

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
им. А.Н.НЕСМЕЯНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЗЕЛЕНЦОВА МАРИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

**ФТОРСОДЕРЖАЩИЕ АЛКАЛОИДЫ ТЕВИНОЛЬНОГО И
ОРВИНОЛЬНОГО РЯДА И СПОСОБЫ ИХ МОДИФИКАЦИИ**

1.4.3 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в лаборатории Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

Научный руководитель:

Моисеев Сергей Константинович, доктор химических наук, доцент, заведующий лабораторией Тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук.

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ	6
2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
2.1. Опиоидные рецепторы и их лиганды	13
2.1.1. Опиаты и опиоиды	16
2.1.2. Производные тебаина.....	18
2.1.3. Перегруппировки тевинонов и тевинолов	28
2.1.4. Методы <i>N</i> - и <i>O</i> -деметилирования	35
2.1.5. Орвинолы	46
2.2. Фтор в медицинской химии.....	54
2.2.1. Введение трифторметильной (CF ₃) группы.....	57
2.2.2. Введение дифторметильной (CF ₂ H) группы.....	65
2.3. Заключение.....	80
3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	82
3.1. Синтез 21,21-дифтортевинонов	87
3.2. Получение 21,21-дифтортевинолов.....	102
3.3. Получение 21,21,21-трифтортевинолов	115
3.4. <i>N</i> - и <i>O</i> -функционализация 21,21-дифтортевинолов.....	134
3.5. Получение 21-фтортевинона и исследование его взаимодействия с металлоорганическими соединениями.....	138
3.6. Фармакологическая активность полученных фторсодержащих орвинолов .	146
4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	153
5. ВЫВОДЫ	193
6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	195
СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ	219

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

DBU	Диазабициклоундецен
DMP	Периодинан Десса-Мартина
DMPU	<i>N,N'</i> -диметилпропиленмочевина
dppf	бис(дифенилфосфино)ферроцен
ESI	Электроспрей (метод ионизации)
<i>in situ</i>	<i>лат.</i> «На месте», в реакционной смеси
<i>in vitro</i>	<i>лат.</i> «В стекле», в искусственных условиях вне организма
<i>in vivo</i>	<i>лат.</i> «В (на) живом», в условиях эксперимента на живом организме
pKa	Показатель константы кислотности
TAML	Тетраамидо-макроциклический лиганд
TBAF	Тетрабутиламмонийфторид
TDAE	Тетракис(диметиламино)этилен
TEMPO	2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
TMAF	Тетраметиламмонийфторид
TPPS	Тetra(4-сульфофенил)порфирин
ГМФТА	Гексаметилфосфортриамид
ДМСО	Диметилсульфоксид
ДМФА	Диметилформаид
ДОР	δ -Опиоидные рецепторы
ДЭАД	Диэтилазодикрабосилат
ДЭГ	Диэтиленгликоль
КОР	κ -Опиоидные рецепторы
КССВ	Константа спин-спинового взаимодействия
ЛДА	Диизопропилаид лития
МОР	μ -Опиоидные рецепторы
МРТ	Магнитно-резонансная томография
НОР	Ноцицептиновые опиоидные рецепторы
ОР	Опиоидные рецепторы
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
РСА	Рентгеноструктурный анализ
ТГФ	Тетрагидрофуран

УФ	Ультрафиолетовое
ЦНС	Центральная нервная система
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

1. ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Опиоидная система человека и животных контролирует работу целого ряда важнейших функций организма, в том числе, жизненно важных – дыхание, реакции на боль и стресс, моторику желудочно-кишечного тракта, питательное поведение, формирование мотиваций и эмоций и т. д. Отсюда проистекает большое значение лекарственных средств, разрабатываемых на основе лигандов опиоидных рецепторов (ОР) – агонистов и антагонистов. Одним из важнейших классов лигандов ОР являются 4,5 α -эпоксиморфинаны, выделяемые из природного сырья, либо получаемые химической модификацией молекул природных алкалоидов. Лекарственные средства на их основе используются в качестве сильных анальгетиков в онкологии, неврологии, ревматологии, хирургии, военной медицине и медицине катастроф [1], для лечения острых передозировок опиоидов в хирургии и наркологии [2], для диагностики и лечения наркоманий и алкоголизма [3-5], лечения нарушений работы желудочно-кишечного тракта [6], ожирения [7], как противокашлевые средства [8] и т. д. В частности, опиоидным анальгетикам нет альтернативы при лечении сильных, очень сильных и нестерпимых болей, поскольку из всех систем организма именно опиоидная система обладает наиболее широкими возможностями для модуляции болевых сигналов.

Однако положительные эффекты лигандов ОР могут сопровождаться целым комплексом нежелательных и даже смертельно опасных побочных эффектов, основными из которых являются угнетение дыхания (вплоть до его полной остановки), развитие запоров, физической и психической зависимости, толерантности и т. д. В связи с этим, важнейшим направлением химических исследований в области лигандов ОР является поиск новых соединений данного типа с повышенной селективностью к определенным типам опиоидных рецепторов и пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов. Известно, что дизайн перспективных лигандов ОР, ориентированных на создание лекарственных средств с ценными профилями активности и желаемыми фармакокинетическими, фармакодинамическими и токсикологическими характеристиками ведется посредством воздействия на профиль и характеристики связывания лигандов с рецепторами. Осуществлять такую регулировку возможно путем замены части

атомов водорода на фтор в молекуле лиганда, так как известно, что введение атомов фтора в биологически активные молекулы является одним из способов настройки их свойств, влияния на фармакологический профиль и повышения устойчивости к метаболизму [9, 10].

Тевинолы и орвинолы представляют собой отдельный тип производных 4,5 α -эпоксиморфинанов, называемый также соединениями Бентли. На их основе созданы такие лекарственные препараты, как бупренорфин (частичный агонист/антагонист ОР), эторфин (агонист ОР), дигидроэторфин (агонист ОР), дипренорфин (антагонист ОР), нашедшие широкое применение в медицине и ветеринарии. Цель настоящего исследования заключалась в том, чтобы ввести в очень **актуальную** в настоящее время сферу поисков перспективных и более безопасных лигандов ОР фторсодержащие производные тевинолов и орвинолов.

Особенности молекулярного строения тевинолов и орвинолов открывают благоприятные возможности для тонкой настройки свойств этих соединений путем замены в них части атомов водорода на фтор. Эти структурно жесткие полициклические каркасные молекулы содержат в боковой цепи фармакофорный фрагмент, включающий атом углерода С(20) и его окружение, который отвечает одновременно как за связывание с ОР, так и за фармакологический профиль лиганда. Наличие в положении С(20) алкильных заместителей открывает возможность путем введения в них небольших по размеру, но сильно электрооакцепторных атомов фтора, влиять на параметры лиганд-рецепторного взаимодействия при минимальном изменении размеров молекул и, кроме того, задействовать стереохимический фактор лиганд-рецепторного взаимодействия, поскольку атом С(20) является одним из асимметрических центров в этих молекулах. Кроме того, в алкильные группы, в принципе, может быть введено различное количество атомов фтора, что открывает дополнительные возможности для регулирования свойств лигандов.

Степень разработанности темы исследования. К настоящему времени накоплен обширный материал по регулированию свойств физиологически активных молекул путем замены в них части атомов водорода на фтор или введением в них фторсодержащих фрагментов. Однако в случае опиоидных лигандов (в том числе, лигандов на основе морфинанов) этот подход до сих пор

ником систематически не исследовался. В частности, попытки получения фторсодержащих производных, имеющих 6,14-этенотетрагидроизохинолинский каркас, характерный для тевинолов и орвинолов, носили единичный характер, а предложенные методы синтеза таких соединений имели частный, а не общий характер и, следовательно, не позволяли получать серии структурно родственных соединений, необходимых для изучения взаимосвязи «структура-активность» [11]. При этом 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 билдинг-блоков, использовавшихся для функционализации, приводя к получению единичных производных, а не серий соединений, в которых фтор, к тому же, содержался на далёкой периферии молекул.

Сотрудниками Лаборатории тонкого органического синтеза ИНЭОС РАН был разработан метод синтеза 21,21,21-трифтортевинона, который может являться удобным предшественником соответствующих третичных спиртов – тевинолов и орвинолов, – содержащих сразу три атома фтора в важнейшем фармакофорном фрагменте этих молекул, включающем асимметрический атом углерода C(20) и его окружение [12]. Однако химия 21,21,21-трифтортевинона была недостаточно исследована. Кроме того, представляло интерес получение тевинолов и орвинолов, содержащих иное количество атомов фтора в указанном фармакофоре.

Цель работы. Целью данной работы являлась разработка общих подходов к синтезу серий тевинолов и орвинолов, содержащих два или три атома фтора в положении C(21) молекулы, обеспечивающих заданную абсолютную конфигурацию асимметрического центра в положении C(20).

В соответствии с поставленной целью в работе было необходимо последовательно решить следующие задачи:

1. Разработать способы получения 21,21-дифтортевинона и его 18,19-дигидрированного аналога;
2. Осуществить синтетический переход от 21,21-дифторкетонов к соответствующим 21,21-дифторированным спиртам, введя тем самым в сферу научных исследований C(21)-дифторированные тевинолы;

3. Выявить особенности химического поведения 21,21-дифтортевинолов в сравнении с их 21,21,21-трифторированными аналогами;
4. Разработать методы диастереонаправленного синтеза C(20)-эпимеров 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов;
5. Разработать методы N-функционализации 21,21-дифтортевинолов и их региоселективного O-деметилирования в 21,21-дифтортевинолы;
6. Синтезировать ряд C(21)-фторированных орвинолов для оценки потенциального диапазона профилей фармакологической активности этих соединений в экспериментах *in vivo*.

Научная новизна включает следующие основные научные результаты:

- В настоящей работе предложены методы синтеза 21,21-дифтортевинона и 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона, которые являются ключевыми соединениями для синтеза 21,21-дифтортевинолов и 21,21-дифтортевинолов;
- Разработаны методы стереонаправленного синтеза любого из C(20)-эпимеров 21,21-дифтор- и 21,21,21-трифтортевинолов. Показано, что получать 20R-эпимеры целесообразно присоединением фторирующих нуклеофильных реагентов по карбонильной группе нефторированных кетонов. Для получения 20S-эпимеров предпочтительно использовать C(21)-фторированные тевиноны и литийорганические соединения;
- Впервые синтезирован 21-фтортевинон, что открывает возможности для изучения химии C(21)-монофторированных тевинолов;
- Разработаны методы N-функционализации и региоселективного O-деметилирования 21,21-дифтортевинолов, которые позволяют получать 21,21-дифтортевинолы, содержащие различные заместители при атоме N(17);
- Данные экспериментов *in vivo* с рядом 21,21,21-трифтортевинолов показали, что наличие даже трех атомов фтора в молекулах орвинолов не устраняет их сродства к опиоидным рецепторам, а заместитель при атоме азота N(17) может управлять профилем фармакологической активности этих опиоидных лигандов.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в создании основ химии 21,21-дифтортевинолов и 21,21-дифтортевинолов, выявлении отличий их химического поведения от свойств C(21)-

трифторированных соединений, практическом потенциале использования синтезированных С(21)-ди- и трифторорвинолов в медицине и ветеринарии в качестве анальгетических средств и антагонистов ОР.

- Предложены эффективные синтетические стратегии стереонаправленного получения 21,21-ди- и 21,21,21-трифторорвинолов и их химической модификации;

- Выявлены различия в химическом поведении нефторированных, 21,21-дифторированных- и 21,21,21-трифторированных тевинолов и орвинолов;

- В исследованиях *in vivo* показано, что профиль фармакологической активности С(21)-фторированных орвинолов зависит от природы заместителя при атоме азота, что они способны проявлять выраженную анальгетическую активность на уровне эталонного анальгетика морфина, не влияя при этом на общее состояние животных, не подавляя их двигательную активность.

Совокупность результатов исследования вносит фундаментальный и практический вклад в решение актуальной проблемы поиска более эффективных и безопасных лигандов опиоидных рецепторов.

Методология и методы диссертационного исследования основаны на анализе литературных данных и направленной (в том числе, стереонаправленной) модификации и функционализации позиций С(20), С(6), N(17) в [4+2]-аддуктах природного алкалоида тебаина с подходящими диенофилами, в том числе, путем введения фторсодержащих групп. В настоящем исследовании использовались такие синтетические методы, как: каталитическое гидрирование, нуклеофильное присоединение по карбонильной группе, дефторирование α -фторсодержащих кетонов, N- и O-деметилирование. Все полученные соединения были охарактеризованы с помощью физико-химических методов анализа, включая ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию, элементный анализ и рентгеноструктурный анализ. Фармакологическая активность исследованных соединений была изучена *in vivo* на модели боли, вызванной термическим воздействием (мышцы-самцы, тест отдергивания хвоста).

Основные положения, выносимые на защиту:

- Синтез C(21)-ди- и монофтортевинонов;
- Стереонаправленный синтез фторсодержащих тевинолов, содержащих два или три атома фтора в положении C(21);
 - N-Функционализация и O-деметилование C(21)-дифтортевинолов с получением ранее не известных C(21)-дифтортевинолов;
 - Результаты исследований *in vivo* анальгетической активности ряда C(21)-трифтортевинолов.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач исследования и разработки методов синтеза до проведения синтетической работы, выделения полученных соединений и установления их строения комплексом физико-химических методов анализа, а также в написании научных публикаций и представлении докладов по теме диссертации на всероссийских и международных конференциях.

Благодарности Автор выражает особую благодарность научному руководителю д.х.н. Моисееву С.К., всему коллективу Лаборатории тонкого органического синтеза №109 ИНЭОС РАН, в частности к.х.н. Сандуленко И.В. и к.х.н. Амбарцумян А.А. за участие в экспериментальной работе и обсуждении результатов работы.

Отдельная благодарность сотрудникам ИНЭОС РАН: д.х.н. Перегудову А.С., д.х.н. Годовикову И.А., к.х.н. Стрелковой Т.В. (ЯМР-исследования), Данышиной А.А., к.х.н. Смольякову А.Ф., д.х.н. Нелюбиной Ю.В. (РСА), д.х.н. Айсину Р.Р. (квантово-химические расчеты).

Отдельная благодарность сотрудникам Института фармакологии им. А.В. Вальдмана ПСПбГМУ им. академика И.П.Павлова: д.м.н., проф. Звартау Э.Э. и к.б.н. Белозерцевой И.В. за исследования фармакологической активности полученных соединений.

Достоверность полученных результатов обеспечивалась использованием совокупности современных физико-химических методов установления состава, строения и исследования свойств полученных соединений (элементный анализ, ЯМР-спектроскопия масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ). Достоверность фармакологических исследований подтверждалась сходимостью и

воспроизводимостью полученных данных в повторяемых опытах на стандартных тестах с использованием общепринятых в фармакологии методик определения специфической фармакологической активности лигандов опиоидных рецепторов.

Апробация работы. По материалам диссертации опубликовано 4 статьи в международных научных изданиях, рекомендованных ВАК и 7 тезисов докладов. Основные результаты данной работы прошли апробацию на всероссийских и международных конференциях: Первая всероссийская школа для молодых ученых по медицинской химии «MedChemSchool-2021» (Новосибирск, Россия, 2021); Седьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Москва, Россия, 2021); Молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2022» (Москва, Россия, 2022); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, Россия, 2022); Молодежный научный форум «ЛОМОНОСОВ-2023» (Москва, Россия, 2023); Восьмая Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии» (Санкт-Петербург, Россия, 2023); V Международная научная конференция «Наука будущего» (Орёл, Россия, 2023).

Объем и структура работы. Диссертационная работа общим объемом 219 страниц состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части и выводов и содержит 96 схем, 10 таблиц и 55 рисунков. Список литературы включает 232 наименования.

2. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

2.1. Опиоидные рецепторы и их лиганды

Опиоидные рецепторы (ОР) – составная часть эндогенной опиоидной системы. Помимо ОР в эту систему входят лиганды ОР, а также продуцирующие и ингибирующие их ферменты [13].

Лиганды ОР подразделяются на два типа. Эндогенные лиганды ОР – эндорфины, энкефалины, динарфины – специфически связываются с рецептором. Экзогенными лигандами являются опиаты и опиоиды (см. ниже), которые при поступлении в организм извне связываются с ОР и вызывают эффекты, подобно эндогенным лигандам.

Наиболее важными характеристиками лигандов рецепторов вообще и лигандов ОР, в частности, являются следующие [14].

Способность лиганда связываться с рецептором и образовывать устойчивые комплексы называется *аффинностью* (средством к рецептору, affinity).

Лиганды, которые при связывании с рецептором активируют его (т. е. приводят к возникновению биохимического или физиологического ответа) называются *агонистами* рецептора. Лиганды, которые при связывании с рецептором не вызывают его активации, называются *антагонистами* рецептора.

Количественной мерой активности лиганда является его *потентность* (potency), которая выражается дозой (или концентрацией) лиганда, способной вызвать эффект определенной величины. Обычно потентность характеризуется значениями половинной максимально эффективной дозы ($ЭД_{50}$, ED_{50}) или концентрации ($ЭК_{50}$, EC_{50}), которые равны дозе (концентрации) лиганда, вызывающей эффект, равный 50% от максимально возможного для данного лиганда. Потентность пропорциональна как аффинности лиганда, так и другой его характеристике – эффективности.

Эффективность (агонистическая активность, efficacy) – это мера способности лиганда вызвать при связывании с рецептором физиологический ответ (т. е. вероятность перехода рецептора в активную конформацию при связывании с ним агониста). По этому параметру экзогенные лиганды ОР делятся на следующие типы:

- полные агонисты ОР (например, морфин (1), (Рисунок 2.1)) – связываются с рецептором и активируют его с эффективностью, примерно равной эффективности эндогенных лигандов ОР;
- частичные агонисты ОР (например, кодеин (2)) – активируют ОР с меньшей эффективностью, чем полные агонисты;
- антагонисты ОР (например, налоксон (3)) – не активируют ОР и препятствуют связыванию с ними агонистов. Типичные механизмы действия антагонистов – конкурентное или аллостерическое связывание. Фактически, антагонисты являются агонистами рецепторов с нулевой (или близкой к нулю) эффективностью.

Помимо указанных типов лигандов существуют также суперагонисты (которые активируют ОР с большей эффективностью, чем эндогенные агонисты) и инверсные агонисты (которые при связывании с ОР вызывают эффект, противоположный действию агонистов, вследствие подавления внутренней, т. н. конституционной, активности, которую проявляют ОР даже когда они не связаны ни с какими опиоидными лигандами).

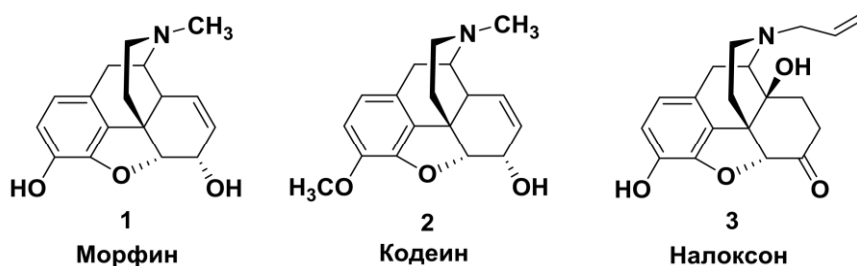


Рисунок 2.1. Примеры экзогенных лигандов опиоидных рецепторов.

Предположения о существовании ОР были выдвинуты в 50-е годы. Группа ученых обнаружила, что стереоизомеры опиатов существенно различаются по биологической активности [15]. Было выдвинуто предположение, что существует некий плоский липофильный сайт, с которым связывается ароматическое кольцо морфиновой структуры. Причем, для проявления физиологической активности, ароматическое кольцо должно быть связано с четвертичным атомом углерода, который соединен с третичным атомом азота с небольшим алкильным

заместителем через мостик из двух атомов углерода. В 70-х годах исследования трех независимых групп подтвердили эту гипотезу [16-18].

Исследования связывания лигандов предположили существование трех основных типов ОР в центральной нервной системе: μ -, δ -, и κ -ОР (далее МОР, ДОР и КОР, соответственно) [19]. Были предложены и другие типы рецепторов (например, σ -, ε -рецепторы), но на сегодняшний день они не считаются опиоидными рецепторами.

В 2012 году были впервые получены данные рентгеноструктурного анализа для комплексов μ -, δ -, и κ -опиоидных рецепторов с опиоидными лигандами [20-22]. МОР характеризуется высоким сродством к морфину (**1**). Это основной рецептор, опосредующий действие морфина и его производных. Эндогенными лигандами МОР являются эндоморфин-1 и эндоморфин-2, которые были обнаружены в мозгу млекопитающих. Эти пептиды вызывают биологические эффекты, присущие МОР. Другие эндогенные опиаты (эндорфины, энкефалины и динорфины) связываются с МОР с более низкой аффинностью [23].

Было показано существование двух подтипов МОР:

μ_1 – обладают более высокой аффинностью к **1**, вызывает супраспинальную анальгезию и блокируется налоксоном (**3**);

μ_2 – обладают меньшей аффинностью к **1**, вызывает спинальную анальгезию, угнетение дыхания и запоры.

ДОР обладают высоким сродством к Leu-энкефалину и Met-энкефалину (**4**) (Рисунок 2.2), которые являются эндогенными лигандами. Активация ДОР приводит к угнетению перистальтики кишечника и обезболиванию, при этом не формируется наркотическая зависимость [13]. Опосредуемая ДОР анальгезия преимущественно спинальная. Антагонистом ДОР является налтриндол (**5**).

КОР имеет высокое сродство к кетоциклозацину (**6**) и динорфину А. Селективным антагонистом КОР является норбиналторфимин (**7**). Существует два подтипа КОР: анальгезия, вызванная агонистом, преимущественно спинальная (κ_1) или супраспинальная (κ_2). Кроме того, агонисты КОР могут вызывать дисфорию и нарушение поведенческих эффектов, сходных с действием психотомиметиков [13].

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu

Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

4

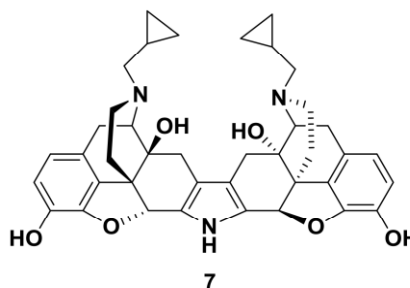
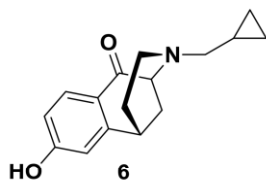
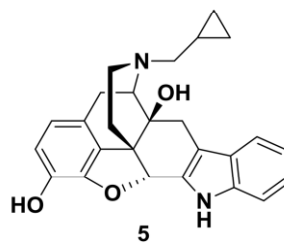


Рисунок 2.2. Агонисты и антагонисты КОР и ДОР.

В середине 90-х годов был открыт четвертый тип ОР – ноцицептиновый (или орфаниновый) ОР (НОР), кристаллическая структура которого была установлена в 2012 году [24]. Физиологическая роль этого рецептора еще не до конца понятна. Известно, что опиоидные лиганды не проявляют к нему высокого сродства [25]. По-видимому, он активирует механизм центральной модуляции боли, но не вызывает угнетения дыхания.

Предполагается, что лиганды ДОР и КОР должны обладать выраженным анальгетическим эффектом и минимальными побочными эффектами, поэтому перспективным является поиск селективных лигандов именно этих рецепторов [26].

2.1.1. Опиаты и опиоиды

Опиаты – это лиганды ОР природного или синтетического происхождения, обладающие структурным сходством с морфином, а *опиоиды* – это любые вещества, способные связываться с ОР. Природные опиаты содержатся в *опиуме* – латексе, выделяющемся из незрелых растений различных сортов мака [27]. Помимо алкалоидов, содержание которых составляет 20-25% от массы опиума, в нем содержатся сахара, белки, липиды, смолы, воска и другие компоненты. На процентное содержание алкалоидов оказывают влияние место произрастания, климат и прочие сельскохозяйственные факторы.

Все опиумные алкалоиды можно разделить на два класса: фенантрены (морфин **1**, кодеин **2**, тебаин **8** (Рисунок 2.3)) и бензилизохинолины (папаверин **9**, носкапин **10**).

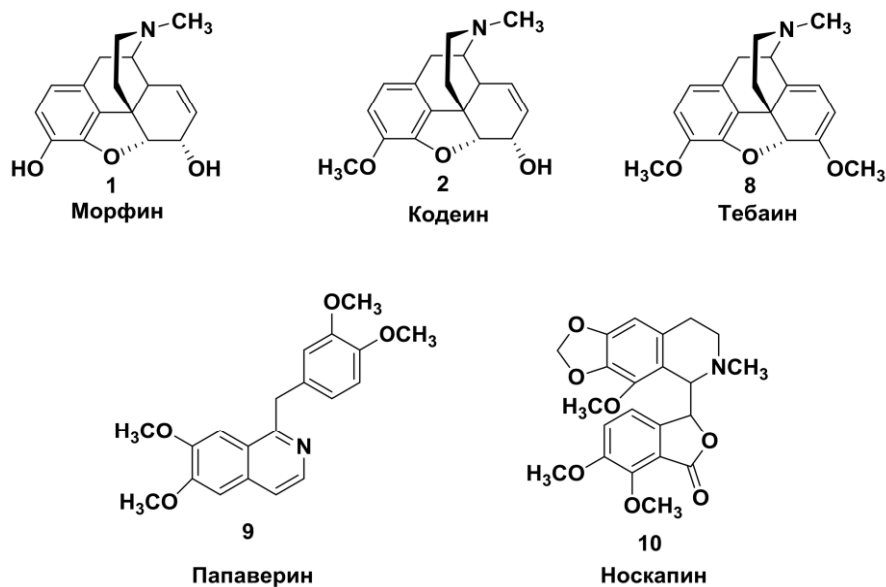


Рисунок 2.3. Основные алкалоиды опиума.

2.1.1.1. Номенклатура и нумерация

В основе структуры алкалоидов фенантренового ряда лежит скелет частично гидрированного фенантрена. Соответственно, изохинолиновыми алкалоидами называются алкалоиды, содержащие каркас частично или полностью гидрированного изохинолина. Однако, существуют соединения, которые сочетают в своей структуре одновременно оба этих фрагмента. Родоначальное тетрациклическое соединение с таким каркасом, встречающимся в структурах некоторых природных алкалоидов и их производных, получило название *морфинан*; общепринятая система нумерации атомов и колец в нем приведена на рисунке 2.4. Эта нумерация положена в основу номенклатуры и более сложных по строению молекул.

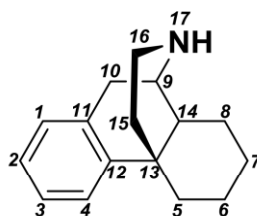
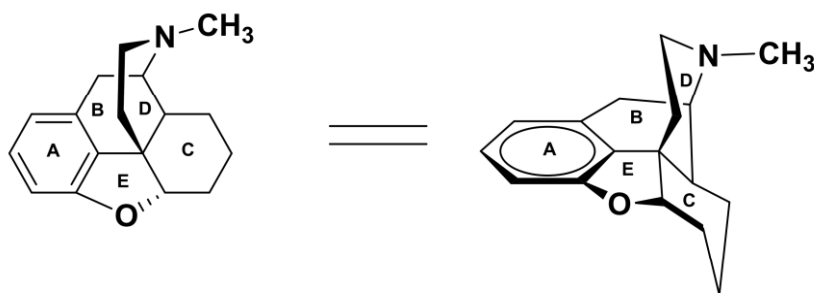


Рисунок 2.4. Система нумерации атомов в морфинане.

Так, в основе структуры 4,5 α -эпоксиморфинановых алкалоидов лежит сложный и очень жесткий в конформационном отношении каркас, состоящий из пяти конденсированных колец, которые обозначаются буквами *A*, *B*, *C*, *D*, *E*, как это изображено на Схеме 2.1. При этом данные рентгеноструктурного анализа многочисленных производных этого типа показывают, что все пять колец располагаются в двух взаимно почти перпендикулярных плоскостях. В одной плоскости расположены кольца *A*, *B*, *E*, а в другой - *D* и *C*.

Схема 2.1.



2.1.2. Производные тебаина

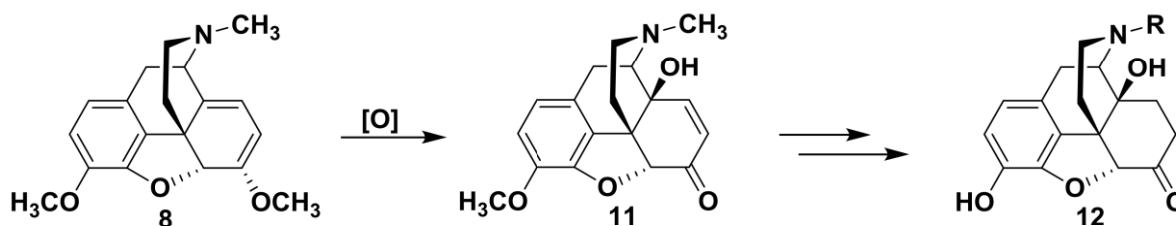
Из трех природных алкалоидов морфинанового ряда **1**, **2**, **8**, содержание которых в опиуме наиболее велико, тебаин (**8**) представляет наибольший синтетический интерес благодаря наличию в его структуре электронообогащенного диенового фрагмента в кольце *C*, что делает возможным окисление этого структурного элемента или его взаимодействие с диенофилами по реакции Дильса-Альдера с образованием 6,14-*эндо*-этиновых производных. В отличие от остальных морфинановых алкалоидов опиумного мака (основными из которых являются морфин и кодеин), сам тебаин является довольно токсичным соединением и оказывает возбуждающее действие на центральную нервную систему (ЦНС) [28],

однако многие его производные нашли широкое применение в медицине и ветеринарии в качестве лекарственных препаратов.

2.1.2.1. Окисление диеновой системы тебаина. Производные 14-гидрокси Кодеина

Окисление диеновой системы тебаина обычно проводят действием пероксида водорода [29-31], что приводит к получению 14-гидрокси Кодеина (**11**) с выходом 80-90%, который является ключевым прекурсором для получения соединений типа **12** (Схема 2.2). В качестве окислительного агента также можно использовать *m*-хлорпербензойную кислоту в смеси уксусной и трифторуксусной кислот (выход 74%) [32].

Схема 2.2.



Среди производных 14-гидрокси Кодеина особое значение имеют оксикодон (**13**) налоксон (**3**) и налтрексон (**14**) (Рисунок 2.5). Оксикодон (**11**), который получают гидрированием 14-гидрокси Кодеина, является агонистом МОР и широко используется в клинической практике в качестве анальгетика для лечения острой и хронической боли [33]. Налоксон (**3**) и налтрексон (**14**) – важнейшие антагонисты опиоидных рецепторов. Данные препараты являются незаменимыми средствами в хирургии, наркологии и других областях медицины для снятия симптомов отравления опиоидами и для диагностики опиоидных наркоманий. Также сообщается об эффективности налтрексона (**14**) при лечении алкогольной и наркотической зависимостей [3-4], компульсивного переедания и коррекции пищевого поведения [7].



Рисунок 2.5. Основные производные 14-гидрокодеинона.

2.1.2.2. Аддукты Дильса-Альдера тебаина с диенофилами. Соединения Бентли

Тебаин представляет собой метиловый эфир енола кодеинона. Наличие в молекуле тебаина (**8**) 6,8-диеновой функции, замещенной сильно донорной MeO-группой, делает его электронообогащенным диеном, который легко вступает в реакцию Дильса-Альдера с различными диенофилами.

В 1938 году были получены первые аддукты тебаина (**8**) с симметричными диенофилами, такими как малеиновый ангидрид [34], *n*-бензохинон и 1,4-нафтахинон [35].

Однако, наибольший интерес представляют аддукты тебаина с монозамещенными (несимметричными) этиленовыми диенофилами. Теоретически, 6,8-диеновая система Т-образной (Схема 2.1) молекулы тебаина может быть атакована молекулой диенофила $XCH=CH_2$ с α -стороны (т. е. со стороны, противоположной атому азота) либо с β -стороны (со стороны атома азота), приводя к образованию восьми различных изомеров (Рисунок 2.6). Однако, из-за стерических причин, реализуется только атака с β -стороны с образованием *эндо*-аддуктов, поскольку поход диенофила к сопряженной диеновой системе тебаина (**8**) в кольце *C* с α -стороны («снизу») стерически затруднен наличием колец *A*, *B* и *E*. В результате циклоприсоединения образуются исключительно *C*(7)-замещенные производные. Такая региоселективность объясняется поляризующим эффектом 6-OSn₃ группы на диеновую систему [36].

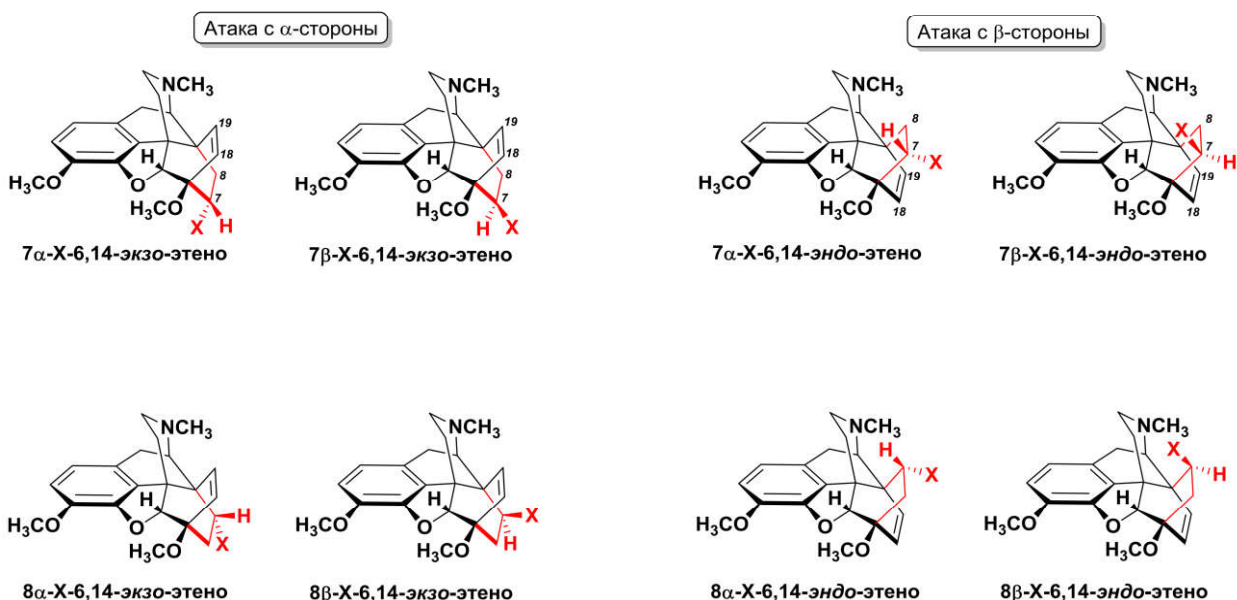
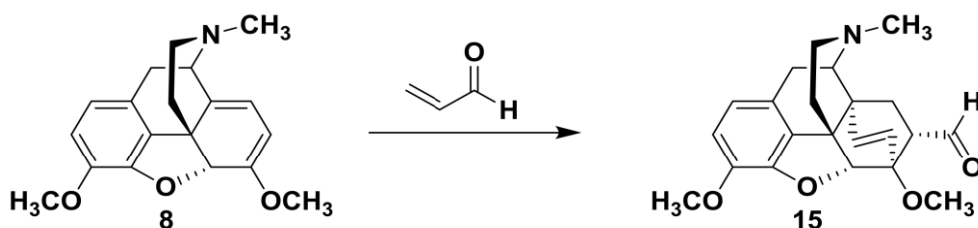


Рисунок 2.6. Восемь теоретически возможных изомеров реакции Дильса-Альдера тебаина (**8**) с молекулой типа $\text{CH}_2=\text{CH-X}$, выступающей в качестве ассиметричного диенофила.

Первый аддукт тебаина (**8**) с монозамещенными этиленами был описан советскими химиками [37], которые получили аддукт тебаина (**8**) с акролеином – тевиаль (**15**) (Схема 2.3). Взаимодействие **8** с акролеином (14 экв., без растворителя, кипячение 1 ч., или 1.8 экв., бензол, 65-70 °С, 4 ч.) приводит к образованию исключительно 7α-формильного производного (**15**) с выходами >85% и 57% соответственно.

Схема 2.3.



Наибольший вклад в изучение химии [4+2]-аддуктов тебаина и их производных внёс Кеннет Бентли (K. W. Bentley) [36], который вместе с коллегами, проведя в конце 1950-х – первой половине 1960-х годов реакции [4+2]-циклоприсоединения тебаина (**8**) с различными диенофилами и последующую

модификацию образующихся аддуктов, начал систематические исследования взаимосвязи «структура-активность» среди этих производных с целью поиска новых соединений, которые обладали бы более высокой анальгезирующей активностью и менее выраженными побочными эффектами. Именно Бентли ввел специальную номенклатуру для этого класса производных тебаина [36, 38], которая, позволив значительно сократить и упростить химические названия соединений, получила широкое распространение. Название тевинон (**16**) (Рисунок 2.7) он предложил для наиболее важного аддукта тебаина – с метилвинилкетон^{ом}. Восстановление тевинона приводит к образованию спирта, который называется тевинол (**17**). Иные же спирты, получаемые присоединением к **16** литий- или магниорганических соединений, рассматриваются как производные тевинола (например, метилтевинол образуется при реакции тевинона с MeMgI, *трет*-бутилтевинол – с *трет*-BuMgCl). Впоследствии все такие мостиковые соединения, а также их 18,19-дигидрированные аналоги (6,14-эндо-этановые производные) в литературе стали называть соединениями Бентли.

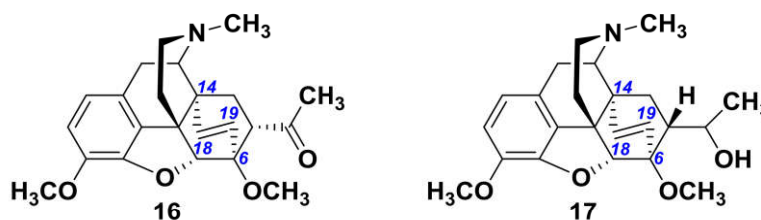


Рисунок 2.7. Структурные формулы тевинона (**16**) и тевинола (**17**)

Группой К. Бентли был получен ряд аддуктов тебаина с монозамещенными этиленовыми диенофилами. Наиболее ценным из них является тевинон (**16**), который получали с выходом 93% кипячением тебаина (**8**) в метилвинилкетоне в течение 1 ч с последующей отгонкой избытка диенофила и перекристаллизацией остатка из метанола. В ходе реакции также образуется 0.5% 7β -эпимера тевинона. При взаимодействии тебаина (**8**) с этилакрилатом наряду с 7α -эфиром также образуется некоторое количество 7β - производного (соотношение 94:6), а циклоприсоединение акрилонитрила к молекуле тебаина (**8**) приводит к получению смеси 1:1 7α - и 7β -нитрилов [27]. Реакция **8** в чистом этилвинилкетоне приводит к образованию 7α -пропионильного производного с выходом 80%. Если реакцию

проводить при кипячении в толуоле, то образуется 90% 7α -производного и 1.5% 7β -производного [39]. Взаимодействие **8** с эквимолярным количеством винилфенилкетона при кипячении в бензоле приводит к образованию исключительно 7α -бензоильного производного [40].

Однако с 1,1-дизамещенными этиленами реакции протекают сложно. Так, изопропенилметилкетон претерпевает полимеризацию в условиях реакции Дильса-Альдера с тебаином (**8**); аналогичный результат получен для метакролеина и метилметакрилата [41]. Взаимодействие тебаина (**8**) с различными диенофилами (Схема 2.4) и выход образующихся при этом аддуктов обобщены и указаны в Таблице 2.1.

Схема 2.4.

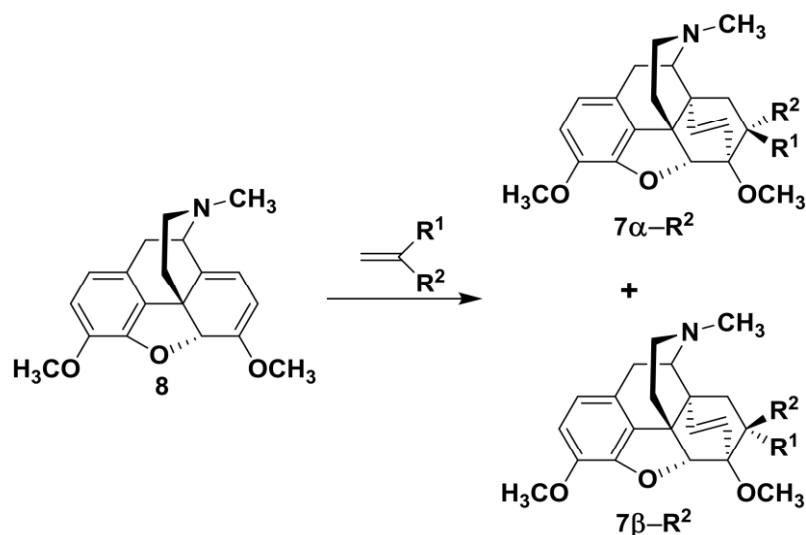


Таблица 2.1 – Аддукты Дильса-Альдера из реакции тебаина (**8**) с различными этиленовыми диенофилами.

R ¹	R ²	Соотношение эпимеров		Ссылка
		7α -R ²	7β -R ²	
H	COH	85	-	37
H	COCH ₃	95	5	36
H	COCH ₂ CH ₃	100	-	36
H	COC ₆ H ₅	100	-	40
H	CO ₂ CH ₃	100	-	36

H	CO ₂ CH ₂ CH ₃	94	6	36
Cl	CO ₂ CH ₃	-	100	41
Br	CO ₂ CH ₂ CH ₃	-	100	41
OAc	CO ₂ CH ₂ CH ₃	30	70	41
H	CN	50	50	36
CH ₃	CN	-	100	41
Cl	CN	25	75	41
H	SO ₂ CH ₃	100	-	42
H	SO ₂ CHCH ₂	100	-	42

Изначальной причиной подробного исследования соединений с каркасом тевинона (**16**) явилось выдвинутое К. Бентли и Д. Харди (D. Hardy) предположение, что более жесткая в отношении конформационной подвижности молекула может более специфично взаимодействовать с конкретным подтипом опиоидного рецептора, отвечающего за анальгетический эффект, и не будет взаимодействовать с другими рецепторами, вызывающими нежелательные побочные эффекты [43]. Эта рабочая теория привела их к синтезу многих замещенных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидротейбаинов **18** (Рисунок 2.8). Сравнение анальгетической активности в тестах *in vivo* (крысы, клипсирование хвоста) серий замещенных тевинонов **19** и тевинолов **18** показало, что наиболее активными являются тевинолы, содержащие третичную спиртовую группу в положении С(20) (Таблица 2.2) [44, 45].

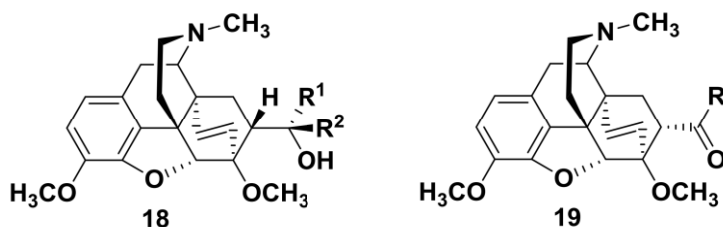


Рисунок 2.8. Структурные формулы тевинолов (**18**) и тевинонов (**19**)

Таблица 2.2 – Анальгетическая активность замещенных тевинонов (19) и тевинолов (18).

Тевиноны (19)		
R	Анальгетический эффект (крысы, клипсирование хвоста)	
H	0,6 ^a	
CH ₃ (16)	1,2	
<i>изо</i> -Bu	9,0	
Ph	0,7	
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	0,03	
Вторичные тевинолы (18)		
R ¹	R ²	Анальгетический эффект (крысы, клипсирование хвоста)
H	CH ₃	1
CH ₃	H	0,09
H	CH(CH ₃) ₂	5,3
H	Циклогексил	9,0
H	C ₆ H ₅	0,01
H	CH ₂ C ₆ H ₅	7,6
Третичные тевинолы (18)		
CH ₃	CH ₃	4,4
CH ₃	CH ₂ CH ₃	13
CH ₃	<i>n</i> -Pr	59
CH ₃	<i>n</i> -Bu	56
CH ₃	<i>n</i> -Pent	25
CH ₃	Ph	0,04
CH ₃	PhCH ₂	75
CH ₃	Ph(CH ₂) ₃	300
CH ₂ CH ₃	CH ₃	0,5
<i>n</i> -Pr	CH ₃	7

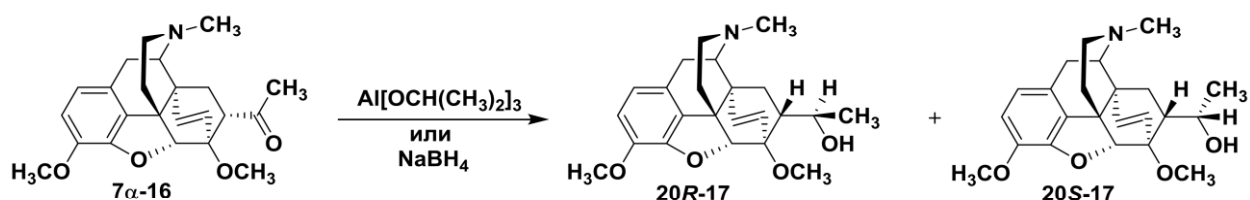
^aОтносительно морфина = 1

Основываясь на этих данных, можно проследить влияние длины алкильной цепи на активность замещенных тевинолов. Также показана разница в активности диастереомеров с одинаковыми заместителями при C(20): спирты **18**, в которых R¹ = CH₃, обычно более активны, чем их C(20)-эпимеры.

Поэтому, наибольший интерес представляет получение третичных тевинолов. Обычно их получают из 7α-замещенных кетонов (тевинон (**16**) и его гомологи) или сложных эфиров 7α-карбоновой кислоты (тевиноатов) взаимодействием с металлоорганическими соединениями.

Карбонильная группа тевинона (**16**) может быть восстановлена до вторичных спиртов. При взаимодействии кетона (**16**) с изопропилатом алюминия образуется только вторичный спирт 20*R*-**17** (Схема 2.5), хотя при использовании боргидрида натрия получается смесь C(20)-эпимерных спиртов 20*R*-**17** и 20*S*-**17** в соотношении 1:1 [38]. Стереоселективность протекания реакции восстановления по Меервейну-Пондорфу объясняется затрудненным вращением вокруг связи C(7)-C(20) из-за образования циклического шестичленного переходного состояния, в котором происходит перенос водорода с образованием единственного диастереомера 20*R*-**17**.

Схема 2.5.

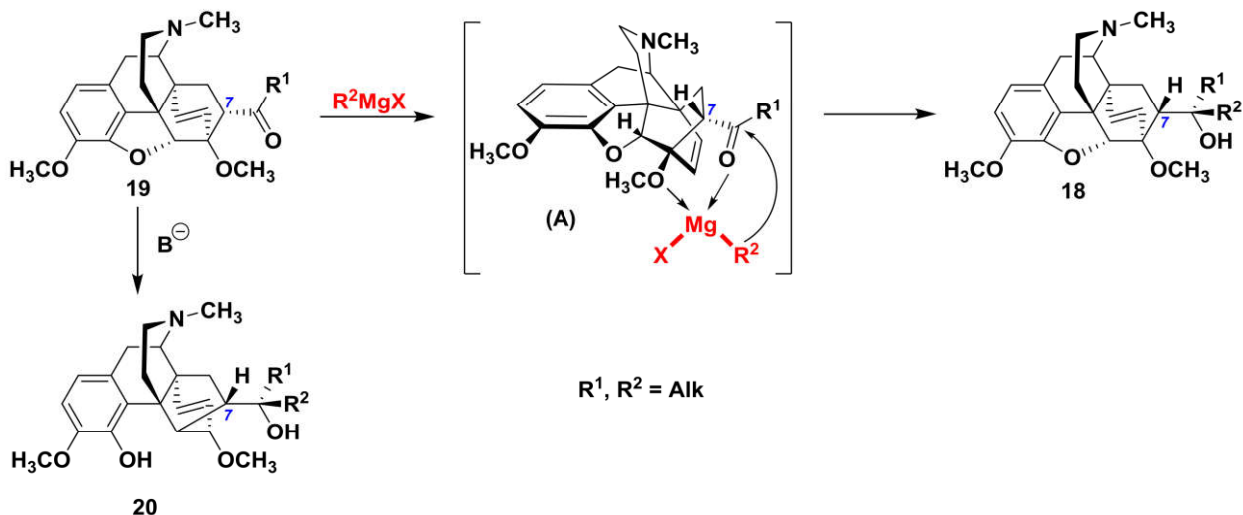


В целом же, реакции 7α-замещенных кетонов типа **19** с реактивами Гриньяра R²MgX, могут приводить к целому ряду продуктов вследствие одновременного протекания нескольких конкурентных процессов (Схема 2.6) [44]:

1. Присоединение реактива Гриньяра по карбонильной группе кетонов **19**, приводящее к образованию смеси диастереомерных третичных спиртов **18**;
2. Побочная реакция восстановления, протекающая при наличии в R²MgX β-водородных атомов и приводящая к образованию вторичных спиртов 20*R*-**17** (минорный продукт) и 20*S*-**17** (основной продукт) (Схема 2.5);

3. Катализируемая основаниями перегруппировка исходных кетонов **19** до соответствующих фенолов **20** (Схема 2.6).

Схема 2.6.

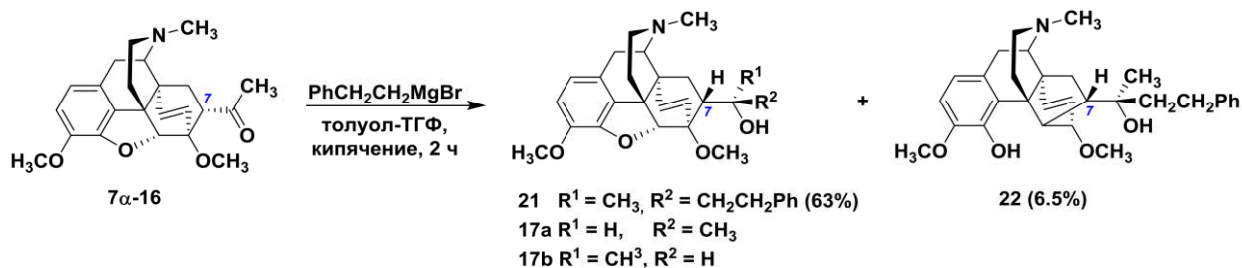


Обычно присоединение $R^2\text{MgX}$ протекает с высокой степенью стереоселективности. Асимметрическая индукция объясняется образованием шестичленного хелатного интермедиата в процессе присоединения реактива Гриньяра. Атом магния в реактиве Гриньяра может одновременно координироваться с атомами кислорода как 6-метокси так и 7 α -ацетильной групп с образованием интермедиата (A) (Схема 2.6). Атака группы R^2 из $R^2\text{MgX}$ менее затруднена с β -стороны по сравнению с направлением атаки со стороны 6,14-моста (α -сторона) [37]. При отсутствии заместителя в положении С(6) образования хелата не происходит, что приводит к потере стереоселективности [47, 48].

Наиболее комплексным примером реакции Гриньяра с 7 α -замещенными кетонами служит взаимодействие тевинона (**16**) с 2-фенилэтилмагниибромидом (Схема 2.7). Реакция протекает с высокой степенью стереоселективности и приводит к образованию третичного спирта **21** с 20*R*-конфигурацией хирального центра в качестве основного продукта (63%). Колоночной хроматографией на силикагеле также были выделены побочные продукты: фенол **22**, образующийся в результате основно-катализируемой перегруппировки (6.5%) и смесь эимерных вторичных спиртов 20*R*-**17** и 20*S*-**17** с суммарным выходом 1.7%, образующаяся в

результате побочной реакции восстановления карбонильной группы β-водородными атомами молекулы реактива Гриньяра [49].

Схема 2.7.

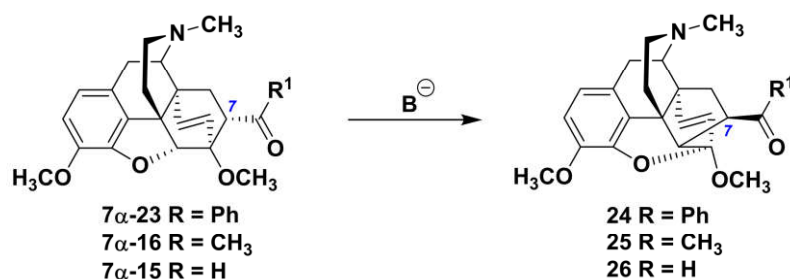


2.1.3. Перегруппировки тевинонов и тевинолов

2.1.3.1. Основно-катализируемые перегруппировки

Как уже было отмечено, одним из побочных процессов взаимодействия магнийорганических соединений с тевинонами является протекание основно-катализируемой перегруппировки, которая приводит к образованию фенолов типа **20**. В попытках установить равновесие между 7α - и 7β - формами непентона (**23**) и тевинона (**16**), группа К. Бентли изучала возможность протекания обратимой енолизации 7α -кетонов под действием боргидрида натрия в метаноле. Однако в данных условиях непентон (**23**), как и тевинон (**16**), подвергается катализируемой основанием перегруппировке в изонепентон **24** и изотевинон **25** соответственно. Аналогичные перегруппировки были обнаружены и для других аддуктов тебаина с 7α -электроноакцепторными заместителями (CHO, COOR, CN) (Схема 2.8) [50].

Схема 2.8.

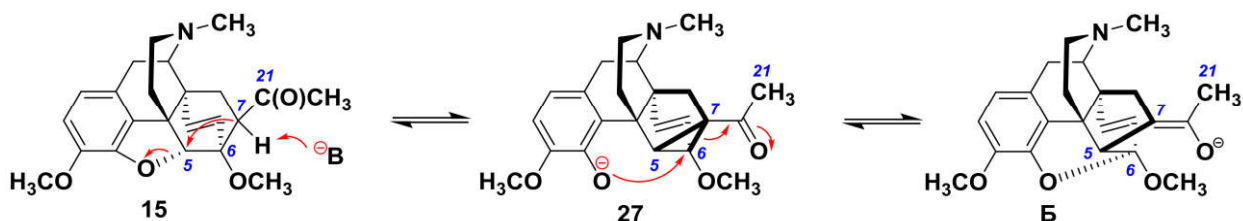


Реакция инициируется отщеплением протона (Схема 2.9) под действием основания от атома С(7), который обладает повышенной кислотностью из-за

наличия соседней карбонильной группы. Несмотря на то, что тевинон (**16**) может подвергаться енолизации в результате элиминирования протона из положения С(21) вследствие кинетического контроля, в обратимых условиях происходит отщепление протона от атома С(7) с образованием енолят-иона, в котором атом С(7) больше не является асимметрическим. Далее происходит внутримолекулярная атака С(7)-аниона на атом С(5), приводящая к раскрытию 4,5-эпоксидного мостика с образованием фенолят-иона и циклопропанового интермедиата **27**, судьба которого зависит от заместителя при С(7).

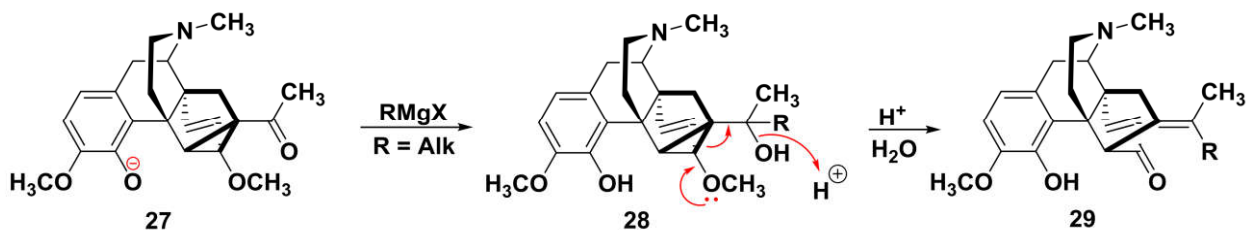
Если других реагентов в реакционной смеси нет и заместитель при С(7) является сильным электроноакцептором, то циклопропановое кольцо может раскрываться атакой фенолят-иона по атому С(5), что приводит к исходному тевинону (**16**), или по атому С(6), что приводит к образованию енольной формы **Б** продукта перегруппировки **25** (Схема 2.9).

Схема 2.9.



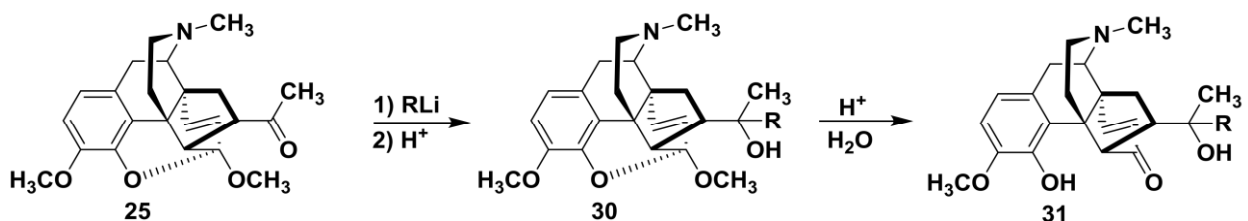
При наличии в реакционной смеси достаточного избытка реактива Гриньяра промежуточно образующийся кетон **27** может вступать с ним в реакцию, приводя к образованию (после гидролиза промежуточного магниевого алкоголята) соответствующих третичных спиртов типа **28**, содержащих циклопропановый фрагмент. Продукты перегруппировки неустойчивы по отношению к кислотам и быстро подвергаются гидролизу до алкенов общей формулы **29** (Схема 2.10).

Схема 2.10.



Кетон **25**, образующийся из енолята, может реагировать с литийорганическими соединениями приводя к образованию содержащих кетальный фрагмент третичных спиртов **30**, которые также легко подвергаются гидролизу до кетоспиртов **31** (Схема 2.11).

Схема 2.11.



Группой Х. Нагасэ (H. Nagase) в процессе синтеза производных соединения KNT-63 (Рисунок 2.9), которое показало сильный анальгетический эффект в тестах *in vivo* (мыши, тест «укусные корчи») [51] была обнаружена аналогичная перегруппировка. Показано, что обработка амида **32** гидридом натрия при кипячении в циклопентилметиловом эфире приводит к образованию продукта основно-катализируемой перегруппировки **33** с выходом 77% (Схема 2.12) [52].

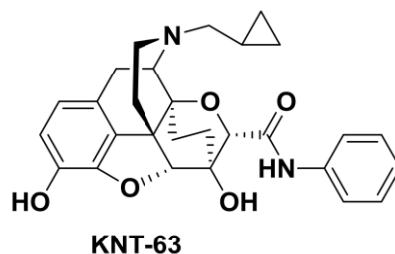
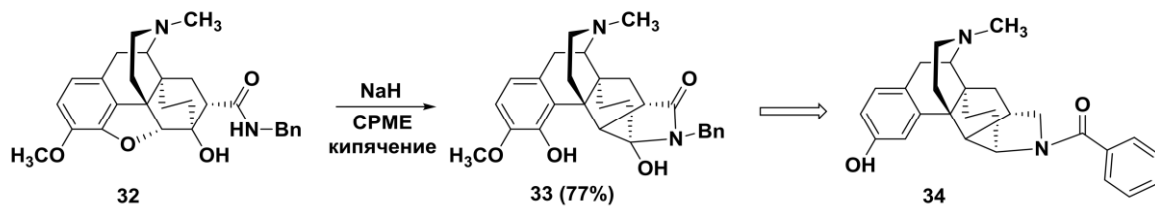


Рисунок 2.9. Структурная формула соединения KNT-63.

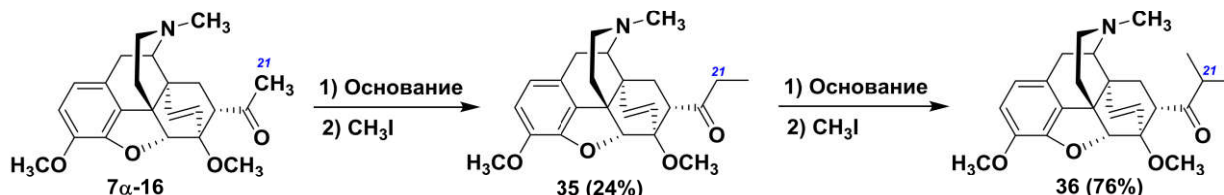
Схема 2.12.



Соединение **33** было превращено в производное **34** в несколько стадий (Схема 2.12). Сообщается, что такое азатрициклодекановое производное **34** обладает высокой селективностью, афинностью и сильной агонистической активностью в отношении ДОР, а также проявляет мощный антиноцицептивный¹ эффект в тестах *in vivo* (мыши, тест «уксусные корчи») [53].

Как уже было отмечено, C(7)-карбанион тевинона (**16**) образуется лишь в силу обратимости енолизации (термодинамический контроль). Первоначальная енолизация кетона является кинетически контролируемым процессом и осуществляется из положения C(21). Используя такой подход, можно получать продукты реакций по атому углерода C(21) (Схема 2.13) [54]. Последовательная енолизация/метилирование тевинона (**16**), однако, дает низкий выход 21-метилтевинона **35** (24%). Авторы объясняют такой низкий выход использованием метилйодида, который не обладает достаточной электрофильностью. Тем не менее, вводя кетон **35** в аналогичную реакцию, был получен продукт **36** с выходом уже 76%, а дополнительная стадия енолизации/метилирования кетона **36** позволила получить кетон, содержащий *трет*-бутильную группу в положении C(20) с выходом 57% (на схеме не указан).

Схема 2.13.



¹ Антиноцицепция – подавление активности рецепторов боли (ноцицепторов).

В продолжение изучения обратимой изомеризации 7α -кетонов, Я. Мартон (J. Marton) и др. исследовали возможность протекания данного процесса в диполярных апротонных растворителях с использованием оснований со слабым нуклеофильным характером [39]. Так, обработка различных тевинонов диазабициклоундеценом (DBU) при кипячении в ацетонитриле способствует протеканию эпимеризации при C(7) (Схема 2.14, Таблица 2.3). В некоторых случаях помимо C(7)-эпимеров образуется и продукт перегруппировки **25**.

Схема 2.14.

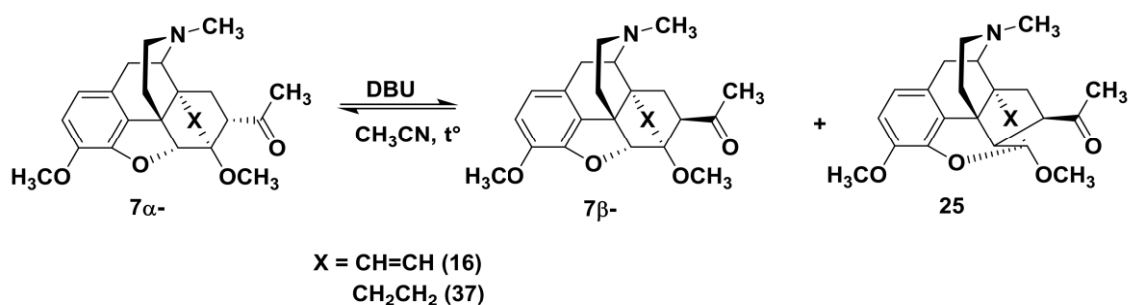


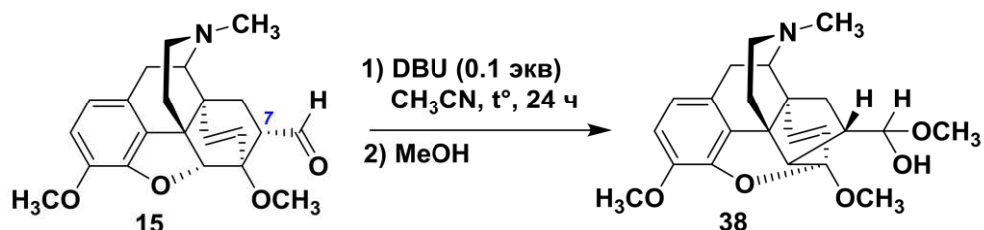
Таблица 2.3 – Условия проведения обратимой эпимеризации тевинонов под действием DBU и соотношение образующихся эпимеров.

Исходный кетон	Условия	Соотношение продуктов (%)		
		7α -	7β -	изо- (25)
7α - 16	DBU (1 экв), CH_3CN , кипячение, 7 часов	81.5	18.5	0
7β - 16	DBU (0.1 экв), CH_3CN , кипячение, 24 часа	65.5	12.5	22.0
7α - 37	DBU (0.1 экв), CH_3CN , кипячение, 24 часа	82.3	17.7	0
7β - 37	DBU (0.1 экв), CH_3CN , кипячение, 24 часа	52	48	

Тевиналь (**15**) в данных условиях не подвергается эпимеризации при C(7) и единственным продуктом является изомеризованное соединение **38** (Схема 2.15), образование которого авторы объясняют присоединением метанола к формильной

группе в продукте перегруппировки альдегида **15** в процессе перекристаллизации из метанола.

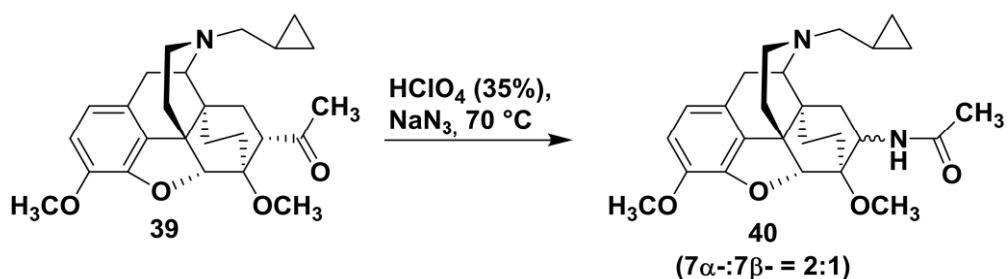
Схема 2.15.



2.1.3.2. Кисотно-катализируемые перегруппировки

Показано, что $7\alpha/7\beta$ изомеризация может также протекать и в кислотных условиях. При попытке получить 7α -ацетиламинопроизводное **40** по реакции Шмидта исходя из *N*-циклопропилметил-18,19-дигидротевинона **39** обработкой 35%-ой водной HClO₄ и NaN₃ при 70 °C получили смесь 7α - и 7β -ацетиламинопроизводных **40** в соотношении 2:1 (Схема 2.16) [55].

Схема 2.16.

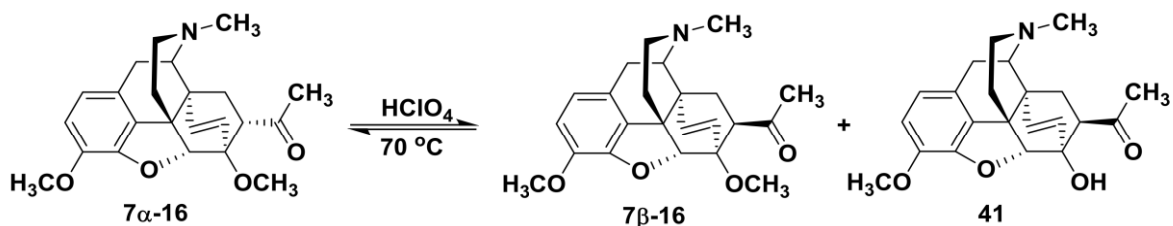


Было выдвинуто предположение, что в ходе реакции протекает кислотно-катализируемая эпимеризация через образование енола, которая конкурирует с перегруппировкой Шмидта и приводит к образованию смеси 7α -/ 7β -эпимерных кетонов. Для подтверждения данной гипотезы была проведена аналогичная реакция в отсутствие NaN₃, в ходе которой получена смесь 7α -**39**/ 7β -**39** также в соотношении 2:1.

В реакции Шмидта 7α -дигидротевинон (7α -**37**) по сравнению с его *N*-циклопропилметильным аналогом (**39**) образует меньше 7β -эпимера (7β -**37**) (соотношение 7α -**37** : 7β -**37** = 3:1), но при этом количество 7β -**37** после обработки

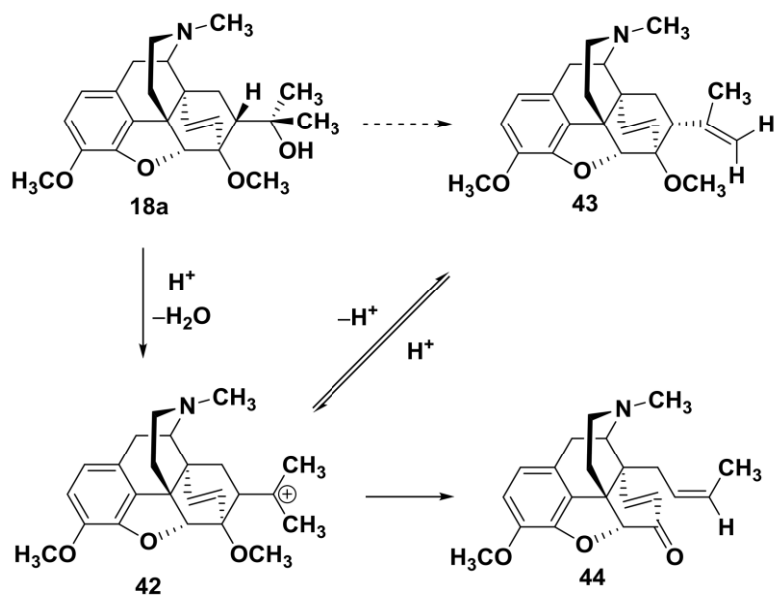
только HClO_4 чуть выше и составляет 40%. При обработке 7α -тевинона (7α -16) исключительно HClO_4 при 70°C была обнаружена небольшая степень превращения его в 7β -тевинон (17% 7β -16), наряду со вторым продуктом, идентифицированным как 6-О-деметилтевинон (**41**) (Схема 2.17). В аналогичных условиях 7β -тевинон (7β -16) превращался практически полностью в 7α -тевинон (7α -16), что подтверждает существенно большую стабильность 7α -кетона по сравнению с его 7β -эпимером [55].

Схема 2.17.



В литературе также описаны катализируемые кислотой перегруппировки тевинолов. В кислой среде эти спирты образуют третичный карбокатион (**42**), который может превратиться в олефин (**43**) с потерей протона или подвергнуться раскрытию цикла с образованием 14-алкенилкодеинона (**44**) (Схема 2.18) [56].

Схема 2.18.

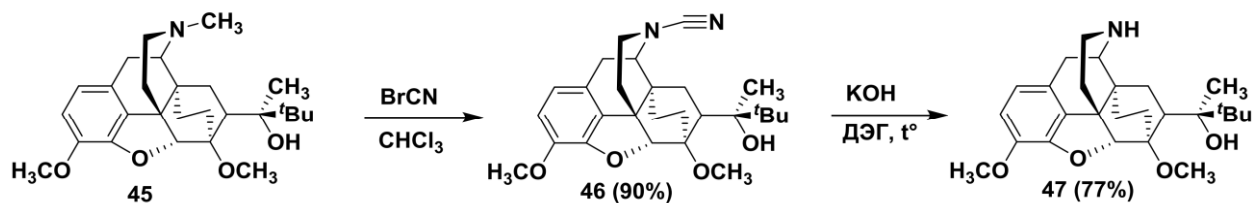


2.1.4. Методы *N*- и *O*-деметилирования

N-Деметилирование, (т. е. удаление *N*-метильной группы, формально, получение *N*-норпроизводных), является одной из важнейших трансформаций в химии морфинановых алкалоидов, так как известно, что заместители у атома азота влияют на фармакологическую активность данных полусинтетических опиоидов [44]. Наиболее распространенными заместителями при атоме *N*(17) являются метильный, аллильный, циклопропилметильный и циклобутилметильный. Так, известные антагонисты опиоидных рецепторов, налтрексон и дипренорфин – содержат циклопропилметильный заместитель у атома азота, налоксон – аллильный, а циклобутилметильный заместитель содержится в таких анальгетиках как буторфанол и налбуфин. Получение таких производных включает стадию *N*-деметилирования с образованием соответствующего *N*-норпроизводного и его дальнейшее алкилирование или ацилирование с последующим восстановлением. Таким образом, стадия *N*-деметилирования является одной из ключевых в синтезе лекарственных субстанций данного ряда.

Одним из старейших методов *N*-деметилирования, который нашел широкое применение в химии морфинановых алкалоидов, является реакция фон Брауна [57, 58], которая заключается в нуклеофильной атаке третичного атома азота бромцианом. Образующееся *N*-цианопроизводное подвергают гидролизу или восстановлению гидридами металлов с образованием соответствующего *N*-норпроизводного. Однако высокая токсичность BrCN снижает ценность этого метода. Другим ограничением является невозможность его использования для соединений, содержащих ОН-группу в положении С(3) и 6,8-диеновую систему (напр., тебаин (**8**)) [59]. Одним из примеров использования данного метода является *N*-функционализация тевинола **45**: *N*-цианопроизводное (**46**) было получено с выходом 90%, а его гидролиз привел к образованию вторичного амина (**47**) с выходом 77% (Схема 2.19) [60].

