.77 (с, 3H, 6-O CH_3), 3.81 (с, 3H, 3-O CH_3), 4.47 (уш.с., 1H, H-5), 5.14 (д, $^2J=10.1$ Гц, 1H, H $_{\text{аллил}}$ (- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ (*цис*))), 5.21 (дд, $^2J=17.1$ Гц, 1H, H $_{\text{аллил}}$ (- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ (*транс*))), 5.47 (д, $^3J=9.1$ Гц, 1H, H-19), 5.77-5.87 (м, 1H, H $_{\text{аллил}}$ (- $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$)), 5.94 (с, 1H, OH), 6.03 (уш. д, 1H, H-18), 6.62+6.51 (AB-система, $J_{\text{AB}}=8.2$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{19}F ЯМР: -74.49 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 478 [$\text{M} + 1$] $^+$.

(5R,6R,7R,20R)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-(пропен-2-ил-1)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этаноморфинан (**176**):

По общей методике А из 0.80 г (1.96 ммоль) **173** и 1.30 мл (8.79 ммоль) $(\text{CH}_3)_3\text{SiCF}_3$ получали 0.50 г (53 %) **176** в виде бесцветных кристаллов после перекристаллизации из метанола.

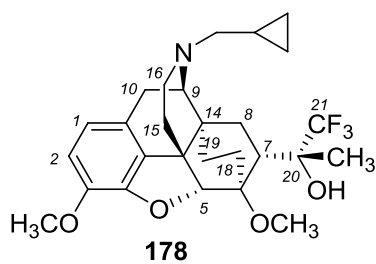


Т. пл. 119-120 $^\circ\text{C}$. ^1H ЯМР: 0.67-0.73 (м, 1H, H-19л), 1.04-1.09 (м, 1H, H-19п), 1.42 (с, 3H, CH_3), 1.49 (дд, $^2J=13.0$ Гц, $^3J=9.8$ Гц, 1H, H-8 α), 1.68 (дд, $^2J=13.0$ Гц, $^3J=2.52$ Гц, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.70-1.75 (м, 1H, H-18л), 1.80-1.85 (м, 1H, H-18п), 1.92-1.97 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.08 (м, 1H, H-7 β), 2.22 (дд, $^2J=18.3$ Гц, $^3J=6.4$ Гц, 1H, H-10 α), 2.28-2.32 (м, 1H, H-16 $_{\text{ак}}$), 2.52 (дд, $^2J=$

12.2 Гц, $^3J = 7.7$ Гц, 1H, H-16_{ак}), 2.78 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 2.82-2.87 (м, 1H, H-8 β), 3.01-3.06 (м, 3H, H-10 β + 2H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂)), 3.51 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.32 (д, $^4J = 2.3$ Гц, 1H, H-5), 5.11 (дд, $^2J = 10.0$ Гц, $^3J = 1.3$ Гц, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂(*цис*)), 5.17 (дд, $^2J = 17.2$ Гц, $^3J = 1.9$ Гц, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂(*транс*)), 5.74-5.81 (м, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂), 5.87 (с, 1H, OH), 6.71+6.56 (AB-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -73.89 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 480 [M+1]⁺.

(5R,6R,7R,20R)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-(циклопропил-метил)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этанойзоморфинан (178):

По общей методике А из 3.20 г (7.30 ммоль) **174** и 3.23 мл (22.0 моль) (CH₃)₃SiCF₃ получали 3.54 г масла желтоватого цвета. Без дополнительной очистки растворяли его в ТГФ (25 мл). Полученный раствор при интенсивном перемешивании добавляли по каплям в суспензию 1.10 г (0.03 моль) LiAlH₄ в ТГФ (20 мл) в течение 30 минут, а затем смесь перемешивали еще 10 мин. В нее осторожно по каплям при постоянном перемешивании добавляли насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл). Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали эфиром (3 × 50 мл). Органический раствор и экстракты объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄. Растворитель отгоняли досуха, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – 25%-ный водный раствор NH₃ : CH₃OH : CHCl₃ : гексан = 1:15:1600:1600). Получали 3.00 г (83%) **178** в виде желтоватого масла.

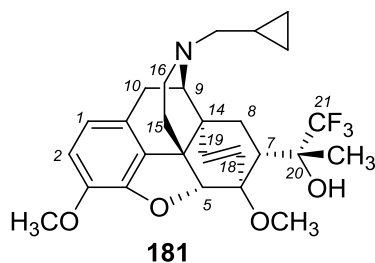


^1H ЯМР: 0.07-0.11 и 0.43-0.52 (м + м, 2H + 2H, 2CH₂ (из *цикло*-C₃H₅)), 0.61-0.68 (м, 1H, H-19л), 0.78-0.87 (м, 1H, CH (из *цикло*-C₃H₅)), 1.07-1.15 (м, 1H, H-19п), 1.30-1.35 (м, 1H, H-18л), 1.61-1.66 (м, 1H, H-8 α), 1.70 (с, 3H, CH₃), 1.71-1.78 (м, 1H, H-18п), 1.92 (дд, 1H, H-15_{эк}), 2.01-2.09 (м, 2H, H-16_{ак} + H-15_{ак}), 2.22-2.31 (м, 4H, 2H (*цикло*-C₃H₅-CH₂) + H-10 α + H-7 β), 2.62-2.71 (м, 2H, H-16_{эк} + H-8 β), 3.01 (д,

$^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 2.97 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 3.38 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.86 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.43 (д, $^4J = 1.9$ Гц, 1H, H-5), 6.67+6.54 (AB-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -76.78 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 494 [M+1]⁺.

(5R,6R,7R,20R)-7-(1-Гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-(циклопропил-метил)-3,6-диметокси-4,5-эпокси-6,14-этноизоморфинан (**181**):

К раствору 1.15 г (2.63 ммоль) **179** в дихлорметане (27 мл) добавляли 2.00 г (20.41 ммоль) безводного K₂CO₃ и 0.60 мл (6.57 ммоль) циклопропилкарбонилхлорида и интенсивно перемешивали в течение 6 часов, после чего добавляли 30 мл воды, перемешивали еще в течение 10 минут и по каплям прибавляли 10%-ный раствор HCl до pH = 7. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлороформом (3×30 мл), объединяли органический раствор и экстракты и растворитель отгоняли в вакууме. Сухой остаток растворяли в 10 мл безводного ТГФ и при интенсивном перемешивании добавляли по каплям к суспензии 0,50 г (12.90 ммоль) LiAlH₄ в 25 мл безводного ТГФ. Смесь кипятили в течение 1 часа, охлаждали до 20°C, при интенсивном перемешивании осторожно добавляли насыщенный водный раствор NH₄Cl (50 мл) и полученную смесь экстрагировали эфиром (3×40 мл). Органические экстракты объединяли, высушивали над безводным Na₂SO₄ и растворитель отгоняли в вакууме. Получали 0.83 г (65%) **181** в виде масла.

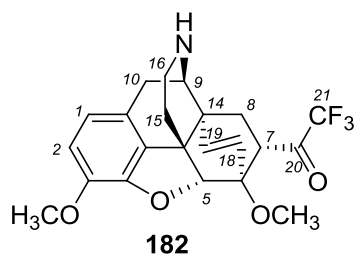


^1H ЯМР: 0.09-0.14 и 0.48-0.57 (м+м, 2H+2H, 2CH₂(из *цикло*-C₃H₅)), 0.79-0.89 (м, 1H, CH (из *цикло*-C₃H₅)), 1.27-1.30 (м, 1H, H-8 α), 1.34 (с, 3H, CH₃), 1.82-1.86 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.90-1.97 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.12 (т, 1H, H-7 β), 2.28-2.44 (м, 4H, H-10 α + H-16_{ак} + 2H (*цикло*-C₃H₅-CH₂)), 2.70 (дд, 1H, $^2J = 12.0$ Гц, $^3J = 4.5$ Гц, H-16_{эк}), 2.93 (дд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 10.0$ Гц, 1H, H-8 β), 3.08 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 3.50 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 3.77 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.47 (д, 1H, H-5), 5.49

(д, $^3J = 9.1$ Гц, 1Н, Н-19), 5.94 (с, 1Н, ОН), 6.03 (уш. д, 1Н, Н-18), 6.61+6.49 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2Н, Н-1+Н-2); ^{19}F ЯМР: -74.47 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 492 $[\text{M} + 1]^+$.

(5R,6R,7S)-3,6-Диметокси-7-(1-оксо-2,2,2-трифторэтил)-4,5-эпокси-6,14-эненоизомаорфинан (182):

В кипящий раствор 0.30 г (0.69 ммоль) **125** в 5 мл безводного бензола добавляли при перемешивании 0.6 мл (3.86 ммоль) диэтилазодикарбоксилата в три приема в процессе всего этапа нагревания. Продолжали кипячение всего в течение 7 часов. После этого реакционную смесь упаривали досуха, сухой остаток растворяли в минимальном количестве этанола (3-4 мл) и добавляли в полученный раствор 0.100 г (0.865 ммоль) гидрохлорида пиридина, перемешивали полученную реакционную смесь 3 часа. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали два раза холодным этанолом. Получали 0.06 г (21%) **182** в виде соли гидрохлорида.

