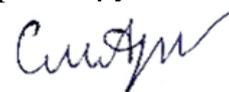


Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



СМИРНОВА АННА АНДРЕЕВНА

**МОДИФИКАЦИЯ ДИТЕРПЕНОВЫХ И ТРИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МНОГОКОМПОНЕНТНЫХ РЕАКЦИЙ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Третьякова Елена Валерьевна

Уфа – 2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 Реакция Манниха с участием стероидов и терпеноидов	10
1.1.1 Желчные кислоты	11
1.1.2 Сесквитерпеноиды	13
1.1.3 Дитерпеноиды	16
1.1.4 Тритерпеноиды.....	23
1.2 Реакции Уги и Пассерини с участием стероидов и терпеноидов	32
1.2.1 Желчные кислоты	33
1.2.2 Сесквитерпеноиды.....	41
1.2.3 Дитерпеноиды	44
1.2.4 Тритерпеноиды.....	48
1.3 Заключение по главе 1	53
Глава 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	55
2.1 Синтез оснований Манниха с участием производных абиетановых дитерпеноидов и артезуновой кислоты	56
2.1.1 Аминометилирование хинопимаровой кислоты и её производных	57
2.1.2 Аминометилирование ацетиленовых производных малеопимаровой и артезуновой кислот	62
2.1.3 Аминометилирование имида метил малеопимарата.....	63
2.2 Синтез терпеновых и стероидных α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразиноксикарбоксамидов и замещённых тетразолов.....	65
2.2.1 Реакции Уги и Пассерини с участием дитерпеновых, артезуновой и 3- оксолитохолоевой кислот.....	66
2.2.2 Реакции Уги с участием тритерпеновых и дитерпеновых аминопроизводных	74
2.2.3 Синтез дитерпенового изоцианида и его применение в МКР.....	78
2.2.3.1 Синтез изонитрильной компоненты на основе дитерпенового аминоимида	78

2.2.3.2 Реакция Уги с участием дитерпенового изоцианида	81
2.2.4 Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги в синтезе дитерпеновых 1,5- <i>бис</i> -тетразолов.....	82
2.3 Синтез 1,2,3-триазилил-связанных гликозилированных сескви- и дитерпеновых производных.....	85
2.4 Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений.....	89
2.4.1 Противовирусная активность синтезированных производных дитерпеновых кислот <i>in vitro</i> в отношении вируса гриппа	89
2.4.2 Противовирусная активность синтезированных производных дитерпеновых кислот <i>in vitro</i> в отношении псевдовируса SARS CoV-2	91
2.4.3 Противоопухолевая активность некоторых синтезированных α -ацилокси-, α -ациламинокарбоксамидов и <i>бис</i> -тетразолов.....	92
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	95
Общие методики синтеза.....	95
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	161
ВЫВОДЫ	162
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	164
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	165
Приложение А	193
Приложение Б	200

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Многокомпонентные реакции (МКР) представляют собой один из наиболее перспективных инструментов современной органической химии, позволяя быстро и эффективно создавать новые молекулярные структуры с высокой степенью разнообразия и биологической активности. Особенно важно применение МКР для модификации природных соединений, в частности ди- и тритерпеновых кислот, что открывает новые возможности для поиска и создания фармакологически активных веществ. Несмотря на значительный прогресс в области МКР, возможности их использования для направленного синтеза производных абиетановых дитерпеноидов и других терпеновых кислот остаются ограниченными, что обуславливает актуальность дальнейших исследований в данном направлении.

Степень разработанности темы. В последние десятилетия МКР, такие как конденсации Манниха, Пассерини, Уги и азид-алкиновое циклоприсоединение (CuAAC), активно применяются для модификации терпеноидов и стероидов, что позволяет эффективно создавать новые материалы и соединения с улучшенными физико-химическими и биологическими свойствами. Однако имеется всего несколько примеров вовлечения дитерпеновых и тритерпеновых кислот в качестве различных компонентов МКР, а для абиетановых дитерпеноидов исследования преимущественно касаются только ацетиленовых производных. Применение новых типов терпеновых субстратов, а также расширение условий проведения МКР, в том числе с использованием изоцианидов, остаётся практически неизученным и требует дальнейшего развития.

Цель работы. Синтез новых производных абиетановых дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов с использованием многокомпонентных реакций Манниха, Уги, Пассерини и CuAAC.

В соответствии с целью работы поставлены следующие **задачи**:

- 1) Исследовать возможности применения различных производных дитерпеновых и тритерпеновых кислот в качестве компонентов реакций Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC;
- 2) Изучить направленность и избирательность реакции введения аминотетильного фрагмента в кольцо *E* молекулы абиетановых дитерпеноидов;
- 3) Разработать эффективные методики синтеза новых терпеновых компонентов МКР;
- 4) Оценить биологическую активность новых производных.

Научная новизна. С использованием МКР Манниха, Пассерини, Уги и CuAAC осуществлён направленный синтез новых дитерпеновых и тритерпеновых производных, содержащих аминотетильные, α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразиноксикамидные, бис-тетразольные и 1,2,3-триазольные фрагменты. Показана возможность селективного аминотетилирования производных хинопимаровой кислоты по различным положениям цикла *E* с получением новых оснований Манниха. Реализовано аминотетилирование имида метил малеопимарата в качестве NH-субстрата в реакции Манниха. Впервые в реакциях Уги и Пассерини исследовано участие дитерпеновых кислот и их производных в качестве карбоксильного, аминного и изоцианидного компонентов. С использованием реакции CuAAC синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абиетанового ряда.

Теоретическая и практическая значимость. Посредством реакции Манниха проведена селективная СН- и NH-модификация производных хинопимаровой и малеопимаровой кислот с введением аминотетильного фрагмента в цикл *E*. Предложен простой и универсальный метод синтеза дитерпенового изоцианида, характеризующийся мягкими условиями, высоким выходом и доступностью реагентов. С использованием в качестве нестандартного изостера карбоновых кислот *N*-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод синтеза дитерпеновых α -гидразиномидов. Показана возможность использования дитерпеновых гидразидов и гидразонов в качестве

аминной компоненты в МКР Уги, существенно расширяющая возможности функционализации терпеновых структур методами МКР. Оценка противовирусных свойств синтезированных соединений позволила выявить α -ацил-2,6-диметилфенил-*L*-тирозино-амид 2,3-дигидрохинопимаровой кислоты с выраженной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 и *N*-лактозо-1*H*-1,2,3-триазолил-амид дегидроабетиновой кислоты, проявивший эффективность в отношении псевдовируса SARS-CoV-2. В результате исследования противоопухолевой активности *in vitro* продукты МКР Пассерини и Уги, полученные на основе 1а,4а-дегидрохинопимаровой кислоты и аминоконида метилмалеопимарата, продемонстрировали высокую цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50} < 2 \mu M$) в отношении различных типов раковых клеток.

Методология и методы исследования. При выполнении исследования были использованы современные методы органической химии, в том числе описанные в литературе способы модификации терпеновых соединений. Выделение и очистка продуктов проводились методами осаждения, экстракции, колоночной хроматографии, перекристаллизации. Для установления структур и физических свойств полученных соединений использовались физико-химические методы: ЯМР-спектроскопия, в том числе двумерные корреляционные эксперименты, масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, элементный анализ, определение температуры плавления и поляриметрия. Физико-химические анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и Центра коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН.

Личный вклад автора. Автором выполнена синтетическая экспериментальная часть работы, сбор и обработка литературных данных, при активном участии проведена интерпретация и анализ полученных результатов, подготовка научных статей и тезисов докладов к публикации. Достижения автора в научной деятельности отмечены стипендией главы Республики Башкортостан за 2024-2025 гг.

Положения, выносимые на защиту.

- 1) Селективное СН- и МН-аминометилирование производных хинопимаровой и малеопимаровой кислот с образованием новых оснований Манниха;
- 2) Синтез терпеновых α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразиноксикарбоксамидов и замещённых тетразолов с использованием МКР;
- 3) Препаративно удобная методика синтеза изоцианида на основе аминокимида метил малеопимарата;
- 4) Исследование участия дитерпеновых производных в качестве различных компонентов в реакциях Уги и Пассерини;
- 5) Получение 1,2,3-триазольных гликозилированных производных дитерпеноидов абиеганового ряда;
- 6) Оценка влияния структуры новых производных на противовирусную и противоопухолевую активность.

Соответствие паспорту заявленной специальности.

Тема и содержание диссертации соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия ВАК РФ:

Пункт 1 - Выделение и очистка новых соединений;

Пункт 3 - Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул;

Пункт 7 - Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность представленных результатов обеспечивается высоким методическим уровнем выполнения работы и базируется на значительном объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современного аналитического оборудования (масс-спектрометрии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов) и квалифицированного анализа полученных результатов. При выполнении исследования синтезировано 124 новых соединения.

Результаты работы апробированы на российских и международных научных конференциях: Международной научной конференции студентов, аспирантов и

молодых учёных «Ломоносов-2022» (Москва, 2022); Всероссийской (заочной) молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2022, 2023, 2024); Молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы материаловедения» (Уфа, 2022, 2023, 2024); Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2022, 2024); III Всероссийской молодёжной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым! Современные достижения химии в работах молодых ученых», посвященная 90-летию со дня рождения академика Толстикова Г.А. (Уфа, 2023).

Публикации. По материалам диссертационного исследования опубликованы 11 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и индексируемых в системах Web of Science и Scopus, 1 патент РФ на изобретение, 11 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы на тему «Многокомпонентные реакции Манниха, Уги и Пассерини с участием стероидов и терпеноидов и их биологическая активность», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (233 наименования). Объём работы составляет 212 страниц машинописного текста. Работа содержит 73 схемы, 7 таблиц, 14 рисунков.

Благодарности. Глубокую благодарность автор выражает д.х.н. Казаковой О. Б., научному руководителю к.х.н. Третьяковой Е. В., к.х.н. Смирновой И. Е. и Базуновой М. В. за помощь при выполнении работы на различных её этапах.

Диссертационная работа выполнена в научно-исследовательской группе медицинской химии в соответствии с планом научно-исследовательских работ УФИХ УФИЦ РАН при финансовой поддержке РФФИ и РНФ (гранты № 20-53-55001 и 23-23-00169 соответственно) и по теме Госзаданий № 1021062311392-9-1.4.1. и 125020601629-0.

Глава 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Многокомпонентные реакции Манниха, Уги и Пассерини с участием стероидов и терпеноидов и их биологическая активность

Полициклические природные соединения, такие как стероиды (включая желчные кислоты) и терпеноиды (сескви-, ди- и тритерпеноиды), представляют собой ключевые структурные платформы для разработки лекарственных средств. Их молекулярная архитектура, сочетающая жесткие каркасы с функциональными группами, обеспечивает широкий спектр биологической активности. Однако структурная сложность этих соединений может создавать значительные синтетические трудности, в связи с чем традиционные методы модификации часто сталкиваются с проблемами региоселективности, стерических затруднений и низкой реакционной способности [1]. В этом контексте МКР открывают новые возможности для направленной функционализации полициклических систем. Эти процессы позволяют в одном реакционном сосуде объединять несколько строительных блоков, формируя сложные молекулы с высоким атомным экономическим эффектом [2]. Особый интерес вызывает комбинация стратегий МКР с природными каркасами, сочетающая преимущества комбинаторной химии с быстрым построением библиотек соединений и биоактивных фармакофоров с предсказуемой биологической активностью [3-5]. Интеграция этих методов в химию природных соединений интенсивно развивается в последние 15 лет, о чём свидетельствует рост публикаций, посвященных функционализации стероидных и терпеновых систем [6-11].

В настоящем обзоре систематически анализируются литературные данные, касающиеся трёх типов МКР – трёхкомпонентных реакций (3КР) Манниха и Пассерини, а также четырёхкомпонентной реакции (4КР) Уги, которые широко применяются в синтезе библиотек фармакологически значимых производных желчных кислот и терпеноидов [12-15]. Особое внимание уделяется современным синтетическим стратегиям, структурному разнообразию полученных производных

и их биологическим свойствам, что позволяет оценить потенциал данных методик для создания новых биоактивных молекул.

1.1 Реакция Манниха с участием стероидов и терпеноидов

Реакция Манниха является одним из ключевых методов современной органической химии благодаря своей универсальности, мягким условиям проведения и возможности дальнейшей модификации получаемых продуктов [16]. В основе этой реакции лежит трёхкомпонентная конденсация, в которой участвуют аммиак или первичный/вторичный амин, формальдегид и органическое соединение, содержащее по крайней мере один активный атом водорода [17]. В результате образуются так называемые основания Манниха – β -аминокарбонильные соединения или другие аминотетилированные производные, обладающие широким спектром биологической активности, включая противоопухолевые [18], антимикубактериальные [19], противовирусные [20], противовоспалительные и антиоксидантные свойства [21].

Структурное разнообразие оснований Манниха обусловлено, прежде всего, типом субстрата, подверженного аминотетилированию, а также разнообразием аминных компонентов. В качестве субстратов могут выступать различные соединения, обладающие активными атомами водорода, такие как кетоны с α -водородами, фенолы с фенольным гидроксидом, алкины с терминальной тройной связью, гетероциклы с гетероатомами, а также молекулы с электронно-акцепторными группами [12]. Механизм реакции включает образование иминиевой соли из формальдегида и амина, которая является сильным электрофилом и подвергается нуклеофильной атаке со стороны активного центра субстрата, что приводит к формированию аминотетилированного продукта.

1.1.1 Желчные кислоты

В настоящее время опубликовано достаточное количество исследований, посвящённых применению реакции Манниха для модификации различных стероидных систем, включая производные половых гормонов, таких как андростан и эстрон [22-24], а также кортикоиды, например, дигидрокортизон [14, 25-27]. В то же время, количество работ, посвящённых аминотетилированию желчных кислот с образованием оснований Манниха, остаётся сравнительно небольшим.

Пропаргиламид 3-оксолитохолевой кислоты **1** вводили в реакцию Манниха с *N*-метилпиперазином и параформом в 1,4-диоксане в присутствии катализатора CuI и основания NaOAc с образованием конъюгата **2** (Схема 1) [28]. По сравнению с исходным соединением **1** ($CC_{50}=24\pm 1 \mu\text{M}$, $IC_{50}=9\pm 2 \mu\text{M}$, $SI=3$), описанное превращение привело к увеличению противовирусной активности синтезированного продукта **2** в отношении вируса гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1) ($CC_{50}=46\pm 3 \mu\text{M}$, $IC_{50}=1\pm 0.2 \mu\text{M}$, $SI = 40$) и сниженной токсичности, что в совокупности отразилось на селективности (IC_{50} - вирусингибирующая активность, CC_{50} - цитотоксичность, SI - индекс селективности, представляющего собой отношение CC_{50}/IC_{50}).

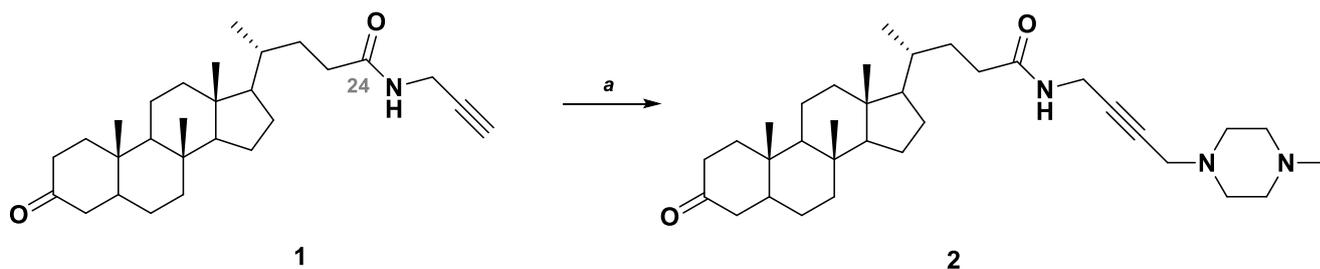


Схема 1

Реагенты и условия: а. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, 60 °С, 8 ч

Авторами работы [29] получена библиотека из 22 новых производных **4-25**, основанная на гибридизации тиопропаргильного производного хелевой кислоты **3**, содержащего фрагмент 1,3,4-оксадизола, с формальдегидом и вторичными аминами в среде ДМСО в присутствии катализатора CuI (Схема 2).

Синтезированные соединения **6**, **12**, **19** и **23** проявили антибактериальную активность *in vitro* в отношении грамположительных бактерий золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*) и сенной палочки *Bacillus subtilis* (*B. Subtilis*) с показателями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в диапазоне от 31 до 70 $\mu\text{г/мл}$.

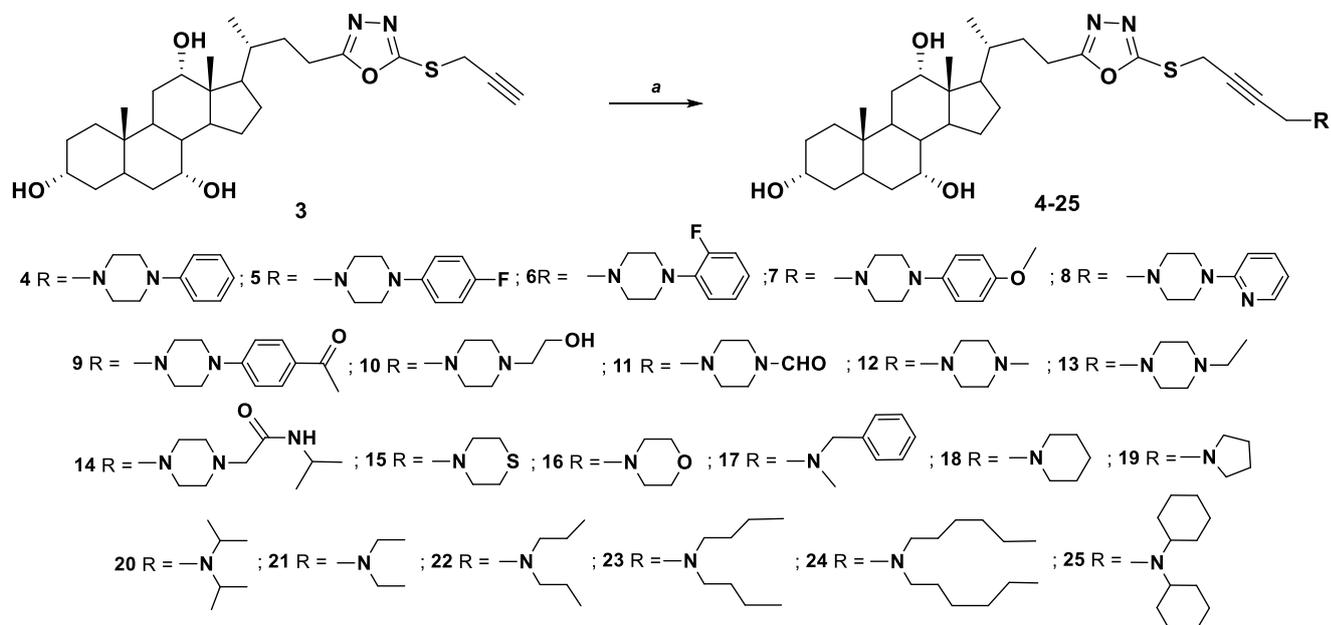


Схема 2

Реагенты и условия: а. R-NH₂, формальдегид, CuI, ДМСО, комн. темпер., 3 ч

В работе [30] для синтеза новых холановых конъюгатов **32-34** использовали метиловый эфир 3 α -хлорацетокси-5 β -холан-24-оата **31**, полученный из соответствующего 3 α -гидрокси-5 β -холан-24-оата **30**, и основания Манниха **27-29**, содержащие остатки пиперидина, морфолина и 4-метилпиперидина, предварительно синтезированные на основе 2-тиоурацила **26** (Схема 3).

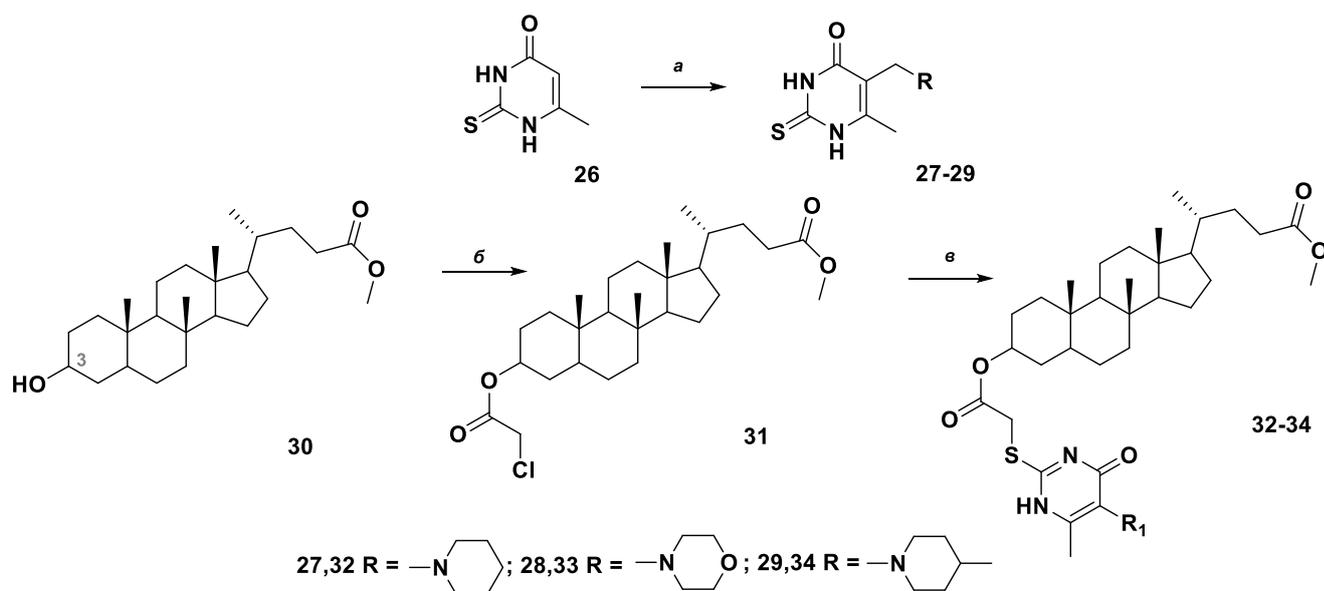


Схема 3

Реагенты и условия: а. R-NH₂, 2-тиоурацил **26**, формалин/формальдегид, EtOH; б. ClCH₂COCl, CaH₂, Bu₄NBr, PhMe; в. Основание **27** (для соединения **32**), **28** (для соединения **33**) или **29** (для соединения **34**), K₂CO₃, ДМФА, 78 °С, 48 ч

Конденсация протекала в присутствии безводного K₂CO₃ в ДМФА с образованием трёх новых С(3)-конъюгатов **32-34**.

1.1.2 Сесквитерпеноиды

Немногочисленные случаи применения сесквитерпеноидов в реакции Манниха преимущественно сводятся к использованию их в качестве СН-субстратов для селективной модификации в положениях С(10) и С(13) терпенового скелета. Так, в работе [31] описывается синтез библиотеки новых С(10)-производных артемизинина **39-52** на основе его *орто*- (**35**, **36**) и *пара*- (**37**, **38**) фенольных производных (Схема 4). Реакция протекала исключительно в растворах диоксана или ТГФ, тогда как в спиртовом или водном растворе происходило образование смеси трудноразделяемых продуктов. Авторами исследования отмечено, что синтезированные аминотильные производные **39-52** были водорастворимыми, а также более стабильными, чем сходный по строению артесунат натрия. Кроме того, основания Манниха **46**, **50** и **52** продемонстрировали

выраженную противомаларийную активность *in vitro* в отношении штаммов К1 и NF54 *Plasmodium falciparum* (*P. Falciparum*) ($IC_{50}=0.18-0.36$ нг/мл).

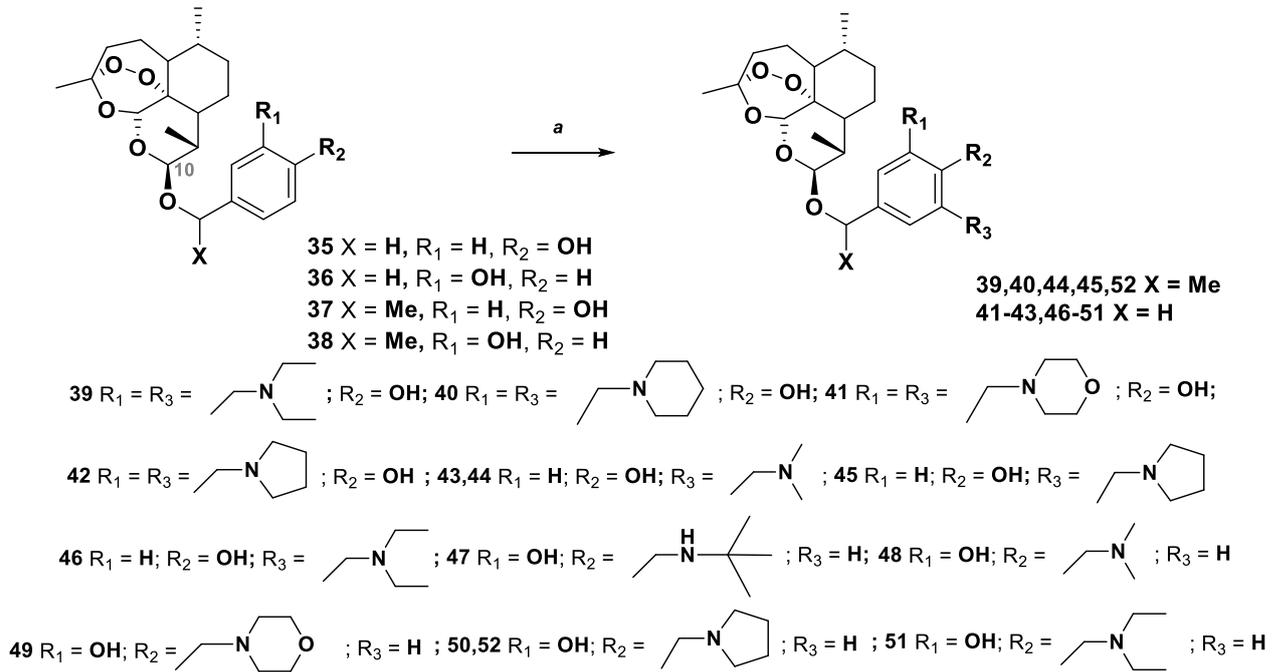


Схема 4

Реагенты и условия: а. R-NH₂, параформ, 1,4-диоксан/ТГФ, комн. темпер., 3 ч

С(10)-пиррольные производные артемизинина **53** и **54**, полученные из артемизинина взаимодействием с пирролом и *N*-метилпирролом соответственно в присутствии VF₃·3Et₂O, использовали для синтеза библиотеки из 16 аминотильных производных **55-70** (Схема 5). Среди полученных продуктов соединения **56**, **68** и **70** проявили противомаларийную активность в отношении штамма 3D7 *P. Falciparum* в пять раз больше ($IC_{50}=2.2-2.5$ нМ), чем природный артемизинин ($IC_{50}=12.8$ нМ). Кроме того, в сравнении с водорастворимым артесунатом натрия ($ED_{50}=3.23$ мг/кг), производное **63** продемонстрировало выраженный противомаларийный эффект *in vivo* в отношении штамма *N Plasmodium Berghei* (*P. Berghei*) ($ED_{50}=1.99$ мг/кг) [32].

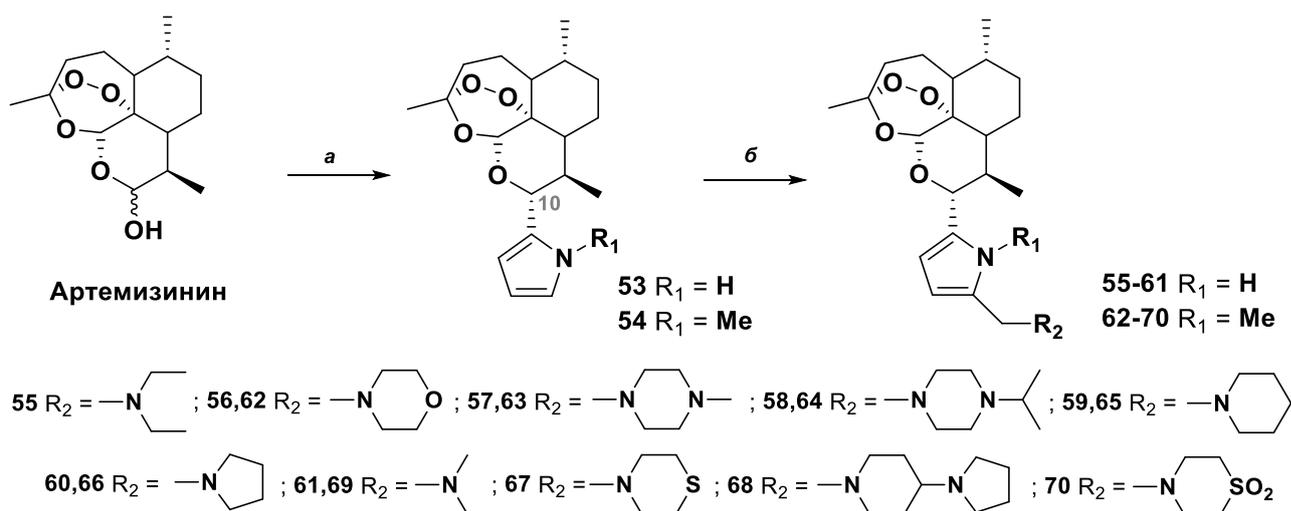


Схема 5

Реагенты и условия: а. $BF_3 \cdot 3Et_2O$, пиррол для соединения **53** или *N*-метилпиррол для соединения **54**, CH_2Cl_2 , $-50^\circ C$, 30 мин; б. $R-NH_2$, параформ, $AcOH$, $EtOH$, комн. темпер., 30 мин

Авторами исследования [33] изучена возможность аминотетирования сесквитерпеновых изоалантолактонов по положению С(13) бициклического фрагмента путём модификации пропаргильного производного **71**. Основания **72-76** получены конденсацией 13-(5-этинил-2,4-диоксотетрагидропиримидин-1-ил)-эудесма-4(15)-ен-8 β ,12-олида **71** со вторичными аминами и формальдегидом в классических условиях реакции Манниха (Схема 6). Соединения **72-76** при обработке 10% мольным раствором $AgNO_3$ в ацетоне при комнатной температуре легко циклизовались в соответствующие фууро[2,3-*d*]пиримидин-2(3H)-оны **77-81**.

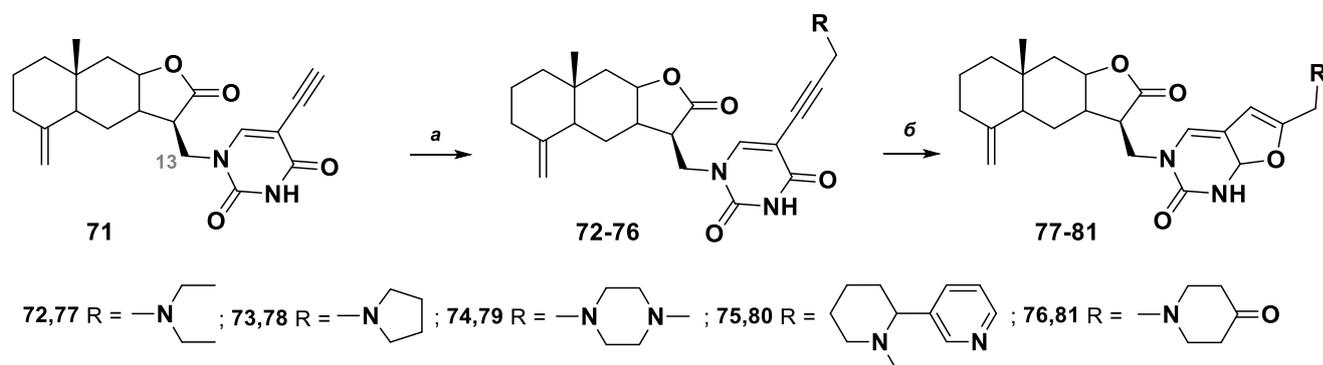


Схема 6

Реагенты и условия: а. $R-NH_2$, параформ, 1,4-диоксан, $60^\circ C$, 5-10 ч; б. $AgNO_3$, ацетон, комн. темпер., 24 ч

В результате конденсации сесквитерпеноида S (+)-куркуфенола **82**, первичных аминов (реакция со вторичными аминами не протекала) и формальдегида получена библиотека из шести новых 3,4-дигидро-2*H*-1,3-оксазинов **83-88** (Схема 7), которые при дальнейшей обработке подвергались гидролизу с получением соответствующих оснований Манниха **89-94**.

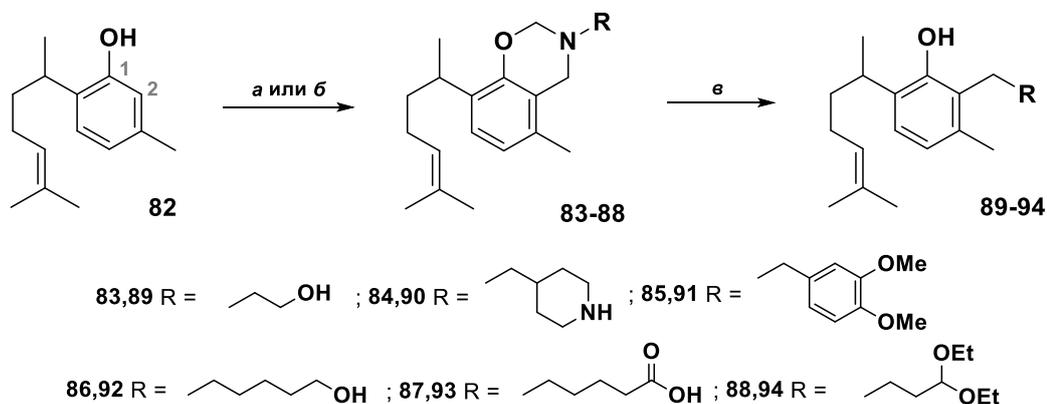


Схема 7

Реагенты и условия: а. R-NH₂, 37% водн. параформ, 1,4-диоксан, комн. темпер., 1 ч; б. R-NH₂, параформ комн. темпер., ночь; в. H₂O-МеОН раствор (1:3), комн. темпер., 48 ч

Показано, что продукт **90** эффективно ингибирует рост клеточной линии рака толстой кишки HCC-2998 [34].

1.1.3 Дитерпеноиды

Аминометилирование дитерпеновых структур посредством реакции Манниха представляет собой эффективный метод селективной функционализации, при котором аминометильный фрагмент вводится как в циклический дитерпеновый скелет, так и в положение терминальной тройной связи. В работе [35] описан синтез производных **96-111** на основе энт-кауранового природного тетрациклического дитерпеноида глаукокаликсина А **95** при его взаимодействии с первичными аминами и SiO₂, используемым в качестве катализатора (Схема 8). Соединения **96** и **111** продемонстрировали цитотоксическую активность со значениями IC₅₀ в диапазоне 5.66-16.14 μM в отношении клеточных линий гепатокарциномы SMMC-7721, меланомы B16, рака желудка SGC-7901, рака

лёгких A549, карциномы КВ и лейкемии HL-60 человека. Однако они также оказывали цитотоксическое воздействие на здоровые клетки печени человека HL-7702 ($IC_{50}=21.10\pm 3.37 \mu\text{M}$ и $35.39\pm 5.89 \mu\text{M}$ соответственно).

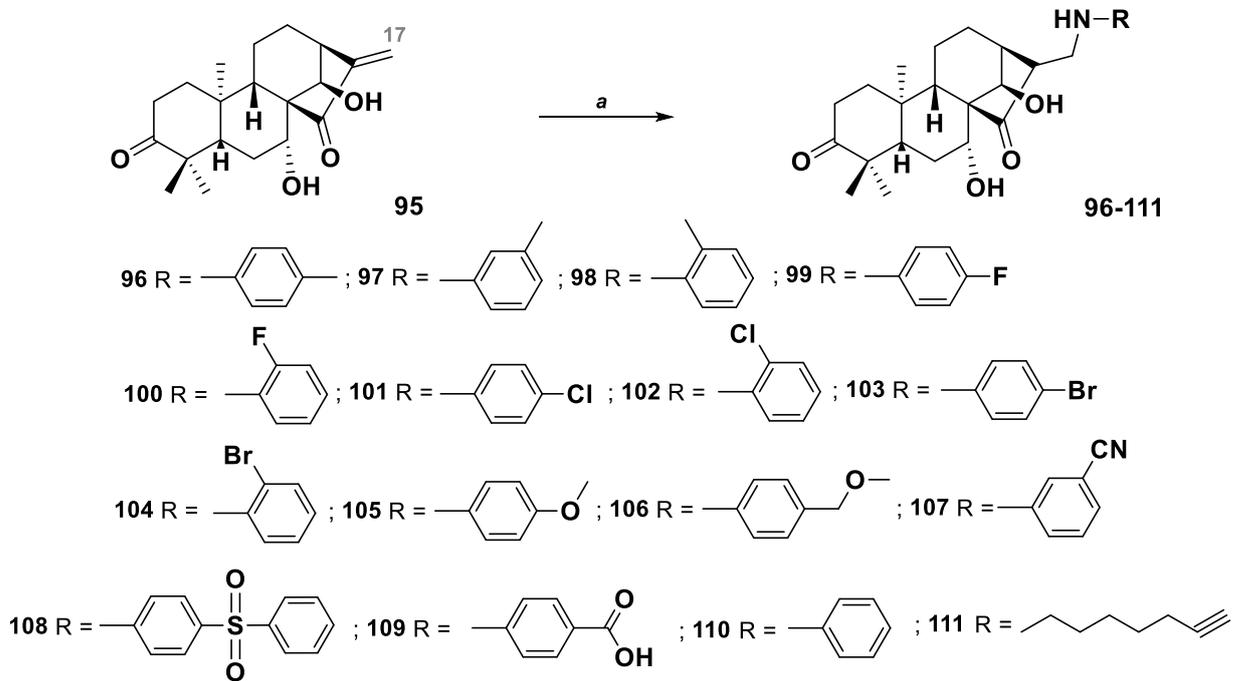


Схема 8

Реагенты и условия: а. R-NH₂, SiO₂, MeOH, N₂, 70-80 °С, 12-48 ч

Авторами исследования [36] проведена модификация метилового эфира изостевиола **112** по положению C(7) дитерпенового остова в результате взаимодействия с параформом и гидрохлоридами вторичных аминов в ледяной AcOH, что привело к формированию библиотеки C(7)-аминокетонов **113-117** (Схема 9).