Схема 2.19.

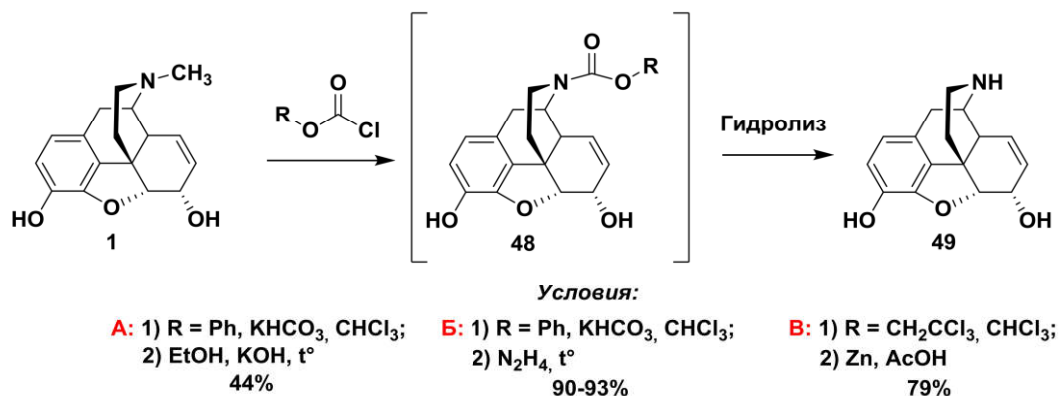


Другим распространенным методом *N*-деметилирования является использование хлорформиатов (Схема 2.20) [59, 61, 62]. Классическими реагентами являются метил-, этил-, бензил- и фенилхлорформиаты. Недостатком данного метода является высокая токсичность используемых реагентов и необходимость использования жестких условий (гидролиз сильными кислотами или основаниями) для расщепления промежуточно образующегося карбамата с образованием целевого *N*-норпроизводного. Последняя проблема была частично решена использованием гидразина, в присутствии которого условия реакции становятся мягче, а также увеличивается выход целевых продуктов [58].

Другими реагентами на основе хлорформиатов являются 2,2,2-трихлорэтилхлорформиат, винилхлорформиат и α -хлорэтилхлорформиат [58]. Они являются высокоселективными и эффективными реагентами для проведения *N*-деметилирования. Промежуточные карбаматы могут быть расщеплены в достаточно мягких условиях (гидролиз разбавленной HCl), однако эти реагенты являются дорогостоящими.

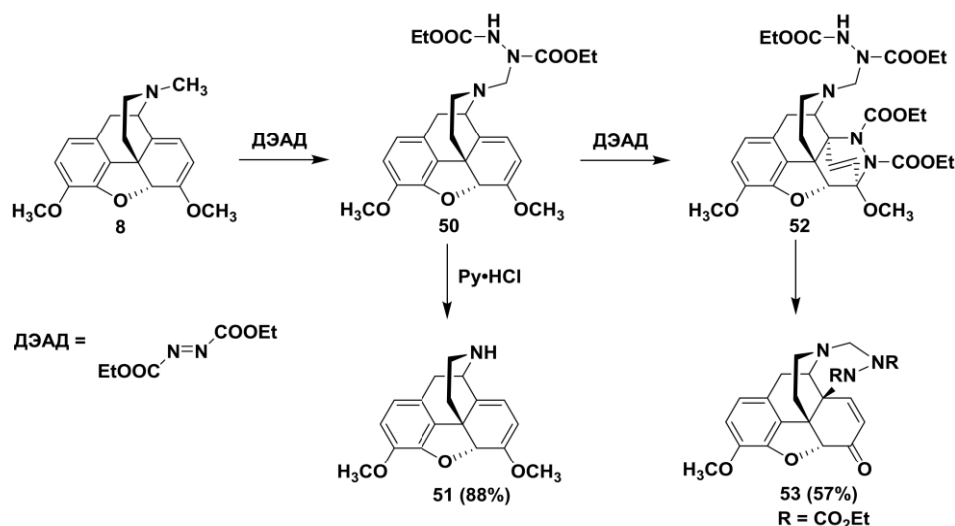
Так, *N*-деметилирование морфина (**1**) с использованием фенилхлорформиата приводит к образованию *N*-норморфина (**49**) с выходом 44% (Схема 2.20, Условия А) [63]. Если проводить разложение промежуточного карбамата **48** с использованием гидразина, то выход **49** возрастает до 90-93% (Схема 2.20, Условия Б) [64]. Использование 2,2,2-триэтилхлорформиата менее эффективно и приводит к получению **49** с выходом 79% (Схема 2.20, Условия В) [56].

Схема 2.20.



Наиболее эффективным и безопасным реагентом для проведения *N*-деметиляции оказался диэтилазодикарбоксилат (ДЭАД) [66-70]. Несмотря на то, что данный реагент является аза-диенофилом, *N*-метильный фрагмент тебаина (**8**) реагирует с ним быстрее, чем метоксидиеновый. При добавлении 1 экв. ДЭАД образуется соединение **50**, обработка которого гидрохлоридом пиридина приводит к получению *N*-нортебаина (**51**) с выходом 88%. При избытке ДЭАД диеновая система **50** подвергается [4+2]-циклоприсоединению и образующийся интермедиат **52** подвергается необычной перегруппировке с образованием **53** с выходом 57% (Схема 2.21) [71].

Схема 2.21.

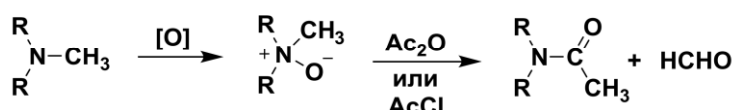


Огромное количество статей посвящено изучению реакции Полоновского и поиску новых эффективных катализаторов данного процесса. Реакция

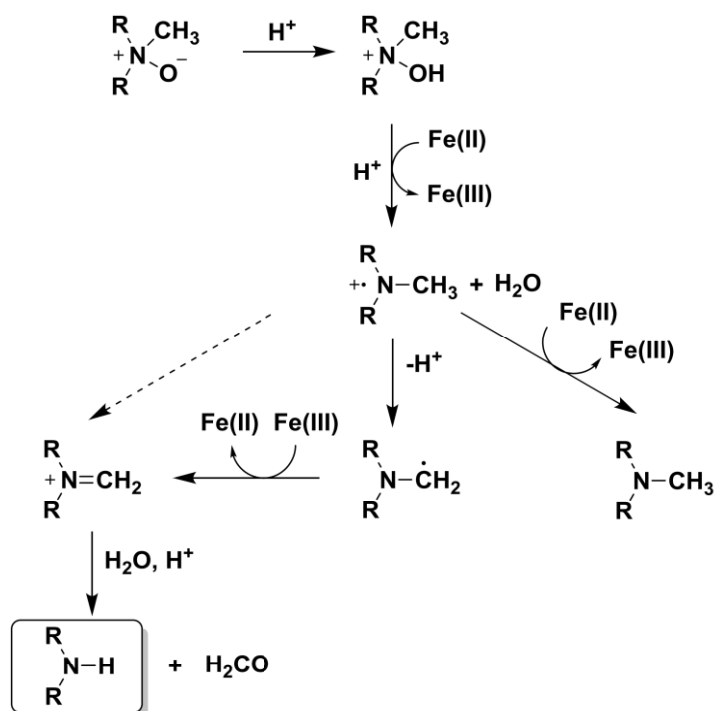
Полоновского представляет собой эффективный двухстадийный метод *N*-деметилирования третичных аминов, которые превращают в соответствующие *N*-оксиды при использовании окислительного агента, обычно пероксида. *N*-Оксид далее реагирует с «активирующим агентом» (катализатором), что приводит к образованию продукта *N*-деметилирования. В «классической» реакции Полоновского в качестве катализатора используют различные ацетилирующие агенты, которые при взаимодействии с *N*-оксидами дают соответствующие *N,N*-диалкилацетамиды (Схема 2.22). Гидролиз последних приводит к получению *N*-норпроизводного. В «неклассической» реакции Полоновского *N*-оксид взаимодействует с солью или комплексом железа(II) или с железом(0), что приводит к последовательным стадиям одноэлектронного переноса и в конечном итоге дает соответствующий ион иминия, который гидролизуется до *N*-деметилированного продукта.

Схема 2.22.

Классическая реакция Полоновского:



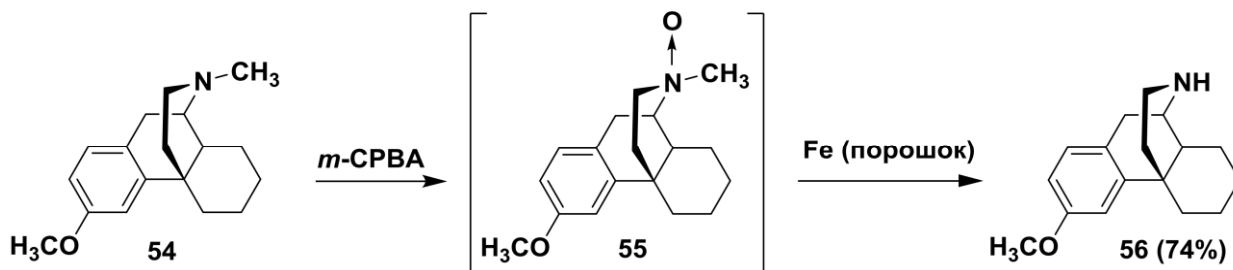
Неклассическая реакция Полоновского:



Ранее было обнаружено, что ряд реагентов на основе Fe(II), таких как FeSO₄ * 7H₂O [72, 73] и тетра(4-сульфофенил)порфирин (TPPS) – порфирин, содержащий Fe(II) [74, 75], а в последнее время – Fe(0), например, порошок железа и нержавеющая сталь [76-78] являются эффективными катализаторами *N*-деметилирования. Возможно даже использовать комплексы трёхвалентного железа типа Fe(III)-TAML (TAML = тетраамидо-макроциклический лиганд) [79] и различные замещенные ферроцены [80].

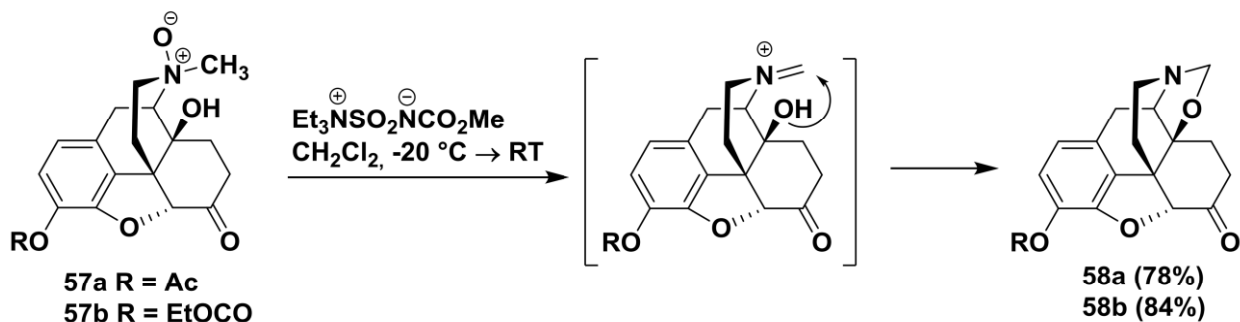
Неклассическая реакция Полоновского была продемонстрирована в условиях проведения реакции в потоке на примере *N*-деметилирования декстрометорфана (**54**) в две последовательные стадии [81]. Промежуточный *N*-оксид (**55**) не выделяли, а сразу пропускали через колонку, заполненную диспергированным порошком железа с получением *N*-нордекстрометорфана (**56**) с выходом 74% (Схема 2.23). Такая адаптация реакции Полоновского к условиям непрерывного потока дает преимущества как в объединении двух стадий в одну, так и в обеспечении масштабируемости процесса.

Схема 2.23.



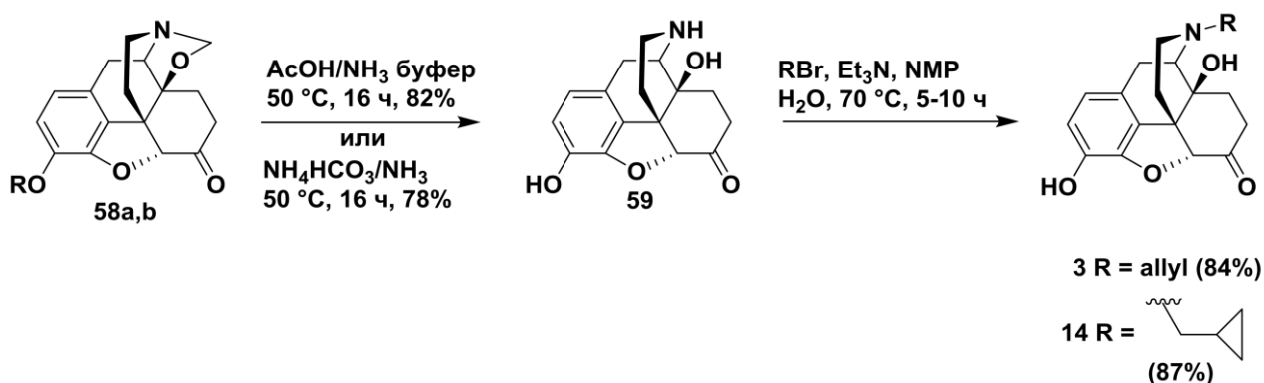
Группа авторов сообщила [82] о неожиданной реакции реактива Бёрджесса [метил-*N*-(триэтиламмонийсульфонил)карбамат] с 3-*O*-защищенными-*N*-оксидами оксиморфона (**57a,b**), приводящей к получению соответствующих оксазолидинов (**58a,b**) (Схема 2.24).

Схема 2.24.



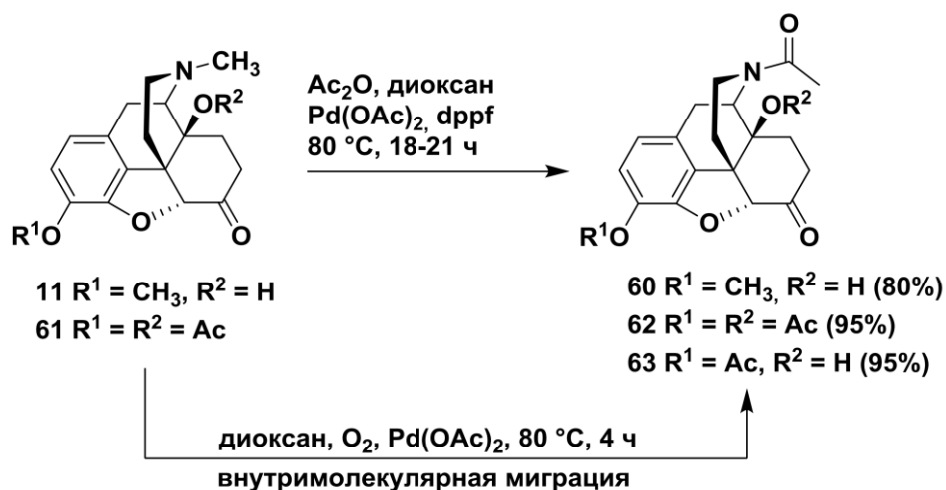
Гидролиз продуктов **58a** и **58b** в кислотных или основных буферных условиях приводит к образованию чистого фенола (нороксиморфона) **59**, который далее алкилируется до известных антагонистов налоксона (**3**) и налтрексона (**14**) с общим выходом 55-65% (Схема 2.25).

Схема 2.25.



В 2008 г. был разработан метод палладий-катализируемого окислительного *N*-деметилования морфиновых алкалоидов в присутствии ангидридов кислот в кипящем диоксане [83]. Однако, провести *N*-деметилование/ацилирование морфина (**1**), кодеина (**2**) и оксикодона (**11**) в данных условиях не удалось. В попытках решить данную проблему А. Макара (А. Machara) и коллеги обнаружили, что обработка оксикодона (**11**) уксусным ангидридом в присутствии 5-10 мол.% dppf [бис(дифенилфосфино)ферроцен] и Pd(OAc)₂ в диоксане при 80 °C приводит к *N*-ацетилоксикодону **60** в виде смеси двух амидных ротамеров с выходом 80% (Схема 2.26) [84]:

Схема 2.26.



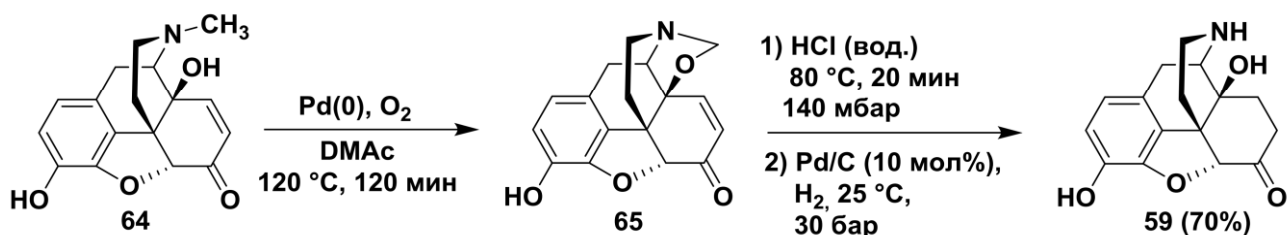
Дальнейшие исследования показали, что решающим параметром является наличие и концентрация кислорода, а не свободного лиганда. Этот же подход применяли к бис(6-*O*,14-*O*-ацетил)оксиморфону **61** для получения соответствующего *N*-ацетильного производного **62** с выходом 95% (Схема 2.26). В аналогичных условиях, но в отсутствие Ac_2O , из ацетата **61** было получено *N*-ацетильное производное **63** с выходом 95% в результате внутримолекулярного переноса ацильной группы (Схема 2.26). Наилучшие выходы **62** были получены при использовании 2-5 мол.% $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ в диоксане в атмосфере кислорода.

Отдельно стоит отметить ряд новаторских работ по разработке дешевого и надёжного метода получения нороксиморфона (**59**), проведенных группой под руководством О. Каппе (О. Карре). Данное соединение является важным промежуточным продуктом в синтезе антагонистов опиоидных рецепторов – налоксона (**3**) и налтрексона (**14**).

Удобным исходным соединением для синтеза нороксиморфона (**59**) является легкодоступный 14-гидроксиморфинон (**64**), который, к сожалению, не подвергается окислению с использованием подхода, описанного в работе [84]. Б. Гутман (В. Gutmann) и соавт. [85] показали, что аэробное окисление **64** протекает при кипячении в полярных апротонных растворителях (например, диметилацетамиде или диметилсульфоксиде (ДМСО)) и использовании нульвалентного палладия в качестве катализатора. Неожиданно оказалось, что продуктом такой реакции является полициклический 1,3-оксазолидин (**65**),

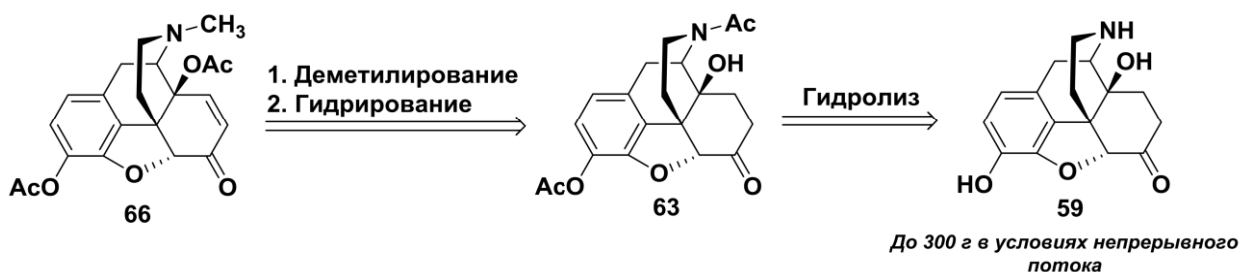
гидролиз и гидрирование которого приводит к получению целевого нороксиморфона (**59**) (Схема 2.27). Для решения проблем, связанных с реакциями с молекулярным кислородом в гетерогенной системе жидкость-газ, данную реакцию проводили в проточном реакторе и получали нороксиморфон (**59**) с достаточно хорошим выходом (70%).

Схема 2.27.



На основе процесса *N*-деметилирования/ацилирования оксиморфон-3,14-диацетата (**61**), предложенного в работе [84], был разработан масштабируемый и надёжный метод катализируемого палладием *N*-деметилирования 14-гидроксиморфинон-3,14-диацетата (**66**) в условиях непрерывного потока с использованием кислорода в качестве окислителя [86]. В оптимизированных условиях было обработано 10 литров реакционной смеси. Последующее гидрирование сырой смеси в реакторе с насадочной колонной, заполненной Pd/Al₂O₃, и гидролиз **63** позволили получить 300 г чистого нороксиморфона (**59**) (Схема 2.28).

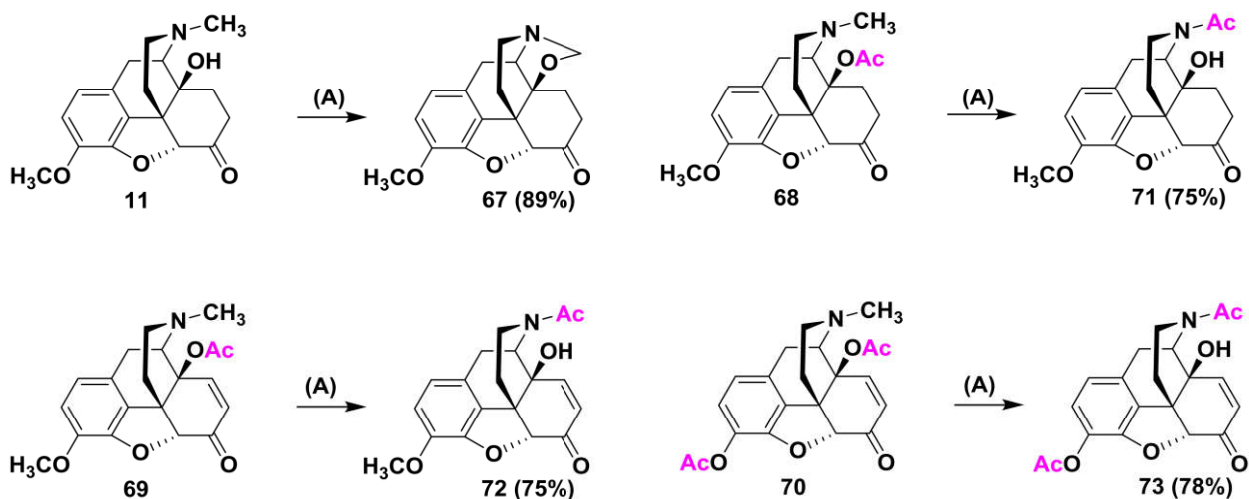
Схема 2.28.



Продолжая поиски «зеленого» метода *N*-деметилирования, было выдвинуто предположение, что в подходящих электрохимических условиях *N*-метильная группа может подвергаться анодному окислению до соответствующих иминиевых

катионов в двухэлектронном процессе. Захват иминиевого катиона 14-гидроксигруппой или перенос ацильной группы с аналогичной позиции будет приводить к образованию интермедиатов, которые будут превращаться в целевые *N*-норпроизводные после кислотного гидролиза [87]. В результате ряда реакций по оптимизации процесса электрохимического *N*-деметилования оксикодона (**11**) были определены оптимальные условия: использование смеси MeCN/MeOH 4:1, использование Et₄NBF₄ в качестве фонового электролита, а также 20%-ый избыток заряда (2.4 Ф/моль, 116 мин) при токе 5 мА. Окисление оксикодона (**11**) приводит к образованию оксазолидина **67** с высокой конверсией (84%) и селективностью (94%) (Схема 2.29), продукт выделяли колоночной хроматографией на нейтральном оксиде алюминия. Выход составил 89% исходя из прореагировавшего оксикодона (**11**) Электрохимическому окислению также успешно подвергали *O*-ацетилноксикодон (**68**), *O*-ацетилкодеинон (**69**) и 3,14-*O*-диацетил гидроксиморфинон (**70**) (Схема 2.29). Эти процессы протекают по механизму *O,N*-ацильного переноса. Все полученные продукты **67**, **71-73** легко превращаются в соответствующие *N*-норпроизводные после кислотного гидролиза.

Схема 2.29.

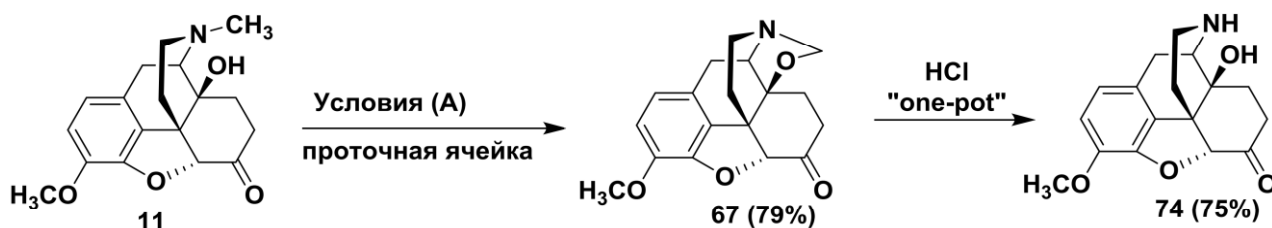


Условия (А): (+)C/Fe(-), бездиафрагменная ячейка, MeCN/MeOH 4:1, Et₄NBF₄ (0,1 M), RT, 5 мА, 2.4 Ф/моль (116 мин).

Данные условия были перенесены на модель проточной электрохимической ячейки, окисление оксикодона (**11**) в которой дало оксазолидиновый интермедиат **67** с практически аналогичной конверсией и селективностью. Обработка реакционной смеси соляной кислотой привела после выделения и очистки к

получению целевого *N*-норпроизводного **74** с выходом 75% (Схема 3.30). Особым достоинством данного метода является отсутствие необходимости использования инертной атмосферы и безводных растворителей.

Схема 3.30.



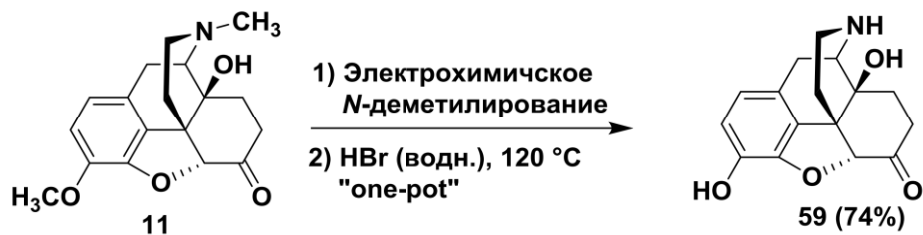
Условия (A): (+)C/Fe(-), MeCN/MeOH 4:1, Et₄NBF₄ (0,1 M), RT, 5 mA, 2,4 Ф/моль (116 мин).

Однако для промышленного применения данная методика имеет некоторые недостатки: необходимость проведения колоночной хроматографии и использование Et₄NBF₄, который не регенерируется в ходе реакции, достаточно дорог и довольно токсичен. Ещё одним недостатком является использование системы растворителей MeCN/MeOH, которая также не является достаточно безопасной и экологичной.

В связи с вышеописанными недостатками, группа О. Каппе продолжила разрабатывать экологичный и надёжный метод электрохимического *N*-деметилирования. Было предложено использование безопасного и недорогого KOAc в качестве фонового электролита [88]. Первоначальный скрининг растворителей показал, что комбинация KOAc и этанола при 20%-ом избытке заряда (2,4 Ф/моль) и токе 5 mA обеспечивает превосходную селективность. Использование данного подхода позволяет проводить мультиграммовый электролиз оксикодона (**11**) (21 mA, 4 Ф/ммоль), с образованием исключительно оксазолидина **67** с выходом 93%.

В предыдущей работе [87] для проведения кислотного гидролиза использовали разбавленную соляную кислоту. Было предположено, что при замене соляной кислоты на бромистоводородную можно проводить one-pot процесс *N*- и *O*-деметилирования [88]. Действительно, при проведении гидролиза с использованием 35%-го раствора HBr и нагревании при 120 °C в течение 10 минут был получен нороксиморфон **59** (74% после кристаллизации) (Схема 2.31).

Схема 2.31.



Таким образом, группе О. Каппе удалось разработать эффективный и безопасный метод электрохимического *N*-деметилирования/*O*-деметилирования оксикодона (**11**) под действием HBr. К сожалению, на сегодняшний день пока нет сведений о возможности применения данного подхода для проведения *N*-деметилирования [4+2]-аддуктов тебаина или их производных.

Сообщалось также об электрохимическом методе *N*-деметилирования алкалоидов опия в присутствии (2,2,6,6-Тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (TEMPO), выступающего в качестве источника электрона. Используя такой подход, подвергали *N*-деметилированию тебаин (**8**), кодеин (**2**), оксикодон (**11**), декстрометорфан (**56**) и ряд других алкалоидов с получением соответствующих *N*-норпроизводных с выходами от 50% [89].

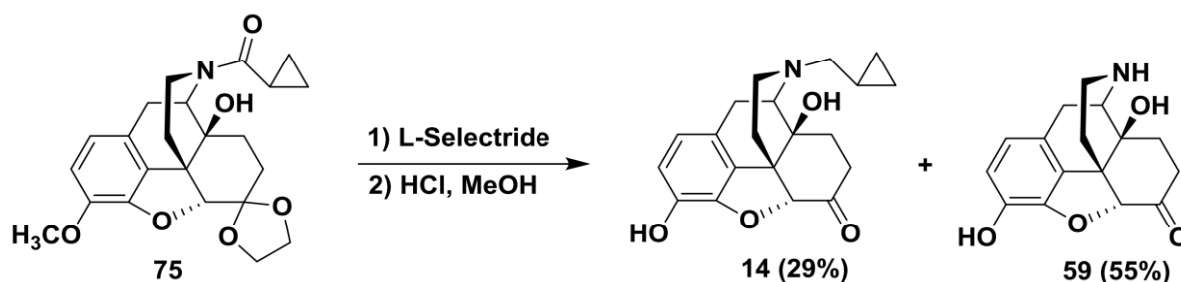
Что касается методов *O*-деметилирования (Схема 2.32), то принципиально новых подходов в данной области нет. В основном для данной модификации используются стандартные методы расщепления арилметильных эфиров: использование кислот Бренстеда, Льюиса, сильных нуклеофилов [71]. Наиболее используемыми методами является применение бромистоводородной кислоты [61], трибромида бора [62, 66, 67, 90-92], гидроксида калия [93], алкилтиолятов натрия [68, 94-97].

Схема 2.32.



Отдельно стоит отметить такой реагент, как L-Selectride [трис(*втор-*бутил)боргидрид лития], с помощью которого, как было продемонстрировано, можно проводить селективное 3-*O*-деметилование морфинановых алкалоидов [98, 99]. Более того, было показано, что данный реагент способен расщеплять карбаматы с образованием соответствующих *N*-норпроизводных. Поэтому, если атом азота входит в состав карбаматного фрагмента, то с помощью данного реактива возможно проводить одновременно *N*-функционализацию и *O*-деметилование с высоким выходом. Так, обработка кетала **75** 5 экв. L-Selectride при кипячении в течение 16 часов с последующим гидролизом соляной кислотой приводит к получению налтрексона (**14**) с выходом 29% и нороксиморфона (**59**) с выходом 55% (Схема 2.33).

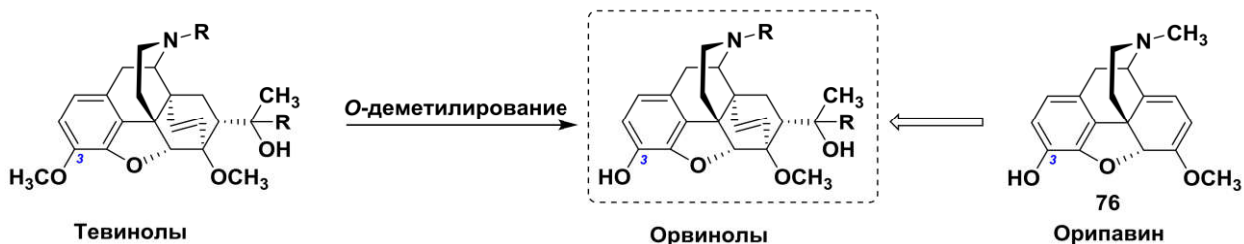
Схема 2.33.



2.1.5. Орвинолы

Продолжая исследования по получению новых анальгетических препаратов на основе аддуктов Дильса-Альдера тебаина (**8**) с монозамещенными этиленовыми диенофилами, группа К. Бентли подвергла синтезированные тевинолы 3-*O*-деметилованию. Образовавшиеся при этом продукты, в которых в положении С(3) находится ОН-группа получили название *орвинолы* [100], так как формально они являются производными природного алкалоида орипавина (**76**) (Схема 2.34).

Схема 2.34.



Орвинолы продемонстрировали значительно более высокую антиноцицептивную активность (в 10-100 раз), чем соответствующие тевинолы. Влияние на антиноцицептивную активность заместителя R в положении C(20) и абсолютной конфигурации хирального центра в положении C(20) у орвинолов и тевинолов оказались аналогичным (см. Таблица 2.2).

Орвинолы обладают сродством ко всем типам ОР, как правило, с небольшой селективностью между разными типами рецепторов; их различные фармакологические профили обусловлены разной эффективностью взаимодействия с разными типами рецепторов [101].

Предполагается, что высокая анальгетическая активность орвинолов обусловлена связыванием рецептора с хиральным фрагментом, который отсутствует в морфине и его производных [68]. Данным фрагментом в молекулах орвинолов является боковой заместитель при C(7) с асимметрическим атомом углерода C(20). Небольшие изменения в этой части молекулы оказывают влияние на величину антиноцицептивного эффекта. Этот аспект является крайне важным в контексте данной диссертационной работы, идеология которой заключается в замене части атомов водорода на фтор при C(21) с целью тонкой регулировки лиганд-рецепторных взаимодействий, что должно оказывать влияние на аффинность и, как следствие, на селективность рецепторного связывания и фармакологический профиль лигандов ОР на основе орвинолов.

Первоначально предполагалось, что ключевым параметром, обуславливающим активность орвинолов, является наличие внутримолекулярной водородной связи между ОН-группой в положении C(20) и атомом кислорода б-ОСН₃-группы. При наличии водородной связи гидроксильная группа в таких соединениях должна быть жестко зафиксирована, а заместитель R будет занимать одно из двух положений в зависимости от абсолютной конфигурации хирального

центра при C(20). Согласно проведенным квантово-механическим расчетам [102], орвинолы, в которых заместитель R занимает положение в направлении к липофильному участку опиоидного рецептора, будут обладать повышенной активностью по сравнению с их C(20)-эпимерами.

Для подтверждения этой гипотезы был синтезирован ряд 6-деметокситевинолов **77** и -орвинолов **78** (Рисунок 2.10) и на основании данных об их фармакологической активности был сделан вывод, что наличие водородной связи не является необходимым условием для проявления анальгетической активности.

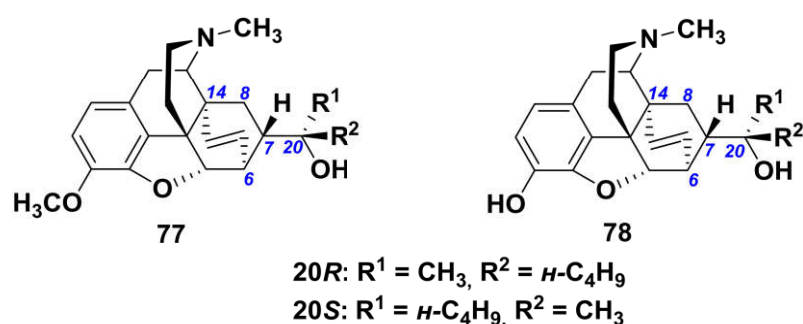


Рисунок 2.10. Структурные формулы 6-деметоксиорвинолов **72** и орвинолов **73**.

Более того, полученные данные еще раз подтвердили тот факт, что орвинолы **78**, в которых CH_3 -группа занимает положение R^1 (то есть $20R$ -эпимеры²) являются более активными, чем их C(20)-эпимеры. Также сравнение активности полученных орвинолов **78** с исходными тевинолами **77** еще раз подтвердило, что наличие 3-ОН-группы увеличивает анальгетическую активность [48].

Очевидно, что при отсутствии 6- OCH_3 -группы в молекулах орвинолов не может присутствовать внутримолекулярная водородная связь, что благоприятствует конформационной подвижности вокруг связи C(7)-C(20). В результате, алкильная боковая цепь каждого орвинола получает возможность взаимодействовать с потенциальным липофильным сайтом связывания рецептора [103]. Тот факт, что именно $20R$ -абсолютная конфигурация приводит к гораздо

² При условии, что атом C(7) является более старшим, чем заместитель R^2 (согласно системе Кана-Ингольда-Прелога).

большей активности, чем 20*S*, наталкивает на мысль о существовании второго сайта связывания, который взаимодействует с гидроксильной группой.

Было предположено, что липофильный сайт опиоидного рецептора, в направлении которого ориентирована боковая цепь при C(20) орвинола **78** расположена под атомом C(8), ближе к 6,14-этенному мостику. Третичная гидроксильная группа ориентирована над бициклической кольцевой системой в направлении гидрофильного участка рецептора (Рисунок 2.11) [103].

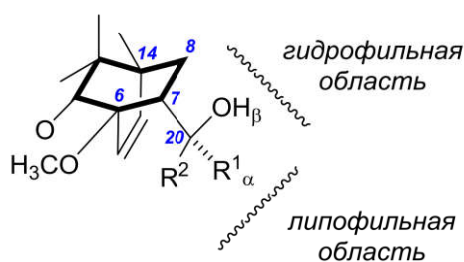


Рисунок 2.11. Предположительная конформация орвинолов, обеспечивающая наибольшую активность. Заместитель при C(7) ориентирован должным образом для максимального взаимодействия с гидрофильным и липофильным участками ОР.

Именно синергизм и конкуренция связывания в этих двух участках определяют активность тевинолов и орвинолов. Если не может произойти ни гидрофильное, ни липофильное взаимодействие, соединение будет иметь низкую активность. Если оба места заняты, анальгетический ответ будет значительно усилен. Липофильная боковая цепь необходима для наличия высокой активности, однако наряду с этим образование межмолекулярной водородной связи является необходимым дополнением для достижения чрезвычайно высокой активности [103].

Таким образом, низкая активность 20*S*-эпимеров является результатом неспособности карбинольной группы в положении C(7 α) одновременно взаимодействовать с липофильным и гидрофильным участками. Вращение вокруг связи C(7)-C(20) помещает гидроксильную группу в необходимое положение для образования водородной связи, при этом бутильная группа **77** (Рисунок 2.10) удаляется из липофильной области. Повышенная активность 20*R*-эпимера

обусловлена синергизмом взаимодействий в обоих центрах связывания. Именно такое расположение заместителей при хиральном атоме С(20) имеют наиболее распространенные орвинолы, использующиеся в качестве лекарственных средств.

Эторфин (**79**) (Рисунок 2.12) является неселективным агонистом ОР, превышающим по активности морфин в 1000-2000 раз. Из-за очень высокой активности он не используется в медицине, а применяется в ветеринарной практике для обездвиживания крупных животных [104]. Его гидрированный аналог – дигидроэторфин (**80**) в 12000 раз потентнее морфина. Однако, он плохо всасывается при оральном применении, что делает возможным его использование в качестве сильного анальгетика в медицине [105]. Дипренорфин (**81**) используется в ветеринарии для снятия эффекта эторфина. Изначально предполагалось, что **81** является полным антагонистом опиоидных рецепторов, однако позже было показано, что он обладает частичной δ - и κ -агонистической активностью [106], которой достаточно для проявления психотомиметических эффектов, что ограничивает его использование в медицине. Наиболее интересным препаратом в данной серии является бупренорфин (**82**) который ведет себя как смешанный агонист-антагонист, превосходящий по силе анальгетического эффекта морфин в 30-40 раз, с пониженным уровнем нежелательных побочных эффектов. В отношении МОР он является частичным агонистом с высокой аффинностью, медленным началом и прекращением действия, обладает «необратимыми» характеристиками, проявляющимися в большой продолжительности действия и мягкости эффектов абстиненции при отмене препарата после неоднократного приема. В отношении к ДОР и КОР бупренорфин не проявляет значительной аффинности и является мощным антагонистом [107, 108]. Являясь агонистом МОР, ожидалось, что бупренорфин будет проявлять максимальный эффект при максимальных дозировках (включая побочные эффекты). Однако, оказалось, что уровень эффекта от очень высоких доз ниже, чем от средних, т. е. бупренорфин имеет колоколообразную кривую зависимости «доза-эффект».

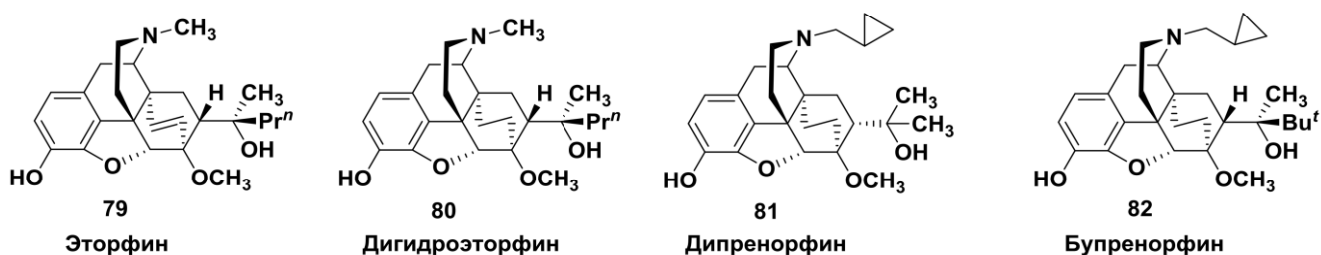


Рисунок 2.12. Основные лекарственные препараты-орвинолы.

Ранее уже было отмечено, что обычно опиоидные лиганды слабо связываются с ноцицептиновыми ОР. Однако, в случае бупренорфина, было показано, что он является частичным агонистом НОР с умеренной аффинностью [25]. Было обнаружено, что колоколообразная кривая антиноцицепции бупренорфина потеряла свой нисходящий компонент в присутствии антагониста НОР [109]. Это открытие позволило сделать вывод о том, что активация НОР при высоких дозах бупренорфина является причиной наличия нисходящей части в кривых зависимости «доза-эффект». С целью установить, действительно ли прямая активация НОР отвечает за колоколообразную форму кривой «доза-эффект», группа под руководством С. Хасбандса (S. Husbands) синтезировала ряд аналогов бупренорфина, среди которых одно из соединений (**83**) (Рисунок 2.13), проявляющее свойство частичного агониста МОР с эффективностью, сравнимой с бупренорфином (**82**), но в то же время с более высокой эффективностью по отношению к НОР, было выбрано для дальнейших исследований *in vivo* [95]. Исследования на приматах показали, что системное применение **83** (BU08028) вызывало сильные длительные антиноцицептивные эффекты, которые блокировались введением антагонистов МОР или НОР. В отличие от агонистов МОР, **83** в антиноцицептивных и 10-30-кратно более высоких дозах не вызывал угнетения дыхания или сердечно-сосудистых побочных эффектов. Также не было выявлено развития физической зависимости у приматов после применения **83** [110]. Полученные результаты демонстрируют профиль эффективности агонистов МОР и НОР, а также показывают, что **83** является потенциальным кандидатом для использования в медицине в качестве безопасного анальгетика, не вызывающего злоупотреблений. К сожалению, до сих пор нет информации о дальнейших исследованиях этого соединения.

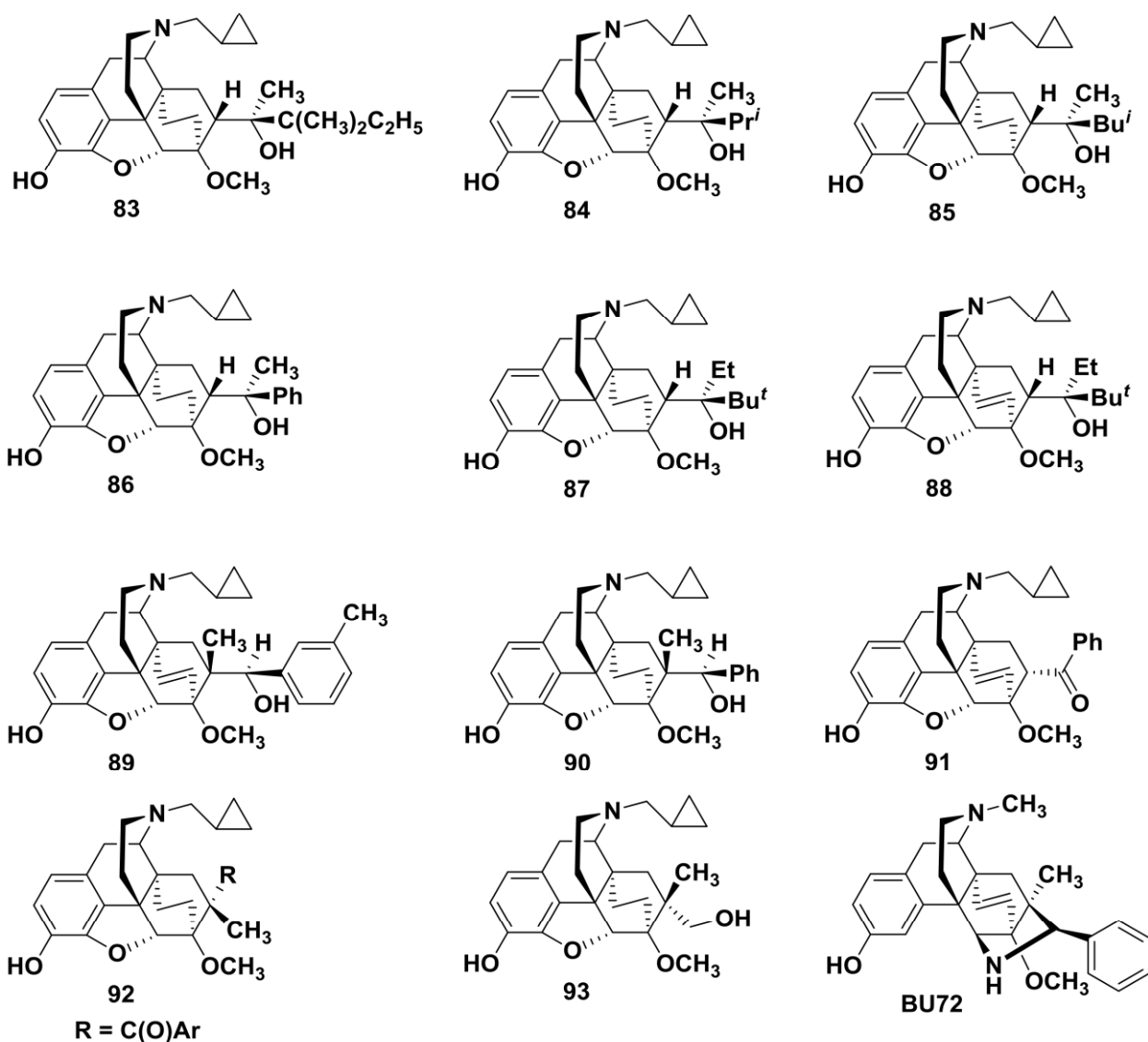


Рисунок 2.13. Структурные формулы новых синтезированных орвиолов.

Интерес представляет получение агонистов КОР, так как ранее было показано, что такие соединения могут использоваться в качестве потенциальных средств для лечения злоупотребления кокаином и другими психостимуляторами [111]. С целью поиска соединений, обладающих смешанной КОР- и МОР-агонистической активностью был синтезирован и исследован *in vitro* ряд С(20)-вторичных и С(20)-третичных орвиолов. Полученные результаты показали, что С(20)-третичные орвиолы, имеющие абсолютную конфигурацию при С(20), аналогичную бупренорфину (**82**), проявляют схожую или чуть более высокую эффективность в отношении МОР, чем их С(20)-эпимеры, которые, в свою очередь, более эффективны по отношению к КОР. Было выбрано два соединения-лидера **84** и **85**, которые обладали частичной агонистической активностью по отношению к

МОР и высокой – по отношению к КОР. Исследования этих орвиолов *in vivo* (мыши, тест «корчи» с использованием *n*-фенилхинона) показали, что оба обладают агонистической активностью [68].

Ведутся также исследования в направлении поиска орвиолов, обладающих нулевой агонистической активностью в отношении КОР. Сравнительный анализ молекулярных полей, проведенный с использованием серий лигандов, показал, что ключевым фактором отсутствия КОР-агонистической активности является наличие объемной группы, присоединенной непосредственно к С(20). Для подтверждения этой гипотезы был синтезирован ряд С(20)-фенилорвиолов, среди которых только орвиол **86** показал отсутствие какой-либо активности в отношении МОР и КОР. В тесте «горячая пластина» *in vivo* (мыши) соединение **86** не проявило антиноцицептивной активности и продемонстрировало антагонистический эффект как в отношении морфина (**1**) (агонист МОР), так и кетозиклазоцина (**6**) (агонист КОР) [94].

Были также получены С(20)-этильные производные, поскольку ранее эффект влияния на липофильность посредством манипуляций с С(20)-метильной группой не исследовался. Этильный аналог бупренорфина **87** и его этено-аналог **88** имели сравнимое сродство к всем видам ОР (включая НОР). При этом **87** обладает чуть более высокой аффинностью к МОР, чем бупренорфин (**82**), а **88** и вовсе является полным агонистом МОР, но с менее выраженной эффективностью. Очевидно, что этильная группа не создает сильного пространственного затруднения вокруг С(20), что, как сообщается, снижает активность лигандов к КОР. Вероятно, этот заместитель связывается с участком рецептора, расположенного ниже атома С(8), ранее определенному как область, связанная с активацией КОР [94].

Продолжая исследования по поиску новых лигандов ОР среди арильных аналогов бупренорфина, была синтезирована серия С(20)-вторичных орвиолов, содержащих метильную группу в положении С(7β). Показано, что такой перенос метильной группы из положения С(20) в положение С(7β) приводит к резкому снижению эффективности в отношении КОР (то есть такие соединения являются антагонистами КОР) с одновременным сохранением или увеличением аффинности по отношению к НОР. Некоторые из полученных соединений (например, **89**) в перспективе являются анальгетиками с пониженным уровнем побочных эффектов,

а соединение **90** на момент выхода статьи проходило оценку *in vivo* в рамках доклинических исследований в качестве потенциального средства профилактики рецидивов злоупотребления наркотическими средствами или антидепрессантами [97].

Ранее группой китайских ученых был исследован в тестах *in vitro* и *in vivo* (мышь, тест «горячая пластина») *N*-циклопропилметилнепентон (**91**), который проявил себя как высокоселективный и мощный агонист КОР [112]. Приняв во внимание тот факт, что 7β -метилорвинолы являются антагонистами КОР [97], был синтезирован ряд 7β -метилзамещенных аналогов **92** с целью исследования возможности обращения активности с агонистической на антагонистическую [69]. Однако, фармакологические исследования показали, что введение метильной группы в 7β -положение в случае кетонов приводит к потере селективности к подтипам ОР с сохранением эффективности. Таким образом, в данном случае, 7β -метильный заместитель представляет собой структурный фрагмент, вызывающий потерю активности.

С целью поиска полных антагонистов ОР среди орвинолов был синтезирован ряд 7β -метилзамещенных аналогов дипренорфина (**81**) [96]. Одно из полученных соединений **93** проявило себя как полный антагонист всех трёх типов рецепторов, что является весьма уникальным и редким случаем для орвинолов. Тесты *in vivo* (отдергивание хвоста, мышь) показало, что соединение **93** в дозировке 1 мг/кг способно подавлять активность агониста BU72 более эффективно, чем налоксон (**11**). Также продемонстрирована возможность подавлять угнетение дыхания, вызванное приемом фентанила.

2.2. Фтор в медицинской химии

Фтор – наиболее распространенный галоген на Земле, занимает 13-е место среди всех элементов в земной коре. Несмотря на это, природные фторорганические соединения (соединения, содержащие одну или более С-Ф связей) встречаются исключительно редко. В связи с этим, было синтезировано большое число фторсодержащих реагентов, которые используются для селективного введения атома(ов) фтора в органические молекулы. На сегодняшний день данный подход является одной из ведущих стратегий в области разработки

лекарственных средств. Двумя классическими примерами являются 9- α -фторгидрокортизон (противовоспалительное средство) и 5-фторурацил (противораковое средство) [9], открытые и разработанные в 1950-х годах, при которых введение всего лишь одного атома фтора в соответствующие соединения приводило к возникновению уникальных фармакологических свойств.

Размеры атома фтора близки к размерам атома водорода. Так, Ван-дер-Ваальсов радиус фтора (1.47 Å) всего на 20% больше радиуса водорода (1.20 Å), а длина связи C-F (1.382 Å) в CH₃F всего на 0.295 Å больше длины связи C-H (1.087 Å) в метане. Из-за этого сходства по размеру с водородом было показано, что микроорганизмы или ферменты часто не распознают разницу между природным субстратом и его аналогом, в котором связь C – H субстрата заменена связью C – F. Это наблюдение лежит в основе так называемого «мимического эффекта» фтора [113].

Поскольку связь H₃C–F прочнее связи H₃C–H на 5.0 ккал/моль, то замена конкретной связи C–H на связь C–F может эффективно блокировать метаболические процессы, которые происходят через гидроксилирование фрагментов C–H. Данное свойство называется «блокирующим эффектом», и включение атома(ов) фтора в сайт(ы) метаболизма широко используется для предотвращения дезактивации биологически активных веществ *in vivo* [113].

Поскольку фтор является наиболее электроотрицательным элементом (3.98 по шкале Полинга), его введение в молекулу изменяет распределение электронной плотности в молекуле, что может повлиять на рKa, дипольный момент и на реакционную способность соседних функциональных групп [113].

Абсорбция и распределение лекарственного средства *in vivo* контролируются ее балансом липофильности и гидрофильности, а также ионизацией. Обычно считается, что введение фтора или фторированных групп увеличивает липофильность органических соединений, особенно ароматических соединений. Напротив, введение фтора в алифатические соединения приводит к снижению липофильности. В случае спиртов наблюдается следующая закономерность: трифторэтанол является более липофильным, чем этанол ($\Delta \log P = -0.68$; P – коэффициент распределения в системе октанол-вода), что можно объяснить значительным снижением основности кислорода гидроксильной группы за счет

сильного электроноакцепторного эффекта CF_3 -группы. Показано, что индуктивный эффект CF_3 -группы распространяется только на три метиленовых звена, поэтому липофильность 4,4,4-трифторбутан-1-ола сравнима с липофильностью незамещенного бутанола. Введение атомов фтора в непосредственной близости от аминогруппы приводит к значительному увеличению липофильности, что связано со снижением основности амина за счет σ -индуктивного эффекта атома фтора [113].

Благодаря своим вышеперечисленным уникальным свойствам фтор часто используется для модификации биологически важных характеристик молекул, таких как метаболическая стабильность, основность, липофильность и биодоступность [114]. Также показано, что при фторировании может изменяться аффинность соединений к биологическим мишеням [115].

Согласно последним данным, более 50% лекарств-блокбастеров представляют собой молекулы, содержащие атом(ы) фтора [116]. В период с 2018 по 2022 гг. Центр оценки и исследований лекарств (CDER) FDA США одобрил 247 лекарственных препаратов, включая макромолекулы. Пятьдесят восемь (58) из них представляют собой фторированные малые молекулы для различных терапевтических целей, таких как лечение онкологических заболеваний, инфекций, расстройств ЦНС и других заболеваний [117]. Такой огромный коммерческий успех является стимулом для исследования фторированных соединений в медицинской химии и синтеза новых фторсодержащих лекарств.

Другим направлением применения фтора в медицинской химии является использование соединений, меченых изотопом ^{18}F , в позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [10]. Соединения, содержащие ядра ^{19}F широко используются в магнитно-резонансной томографии (МРТ) в качестве диагностического инструмента для раннего наблюдения за различными заболеваниями [118].

В связи с вышесказанным, не удивительно, что количество подходов к селективному введению фтора в органические молекулы и набор фторсодержащих реагентов для этой цели неуклонно растут.

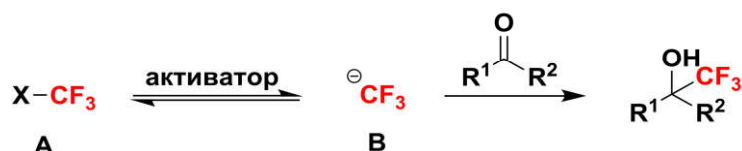
2.2.1. Введение трифторметильной (CF₃) группы

Трифторметильная группа, благодаря своим уникальным стереоэлектронным свойствам, относится к важнейшим заместителям в органической химии. Ван-дер-Ваальсовы радиусы CF₃-группы (1.35Å) и CH₃-группы (1.29Å) [113] достаточно близки, поэтому соединение, содержащее трифторметильную группу, сравнимо с его метильным аналогом по стерическим характеристикам и это играет очень важную роль во взаимодействиях лекарственное вещество-рецептор. Необходимо, однако, отметить, что по стерическим параметрам, которые для органических заместителей проявляются в различных динамических процессах, CF₃-группа близка к изопропильной или изобутильной группам [119].

Введение трифторметильной группы в молекулы органических соединений осуществляется посредством образования углерод-углеродной связи в результате электрофильного [120], нуклеофильного или свободнорадикального [121] взаимодействия. Так как в данной работе используются исключительно методы нуклеофильного трифторметилирования, то они будут рассмотрены подробнее.

Трифторметилирование карбонильных соединений является основным подходом к образованию связи углерод-CF₃. Наиболее широко используемый путь нуклеофильного трифторметилирования включает использование реагентов типа **A**, содержащих F₃C-группу, а также некоего активатора, в присутствии которого реагент **A** образует анионный интермедиат, являющийся источником карбаниона CF₃⁻ (**B**), который и вступает в реакции с карбонильными соединениями (Схема 2.35).

Схема 2.35.



Казалось бы, что наиболее удобным способом нуклеофильного присоединения по карбонильной группе является использование соответствующих трифторметильных металлоорганических соединений. Однако, и CF₃Li, и реактивы Гриньяра CF₃MgX бесполезны с синтетической точки зрения, поскольку они легко

разлагаются, по-видимому, до дифторкарбена [122]. Также изучались трифторметильные металлоорганические соединения ртути, меди, цинка и кадмия, но и они оказались неприменимы в качестве источника аниона CF_3^- . Многие из реакций трифторметилирования по карбонильной группе имели низкие выходы и были получены нежелательные фторированные побочные продукты. Сообщается об использовании перфторалкилкальциевых реагентов, получаемых *in situ* из перфторалкилйодидов и амальгамы кальция, в реакциях с карбонильными соединениями [123]. Выходы спиртов при этом составили 20-70%. В реакцию вступали как алифатические, так и ароматические кетоны и ароматические альдегиды (Схема 2.36, Метод А). Однако данные по возможности введения трифторметильной группы с помощью такого метода отсутствуют.

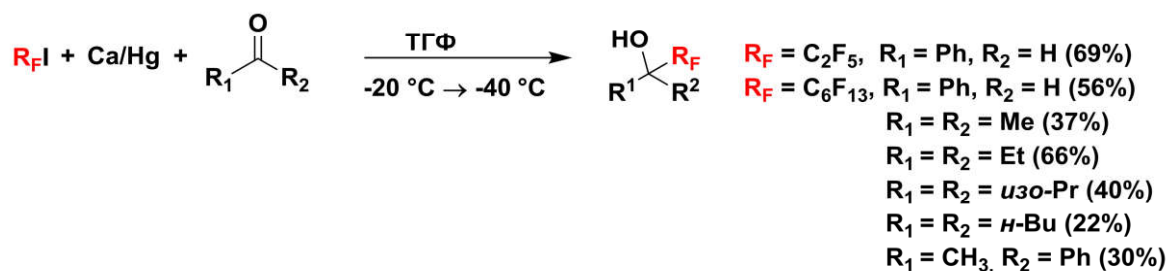
Был предложен метод трифторметилирования альдегидов с использованием CF_3I и ультразвукового диспергирования цинка в *N,N*-диметилформамиде (ДМФА) (Схема 2.36, Метод Б, Условия А) [124]. Показано, что вместо обработки цинка ультразвуком можно использовать палладиевые или никелевые катализаторы [125], однако выходы спиртов в данном случае заметно ниже (Схема 2.36, Метод Б, Условия Б). В качестве фторирующего агента можно использовать перфторалкилйодиды, среди которых гептафторизопропилйодид продемонстрировал наивысшую реакционную способность.

Ещё одним методом введения трифторметильной группы является использование CF_3Br и Zn (реакция Барбье) в присутствии пиридина. Выходы вторичных спиртов при использовании данного подхода составляют до 52%. С кетонами реакция протекает сложнее и выходы продуктов присоединения ограничиваются 20% (Схема 2.36, Метод В) [126].

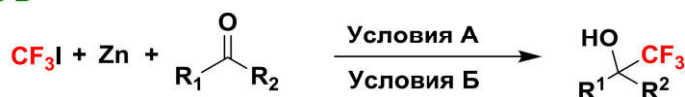
Сообщалось об образовании комплекса с переносом заряда между тетраакис(диметиламино)этиленом (TDAE) и CF_3I , который может действовать как нуклеофильный трифторметирующий реагент в полярных растворителях [127]. При использовании УФ-облучения выход целевых вторичных и третичных спиртов достигает 80% (Схема 2.36, Метод Г) [128].

Схема 2.36.

Метод А [123]



Метод Б



Условия А: [124]

$Zn/DMFA$, ультразвук; H_3O^+
 $R^1 = Ph$, $R^2 = H$ (72%)
 $R^1 = C_5H_{11}$, $R^2 = H$ (61%)
 $R^1 = PhCH=CH$, $R^2 = H$ (68%)

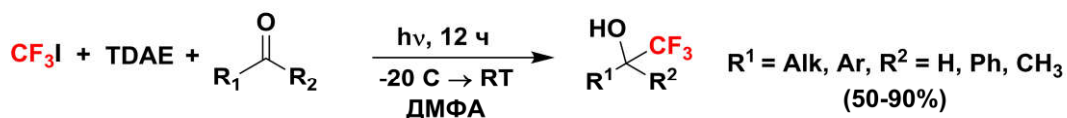
Условия Б: [125]

$Zn/DMFA$, [cat]; H_3O^+
 $R^1 = Ph$, $R^2 = H$ (44%)
 $R^1 = C_5H_{11}$, $R^2 = H$ (0%)
 $R^1 = PhCH=CH$, $R^2 = H$ (19%)

Метод В [126]



Метод Г [128]



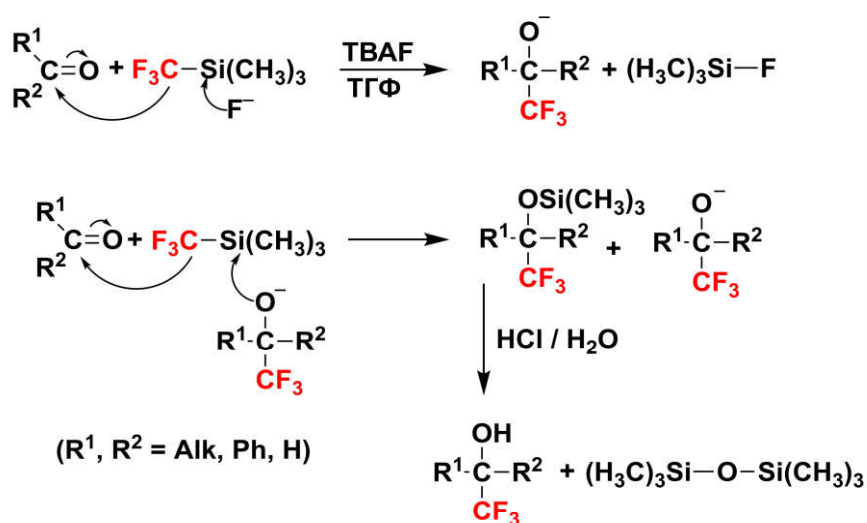
Была продемонстрирована также возможность использования фтороформа в комбинации с различными активаторами в реакциях нуклеофильного трифторметилирования карбонильных соединений [129]. Другими источниками трифторметильного аниона являются трифторацетальдегид в присутствии *tert*-BuOK [130] и трифторацетат натрия в присутствии галогенидов меди (I) и (II) [131].

В 1984 году группа И. Рупперта (I. Ruppert) сообщила о получении ряда трифторметилсиланов, включая трифторметилтриметилсилан (Me_3SiCF_3) [132], а уже в 1989 году С. Пракаш (S. Prakash) и его коллеги сообщили об использовании данного соединения в качестве эффективного реагента для реакции

нуклеофильного трифторметилирования карбонильных соединений [133]. Впоследствии Me_3SiCF_3 стали называть реагентом Рупперта-Пракаша.

Сам по себе реагент Рупперта-Пракаша не способен взаимодействовать с карбонильными соединениями, поэтому много работ было посвящено разработке различных каталитических систем для активации этого реагента. Высвобождение CF_3 -аниона из Me_3SiCF_3 происходит путем активации последнего нуклеофильным инициатором, таким как фторид-анион, источниками которого служат CsF , $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ (TBAF), KF , $\text{KF} \cdot \text{трет-BuOK}$, $\text{Ph}_3\text{SnF} \cdot \text{KF}$, а также некоторые другие соли, амины, молекулярные сита [122]. Так, при добавлении каталитического количества тетрабутиламмония фторида (TBAF) к реакционной смеси, содержащей карбонильное соединение и Me_3SiCF_3 в подходящем растворителе, сначала происходит образование Me_3SiF с одновременным переносом CF_3 -группы к карбонильному углероду с образованием трифторметилированного алколят-иона. Этот алколят и становится каталитической частицей, ведущей весь дальнейший процесс путем образования с новой молекулой Me_3SiCF_3 пентакоординированного кремниевого интермедиата, с которого и осуществляется перенос трифторметильной группы на электрофильный углерод карбонильного соединения. При этом вновь регенерируется трифторметилированный алколят и он повторяет весь цикл до тех пор, пока не прореагирует все исходное карбонильное соединение (Схема 2.37) [133].

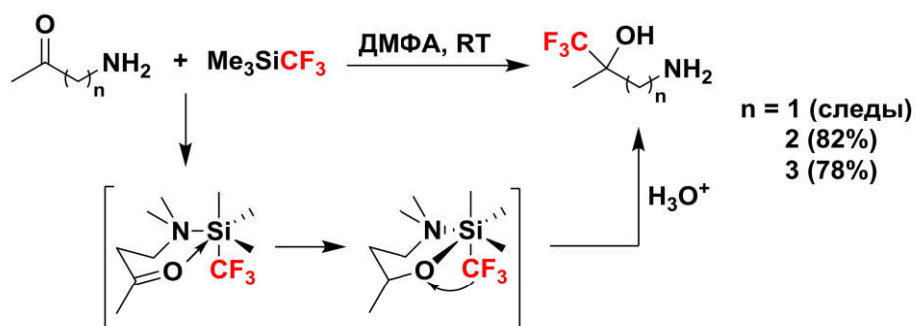
Схема 2.37.



В целом, реакции трифторметилирования альдегидов или кетонов с помощью реагента Рупперта-Пракаша протекают без проблем с образованием трифторметилкарбинолов, в то время как сложные эфиры дают трифторметилкетоны [134].

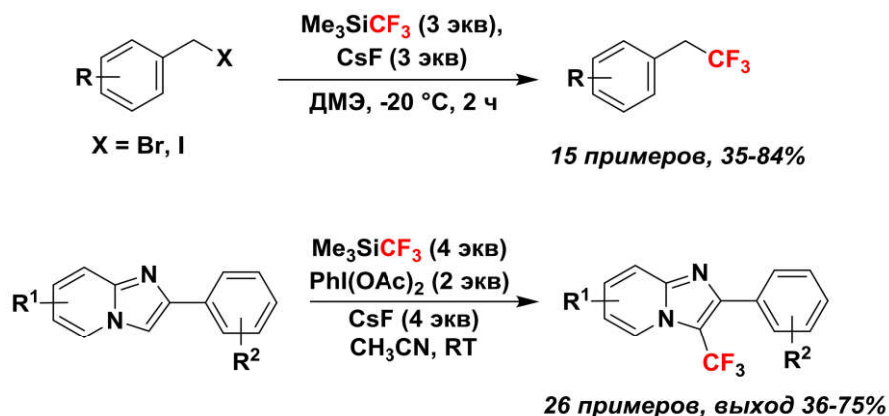
В случае аминокетонов трифторметилирование с использованием реагента Рупперта-Пракаша протекает в отсутствие катализатора. Было обнаружено, что аминогруппа может активировать силан внутримолекулярно и облегчать атаку на карбонильную группу (Схема 2.38). При этом реакционная способность субстратов сильно зависит от длины углеродной цепи между амино- и карбонильными группами [135].

Схема 2.38.



С помощью реагента Рупперта-Пракаша также можно проводить трифторметилирование бензилгалогенидов (т. е. производить замену атома галогена на CF_3 -группу) (Схема 2.39) [136], а также проводить прямое C-H трифторметилирование гетероциклических соединений [137].

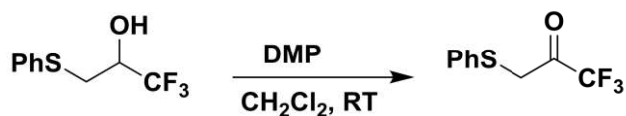
Схема 2.39.



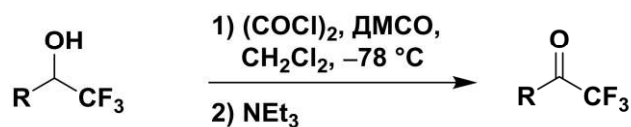
Чрезвычайно ценными синтонами при создании фторированных фармакофоров являются трифторметилкетоны. Кроме того, сами по себе трифторметилкетоны являются эффективными ингибиторами некоторых типов ферментов благодаря своей способности образовывать ковалентные связи с боковыми заместителями в аминокислотах и встраиваться в активный центр ферментов, а также из-за их восприимчивости к предрасположенности к нуклеофильной атаке [138]. Классическим методом получения таких кетонов является функционализация карбоновых кислот и хлорангидридов различными фторсодержащими реагентами. Другим весьма простым способом является окисление α -трифторметилкарбинолов. Однако, классические методы окисления неприменимы по отношению к данным субстратам вследствие наличия сильной электроноакцепторной трифторметильной группы, индуктивный эффект которой повышает барьер активации окисления. Наиболее распространенным и удобным методом является окисление с использованием периодинана Десса-Мартина (DMP) (Схема 2.40, Метод А) [139, 140]. Сообщалось также о возможности использовании метода окисления по Сверну, хотя и не особенно успешном, (Схема 2.40, Метод Б) [140] и окислении при помощи хромовой кислоты (Схема 2.40, Метод В) [141], *o*-йодбензойной кислоты (Схема 2.40, Метод Г) [142], пятиводного гипохлорита натрия (Схема 2.40, Метод Д) [143], 4-ацетиамидо-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксоаммоний тетрафторбората (Схема 2.40, Метод Е) [144] и 4-ацетиамидо-(2,2,6,6-тетраметил-пиперидин-1-ил)оксила (АСТ) (Схема 2.40, Методы Ж и З) [145, 146].

Схема 2.40.