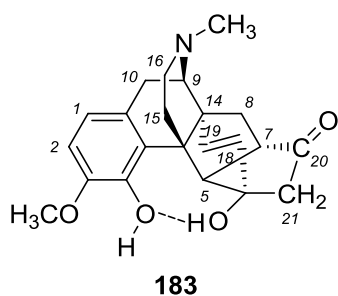


^1H ЯМР (ДМСО-*d*6): 1.41 (дд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 6.0$ Гц, 1Н, Н-8 α), 1.92-1.96 (м, 1Н, Н-15 $_{\text{эк}}$), 2.23-2.30 (м, 1Н, Н-15 $_{\text{ак}}$), 2.85-2.95 (м, 2Н, Н-10 α + Н-16 $_{\text{ак}}$), 3.16-3.24 (м, 3Н, Н-16 $_{\text{эк}}$ + Н-8 β + Н-10 β), 3.49 (с, 3Н, 6- OCH_3), 3.73 (с, 3Н, 3- OCH_3), 4.00 (дд, 1Н, Н-7 β), 4.23 (д, 1Н, $^3J = 5.4$ Гц, Н-9), 4.97 (уш.с., 1Н, Н-5), 5.67 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1Н, Н-19), 5.89 (уш. д, 1Н, Н-18), 6.74+6.65 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2Н, Н-1 + Н-2); ^{19}F -ЯМР (ДМСО-*d*6): -77.26 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 422 $[\text{M}+1]^+$.

6,18-(2'-Оксозтано)-5,14-этанотебаинол (183):

1.50 г (2.87 ммоль) **161** нагревали при 150 °С в растворе КОН (7.5 г) в ДЭГ (30 мл) в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли насыщенным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали

эфиром (3×10 мл). Получали 0.63 г (60%) **183** в виде бесцветных кристаллов в результате кристаллизация из эфира.

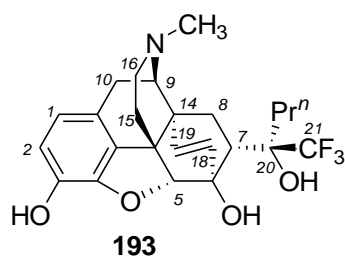


Т. пл. 275-276°С. ¹Н ЯМР: 1.44-1.52 (м, 2H), 1.68-1.78 (м, 1H), 1.94-2.03 (м, 1H), 2.32 (с, 3H, NCH₃), 2.32-2.40 (м, 1H), 2.50 (д, *J* = 16.6 Гц, 1H), 2.70-2.96 (м, 4H), 3.06-3.16 (м, 2H), 3.70 (д, *J* = 7.2 Гц, 1H), 3.82 (д, 1H), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 5.40 (дд, *J* = 1.7 Гц, *J* = 9.6 Гц, 1H), 5.80 (д, *J* = 9.6 Гц, 1H), 6.16 (с, 1H), 6.66 (с, 2H); MS

(ESI) (*m/z*): 368 [M + 1]⁺

(5*R*,6*R*,7*S*,20*S*)-3,6-Дигидрокси-7-(1-гидрокси-1-пропил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (**193**) и (5*R*,6*R*,7*S*,20*S*)-6-гидрокси-7-(1-гидрокси-1-пропил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3-метокси-4,5-эпокси-6,14-этанорморфинан (**190**):

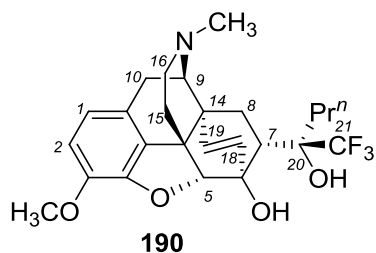
По общей методике В из 0.50 г (1.04 ммоль) **153** (элюент: NH₄OH: CH₃OH: CHCl₃ = 1:15:1600, после сбора фракций с первым продуктом - NH₄OH: CH₃OH: CHCl₃ = 1:15:320) получали 0.07 г (15%) **193** в виде масла желтоватого цвета, а также 0.35 г (72 %) **190** в виде масла желтоватого цвета.



¹Н ЯМР (300 МГц): 0.87 (т, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1.12 (дд, ²*J* = 12.0 Гц, ³*J* = 8.7 Гц, 1H, H-8_α), 1.27-1.63 (м, 4H, CH₃CH₂CH₂), 1.68 (уш д, 1H, H-15_{эк}), 1.86-1.96 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.35 (с, 3H, NCH₃), 2.25-2.39 (м, 3H, H-10_α + H-16_{ак} + H-7_β), 2.49 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.89 (м,

1H, H-8_β), 3.13-3.22 (м, 2H, H-9 + H-10_β), 4.33 (с, 1H, H-5), 5.05 (с, 1H, OH), 5.34 (д, ³*J* = 8.6 Гц, 1H, H-19), 5.63 (уш.д, 1H, H-18), 6.61+6.48 (AB-система, *J*_{AB} = 8.1 Гц, 2H, H-1+H-2); ¹⁹F ЯМР (300 МГц): -74.26 (с, 3F, CF₃); HRMS (ESI) вычислено C₂₄H₂₉F₃NO₄ [M + H]⁺: 452.2049, найдено: 452.2040.

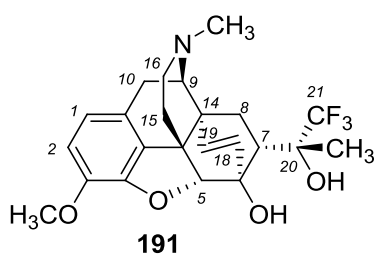
¹Н ЯМР (300 МГц): 0.86 (т, 3H, CH₃CH₂CH₂), 1.11-1.18 (м, 1H, H-8_α), 1.30-1.66 (м, 4H, CH₃CH₂CH₂), 1.84 (дд, 1H, H-15_{эк}), 1.93-2.03 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.35



(с, 3H, NCH₃), 2.27-2.41 (м, 3H, H-10_α + H-16_{ак} + H-7_β), 2.51 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.88 (дд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 9.0 Гц, 1H, H-8_β), 3.15 (д, ³J = 6.4 Гц, 1H, H-9), 3.22 (д, ²J = 18.7 Гц, 1H, H-10_β), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.84 (с, 1H, OH), 4.37 (с, 1H, H-5), 5.06 (с, 1H, OH), 5.37 (д, ³J = 8.6 Гц, 1H, H-19), 5.64 (уш.д, 1H, H-18), 6.62+6.54 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1+H-2); ¹⁹F ЯМР (300 МГц): -74.25 (с, 3F, CF₃); HRMS (ESI) вычислено C₂₅H₃₁F₃NO₄ [M + H]⁺: 466.2205, найдено: 466.2231.

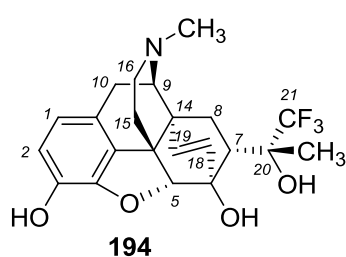
(5R,6R,7S,20R)-3,6-Дигидрокси-7α-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-4,5-эпокси-6,14-эненоизоморфинан (194) и (5R,6R,7S,20R)-6-гидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3-метокси-4,5-эпокси-6,14-эненоизоморфинан (191):

По общей методике В из 1.00 г (2.22 ммоль) **155a** (элюент: NH₄OH: CH₃OH:CHCl₃ = 1:15:1600) получали 0.08 г (9%) **191** в виде масла, а также 0.43 г (46 %) **194** в виде соли гидрохлорида в результате подкисления и осаждения из смеси этанол/эфир (белый рыхлый порошок с т.пл. 260 °С (разл.))



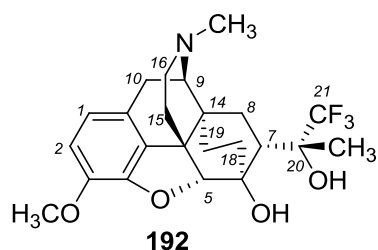
¹H ЯМР: 1.33 (м, 1H, H-8_α), 1.35 (с, 3H, CH₃), 1.86 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.96 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.12 (дд, 1H, H-7_β), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.35-2.41 (м, 2H, H-10_α + H-16_{ак}), 2.53 (дд, 1H, H-16_{эк}), 2.86 (м, 1H, H-8_β), 3.16 (д, ³J = 6.2 Гц, 1H, H-9), 3.22 (д, ²J = 18.6 Гц, 1H, H-10_β), 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.31 (д, 1H, H-5), 5.36 (д, ³J = 8.8 Гц, 1H, H-19), 5.66 (уш. д, 1H, H-18), 5.77 (с, 1H, OH), 6.61+6.53 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1+H-2); ¹⁹F ЯМР: -74.26 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 438 [M + 1]⁺.