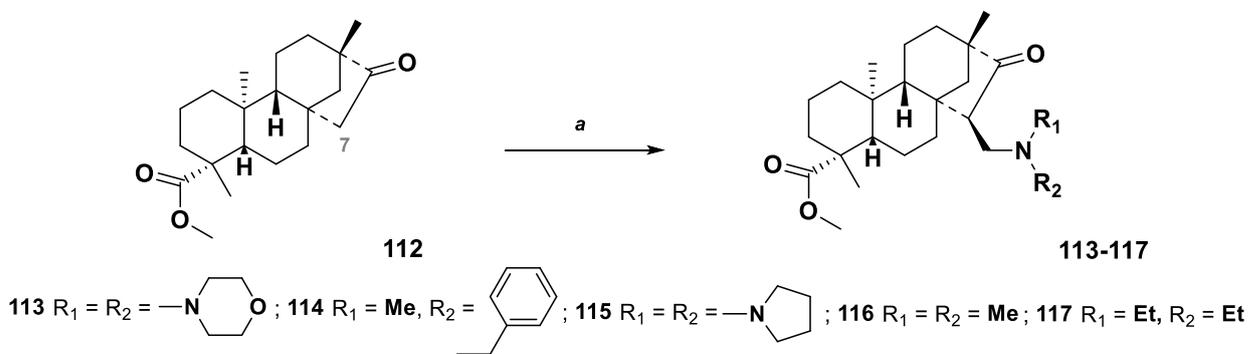


Схема 9

Реагенты и условия: а. R-NH₂·HCl, параформ, AcOH, 24 ч

Исключение составил случай конденсации метилового эфира **112** с гидрохлоридом дибензиламина, где вместо ожидаемого *N,N*-добензилзамещённого продукта образовывалось *N*-метил-*N*-бензилпроизводное **114**.

Восстановление аминокетонов **113-117** NaBH₄ привело к диастереомерным смесям 1,3-аминоспиртов **118-120** и **121-124**, проявляющих значительную противоопухолевую активность в отношении клеточных линий рака яичников A2780, карциномы шейки матки SiHa, эндотелия матки HeLa, рака молочных желёз MCF-7 и MDA-MB-231 человека (% ингибирования роста раковых клеток 9.20-99.45%) (Схема 10).

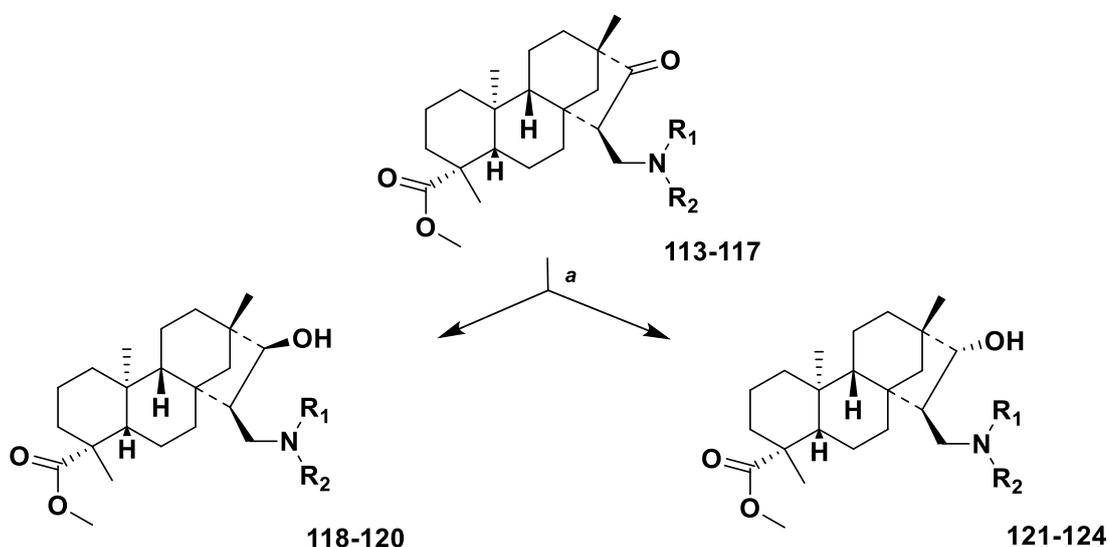


Схема 10

Реагенты и условия: а. NaBH₄, безводн. MeOH, 25 °С, 2-3 ч

Обращают на себя внимание химические модификации с использованием реакции Манниха представителей фурановых дитерпеноидов лабданового ряда. Так, аминотилирование метилламбертианата **125** бис(диалкиламино)метанами в присутствии AcCl в CH₂Cl₂ происходит по фурановому циклу в положение C(15) с образованием аминотильных производных **126-128** (Схема 11) [37].

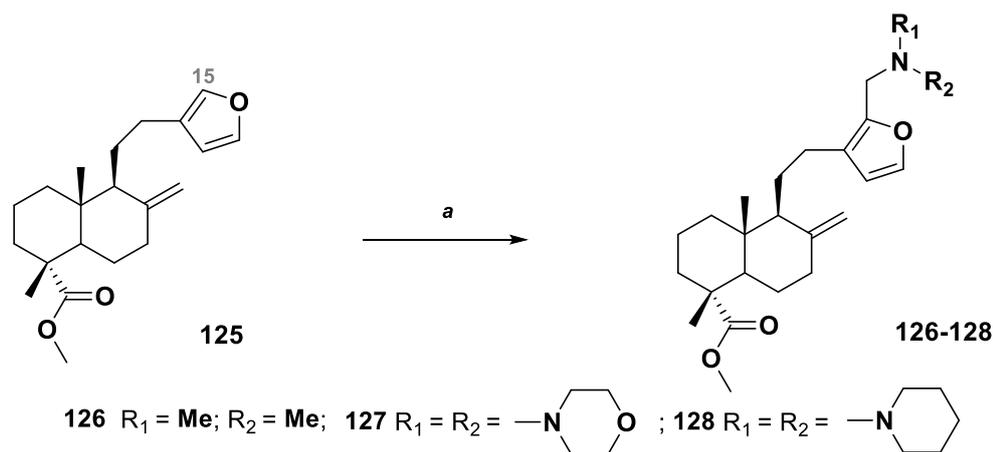


Схема 11

Реагенты и условия: а. $(R_1R_2N)_2CH_2$, AcCl, CH_2Cl_2 , 0-20 °С

Аналогично, *N*-этил-*N*-метил-6 α ,7 β -диметоксивуакапан-17 β -амид **129** подвергался конденсации с предварительно полученными хлоридами *N,N*-диалкилметиленимина $R_1R_2N^+=CH_2 \cdot Cl^-$ в ТГФ, что приводило к образованию С(16)-аминометильных производных **130-135** (Схема 12) [38]. Среди синтезированных соединений, производное **135** проявило наибольшую анальгезирующую активность на модели сокращений подвздошной кишки морской свинки (30.8%).

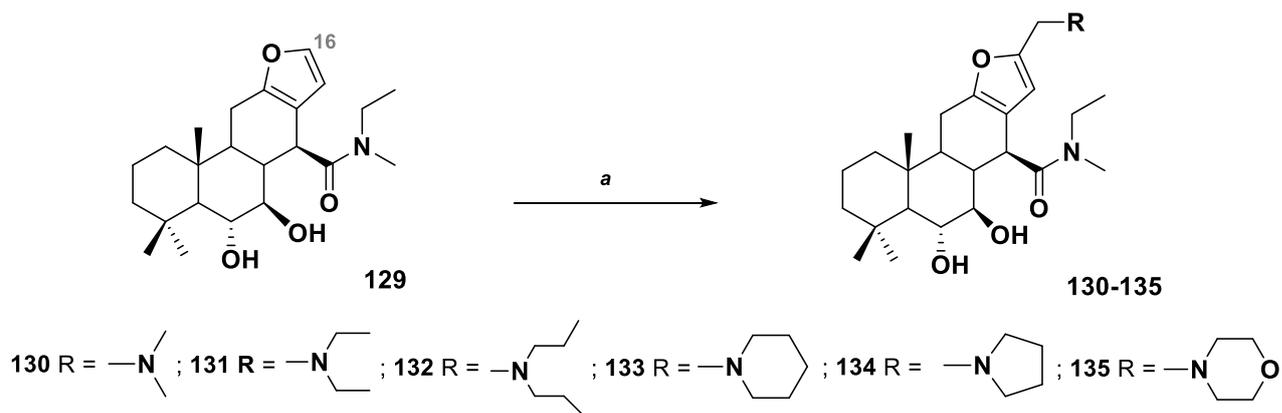


Схема 12

Реагенты и условия: а. $R_1R_2N^+=CH_2 \cdot Cl^-$, N_2 , ТГФ, 70 °С, 1-2 ч

Аминометилирование положения С(16) 6 α -гидроксивуакапан-7 β ,17 β -лактона **136** протекало с образованием производных **137-141**, продемонстрировавших выраженную антипролиферативную активность в

отношении широкого спектра раковых клеточных линий (меланомы UACC-62, рака молочной железы MCF-7, рака яичников NCI-ADR/RES, OVCAR-03, карциномы NCI-H460, рака простаты PC-3, лейкоза K562, рака почек 786-0 и рака толстой кишки HT-29). При этом соединение **140** отличалось наибольшей эффективностью с GI_{50} в диапазоне 0.30-2.50 $\mu\text{g}/\text{мл}$ в отношении 60 клеточных линий раковых клеток панели NCI-60 (Схема 13) [39].

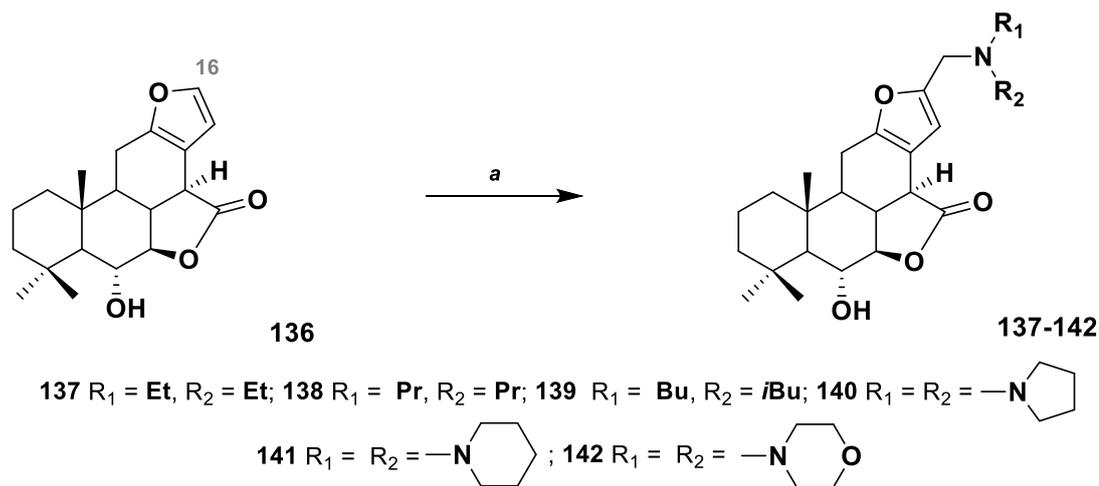


Схема 13

Реагенты и условия: а. $R_1R_2N^+=CH_2 \cdot Cl^-$, N_2 , ТГФ, комн. темпер., 2.8-3.6 ч

Введение терминальной тройной связи в терпеновый скелет расширяет возможности дальнейших синтетических трансформаций и модификаций, в том числе с использованием реакции Манниха. Так, серия работ посвящена модификации ацетиленовых производных диеновых аддуктов левопимаровой кислоты – основного метаболита сосновой живицы [40-45].

Конденсация пропаргилового эфира аддукта левопимаровой кислоты с нафтохиноном **143**, вторичными аминами и параформальдегидом в 1,4-диоксане и инертной атмосфере протекала с образованием продуктов аминалкилирования **144-147**, среди которых соединения **145** и **146** проявили значительное противовоспалительное действие, снижая индекс системного воспаления на 36.3 и 41.4 % соответственно в сравнении с контрольными данными (Схема 14) [46].

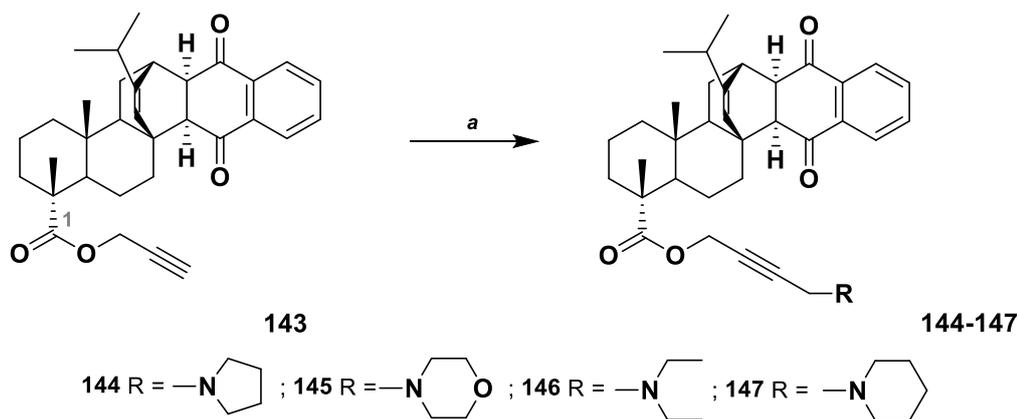


Схема 14

Реагенты и условия: а. R-NH₂, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 30 мин

В более поздних работах [47] по модификации аддуктов левопимаровой кислоты в условиях реакции Манниха описаны превращения пропаргильных производных малеопимаровой **148** и 2,3-дигидрохинопимаровой **149** кислот с образованием соответствующих C(22)- (соединения **150-152**) и C(20)- (соединения **153-155**) аминопропаргильных производных (Схема 15).

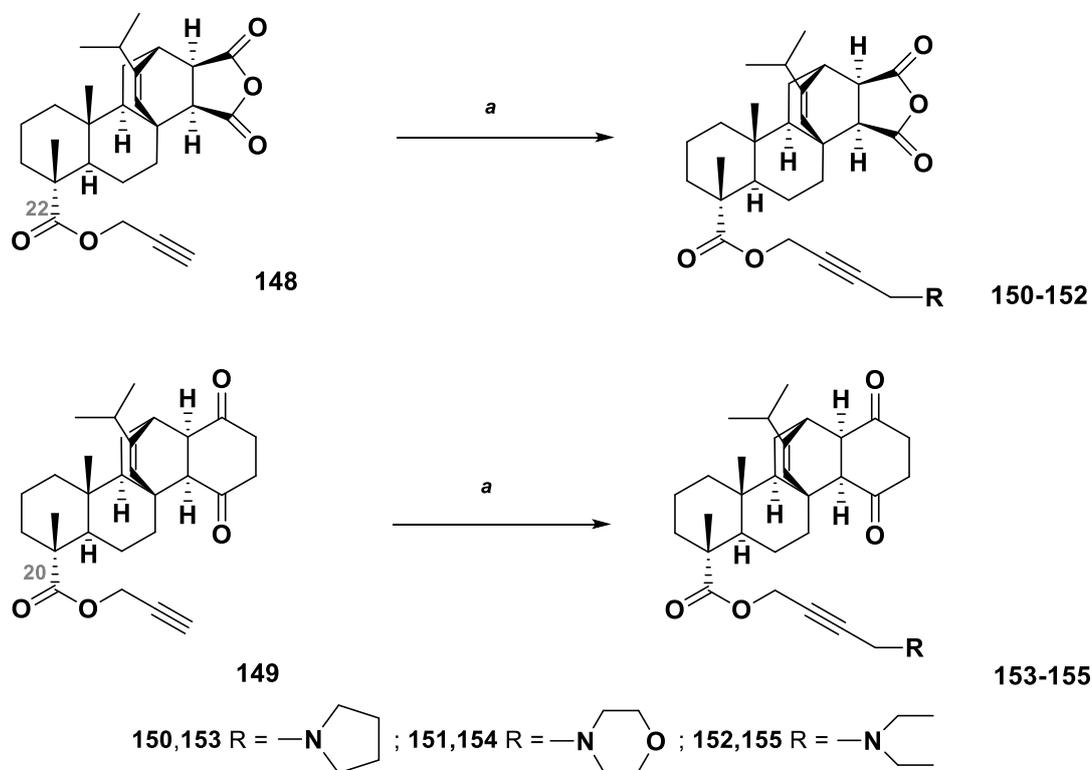


Схема 15

Реагенты и условия: а. R-NH₂, параформ, 1,4-диоксан, CuCl, 22 °С

Оценка цитотоксической активности полученных продуктов **150-155** позволила выявить наибольшую антипролиферативную активность в отношении 11 клеточных раковых линий (лейкемии, немелкоклеточного рака лёгких, рака толстой кишки, рака почек, рака простаты и рака молочной железы) для производного **155** ($IC_{50}=5.05-36.34$ $\mu\text{г/мл}$) [48].

При модификации абиетиновой кислоты обнаружено, что обработка оксалилхлоридом в присутствии ДМФА и последующая реакция с пропаргиловым спиртом приводят к формилированию кольца *B* в положение *C*(7) и дегидрированию кольца *C*, что обусловило образование смеси пропаргиловых эфиров 7-формилабиетиновой **156** и дегидроабиетиновой **157** кислот.

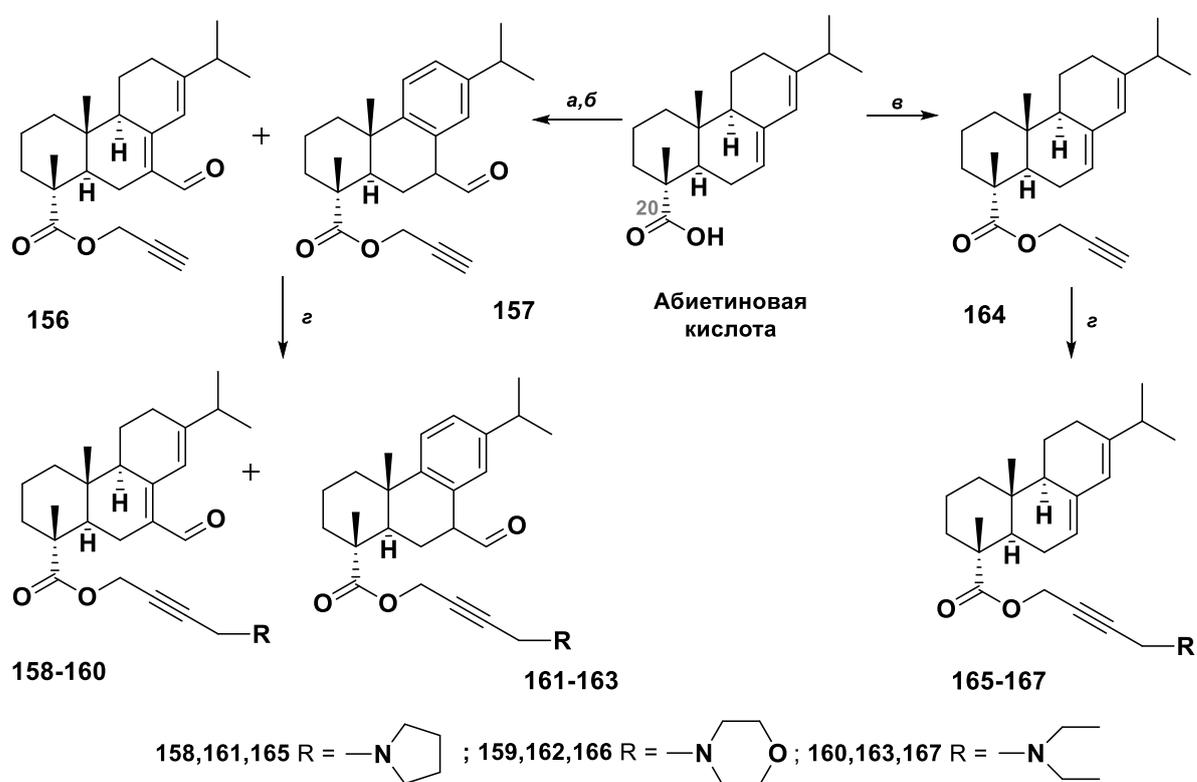


Схема 16

Реагенты и условия: а. $(\text{COCl})_2$ -ДМФА, CH_2Cl_2 , 22 °С; б. $\text{C}_3\text{H}_4\text{O}$, CH_2Cl_2 , 22 °С; в. Пропаргил бромид, K_2CO_3 , ДМФА, 40 °С; г. R-NH_2 , параформ, 1,4-диоксан, CuCl , 22 °С

Из-за близкой хроматографической подвижности выделение отдельных соединений было затруднено, поэтому в реакцию аминотилирования вовлекалась смесь этих соединений, что привело к формированию смеси аминопропаргильных производных 7-формилабиетиновой **158-160** и

аналогов, образующихся в ходе реакции Манниха, что обеспечивает селективное введение аминотетильного фрагмента в молекулы тритерпеноидов с сохранением остальной структуры.

Так, синтез С(2)-аминометильных производных **174-178** осуществлён в результате конденсации 3-оксоолеаноловой кислоты **172** с соответствующими гидрохлоридами аминов и параформальдегидом в присутствии катализатора SnCl_2 . Среди полученных соединений производные **175**, **176** и **178** проявили наибольшую цитотоксическую активность в отношении различных линий раковых клеток, включая аденокарциному, рак молочной железы, простаты, нейробластому и рак поджелудочной железы ($\text{IC}_{50}=10-68 \text{ }\mu\text{M}$) [50-53]. Аналогично, на основе метилового эфира 3-оксоолеаноловой кислоты **173** получено производное с пирролидиновым остатком **179**, продемонстрировавшее выраженную ингибирующую активность по отношению к α -глюкозидазе со значением $\text{IC}_{50}=0.690\pm 0.006 \text{ }\mu\text{M}$, что свидетельствует о его потенциале в качестве антидиабетического агента [54] (Схема 18).

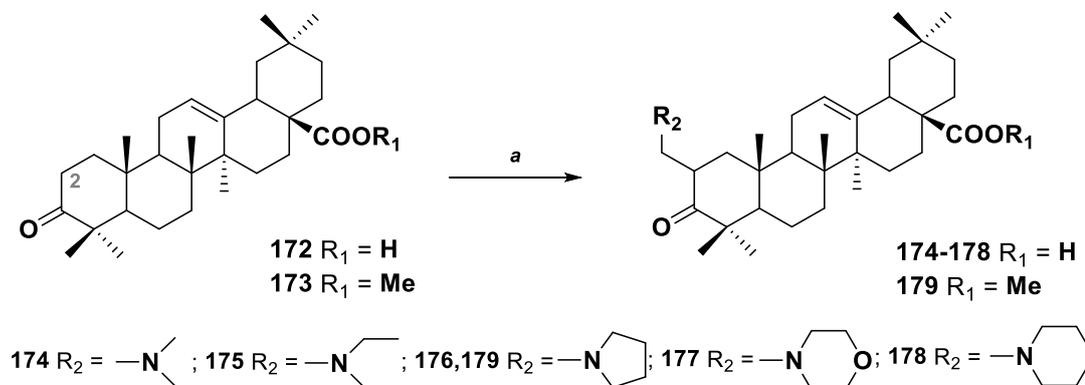


Схема 18

Реагенты и условия: а. $\text{R-NH}_2 \cdot \text{HCl}$, SnCl_2 , параформ, EtOH, 20 ч

В работе [55] описан одностадийный синтез С(2)-аминопроизводных **181-186** бензилового эфира бетулоновой кислоты **180** через конденсацию с предварительно полученными *N,N*-дизамещенными бис(амино)метанами с последующим восстановлением полученных продуктов аминотетилирования NaBH_4 . При этом выделен также побочный продукт **190**, а в реакции с 4-тозилпиперазином, 4-(фенилсульфонил)пиперазином и морфолином второстепенные продукты - 2 β -

(аминометил)тритерпеноиды **187-189** (Схема 19). 2-Морфолинометилзамещенный бензиловый эфир **189** проявляет цитотоксичность ($IC_{50}=5.02-12.82 \mu M$), сопоставимую с доксорубицином ($IC_{50}=5.02-11.70 \mu M$).

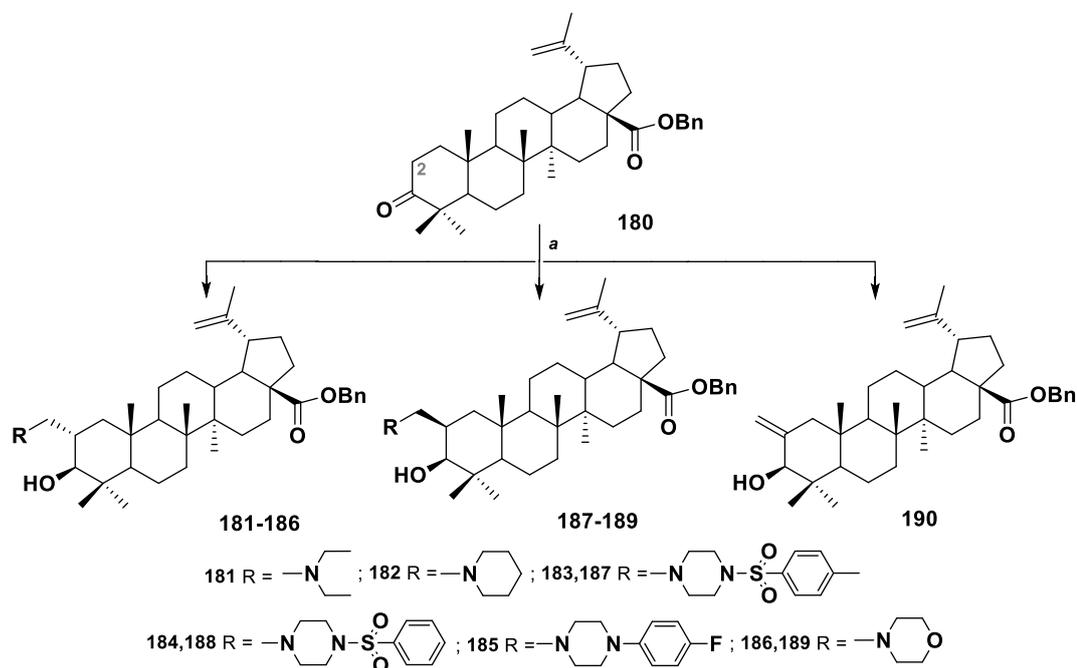


Схема 19

Реагенты и условия: а. 1. $H_3C-NH-R$, $AcCl$, CH_2Cl_2 , $0-20^\circ C$, 24 ч; 2. $NaBH_4$, $MeOH-CH_2Cl_2$ (1:1), $25^\circ C$

Серия новых тритерпеновых оснований Манниха **194-209** получена конденсацией С(3)-ацетиленовых производных бетулоновой кислоты **191**, её метилового эфира **192** и ацетата **193** с рядом вторичных аминов (Схема 20) [56,57].

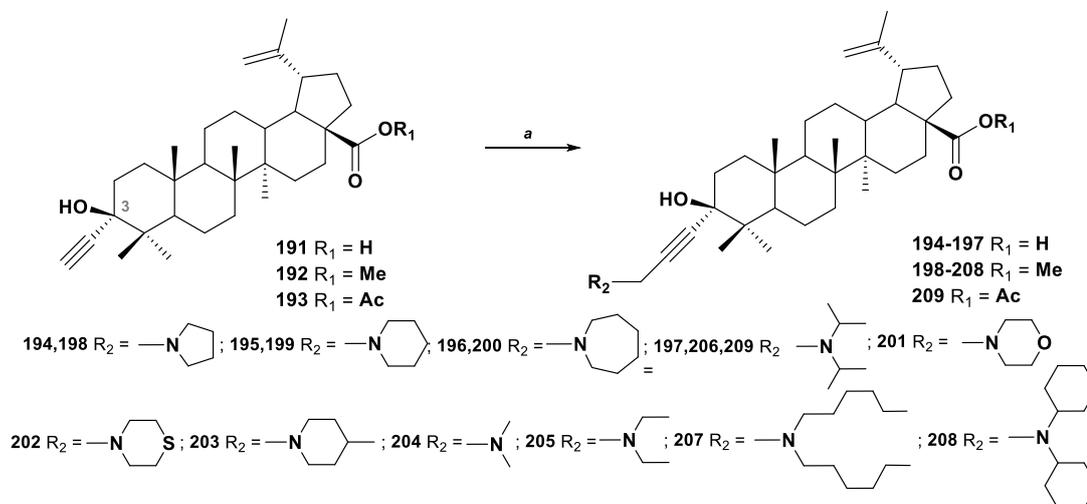


Схема 20

Реагенты и условия: а. $R-NH_2$, формалин, CuI , $DMCO$, $40^\circ C$, 72 ч

Взаимодействие аминотильных производных **201** и **204** с гидрохлоридами морфолина и диметиламина в щелочной среде привело к образованию метиодидов **210** и **211** (Схема 21). При оценке влияния соединений **194-209** и **210, 211** на противоопухолевую активность определено, что наиболее высокие значения $IC_{50}=2.5-5.8 \mu M$ были характерны для производного **203** в отношении 10 клеточных раковых линий человека (SW1736, MCF-7, LIPO, DLD-1, A549, A2780, A253, 8505C, 518A2, NiH 3T3) [56].

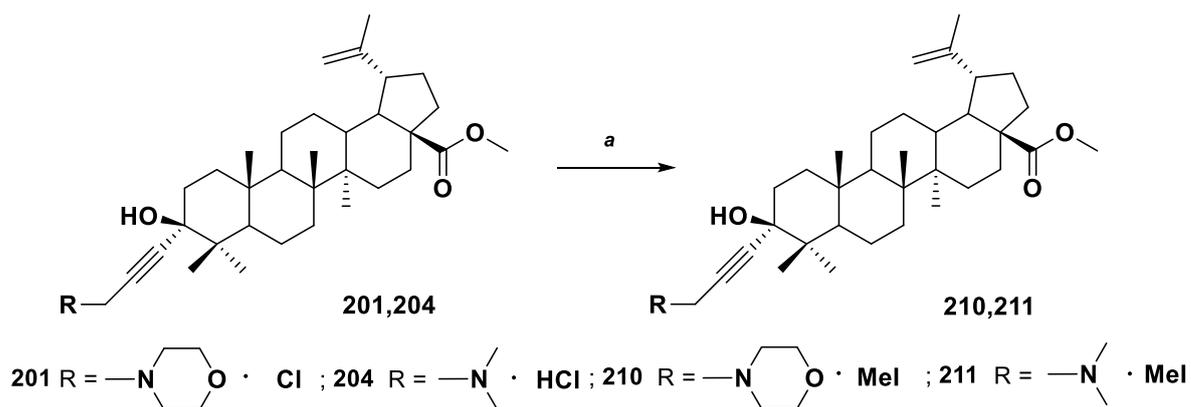


Схема 21

Реагенты и условия: а. 1. KOH; 2. CH₃I, Et₂O, 25 °С

В результате модификации С(3)-пропаргильных производных метилового **212** и бензилового **213** эфиров глицирретовой кислоты в условиях классической реакции Манниха в ДМСО получены продукты **214-216**, содержащие остатки диаллиламина или диизопропиламина (Схема 22) [57].

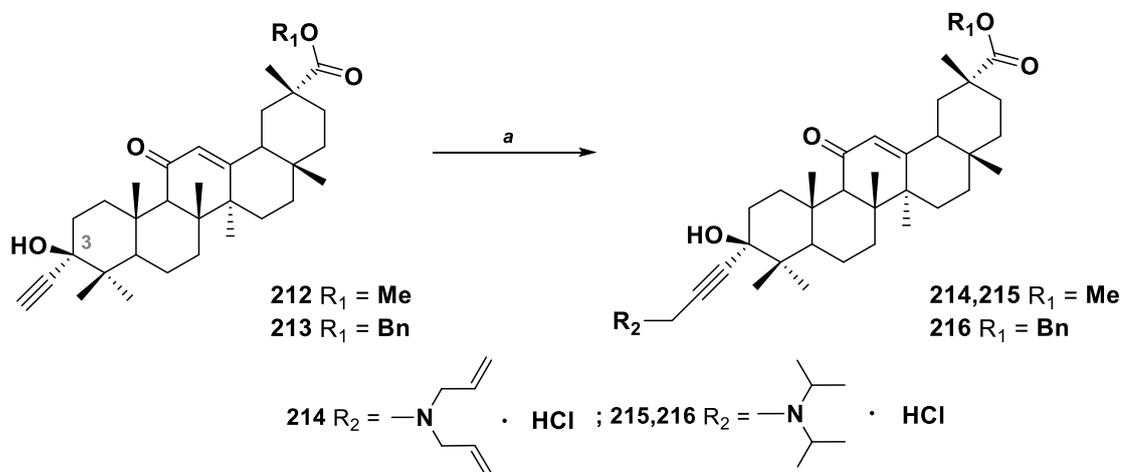


Схема 22

Реагенты и условия: а. R-NH₂·HCl, формалин, CuI, ДМСО, 40 °С, 72 ч

Аминометилированием С(21)-пропаргилового эфира фузидовой кислоты **217** и его 3,11-диоксопроизводного **218**, синтезированного из алкина **217** обработкой CrO_3 в ледяной AcOH [58], получена библиотека тритерпеновых пропаргилпроизводных **219-222** и **223-226** (Схема 23).

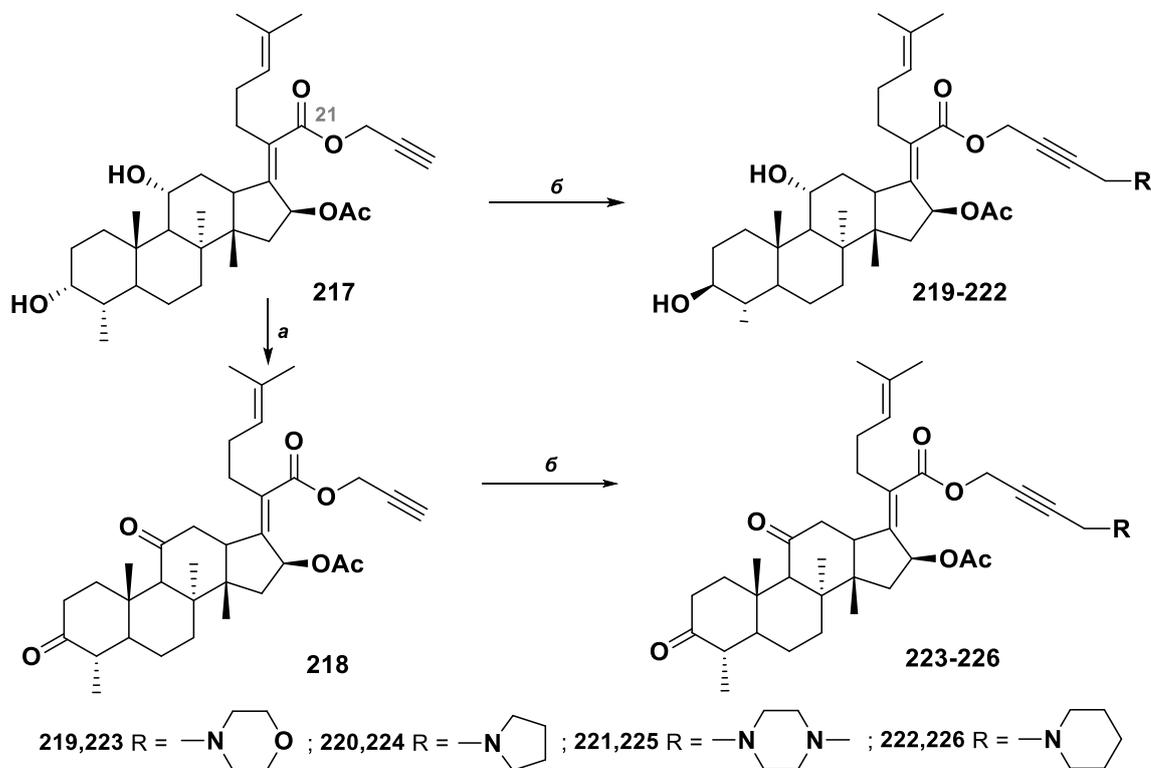


Схема 23

Реагенты и условия: а. CrO_3 , AcOH , комн. темпер.; б. R-NH_2 , параформ, 1,4-диоксан, CuCl , комн. темпер.

Антимикробный скрининг *in vitro* показал высокую активность оснований Манниха **219**, **221** и **222** в отношении грамположительных бактерий *S. aureus* (>90% ингибирования роста). Кроме того, производные **219-222** продемонстрировали выраженную цитотоксичность в отношении клеточных линий карциномы печени HepG2, рака толстой кишки HCT-116 и немелкоклеточного рака лёгких A549 с IC_{50} в диапазоне 4.2-25 μM [59].

Модификация алкина 3-оксо-22,23,24,25,26,27-гексанор-даммар-20(21)-ина **227** в реакции Манниха вторичными аминами и параформальдегидом в присутствии NaOAc при нагревании, привела к образованию аминотильных продуктов **228-230** (Схема 24) [60].

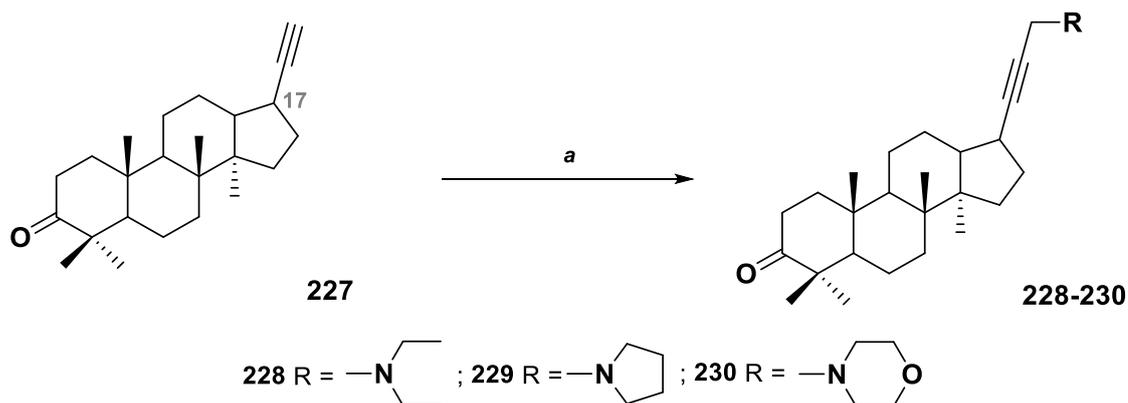


Схема 24

Реагенты и условия: а. R-NH₂, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, 60 °С, 10 ч

Взаимодействие С(19)-ацетиленового производного бетулина **231** с *N*-метилпиперазином и параформом протекало с образованием аминоалкилированного продукта **232** (Схема 25) [61]. Показано, что соединение **232** проявляет цитотоксическую активность в отношении клеточных линий лейкемии SR и рака толстой кишки HT29, HCT-15 [62].