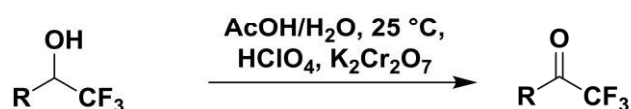
Метод А [139, 140]



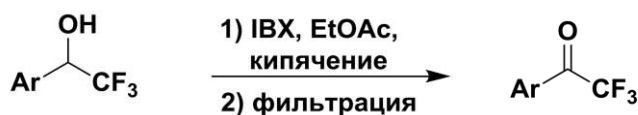
Метод Б [140]



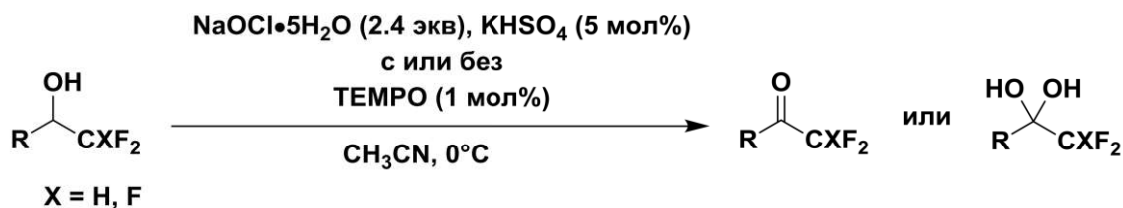
Метод В [141]



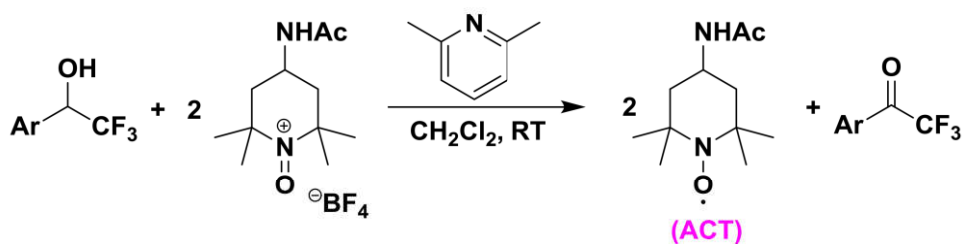
Метод Г [142]



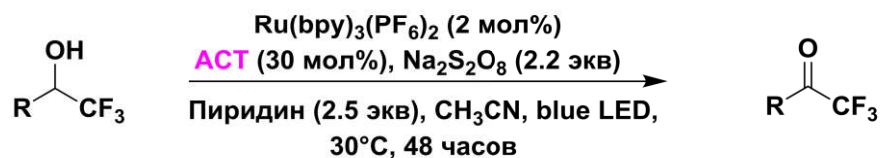
Метод Д [143]



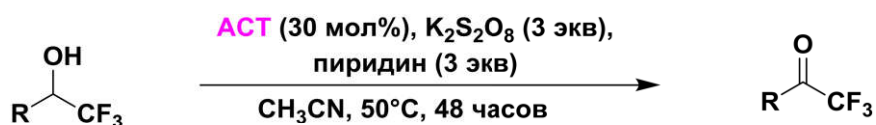
Метод Е [144]



Метод Ж [145]



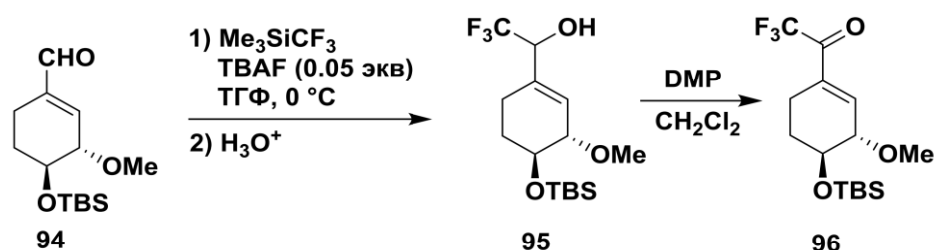
Метод З [146]



Полученные трифторметилкетоны далее могут использоваться в построении различных трифторметилзамещенных гетероциклов, в синтезе трифторметилсодержащих карбоциклов и лактонов, а также для получения хиральных аминов, спиртов и олефинов [138].

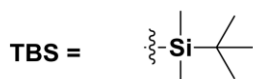
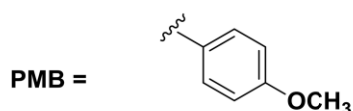
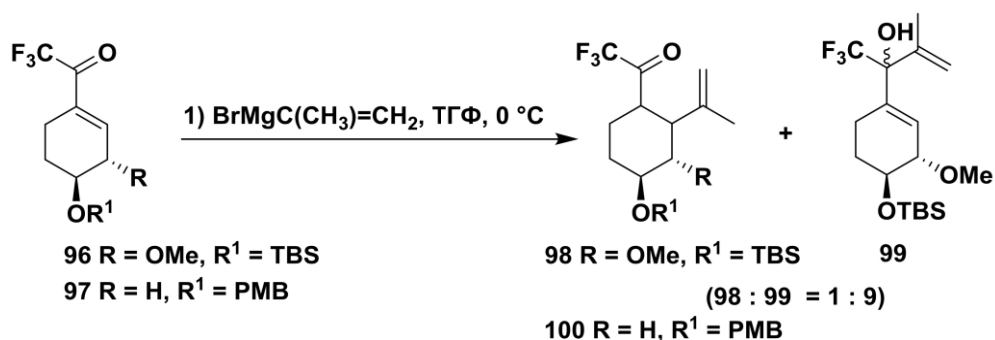
Так, присоединение реагента Рупперта-Пракаша к циклогексенилкарбальдегиду (**94**) приводит к образованию соответствующего вторичного спирта **95**, который далее подвергали окислению до трифторметилкетона **96** реагентом Десса-Мартина (Схема 2.41) [147].

Схема 2.41.



Добавление реактива Гриньяра к кетону **96** приводит к образованию смеси продуктов 1,4- и 1,2-присоединения **98** и **99**, соответственно, в соотношении 1: 9. Если в реакцию вводить кетон **97**, не содержащий электроноакцепторную группу в положении 2, то единственным продуктом будет продукт 1,4-присоединения **100** (Схема 2.42).

Схема 2.42.



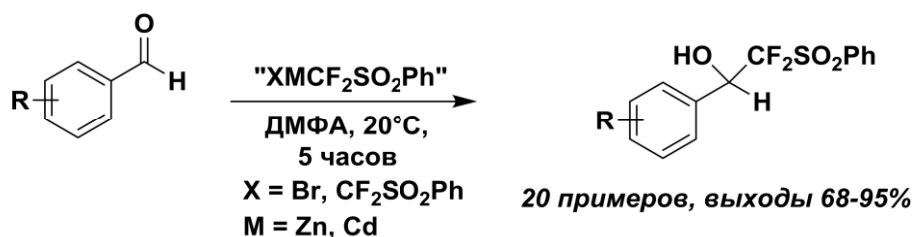
Данный пример является демонстрацией возможности функционализации карбонильной группы с образованием новых связей C-CF₃ и C-C.

2.2.2. Введение дифторметильной (CF₂H) группы

Среди различных фторсодержащих групп дифторметильная (CF₂H) группа представляет особый интерес. Она имеет меньший размер, чем CF₃-группа, и поэтому вносит меньший вклад в изменение общего объема молекулы при замене метильной группы. Кроме того, в отличие от CF₃-группы, которая является акцептором водородной связи, CF₂H-группа выступает в качестве липофильного донора водородной связи [148, 149]. Другой отличительной особенностью CF₂H-группы является то, что она является биоизостером карбинольной (-CH₂OH) и тиольной (-SH) групп [150-152]. Показано, что селективное включение дифторметильного фрагмента в лекарственные средства оказывает влияние на их связывание с рецепторами и на процессы их метаболизма [153]. Таким образом, дифторметильные аналоги биологически активных соединений являются перспективными объектами исследований в области медицинской химии.

Как указано выше, нуклеофильное фторалкилирование может являться удобным методом получения фторсодержащих соединений. Однако, если прямое нуклеофильное трифторметилирование легко протекает с использованием реагента Рупперта-Пракаша, то методов прямого дифторметилирования (то есть прямого переноса CF₂H группы) крайне мало. Такие дифторметильные металлоорганические реагенты, как (CF₂H)Cu, (CF₂H)₂Cd и (CF₂H)₂Zn оказались непригодными для нуклеофильного дифторметилирования карбонильных групп и иминов. Были получены (фенилсульфонил)дифторметильные производные цинка и кадмия, которые, как оказалось, способны взаимодействовать с ароматическими альдегидами в мягких условиях с образованием спиртов с выходом более 80% [154] (Схема 2.43).

Схема 2.43.

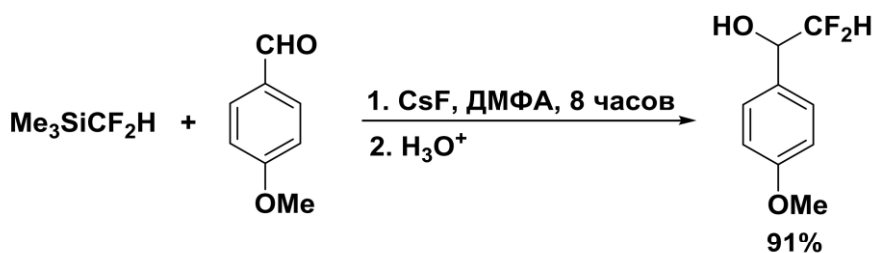


В целом, различные фенил(дифторметил)сульфоны могут использоваться в нуклеофильных, электрофильных и радикальных реакциях [155].

В 1995 году [156] было показано, что $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ и $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$, как и реагент Рупперта-Пракаша, не способны к нуклеофильному дифторметилированию карбонильных соединений при комнатной температуре. Для проведения иницируемого KF дифторметилирования с помощью таких реагентов, как $\text{PhMe}_2\text{SiCF}_2\text{H}$ и $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$, необходимы жесткие условия (100°C). Реакция протекала только с ограниченным количеством альдегидов, а в случае кетонов приводила к образованию продуктов с выходом лишь 20-35%. Данные расчетов молекулярных орбиталей (дифторметил)- и (трифторметил)фторотриметилсиликатов показали, что порядок связи Si-CF₂H (0.436) гораздо выше, чем связи Si-CF₃ (0.220). Эти результаты подтвердили предположения о том, что разрыв Si-CF₂H связи происходит труднее, чем связи Si-CF₃ и требует более жестких условий.

На модельной реакции $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ с анисовым альдегидом (Схема 2.44) были найдены оптимальные условия прямого нуклеофильного дифторметилирования альдегидов: проведение реакции в ДМФА в присутствии CsF в качестве инициатора реакции [157].

Схема 2.44.



и еще 12 примеров с выходом от 50%

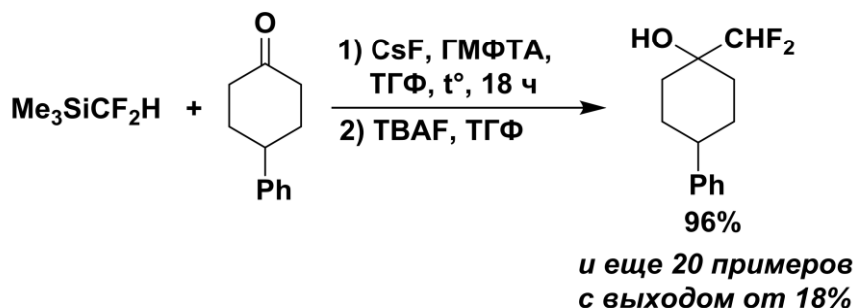
Данный метод толерантен к различным заместителям в ароматических альдегидах. Было обнаружено, что альдегиды с электронодонорными заместителями дают более высокие выходы вторичных спиртов, чем альдегиды с электроноакцепторными заместителями, что согласуется с иницирующей способностью генерируемых карбинолятов типа $[R^1(CF_2H)(H)CO^-]$. Реакция также применима как к алифатическим, так и к сопряженным альдегидам.

Однако оказалось, что дифторметилирование кетонов в аналогичных условиях протекает с низким выходом (30-40%). Тщательное изучение продуктов реакции показало, что система $Me_3SiCF_2H/CsF/DMFA$ имеет тенденцию подвергаться необратимому нуклеофильному дифторметилированию карбонильной группы ДМФА, что является конкурентным процессом, особенно при низкой электрофильности субстрата. Было обнаружено, что реакции с неенолизирующимися кетонами приводят к получению CF_2H -карбинолов с высоким выходом, тогда как реакции с енолизирующимися метилкетонами не приводят к образованию продуктов присоединения вследствие енолизации и последующей альдольной конденсацией исходных карбонильных соединений в основных условиях реакции [157].

Позднее был предложен метод дифторметилирования и енолизирующихся кетонов [158]. И в данном случае реагентом служил Me_3SiCF_2H , а источником фторид-ионов являлся CsF . Использование в качестве растворителя тетрагидрофурана (ТГФ) оказалось не эффективным, так как концентрация фторид-ионов в данном случае была крайне низкой и реакция протекала очень медленно. Увеличение концентрации фторид-ионов происходит в случае проведения реакции в ДМФА, ДМСО или при использовании растворимого источника фторид-ионов, например, TMAF (тетраметиламмонийфторида). Однако основной проблемой в данном случае было образование ряда побочных продуктов, предположительно из-за склонности к енолизации и последующей конденсации кетона. Поэтому была выдвинута гипотеза, что для проведения селективной реакции с хорошим выходом необходимо поддержание низкой концентрации ионов фтора. Эксперименты по оптимизации условий реакций дифторметилирования 4-фенилциклогексанона (Схема 2.45) показали, что наилучшими условиями являются использование 2 экв. Me_3SiCF_2H , 5 экв. гексаметилфосфортриамида (ГМФТА) и 30 мол.% CsF в ТГФ

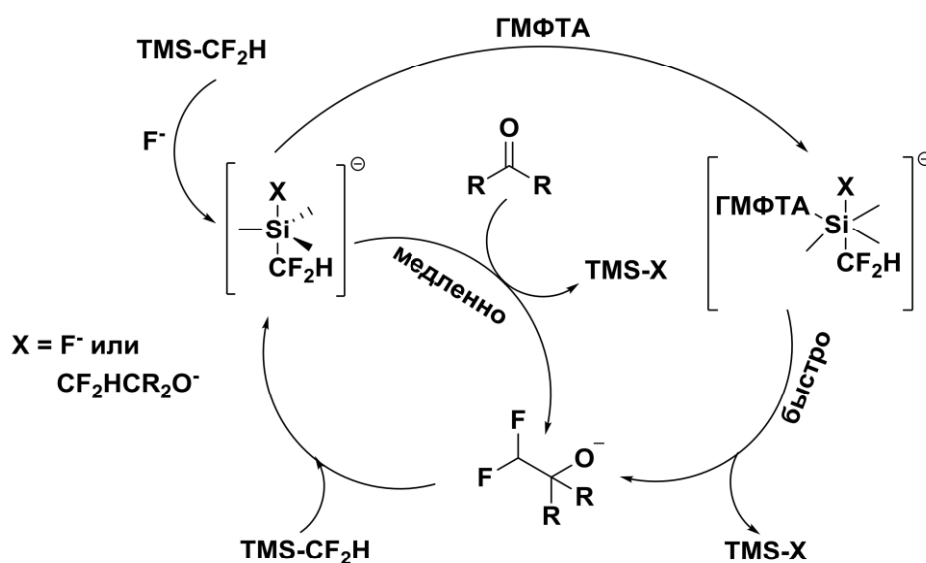
при комнатной температуре. При использовании диметилпропиленмочевины (DMPU) вместо ГМФТА наблюдалось небольшое снижение конверсии исходного кетона.

Схема 2.45.



Механизм данной реакции схож с механизмом присоединения реагента Рупперта-Пракаша, что авторы изображают так, как показано на Схеме 2.46.

Схема 2.46.



Таким образом, использование основания с низкой растворимостью в ТГФ (CsF) и добавление ГМФТА в качестве промотора является необходимым для эффективного протекания реакции.

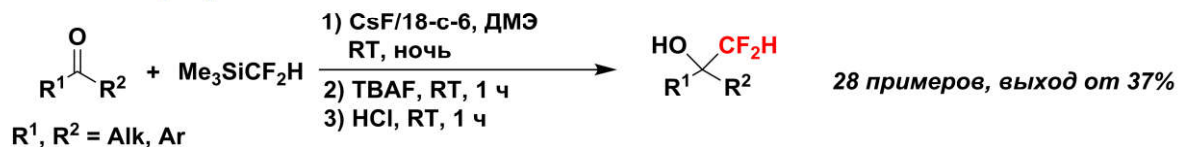
Также имеется сообщение, что эффективными условиями для дифторметилирования енолизующихся кетонов является использование

комбинации CsF и 18-краун-6 в 1,2-диметоксиэтано [159]. Воспроизводимость данного метода продемонстрирована на 28 ароматических и алифатических кетонах, способных к енолизации. Во всех случаях получены целевые третичные дифторметилсодержащие спирты с выходом от 37% (Схема 2.47, Метод А).

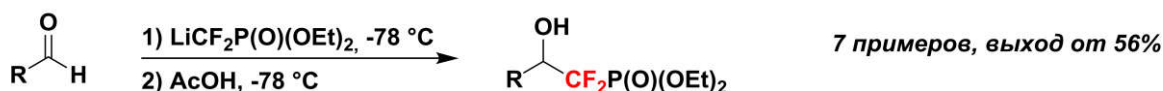
Помимо $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ в качестве нуклеофильных агентов в реакции дифторметилирования альдегидов и кетонов можно использовать такие реагенты, как литиевая соль диэтил дифторметилфосфоната, $\text{LiCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (Схема 2.47, Методы Б и В) [160, 161], дифторметилфосфобетаин, $\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CF}_2\text{CO}_2^-$, (Схема 2.47, Метод Г) [162] и получаемые из него дифторметил фосфониевые соли (Схема 2.47, Метод Д) [163], а также (бромдифторметил)триметилсилан, $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ (Схема 2.47, Методы Е-И) [164-167].

Схема 2.47.

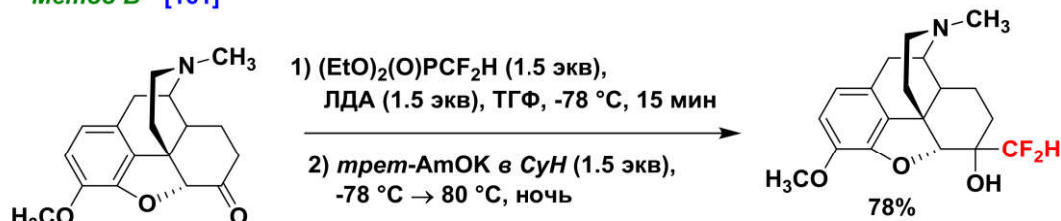
Метод А [159]



Метод Б [160]



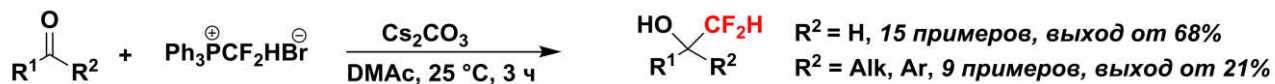
Метод В [161]



Метод Г [162]



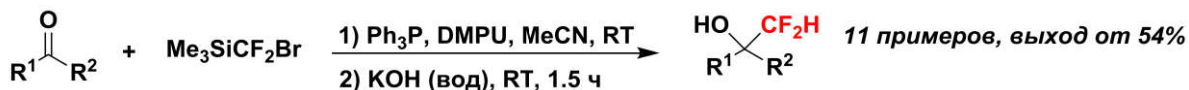
Метод Д [163]



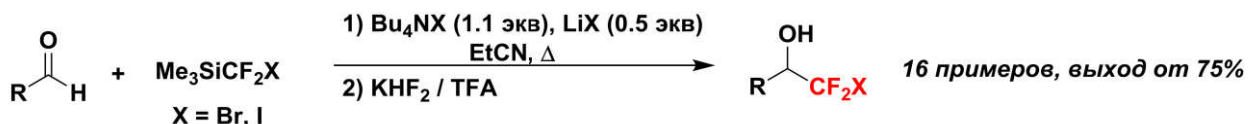
Метод Е [164]



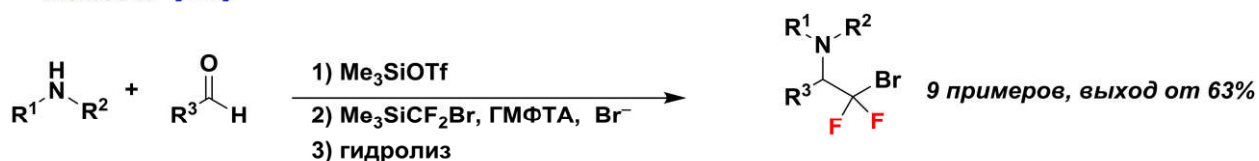
Метод Ж [165]



Метод З [166]



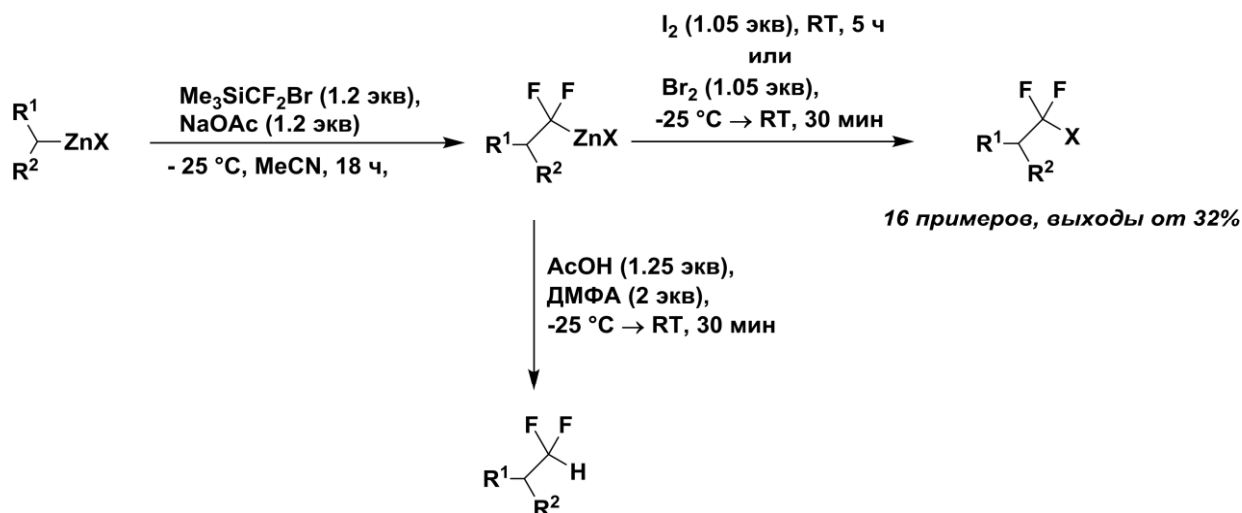
Метод И [167]



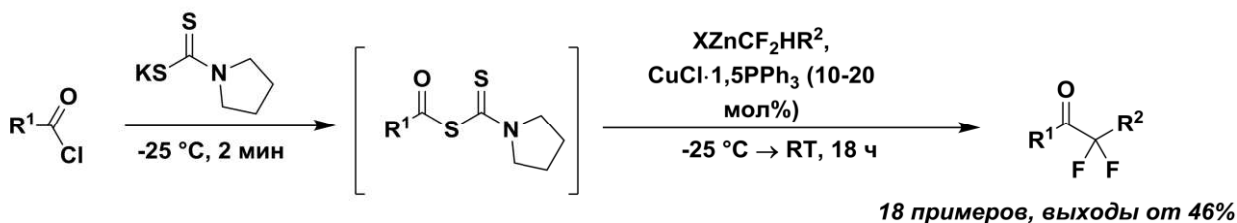
Соединение $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ является основным источником дифторкарбена, который широко используется для введения диформетильной группы. Данный карбен существует в синглетной форме и по сути представляет собой электрофил из-за наличия пустой *p*-орбитали [168]. Так, взаимодействие $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ и цинкорганических соединений протекает через образование дифторкарбена и приводит к получению фторированных цинкорганических соединений (Схема 2.48, Метод А) [169], которые могут взаимодействовать с различными электрофилами, в том числе и с карбонильными соединениями (Схема 2.48, Метод Б) [170]. В целом же, описанные выше реакции нуклеофильного диформетилирования с помощью $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ также протекают через образование дифторкарбена, который реагирует с присутствующим в реакционной смеси галогенид-анионом, образуя малоустойчивый галодиформетилкарбанион, являющийся активной частицей в реакции присоединения по карбонильной группе. Также был получен новый тетрафторсодержащий силан **96**, который вступает в реакции с ароматическими и алифатическими альдегидами (Схема 2.48, Метод В) [171]. Дифторкарбен также может реагировать с нейтральными нуклеофилами, содержащими гетероатом. Так, например, взаимодействие $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{Br}$ с трифенилфосфином приводит к образованию илида, который вступает в реакцию с хлорангидридами карбоновых кислот, давая бис-диформетилированные спирты или диформетилкетоны, в зависимости от реакционных условий (Схема 2.48, Метод Г) [172].

Схема 2.48.

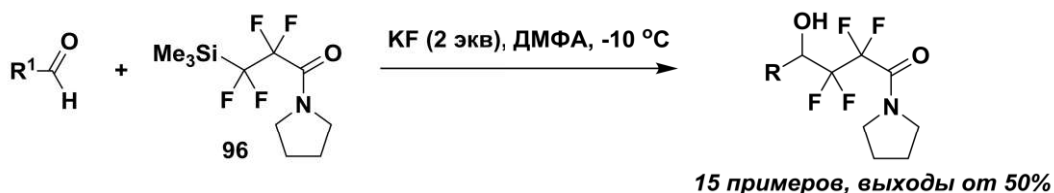
Метод А [169]



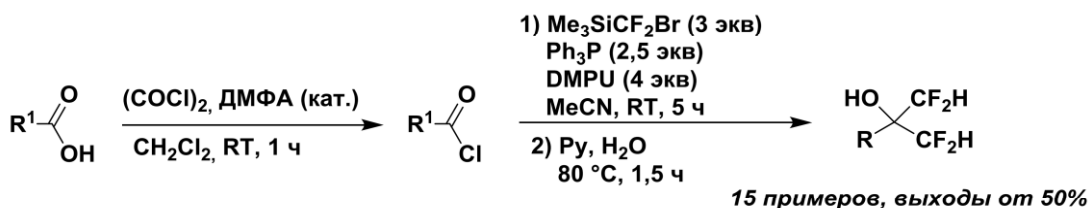
Метод Б [170]



Метод В [171]



Метод Г [172]

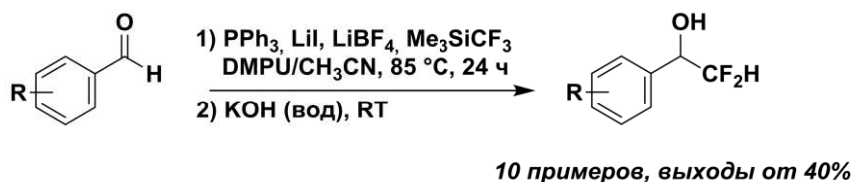


Опубликованные ранее сведения о невозможности использования реактива Рупперта-Пракаша в реакциях дифторметилирования впоследствии были опровергнуты. Было показано, что взаимодействие данного реактива с ароматическими альдегидами в присутствии трифенилфосфина, йодида лития и тетрафторбората лития приводит к образованию *гем*-дифторсодержащих фосфониевых солей, гидролиз которых дает соответствующие

дифторметилкарбинолы (Схема 2.49, Метод А) [173]. Предполагается, что в данной реакции при взаимодействии LiI и Me₃SiCF₃ образуется дифторкарбен, который далее в присутствии Ph₃P превращается в соответствующий ирид. Также сообщалось о *N*-дифторметиловании имидазолов и бензимидазолов (Схема 2.49, Метод Б) [174] и о прямом дифторметиленовании карбонильных соединений (Схема 2.49, Метод В) [175] с использованием реактива Рупперта-Пракаша. Сообщается о способности Me₃SiCF₃ взаимодействовать с предварительно депротонированным sp³-гибридизованным α-углеродным атомом нитрилов с образованием α-дифторметилованных нитрилов (Схема 2.49, Метод Г) [176].

Схема 2.49.

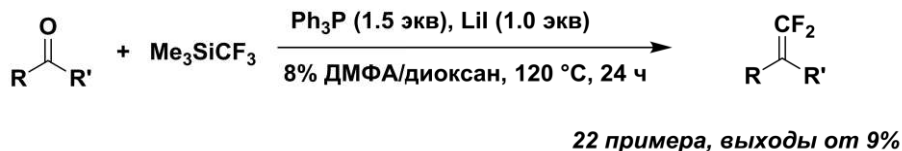
Метод А [173]



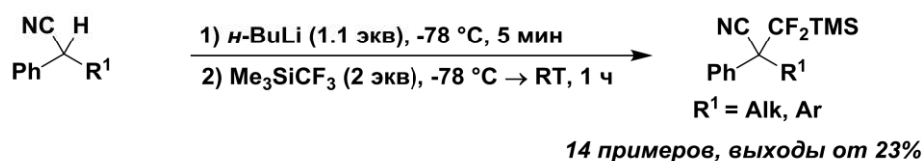
Метод Б [174]



Метод В [175]



Метод Г [176]



Дифторметилкетоны, аналогично трифторметилкетонам, являются потенциальными биологически активными веществами и представляют несомненный интерес в качестве синтетических предшественников других биологически активных CF_2H -замещенных молекул. Очевидным способом получения дифторметилкетонов является взаимодействие соответствующих нефторированных енолятов с электрофильными фторирующими реагентами. В качестве последних используют N-фторсульфонамины, N-фторсульфонимиды (NFSI, NFOBS) и N-фторзамещенные диазобикаклооктановые (бис)аммониевые реагенты, например Selectfluor (Рисунок 2.14).

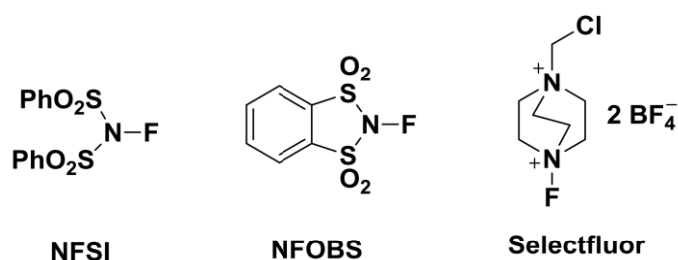


Рисунок 2.14. Основные реагенты для электрофильного фторирования.

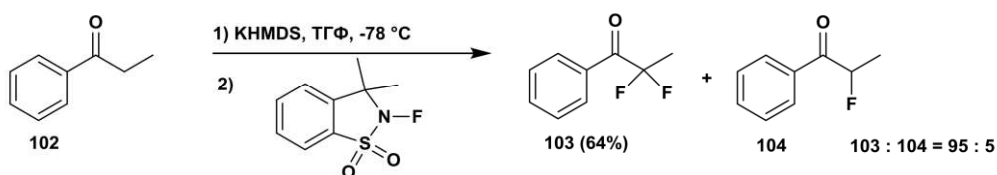
Основная сложность такого подхода заключается в том, что введение даже одного атома фтора снижает нуклеофильность атома углерода, находящегося в α -положении к карбонильной группе, поэтому даже в присутствии избытка фторирующих реагентов преимущественно образуются монофторметилкетоны.

В ходе проведения опытов по оптимизации электрофильного фторирования пропиофенона (**102**) показано, что наилучшими условиями для получения дифторпропиофенона (**103**) является использование большого избытка гексаметилдисилазида калия (2.4-3.6 экв) и N-F-сультама (2.6-3.6 экв) в тетрагидрофуране при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Выход целевого кетона составил 64%, а соотношение продуктов ди- и монофторирования (**105**) 95 : 5 (Схема 2.50, Метод А) [177]. Исходными субстратами в реакции электрофильного фторирования также могут быть имины, которые более склонны к таутомеризации до соответствующих енаминов, чем кетоны до енолов, что облегчает процесс электрофильного фторирования. Показано, что имины могут взаимодействовать с такими электрофильными фторирующими агентами, как NFSI (Схема 2.50, Метод Б) [178],

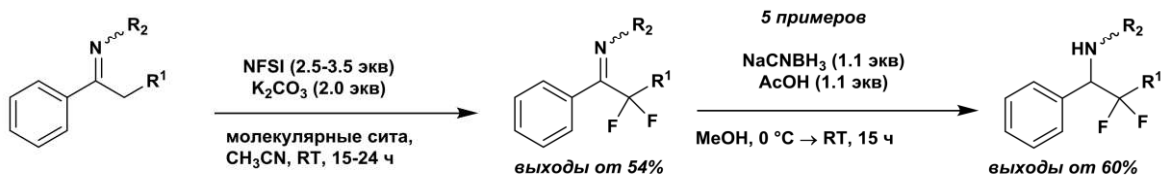
$\text{FN}(\text{SO}_2\text{CF}_3)_2$ (Схема 2.50, Метод В) [179] и Selectfluor (Схема 2.50, Методы Г и Д) [180, 181]. Была продемонстрирована также возможность использования Selectfluor для получения дифторкетонов (Схема 2.50, Методы Е-З) [182-184], однако, чаще он используется для селективного введения одного атома фтора в молекулы кетонов (Схема 2.50, Метод И) [185] и эфиров енолов (Схема 2.50, Метод К) [186].

Схема 2.50.

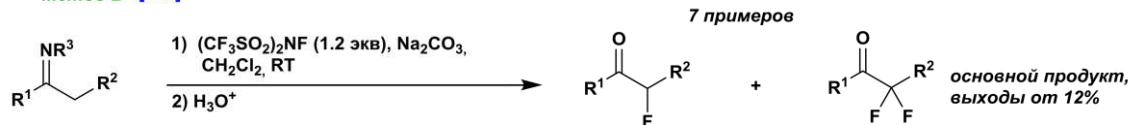
Метод А [177]



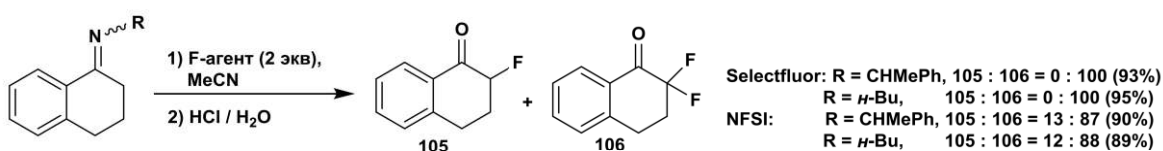
Метод Б [178]



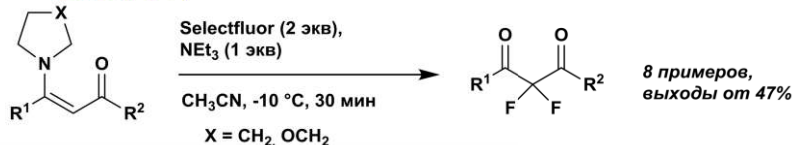
Метод В [179]



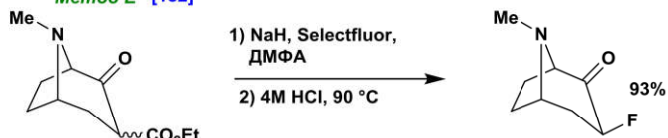
Метод Г [180]



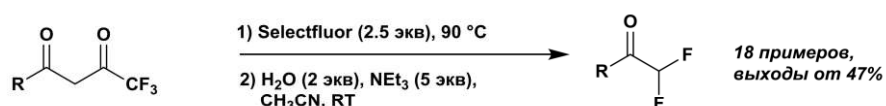
Метод Д [181]



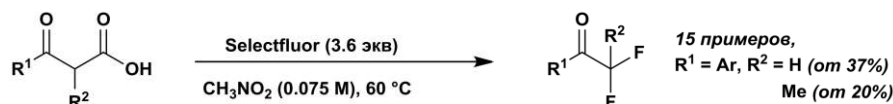
Метод Е [182]



Метод Ж [183]



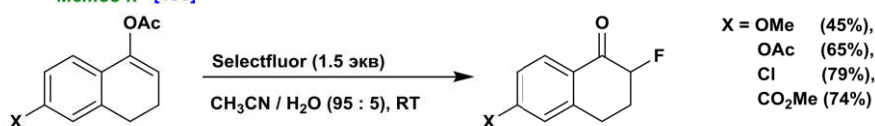
Метод З [184]



Метод И [185]

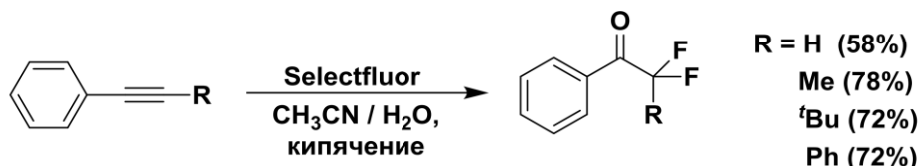


Метод К [186]



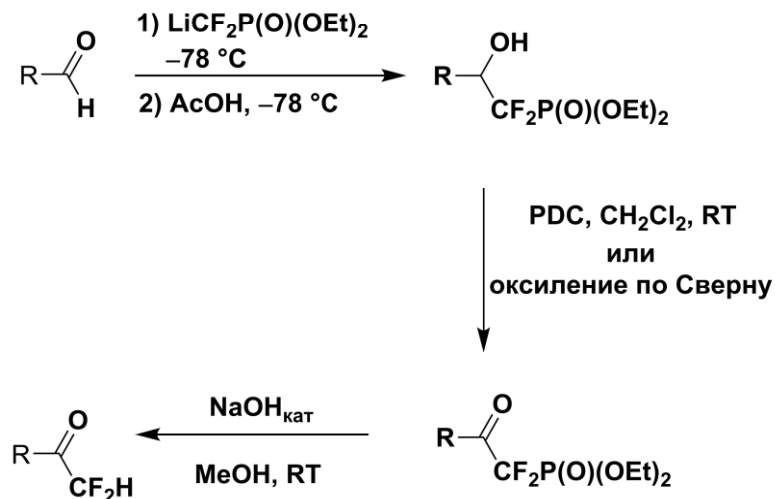
Электрофильное фторирование алкинов в присутствии воды, необходимой для захвата образующегося промежуточного каброкатиона, является еще одним способом получения дифторметилкетонов (Схема 2.51) [187].

Схема 2.51.



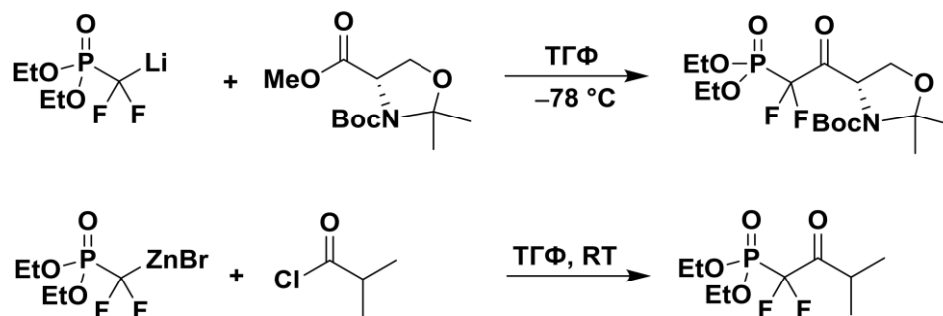
Получать дифторметилкетоны также можно окислением соответствующих вторичных спиртов. Так, дифторсодержащие вторичные спирты, полученные из различных альдегидов и $\text{LiCF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$, подвергали окислению дихроматом пиридиния или окисляли по Сверну. Дальнейшее дефосфорилирование приводило к образованию дифторметилкетонов с выходами от 57% (Схема 2.52) [160].

Схема 2.52.



Кроме того, этот реагент может взаимодействовать со сложными эфирами приводя к образованию дифторметилкетонов, а его цинкорганический аналог дает целевые кетоны в реакции с хлорангидами карбоновых кислот (Схема 2.53) [187].

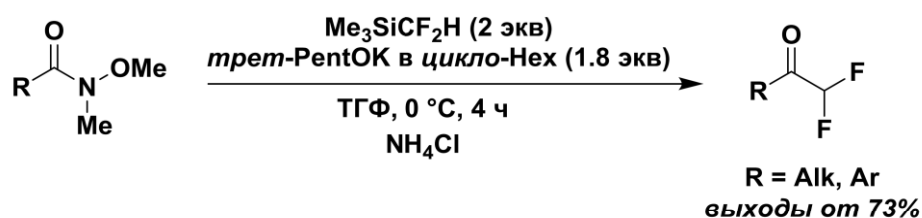
Схема 2.53.



В целом же, вторичные дифторметильные спирты окисляются до соответствующих кетонов с высоким выходом при действии периодинана Десса-Мартина [139], дихромата пиридиния [160], а также при окислении по Сверну [160, 188] или окислении по Джонсу [189].

Недавно был разработан новый удобный подход к получению дифторметилкетонов путем прямой гомологизации амидов Вайнреба с помощью $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ в присутствии *трет*-амилата калия (Схема 2.54) [190]. Данный метод толерантен к широкому набору функциональных групп и позволяет получать целевые кетоны с высокими выходами.

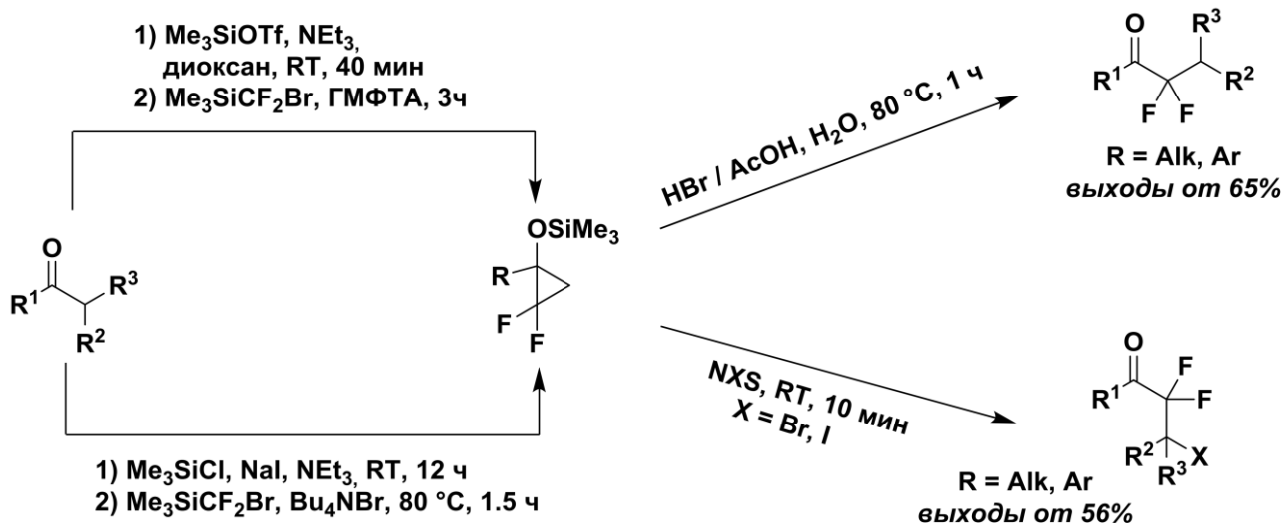
Схема 2.54.



Группа А. Д. Дильмана сообщила о реакции силиловых эфиров енолов с дифторкарбеном, в ходе которой образуются силилированные дифторциклопропанола. Дальнейшее раскрытие кольца в присутствии кислот (HBr/AcOH) приводит к образованию целевых дифторметилкетонов (Схема 2.55) [191]. В качестве источника дифторкарбена можно использовать также $\text{BrF}_2\text{CCO}_2\text{Na}$. Общим результатом реакции является внедрение CF_2 -фрагмента (иными словами, дифторметиленовая гомологизация) в метилкетоны. Если для раскрытия промежуточно образующегося циклопропана использовать N-

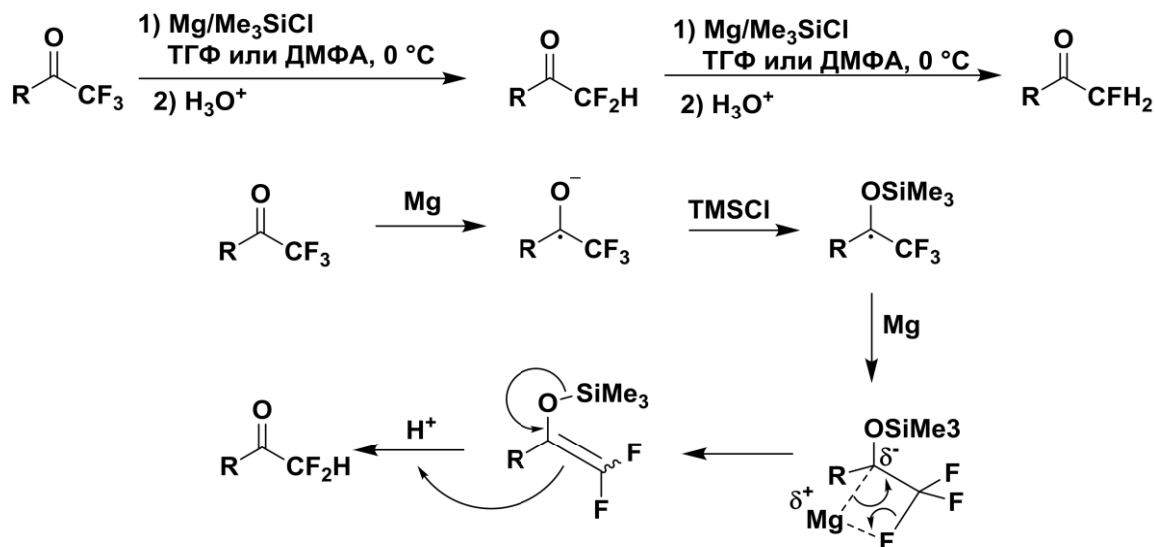
бромсукцинимид или N-йодсукцинимид, то конечным продуктом являются 2,2-дифтор-3-галогенкетоны [192].

Схема 2.55.



Был разработан удобный и эффективный метод дефторирования трифторметилкетонов под действием магния и Me_3SiCl (Схема 2.56) [193]. Сначала происходит перенос одного электрона с магния на карбонильную группу кетона с образованием анион-радикала, а из него - радикала триметилсилилового эфира. Далее переносится второй электрон и образуется анион, который претерпевает элиминирование с отщеплением « MgF ». Образуется промежуточный триметилсилиловый эфир дифторированного енола, гидролиз которого приводит к получению целевого дифторметилкетона. Позднее, Пракаш с коллегами показали, что применение данного метода по отношению к дифторметилкетонам позволяет получать соответствующие монофторметилкетоны [194]. Преимущество данного подхода заключается в использовании недорогих и легкодоступных реагентов, причем реакция протекает легко и в мягких условиях.

Схема 2.51.



Более экзотическими методами введения дифторметильной группы является использование дифтордiazоэтана (CF_2HCHN_2) [195] и оксида дифторацетоинтрила (CF_2HCNO) [196] в реакциях [3+2]-циклоприсоединения.

2.3. Заключение

В данном литературном обзоре были рассмотрены основные тенденции в химии тевинолов и орвинолов. Показано, что в настоящее время усилия специалистов в данной области ориентированы на поиск опиоидных лигандов с повышенной селективностью связывания с отдельными типами или даже подтипами опиоидных рецепторов, лигандов с необычными профилями рецепторного связывания и контролируруемыми показателями аффинности и эффективности лиганд-рецепторного взаимодействия.

Продемонстрированы также основные подходы для селективного введения ди- и трифторметильных групп в молекулы органических соединений и приведены данные о влиянии, оказываемом данной модификаций на фармакологически значимые параметры биологически активных молекул.

Что касается фторсодержащих морфинанов, синтез которых является основной задачей данной диссертационной работы, то к настоящему времени они были мало и не систематически исследованы, что подробно рассмотрено в обзоре [11]. Поэтому детально в рамках данного литературного обзора эти соединения не

рассматривались. С момента публикации обзора [11] был опубликован еще ряд статей, в которых описаны синтезы различных фторсодержащих морфинов [161, 197-212].

Обзор [11] и статьи [161, 197-212] демонстрируют, что работы в области фторсодержащих морфинов обычно являются чисто синтетическими и в них, как правило, отсутствуют исследования взаимосвязи «структура-активность» или дальнейшие исследования синтезированных фторированных соединений *in vivo*. Поэтому такие работы не позволяют оценить эффект от введения атомов фтора в молекулы на их фармакологическую активность. Между тем, такие сведения представляют несомненный интерес и позволили бы получить фундаментальные данные о влиянии частичной замены атомов водорода на фтор в молекулах морфинановых алкалоидов.

В связи с этим, в данной работе предполагалось, комбинируя различные способы введения ди- и трифторметильных групп и методы модификации тевинолов и орвинолов, разработать универсальные подходы к получению серий фторированных тевинолов и орвинолов, которые будут использоваться для последующего изучения эффекта фторирования на фармакологические свойства этих типов лигандов ОР.

3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ³

Как уже упоминалась в заключении раздела «Литературный обзор», основная цель данной диссертационной работы – разработка универсальных подходов к синтезу *серий* тевинолов и орвинолов, содержащих атомы фтора непосредственно в фармакофорном фрагменте, включающем атом углерода C(20) и его окружение. Введение фтора в этот фармакофор может позволить осуществлять тонкую регулировку лиганд-рецепторных взаимодействий, что должно привести к изменению селективности связывания лиганда с различными типами (подтипами) ОР. В настоящее время предполагается, что наиболее безопасными являются лиганды, способные селективно связываться с КОР. Кроме того, наличие серий соединений должно позволить получить информацию о взаимосвязи между строением фторсодержащих алкалоидов и профилем их фармакологической активности, а также о влиянии частичной замены атомов водорода на фтор в указанном фармакофоре на прочие фармакологически значимые характеристики этих соединений.

Выбор указанной выше позиции для введения атомов фтора в молекулы тевинолов и орвинолов был обусловлен следующими соображениями. Для адекватного изучения взаимосвязи «структура-активность» необходимо иметь в распоряжении серии однотипных по строению соединений, в молекулах которых атом(ы) фтора занимают одно и то же положение. В качестве фрагмента, подлежащего введению фтора, можно выбрать сам морфинановый каркас (см. Рисунок 2.4, раздел «Литературный обзор») и, введя в соответствующую позицию атомы фтора, подвергать молекулу дальнейшей модификации, не приводящей к потере фтора. Однако получить таким путём широкий набор различных рядов фторированных соединений весьма проблематично ввиду отсутствия адекватного набора синтетических методов, пригодных для селективного фторирования различных позиций довольно инертного в химическом отношении морфинанового каркаса. К тому же, наиболее сильно эффекты от введения фтора должны проявляться, если фтор будет вводиться непосредственно в фармакофорные фрагменты молекул или рядом с ними.

³ Соединения, схемы, рисунки и таблицы в разделе «Обсуждение результатов» имеют собственную нумерацию, не связанную с нумерацией в разделе «Литературный обзор».

Другим подходом к получению необходимых серий соединений представляется введение в молекулу структурных фрагментов, уже содержащих атомы фтора, как например, проиллюстрировано на рисунке 3.1 [94, 213], и модифицировать далее уже такие фторированные молекулы. Данный подход также не является удовлетворительным с точки зрения изучения взаимосвязи «структура-активность», так как сам заместитель, содержащий атом(ы) фтора, может оказывать влияние на физиологическую активность соединений, к тому же в таком случае фтор может располагаться далеко от фармакофорных фрагментов молекулы.

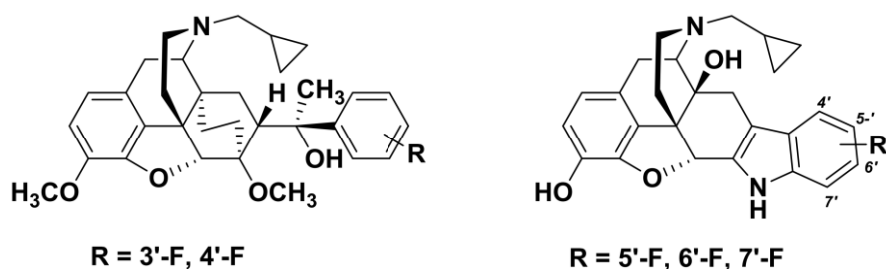


Рисунок 3.1. Некоторые примеры фторсодержащих морфианов.

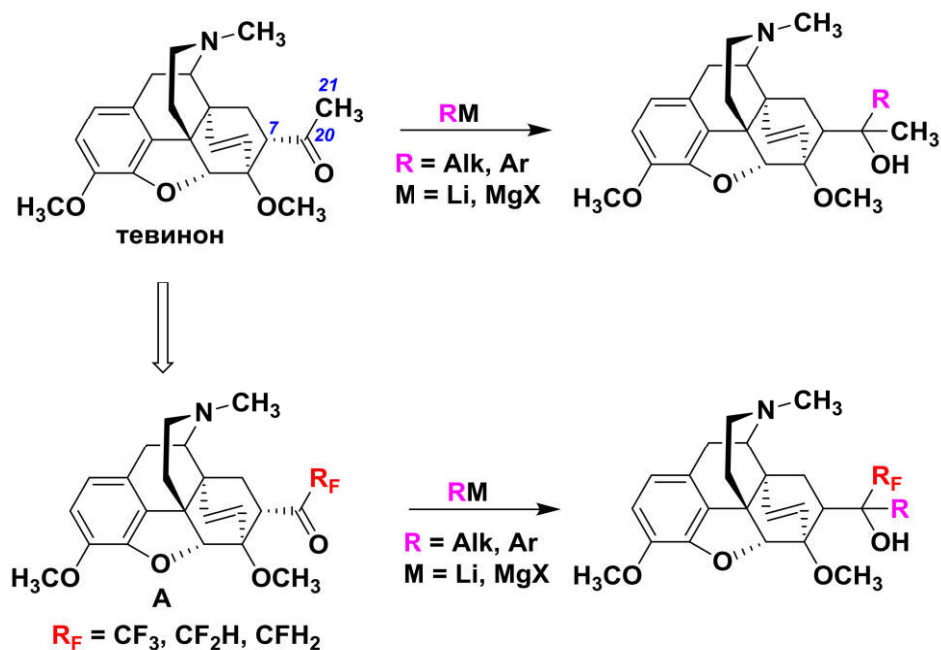
С нашей точки зрения, наиболее продуктивным выглядит подход, который заключается во введении фтора непосредственно в фармакофорные фрагменты молекул, особенно в получении фторсодержащих аналогов уже известных лекарственных средств (свойства которых детально исследованы и каждое из которых уже заняло свою нишу в системе лекарственного обеспечения) с последующим сравнением свойств фторированных молекул со свойствами их нефторированных аналогов.

Принимая во внимание данные соображения, молекулярная структура тевинолов и орвинолов, к которым относится и ряд известных лекарственных средств (см. Рисунок 2.12, раздел «Литературный обзор»), открывает наибольшие возможности для реализации описанного выше подхода. Наличие в тевинолах и орвинолах алкильных заместителей в положении С(20), в принципе, позволяет вводить в них переменное количество атомов фтора в составе групп R_F (Схема 3.1), которые способны сохраняться при дальнейших модификациях молекулы. Более того, наличие хирального центра в положении С(20) и ещё одного хирального центра рядом, в положении С(7), даёт возможность исследовать стереохимический

аспект влияния замены атомов водорода на фтор. Такое разнообразие допустимых моделей фторирования открывает путь к синтезу многочисленных рядов фторированных производных, что дает возможность всесторонне исследовать потенциал регулирования лиганд-рецепторных взаимодействий среди опиоидных лигандов данного типа путем замещения атомов водорода на фтор и вести поиск соединений с ценными или редкими профилями фармакологической активности среди фторированных тевинолов и орвинолов.

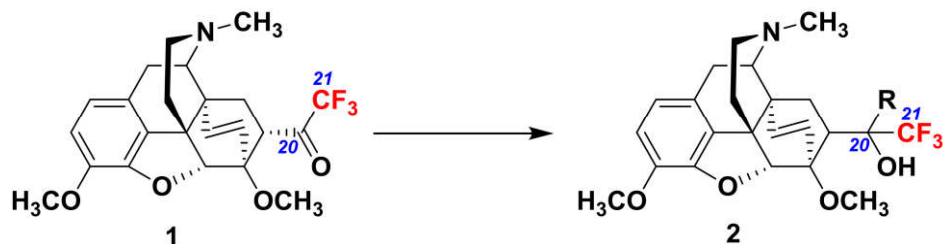
Удобными исходными соединениями для получения фторированных тевинолов и орвинолов представляются производные тевинона **A**, содержащие атомы фтора в положении C(21) (Схема 3.1).

Схема 3.1.



Ранее в нашей лаборатории был получен 21,21,21-трифтортевинон (**1**) – первый фторсодержащий тевинон, который оказался удобным прекурсором для синтеза соответствующих C(21)-трифторсодержащих тевинолов **2** (Схема 3.2) [12].

Схема 3.2.



Однако соответствующие спирты, содержащие заместители CF_2H или CFH_2 в положении C(20), до сих пор известны не были. Между тем, наличие таких соединений позволило бы получить данные о влиянии количества атомов фтора в положении C(21) на фармакологическую активность тевинолов и орвинолов. Эти группы имеют меньший объем, чем CF_3 , внося, таким образом, меньший вклад в изменение общего объема молекулы при замене на них метильной группы, а также имеют иную, чем CF_3 , полярность и липофильность. К тому же, в отличие от CF_3 -группы, которая является акцептором водородной связи, группа CF_2H может являться донором водородной связи [148, 149] и выступает как биоизомер гидроксильной группы [150-152]. В последнем случае, например, введение в положение C(20) тевинолов и орвинолов группы CF_2H формально приводит к получению аналога гипотетического геминального диола $\text{C}^{20}(\text{OH})_2$, в котором две «гидроксильные» группы обладают разными свойствами (в том числе, разными свойствами донора водородных связей) и разными стереохимическими возможностями по взаимодействию с сайтом связывания рецептора. Такая модификация может оказывать влияние на сродство лиганда к рецептору и, следовательно, регулировать селективность связывания лиганда с различными типами ОР.

В разделе «Литературный обзор» продемонстрированы основные пути функционализации тевинолов и влияние, оказываемое такими модификациями, на физиологическую активность как самих тевинолов, так и получаемых из них орвинолов, которые обычно проявляют более высокую фармакологическую активность. На рисунке 3.2 представлены представляющие наибольший интерес направления модификации молекул тевинолов. Помимо уже упомянутого превращения их в орвинолы (т. е. 3-*O*-деметилования), очень важное значение

имеет варьирование заместителя при атоме азота. Еще одним структурным фактором, влияющим на активность соединений, является насыщенный или ненасыщенный характер мостика, соединяющего позиции C(6) и C(14). Поэтому представляют интерес производные как с этеновым, так и с этановым мостиком. Наконец, исключительно важное значение имеет информация о влиянии на активность лигандов строения фармакофора, включающего атом углерода C(20) и его окружение. В частности, интерес представляют количество атомов фтора, содержащихся в этом фармакофоре, характер заместителя R в положении C(20) и абсолютные конфигурации хиральных центров при C(20) и C(7). Именно от этих факторов зависят тонкие эффекты лиганд-рецепторных взаимодействий, а значит, именно они должны отвечать за управление средством лиганда к разным типам и подтипам опиоидных рецепторов (т. е. за селективность рецепторного связывания и, следовательно, за совокупность желательных и негативных эффектов, вызываемых данным опиоидным лигандом). То есть необходимо разработать методы, позволяющие осуществлять как направленный синтез (включая стереохимический аспект) самих фторированных тевинолов, так и дальнейшую селективную модификацию их отдельных фрагментов без потери атомов фтора.

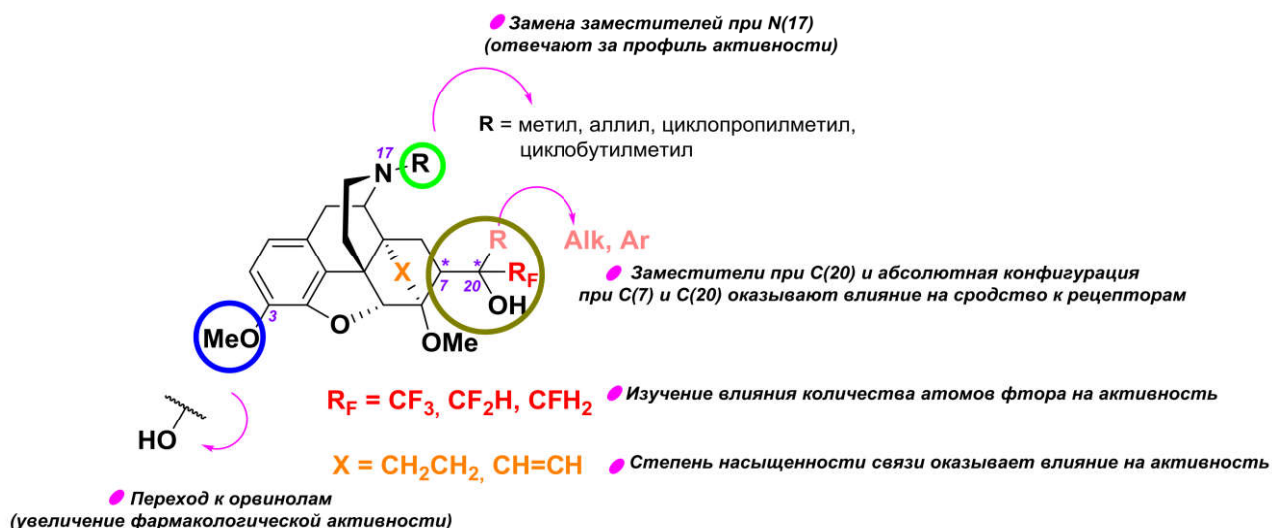


Рисунок 3.2. Основные фармакофорные фрагменты в соединениях Бенгли.

В связи с вышесказанным, основными задачами данной диссертационной работы были:

1. Ввести в сферу поиска С(21)-дифторированные тевинолы и орвинолы и сравнить особенности их химического поведения с трифторсодержащими аналогами;
2. Разработать методы стереонаправленного синтеза С(20)-эпимеров ди- и трифтортевинолов;
3. Продемонстрировать возможность проведения *N*-функционализации и *O*-деметиляции полученных С(21)-дифтортевинолов.

3.1. Синтез 21,21-дифтортевинонов

21,21-Дифтортевинолы являются ближайшими аналогами 21,21,21-трифторпроизводных. Для подробного исследования их химических свойств и способов модификации нам необходимо было сначала разработать подходы к получению данных соединений [214]. По аналогии с методом получения 21,21,21-трифтортевинолов, удобным прекурсором для получения целевых 21,21-дифторсодержащих тевинолов представлялось использование в качестве исходного соединения 21,21-дифтортевинона (**3**) – аналога 21,21,21-трифтортевинона (**1**). Взаимодействие дифторкетона **3** с металлоорганическими соединениями должно приводить к образованию целевых третичных спиртов – 21,21-дифтортевинолов. Поскольку интерес представляют также тевинолы с насыщенной С(18)-С(19) мостиковой связью, то необходимо было иметь в распоряжении также насыщенный кетон **4**. Поэтому основной задачей данной части работы являлась разработка методов получения кетонов **3** и **4** (Рисунок 3.3).

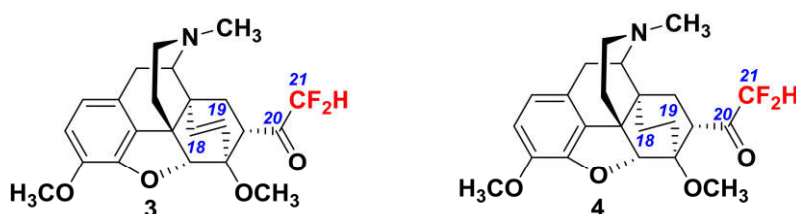
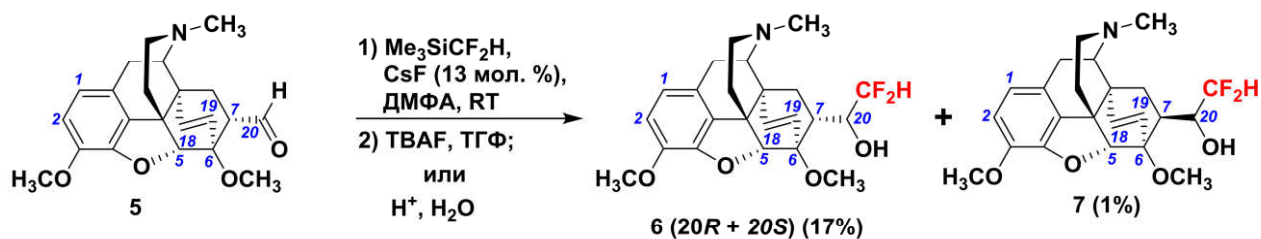


Рисунок 3.3. Структурные формулы кетонов **3** и **4**.

В разделе «Литературный обзор» были рассмотрены основные подходы к получению α,α -дифторметилкетонов. Наиболее удобным и привлекательным для нас представлялось нуклеофильное присоединение $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ по карбонильной группе соответствующих альдегидов с последующим окислением образующихся при этом вторичных спиртов.

В качестве исходного соединения для осуществления такого подхода был взят тевиналь (**5**) – аддукт тебаина и акролеина. Взаимодействие тевиналя (**5**) с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ в присутствии CsF (13 мол. %) в качестве источника фторид-аниона в ДМФА в течение 5 ч при комнатной температуре приводит к образованию смеси продуктов в виде триметилсилиловых эфиров 21,21-дифторированных вторичных спиртов. Эту смесь далее подвергали десилилированию действием TBAF или гидролизом разбавленной соляной кислотой; при этом оказалось, что метод десилилирования не оказывает влияния на выход спиртов. С помощью колоночной хроматографии были выделены вторичные 7α -спирты **6** в виде смеси C(20)-эпимеров, причем один из этих эпимеров удалось выделить в чистом виде. К сожалению, установить абсолютную конфигурацию хирального центра при C(20) в каждом из полученных эпимеров не удалось. Также был выделен спирт **7** с β -ориентацией заместителя при C(7) (Схема 3.3). Суммарный выход 7α -эпимеров составил 17%, выход 7β -эпимера – 1%. В процессе реакции наблюдается заметное осмоление реакционной смеси. Структура полученных продуктов подтверждена методами ЯМР-спектроскопии (^1H , ^{13}C , ^{19}F) и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Схема 3.3.



Абсолютную конфигурацию хирального центра при C(7) устанавливали методом ^1H ЯМР на основании данных о химическом сдвиге протона при C(5). Известно [44], что химический сдвиг протона H(5) в 7β -замещенных соединениях

расположен в области 5.07 ± 0.12 м.д. и сдвинут в слабое поле примерно на 0.5 м.д. по сравнению с соответствующими 7α -изомерами (δ (H(5)) = 4.57 ± 0.05 м.д.). Химические сдвиги атома водорода H(5) в двух C(20)-эпимерах спирта **6** имеют величину 4.58 и 4.59 м.д. (Рисунок 3.4), в то время как химический сдвиг H(5) в спирте **7** равен 5.11 м.д., что указывает на 7α - и 7β -ориентации заместителей в спиртах **6** и **7**, соответственно.

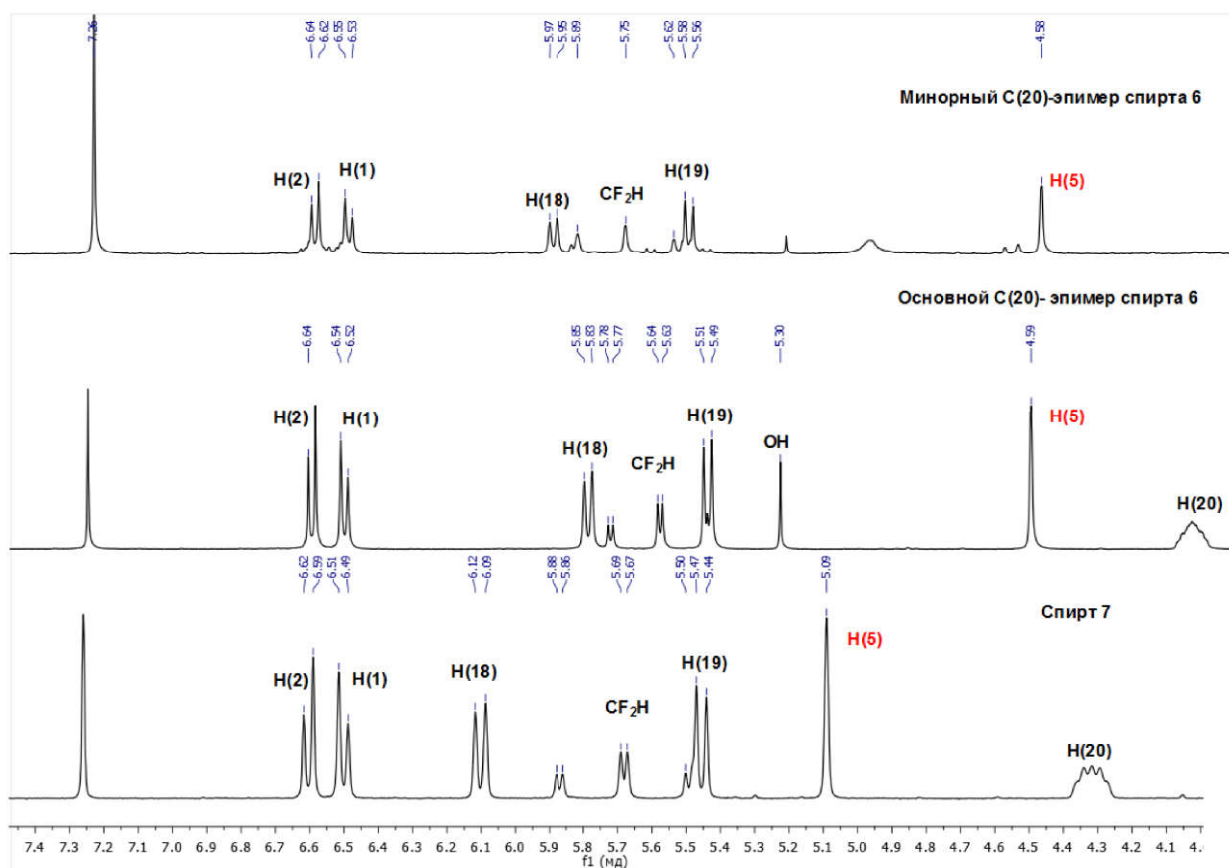


Рисунок 3.4. Фрагменты ^1H ЯМР спектров C(20)-эпимеров спирта **6** и соединения **7**.

Два C(20)-эпимера спирта **6** с 7α -конфигурацией имеют разные величины химических сдвигов сигналов атомов фтора группы CF_2H в ^{19}F ЯМР спектре. Группа CF_2H в обоих эпимерах проявляется в виде характерной АВ-части АВМХ-системы, что обусловлено спин-спиновым взаимодействием каждого из диастереотопных атома фтора с атомами водорода CF_2H -группы и H(20) (Рисунок 3.5). Химические сдвиги сигналов основного эпимера составляет -127.47 и -129.44 м.д., минорного (коричневый спектр) – -128.08 и -130.10 м.д.

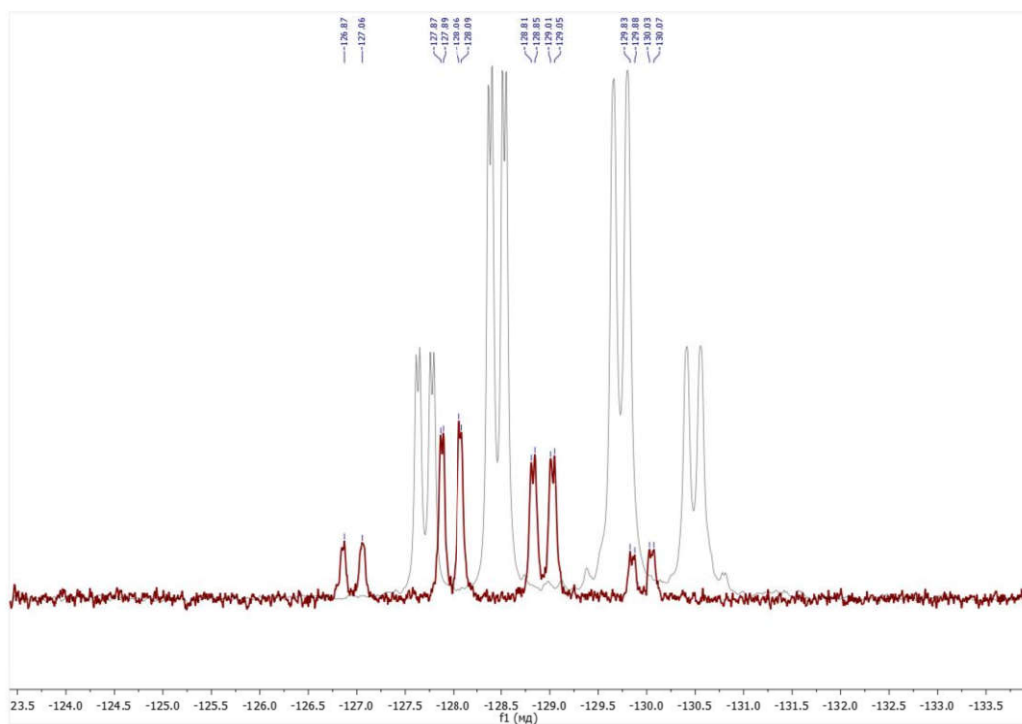


Рисунок 3.5. Наложение ^{19}F ЯМР спектров C(20)-эпимеров спирта **6**.

В ^1H ЯМР спектрах C(20)-эпимеров спирта **6** наиболее заметна разница величин химических сдвигов протонов 6- OCH_3 -группы (3.61 и 3.75 м.д.), Н(20) (мультиплеты 4.12 и 5.08 м.д.), Н(19) (дублеты 5.49 и 5.57 м.д.), Н(18) (дублеты 5.84 и 5.95 м.д.) (Рисунок 3.6, сигналы основного C(20)-эпимера указаны первыми). То есть наибольшие различия в спектрах наблюдаются именно для атомов водорода, находящихся в непосредственной близости от хирального центра при C(20). Особенно это касается Н(20), что указывает на кардинальные различия в пространственном окружении этого атома водорода в двух изомерах спирта **6**.