Масс-спектр и ЯМР-спектры зарегистрированы с использованием **194** в виде основания, полученного непосредственно в результате хроматографии, в виде масла желтого цвета.



^1H ЯМР: 1.31-1.35 (м, 1H, H-8 α), 1.37 (с, 3H, CH₃), 1.88 (дд, 1H, H-15_{эк}), 1.92-2.00 (м, 1H, H-15_{ак}), 2.13 (м, 1H, H-7 β), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.34-2.42 (м, 2H, H-10 α + H-16_{ак}), 2.53 (дд, 1H, $^2J = 11.7$ Гц, $^3J = 4.8$ Гц, H-16_{эк}), 2.86 (дд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 9.8$ Гц, 1H, H-8 β), 3.16 (д, $^3J = 7.4$ Гц, 1H, H-9), 3.20 (д, $^2J = 19.3$ Гц, 1H, H-10 β), 4.33 (с, 1H, H-5), 4.59 (с, 1H, OH), 5.38 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 1H, H-19), 5.51 (с, 1H, OH), 5.63 (уш. д, 1H, H-18), 6.59+6.49 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -74.36 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (m/z): 424 [M + 1]⁺.

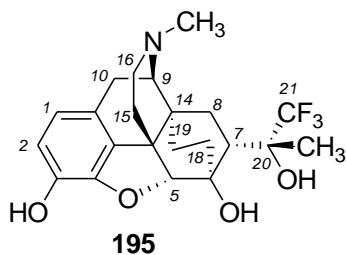
(5R,6R,7S,20R)-3,6-Дигидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-4,5-эпокси-6,14-этанойзоморфинана (195) и (5R,6R,7S,20R)-6-гидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3-метокси-4,5-эпокси-6,14-этанойзоморфинан (192):



По общей методике В из 1.00 г (2.21 ммоль) **163** (элюент: NH₄OH: CH₃OH: CHCl₃ = 1:15:1600) получали 0.26 г (28 %) **195** в виде соли гидрохлорида в результате подкисления и осаждения из смеси этанол/эфир (белый рыхлый порошок с т. пл. 239 °С (разл.)) и 0.12 г (12 %) **192** в виде бесцветных кристаллов после кристаллизации из метанола (т. пл. 240°С (разл.)). Масс-спектр и ЯМР-спектры зарегистрированы с использованием **192** и **195** в виде оснований, полученных непосредственно в результате хроматографии.

^1H ЯМР: 0.60 - 0.67 (м, 1H, H-19л), 1.01 - 1.09 (м, 1H, H-19п), 1.27-1.35 (м, 1H, H-18л), 1.44 (с, 3H, CH₃), 1.56 (м, 1H, H-8 α), 1.66-1.72 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.91-2.03 (м, 2H, H-15_{ак} + H-18п), 2.11 (м, 1H, H-7 β), 2.22 (дд, 1H, H-10 α), 2.30 (с, 3H, NCH₃), 2.29 - 2.35 (м, 1H, H-16_{ак}), 2.46 (д, 1H, H-16_{эк}), 2.68 (д, 1H, H-9), 2.81 (м, 1H, H-8 β), 3.12 (д, $^2J = 18.3$ Гц, 1H, H-10 β), 3.86 (с, 3H, 3-OCH₃), 4.19 (с, 1H, H-5), 5.53 (с, 1H, OH), 6.72+6.60 (AB система, $J_{\text{AB}} = 8.0$

Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -73.72 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 440 [$\text{M} + 1$] $^+$.

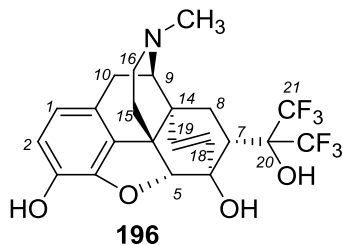


^1H ЯМР: 0.59-0.66 (м, 1H, H-19л), 1.01-1.09 (м, 1H, H-19п), 1.24-1.34 (м, 1H, H-18л), 1.44 (с, 3H, CH_3), 1.57-1.73 (м, 2H, H-8 α + H-15 $_{\text{ЭК}}$), 1.91-2.03 (м, 2H, H-15 $_{\text{АК}}$ + H-18п), 2.11 (дд, 1H, H-7 β), 2.21 (дд, 1H, $^3J = 5.8$ Гц, $^2J = 18.5$ Гц, H-10 α), 2.30 (с, 3H, NCH_3), 2.31-2.35 (м, 1H, H-16 $_{\text{АК}}$), 2.46 (дд, 1H, $^3J = 5.2$ Гц, $^2J = 12.3$ Гц, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.56 (уш.с., 1H, OH), 2.67 (д, 1H, $^3J = 5.8$ Гц, H-9), 2.78-2.85 (м, 1H, H-8 β), 3.10 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 4.21 (с, 1H, H-5), 5.44 (с, 1H, OH), 6.69+6.55 (АВ система, $J_{\text{АВ}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -75.78 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 426 [$\text{M}+1$] $^+$.

В случае кипячения реакционной массы в течение часа образуется единственный продукт **195**, который удалось выделить в виде гидрохлорида с выходом 23%.

(5R,6R,7S)-3,6-Дигидрокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)-2,2,2-трифторэтил]-17-метил-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (**196**):

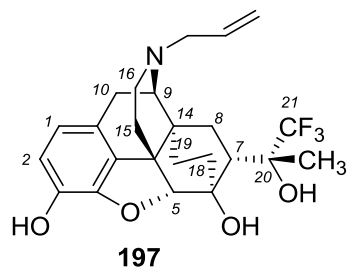
По общей методике С (элюент: NH_4OH : CH_3OH : $\text{CHCl}_3 = 1:15:1600$, затем NH_4OH : CH_3OH : $\text{CHCl}_3 = 1:15:800$) из 0.54 г (1.07 ммоль) **169** получали 0.24 г (47%) **196** в виде масла.



^1H ЯМР: 1.53 (дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 7.9$ Гц, 1H, H-8 α), 1.80 (дд, 1H, H-15 $_{\text{ЭК}}$), 1.89-1.96 (м, 1H, H-15 $_{\text{АК}}$), 2.35 (с, 3H, NCH_3), 2.34-2.40 (м, 2H, H-10 α + H-16 $_{\text{АК}}$), 2.44 (м, 1H, H-7 β), 2.51 (дд, 1H, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.91 (дд, 1H, H-8 β), 3.17-3.21 (м, 2H, H-9 + H-10 β), 4.34 (с, 1H, H-5), 5.40 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-19), 5.61 (уш. д, 1H, H-18), 6.50+6.60 (АВ система, $J_{\text{АВ}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -70.09 (кв, $J = 9.9$ Гц, 3F, CF_3), -74.30 (кв, $J = 9.9$ Гц, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 478 [$\text{M}+1$] $^+$.

(5R,6R,7S,20R)-3,6-Дигидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-(пропен-2-ил-1)-4,5-эпокси-6,14-этаноизоморфинан (197):

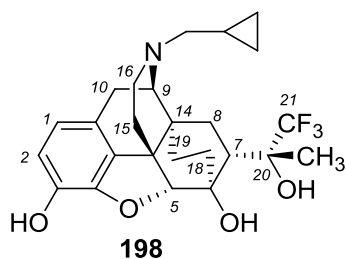
По общей методике С (элюент: NH₄OH: CH₃OH:CHCl₃ = 1:15:1600, затем NH₄OH: CH₃OH:CHCl₃ = 1:15:800) из 0.40 г (0.84 ммоль) **176** получали 0.33 г (87 %) **197** в виде масла желтого цвета.



¹H ЯМР: 0.56-0.62 (м, 1H, H-19л), 0.98-1.06 (м, 1H, H-19п), 1.27-1.35 (м, 1H, 2H-18), 1.45 (с, 3H, CH₃), 1.47-1.54 (м, 1H, H-8 α), 1.86-1.96 (м, 2H, H-15_{эк} + H-15_{ак}), 2.07-2.12 (м, 1H, H-7 β), 2.20 (дд, ²J = 18.6 Гц, ³J = 6.5 Гц, 1H, H-10 α), 2.21-2.29 (м, 1H, H-16_{ак}), 2.50 (дд, ²J = 11.5 Гц, ³J = 4.6 Гц, 1H, H-16_{ак}), 2.78 (д, ³J = 6.5 Гц, 1H, H-9), 2.78-2.85 (м, 1H, H-8 β), 2.98-3.05 (м, 3H, H-10 β + 2H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂)), 4.16 (д, ⁴J = 2.3 Гц, 1H, H-5), 5.11 (уш.д, ²J = 10.0 Гц, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂(*цис*))), 5.17 (уш.д, ²J = 17.2 Гц, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂(*транс*))), 5.69-5.81 (м, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂)), 5.69 (с, 1H, OH), 6.71+6.53 (AB-система, J_{AB} = 8.1 Гц, 2H, H-1 + H-2); ¹⁹F-ЯМР: -73.63 (с, 3F, CF₃); MS (ESI) (*m/z*): 452 [M+1]⁺.