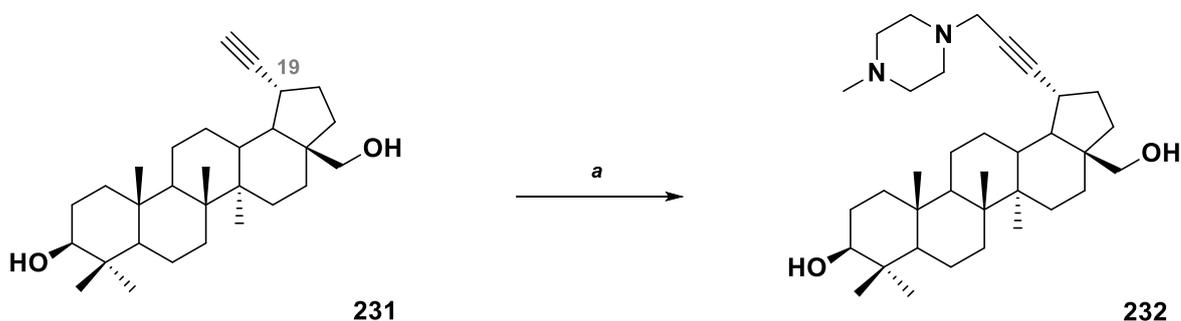


Схема 25

Реагенты и условия: а. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 60 °С, 10 ч

Авторы работы [63] описывают целенаправленную модификацию производных урсоловой кислоты **233-235**, содержащих тио- и гидразидные фрагменты, введением аминотильного фрагмента к гетероатому соответствующего гетероциклического остатка. Реакцию 2-тионо-1,3,4-оксадиазолов **233** и **234** и 3-тионо-1,2,4-триазола **235** с морфолином и параформальдегидом проводили в *i*-PrOH при нагревании с образованием новых производных пентациклических тритерпеноидов, содержащих 4-морфолинметил-

5-тиоксо-1,3,4-оксадиазольные **236**, **237** или 4-морфолинометил-5-тиоксо-1,2,4-триазольный **238** фрагменты с высокими выходами (93-96%) (Схема 26).

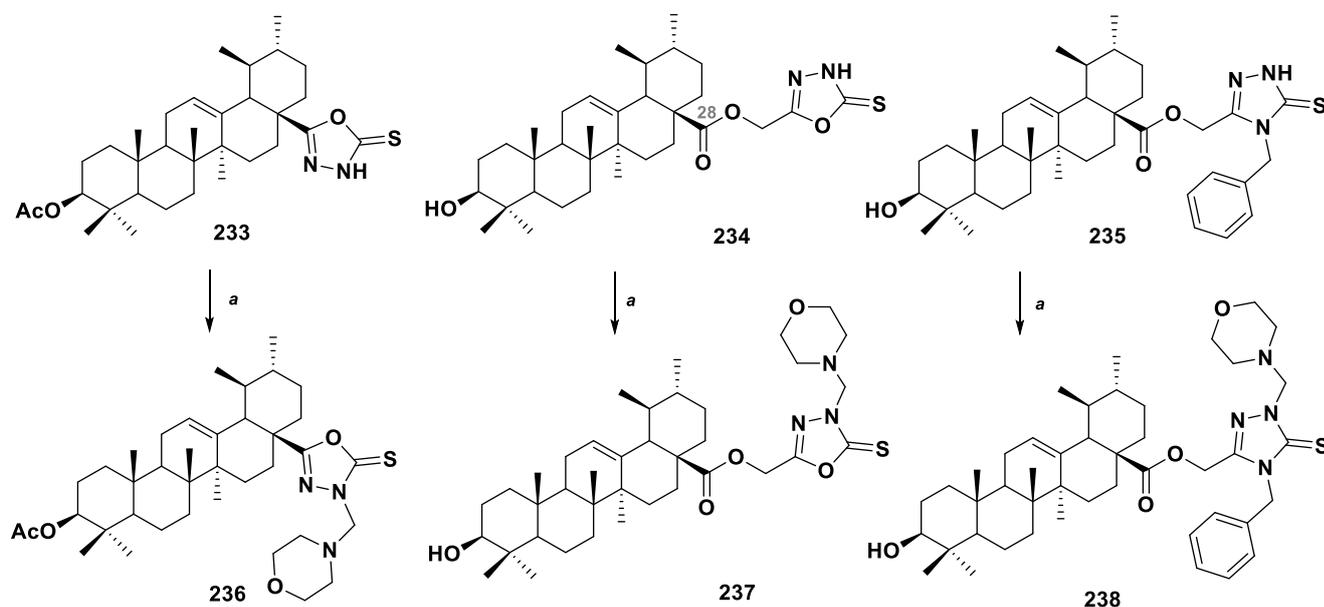


Схема 26

Реагенты и условия: а. Морфолин, параформ, *i*-PrOH, нагревание

На основе пропаргиламида бетулоновой кислоты **239** и пропаргилового эфира 3-оксобетулоновой кислоты **240** синтезирована библиотека тритерпеновых оснований Манниха, состоящая из девяти новых продуктов **241-249**. Реакция амида **239** с бис(амино)метанами и параформальдегидом в классических условиях протекала с образованием продуктов **241-244**, тогда как конденсацию эфира **240** с бис(амино)метанами проводили в среде ДМСО с использованием формалина в качестве источника карбонильного компонента (Схема 27). Оценка антихолестатического эффекта продуктов **241-244** показала, что все исследуемые соединения снижали активность щелочной фосфатазы в печени, повреждённой тетрациклином, в 1.2-2.0 раза по сравнению с контролем [64].

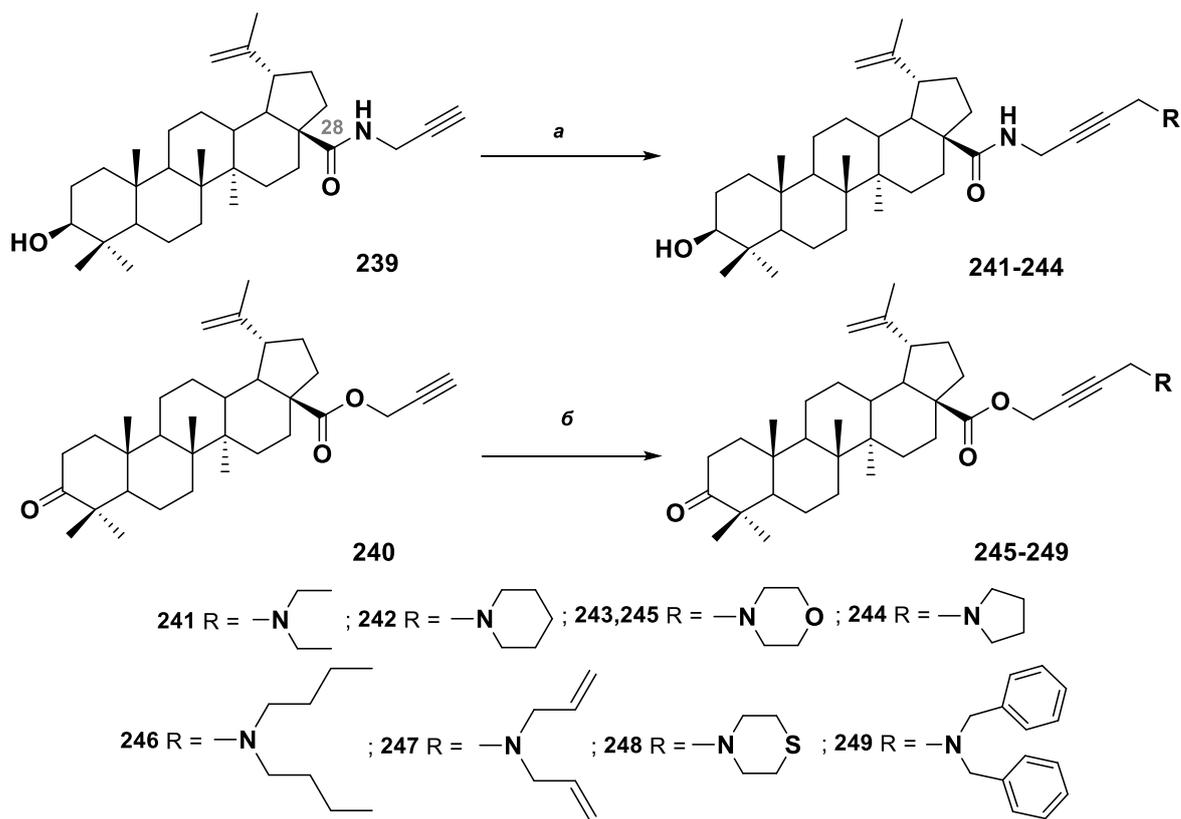


Схема 27

Реагенты и условия: а. $\text{CH}_3\text{-NH}_2\text{-R}$, параформ, 1,4-диоксан, CuCl , $50\text{-}55^\circ\text{C}$, 1-2 ч; б. R-NH_2 , формалин, CuI , ДМСО, 40°C , 72 ч

Взаимодействие 28-*O*-пропаргилглицинамида олеаноловой кислоты **250** с *N*-метилпиперазином и параформальдегидом в присутствии каталитических количеств NaOAc и CuI привело к получению нового производного 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил-*N*-(3-гидрокси-28-оксоолеан-12-ен-28-ил)глицината **251**, проявившего при первичном тестировании значительное подавление роста лейкозных клеток линии SR [62] (Схема 28).

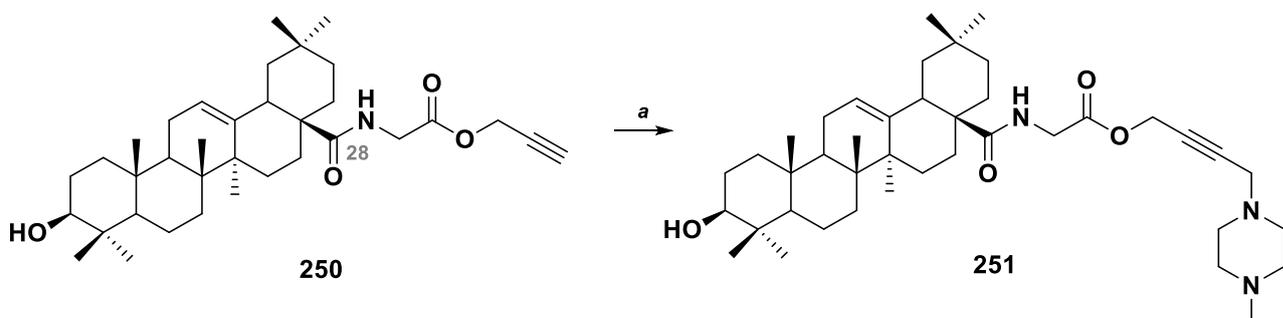


Схема 28

Реагенты и условия: а. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc , CuI , 60°C , 10 ч

В работе [65] продемонстрирован синтез производных А-азепанотритерпеноидов **254** и **255**, посредством реакции Манниха пропаргиловых амидов азепаноуваола **252** и азепанобетулина **253** с *N*-метилпиперазином (Схема 29).

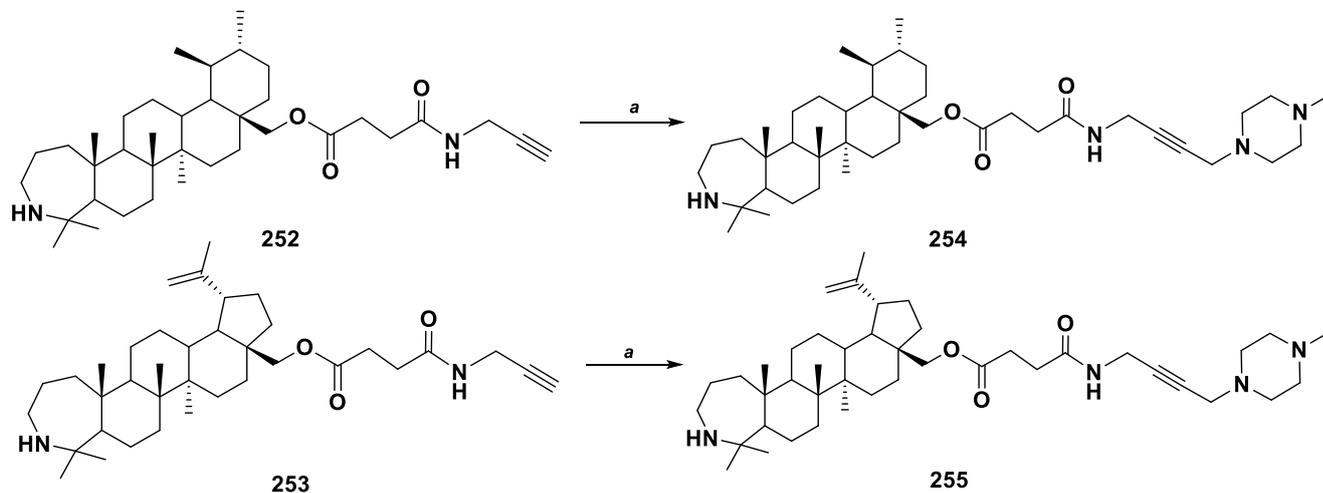


Схема 29

Реагенты и условия: а. *N*-метилпиперазин, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, 60 °С

В исследованиях по модификации пропаргиловых амидов [3,2b]-индолотритерпеновых производных бетулиновой **256**, олеаноловой **257** и урсоловой **258** кислот описан синтез ряда новых 28-*N*-пропаргиламиноалкильных производных **259-265** (Схема 30).

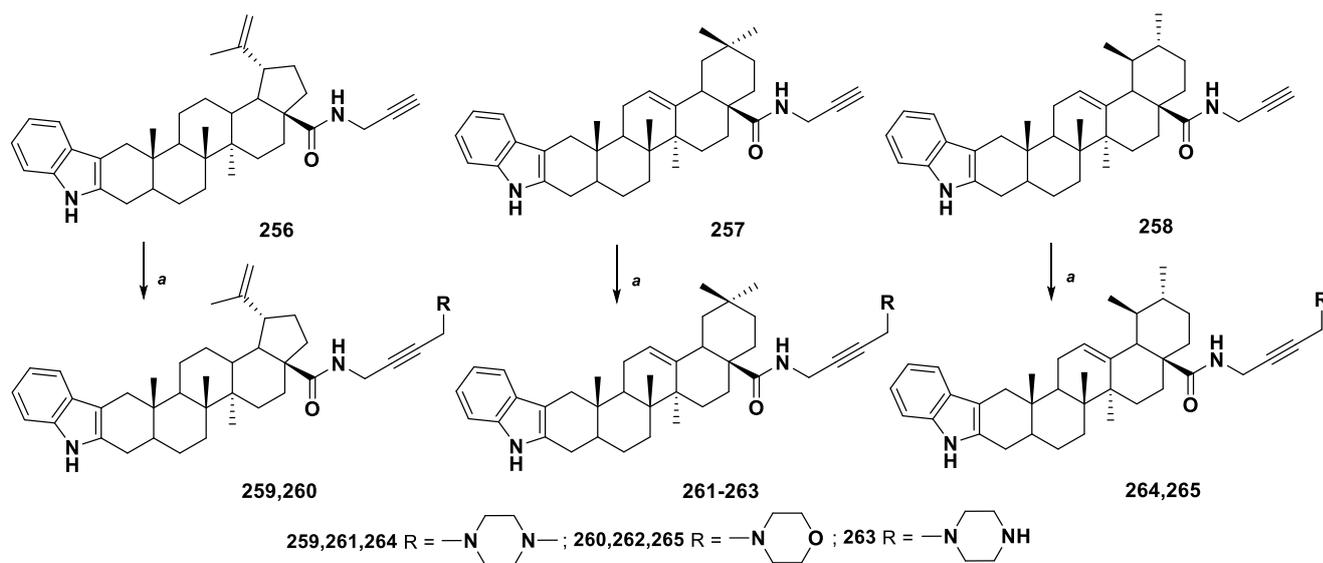


Схема 30

Реагенты и условия: а. R-NH₂, параформ, NaOAc, CuI, 1,4-диоксан, 60 °С, 10 ч

При оценке цитотоксической активности производных **259**, **260**, **261**, **262**, **264** и **265** установлено, что продукты **259**, **261** и **264**, содержащие остатки *N*-метилпиперазина, проявляют активность в отношении клеток лейкемии (К-562, MOLT-4, SR), рака толстой кишки (HCT-116, HT), немелкоклеточного рака легких (NCI-H460) и меланомы (MALME-3M). Кроме того, конъюгат **263** обладает выраженным противовоспалительным действием, подавляя стимулированный липополисахаридом синтез оксида азота II со значением $IC_{50}=4.8 \mu M$, а также является высокоэффективным ингибитором α -глюкозидазы ($IC_{50}=3.01\pm 0.53 \mu M$) [66,67].

1.2 Реакции Уги и Пассерини с участием стероидов и терпеноидов

МКР зарекомендовали себя как эффективный инструмент в органическом синтезе для получения разнообразных полифункциональных молекул из доступных строительных элементов, а МКР на основе изоцианидов (ИМКР), такие как конденсации Пассерини и Уги [68,69], представляют собой простые, удобные и высокоэффективные методы синтеза α -ациламино-, α -ацилоксикарбоксамидов и пептидомиметиков - ценных природных соединений, на основе которых получены многие лекарственные препараты [70-72]. Выдающееся положение ИМКР можно объяснить исключительной реакционной способностью функциональной группы изоцианида, которая из-за своей амбидентной природы способна выступать как нуклеофильным, так и электрофильным центрами, обеспечивая образование разнообразных азотсодержащих соединений [73].

В классической 3КР Пассерини альдегиды или кетоны взаимодействуют с изоцианидами и карбоновыми кислотами, а в 4КР Уги добавляется ещё и аминный компонент, и, варьируя эти компоненты, появляется возможность синтеза больших библиотек структурно-разнообразных производных, многие из которых обладают широким спектром фармакологической активности, включая противоопухолевый [74], противогрибковый [8], противовирусный и противовоспалительный эффекты [73,76].

1.2.1 Желчные кислоты

За последнее десятилетие значительно выросло число обзоров по модификации стероидов с помощью МКР [77,78]. Особое значение имеют стероидные желчные кислоты, в частности холевая кислота, которые служат эффективными платформами для реакций Уги и Пассерини и могут применяться в качестве кислотного, аминного, изоцианидного и карбонильного компонентов. Стероидные скелеты также широко используются как строительные блоки для синтеза крупных макроциклов с помощью ИМКР [13].

Модификации холевой кислоты **266** с использованием одnoreакторной ЗКР Пассерини описаны в работах [79,80]. Реакцией кислоты **266** с *трет*-бутилизоцианидом и предварительно полученным β -формилазиридином осуществлён синтез эпокси- α -ацилоксикарбоксиамида **267** [79]. Взаимодействием кислоты **266** с *трет*-бутилизоцианидом и бензальдегидом получен продукт **268** (Схема 31) [80].

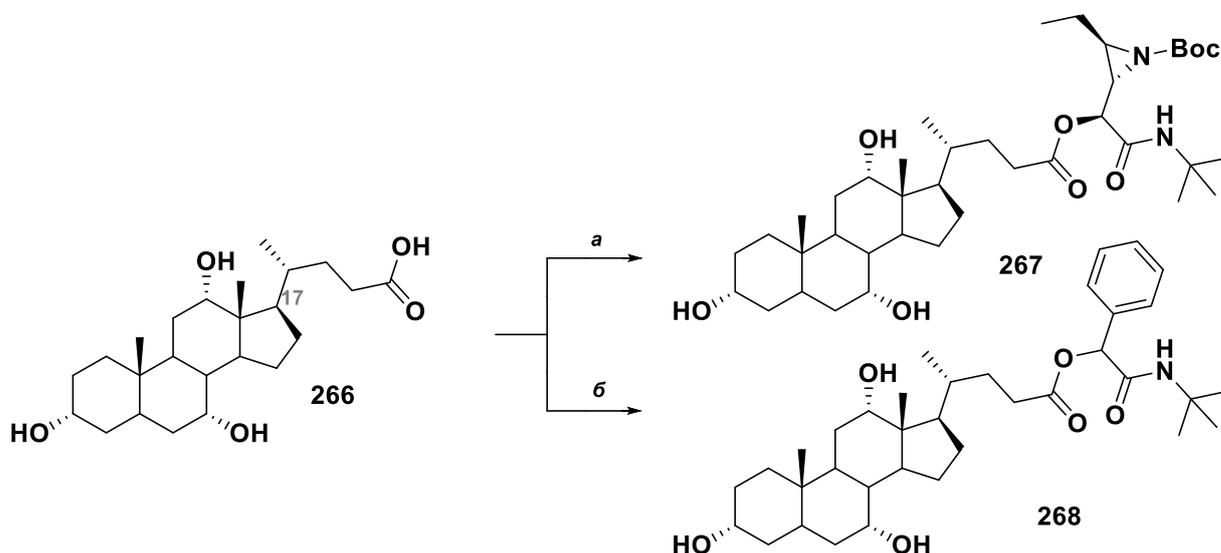


Схема 31

Реагенты и условия: а. Кислота **266**, *трет*-бутилизоцианид, β -формилазиридин, комн. темпер., 24 ч; б. Кислота **266**, *трет*-бутилизоцианид, бензальдегид, комн. темпер., 72 ч

3 β -Ацетокси-23,24-динорхол-5-ен-20-карбоновую кислоту **269** применяли в качестве источника кислотного компонента в конденсации с первичным амином и

водным формальдегидом, в результате чего была получена библиотека α -ацилоксикарбоксамидов **270-278** (Схема 32). Отмечается, что соединение **278** демонстрировало умеренную противогрибковую активность в отношении *Fusarium lateritium* (*F. Lateritium*) [81].

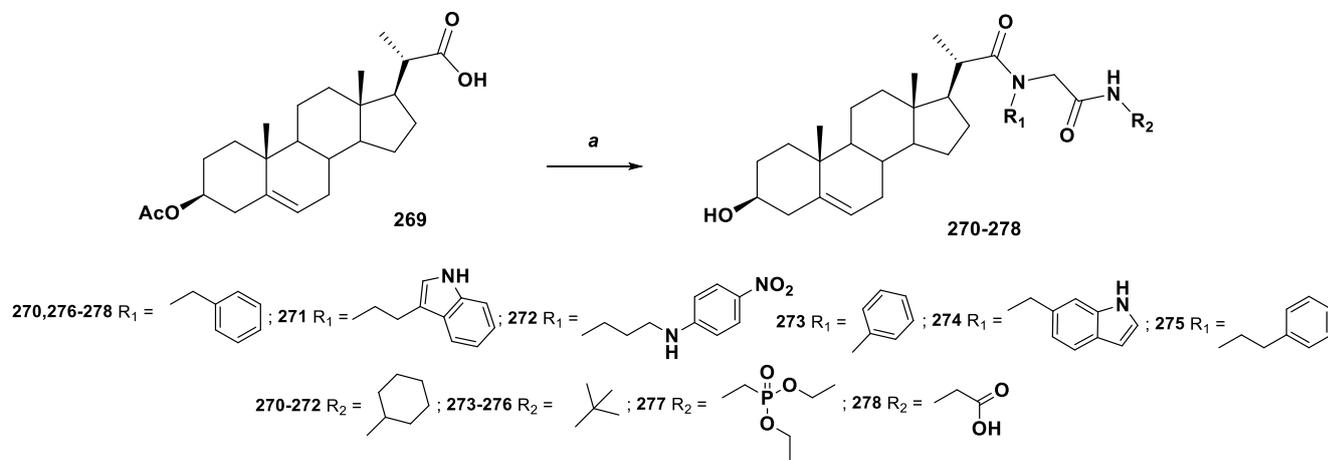


Схема 32

Реагенты и условия: а. 1. R_1 -NH₂, R_2 -NC, параформ, MeOH, комн. темпер., 48 ч;
2. K₂CO₃/H₂O, комн. темпер., 24 ч

В условиях реакции Уги конденсация кислоты **279** с бензиламином, терпеновым альдегидом цитронеллалем и циклогексилизотиоцианидом в MeOH в течение 168 ч протекала с образованием продукта **280** (Схема 33) [82,83].

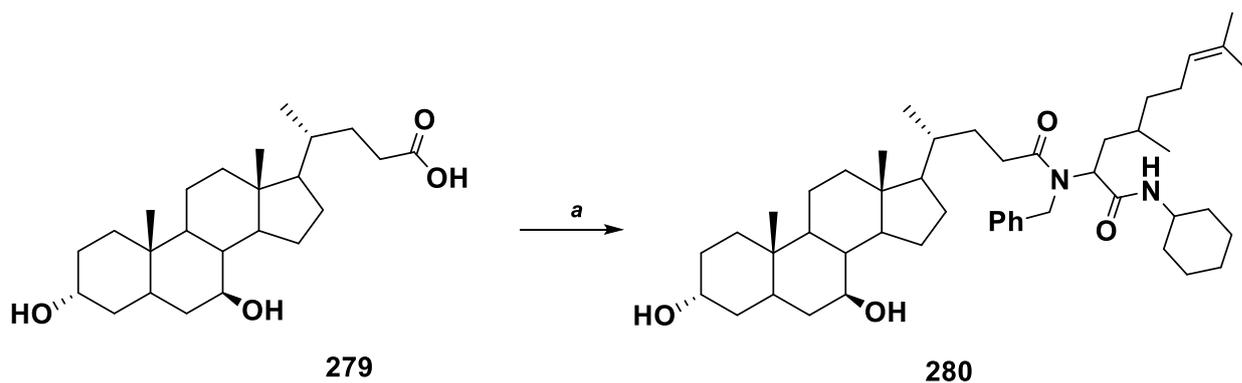


Схема 33

Реагенты и условия: а. Бензиламин, цитронеллаль, циклогексилизотиоцианид, MeOH, комн. темпер., 168 ч

Топологические шаблоны с применением ковалентного присоединения пептидов, где стероид используется в качестве *N*-заместителя, использовали в работе [84] для стабилизации вторичных структур пептидов. Указанная стратегия состояла в одnoreакторном сопряжении двух пептидных цепей (или производных аминокислот) с литохоланиламином **281** для получения *N*-стероидного пептида. Амин **281** конденсировали с параформальдегидом, пептидом состава Вос-Ile-Ala-Leu-Ala-OH и метилизоцианоацетатом в течение 24 часов с образованием производного **282** (выход 68 %) (Схема 34).

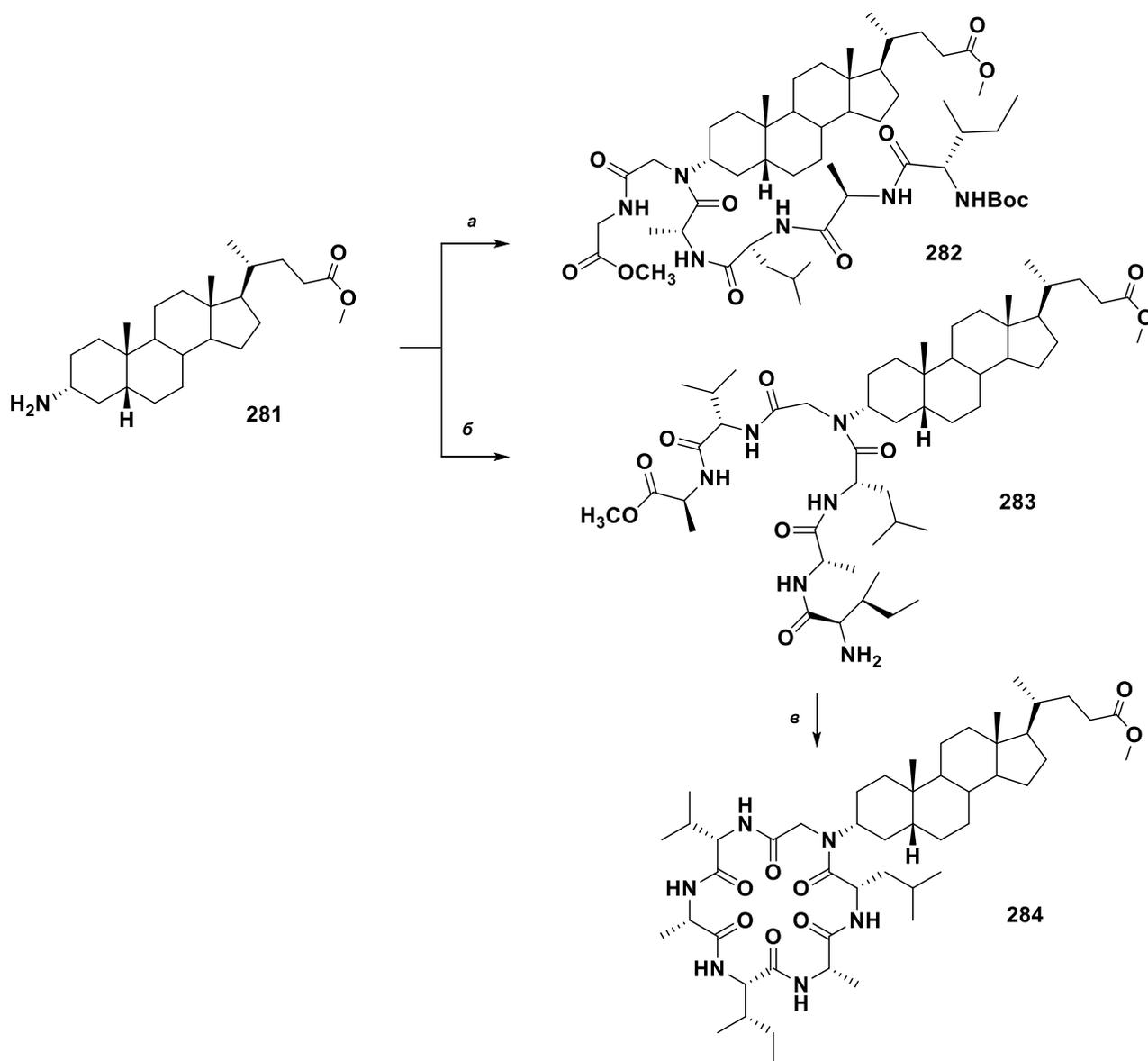


Схема 34

Реагенты и условия: а. Вос-Ile-Ala-Leu-Ala-OH, метилизоцианоацетат, MeOH/CH₂Cl₂, 24 ч; б. Вос-Ile-Ala-Leu-OH, *трет*-бутил-2-изоциано-3-метилбутаноил-*D*-аланинат, MeOH/CH₂Cl₂, 24 ч; в. РуВОР, DIPEA, ДМФА, комн. темпер., 6 ч

В продолжение работ авторы использовали стратегию ИМКР для разработки нового класса липоциклопептидов, имеющих химерные циклопептидно-стероидные скелеты. Как показано на схеме 34, подход включает в себя снятие защиты с *N*- и *C*-положений *N*-стероидного пептида **283**, полученного из холанамина **281**, по аналогичной методике для продукта **282**, в присутствии бензотриазолилокси-трис[пирролидино]-фосфония (PyBOP) и диизопропилэтиламина (DIPEA) с последующей циклизацией для получения циклопептидного каркаса **284** (54%) [84].

Взяв за основу стратегию синтеза из исследования [84], коллектив авторов [85] провёл двойную липидизацию изоциано-литохоланоата **285** с помощью реакции Уги с образованием продуктов **286** и **287**, а также конъюгацию по реакции азидо-Уги с получением моно-тетразола **288** (Схема 35). Свободный пептид подвергали обработке суспензией параформальдегида и пиперидина в ТГФ/MeOH (1:1) в течение 30 мин для образования промежуточного имиона, после чего добавляли раствор кислотного компонента (Fmoc-AA-OH для соединения **286**, AcOH для соединения **287** и TMSN₃ для соединения **288**) в ТГФ/MeOH (1:1) (CH₂Cl₂/MeOH (1:1) для соединения **286**) и растворённый в ТГФ изоцианидный компонент (изонитрил **285**). Далее выполнялся твёрдофазный пептидный синтез путём последовательных реакций связывания/снятия защиты в смеси TFA 95%, H₂O 2.5% и TIPS 2.5%.

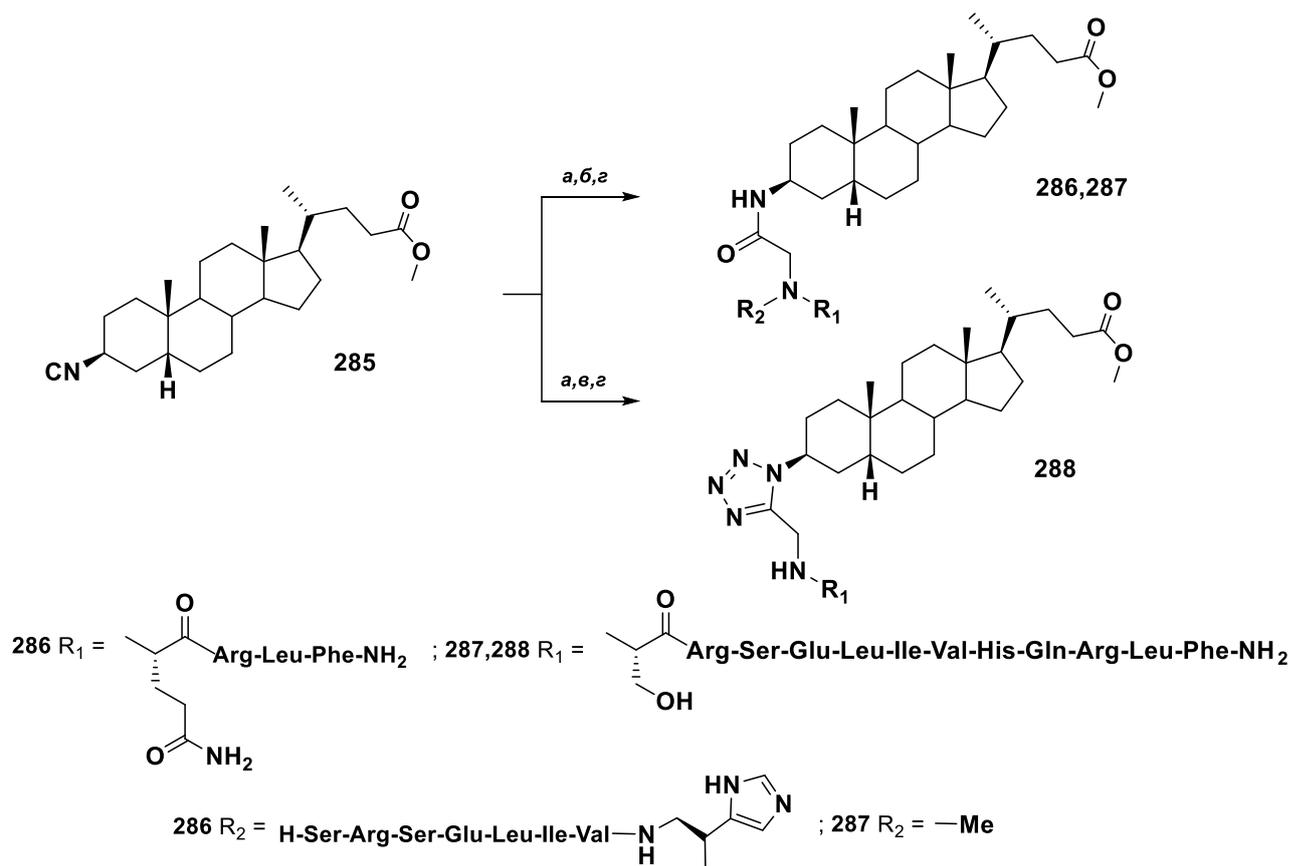


Схема 35

Реагенты и условия: а. Пиперидин, параформ, ТГФ/МеОН (1:1), 30 мин; б. Фмос-АА-ОН для соединения **286** или АсОН для соединения **287**, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{МеОН}$ (1:1) для соединения **286** или ТГФ/МеОН (1:1) для соединения **287**, 65 ч; в. $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, ТГФ/МеОН (1:1), 72 ч; г. TFA 95%, H_2O 2.5%, TIPS 2.5%

С целью расширения линейки стероидных гликозидов, авторы исследования [86] лигировали сразу две олигосахаридные части к бифункциональному производному холевой кислоты метил-3-ацетокси-7,12-диизоциано-холаноату **289**. Процесс двойной конденсации Уги проиллюстрирован на схеме 36. Четыре лактозильных фрагмента конъюгировали с диизоцианидом **289** с последующим снятием ацетатной защиты с образованием гликоконъюгата **290**, несущего несколько остатков лактозы, расположенных на α -грани вогнутого холанового скелета (выход 41%). Синтезированный амфифильный конъюгат **290** применяют в качестве поверхностно-активного вещества для солюбилизации белков.

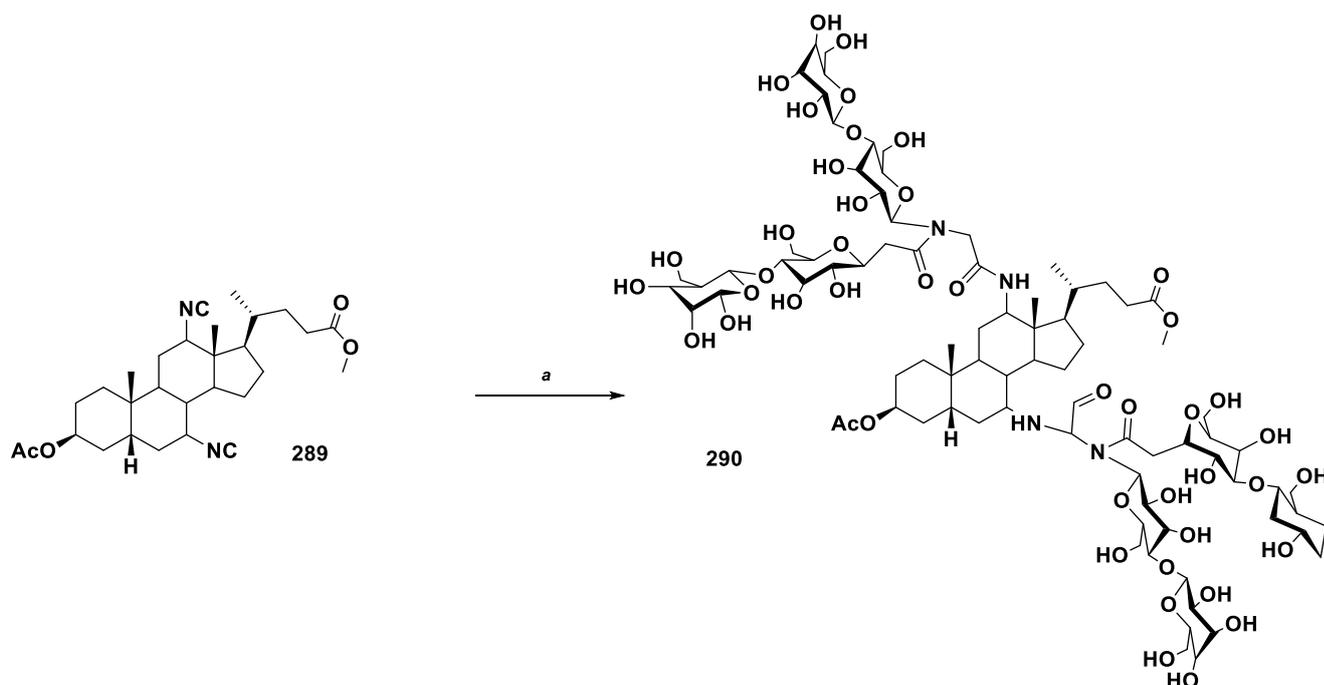


Схема 36

Реагенты и условия: а. Гепта-*O*-ацетил-амино-лактоза, гепта-*O*-ацетил-оксилактозил уксусная, параформ, кислота

Синтез макроциклов с применением стратегии ИМКР зарекомендовал себя как эффективный метод циклизации больших молекулярных каркасов, содержащих жёсткий стероидный скелет. Возможности данного подхода для построения сложных стероидных макроциклов, собранных из взаимодействия до двенадцати компонентов продемонстрированы в работах [87-95].