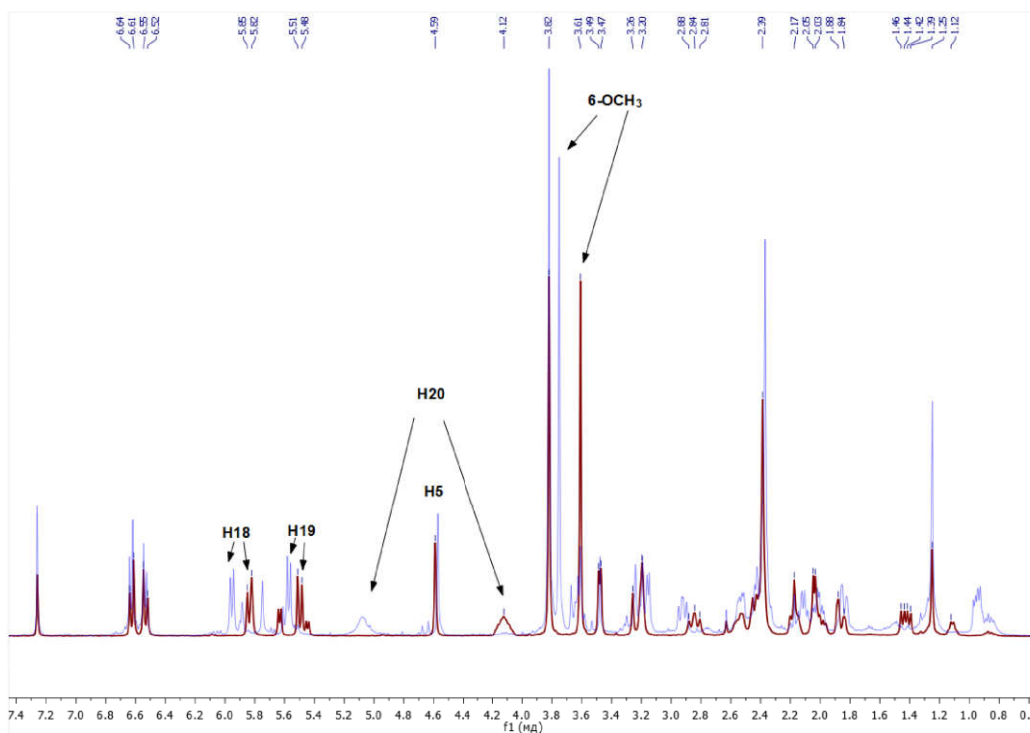
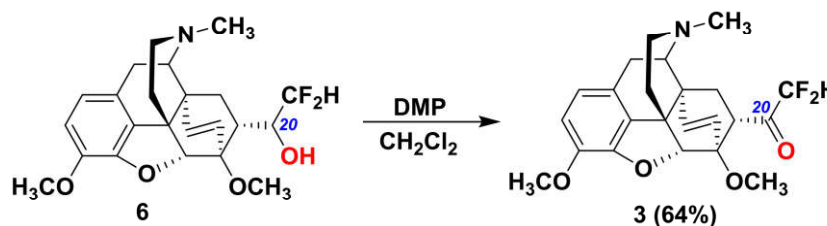


Рисунок 3.6. Наложение ^1H ЯМР спектров C(20)-эпимеров спирта **6**.

Смесь эпимерных спиртов **6** подвергали окислению по Дессу-Мартину и в результате получили целевой кетон **3** с выходом 64% (схема 3.4). Образование единственного продукта в результате этой реакции является дополнительным свидетельством в пользу того, что исходная смесь спиртов **6** действительно представляла собой смесь C(20)-эпимеров.

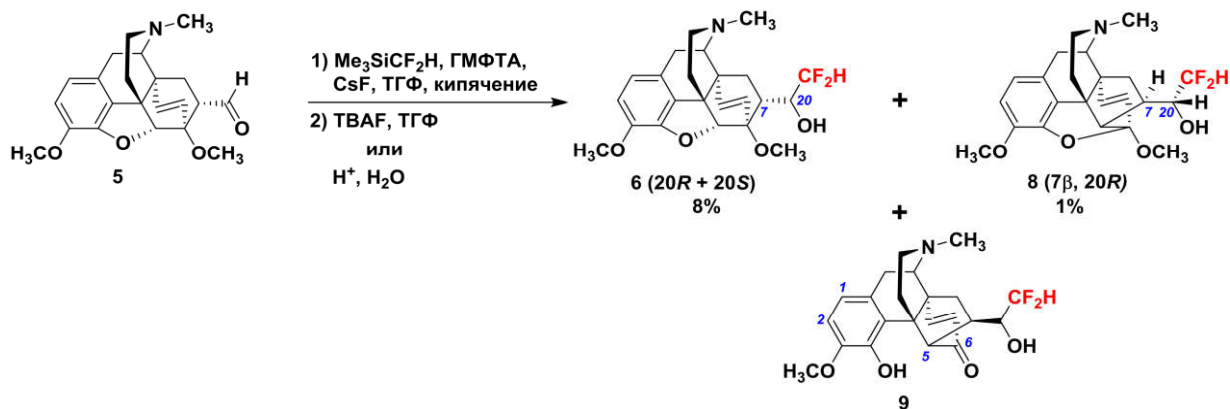
Схема 3.4.



При проведении нуклеофильного присоединения $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ по карбонильной группе тевиналя (**5**) в более жестких условиях (1 экв. CsF , ТГФ в присутствии ГМФТА) образуется трудноразделимая смесь продуктов. С помощью колоночной хроматографии были выделены: целевые спирты **6** в виде смеси C(20)-эпимеров, продукт перегруппировки **8** (см. «Литературный обзор», раздел 2.1.3.1),

а также фенол **9** (схема 3.5). Строение соединения **8** однозначно доказано данными рентгеноструктурного анализа (РСА)⁴ (Рисунок 3.7). Известно, что в продуктах перегруппировки, подобных соединению **8**, химические сдвиги протонов Н(1) и Н(2) в ¹Н ЯМР-спектрах имеют очень близкие значения и принимают вид, приближающийся к синглету [44]. Это наблюдается и в ¹Н ЯМР спектре продукта **8**, в котором также отсутствует на характерном для него месте (см. выше Рисунок 3.4) сигнал протона Н(5) (Рисунок 3.8). В пользу образования **9** – продукта гидролиза кетала **8** – свидетельствуют отсутствие сигнала 6-OCH₃ группы в ¹Н ЯМР спектре и данные масс-спектрометрии высокого разрешения. Следует отметить, что спирты **8** и **9** имеют β-ориентацию заместителя в положении С(7). Тот факт, что эти дифторированные продукты имеют перегруппированную структуру, свидетельствует о том, что перегруппировка предшествовала нуклеофильному присоединению Me₃SiCF₂H по альдегидной группе исходного соединения, поскольку спирты, в отличие от карбонильных соединений, в катализируемую основаниями перегруппировку данного типа вступать не могут.

Схема 3.5.



⁴ Рентгеноструктурные исследования выполнены сотрудниками Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН Данышиной А. А. и д.х.н. Нелюбиной Ю. В., а также в Лаборатории рентгеноструктурного анализа ИНЭОС РАН к.х.н. Смольяковым А. Ф.

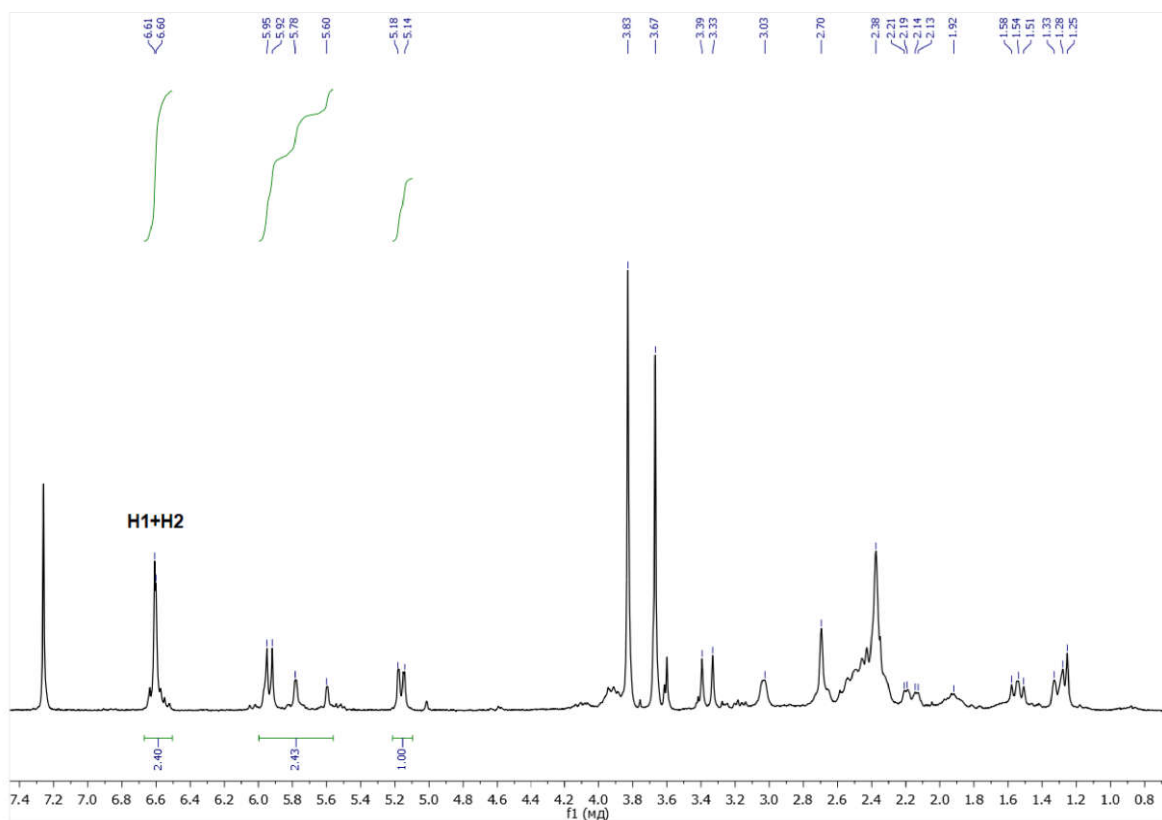


Рисунок 3.7. ^1H ЯМР спектр продукта **8**.

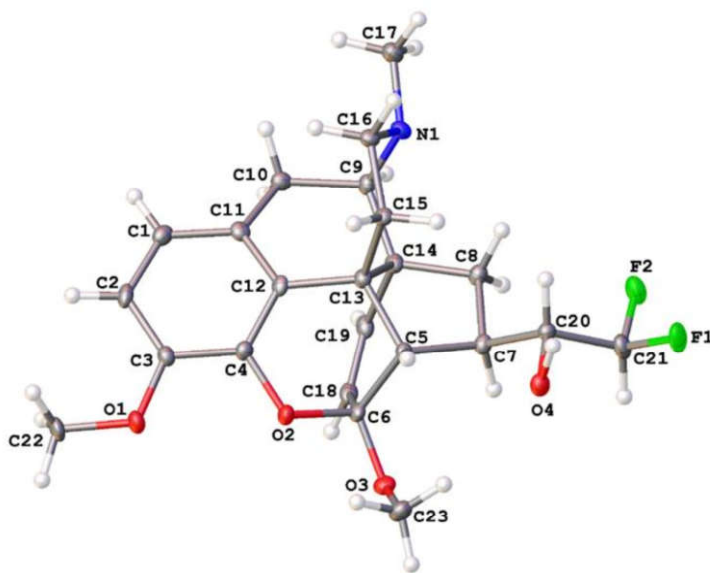


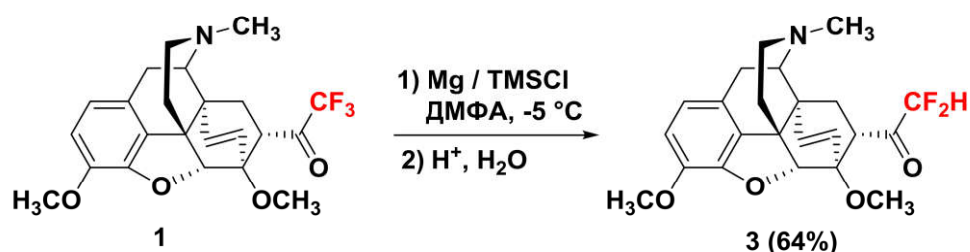
Рисунок 3.8. Молекулярная структура соединения **8**.

Несмотря на удовлетворительный выход кетона **3** на стадии окисления спиртов **6**, суммарный выход **3** из тевиная (**5**) не превышает 10% из-за

неудовлетворительного выхода на стадии присоединения $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ и сложностей с выделением вторичных спиртов **6**.

Поэтому мы исследовали альтернативный подход к получению 21,21-дифторированных тевинонов, основанный на дефторировании легко доступного 21,21,21-трифтортевинона (**1**) действием магния в присутствии триметилхлорсилана. Реакцию проводили в ДМФА при $-5\text{ }^\circ\text{C}$ в течение 4 часов с последующим гидролизом образующегося триметилсилилового эфира разбавленной соляной кислотой (Схема 3.6). Целевой дифторкетон **3** выделяли колоночной хроматографией на силикагеле; выход **3** составил 64%.

Схема 3.6.



Поскольку, как упоминалось выше, свойствами лигандов опиоидных рецепторов обладают не только орвинолы содержащие двойную углерод-углеродную связь в положении C(18)-C(19), но и их 18,19-дигидрированные аналоги, мы попытались осуществить присоединение $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ к карбонильной группе 18,19-дигидротевиналя (**10**). Для этого сначала была более детально исследована реакция гидрирования тевиналя (**5**), которая описана лишь в нескольких работах [38, 215].

Гидрирование тевиналя (**5**) осуществляли водородом (1 атм, $20\text{ }^\circ\text{C}$) на 10%-ном Pd/C в растворе этанола (Схема 3.7). Оказалось, что состав продуктов реакции зависит от времени гидрирования (Таблица 3.1). Двойная углерод-углеродная связь в тевинале гидрируется легко, давая через 25 минут 7α -эпимер восстановленного альдегида 7α -**10**, а также небольшое количество (10%) первичного спирта **11** при полной конверсии исходного альдегида. Отделить спирт **11** от целевого альдегида 7α -**10** путем колоночной хроматографии не удалось, к тому же оказалось, что альдегид 7α -**10** весьма склонен к эимеризации на силикагеле. Так, при

хроматографировании на силикагеле смеси 7α -**10** с первичным спиртом **11**, соединение 7α -**10** превратилось в смесь 7α -**10** и 7β -**10** в соотношении 3 : 2. При более продолжительном гидрировании альдегида **5** происходит изомеризация продукта 7α -**10** в его эпимер 7β -**10** (соотношение 7 : 2 через 1 ч). При гидрировании в течение 15 часов образуется первичный спирт **11** – продукт гидрирования как двойной углерод-углеродной связи в **5**, так и альдегидной функции в 7α -**10**. 7α -Ориентация заместителя в **11** предполагается на основании величины химического сдвига $H(5)$ в 1H ЯМР спектре ($\delta(H(5)) = 4.46$ м.д.). Оказалось, что гидрированный альдегид 7α -**10** при длительном хранении также изомеризуется в 7β -**10**. Так, хранение 7α -**10** в течение двух недель без растворителя при 5 °С привело к образованию смеси 7α -**10** и 7β -**10** в соотношении 2 : 1 (1H ЯМР), которое далее не изменялось. Причиной меньшей устойчивости гидрированного 7α -альдегида 7α -**10** по сравнению с его негидрированным аналогом **5** может являться больший объем гидрированного (этанового) 6,14-мостика по сравнению с негидрированным (этеновым) мостиком, благодаря чему энергии 7α и 7β -эпимеров гидрированного альдегида становятся сопоставимыми, что ведет к появлению равновесия между ними.

Схема 3.7.

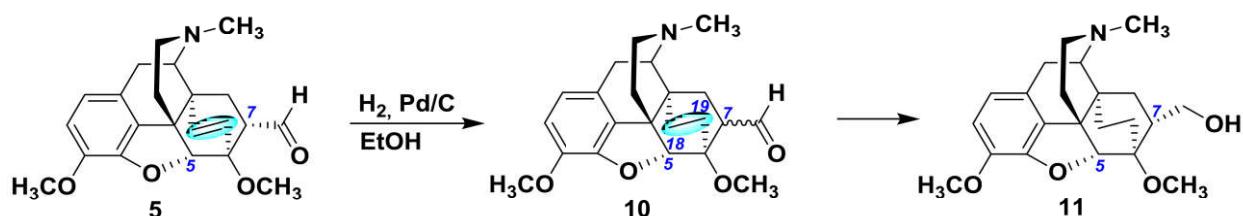


Таблица 3.1 – Гидрирование альдегида **5** (H₂, Pd/C, 1 атм.) и соотношение образующихся продуктов (соотношение определяли по интегральным интенсивностям сигналов H(5) и CHO в спектрах ¹H ЯМР реакционных смесей).

Время гидрирования, мин	Соотношение продуктов, %		
	<i>7α-10</i>	<i>7β-10</i>	11
25	90	-	10
60	70	20	10
900	-	-	100

Поскольку изомеризация *7α-10* в *7β-10* должна происходить через промежуточное образование енольной формы альдегида, мы попытались провести гидрирование альдегида **5** в апротонном неполярном растворителе – бензоле – с использованием катализатора Уилкинсона ((PPh₃)₃RhCl). Однако в этих условиях гидрирование не происходило, по-видимому, вследствие стерических препятствий для подхода родиевого комплекса к двойной связи субстрата.

Поскольку разделение альдегида *7α-10* и первичного спирта **11** эффективно осуществить не удалось, в дальнейшие реакции нуклеофильного присоединения по карбонильной группе альдегид *7α-10* вводили в смеси со спиртом **11**, который в реакции данного типа не вступает.

Взаимодействие *7α-10* с Me₃SiCF₂H в ДМФА в присутствии CsF (13 мол. %) при комнатной температуре привело к полной конверсии исходного альдегида *7α-10* после 12 ч. и образованию продуктов присоединения в виде смеси триметилсилиловых эфиров дифторсодержащих вторичных спиртов (Схема 3.8). Полученные эфиры подвергались десилилированию действием TBAF или посредством гидролиза разбавленной соляной кислотой. В результате получали смесь *7α*- и *7β*-эпимерных вторичных спиртов *20R-12* и **13** в соотношении 5 : 1 (¹H ЯМР). С помощью колоночной хроматографии был выделен *7α*-эпимер *20R-12* с выходом 56% и *7β*-эпимер **13** (8%). Структуры продуктов *20R-12* и **13** установлены с помощью ЯМР-спектроскопии (¹H, ¹³C, ¹⁹F) и масс-спектрометрии высокого разрешения. Химические сдвиги H(5) укладываются в обозначенные выше

интервалы и составляют 4.48 м.д. для 7α -эпимера $20R$ -**12** и 5.01 м.д. для 7β -эпимера **13**. Кроме того, молекулярная структура 7β -эпимера **13** была установлена методом РСА (Рисунок 3.9). Совпадение данных ЯМР с результатами РСА является дополнительным свидетельством надежности метода установления абсолютной конфигурации при C(7) на основе химического сдвига H(5) в ^1H ЯМР спектрах. Спирт $20R$ -**12** является C(20)-эпимером спирта $20S$ -**12**, абсолютная конфигурация которого установлена с помощью РСА⁵ (см. ниже Схема 3.13).

Схема 3.8.

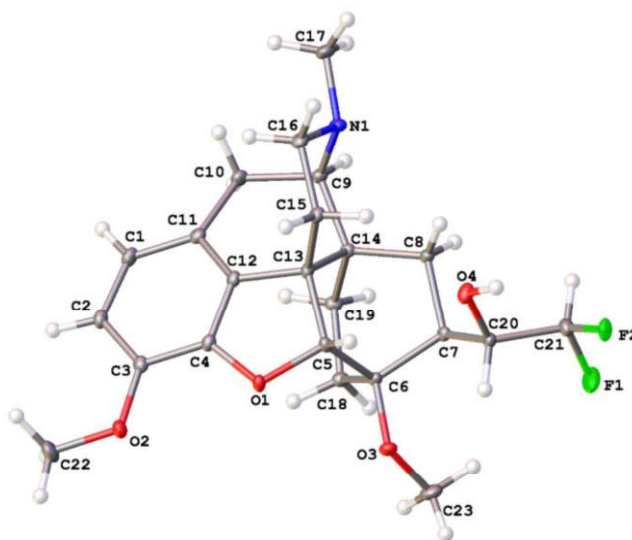
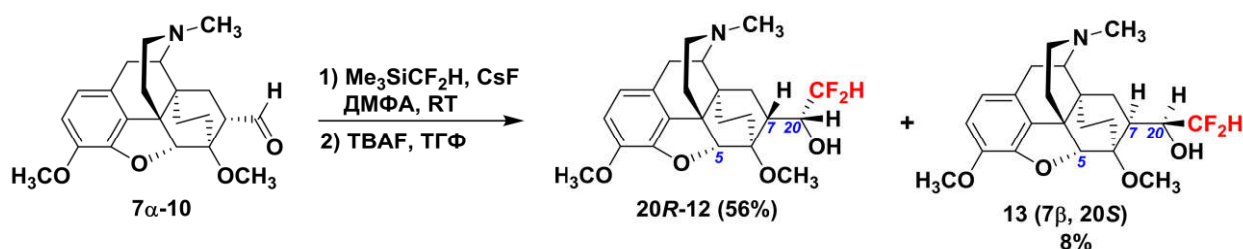


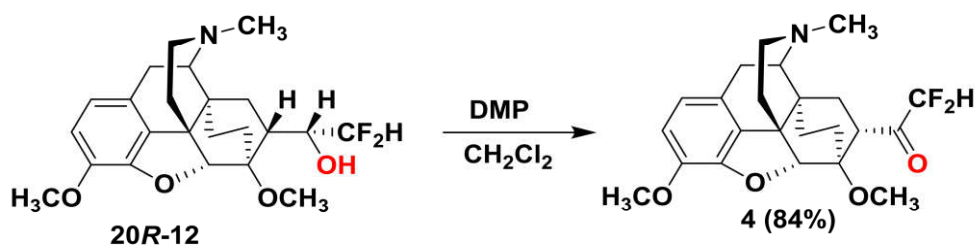
Рисунок 3.9. Молекулярная структура соединения **13**.

Чистый 7α -эпимер $20R$ -**12** подвергали окислению по Дессу-Мартину, что привело к получению необходимого нам кетона **4** с выходом 84% (Схема 3.9). Молекулярная структура кетона **4** была установлена на основании данных ^1H , ^{13}C ,

⁵ В настоящей работе во всех случаях установления молекулярных структур методом РСА корректное отнесение абсолютных конфигураций хирального центра при C(20) делалось на основании хорошо известных абсолютных конфигураций хиральных центров при C(5), C(9) и C(13), сохранившихся в структуре синтезированных нами соединений от природного алкалоида тебаина.

^{19}F ЯМР и масс-спектрометрией высокого разрешения. Кетон **4** при длительном хранении без растворителя при комнатной температуре также претерпевает эпимеризацию при С(7). Спустя 4 месяца содержание 7β -эпимера составило 30%.

Схема 3.9.



Дополнительно стоит отметить, что в отличие от С(21)-дифторзамещенных спиртов, химические сдвиги двух диастереотопных атомов фтора в 7α -кетоне **4** и в его 7β -эпимере имеют очень близкие значения. В результате, в $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектрах не наблюдается минорных пиков АВ-системы (из-за их слишком малой интенсивности) и сигналы двух атомов фтора в 7α -кетоне **4** выглядят как синглет с химическим сдвигом -130.04 м.д. или как два близких синглета с химическими сдвигами -129.86 и -129.89 м. д. для 7β -эпимера (Рисунок 3.10). Аналогично и для кетона **3** (Рисунок 3.11): в $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре наблюдается синглет с химическим сдвигом -129.40 м. д.

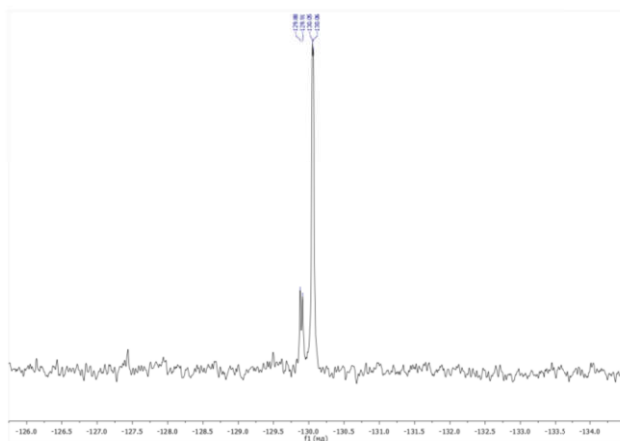


Рисунок 3.10.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр смеси **4** и его 7β -эпимера.

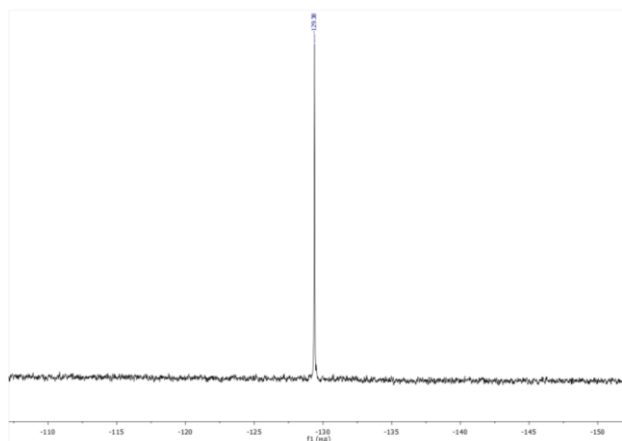


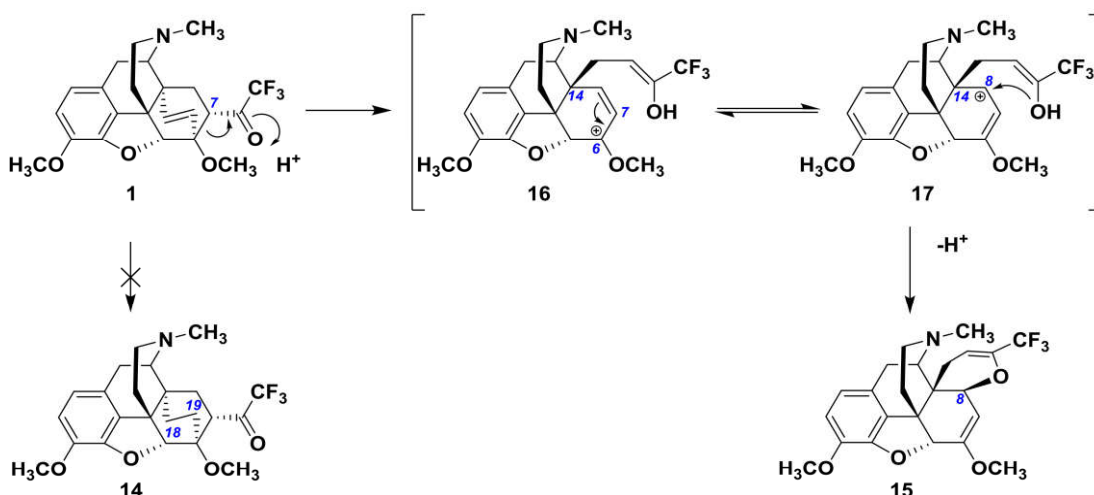
Рисунок 3.11.

$^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр соединения **3**.

Получить кетон **4** мы также пытались, используя метод дефторирования. Для этого необходимо было сначала синтезировать 18,19-дигидро-21,21,21-трифтортевинон (**14**) (Схема 3.10).

Наиболее простым и очевидным способом выглядит простое каталитическое гидрирование этиленового фрагмента трифтортевинона (**1**). Однако оказалось, что 18,19-двойная связь в ненасыщенном кетоне **1** крайне плохо подвергается каталитическому гидрированию. Так, в достаточно жестких условиях (60 атм. H_2 , 10% Pd/C, AcOH, 55-60 °C, 45 ч) наблюдается незначительная конверсия исходного кетона **1** (15%), но при этом целевого продукта **14** не образуется. Вероятно, гидрирование 18,19-мостиковой двойной связи затруднено вследствие стерических препятствий, создаваемых объемной 7-трифторацетильной группой, для приближения гидрируемого этиленового фрагмента к поверхности гетерогенного катализатора. Вместо ожидаемого гидрирования, кетон **1** в данных условиях подвергается внутримолекулярной перегруппировке с образованием менее напряженного циклического эфира **15** в качестве единственного продукта. Структура продукта **15** была установлена методом РСА (Рисунок 3.12), а также методами ЯМР-спектроскопии (1H , ^{13}C , $^{19}F\{^1H\}$) и масс-спектрометрии высокого разрешения.

Схема 3.10.



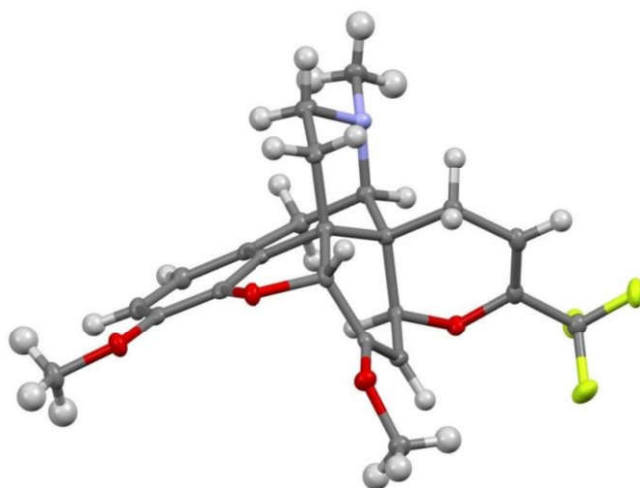
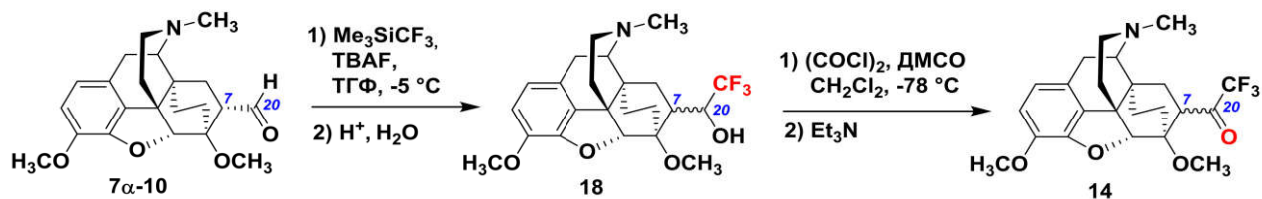


Рисунок 3.12. Молекулярная структура соединения **15**.

По-видимому, перегруппировка начинается с гетеролитического разрыва связи C(6)-C(7) в кетоне **1**, которому способствует предварительное протонирование карбонильного кислорода растворителем. Гетеролиз связи облегчен электроноакцепторным эффектом CF₃-заместителя (нефторированный кетон в аналогичных условиях перегруппировке не подвергается), а также образованием аллильного карбокатиона **16**, который дополнительно стабилизирован наличием электронодонорной 6-OCH₃ группы. После превращения C(6)-аллильного карбокатиона **16** в его C(8)-изомер **17**, последний атакуется атомом кислорода с образованием циклического эфира **15** и высвобождением протона.

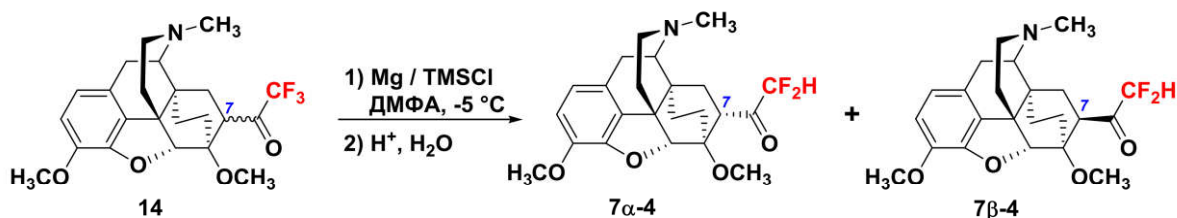
Поэтому получать кетон **4** мы далее пытались исходя из 18,19-дигидротевиналя (*7α*-**10**). Взаимодействие *7α*-**10** с Me₃SiCF₃ в присутствии TBAF при -5 °С в ТГФ в течение 1 ч. привело к образованию смеси четырех CF₃-содержащих продуктов (Схема 3.11) в соотношении 100 : 12 : 5 : 2 (по данным ¹H и ¹⁹F{¹H} ЯМР спектров). Эти продукты являются двумя парами 21,21,21-трифторзамещенных вторичных спиртов **18**, эпимерных как при C(7), так и при C(20). Два основных продукта имеют *7α*- и *7β*-конфигурацию, соответственно, при этом абсолютная конфигурация при C(20) в них не была установлена. Полученную смесь четырёх спиртов подвергли окислению по Сверну с образованием смеси двух эпимерных трифторметилкетонов **14** (¹⁹F{¹H} ЯМР: δ_F -78.96 и -79.95 м. д.) с *7α*- и *7β*-ориентацией трифторацетильной группы в соотношении 8 : 1.

Схема 3.11.



В реакцию дефторирования под действием Mg и Me_3SiCl вводили смесь двух эпимерных кетонов **14** без дополнительной очистки, чтобы избежать возможной более глубокой эпимеризации при проведении колоночной хроматографии на силикагеле. Данная реакция протекала заметно хуже описанной выше аналогичной реакции, в которой в качестве исходного субстрата использовался трифтортевинон (**1**). Спустя 5 суток конверсия исходных кетонов **14** составила около 50%. При этом образовалась смесь 7α -кетона **4** и его 7β -эпимер в соотношении 4:1 (Схема 3.12). Этот результат продемонстрировал малую перспективность данного подхода к получению кетона 7α -**4**.

Схема 3.12.



Таким образом, было показано, что получать 21,21-дифторкетон **3** удобно, исходя из 21,21,21-трифтортевинона (**1**), путем дефторирования последнего, а синтезировать 21,21-дифтордигидротевинон (**4**) нужно из 18,19-дигидротевиналя (7α -**10**) реакцией с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ с последующим окислением образующихся вторичных спиртов.

Найденные подходы к синтезу кетонов **3** и **4** открыли путь к получению тевинолов и орвинолов, содержащих два атома фтора в положении C(21), которые вместе с 21,21,21-трифторированными производными составили бы два независимых ряда C(21)-фторированных тевинолов и орвинолов. Это необходимо для широкомасштабного исследования фармакологических эффектов от замены

разного количества атомов водорода на фтор в C(20)-центрированном фармакофоре этих соединений и для тонкой настройки свойств этих опиоидных лигандов как посредством такого замещения так и с использованием абсолютной конфигурации хирального центра при C(20).

3.2. Получение 21,21-дифтортевинолов

В разделе «Литературный обзор» приведены данные о различиях в анальгетической активности C(20)-эпимеров орвинолов. Показано, что более активными являются эпимеры, в которых алкильный заместитель, присутствующий, наряду с метильной группой, в положении C(20) ориентирован в сторону липофильного участка опиоидного рецептора. Однако, при переходе от нефторированных к C(21)-фторированным орвинолам влияние абсолютной конфигурации при C(20) на фармакологическую активность может быть иным. Поэтому важно иметь в распоряжении химика-синтетика методы целенаправленного получения любого из C(20)-эпимеров 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов – предшественников соответствующих фторированных орвинолов.

Наиболее привлекательный путь получения C(21)-фторированных тевинолов и орвинолов – реакция соответствующих C(20)-оксопроизводных с подходящими металлоорганическими соединениями. Поэтому, имея на руках 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинон (**4**), мы изучили его взаимодействие с реактивами Гриньяра и литийорганическими соединениями [214]. В этих реакциях был использован исключительно 7 α -эпимер кетона **4**. Взаимодействие кетона **4** с MeMgI в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч приводит к образованию единственного C(20)-эпимера третичного спирта 20S-**19** (Схема 3.13). После обработки реакционной смеси был получен достаточно чистый (по данным ^1H и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР) продукт 20S-**19** в виде масла с выходом 88%. Высокая диастереоселективность этой реакции, очевидно, является следствием хорошей стереодискриминирующей способности объемного хирального алкалоидного фрагмента, непосредственно связанного с карбонильной группой в кетоне **4**. Перекристаллизация сырого продукта из этанола позволила получить третичный спирт 20S-**19** в виде кристаллов с выходом 46%. Структура этого соединения доказана с помощью

методов ЯМР (^1H , ^{13}C , $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$), масс-спектрометрией высокого разрешения и РСА (Рисунок 3.14). Последний метод позволил также однозначно установить абсолютную конфигурацию хирального центра при С(20).

Известно, что взаимодействие алкильных реактивов Гриньяра, содержащих β -водородные атомы, с карбонильными соединениями может приводить к восстановлению последних до соответствующих спиртов [216]. Данный процесс наблюдается и при взаимодействии кетона **4** с EtMgBr или *изо*- PrMgBr в эфире при комнатной температуре. В обоих случаях происходит образование одного и того же вторичного спирта **20S-12**, который выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Выход составил 79% и 73% соответственно. При замене растворителя на ТГФ в реакции с EtMgBr наблюдается снижение выхода вторичного спирта. С помощью колоночной хроматографии продукт **20S-12** был выделен с выходом 62%.

Образование вторичного спирта следует из наличия в ^{19}F ЯМР спектре продукта характерной АВ-части АВМХ-системы (Рисунок 3.13) и отсутствие сигналов соответствующих алкильных групп в ^1H ЯМР спектре продукта наряду с данными масс-спектрометрии высокого разрешения. В масс-спектре высокого разрешения присутствует молекулярный ион с m/z 422.2138 $[\text{M}+\text{H}]$, что соответствует массе вторичного спирта. Маслообразный спирт **20S-12** действием BrCN был превращен в твёрдое *N*-цианопроизводное **20**. Рентгеноструктурный анализ спирта **20** показал, что он имеет **20S**-конфигурацию (Рисунок 3.15). Следовательно, исходный спирт **12** также являлся **20S**-эпимером, так как данный асимметрический центр не затрагивается в ходе реакции с BrCN . Различие в химических сдвигах сигналов при совпадении их мультиплетности в спектрах ^1H и ^{19}F ЯМР соединения **20S-12** и спирта **20R-12**, образовавшегося в результате реакции альдегида **7 α -10** с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ (Схема 3.8), свидетельствует о том, что последний имеет **20R**-конфигурацию.

Схема 3.13.

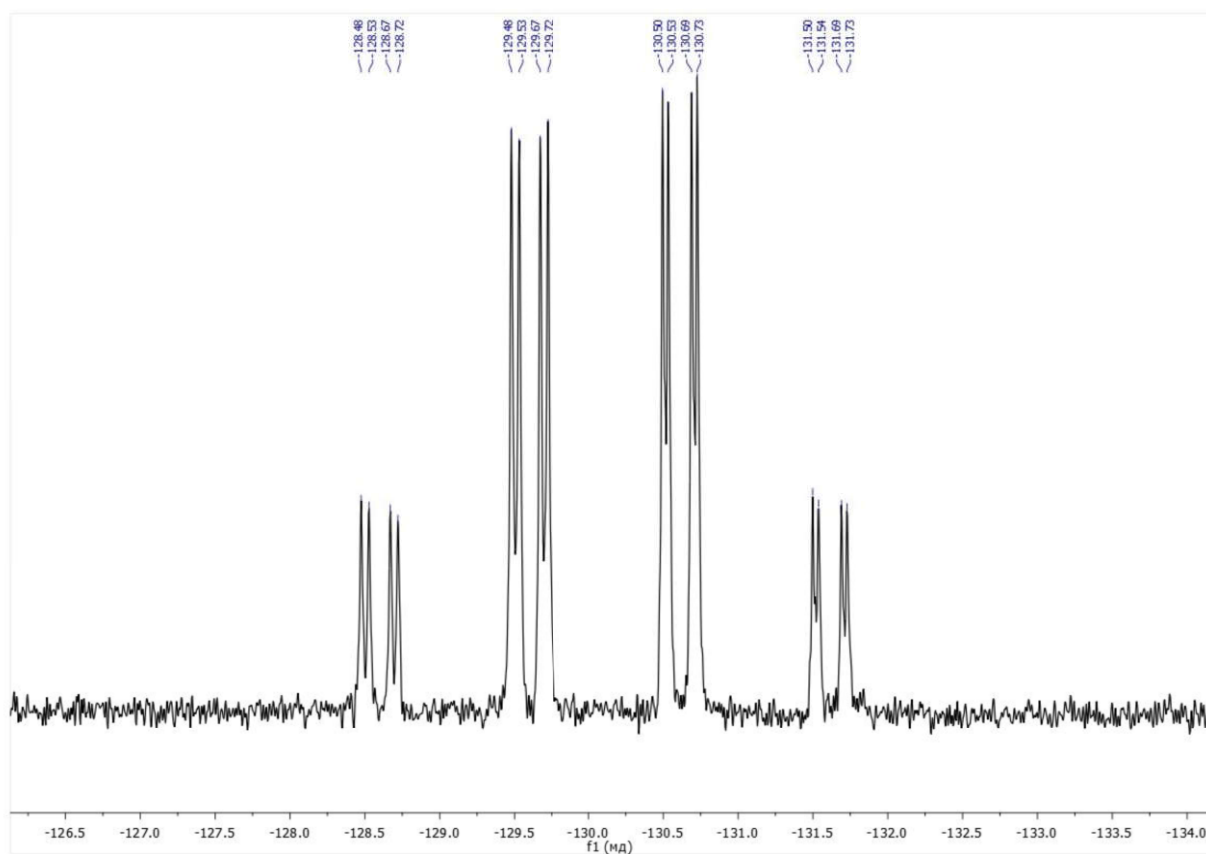
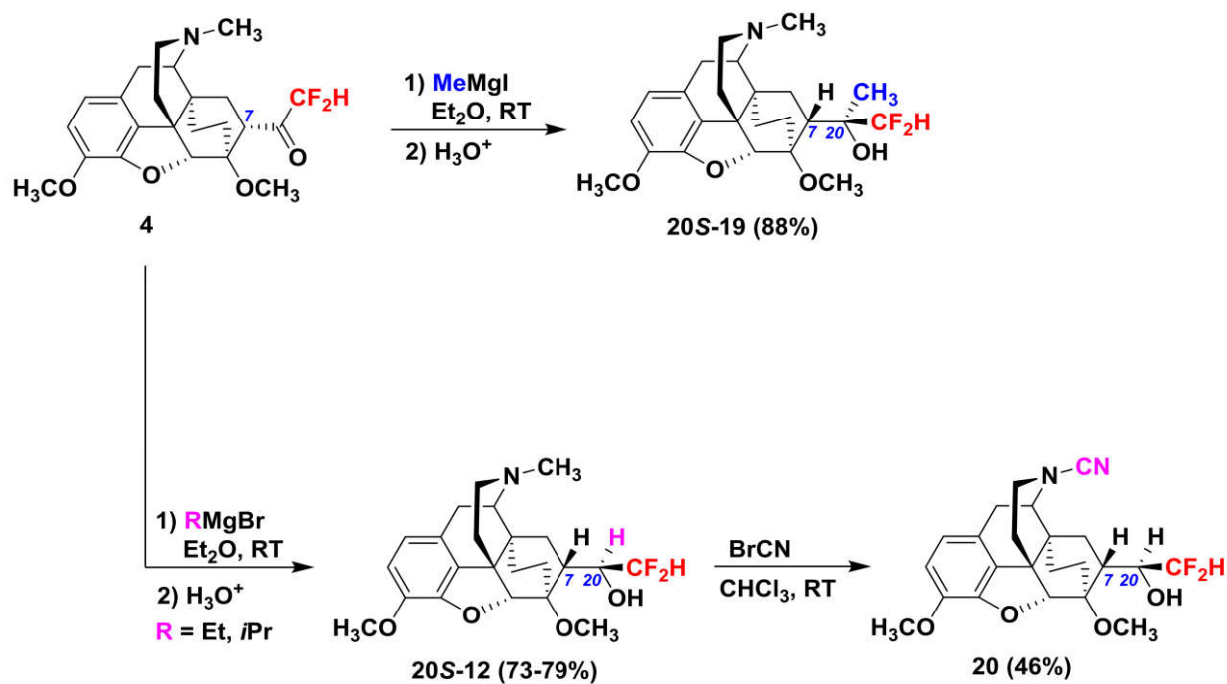


Рисунок 3.13. ¹⁹F ЯМР спектр соединения 20S-12.

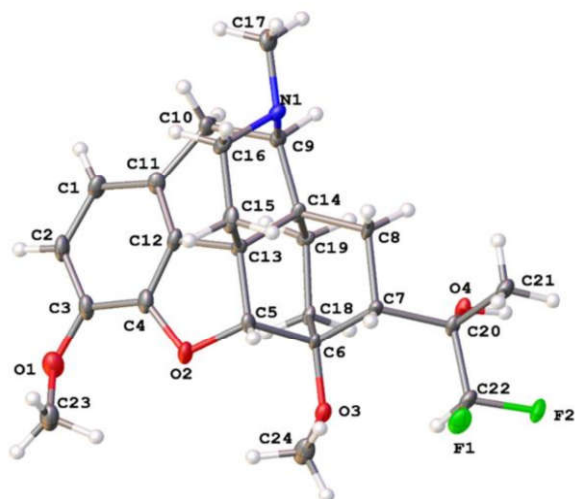


Рисунок 3.14.

Молекулярная структура соединения
20S-19.

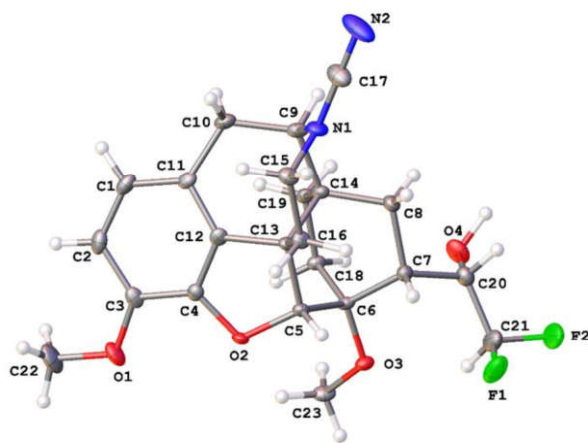


Рисунок 3.15.

Молекулярная структура соединения **20**.

В отличие от магнийорганических соединений, алкильные литийорганические соединения менее склонны к восстановлению карбонильной группы и взаимодействовали с кетоном **4** в ТГФ или диэтиловом эфире с образованием, преимущественно, смеси С(20)-эпимерных третичных спиртов **19**, **21-23** (Схема 3.14). Состав реакционных смесей и соотношение эпимеров определяли с помощью ^1H и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектров после гидролиза (Таблица 3.2). В ^1H и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектрах всех продуктов присутствовали характерные сигналы диастереотопных атомов фтора группы CF_2H , а также сигналы, соответствующие алкильным заместителям и дублет дублетов от атома водорода группы CF_2H , расположенный в области 5.60 – 6.00 м.д. В некоторых случаях наблюдалось образование продукта в виде единственного эпимера. Во всех случаях минорные 20R-эпимеры не выделялись в чистом виде и были идентифицированы только по $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектрам соответствующих реакционных смесей после их гидролиза. Выходы продуктов и соотношение образующихся эпимеров зависели как от растворителя, так и от температуры проведения реакции. Абсолютная конфигурация при С(20) всех полученных тевинолов – 20S-**19** (Рисунок 3.14), 20S-**22** (Рисунок 3.16), 20S-**23** (Рисунок 3.17), – за исключением этильного производного 20S-**21**, была установлена методом PCA.

Реакция кетона **4** с MeLi в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию смеси 20-метилтевинолов **20S-19** и **20R-19** в соотношении 5 : 1. Чистый эпимер **20S-19** был выделен с выходом 32% кристаллизацией из этанола реакционной смеси после гидролиза, экстракции и упаривания растворителя. Аналогичная реакция в эфире при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию **20S-19** в качестве единственного продукта, который был выделен кристаллизацией из этанола с выходом 80%. При комнатной температуре в эфире образуется смесь спиртов **20S-19** и **20R-19** в соотношении 4 : 1, основной продукт **20S-19** был выделен из смеси кристаллизацией из этанола с выходом 63% (Схема 3.14, Таблица 3.2).

Реакция кетона **4** с EtLi в ТГФ или эфире при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию смеси эпимерных 20-этилтевинолов **20S-21** и **20R-21**. С помощью колоночной хроматографии был выделен основной эпимер **20S-21**. После кристаллизации из этанола выход продукта, полученного реакцией в ТГФ, составил 41%, а в эфире – 23%.

Взаимодействие кетона **4** с *n*-PrLi в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит к образованию исключительно 20-пропилтевинола **20S-22**, который был выделен перекристаллизацией из этанола с выходом 32%. При использовании *n*-BuLi в аналогичных условиях образуется смесь эпимерных спиртов **20S-23** и **20R-23** в соотношении 3 : 1, из которой основной продукт **20S-23** был выделен с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с последующей кристаллизацией из этанола с выходом 25%.

Схема 3.14.

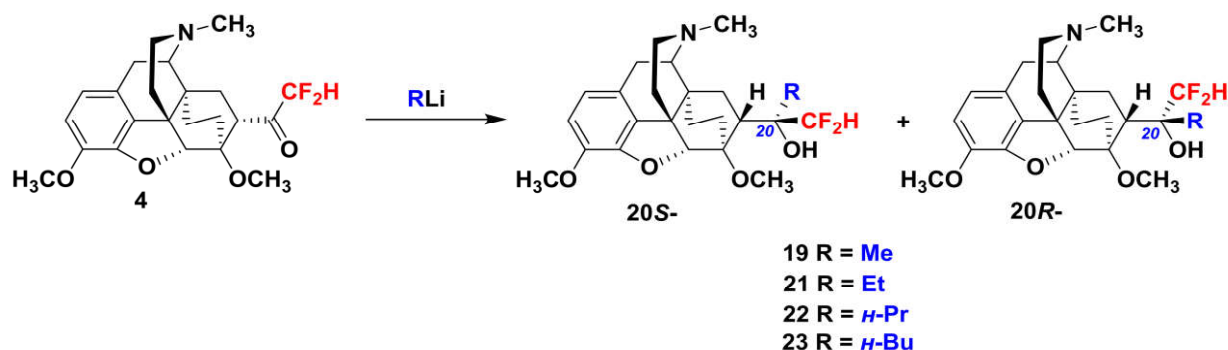


Таблица 3.2 – Результаты реакции кетона **4** с RLi.

RLi	Растворитель	T, °C	Время, мин	Конверсия 4 , %	20 <i>S</i> : 20 <i>R</i>	Выход 20 <i>S</i> , %
MeLi (1.6 экв)	ТГФ	-78	120	93	5 : 1	32
MeLi (2 экв)	Et ₂ O	-78	30	100	1 : 0	80
MeLi (1.2 экв)	Et ₂ O	20	15	90	4 : 1	63
EtLi (1.2 экв)	ТГФ	-78	60	85	10 : 1	41
EtLi (1.8 экв)	Et ₂ O	-78	180	50	5 : 1	23
<i>n</i> -PrLi (2.4 экв)	ТГФ	-78	60	65	1 : 0	32
<i>n</i> -BuLi (2.4 экв)	ТГФ	-78	60	100	3 : 1	25

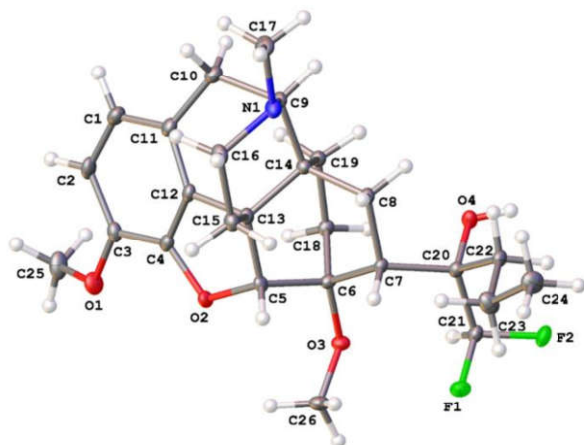


Рисунок 3.16.

Молекулярная структура соединения
20*S*-22.

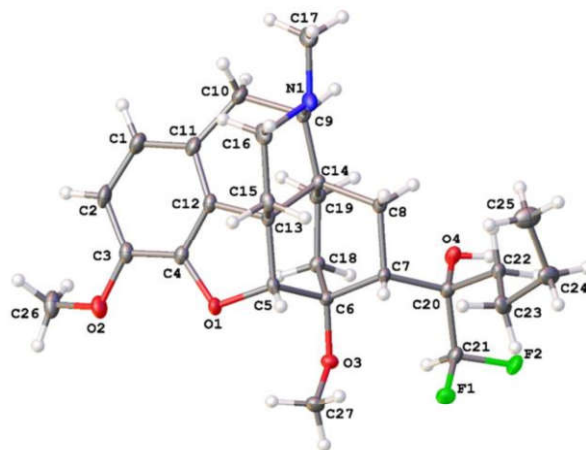


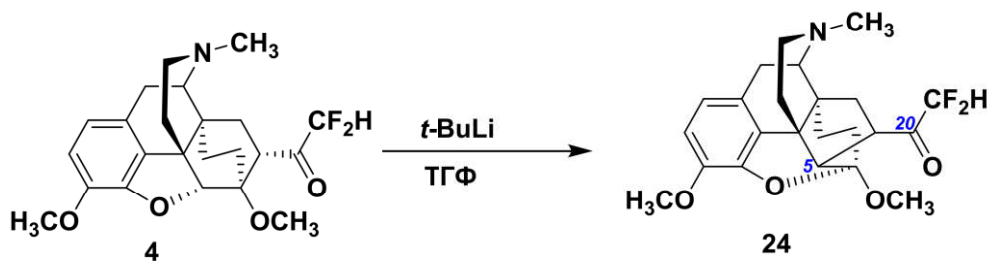
Рисунок 3.17.

Молекулярная структура соединения
20*S*-23.

При взаимодействии кетона **4** с *трет*-BuLi в ТГФ (*трет*-BuLi прибавляли по каплям к раствору кетона при -78°C, после чего реакционную смесь медленно

нагревали до комнатной температуры и выдерживали ночь) наблюдается образование смеси CF₂H-содержащих продуктов, согласно данным ¹⁹F{¹H} ЯМР спектра реакционной смеси после её гидролиза. С помощью колоночной хроматографии была выделена фракция, содержащая преимущественно один продукт, в ¹H ЯМР спектре которого наблюдается характерный для продуктов перегруппировки сигнал, соответствующий двум протонам ароматического кольца (6.66 м. д.) (Рисунок 3.18). Также в спектре отсутствуют в характерных областях сигналы H(5) и ожидаемый синглет от трёх метильных групп *трет*-бутильного заместителя. В ¹⁹F{¹H} ЯМР спектре наблюдается АВ-система, обусловленная спин-спиновым взаимодействием двух диастереотопных атомов фтора, которая в ¹⁹F ЯМР спектре имеет вид АВХ-системы, из-за наличия атома водорода в CF₂H-группе (Рисунок 3.18). Данная мультиплетность в ¹⁹F ЯМР спектре также свидетельствует об отсутствии атома водорода в положении C(20). В масс-спектре (ESI) присутствует молекулярный ион с *m/z* 420.1 [M+H]. Совокупность полученных данных позволяет предположить, что в данной реакции *трет*-BuLi действует как сильное основание, вызывая перегруппировку исходного кетона **4** до кетона **24** (Схема 3.15).

Схема 3.15.



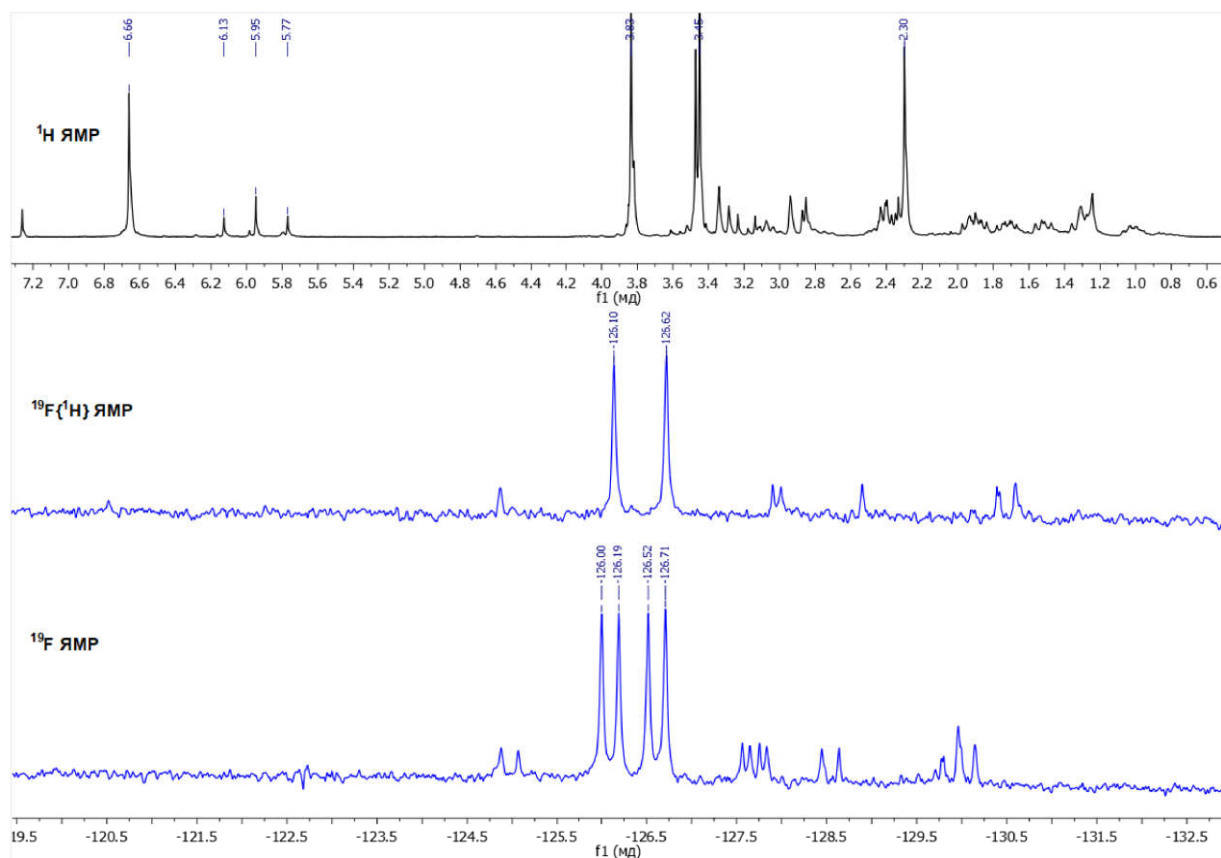
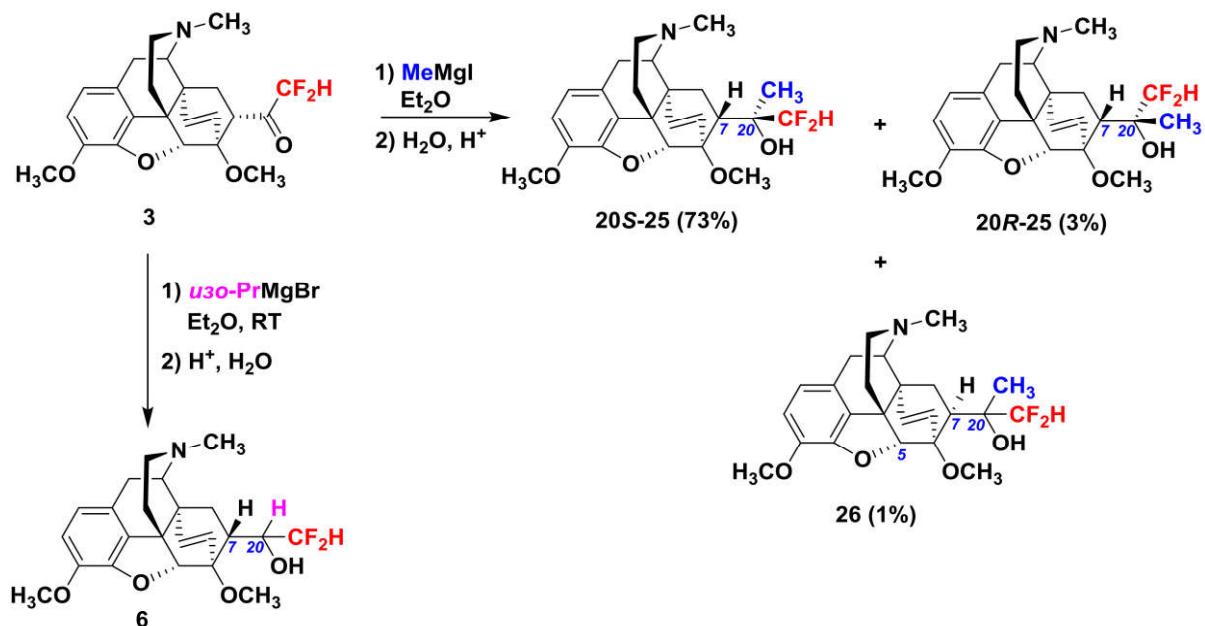


Рисунок 3.18. ^1H , $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F ЯМР спектры предполагаемого продукта **24**.

Взаимодействие 21,21-дифтортевинона (**3**) с MeMgI (1.5 экв) в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч приводит к образованию целевых третичных спиртов в виде смеси эпимеров **20S-25** и **20R-25** в соотношении 10 : 1, конверсия исходного кетона была неполная и составила 90% (Схема 3.16). Спирты **20S-25** и **20R-25** были выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 73% и 3% соответственно. Спирт **20S-25** является эпимером спирта **20R-25**, структура которого доказана методом РСА (см. ниже Схема 3.17, Рисунок 3.19). Также был выделен третичный спирт **26** с 7β -конфигурацией, о чем свидетельствует величина химического сдвига протона H(5) в ^1H ЯМР спектре (5.31 м. д.). Выход продукта **26** составил 1%, абсолютная конфигурация при C(20) неизвестна. Аналогично, как и в случае 18,19-дигидро-21,21-дифтортевинона (**4**) взаимодействие кетона **3** с *изо*- PrMgBr приводит к образованию вторичного спирта **6** в виде единственного C(20)-эпимера (Схема 3.16), который являлся минорным в реакции тевинола (**5**) с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ (Схема 3.3).

Схема 3.16.



Вполне разумно предположить, что сам нефторированный тевинон (**27**) и его нефторированные 20-оксопроизводные могут являться исходными соединениями для получения дифторметилтевинолов при условии, что $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ способен присоединяться по карбонильной группе этих кетонов.

Руководствуясь целью иметь в наличии альтернативные пути получения фторсодержащих тевинолов и орвинолов, была исследована реакция присоединения $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ по карбонильной группе тевинона (**27**) и его аналогов. Помимо разработки дополнительного метода получения C(21)-фторированных тевинолов, необходимо было выяснить стереохимический результат этих реакций для сравнения его с результатом реакций фторированных кетонов **3** и **4** с RLi и RMgX .

Оказалось, что взаимодействие тевинона (**27**) с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ (Схема 3.17) в присутствии ГМФТА или DMPU и CsF (1 экв.) в ТГФ протекает крайне медленно. Конверсия кетона **27** была неполной после кипячения в течение 10 ч. Последующее десилилирование промежуточно образующихся силиловых эфиров действием ТВАФ или разбавленной соляной кислотой приводит к образованию сложной смеси продуктов из которой с помощью колоночной хроматографии на силикагеле были выделены целевые третичные спирты **20R-25** и **20S-25** с выходами 7% и 3%, соответственно. Структура продукта **20R-25** и абсолютная конфигурация

хирального центра при C(20) доказаны с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.19). Также был выделен продукт катализируемой основанием перегруппировки (28), структура которого установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.20).

Схема 3.17.

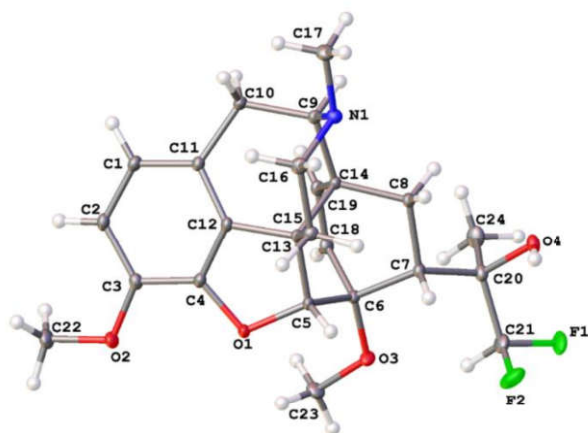
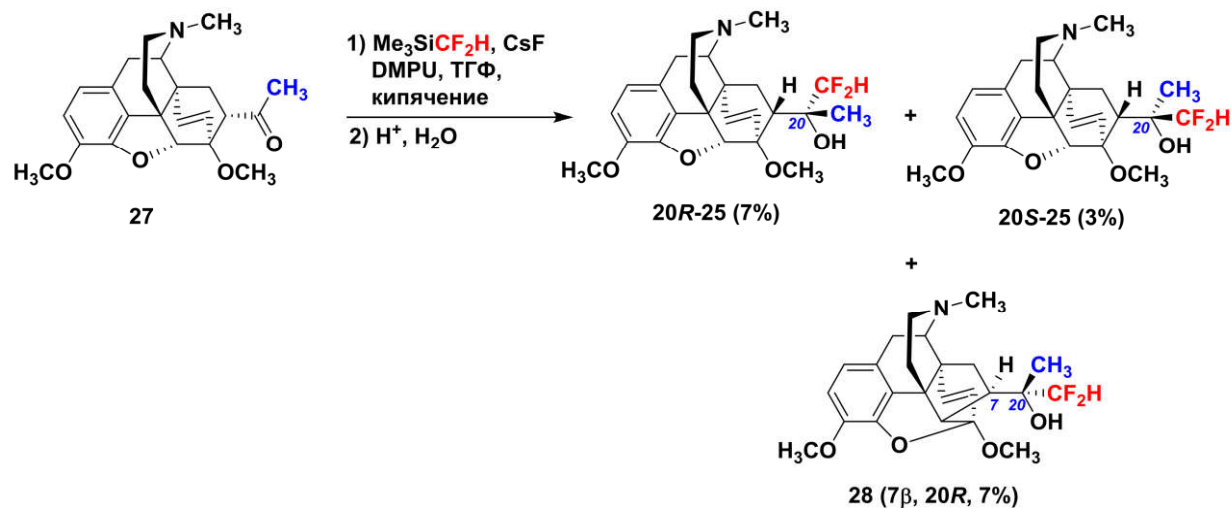


Рисунок 3.19.

Молекулярная структура соединения
20R-25

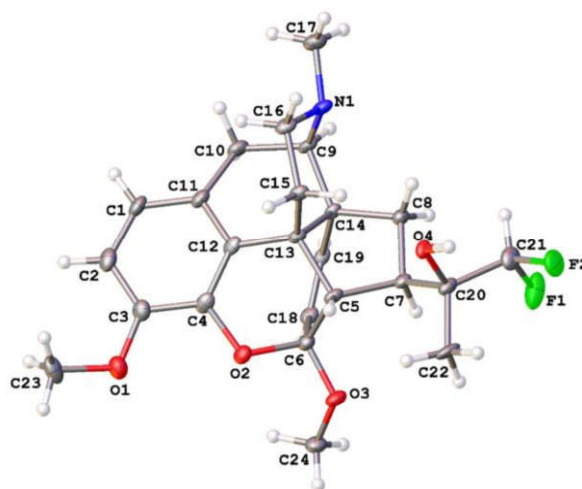


Рисунок 3.20.

Молекулярная структура соединения 28

Были также предприняты попытки получения третичных CF_2H -содержащих спиртов из гомологов кетона 27.

21-Метилтевинон (**29**) получали из тевинала (**5**) взаимодействием EtMgBr с последующим окислением промежуточно образующихся С(20)-эпимерных вторичных спиртов **30** по Сверну с выходом 50% (Схема 3.18) в расчете на альдегид **5**. При попытке получения кетона **29** из тевинона (**27**) путем енолизации последнего с помощью ЛДА и последующим метилированием действием йодистого метила [54] выход целевого продукта **29** оказался низким (как, впрочем, и у авторов оригинальной работы [54]) и составил всего 3% (Схема 3.19). В обоих случаях кетон **29** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле.

Схема 3.18.

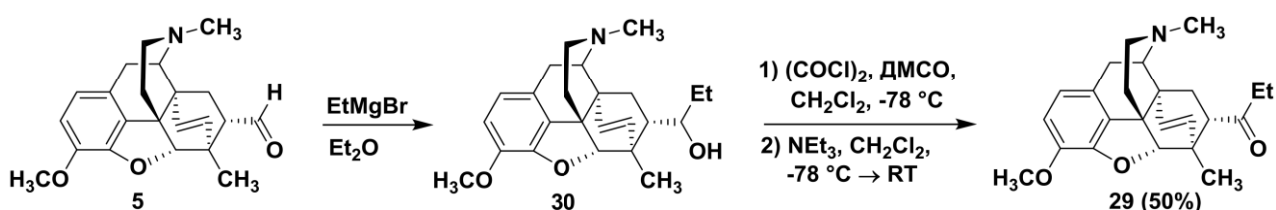
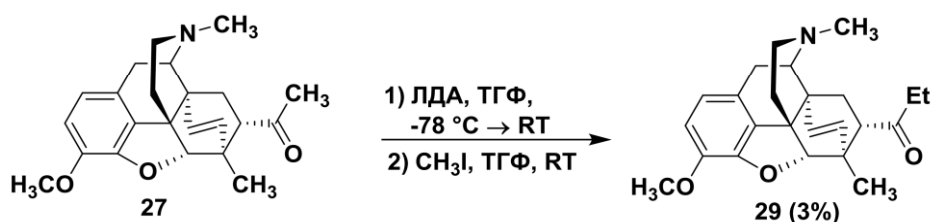
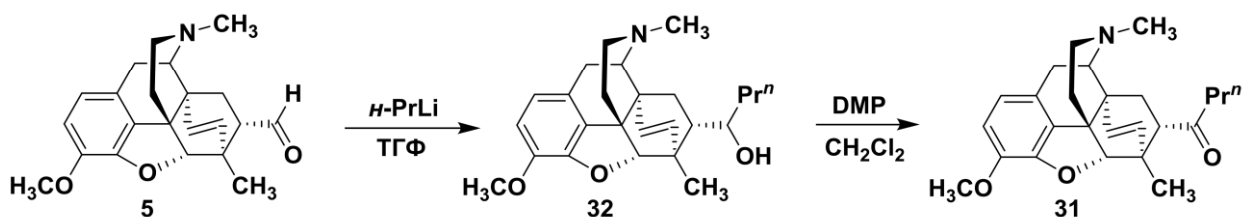


Схема 3.19.



21-Этилтевинон (**31**) получали, исходя из тевинала (**5**), взаимодействием с *n*-PrLi с последующим окислением промежуточно образующихся С(20)-эпимерных вторичных спиртов **32** по Дессу-Мартину; выход после колоночной хроматографии составил 61% в расчете на альдегид **5** (Схема 3.20).

Схема 3.20.



Однако, кетоны **29** и **31** в реакцию с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ в присутствии ГМФТА и CsF не вступали вовсе, что, вероятно, связано как со снижением электрофильного характера карбонильного атома углерода под действием +I-эффектов алкильных заместителей, так и с увеличением пространственных затруднений вокруг атома C(20).

Реакция дигидротевинона (**33**) с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ в присутствии ГМФТА и CsF (1 экв.) в ТГФ протекает заметно лучше (Схема 3.21). После 5 часов кипячения конверсия исходного кетона составила 50%. С увеличением времени происходит лишь незначительное повышение конверсии. Кислотный гидролиз реакционной смеси с последующим разделением продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии на силикагеле позволили выделить целевой третичный спирт **20R-19** с выходом 35% после кристаллизации из метанола. **20R**-Конфигурация хирального центра в продукте была установлена рентгеноструктурным анализом (Рисунок 3.21).

Схема 3.21.

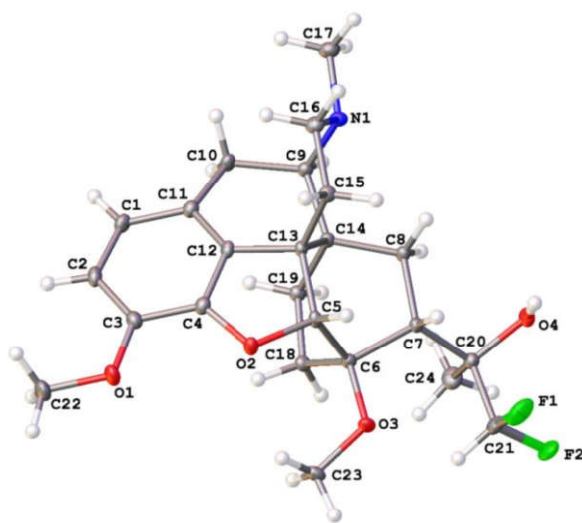


Рисунок 3.21. Молекулярная структура соединения **20R-19**.

Этилзамещенный кетон **34**, полученный взаимодействием 18,19-дигидротевиналя (7α -**10**) с EtMgBr с последующим окислением промежуточно образующихся вторичных спиртов **35** по Дессу-Мартину с выходом 54% после колоночной хроматографии в расчете на альдегид (Схема 3.22), реагирует с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ в аналогичных условиях крайне медленно. Кислотный гидролиз реакционной смеси с последующим разделением продуктов реакции с помощью колоночной хроматографии на силикагеле позволили выделить преимущественно непрореагировавший исходный кетон **34**; третичный спирт **20R-21** был выделен с выходом лишь 5% (Схема 3.23).