(5R,6R,7S,20R)-3,6-Дигидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-циклопропилметил-4,5-эпокси-6,14-этаноизоморфинан (198):

По общей методике С (элюент: NH₄OH: CH₃OH:CHCl₃ = 1:15:1600, затем NH₄OH: CH₃OH:CHCl₃ = 1:15:800) из 1.58 г (3.20 ммоль) **178** получали 0.80 г (54 %) **198** в виде масла.

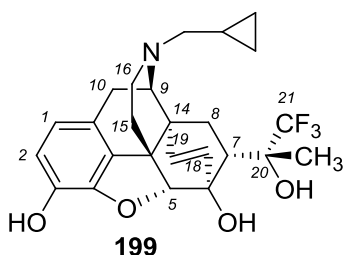


¹H ЯМР: 0.08-0.10 и 0.48-0.51(м + м, 2H + 2H, 2CH₂ (из *цикло*-C₃H₅)), 0.58-0.65 (м, 1H, H-19л), 0.75-0.88 (м, 1H, CH (из *цикло*-C₃H₅)), 1.01-1.09 (м, 1H, H-19п), 1.28-1.35 (м, 1H, H-18л), 1.46 (с, 3H, CH₃), 1.52-1.74 (м, 2H, H-8 α + H-18п), 1.92-3.37 (м, 7H, 2H-15 + H-16_{ак} + 2H (*цикло*-C₃H₅-CH₂) + H-10 α + H-7 β), 2.61-2.66 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.84-3.02 (м, 3H, H-8 β + H-9 + H-10 β), 4.20 (с, 1H, H-5), 5.55 (уш.с., 1H, OH), 6.70+6.52 (AB-

система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -73.61 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 466 $[\text{M}+1]^+$.

(5R,6R,7S,20R)-3,6-Дигидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-(циклопропилметил)-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (199):

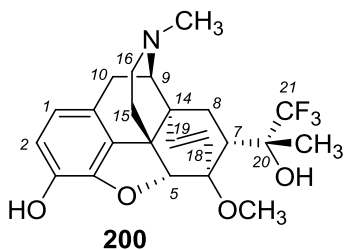
По общей методике С (элюент: $\text{NH}_4\text{OH}:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3 = 1:15:1600$, затем $\text{NH}_4\text{OH}:\text{CH}_3\text{OH}:\text{CHCl}_3 = 1:15:800$) из 0.83 г (1.70 ммоль) **181** получали 0.60 г (76%) **199** в виде масла желтого цвета.



^1H ЯМР: 0.11-0.13 и 0.50-0.55 (м + м, 2H + 2H, 2CH_2 (из *цикло*- C_3H_5)), 0.82-0.87 (м, 1H, CH (из *цикло*- C_3H_5)), 1.27-1.33 (м, 1H, H-8 α), 1.38 (с, 3H, CH_3), 1.74-1.77 (м, 1H, H-15 $_{\text{ЭК}}$), 1.88-1.95 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.13 (м, 1H, H-7 β), 2.27-2.44 (м, 4H, H-10 α + H-16 $_{\text{ак}}$ + 2H (*цикло*- C_3H_5 - CH_2)), 2.69 (дд, 1H, $^2J = 11.7$ Гц, $^3J = 4.7$ Гц, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.91 (дд, $^2J = 12.9$ Гц, $^3J = 10.0$ Гц, 1H, H-8 β), 3.06 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 3.51 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 4.31 (уш д, 1H, H-5), 5.37 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-19), 5.62 (уш. д, 1H, H-18), 5.73 (с, 1H, OH), 6.60 + 6.46 (AB-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, 2H, H-1 + H-2); ^{19}F -ЯМР: -74.26 (с, 3F, CF_3); MS (ESI) (m/z): 464 $[\text{M}+1]^+$.

(5R,6R,7R,20R)-3-гидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-6-метокси-4,5-эпокси-6,14-этенорморфинан (200):

По общей методике D из 1.10 г (2.44 ммоль) **155a** получали 0.54 г (50%) **200** в виде бесцветных кристаллов.

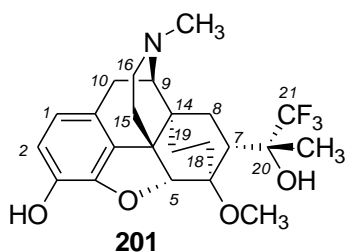


^1H ЯМР: 1.24-1.32 (м, 1H, H-8 α), 1.33 (с, 3H, CH_3), 1.83-1.87 (м, 1H, H-15 $_{\text{ЭК}}$), 1.90-1.98 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 2.10 (т, 1H, H-7 β), 2.36 (с, 3H, NCH_3), 2.34-2.42 (м, 2H, H-10 α + H-16 $_{\text{ак}}$), 2.51 (дд, $^2J = 12.2$ Гц, $^3J = 4.2$ Гц, 1H, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.86 (дд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 9.7$ Гц, 1H, H-8 β), 3.15 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, H-9), 3.19 (д, $^2J = 18.7$ Гц, 1H, H-10 β), 3.75 (с, 3H, 3- OCH_3), 4.49 (д, $^4J = 1.0$ Гц, 1H, H-5), 5.48 (д, $^3J = 9.0$ Hz, 1H, H-19), 5.88 (с, 1H, OH), 6.01 (уш д, 1H, H-18),

6.60 + 6.48 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{13}C NMR: 146.56, 137.49, 136.13, 134.14, 127.91, 126.55 (кв, $^1J = 288.9$ Гц, C-21), 122.97, 120.15, 116.47, 100.36, 83.59, 75.73 (кв, $^2J = 27.2$ Гц, C-20), 60.06, 55.51, 47.34, 46.94, 45.60, 43.63, 42.60, 33.52, 28.91, 22.65, 22.44; ^{19}F ЯМР: -74.56 (с); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 438.1892, найдено: 438.1893.

(5R,6R,7R,20R)-3-гидрокси-7-(1-гидрокси-1-метил-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-6-метокси-4,5-эпокси-6,14-этанойзоморфинан (201):

По общей методике D из 0.67 г (1.48 ммоль) **163** получали 0.39 г (60%) **201** в виде бесцветных кристаллов.



^1H ЯМР: 0.67- 0.74 (м, $^2J = 12.7$ Hz, 1H, H-19л), 1.08 (ддд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, H-19п), 1.41 (с, 3H, CH_3), 1.50-1.74 (м, 3H), 1.84 (м, 1H), 1.97 (м, 1H), 2.07 (м, 1H, H-7 β), 2.21 (дд, $^2J = 18.4$ Гц, $^3J = 6.1$ Hz, 1H, H-10 α), 2.26-2.33 (м, 1H, H-16 $_{\text{ак}}$), 2.30 (с, 3H, NCH_3), 2.44 (дд, $^2J = 11.6$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, H-16 $_{\text{эпк}}$), 2.66 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, H-9), 2.80 (ддд, $^2J = 13.3$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, H-8 β), 3.09 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 3.49 (с, 3H, OCH_3), 4.34 (д, $^4J = 1.6$ Гц, 1H, H-5), 4.80 (с, 1H, OH), 5.82 (с, 1H, OH), 6.70 + 6.54 (АВ система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1+H-2); ^{13}C NMR: 145.51, 137.35, 132.15, 128.48, 127.20 (кв, $^1J = 288.9$ Гц, C-21), 119.91, 116.68, 98.81, 79.83, 76.01 (кв, $^2J = 27.3$ Hz, C-20), 61.29, 52.95, 47.82, 46.27, 45.26, 43.63, 35.96, 35.51, 30.31, 28.93, 23.22, 22.12, 15.50; ^{19}F ЯМР: -73.96 (с); HRMS (ESI) вычислено $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 440.2049, найдено: 440.2043.

ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие природного алкалоида тебаина с 1-(трифторацетил)ацетиленами приводит не к образованию [4+2]-циклоаддуктов, а к продуктам нуклеофильной атаки атома азота алкалоида на терминальный углеродный атом электронодефицитного ацетиленового фрагмента диенофила. Для успешного образования [4+2]-циклоаддуктов необходимо понижать нуклеофильность атома азота алкалоида, превращая тебаин в его *N*-ацил-*N*-норпроизводные.
2. [4+2]-Циклоаддукты производных тебаина с 1-(трифторацетил)ацетиленами неустойчивы из-за наличия в их структуре 1,4-циклогексадиенового фрагмента и, вследствие склонности последнего к ароматизации, легко претерпевают внутримолекулярную перегруппировку в производные бензофураозина (ретро-реакция Дильса-Альдера). Фиксация [4+2]-циклоаддуктов возможна путем присоединения нуклеофила к сопряженному еноновому фрагменту в этих молекулах (реакция Михаэля).
3. Взаимодействие тевиналя ([4+2]-циклоаддукта тебаина с акролеином) с CF_3SiMe_3 с последующим окислением образующейся смеси эпимерных спиртов представляет собой удобный метод получения 21,21,21-трифтортевинона – ключевого промежуточного соединения в синтезе 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов.
4. Взаимодействие 21,21,21-трифтортевинона с магний- и литийорганическими соединениями приводит к образованию смеси C(20)-эпимерных спиртов (21,21,21-трифтортевинолов) с преобладанием одного из эпимеров. Реакция часто сопровождается восстановлением карбонильной группы исходного 21,21,21-трифтортевинона.
5. *O*-Деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов приводит к получению 21,21,21-трифторорвинолов, причем под действием HBr и VBr_3 оно протекает в первую очередь по положению C(6); 3-*O*-деметилирование происходит при действии *L*-селектрида; в щелочной среде происходит

перегруппировка исходного соединения, сопровождающаяся потерей CF_3 -группы.