Первая работа по получению стероидных макроциклов, синтезированных с применением стратегии ИМКР, была опубликована в 2005 году как часть синтетической программы по созданию супрамолекулярных рецепторов на основе стероидов [89]. Стероидные диамины и диизоцианиды, полученные из литохолевой кислоты, использовались в процедуре, известной как множественная многокомпонентная макроциклизация (MiBs), включающая в себя бифункциональные строительные элементы. В серии последующих исследований группа Вессйоханна использовала стратегию MiBs, основанную на 4КР Уги, для сборки топологически-разнообразных стероидных макроциклов, включающих различные секостероидные остовы [90-92].

Наивысший уровень сложности макроцикла продемонстрирован в исследовании многокомпонентного синтеза стероидных макроциклов с использованием концепции MiBs [93]. Метод включает трёхкратную макроциклизацию на основе реакции Уги между холановой трикарбоновой кислотой **291**, алифатическим триизоцианидом 3,3',3''-нитрилотрипропаннитрилом, и тремя эквивалентами параформальдегида и изопропиламина, что обеспечивает выход макроцикла **292** 42% (Схема 37). Реакция проводилась в условиях псевдоразбавления с медленным добавлением компонентов для предотвращения образования олигомеров. В процессе формировались двенадцать ковалентных связей с участием восьми компонентов в одном реакторе.

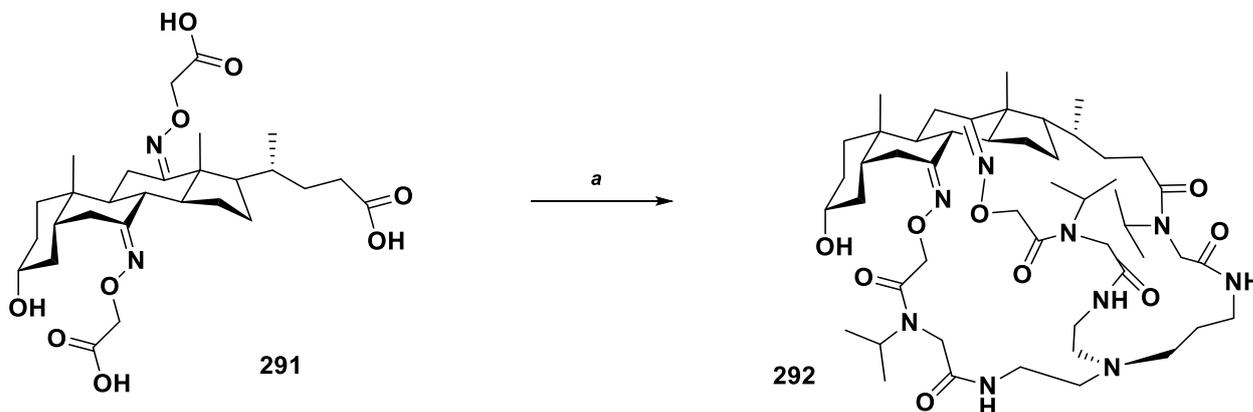


Схема 37

Реагенты и условия: а. Параформ, изопропиламин, 3,3',3''-нитрилотрипропаннитрил, MeOH, комн. темпер., 72 ч

Последовательная стратегия MiBs для синтеза гибридных макромультициклов со стероидным каркасом реализована в работе [94]. Холановая дикарбоновая кислота **293** сначала подвергалась макроциклизации через две реакции Уги с биарилловым эфиром диизоцианида и двумя эквивалентами параформа и монозащищенного диамина. После удаления защитных групп макроцикл **294** использовали во втором многокомпонентном протоколе, что привело к образованию макробицикла **295** с выходом 27% (Схема 38).

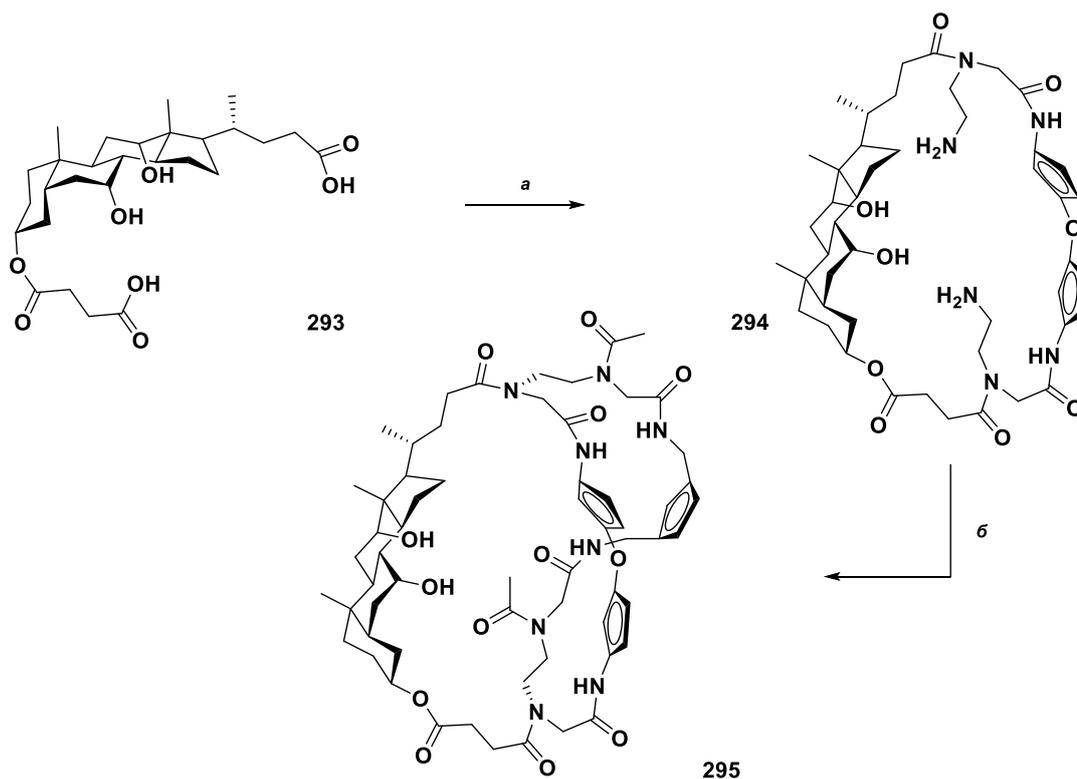


Схема 38

Реагенты и условия: а. 1. Параформ, бензил(2-аминоэтил)карбамат, 4,4'-оксибис(изоцианобензол), MeOH, комн. темпер., 72 ч; 2. H₂ (г), Pd/C.; б. AcOH, параформ, 1,4-бис(изоцианометил)бензол, MeOH, комн. темпер., 72 ч

В работе [95] разработан эффективный метод двойной макроциклизации, включающий однореакторную сборку трёх различных бифункциональных строительных блоков, один из которых имеет стероидную природу (Схема 39). Холановая дикарбоновая кислота **293** и метиловый эфир **296** макроциклизовались с диимином, параформальдегидом и арилдиизоцианидами, образуя стероидные макроциклы **297** и **298** с выходами 49 и 41 % соответственно.

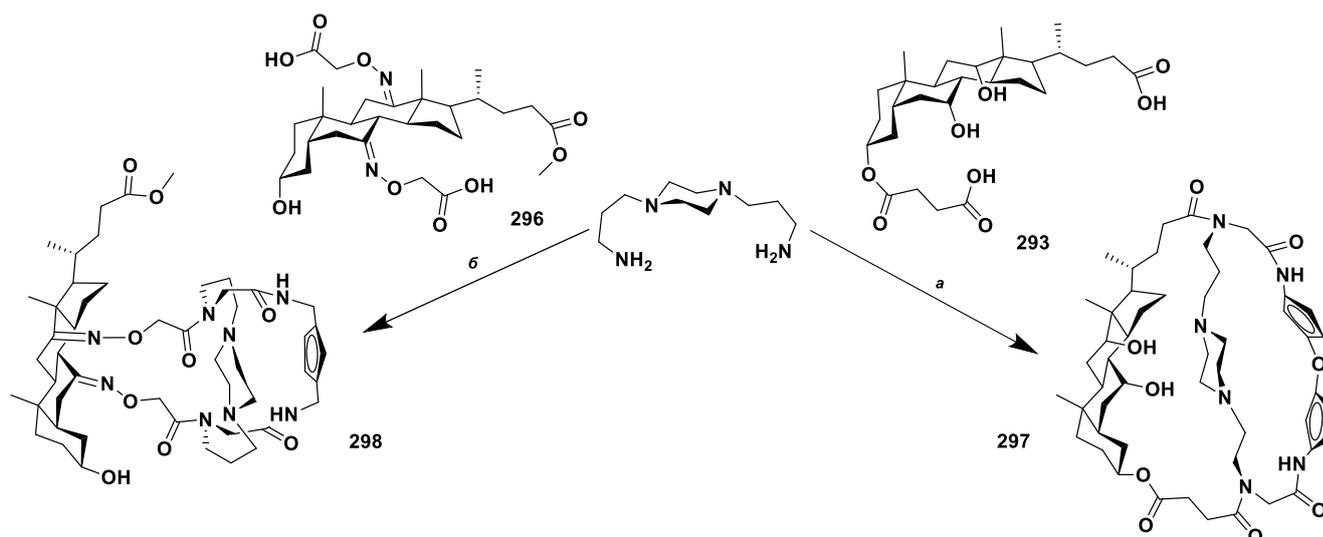


Схема 39

Реагенты и условия: а. Параформ, 4,4'-оксибис(изоцианобензол), MeOH, комн. темпер.; б. Параформ, 1,4-бис(изоцианометил)бензол, MeOH, комн. темпер., 72 ч

Жёсткие стероидные и арильные компоненты требовали гибкого диамина для замыкания макробицикла. Для предотвращения образования олигомеров применялись условия псевдоразбавления с медленным добавлением компонентов.

1.2.2 Сесквитерпеноиды

Анализ литературы не выявил примеров синтеза α -ацилоксикарбоксамидов на основе сесквитерпеновых кислот и их производных с использованием реакции Пассерини, тогда как сесквитерпеноиды в реакции Уги могут выступать в качестве кислотного, альдегидного и аминного компонентов.

С целью разработки новых высокоэффективных противомаларийных конъюгатов, авторами работы [96] осуществлён синтез гибридных соединений, сочетающих структуры артемизинина и хлорохина, общепризнанных противомаларийных препаратов. Действительно, синтезированные α -ацилоксикарбоксамиды **300-302** на основе артелиновой кислоты **299** (выходы 25-89 %) (Схема 40), проявляют высокую ингибирующую активность в отношении β -гематина со значениями IC_{50} в диапазоне 0.31–0.45 μ M

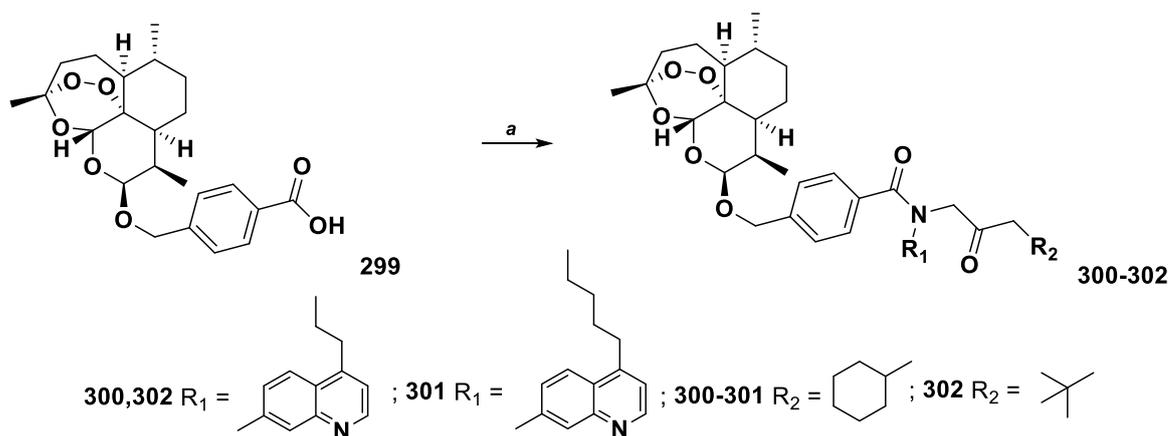


Схема 40

Реагенты и условия: а. R₁-NH₂, параформ, R₂-NC, MeOH, комн. темпер., 72-120 ч

4КР Уги использовалась для синтеза мономера **312** и библиотеки димеров артемизинина **305-311** [97]. Авторы отмечают, что эндопероксидная группа в ходе проведения реакции остается нетронутой. Димеры **305-311** с выходами 22-68% получены в классических условиях реакции Уги при взаимодействии альдегида **303**, амина **304** и кислотного компонента в безводном MeOH с последующим добавлением через 30 минут метилизоцианоацетата (Схема 41).

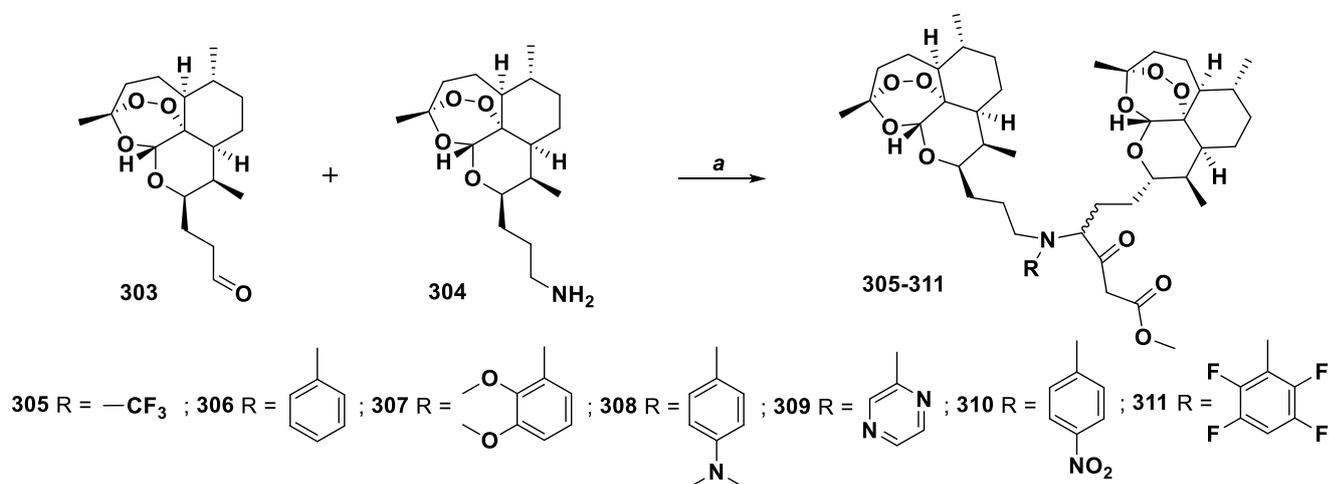


Схема 41

Реагенты и условия: а. R-COOH, метилизоцианоацетат, MeOH, комн. темпер., ночь

Соединения **305-311** проявили выраженную противоопухолевую активность в отношении двух линий клеток рака молочной железы человека (MDA-MB-231 и BT-474) со значениями IC₅₀ в диапазоне 1.2-26 и 0.012-6.6 μM соответственно.

Кроме того, димер **311** показал низкую токсичность при тестировании в отношении неканцерогенной клеточной линии MCF10A, что привело к индексу селективности более 8000 [97].

Синтез мономера **312** осуществлён при взаимодействии альдегидного производного **303** с бензойной кислотой, пропан-2-амином и метилизоцианоацетатом с использованием той же реакционной процедуры (Схема 42).

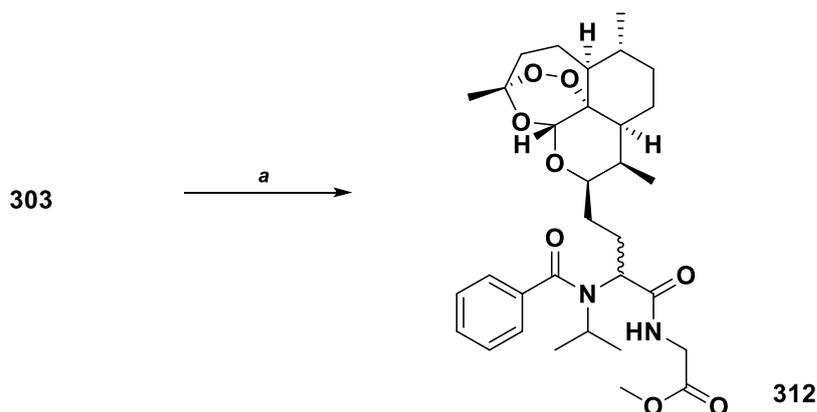


Схема 42

Реагенты и условия: а. Бензойная кислота, метилизоцианоацетат, пропан-2-амин, MeOH, комн. темпер., ночь

С использованием 4КР Уги из 11-аза-артемизинина **313** получена серия новых α -ацилоксикарбоксамидов **314-328** с выходами 45-84 % (Схема 43).

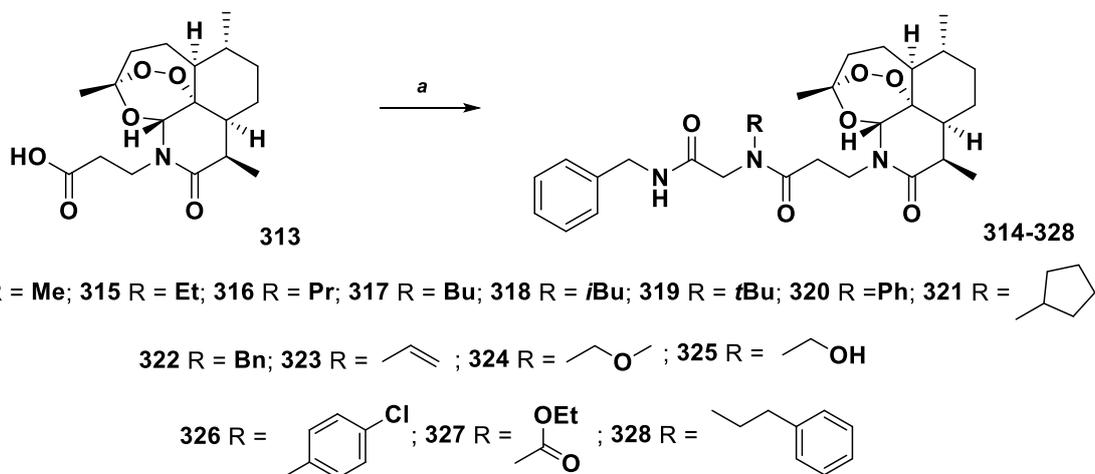


Схема 43

Реагенты и условия: а. R-NH₂, формальдегид, бензилизоцианид, MeOH, комн. темпер.

Соединения **316**, **319** и **325** обладают ингибирующей активностью в отношении штамма FcV1 *P. falciparum* со значениями $IC_{50}=0.3$, 0.7 и 1.5 нМ соответственно. Показано, что длина боковой *N*-цепи может иметь решающее значение для проявления противомалерийных свойств [98].

1.2.3 Дитерпеноиды

Использование дитерпеновых производных в реакции Уги ограничивается несколькими примерами, где они выступают источниками аминного, кислотного и карбонильного компонентов. В работе [99] 5-гидроксидигидрофурановый фрагмент лабданового дитерпеноида коронарина Д **329** модифицирован посредством 4КР Уги для получения библиотеки новых дитерпеновых производных **330-338**, при этом коронарин Д **329** выступает одновременно в качестве кислотной и карбонильной единиц. В качестве аминной составляющей использовали *L*-фенилаланин, 2-аминопиридин и *D*-глюкозамин, источниками изонитрильной компоненты выступали *трет*-бутил, бутил-, пентил- и циклогексилизоцианиды (Схема 44).

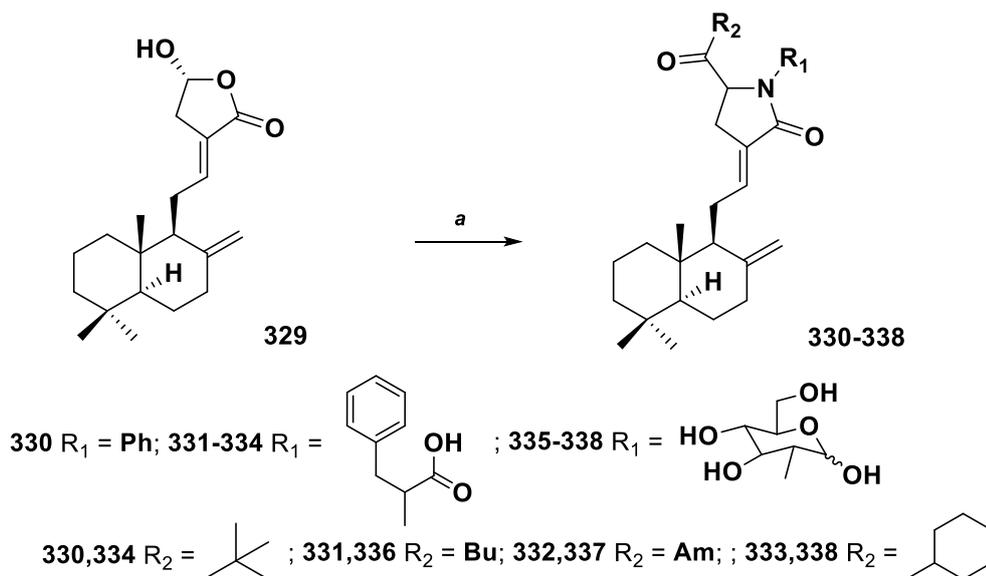


Схема 44

Реагенты и условия: а. R_1-NH_2 , R_2-NC , MeOH, комн. темпер.

При применении пиперидина, реакция протекала с образованием продукта **339** с выходом 54 %, чья структура подтверждена с использованием двумерной ЯМР-спектроскопии (Схема 45).

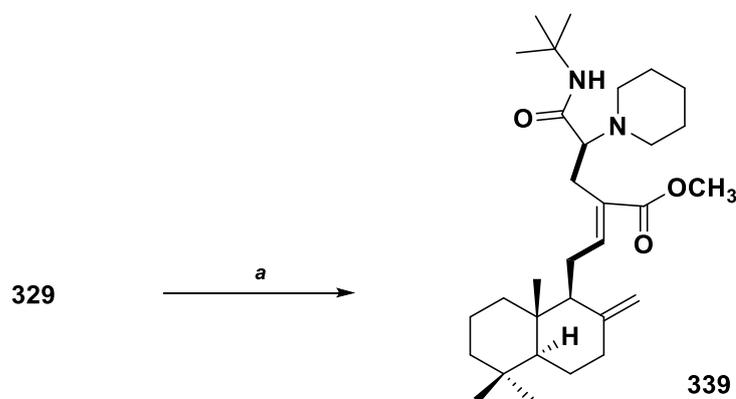


Схема 45

Реагенты и условия: а. Пиперидин, *трет*-бутилизоцианид, MeOH, комн. темпер.

Обработкой производного **334** диметиламином в метаноле в присутствии 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (EDCI), гидроксibenзотриазола (HOBT) и DIPEA в качестве связующих агентов получены *N,N*-диметиламид **340** и эфир **341** (Схема 46) [99].

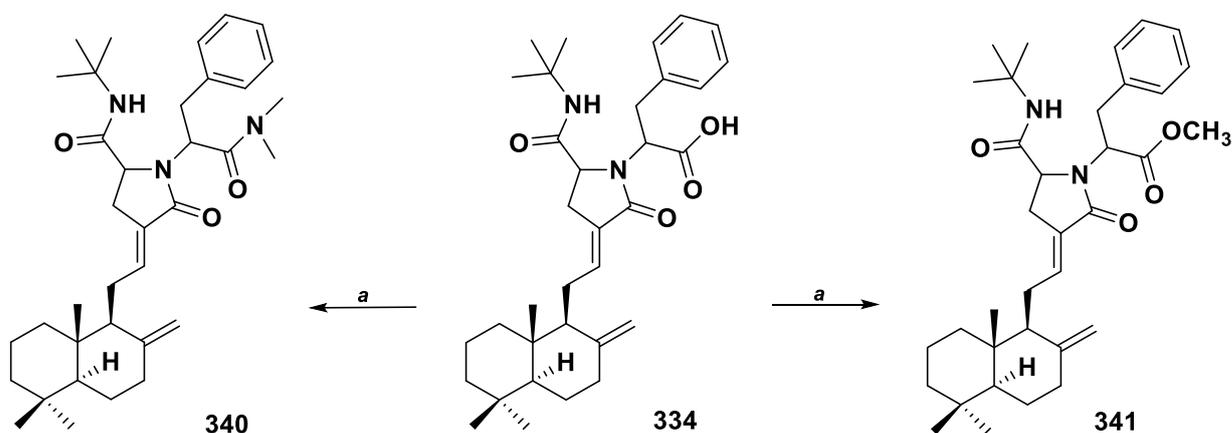


Схема 46

Реагенты и условия: а. Me₂NH, DIPEA, HOBT, EDCI, MeOH, комн. темпер.

Соединения **333** и **336** способны подавлять стимулированный липополисахаридом синтез оксида азота (II) наравне со стандартным противовоспалительным препаратом дексаметазоном и были нетоксичны до концентрации 50 μM.

По реакции Уги на основе дегидроабиетиламина **342** синтезирован набор из 16 новых дитерпеновых производных **343-358** [100]. Первая группа продуктов **343-347** получена при взаимодействии с *n*-замещенными бензойными кислотами, параформом и *tert*-бутилизоцианидом под действием микроволнового облучения (MW) (Схема 47).

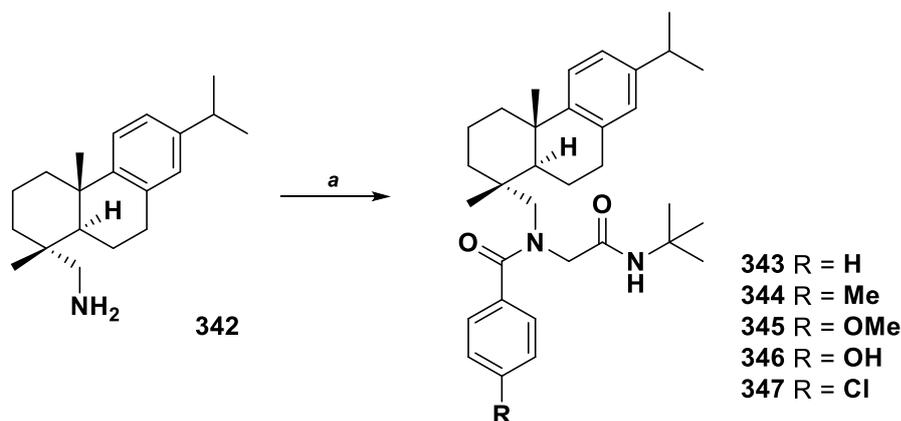


Схема 47

Реагенты и условия: а. Параформ, *n*-замещённая бензойная кислота, *tert*-бутилизоцианид, MW, MeOH, 100 °С, 1 ч

Второй ряд продуктов **348-351** с выходами 52-67% получен в аналогичных условиях с использованием четырёх различных Вос-защищенных *L*-аминокислот. Последующее снятие защиты с аминогрупп с помощью TFA привело к образованию производных **352-355** с выходами 76-84 % (Схема 48).

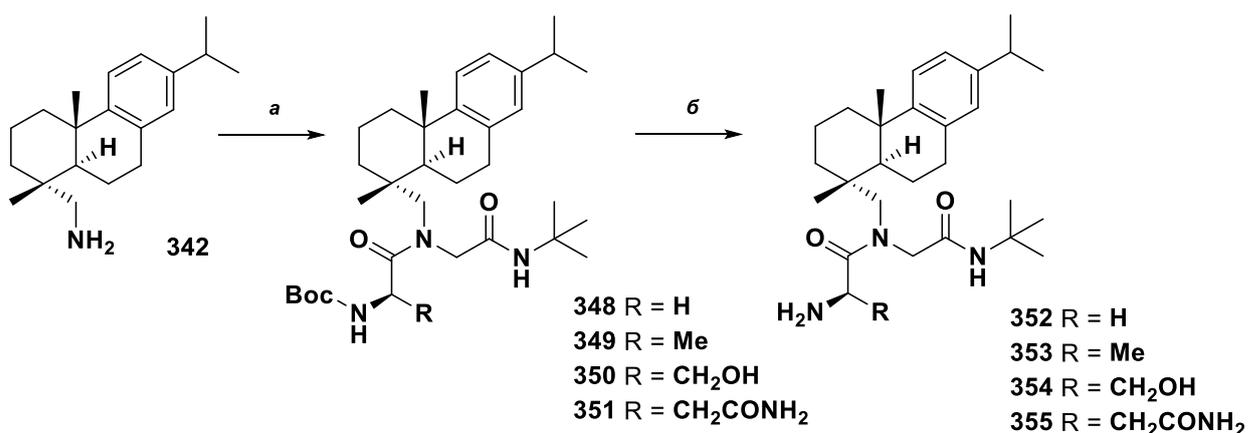


Схема 48

Реагенты и условия: а. Параформ Вос-*L*-аминокислота, *tert*-бутилизоцианид, MW, MeOH, 100 °С, 1 ч; б. TFA, CH₂Cl₂, 0 °С, 30 мин

Третья серия производных **356-358** (выходы 47-50%) синтезирована в результате конъюгирования родамина В с дегидроабиетиламином **342**, параформальдегидом и различными изоцианидами (*трет*-бутил-, бензилизоцианид, этилизоцианоацетат) (Схема 49). Конъюгаты **356-358** показали выраженную противоопухолевую активность в отношении шести клеточных линий (A2780, HT29, MCF7, A375, 518A2, NIH, 3T3) со значениями полумаксимальной эффективной концентрации (EC_{50}) 0.099-0.657 μM [100].

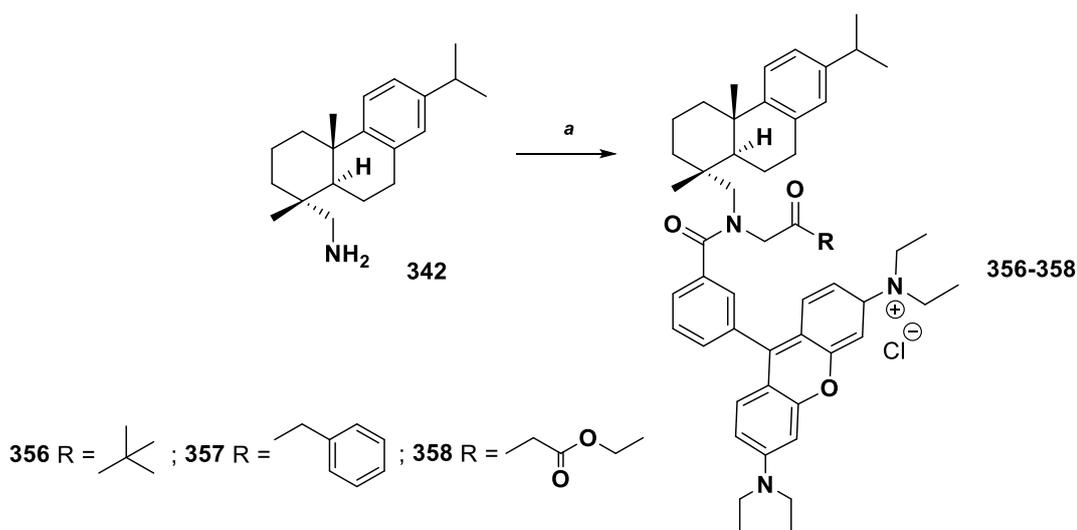


Схема 49

Реагенты и условия: а. Параформ, Родамин В, R-NC, MW, MeOH, 100 °С, 2.5 ч

С использованием модифицированного варианта конденсации Уги – реакции азидо-Уги, на основе дегидроабиетиламина **342** при ультразвуковом воздействии синтезированы *моно*- **359** и *бис*-тетразольные **360-363** дитерпеновые производные. Реакция с участием бензилизоцианида, параформальдегида и TMSN_3 в качестве кислотного компонента протекала с образованием ожидаемого *моно*-тетразола **359** (выход 49 %) (Схема 50). При замене параформальдегида формалином и применении ультразвукового излучения (60 Вт) в условиях псевдо-7-компонентной реакции получен ряд дитерпеновых *бис*-тетразолов **360-363** с выходами 54-72%. Авторы отмечают, что образование *бис*-тетразолов предпочтительнее образования *моно*-продукта, поскольку аминогруппа *моно*-производного является более нуклеофильной и основной, чем у исходного дегидроабиетиламина **342** и вступает в дальнейшую реакцию с избытком изоцианида.

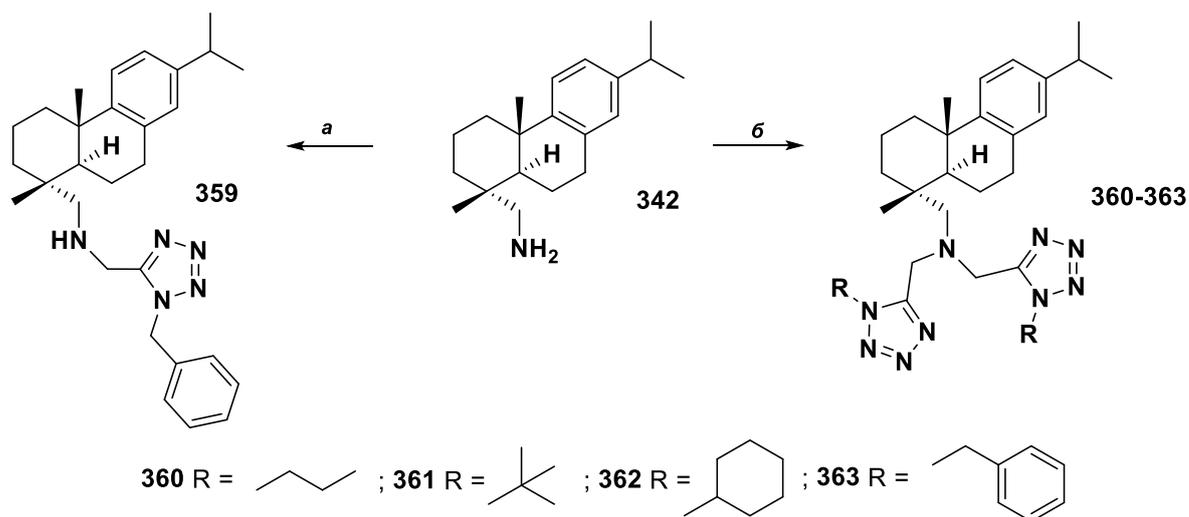


Схема 50

Реагенты и условия а. Параформ, бензилизоцианид, $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, MeOH, 20 °C, 24 ч; б. R–NC, формалин, $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, ультразвук (60 Вт), MeOH, 20 °C, 5 ч

При оценке ферментингибирующей активности продуктов **359-363**, бис-бензилзамещенный тетразол **363** продемонстрировал высокую ингибирующую активность в отношении ацетил- и бутирилхолинэстераз (процент ингибирования 96.8 и 95.1 % соответственно) [101].

1.2.4 Тритерпеноиды

Синтез продуктов Пассерини на основе тритерпеноидов ограничен несколькими примерами, где вариация изоцианидного и карбонильного компонентов позволяет создавать библиотеки разнообразных производных, при этом реакция Уги широко применяется для их модификации, что подтверждается большим числом публикаций.

Виман и др. [102] сосредоточили своё внимание на модификации пентациклических тритерпеноидов с использованием ЗКР Пассерини для повышения цитотоксичности исходных соединений. В результате получена небольшая библиотека производных **366-368** (выходы 58-90 %) на основе природных тритерпеноидов - ацетатов олеаноловой **364** и маслиновой **365** кислот (Схема 51). Синтезированные соединения **366-368** проявили противоопухолевую

активность в отношении семи клеточных раковых линий (518A2, A2780, HT29, MCF7, A549, 8505C, NIH, 3T3) со значениями EC_{50} в диапазоне 1.0-20.0 μM [71,102].

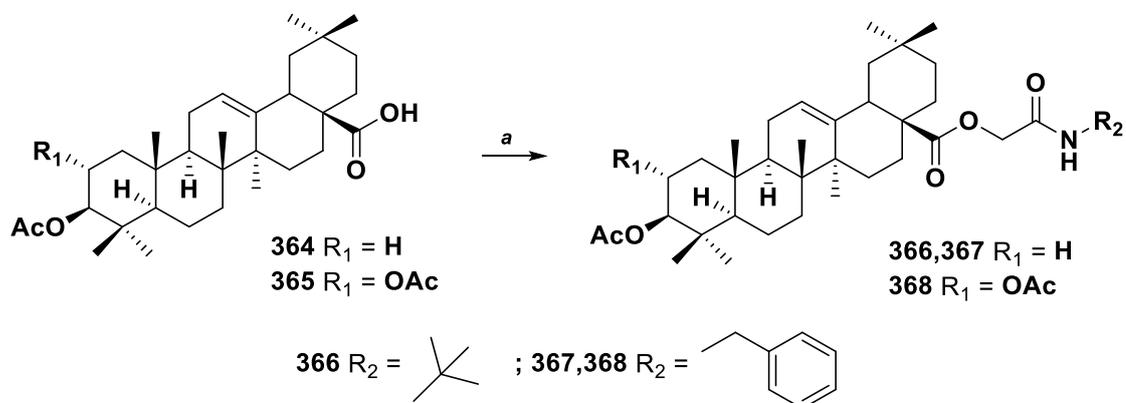


Схема 51

Реагенты и условия: а. R-NC, CH_2Cl_2 , комн. темпер., 24 ч

В работах [103,104] описан синтез библиотеки α -ацилоксикарбоксамидов **370-377** ряда тирукаллана (выходы 25-79%) на основе 3-оксомастикадиеноновой кислоты **369** в результате взаимодействия с различными альдегидами (*n*-нитро-, *n*-хлор, *n*-метоксибензальдегидом и *n*-гексаналем) и изоцианидами (*tert*-бутил- и циклогексилизоцианидом) (Схема 52).