Схема 3.22.

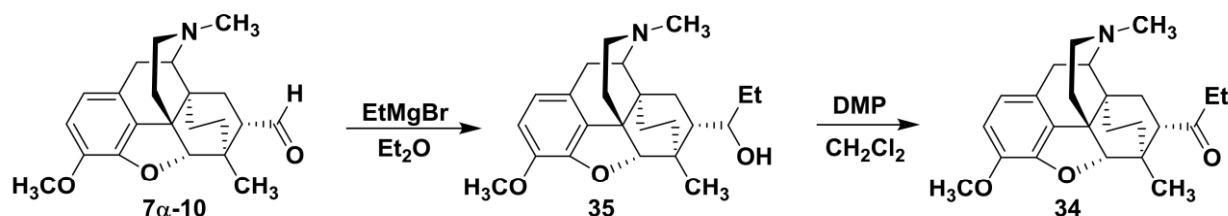
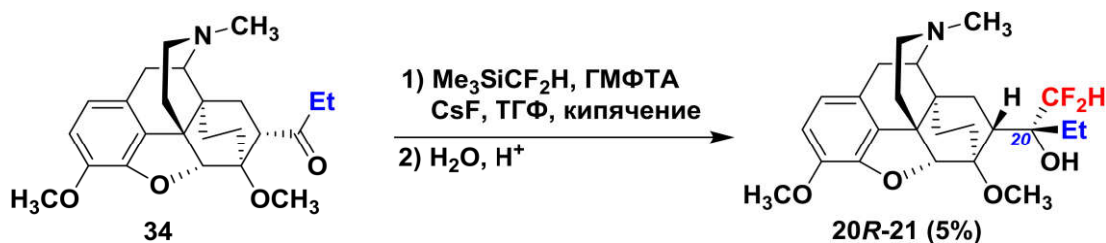


Схема 3.23.



К сожалению, получить подходящие для рентгеноструктурного анализа монокристаллы спиртов **20R-21** и **20S-21** нам не удалось. Однако, принимая во внимание то, что в реакции 21,21-дифторкетона **4** с RLi ($\text{R} = \text{Me}$, *n*-Pr, *n*-Bu) (Схема 3.14) основными продуктами являются **20S**-эпимеры соответствующих тевинолов (т. е. **20S-19**, **20S-22** и **20S-23**), логично предположить, что аналогичная реакция с EtLi должна приводить к преимущественному образованию **20S-21**. Поскольку химические сдвиги сигналов C(20)-эпимерных тевинолов в ^1H и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектрах должны различаться, а спектры продуктов **21**, указанных на схеме 3.14 и схеме 3.23, действительно, различны, то мы предполагаем, что основным

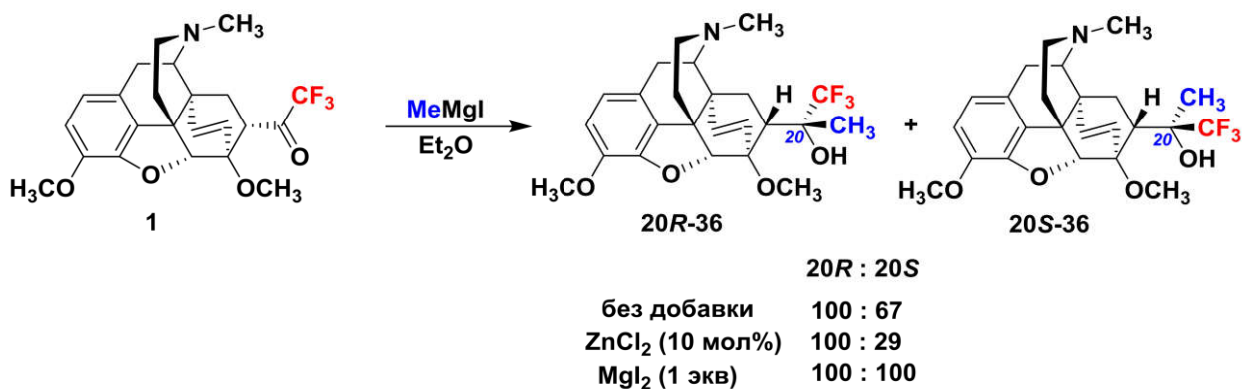
продуктом реакции, изображенной на Схеме 3.14, является спирт 20S-21, а продуктом реакции присоединения $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ по карбонильной группе кетона 34 (Схема 3.23) является его С(20)-эпимер, т. е. 20R-21.

Таким образом, в данной части работы были найдены условия для стереонаправленного синтеза каждого из С(20)-эпимеров 21,21-дифтортевинолов. Получать 20R-эпимеры необходимо исходя из нефторированных кетонов, их взаимодействием с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$, а получать 20S-эпимеры – взаимодействием 21,21-дифторкетонов с металлоорганическими соединениями. При этом необходимо отметить, что реакции $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ с тевиноном (27) и его гомологами протекают с большим трудом и дают целевые продукты, как правило, с низкими выходами, что требует поиска альтернативных условий для получения 20R-эпимеров 21,21-дифтортевинолов. Кроме того, реакции присоединения по карбонильной группе в ряде случаев сопровождаются протеканием нежелательных перегруппировок под действием основания, которые наиболее выражены для 18,19-этановых производных и приводят к образованию либо продуктов не тевинольного строения, либо к образованию 7 β -эпимеров 21,21-дифтортевинолов, что чаще встречается в случае 18,19-этановых производных.

3.3. Получение 21,21,21-трифтортевинолов

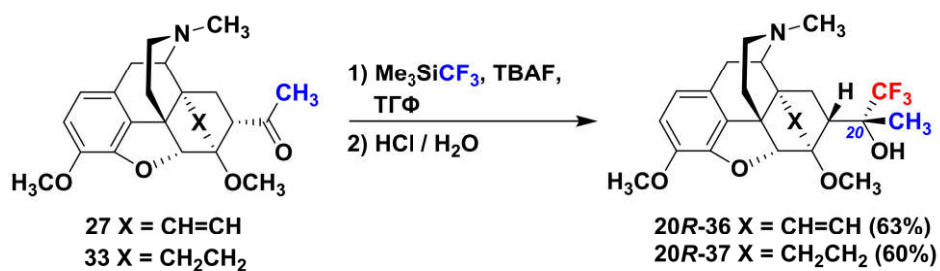
Ранее сотрудниками нашей лаборатории были впервые предприняты усилия по получению 20-алкил-21,21,21-трифтортевинолов [217]. Было показано, что взаимодействие 21,21,21-трифтортевинона (1) с MeMgI (Схема 3.24) приводит к образованию смеси С(20)-эпимерных спиртов 20R-36 и 20S-36 в соотношении 100 : 67. Также оказалось, что добавки некоторых солей металлов влияют на соотношение образующихся эпимеров. Например, в присутствии добавок ZnCl_2 (10 мол %) и MgI_2 (1 экв.) соотношение образующихся эпимерных спиртов составило 100 : 27 и 1 : 1, соответственно. Все реакции проводились в эфире при комнатной температуре или при кипячении.

Схема 3.24.



Была продемонстрирована также возможность получения 21,21,21-трифтортевинолов, исходя из нефторированных кетонов [217]. Взаимодействие тевинона (27) и 18,19-дигидртевинона (33) с Me_3SiCF_3 в присутствии TBAF приводило к образованию исключительно 20*R*-эпимеров третичных спиртов 20*R*-36 и 20*R*-37 (Схема 3.25).

Схема 3.25.



Однако общие подходы к направленному синтезу каждого из С(20)-эпимеров 21,21,21-трифтортевинолов так и не были найдены. Не были также получены серии этих спиртов с различными алкильными заместителями в положении С(20). Решение данных проблем стало следующей целью данной диссертационной работы [218].

Поскольку конформация тевинона (27) и других С(20)-оксосоединений имеет важное значение для стереохимического результата их реакций с металлоорганическими соединениями (т. е. влияет на абсолютную конфигурацию

при C(20) в образующихся тевинолах), были проведены⁶ квантово-химические расчеты с целью определения преимущественных конформаций тевиналя (**5**), тевинона (**27**), 21,21,21-трифтортевинона (**1**) и наиболее устойчивых конформеров тевинолов 20*R*-**36** и 20*S*-**36**.

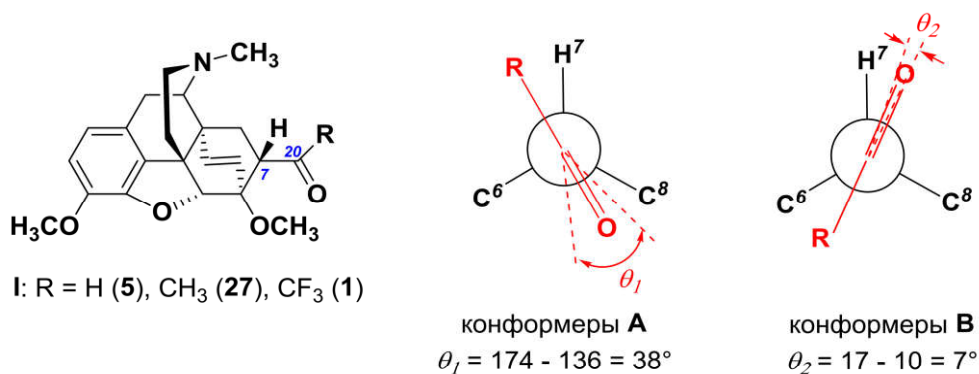


Рисунок 3.22. C(20)-оксосоединения **5**, **27** и **1** и их наиболее устойчивые конформеры.

Для C(20)-оксосоединений общей формулы **I** (Рисунок 3.22) были рассчитаны на уровне теории RIMP2/Def2-TZVP относительные энергии конформеров при вращении вокруг связи C(7)-C(20) (Таблица 3.3). Двугранный угол H₇-C₇-C₂₀-O в заслонённой конформации между H₇ и кислородом принят за 0°. Вращение карбонильного атома кислорода вокруг связи C(7)-C(20) по часовой стрелке (т. е. удаление карбонильного атома кислорода от атома кислорода группы 6-OCH₃) было обозначено отрицательным углом. Для каждой из указанных молекул было обнаружено по два наиболее устойчивых конформера (**A** и **B**) (Рисунок 3.22). Во всех случаях более низкой энергией обладают конформеры **A**, в которых группа R удалена от наиболее крупных заместителей C(6) и C(8). Разница в энергиях конформеров зависит от R. Разница между значениями E_{tot} для конформеров **A** и **B** (0.1–0.8 ккал/моль) заметно меньше в случае R = H, CH₃ (соединения **5** и **27**), чем для R = CF₃ (соединение **1**, 3.2 ккал/моль), что хорошо согласуется с большим размером трифторметильной группы. Наиболее стабильные

⁶ Квантово-химические расчеты выполнены в Лаборатории молекулярной спектроскопии ИНЭОС РАН д.х.н. Айсиным Р. Р.

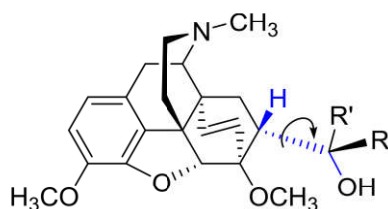
конформеры **A** карбонильных соединений имеют конформацию, очень близкую к оптимальной для атаки нуклеофила в соответствии с моделью Фелкина–Ана [219].

Таблица 3.3 – Значения относительных энергий E_{tot} , двугранных углов $\text{H}_7\text{-C}_7\text{-C}_{20}=\text{O}$ и разница в энергиях E_{tot} между конформерами **A** и **B** $\text{C}(20)$ -оксосоединений **I**, рассчитанные на уровне теории RIMP2/Def2-TZVP.

R	Конформер	E_{tot} , пр.е.	угол $\text{H}_7\text{-C}_7\text{-C}_{20}=\text{O}$, °	$E_{\text{tot}}(\mathbf{A})-E_{\text{tot}}(\mathbf{B})$, ккал/моль ⁻¹
H (5)	A	-1206.564396	-136	0.1
	B	-1206.564163	-17	
CH ₃ (27)	A	-1245.792940	-163	0.8
	B	-1245.791595	-17	
CF ₃ (1)	A	-1543.216215	-174	3.2
	B	-1543.211150	-10	

Заместитель R влияет на угол поворота карбонильной группы вокруг связи $\text{C}(7)\text{-C}(20)$. Для конформеров **A** двугранный угол $\text{H}_7\text{-C}_7\text{-C}_{20}\text{-O}$ возрастает в ряду $\text{R} = \text{H} < \text{CH}_3 < \text{CF}_3$, приводя в случае CF_3 -производных к почти плоской конформации фрагмента $\text{HC}_7\text{-C}(\text{O})\text{CF}_3$ (двугранный угол -174°). Причем этот двугранный угол в зависимости от R варьируется в довольно широких пределах (до $\theta_1 = 38^\circ$). В отличие от этого, двугранный угол $\text{H}_7\text{-C}_7\text{-C}_{20}\text{-O}$ для конформеров **B** мало зависит от R и имеет величину от -17° до -9° , приводя к очень малому значению угла θ_2 . Очевидно, что это является следствием того, что группа R чувствует себя более свободно в конформации **A**, будучи сближенной с самым маленьким заместителем H_7 , чем в конформации **B**, где она расположена между двумя объемными заместителями $\text{C}(6)$ и $\text{C}(8)$.

Таким образом, результаты расчетов показали, что различия в энергиях между конформерами **A** и **B** в исследованных $\text{C}(20)$ -оксосоединениях невелики и в процессе реакций с участием этих соединений реагирующее карбонильное соединение может изменять свою конформацию путем вращения вокруг связи $\text{C}_7\text{-C}_{20}$. Это может оказывать влияние на стереохимический результат тех реакций, которые ведут к возникновению нового хирального центра в положении $\text{C}(20)$.



20R-36: R = Me, R' = CF₃

20S-36: R = CF₃, R' = Me

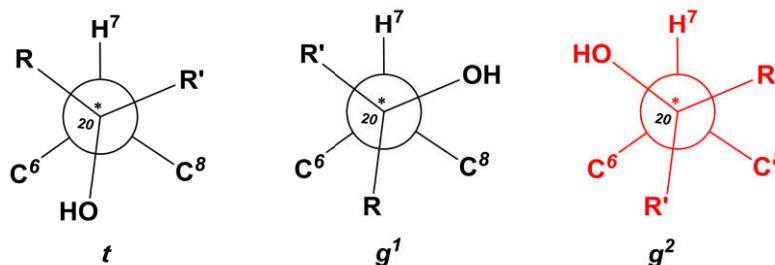


Рисунок 3.23. Конформеры спиртов **20R-36** и **20S-36**.

Для спиртов **20R-36** и **20S-36** был выполнен поиск возможных конформеров путем расчета потенциальной кривой при вращении относительно угла H₇-C₇-C₂₀-O (синий) на уровне теории PBE0/Def2-TZVP (Рисунок 3.23). Для каждой молекулы обнаружено по три конформера: транс (*t*, угол H₇-C₇-C₂₀-O ~ +170°) и два *gauche* (*g*₁, угол H₇-C₇-C₂₀-O ~ -70° и *g*₂ – ~ +50°) (рис. 23). Для каждого конформера также были рассчитаны относительные энергии на уровне теории RIMP2/Def2-TZVP, которые в целом близки к DFT значениям (Таблица 3.4). Для конформации *g*₂ возможно образование внутримолекулярной водородной связи типа O-H...OCH₃-6, что приводит к существенной стабилизации (на 5-6 ккал/моль⁻¹) этого конформера. Если сравнить для **20R-36** и **20S-36** конформеры *t*, *g*₁ и *g*₂ без водородной связи по относительной энергии, различие между ними для **20S**-конфигурации практически отсутствует, для **20R**-конфигурации *t* – наиболее устойчивый, *g*₁ – немного менее устойчив (на 2 ккал/моль⁻¹), *g*₂ без водородной связи – менее устойчив на ~ 4 ккал/моль⁻¹. Конформеры *t* и *g*₁ близки по энергии, различие не более 1.4 ккал/моль⁻¹ может быть скомпенсировано внешними факторами (сольватация и др.), но барьер между ними для **20S-36** примерно в два раза выше, чем для **20R-36** (Рисунок 3.24). Во всех случаях наибольший потенциальный барьер (8–10 ккал/моль⁻¹) обнаружен между конформациями *g*₁ и *g*₂, с образованием водородной связи он увеличивается. Во всех спиртах конформации *g*₂ внутримолекулярная водородная связь оказалась прочной, ее энергия,

рассчитанная как разница значений E_{tot} конформеров $g2$ с ней и без нее, для $20S-36$ составляет ~ 6 ккал/моль $^{-1}$, для $20R-36$ – до 9 ккал/моль $^{-1}$. В целом, среди всех конформеров $20R-36$ и $20S-36$ наиболее устойчивым конформером является именно $g2$ с водородной связью, что обусловлено ее большой прочностью.

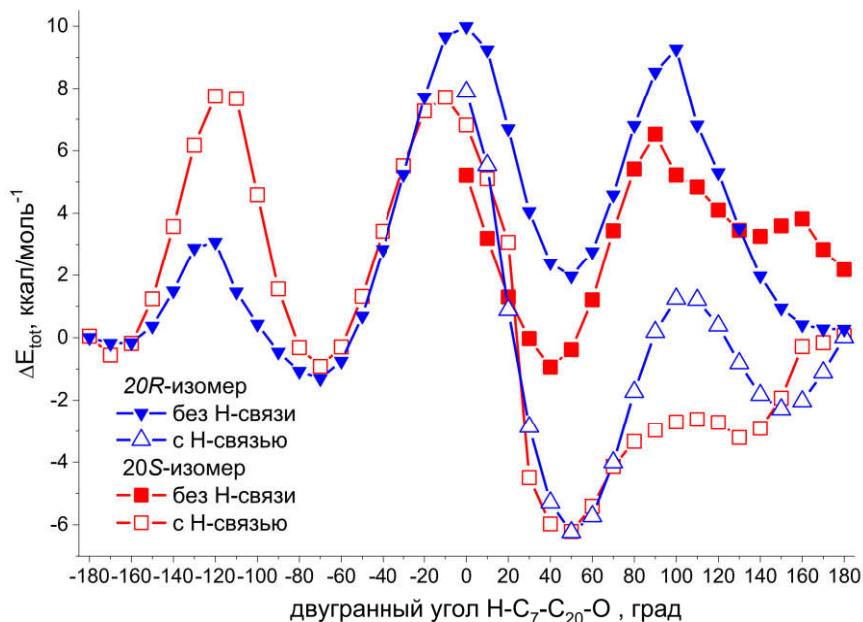


Рисунок 3.24. Потенциальная кривая, рассчитанная для $20R-36$ и $20S-36$ при вращении относительно угла $H_7-C_7-C_{20}-O$ на уровне PBE0/Def2-TZVP.

Таблица 3.4 – Значения относительных энергий (E_{tot}) различных конформеров для $20R-36$ и $20S-36$.

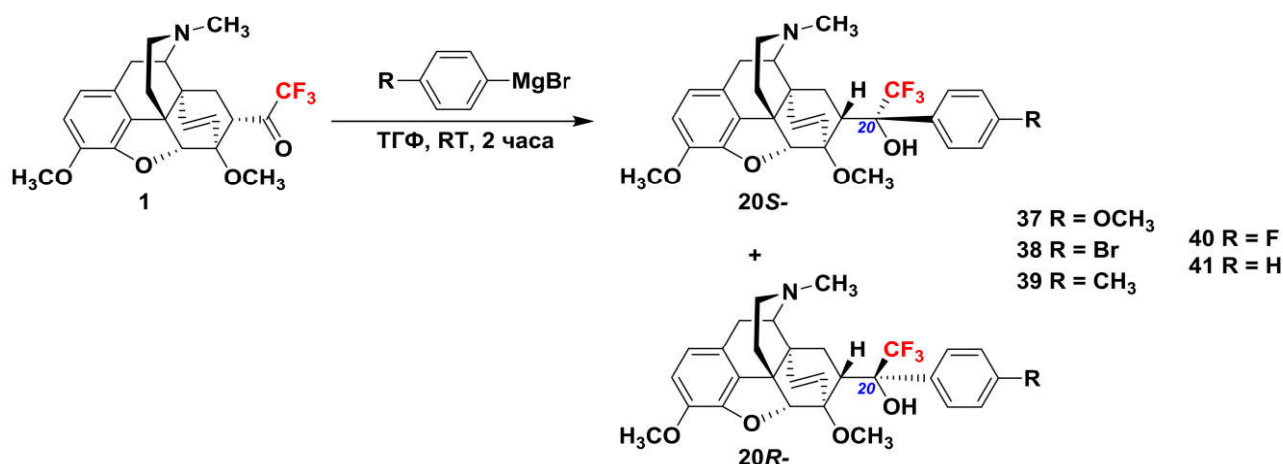
Конформер	PBE0			RIMP2		
	Двугранный угол $H_7-C_7-C_{20}-O$, °	E_{tot} , пр.е.	ΔE_{tot} , ккал/моль $^{-1}$	Двугранный угол $H_7-C_7-C_{20}-O$, °	E_{tot} , пр.е.	ΔE_{tot} , ккал/моль $^{-1}$
20R-36						
<i>t</i>	-170	-1585.382307	0.0	-168	-1583.633543	0.0
<i>g1</i>	-70	-1585.382883	0.4	-70	-1583.633759	-0.1
<i>g2</i> ^a	50	-1585.391328	-5.7	43	-1583.642355	-5.5
<i>g2</i> ^b	50	-1585.382917	-0.4	40	-1583.633663	-0.1
20S-36						
<i>t</i>	-170	-1585.381709	0.0	-163	-1583.632156	0.00
<i>g1</i>	-70	-1585.383499	1.1	-70	-1583.634366	-1.4
<i>g2</i> ^a	50	-1585.391370	-6.1	50	-1583.642528	-6.5
<i>g2</i> ^b	50	-1585.377589	2.6	48	-1583.628981	3.4

^a – g^2 конформер с водородной связью, ^b – g^2 конформер без водородной связи.

Таким образом, результаты расчетов показали, что среди возможных конформеров фторированных тевинолов **20R-36** и **20S-36** заметно более предпочтительна конформация *g2*, стабилизированная внутримолекулярной водородной связью.

Имея в руках данные расчетов, мы продолжили более подробно изучение взаимодействия кетона **1** с реактивами Гриньяра. Ранее было замечено [217], что взаимодействие арильных реактивов Гриньяра с кетоном **1** в ТГФ при комнатной температуре в течение 2 ч приводит к образованию смеси C(20)-эпимерных спиртов **37-41** (Схема 3.26, Таблица 3.5).

Схема 3.26.



То, что преимущественно образующиеся эпимеры соединений **37-41** имеют *20S*-конфигурацию было однозначно установлено методом РСА. Однако, оказалось, что в этих случаях абсолютная конфигурация при C(20) может быть легко определена просто на основании данных ¹⁹F ЯМР спектров. Поскольку заместитель R в *para*-положении арильной группы при C(20) в тевинолах **37-41** не оказывает существенного влияния на стерическое окружение группы CF₃, химические сдвиги групп CF₃ в спектрах ¹⁹F ЯМР преимущественно образующихся C(20)-эпимеров имеют очень близкие значения – примерно -68.5 ÷ -68.7 м. д. (Таблица 3.5). Мы сопоставили спектральные характеристики продуктов **37-41** с данными РСА и квантово-химических расчетов [220]. По данным РСА, во всех *20S*-эпимерах гидроксильная группа при C(20) в кристаллах связана водородной связью с атомом кислорода группы 6-OCH₃, что фиксирует одинаковую конформацию

этого фрагмента в молекулах **20S-37** - **20S-41** и обеспечивает очень похожее пространственное окружение группы CF_3 . Параметры водородных связей (по данным РСА) приведены в Таблице 3.5. Очень близкие значения химических сдвигов групп CF_3 в спектрах ЯМР ^{19}F соединений **20S-37** - **20S-41** указывают на то, что конформации их молекул в растворе также схожи и, следовательно, упомянутые выше водородные связи, вероятно, сохраняются и в растворе. В пользу этого же свидетельствуют и высокие значения энергий водородных связей, полученные в результате расчетов для соединений **20S-36** и **20R-36** (Рисунок 3.24, Таблица 3.4). Очевидно, молекулы, похожие на тевинолы **36-41**, будут иметь тенденцию сохранять именно эту конформацию как в процессе реакций, так и *in vivo*, что, помимо прочего, может влиять и на их биологическую активность. Данные соображения, видимо, будут справедливы и для 21,21,21-трифторорвинолов, которые могут быть получены из тевинолов в результате 3-О-деметилирования.

Нами также найдено, что постоянство химических сдвигов группы CF_3 в спектрах ^{19}F ЯМР характерно не только для **20S-37** - **20S-41**, но и для их С(20)-эпимеров. Конкретно, в спектрах ^{19}F ЯМР соединений **20R-37** - **20R-41** присутствует пик с химическим сдвигом около -73.9 м.д. (Таблица 3.5). Таким образом, в случае этих изомеров величина химического сдвига также может быть использована для установления абсолютной конфигурации при С(20) на основании данных ^{19}F ЯМР.

Таблица 3.5 – Результат реакции между кетоном **3** и арилмагнийбромидами.

Продукт	Выход 20 <i>S</i> -эпимера, %	20 <i>S</i> : 20 <i>R</i> ¹	$\delta(\text{CF}_3)$, м.д.		Водородная связь в 20 <i>S</i> -эпимере	
			20 <i>S</i> ³	20 <i>R</i>	OH...O/Å	O–H–O (°)
37	37	4 : 3	-68.74	-73.98	1.95(5)	137(4)
38	28	4 : 1	-68.67	-73.87	1.8635(17)	140.09(12)
39	40	4 : 1	-68.63	-73.90	1.8576(15)	156.11(12)
40	33	4 : 3	-68.71	-73.97	1.876(3)	138.00(19)
41 ²	34	4 : 3	-68.50	-73.61	н/д	н/д

¹Определяли по соотношению интегральных интенсивностей в спектре ¹⁹F соответствующих реакционных смесей

²[12]

³[217]

Обращает на себя внимание большое различие в величинах химических сдвигов сигналов группы CF₃ в спектрах ¹⁹F ЯМР 20*S*- и 20*R*-эпимеров соединений **37-41** (более 5 м. д.). Эта ситуация кардинально отличается от определения абсолютной конфигурации хиральных спиртов или аминов с использованием кислоты Мошера PhC(CF₃)(OCH₃)COOH [221]. Метод Мошера требует получения сложных эфиров или амидов исследуемого спирта или амина и каждого из энантиомеров кислоты Мошера. Об абсолютной конфигурации исследуемой молекулы судят по положительному или отрицательному значению $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$, разнице химических сдвигов между пиками, полученными для сложных эфиров (амидов) *S*- и *R*-кислот Мошера в ¹H или ¹⁹F ЯМР спектрах. Кроме того, метод Мошера с использованием ЯМР ¹⁹F недостаточно надежен [222, 223]. В нашем случае большое различие в химсдвигах группы CF₃ в 20*S*- и 20*R*-эпимерах 21,21,21-трифтортевинолов, очевидно, связано с максимальной приближенностью этой группы к хиральному центру при C(20), в большом различии в объемах и геометрии заместителей при C(20) в этих молекулах и асимметрией хирального морфинавого заместителя. В совокупности все эти факторы приводят к весьма значительной стереодискриминирующей способности тевинольного фрагмента в отношении группы CF₃ в двух разных C(20)-эпимерах.

Как уже упоминалось выше, ранее при изучении присоединения MeMgI к кетону **1** были предприняты попытки повлиять на соотношение образующихся эпимерных спиртов с помощью добавок солей металлов. Такие добавки могут привести к образованию хелата в результате координации атома металла одновременно атомами кислорода карбонильной группы и группы 6-OCH_3 . Таким образом, присутствие солей металлов в реакционных смесях кетона **1** с металлоорганическим соединением может зафиксировать определенную конформацию кетона еще до его атаки металлоорганическим реагентом и повлиять на стереохимический результат реакции.

Используя данную идею, мы попытались повлиять на соотношение $\text{C}(20)$ -эпимеров 20-арил-21,21,21-трифтортевинолов в модельной реакции кетона **1** с арильными реактивами Гриньяра в присутствии солей металлов.

Взаимодействие кетона **1** с $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ (схема 3.26) в ТГФ при кипячении в течение 1 ч в присутствии галогенидов магния, образующихся при взаимодействии $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ с I_2 , приводит (после гидролиза реакционной смеси) к образованию диастереомерных спиртов **40**. При этом соотношение $20S\text{-40} : 20R\text{-40}$ изменилось (ср. с Таблицей 3.5) и составило 5 : 2.

В аналогичных условиях реакция **1** с $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ в присутствии *tert*-BuOK привела к образованию неизвестного соединения с химическим сдвигом сигнала группы CF_3 в спектре ^{19}F ЯМР, равном -76.67 м.д. Исходя из данных масс-спектрометрии, для этого соединения была предположена структура гидрата трифтортевинола – геминального диола **42** (Рисунок 3.25), поскольку, как известно, трифторметилкетоны склонны к образованию гидратов [138]. К сожалению, выделить данное соединение в чистом виде не удалось. Конверсия исходного кетона **1** в данной реакции была неполной и составила около 30%.

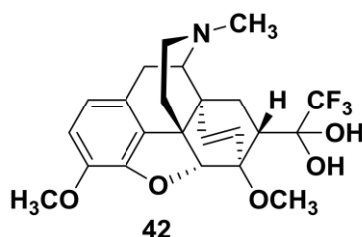


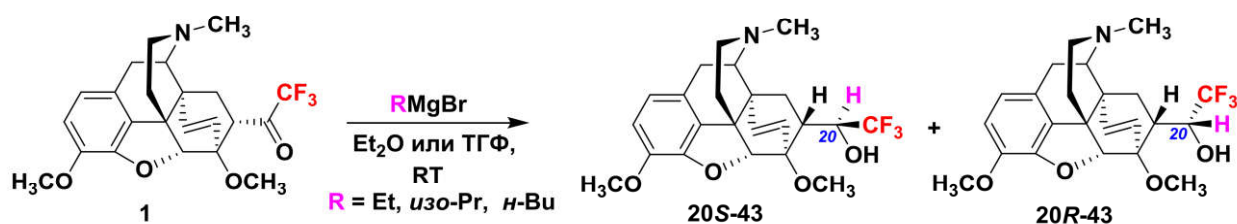
Рисунок 3.25. Предполагаемая структура соединения **42**.

При попытке проведения реакции с $4\text{-FC}_6\text{H}_4\text{MgBr}$ в присутствии таких солей, как MgCl_2 и ZnCl_2 , исходный кетон **1** практически не реагировал. В реакционной смеси были обнаружены лишь следы нескольких неидентифицированных продуктов. Увеличение времени протекания реакции также не оказало влияния на конверсию **1**.

С целью расширить ряд доступных трифтортевинолов, содержащих алкильные заместители в положении C(20), в реакции с кетоном **1** были использованы алкильные реактивы Гриньяра, содержащие алкильные группы, отличные от метильной (Схема 3.27). Однако, как и в случае 21,21-дифтортевинонов, из-за наличия β -водородных атомов в молекулах данных магнийорганических соединений, такое взаимодействие привело к восстановлению карбонильной группы кетона **1** до соответствующих вторичных спиртов.

Реакция кетона **1** с *n*-BuMgBr в ТГФ при 20 °С в течение 15 минут приводит к образованию смеси спиртов **20S-43** и **20R-43** в соотношении 9 : 1. Каждый из C(20)-эпимеров был выделен в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с выходами 74% (**20S-43**) и 23% (**20R-43**). Взаимодействие **1** с EtMgBr в ТГФ при 20 °С в течение 40 минут и с *изо*-PrMgBr в эфире при 20 °С в течение 15 минут также приводит к образованию смеси спиртов **20S-43** и **20R-43** в соотношении 10 : 1 и 1 : 1 соответственно. Во всех случаях конверсия исходного кетона **1** была полной (Схема 3.27).

Схема 3.27.



Основной C(20)-эпимер вторичного спирта, представляющий собой маслообразное вещество, переводили в твердое *N*-цианопроизводное **44** действием BrCN в CHCl_3 (выход 25%) (Схема 3.28). Рентгеноструктурный анализ продукта **44** установил 20*S*-конфигурацию хирального центра (Рисунок 3.26); следовательно, исходный спирт также является 20*S*-эпимером.

Схема 3.28.

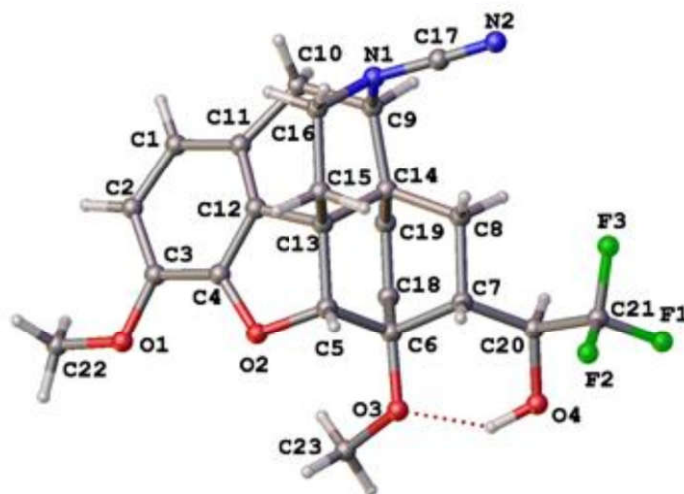
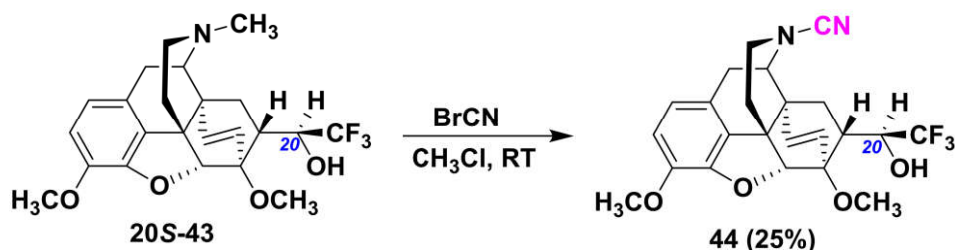


Рисунок 3.26. Молекулярная структура соединения 44.

Реакция кетона **1** с MeLi (Схема 3.29), в отличие от реакции с MeMgI (Схема 3.24), привела к стереохимически противоположному результату. При проведении реакции в ТГФ, независимо от температуры образовывалась смесь эимерных спиртов 20S-36 и 20R-36 с преобладанием 20S-эпимера. Наиболее стереоселективно реакция протекала при -78 °С, приводя к смеси 20S-36 и 20R-36 в молярном соотношении 100 : 25. При повышении температуры до 0 °С соотношение составило 100 : 75, а при 20 °С – 100 : 66 (Схема 3.29). Абсолютная конфигурация хирального центра при С(20) в сольвате спирта 20R-36·СН₃ОН была установлена с помощью рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.27).

Схема 3.29.

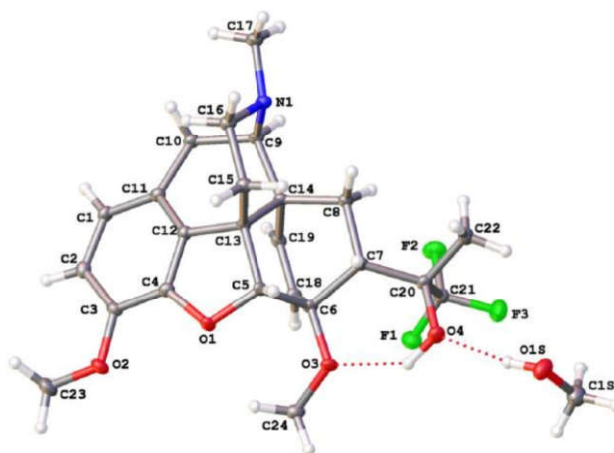
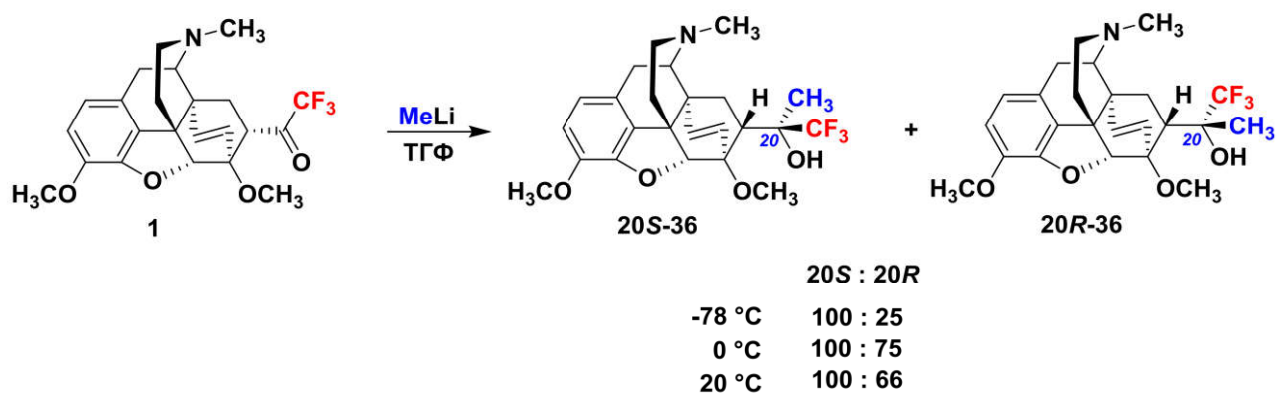


Рисунок 3.27. Молекулярная структура соединения 20R-36.

Взаимодействие кетона **1** с *n*-BuLi (Схема 3.30, Таблица 3.6) в ТГФ при комнатной температуре в течение 15 минут привела к образованию смеси третичных C(20)-эпимерных спиртов **20S-45** и **20R-45** с преобладанием **20S**-изомера. Также было зафиксировано наличие продукта восстановления **20S-43**. Увеличение избытка *n*-BuLi не оказало значительного влияния на соотношение образующихся продуктов. Более детальное изучение реакции кетона **1** с *n*-BuLi позволило выявить оптимальные условия для селективного получения исключительно **20S**-эпимера спирта **45**. Для этого необходимо проводить реакцию в ТГФ при низкой температуре (-78 °C) с использованием избытка литийорганического соединения, что приводит к высокой хемо- и стереоселективности, а также снижает время проведения реакции. Так, при использовании 1.1 экв *n*-BuLi образуется исключительно **20S-45**, однако спустя 3 ч конверсия исходного кетона составила всего 30%. Увеличение избытка *n*-BuLi до 2

экв. позволило получить 20*S*-45 с высокой стереоселективностью, при этом конверсия кетона **1** была полной. Абсолютная конфигурация спирта 20*R*-45 подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (Рисунок 3.28). Селективное образование 20*S*-эпимеров свидетельствует о том, что литийорганические соединения присоединяются по карбонильной группе кетона **1** в конформации А (Рисунок 3.22), что соответствует модели Фелкина-Ана.

Схема 3.30.

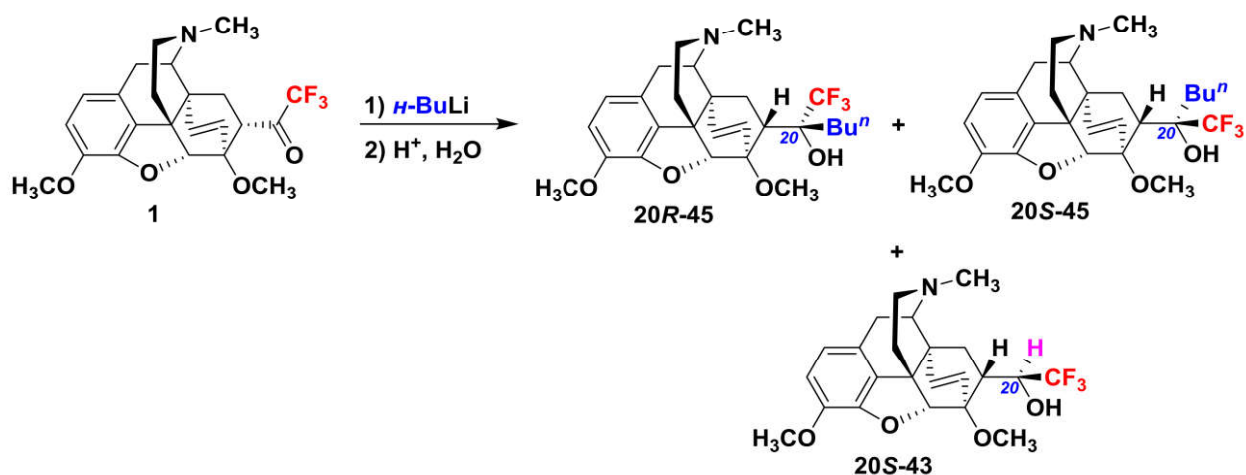


Таблица 3.6 – Результаты реакции кетона **1** с *n*-BuLi

Соотношение 1 : <i>n</i> -BuLi	Растворитель	Время, ч	Т, °С	Конверсия 1 , %	Соотношение 20 <i>R</i> -45 : 20 <i>S</i> -45: 20 <i>S</i> -43
1 : 1.04	ТГФ	0.25	20	100	60 : 100 : 55
1 : 1.1	ТГФ	3	-78	30	0 : 100 : 0
1 : 2	ТГФ	0.25	20	100	67 : 100 : 60
1 : 2	ТГФ	1	-78	100	4 : 100 : 7
1 : 2	Et ₂ O	0.25	20	100	100 : 45 : 68
1 : 2	Et ₂ O	1	-78	70	36 : 77 : 100

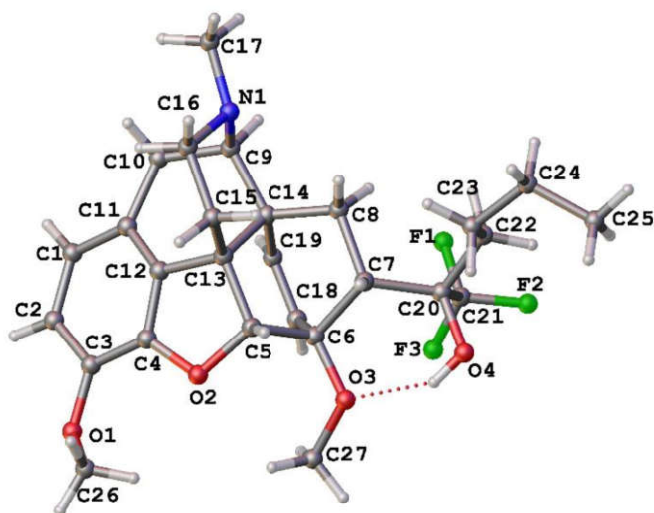


Рисунок 3.28. Молекулярная структура соединения *20R-45*.

При замене растворителя на диэтиловый эфир при комнатной температуре наблюдается преимущественное образование продукта с противоположной конфигурацией при C(20) и основным продуктом уже становится *20R-45*. Очевидно, что стереохимия присоединения в данной реакции зависит как от реакционной способности RLi, так и от преобладающей конформации кетона в момент атаки металлоорганического реагента, а также от стерических препятствий для атаки RLi на карбонильную группу кетона в данной конформации. Спирт *20S-45* является продуктом атаки *n*-BuLi согласно модели Фелкина-Ана по карбонильной группе кетона **1** в его наиболее устойчивой конформации. Мы предполагаем, что преимущественное образование продукта *20R-45* при комнатной температуре связано с вращением карбонильной группы кетона **1** вокруг связи C(7)-C(20)-при повышении температуры и увеличением вклада конформации «не Фелкина-Ана», что и приводит к изменению соотношения образующихся эпимерных спиртов.

Также при проведении реакции в эфире даже при отрицательной температуре резко возрастает количество продукта восстановления карбонильной группы *20S-43*. По-видимому, это связано с тем, что литийорганические соединения, которые являются ассоциатами (RLi)_n, претерпевают уменьшение степени ассоциации *n* при добавлении к ним координирующего растворителя – ТГФ, что приводит к увеличению реакционной способности RLi. Следовательно, в эфире, который является менее координирующим растворителем, чем ТГФ,

реакционная способность RLi ниже, что и выражается в преобладании процесса восстановления, а не присоединения по карбонильной группе.

Проведение реакции в найденных оптимальных условиях позволило получить нам третичный спирт с этильной группой 20S-46 (Схема 3.31). Продукт образовывался в виде единственного 20S-эпимера и был выделен из реакционной смеси (после её гидролиза и отгонки растворителя) с помощью кристаллизации из метанола с выходом 41%. Спектр $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР реакционной смеси также показал наличие в ней небольшого количества (не более 5%) побочного продукта восстановления 20S-43. Абсолютная конфигурация 20S-46 подтверждена данными РСА (Рисунок 3.29), строение продукта доказано методами ^1H , $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР и масс-спектрометрией высокого разрешения.

Схема 3.31.

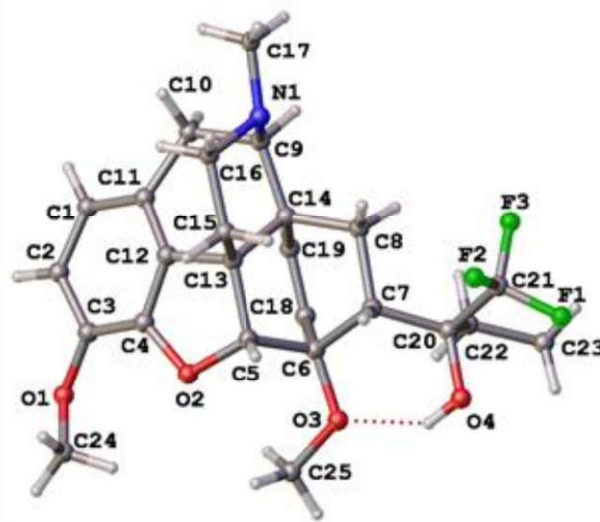
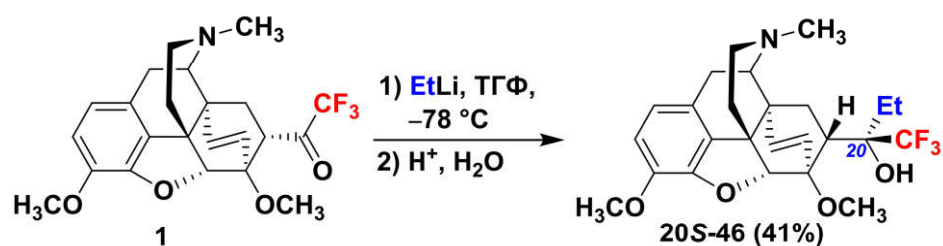
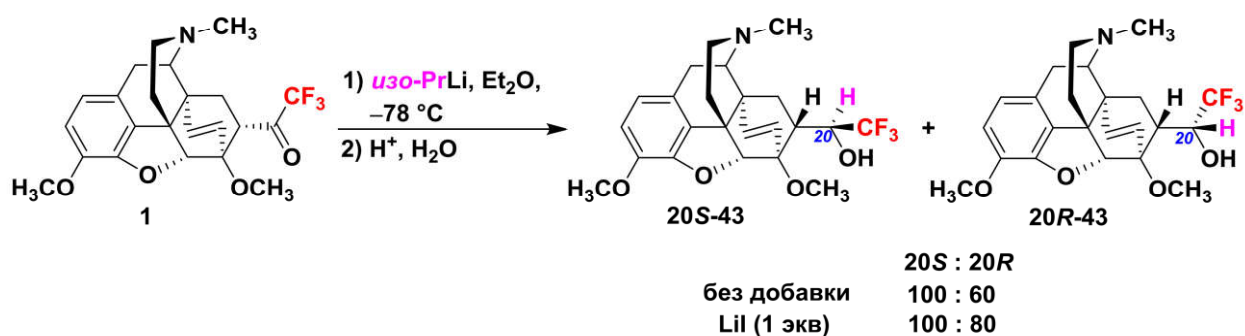


Рисунок 3.29. Молекулярная структура соединения 20S-46.

Были предприняты попытки ввести в реакцию с кетоном **1** *изо*-PrLi (эфир, 20 °С, 25 минут), однако, в данном случае наблюдалось протекание исключительно

побочного процесса восстановления карбонильной группы с образованием смеси эпимерных спиртов **20S-43** и **20R-43** в соотношении 100 : 60; конверсия кетона **1** была полной. В присутствии LiI (1 экв.) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ это соотношение составило 100 : 80 (Схема 3.32). Образование в данном случае исключительно продуктов восстановления, по-видимому, обусловлено пространственными затруднениями для подхода объемного алкильного заместителя к карбонильной группе кетона.

Схема 3.32.



Ранее в нашей лаборатории было показано, что взаимодействие нефторированных кетонов **27** и **33** с Me_3SiCF_3 приводит к образованию *20R*-эпимеров CF_3 -содержащих спиртов [217]. Поэтому в данной работе мы исследовали взаимодействие гомологов тевинона с реактивом Рупперта-Пракаша. В качестве источника анионов F^- в реакции присоединения Me_3SiCF_3 по карбонильной группе кетона **27** в работе [217] использовался TBAF, что привело к получению спирта **20R-36** с выходом 63% после десилилирования реакционной смеси водным раствором HCl и перекристаллизации из метанола.

В данной работе мы использовали в качестве источника фторид-аниона CsF. Взаимодействие тевинона (**27**) с Me_3SiCF_3 в ТГФ в присутствии 5 мол. % CsF при комнатной температуре в течение 15 минут привело к образованию (после десилилирования разбавленной соляной кислотой смеси *C*(20)-эпимерных спиртов **20R-36** и **20S-36** в соотношении 4 : 1 (Схема 3.33, Таблица 3.7). Основным эпимером **20R-36** был выделен без использования хроматографического разделения продуктов реакции путем кристаллизации продуктов из метанола с выходом 19%. Кетон **29** реагировал с Me_3SiCF_3 в присутствии TBAF в ТГФ при комнатной температуре в течение 1 ч. В результате образовалась смесь эпимерных спиртов

20R-46 и 20S-46 в соотношении 5 : 1 (согласно данным ^1H ЯМР). Если в качестве источника F^- использовать CsF , реакция протекала за 15 минут и соотношение спиртов 20R-46 : 20S-46 составило 5 : 2. Основной эписмер 20R-46 был выделен с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле с выходом 24%.

Кетон **31**, содержащий *n*-пропильный заместитель в положении C(20), в реакцию с Me_3SiCF_3 в присутствии TBAF уже не вступал. Взаимодействие кетона **31** с 3 экв. Me_3SiCF_3 в присутствии 1 экв. CsF привело к образованию смеси C(20)-эписмерных третичных спиртов 20R-47 и 20S-47 в соотношении 4:1. Однако конверсия исходного кетона **31** в данном варианте реакции составила не более 10%. Нагревание до температуры кипения растворителя не повлияло на конверсию кетона **31**. При порционном добавлении CsF (около 15 экв. в четыре порции) конверсия повысилась в несколько раз, но все равно не превышала 40%. Добавление ГМФТА значительно увеличило конверсию исходного кетона. Так, реакция, проведенная в присутствии 5 экв. ГМФТА и 0.65 экв. CsF в течение 2.5 ч, привела к образованию спирта 20R-47, который был выделен из реакционной смеси с помощью колоночной хроматографии с выходом 48%. Конверсия исходного кетона **31** при этом оставалась неполной и составила около 85%.

n-Бутилкетон **48** получали исходя из тевиналя (**5**) действием *n*-BuLi с последующим окислением промежуточно образующихся вторичных C(20)-эписмерных спиртов **49** по Дессу-Мартину (Схема 3.34). Выход **48** составил 65% в расчете на альдегид **5**. Реакция кетона **48** с Me_3SiCF_3 протекала в присутствии ГМФТА (5 экв.) и CsF (1 экв.) при кипячении в течение 11 ч. В результате, согласно данным ^1H ЯМР, образовалась смесь эпимерных спиртов 20R-45 и 20S-45 в соотношении 5 : 2 (Схема 3.33, Таблица 3.7). Основной эпимер 20R-45 был выделен с выходом 28% после колоночной хроматографии на силикагеле. Конверсия исходного кетона была неполной и составила 84%.

Схема 3.33.

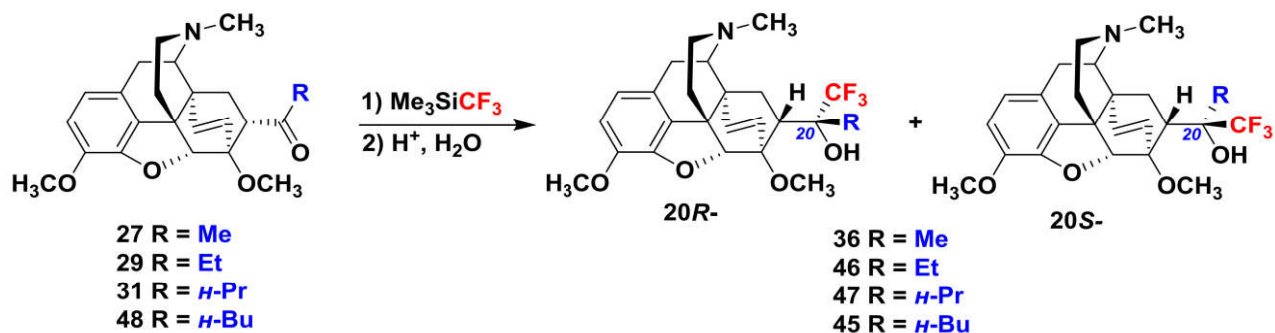
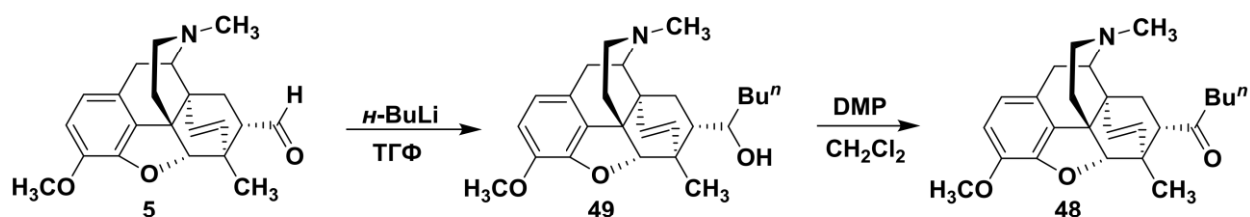


Таблица 3.7 – Условия и результат реакции нефторированных кетонов с Me_3SiCF_3 .

Кетон	Условия	Время, ч	20R : 20S	Конверсия, %	Выход 20R- эпимера, %
27	ТГФ, 20 °С, CsF (5 мол. %)	0.25	4 : 1	100	19
29	ТГФ, 20 °С, CsF (5 мол. %)	0.25	5 : 2	100	24
31	ТГФ, ГМФТА (5 экв.), CsF (0.65 экв.), 20 °С	2.5	4 : 1	85	48
48	ТГФ, ГМФТА (5 экв.), CsF (1 экв.), кипячение	11	5 : 2	84	28

По-видимому, необходимость применения более жестких условий для присоединения Me_3SiCF_3 по карбонильной группе кетонов **31** и **48** связана как со снижением электрофильного характера карбонильного атома углерода, так и с увеличением пространственных препятствий для подхода трифторметилирующего реагента.

Схема 3.34.



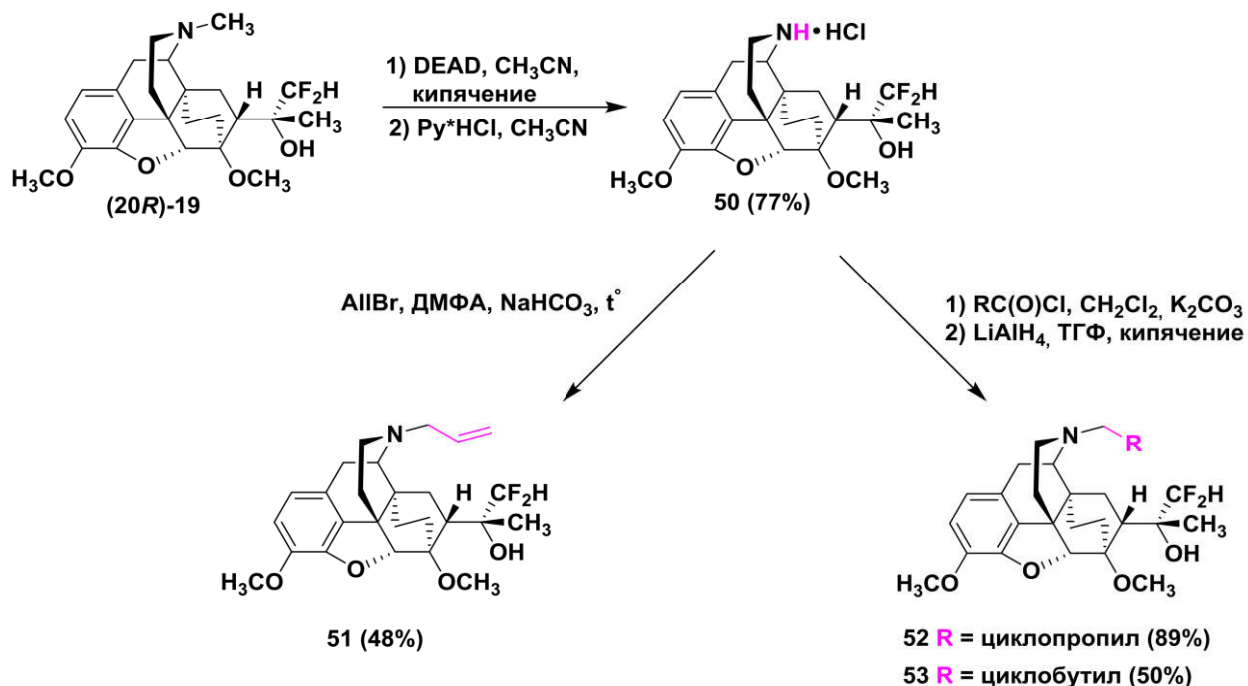
3.4. *N*- и *O*-функционализация 21,21-дифтортевинолов

Выше неоднократно упоминалась о влиянии заместителя при атоме азота на профиль фармакологической активности орвинолов, а также то, что именно 3-*O*-деметилованные соединения – орвинолы – проявляют наибольшую анальгетическую активность среди различных типов соединений Бентли. Поэтому мы исследовали процессы замены заместителя при атоме азота и 3-*O*-деметирования в 21,21-дифтортевинолах.

Выполнять замену заместителя при атоме азота возможно, используя две разные стратегии.

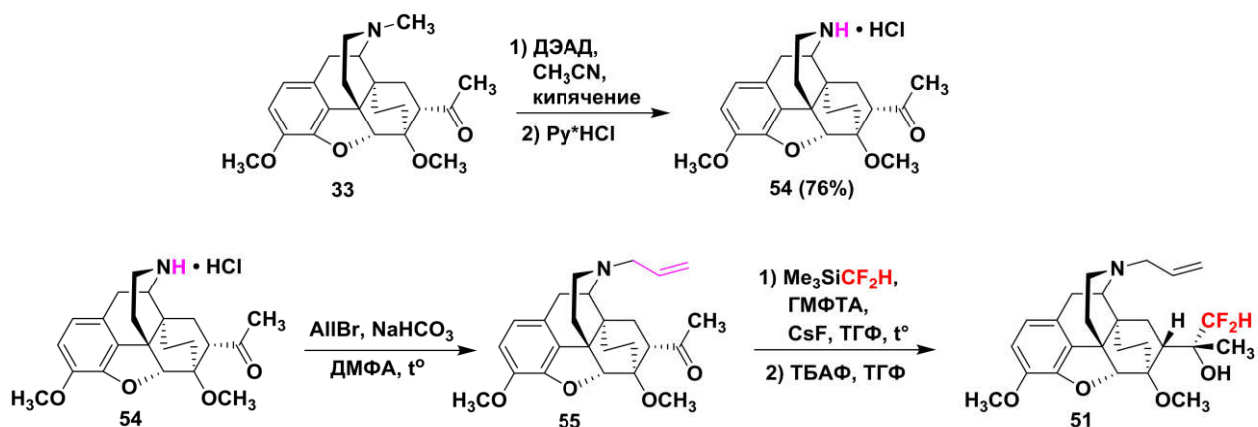
Первая заключается в проведении *N*-функционализации молекул тевинолов, уже содержащих группу CF_2H . Для проверки возможности осуществления этого подхода в качестве исходного соединения был взят спирт **20R-19**, который подвергали *N*-деметированию действием диэтилазодикарбоксилата по стандартной методике (Схема 3.35) [58]. В результате был получен продукт в виде гидрохлорида *N*-норпроизводного **50** с выходом 77%. Реакция **50** с аллилбромидом в ДМФА при нагревании до 90 °С привела к образованию *N*-аллильного производного **51**. А реакции **50** с циклопропилкарбонилхлоридом или циклобутилкарбонилхлоридом в хлористом метиле при комнатной температуре с последующим восстановлением карбонильной группы в промежуточно образующихся амидах алюмогидридом лития при кипячении в ТГФ позволили получить продукты с циклопропилметильным **52** и циклобутилметильным **53** заместителями при атоме азота с выходами 89% и 50% соответственно. Как можно видеть, соединения **51-53**, содержащие при атоме азота *N*(17) важные в случае морфиновых лигандов опиоидных рецепторов фармакофорные аллильную, циклопропилметильную и циклобутилметильную группы, сохранили в процессе синтеза CHF_2 -группу, содержащуюся в исходном третичном спирте **20R-19**.

Схема 3.35.



Второй подход, напротив, основан на введении в предварительно модифицированную желательным образом молекулу нефторированного тевинона группы CF₂H на последней стадии. Для демонстрации осуществимости этого подхода (Схема 3.36) кетон **33** подвергали *N*-деметилированию методом, использованным выше, с получением гидрохлорида вторичного амина **54** с выходом 76%. Этот гидрохлорид вводили в реакцию с аллилбромидом с получением соответствующего *N*-аллильного кетона **55** с выходом 72%. На заключительной стадии кетон **55** вводили в реакцию с Me₃SiCF₂H в ТГФ в присутствии ГМФТА и CsF. После кипячения в течение 16 ч продукт реакции (триметилсилиловый эфир целевого третичного спирта **51**) подвергали десилилированию действием ТБАФ и продукт **51** выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Конверсия исходного кетона составила всего 40%. Выход продукта **51** в расчете на гидрохлорид **54** составил 18%.

Схема 3.36.

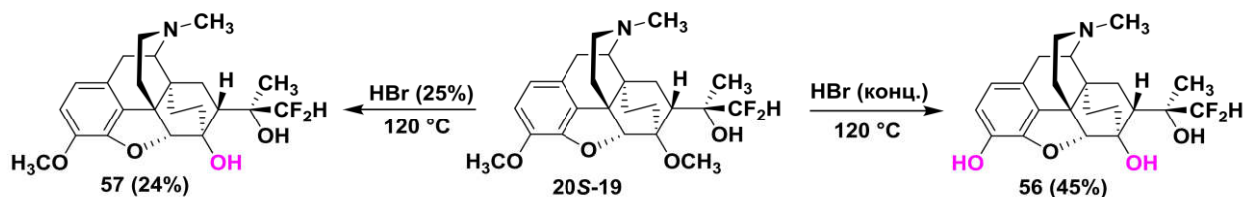


Далее нами был проведен поиск условий для превращения 21,21-дифтортевинолов в соответствующие 21,21-дифторорвинолы.

Было обнаружено, что, как и в случае 21,21,21-трифтортевинолов, 3-*O*-деметилование под действием КОН в диэтиленгликоле при высокой температуре (см. Литературный обзор) применительно к 21,21-дифтортевинолам реализовать не удастся. В случае спирта 20*R*-**19**, взятого в качестве исходного соединения, в спектре $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР реакционной смеси после её обработки отсутствуют сигналы фторсодержащих продуктов реакции. В ^1H ЯМР спектре также отсутствует характерный дублет дублетов атома водорода CF_2H -группы. Полученные данные свидетельствуют в пользу депротонирования в условиях реакции C(20)-ОН группы в 20*R*-**19** с последующим выбросом из получившегося алкоколят-иона аниона CF_2H и образованием дигидротевинона (**33**), который в дальнейшем претерпевает в щелочной среде перегруппировку, характерную для кетонов данного типа (см. Литературный обзор). Нами была также предпринята попытка проведения этой реакции в метаноле при кипячении. Однако в данном случае спирт 20*R*-**19** не реагировал вовсе, вероятно из-за слишком низкой температуры.

При использовании в качестве 3-*O*-деметилирующего агента бромистоводородной кислоты (Схема 3.37), в зависимости от концентрации кислоты может происходить как одновременное 3-*O*- и 6-*O*-деметилование, так и селективное 6-*O*-деметилование. Нагревание спирта 20*S*-**19** в концентрированной НВг при 120 °С в течение 30 минут привело к образованию 6-*O*-норорвинола **56**, а использование 25%-ой НВг в аналогичных условиях позволило получить 6-*O*-нортевинол **57**.

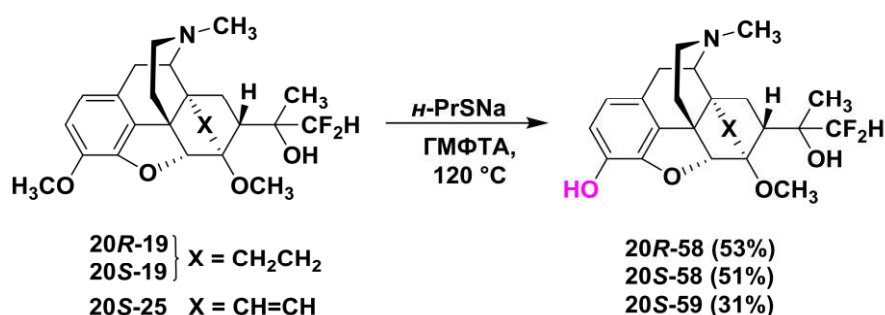
Схема 3.37.



Получить целевые 21,21-дифторорвинолы нам удалось при использовании пропантиолята натрия или *L*-Selectride [трис(*втор*-бутил)боргидрид лития]. Оба метода дают сравнимые выходы целевых фенолов, однако, использование *n*-PrSNa требует более жестких условий, а именно нагревания в ГМФТА при температуре 120 °С в течение 3 ч. Другим недостатком данного метода является необходимость использования колоночной хроматографии для выделения целевого продукта. Реакции с *L*-Selectride при кипячении в ТГФ протекают несколько дольше (12 ч), продукт выделяется путём экстракции щелочью с последующим покислением реакционной смеси.

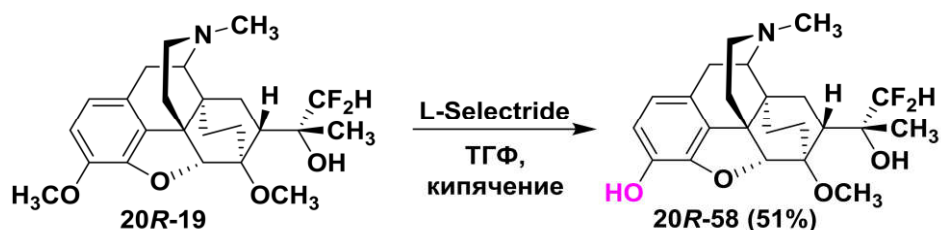
Так, взаимодействие спиртов *20R-19*, *20S-19* и *20S-25* с *n*-PrSNa в указанных условиях привело к образованию целевых продуктов 3-*O*-деметилования *20R-58*, *20S-58* и *20S-59*, выделенных с помощью колоночной хроматографии с выходами 53%, 51% и 31%, соответственно (Схема 3.38).

Схема 3.38.



Спирт *20R-19* также подвергали 3-*O*-деметилованию действием *L*-Selectride, что привело к образованию фенола *20R-58* с выходом 51% (Схема 3.39).

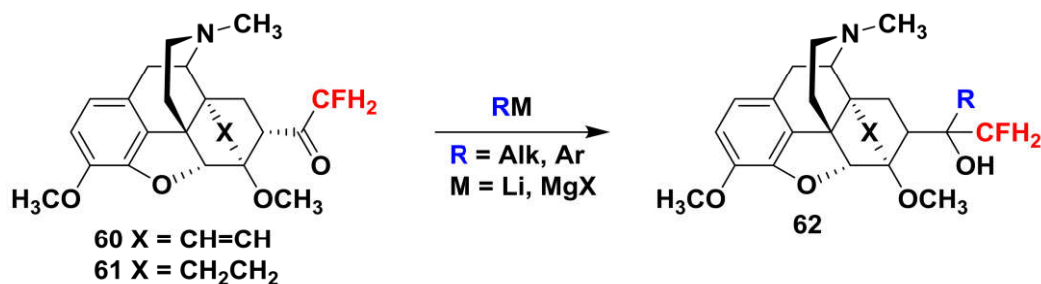
Схема 3.39.



3.5. Получение 21-фтортевинона и исследование его взаимодействия с металлоорганическими соединениями

В ходе настоящей работы нами были предприняты попытки по созданию синтетических основ для получения С(21)-монофторированных соединений Бентли с целью получения тевинолов и орвинолов, содержащих в положении С(21) не только три или два, но и всего один атом фтора. Опираясь на результаты, полученные при изучении химии 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов, очевидным представлялось получение монофтортевинонов **60** и **61** в качестве исходных соединений для синтеза третичных спиртов **62** путём взаимодействия с металлоорганическими соединениями (Схема 3.40).

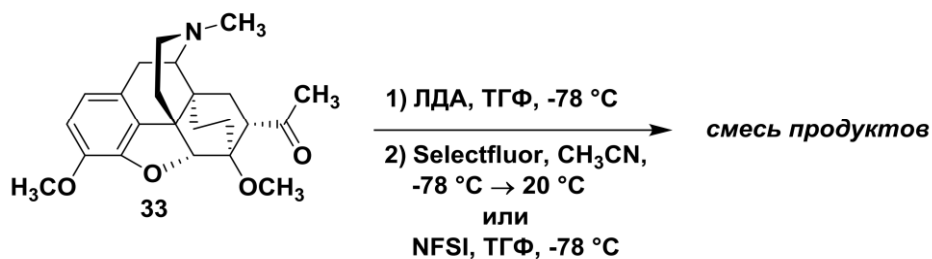
Схема 3.40.



Существует несколько способов получения монофторкетонов, которые были весьма кратко рассмотрены в разделе «Литературный обзор». В целом же введение CFH₂-группы обычно осуществляется нуклеофильным, электрофильным и фотохимическим методами [224-228].

Первые попытки получения монофторкетона **61** были предприняты нами путём депротонирования дигидротевинона (**33**) действием ЛДА с последующей реакцией промежуточно образующегося енола с электрофильными фторирующими реагентами, такими как Selectfluor и NFSI (Схема 3.41).

Схема 3.41.



Для этого дигидротевинон (**33**) обрабатывали раствором ЛДА при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 30 минут, затем добавляли Selectfluor и выдерживали реакционную смесь в течение некоторого времени при комнатной температуре или при нагревании. Во всех случаях образовывались сложные смеси продуктов, содержащие атомы фтора. Удовлетворительного разделения их колоночной хроматографией достигнуть не удалось. Исследование полученных фракций методом ^1H и ^{19}F ЯМР показало, что, судя по величинам химических сдвигов сигналов фтора в спектрах $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, среди продуктов имеются соединения, содержащие как фрагменты CF_2 , так и CF . Ниже в качестве иллюстрации приведены спектры $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ и ^{19}F ЯМР некоторых фракций продуктов, выделенных в результате колоночной хроматографии (Рисунки 3.30-3.32), в т. ч. на рисунке 3.31 – смесь двух продуктов, содержащих группу CF_2H .

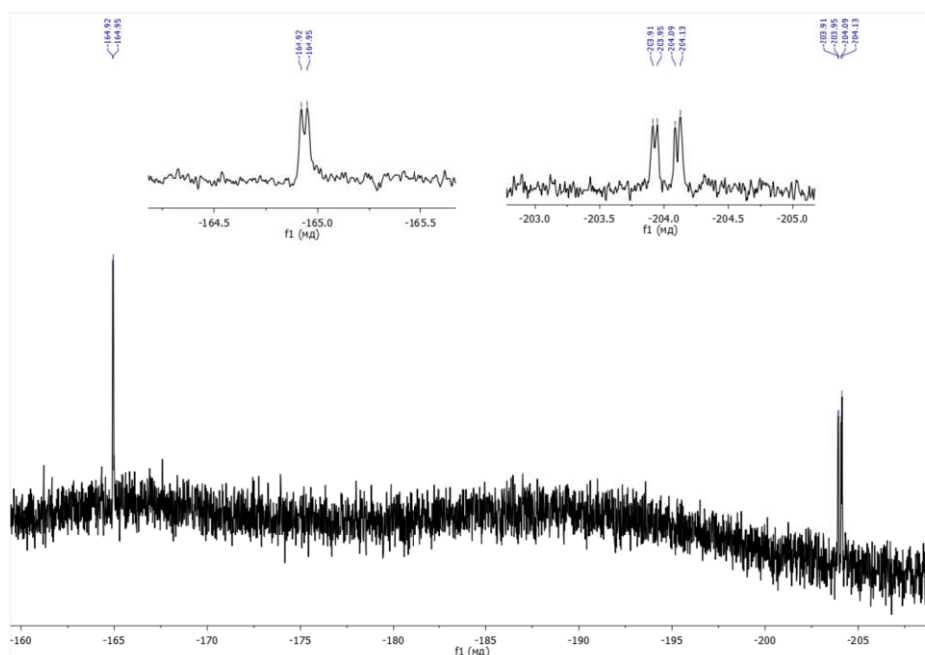


Рисунок 3.30. ^{19}F ЯМР спектр одной из фракций, выделенной из реакции кетона **33** с Selectfluor.