6. Структурное разнообразие получаемых 21,21,21-трифторорвинолов может быть достигнуто путем использования в качестве исходного соединения не только 21,21,21-трифтортевинона, но и в некоторых случаях тевинона или 18,19-дигидротевинона, а также варьированием заместителей в морфинановом каркасе на различных стадиях синтеза (замена заместителя в положении $N(17)$, O -деметилирование).
7. 21,21,21-Трифторорвинолы представляют собой новый класс соединений, способных проявлять свойства лигандов опиоидных рецепторов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность своему научному руководителю д.х.н., доц. Моисееву Сергею Константиновичу, а также д.х.н., проф. Калинину Валерию Николаевичу, всему коллективу Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН, в частности д.х.н. Колдобскому Андрею Борисовичу за помощь и советы, касающиеся данной работы, к.х.н. Семеновой Дарье Владимировне, Зеленцовой Марии Валерьевне и Ковалевой Екатерине Сергеевне за участие в проведении исследования.

Отдельно автор благодарит сотрудников Лаборатории ядерного магнитного резонанса д.х.н. Перегудова Александра Сергеевича, к.х.н. Петровского Павла Васильевича и к.х.н. Стрелкову Татьяну Васильевну, сотрудников Лаборатории рентгеноструктурного анализа к.х.н. Бушмаринова Ивана Сергеевича и д.х.н. Нелюбину Юлию Владимировну, сотрудников Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН д.х.н. Каденцева Валентина Ивановича и к.х.н. Еремина Дмитрия Борисовича, а также сотрудников Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ПСПбГМУ д.м.н., проф. Звартау Эдвина Эдуардовича и к.б.н. Белозерцеву Ирину Владимировну.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. I. Ketones derived from 6,14-endo-ethenotetrahydrothebain / K. W. Bentley, D. G. Hardy // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3267-3273.
2. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. II. Alcohols derived from 6,14-endo-etheno- and 6,14-endo-ethanotetrahydrothebaine / K. W. Bentley, D. G. Hardy, B. Meek // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3273-3280.
3. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. III. Alcohols of the 6,14-endo-ethenotetrahydrooripavine series and derived analogs of *N*-allylnormorphine and -norcodeine / K. W. Bentley, D. G. Hardy // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3281-3292.
4. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. IV. Acid-catalyzed rearrangements of alcohols of the 6,14-endo-ethenotetrahydrothebaine series / K. W. Bentley, D. G. Hardy, B. Meek // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3293-3303.
5. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. V. Derivatives of 7,8-dihydrocyclohexeno[1',2':8,14]codeinone / K. W. Bentley, D. G. Hardy, C. F. Howell, W. Fulmor, J. E. Lancaster, J. J. Brown, G. O. Morton, R. A. Hardy // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3303–3311.
6. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. VI. Base-catalyzed rearrangements in the 6,14-endo-ethenotetrahydrothebaine series / K. W. Bentley, D. G. Hardy, H. P. Crocker, D. I. Haddlesey, P. A. Mayor // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3312-3321.

7. Gillis, E. P. Application of fluorine in medicinal chemistry / E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N.A. Meanwell // *J. Med. Chem.* – 2015 – V. 58. – No. 21. – P. 8315-8359.
8. Beckett, A. H. Synthetic analgesics: stereochemical considerations / A. H. Beckett, A.F. Casy // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1954. – V. 6. – No. 12. – P. 986-1001.
9. Pert, C. B. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue / C. B. Pert, S. H. Snyder // *Science.* – 1973. – V. 179. – No 77. – P. 1011–1014.
10. Terenius, L. Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasm a membrane fraction of rat cerebral cortex / L. Terenius // *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.)* – 1973. – V. 32. – No. 3. – P. 317–320.
11. Simon, E. J. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [³H]etorphine to rat-brain homogenate / E. J. Simon, J. M. Hiller, I. Edelman // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* –1973. – V. 70. – No. 7. – P. 1947-1949.
12. Akil, H. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist / H. Akil, D. J. Mayer, J. C. Liebeskind // *Science.* – 1976. – V. 191. - No. 4230. – P.961-962.
13. Martin, W. R. The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog / W. R. Martin, C. G. Eades, J. A. Thompson, R. E. Huppler, P. E. Gilbert // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1976. – V. 197. – No. 3. – P. 517-532.
14. Quirion, R. A proposal for the classification of sigma binding sites / R. Quirion, W. D. Bowen, Y. Itzhak, J. L. Junien, J. M. Musacchio, R. B. Rothman, S. Tsung-Ping, S. W. Tam, D. P.Taylor // *Trends Pharmacol. Sci.* – 1992. – V. 13. – No. 3. – P. 85-86.
15. Lord, J. A. H. Endogenous opioid peptides: multiple agonists and receptors / J. A. H. Lord, A. A. Waterfield, J. Hudhes, H. W. Kosterlitz // *Nature.* – 1977. – V. 267. – P. 495-499.
16. Minami, M. Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions / M. Minami, M. Satoh // *Neurosci. Res.* – 1995. – V. 23. – No. 2. – P. 121-145.

17. Mollereau, C. ORL1, a novel member of the opioid receptor family. Cloning, functional expression and localization / C. Mollereau, M. Parmentier, P. Mailleux, J. L. Butour, C. Moisand, P. Chalon, D. Caput, G. Vassart, J. C. Meunier // FEBS Lett. – 1994. – V. 341. – No. 1. – P. 33-38.
18. Fujii, H. Rational drug design of selective epsilon opioid receptor agonist TAN-821 and antagonist TAN-1014 / H. Fujii, H. Nagase // Curr. Med. Chem. – 2006. – V. 13. – No. 10. – P. 1109-1118.
19. McDonald, J. Opioid receptors / J. McDonald, D. G. Lambert // Continuing education in anaesthesia, critical care & pain. – 2005. – V. 5. – No. 1. – P. 22-25.
20. Dhawan, B. N. International union of pharmacology. XII. Classification of opioid receptors / B. N. Dhawan, F. Casselin, R. Raghbir, R. Reisine, P. B. Bradley, P. S. Portoghese, S. Hamon // Pharmacol. Rev. – 1996. – V. 48. – No. 4. – P. 567-592.
21. Manglik, A. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist / A. Manglik, A. C. Kruse, T. S. Kobilka, F. S. Thian, J. M. Mathiesen, R. K. Sunahara, L. Pardo, W. I. Weis, B. K. Kobilka, S. Granier // Nature. – 2012. – V. 485. – P. 321-326.
22. Granier, S. Structure of the δ -opioid receptor bound to naltrindole / S. Granier, A. Manglik, A.C. Kruse, T. S. Kobilka, F.S. Thian, W. I. Weis, B.K. Kobilka // Nature. – 2012. – V. 485. – P. 400-404.
23. Wu, H. Structure of the human κ -opioid receptor in complex with JD1c / H. Wu, D. Wacker, M. Mileni, V. Katritch, G. W. Han, E. Vardy, W. Liu, A. A. Thompson, X. P. Huang, F. I. Carroll, S. W. Mascarella, R. B. Westkaemper, P. D. Mosier, B. L. Roth, V. Cherezov, R. C. Stevens // Nature. – 2012. – V. 485. – P. 327-332.
24. Thompson, A. A. Structure of the nociceptin/orphanin FQ receptor in complex with a peptide mimetic / A. A. Thompson, W. Liu, E. Chun, V. Katritch, H. Wu, E. Vardy, X. P. Huang, C. Trapella, R. Guerrini, G. Calo, B. L. Roth, V. Cherezov, R. C. Stevens // Nature. – 2012. – V. 485. – P. 395-399.