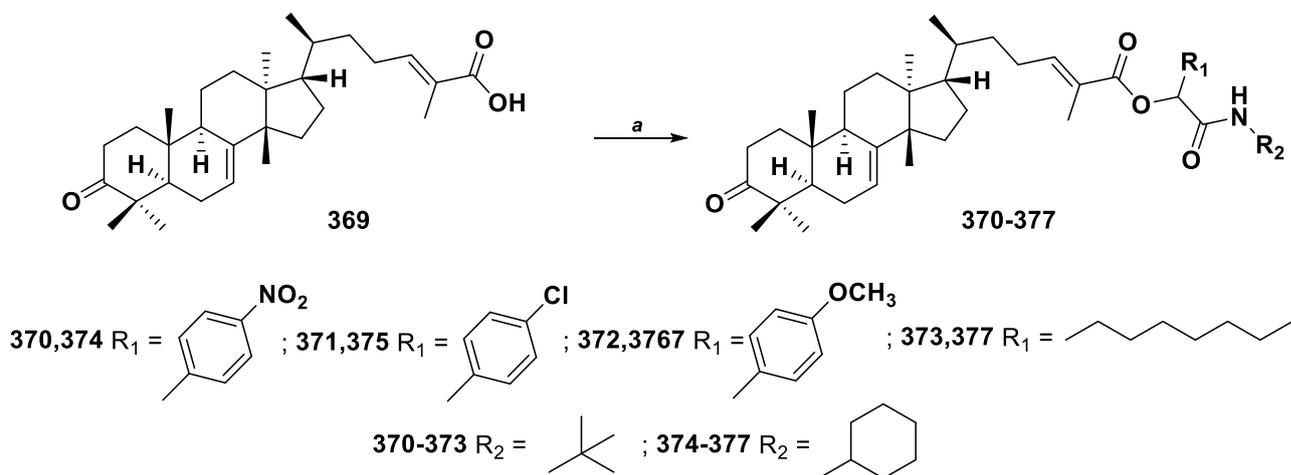


Схема 52

Реагенты и условия: а. $R_1\text{-CHO}$, $R_2\text{-NC}$, CH_2Cl_2 , комн. темпер., 24 ч;

б. $R_1\text{-CHO}$, $R_2\text{-NC}$, EtOH, комн. темпер., 48 ч

Ацетат бетуналя **378** использовали в качестве карбонильного компонента в ЗКР Пассерини для конденсации с бензойной кислотой или бор-дипиррометеном (BODIPY) и изопропил- и бензилизоцианидами для получения соответствующих диастереоселективных α -ацетоксиамидов **379-381** с выходами 70-75% (Схема 53) [105]. Авторы утверждают, что высокая селективность, наблюдаемая в реакции, может быть отнесена к контролируемому субстратом нуклеофильному присоединению со стороны, противоположной стороне объемной пивалоильной группы. Продукт **381**, как и ожидалось авторами, оказался флуоресцентным.

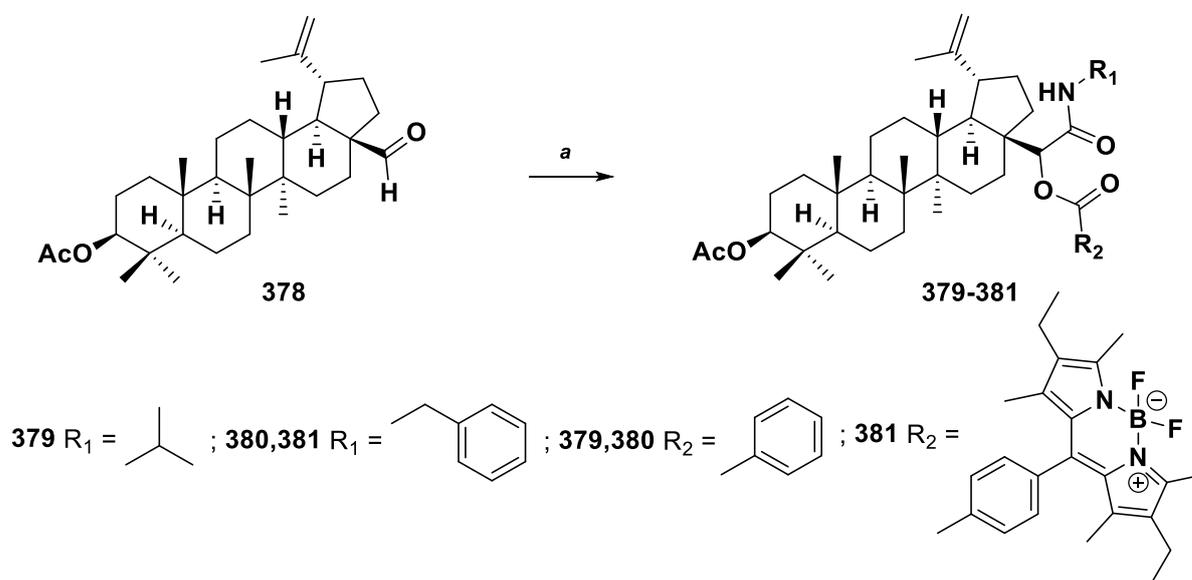


Схема 53

Реагенты и условия: а. R₁-NC, R₂-COOH, ТГФ, комн. темпер., 72 ч

С использованием подхода 4КР Уги на основе бетулиновой **382** и фузидовой **383** кислот осуществлён синтез ряда α -ациламинокарбоксамидов **384-388** с выходами 57-81%. В качестве аминного компонента авторы работы использовали (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксид (4-NH₂-ТЕМРО), что делает возможным применение полученных продуктов в спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) (Схема 54). Меченые ТЕМРО аналоги бетулиновой **384** и фузидовой **386** кислот обладают цитотоксическим действием в отношении двух клеточных линий рака предстательной железы РС3 (IC₅₀=6.0-7.4 μ M) и рака толстой кишки НТ29 (IC₅₀=7.4-9.0 μ M) [106].

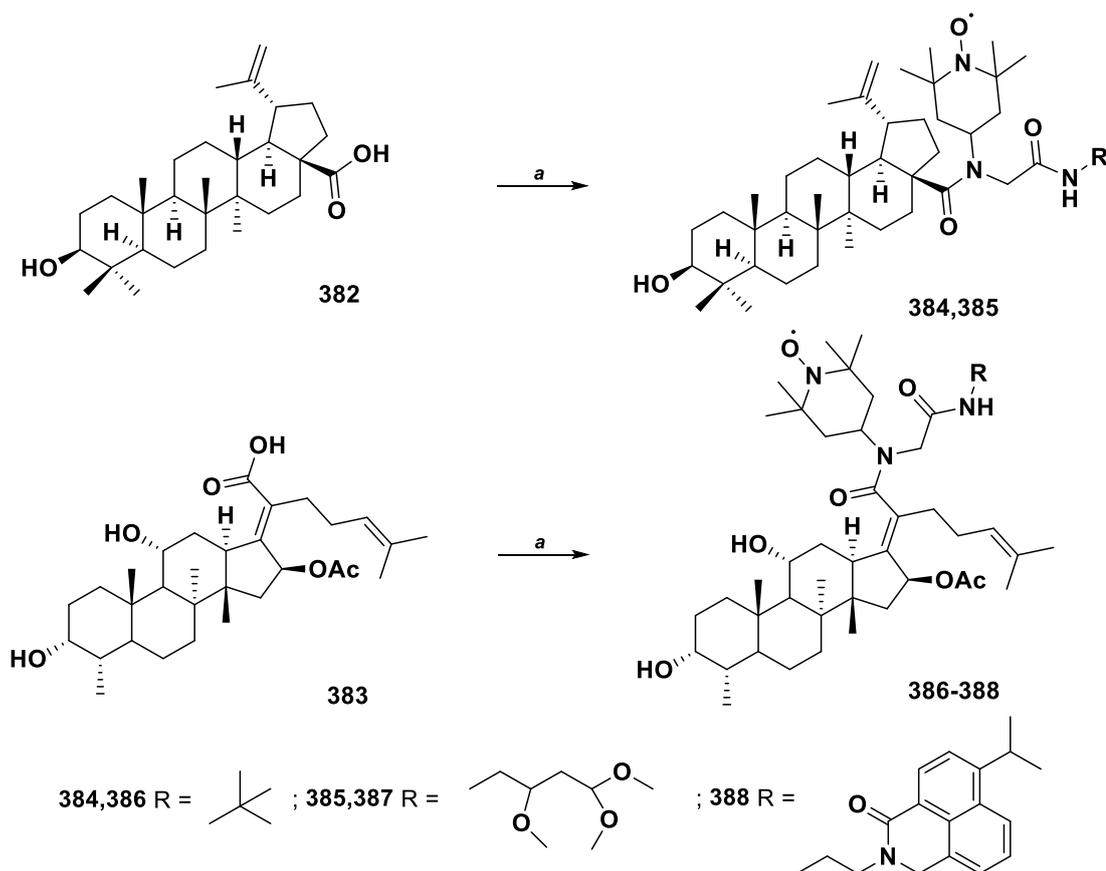


Схема 54

Реагенты и условия: а. 4-NH₂-TEMPO, параформ, R-NC, MeOH

В работе [102] реализован четырёхкомпонентный синтез α -ациламинокарбоксамидов на основе олеаноловой кислоты **389** и диацетата маслиновой кислоты **365**. Варьированием изоцианидов (*трет*-бутил-, *изо*-пропил-, *н*-бутил-, бензилизоцианид или метил 2-изоцианоацетат) и аминов (метил-, 2-пропенил-, 3-фуранилметил-, бутил-, изопропил-, бензил- или 3-фторбензиламин), синтезирована библиотека продуктов **390-419** и **420-423** (Схема 55) соответственно. Гидроксильную группу в положении С(3) олеаноловой кислоты защищали ацетатной группой путём реакции с Ac₂O в присутствии пиридина, а снятие защиты проводили щелочным гидролизом в метаноле. Соединения **420**, **421** и **423** продемонстрировали цитотоксическую активность в отношении клеток карциномы яичников A2780 (EC₅₀=0.3-0.35 μ M) [103].

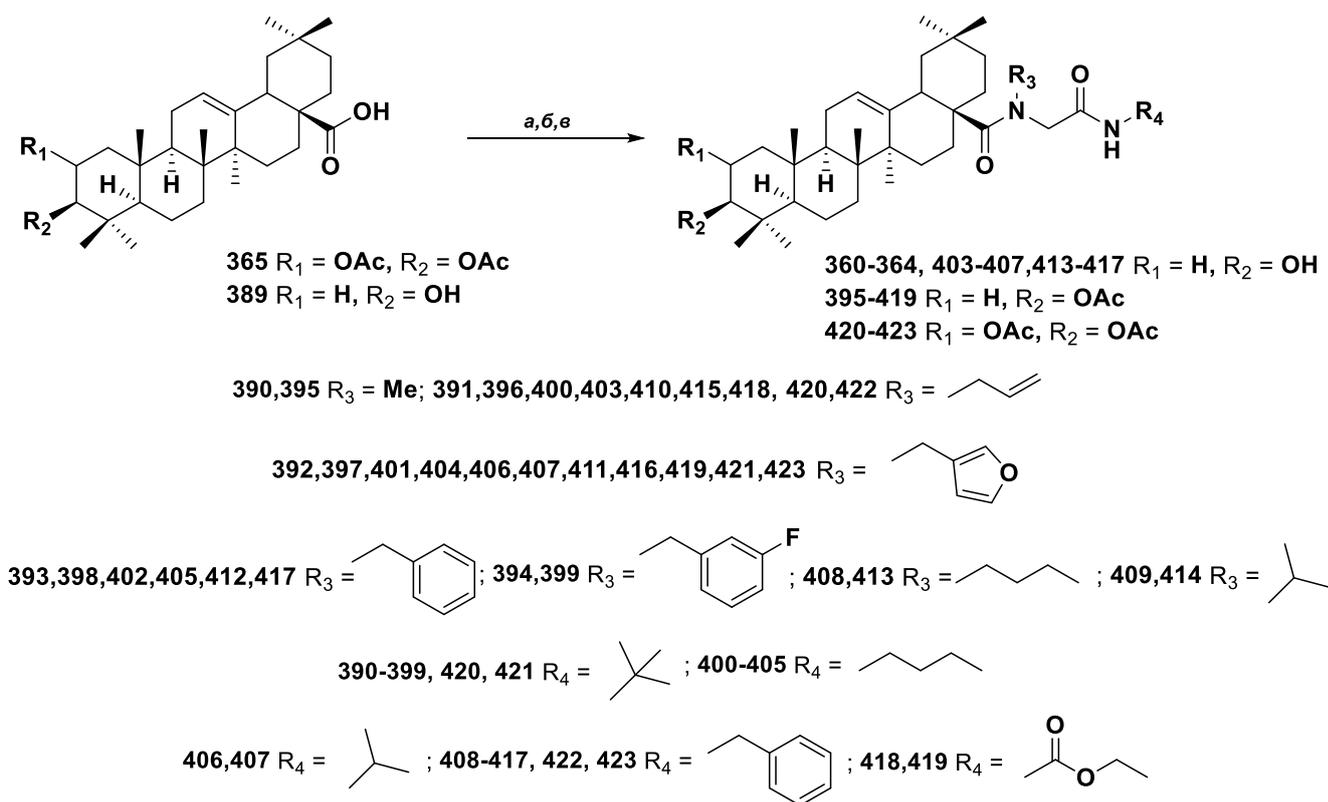


Схема 55

Реагенты и условия: а. $R_3\text{-NH}_2$, $R_4\text{-NC}$, параформ, MeOH, комн. темпер., 168-288 ч; б. Ac_2O , пиридин, комн. темпер., 12 ч; в. KOH, MeOH, 65 °С, 6 ч (для соединений **395-419**)

3-Оксомастикадиеноновая кислота **423** модифицирована по реакции Уги с образованием ряда α -ациламидных производных **424-427**, содержащих фрагменты 4-нитрофенил-, 4-хлорфенил-, *n*-гексил- и *E*-стириламина с выходами 29-58 % (Схема 56) [107].

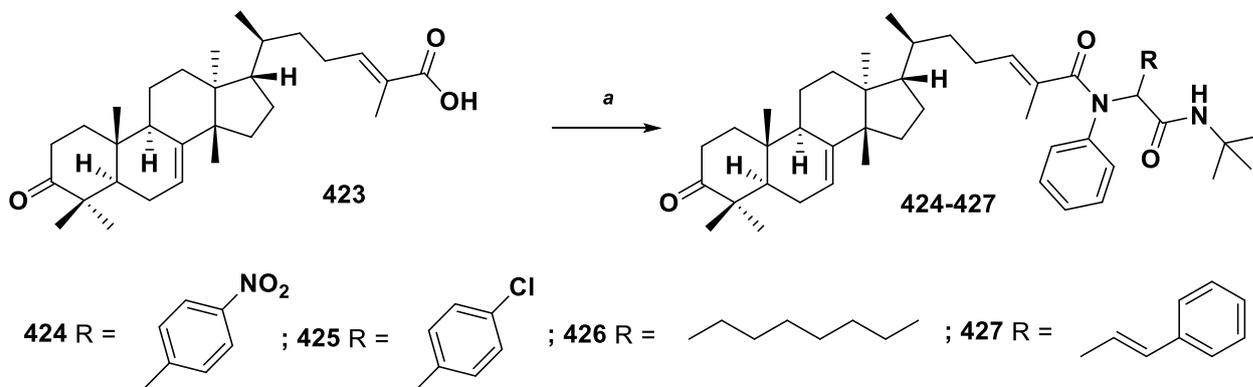


Схема 56

Реагенты и условия: а. $R\text{-NH}_2$, *трет*-бутилизоцианид, формальдегид, EtOH, комн. темпер., 24 ч

В работе [108] глицирретовую кислоту **428** использовали в 4КР Уги для получения библиотеки из 47 α -ациламинокарбоксамидов **429-477** (Схема 57).

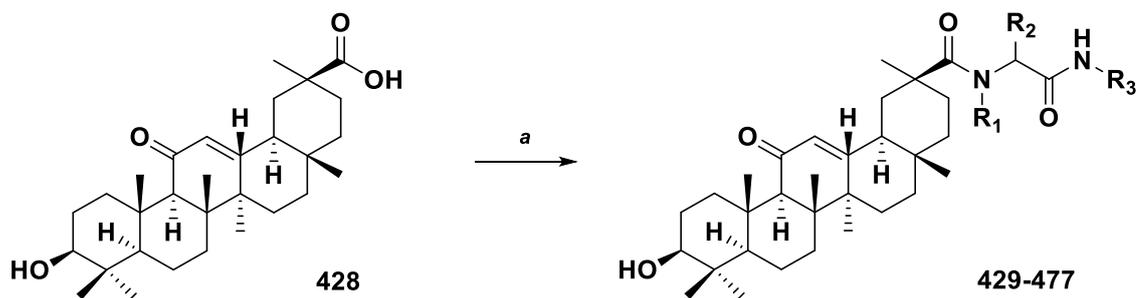


Схема 57

Реагенты и условия: а. R₁-NH₂, R₂-CHO, R₃-NC, EtOH, комн. темпер., 336 ч

Конденсация кислоты **428** с различными аминами, кислотами и альдегидами проводилась в EtOH в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 336 часов с контролем хода реакции с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ).

1.3 Заключение по главе 1

Значительный прогресс в синтезе и модификации полициклических природных соединений с помощью МКР, включая реакции Манниха, Пассерини и Уги, обусловлен высокой эффективностью этих методов в создании структурно сложных и биологически активных производных благодаря их универсальности, мягким условиям проведения и возможности одновременного введения нескольких функциональных групп, что расширяет химический и терапевтический потенциал исследуемых молекул. Особый интерес для модификации посредством МКР представляют стероидные и терпеновые системы, которые служат платформами для синтеза библиотек фармакологически значимых соединений с противоопухолевой, противомаларийной, противовоспалительной и другими видами активности. Развитие стратегий многокомпонентных реакций с использованием природных субстратов и бифункциональных компонентов, а также внедрение инновационных методов макроциклизации открывают перспективы для создания новых лекарственных молекул с улучшенными

терапевтическими свойствами. Настоящий обзор систематизирует последние достижения в данной области, подчеркивая значимость интеграции МКР в разработку современных фармакофоров и стимулируя дальнейшие исследования для расширения химического и биологического потенциала природных соединений.

Глава 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

МКР представляют собой уникальный класс органических превращений, в ходе которых три или более реагента последовательно взаимодействуют в одном реакционном сосуде с образованием целевого соединения, содержащего структурные элементы всех исходных компонентов [109]. Поскольку МКР позволяют формировать сложные молекулярные каркасы за одну стадию без выделения промежуточных продуктов, они занимают особое место в современном органическом синтезе. Высокая эффективность, экономичность и экологичность МКР соответствуют основным принципам «зелёной химии»: минимизации отходов, экономии ресурсов и снижению энергозатрат [110,111].

Синтетический потенциал МКР особенно востребован в области комбинаторной и направленной на разнообразие химии, где требуется быстрый доступ к обширным библиотекам производных с различной структурой и биологической активностью [112]. Среди классических примеров МКР особое значение имеют 3КР Манниха, CuAAC, а также реакции с участием изоцианидов - 3КР Пассерини и 4КР Уги [8,113,114]. Эти методы отличаются высокой селективностью, стереоспецифичностью, позволяют эффективно вводить функциональные группы и формировать новые гетероциклические и пептидоподобные системы, что способствует повышению биодоступности и биологической активности получаемых соединений.

В последние десятилетия МКР находят широкое применение в модификации природных соединений, включая сескви-, ди- и тритерпеноиды, а также желчные кислоты. В частности, реакции Манниха и Уги применяются для создания разнообразных производных с улучшенными фармакологическими свойствами, таких как основания Манниха на основе тетрациклинов, используемые в медицинской практике [115,116], и аналоги моноциклических β -лактамных антибиотиков, полученные методом 4КР Уги [117].

Анализ литературы показывает, что терпеновые и стероидные молекулы в реакции Манниха чаще всего выступают в качестве СН-кислотных субстратов,

однако в случае абиетановых дитерпеноидов до настоящего времени описаны лишь модификации по терминальной тройной связи. Использование желчных и тритерпеновых каркасов в реакции Пассерини ограничено и связано с выполнением ими функций кислотного или, в случае желчных кислот, изоцианидного компонента. В 4КР Уги желчные кислоты, а также сескви-, ди- и тритерпеновые кислоты и их производные могут выступать в качестве всех четырёх компонентов реакции (кислотного, аминного, карбонильного и изонитрильного), однако применение аминосодержащих терпеновых производных и синтез изоцианидов на их основе остаётся малоизученным. Особый интерес представляет псевдосемикомпонентная реакция (П7КР) азидо-Уги, в которой возможно получение как *моно*-, так и *бис*-тетразольных производных в зависимости от условий реакции (ультразвуковое облучение, температура, растворитель, строение реагентов). Важно отметить, что большинство описанных в литературе продуктов модификации терпеновых и стероидных соединений обладают значительной биологической активностью, включая противоопухолевую, противовирусную, ферментингибирующую, противомаларийную и антибактериальную активности [100-102,106,118].

Таким образом, дальнейшие исследования в области модификации сескви-, ди- и тритерпеновых, а также желчных кислот и их производных с использованием МКР представляются крайне перспективными с точки зрения органической и медицинской химии, открывая новые возможности для создания высокоэффективных биологически активных соединений.

2.1 Синтез оснований Манниха с участием производных абиетановых дитерпеноидов и артесуновой кислоты

Реакция Манниха – 3КР конденсация субстрата, имеющего активный атом водорода, с формальдегидом и аминами (или аммиаком) [119], нашла широкое применение в современной органической химии благодаря большой гибкости в выборе реагентов и мягким условиям протекания реакции [120-122].

Аминометилированию подвергаются не только карбонильные соединения, но и различные *C*-нуклеофилы – алифатические нитросоединения, ацетилены, α -алкилпиридины, фенолы и гетероциклические соединения [123-126]. Перспективным оказалось использование в качестве одного из компонентов реакции Манниха природных молекул [8,12,127]. Тритерпеновые производные лупанового, олеананового и фузиданового рядов с концевой тройной связью активно применялись в качестве *CN*-субстратов в этой реакции с образованием аминопропаргильных аналогов с выраженными противоопухолевыми, антимикробными и противовирусными свойствами [59,64,66,67]. Основания Манниха алкильных производных абиетановых дитерпеноидов с гетероциклическим фрагментами и содержащих остаток диэтиламина обладают противовоспалительной, противоопухолевой и фунгицидной активностью [46-49,128]. С участием гидроксильной группы дигидроартемизинина в качестве компоненты реакции аминометилирования получены водорастворимые производные, обладающие лучшей, чем у артезуната натрия, стабильностью и антималярийной активностью в отношении *Plasmodium berghei* [31,32].

Поскольку возможности использования абиетановых дитерпеноидов в аминометилировании ограничены примерами исключительно с участием ацетиленовых производных, мы решили обратить внимание на модифицированные по кольцу *E* диеновые аддукты левопимаровой кислоты и исследовать их реакционную способность в качестве *CN*- и *NH*-субстратов в данной реакции.

2.1.1 Аминометилирование хинопимаровой кислоты и её производных

На первом этапе для введения аминометильного заместителя в дитерпеновую молекулу использовали хинопимаровую кислоту **1**. Реакцию проводили взаимодействием с параформальдегидом и серией вторичных аминов (пирролидином, морфолином, *N*-метилпиперазином и гомопиперазином) при комнатной температуре в среде 1,4-диоксана в течение 4 часов с использованием катализатора CuCl .

Поскольку кольцо *E* кислоты **1** содержит две кето-группы в положениях C(1) и C(4), аминотилирование могло затрагивать атомы углерода C(2) и C(3). Вследствие стерических факторов доступность положения C(3) в производных хинопимаровой кислоты представляется более благоприятной [129,130]. Этот факт подтверждается литературными данными, выявленными при исследовании влияния структурных факторов на регионаправленность взаимодействий хинопимаровой кислоты и её производных по кольцу *E* с различными реагентами. Так, экранирующий эффект объёмной изопропилэтенонной группы, затрудняющей подход реагента к положению C(2) хинонового кольца, проявлялся в региоспецифичном присоединении ароматических альдегидов, пропаргилбромида и акрилонитрила по атому C(3) [131,132]. Высокая региоселективность наблюдалась при замыкании цикла по связи C(3)-C(4) в ходе образования гетероциклических производных хинопимаровой кислоты [130, 133-136].

Действительно, анализ продуктов реакции Манниха показал, что включение аминотильной группы происходит с образованием 3-аминометильных производных **2-5** с выходами 61-76 % (Схема 58).

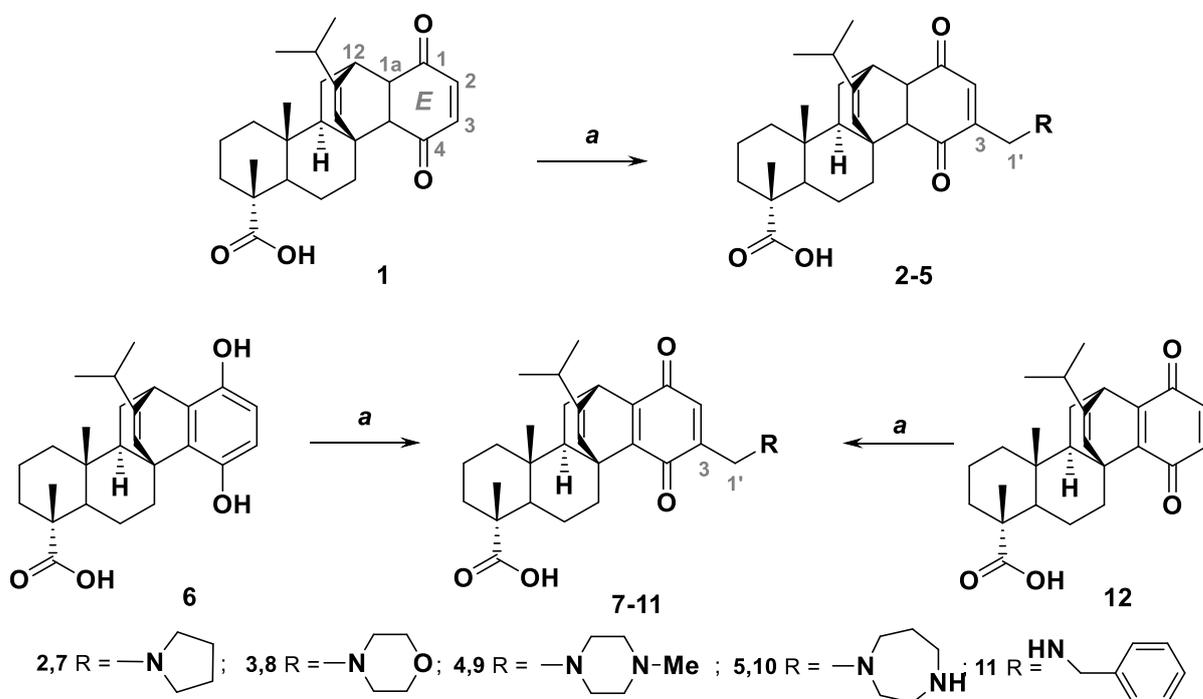


Схема 58

Реагенты и условия: а. Амин, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч

Структуры синтезированных соединений подтверждены с использованием масс-спектрометрии, одно- и двумерной (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) ЯМР-спектроскопии. В спектрах ^1H ЯМР аминотетильных производных **2-5** наблюдаются сигналы протонов метиленовой группы H(1') в области δ 2.87-3.55 м.д., сигналы метиленовых групп аминного фрагмента - в области δ 1.12-1.91 и 2.29-3.01 м.д. Спектр ^1H ЯМР соединения **4** содержал также синглет протонов метильной группы *N*-метилпиперазинового фрагмента при δ 2.25 м.д., а соединения **5** – уширенный сигнал аминогруппы гомопиперазинового остатка в области слабых полей δ 8.31 м.д. На основании спектра ^1H - ^{13}C HSQC соединения **3** удалось установить корреляции для атомов углерода, связанных с атомами водорода. Наличие корреляций протона H(2) при δ 6.41 м. д. с атомами C(1), C(1a) и C(12) при δ 199.7, 58.2 и 41.1 м.д. соответственно позволяет отнести его к положению 2 кольца *E* дитерпеновой структуры. В спектре ^1H - ^1H NOESY соединения **3** протон H(2) коррелирует с протонами H(12) и H(1a), а также с протонами метиленовой группы H(1') при морфолиновом фрагменте, что однозначно указывает на введение аминотетильного фрагмента в положение C(3) молекулы хинопимаровой кислоты.

В реакции Манниха гидрохинонпимаровой кислоты **6** – фенольного производного хинопимаровой кислоты, отщепление протона происходило от углерода, соответствующего положению C(3) дитерпенового остова. Кроме того, наблюдается окисление гидрохиноновой структуры с образованием хиноидной формы, что, по-видимому, обусловлено тем, что отщепление протона происходит в щелочной среде под действием аминного компонента (пирролидина, морфолина, *N*-метилпиперазина, гомопиперазина или бензиламина), выступающего в роли основания. В результате получены 3-аминотетильные производные **7-11**, выделенные с выходами 60-74 % после очистки методом колоночной хроматографии. При проведении реакции Манниха соединения **6** в инертных условиях, в реакционной смеси фиксировали возможный продукт аминотетилирования гидрохинонпимаровой кислоты, однако при выделении и последующей очистке данного продукта методом колоночной хроматографии

также наблюдалось превращение его в хиноидную форму, вследствие чего целевые соединения не были получены в идентифицируемом виде. Взаимодействие 1а,4а-дегидрохинопимаровой кислоты **12** с аминотетилирующими реагентами, генерированными *in situ* из аминов и параформальдегида, в присутствии CuCl ожидаемо привело к тем же продуктам аминотетилирования **7-11**, полученным в реакции с кислотой **6**, но с большими выходами (64-76 %) (Схема 58).

Структура соединений **7-11** подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Во всех случаях, молекулярные ионные пики соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектре ЯМР ^1H соединений **7-11** сигналы протонов Н(1а) и Н(4а) не обнаруживаются, в спектре ЯМР ^{13}C сигналы атомов углеродов С(1а) и С(4а) проявляются в области δ 154.2-156.5 и 147.5-151.5 м.д. Кроме того, присутствуют сигналы, соответствующие сигналам протонов аминотетильных фрагментов в области δ 1.98-2.56, 2.14-3.25 и 2.70-3.82 м.д. В спектре ЯМР ^1H производного **11** наблюдается также уширенный сигнал протона NH-группы при δ 6.05 м.д., сигналы новых метиленовых протонов определяются в области δ 4.10–4.20 м.д., ароматических протонов бензильного остатка резонируют в диапазоне δ 7.25–7.30 м.д. соответственно. В спектрах ^1H - ^1H NOESY соединений протон Н(2) коррелирует с протоном Н(12) и протонами группы Н(1'), что позволяет определить введение аминотетильного фрагмента в положение С(3).

Для введения аминотетильного фрагмента в положение С(2) кольца *E* дитерпеновой молекулы мы обратили внимание на пирролконденсированное производное гидрохинопимаровой кислоты **13**, синтезируемое из кислоты **12** по реакции Неницеску [40]. Поскольку в пиррольном цикле дитерпенового индола **13** присутствуют заместители, замена атома водорода на аминотетильную группу могло происходить по положению С(2) кольца *E*, гидроксильной группе в положение С(1) (ОН-аминотетилирование) и NH-группе индольного фрагмента (NH-аминотетилирование) [137-140].

Конденсацию соединения **13** с параформом и вторичными аминами проводили в тех же условиях, что и при аминотетилировании кислоты **1**. В

результате в качестве единственных продуктов реакции синтезированы С(2)-аминометильные производные **14-16**. Выход соединений составил 70-81% после очистки методом колоночной хроматографии (Схема 59).

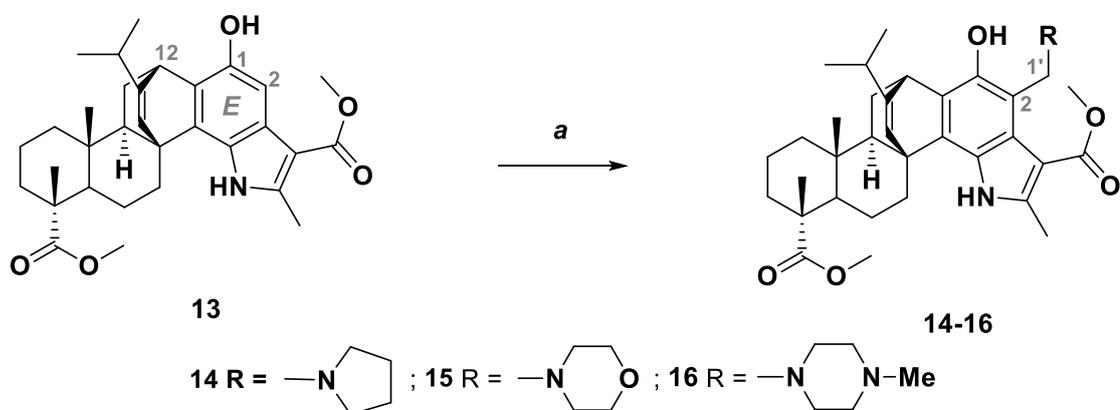


Схема 59

Реагенты и условия: а. Вторичный амин, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч

Пики молекулярных ионов соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ^1H производных **14-16** отсутствует характерный сигнал протона Н(2) при δ 7.16 м.д., уширенные сигналы NH- и OH- групп проявляются в области δ 10.05-10.20 и 9.01-9.10 м.д. Сигналы протонов Н(1') метиленовой группы и метиленовых групп аминных фрагментов присутствуют в области δ 4.05-4.29, 2.80-3.01 и 3.41-3.77 м.д. соответственно. Спектр ЯМР ^1H соединения **16** дополнительно содержит сигнал протонов метильной группы N-метилпиперазинового фрагмента при δ 2.27-2.32 м.д. В спектрах ^1H - ^{13}C НМВС соединений отмечается корреляция между протонами метиленовой группы Н(1') и атомами углеродов С(1) и С(3) кольца E дитерпенового скелета, что указывает на положение аминометильного фрагмента при С(2) атоме углерода.

Таким образом, нами изучено аминометилирование хинопимаровой кислоты и её производных под действием аминов, параформальдегида и CuCl в качестве катализатора. Показано, что в случае хинопимаровой **1**, гидрохинопимаровой **6** и 1а,4а-дегидрохинопимаровой **12** кислот реакция протекает по положению 3 цикла E дитерпеновой молекулы, тогда как функционализация индола **13**

аминометильным фрагментом протекает исключительно с образованием C(2)-продуктов аминометилирования с хорошими выходами.

Результаты исследований опубликованы в работах [141-143].

2.1.2 Аминометилирование ацетиленовых производных малеопимаровой и артезуновой кислот

С целью расширения библиотеки оснований Манниха, полученных на основе терпеноидов с терминальной тройной связью, были синтезированы новые аминопропаргильные производные малеопимаровой и артезуновой кислот. В качестве СН-кислотных компонентов использовались пропаргильные эфиры малеопимаровой **17** [144] и артезуновой **23** [145] кислот и амид малеопимаровой кислоты **18** [144]. Реакцию проводили взаимодействием с параформальдегидом и вторичными аминами при комнатной температуре в среде 1,4-диоксана в течение 4 часов с использованием катализатора CuCl. В качестве аминной компоненты применяли морфолин, *N*-метилпиперазин и гомопиперазин. В результате синтезированы аминопропаргильные производных **19-22** и **24** с выходами 75-82% после очистки методом колоночной хроматографии (Схема 60).

В спектрах ЯМР ^1H соединений **19-22** и **24** наблюдались характерные синглетные сигналы метиленовых групп $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ в области δ 2.88-3.62 и 3.98-4.80 м.д., сигналы морфолинового заместителя в соединениях **19** и **24** - при δ 2.01-2.60 и 3.15-3.75 м.д., сигналы гомопиперазинового остатка соединений **21** и **22** - в диапазоне δ 1.20-1.81 и 2.45-2.48 м.д., а сигналы пиперазинового фрагмента соединения **20** в области δ 1.34-1.81 м.д. соответственно. В спектре ЯМР ^1H основания Манниха **20** наблюдается также типичный сигнал метильной группы *N*-метилпиперазинового фрагмента в виде синглета при δ 2.20 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C характерными были сигналы углеродов тройной связи при δ 79.8-81.5 и 71.6-80.3 м.д.

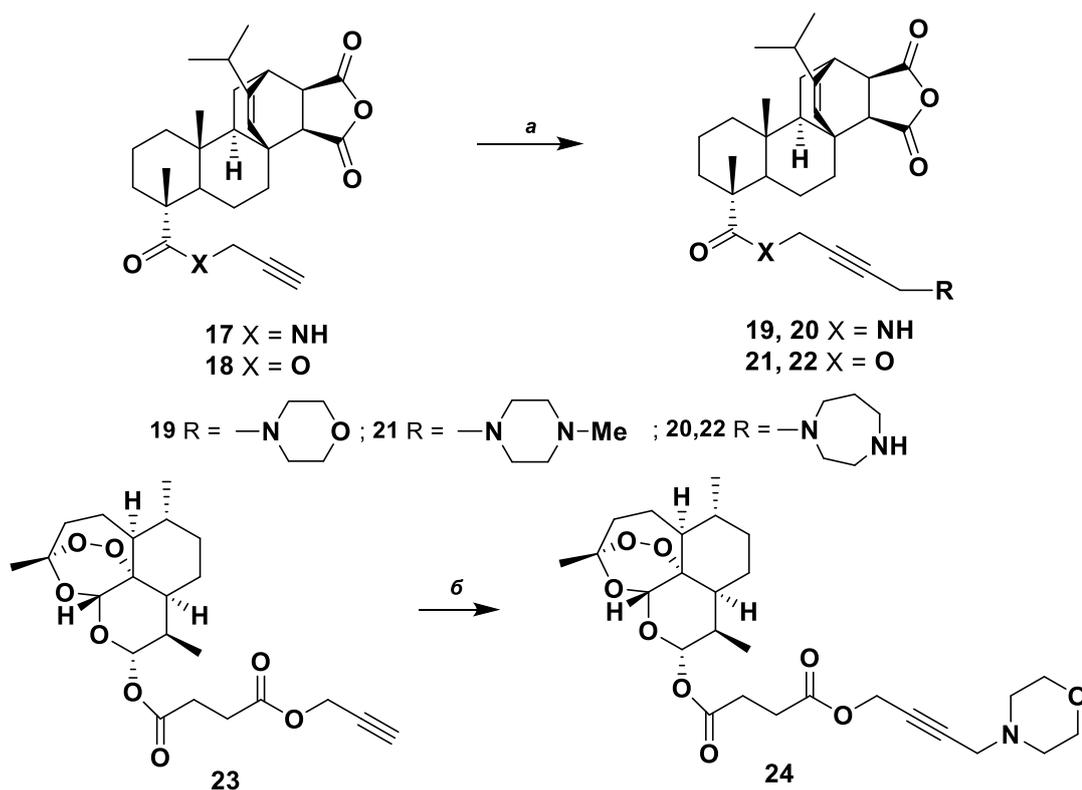


Схема 60

Реагенты и условия: а. Вторичный амин, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч;

б. Морфолин, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч

Таким образом, получена серия новых оснований Манниха пропаргильных производных малеопимаровой кислоты **19-22**. Впервые показана возможность синтеза аминопропаргильного производного **24** на основе артезуновой кислоты – водорастворимого производного артемизинина. Результаты исследований опубликованы в работах [143,146].

2.1.3 Аминометилирование имида метил малеопимарата

Одним из вариантов конденсации по Манниху является реакция *N*-аминометилирования имидов дикарбоновых кислот, представляющая собой удобный способ получения соединений, содержащих в своей структуре *N*-алкилимидный фрагмент [147]. Подобные соединения, входят в состав препаратов, использующихся в лечении панкреатита [148], обладают антидепрессантными, антипсихотическими, анксиолитическими свойствами [149-152]. Продукты

аминометилирования сукцинимида и фталимида формальдегидом в сочетании с оксазолидинами показали свою активность, как диуретики, противовоспалительные, антибактериальные и противогрибковые средства [153].