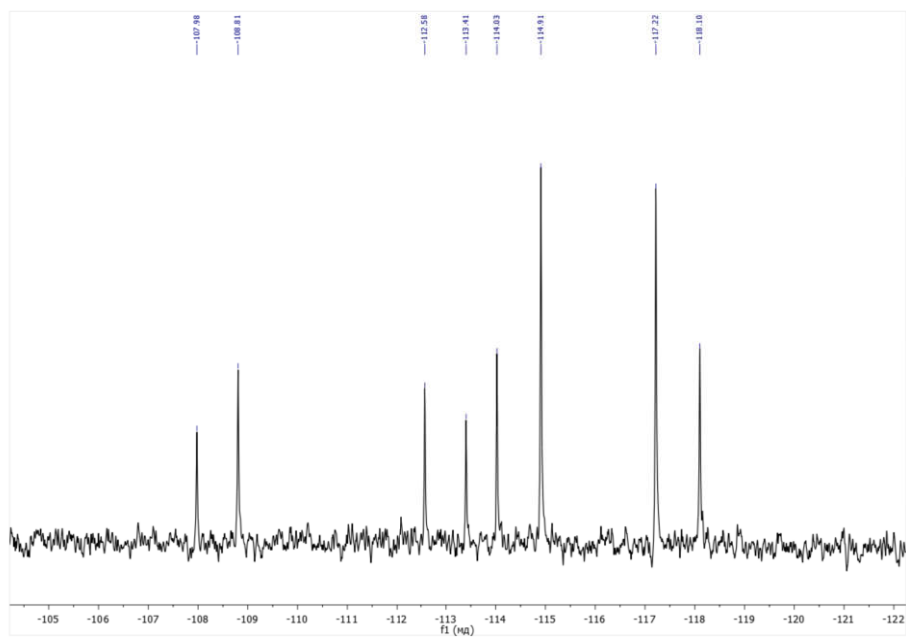


Рисунок 3.31. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр одной из фракций, выделенной из реакции кетона **33** с Selectfluor.

Одним из продуктов, образующихся при комнатной температуре (ЛДА, 2 экв. SelectFluor, 24 ч), предположительно, может являться целевой 21-фторкетон **61**, о чем свидетельствует величина химического сдвига в $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре (-223.5 м.д.) (Рисунок 3.32).

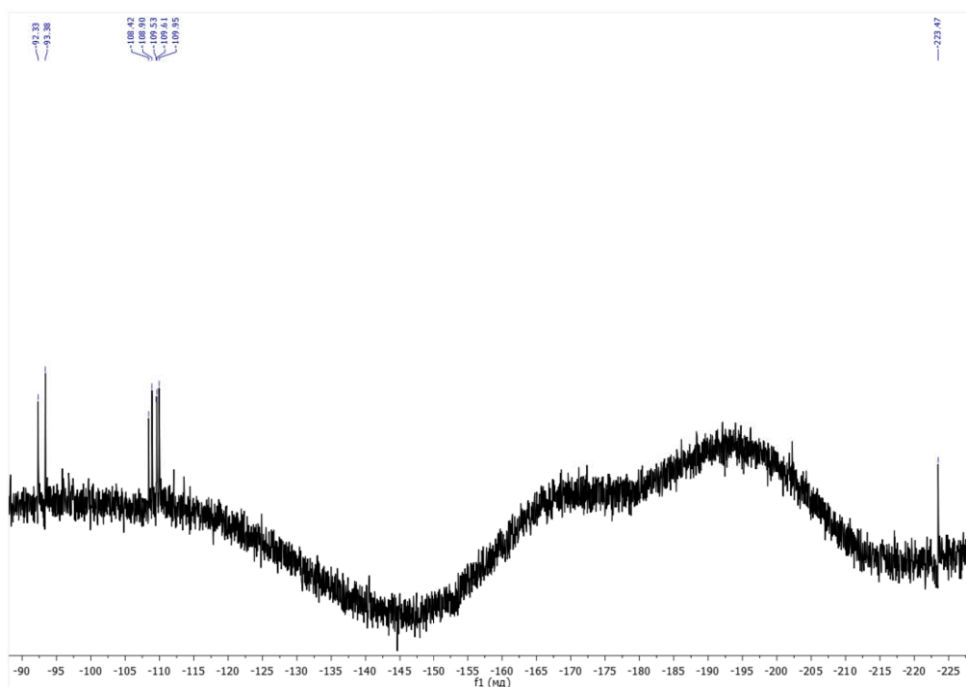
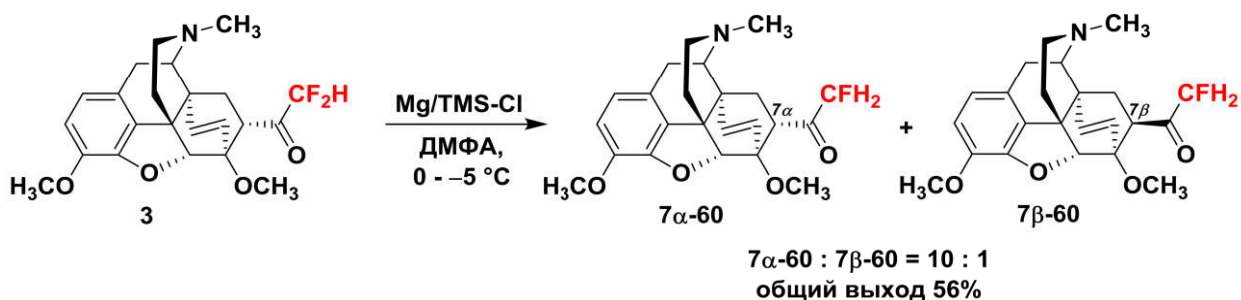


Рисунок 3.32. $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектр одной из фракций, выделенной из реакции кетона **33** с Selectfluor.

С NFSI кетон **33** реагирует заметно хуже. В $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре реакционной смеси (после обработки) имеется синглет с химическим сдвигом - 164.97 м.д. Содержание этого продукта, по данным ^1H ЯМР, составляет не более 6%. С помощью колоночной хроматографии удалось выделить лишь исходный кетон **33**.

Получить желаемый 21-монофторированный кетон нам удалось реакцией дефторирования 21,21-дифтортевинона (**3**) действием $\text{Mg} + \text{Me}_3\text{SiCl}$ (Схема 3.42) [194]. В результате реакции образовалась смесь 7α - и 7β -эпимеров 21-фтортевинона (**60**) в отношении приблизительно 10 : 1, которое определяли по соотношению интегральных интенсивностей сигналов атомов водорода H(18) и H(19) в ^1H ЯМР спектре (Рисунок 3.33). В этом спектре также хорошо видны характерные сигналы АВ-части АВХ-системы от двух диастереотопных атомов водорода группы CFH_2 основного изомера 7α -**60** с химическими сдвигами 5.04 и 4.92 м.д. (сигналы минорного изомера 7β -**60** частично перекрываются с сигналами основного изомера). В $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектре этой смеси изомеров наблюдается два синглета от атомов фтора с химическими сдвигами -224.92 м.д. для 7α -эпимера и - 223.44 м.д. для 7β -эпимера. В ^{19}F ЯМР спектре (Рисунок 3.34) эти сигналы имеют вид дублета дублетов с очень близкими значениями КССВ, что делает их похожими на триплет.

Схема 3.42.



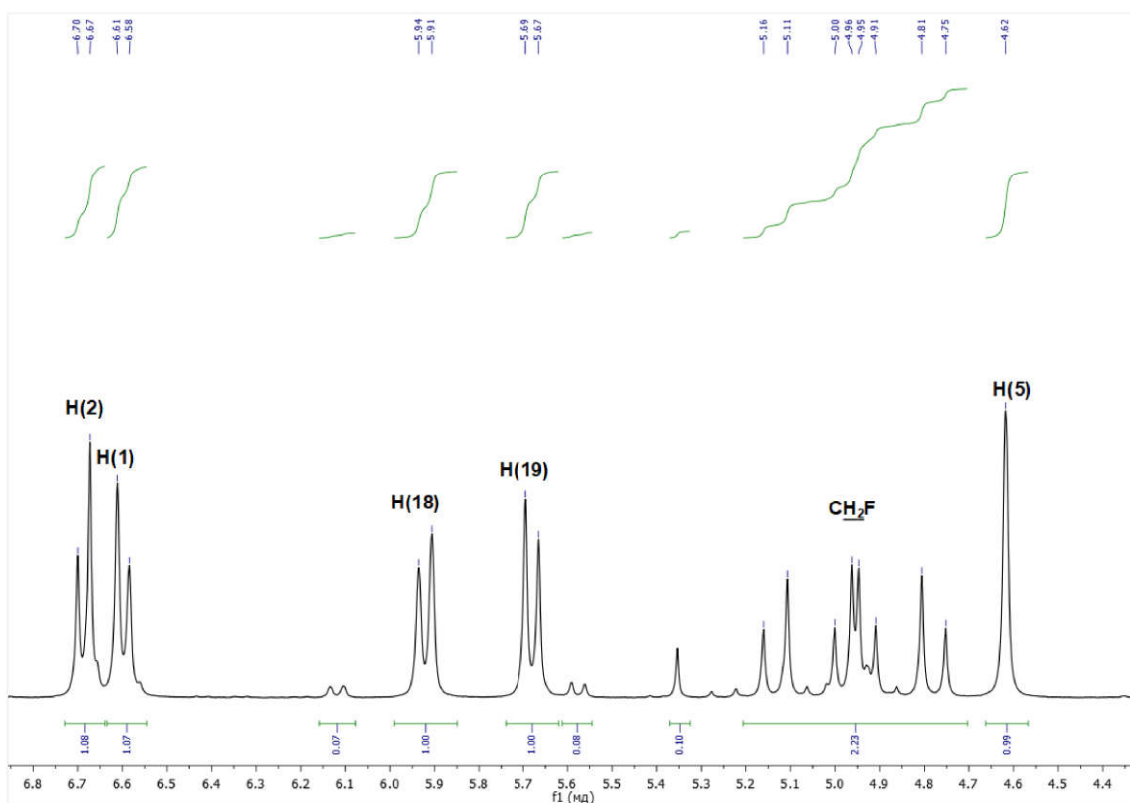


Рисунок 3.33. Фрагмент ^1H ЯМР спектра смеси C(7)-эпимерных кетонов **60**.

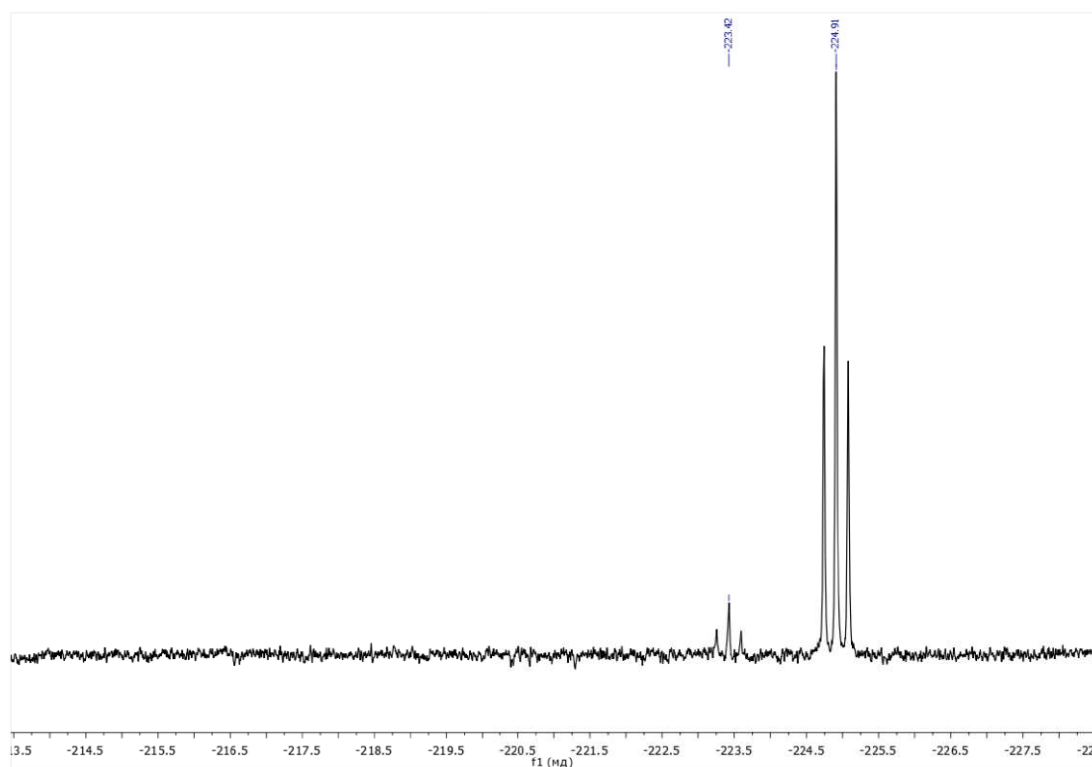


Рисунок 3.34. ^{19}F ЯМР спектр смеси C(7)-эпимерных кетонов **60**.

Разделить 7α - и 7β -эпимеры кетона **60** с помощью колоночной хроматографии не удалось. Суммарный выход обоих эпимеров составил 56%.

Полученный кетон **60** (в виде смеси 7 α - и 7 β - эпимеров, как и в случае всех описываемых далее реакций, в которых данный кетон использовался в качестве исходного соединения) вводили в реакции с различными металлоорганическими соединениями.

Взаимодействие кетона **60** с MeMgI при комнатной температуре в эфире в течение 2 ч привело к образованию смеси продуктов, которые разделялись с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Схема 3.43). Неожиданно, основным продуктом оказалось соединение, не содержащее атомов фтора, о чем свидетельствуют его ^1H и $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР спектры. В масс-спектре (ESI) присутствует сигнал молекулярного иона с m/z 524.2 [M+H]. Разница в молекулярных массах ожидаемого продукта присоединения метильной группы по карбонильной группе кетона (415.2 а.е.м.) и полученного соединения составляет 108 а.е.м., что соответствует разнице в массах F и I. Элементный анализ полученного продукта подтвердил наличие атомов йода, что свидетельствовало в пользу образования третичного спирта, в котором атом фтора заместился на атом йода с одновременным присоединением реактива Гриньяра по карбонильной группе. Необходимо отметить, что превращение такого рода (замена атома F на I) ранее было описано всего в двух работах [229, 230]. Отмечается, что оно протекает исключительно для монофторированных соединений под действием йодида магния или лития. Авторы статьи [230] объясняют возможность протекания данного процесса образованием термодинамически стабильного LiF, что является движущей силой реакции, поскольку позволяет компенсировать энергию разрыва очень прочной связи C-F. Рентгеноструктурный анализ подтвердил образование продукта **63** с 20S-конфигурацией хирального центра (Рисунок 3.35). Выход продукта **63** составил 41%.

Схема 3.43.

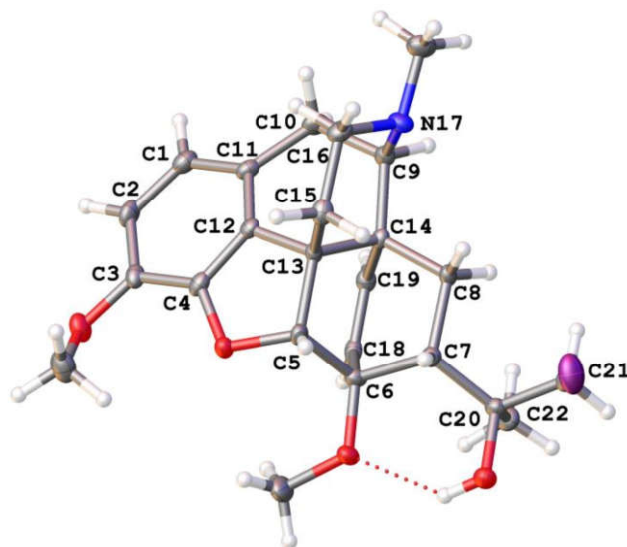
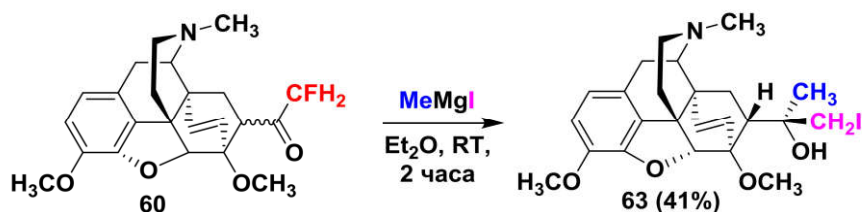


Рисунок 3.35. Молекулярная структура соединения **63**.

Реакция кетона **60** с *изо*-PrMgBr (Схема 3.44) в эфире при комнатной температуре в течение 1 ч привела к образованию смеси продуктов. С помощью колоночной хроматографии на силикагеле был выделен целевой продукт присоединения реактива Гриньяра по карбонильной группе исходного кетона – изопропилзамещенный третичный спирт **64**, в котором сохранился атом фтора, присутствовавший в исходном соединении. В ^1H ЯМР спектре данного продукта присутствуют характерные для изопропильного фрагмента два дублета диастереотопных групп CH_3 (1.01 и 1.12 м.д.) с соответствующей интегральной интенсивностью. В масс-спектре (ESI) присутствует пик молекулярного иона с m/z 444.4 $[\text{M}+\text{H}]$, что также соответствует массе целевого продукта. С помощью рентгеноструктурного анализа установлена $20R$ -конфигурация хирального центра (Рисунок 3.36). Выход продукта **64** составил 31%. Кроме него, из реакционной смеси также был выделен с выходом 5% продукт нуклеофильного замещения во фторметильной группе – изобутилкетон **65**. Строение этого продукта подтверждается отсутствием сигналов фтора в спектре $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ ЯМР, наличием

характерных сигналов изопропильной группы в области сильного поля в ^1H ЯМР спектре и наличием молекулярного иона с m/z 424.3 $[\text{M}+\text{H}]$ в масс-спектре (ESI). Конверсия исходного кетона **60** в данной реакции была неполной и составила 80%.

Схема 3.44.

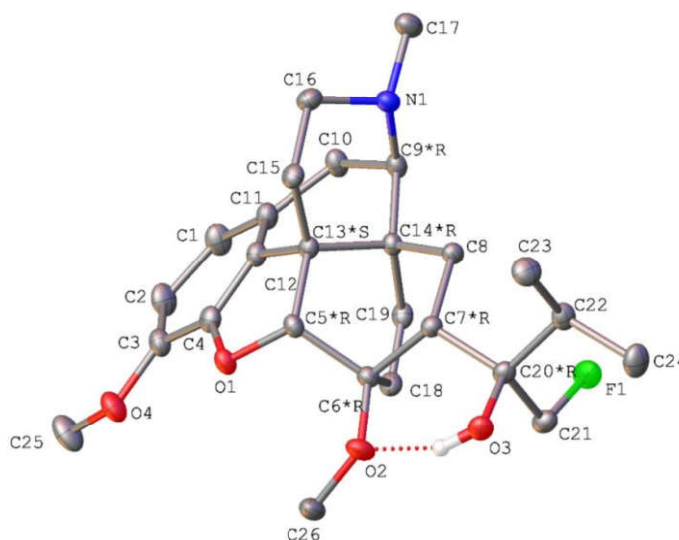
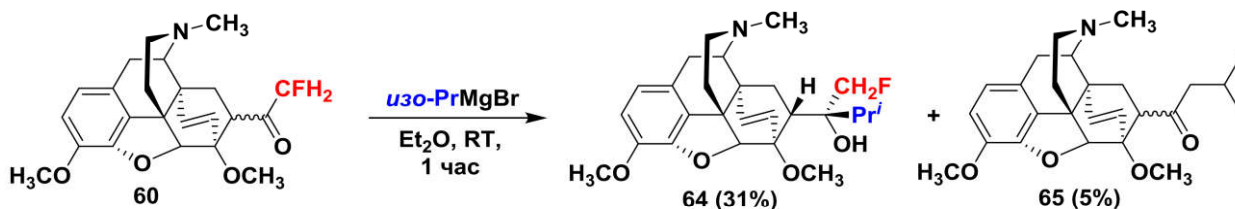


Рисунок 3.36. Молекулярная структура соединения **20R-66**.

Напомним, что реакции с *iso*-PrMgBr в случае дифтортевинонов **3**, **4** и трифтортевинона **1** приводили исключительно к образованию побочных продуктов восстановления карбонильной группы – соответствующих вторичных спиртов (см. Схемы 3.13, 3.16 и 3.27). Следовательно, наличие лишь одного атома фтора вместо двух или трех в метильной группе C(21)-фторированных тевинонов заметно снижает стерические препятствия для присоединения металлоорганических соединений RM с объемными группами R по карбонильной группе кетонов, что, в принципе, может позволить получать 21-монофтортевинолы, содержащие и более объемные, чем изопропильная, группы. Кроме того, в случае C(21)-монофторированных тевинонов открывается возможность проведения реакций присоединения по карбонильной группе с использованием даже реактивов

Гриньяра, а не только литийорганических соединений, что важно ввиду обнаруженного нами в случае CF_3 - и CF_2H -тевинонов различного стереохимического результата реакций с участием RLi и RMgX .

Таким образом, получение 21-фтортевинона (**60**) открывает перспективы для получения и изучения химии $\text{C}(21)$ -монофторированных тевинолов **62** – не известного до настоящего времени класса монофторированных опиоидных лигандов.

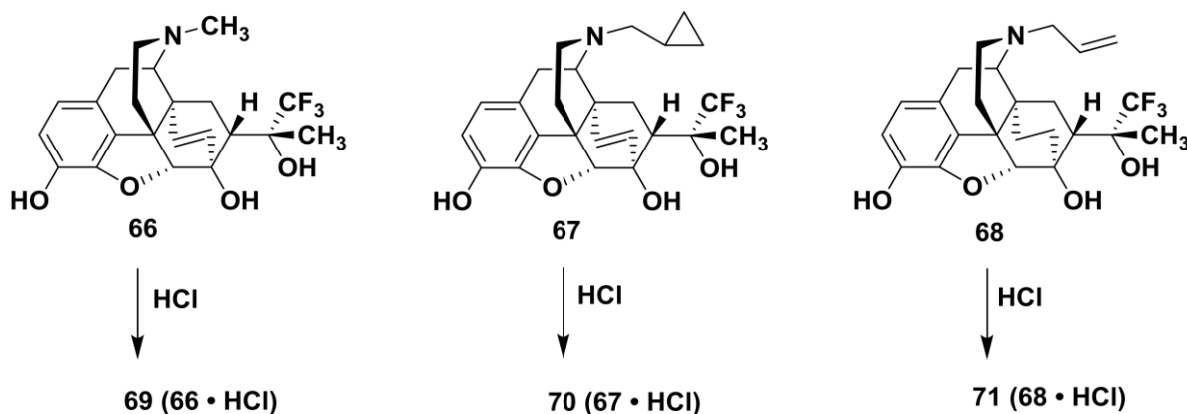
3.6. Фармакологическая активность полученных фторсодержащих орвинолов

Методы направленного синтеза $\text{C}(21)$ -фторированных тевинолов, включая формирование хирального центра в положении $\text{C}(20)$ с заданной абсолютной конфигурацией, и способы функционализации этих молекул, в том числе, их превращения в орвинолы, разработанные в нашей лаборатории как ранее [217], так и в ходе выполнения данной работы, позволили нам приступить к исследованию взаимосвязи «структура-активность» в ряду $\text{C}(21)$ -фторированных орвинолов. Первым шагом на данном пути стало исследование влияния заместителя при атоме азота на профиль активности этих соединений. Как уже упоминалось выше (см. раздел 2.1.5. «Литературный обзор» и раздел 3.7 «Обсуждение результатов»), в случае опиоидных лигандов морфинанового ряда наличие метильного заместителя при атоме азота обычно характерно для соединений, проявляющих агонистическую активность (морфин, оксикодон и др.), а наличие аллильного (налоксон, налорфин) или циклопропилметильного (налтрексон, дипренорфин) заместителя приводит к появлению у соединений антагонистических свойств. Хотя такая закономерность проявляется не всегда. Кроме того, в случае орвинолов, в которых на профиль активности оказывает влияние также и строение фармакофора, образованного окружением атома углерода $\text{C}(20)$, профиль активности соединения при одном и том же заместителе у атома азота может определяться именно строением указанного фармакофора. Примерами являются дипренорфин и бупренорфин, оба являющиеся *N*-циклопропилзамещенными соединениями: первый является антагонистом ОР с частичной δ - и κ -агонистической активностью, в то время как второй – частичный агонист μ -рецепторов и антагонист κ -рецепторов. Поскольку в

случае С(21)-фторированных орвинолов наличие атомов фтора в фармакофоре, как мы ожидаем, может повлиять на профиль активности соединений, необходимо было выяснить, сохраняются ли и в случае фторированных орвинолов общие тенденции влияния заместителя при атоме азота, характерные для других типов опиоидных лигандов морфинанового типа.

С этой целью нами была исследована серия сходных по строению С(21)-фторированных орвинолов **66-68** (Схема 3.45) с одинаковой абсолютной конфигурацией хирального центра в положении С(20), и различающихся наличием метильного, циклопропилметильного или аллильного заместителя при атоме азота [231]. Все соединения содержат сразу три атома фтора в положении С(21) и представляют собой 6-*O*-норпроизводные орвинолов (т. е. 6-*O*-деметиленные соединения). Для повышения растворимости в воде основания **66-68** были переведены в соответствующие гидрохлориды **69-71** обработкой их растворов в этаноле концентрированной HCl до pH 4 с последующим высаживанием гидрохлорида эфиром.

Схема 3.45.



Полученные гидрохлориды были протестированы *in vivo* для оценки их антиноцицептивной активности на модели острой боли, вызванной термическим раздражителем, у грызунов (тест отдергивания хвоста)⁷. Целью экспериментов была оценка специфической (анальгетической) активности С(21)-фторированных

⁷ Исследования фармакологической активности проводились 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., проф. Э. Э. Зваргау

орвинолов в том же диапазоне доз, что и положительный контроль (гидрохлорид морфина (72) (Рисунок 3.37)): 0.1, 1.0, 5.0 и 10.0 мг/кг для 69; 0.1, 1 и 10 мг/кг для 70; 0.01, 0.1, 1 и 10 мг/кг 71; 0, 0.1, 1, 5 и 10 мг/кг для гидрохлорида морфина (72). Исследования проводились на взрослых мышах-самцах (питомник «Рапполово», С.-Петербург); тестируемые соединения и препарат сравнения вводились подкожно. Термическое воздействие осуществлялось пучком света от лампы мощностью 300 Вт, сфокусированным на хвост животного на расстоянии около 1 см от основания хвоста. Фиксировалась продолжительность латентного периода до момента отдергивания животным хвоста с пути прохождения света; время отсечки ноцицептивного раздражителя – 10 сек. Измерения проводились через 30, 60, 120 и 180 минут после инъекции.

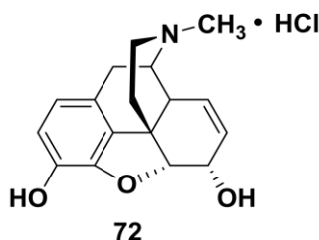


Рисунок 3.37. Структурная формула гидрохлорида морфина.

Были получены следующие результаты.

Контрольный препарат (морфина гидрохлорид (72)) в дозах 5 и 10 мг/кг вызывал статистически значимый анальгетический эффект на протяжении всего эксперимента (вплоть до 180 мин. после инъекции), причем через 30 и 60 мин. после введения препарата реакция отдергивания хвоста не наблюдалась ни у одного животного (т. е. 100%-ная анальгезия) (Рисунок 3.38).

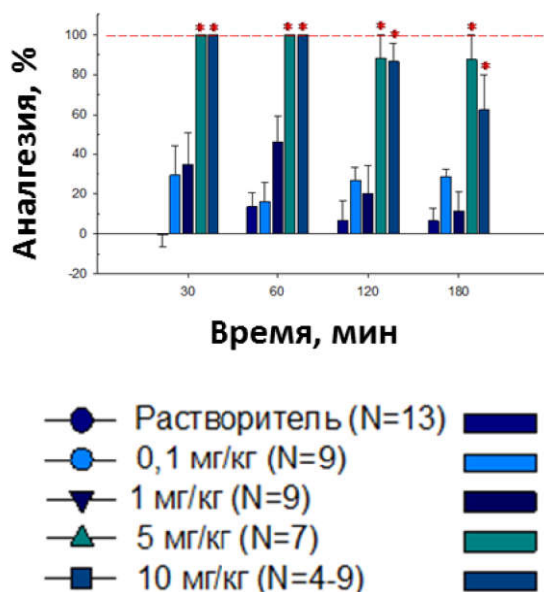


Рисунок 3.38. Анальгетическая активность гидрохлорида морфина (72).

Достоверный анальгетический эффект гидрохлорида **69** был выражен несколько сильнее. Он проявлялся даже в дозе 1 мг/кг вплоть до 120 мин. после инъекции, а в дозах 5 и 10 мг/кг вызывал 100%-ную анальгезию почти у всех животных в диапазоне 30-120 мин. и статистически значимый эффект на протяжении всего эксперимента (Рисунок 3.39).

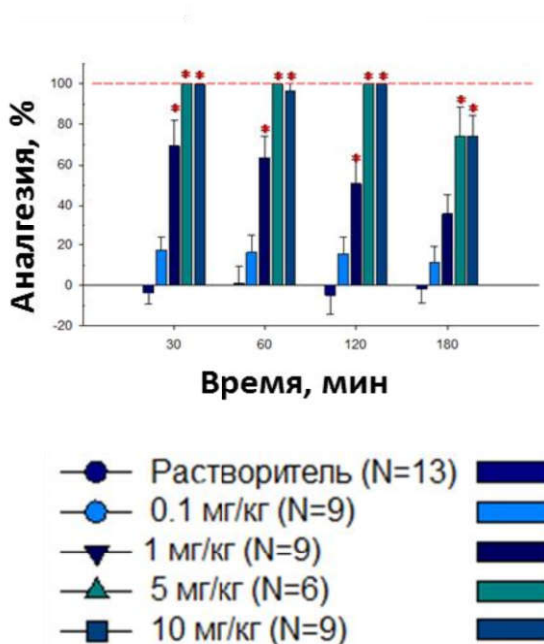


Рисунок 3.39. Анальгетическая активность соединения **69**.

Эти данные предполагают, что морфина гидрохлорид (72) и соединение 69 проявляют сходный механизм анальгетического действия – опиоидергический. Дополнительным доказательством такого вывода является вызываемый обоими соединениями в дозах 5 и 10 мг/кг эффект Штрауба у животных.

Соединение 70 также проявило статистически значимый анальгетический эффект в дозах 0.1 и 1 мг/кг. Однако продолжительность его была менее 120 мин. и 100%-ная анальгезия проявлялась только у половины животных (Рисунок 3.40).

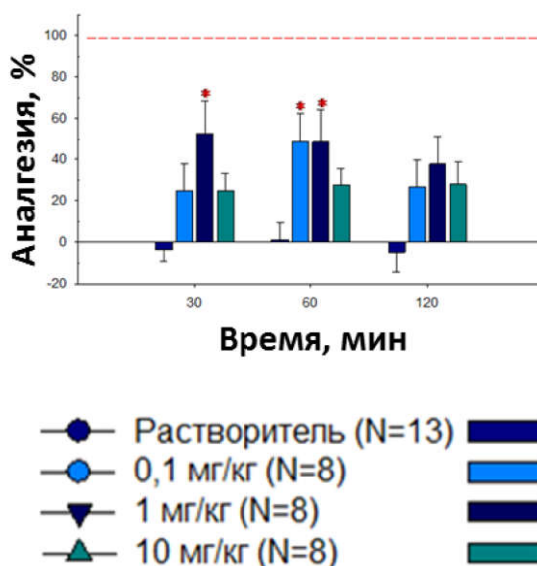


Рисунок 3.40. Анальгетическая активность соединения 70.

При этом важно отметить, что в максимальной дозе (10 мг/кг) это вещество достоверного анальгетического эффекта не показало. То есть, соединение 70 продемонстрировало колоколообразный характер кривой зависимости «доза-эффект», похожий на аналогичную зависимость, проявляемую бупренорфином, смешанным агонистом-антагонистом классических ОР и полным агонистом супраспинальных НОР, активация которых вызывает проноцицептивный эффект [232].

Соединение 71 только в максимальной дозе (10 мг/кг) и только в точке 30 мин. после введения показало статистически значимое изменение (по сравнению с контрольной группой животных) в степени анальгезии, но не в продолжительности латентного периода отдергивания хвоста (Рисунок 3.41).

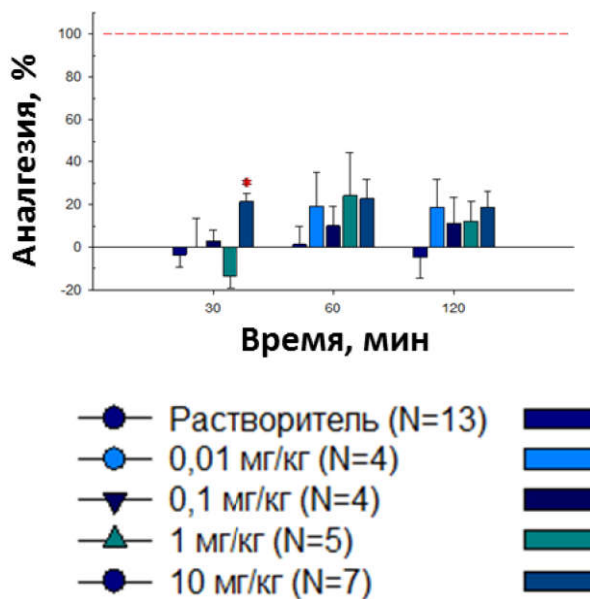


Рисунок 3.41. Анальгетическая активность соединения **71**.

В ходе исследований было также обнаружено, что фторированные орвинолы **69-71** не оказывали заметного влияния ни на общее состояние животных, ни на их двигательную активность. Кроме того, необходимо отметить, что ни в ходе экспериментов, ни в течение 7 суток после введения соединений в указанном диапазоне концентраций не погибло ни одно животное; это является косвенным свидетельством в пользу того, что соединения **69-71** и, возможно, другие С(21)-фторированные орвинолы обладают приемлемыми показателями острой токсичности.

Таким образом, проведенные *in vivo* фармакологические исследования серии 21,21,21-трифторорвинолов показали, что введение сразу трех атомов фтора в С(20)-фармакофорный фрагмент не устраняет их способности связываться с опиоидными рецепторами. Установлено, что С(21)-фторированные орвинолы могут проявлять разные профили активности. При этом среди соединений, близких по строению, профиль активности может определяться характером заместителя при атоме азота, причем это влияние, в принципе, соответствует обнаруженному ранее для других типов лигандов опиоидных рецепторов морфинавого ряда. Так, N-метил замещенный фторированный орвинол **69** проявил анальгетический эффект в течение 30-180 мин. на уровне, превосходящем морфин. Его аналог N-циклопропилметильный аналог **70** продемонстрировал свойства частичного

агониста опиоидных рецепторов, а *N*-аллильное производное **71** не проявляло анальгетической активности. Эти данные по взаимосвязи «структура-активность» могут в дальнейшем позволить вести более целенаправленный поиск соединений с заданным профилем активности среди С(21)-фторированных орвинолов.

В целом, экспериментальные данные по фармакологической активности свидетельствуют о том, что С(21)-фторированные орвинолы, по-видимому, представляют собой семейство лигандов опиоидных рецепторов, перспективное для поиска новых соединений с потенциально ценными фармакологическими профилями.

4. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все реакции проводили в атмосфере аргона с использованием растворителей, очищенных в соответствии со стандартными методиками. Приготовление реактивов Гриньяра осуществлялось по стандартным методикам. Коммерчески доступные реагенты использовались (если особо не оговорено) без предварительной очистки. 21,21,21-Трифтортевинон (**1**) был получен в соответствии с методом [12]. Тевиналь (**5**), тевинон (**27**) были получены из тебаина и метилвинилкетона или акролеина, соответственно, согласно методике [36]. Дигидротевинон (**33**) получали каталитическим гидрированием тевинона (**27**), согласно методике [36].

ЯМР спектры (^1H , ^{13}C , $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, ^{19}F) регистрировались на спектрометрах Bruker AvanceTM 400 (рабочая частота 400 МГц для ^1H , 100.62 МГц для ^{13}C и 376.5 МГц для ^{19}F) или Bruker AvanceTM 300 (рабочая частота 300 МГц для ^1H , 282 МГц для ^{19}F) в CDCl_3 . Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ , пики остаточного растворителя использовались в качестве внутреннего стандарта: 7.26 м.д. для ^1H в CDCl_3 , 77.0 м.д. для ^{13}C в CDCl_3 . Химические сдвиги ^{19}F измеряли относительно CFCl_3 в качестве внешнего стандарта. Для обозначения мультиплетности сигналов используются следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, ддд = дублет дублетов дублетов, т = триплет, дт = дублет триплетов, кв = квадруплет, м = мультиплет, уш. = уширенный сигнал. Константы спин-спинового взаимодействия (J) приведены в Гц.

Масс-спектры с ионизацией электроспреей (ESI) были получены на масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2020 High Performance Liquid Chromatograph Mass Spectrometer с прямым вводом образца в область ионизации. Для снятия спектров использовались растворы исследуемых соединений в ацетонитриле с концентрацией 10^{-6} М. Оптимальная скорость потока 0.4 мл/мин, температура линии десольватации/термического блока 250/400 °С, напряжение ионизации 4.5 кВ.

Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы на масс-спектрометре MaXis (Bruker Daltonics) с методом ионизации электроспреей.

Элементный анализ (С, Н, N, F) выполнен в лаборатории микроанализа ИНЭОС РАН.

Температура плавления соединений определялась с помощью прибора Electrorthermal 1002 MEL-TEMP® в капилляре.

Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках фирм Merck или Macherey-Nagel, содержащих люминесцентный индикатор ($\lambda = 254$ нм). Визуализацию хроматограмм проводили УФ-облучением ртутной лампой и/или выдерживанием пластинки в парах йода в течение 2-10 мин.

Колоночную хроматографию проводили на силикагеле Macherey-Nagel (размер частиц 40-60 мкм.).

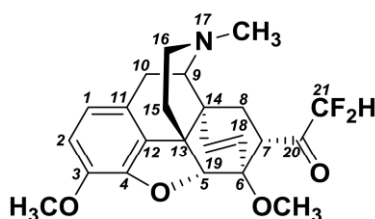
4.1. Синтез соединений

4.1.1. Дефторирование ди- и трифторметилкетонов **3** и **1** (общая методика **A**):

Колбу с магниевой стружкой (0.22 г, 9.20 ммоль) обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и сушили в вакууме. Затем добавляли ДМФА (15 мл) и TMSCl (2.30 мл, 18.4 ммоль) и охлаждали до 0 °С. Далее добавляли соответствующий кетон (0.50 г, ~1.20 ммоль) и перемешивали 4 часа при температуре 0 – -5 °С, после чего к реакционной смеси добавляли раствор HCl (15%-ый, 15 мл) и перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч. Затем реакционную смесь доводили до pH 10 25%-ым раствором аммиака и выливали в воду (500 мл). Продукт выделяли экстракцией CHCl_3 (3×50 мл), объединенные органические слои промывали водой (3×250 мл), сушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Полученную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{EtOAc} : n\text{-гексан} : \text{MeOH} : \text{NH}_3 = 1600 : 1600 : 15 : 1$).

(5*R*,6*R*,7*S*)-4,5*α*-Эпокси-7-(2,2-дифтор-1-оксоэтил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонизоморфинан (**3**):

По общей методике **A** из кетона **1** получали **3** (0.48 г, 64%) в виде желтого масла.

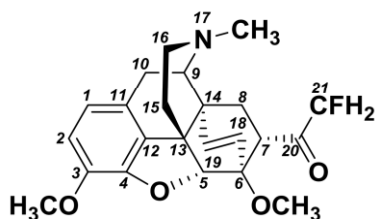


^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.63 + 6.55 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 7.7$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.89 (дд, $^2J = 54.4$ Гц, 1H, CF_2H), 5.82 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-18), 5.64 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-19), 4.60 (с, 1H, H-5), 3.81 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.64 (с,

3H, 6-OCH₃), 3.35 (дд, ³J = 7.3 Гц, 1H, H-7β), 3.27-3.16 (м, 2H, H-9, H-10β), 2.91-2.81 (м, 1H, H-8β), 2.60-2.50 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.48-2.30 (м, 2H, H-10α, H-16_{ак}), 2.37 (с, 3H, NCH₃), 2.01 (ддд, ²J = 13.0 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1H, H-15_{эк}), 1.90-1.82 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.55 (дд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 6.3 Гц, 1H, H-8α). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 199.67 (дд, ²J_{C-F} = 23.7 Гц, C-20), 147.74, 141.90, 137.39, 133.84, 128.12, 124.00, 119.65, 113.80, 110.52 (дд, ¹J_{C-F} = 252.1 Гц, CF₂H), 96.70, 82.71, 59.92, 56.71, 54.87, 47.53, 45.43, 44.72, 43.49, 43.32, 33.21, 29.07, 22.51. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -129.40 (д, ²J_{F-H} = 55.2 Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₅F₂NO₄' [M+H]⁺ 418.2; найдено *m/z*: [M+H]⁺ 418.4, [M+H+CH₃CN]⁺ 459.4. **HRMS (ESI):** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₅F₂NO₄' [M+H]⁺: 418.1830, найдено *m/z*: 418.1835.

(5R,6R,7S)-4,5α-Эпокси-7-(2-фтор-1-оксоэтил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (60):

По общей методике А из кетона 3 получали 60 (0.26 г, 56%) в виде желтого масла.

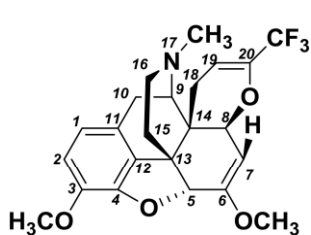


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.62 + 6.53 (AB-система, J_{AB} = 8.5 Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.86 (д, ³J = 8.5 Гц, 1H, H-18), 5.61 (д, ³J = 9.5 Гц, 1H, H-19), 5.04 + 4.92 (ABX-система, A = H-21_A, B = H-21_B, X = F, ²J_{AB} = 16.9 Гц, ²J_{AX} = 47.9 Гц, 1H, H-21_A), 4.85 + 4.73 (ABX-система, A = H-21_A, B = H-21_B, X = F, ²J_{AB} = 16.1 Гц, ²J_{BX} = 46.9 Гц, 1H, H-21_B), 4.55 (с, 1H, H-5), 3.81 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.63 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.26-3.18 (м, 2H, H-9, H-10β), 3.06-3.00 (м, 1H, H-8β), 2.89-2.81 (м, 1H, H-7β), 2.51 (дд, ²J = 11.9 Гц, ³J = 5.2 Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.46-2.38 (м, 2H, H-10α, H-16_{ак}), 2.35 (с, 3H, NCH₃), 1.97 (ддд, ²J = 12.9 Гц, ³J = 5.07 Гц, 1H, H-15_{эк}), 1.87-1.80 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.49 (дд, ²J = 12.6 Гц, ³J = 6.6 Гц, 1H, H-8α). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 205.72 (д, ²J_{C-F} = 16.2 Гц, C(O)), 147.82, 141.87, 137.03, 133.96, 128.24, 124.68, 119.57, 113.70, 94.63, 85.86 (д, ¹J_{C-F} = 182.0 Гц, CH₂F), 81.56, 59.91, 56.69, 54.48, 47.51, 45.44 (C-14, C-16), 43.52, 43.27, 33.35, 29.30, 22.44. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): -224.9 (т, J_{H-F} = 47.2 Гц, 1F, CH₂F). **Масс-спектр (ESI):** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₆FNO₄' [M+H]⁺: 400.2; найдено *m/z*: [M+H]⁺ 400.3. **HRMS (ESI)** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₆FNO₄' [M+H]⁺: 400.1924, найдено *m/z*: 400.1925.

4.1.2. Каталитическое гидрирование 21,21,21-трифтортевинона (1):

К раствору 21,21,21-трифтортевинона (1) (10.00 г, 0.02 моль) в уксусной кислоте (250 мл) был добавлен 10% Pd/C (0.30 г). Реакцию проводили при 60 атм и температуре 55-60 °С. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ¹H ЯМР спектроскопии. После 11 часов реакции конверсия составила 3%; после 25 часов – 15%. Затем к реакционной смеси добавили еще порцию катализатора 10% Pd/C (0.30 г). После 20 часов перемешивания в аналогичных условиях конверсия не изменилась и составила также 15%, после чего реакцию остановили. Катализатор отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме. Продукт выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl₃ : MeOH : NH₄OH = 1500 : 15 : 1) и получали 1.10 г (11 %) продукта **15** в виде бесцветного твердого вещества.

(8*S*,14*R*)-8,14-[(*Z*)-1-оксабут-2-ено]-8,14-дигидротебаин (15):



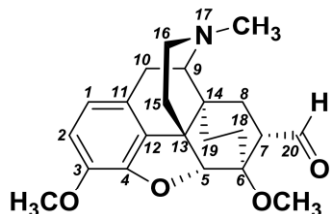
Т. пл.: 143-145°С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.65 + 6.73 (АВ-система, $J_{AB} = 8.2$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 5.48 (м, 1H, H-19), 4.78 (д, $^3J = 1.3$ Гц, 1H, H-7), 4.63 (д, $^3J = 1.3$ Гц, 1H, H-8), 4.39 (с, 1H, H-5), 3.86 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.53 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.29-3.36 (м, 1H, H-16_{эк}), 3.17 (д, $^2J = 18.8$ Гц, 1H, H-10 β), 3.02 (д, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, H-9), 2.45-2.59 (м, 2H, H-10 α + H-16_{ак}), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.25 (ддд, $^2J = 12.4$ Гц, $^3J = 5.0$ Гц, 1H, H-18_{ак}), 2.10 (ддд, $^2J = 12.2$ Гц, $^3J = 3.4$ Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.88 (дт, 1H, H-15_{ек}), 1.63 (м, 1H, H-18_{эк}); ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 153.11, 144.59, 143.41, 139.89 (кв, $^2J_{C,F} = 35.6$ Гц, $\underline{C}H-CF_3$), 128.99, 126.95, 119.96 (кв, $^1J_{C,F} = 270.0$ Гц, $\underline{C}F_3$), 118.86, 113.76, 103.15, 101.33, 87.11, 73.70, 57.59, 56.38, 54.99, 45.81, 44.71, 43.33, 39.76, 29.80, 22.17, 20.31; ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -72.53 (с, 3F, CF₃); HRMS (ESI) вычислено m/z 'C₂₃H₂₄F₃NO₄' [M + H]⁺: 436.1736, найдено m/z : 436.1730.

4.1.3. Каталитическое гидрирование тевинола (5):

К раствору тевинола (5) (1.00 г, 2.72 ммоль) в EtOH (75 мл) добавили 10% Pd/C (0.10 г) и гидрировали при 1 атм в течение 0.4 часа при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме и

получали смесь 18,19-дигидротевиналя (**7α-10**) и тевинолового спирта (**11**) в соотношении 10 : 1 (1.00 г) в виде желтого масла.

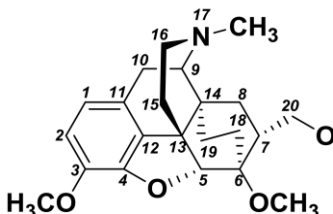
(5*R*,6*R*,7*S*)-4,5α-Эпокси-18,19-дигидро-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этаноморфинан-7-карбоксальдегид (7α-10):



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 9.90 (с, 1H, H-20), 6.72 + 6.60 (AB-система, $J_{AB} = 8.6$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 4.59 (с, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.50 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (дд, $^2J = 18.2$ Гц, 1H, H-10β), 2.96-2.87 (м, 1H, H-7β), 2.74 (д, $^3J = 6.1$ Гц, H-9), 2.70-2.60 (м, 1H, H-8β), 2.45 (дд, 1H, $^2J = 11.5$ Гц, $^3J = 4.8$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.37-2.20 (м, 2H, H-10α, H-16_{эк}), 2.30 (с, 3H, NCH₃), 2.03 (дд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.92 (дд, $^2J = 13.6$ Гц, $^3J = 5.51$ Гц, 1H, H-8α), 1.72-1.52 (м, 2H, H-15_{эк}, H-18), 1.44-1.31 (м, 1H, H-18), 1.14 (ддд, $^2J = 12.2$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, H-19), 0.85-0.70 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 203.11, 146.70, 141.85, 132.14, 128.46, 119.38, 113.83, 92.14, 77.29, 61.35, 56.65, 51.64, 48.59, 45.30, 45.18, 43.53, 35.55, 35.17, 28.50, 26.66, 21.99, 19.98. **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₂H₂₇NO₄' [M+H]⁺ 370.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 370.4.

Смесь 7α-10 и 11 (10 : 1): Найдено (%): С 71.15, Н 7.31, N 3.71; C₂₂H₂₇NO₄. Вычислено (%): С 71.52, Н 7.37, N 3.79.

(5*R*,6*R*,7*R*)-4,5α-Эпокси-18,19-дигидро-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этаноморфинан-7-метанол (11**):** Гидрирование проводили в течение 16 часов. После фильтрации катализатора и удаления растворителя в вакууме был получен продукт **11** (1.43 г, 97%) в виде желтого масла.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.69 + 6.56 (AB-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 4.46 (с, 1H, H-5), 3.85 (с, 4H, H-20, 3-OCH₃), 3.68 (уш. с., 1H, OH), 3.47 (уш. с., 4H, H-20, 6-OCH₃), 3.08 (д, $^2J = 18.2$ Гц, 1H, H-10β), 2.85-2.75 (м, 1H, H-8β), 2.61 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, H-9), 2.42 (дд, $^2J = 12.3$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.31-2.16 (м, 2H, H-10α, H-16_{эк}), 2.27 (с, 3H, NCH₃), 2.11-1.98 (м, 2H, H-7β, H-15_{эк}), 1.72-1.59 (м, 2H, H-15_{ак}, H-18), 1.55-1.46 (м, 1H, H-18), 0.97 (ддд, $^2J = 12.3$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, H-19), 0.80-0.67 (м, 2H, H-8α, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ

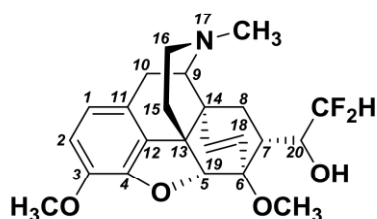
146.80, 141.77, 132.46, 128.59, 119.16, 113.97, 94.90, 79.20, 64.91, 61.29, 56.76, 52.29, 45.30, 45.22, 43.53, 38.27, 35.59, 35.16, 31.29, 28.99, 21.89, 21.89, 17.29. **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₂H₂₉NO₄' [M+H]⁺ 372.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 372.4. Найден (%): С 70.44, Н 7.66, N 3.62; C₂₂H₂₉NO₄. Вычислено (%): С 71.13, Н 7.87, N 3.77.

4.1.4. Дифторметилирование альдегидов (общая методика Б):

К раствору альдегида (2.71 ммоль) и Me₃SiCF₂H (1.00 г, 8.13 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли CsF (0.05 г, 0.35 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Затем добавляли раствор HCl (15%-ый, 15 мл) и перемешивали 1 ч. Далее реакцию смесь доводили до pH 10 25%-ым раствором аммиака, экстрагировали CHCl₃ (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (3×100 мл), сушили над Na₂SO₄. Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Полученную реакцию смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₃ = 1600 : 1600 : 15 : 1).

По общей методике **Б** из альдегида **5** (1.00 г, 2.71 ммоль) были получены продукты **6** (два C(20)-эпимера) и **7**.

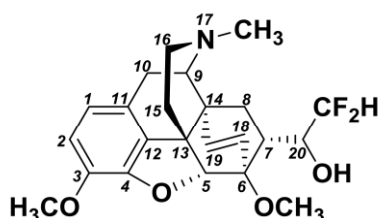
(5*R*,6*R*,7*R*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонизоморфинан (**6**):



6 (1^{ый} эпимер): желтое масло, 0.155 г, (14%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.61 + 6.52 (AB-система, $J_{AB} = 8.5$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.83 (д, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, H-18), 5.63 (ддд, $^2J = 55.1$ Гц, $^3J = 4.5$ Гц, 1H, CF₂H), 5.49 (д, $^3J = 9.0$ Гц, H-19), 4.61 (с, 1H, H-5), 4.15-4.08 (м, 1H, H-20), 3.85 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.64 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.24-3.17 (м, 2H, H-9, H-10β), 2.87-2.82 (м, 1H, H-8β), 2.57-2.50 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.46-2.38 (м, 2H, H-10α, H-16_{ак}), 2.39 (с, 3H, NCH₃), 2.18-2.15 (м, 1H, H-7β), 2.03-1.98 (м, 2H, H-15_{эк}, OH), 1.87-1.84 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.41 (дд, $^2J = 12.4$ Гц, $^3J = 7.8$ Гц, 1H, H-8α). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 148.11, 141.90, 136.45, 133.95, 126.91, 119.45, 115.87 (дд, $^1J_{C-F} = 239.0$ Гц), 113.46, 94.66, 79.71, 68.99 (дд, $^2J = 23.7$

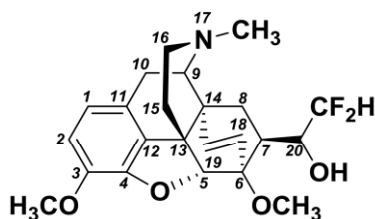
Гц, C-20), 60.09, 56.59, 52.77, 47.26, 45.58, 43.53, 42.92, 36.73, 36.69, 33.54, 29.27, 25.56, 22.39. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -130.12 + -131.97 (АВ-система, $J_{\text{F-F}} = 287.3$ Гц, 2F, CF_2H). Масс-спектр (ESI): вычислено m/z ' $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_4$ ' $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.2; найдено m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.3. HRMS (ESI) вычислено m/z ' $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_4$ ' $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1986, найдено m/z : 420.1987.



6 (2^{ой} эпимер): желтое масло, 0.032 г, (3%)

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.62 + 6.52 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.84 (м, 1H, H-18), 6.64 (ддд, $^2J = 56.3$ Гц, $^3J = 5.3$ Гц, 1H, CF_2H), 5.50 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-19), 4.59 (с, 1H, H-5), 4.18-4.08 (м, 1H, H-20), 3.81 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.60 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.25-3.17 (м, 2H, H-9, H-10 β), 2.86-2.79 (м, 1H, H-8 β), 2.55-2.50 (м, 1H, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.45-2.37 (м, 5H, NCH_3 , H-10 α , H-16 $_{\text{ак}}$), 2.18-2.15 (м, 1H, H-7 β), 2.05-1.95 (м, 2H, H-15 $_{\text{ЭК}}$, OH), 1.87-1.84 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 1.41 (дд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 7.0$ Гц, 1H, H-8 α). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 148.13, 141.92, 136.45, 133.96, 128.12, 126.92, 119.46, 115.87 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 244.8$ Гц, CF_2H), 113.47, 94.67, 79.72, 68.99 (дд, $^2J = 21.5$ Гц, C-20), 60.01, 56.60, 52.77, 47.27, 45.58, 43.53, 42.92, 36.59, 33.54, 25.51, 22.36. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -127.43 + -129.39 (АВ-система, $^2J_{\text{F-F}} = 287.9$ Гц, 2F, CF_2H). Масс-спектр (ESI): вычислено m/z ' $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_4$ ' $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.2; найдено m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 420.0. HRMS (ESI) вычислено m/z ' $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{NO}_4$ ' $[\text{M}+\text{H}]^+$: 420.1986, найдено m/z : 420.1976.

(5R,6R,7S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонорморфинан (7): бесцветные кристаллы, 0.015 г (1%).

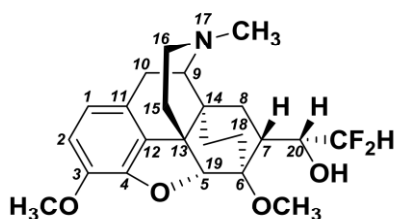


^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.62 + 6.52 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 285.6$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.12 (д, $^3J = 8.9$ Гц, H-18), 5.68 (ддд, $^2J_{\text{F-H}} = 56.8$ Гц, $^3J_{\text{F-H}} = 5.6$ Гц, CF_2H), 5.46 (д, $^3J = 9.0$ Гц, H-19), 5.11 (с, 1H, H-5), 4.38-4.29 (м, 1H, H-20), 3.84 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.61 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.28-3.19 (м, 2H, H-9, H-10 β), 2.96-2.85 (м, 2H, H-8 β , H-7 α), 2.54-2.49 (м, 1H, H-16 $_{\text{ЭК}}$), 2.46-2.42 (м, 1H, H-16 $_{\text{ак}}$), 2.41-2.35 (м, 1H, H-10 α), 2.37 (с, 3H, NCH_3), 1.95-2.05 (м, 1H, H-15 $_{\text{ЭК}}$),

1.59-1.54 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.36-1.27 (м, 1H, H-8 α). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 147.69, 142.12, 136.38, 135.93, 128.54, 127.76, 119.07, 116.43 (дд, ¹J_{C-F} = 243.7 Гц, CF₂H), 113.69, 93.47, 80.70, 67.57 (дд, ²J = 23.7 Гц, C-20), 60.92, 56.87, 52.55, 46.97, 45.56, 43.56, 43.22, 40.14, 29.72, 29.23, 22.46. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -126.50 + -129.39 (АВ-система, ²J_{F-F} = 279.7 Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₇F₂NO₄' [M+H]⁺ 420.2; найдено *m/z*: [M+H]⁺ 420.0. **HRMS (ESI)** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₇F₂NO₄' [M+H]⁺: 420.1986, найдено *m/z*: 420.2001.

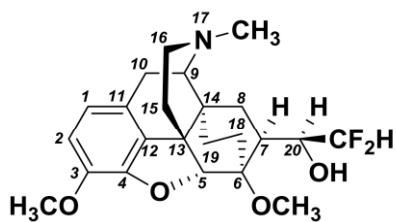
По общей методике **Б** из альдегида 7 α -10 (1.00 г, 2.70 ммоль) были получены продукты 20R-12 и 13

(5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзомерфинан (20R-12): 0.524 г (46%), желтое масло.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.71 + 6.59 (АВ-система, J_{AB} = 7.9 Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.67 (ддд, ²J_{F-H} = 56.7 Гц, ³J_{F-H} = 5.5 Гц, 1H, CF₂H), 4.48 (с, 1H, H-5), 4.30-4.18 (м, 1H, H-20), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.41 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, ²J = 18.2 Гц, 1H, H-10 β), 2.72 (д, ³J = 5.5 Гц, 1H, H-9), 2.68-2.56 (м, 1H, H-8 β), 2.51-2.38 (м, 2H, H-7 β , H-16_{эк}), 2.37-2.21 (м, 2H, H-10 α , H-16_{ак}), 2.31 (с, 3H, NCH₃), 2.12-1.97 (м, 2H, H-15_{эк}, OH), 1.81-1.65 (м, 3H, H-8 α , H-15_{ак}, H-18), 1.39-1.52 (м, 1H, H-18), 1.23-1.11 (м, 1H, H-19), 0.79-0.66 (м, 1H, H-19). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 146.93, 141.76, 132.43, 128.62, 119.14, 116.11 (дд, ¹J_{C-F} = 243.9 Гц, CF₂H), 113.60, 92.03, 75.71, 68.16 (дд, ²J_{C-F} = 24.8 Гц, C-20), 61.58, 56.59, 50.77, 45.33, 45.16, 43.55, 35.73, 35.45, 34.80 28.83, 25.76, 21.94, 20.36. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -126.50 + -129.39 (АВ-система, ²J_{F-F} = 279.7 Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺ 422.2; найдено *m/z*: [M+H]⁺ 422.4, [M+H+CH₃CN]⁺ 463.4. **HRMS (ESI):** вычислено *m/z* 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺: 422.2143, найдено *m/z*: 422.2153. Найдено (%): С 64.98, Н 6.87, N 3.65, F 8.43; C₂₃H₂₉F₂NO₄. Вычислено (%): С 65.54, Н 6.94, N 3.32, F 9.01.

(5*R*,6*R*,7*S*,20*S*)-4,5*α*-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (**13**): 0.091 г (8%), бесцветные кристаллы (из MeOH).



Т. пл.: 193-194 °С. $^1\text{H ЯМР}$ (300 МГц, CDCl_3): δ 6.70 + 6.57 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 7.9$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.70 (ддд, $^2J = 56.9$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, CF_2H), 5.01 (с, 1H, H-5), 4.39-4.08 (м, 2H, H-20, OH), 3.87 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.35 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.12 (д, $^2J = 18.9$ Гц, 1H, H-10 β), 3.00-2.89 (м, 1H, H-7 α), 2.88-2.70 (м, 2H, H-8 β , H-9), 2.49-2.39 (м, 1H, H-16 эк), 2.39-2.17 (м, 3H, H-10 α , H-15 эк , H-16 ак), 2.31 (с, 3H, NCH_3), 1.54-1.32 (м, 4H, H-8 α , H-15 ак , H-18, H-18), 1.28-1.13 (м, 1H, H-19), 1.00-0.86 (м, 1H, H-19). $^{13}\text{C ЯМР}$ (101 МГц, CDCl_3): δ 146.60, 141.73, 133.76, 128.22, 118.83, 116.44 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 244.0$ Гц, CF_2H), 114.37, 92.64, 76.04, 68.01 (дд, $^2J_{\text{C-F}} = 25.5$ Гц, C-20), 62.24, 57.02, 51.03, 45.22, 43.86, 43.59, 39.20, 36.05, 32.04, 28.86, 26.89, 22.12, 21.42. $^{19}\text{F ЯМР}$ (282 МГц, CDCl_3): δ -126.53 + -130.22 (АВ-система, $^2J_{\text{F-F}} = 287.7$ Гц, $^2J_{\text{F-H}} = 57.1$ Гц, $^3J_{\text{F-H}} = 14.0$ Гц, 2F, CF_2H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z ' $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_4$ ' $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.2; найдено m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 422.4, $[\text{M}+\text{H}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$ 463.4. Найдено (%): С 65.69, Н 6.70, N 3.37, F 8.96; $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{NO}_4$. Вычислено (%): С 65.54, Н 6.94, N 3.32, F 9.01.

4.1.5. Окисление вторичных 21,21-дифторированных спиртов по Десс-Мартину (общая методика В):

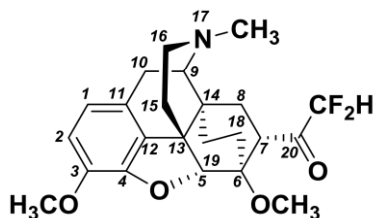
К раствору соответствующего спирта (1.00 г, ~2.40 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (3.00 г, 7.10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре 24 ч. Затем добавляли NaOH (1 Н вод. раствор, 40 мл) и перемешивали еще 1 ч. И экстрагировали CHCl_3 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме.

(5*R*,6*R*,7*S*)-4,5*α*-Эпокси-7-(2,2-дифтор-1-оксоэтил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (**3**):

По общей методике В из смеси С(20)-эпимерных спиртов **6** (0.07 г, 0.17 ммоль) был получен кетон **3** (0.045 г, 64%) в виде желтого масла.

(5*R*,6*R*,7*S*)-4,5*α*-Эпокси-7-(2,2-дифтор-1-оксоэтил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (4):

По общей методике **В** из спирта **20*R*-12** (3.40 г, 8.00 ммоль) был получен кетон **4** (2.80 г, 84%) в виде желтого масла.



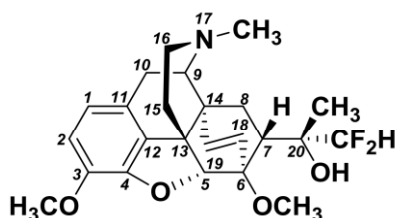
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.72 + 6.60 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.88 (дд, $^2J = 54.4$ Гц, 1H, CF₂H), 4.51 (с, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.45-3.35 (м, 4H, H-7β, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10β), 2.78-2.66 (м, 2H, H-8β, H-9), 2.49-2.41 (м, 1H, H-16_{э_к}), 2.36-2.20 (м, 2H, H-10α, H-16_{а_к}), 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.04 (ддд, $^2J = 12.9$ Гц, $^3J = 6.0$ Гц, 1H, H-15_{э_к}), 1.81 (дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, H-8α), 1.73-1.59 (м, 2H, H-15_{а_к}, H-18), 1.43-1.29 (м, 2H, H-18, H-19), 0.81-0.70 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 201.08 (дд, $^2J_{C-F} = 24.2$ Гц, C-20), 146.60, 141.84, 132.13, 128.65, 119.45, 114.10, 110.76 (дд, $^1J_{C-F} = 250.9$ Гц, CF₂H), 94.97, 78.49, 61.15, 56.77, 52.81, 46.20, 45.11, 44.96, 43.48, 35.62, 29.53, 28.42, 22.00, 17.01. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -130.04 (д, $^2J_{F-H} = 53.2$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺ 422.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 422.4. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₃H₂₇F₂NO₄' [M+H]⁺: 420.1986, найдено m/z : 420.1982.

4.1.6. Дифторметилирование енолизуемых кетонов (общая методика Г):

К раствору кетона (2.62 ммоль), ГМФТА (2.20 мл) (или DMPU (1.60 мл)) в ТГФ (15 мл) добавляли CsF (0.4 г, 2.62 ммоль). Затем добавляли Me₃SiCF₂H (0.98 г, 7.86 ммоль) и перемешивали при кипячении в течение 24 ч, после чего к реакционной смеси добавляли раствор HCl (15%-ый, 15 мл) и перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), обрабатывали водным раствором аммиака до pH 10, экстрагировали смесью гексан : этилацетат (1 : 1, 3×50 мл), объединенные органические слои промывали рассолом (3×100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Полученную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₃ = 1600 : 1600 : 15 : 1).

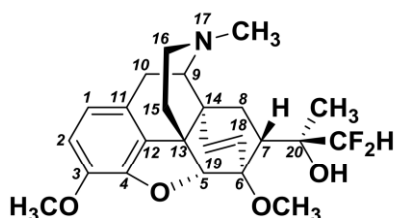
По общей методике Г из кетона 27 (1.00 г, 2.62 ммоль) были получены продукты 20R-25 и 20S-25.

(5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (20R-25): 0.083 г (7%), бесцветные кристаллы (из MeOH).



Т. пл.: 155-156 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.63 + 6.53 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.93 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-18), 5.69 (дд, $^2J = 55.9$ Гц, 1H, CF_2H), 5.54 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-19), 4.86 (с, 1H, OH), 4.52 (с, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.78 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.21 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 3.15 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, H-9), 2.90-2.82 (м, 1H, H-8 β), 2.52 (дд, $^2J = 11.6$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, 1H, H-16 эк), 2.44-2.33 (м, 2H, H-10 α , H-16 ак), 2.37 (м, 3H, NCH₃), 2.10 (ддд, $^2J = 8.7$ Гц, $^3J = 4.0$ Гц, 1H, H-7 β), 1.95 (ддд, $^2J = 12.9$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, H-15 ак), 1.89-1.82 (м, 1H, H-15 эк), 1.27-1.18 (м, 1H, H-8 α), 1.19 (с, 3H, CH₃). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 147.87, 141.80, 137.15, 134.06, 128.26, 123.62, 119.51, 116.04 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 249.4$ Гц, CF_2H), 113.84, 98.87, 83.17, 74.65 (дд, $^2J_{\text{C-F}} = 19.2$ Гц, C-20), 59.87, 56.79, 55.41, 46.90, 46.54, 45.44, 43.53, 42.69, 33.62, 28.98, 22.23, 19.40. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -125.17 + -130.50 (АВ-система, $J_{\text{F-F}} = 280.7$ Гц, 2F, CF_2H). **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺: 434.2143, найдено m/z : 434.2143.

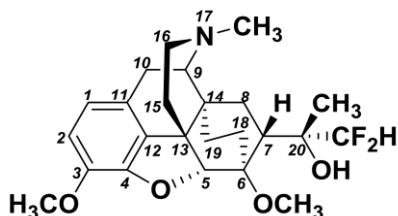
(5R,6R,7R,20S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (20S-25): 0.023 г (3%), желтое масло.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.63 + 6.53 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.97 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, H-18), 5.66 (дд, $^2J = 55.7$ Гц, 1H, CF_2H), 5.51 (д, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, H-19), 5.09 (с, 1H, OH), 4.56 (с, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.79 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.22 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 3.14 (д, $^3J = 7.4$ Гц, 1H, H-9), 2.88-2.97 (м, 1H, H-8 β), 2.51 (дд, $^2J = 11.9$ Гц, $^3J = 4.9$ Гц, 1H, H-16 эк), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.33-2.42 (м, 2H, H-10 α , H-16 ак), 2.23 (м 1H, H-7 β), 1.84 (д,

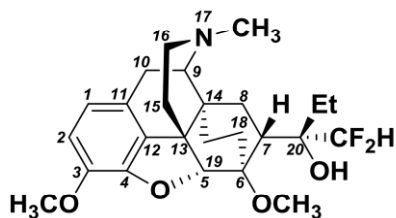
$^2J = 12.3$ Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.09 (с, 3H, CH₃), 0.98-1.06 (м, 1H, H-15_{эк}), 0.89-0.96 (м, 1H, H-8 α). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 147.94, 141.77, 136.38, 134.10, 128.36, 124.56, 119.46, 117.66 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 248.15$ МГц, CF₂H), 113.83, 99.38, 83.36, 74.92, 59.82, 56.80, 55.45, 46.97, 45.40, 43.53, 42.92, 42.61, 33.54, 29.04, 22.29, 18.82. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -129.08 + -134.98 (АВ-система, $J_{\text{F-F}} = 273.6$ Гц, 2F, CF₂H). HRMS (ESI): вычислено m/z 'C₂₄H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺: 434.2143, найдено m/z : 434.2135.

(5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20R-19): По общей методике Г из кетона **33** (1.00 г, 2.62 ммоль) был получен спирт **20R-19** (0.391 г, 35%) в виде бесцветных кристаллов (из MeOH).



Т. пл.: 141-143 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.71 + 6.58 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.8$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.00 (дд, $^2J = 55.4$ Гц, 1H, CF₂H), 4.95 (с, 1H, OH), 4.37 (д, $^4J = 2.1$ Гц, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.55 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 2.79-2.72 (м, 1H, H-8 β), 2.65 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 2.43 (дд, $^2J = 11.6$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.32-2.25 (м, 1H, H-16_{ак}), 2.30 (с, 3H, NCH₃), 2.21 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1H, H-10 α), 2.09-2.04 (м, 1H, H-15_{эк}), 2.00-1.93 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, 1H, H-7 β), 1.92-1.83 (м, 1H, H-18), 1.69-1.65 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.54-1.46 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.31 (с, 3H, CH₃), 1.11 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-19), 0.76-0.67 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 146.82, 141.74, 132.21, 128.84, 119.34, 116.96 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 248$ Гц, CF₂H), 114.19, 97.07, 79.60, 75.25 (дд, $^2J_{\text{C-F}} = 20.5$ Гц, C-20), 61.12, 56.87, 52.97, 47.33, 46.12, 45.11, 43.50, 35.87, 35.58, 30.01, 29.05, 21.90, 19.00, 17.95. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -121.35 + -130.16 (АВ-система, $J_{\text{F-F}} = 282.9$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₃₁F₂NO₄' [M+H]⁺ 436.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 436.4. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₃₁F₂NO₄' [M+H]⁺: 436.2299, найдено m/z : 436.2285. Найдено (%): С 66.04, Н 7.19, N 3.21, F 8.68; C₂₄H₃₁F₂NO₄. Вычислено (%): С 66.19, Н 7.18, N 3.22, F 8.72.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)пропил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*R*-21): По общей методике Г из кетона **34** (0.36 г, 0.90 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 1600 : 1600 : 15 : 1) был получен спирт **20*R*-21** (0.018 г, 5%) в виде желтого масла.



¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.72 + 6.58 (AB-система, $J_{AB} = 7.9$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.01 (дд, $^2J = 55.8$ Гц, 1H, CF₂H), 5.14 (с, 1H, OH), 4.39 (с, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.56 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 2.80-2.70 (м, 1H, H-8 β), 2.64 (д, $^3J = 5.9$ Гц, 1H, H-9), 2.43 (дд, $^2J = 12.0$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.26-2.34 (м, 1H, H-16_{ак}), 2.34-2.26 (м, 1H, H-10 α), 2.11-2.02 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.98-1.84 (м, 2H, H-7 β , H-18), 1.84-1.75 (м, 1H, H-15), 1.73-1.63 (м, 2H, CH₂CH₃), 1.59-1.49 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.18-1.08 (м, 1H, H-19), 1.05 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H, CH₂CH₃), 0.77-0.66 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.82, 141.70, 132.19, 128.92, 119.31, 117.43 (дд, $^1J_{C-F} = 247.3$ Гц, CF₂H), 114.05, 97.38, 79.64, 77.18, 61.06, 56.82, 53.02, 46.15, 45.08, 43.57, 35.84, 35.62, 29.22, 29.17, 29.00, 22.84, 21.88, 17.89, 7.03. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -124.83 + -131.16 (AB-система, $J_{F-F} = 282.4$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₅H₃₃F₂NO₄' [M+H]⁺ 450.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 450.4. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₅H₃₃F₂NO₄' [M+H]⁺: 450.2456, найдено m/z : 450.2480.

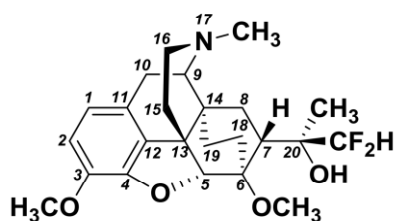
4.1.7. Реакции RMgX с 21,21-дифторкетонами (общая методика Д):

К раствору соответствующего кетона в Et₂O по каплям прибавляли раствор RMgX в Et₂O и перемешивали при 20 °С необходимое время. Реакционную смесь разлагали NH₄Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*S*-25): Кетон **3** (0.12 г, 0.29 ммоль) взаимодействовал с MeMgI (0.30 мл, 1.70 М раствор в Et₂O) по общей методике Д. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии

на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₃ = 1600 : 1600 : 15 : 1) и получали 20*S*-**25** (0.10 г, 73%) и 20*R*-**25** (0.003 г, 3%).

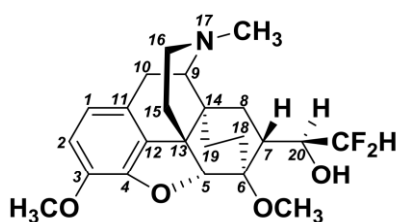
(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*S*-19**):** Кетон **4** (0.50 г, 1.20 ммоль) взаимодействовал с MeMgI (1.10 мл, 1.70 М раствор в Et₂O) по общей методике Д с образованием чистого (по ЯМР) продукта 20*S*-**19** (0.46 г, 88%). Перекристаллизацией из метанола были получены бесцветные кристаллы 20*S*-**19** (0.24 г, 46%).



Т. пл.: 125-127 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 6.71 + 6.58 (АВ-система, $J_{AB} = 7.9$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.68 (дд, $^2J = 56.2$ Гц, 1H, CF₂H), 4.88 (с, 1H, OH), 4.41 (с, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.54 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10β), 2.88-2.77 (м, 1H, H-8β), 2.66 (д, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, H-9), 2.43 (дд, $^2J = 11.5$ Гц, $^3J = 5.3$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.33-2.11 (м, 3H, H-10α, H-15_{эк}, H-16_{ак}), 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.01 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, H-7β), 1.80-1.72 (м, 2H, H-18, H-18), 1.64 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.41-1.31 (м, 1H, H-8α), 1.39 (с, 3H, CH₃), 1.14-0.99 (м, 1H, H-19), 0.83-0.66 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.82, 141.70, 132.36, 128.79, 119.30, 117.68 (дд, $^1J_{C-F} = 243.1$ Гц, CF₂H), 114.13, 96.26, 79.58, 75.72 (дд, $^2J = 21.6$ Гц, C-20), 61.17, 56.84, 52.80, 45.86, 45.08, 43.52, 41.45, 35.82, 35.46, 30.21, 29.59, 21.94, 18.60, 18.08. **¹⁹F NMR** (282 МГц, CDCl₃): δ -130.16 + -133.85 (АВ-система, $^2J_{F-F} = 275.4$ Гц, $^2J_{F-H} = 55.6$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₃₁F₂NO₄' [M+H]⁺ 436.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 436.4, [M+H+CH₃CN]⁺ 477.4. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₃₁F₂NO₄' [M+H]⁺: 436.2299, найдено m/z : 436.2291.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*S*-12**):**

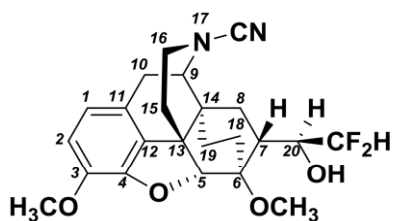
Кетон **4** (0.10 г, 0.24 ммоль) взаимодействовал с EtMgBr (0.18 мл, 1.6 М раствор в Et₂O) или *изо*-PrMgBr (0.10 мл, 2.90 М раствор в Et₂O) по общей методике Д. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₃ = 1600 : 1600 : 15 : 1) и получали 20*S*-**12** (0.06 г, 60%) в виде бесцветного масла.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.73 + 6.60 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.86 (дд, $^2J = 54.4$ Гц, 1H, CF₂H), 5.55 (с, 1H, OH), 4.49 (с, 1H, H-5), 4.03 (дд, $^3J = 10.3$ Гц, 1H, H-20), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.54 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10β), 2.93-2.78 (м, 1H, H-8β), 2.66 (д, $^3J = 6.7$ Гц, 1H, H-9), 2.45 (дд, $^2J = 12.2$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, H-16_{эК}), 2.36-1.96 (м, 5H, H-7β, H-10α, H-15_{ак}, H-15_{эК}, H-16_{ак}), 2.29 (с, 3H, NCH₃), 1.85-1.52 (м, 2H, H-18, H-18), 1.19 (дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, H-8α), 1.07 (ддд, $^2J = 12.2$ Гц, $^3J = 6.0$ Гц, 1H, H-19), 0.89-0.73 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.60, 141.86, 132.31, 128.50, 119.46, 116.20 (дд, $^1J_{C-F} = 244.6$ Гц, CF₂H), 114.20, 94.48, 79.22, 73.73 (дд, $^2J_{C-F} = 19.6$ Гц, C-20), 61.22, 56.81, 52.58, 45.12, 44.91, 43.50, 36.18, 35.12, 35.01, 30.58, 28.97, 21.96, 17.65. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -129.10 + -131.12 (АВ-система, $^2J_{F-F} = 283.1$ Гц, $^2J_{F-H} = 55.6$ Гц, $^3J_{F-H} = 14.6$ Гц, 2F, CF₂H). **HRMS (ESI)**: вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺: 422.2143, найдено m/z : 422.2138.

4.1.8. (5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-циано-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20):

К спирту 20*S*-12 (0.23 г, 0.55 ммоль) добавили BrCN (2.75 мл, 0.80 М раствор в CHCl₃) и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь промыли разбавленной HCl и водой, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Перекристаллизацией из метанола было получено соединение **20** (0.056 г, 24%) в виде бесцветных кристаллов.



¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.78 + 6.65 (АВ-система, $J_{AB} = 7.4$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.88 (дд, $^2J = 54.2$ Гц, 1H, CF₂H), 5.20 (с, 1H, OH), 4.47 (с, 1H, H-5), 4.03 (дд, $^2J = 22.2$ Гц, $^3J = 10.7$ Гц, 1H, H-20), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.53 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.40 (д, $^3J = 6.17$ Гц, 1H, H-9), 3.30-3.22 (м, 2H, 2H-16), 3.15 (д, $^2J = 18.9$ Гц, H-10β), 2.94 (дд, $^2J = 18.9$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-10α), 2.68-2.58 (м, 1H, H-8β), 2.21-2.07 (м, 2H, H-7β, H-15_{ак}), 1.87-1.71 (м, 2H, H-15_{эК}, H-18), 1.70-1.60 (м, 1H, H-18), 1.45 (дд, $^2J = 13.4$ Гц, $^3J = 7.2$ Гц, 1H, H-8α), 1.17 (ддд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-19), 0.80-0.68 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.87, 142.53, 130.32, 125.71, 120.06, 117.89, 116.50 (дд, $J_{C-F} = 242.11$ Гц, CF₂H), 114.84,

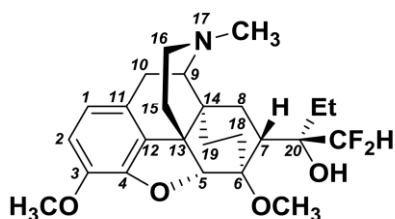
94.34, 78.55, 73.34 (дд, $^2J_{C-F} = 20.20$ Гц, C-20), 59.43, 56.73, 52.78, 44.59, 41.53, 36.33, 34.59, 32.94, 31.61, 29.75, 28.28, 17.32. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ -125.79 + -131.50 (АВ-система, $^2J_{F-F} = 285.3$ Гц, $^2J_{F-H} = 56.3$ Гц, $^3J_{F-H} = 12.2$ Гц, 2F, CF_2H). Найдено (%): С 62.93, Н 5.94, N 6.46, F 8.09; $C_{23}H_{26}N_2O_4$. Вычислено (%): С 63.88, Н 6.06, N 6.48, F 8.79.

4.1.9. Реакции RLi с кетоном 4 (общая методика E):

К раствору кетона **4** в Et_2O или ТГФ при -78 °С добавляли по каплям раствор RLi, полученную реакционную смесь перемешивали требуемое время. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, разлагали с помощью NH_4Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали Et_2O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме.

(5R,6R,7R,20S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20S-19): Кетон **4** (0.10 г, 0.24 ммоль) взаимодействовал с MeLi (0.50 мл, 0.90 М раствор в Et_2O) согласно общей методике E. Перекристаллизацией из EtOH был выделен продукт 20S-19 (0.05 г, 32%).

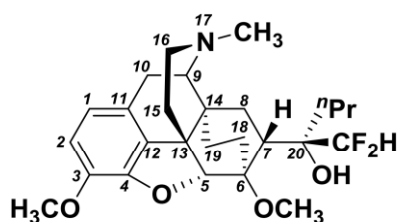
(5R,6R,7R,20S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)пропил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20S-21): Кетон **4** (0.10 г, 0.24 ммоль) взаимодействовал с EtLi (2.40 мл, 0.20 М раствор в *n*-пентане) согласно общей методике E. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : $NH_4OH = 1600 : 1600 : 15 : 1$) был выделен продукт 20S-21 (0.046 г, 41%).



1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 6.72 + 6.58 (АВ-система, $J_{AB} = 8.3$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.71 (дд, $^2J = 55.3$ Гц, 1H, CF_2H), 4.85 (с, 1H, OH), 4.42 (с, 1H, H-5), 3.54 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.42 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 2.89-2.90 (м, 1H, H-8 β), 2.65 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 2.42 (дд, $^2J = 12.0$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.28-2.17 (м, 3H, H-16_{ак}, CH_2CH_3). 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.09-

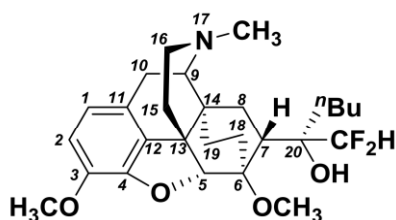
2.16 (м, 2H, H-7 β , H-10 α), 1.90-1.85 (м, 1H, H-18), 1.84-1.77 (м, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.77-1.71 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 1.68-1.62 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.48-1.39 (м, 1H, H-19), 1.04 (т, $^3J = 7.3$ Гц, 3H, CH₃), 0.80-0.71 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 146.85, 141.67, 132.47, 128.91, 119.24, 118.15 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 247.8$ Гц), 114.15, 96.71, 79.57, 77.31, 61.19, 56.88, 52.84, 45.90, 45.08, 43.53, 41.40, 41.36, 35.87, 35.46, 29.67, 25.83, 21.97, 18.21, 7.46. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -127.93 + -137.53 (АВ-система, $^2J_{\text{F-F}} = 277.0$ Гц, 2F, CF₂H). HRMS (ESI): вычислено m/z 'C₂₅H₃₃F₂NO₄' [M+H]⁺: 450.2456, найдено m/z : 450.2454.

(5R,6R,7R,20S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)бутил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20S-22): Кетон **4** (0.10 г, 0.24 ммоль) взаимодействовал с *n*-PrLi (1.40 мл, 0.40 М раствор в *n*-пентане) согласно общей методике **Е**. Перекристаллизацией из EtOH был выделен продукт **20S-22** (0.036 г, 32%).



Т. пл.: 106-108 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.72 + 6.58 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.4$ Гц, H-2 + H-1), 5.70 (дд, $^2J = 55.7$ Гц, 1H, CF₂H), 4.93 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H, OH), 4.42 (с, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.54 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.4$ Гц, 1H, H-10 β), 2.90-2.67 (м, 1H, H-8 β), 2.65 (д, $^3J = 5.9$ Гц, 1H, H-9), 2.43 (дд, $^2J = 11.2$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.33-2.14 (м, 3H, H-7 β , H-10 α , H-16 $_{\text{ак}}$), 2.03 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 1.95-1.87 (м, 1H, H-22), 1.85-1.60 (м, 5H, H-15 $_{\text{эк}}$, H-18, H-18, H-22, H-23), 1.49-1.33 (м, 2H, H-8 α , H-23), 1.09 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 7.0$ Гц, 1H, H-19), 0.95 (т, $^3J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃), 0.82-0.69 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 146.84, 141.66, 132.50, 128.95, 119.24, 118.16 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 246.7$ Гц, CF₂H), 114.15, 96.69, 79.63, 77.25, 61.16, 56.90, 52.86, 45.92, 45.06, 43.54, 41.44, 36.63, 35.88, 35.50, 29.69, 29.65, 21.94, 18.22, 16.20, 15.12. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -125.27 + -136.77 (АВ-система, $^2J_{\text{F-F}} = 279.7$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₆H₃₅F₂NO₄' [M+H]⁺ 464.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 464.4, [M+H+CH₃CN]⁺ 505.5. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₆H₃₅F₂NO₄' [M+H]⁺: 464.2612, найдено m/z : 464.2599.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)пентил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*S*-23): Кетон **4** (0.225 г, 0.54 ммоль) взаимодействовал с *n*-BuLi (0.80 мл, 1.60 М раствор в *n*-гексане) согласно общей методике **Е**. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 1600 : 1600 : 15 : 1) был выделен продукт **20*S*-23** (0.06 г, 25%).

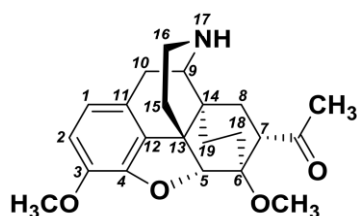


Т. пл.: 106-108 °С. **¹H ЯМР** (400 ЯМР, CDCl₃) δ : 6.71 + 6.58 (AB-система, $J_{AB} = 8.3$ Гц, H-2 + H-1), 5.70 (дд, $^2J = 55.8$ Гц, 1H, CF₂H), 4.93 (д, $J = 4.9$ Гц, 1H, OH), 4.42 (с, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.54 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 2.88-2.79 (м, 1H, H-8 β), 2.65 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 2.43 (дд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 5.1$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.31-2.17 (м, 3H, H-10 α , H-15_{эк}, H-16_{ак}), 2.29 (с, 3H, NCH₃), 2.04 (дд, $^3J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, H-7 β), 1.97-1.90 (м, 1H, H-16_{ак}), 1.86-1.59 (м, 6H, (CH₂)₃CH₃), 1.47-1.39 (м, 1H, H-18), 1.36-1.30 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.08 (ддд, $^2J = 12.1$ Гц, $^3J = 6.0$ Гц, 1H, H-19), 0.92 (т, $^3J = 6.9$ Гц, 3H, CH₃), 0.81-0.70 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.82, 141.85, 132.47, 128.93, 119.24, 118.14 (дд, $^1J_{C-F} = 248.6$ Гц, CF₂H), 114.12, 96.70, 79.62, 77.28, 61.15, 56.88, 52.86, 45.92, 45.05, 43.54, 41.48, 41.43, 35.87, 35.48, 33.04, 29.66, 25.00, 23.75, 21.94, 18.23, 14.07. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -125.23 + -136.87 (AB-система, $^2J_{F-F} = 275.5$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₇H₃₇F₂NO₄' [M+H]⁺ 478.3; найдено m/z : [M+H]⁺ 478.5, [M+H+CH₃CN]⁺ 519.5. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₇H₃₇F₂NO₄' [M+H]⁺: 478.2769, найдено m/z : 478.2761.

4.1.10. *N*-нор-18,19-дигидротевинона гидрохлорида (**54**):

К раствору **33** (5.00 г, 13.00 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при кипячении и перемешивании по каплям добавляли диэтиазодикарбоксилат (3.16 мл, 20.32 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч, затем добавляли гидрохлорид пиридина (5.50 г, 22.10 ммоль) и перемешивали еще 30 мин при комнатной температуре. Осадок, образовавшийся за ночь, отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом и сушили в вакууме. Получали **54** (4.00 г, 76%) в виде порошка бежевого цвета. Навеску **54** (0.20 г, 0.49 ммоль) растворяли в воде (15 мл),

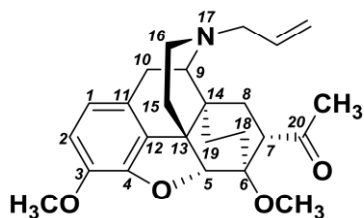
доводили до pH 10 водным раствором аммиака и экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме и получали соответствующий амин (0.13 г, 72%) в виде бесцветного маслообразного вещества. Спектральные данные приведены для основания.



^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.70 + 6.57 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 4.43 (с, 1H, H-5), 3.85 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.41 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11-2.84 (м, 5H, H-8 β , H-9, H-10 α , H-10 β , H-16 ак), 2.75 (дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 5.0$ Гц, 1H, H-16 эк), 2.57-2.42 (м, 1H, H-7 β), 2.25 (с, 3H, CH₃), 1.90 (ддд, $^2J = 12.9$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, H-18), 1.77 (дд, $^2J = 13.0$ Гц, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-8 α), 1.60 (дд, $^2J = 13.0$ Гц, 1H, H-15 эк), 1.56-1.42 (м, 2H, H-15 ак , H-18), 1.35-1.23 (м, 1H, H-19), 0.74-0.60 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 210.67, 146.80, 141.87, 132.34, 128.66, 119.24, 114.00, 95.04, 56.72, 54.16, 52.26, 49.47, 46.63, 37.03, 34.92, 34.75, 34.10, 33.82, 29.85, 28.58, 17.67, 14.45.

4.1.11. *N*-Аллил-*N*-нор-18,19-дигидротевинон (55):

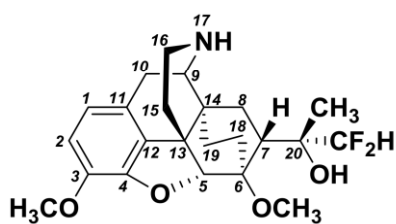
К раствору гидрохлорида *N*-нор-18,19-дигидротевинона (54) (0.50 г, 1.23 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавили бромистый аллил (0.16 г, 1.35 ммоль) и NaHCO_3 (0.13 г, 1.60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 90 °С, затем охлаждали до 20 °С, выливали в воду (25 мл) и экстрагировали CHCl_3 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×100 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме и получали 55 (0.36 г, 64%) в виде желтого масла.



^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.71 + 6.58 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.82-5.65 (м, 1H, $\text{H}_{\text{аллил}}(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)$), 5.17 (д, $^2J = 17.0$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аллил}}(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (транс)), 5.09 (д, $^2J = 10.4$ Гц, 1H, $\text{H}_{\text{аллил}}(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ (цис)), 4.48 (с, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.43 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.10-2.97 (м, 4H, H-10 β , H-16 эк , $\text{H}_{\text{аллил}}(-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2)$), 2.85 (д, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, H-9), 2.76-2.67 (м, 1H, H-8 β), 2.53 (дд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, H-16 ак), 2.37-2.23 (м, 5H, CH₃, H-10 α , H-15 эк), 2.02

(ддд, $^2J = 12.9$ Гц, $^3J = 6.1$ Гц, 1H, H-7 β), 1.76-1.63 (м, 2H, H-15_{ак}, H-18), 1.57-1.49 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.34-1.23 (м, 1H, H-19), 0.75-0.64 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 210.92, 146.75, 141.79, 136.30, 132.58, 128.64, 119.21, 116.79, 113.88, 94.68, 77.64, 58.48, 58.22, 56.72, 52.28, 49.61, 46.37, 43.51, 35.52, 35.27, 33.81, 30.33, 28.59, 22.91, 17.46. HRMS (ESI): вычислено m/z 'C₂₅H₃₁NO₄' [M+H]⁺: 410.2331, найдено m/z : 410.2346.

4.1.12. (5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-6,14-эндо-этанойзоморфина гидрохлорид (50): К раствору 20R-19 (0.50 г, 1.10 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) при кипячении и перемешивании по каплям добавляли диэтиазодикарбоксилат (0.42 мл, 2.2 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение 5 ч, затем добавляли гидрохлорид пиридина (0.40 г, 3.20 ммоль) и перемешивали еще 30 мин при комнатной температуре. Осадок, образовавшийся за ночь, отфильтровывали, промывали холодным ацетонитрилом и сушили в вакууме. Получали **50** (0.40 г, 77%) в виде порошка бежевого цвета. Навеску **50** (0.10 г, 0.20 ммоль) растворяли в воде (15 мл), доводили до pH 10 водным раствором аммиака и экстрагировали CHCl_3 (3 \times 10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме и получали соответствующий амин (0.07 г, 85%) в виде бесцветного твердого вещества. Спектральные данные и температура плавления приведены для основания.



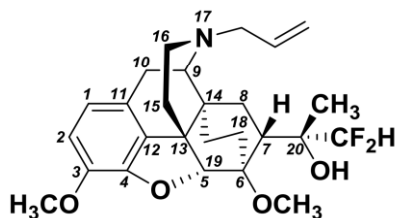
Т. пл.: 158–159 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.74 + 6.59 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.02 (дд, $^2J = 57.0$ Гц, 1H, CF₂H), 4.93 (уш. с, 1H, OH), 4.35 (с, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.55 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.01-2.85 (м, 4H, H-9, H-10 α , H-10 β , H-16_{ак}), 2.78 (дд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 4.6$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.71-2.58 (м, 1H, H-8 β), 2.13-2.00 (м, 1H, H-7 β), 1.97-1.81 (м, 2H, H-15_{эк}, H-18), 1.71-1.49 (м, 4H, H-8 α , H-15_{ак}, H-18, NH), 1.32 (с, 3H, CH₃), 1.13 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, H-19), 0.76-0.63 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 146.89, 141.82, 132.11, 128.77, 119.36, 116.92, 114.25, 97.41, 79.37, 56.84, 53.99, 52.96, 47.15, 47.11, 47.00, 37.00, 35.27, 35.22, 34.14, 29.70, 29.08, 18.94, 18.15. ^{19}F ЯМР (300 МГц,

CDCl₃): δ -130.28 + -122.92 (AB-система, $J_{AB} = 283.3$ Гц, 2F, CF₂H). **HRMS (ESI)**: вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺: 422.2065, найдено m/z : 422.2150.

4.1.13. (5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-(пропен-2-ил-1)-6,14-эндо-этанойзомерфинан (51):

Метод 1: К раствору гидрохлорида **50** (1.00 г, 2.20 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавили бромистый аллил (0.29 г, 2.40 ммоль) и NaHCO₃ (0.24 г, 2.90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 20 ч при 90 °С, затем охлаждали до 20 °С, выливали в воду (100 мл) и экстрагировали CHCl₃ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×100 мл) и сушили над Na₂SO₄. После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 1600 : 1600 : 15 : 1) и получали **51** (0.49 г, 48%) в виде желтого масла.

Метод 2: По общей методике Г из кетона **55** (0.30 г, 0.70 ммоль) после колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 1600 : 1600 : 15 : 1) получали **51** (0.074 г, 23%) в виде желтого масла.

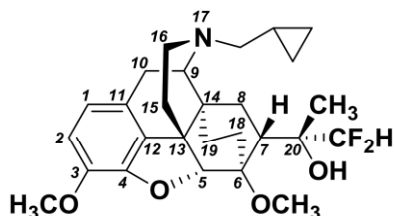


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.71 + 6.57 (AB-система, $J_{AB} = 7.8$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.01 (дд, $^2J = 56.5$ Гц, 2H, CF₂H), 5.84-5.71 (м, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂)), 5.18 (д, $^2J = 16.7$ Гц, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂ (*транс*))), 5.11 (д, $^2J = 9.5$ Гц, 1H, H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂ (*цис*))), 4.93 (с, 1H, OH), 4.37 (с, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.55 (с, 3H, 6-OCH₃), 2.98-3.11 (м, 3H, H-10 β , H_{аллил}(-CH₂-CH=CH₂)), 2.86-2.74 (м, 2H, H-8 β , H-9), 2.57-2.48 (м, 1H, H-16 α), 2.36-2.26 (м, 1H, H-7 β), 2.22 (дд, $^2J = 18.4$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-10 α), 1.98-1.81 (м, 2H, H-15 α , H-16 α), 1.74-1.62 (м, 2H, H-15 α , H-18), 1.55-1.43 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.31 (с, 3H, CH₃), 1.17-1.03 (м, 1H, H-19), 0.75-0.63 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.79, 141.71, 136.26, 132.30, 128.75, 119.33, 117.01, 116.94 (дд, $^1J_{C-F} = 248.5$ Гц, CF₂H), 114.10, 97.08, 79.61, 75.29 (дд, $^2J_{C-F} = 20.7$ Гц, C-20), 58.25, 58.10, 56.83, 52.98, 47.31, 46.71, 43.46, 35.79, 35.63, 29.89, 29.06, 22.66, 18.90, 17.92. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -122.91 + -130.18 (AB-система, $J_{F-F} = 281.9$ Гц, 2F,

CF_2H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₆H₃₃F₂NO₄' [M+H]⁺ 462.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 462.4. **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₆H₃₃F₂NO₄' [M+H]⁺: 462.2456, найдено m/z : 462.2467.

4.1.14. (5R,6R,7R,20R)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-(циклопропилметил)-6,14-эндо-этанойзоморфинан (52):

К суспензии гидрохлорида **50** (0.30 г, 0.66 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавили хлорангидрид циклопропанкарбоновой кислоты (0.17 г, 1.65 ммоль) и безводный K₂CO₃ (0.71 г, 5.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 20 °С, затем выливали в воду (15 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3×25 мл) и сушили над Na₂SO₄.осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Сухой остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и по каплям прибавляли к суспензии LiAlH₄ (0.30 г, 7.80 ммоль) в ТГФ (5 мл) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь кипятили 1 ч, охлаждали до 20 °С, затем аккуратно добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (25 мл) и экстрагировали эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме и получали **52** (0.21 г, 52%) в виде желтого масла.

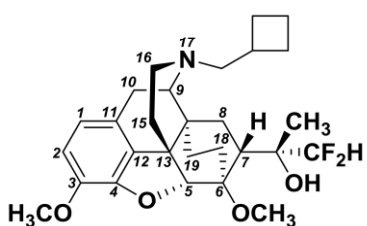


¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.71 + 6.56 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.03 (дд, $^2J = 56.0$ Гц, 1H, CF₂H), 4.96 (с, 1H, OH), 4.38 (с, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.56 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.07-2.95 (м, 2H, H-9, H-10β), 2.88-2.79 (м, 1H, H-8β), 2.62 (дд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 4.9$ Гц, 1H, H-16_{ак}), 2.38 (дд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.32-2.16 (м, 3H, H-10α, цикло-C₃H₅-CH₂), 2.12-1.94 (м, 2H, H-7β, H-15_{эк}), 1.89 (ддд, $^2J = 13.3$ Гц, $^2J = 6.0$ Гц, 1H, H-18), 1.72-1.64 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.55-1.45 (м, 2H, H-8α, H-18), 1.32 (с, 3H, CH₃), 1.13 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.7$ Гц, 1H, H-19), 0.86-0.76 (м, 1H, CH (из цикло-C₃H₅)), 0.76-0.67 (м, 1H, H-19), 0.55-0.45 + 0.14-0.07 (м + м, 2H + 2H, 2CH₂ (из цикло-C₃H₅)). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.82, 141.69, 132.42, 128.92, 119.29, 116.97 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 247.2$ Гц, CF₂H), 114.12, 97.16, 79.66, 75.31 (дд, $^2J_{\text{C-F}} = 19.5$ Гц, C-20), 59.88, 57.99, 56.85, 52.97, 47.35, 46.82, 43.67, 35.72, 35.68, 29.91, 29.17, 22.55, 18.92, 17.97, 9.41, 4.24, 3.34. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -130.15 + -122.85 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 281.2$ Гц, 2F, CF₂H). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₇H₃₅F₂NO₄' [M+H]⁺ 476.3; найдено m/z :

$[M+H]^+$ 476.4. Найдено (%): C 68.43, H 7.51, N 2.93, F 8.01; $C_{27}H_{35}F_2NO_4$. Вычислено (%): C 68.19, H 7.42, N 2.95, F 7.99.

4.1.15. (5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-(циклобутилметил)-6,14-эндо-этанойзомерфинан (53):

К суспензии гидрохлорида **50** (0.30 г, 0.66 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавили хлорангидрид циклобутанкарбоновой кислоты (0.20 г, 1.65 ммоль) и безводный K_2CO_3 (0.71 г, 5.15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при 20 °С, затем выливали в воду (15 мл), экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Сухой остаток растворяли в ТГФ (10 мл) и по каплям прибавляли к суспензии $LiAlH_4$ (0.26 г, 6.80 ммоль) в ТГФ (5 мл) при интенсивном перемешивании. Реакционную смесь кипятили 1 ч, охлаждали до 20 °С, затем аккуратно добавляли насыщенный раствор NH_4Cl (25 мл) и экстрагировали эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , растворитель упаривали в вакууме и получали **53** (0.17 г, 50%) в виде желтого масла.



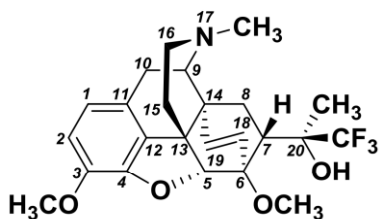
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 6.71 + 6.56 (АВ-система, $J_{AB} = 7.9$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.01 (дд, $^2J = 56.2$ Гц, 1H, CF_2H), 4.93 (с, 1H, OH), 4.36 (с, 1H, H-5), 3.87 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.54 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.04 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 2.85-2.75 (м, 1H, H-8 β), 2.67 (д, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-9), 2.49-2.38 (м, 4H, H-16_{ак}, цикло- $C_4H_7-CH_2$, CH (из цикло- C_4H_7)), 2.31 (ддд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 3.8$ Гц, H-16_{эк}), 2.22 (дд, $^2J = 18.7$ Гц, $^3J = 6.5$ Гц, H-10 α), 2.10-1.77 (м, 7H, H-15, 3 CH_2 (из цикло- C_4H_7)), 1.73-1.59 (м, 3H, H-15, H-18, H-18), 1.54-1.39 (м, 1H, H-8 α), 1.30 (с, 3H, CH₃), 1.08 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, H-19), 0.74-0.62 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, $CDCl_3$): δ 146.80, 141.68, 132.42, 128.93, 119.32, 116.96 (дд, $^1J_{C-F} = 248.1$ Гц, CF_2H), 114.13, 97.11, 79.69, 75.30 (дд, $^2J_{C-F} = 20.1$ Гц, C-20), 61.23, 58.50, 56.86, 52.95, 47.33, 46.70, 43.82, 35.76, 34.22, 29.87, 29.82, 29.12, 27.40, 26.88, 23.01, 18.82, 18.76, 17.95. ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$): δ -130.14 + - 122.86 (АВ-система, $J_{AB} = 283.7$ Гц, 2F, CF_2H). Масс-спектр (ESI): вычислено m/z ' $C_{28}H_{37}F_2NO_4$ ' $[M+H]^+$ 490.3; найдено m/z : $[M+H]^+$ 490.5. HRMS (ESI): вычислено m/z ' $C_{28}H_{37}F_2NO_4$ ' $[M+H]^+$: 490.2769, найдено m/z : 490.2781.

4.1.16. Реакции RLi с кетоном **1** (общая методика Ж):

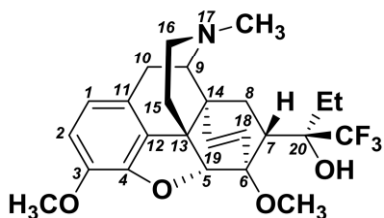
К раствору кетона **1** в ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ добавляли по каплям раствор RLi, полученную реакцию смесь перемешивали 15 минут. Реакционную смесь доводили до комнатной температуры, разлагали с помощью NH_4Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали CHCl_3 (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме и получали продукты в виде бесцветного твердого вещества после кристаллизации из метанола.

(5R,6R,7R,20S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20S-43): Кетон **1** (0.20 г, 0.46 ммоль) взаимодействовал с MeLi (0.60 мл, 0.95 М раствор в Et₂O) согласно общей методике Ж с получением продукта 20S-43 (0.073 г, 35%).

Т. пл.: 196-198 $^{\circ}\text{C}$. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.62+6.53 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.2$ Гц, 2H, H-2+H-1), 5.97 (уш д, 1H, H-18), 5.65 (с, 1H, OH), 5.53 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-19), 4.56 (уш д, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.81 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.23 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.15 (д, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, H-9), 2.91 (дд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 9.2$ Гц, 1H, H-8 β), 2.51 (дд, $^2J = 12.1$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1H, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.32-2.41 (м, 2H, H-10 α + H-16 $_{\text{ак}}$), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.28 (дд, $^3J = 8.9$ Гц, $^3J = 9.2$ Гц, 1H, H-7 β), 1.96 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 1.81-1.88 (м, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.19 (с, 3H, CH₃), 1.07 (дд, $^2J = 13.2$ Гц, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-8 α). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 147.80, 141.78, 136.63, 133.85, 128.01, 125.66 (кв, $^1J_{\text{C-F}} = 285.9$ Гц, CF₃), 123.92, 119.52, 113.86, 98.22, 83.29, 76.11 (кв, $^2J_{\text{C-F}} = 26.5$ Гц, C(20)), 59.79, 56.72, 55.56, 46.73, 45.36, 43.40, 42.79, 33.31, 29.33, 22.39, 18.46. **¹⁹F NMR** (282 МГц, CDCl₃): δ -79.54 (с, 3F, CF₃). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₂₈F₃NO₄' [M+H]⁺ 451.2; найдено m/z [M+H]⁺ 451.3. Найдено (%): C 63.80, H 6.27, N 3.07, F 12.50; C₂₄H₂₈F₃NO₄. Вычислено (%): C 63.85, H 6.25, N 3.10, F 12.62.

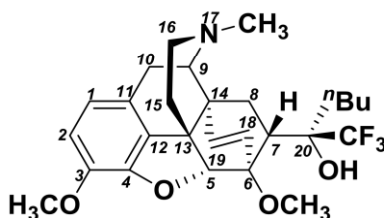


(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)пропил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*S*-46): Кетон **1** (0.10 г, 0.23 ммоль) взаимодействовал с EtLi (1.00 мл, 0.33 М раствор в *n*-гексане) согласно общей методике **Ж** с получением продукта **20*S*-46** (0.043 г, 41%).



Т. пл.: 198-200°C. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.63 + 6.53 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.95 (уш. д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-18), 5.50 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-19), 5.25 (с, 1H, OH), 4.56 (уш. д, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.80 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.22 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10β), 3.13 (д, $^3J = 6.3$ Гц, 1H, H-9), 2.91 (дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 9.4$ Гц, 1H, H-8β), 2.51 (дд, 1H, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 5.0$ Гц, H-16_{эК}), 2.44-2.31 (м, 2H, H-10α + H-16_{ак}), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.31 (м, 1H, H-7β), 1.97 (ддд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.84 (м, 1H, H-15_{эК}), 1.70-1.55 и 1.51-1.36 (м + м, 2H, CH₂CH₃), 1.11 (дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 8.7$ Гц, 1H, H-8α), 0.97 (т, $^2J = 7.3$ Гц, 3H, CH₂CH₃). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 147.80, 141.69, 136.50, 134.04, 128.29, 125.63 (кв, $^1J_{C-F} = 288.5$ Гц, CF₃), 124.12, 119.44, 113.68, 98.56, 83.28, 78.25 (кв, $^2J_{C-F} = 25.2$ Гц, C(20)), 59.73, 56.73, 55.62, 46.87, 45.30, 43.85, 43.48, 42.86, 33.50, 29.17, 25.55, 22.25, 7.62. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -73.69 (с, 3F, CF₃); **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₅H₃₀F₃NO₄' [M + H]⁺: 466.2205, найдено m/z : 466.2208.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)пентил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (20*S*-45): Кетон **1** (0.10 г, 0.23 ммоль) взаимодействовал с *n*-BuLi (0.30 мл, 0.98 М раствор в *n*-гексане) согласно общей методике **Ж** с получением продукта **20*S*-45** (0.07 г, 61%).

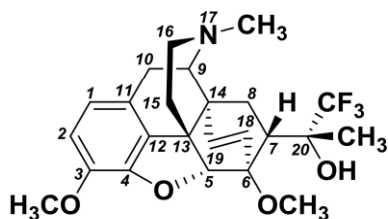


Т. пл.: 165-167 °С. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.63 + 6.53 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 5.94 (уш. д, 1H, H-18), 5.50 (д, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-19), 5.31 (с, 1H, OH), 4.56 (уш. с, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.80 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.22 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10β), 3.15 (д, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-9), 2.90 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 9.7$ Гц, 1H, H-8β), 2.51 (дд, $^2J = 11.5$ Гц, $^3J = 4.8$ Гц, 1H, H-16_{эК}), 2.44-2.24 (м, 3H, H-10α + H-16_{ак} + H-7β), 2.37 (с, 3H, NCH₃), 1.97 (дд, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.89-1.80 (м, 1H, H-15_{эК}), 1.63-1.48 и 1.39-1.20 (м + м, 4H

+ 2H, (CH₂)₃CH₃), 1.17-1.06 (м, 1H, H-8 α), 0.88 (т, ²J = 6.9 Гц, 3H, (CH₂)₃CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 147.82, 141.69, 136.52, 134.04, 128.31, 125.66 (кв, ¹J_{C-F} = 288.2 Гц, CF₃), 124.00, 119.45, 113.77, 98.57, 83.28, 78.09 (кв, ²J_{C-F} = 25.3 Гц, C(20)), 59.70, 56.75, 55.54, 46.84, 45.27, 43.91, 43.46, 42.86, 33.49, 32.47, 29.16, 24.97, 23.52, 22.24, 13.90. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -74.01 (с, 3F, CF₃); HRMS (ESI) вычислено *m/z* 'C₂₇H₃₄F₃NO₄' [M + H]⁺: 494.2518, найдено *m/z*: 494.2525.

4.1.17. (5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонизоморфинан (20*R*-36):

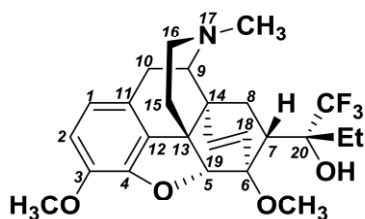
К раствору кетона **27** (0.20 г, 0.52 ммоль) в ТГФ (7 мл) и Me₃SiCF₃ (0.21 г, 1.57 ммоль) в одну порцию добавили высушенный в вакууме CsF (0.004 г, 0.26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре, после чего к добавляли раствор HCl (20%-ый, 15 мл) и перемешивали при комнатной температуре еще 3 мин. Далее обрабатывали водным раствором аммиака до pH 10 и экстрагировали CHCl₃ (3×12 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, растворитель удаляли при пониженном давлении. Перекристаллизацией из MeOH был получен продукт 20*R*-**36** (0.045 г, 19%) в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл.: 162-163 °С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.63 + 6.53 (АВ-система, J_{АВ} = 8.1 Гц, 2H, H-1+H-2), 6.05 (уш д, 1H, H-18), 5.94 (с, 1H, OH), 5.50 (д, ³J = 9.0 Гц, 1H, H-19), 4.48 (уш с, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.78 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.21 (д, ²J = 18.7 Гц, 1H, H-10 β), 3.16 (д, ³J = 6.4 Гц, 1H, H-9), 2.87 (дд, ²J = 12.5 Гц, ³J = 9.8 Гц, 1H, H-8 β), 2.52 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.34-2.44 (м, 2H, H-10 α + H-16_{ак}), 2.37 (с, 3H, NCH₃), 2.07-2.16 (м, 1H, H-7 β), 1.89-2.00 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.82-1.90 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.34 (с, 3H, CH₃), 1.24-1.33 (м, 1H, H-8 α). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 147.84, 141.80, 135.81, 134.21, 128.15, 126.42 (кв, ¹J_{C,F} = 288.0 Гц, CF₃), 123.18, 119.46, 113.83, 99.70, 83.39, 75.53 (кв, ²J_{C,F} = 26.9 Гц, C-CF₃), 59.89, 56.77, 55.37, 47.15, 46.45, 45.42, 43.49, 42.36, 33.50, 28.78, 22.58, 22.19. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -74.52 (с, 3F, CF₃); Найдено (%): С 63.89, Н 6.29, N 3.04, F 12.56; С₂₄H₂₈F₃NO₄ Вычислено (%): С 63.85, Н 6.25, N 3.10, F 12.62. HRMS (ESI) вычислено *m/z* 'C₂₄H₂₈F₃NO₄' [M + H]⁺: 452.2049, найдено *m/z*: 452.2041.

4.1.18. (5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)пропил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонизоморфинан (20*R*-46):

К раствору кетона **29** (0.036 г, 0.100 ммоль) в ТГФ (5 мл) и Me_3SiCF_3 (0.04 г, 0.27 ммоль) в одну порцию добавили высушенный в вакууме CsF (0.015 г, 0.100 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 15 мин при комнатной температуре, после чего к добавляли раствор HCl (15%-ый, 3 мл) и перемешивали при комнатной температуре еще 3 мин. Далее обрабатывали водным раствором аммиака до pH 10 и экстрагировали CHCl_3 (3×7 мл), объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали препаративной хроматографией на пластинке, покрытой силикагелем (элюент – CHCl_3 : *n*-гексан : MeOH : NH_4OH = 800 : 800 : 15 : 1) и получали 20*R*-**46** (0.11 г, 24%) в виде желтого масла.

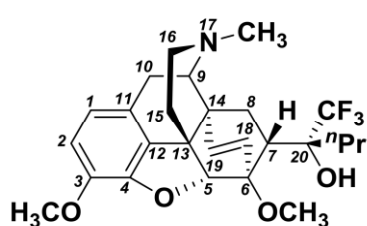


^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.63 + 6.52 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.07 (уш. д, 1H, H-18), 5.91 (с, 1H, OH), 5.48 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1H, H-19), 4.48 (уш. д, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.78 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.21 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10β), 3.15 (д, $^3J = 6.5$ Гц, 1H, H-9), 2.82 (дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 9.8$ Гц, 1H, H-8β), 2.51 (м, H-16_{эк}), 2.44-2.31 (м, 2H, H-10α + H-16_{ак}), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.15 (дд, $^3J = 8.7$ Гц, $^3J = 10.5$ Гц, 1H, H-7β), 1.92 - 1.82 (м, 2H, H-15_{эк} + H-15_{ак}), 1.71-1.54 (м, 2H, CH₂CH₂), 1.31 (м, 1H, H-8α), 1.07 (т, $^2J = 7.4$ Гц, 3H, CH₃CH₂). ^{13}C ЯМР (126 МГц, CDCl_3): δ 147.90, 141.79, 135.48, 134.23, 128.23, 126.76 (кв, $^1J = 288.6$ Гц, CF₃), 123.59, 119.45, 133.77, 99.96, 83.23, 77.31 (кв, $^2J = 25.5$ Гц, C-20), 59.88, 56.76, 55.39, 45.43, 43.55, 42.36, 42.29, 33.59, 29.69, 28.14, 25.76, 22.21, 7.05. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -73.89 (с, 3F, CF₃). HRMS (ESI): вычислено m/z 'C₂₅H₃₀F₃NO₄' [M + H]⁺: 466.2205, найдено m/z : 466.2210.

4.1.19. (5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)бутил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонизоморфинан (20*R*-47):

К раствору кетона **31** (1.42 г, 3.46 ммоль) в ТГФ (25 мл), Me_3SiCF_3 (1.97 г, 13.88 ммоль) и ГМФТА (1.97 г, 13.88 ммоль) в одну порцию добавили высушенный в вакууме CsF (0.34 г, 2.24 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2.5 ч при

комнатной температуре, после чего к добавляли раствор HCl (15%-ый, 25 мл) и перемешивали при комнатной температуре еще 1 ч. Далее обрабатывали водным раствором аммиака до pH 10 и экстрагировали CHCl₃ (3×50 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 2250 : 2250 : 15 : 1) и получали 20R-47 (0.80 г, 48%) в виде желтого масла. Перекристаллизацией из MeOH получен продукт 20R-47 (0.48 г, 29%) в виде бесцветных кристаллов.

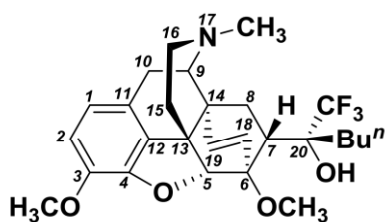


Т. пл.: 156-157 °С. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.63 + 6.52 (AB-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.06 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-18), 5.93 (с, 1H, OH), 5.48 (д, $^3J = 9.1$ Гц, 1H, H-19), 4.47 (с, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.78 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.22 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.14 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 2.87 – 2.72 (м, 1H, H-8 β), 2.57-2.47 (м, 1H, H-16 α к), 2.46 – 2.29 (м, 2H, H-10 α + H-16 α к), 2.37 (с, 3H, NCH₃), 2.14 (дд, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-7 β), 1.97 – 1.79 (м, 2H, H-15 α к + H-15 α к), 1.77 – 1.54 + 1.54 – 1.38 (м + м, 4H, (CH₂)₂CH₃), 1.31 (дд, $^2J = 12.9$ Гц, $^3J = 8.5$ Гц, 1H, H-8 α), 0.98 (т, $^3J = 7.0$ Гц, 3H, (CH₂)₂CH₃). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 147.8, 141.8, 135.4, 134.2, 130.9, 128.2, 128.0, 125.8 (кв, $^2J = 287.6$ Гц, CF₃), 125.2, 123.5, 123.5, 122.3, 119.4, 113.7, 99.9, 83.3, 77.4, 77.2, 77.2 (кв, $^3J = 27.3, 24.4$ Гц, C-20), 77.2, 77.0, 76.9, 76.7, 59.8, 56.7, 55.35, 46.4, 45.4, 43.5, 43.0, 42.2, 35.3, 33.5, 28.2, 22.2, 15.7, 14.5. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -73.9 (с, 3F, CF₃). **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₆H₃₂F₃NO₄' [M + H]⁺: 480.2356, найдено m/z : 480.2362. Найдено (%): C 65.09, H 6.64, N 2.88, F 11.85; C₂₆H₃₂F₃NO₄. Вычислено (%): C 65.12, H 6.73, N 2.92, F 11.89.

4.1.20. (5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)пентил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенонизоморфинан (20R-45):

К раствору кетона **48** (0.20 г, 0.47 ммоль) в ТГФ (15 мл), Me₃SiCF₃ (0.19 г, 1.41 ммоль) и ГМФТА (0.42 г, 2.35 ммоль) в одну порцию добавили высушенный в вакууме CsF (0.072 г, 0.47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 11 ч, затем доводили до комнатной температуры и добавляли

раствор HCl (15%-ый, 10 мл) и перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин. Далее обрабатывали водным раствором аммиака до pH 10 и экстрагировали CHCl₃ (3×15 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали препаративной хроматографией на пластинке, покрытой силикагелем (элюент – CHCl₃ : MeOH : NH₄OH = 1500 : 15 : 1) и получали **20R-45** (0.065 г, 28%) в виде бесцветного твердого вещества. Перекристаллизацией из метанола было получено **20R-45** (0.03 г, 13%) в виде бесцветных кристаллов.

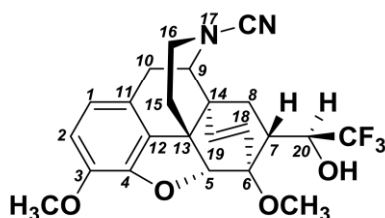


Т. пл.: 176-178 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 6.63 + 6.52 (AB-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 6.06 (уш. д, 1H, H-18), 5.94 (с, 1H, OH), 5.48 (д, $^3J = 9.1$ Гц, 1H, H-19), 4.47 (с, 1H, H-5), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.77 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.22 (д, $^2J = 18.6$ Гц, 1H, H-10β), 3.15 (д, $^3J = 6.4$

Гц, 1H, H-9), 2.82 (м, 1H, H-8β), 2.54 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.47-2.30 (м, 2H, H-10α + H-16_{ак}), 2.38 (с, 3H, NCH₃), 2.15 (м, 1H, H-7β), 1.95-1.82 (м, 2H, H-15_{эк} + H-15_{ак}), 1.70-1.53 + 1.44-1.22 (м + м, 6H, (CH₂)₃CH₃), 1.32 (м, 1H, H-8α), 0.97 (т, 3H, (CH₂)₃CH₃). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 147.90, 141.84, 135.44, 134.24, 128.13, 126.70 (кв, $^1J_{C,F} = 289.1$ Гц, CF₃), 123.63, 119.48, 113.82, 99.90, 83.34, 77.23 (кв, $^2J_{C,F} = 25.8$ Гц, C-20), 59.93, 56.78, 55.40, 46.47, 45.47, 43.55, 43.13, 42.31, 33.53, 33.02, 28.23, 24.53, 23.22, 22.29, 14.13. **¹⁹F ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ -73.83 (с, 3F, CF₃); **HRMS (ESI):** вычислено m/z 'C₂₇H₃₅F₃NO₄' [M + H]⁺: 494.2518, найдено m/z : 494.2523.

4.1.21. (5R,6R,7R,20S)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(трифторметил)метил]-3,6-диметокси-17-циано-6,14-эндо-этенoизоморфинан (**44**):

К спирту **20S-43** (0.12 г, 0.27 ммоль) добавили BrCN (1.37 мл, 0.8 М раствор в CHCl₃) и полученный раствор выдерживали при комнатной температуре 24 ч. Реакционную смесь промыли разбавленной HCl и водой, сушили над Na₂SO₄, растворитель упаривали в вакууме. Перекристаллизацией из метанола было получено соединение **44** (0.03 г, 25%) в виде бесцветных кристаллов.

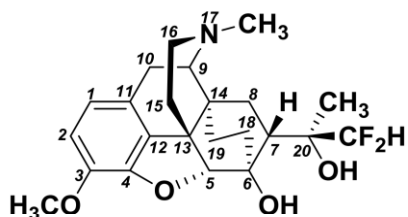


Т. пл.: 228-230°С. **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.61 (уш) + 6.70 (AB-система, $J_{AB} = 8.2$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.07 (уш д, 1H, H-18), 5.75 (с, 1H, OH), 5.56 (д, $^3J = 9.0$

Гц, 1H, H-19), 4.59 (уш д, 1H, H-5), 3.89 (д, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-9), 3.80 (м, 1H, H-20), 3.83 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.79 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.37 (м, 2H, 2H-16), 3.29 (д, $^2J = 19.2$ Гц, 1H, H-10 β), 3.11 (дд, $^2J = 19.2$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-10 α), 2.68 (дд, $^2J = 13.5$ Гц, $^3J = 8.9$ Гц, 1H, H-8 β), 2.20 (м, 1H, H-7 β), 2.10 (м, 1H, H-15_{ак}), 1.93 (м, 1H, H-15_{эк}), 1.24 (м, 1H, H-8 α). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃) δ 147.79, 142.62, 135.59, 131.99, 125.27, 125.25, 124.82 (кв, $^1J_{C,F} = 283.0$ Гц, CF₃), 120.31, 117.62, 114.56, 96.29, 83.07, 73.43 (кв, $^2J_{C,F} = 28.8$ Гц, CH-CF₃), 58.14, 56.64, 55.17, 45.66, 41.86, 41.14, 38.08, 31.71, 31.10, 28.31. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -74.56 (с, CF₃); **HRMS (ESI)** вычислено m/z 'C₂₃H₂₄F₃N₂O₄' [M + H]⁺: 449.1683, найдено m/z : 449.1680.

4.1.22. (5R,6R,7R,20S)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3-метокси-6-гидрокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзомерфинан (57):

К спирту 20S-19 (0.12 г, 0.26 ммоль) добавили 25%-ый раствор HBr (3.5 мл) и перемешивали при 120 °С 200 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой, доводили значение pH до 9-10 с помощью 25%-ного водного раствора аммиака и экстрагировали Et₂O (3 × 10 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали препаративной хроматографией на пластинке, покрытой силикагелем (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 2250 : 2250 : 15 : 1) и получали **57** (0.036 г, 24%) в виде бесцветных кристаллов.

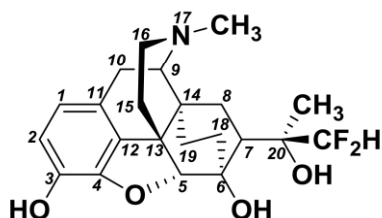


Т. пл.: 192-194 °С. **¹H ЯМР** (400 МГц, CDCl₃): δ 6.72 + 6.61 (AB-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.85 (дд, $^2J = 57.5$ Гц, 1H, CF₂H), 4.35-4.05 (уш. с, 1H, OH), 4.23 (с, 1H, H-5), 3.88 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.13 (д, $^2J = 18.9$ Гц, 1H, H-10 β), 2.81 (ддд, $^3J = 3.61$ Гц, 1H, H-8 β), 2.69 (д, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-9), 2.45 (дд, $^2J = 11.9$ Гц, $^3J = 5.4$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.37 – 2.27 (м, 1H, H-16_{ак}), 2.31 (с, 3H, NCH₃), 2.23 (дд, $^2J = 18.5$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, H-10 α), 2.16-2.11 (м, 1H, H-7 β), 2.05 (ддд, 1H, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, H-15_{эк}), 1.99-1.91 (м, 1H, H-18), 1.69 (дд, $^2J = 13$ Гц, $^2J = 3.0$ Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.49-1.32 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.45 (с, 3H, CH₃), 1.06 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 6.4$ Гц, 1H, H-19), 0.72 – 0.63 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 146.71, 141.75, 132.69, 119.65,

117.51 (дд, $^1J = 246.4$ Гц, $\underline{\text{CF}_2\text{H}}$), 113.21, 96.05, 75.95 (дд, $^2J = 20.01$ Гц, C-20), 75.10, 61.31, 56.50, 45.14, 45.03, 43.55, 41.39, 36.34, 35.37, 30.06, 30.00, 23.27, 22.13, 18.61. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -132.98 + - 130.89 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 277.7$ Гц, 2F, $\underline{\text{CF}_2\text{H}}$). Масс-спектр (ESI): вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M+H]⁺ 422.2; найдено m/z : [M+H]⁺ 422.2, [M+H+CH₃CN]⁺ 463.3. HRMS (ESI) вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂NO₄' [M + H]⁺: 422.2143, найдено m/z : 422.2143.

4.1.23. (5R,6R,7R,20S)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3,6-гидрокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (56):

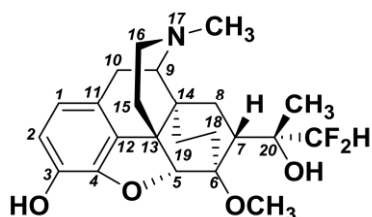
К спирту 20S-19 (0.15 г, 0.34 ммоль) добавили 48%-ый раствор НВг (3.5 мл) и перемешивали при 120 °С 30 минут. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой, доводили значение рН до 9-10 с помощью 25%-ного водного раствора аммиака и экстрагировали Et₂O (3 × 10 мл), объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 2250 : 2250 : 15 : 1). Осаждением из смеси бензол : *n*-гексан (1 : 4) получено твердое бесцветное вещество (0.063 г, 45%).



Т. пл.: 247-249 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.77 + 6.51 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 6.18 – 4.97 (уш. с., 2H, 2OH), 5.61 (дд, $^2J = 55.6$ Гц, 1H, $\underline{\text{CF}_2\text{H}}$), 4.04 (с, 1H, H-5), 3.02 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 2.81-2.66 (м, 1H, H-8 β), 2.62 (д, $^3J = 6.0$ Гц, 1H, H-9), 2.38 – 1.98 (м, 4H, H-7 β , H-10 α , H-16 $_{\text{ак}}$, H-16 $_{\text{эк}}$), 2.25 (с, 3H, NCH₃), 1.95 – 1.81 (м, 1H, H-18), 1.81 – 1.66 (м, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.56-1.39 (м, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 1.46 (с, 3H, CH₃), 1.06 – 0.80 (м, 2H, H-8 α , H-19), 0.71 – 0.56 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 145.63, 137.12, 132.42, 128.09, 119.88, 117.15 (дд, $^1J_{\text{C-F}} = 248.7$ Гц, $\underline{\text{CF}_2\text{H}}$), 116.94, 95.85, 76.21 (дд, $^2J_{\text{C-F}} = 18.6$ Гц, C-20), 75.16, 61.19, 45.11, 45.06, 43.53, 41.03, 36.18, 34.57, 30.08, 29.81, 22.53, 22.07, 18.02. ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3): δ -134.02 + - 130.98 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 275.3$ Гц, 2F, $\underline{\text{CF}_2\text{H}}$). HRMS (ESI) вычислено m/z 'C₂₂H₂₇F₂N₂O₄' [M + H]⁺: 408.1986, найдено m/z : 408.1986.

4.1.24. 3-*O*-Деметелирование с использованием *L*-Selectride [трис(*втор-*бутил)боргидрид лития]:

(5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3-гидрокси-6-метокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзомерфинан (20*R*-58): К раствору спирта 20*R*-19 (0.60 г, 1.40 ммоль) в ТГФ (5.50 мл) добавляли *L*-селектрид (7.00 мл, 1.0 М раствор в ТГФ). Затем кипятили реакционную смесь при постоянном перемешивании в течение пяти часов. После охлаждения до комнатной температуры в реакционную смесь добавляли воду (30 мл), затем 15% водный раствор NaOH (50 мл), удаляли ТГФ под вакуумом. Полученную смесь промывали дихлорметаном, охлаждали до 0 °С и подкисляли концентрированным раствором HCl до pH = 1. Затем добавляли аммиак до pH > 7 и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 × 50 мл). Полученный раствор промывали рассолом и сушили над безв. Na₂SO₄. Осушающий агент отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении. Осаждением из смеси бензол : *n*-гексан (1 : 4) получено твердое бесцветное вещество (0.293 г, 51%).



Т. пл.: 238 °С (разл.). **¹H ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.68 + 6.53 (AB-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.98 (дд, $^2J = 55.2$ Гц, 1H, CF₂H), 4.99 (уш. с., 2H, 2OH), 4.37 (с, 1H, H-5), 3.53 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.11 (д, $^2J = 18.2$ Гц, H-10 β), 2.83 – 2.66 (м, 1H, H-8 β), 2.69 (д, $^3J = 5.8$ Гц, H-9), 2.47 (дд, $^2J = 12.4$ Гц, $^3J = 5.0$ Гц, 1H, H-16_{эк}), 2.37 – 2.16 (м, 2H, H-10 α , H-16_{ак}), 2.32 (с, 3H, NCH₃), 2.08 – 1.93 (м, 2H, H-7 β , H-15_{ак}), 1.85 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 5.2$ Гц, 1H, H-18), 1.67 (дд, $^2J = 12.6$ Гц, 1H, H-15_{эк}), 1.58 – 1.44 (м, 2H, H-8 α , H-18), 1.26 (с, 3H, CH₃), 1.12 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.8$ Гц, 1H, H-19), 0.80 – 0.65 (м, 1H, H-19). **¹³C ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 145.51, 137.49, 131.85, 128.07, 119.77, 116.84 (дд, $^1J_{C-F} = 248.8$ Гц, CF₂H), 116.79, 97.37, 79.61, 75.41 (дд, $^2J = 20.9$ Гц, C-20), 61.13, 52.91, 46.35, 45.15, 43.44, 35.94, 35.36, 26.92, 28.99, 22.02, 18.89, 17.88, 14.14. **¹⁹F ЯМР** (282 МГц, CDCl₃): δ -130.10 + -122.98 (AB-система, $J_{AB} = 281.8$ Гц, 2F, CF₂H). **HRMS (ESI)** вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂N₂O₄' [M + H]⁺: 422.2143, найдено m/z : 422.2139.

4.1.25. 3-*O*-Деметелирование с использованием *n*-PrSNa (общая методика Ж):

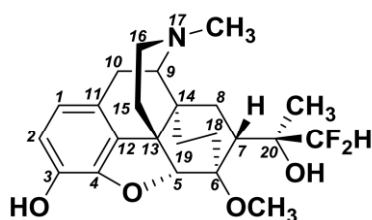
К раствору соответствующего тевинола (0.50 г, 1.15 ммоль) в ГМФТА (5 мл) добавляли навеску *n*-PrSNa (0.40 г, 4 ммоль) и выдерживали реакционную смесь при 120 °С в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали *трет*-метилбутиловым эфиром (3 × 15 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (3 × 15 мл), сушили над Na₂SO₄. После фильтрации осушающего агента и удаления растворителя при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 2250 : 2250 : 15 : 1).

(5*R*,6*R*,7*R*,20*R*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3-гидрокси-6-метокси-17-метил-6,14-эндо-этаноморфинан (20*R*-58):

По общей методике Ж получали продукт 20*R*-58 (0.26 г, 53%) (чистый по ЯМР) в виде бесцветного масла.

(5*R*,6*R*,7*R*,20*S*)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3-гидрокси-6-метокси-17-метил-6,14-эндо-этаноморфинан (20*S*-58):

По общей методике Ж получали продукт 20*S*-58 (0.25 г, 51%) в виде бесцветных кристаллов после перекристаллизации из этанола.

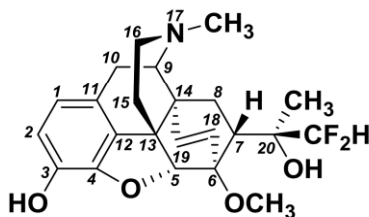


Т. пл.: 295 °С (разл.). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.69 + 6.53 (АВ-система, *J*_{АВ} = 8.0 Гц, 2H, H-2 + H-1). 5.68 (дд, ²*J* = 55.9 Гц, 1H, CF₂H), 4.75 (с, 1H, OH), 4.42 (с, 1H, H-5), 3.52 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.10 (д, ²*J* = 18.3 Гц, 1H, H-10β), 2.86 – 2.78 (м, 1H, H-8β), 2.68 (д, ³*J* = 6.2 Гц, 1H, H-9), 2.45 (дд, ²*J* = 11.1 Гц, ³*J* = 5.6 Гц, H-16_{эк}), 2.35 – 2.09 (м, 3H, H-7β, H-10α, H-16_{ак}), 2.20 (с, 3H, NCH₃), 2.03 (дд, ²*J* = 12.9 Гц, ³*J* = 5.5 Гц, 1H, H-15_{эк}), 1.80 – 1.73 (м, 2H, H-8α, H-18), 1.66 (дд, ²*J* = 13.2 Гц, ³*J* = 2.6 Гц, 1H, H-15_{ак}), 1.42 – 1.35 (м, 1H, H-18), 1.39 (с, 3H, CH₃), 1.12 – 1.03 (м, 1H, H-19), 0.81 – 0.71 (м, 1H, H-19). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 145.46, 137.45, 132.06, 128.08, 119.75, 117.49 (дд, ¹*J*_{C-F} = 248.0 Гц, CF₂H), 116.73, 96.39, 76.60, 75.86 (дд, ²*J* = 20.0 Гц, C-20), 61.22, 58.51, 52.65, 46.08, 45.12, 43.49, 41.29, 35.89, 35.31, 30.18, 29.49, 22.04. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -133.62 + -130.37

(АВ-система, $J_{AB} = 281.8$ Гц, 2F, $\underline{CF_2H}$). HRMS (ESI) вычислено m/z 'C₂₃H₂₉F₂N₂O₄' [M + H]⁺: 422.2143, найдено m/z : 422.2124.

(5R,6R,7R,20S)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(дифторметил)этил]-3-гидрокси-6-метокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (20S-59):

По общей методике **Ж** получали продукт **20S-59** (0.15 г, 31%) в виде желтого масла после колоночной хроматографии.

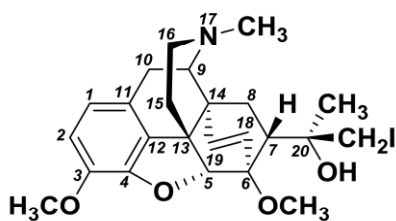


Т. пл.: 267-269 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 6.60 + 6.48 (АВ-система, $J_{AB} = 8.2$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.94 (д, $^2J = 8.9$ Гц, 1H, H-18), 5.49 (дд, $^2J = 8.6$ Гц, 1H, H-19), 5.46 (ддд, $^2J = 55.5$ Гц, 1H, $\underline{CF_2H}$), 5.03 (с, 1H, OH), 4.58 (с, 1H, H-5), 3.77 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.26-3.10 (м, 3H, H-9, H-10 β , OH), 2.98-2.86 (м, 1H, H-8 β), 2.52 (дд, $^2J = 11.8$ Гц, $^3J = 4.8$ Гц, 1H, H-16 α к), 2.44-2.30 (м, 2H, H-10 α , H-16 α к), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.28-2.18 (м, 1H, H-7 β), 1.98 (ддд, $^2J = 12.6$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-15 α к), 1.88-1.79 (м, 1H, H-15 α к), 1.12-0.97 (м, 1H, H-8 α), 1.09 (с, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 146.52, 137.34, 136.47, 133.85, 127.91, 124.24, 119.93, 117.53 (дд, $^1J_{C-F} = 248.9$ Гц, $\underline{CF_2H}$), 116.27, 98.79, 83.36, 75.00 (дд, $^2J = 19.4$ Гц, C-20), 59.84, 55.40, 47.31, 45.42, 43.52, 42.99, 42.57, 33.40, 29.01, 22.37, 18.82. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -134.87 + -129.28 (АВ-система, $J_{AB} = 275.6$ Гц, 2F, $\underline{CF_2H}$). HRMS (ESI) вычислено m/z 'C₂₃H₂₇F₂NO₄' [M + H]⁺: 420.1986, найдено m/z : 420.1985.

4.1.26. Взаимодействие кетона **60** с RMgX:

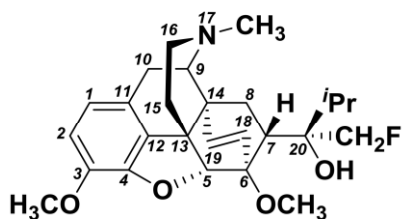
(5R,6R,7R,20S)-4,5α-Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(йодметил)этил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (63): К раствору кетона **60** (0.36 г, 0.9 ммоль) в Et₂O (10 мл) по каплям прибавляли MeMgI (1.20 мл, 1.5 М раствор в Et₂O) и перемешивали при 20 °С 100 мин. Реакционную смесь разлагали NH₄Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 1600

: 1600 : 15 : 1) был выделен продукт **63** (0.19 г, 41%). Перекристаллизацией из EtOH был получен продукт **63** (0.14 г, 29%) в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл.: 132-133 °С. **¹Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.62 + 6.61 (АВ-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, 2Н, Н-2 + Н-1), 5.98 (д, $^2J = 9.0$ Гц, 1Н, Н-18), 5.47 (д, $^2J = 8.9$ Гц, Н-19), 5.20 (с, 1Н, ОН), 4.57 (с, 1Н, Н-5), 3.82 (с, 3Н, 3-ОСН₃), 3.77 (с, 3Н, 6-ОСН₃), 3.28-3.16 (м, 3Н, Н-10 β , СН₂И), 3.11 (д, $^3J = 6.4$ Гц, Н-9), 3.04-2.92 (м, Н-8 β), 2.52 (дд, $^2J = 12.1$ Гц, $^3J = 5.3$ Гц, Н-16 α к), 2.42-2.30 (м, 2Н, Н-10 α , Н-16 α к), 2.36 (с, 3Н, NCH₃), 2.21-2.12 (м, 1Н, Н-7 β), 1.98 (ддд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 5.6$ Гц, Н-15 α к), 1.89-1.79 (м, 1Н, Н-15 α к), 1.14 (с, 3Н, СН₃), 0.67 (дд, $^2J = 12.4$ Гц, $^3J = 8.2$ Гц, Н-8 α). **¹³С ЯМР** (101 МГц, CDCl₃): δ 148.04, 141.75, 135.83, 134.08, 128.37, 124.85, 119.35, 113.76, 98.46, 83.85, 72.73, 59.85, 56.80, 55.41, 47.36, 46.63, 45.44, 43.62, 42.94, 33.54, 30.12, 22.54, 22.27, 20.54. **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₄H₃₀INO₄' [M+H]⁺ 524.1; найдено m/z : [M+H]⁺ 524.2, [M+H+CH₃CN]⁺ 565.2. **HRMS (ESI)** вычислено m/z 'C₂₄H₃₀INO₄' [M + H]⁺: 524.1293, найдено m/z : 524.1303. Найдено (%): С 54.45, Н 5.96, N 2.58, I 22.5; C₂₄H₂₈F₃NO₄. Вычислено (%): С 55.07, Н 5.78, N 2.68, I 24.25.

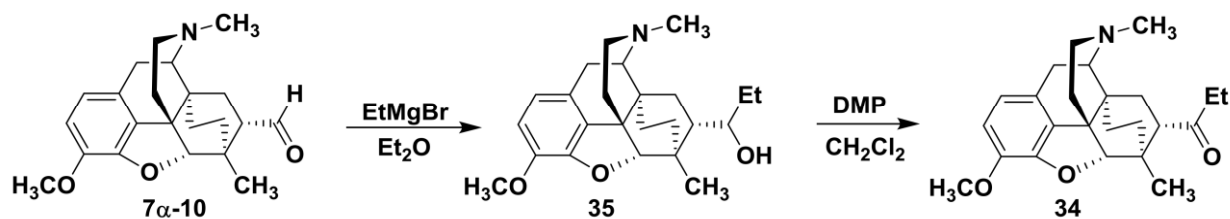
(5R,6R,7R,20R)-4,5 α -Эпокси-7-[1-гидрокси-1-(фторметил)изо-пропил]-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (64**):** К раствору кетона **60** (0.10 г, 0.24 ммоль) в Et₂O (4 мл) по каплям прибавляли *изо*-PrMgCl (0.16 мл, 2.9 М раствор в Et₂O) и перемешивали при 20 °С 60 мин. Реакционную смесь разлагали NH₄Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – EtOAc : *n*-гексан : MeOH : NH₄OH = 1600 : 1600 : 15 : 1) был выделен продукт **64** (0.03 г, 31%). Перекристаллизацией из EtOH был получен продукт **64** (0.02 г, 19%) в виде бесцветных кристаллов.



Т. пл.: 175-176 °С. **¹Н ЯМР** (300 МГц, CDCl₃): δ 6.63 + 6.52 (АВ-система, $J_{AB} = 8.0$ Гц, 2Н, Н-2 + Н-1), 6.05 (д, $^3J = 8.7$ Гц, 1Н, Н-18), 5.55 (д, $^3J = 9.0$ Гц, 1Н, Н-19), 5.00 (с, 1Н, ОН), 4.55 (с, 1Н, Н-5), 4.38 (дд, $^2J = 15.9$

Гц, $^3J = 9.5$ Гц, 1H, CFH₂), 4.22 (дд, $^2J = 15.9$ Гц, $^3J = 9.5$ Гц, 1H, CFH₂), 3.82 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.77 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.21 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10β), 3.13 (д, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-9), 2.85-2.72 (м, 1H, H-8β), 2.55-2.45 (м, 1H, H-16_{эк}), 2.44-2.30 (м, 2H, H-10α, H-16_{ак}), 2.36 (с, 3H, NCH₃), 2.19-2.07 (м, 1H, H-7β), 2.00-1.84 (м, 3H, H-15_{ак}, H-15_{эк}, CH(CH₃)₂), 1.31 (дд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 8.4$ Гц, 1H, H-8α), 1.06 (д, $^3J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃), 0.95 (д, $^3J = 6.7$ Гц, 3H, CH₃). ¹³C ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 141.74, 136.79, 134.29, 128.49, 123.78, 119.35, 113.66, 99.14, 84.31 (д, $^1J_{C-F} = 178.2$ Гц, CH₂F), 83.97, 75.26 (д, $^2J_{C-F} = 16.6$ Гц, C-20), 59.86, 56.77, 55.40, 46.86, 45.47, 44.19, 43.59, 42.84, 33.69, 29.91, 28.33, 22.24, 16.73, 16.12. ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃): δ -220.79 (с, 1F, CFH₂). **Масс-спектр (ESI):** вычислено m/z 'C₂₆H₃₄FNO₄' [M+H]⁺ 444.3; найдено m/z : [M+H]⁺ 444.4, [M+H+CH₃CN]⁺ 485.4. **HRMS (ESI)** вычислено m/z 'C₂₆H₂₄FNO₄' [M + H]⁺: 444.2550, найдено m/z : 444.2549.