25. Lipkowski, A. W. Peptides as receptor selectivity modulators of opiate pharmacophores / A. W. Lipkowski, S.W. Tam, P.S. Portoghese // *J. Med. Chem.* – 1986. – V. 29. – P. 1222-1225.
26. Кузьмина, Н. Е. Развитие представлений о взаимодействии лекарственных веществ с опиатными рецепторами / Н. Е. Кузьмина, В. С. Кузьмин // *Успехи химии.* – 2011. – Т. 80. – № 2. – P. 157-181.
27. Filizola, M. How opioid drugs bind to receptors / M. Filizola, L. A. Devi // *Nature.* – 2012. – V. 485. – P. 314-317.
28. Rosenfeld, R. Receptor heterodimerization and drug discovery / R. Rosenfeld, L. A. Devi // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2010. – V. 31. – No. 3. – P. 124-130.
29. Contet, C. No evidence for G-protein-coupled epsilon receptor in the brain of triple opioid receptor knockout mouse / C. Contet, A. Matifas, B. L. Kieffer // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – V.492. – P. 131-136.
30. Nagase H., Opioids in preclinical and clinical trials / H. Nagase, H. Fujii // Nagase H. *Topics in Current Chemistry.* 299. *Chemistry of Opioids.* – Springer, 2011. – P. 29-62.
31. Nagase, H. Discovery of a structurally novel opioid κ -agonist derived from 4,5-epoxymorpninan / H. Nagase, J. Hayakawa, K. Kawamura, K. Kawai, Y. Takezawa, H. Matsuura, C. Tajima, T. Endo // *Chem. Pharm. Bull.* – 1998. – V.46. – No.2. – P.366-369.
32. Ko, M. Research and development of opioid-related ligands / M. Ko, S. M. Husbands. - *American Chemical Society*, 2013. – P. 402.
33. Husbands, S. M. Buprenorphine and related orvinols / S. M. Husbands // Ko, M. *Research and development of opioid-related ligands / M. Ko, S. M. Husbands.* - *American Chemical Society*, 2013. – P. 127-144.
34. Dinga, H. A novel orvinol analog, BU08028, as a safe opioid analgesic without abuse liability in primates / H. Dinga, P. W. Czoty, N. Kiguchia, G. Cami-Kobecib, D. D. Sukhtankara, M. A. Nadera, S. M. Husbands, M. Ko // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. –V.113. - P5511-5518.

35. Manglik, A. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects / A. Manglik, H. Lin, D. K. Aryal, J. D. McCorvy, D. Dengler, G. Corder, A. Levit, R. C. Kling, V. Bernat, H. Hübner, X. Huang, M. F. Sassano, P. M. Giguère, S. Löber, D. Duan, G. Scherrer, B. K. Kobilka, P. Gmeiner, B. L. Roth, B. K. Shoichet // *Nature*. – 2016. – V.537. - P. 185-190.
36. Emmerson, P. J. Binding affinity and selectivity of opioids at mu, delta and kappa receptors in monkey brain membranes / P. J. Emmerson, M. R. Liu, J. H. Wood, F. Medzihradsky // *J. Pharmacol. Exp.* – 1994. – V. 271. – No. 3. – P. 1630-1637.
37. Mogil, J. S. Assessing nociception in murine subjects / J. S. Mogil, S. G. Wilson, Y. Wan // *Kruger, L Methods in Pain Research / L. Kruger.* - CRC Press, 2001. – P.11-39.
38. Pathan, H. Basic opioid pharmacology: an update / H. Pathan, J. Williams // *Br. J. Pain.* – 2012. – V. 6. – No. 1 – P. 11-16.
39. Lambert, A. Tolerance and dependence evoked by an endogenous opiate peptide / A. Lambert, M. Nirenberg, W. A. Klee // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1976. – V. 73. – No. 9 – P. 3165-3167.
40. Johnson, S. M. Opioid tolerance and dependence / S. M. Johnson // *Bittar, E.E. Principles of medical biology / E. E. Bittar, N. Bittar.* - JAI Press, 1997. – V. 8 – P. 1003-1012.
41. Kalant, H. Opium revisited: a brief review of its nature, composition, non-medical use and relative risks / H. Kalant // *Addiction.* – 1998. – V. 92. – No. 3. – P. 267-277.
42. Frick, S. Comparative qualitative and quantitative determination of alkaloids in narcotic and condiment *Papaver somniferum* cultivars / S. Frick, R. Kramell, J. Schmidt, A. J. Fist, T. M. Kutchan // *J. Nat. Prod.* – 2005. – V. 68. – No. 5. – P. 666-673.
43. Sloan, J. W. Comparison of the effects of single doses of morphine and thebaine on body temperature, activity, and brain and heart levels of catecholamines and serotonin / J. W. Sloan, J. W. Brooks, A. J. Eisenman, W. R. Martin // *Psychopharmacologia.* – 1962. – V. 3. – No. 4 – P. 291-301.

44. Berenyi, S. Recent developments in the chemistry of thebaine and its transformation products as pharmacological targets / S. Berenyi, C. Csutoras, A. Sipos // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – V. 16. – No. 25. – P. 3215-3242.
45. Толстикова, Т. Г. Тебаин как предшественник опиоидных анальгетиков / Т.Г. Толстикова, А. В. Болкунов, Е. А. Морозова, С. Е. Толстиков // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2009. – № 2. – С. 115-133.
46. Hauser, F. M. 14-hydroxycodeinone. An improved synthesis / F. M. Hauser, T. K. Chen, F. I. Carroll // *J. Med. Chem.* – 1974. – V. 17. – No. 10. – P. 1117.
47. Weiss, U. Derivatives of morphine. I. 14-Hydroxydihydromorphinone / U. Weiss // *J. Am. Chem. Soc.* – 1955. – V. 77. – No. 22. – P. 5891-5892.
48. Blumberg, H. *N*-Allyl-noroxymorphone: A potent narcotic antagonist / H. Blumberg, H. B. Dalton, M. George, D. N. Rapaport // *Fed. Proc.* – 1961. – V. 20. – P. 311.
49. Gold, S. Naltrexone. Opiate addiction and endorphines / S. Gold, C. A. Dackis, A. L. C. Pottash, H. S. Sternbach, W. J. Annitto, D. Martin, M. P. Dackis // *Med. Res. Rev.* – 1982. – V. 2. – No. 3. – P. 211-246.
50. Portoghese, P. S. Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide delta opioid receptor antagonist / P. S. Portoghese, M. Sultana, A. E. Takemori // *Eur. J. Pharmacol.* – 1988. – V. 146. – No. 1. – P. 185-186.
51. Lenz, G. R. Opiates / G. R. Lenz, S. M. Evans, D. E. Walters, A. J. Hopfinger // Academic Press, 1986. - P. 101.
52. Sandermann, W. Diën-anlagerungsverbindungen des thebains / W. Sandermann // *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* – 1938. – V. 71. – P. 648-650.
53. Schöpf, C. Über thebain-maleinsäureanhydrid, thebainchinon, thebainhydrochinon und dessen säureumlagerungsprodukt, das flavothebaon / C. Schöpf, K. von Gottberg, W. Petri // *Liebigs Ann. Chem.*– 1938. – V. 536. – P. 216-257.
54. Каневская, С.И. Исследования в области тебаина. II. Изучение продукта конденсации тебаина с акролеином / С.И. Каневская, С.Ф. Митрягина // *Ж. Общ. Хим.* – 1947. – № 17. – №. 6. – С. 1203-1207.

55. Митрягина, С. Ф. Синтез производных тебаина с анальгетическими свойствами / С. Ф. Митрягина, С. И. Каневская // Сборник науч. работ Московского фарм. ин-та – 1957. – Т.1 - С. 29-37.
56. Bentley, K. W. The morphine-thebaine group of alkaloids. Part VI. The condensation of thebaine with dienophils / K. W. Bentley, A. F. Thomas // J. Chem. Soc. – 1956. – P. 1863-1867.
57. Bentley, K.W. Flavothebaone. Part I. Preliminary work: spectral studies and acetolysis / K. W. Bentley, J. Dominguez // J. Org. Chem. – 1956. – V. 21. – No. 12. – P. 1348-1352.
58. Bentley, K. W. Flavothebaone. Part II. exhaustive methylation of flavothebaone trimethyl ether / K. W. Bentley, J. Dominguez, J. P. Ringe // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – No. 4. – P. 409-417.
59. Bentley, K.W. Flavothebaone. Part III. Structure of flavothebaone / K.W. Bentley, J. Dominguez, J. P. Ringe // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – No. 4. – P. 418-422.
60. Bentley, K. W. Flavothebaone. Part IV. Degradation of *N*-oxides and exhaustive methylation of reduced methines. K. W. Bentley, J. Dominguez, J. P. Ringe // J. Org. Chem. – 1957. – V. 22. – No. 4. – P. 422-424.
61. Bentley, K. W. Benzflavothebaone / K.W. Bentley, J. C. Ball, H. M. E. Cardwell // J. Org. Chem. – 1958. – V. 23. – No. 7. – P. 941-946.
62. Bentley, K. W. Base-catalyzed rearrangements in the nepenthone series / K.W. Bentley, J. C. Ball // J. Org. Chem. – 1958. – V. 23. – No. 11. – P. 1725-1730.
63. Pat. 1136214 GB. Thebaine and oripavine derivatives. / Bentley K.W. – Publ. 11.12.1968. – Chem. Abstr. – 1966. – V. 70. – No. 78218s.
64. Fulmor, W. Nuclear magnetic resonance studies in the 6,14-*endo*-ethenotetrahydrothebaine series / W. Fulmor, J. E. Lancaster, G. O. Morton, J. J. Brown, C. H. Howell, C. T. Nora, R. A. Hardy // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3322-3330.
65. Jasinski, D. R. Etorphine in man. I. Subjective effects and suppression of morphine abstinence / D. R. Jasinski, J. D. Griffith, C. B. Carr // Clin. Pharmacol. Ther. – 1975. – V. 17. – No. 3. – P. 267-272.