Использование абиетановых дитерпеноидов в качестве МН-субстратов в реакции Манниха не изучено, в связи с чем нами проведён ряд таких превращений. В качестве исходного соединения использовали доступный в получении имид метилового эфира малеопимаровой кислоты **25** [154]. В результате трёхкомпонентной конденсации имида **25** с параформальдегидом и вторичными аминами (пирролидином, морфолином, *N*-метилпиперазином и гомопиперазином) синтезированы новые гетероциклические производные абиетановых дитерпеноидов. Реакция протекала в течение 24 часов в присутствии медного катализатора с получением продуктов *N*-аминоалкилирования **26-29** с выходами 70–82% после очистки колоночной хроматографией (Схема 61).

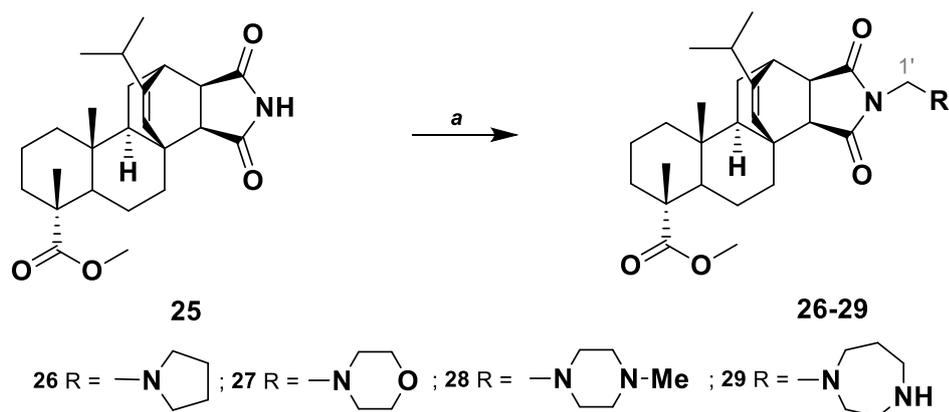


Схема 61

Реагенты и условия: а. R-NH₂, параформ, CuCl, 1,4-диоксан, комн. темпер., 4 ч

Структура соединений **26-29** установлена с помощью методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Во всех случаях молекулярные ионы соответствовали рассчитанным молекулярным массам синтезированных соединений. В ЯМР ¹H спектрах оснований Манниха **26-29** наблюдаются характерные синглеты метиленовой группы Н(1') в области δ 3.60–4.20 м.д., сигналы пирролидинового фрагмента в соединении **26** - в области δ 1.62–1.90 м.д., морфолинового остатка в соединении **27** – в области δ 2.39–2.70 и 3.55–3.76 м.д.

Спектры ^1H ЯМР оснований Манниха **28** и **29** содержали также синглеты протонов метильной группы в области δ 1.62–1.90 м.д. (соединение **28**) и аминогруппы гомопиперазинового цикла – в области слабых полей δ 8.30–8.35 м.д. (соединение **29**).

Таким образом, впервые в качестве NH -субстрата в реакцию Манниха вовлекали имид метилового эфира малеопимаровой кислоты **25** с образованием замещенных по ангидриднему кольцу аминотетильных производных **26-29**.

Результаты исследований опубликованы в работе [155].

2.2 Синтез терпеновых и стероидных α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидов и замещённых тетразолов

Современный органический синтез активно развивает подходы, основанные на МКР, позволяющие эффективно конструировать сложные молекулярные структуры за одну стадию путём комбинации трёх и более реагентов [156,157]. Эти процессы отличаются высокой атомной экономичностью, сокращением числа стадий и возможностью быстрого построения структурного разнообразия.

Особое место в МКР занимают реакции с участием изоцианидов ($-\text{N}\equiv\text{C}$), которые благодаря своей амбидентной природе способны выступать как нуклеофильными, так и электрофильными центрами, обеспечивая формирование разнообразных азотсодержащих соединений [158]. Классические ИМКР с изоцианидами, такие как реакции Уги, Пассерини и их модификации, нашли широкое применение в синтезе гетероциклических соединений, пептидомиметиков и других биологически активных молекул [70-72]. Они включают следующие основные компоненты – изоцианиды, ключевой реагент, определяющий направление реакции; карбонильные соединения (альдегиды или кетоны); карбоксильную (карбоновые кислоты, спирты, фенолы, тиолы и т.д.) и/или аминную компоненты (первичные амины, аммиак или гидразины). В модифицированных вариантах их функции могут выполнять вторичные амины, аминокислоты или гетероциклические основания [68]. Применение стратегии

последовательного варьирования каждого элемента реакции позволяет создавать структурно-разнообразные библиотеки производных. Для расширения синтетических возможностей ИМКР разрабатываются неклассические варианты реакций с использованием альтернативных компонентов вместо классических [159]. Такая вариативность открывает широкие возможности для синтеза разнообразных классов соединений, включая α -ацилоксикарбоксамиды, α -ациламинокарбоксамиды и замещённые тетразолы [69,160,161].

В данной главе рассматриваются подходы к применению терпеновых и стероидных производных в ИМКР в качестве трёх ключевых компонент – карбоксильной, аминной и изонитрильной. Во избежание образования стереоизомерной смеси в процессе конъюгации в качестве альдегидной единицы использовали параформальдегид – практичный, безопасный и контролируемый источник формальдегида [162,163].

2.2.1 Реакции Уги и Пассерини с участием дитерпеновых, артезуновой и 3-оксолитохолевой кислот

В ИМКР Уги и Пассерини в качестве карбоксильной компоненты успешно применялись тритерпеновые кислоты (глицирретовая [108], маслиновая, олеаноловая [102], мастикадиеновая [103,104,107], бетулиновая и фузидовая [106]), причём производные маслиновой кислоты проявили высокую противоопухолевую активность в отношении клеток карциномы яичников A2780 ($EC_{50}=0.3-2.1 \mu M$). Синтезированные с помощью этой реакции α -ациламинокарбоксамиды артелиновой кислоты, 11-аза-артемизинина и димера артемизинина ингибируют образование β -гематина [96], а также обладают противомаларийной [99] и противоопухолевой активностью [97]. Известны примеры использования стероидных желчных кислот (холевой, литохолевой и дегидрохолевой) [90,91,118] и лабданового дитерпеноида коронарина D в ИМКР Уги, приводящие к биологически активным продуктам [99].

До начала наших работ абитановые дитерпеновые кислоты оставались не востребованными в качестве карбоксильной компоненты в ИМКР Уги и Пассерини. Отсутствие литературных данных об участии абитановых дитерпеновых кислот и их производных в ИМКР побудило нас к исследованию их реакционного потенциала в подобных превращениях.

ЗКР Пассерини представляет собой взаимодействие карбоновой кислоты, альдегида и изоцианида с образованием α -гидрокси кислотных амидов [69]. Механизм конденсации включает активацию карбоновой кислоты за счёт образования водородной связи с карбонильным соединением, нуклеофильную атаку изоцианида на карбонильный углерод с образованием оксониевого промежуточного соединения и перенос ацильного остатка с карбоновой кислоты на нитрильный углерод с последующим образованием продукта [164].

Для синтеза новых дитерпеновых α -ацилоксикарбоксамидов по реакции Пассерини в качестве карбоксильной компоненты мы использовали дегидроабитиновую **30**, малеопимаровую **31**, 2,3-дигидрохинопимаровую **32** и 1a,4a-дегидрохинопимаровую **12** кислоты (Схема 62).

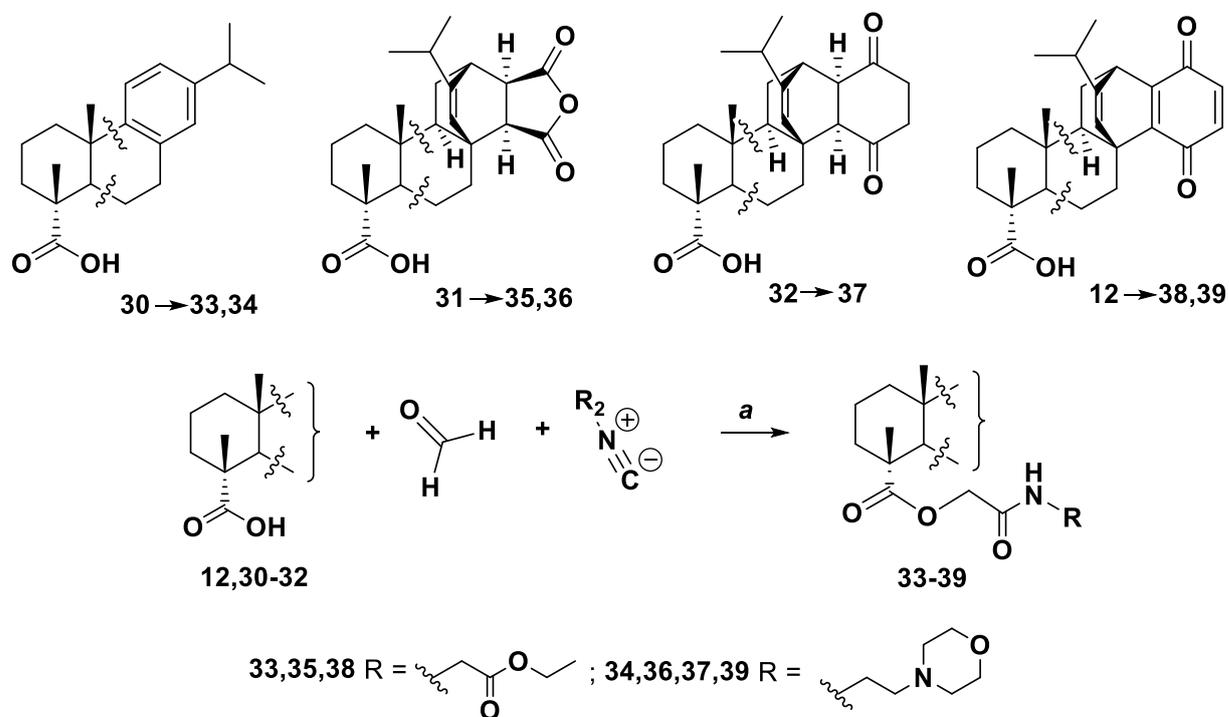


Схема 62

Условия: а. MeOH, комн. темпер., 72-96 ч

Реакцию с параформальдегидом, этил 2-изоцианоацетатом или 2-морфолиноэтилизотиоцианидом проводили в MeOH при комнатной температуре в течение 72-96 часов (ТСХ-контроль). После очистки методом колоночной хроматографии получена серия дитерпеновых производных **33-39** с выходами 75–82% (Схема 62).

Структура соединений **33-39** подтверждена с помощью ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Во всех случаях молекулярные ионные пики соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектрах ^1H ЯМР продуктов **33-39** присутствуют уширенные сигналы протонов NH-группы в области δ 5.55–7.98 м.д., в спектрах ^{13}C ЯМР сигналы атомов углерода CONH-группы определялись при δ 169.6-178.4 м.д. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **34** представлены в Приложении А, Рисунки А1 и А2 соответственно.

Реакция Уги заключается в четырёхкомпонентном взаимодействии между амином, карбоновой кислотой, карбонильным соединением (альдегидом или кетоном) и изоцианидом. Механизм реакции включает несколько ключевых стадий: образование промежуточного имина в результате конденсации амина с карбонильным соединением, протонирование имина с последующей нуклеофильной атакой карбоксилат-аниона, присоединение изонитрила к иминному углероду с образованием нитрилиевого иона и ацильный сдвиг с последующей циклизацией и образованием α -ациламиноамида [68].

Для синтеза α -ациламинокарбоксамидов в качестве карбоксильной компоненты применяли абиетиновую **40**, дегидроабиетиновую **30**, малеопимаровую **31**, 2,3-дигидрохинопимаровую **32** и 1a,4a-дегидрохинопимаровую **12** кислоты. Первоначально, параформальдегид вовлекали во взаимодействие с первичным амином (*n*-бутиламином или бензиламином) или метиловым эфиром аминокислоты (глицина, *L*-метионина, *L*-гистидина, *L*-фенилаланина и *L*-тирозина) при нагревании до 35 °С в MeOH в течение часа с образованием соответствующего имина, который затем вступал в реакцию с остальными компонентами. Следует отметить важную роль порядка добавления реагентов: поочерёдное введение компонентов не только увеличивало выход

целевых соединений, но и подавляло побочную реакцию Пассерини, протекающую без участия амина [165].

Далее к реакционной смеси добавляли соответствующую дитерпеновую кислоту **12**, **30-32**, **40** и изоцианид (2,6-диметилфенилизотиоцианид, этил 2-изоцианоацетат, 2-морфолиноэтилизотиоцианид или *трет*-бутилизотиоцианид). Последующая конденсация протекала при комнатной температуре в течение 120-168 ч (ТСХ-контроль) с использованием эквимольных концентраций компонентов. В результате получена библиотека дитерпеновых пептидомиметических производных **41-65** (Схема 63). Выходы продуктов после очистки методом колоночной хроматографии варьировались в диапазоне 66–89%.

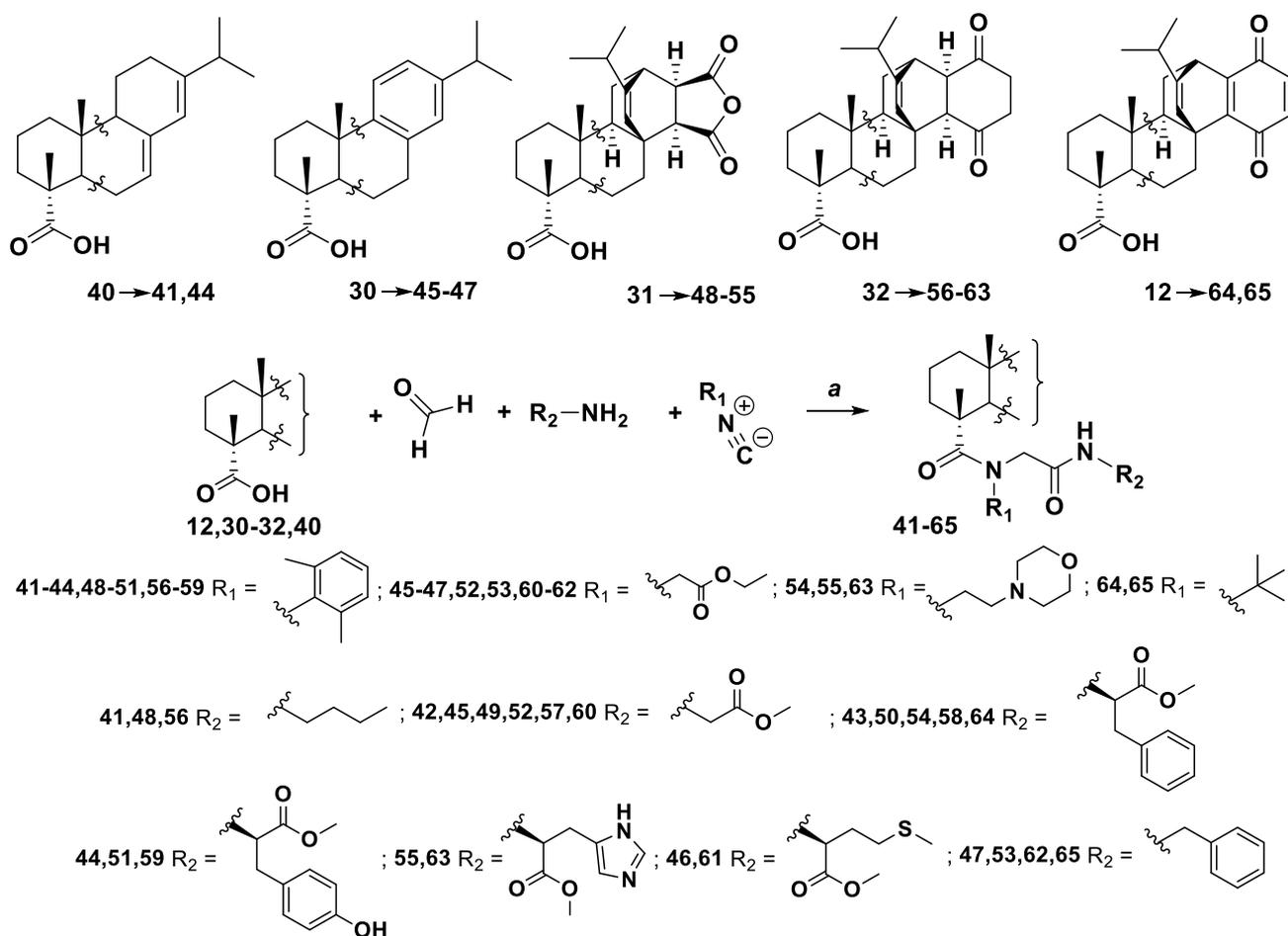


Схема 63

Условия: а. MeOH, 35 °C → комн. темпер., 120-168 ч

В спектрах ^{13}C ЯМР продуктов **41-65** сигналы атомов углерода CONH-групп определялись при δ 166.3–178.4 м.д., CON-групп - в диапазоне δ 172.8–183.9 м.д.

Характерные сигналы атомов углерода кетогрупп аминокислот в дипептидной цепи наблюдались в области δ 160.1–171.3 м.д. В спектрах ^1H ЯМР полученных производных присутствовали уширенные сигналы протонов NH -групп в области δ 6.10–9.72 м.д., сигналы протонов ароматических заместителей проявлялись в диапазоне δ 6.64–7.45 м.д. Характерные сигналы протонов метильных групп аминокислотного остатка, *трет*-бутильного и *n*-бутиламинового заместителей обнаруживались в виде синглетов в области δ 3.65–3.85, 1.25 и 1.01–1.39 м.д. соответственно. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **64** представлены в Приложении А, Рисунки А3 и А4 соответственно.

Существенно расширить структурное разнообразие и сложность молекул в конденсации Уги можно в результате замены стандартных компонент на аналоги [115]. В роли альтернативных единиц применяются гидроксиламины, цианаты, тиоцианаты, азиды, вода, тиоуксусная и азотная кислоты, селенид водорода, сероводород и др. [166,167]. На сегодняшний день известны несколько успешных примеров изостеров карбоновой кислоты в реакции Уги – *N*-гидроксифталимидов и *N*-гидроксиукцинимидов, существенно облегчающих синтез α -гидразиноамидов, аналогов β -пептидов [167]. Эта реакция демонстрирует создание связи N-N путём циклической миграции имида и соответственно увеличивает разнообразие фармакофорных групп, вводимых в ИМКР Уги. В отличие от традиционных методов синтеза гидразинопептидов (через производные гидразина или оксазиридины), имеющих существенные недостатки (токсичность, нестабильность реагентов и трудоёмкость), разработка одnoreакторного подхода и поиск новых изостеров для ИМКР Уги представляет значительный интерес.

В качестве аналога карбоновой кислоты мы впервые применили *N*-гидроксиимид метил малеопимарата **66** [168]. Для повышения реакционной способности образующегося промежуточного имида использовали кислоту Льюиса в качестве катализатора, реакцию проводили в инертном растворителе для исключения образования побочных продуктов [166]. ИМКР Уги с использованием эквимольных количеств компонентов осуществляли в результате взаимодействия бензиламина с параформальдегидом в бензоле в присутствии каталитического

количества $ZnCl_2$ с последующим добавлением *N*-гидроксиимида **66** и соответствующего изоцианида. В качестве изонитрильной единицы использовали серию коммерчески доступных изоцианидов – 2,6-диметилфенил-, *n*-толуолсульфонилметил-, *трет*-бутил-, циклогексил- изоцианиды и этил 2-изоцианоацетат. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Конденсация протекала в течение 120-168 ч с образованием α -гидразиноамидов **67-71** с выходами 72-88% после очистки методом колоночной хроматографии (Схема 64).

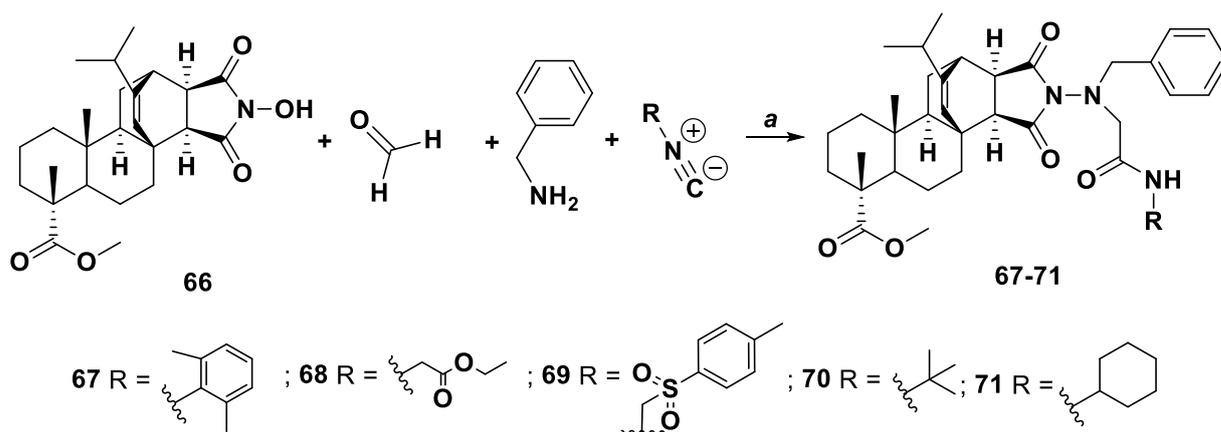


Схема 64

Условия: а. C_6H_6 , $ZnCl_2$, комн. темпер., 120-168 ч

В спектрах 1H ЯМР продуктов **67-71** присутствуют уширенные сигналы протонов *MH*-групп в области δ 8.15–8.45 м.д., а спектры ^{13}C ЯМР содержат характерные сигналы атомов углерода новых карбонильных групп в диапазоне δ 179.2–177.1 и 174.8–169.1 м.д. соответственно. Сигналы протонов ароматического заместителя резонируют в области δ 6.75–7.72 м.д. (соединения **67** и **69**), характерные сигналы метильных групп *трет*-бутильного фрагмента и метильной группы остатка этилизоцианата обнаруживаются при δ 1.15-1.40 м.д (соединения **70** и **68**). Сигналы метиленовых групп циклогексильного и этилизоцианатного фрагментов (соединения **71** и **68**) проявляются при δ 1.10-1.90 и 3.62-4.55 м.д. соответственно.

Успешное применение абиетановых дитерпеновых кислот в ИМКР Пассерини и Уги, показавшее их высокую реакционную способность и стабильно хорошие выходы целевых продуктов, побудило нас на расширение данной

стратегии на стероидные системы. 4КР Уги в ряду холевых кислот применялась в основном для образования амидных связей при их макроциклизации с образованием *N*-замещённых циклохламидов. В этом случае диамины и диизоцианиды литохолевой и холевой кислот выступали в качестве бифункциональных субстратов для сборки топологически разнообразных макроциклов и пептидоидов [91,166].

В литературе присутствует единичный пример применения модифицированной реакции Уги для синтеза линейного типа α -ациламинокарбоксамидов дегидрохолевой кислоты, где в качестве изоцианида используется *N*-этинил-*N*,4-диметилбензолсульфонамид. Однако, по сравнению с типичной, эта реакция приводит к образованию смесей α - и β -диастереомеров [90].

Для синтеза новых стероидных α -ациламинокарбоксамидов линейного типа мы использовали стратегию ИМКР Уги с использованием в качестве карбоксильной компоненты 3-оксолитохолевой кислоты **72** [169], содержащей одну функциональную группу, способную вступать в многокомпонентную конденсацию. Конденсацию кислоты **72** с тремя другими компонентами проводили аналогично описанной нами ранее процедуре с участием дитерпеновых кислот. В качестве аминной составляющей использовали бензиламин, 8-аминохинолин и метиловые эфиры *L*-фенилаланина и *L*-тирозина. В результате реакции соответствующего амина с параформом, кислотой **72** и *трет*-бутилизоцианидом осуществлён синтез *бис*-амидов 3-оксолитохолевой кислоты **73-76**, выход которых после очистки методом колоночной хроматографии составил 77-81 % (Схема 65).

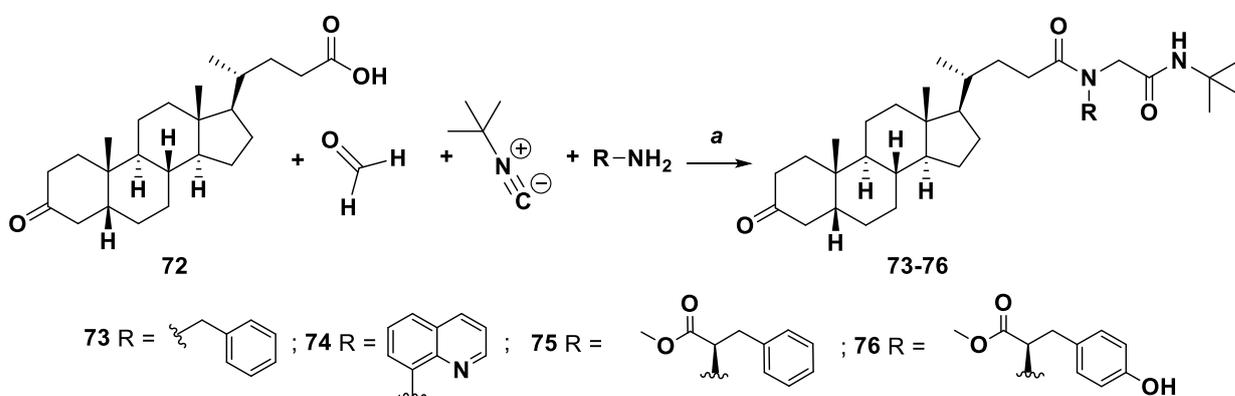


Схема 65

Условия: а. MeOH, 35 °C → комн. темпер., 120-144 ч

С целью расширения библиотеки продуктов реакции Уги, полученных на базе сесквитерпеноидов, были также синтезированы новые пептидоподобные производные **78** и **79** на основе артезуновой кислоты **77**. Метилловые эфиры *L*-фенилаланина и *L*-тирозина использовались в качестве аминной компоненты, бензилизотиоцианид был источником нитрильного иона. Конденсацию Уги проводили в условиях аналогичных получению производных **41-65**. Выходы продуктов после очистки методом колоночной хроматографии составили 77 и 82 % соответственно (Схема 66).

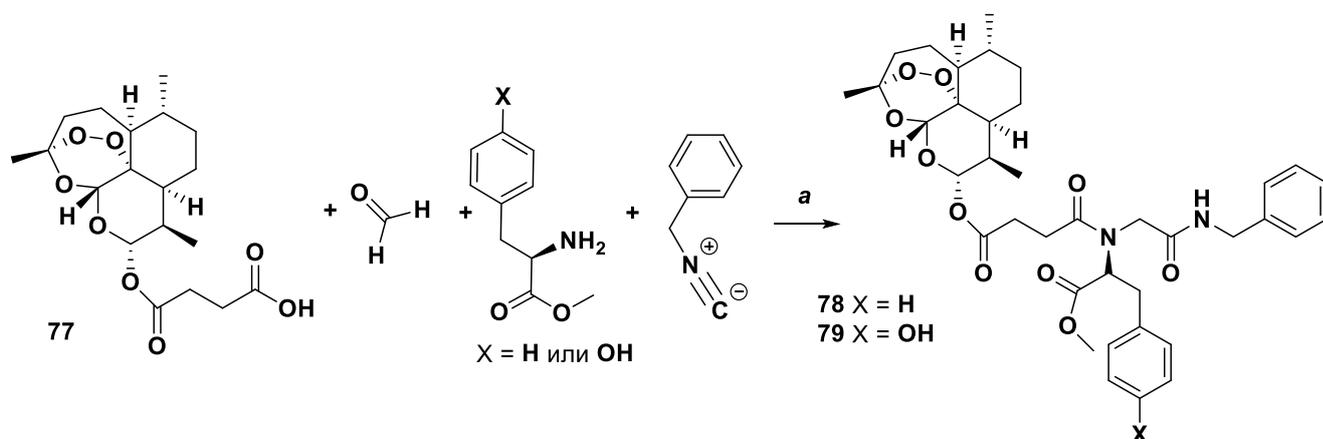


Схема 66

Условия: а. MeOH, 35 °С → комн. темпер., 120-168 ч

В спектрах ^{13}C ЯМР соединений **73-76**, **78** и **79** сигналы атомов углеродов новых карбонильных групп определялись в области δ 174.3–174.9 и δ 167.6–171.8 м.д. В спектрах ^1H ЯМР полученных производных присутствуют уширенные сигналы протонов NH-групп в области δ 7.79–8.85 м.д., сигналы ароматических протонов – в области δ 6.71–8.54 м.д. и характерные сигналы протонов метильных групп аминокислотного (соединения **75**, **76**, **78**, **79**) и *tert*-бутильного (соединения **73-76**) заместителей - при δ 3.71–3.77 и 1.22–1.29 м.д. соответственно.

Таким образом, нами впервые проведено успешное применение абиетановых дитерпеновых кислот (дегидроабиетиновой, малеопимаровой, 2,3-дигидрохинопимаровой и 1а,4а-дегидрохинопимаровой) в качестве карбоксильного компонента в реакциях Пассерини и Уги. Получена библиотека из 38 новых α -ацилокси-, α -ациламиноамидов с выходами 66–89 %. В результате

реакции Уги синтезированы новые пептидоподобные производные 3-оксолитохолевой и артесуновой кислот. С использованием в качестве нестандартного изостера карбоновых кислот *N*-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод синтеза дитерпеновых α -гидразиноамидов. Результаты исследований опубликованы в работах [170-173].

2.2.2 Реакции Уги с участием тритерпеновых и дитерпеновых аминопроизводных

Гибкость методологии МКР позволяет варьировать природу каждого компонента, что открывает широкие возможности для дизайна новых гетерофункционализированных молекул. Аминосодержащие дитерпеновые и тритерпеновые молекулы представляют собой ценные строительные блоки в этих реакциях, однако, несмотря на значительный синтетический потенциал, их применение в качестве аминного компонента остаётся малоизученным. Примеры использования тритерпеновых кислот и их производных в конденсации Уги ограничиваются только теми случаями, когда кислота выступает в роли карбоксильной компоненты [102-104,106-108], тогда как для абиетановых дитерпеноидов мы нашли два упоминания применения дегидроабиетиламина в качестве аминной компоненты для синтеза новых α -ациламинокарбоксамидов, проявляющих цитотоксическую активность, характеризующуюся значениями EC_{50} в наномолярном диапазоне (0.1-0.6 μ M) [100,101].

Для получения нового ряда α -ациламинокарбоксамидов на основе тритерпеновых аминов в роли аминной составляющей в реакции Уги применяли модифицированные по циклу *A* тритерпеновые аминопроизводные ряда лупана, олеанана и даммарана – метиловые эфиры 3 β -амино-бетулиновой **80** [174], 3 β -амино-глицирретовой **81** [175] кислот, 3 β -амино-аллобетулин **82** [176] и 3 β -амино-диптерокарпол **83** [177], получаемые восстановительным аминированием по описанным в литературе методикам.

В четырёхкомпонентной конденсации в качестве кислотной компоненты применяли фуранкарбоновую или бензойную кислоты, параформальдегид и циклогексилизотиоцианид или *трет*-бутилизотиоцианид в качестве источника нитрильного иона. Первоначально, в результате реакции тритерпенового амина **80-83** с параформальдегидом в среде MeOH в течение часа при комнатной температуре получали соответствующей имин, к которому далее добавляли фуранкарбоновую или бензойную кислоты, спустя 20-30 мин – изотиоцианид. Реакция протекала в течение 120-168 ч (контроль ТСХ) с образованием продуктов **84-88** с выходами 60-79 % после очистки колоночной хроматографией (Схема 67).

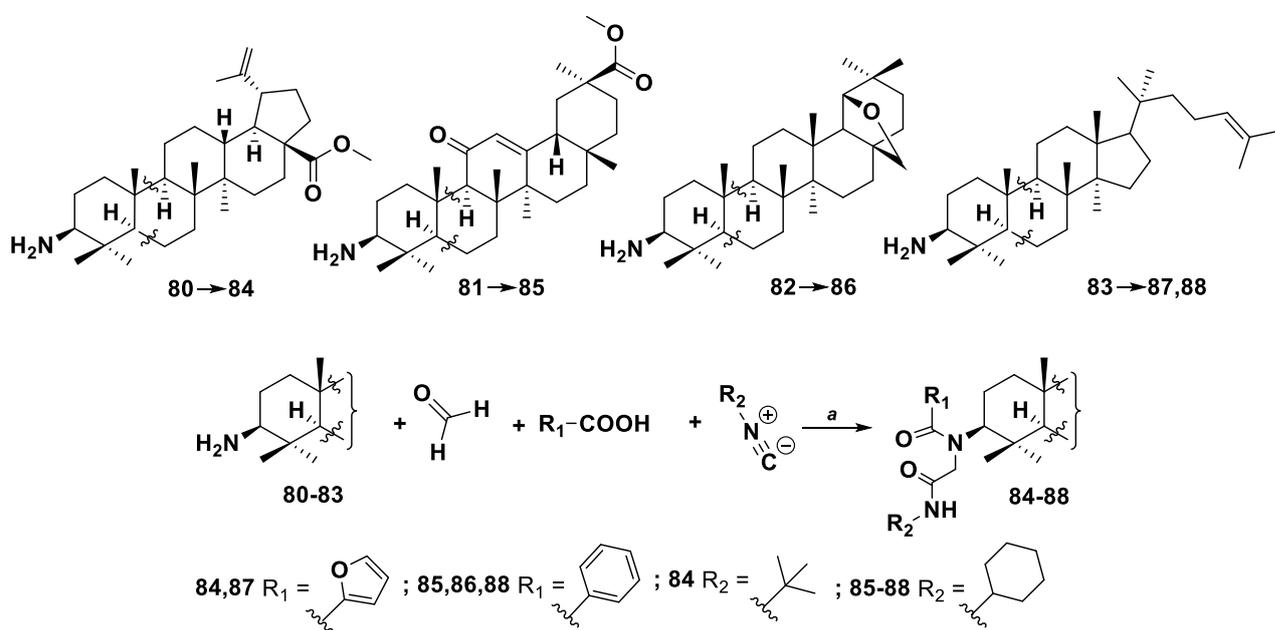


Схема 67

Условия: а. MeOH, комн. темпер., 120-168 ч

Спектры ^1H ЯМР полученных продуктов содержали сигналы гетероциклических протонов остатков фуранкарбоновой кислоты в виде синглетов (соединения **84** и **87**) при δ 6.72–7.40 м.д. и ароматических протонов бензойной кислоты в виде мультиплетов (соединения **85**, **86** и **88**) в диапазоне 7.15-7.77 м.д. Характерные сигналы протонов *трет*-бутильного заместителя обнаруживаются при δ 1.35 м.д., в то время как сигналы протонов циклогексильного заместителя демонстрируются в диапазоне δ 0.99-2.40 и 3.30-4.20 м.д. Сигналы атомов

углеродов новых карбонильных групп и протонов NH-групп наблюдались в аналогичных областях, как для продуктов **41-65**, описанных выше (глава 2.2.1).

Альтернативной заменой классических аминов в ИМКР Уги могут служить различные имидазы, гидразиды, гидразоны, *N*-аликилированные гидразины, оксимы, диазиридины и нитробензол, что позволяет существенно расширить разнообразие субстратов и повысить селективность за счёт контроля нуклеофильности и стерических эффектов [159]. В связи с этим, мы обратили внимание на модифицированные по кольцу *E* доступные аминопроизводные метиловых эфиров малеопимаровой и 1 β ,13 α -эпокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислот - аминоимид **89**, гидразид **90** и C(4)-гидразон **91**, синтезированные согласно описанным методикам [178,179]. В литературе приведены успешные примеры использования гидразинов, *N*-ацилгидразинов и диметилгидразинов [180-183] в качестве альтернативы аминам в изоцианидных МКР, однако циклические гидразиды и гидразоны, подобные соединениям **90** и **91**, не упоминались.

Условия конденсации дитерпеновых аминопроизводных **89-91** с параформом, карбоновыми кислотами (фуранкарбоновой, бензойной, никотиновой или 4-метоксибензойной) и цилогексисилизоцианидом были аналогичными реакции Уги для тритерпеновых аминов. Полная конверсия исходных соединений с образованием соответствующих α -ациламинокарбоксамидов **92-95** и α -гидразиноамидов **96-98** наблюдалась через 120–144 ч после начала реакции (контроль ТСХ), выходы продуктов после очистки составили порядка 72–92 % (Схема 68).

Следует отметить, что α -гидразиноамиды малеопимаровой кислоты могут быть синтезированы двумя альтернативными методами: первый подход предполагает использование *N*-гидроксиимида малеопимаровой кислоты **66** в качестве кислотного компонента (глава 2.2.1), тогда как второй метод основан на применении аминоимида **89** и гидразида **90** в качестве аминной компоненты. Примечательно, что в случае использования соединений **66** и **90** оба метода могут приводить к образованию идентичных продуктов.