4.1.27. (5R,6R,7S)-4,5α-Эпокси-7-(1-оксипропил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этанойзоморфинан (34):



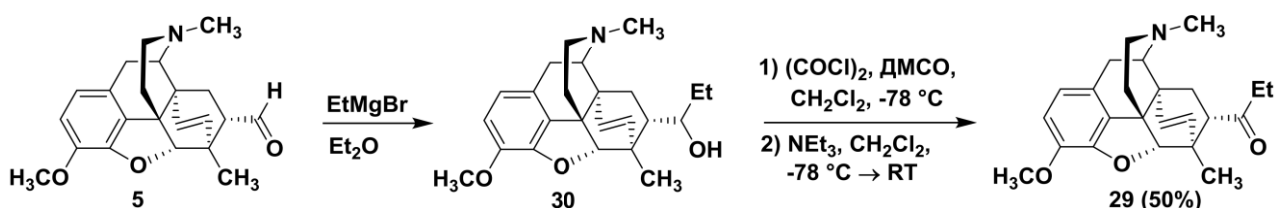
К раствору 18,19-дигидротсвиналя (7α -**10**) (1.00 г, 2.70 ммоль) в Et₂O (20 мл) прибавили EtMgBr (2.70 мл, 1.5 М р-р в Et₂O) в одну порцию и перемешивали при 20 °С 30 мин. Реакционную смесь разлагали NH₄Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали Et₂O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Получали вторичные спирты **35** в виде смеси C(20)-эпимеров в соотношении 1 : 1 (согласно ¹H ЯМР), которые далее вводили в реакцию окисления по Дессу-Мартину без дополнительной очистки.

К раствору спиртов **35** в CH₂Cl₂ (20 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2.00 г, 4.60 ммоль) в одну порцию и перемешивали при 20 °С 24 часа. Затем добавляли NaOH (1 Н вод. раствор, 40 мл) и перемешивали еще 1 ч. И экстрагировали CHCl₃ (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Осушающий агент отфильтровывали,

растворитель упаривали в вакууме. Полученную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 1500 : 15 : 1) и получали продукт **34** (0.54 г, 54% в расчете на **7 α -10**) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.69 + 6.56 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.0$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 4.44 (с, 1H, H-5), 3.85 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.38 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.08 (д, $^2J = 18.5$ Гц, 1H, H-10 β), 3.03-3.93 (м, 1H, H-8 β), 2.75-2.58 (м, 3H, H-9, CH_2CH_3), 2.49-2.14 (м, 7H, H-7 β , H-10 α , H-16 $_{\text{ак}}$, H-16 $_{\text{эк}}$, NCH_3), 2.01 (ддд, 1H, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 5.9$ Гц, 1H, H-18), 1.71-1.42 (м, 4H, H-8 α , H-15 $_{\text{ак}}$, H-15 $_{\text{эк}}$, H-18), 1.31 (ддд, 1H, $^2J = 12.5$ Гц, $^3J = 6.0$ Гц, 1H, H-19), 1.00 (т, 3H, $^3J = 7.2$ Гц, CH_2CH_3), 0.78-0.65 (м, 1H, H-19). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 213.41, 146.79, 141.78, 132.46, 128.70, 119.18, 113.93, 94.86, 77.54, 61.36, 56.74, 52.31, 48.83, 45.78, 45.25, 43.52, 39.53, 35.66, 35.15, 30.79, 28.68, 22.00, 17.37, 7.70.

4.1.28. (5R,6R,7S)-4,5 α -Эпокси-7-(1-оксопропил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенотоморфинан (**29**):



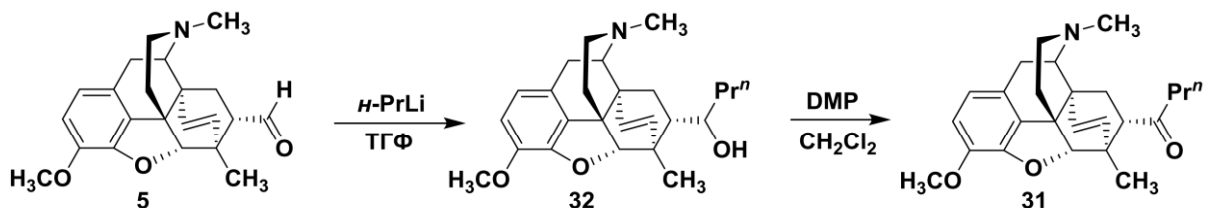
К раствору тевиналя (**5**) (2.00 г, 5.40 ммоль) в ТГФ (12 мл) прибавили по каплям раствор EtMgBr (5.50 мл, 1.5 М р-р в Et_2O) в ТГФ (10 мл) и перемешивали при 20 °С 4 ч. Реакционную смесь разлагали NH_4Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали Et_2O (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Получали вторичные спирты **30** в виде смеси С(20)-эпимеров в соотношении 3.5 : 1 (согласно ^1H ЯМР), которые далее вводили в реакцию окисления по Сверну без дополнительной очистки.

К перемешиваемому раствору (0.62 мл, 7.2 ммоль) оксалилхлорида в CH_2Cl_2 (8 мл) при –70 °С добавляли по каплям ДМСО (1.00 мл, 14.40 ммоль) в CH_2Cl_2 (9 мл) в течение 30 минут. Полученный в полученный раствор по каплям в течение 30 минут прибавляли спирты **30** (1.9 г, 4.8 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) при температуре

ниже $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$. Затем раствор перемешивали при той же температуре еще 30 мин и добавляли NEt_3 (3.3 мл, 24.00 ммоль) в течение 2 минут. Полученную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, добавляли 30 мл воды и перемешивали полученную смесь 10 минут. Отделяли органические фракции, а остатки продукта из водной фазы экстрагировали CHCl_3 (3×40 мл). Все экстракты объединяли, сушили над Na_2SO_4 , а растворитель упаривали в вакууме. Полученную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH} : \text{NH}_3 = 1500 : 15 : 1$) и получали продукт **29** (1.07 г, 50% в расчете на **5**) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 6.61 + 6.51 (АВ-система, $J_{\text{AB}} = 8.5$ Гц, 2H, H-2 + H-1), 5.90 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-18), 5.53 (д, 1H, $^3J = 8.8$ Гц, H-19), 4.54 (с, 1H, H-5), 3.79 (с, 3H, 3- OCH_3), 3.56 (с, 3H, 6- OCH_3), 3.26-3.15 (м, 2H, H-9, H-10 β), 3.98-2.86 (м, 2H, CH_2CH_3), 2.71-2.26 (м, 8H, H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16 ак , H-16 эк , NCH_3), 2.00 (ддд, $^2J = 12.8$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-15 эк), 1.83 (м, 1H, H-15 ак), 1.41-1.28 (м, 1H, H-8 α), 0.96 (т, $^3J = 7.2$ Гц, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 211.46, 148.03, 141.91, 135.43, 133.94, 125.95, 119.40, 113.62, 95.71, 81.41, 77.29, 60.14, 56.65, 53.82, 49.77, 45.62, 43.48, 43.23, 41.00, 36.99, 33.21, 30.33, 22.64, 7.64.

4.1.29. (5R,6R,7S)-4,5 α -Эпокси-7-(1-оксобутил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенотоморфинан (**31**):



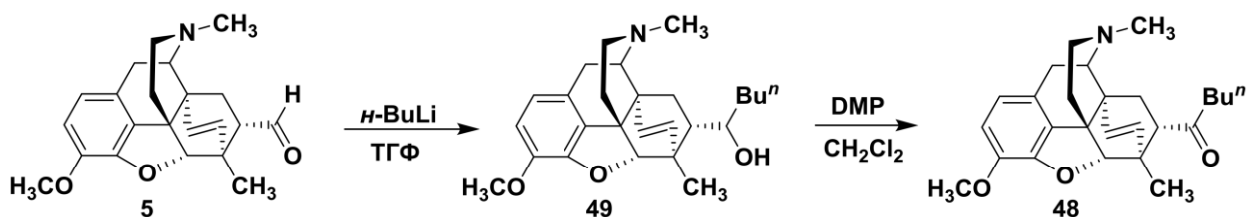
К раствору тевиная (**5**) (3.00 г, 8.17 ммоль) в ТГФ (50 мл) при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ прибавляли по каплям раствор $n\text{-PrLi}$ (25.81 мл, 0.3 М р-р в n -пентане) в течение 30 мин. Затем раствор нагрели до комнатной температуры и оставили при этой температуре на сутки. Реакционную смесь разлагали NH_4Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали CHCl_3 (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Получали вторичные спирты **32** в виде смеси С(20)-эпимеров в

соотношении 6 : 1 (согласно ^1H ЯМР), которые далее вводили в реакцию окисления по Дессу-Мартину без дополнительной очистки.

К раствору спиртов **32** (2.48 г, 6.03 ммоль) в CH_2Cl_2 (40 мл) добавляли периодиан Десса-Мартина (6.06 г, 14.29 ммоль) в одну порцию и перемешивали при 20 °С 24 часа. Затем добавляли NaOH (1 Н вод. раствор, 40 мл) и перемешивали еще 1 ч. И экстрагировали CHCl_3 (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×50 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Полученную реакционную смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CHCl_3 : MeOH : NH_3 = 1500 : 15 : 1) и получали продукт **31** (1.51 г, 61% в расчете на **5**) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 6.65 + 6.56 (AB-система, $J_{\text{AB}} = 8.1$ Гц, 2H, H-1 + H-2), 5.94 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-18), 5.58 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1H, H-19), 4.58 (с, 1H, H-5), 3.83 (с, 3H, 3-OCH₃), 3.60 (с, 3H, 6-OCH₃), 3.26 (д, $^3J = 4.6$ Гц, 1H, H-10 β), 3.23 (д, $^3J = 7.5$ Гц, 1H, H-9), 3.02 – 2.85 (м, 2H, H-8 β + H-7 β), 2.67 – 2.29 (м, 5H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ + H-10 α + H-16 $_{\text{ак}}$ + H-16 $_{\text{эк}}$), 2.41 (с, 3H, NCH₃), 2.02 (ддд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 5.5$ Гц, 1H, H-15 $_{\text{ак}}$), 1.87 (дд, $^2J = 12.7$ Гц, $^3J = 3.5$ Гц, 1H, H-15 $_{\text{эк}}$), 1.56 (сек, $^3J = 7.4$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.38 (дд, $^3J = 6.2$ Гц, 1H, H-8 α), 0.88 (т, $^3J = 7.3$ Гц, 3H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$).
 ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3): δ 210.9, 148.0, 141.8, 135.4, 133.9, 127.9, 125.9, 119.3, 113.5, 95.7, 81.4, 60.0, 56.6, 53.7, 49.8, 47.3, 45.7, 45.5, 43.4, 43.2, 33.2, 30.1, 22.5, 16.8, 13.6. HRMS (ESI) вычислено m/z ' $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ ' $[\text{M} + \text{H}]^+$: 410.2326, найдено m/z : 410.2333.

4.1.30. (5R,6R,7S)-4,5 α -Эпокси-7-(1-оксопентил)-3,6-диметокси-17-метил-6,14-эндо-этенорморфинан (48**):**



К раствору тевиналя (**5**) (0.30 г, 0.80 ммоль) в ТГФ (12 мл) прибавляли раствор $n\text{-BuLi}$ (0.73 мл, 1.2 М р-р в n -гексане) в одну порцию и перемешивали при

20 °С 2 ч. Реакционную смесь разлагали NH₄Cl (насыщенный водный раствор) и экстрагировали CHCl₃ (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Получали вторичные спирты **49** в виде смеси С(20)-эпимеров в соотношении 4 : 1 (согласно ¹Н ЯМР), которые далее вводили в реакцию окисления по Дессу-Мартину без дополнительной очистки.

К раствору спиртов **49** (0.24 г, 1.70 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (0.24 г, 0.56 ммоль) в одну порцию и перемешивали при 20 °С 24 часа. Затем добавляли NaOH (1 Н вод. раствор, 20 мл) и перемешивали еще 1 ч., экстрагировали CHCl₃ (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3×50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Осушающий агент отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Получали продукт **48** (0.22 г, 65% в расчете на **5**) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 6.58 + 6.49 (АВ-система, $J_{AB} = 8.1$ Гц, 2Н, Н-2 + Н-1), 5.87 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1Н, Н-18), 5.51 (д, $^3J = 8.8$ Гц, 1Н, Н-19), 4.52 (с, 1Н, Н-5), 3.77 (с, 3Н, 3-OCH₃), 3.55 (с, 3Н, 6-OCH₃), 3.18 (д, $^2J = 18.0$ Гц, 1Н, Н-10β), 3.15 (д, $^3J = 6.0$ Гц, 1Н, Н-9), 2.86 (м, 1Н, Н-8β), 2.57-2.26 (м, 4Н, Н-7β, Н-10α, Н-16_{ак}, Н-16_{эк}), 2.32 (с, 3Н, NCH₃), 1.94 (м, 1Н, Н-15_{ак}), 1.79 (м, 1Н, Н-15_{эк}), 1.51-1.40 и 1.34-1.16 (м + м, 5Н + 2Н, (CH₂)₃CH₃ + Н-8α), 0.84 (т, 3Н, (CH₂)₃CH₃). ¹³С ЯМР (101 МГц, CDCl₃): δ 211.09, 148.04, 141.83, 135.55, 134.09, 128.25, 125.82, 119.32, 113.56, 95.85, 81.50, 59.99, 56.65, 53.76, 49.94, 47.40, 45.51, 43.50, 43.24, 33.43, 30.26, 29.68, 25.54, 22.42, 22.24, 13.90. HRMS (ESI) вычислено m/z 'C₂₆H₃₄NO₄' [M + H]⁺: 424.2488, найдено m/z : 424.2497.

5. ВЫВОДЫ

1. Впервые получены 21,21-дифтортевиноны, которые являются ключевыми исходными соединениями в синтезе 21,21-дифторзамещенных тевинолов и орвинолов. 21,21-Дифтортевинон получается дефторированием легкодоступного 21,21,21-трифтортевинона. 18,19-Дигидро-21,21-дифтортевинон целесообразно получать взаимодействием тевиналя ([4+2]-циклоаддукта тебаина с акролеином) с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ с последующим окислением образующейся смеси эпимерных вторичных спиртов.
2. Разработаны методы диастереоселективного получения любого из C(20)-эпимеров 21,21-ди и 21,21,21-трифтортевинолов. Установлено, что получать 20*S*-эпимеры следует взаимодействием 21,21-дифтортевинона и 21,21,21-трифтортевинона с алкильными литийорганическими соединениями RLi. Получать 20*R*-эпимеры 21,21-ди- и 21,21,21-трифтортевинолов целесообразно взаимодействием нефторированных тевинона, 18,19-дигидротевина или их аналогов с $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ или Me_3SiCF_3 .
3. 21,21-Дифтортевинолы, замещенные у N(17) группами, отличными от метильной, могут быть получены либо модификацией *N*-метил-21,21-дифтортевинолов с сохранением CF_2H -группы, либо введением CF_2H -группы одной из заключительных стадий стадии многоступенчатой трансформации нефторированного исходного соединения.
4. Процесс *O*-деметилирования 21,21-дифтортевинолов действием водного раствора HBr чувствителен к концентрации кислоты. С разбавленной кислотой протекает селективное 6-*O*-деметилирование; при использовании концентрированной HBr протекает одновременно 3-*O*- и 6-*O*-деметилирование. Проводить селективное 3-*O*-деметилирование целесообразно действием пропантриолята натрия или L-Selectride.
5. Осуществленный синтез 21-фтортевинона открывает перспективы для получения и изучения химии C(21)-монофторированных тевинолов – не известного до настоящего времени класса монофторированных опиоидных лигандов.
6. Наличие даже трех атомов фтора в положении C(21) орвинолов не устраняет их сродства к опиоидным рецепторам, а проявляемый этими соединениями

тип активности (агонистическая, антагонистическая) зависит от природы заместителя у атома азота (эксперименты *in vivo*; мышцы-самцы; модель боли, вызванной термическим раздражением). При этом испытанные соединения не влияли на общее состояние животных, не подавляли их двигательную активность и не привели к гибели ни одного животного, что свидетельствует в пользу удовлетворительных показателей острой токсичности фторированных орвинолов.

6. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ballantyne J. C. Efficacy of Opioids for Chronic Pain / J. C. Ballantyne, N. S. Shin // *Clin. J. Pain.* – 2008. – Vol. 24. – №. 6. – P. 469-478.
2. Volkow N. D. Prevention and treatment of opioid misuse and addiction / N. D. Volkow, E. B. Jones, E. B. Einstein [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2019. – Vol. 76. – P. 208-216.
3. Volpicelli J. R. Naltrexone in the Treatment of Alcohol Dependence / J. R. Volpicelli, A. I. Alterman, M. Hayashida // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. – P. 876-880.
4. Rösner S. Opioid antagonists for alcohol dependence / S. Rösner, A. Hackl-Herrwerth, S. Leucht [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2010. – № 12. – P. 1-34.
5. Loimer N. Nasal administration of naloxone for detection of opiate dependence / N. Loimer, P. Hofmann, H. R. Chaudhry // *J. Psychiatr. Res.* – 1992. – Vol. 26. – № 1. – P. 39-43.
6. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract / P. Holzer // *Regul. Pept.* – 2009. – Vol. 155. – №. 1-3. – P. 11-17.
7. Valburn L. P. The Opioid System and Food Intake: Use of Opiate Antagonist in Treatment of Binge Eating Disorder and Abnormal Eating Behavior / L. P. Valburn, V. Zvonarev // *J. Clin. Med. Res.* – 2020. – Vol. 12. – № 2. – P. 41-63.
8. Yancy Jr. W. S. et al. Efficacy and tolerability of treatments for chronic cough: a systematic review and meta-analysis / W. S. Jr. Yancy, D. C. McCrory, R. R. Coeytaux [et al.] // *Chest.* – 2013. – Vol. 144. – №. 6. – P. 1827-1838.
9. Purser S. Fluorine in medicinal chemistry / S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow [et al.] // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – Vol. 32. – №. 16. – P. 320-330.
10. Gouverneur V., Müller K. Fluorine in pharmaceutical and medicinal chemistry: From biophysical aspects to clinical applications. – World Scientific, 2012. – P. 546.
11. Sandulenko I. V. Fluorinated and [^{18}F]fluorinated morphinan based opioid ligands / I. V. Sandulenko, A. A. Ambartsumyan, S. K. Moiseev // *Org. Biomol. Chem.* – 2020. – Vol. 18. – P. 5533-5557.

12. Sandulenko I. V. 21,21,21-Trifluorthevinone: the Straightest Way to Fluorinated Thevinols and Orvinols / I. V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, A. S. Peregudov [et al.] // *ChemistrySelect*. – 2016. – №. 5. – P. 1004-1005.
13. Маслов Л. Н. Опиоидные рецепторы. Состояние проблемы и перспективы / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Г. Н. Смагин // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2002. – Т. 65. – №. 2. – С. 70-75.
14. Lambert D. G. Drugs and receptors / D. G. Lambert // *Br. J. Anaesth.* – 2004. – Vol. 4. – №. 6. – P. 181-184.
15. Beckett A. H. Synthetic Analgesics: Stereochemical Considerations / A. H. Beckett, A. F. Casy // *J. Pharm. Pharmacol.* – 1954. – Vol. 6. – №. 12. – P. 986-1001.
16. Pert C. B. Opiate Receptor: Demonstration in Nervous Tissue / C. B. Pert, S. H. Snyder // *Science*. – 1973. – Vol. 179. – № 4077. – P. 1011-1014.
17. Terenius L. Stereospecific Interaction Between Narcotic Analgesics and a Synaptic Plasma Membrane Fraction of Rat Cerebral Cortex / L. Terenius // *Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh)*. // 1973 – Vol. 32. – №. 3-4. – P. 317-320.
18. 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. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1973. – Vol. 70. – №. 7. – P. 1947-1949.
19. Stein C. Opioid Receptors / C. Stein // *Annu. Rev. Med.* – 2016. – Vol. 67. – P. 5.1-5.19.
20. Wu H. Structure of the human κ -opioid receptor in complex with JDTic / H. Wu, D. Wacker, M. Mileni [et al.] // *Nat.* – 2012. – Vol. 485. – P. 327-332.
21. Manglik A. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist / A. Manglik, A. C. Kruse, T. S. Kobilka [et al.] // *Nat.* – 2012. – Vol. 485. – P. 321-326.
22. Granier S. Structure of the δ -opioid receptor bound to naltrindole / S. Grainer, A. Manglik, A. C. Kruse [et al.] // *Nat.* – 2012. – Vol. 485. – P. 400-404.
23. Koneru A. Endogenous Opioids: Their Physiological Role and Receptors / A. Koneru, S. Satyanarayana, S. Rizwan // *Global J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 3. – №. 3. – P. 149-153.

24. Thompson A. A. Structure of the nociceptin/orphanin FQ receptor in complex with a peptide mimetic / A. A. Thompson, W. Liu, E. Chun [et al.] // Nat. – 2012. – Vol. 485. – P. 395-399.
25. Zaveri N. Characterization of opiates, neuroleptics, and synthetic analogs at ORL1 and opioid receptors // N. Zaveri, W. E. Polgar, C. M. Olsen [et al.] // Eur. J. Pharmacol. – 2001. – Vol. 428. – P. 29-36.
26. Nagase H. Chemistry of Opioids. – Springer. – 2011. – P. 312.
27. Frick S. Comparative Qualitative and Quantitative Determination of Alkaloids in Narcotic and Condiment *Papaver somniferum* Cultivars / S. Frick, R. Kramell, J. Schmidt [et al.] // J. Nat. Prod. – 2005. – Vol. 68. – P. 663-673.
28. Eisenreich A. What do we know about health risks related to thebaine in food? / A. Eisenreich, B. Sachse, R. Gürtler [et al.] // Food Chemistry. – 2020. – Vol. 309. – P. 125564.
29. Freund M. Über die Umwandlung von Thebain in Oxycodoinon und dessen Derivate / M. Freund, E. Spever // J. Pract. Chem. – 1916. – Vol. 94. – P. 135-178.
30. Kraßnig R. Optimization of the Synthesis of Oxycodone and 5-Methyloxycodone / R. Kraßnig, C. Hederer, H. Schmidhammer // Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. – 1996. – Vol. 329. – №. 6. – P. 325-326.
31. Sharma S. D. Simple and Practical Method for the Oxidation of Thebaine to 14-Hydroxycodoinone by $V_2O_5-H_2O_2$ / S. D. Sharma, D. A Konwar // Synthesis. – 2009. – №. 7. – P. 1061-1064.
32. Hauser F. M. 14-Hydroxycodoinone. An Improved Synthesis / F. M. Hauser, T-K. Chen, F. I. Carrol // J. Med. Chem. – 1974. – Vol. 17. – №. 10. – P. 1117.
33. Olkkola K. T. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? / K. T. Olkkola, V. K. Kontinen, T. I. Saari [et al.] // Trends in pharmacological sciences. – 2013. – Vol. 34. – №. 4. – P. 206-214.
34. Schöpf C. Über Thebain-maleinsäureanhydrid, Thebainchinon, Thebainhydrochinon und dessen Säureumlagerungsprodukt, das Flavothebaon / C. Schöpf, K. von Gottberg, W. Petri // Justus Liebigs Ann. Chem. – 1938. – Vol. 536. – P. 216–257.
35. Sandermann W. Diën-Anlagerungsverbindungen des Thebains / W. Sandermann // Ber. Dtsch. Chem. Ges. – 1938. – Vol. 71. – P. 648–650.

36. Bentley K.W. Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group I. Ketones derived from 6,14-endo-ethenotetrahydrothebaine / K. W. Bentley, D. G. Hardy // *J. Am. Chem. Soc.* – 1967. – Vol. 89. – P. 3267–3273.
37. Каневская С. И. Исследования в области тебаина. II. Изучение продукта конденсации тебаина с акролеином / С. И. Каневская, С. Ф. Митрягина // *ЖОХ.* – 1947. – В. 6. – №17. – С. 1203-1207.
38. 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. Am. Chem. Soc.* – 1967. – Vol. 89. – №. 13. – P. 3273-3280.
39. Marton J. Isomerization reactions of 7-substituted 6, 14-bridged thebaine derivatives (Bentley compounds) / J. Marton, S. Garadnay, Z. Szabó [et al.] // *Acta Chemica Scandinavica.* – 1998. – Vol. 52. – №. 10. – P. 1234-1238.
40. Bentley K. W. Acid-catalyzed rearrangements in the nepenthone series / K. W. Bentley, J. C. Ball // *J. Org. Chem.* – 1958. – Vol. 23. – №. 11. – P. 1720-1725.
41. Lewis J. W. Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. Part XIX. Further Diels-Alder Adducts of Thebaine / J. W. Lewis, M. J. Readhead, I. A. Selby [et al.] // *J. Chem. Soc. C* – 1971. – P. 1158-1161.
42. Bentley K. W. Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. Part XXIII. Adducts of Thebaine with Divinyl Sulphone and with Methyl Vinyl Sulphone / K. W. Bentley, J. W. Lewis, A. C. B. Smith // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* – 1972. – P. 870-872.
43. Bentley K. W. New Potent Analgesics in the Morphine Series / K. W. Bentley, D. G. Hardy // *Proc. Chem. Soc.* – 1963. – №. 189. – P. 220.
44. Lenz G. R. Opiates. – Academic Press, Inc., 1986. – P. 579.
45. 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. – Vol. 10. – P. 717-732.
46. Marton J. Diels–Alder Adducts of Morphinan-6, 8-Dienes and Their Transformations / J. Marton, A. Fekete, P. Cumming [et al.] // *Molecules.* – 2022. – Vol. 27. – №. 9. – P. 2863.

47. Knipmeyer L.L. Analgesics of the 6,14-Ethenomorphinan Type. 6-Deoxy-7 α -orvinols and 6-Deoxy-8 α -orvinols / L. L. Knipmeyer, H. Rapoport // J. Med. Chem. – 1985. – Vol. 28. – P. 461–466.
48. Hutchins C. W. 6-Demethoxythebaine and Its Conversion to Analgesics of the 6,14-Ethenomorphinan Type / C. W. Hutchins, G. K. Cooper, S. Pürro [et al.] // J. Med. Chem. – 1981. – Vol. 24. – №. 7. – P. 773-777.
49. Marton J. Synthesis and Evaluation of a Full-Agonist Orvinol for PET-Imaging of Opioid Receptors: [¹¹C]PEO / J. Marton, B. W. Schoultz, T. Hjørnevik [et al.] // J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 52. – P. 5586–5589.
50. 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 [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1967. – Vol. 89. – №. 13. – P. 3312-3321.
51. Nagase H. Drug design and synthesis of a novel κ opioid receptor agonist with an oxabicyclo[2.2.2]octane skeleton and its pharmacology / H. Nagase, A. Watanabe, T. Nemoto [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2010. – Vol. 20. – № 1. – P. 121-124.
52. Hayashida K. Rearrangement of 4,5 α -epoxymorphinan derivatives with carbomoylperoxy rings provide novel oxazatricyclodecane structures / K. Hayashida, H. Fujii, S. Hirayama [et al.] // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67. – P. 6682-6688.
53. Watanabe Y. Design and synthesis of novel δ opioid receptor agonists with an azatricyclodecane skeleton for improving blood-barrier penetration / Y. Watanabe, K. Hayashida, D. Saito [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – Vol. 27. – P. 3495-3498.
54. Coop A. Methylation of the Enolates of Thevinone and some Analogues / A. Coop, K. Grivas, S. Husbands [et al.] // Tetrahedron. – 1995. – Vol. 51. – №. 35. – P. 9681-9698.
55. Derrick I. Perchloric acid induced epimerization of the thevinones: an improved synthesis of 7 β -dihydrothevinones / I. Derrick. A. Coop. S. M. Al-Mousawi [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2000. – Vol. 41. – P. 7571-7576.

56. 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. Am. Chem. Soc. – 1967. – Vol. 89. – №. 13. – P. 3293-3303.
57. v. Braun J. Untersuchungen über Morphin-alkaloide. VI: Die relative Festigkeit des Stickstoff Ringes im Morphin / J. v. Braun // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. – 1914. – Vol. 47. – №. 2. – P. 2312-2330.
58. Thavaneswaran S. N-Demethylation of Alkaloids / S. Thavaneswaran, K. McCamley, P. J. Scammells // Nat. Prod. Commun. – 2006. – Vol. 1. – №. 10. – P. 885-897.
59. Hageman H. A. The von Braun Cyanogen Bromide Reaction / H. A. Hageman // Organic Reactions. – 2004. – Vol. 7. – P. 198-262.
60. Marton J. Studies on the Synthesis of β -Thevinone Derivatives / J. Marton, Z. Szabó, S. Garadnay [et al.] // Tetrahedron. – 1998. – Vol. 54. – P. 9143-9152.
61. Greiner E. Synthesis and Biological Evaluation of 14-Alkoxymorphinans. 18.¹ N-Substituted 14-Phenylpropyloxymorphinan-6-ones with Unanticipated Agonist Properties: Extending the Scope of Common Structure-Activity Relationship / E. Greiner, M. Spetea, R. Krassing [et al.] // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46. – № 9. – P. 1758-1763.
62. Healey J. R. Benzylideneoxymorphone: A new lead for development of bifunctional μ/δ opioid receptor ligands / J. R. Healey, P. Bezawada, N. W. Griggs [et al.] // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2017. – Vol. 27. – P. 666-669.
63. Abdel-Monem M. M. N-Demethylation of morphine and structurally related compounds with chloroformate esters / M. M. Abdel-Monem, P. S. Portoghese // J. Med. Chem. – 1972. – Vol. 15. – P. 208-210.
64. Rice K. C. Procedural refinements in the N-demethylation of morphine and codeine using phenyl chloroformate and hydrazine / K. C. Rice, E. L. May // J. Heterocycl. Chem. – 1977. – Vol. 14. – P. 665-666.
65. Montzka T. A. 2,2,2-Trichloroethyl chloroformate: A general reagent for demethylation for tertiary methylamines / T. A. Montzka, J. D. Matiskella, R. A. Partyka // Tetrahedron Lett. – 1974. – Vol. 15. – P. 1325-1327.

66. Zhang Y. Opioid receptor selectivity profile change via isosterism for 14-O-substituted naltrexone derivatives / Y. Zhang, O. Eldegdorj, Y. Yuan [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. – P. 3719-3722.
67. Yuan Y. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 14-Heteroaromatic-Substituted Naltrexone Derivatives: Pharmacological Profile Switch from Mu Opioid Receptor Selectivity to Mu/Kappa Opioid Receptor Dual Selectivity / Y. Yuan, S. A. Zaidi, O. Eldegdorj [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – № 22. – P. 9156-9169.
68. Greedy B. M. Orvinols with Mixed Kappa/Mu Opioid Receptor Agonist Activity / B. M. Greedy, F. Bradbury, M. P. Thomas [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 56. – P. 3207-3216.
69. Sun H-j. 7 β -Methyl substituent is a structural locus associated with activity cliff for nepentone analogues / H-j. Sun, Y-h. Wang, C-m. Yuan [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2018. – Vol. 26. – P. 4254-4263.
70. Liu X. Exploration of the SAR Connection between Morphinan- and Arylacetamide-Based κ Opioid Receptor (κ OR) Agonists Using the Strategy of Bridging / X. Liu, S. Jiang, L. Kong [et al.] // *ACS Chem. Neurosci.* – 2021. – Vol. 12. – P. 1018-1030.
71. Machara A. Advances in *N*- and *O*-demethylation of opiates / A. Machara, T. Hudlicky // *Targets Heterocycl. Syst.* – 2016. – Vol. 20. – P. 113-138.
72. McCamley K. Efficient *N*-Demethylation of Opiate Alkaloids Using a Modified Nonclassical Polonovski Reaction / K. McCamley, J. A. Ripper, R. D. Singer [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2003. – Vol. 68. – № 25. – P. 9847-9850.
73. Thavaneswaran S. Further investigation of the *N*-demethylation of tertiary amine alkaloids using the non-classical Polonovski reaction / S. Thavaneswaran, P. J. Scammells // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – Vol. 16. – № 11. – P. 2868-2871.
74. Dong Z. New Methodology for the *N*-Demethylation of Opiate Alkaloids / Z. Dong, P. J. Scammells // *J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 72. – № 26. – P. 9881-9885.

75. Kok G. An Improved Process for the N-Demethylation of Opiate Alkaloids using an Iron(II) Catalyst in Acetate Buffer / G. Kok, T. D. Ashton, P. J. Scammells // *Adv. Synth. Catal.* – 2009. Vol. 351. – № 1-2. – P. 283-286.
76. Kok G. B. Two-Step Iron(0)-Mediated N-Demethylation of N-Methyl Alkaloids / G. B. Kok, C. C. Pye, R. D. Singer [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – Vol. 75. – № 14. – P. 4806-4811.
77. Kok G. B. Further investigations into the N-demethylation of oripavine using iron and stainless steel / G. B. Kok, P. J. Scammells // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Vol. 9. – P. 1008-1011.
78. Kok G. B. Efficient Iron-Catalyzed N-Demethylation of Tertiary Amine-N-oxides under Oxidative Conditions / G. B. Kok, P. J. Scammells // *Aust. J. Chem.* – 2011. – Vol. 64. – № 11. – P. 1515-1512.
79. Do Pham D. D. Studies on the oxidative N-demethylation of atropine, thebaine and oxycodone using a Fe^{III}-TAML catalyst / D. D. Do Pham, G. F. Kelso, Y. Yang [et al.] // *Green Chem.* – 2014. – Vol. 16. – P. 1399-1409.
80. Kok G. B. Polonovski-Type N-Demethylation of N-Methyl Alkaloids Using Substituted Ferrocene Redox Catalysts / G. B. Kok, P. J. Scammells // *Synthesis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 2587–2594.
81. Nakano Y. A Multi-Step Continuous Flow Process for the N-Demethylation of Alkaloids / Y. Nakano, G. P. Savage, S. Saubern [et al.] // *Austr. J. Chem.* – 2013. – Vol. 66. – P. 178–182.
82. Werner L. Unexpected N-Demethylation of Oxymorphone and Oxycodone N-Oxides Mediated by the Burgess Reagent: Direct Synthesis of Naltrexone, Naloxone, and Other Antagonists from Oxymorphone / L. Werner, M. Wernerova, A. Machara [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354. – P. 2706-2712.
83. Carroll R. J. Palladium-Catalyzed N-Demethylation/N-Acylation of Some Morphine and Tropane Alkaloids. / R. J. Carroll, H. Leisch, E. Scocchera [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2008. – Vol. 350. – P. 2984-2992.
84. Machara A. Direct Synthesis of Naltrexone by Palladium-Catalyzed N-Demethylation/Acylation of Oxymorphone: The Benefit of C-H Activation and the Intramolecular Acyl Transfer from C-14 Hydroxy / A. Machara, D. P. Cox, Hudlicky T. // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – Vol. 354. – P. 2713-2718.

85. Gutmann B. Batch- and Continuous-Flow Aerobic Oxidation of 14-Hydroxy Opioids to 1,3-Oxazolidines – A Concise Synthesis of Noroxymorphone / B. Gutmann, U. Weigl, D. P. Cox [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2016. – Vol. 22. – № 30. – P. 10393-10398.
86. Gutmann B. Toward the Synthesis of Noroxymorphone via Aerobic Palladium-Catalyzed Continuous Flow *N*-Demethylation Strategies / B. Gutmann, P. Elsner, D. P. Cox [et al.] // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2016. – Vol. 4. – № 11. – P. 6048-6061.
87. Glotz G. Electrochemical *N*-Demethylation of 14-Hydroxy Morphinans: Sustainable Access to Opioid Antagonists / G. Glotz, O. C. Kappe, D. Cantillo // *Org. Lett.* – 2020. – Vol. 22. – P. 6891-6896.
88. Sommer F. Sustainable Synthesis of Noroxymorphone via a Key Electrochemical *N*-Demethylation Step / F. Sommer, R. G. Aeschbacher, U. Thurnheer [et al.] // *ACS Sustainable Chem. Eng.* – 2022. – Vol. 10. – P. 8988-8996.
89. Najmi A. A. TEMPO-Mediated Electrochemical *N*-demethylation of Opiate Alkaloids / A. A. Najmi, M. Fazian Bhat, R. Bischoff [et al.] // *ChemElectroChem.* – 2021. – Vol. 8. – P. 2590-2596.
90. Machara A. Synthesis of Nororipavine and Noroxymorphone via *N*- and *O*-Demethylation of Iron Tricarbonyl Complex of Thebaine / A. Machara, M. A. A. Endoma-Arias, I. Císařova [et al.] // *Synthesis.* – 2016. – Vol. 48. – № 12. – P. 1803-1813.
91. Murphy B. Conversion of Thebaine to Oripavine and Other Useful Intermediates for the Semisynthesis of Opiate-Derived Agents: Synthesis of Hydromorphone / B. Murphy, I. Šnajdr, A. Machara [et al.] // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – Vol. 356. – № 11-12. – P. 2679-2687.
92. Healy J. R. Synthesis, Modeling, and Pharmacological Evaluation of UMB 425, a Mixed μ Agonist/ δ Antagonist Opioid Analgesic with Reduced Tolerance Liabilities / J. R. Healy, P. Bezawada, J. Shim [et al.] // *ACS Chem. Neurosci.* – 2013. – Vol. 4. – № 9. – P. 1256-1266.
93. Czakó B. Synthesis and opioid activity of novel 6-substituted-6-demethoxyethenomorphinans / B. Czakó, J. Marton, S. Berényi [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – P. 3535-3542.

94. 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 [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57. – P. 4049-4057.
95. Cami-Kobeci G. Structural Determinations of Opioid and NOP Receptor Activity in Derivatives of Buprenorphine / G. Cami-Kobeci, W. E. Polgar, T. V. Khroyan [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54. – P. 6531-6537.
96. Disney A. Opioid Antagonists from the Orvinol Series as Potential Reversal Agents for Opioid Overdose / A. Disney, K. M. Olson, A. M. Shafer [et al.] // *ACS Chem. Neurosci.* – 2022. – Vol. 13. – P. 3108-3117.
97. Cueva J. P. C7 β -Methyl Analogues of the Orvinols: The Discovery of Kappa Opioid Antagonists with Nociceptin/Orphanin FQ Peptide (NOP) Receptor Partial Agonism and Low, or Zero, Efficacy at Mu Opioid Receptors / J. P. Cueva, C. Roche, M. Ostovar [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 58. – № 10. – P. 4242-4249.
98. Coop A. L-Selectride as a General Reagent for the O-Demethylation and N-Decarbomethoxylation of Opium Alkaloids and Derivatives / A. Coop, J. W. Janetka, J. W. Lewis [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1998. – Vol. 63. – № 13. – P. 4392-4396.
99. Marton J. Design and Synthesis of an ¹⁸F-Labeled Version of Phenylethyl Orvinol ([¹⁸F]FE-PEO) for PET-Imaging of Opioid Receptors / J. Marton, G. Henriksen // *Molecules.* – 2012. – Vol. 17. – P. 11554-11569.
100. 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. Am. Chem. Soc.* – 1967. – Vol. 89. – №. 13. – P. 3281-3292.
101. Wu H. Functionalization of the 6,14-bridge of the orvinols. Part 3: Preparation and pharmacological evaluation of 18- and 19-hydroxyl substituted orvinols / H. Wu, A. Coop // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – №. 17. – P. 4829-4831.

102. Loew G. H. Intramolecular Hydrogen Bonding and Conformational Studies of Bridged Thebaine and Oripavine Opiate Narcotic Agonists and Antagonists / G. H. Loew, D. S. Berkowitz // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22. – №. 6. – P. 603-607.
103. Hutchins C. W. Analgesics of the Orvinol type. 19-Deoxy and 6,20-Epoxy Derivatives / C. W. Hutchins, H. Rapoport // *J. Med. Chem.* – 1984. – Vol. 27. – №. 4. – P. 521-527.
104. Huang X.-R. A Facile Synthesis and Structural Verification of Etorphine and Dihydroetorphine from Codeine / X.-R. Huang, S. Srimurugan, G.-H. Lee [et al.] // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 58. – №. 1. – P. 101-107.
105. Ohimori S. Dihydroetorphine: A Potent Analgesic: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Clinical Effects / S. Ohimori, Y. Morimoto // *CNS Drug Reviews.* – 2002. – Vol. 8. – №. 4. – P. 391-404.
106. Traynor J. R. Diprenorphine has agonist activity at opioid κ -receptors in the myenteric plexus of the guinea-pig ileum / J. R. Traynor, A. D. Corbett, H. W. Kosterlitz // *Eur. J. Pharm.* – 1987. – Vol. 137. – P. 85-89.
107. Park H. S. A highly selective κ -opioid receptor agonist with low addictive potential and dependence liability / H. S. Park, H. Y. Lee, Y. H. Kim [et al.] // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2006. – №16. – P. 3609-3613.
108. Husbands S. M. Buprenorphine and Related Orvinols / S. M. Husbands // *ACS Symposium series.* – 2013 – Vol. 1131. – P. 127-144.
109. Lutfy K. Buprenorphine-induced antinociception is mediated by mu-opioid receptors and compromised by concomitant activation of opioid receptor-like receptors / K. Lutfy, S. Eitan, C. D. Bryant [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 10331-10337.
110. Ding H. A novel orvinol analog, BU08028, as a safe opioid analgesic without abuse liability in primates / H. Ding, P. W. Czoty, N. Kiguchi [et al.] // *PNAS.* – 2016. – Vol. 113. – №. 37. – P. E5511-E5518.
111. Mello N. K. Effects of *Kappa* Opioid Agonists on Cocaine- and Food-Maintained Responding by Rhesus Monkeys / N. K. Mello, S. S. Negus // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1998. – Vol. 286. – Issue 2. – P. 812-824.

112. Li W. The Pharmacological Heterogeneity of Nepentone Analogs in Conferring Highly Selective and Potent κ -Opioid Agonistic Activities / W. Li, J.-D. Long, Y.-Y. Qian [et al.] // ACS Chem. Neurosci. – 2017. – Vol. 8. – № 4. – P. 766-776.
113. Ojima I. (ed.). Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology. – John Wiley & Sons, 2009. – P. 624.
114. Böhm H.-J. Fluorine in medicinal chemistry / H.-J. Bohm, D. Banner, S. Bendels [et al.] // ChemBioChem. – 2004. – Vol. 5. – P. 637–643.
115. Schweizer E. A fluorine scan at the catalytic center of thrombin: C-F, C-OH, and COMe bioisosterism and Fluorine effects on pKa and log D Values / E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, K. Schärer [et al.] // ChemMedChem. – 2006. – Vol. 1. – P. 611–621.
116. O’Hagan D. Fluorine in health care: Organofluorine containing blockbuster drugs / D. O’Hagan // J. Fluor. Chem. – 2010. – Vol. 131. – № 11. – P. 1071-1081.
117. Ali S. Highlights on U.S. FDA-approved fluorinated drugs over the past five years (2018-2022) / S. Ali, J. Zhou // Eur. J. Med. Chem. – 2023. – Vol. 256. – P. 115476.
118. Hequet E. Fluorinated MRI contrast agents and their versatile applications in the biomedical field / E. Hequet, C. Henoumont, R. N. Muller [et al.] // Future Med. Chem. – 2019. – Vol. 11. – №. 10. – P. 1157-1175.
119. Bégué J. P., Bonnet-Delpon D. Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine. – John Wiley & Sons, 2008. – P. 364.
120. Barata-Vallejo S. Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents / S. Barata-Vallejo, B. Lantaño, A. Postigo // Chem. Eur. J. – 2014. – Vol. 20. – № 51. – P. 16806-16829.
121. Xiao H. Radical trifluoromethylation / H. Xiao, Z. Zhang, Y. Fang [et al.] // Chem. Soc. Rev. – 2021. – Vol. 50. – P. 6308-6319.
122. Boechat N. Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds / N. Boechat, M. M. Bastos // Curr. Org. Chem. – 2010. – Vol. 7. – P. 403-413.

123. Santini G. Reactions of perfluoroalkylcalcium derivatives with ketones and aldehydes / G. Santini, M. A. Le Blanc, J. G. Riess // *J. Organomet. Chem.* – 1977. – Vol. 140. – № 1. – P. 1-9.
124. Kitazume T. Trifluoromethylation of carbonyl compounds with trifluoromethylzinc iodide under ultrasonic irradiation / T. Kitazume, N. Ishikawa // *Chem. Lett.* – 1981. – Vol. 12. – P. 1679-1680.
125. O'Reilly N. J. Palladium and nickel-catalyzed perfluoroalkylation of aldehydes using zinc and perfluoroalkyl halides / N. J. O'Reilly, M. Maruta, N. Ishikawa // *Chem. Lett.* – 1984. – Vol. 13. – № 4. – P. 517-520.
126. Tordeux M. Reaction of Trifluoromethyl Bromide and Related Halides: Part 9. Comparison between Additions to Carbonyl Compounds, Enamines, and Sulphur Dioxide in the Presence of Zinc / M. Tordeux, C. Francese, C. Wakselman // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* – 1990. – Vol. 7. – P. 1951-1957.
127. Pawelke G. Tetrakis(dimethylamino)ethylene-trifluoroiodomethane, a specific novel trifluoromethylating agent / G. Pawelke // *J. Fluor. Chem.* – 1989. – Vol. 42. – № 3. – P. 429-433.
128. Aït-Mohand S. Nucleophilic Trifluoromethylation Using Trifluoromethyl Iodide. A New and Simple Alternative for the Trifluoromethylation of Aldehydes and Ketones / S. Aït-Mohand, N. Takechi, M. Médebielle [et al.] // *Org. Lett.* – 2021. – Vol. 3. – № 26. – P. 4271-4273.
129. Luo Z. Using fluoroform in trifluoromethylation reactions / Z/ Luo, D. Cahard, G. C. Tsui // *J. Fluor. Chem.* – 2023. – Vol. 266. – P. 110092.
130. Prakash G. K. S. Nucleophilic Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds: Trifluoroacetaldehyde Hydrate as a Trifluoromethyl Source / G. K. S. Prakash, Z. Zhang, F. Wang [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – P. 3300-3305.
131. Chang Y. Trifluoromethylation of carbonyl compounds with sodium trifluoroacetate / Y. Chang, C. Cai // *J. Fluor. Chem.* – 2005. – Vol. 126. – P. 937-940.
132. Ruppert I. Die ersten CF₃-substituierten organyl(chlor)silane / I. Ruppert, K. Schlich, W. Volbach // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – Vol. 25. – № 21. – P. 2195-2198.

133. Prakash G. K. S., R. Fluoride-Induced Trifluoromethylation of Carbonyl Compounds with Trifluoromethyltrimethylsilane (TMS-CF₃). A Trifluoromethide Equivalent / G. K. S. Prakash, R. Krishnamurti, G. A. Olah // *J. Am. Chem. Soc.* – 1989. – Vol. 111. – № 1. – P. 393-395.
134. Wiedmann J. Direct Preparation of Trifluoromethyl Ketones from Carboxylic Esters: Trifluoromethylation with (Trifluoromethyl)trimethylsilane / J. Wiedmann, T. Heiner, G. Mloston [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – Vol. 37. – № 6. – P. 820-821.
135. Hagiwara T. Unique Reactivity of Aminoketones in the Trifluoromethylation with Trialkyl(trifluoromethyl)silanes / T. Hagiwara, H. Mochizuki, T. Fuchikami // *Synlett.* – 1977. – № 5. – P. 587-588.
136. Nozawa-Kumada K. Transition-Metal-Free Trifluoromethylation of Benzyl Bromides Using Trifluoromethyltrimethylsilane and CsF in 1,2-Dimethoxyethane / K. Nozawa-Kumada, S. Osawa, T. Ojima [et al.] // *Asian J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 9. – № 5. – P. 765-768.
137. Baishya G. Recent Advances in Direct C-H Trifluoromethylation of N-Heterocycles / G. Baishya, N. B. Dutta // *ChemistrySelect.* – 2021. – Vol. 6. – № 47. – P. 13384-13408.
138. Kelly C. B. Trifluoromethylketones: properties, preparation, and application / C. B. Kelly, M. A. Mercadante, N. E. Leadbeater // *Chem. Commun.* – 2013. – Vol. 49. – P. 11133-11147.
139. Linderman R. J. Oxidation of Fluoroalkyl-Substituted Carbinols by the Dess-Martin Reagent / R. J. Linderman, D. M. Graves // *J. Org. Chem.* – 1989. – Vol. 54. – P. 661-668.
140. Bégué J.-P. Preparation of trifluoromethyl ketones and related fluorinated ketones / J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon // *Tetrahedron.* – 1991. – Vol. 47. – №. 20/21. – P. 3207-3258.
141. Stewart R. The chromic acid oxidation of aryl trifluoromethyl alcohols: isotope and substituent effects / R. Stewart, D. G. Lee // *Can. J. Chem.* – 1964. – Vol. 42. – P. 439-446.

142. Cheng H. Highly efficient synthesis of aryl and heteroaryl trifluoromethyl ketones via *o*-iodobenzoic acid (IBX) / H. Cheng, Y. Pei, F. Leng [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – Vol. 54. – P. 4483-4486.
143. Kirihara M. Oxidation of fluoroalkyl alcohols using sodium hypochlorite pentahydrate [1] / M. Kirihara, K. Suzuki, K. Nakakura [et al.] // *J. Fluor. Chem.* – 2021. – Vol. 243. – P. 109719.
144. Kelly C. B. Oxidation of α -Trifluoromethyl Alcohols Using a Recyclable Oxoammonium Salt / C. B. Kelly, M. A. Mercadante, T. A. Hamlin [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2012. – Vol. 77. – P. 8131-8141.
145. Pistrutto V. A. Oxidation of α -trifluoromethyl and non-fluorinated alcohols *via* the merger of oxoammonium cations and photoredox catalysis / V. A. Pistrutto, J. M. Paolillo, K. A. Bisset [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – Vol. 16. – P. 4715.
146. Politano F. Oxidation of α -Trifluoromethyl and Nonfluorinated Secondary Alcohols to Ketones Using a Nitroxide Catalyst / F. Politano, W. P. Brydon, N. E. Leadbeater // *Synthesis.* – 2023. – Vol. 55. – P. 1517-1524.
147. Rodeschini V. Enantioselective Approaches to Potential MetAP-2 Reversible Inhibitors / V. Rodeschini, P. Van de Weghe, E. Salomon // *J. Org. Chem.* – 2006. – Vol. 70. – №. 6. – P. 2409–2412.
148. Sessler C. D. CF_2H , a Hydrogen Bond Donor / C. D. Sessler, M. Rahm, S. Becker [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2017. – Vol. 139. – Issue 27. – P. 9325-9332.
149. Zafrani Y. Utilizing the CF_2H moiety as a H-bond-donating group in drug discovery / Y. Zafrani, S. Saphier, E. Gershonov // *Future Med. Chem.* – 2020. – Vol. 12. – № 5. – P. 361-365.
150. Meanwell N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design / N. A. Meanwell // *J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 54. – № 8. – P. 2529-2591.
151. Zafrani Y. Difluoromethyl Bioisostere: Examining the “Lipophilic Hydrogen Bond Donor” Concept / Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 60. – P. 797-804.

152. Zafrani Y. CF_2H , a Functional Group-Dependent Hydrogen-Bond Donor: Is It a More or Less Lipophilic Bioisostere of OH, SH, and CH_3 ? / Y. Zafrani, G. Sod-Moriah, D. Yeffet [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 62. – P. 5628-5637.
153. Uneyama K. *Organofluorine Chemistry*. – 1st edition. – Blackwell Publishing Ltd, 2006. – P. 339.
154. Jiang F. Efficient nucleophilic difluoromethylation of aldehydes with (phenylsulfonyl)difluoromethylzinc and (phenylsulfonyl)difluoromethylcadmium reagents / F. Jiang, C. Ni, J. Hu // *J. Fluorine Chem.* – 2017. – Vol. 198. – P. 67-75.
155. Jia R. Recent advance in synthetic applications of difluoromethyl phenyl sulfone and its derivatives / R. Xia, X. Wang, J. Hu // *Tetrahedron Lett.* – 2021. – Vol. 75. – P. 153182.
156. Hagiwara T. Difluoroalkylation of Carbonyl Compounds with (1,1-Difluoroalkyl)silane Derivatives / T. Hagiwara, T. Fuchikami // *Synlett.* – 1995. – № 07. – P. 717-718.
157. Zhao Y. Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ at Ambient or Low Temperature / Y. Zhao, W. Huang, J. Zheng [et al.] // *Org. Lett.* – 2011. – Vol. 13. – № 19. – P. 5342-5345.
158. Michurin O. M. Direct nucleophilic difluoromethylation of enolizable ketones with $\text{CHF}_2\text{TMS/HMPA}$ / O. M. Michurin, D. S. Radchenko, I. V. Komarov // *Tetrahedron.* – 2016. – Vol. 72. – P. 1351-1356.
159. Chen D. Bis(difluoromethyl)trimethylsilicate Anion: A Key Intermediate in Nucleophilic Difluoromethylation of Enolizable Ketones with $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ / D. Chen, C. Ni, Y. Zhao [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – Vol. 55. – P. 12632-12636.
160. Piettre S. R. A New Strategy for the Conversion of Aldehydes into Difluoromethyl Ketones / S. R. Piettre, C. Girol, C. G. Schlecher // *Tetrahedron Lett.* – 1996. – Vol. 37. – № 27. – P. 4711-4712.
161. Touqeer S. Direct and straightforward transfer of C1 functionalized synthons to phosphorous electrophiles for accessing *gem*-P-containing methanes /

- S. Touqeer, L. Ielo, M. Miele [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – Vol. 19. – P. 2425-2429.
162. Levin V. V. Difluoromethylene Phosphobetaine as an Equivalent of Difluoromethyl Carbanion / V. V. Levin, A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov [et al.] // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16. – № 23. – P. 6256-6259.
163. Deng Z. Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds / Z. Deng, J.-H. Lin, J. Cai [et al.] // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – № 13. – P. 3206-3209.
164. Levin V. V. Nucleophilic Iododifluorination of Aldehydes Using Bromine/Iodine Exchange / V. V. Levin, V. O. Smirnov, M. I. Struchkova [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – № 18. – P. 9349-9353.
165. Trifonov A. L. Nucleophilic Difluoromethylation Using (Bromodifluoromethyl)trimethylsilane / A. L. Trifonov, A. A. Zemtsov, V. V. Levin [et al.] // *Org. Lett.* – 2016. – Vol. 18. – № 14. – P. 3458-3461.
166. Kosobokov M. D. Nucleophilic Bromo- and Iododifluoromethylation of Aldehydes / M. D. Kosobokov, V. V. Levin, M. I. Struchkova [et al.] // *Org. Lett.* – 2014. – Vol. 16. – № 14. – P. 3784-3787.
167. Tsymbal A. V. Nucleophilic Bromodifluoromethylation of Iminium Ions / A. V. Tsymbal, M. D. Kosobokov, V. V. Levin [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 79. – P. 7831-7835.
168. Dilman A. D. Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions / A. D. Dilman, V. V. Levin // *Acc. Chem. Res.* – 2018. – Vol. 51. – P. 1272-1280.
169. Levin V. V. Reactions of Difluorocarbene with Organozinc Reagents / V. V. Levin, A. A. Zemtsov, M. I. Struchkova [et al.] // *Org. Lett.* – 2013. – Vol. 15. – P. 917-919.
170. Ashirbaev S. S. Copper-Catalyzed Coupling of Acyl Chlorides with *gem*-Difluorinated Organozinc Reagents via Acyl Dithiocarbamates / S. S. Ashirbaev, V. V. Levin, M. I. Struchkova [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2018. – Vol. 83. – P. 478-483.

171. Fedorov O. V. Silicon Reagent with Functionalized Tetrafluoroethylene Fragments: Preparation and Coupling with Aldehydes / O. V. Fedorov, M. I. Struchkova, A. D. Dilman // J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 81. – P. 9455-9460.
172. Trifonov A. L. Difluoromethylation of Carboxylic Acids via the Addition of Difluorinated Phosphorus Ylide to Acyl Chlorides / A. L. Trifonov, V. V. Levin, M. I. Struchkova [et al.] // Org. Lett. – 2017. – Vol. 19. – P. 5304-5307.
173. Krishnamoorthy S. Nucleophilic difluoromethylation of aromatic aldehydes using trimethyl(trifluoromethyl)silane (TMSCF₃) / S. Krishnamoorthy, S. Kar, J. Kothandaraman [et al.] // J. Fluor. Chem. – 2018. – Vol. 208. – P. 10-14.
174. Prakash G. K. S. *N*-Difluoromethylation of Imidazoles and Benzimidazoles Using the Ruppert-Prakash Reagent under Neutral Conditions / G. K. S. Prakash, S. Krishnamoorthy, S. K. Ganesh [et al.] // Org. Lett. – 2014. – Vol. 16. – № 1. – P. 54-57.
175. Krishnamoorthy S. Direct Difluoromethylenation of Carbonyl Compounds Using TMSCF₃: The Right Conditions / S. Krishnamoorthy, J. Kothandaraman, J. Saldana [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – Vol. 2016. – Issue 29. – P. 4965-4969.
176. Aikawa K. α -Difluoromethylation on sp³ Carbon of Nitriles Using Fluoroform and Ruppert-Prakash Reagent / K. Aikawa, K. Maruyama, K. Honda [et al.] // Org. Lett. – 2015. – Vol. 17. – № 19. – P. 4882-4885.
177. Differding E. Selective mono- and difluorination of enolates / E. Differding, G. M. Rüegg, R. W. Lang // Tetrahedron Lett. – 1991. – Vol. 32. – № 15. – P. 1779-1782.
178. Verniest G. Direct Electrophilic α -Fluorination of Imines: Efficient Synthesis of Mono- and Difluoroimines / G. Verniest, E. Van Hende, R. Sormont [et al.] // Org. Lett. – 2006. – Vol. 8. – № 21. – P. 4767-4770.
179. Ying W. *N*-Fluoro-Bis[(trifluoromethyl)sulfonyl]Imide: Electrophilic Fluorination of Imines and Some Methyl-Substituted Pyridines / W. Ying, D. D. DesMarteau, Y. Gotoh // Tetrahedron. – 1996. – Vol. 52. – № 1. – P. 15-22.
180. Pravst I. Efficient Synthesis of α,α -Difluoro Ketones Using SelectfluorTM F-TEDA-BF₄ / I. Pravst, M. Zupan, S. Stavber // Synthesis. – 2005. – Vol. 2005. – № 18. – P. 3140-3146.

181. Peng W. Reactions of Enamines with Selectfluor: A Straightforward Route to Difluorinated Carbonyl Compound / W. Peng, J. M. Shreeve // *J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 70. – P. 5760-5763.
182. Denmark S. E. Chiral Fluoro Ketones for Catalytic Asymmetric Epoxidation of Alkenes with Oxone / S. E. Denmark, H. Matsunashi // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 3479-3486.
183. Leng D. J. One-pot synthesis of difluoromethyl ketones by a difluorination/fragmentation process / D. J. Leng, C. M. Black, G. Pattison // *Org. Biomol. Chem.* – 2016. – Vol. 14. – P. 1531-1535.
184. Li Y.-L. Practical Access to Difluoromethyl Ketones via Straightforward Decarboxylative Difluorination of β -Ketoacids / Y.-L. Li, J. Li, J. Deng // *Adv. Synth. Catal.* – 2017. – Vol. 359. – P. 1407-1412.
185. Liu J. Effect of acid catalysis on the direct electrophilic fluorination of ketones, ketals, and enamides using SelectfluorTM / J. Liu, J. Chan, C. M. Bryant [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – Vol. 53. – P. 2971-2975.
186. Wood S. H. The Electrophilic Fluorination of Enol Esters Using SelectFluor: A Polar Two-Electron Process / S. Wood, S. Etridge, A. Kennedy [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2019. – Vol. 25. – № 21. – P. 5330-5594.
187. Pattison G. Methods for the Synthesis of α,α -Difluoroketones / G. Pattison // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – P. 3520-3540.
188. Watanabe S. A convenient method for the preparation of α,α -difluoro- β -ketoesters and α,α -difluoroamides from terpenic and perfumery aldehydes / S. Watanabe, T. Fujita, M. Sakamoto [et al.] // *J. Fluor. Chem.* – 1997. – Vol. 82. – P. 1-7.
189. Dreyer G. B. α,α -Difluoroketone inhibitor of HMG CoA reductase / G. B. Dreyer, B. W. Metcalf // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – Vol. 29. – № 52. – P. 6885-6888.
190. Miele M. Direct and Chemoselective Synthesis of Tertiary Difluoroketones via Weinreb Alike Homologation with a CHF₂-Carbene Equivalent / M. Miele, A. Citarella, N. Micale [et al.] // *Org. Lett.* – 2019. – Vol. 21. – P. 8261-8265.
191. Kosobokov M. D. Difluorohomologation of Ketones / M. D. Kosobokov, V. V. Levin, M. I. Struchkova [et al.] // *Org. Lett.* – 2015. – Vol. 17. – P. 760-763.

192. Fedorov O. V. Halogenative Difluorohomologation of Ketones / O. V. Fedorov, M. D. Kosobokov, V. V. Levin [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2015. – Vol. 80. – № 11. – P. 5870-5876.
193. Amii H. Mg⁰-promoted selective C-F bond cleavage of trifluoromethyl ketones: a convenient method for the synthesis of 2,2-difluoro enol silanes / H. Amii, T. Kobayashi, Y. Hatamoto [et al.] // *Chem Commun.* – 1999. – P. 1323-1324.
194. Prakash G. K. S. Facile preparation of di- and monofluoromethyl ketones from trifluoromethyl ketones via fluorinated enol silyl ethers / G. K. S. Prakash, J. Hu, G. A. Olah // *J. Fluor. Chem.* – 2001. – Vol. 112. – P. 357-362.
195. Mykhailiuk P. K. Difluorodiazethane (CF₂HCHN₂): a new reagent for the introduction of the difluoromethyl group / P. K. Mykhailiuk, R. M. Koenigs // *Chem. Eur. J.* – 2019. – Vol. 25. – № 24. – P. 6053-6063.
196. Khutorianskyi A. Difluoromethyl Nitrile Oxide (CF₂HCNO): A Neglected Chemical Reagent / A. Khutorianskyi, B. Chalyk, P. Borysko [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 2017. – № 27. – P. 3935-3940.
197. Kong L. Reversal of subtype-selectivity and function by the introduction of a *para*-benzamidyl substituent to *N*-cyclopropymethyl nornepenthone / L. Kong, K. Ning, X. Liu [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2023. – Vol. 258. – P. 115589.
198. Sorrentino J. P. Late-Stage Conversion of a Metabolically Labile Aryl Methyl Ether-Containing Natural Products to Fluoroalkyl Analogues / J. P. Sorrentino, B. R. Ambler, R. A. Altman // *J. Org. Chem.* – 2020. – Vol. 85. – P. 5416-5427.
199. Levinstein M. R. 6-O-(2-[¹⁸F]Fluoroethyl)-6-O-Desmethyl-Diprenorphine ([¹⁸F]FE-DPN) Preferentially Binds to Mu Opioid Receptors *In Vivo* / M. R. Levinstein, E. N. Ventriglia, J. L. Gomez [et al.] // *Mol. Imaging Biol.* – 2023. – Vol. 25. – P. 384-390.
200. Németh E. Optimization of a Nucleophilic Two-Step Radiosynthesis of 6-O-(2-[¹⁸F]fluoroethyl)-6-O-desmethyl-diprenorphine ([¹⁸F]FE-DPN) for PET Imaging of Brain Opioid Receptors / E. Németh, B. Gyuricza, V. Forgács [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – Vol. 24. – P. 13152.

201. Sorrentino J. P. Fluoroalkylation of Dextromethorphan Improves CNS Exposure and Metabolic Stability / J. P. Sorrentino, R. A. Altman // ACS Med. Chem. Lett. – 2022. – Vol. 13. – № 4. – P. 707-713.
202. Yakubov S. Benzoates as photosensitization catalysts and auxiliaries in efficient, practical, light-powered direct C(sp³)-H fluorinations / S. Yakubov, W. J. Stockerl, X. Tian [et al.] // Chem. Sci. – 2022. – Vol. 13. – P. 14041.
203. Kassick A. J. Design, synthesis, and biological evaluation of C₆-difluoromethylenated epoxymorphinan Mu opioid receptor antagonists / A. J. Kassick, A. Treat, N. Tomyts [et al.] // RCS Med. Chem. – 2022. – Vol. 13. – P. 175-182.
204. Vekariya R. H. Synthesis and Structure-Activity Relationship of 5'-Aryl-14-alkoxypyridomorphinans: Identification of a μ Opioid Receptor Agonist/δ Opioid Receptor Antagonist Ligand with Systemic Antinociceptive Activity and Diminished Opioid Side Effects / R. H. Vekariya, W. Lei, A. Ray [et al.] // J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 63. – P. 7663-7694.
205. Krüll J. Synthesis, Radiosynthesis and Biological Evaluation of Buprenorphine-Derived Phenylazocarboxamides as Novel μ-Opioid Receptor Ligands / J. Krüll, S. K. Fehler, L. Hofmann [et al.] // ChemMedChem. – 2020. – Vol. 15. – P. 1175-1186.
206. Willcox D. R. Borane-Catalyzed C(sp³)-F Bond Arylation and Esterification Enabled by Transborylation / D. R. Willcox, G. S. Nichol, S. P. Thomas // ACS Catal. – 2021. – Vol. 11. – P. 3190-3197.
207. Zheng Q. Sulfur [¹⁸F]Fluoride Exchange Click Chemistry Enabled Ultrafast Late-Stage Radiosynthesis / Q. Zheng, H. Xu, H. Wang [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 2021. – Vol. 143. – P. 3753-3763.
208. He Q. Discovery of an *M*-Substituted *N*-Cyclopropylmethyl-7α-phenyl-6,14-endoethanotetrahydronorthebaine as a Selective, Potent, and Orally Active κ-Opioid Receptor Agonist with an Improved Central Nervous System Safety Profile / Q. He, Y. Wei, X. Liu [et al.] // J. Med. Chem. – 2021. – Vol. 64. – P. 12414-12433.
209. Finke A. O. Cross-Coupling-Cyclocondensation Reaction Sequence to Access a Library of Ring-C Bridged Pyrimidinotetrahydrothebaines and

- Pyrimidinotetrahydrooripavines / A. O. Finke, M. Y. Ravaeva, V. I. Krasnov [et al.] // ChemistrySelect. – 2021. – Vol. 6. – P. 7391-7397.
210. Koley S. Cu(II)-Catalyzed Unsymmetrical Dioxidation of *gem*-Difluoroalkenes to Generate α,α -Difluorinated- α -phenoxyketones / S. Koley, K. T. Cayton, G. A. González-Montiel [et al.] // J. Org. Chem. – 2022. – 87. – P. 10710-10725.
211. Szűcs E. Synthesis, biochemical, pharmacological characterization and *in silico* profile modeling on highly potent opioid orvinol and thevinol derivatives / E. Szűcs, J. Marton, Z. Szabó [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 191. – P. 112145.
212. Finke A. O. A straightforward trifluoromethylation at the C6 position of morphinane alkaloids, their modification and evaluation of inhibition of the SARS-CoV-2 main protease / A. O. Finke, V. I. Krasnov, T. V. Rybalova [et al.] // J. Fluor. Chem. – 2023. – Vol. 271. – P. 110189.
213. Portoghese P. S. Design of Peptidomimetic δ Opioid Receptor Antagonists Using the Message-Address Concept / P. S. Portoghese, M. Sultana, A. E. Takemori // J. Med. Chem. – 1990. – Vol. 33. – № 6. – P. 1714–1720.
214. Zelentsova M. V. C(21)-Di- and monofluorinated scaffold for thevinol/orvinol-based opioid receptor ligands / M. V. Zelentsova, I. V. Sandulenko, A. A. Ambartsumyan [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2023. – Vol. 21. – P. 9091-9100.
215. Grundt P. Formic Acid Catalyzed Rearrangement of Thevinols (=4,5-Epoxy-3,6-dimethoxy- α ,17-dimethyl-6,14-ethenomorphinan-7-methanols) and Their Vinylogous Analogues: Effects of 5 β -Methyl Substitution / P. Grundt, F. Martinez-Bermejo, J. W. Lewis [et al.] // Helv. Chim. Acta. – 2003. – Vol. 86. – No. 7. – P. 2287-2708.
216. Сосновских В. Я. Реакция Гриньяра / В. Я. Сосновских // СОЖ. – 1990. – № 2. – С. 47-53.
217. Сандуленко И.В. Фторированные тевинолы и орвинолы : дисс. канд. хим. наук. – М 2019. – 157 с.

218. Sandulenko I. V. Control of the diastereoselectivity at C(20) in the formation of C(21)-fluorinated thevinols / I. V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, M. V. Zelentsova [et al.] // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – P. 1440-1449.
219. Mengel A. Around and beyond Cram's Rule / A. Mengel, O. Reiser // *Chem. Rev.* – 1999. – Vol. 99. – № 5. – P. 1191-1224.
220. Zelentsova M. V. ^{19}F NMR determination of the C 20 absolute configuration of C 21 -fluorinated arylthevinols / M. V. Zelentsova, I. V. Sandulenko, E. K. Melnikova [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – P. 97-99.
221. Dale J. A. Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations *via* Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, *O*-Methylmandelate, and α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters / J. A. Dale, H. S. Mosher // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – Vol. 95. – № 2. – P. 512-519.
222. Ohtani I. High-Field FT NMR Application of Mosher's Method. The Absolute Configurations of Marine Terpenoids / I. Ohtani, T. Kusumi, Y. Kashman [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – Vol. 113. – № 11. – P. 4092-4096.
223. Rieser M. J. Determination of Absolute Configuration of Stereogenic Carbinol Centres in Annonaceous Acetogenins by ^1H - and ^{19}F -NMR Analysis of Mosher Ester Derivatives / M. J. Rieser, Y-h. Hui, J. K. Rupperecht [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1992. – Vol. 114. – № 26. – P. 10203-10213.
224. Hu J. Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions / J. Hu, W. Zhang, F. Wang // *ChemComm.* – 2009. – Issue 48. – P. 7465-7478.
225. Prakash G. K. S. Direct Electrophilic Monofluoromethylation / G. K. S. Prakash, I. Ledneczki, S. Chacko [et al.] // *Org. Lett.* – 2008. – Vol. 10. – № 4. – P. 557-560.
226. Ni C. Selective Nucleophilic Fluoroalkylations Facilitated by Removable Activation Groups / C. Ni, J. Hu // *SYNLETT.* – 2011. – № 6. – P. 0770-0782.
227. Koike T. Recent progress in photochemical radical di- and monofluoromethylation / T. Koike, M. Akita // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – Vol. 17. – P. 5413-5419.

228. Reichel M. Reagents for Selective Fluoromethylation: A Challenge in Organofluorine Chemistry / M. Reichel, K. Karaghiosoff // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2020. – Vol. 59. – P. 12268-12281.
229. Begum S. A. Conversion of (sp³)C-F Bonds of Alkyl Fluorides to (sp³)C-Heteroatom (Heteroatom = I, SR, SeR, TeR) Bonds by the Use of Magnesium Reagents Having Heteroatom Substituents / S. A. Begum, J. Terao, N. Kambe // *Chemistry Letters.* – 2007. – Vol. 36. – № 1. – P. 196-197.
230. Balaraman K. Selective Csp³-F Bond Functionalization with Lithium Iodide / K. Balaraman, S. Kyriazakos, R. Palmer [et al.] // *Synthesis (Stuttg.).* – 2022. – Vol. 54. – № 19. – P. 4320-4328.
231. Sandulenko I. V. C(21)-fluorinated thevinol scaffold for opioid ligands. 21,21,21-Trifluoro-6-O-nororvinols: Design, synthesis and analgesic activity / I. V. Sandulenko, I. V. Belozertseva, E. E. Zvartau, M. V. Zelentsova [et. al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2023. – Vol. 252. – P. 115296.
232. Lutfy K. Buprenorphine-Induced Antinociception Is Mediated by μ -Opioid Receptors Compromised by Concomitant Activation of Opioid Receptor-Like Receptors / K. Lutfy, S. Eitan, C. D. Bryant [et al.] // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – № 32. – P. 10331-10337.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Zelentsova M. V.** ^{19}F NMR determination of the C^{20} absolute configuration of C^{21} -fluorinated arylthevinols / **M. V. Zelentsova**, I. V. Sandulenko, E. K. Melnikova, S. K. Moiseev // *Mendeleev Commun.* – 2022. – Vol. 32. – P. 97-99.
2. Sandulenko I. V. Control of the diastereoselectivity at C(20) in the formation of C(21)-fluorinated thevinols / I. V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, **M. V. Zelentsova**, A. A. Ambartsumyan, S. N. Gorlov, A. A. Danshina, R. R. Aysin, S. K. Moiseev // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – P. 1440-1449.
3. **Zelentsova M. V.** C(21)-Di- and monofluorinated scaffold for thevinol/orvinol-based opioid receptor ligands / **M. V. Zelentsova**, I. V. Sandulenko, A. A. Ambartsumyan, A. A. Danshina, S. K. Moiseev // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – P. 9091-9100.
4. Sandulenko I. V. C(21)-fluorinated thevinol scaffold for opioid ligands. 21,21,21-Trifluoro-6-*O*-nororvinols: Design, synthesis and analgesic activity / I. V. Sandulenko, I. V. Belozertseva, E. E. Zvartau, **M. V. Zelentsova**, A. A. Ambartsumyan, A. F. Smol'yakov, S. K. Moiseev // *Eur. J. Med. Chem.* – 2023. – Vol. 252. – P. 115296.