66. Lewis, J. W. The orvinols and related opioids - high affinity ligands with diverse efficacy profiles / J. W. Lewis, S. M. Husbands // *Curr. Pharm. Des.* – 2004. – V. 10. – No. 7. – P. 717-732.
67. Rapoport, H. The Diels-Alder reaction with thebaine. Thermal rearrangement of some adducts from acetylenic dienophiles / H. Rapoport, P. Sheldrick // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – V. 85. – P. 1636-1642.
68. Kanematsu, K. Structure of the products of the photochemical rearrangement of the adduct of thebaine with dimethyl acetylenedicarboxylate / K. Kanematsu, T. Sasaki // *Chem. Comm.* – 1967. – No. 19. – P. 988-989.
69. Rubinstein, R. The structure of the irradiation product of the dihydro-Diels-Alder adduct of thebaine with dimethyl acetylenedicarboxylate / R. Rubinstein, R. Giger, D. Ginsburg // *Tetrahedron* – 1973. – V. 29. – No.16. – P. 2383-2386.
70. Hayakawa, K. Novel addition reaction of thebaine with acetylenic dienophiles: Construction of a new morphine skeleton / K. Hayakawa, S. Motohiro, I. Fujii, K. Kanematsu // *J. Am. Chem. Soc.* – 1981. – V. 103. – No. 15. – P. 4605-4606.
71. Singh, A. Thebaine and acetylenic dienophiles / A. Singh, S. Archer, K. Hoogsteen, J. Hirshfield // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – No. 4. - P. 752-754.
72. Hayakawa, K. Addition reaction of thebaine and related compounds with acetylenic dienophiles: The structure-reactivity relationship / K. Hayakawa, I. Fujii, K. Kanematsu // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 166-173.
73. Singh, A. Thebaine and Acetylenic Dienophiles / A. Singh, S. Archer // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – No. 2. - P. 173-177.
74. Tolstikov, G. A. Diene synthesis assisted by thebaine and 2-thiolen-4-on-1,1-dioxides as a route to sulphur containing alkaloids of the morphinane series / G. A. Tolstikov, E. E. Shultz, L. V. Spirikhin // *Tetrahedron* – 1986. – V. 42. – No. 2. – P. 591-600.
75. Tolstikov, G. A. Furobenzazocine derivatives: synthesis and biological activity / G. A. Tolstikov, E. E. Shulsts, T. Sh. Mukhametyanova, T. G. Tolstikova, V. G. Popov, A. F. Ismagilova, D. N. Lazareva, F. S. Zarudiy // *Khim. Pharm. Zhurn.* (Russ.). – 1993. – V. 27. – No. 12. – P. 20-26.

76. Purser, S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Couverneur // *Chem. Soc. Rev.* – 2008 – V. 37. – No. 2. – P. 320-330.
77. Bondi, A. Van der Waals volumes and radii / A. Bondi // *J. Phys. Chem.* – 1964. – V. 68. – No. 3 – P. 441-451.
78. Uneyama, K. Organofluorine chemistry / K. Uneyama // Wiley-Blackwell, 2006. – P. 82.
79. O'Hagan, D. Some influences of fluorine in bioorganic chemistry / D. O'Hagan, G. S. Rzepa // *Chem. Comm.* – 1997. – P. 645-652.
80. Шульц, Э. Э. Аддукты тебаина с малеимидами. Синтез и превращения / Э. Э. Шульц, М. М. Шакиров, Г. А. Толстикова, В. Н. Калинин, Г. Шмидтхаммер // *Ж. Орг. Хим.* – 2005. – Т. 41. - №. 8. – С. 1155-1166.
81. Sun, J. 1,3,4-Oxadiazole derivatives as potential biological agents / J. Sun, J. A. Makawana, H. L. Zhu // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2013. – V. 13. – No. 12. – P. 1725-1743.
82. Yavuz, S. Synthesis and characterization of new 7-substituted 6,14-ethenomorphinane derivatives: N-{5-[(5 α ,7 α)-4,5-epoxy-3,6-dimethoxy-17-methyl-6,14-ethenomorphinan-7-yl]-1,3,4-oxadiazol-2-yl}arenamines / S. Yavuz, Y. Yıldırım // *Helv. Chim. Acta.* – 2010. – V. 93. – No. 12. – P. 2406-2418.
83. Yıldırım, Y. Synthesis and characterization of new thebaine derivatives as potential opioid agonist and antagonists: 2-[N-(1H-tetrazol-5-yl)-6,14-endo-etheno-6,7,8,14-tetrahydrothebaine-7 α -yl]-5-phenyl-1,3,4-oxadiazoles / Y. Yıldırım, Ö. Pamir, S. Yavuz, A. Dişli // *J. Heterocycl. Chem.* – 2013. – V. 50. – No. S1. - E93-E99.
84. Yavuz, S. Synthesis and characterization of new thebaine derivatives: 2-(6,14-endo-ethenotetrahydrothebaine-7 α ;-yl)-5-(N-arylamino)-1,3,4-thiadiazoles / S. Yavuz, Y. Yıldırım // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* – 2012. – V. 187. – P. 1303-1311.
85. Yavuz, S. Synthesis and pharmacological evaluation of some novel thebaine derivatives: N-(tetrazol-1H-5-yl)-6,14-endoethenotetrahydrothebaine incorporating the 1,3,4-oxadiazole or the 1,3,4-thiadiazole moiety / S. Yavuz, Y. Unal, Ö. Pamir,

- D. Yılmaz, O. Kurtipek, M. Kavutçu, M. Arslan, M. Ark, Y. Yıldırım // Arch. Pharm. Chem. Life Sci. – 2013. – V. 346. – P. 455-462.
86. Kumar, V. Selectively promiscuous opioid ligands: discovery of high affinity/low efficacy opioid ligands with substantial nociceptin opioid peptide receptor affinity / V. Kumar, I. E. Ridzwan, K. Grivas, J. W. Lewis, M. J. Clark, C. Meurice, C. Jimenez-Gomez, I. Pogozheva, H. Mosberg, J. R. Traynor, S.M. Husbands // J. Med. Chem. – 2014 – V.57. – No. 10 – P.4049-4057.
87. Marton, J. Design and synthesis of an ^{18}F -labeled version of phenylethyl orvinol ($[^{18}\text{F}]$ FE-PEO) for PET-imaging of opioid receptors / J. Marton, G. Henriksen // Molecules. – 2012. - V. 17. – No. 10. – P.11554-11569.
88. Jeong, H. Unexpected effect of fluorine in Diels-Alder reaction of 2-fluoroacrolein with thebaine / H. Jeong, Y. Sup Kim, K. Yun Cho // Bull. Korea Chem. Soc. – 1990. – V. 11. – No. 3. – P. 178-179.
89. Jeong, I. H. Reaction of thebaine with trifluoromethyl substituted acetylenic dienophiles / I. H. Jeong, Y. S. Kim, K. Y. Cho // Bull. Korean Chem. Soc. – 1990. – V. 11. – No. 4. – P. 258-260.
90. Coop, A. Structural determinants of opioid activity in the orvinols and related structures: Ethers of orvinol and isoorvinol / A. Coop, C. L. Norton, I. Berzetei-Gurske, J. Burnside, L. Toll, S. M. Husbands, J. W. Lewis // J. Med. Chem. – 2000. – V. 43. – P. 1852-1857.
91. Hutchins, C. W. 6-Demethoxythebaine and its conversion to analgesics of the 6,14-ethenomorphinan type / C. W. Hutchins, G. K. Cooper, S. Purro, H. Rapoport // J. Med. Chem. – 1981. – V. 24. – P. 773-777.
92. Hutchins, C. W. Analgesics of the orvinol type. 19-Deoxy and 6,20-epoxy derivatives / C. W. Hutchins, H. Rapoport // J. Med. Chem. –1984. – V. 27. – P. 521-527.
93. Tordeux, M. Synthèse de la trifluorométhyl-vinyl-cétone / M. Tordeux, C. Wakselman // J. Fluor. Chem. – 1982. – V. 20. – No. 3. – P. 301-306.