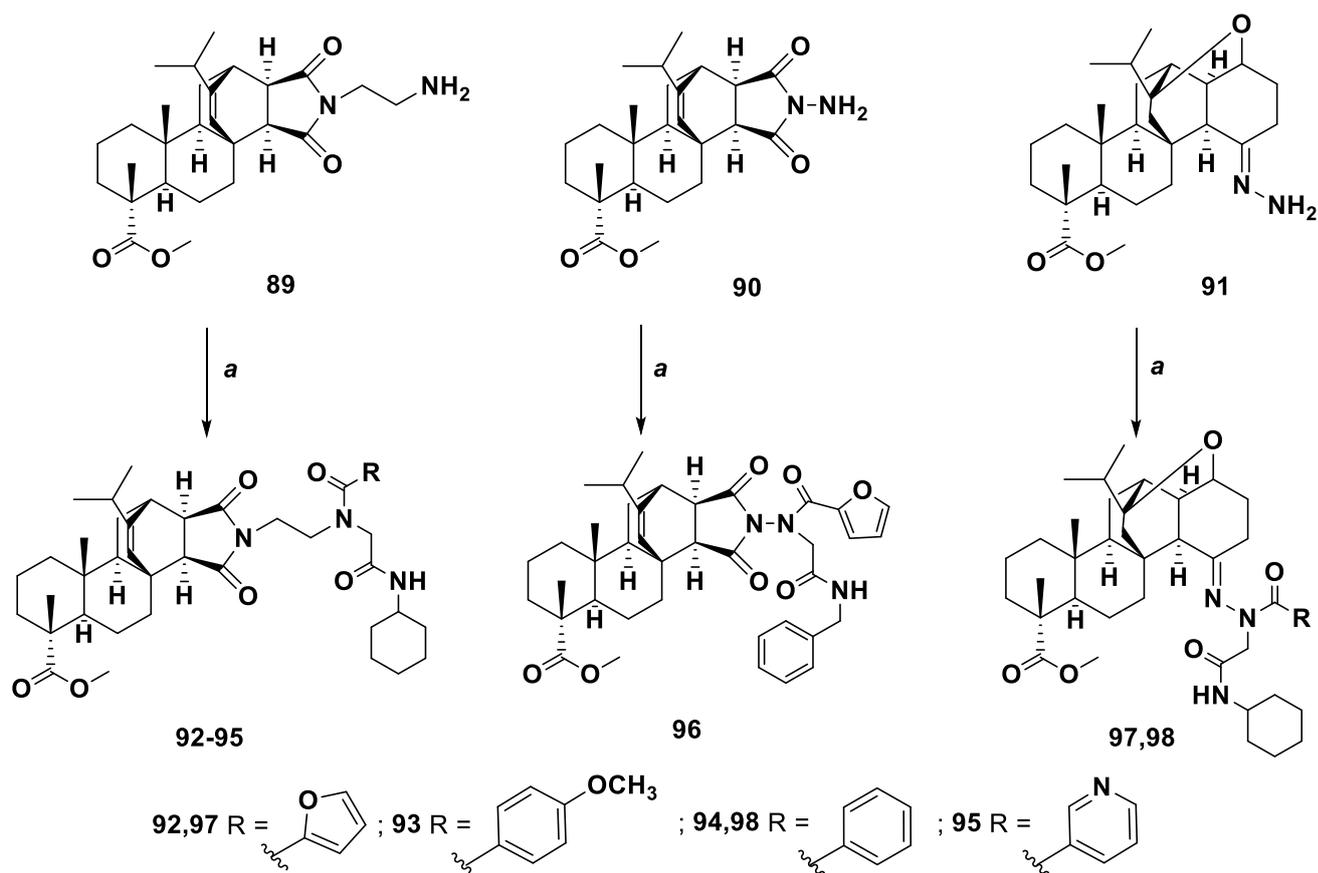


Схема 68

Реагенты и условия: а. R-COОН, параформ, циклогексилизоцианид (для соединений **92-95** и **97, 98**) и бензилизоцианид (для соединения **96**), MeOH, комн. темпер., 120-144 ч

Помимо характерных сигналов протонов аминогруппы (δ 6.50-8.25 м.д.), в спектрах ЯМР ^1H для соединений **92**, **96** и **97** наблюдались сигналы фуранового остатка в виде синглетов при δ 6.45–6.50, 7.05-7.50 и 7.55-7.65 м.д. Сигналы протонов ароматических заместителей продуктов **93-98** резонировали в виде мультиплетов в области δ 7.18–8.65 м.д, метиленовые группы циклогексильного заместителя производных **92-95** и **97, 98** - в диапазоне δ 0.99-2.40 и 3.30-4.20 м.д. Характерный сигнал протонов метильной группы остатка 4-метоксибензойной кислоты соединения **93** наблюдался в виде синглета при δ 3.80 м.д.

Таким образом, проведённые исследования подтвердили эффективность использования в качестве аминной составляющей в реакции Уги как классических тритерпеновых аминопроизводных, так и альтернативных дитерпеновых азотсодержащих субстратов для синтеза новых α -ациламино- и α -

гидразидами. Показана возможность использования циклических гидразидов и гидразонов в качестве аминной компоненты в ИМКР Уги, что существенно расширяет возможности функционализации терпеновых структур методами МКР.

Результаты исследований опубликованы в работе [184].

2.2.3 Синтез дитерпенового изоцианида и его применение в МКР

В большинстве случаев в конденсации Уги в качестве изоцианидного звена используют широкий спектр коммерчески доступных соединений [185], в то время как литературные данные об применении природных соединений в качестве изонитрильного компонента ограничиваются несколькими примерами. Природными источниками изоцианидов являются морские губки и цианобактерии, принадлежащие к ряду различных семейств [186]. Известны случаи синтеза изонитрилов на основе стероидных остовов, в частности фуростанового, холанового и экдистероидного рядов, и их последующее сопряжение с аминокислотами, пептидами или их последовательностями на поверхности клеток в условиях реакций Уги и Пассерини [13,89,187-189]. Данных об использовании дитерпеноидов в качестве изонитрильных компонентов в ИМКР обнаружено не было.

Нами подобраны оптимальные условия, успешно реализован синтез изоцианидной компоненты на основе абиетановых дитерпеноидов, а также продемонстрирована эффективность дитерпенового изоцианида в 4КР Уги для получения α -ациламинокарбоксамидов.

2.2.3.1 Синтез изонитрильной компоненты на основе дитерпенового аминоимида

Образование изонитрильной группы может быть осуществлено довольно большим количеством методов, включая превращение спиртов и алкенов в изонитрилы, раскрытие оксирановых колец, в условиях реакции Хоффмана и т.д.

[190-195], однако основным способом получения изоцианидов является дегидратация соответствующего формамидного производного [196-198].

Поиск оптимальных условий и отработка метода синтеза целевого изоцианида проводились с использованием модельного соединения – аминоимида метил малеопимарата **89**, хорошо зарекомендовавшего себя при использовании в качестве аминной компоненты в реакции Уги (глава 2.2.2). При взаимодействии аминоимида **89** с муравьиной кислотой в бензоле при нагревании выход целевого продукта не превышал 10%, тогда как при замене муравьиной кислоты на 3-х ммольный избыток этилформиата в течение 24 ч при нагревании до 60 °С выход соединения **99** был количественным (Схема 69). В спектрах ЯМР ^1H наблюдался характерный сигнал протона альдегидной группы при δ 8.10 м.д., который в спектрах ЯМР ^{13}C коррелировал с сигналом атома углерода при δ 161.48 м.д. ИК-спектр соединения **99** демонстрирует поглощение при 1699 (C=O) и 2869, 2934 (C-H) cm^{-1} , что указывает на образование целевого формамида. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **99** приведены в Приложении А, Рисунки А5 и А6 соответственно.

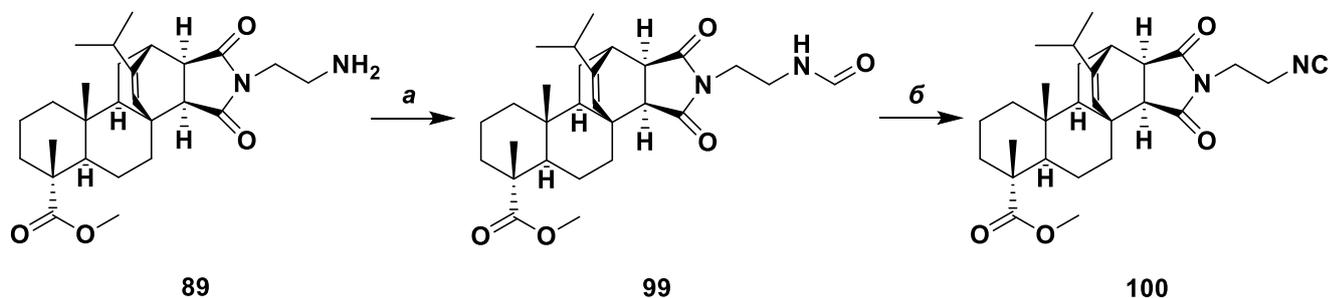


Схема 69

Реагенты и условия: а. Этилформиат, C_6H_6 , 60 °С, 24 ч; б. I_2 , Ph_3P , Et_3N , CH_2Cl_2 , комн. темпер., 48 ч

Далее были оптимизированы условия синтеза изоцианида **100**. В таблице 1 приведено сравнение выходов реакций при использовании различных дегидратирующих агентов. Так, в реакциях соединения **89** с тозилхлоридом и оксихлоридом фосфора образование целевого соединения либо не происходило, либо выходы реакций не были достаточными. Наиболее простым и удобным методом оказалась реакция формамида **99** с йодом и трифенилфосфином, в

результате которой был синтезирован изоцианид **100** с выходом 69% после очистки методом колоночной хроматографии. В спектрах ^1H ЯМР определяются сигналы протонов α -метиленового звена при изоцианидной группе в области δ 3.50-3.85 м.д., которые в спектрах ^{13}C ЯМР коррелируют с атомом углерода при δ 45.05 м.д. Кроме того, спектры ^{13}C ЯМР содержат сигнал атома углерода изонитрильной группы при δ 159.08 м.д. ИК-спектр соединения **100** демонстрирует сильное поглощение в диапазоне 2149 см^{-1} , характерное для изоцианидной группы [115]. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения **100** приведены в Приложении А, Рисунки А7 и А8 соответственно.

Таблица 1 – Оптимизация условий синтеза изоцианида **100** из формамида **99**

Реагент	Растворитель	Время, ч	Выход, %
TsCl	Et_3N	1-48	0
POCl_3	Et_3N	1-48	5-10
POCl_3	Et_3N , CH_2Cl_2	1-48	5-9
POCl_3	Et_3N , Py	1-48	5-9
I_2 , Ph_3P	Et_3N , CH_2Cl_2	10-12	60-69
I_2 , Ph_3P	Et_3N	1-48	30-32

Следует отметить, что существуют примеры синтеза стероидных изоцианидов через стадию дегидратации соответствующего производного формамида в результате реакции с токсичными трифосгеном или POCl_3 при низких температурах, которая проходит с образованием неразделимой смеси эпимеров и осложняется дегидратацией других гидроксильных групп стероидного каркаса [187,188]. Предложенный нами простой и универсальный метод синтеза дитерпеновых изоцианидов характеризуется мягкими условиями, высокими выходами, доступностью реагентов и легкостью масштабирования. Чтобы избежать потерь, неизбежно возникающих при очистке методом колоночной хроматографии, в последующей конденсации Уги мы использовали изоцианид **100** без предварительной очистки, что также увеличило выход целевых продуктов реакции.

2.2.3.2 Реакция Уги с участием дитерпенового изоцианида

Синтезированный дитерпеновый изоцианид **100** сразу вводили в реакцию Уги с эквимольными количествами параформальдегида, циклогексиламина и карбоновыми кислотами, причем порядок добавления реагентов был следующий: параформальдегид вовлекали во взаимодействие с циклогексиламином в MeOH в течение часа при нагревании до 35 °С с образованием промежуточного имина, далее смесь охлаждали до комнатной температуры и в реакцию добавляли соответствующую карбоновую кислоту (фурановую, бензойную, никотиновую или 4-метоксибензойную), после чего вводили изоцианид **100**. Процесс последующей конденсации протекал на протяжении 120-144 ч, контроль за конверсией исходных соединений осуществляли с помощью тонкослойной хроматографии. После очистки методом колоночной хроматографии получен ряд дитерпеновых α -ациламинокарбоксамидов **101-103** с выходами 74–87 % (Схема 70).

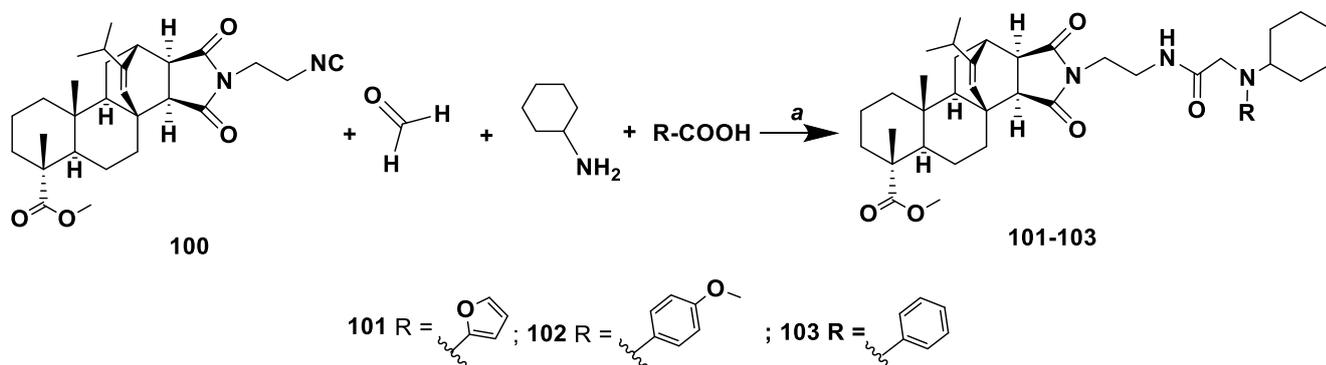


Схема 70

Условия: а. MeOH, 35 °С \rightarrow комн. темпер., 120-144 ч

В спектрах ^1H ЯМР продуктов Уги **101-103** наблюдаются уширенные сигналы протонов NH-групп при δ 6.95-7.05 м.д., сигналы протонов циклогексильного остатка содержались в области δ 1.00-2.00 и 3.30-3.49 м.д. В спектрах ^{13}C ЯМР сигналы атомов углерода CON-групп определяются в области δ 169.15–172.82 м.д., характерные сигналы протонов ароматических заместителей наблюдались в области δ 123.3-150.6 м.д., сигналы атомов углерода фуранового фрагмента резонировали при δ 126.49–130.84 и 111.30–146.99 м.д. соответственно.

Таким образом, на примере аминокимида метил малеопимарата нами впервые осуществлён синтез дитерпенового изонитрильного производного, а также продемонстрирована возможность его использования для синтеза новых α -ациламинокарбоксамидов в условиях реакции Уги. Учитывая полученные результаты (высокие выходы интермедиатов, простота синтеза, доступность реагентов), мы считаем, что данный подход может быть использован и для других аминокислотсодержащих терпеноидов, что может существенно расширить набор структурно-разнообразных пептидоподобных конъюгатов, получаемых многокомпонентными реакциями на основе изоцианидов.

2.2.4 Псевдосемикомпонентная реакция азидо-Уги в синтезе дитерпеновых 1,5-бис-тетразолов

Азидо-Уги реакция представляет собой модифицированный вариант классической четырёхкомпонентной конденсации, в которой карбоновая кислота заменена на азидную группу, что приводит к образованию тетразолсодержащих структур – перспективных соединений в фармацевтике благодаря их высокой метаболической стабильности [199]. Так, на основе дегидроабиетиламина в условиях реакции азидо-Уги при ультразвуковом воздействии синтезированы некоторые *моно*- и *бис*-тетразольные производные, продемонстрировавшие высокую ингибирующую активность в отношении ацетил- и бутирилхолинэстераз (96.8 и 95.1 %) [101].

Ключевое отличие данного процесса заключается в замене карбоновой кислоты на азид, что меняет финальную структуру продукта. При использовании двухкратного избытка трёх компонентов (карбонильного соединения, амина и изонитрила) реакция приобретает псевдосемикомпонентный характер, что приводит к селективному образованию *бис*-тетразольных производных. Это обусловлено повышенной нуклеофильностью и основностью аминогруппы промежуточного имида, что способствует его вовлечению во вторую стадию конденсации. Азидоводородная кислота, необходимая для процесса, генерируется

in situ при взаимодействии триметилсилилазида $((\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3)$ с метанолом, обеспечивая высокую эффективность образования *бис*-производных [101,161].

Для синтеза новых дитерпеновых *бис*-тетразольных производных в реакцию азидо-Уги вовлекали доступные аминопроизводные метиловых эфиров дитерпеновых кислот – аминоимиды метил малеопимарата с остатками диаминопропана **104** [179] и этилендиамина **89**, гидразид метил малеопимарата **90** и C(4)-гидразон $1\beta,13\alpha$ -эпокси-2,3-дигидрохинопимаровой кислоты **91**. Взаимодействием исходных аминопроизводных **89-91** и **104** с параформальдегидом в MeOH в течение часа получали промежуточный имин, после чего в реакцию добавляли триметилсилилазид в качестве кислотной составляющей, затем изоцианид. Конденсация протекала в течении 48-72 ч (ТСХ контроль). В процессе участвовали изонитрилы с различными электронными и пространственными свойствами (циклогексил-, *трет*-бутил-, бензилизоцианиды или этил 2-изоцианоацетат). Несмотря на различия в электронных и стерических свойствах, все изоцианиды продемонстрировали высокую реакционную способность, обеспечивая выходы желаемых *бис*-тетразольных производных **105-120** в диапазоне 72-91 % (Схема 71).

Полная идентификация структуры соединений **105-120** была проведена с использованием методов ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. В масс-спектрах всех полученных продуктов наблюдались пики молекулярных ионов, соответствующие молекулярным массам *бис*-производных. Образование *бис*-тетразольных производных подтверждается также отсутствием сигнала группы NH в слабом поле в спектрах ^1H ЯМР, а также отсутствием корреляций между протонами NH возможного *моно*-тетразольного продукта, метиленовой группой и протонами тетразольного кольца в спектрах COSY или HSQC. В спектрах ^{13}C ЯМР наблюдались характерные сигналы атомов углерода тетразольного остатка в области δ 147.3-156.0 м.д. В спектрах ^1H сигналы протонов ароматического заместителя (соединения **107**, **111**, **115** и **119**) наблюдались в виде мультиплетов в диапазоне δ 7.05-7.50 м.д., а метиленовые группы циклогексильного (соединения **105**, **109**, **113**, **117**) и этилизоцианатного (соединения **108**, **112**, **116**, **120**) остатков

проявлялись в области δ 1.15-2.20 и 3.40-4.40 м.д. Характерные сигналы метильных групп *трет*-бутильного (соединения **106**, **110**, **114**, **118**) и этилизоцианатного заместителей демонстрировались в виде синглетов в области δ 1.05-1.65 и 1.05–1.20 м.д. соответственно. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектр для соединения **105** приведены в Приложении А Рисунки А9-А11 соответственно.

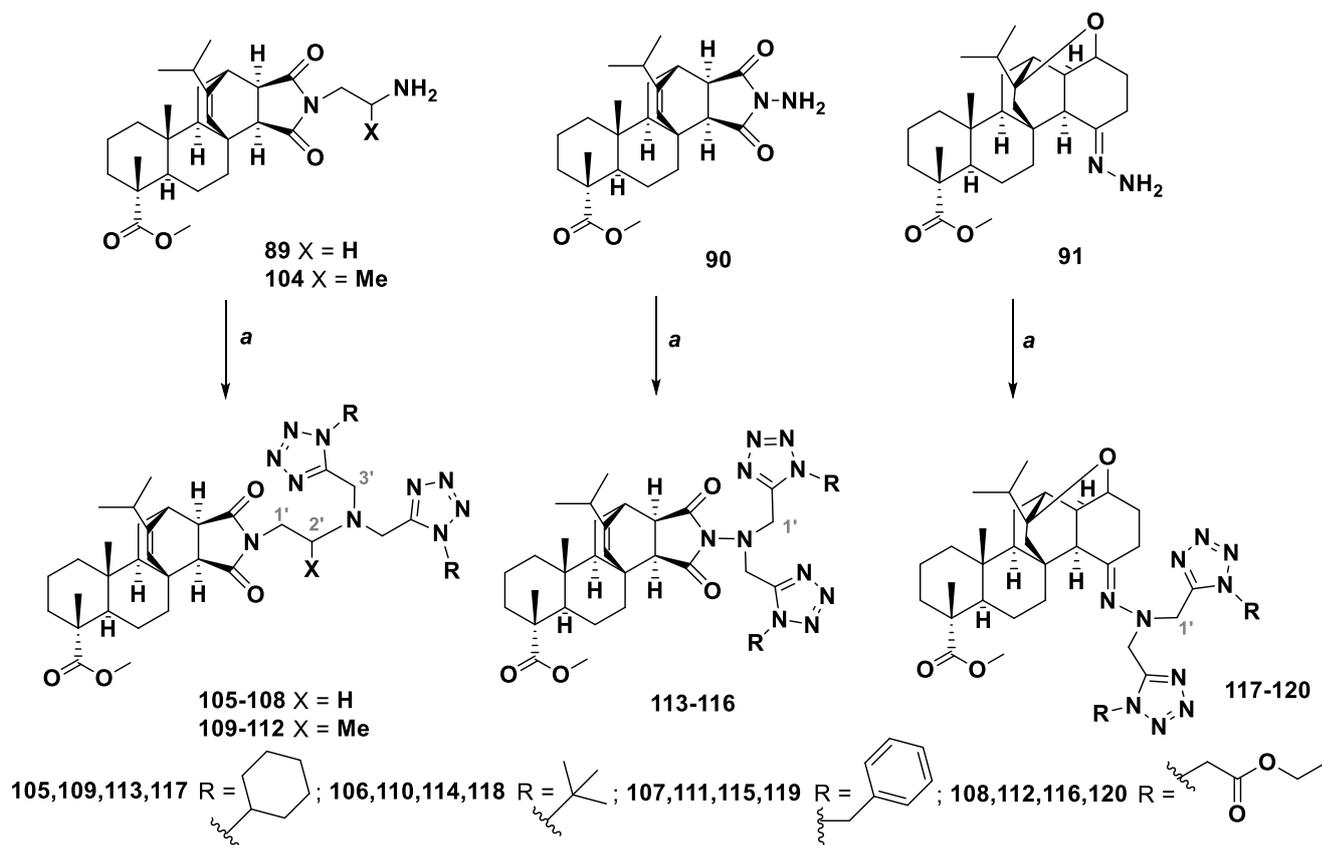


Схема 71

Реагенты и условия: а. Циклогексилизоцианид (для соединений **105**, **109**, **115**, **117**), *трет*-бутилизоцианид (для соединений **106**, **110**, **114**, **118**), бензилизоцианид (для соединений **107**, **111**, **115**, **119**) и этил 2-изоцианоацетат (для соединений **108**, **112**, **116**, **120**), параформ, $(\text{CH}_3)_3\text{SiN}_3$, MeOH, комн. темпер., 48-72 ч

Таким образом, с использованием псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги на примере аминопроизводных абиетановых дитерпеноидов продемонстрирована возможность селективного получения дизамещённых бис-тетразольных производных.

Результаты исследований опубликованы в работах [184,200].

2.3 Синтез 1,2,3-триазилил-связанных гликозилированных сескви- и дитерпеновых производных

Катализируемое медью 1,3-диполярное азид-алкиновое циклоприсоединение («клик»-реакция), в ходе которого формируются системы, содержащие 1,2,3-триазольные фрагменты, является одной из основных реакций для модификации карбоксильной группы природных соединений, а также широко используется в синтезе современных фармацевтических препаратов и биологически активных соединений [201-203]. Кроме того, 1,2,3-триазольное кольцо является биоизостером амидного фрагмента [204], демонстрируя хорошую устойчивость к гидролизу, а введение его в природную молекулу представляет интерес из-за широкого спектра биологического действия и фармакологических свойств получаемых соединений [205-207].

На сегодняшний момент в литературе присутствует значительное число работ, посвящённых синтезу и оценке биологической активности 1,2,3-триазилил-содержащих тритерпеновых кислот и их производных [208-211], среди них особого внимания заслуживают гликозилированные продукты, для которых обнаружены противоопухолевые [212-214], антимикробные [212], противовирусные [212,215], ферментингибирующие [216,217] свойства. Предполагается, что введение углеводных компонентов в молекулу тритерпеноидов приводит к повышению проницаемости биологических мембран и способствует активному транспорту модифицированных соединений через клеточные мембраны [218,219].

В нескольких работах с участием пропаргиловых производных дигидроартемизинина и артемизиновой кислоты (сесквитерпена кадинанового типа) в реакции азид-алкинового циклоприсоединения с азидосахарами выполнен синтез триазилил-содержащих гликоконъюгатов, среди которых два флуоресцентно-меченых производных 12-*O*- и 12-*N*-артемизиновой кислоты обладали умеренной активностью в отношении клеточной линии MCF7 рака молочной железы [145,220]. Синтезированные гликоконъюгаты дитерпеноида изостевиола с 1,2,3-триазольным линкером проявили селективную

цитотоксическую активность в отношении клеток M-HeLa ($IC_{50}=1.7-1.9 \mu M$), обусловленную индукцией апоптоза, который протекает по митохондриальному пути [221]. Информация о модификации абиетановых дитерпеноидов с использованием метода CuAAC ограничена тремя примерами. Взаимодействием пропаргилового эфира нафтохинонлевопимаровой кислоты с алкил- и ариламидами синтезированы 1*H*-1,2,3-триазольные производные с противовоспалительной активностью, сравнимой с активностью индометацина [222]. Однореакторный синтез 1,2,3-триазольных производных пропаргиловых эфиров малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот, содержащих бензильный фрагмент и проявляющих антимикробное действие (% ингибирования роста клеток от -36.68 до 22.92), описан в работах [48,223]. Введение 1,2,3-триазольного фрагмента, содержащего остаток сахара, в структуру абиетановых дитерпеновых кислот и сесквитерпеноида артесуновой кислоты не изучено, в связи с чем нами проведён ряд таких превращений.

Синтез нового типа гликоконъюгатов абиетанового ряда, в которых сахарный фрагмент и дитерпеновый остаток связаны биологически активным линкером - 1*H*-1,2,3-триазольным кольцом, осуществляли с участием ацетиленовых производных дегидроабиетиновой **121**, **122**, 2,3-дигидрохинопимаровой **123**, **124** и малеопимаровой кислот **125**, **126**, полученных в соответствии с методиками, описанными в литературе [47,224]. Гликозилазиды синтезированы взаимодействием пер-*O*-ацетилированной β -*D*-глюкозы и β -*D*-лактозы с триметилсилилазидом в присутствии $SnCl_4$ [225,226].

CuAAC-реакцию эфиров **121**, **123** и **125** и амидов **122**, **124** и **126** с тетра-*O*-ацетил-азидо-глюкозой или гепта-*O*-ацетил-азидо-лактозой проводили в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в присутствии $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и $Na-L-Asc$ в течение 8 ч (ТСХ контроль). Выход 1,2,3-триазолил-связанных гликоконъюгатов **127-130**, **135-138** и **143-146** после очистки методом колоночной хроматографии составил 77-89 %. В условиях переэтерификации Земплена с использованием $MeONa$ в $MeOH$ [227] ацетатные защитные группы были легко деацетилированы для получения

целевых производных **131-134**, **139-142** и **147-150** со свободными гидроксильными группами в углеводных фрагментах с высокими выходами (> 90%) (Схема 72).

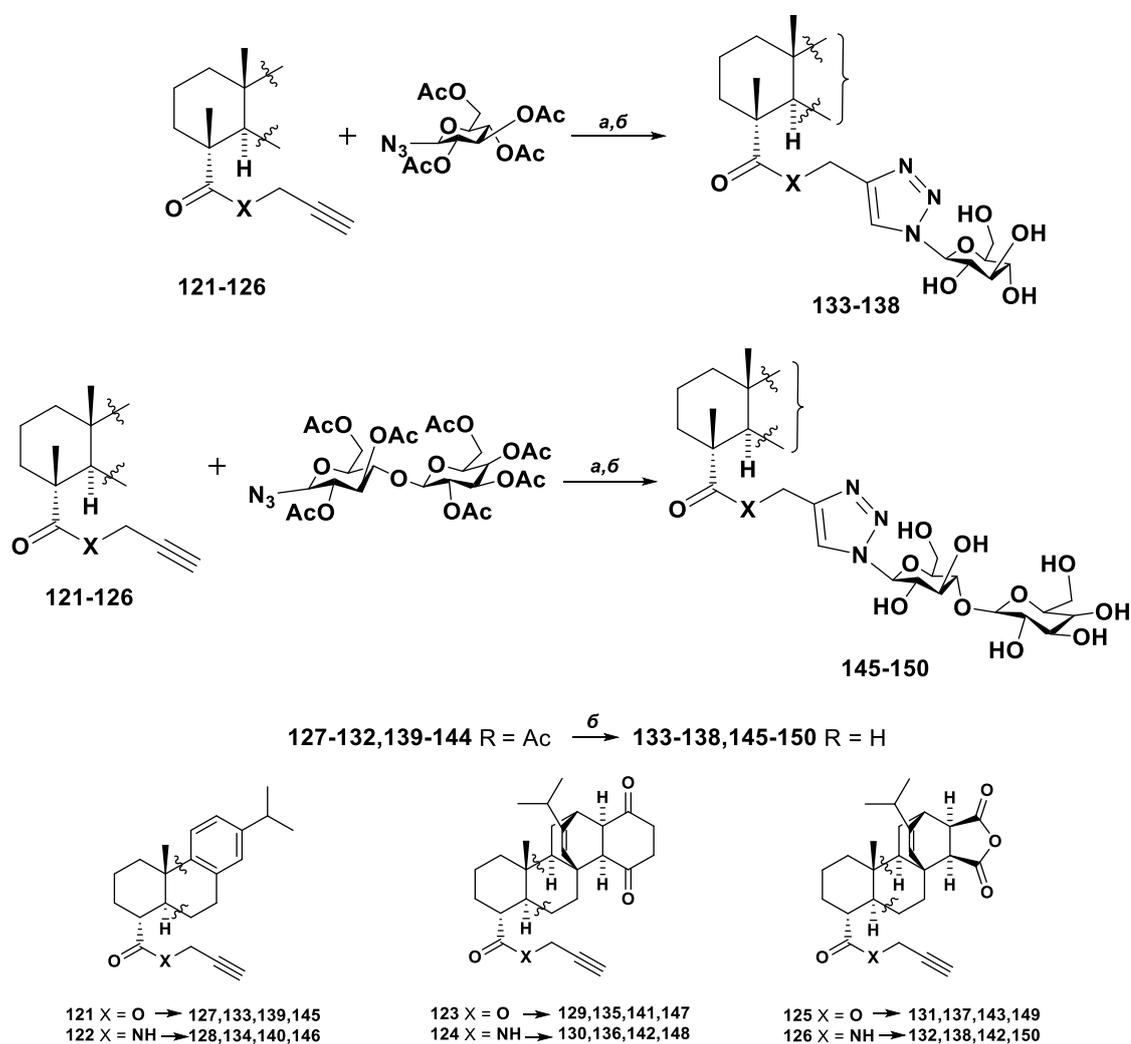


Схема 72

Реагенты и условия: а. Тетра-*O*-ацетил-азидо-глюкоза или гепта-*O*-ацетил-азидо-лактоза, CH_2Cl_2 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na-*L*-Asc, комн. темпер., 8 ч; б. MeOH, MeONa, 6 ч

Структуры соединений **127-150** подтверждены данными масс-спектрометрии, одномерных (^1H , ^{13}C), двумерных гомо- (COSY, NOESY) и гетероэкспериментов (HSQC, HMBC). В масс-спектрах конъюгатов **127-150** наблюдались пики молекулярных ионов, соответствующие молекулярным массам соединений. Образование триазольных колец подтверждено появлением характерных сигналов протонов связи $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$ при δ 7.23-7.95 м.д. в спектрах ЯМР ^1H . В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы триазольных углеродных атомов наблюдались в

области δ 143.2-147.9 и 121.2-124.9 м.д. соответственно. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектр для соединения **146** приведены в Приложении А, Рисунки А12 и А13 соответственно.

Для получения гликонъюгатов сесквитерпенового лактона артемизинина использовали пропаргильные производные артезуновой кислоты **151** и **152** [221, 228]. В условиях реакции CuAAC, аналогичной получению дитерпеновых 1,2,3-триазолил-содержащих производных **127-150** (CH_2Cl_2 , $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ - Na-*L*-Asc, комнатная температура, 6-8 часов) при взаимодействии эфира **151** и амида **152** с тетра-*O*-ацетил-азидо-глюкозой и гепта-*O*-ацетил-азидо-лактозой синтезированы 1,2,3-триазольные гликозилированные гибриды **153-155** с выходом 76-89 % после очистки методом колоночной хроматографии. В связи с высокой чувствительностью сукцинатного спейсера к действию омыляющих агентов [229,230] деацетилирование защитных групп не проводили (Схема 73).

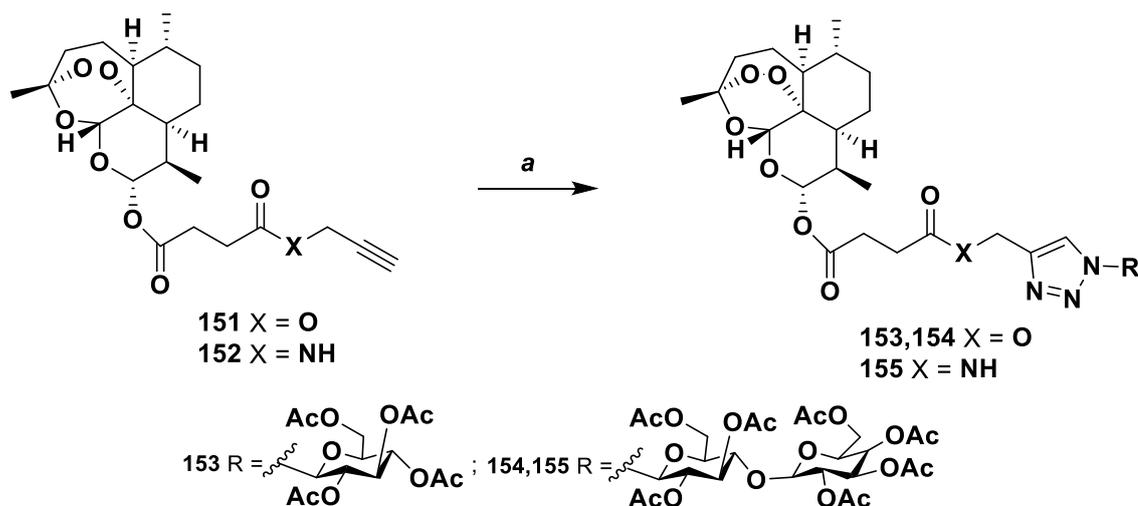


Схема 73

Реагенты и условия: а. Тетра-*O*-ацетил-азидо-глюкоза для **153** или гепта-*O*-ацетил-азидо-лактоза для **154** и **155**, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, Na-*L*-Asc, CH_2Cl_2 , комн. темпер., 6-8 ч

В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **153-155** сигналы углеродных атомов триазольного кольца, связанного с сахарным фрагментом, $\text{CH}=\text{C}-\text{N}$ и $\text{C}=\text{N}-\text{H}$ резонировали в области δ 131.4-143.2 и 122.4-122.5 м.д., в спектрах ЯМР ^1H сигнал протона триазольного кольца обнаруживался при δ 7.70-7.95 м.д. Заместители, присутствующие в пер-*O*-ацетилированном углеводном остатке в соединениях

153-155 также были идентифицированы из спектров ЯМР ^1H (синглеты пяти или семи метильных групп в области δ 1.69-2.06 м.д. и сигналы протонов гликозидной цепи в области δ 3.75-5.39 м.д.). Определение химических сдвигов атомов сесквитерпенового остова проведено сравнением с известными литературными данными [231]. Пики молекулярных ионов соответствовали молекулярным массам соединений.

Таким образом, с использованием катализируемой медью реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между алкинами и азидами синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеноидов абиетанового ряда и сесквитерпеновой артезуновой кислоты. Результаты исследований опубликованы в [146,232].

2.4 Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений

2.4.1 Противовирусная активность синтезированных производных дитерпеновых кислот *in vitro* в отношении вируса гриппа

В лабораториях химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» (г. Санкт-Петербург) и экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера изучена противовирусная активность *in vitro* синтезированных абиетановых дитерпеноидов в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) (для клеток MDCK). Осельтамивир карбоксилат и римантадин использовались в качестве препаратов сравнения. Полученные данные выражены в виде вирусингибирующей активности (IC_{50}), цитотоксичности (CC_{50}), а также индекса селективности (SI), представляющего собой отношение $\text{CC}_{50}/\text{IC}_{50}$.

Среди синтезированных аминопропаргильных производных дитерпеновых кислот **3**, **7**, **8**, **11**, **15**, **19-22** и **26-29** четыре соединения **15**, **19**, **21** и **22** показали перспективную противовирусную активность в отношении вируса гриппа А H1N1

с индексом селективности выше 10 и значениями IC_{50} от 0.7 до 15.3 μM , однако часть из них отличалась высокой цитотоксичностью. Наиболее селективным оказалось основание Манниха пропаргиламида малеопимаровой кислоты с морфолиновым фрагментом **19**, обладающее низкой токсичностью $CC_{50}=467.7 \mu\text{M}$, ингибирующей активностью $IC_{50}=15.3 \mu\text{M}$ и терапевтическим индексом (SI 30.6).

Среди дитерпеновых дипептидов **41-44**, **48-51**, **56-59** и **73-75** полученных реакцией Уги, пять соединений **42**, **43**, **56**, **57** и **59** продемонстрировали SI выше 10 и IC_{50} от 3 до 51 μM , а наилучшие показатели селективности и низкой токсичности были у производного дигидрохинопимаровой кислоты с фрагментом *L*-тирозина **59**.

При исследовании гликозилированных триазолов **133-138** и **145-150** два соединения **148** и **150** показали SI больше 10, причём наиболее активным и селективным оказался триазол 2,3-дигидрохинопимаровой кислоты **148**, конденсированный с гепта-*O*-лактозой и превосходивший по селективности перапарат сравнения ремантадин (Приложение Б, Таблица Б1).

Для определения предполагаемой мишени вирусингибирующего действия в жизненном цикле вируса гриппа А наиболее активного соединения **59**, были проведены эксперименты по его времени добавления в культуральную среду. Для этого соединение добавляли в культуру клеток MDCK в различные сроки по отношению к заражению вирусом гриппа A/PuertoRico/8/34 (H1N1), после чего оценивали разницу в титрах вируса по сравнению с контролем (Рисунок 1). Цифрами (в часах) обозначено время контакта препарата с культурой клеток относительно момента 0 – входа вируса в клетку.

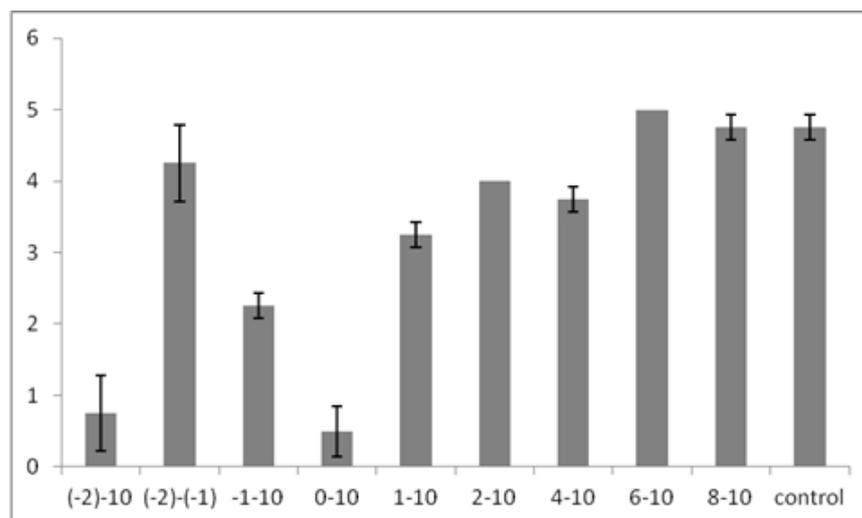


Рисунок 1 – Зависимость интенсивности вирусной репродукции гриппа от времени внесения соединения **59**

Наибольшая активность установлена при добавлении соединения в момент времени 0-10 часов и меньше – в момент времени (-1)-10. Для дипептидного производного **59** установлено, что оно может воздействовать на проникновение вируса и связывание с рецептором, а предполагаемой мишенью является НА-белок или клеточные белки, такие как сиаловая кислота.