94. Цветков, Н. П. Синтез и свойства 1-трифторацетилацетиленов / Н. П. Цветков, А. Б. Колдобский, И. В. Корзникова, А. С. Перегудов, В. Н. Калинин // Докл. Акад. Наук. – 2006. – Т. 408. – №. 4. – С. 481-482.
95. Koldobsky, A. B. 1-Trifluoroacetyl-2-trimethylstannyl- and 1-trifluoroacetyl-2-bromoacetylenes as new dienophiles in the Diels-Alder reactions / A. B. Koldobsky, O. S. Shilova and V. N. Kalinin // Mend. Comm. – 2001. – V. 11. – No. 3. – P. 99-100.
96. Цветков, Н. П. Синтез и необычные реакции [2+2]-циклоприсоединения 1-трифторацетил-2-галоген-ацетиленов / Н. П. Цветков, А. Б. Колдобский, В. Н. Калинин // Докл. Акад. Наук. – 2005. - Т. 404. - № 2. - С. 201-204.
97. Цветков, Н. П. Реакции [2+2]-циклоприсоединения 1-трифторацетил-2-хлорацетиленов к виниловым эфирам / Н. П. Цветков, А. Б. Колдобский, И. А. Годовиков, В. Н. Калинин // Докл. Акад. Наук. - 2005. - Т. 404. - № 6. - С. 785-787.
98. Sandulenko, I. V. Reactions of thebaine derivatives with trifluoroacetylacetylenes: [4+2]-addition solely / I.V. Sandulenko, D. V.Semenova, M. V. Zelentsova, S. K. Moiseev, A. B. Koldobskii, A. S. Peregudov, I. S. Bushmarinov, V. N. Kalinin // J. Fluor. Chem. – 2016. – V. 189. – P. 7-12.
99. Koldobsky, A. B. The general approach for the synthesis of substituted cyclobutenyl- and norbornadienyllithiums containing masked trifluoromethyl group / A. B. Koldobsky, E. V. Solodova, P. V. Verteletskii, I. A. Godovikov, V. N. Kalinin // Tetrahedron. – 2010. – V. 66. – No. 50. – P. 9589-9595.
100. Kirby, G. W. Synthesis of 14 β -mercaptocodeinone derivatives from *N*-t-butoxycarbonyl-*N*-northebaine / G. W. Kirby, D. C. McDougall // J. Chem. Res., Miniprint. – 1985. – V. 6. – P. 170-171(S).
101. Bentley, K. W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part XVI. Some derivatives of 6,14-*endo*-etheno-7,8-dihydromorphine / K. W. Bentley, J. D. Bower, J.W. Lewis // J. Chem. Soc. C. – 1969. – P. 2569-2572.

102. Kelly, C. B. Trifluoromethyl ketones: properties, preparation, and application / C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater // *Chem. Comm.* – 2013. – V. 49. – P. 11133-11148.
103. Haszeldine, R. N. Neuere chemie des fluors. Organometall- und organometalloidverbindungen des fluors / R. N. Haszeldine // *Angew. Chem.* – 1954. – V. 66. – No. 22. – P. 693-701.
104. Haszeldine, R. N. Perfluoroalkyl Grignard and Grignard-type reagents. Part IV. Trifluoromethylmagnesium iodide / R. N. Haszeldine // *J. Chem. Soc.* – 1954. – P. 1273-1279.
105. Klabunde, K. J. Preparation of an extremely active magnesium slurry for Grignard reagent preparations by metal atom-solvent cocondensation / K.J. Klabunde, H.F. Efner, L. Satek and W. Donley // *J. Organometal. Chem.* – 1974. – V. 71. – No. 3. – P. 309-313.
106. Pierce, O. R. Preparation and reactions of perfluoroalkyllithiums / O. R. Pierce, E. T. McBee, G. F. Judd // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – V. 76. – No. 2. – P. 474-478.
107. Ruppert, I. Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane / I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach // *Tetr. Lett.* – 1984. – V. 25. – No. 21. – P. 2195-2198.
108. Prakash, G. K. S. Fluoride-induced trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A Trifluoromethide equivalent / G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1989. – V. 111. – No. 1. – P. 393-395.
109. Mizuta, S. Lewis acid-catalyzed tri- and difluoromethylation reactions of aldehydes / S. Mizuta, N. Shibata, S. Ogawa, H. Fujimoto, S. Nakamura, T. Toru // *Chem. Comm.* – 2006. – No. 24. – P. 2575-2577.
110. Prakash, G. K. S. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents / G. K. S. Prakash, A. K. Yudin // *Chem. Rev.* – 1997. – V. 97. – P. 757-786.
111. Liu, X. Trifluoromethyl trimethylsilane: nucleophilic trifluoromethylation and beyond / X. Liu, C. Xu, M. Wang, Q. Liu // *Chem. Rev.* – 2015 – V. 115. – No. 2. – P. 683-730.

112. Kopcho, J. J. Selective O-demethylation of 7- α -(aminomethyl)-6,14-*endo*-ethenotetrahydrothebaine / J. J. Kopcho, J. C. Schaeffer. // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51. – No. 9. – P. 1620-1622.
113. Патент № 2503678, РФ, МПК C07D489/12. 7 α -(1-Гидрокси-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5 α -эпокси-6 α ,14 α -этноизомерфинан и способ его получения / С. К. Моисеев, В. Н. Калинин, И. В. Сандуленко; ИНЭОС РАН. – RU2503678 C1; заявл. 21.08.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 1.
114. Dess, D. B. A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species / D. B. Dess, J. C. Martin // J. Am. Chem. Soc. – 1991. – V. 113. – No. 19 – P. 7277-7287.
115. Mancuso, A. J. Oxidation of long-chain and related alcohols to carbonyls by dimethyl sulfoxide "activated" by oxalyl chloride / A. J. Mancuso, S.-L. Huang, D. Swern // J. Org. Chem. – 1978. – V. 43. – No. 12. – P. 2480-2482.
116. Патент № 2503677, РФ, МПК C07D489/12. 3,6-Диметокси-17-метил-7 α -(трифторацетил)-4,5 α -эпокси-6 α ,14 α -этноизомерфинан и способ его получения / С. К. Моисеев, В. Н. Калинин, И. В. Сандуленко; ИНЭОС РАН. – RU2503677 C1; заявл. 21.08.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 1.
117. Sandulenko, I. V. 21,21,21-Trifluorothevinone: the straightest way to fluorinated thevinols and orvinols / I.V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, A. S. Peregudov, V. N. Kalinin, S. K. Moiseev // ChemistrySelect. – 2016. – V. 1. – No. 5. – P. 1004-1005.
118. Wiedermann, J. Direct preparation of trifluoromethyl ketones from carboxylic esters: trifluoromethylation with (trifluoromethyl)trimethylsilane / J. Wiedermann, T. Heiner, G. Mloston, G. K. S. Prakash, G. A. Olah // Angew. Chem. Int. Ed. – 1998. – V. 37. – No. 6. – P. 820-821.
119. Singh, R. P. Cesium fluoride catalyzed trifluoromethylation of esters, aldehydes, and ketones with (trifluoromethyl)trimethylsilane / R. P. Singh, G. Cao, R. L. Kirchmeier, J. M. Shreeve // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – P. 2873-2876.

120. Патент № 2506265, РФ, МПК C07D 489/12, A61K 31/485, A61P 25/04 Фторсодержащие производные тевинола и орвинола и способы их получения (варианты). / С. К. Моисеев, В. Н. Калинин, И. В. Сандуленко; ИНЭОС РАН. – RU2506265 C1; заявл. 21.08.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 4.
121. Uneyama, K Organofluorine Chemistry / K. Uneyama // Blackwell Publishing, 2006 - P. 83
122. Eremin, D. B. Tandem high resolution electrospray ionization mass spectrometry of fluorinated thevinols and 18,19 dihydrothevinols / D. B. Eremin, V. I. Kadentsev, I. V. Sandulenko, S. K. Moiseev // J. Anal.Chem. – 2015. – V. 70. – No. 13. – P.1561-1568.
123. Lenz, G. R. Opiates / G. R. Lenz, S. M. Evans, D. E. Walters, A. J. Hopfinger // Academic Press, 1986. - P. 136.
124. Marton, J. Herstellung von 6,14-ethenomorphinan-derivaten/ J. Marton, S. Hosztafi, S. Berenyi, C. Simon, S. Makleit // Monatshefte fur Chemie. – 1994. – V. 125. – P. 1229-1239.
125. Lenz, G. R. Opiates / G. R. Lenz, S. M. Evans, D. E. Walters, A. J. Hopfinger // Academic Press, 1986. - P. 58.
126. Weissman, S. A. Recent advances in ether dealkylation / S. A. Weissman, D. Zewge // Tetrahedron. – 2005. – V. 61. – No. 33. – P. 7833-7863.
127. Coop, A. *L*-Selectride as a general reagent for the O-demethylation and N-decarbomethoxylation of opium alkaloids and derivatives / A. Coop, W. J. Janetka, J. W. Lewis, K. C. Rice // Chem. Comm. – 1998. – V. 63. – P.4392-4396.