В целом, выявлены структурные особенности, обеспечивающие высокую противовирусную активность и селективность, что делает данные соединения перспективными для дальнейших исследований.

2.4.2 Противовирусная активность синтезированных производных дитерпеновых кислот *in vitro* в отношении псевдовируса SARS CoV-2

В Государственной лаборатории природных и биомиметических препаратов Школы фармацевтических наук Пекинского университета (State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, School of Pharmaceutical Sciences, Peking University) с использованием псевдовирусных систем (2019-nCoVpp) проведено исследование противовирусной активности синтезированных соединений **15, 20, 41-44, 49-51, 56-59, 133-138, 145-150** и **154** в отношении SARS-CoV-2. Активность соединений оценивали в отношении псевдовируса SARS-CoV-2 на клетках BHK-21-hACE2, в

качестве препарата сравнения использовали амодиахин, эффективный ингибитор проникновения вируса SARS-CoV-2. ДМСО использовали в качестве отрицательного контроля. Набор для подсчета клеток-8 (ССК-8) использовали для анализа их цитотоксичности.

В ходе скрининга выявлено, что среди дитерпеновых гликозилированных триазолов, соединения **136**, **145**, **146** и **154** проявили выраженную противовирусную активность (степень ингибирования >50%). Наиболее эффективным оказалось соединение **145** с $EC_{50}=2.5 \mu\text{M}$ и высоким индексом селективности ($SI=47.1$), что превосходит амодиахин по активности ($IC_{50}=3.2 \mu\text{M}$, $SI >31.5$) (Приложение Б, Таблица Б2).

2.4.3 Противоопухолевая активность некоторых синтезированных α -ацилокси-, α -ациламинокарбоксамидов и бис-тетразолов

Изучение противоопухолевой активности (National Cancer Institute, NCI) производных **33-39**, **45-47**, **52-55**, **60-65**, **92**, **94**, **95**, **97**, **105-107** и **117** проводили в отношении 60 клеточных линий 9 типов рака. Наиболее активные соединения **39**, **64**, **65**, **92**, **94**, **95**, **97** и **106** были исследованы на цитотоксическую активность в отношении тех же 60 клеточных линий в пяти концентрациях (100, 10, 1.0, 0.1 и 0.01 μM). Результаты получены в виде значений GI_{50} (молярная концентрация соединения, вызывающая ингибирование 50 % раковых клеток). С использованием анализа COMPARE выполнено сравнение паттернов селективности тестируемых соединений со стандартными противоопухолевыми средствами известного механизма действия и NCI-активными синтетическими и природными соединениями, которые присутствуют в общедоступных базах данных [233]. Применение этого алгоритма позволило получить предварительную информацию о механизме ингибирования исследуемыми соединениями роста и гибели клеток.

Исследование цитотоксической активности продуктов МКР, полученных с участием дитерпеноидов, выявило ряд перспективных соединений с выраженной антипролиферативной активностью. В серии соединений, синтезированных с

использованием дитерпеновых кислот в качестве карбоксильной компоненты в реакциях Уги и Пассерини, одиннадцать из двадцати протестированных соединений продемонстрировали способность эффективно ингибировать рост раковых клеток. Наибольшую активность проявили производные 1а,4а-дегидрохинопимаровой кислоты **39**, **64** и **65**. Соединение **39** показало выраженную цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50}=0.42 \mu\text{M}$ для линии CCRF-CEM и 1-3 μM для других линий), превосходя по активности 5-фторурацил. Производные **65** и **64** проявили умеренную селективность в отношении клеточных линий лейкемии ($SI=5.49$ и 4.72 соответственно) (Приложение Б, Таблица Б3).

COMPARE-анализ позволил предположить возможные механизмы действия исследуемых соединений. Для производного **39** выявлены корреляции с соединениями, индуцирующими ферроптоз (эпренетапопт), ингибирующими гликолиз (3-бромпировиноградная кислота) и подавляющими активность протеасом (иксазомиб). Соединения **64** и **65** показали слабые корреляции с 6-меркаптопурином и регорафенибом, что не позволило однозначно определить их механизм действия (Приложение Б, Таблица Б4).

Изучение ADMET-свойств показало, что соединения **39** и **65** обладают высокой пероральной биодоступностью (>50%) и благоприятным профилем токсичности, существенно превосходя по этим параметрам доксорубицин. Соединение **64**, хотя и демонстрирует хорошую активность, может ингибировать цитохромы CYP2C9 и CYP3A4, что требует дополнительного изучения его фармакокинетики (Приложение Б, Таблица Б5).

Для соединений, синтезированных в реакциях Уги и азидо-Уги с участием дитерпеноидов в качестве аминной компоненты, первичная оценка цитотоксической активности показала высокую эффективность ингибирования роста клеточных линий раковых клеток для производных **92**, **94**, **95**, **97** и **106**, показавших заметный ингибирующий эффект в отношении большинства линий. При углубленном скрининге этих соединений наиболее выраженную цитотоксическую активность проявили соединения **94**, **95** и особенно *бис*-тетразол

106, продемонстрировавший $GI_{50} < 2 \mu M$ для 42 из 60 тестируемых клеточных линий. Его активность превзошла таковую у сорафениба в отношении линий рака почки, что делает это соединение перспективным кандидатом для дальнейшего изучения (Приложение Б, Таблица Б6). Интересно, что COMPARE-анализ не выявил значимых корреляций для соединения **106** с известными противоопухолевыми препаратами, что может указывать на его уникальный механизм действия. Производные малеопимаровой кислоты **92**, **94** и **95** показали сходный профиль активности с таксановыми препаратами, что позволяет предположить их влияние на процесс сборки микротрубочек. В то же время соединение **97**, содержащее фрагмент дигидрохинопимаровой кислоты, проявило корреляцию с гормональными препаратами, вероятно, благодаря структурному сходству со стероидными соединениями (Приложение Б, Таблица Б4).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале исследованных дитерпеновых производных в качестве новых противоопухолевых агентов. Наиболее перспективные соединения сочетают высокую цитотоксическую активность с благоприятными фармакокинетическими характеристиками и требуют дальнейшего углубленного изучения механизмов их действия и доклинической оценки эффективности.

Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали коммерчески доступные реагенты (чистота $\geq 98\%$). Температуры плавления определяли на микростолике “Rapido PHMK05” (Nagema, Германия). Оптическое поглощение измеряли на поляриметре “Perkin-Elmer 241 MC” (PerkinElmer, США) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ – этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10 % раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100-120 °С в течение 2-3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе Euro EA-3000 (Eurovector, Италия), основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе LCMS-2010 EV (Shimadzu, Япония). Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III (Bruker, США) с рабочей частотой 500.13 МГц (¹H) и 125.47 МГц (¹³C) с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К и импульсном спектрометре Q.One Instruments "Quantum-I Plus" с рабочей частотой 399.85 МГц (¹H) и 100.54 МГц (¹³C) с использованием 5-мм широкополосного датчика с Z-градиентом при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Соединения **12** [40], **17** [144], **18** [144], **23** [145], **25** [154], **66** [168], **72** [169], **80** [174], **81** [175], **82** [176], **83** [177], **89** [179], **90** [178], **91** [178], **104** [179], **121-126** [47,144,224], **151** [222], **152** [228] получали согласно описанным ранее методикам.

Общие методики синтеза

А: Методика синтеза оснований Манниха 2-5, 7-11, 14-16, 19-22, 24, 26-29.
К раствору 1.2 ммоль исходного ди- или сесквитерпеноида и 0.036 г (1.2 ммоль) параформальдегида в 15 мл сухого 1,4-диоксана при перемешивании добавляли 2

ммоль вторичного амина (пирролидина (соединения **2**, **7**, **14**, **26**), морфолина (соединения **3**, **8**, **15**, **19**, **24**, **27**), гомопиперазина (соединения **5**, **10**, **20**, **21**, **29**) или N-метилпиперазина (соединения **4**, **9**, **16**, **22**, **28**) или бензиламина (соединение **11**) и 0.4 ммоль (0.04 г) хлорида меди (I). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов (контроль ТСХ), затем разбавляли 20 мл хлороформа, промывали последовательно 25%-ым водным раствором аммиака, 10%-ым водным раствором соляной кислоты и водой до нейтральной реакции, сушили над CaCl_2 , упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 7:1 до 1:1 в качестве элюента (страницы 102-111).

Б: Методика синтеза α -ацилоксикарбоксамидов 33-39. 0.03 г (1 ммоль) параформальдегида суспендировали в 20 мл безводного MeOH, после чего полученную суспензию перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Далее при перемешивании добавляли 1 ммоль дитерпеновой кислоты (**30** для соединений **33** и **34**, **31** для соединений **35** и **36**, **32** для соединения **37** или **12** для соединений **38** и **39**) и 1.2 ммоль изоцианида (этил 2-изоцианоацетата для соединений **33**, **35** и **38** или 2-морфолиноэтилизоцианата для соединений **34**, **36**, **37** и **39**) раствор перемешивали ещё 72-96 часа (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в водный 2М раствор HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 5:1 до 1:1 в качестве элюента (страницы 112-114).

В: Методика синтеза α -ациламинокарбоксамидов 41-65, 73-76, 78, 79. 0.03 г (1 ммоль) параформальдегида суспендировали в 20 мл безводного MeOH, после чего при перемешивании при температуре 35 °С добавляли 1.2 ммоль амина (*n*-бутиламина для соединений **41**, **48** и **56**, бензиламина для соединений **47**, **53**, **62**, **65** и **73** или 8-аминохинолина для соединения **74**) или метилового эфира соответствующей аминокислоты (глицина для соединений **42**, **45**, **49**, **52**, **57** и **60**, фенилаланина для соединений **43**, **50**, **54**, **58**, **64** и **75** тирозина для соединений **44**,

51, 59 и **76**, гистидина для соединений **55** и **63** или метионина для соединений **46** и **61**). Суспензию перемешивали в течение 1 часа, после чего охлаждали до комнатной температуры. Далее в смесь добавляли 1 ммоль кислотного компонента (**12** для соединений **64** и **65**, **30** для соединений **45-47**, **31** для соединений **48-55**, **32** для соединений **56-63**, **40** для соединений **41-44**, **72** для соединений **73-76** и **77** для соединений **78** и **79**) и 1.2 ммоль изоцианида (этил 2-изоцианоацетата для соединений **45-47**, **52**, **53** и **60-62**, 2-морфолиноэтилизоцианата для соединений **54**, **55** и **63**, 2,6-диметилфенилизоцианида для соединений **41-44**, **48-51**, **56-59**, бензилизоцианида для соединений **78** и **79**, или *трет*-бутилизоцианида для соединений **64**, **65** и **73-76**) и раствор оставляли еще на 120-168 часов. Реакционную смесь выливали в водный 2М раствор HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 9:1 до 1:1 в качестве элюента (страницы 115-127, 129-132).

13-Изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-3-(пирролидин-1-илметил)-4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-тетрадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (2). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 70 % (0.29 г), т.пл. 127-129 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -71° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.67 (3H, с, Н-18), 0.80-0.88 уш.с. (3H, Н-10, Н-10b), 0.91 (3H, д, Н-16, *J* = 7.0 Гц), 0.97 (3H, д, Н-17, *J* = 7.0 Гц), 1.15 (3H, с, Н-19), 1.17-1.65 (7H, м, Н-6, Н-8, Н-9, Н-11), 1.73-1.91 (4H, м, Н-6, Н-5, Н-11), 1.85 (1H, септ, Н-15, *J* = 6.9 Гц), 1.95 (1H, с, Н-4а), 1.98 (1H, с, Н-1а), 2.41-2.49 (4H, м, 2CH₂), 2.61-2.65 (1H, м, Н-12), 2.79-2.92 (4H, м, 2CH₂), 3.45-3.55 (2H, м, CH₂), 5.57 (1H, с, Н-14), 5.48-5.59 (1H, м, Н-2), 10.50 (1H, уш.с., OH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.4, 16.6, 17.0, 17.1, 20.4, 20.4, 20.7, 22.0, 27.3, 32.1, 32.2, 33.2, 36.7, 37.4, 38.4, 39.4, 45.0, 46.9, 48.8, 49.4, 55.2 (2CH₂), 58.1, 58.1, 127.4, 144.6, 146.1, 151.2, 184.4, 198.5, 199.7. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 494.4 C₃₁H₄₄NO₄. Найдено, %: С, 75.41; Н, 8.78; N, 2.84. C₃₁H₄₃NO₄. Вычислено, %: С, 75.42; Н, 8.78; N, 2.84.

13-Изопропил-7,10а-диметил-3-(морфолинометил)-1,4-диоксо-4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-тетрадекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (3). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 76 % (0.31 г), т.пл. 126-128 °С, $[\alpha]_D^{20} -71^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.62 (3H, с, Н-18), 0.72 (3H, уш.с., СН, СН₂), 0.90 (3H, д, Н-16, *J* = 6.9 Гц), 0.98 (3H, д, Н-17, *J* = 6.9 Гц), 1.05 (3H, с, Н-19), 1.15-1.92 (11H, м, СН, СН₂), 2.07 (1H, септ, Н-15, *J* = 6.9 Гц), 2.39 (1H, м, СН), 2.62 (1H, уш.с., Н-1а), 2.64 (1H, уш.с., Н-4а), 2.65-2.67 (4H, м, 2СН₂), 2.95-3.01 (4H, м, 2СН₂), 3.65-3.69 (2H, м, СН₂), 5.38 (1H, с, СН), 6.41 (1H, м, СН), 10.10 (1H, уш.с., ОН). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.9, 16.5, 17.0, 19.8, 20.6, 22.1, 28.3, 32.9, 35.1, 36.7, 37.8, 38.0, 41.1, 42.4, 46.8, 49.1, 51.0, 56.0 (2СН₂), 56.1, 58.0, 58.2, 67.1 (2СН₂), 125.2, 141.6, 143.8, 147.8, 184.4, 198.5, 199.7. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 510.4 C₃₁H₄₄NO₅. Найдено, %: С, 73.06; Н, 8.49; N, 2.75. C₃₁H₄₃NO₅. Вычислено, %: С, 73.05; Н, 8.50; N, 2.75.

13-Изопропил-7,10а-диметил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,4-диоксо-4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-тетрадекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (4). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 61 % (0.25 г), т.пл. 97-99 °С, $[\alpha]_D^{20} -28^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, Н-18), 0.65 (3H, м, СН, СН₂), 0.75 (3H, д, Н-16, *J* = 6.9 Гц), 0.95 (3H, д, Н-17, *J* = 6.9 Гц), 1.03 (3H, с, Н-19), 1.05-1.80 (11H, м, СН, СН₂), 1.98 (1H, септ, Н-15, *J* = 6.8 Гц), 2.25 (3H, с, СН₃), 2.29-2.36 (8H, м, 4СН₂), 2.45 (1H, дт, СН), 2.55 (1H, д, Н-4а), 2.63 (1H, дд, Н-1а), 3.11 (2H, с, СН₂), 5.32 (1H, с, СН), 6.41 (1H, с, Н-2), 10.48 (1H, уш.с., ОН). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.5, 17.0, 19.7, 20.7, 22.2, 28.3, 33.0, 35.1, 36.7, 37.8, 38.1, 41.1, 42.4, 46.6, 46.89, 49.1, 51.0, 56.1, 56.3 (2СН₂), 57.7 (2СН₂), 57.8, 58.1, 125.2, 141.6, 143.9, 147.8, 184.4, 198.6, 199.8. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 523.4 C₃₂H₄₇N₂O₄. Найдено, %: С, 73.53; Н, 8.89; N, 5.37. C₃₂H₄₆N₂O₄. Вычислено, %: С, 73.53; Н, 8.87; N, 5.36.

3-((1,4-Диазепан-1-ил)метил)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-тетрадекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (5). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 62 % (0.25 г),

т.пл. 117-119 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -43° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.61 (3H, с, Н-18), 0.80-0.83 (3H, м, СН, СН₂), 0.90 (3H, д, Н-16, *J* = 7.0 Гц), 0.98 (3H, д, Н-17, *J* = 7.0 Гц), 1.08 (3H, с, Н-19), 1.12-1.91 м (17H, м, СН, СН₂), 1.95 (1H, септ, Н-15, *J* = 6.9 Гц), 1.96 (1H, уш.с., Н-4а), 1.98 (1H, уш.с., Н-1а), 2.25-2.40 (3H, м, СН, СН₂), 2.87-2.90 (4H, м, 2СН₂), 5.42 (1H, с, СН), 6.42-6.45 (1H, м, Н-2), 8.31 (2H, уш.с., NH, OH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.4, 16.6, 17.1, 20.4, 20.7, 22.0, 27.2, 32.0, 32.1, 36.7, 37.0, 38.4, 39.4, 41.1, 42.5, 46.9, 47.1, 48.7, 48.8, 49.4, 55.2, 56.7, 58.0, 58.3, 62.4, 127.5, 146.4, 147.5, 151.2, 184.0, 198.7, 199.6. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 523.4 C₃₂H₄₇N₂O₄. Найдено, %: С, 73.52; Н, 8.88; N, 5.37. C₃₂H₄₆N₂O₄. Вычислено, %: С, 73.53; Н, 8.87; N, 5.36.

13-Изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-3-(пирролидин-1-илметил)-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12-додекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (7). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 70 % (0.29 г), т.пл. 136-138 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -35° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.63 (3H, с, Н-18), 0.91-0.99 (3H, м, СН, СН₂), 1.00 (3H, д, Н-16, *J* = 6.7 Гц), 1.02 (3H, д, Н-17, *J* = 6.7 Гц), 1.23 (3H, с, Н-19), 1.25-1.65 (11H, м, СН, СН₂), 1.85 (1H, септ, Н-15, *J* = 6.9 Гц), 1.98-2.01 (4H, м, 2СН₂), 2.45-2.51 (4H, м, 2СН₂), 2.70-3.01 (2H, м, СН₂), 4.11 (1H, уш.с., СН), 5.25 (1H, уш.с., СН), 5.62 (1H, уш.с., Н-2), 9.95 (1H, уш.с., OH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.4, 16.6, 17.2, 20.4, 20.5, 20.7 (2СН₂), 21.9, 27.2, 31.8, 32.0, 36.3, 36.6, 36.7, 36.8, 39.4, 49.3, 49.4, 51.8, 51.9 (2СН₂), 55.3, 99.2, 127.6, 146.9, 149.5, 151.4, 155.3, 181.2, 182.9, 184.6. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 492.4 C₃₁H₄₂NO₄. Найдено, %: С, 75.74; Н, 8.42; N, 2.83. C₃₁H₄₁NO₄. Вычислено, %: С, 75.73; Н, 8.41; N, 2.85.

13-Изопропил-7,10а-диметил-3-(морфолинометил)-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12-додекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (8). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 68 % (0.28 г), т.пл. 141-143 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -38° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.67 (3H, с, Н-18), 0.82-0.92 (3H, м, СН, СН₂), 1.01 (3H, д, Н-16, *J* = 7.0 Гц), 1.05 (3H, д, Н-17, *J* = 7.1 Гц), 1.15 (3H, с, Н-19), 1.17-1.85 (11H, м, СН, СН₂), 1.89 (1H, септ, Н-15, *J* = 6.9 Гц), 2.43-2.56 (4H, м, 2СН₂), 3.25-3.41 (4H, м, 2СН₂), 3.82 (2H, уш.с., СН₂), 4.15

(1H, уш.с., CH), 5.55 (1H, уш.с., CH), 5.62 (1H, уш.с., H-2), 10.18 (1H, уш.с., OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.3, 16.6, 17.1, 20.4, 20.6, 22.0, 27.4, 31.7, 32.0, 36.6, 36.7, 38.4, 39.4, 46.9, 48.8, 49.3, 49.4, 55.2 (2 CH_2), 58.5, 66.5 (2 CH_2), 99.1, 127.4, 150.0, 151.5, 153.4, 154.2, 182.4, 182.6, 184.7. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 508.4 $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{NO}_4$. Найдено, %: С, 73.34; Н, 8.13; N, 2.77. $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 73.34; Н, 8.14; N, 2.76.

13-Изопропил-7,10а-диметил-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12-додекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (9). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 64 % (0.26 г), т.пл. 101-103 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +68^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.76 (3H, с, H-18), 0.90-0.95 (3H, м, CH, CH_2), 0.99 (3H, д, H-16, $J = 7.0$ Гц), 1.01 (3H, д, H-17, $J = 7.0$ Гц), 1.20 (3H, с, H-19), 1.30-1.98 (11H, м, CH, CH_2), 1.98 (1H, септ, H-15, $J = 7.0$ Гц), 2.38-2.45 (4H, м, 2 CH_2), 2.14-2.20 (3H, с, CH_3), 2.95-3.15 (4H, м, 2 CH_2), 3.65 (2H, уш.с., CH_2), 4.13 (1H, уш.с., CH), 5.51 (1H, уш.с., CH), 5.67 (1H, уш.с., H-2), 9.89 (1H, уш.с., OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.7, 16.1, 17.6, 20.4, 20.9, 21.9, 27.7, 31.8, 32.1, 37.5, 38.6, 39.4, 39.5, 46.7, 47.3, 49.9, 55.2 (2 CH_2), 55.3 (2 CH_2), 55.8, 56.5, 67.07, 109.2, 127.4, 148.1, 151.3, 152.1, 156.5, 180.1, 183.0, 184.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 521.7 $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С, 73.83; Н, 8.51; N, 5.38. $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 73.81; Н, 8.52; N, 5.38.

3-((1,4-Диазепан-1-ил)метил)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12-додекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (10). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 76% (0.31 г), т.пл. 120-122 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +24^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.75 (3H, с, H-18), 0.81-0.89 (3H, м, CH, CH_2), 0.92 (3H, д, H-16, $J = 7.0$ Гц), 0.95 (3H, д, H-17, $J = 7.0$ Гц), 1.10 (3H, с, H-19), 1.22-1.81 (17H, м, CH, CH_2), 1.95 септ (1H, септ, H-15, $J = 6.9$ Гц), 2.25-2.40 (2H, м, CH_2), 2.87-2.90 (4H, м, 2 CH_2), 4.20 (1H, с, CH), 5.05 (1H, с, CH), 5.85 (1H, с, H-2), 10.24 (2H, уш.с., NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.4, 16.6, 17.1, 20.4, 20.7, 22.0, 25.5, 27.2, 32.0, 32.1, 36.7, 37.0, 38.4, 39.4, 46.9 (2 CH_2), 48.8, 49.4, 55.0, 55.1, 58.2, 64.9, 65.1, 99.5, 127.5, 146.4, 147.5, 151.2, 156.3, 180.4, 182.9, 184.0. Масс-спектр (ХИАД) m/z

$[M+H]^+$ 521.4 $C_{32}H_{45}N_2O_4$. Найдено, %: С, 73.82; Н, 8.52; N, 5.36. $C_{32}H_{44}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 73.81; Н, 8.52; N, 5.38.

3-((Бензиламино)метил)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12-додекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоновая кислота (11). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 89 % (0.37 г), т.пл. 105-107 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -30° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.63 (3H, с, Н-18), 0.91-0.99 (3H, м, СН, CH_2), 1.00 (3H, д, Н-16, $J = 6.7$ Гц), 1.02 (3H, д, Н-17, $J = 6.7$ Гц), 1.23 (3H, с, Н-19), 1.25-2.05 (11H, м, СН, CH_2), 2.55 (1H, септ, Н-15, $J = 6.9$ Гц), 2.95 (1H, уш.с, СН), 4.10-4.20 (4H, м, $2CH_2$), 5.25 (1H, уш.с, СН), 5.62 (1H, уш.с, Н-2), 6.05 (1H, с, NH), 7.25-7.30 (5H, м, Н-Ar), 9.05 (1H, уш.с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 16.4, 16.6, 17.2, 20.4, 20.7, 22.00, 27.2, 29.7, 32.1, 36.7, 37.2, 38.4, 38.7, 39.4, 43.8, 46.9, 48.8, 49.3, 55.2, 96.1, 127.5, 127.9 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 136.2 (C-Ar), 146.2, 147.3, 151.1, 157.1, 180.1, 182.2, 184.8. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 528.7 $C_{34}H_{42}NO_4$. Найдено, %: С, 77.39; Н, 7.84; N, 2.64. $C_{34}H_{41}NO_4$. Вычислено, %: С, 77.39; Н, 7.83; N, 2.65.

Диметил-1-гидрокси-14-изопропил-4,8,11а-триметил-2-(пирролидин-1-илметил)-5,6,7,7а,8,9,10,11,11а,11b,12,13-додекагидро-5с,13-этенотропан-2-карбоксилат (14). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 70 % (0.32 г), т.пл. 53-55 °С, $[\alpha]_D^{20}$ +19° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.77 (3H, с, Н-18), 0.89-0.93 (1H, м, СН), 1.00 (3H, д, Н-17, $J = 7.0$ Гц), 1.04 (3H, д, Н-16, $J = 7.0$ Гц), 1.16 (3H, с, Н-19), 1.22-1.72 (14H, м, СН, CH_2), 1.91-1.93 (1H, м, СН), 2.42-2.48 (1H, м, СН), 2.61-2.69 (6H, м, $3CH_2$), 2.63 (3H, с, CH_3), 3.72 (3H, с, CH_3), 3.89 (3H, с, CH_3), 4.15-4.20 (2H, м, CH_2), 4.32 (1H, с, СН), 5.67 (1H, с, СН), 9.05 (1H, уш.с., OH), 10.20 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 14.8, 16.5, 16.9, 17.2, 20.3, 20.5, 22.1, 24.0, 28.2, 29.7, 32.1, 33.3, 36.1, 36.9, 38.4, 46.7, 47.3, 49.9, 50.9, 51.3, 55.0, 57.7, 60.5 ($2CH_2$), 108.3, 109.2, 122.3, 127.6, 131.9, 132.5, 143.0, 148.8, 153.4, 161.2, 165.7, 179.6. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 603.7 $C_{37}H_{51}N_2O_5$. Найдено, %: С, 73.80; Н, 8.31; N, 4.54. $C_{37}H_{50}N_2O_5$. Вычислено, %: С, 73.72; Н, 8.36; N, 4.65.

Диметил-1-гидрокси-13-изопропил-7,10а,2'-триметил-2-(морфолинометил)додекагидро-4b,12-этенотенофенантро[2,1-г]индол-7,1'-дикарбоксилат (15). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 81 % (0.37 г), т.пл. 123-125 °С, $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.77 (3H, с, Н-18), 0.89-0.93 (1H, м, СН), 1.00 (3H, д, Н-17, *J* = 7.0 Гц), 1.04 (3H, д, Н-16, *J* = 7.0 Гц), 1.16 (3H, с, Н-19), 1.22-1.72 (10H, м, СН, СН₂), 1.91-1.93 (1H, м, СН), 2.42-2.48 (1H, м, СН), 2.61-2.69 (2H, м, СН₂), 2.63 (3H, с, СН₃), 2.93-3.01 (4H, м, 2СН₂), 3.72 (3H, с, СН₃), 3.65-3.77 (4H, м, 2СН₂), 3.89 (3H, с, СН₃), 4.15-4.20 (2H, м, СН₂), 4.32 (1H, с, СН), 5.67 (1H, с, СН), 9.05 (1H, уш.с., ОН), 10.20 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.8, 16.5, 16.9, 17.2, 20.3, 20.5, 22.1, 28.2, 29.7, 32.1, 33.3, 36.1, 36.9, 38.4, 46.7, 47.3, 49.9, 50.9, 51.3, 52.6 (2СН₂), 55.0, 57.7, 66.8 (2СН₂), 108.3, 109.2, 122.3, 127.6, 131.9, 132.5, 143.0, 148.8, 153.4, 161.2, 165.7, 179.6. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 618.7 C₃₇H₅₁N₂O₆. Найдено, %: С, 71,80; Н, 8,16; N, 4,50. C₃₇H₅₀N₂O₆. Вычислено, %: С, 71,82; Н, 8,14; N, 4,53.

Диметил-1-гидрокси-14-изопропил-4,8,11а-триметил-2-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)-5,6,7,7а,8,9,10,11,11а,11b,12,13-додекагидро-5с,13-этенотенофенантро[2,1-г]индол-3,8-дикарбоксилат (16). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 74 % (0.33 г), т.пл. 123-125 °С, $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.77 (3H, с, Н-18), 0.89-0.93 (1H, м, СН), 1.00 (3H, д, Н-17, *J* = 7.0 Гц), 1.04 (3H, д, Н-16, *J* = 7.0 Гц), 1.16 (3H, с, Н-19), 1.22-1.72 (10H, м, СН, СН₂), 1.91-1.93 (1H, м, СН), 2.16 (3H, с, СН₃), 2.30-2.36 (4H, м, 2СН₂), 2.42-2.48 (5H, м, СН, СН₂), 2.61-2.69 (2H, м, СН₂), 2.63 (3H, с, СН₃), 3.72 (3H, с, СН₃), 3.89 (3H, с, СН₃), 4.15-4.20 (2H, м, СН₂), 4.32 (1H, с, СН), 5.67 (1H, с, СН), 9.05 (1H, уш.с., ОН), 10.20 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.8, 16.5, 16.9, 17.2, 20.3, 20.5, 22.1, 28.2, 29.7, 32.1, 33.3, 36.1, 36.9, 38.4, 46.5, 46.7, 47.3, 49.9, 50.9, 51.3, 54.8 (2СН₂), 55.0, 57.4 (2СН₂), 57.7, 108.3, 109.2, 122.3, 127.6, 131.9, 132.5, 143.0, 148.8, 153.4, 161.2, 165.7, 179.6. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 632.8 C₃₈H₅₄N₃O₅. Найдено, %: С, 72.15; Н, 8.54; N, 6.70. C₃₈H₅₃N₃O₅. Вычислено, %: С, 72.23; Н, 8.46; N, 6.65.

12-Изопропил-6,9а-диметил-N-(4-морфолинобут-2-ин-1-ил)-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9, 9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотетрагидро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (19). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 80 % (0.35 г), т.пл. 66-68 °С, $[\alpha]_D^{20} +24^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, Н-20), 0.65-0.90 (3H, м, Н-1, Н-2), 0.93 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 0.98 (3H, д, Н-19, *J* = 7.0 Гц), 1.17 (3H, с, Н-21), 1.18-1.81 (11H, м, Н-1, Н-3, Н-5, Н-6, Н-7, Н-9, Н-11), 2.01 (4H, с, 2CH₂), 2.25 (1H, д, Н-17, *J* = 8.4 Гц), 2.43 (1H, дт, Н-16, *J* = 3.0, 14.0 Гц), 2.80 (1H, д, Н-15, *J* = 8.4 Гц), 3.15 (4H, с, 2CH₂), 3.18 (1H, д, Н-12, *J* = 8.4 Гц), 3.62 (2H, уш.с, CH₂), 4.80 (2H, с, CH₂), 5.58 (1H, с, Н-14), 6.05 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 16.6, 16.7, 19.9, 20.5, 20.9, 27.1, 29.7, 32.7, 34.7, 35.6, 36.6, 37.6, 37.7, 40.2, 45.6, 47.3, 47.4, 49.6, 52.2 (2CH₂), 53.1, 53.3, 66.5 (2CH₂), 76.9, 81.5, 125.1, 147.9, 171.1, 172.8, 178.1. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 537.8 C₃₂H₄₅N₂O₅. Найдено, %: С, 71.61; Н, 8.26; N, 5.22. C₃₂H₄₄N₂O₅. Вычислено, %: С, 71.64; Н, 8.30; N, 5.15.

N-(4'-(диазепанил)бут-2'-ин-1'-ил)-13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксотетрадекагидро-1Н-8,12-этенотетрагидро[1,2-с]фуран-4-карбоксамид (20). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 56 % (0.24 г), т.пл. 141-143 °С, $[\alpha]_D^{20} +89^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, Н-20), 0.65-0.90 (3H, м, Н-1, Н-2), 0.93 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 0.98 (3H, д, Н-19, *J* = 7.0 Гц), 1.17 (3H, с, Н-21), 1.20-1.81 (15H, м, CH, CH₂), 2.25 (1H, д, Н-17, *J* = 8.4 Гц), 2.43 (1H, дт, Н-16, *J* = 3.0, 14.0 Гц), 2.45-2.48 (6H, м, 3CH₂), 2.60 (1H, д, Н-15, *J* = 8.4 Гц), 2.82-2.86 (2H, м, CH₂), 3.18 (1H, д, Н-12, *J* = 8.4 Гц), 3.98-4.10 (2H, м, CH₂), 5.39 (1H, с, Н-14), 5.90 (2H, уш. с, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.7, 17.1, 20.1, 20.7, 21.0, 27.2, 27.6, 29.6, 32.6, 32.7, 35.2, 35.7, 36.7, 37.8, 37.9 (2CH₂), 40.5, 45.0, 46.7, 50.0, 52.5, 53.8, 60.4 (2CH₂), 70.9, 71.6, 79.8, 124.6, 147.1, 176.0, 177.2, 178.3. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 551.0 C₃₃H₄₈N₃O₄. Найдено, %: С, 72.06; Н, 8.60; N, 7.65. C₃₃H₄₇N₃O₄. Вычислено, %: С, 72.10; Н, 8.62; N, 7.64.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)бут-2-ин-1-ил 12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотетрагидро[1,2-с]фуран-6-карбоксилат (21). Синтез осуществлялся по

методу А. Выход 82 % (0.35 г), т.пл. 75-77 °С, $[\alpha]_D^{20} +81^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.65-0.90 (3H, м, CH₂), 0.95 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 0.97 (3H, д, Н-19, *J* = 7.0 Гц), 1.17 (3H, с, Н-21), 1.18-1.21 (2H, м, CH₂), 1.34–1.81 (17H, м, CH, CH₂), 2.20 (3H, с, CH₃), 2.38 (1H, д, Н-12, *J* = 8.4 Гц), 2.40-2.49 (3H, м, 3CH), 2.98-3.09 (2H, м, CH₂), 4.58-4.60 (2H, м, CH₂), 5.50 (1H, с, Н-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 16.7, 16.9, 19.9, 20.5, 21.6, 27.1, 28.0, 32.7, 34.7, 35.6, 36.5, 37.6, 37.9, 40.3, 44.6, 45.6, 46.6, 47.1, 49.2, 53.0, 53.2, 57.5 (2CH₂), 67.1 (2CH₂), 82.3 (2CH₂), 125.2, 148.2, 170.9, 172.7, 177.7. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 551.7 C₃₃H₄₇N₂O₅. Найдено, %: С, 71.97; Н, 8.42; N, 5.09. C₃₃H₄₆N₂O₅. Вычислено, %: С, 72.01; Н, 8.40; N, 5.09.

4-(1,4-Диазепан-1-ил)бут-2-ин-1-ил 12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3b,11-этенотенофантро[1,2-с]фуран-6-карбоксилат (22). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 78 % (0.34 г), т.пл. 73-75 °С, $[\alpha]_D^{20} +35^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, Н-20), 0.65-0.90 (3H, м, CH₂), 0.93 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 0.98 (3H, д, Н-19, *J* = 7.0 Гц), 1.17 (3H, с, Н-21), 1.20-1.81 (15H, м, CH, CH₂), 2.25 (1H, д, Н-17, *J* = 8.4 Гц), 2.43 (1H, дт, Н-16, *J* = 3.0, 14.0 Гц), 2.45-2.48 (6H, м, 3CH₂), 2.60 (1H, д, Н-15, *J* = 8.4 Гц), 2.82-2.86 (2H, м, CH₂), 3.18 (1H, д, Н-12, *J* = 8.4 Гц), 3.98-4.10 (2H, м, CH₂), 5.39 (1H, с, Н-14), 5.90 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.7, 17.1, 20.1, 20.7, 21.0, 27.2, 27.6, 29.6, 32.6, 32.7, 35.2, 35.7, 36.7, 37.8, 37.9 (2CH₂), 40.5, 45.0, 46.7, 49.9, 52.5, 53.8, 60.4 (2CH₂), 70.9, 71.6, 79.8, 124.6, 147.1, 176.0, 177.2, 178.3. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 551.7 C₃₃H₄₇N₂O₅. Найдено, %: С, 71.97; Н, 8.42; N, 5.09. C₃₃H₄₆N₂O₅. Вычислено, %: С, 71.93; Н, 8.43; N, 5.09.

4-Морфолинобут-2-ин-1-ил (3,6,9-триметилдекагидро-12Н-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-і]изохромен-10-ил)сукцинат (24). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 75 % (0.32 г), т.пл. 46-48 °С, $[\alpha]_D^{20} -16^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.67 (3H, д, Н-15, *J* = 7.1 Гц), 0.89 (3H, д, Н-14, *J* = 6.4 Гц), 0.88-1.02 (2H, м, Н-7), 1.19 (1H, дд, Н-5а, *J* = 11.3, 6.4 Гц), 1.29 (3H, с, Н-13), 1.27–1.67 (5H, м, Н-5, Н-6, Н-8, Н-8а), 1.75 (1H, дкв, Н-5, *J* = 10.3,

3.5 Гц), 2.18 (2H, тд, H-4, $J = 13.9, 3.9$ Гц), 2.18–2.23 (1H, м, H-9), 2.58–2.63 (4H, м, H-18, H-19), 2,62 (4H, т, 2CH₂, $J = 3.5, 4.2$ Гц), 5.82 (1H, д, H-10, $J = 9.7$ Гц), 3.40 (2H, с, CH₂), 3,75 (4H, т, 2CH₂, $J = 4.4, 4.3$ Гц), 4.69 (2H, с, CH₂), 5.65 (1H, с, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 12.0, 16.1, 26.1, 29.1, 29.2, 29.8, 30.7, 32.4, 36.1, 36.5, 36.6, 46.7, 46.8, 50.6, 51.3 (2CH₂), 52.3, 65.9 (2CH₂), 79.7, 80.8, 81.6, 91.3, 95.6, 103.9, 171.8, 175.5. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 522.8 C₂₇H₄₀NO₉. Найдено, %: С, 62.25; Н, 6.94; N, 2.80. C₂₇H₃₉NO₉. Вычислено, %: С, 62.17; Н, 7.54; N, 2.69.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-N-[2'-(2H-пирролидин-3'-ил) метил]-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-е]изоиндол-4-карбоксилат (26). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 70 % (0.28 г), т.пл. 55-57 °С, $[\alpha]_D^{20} -25^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.60 (3H, с, H-20), 0.80-0.87 (1H, м, CH₂), 0.89 (3H, д, H-18, $J = 6.7$ Гц), 0.98 (3H, д, H-19, $J = 7.0$ Гц), 1.11 (3H, с, H-21), 1.18-1.81 (16H, м, CH, CH₂), 2.08-2.18 (1H, м, H-17), 2.41-2.49 (1H, м, CH₂), 2.60 (1H, уш.с., H-16), 2.73-2.80 (4H, м, 2CH₂), 2.92-3.05 (2H, м, 2CH), 3.60 (3H, с, CH₃), 3.66-3.76 (2H, м, CH₂), 5.45 (1H, с, H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.8, 17.1, 19.6, 20.7, 21.8, 23.4 (2CH₂), 27.6, 32.7, 35.2, 35.6, 35.7, 36.7, 38.1, 40.3, 45.3, 47.2, 49.5 (2CH₂), 51.0, 52.0, 52.4, 54.0, 54.3, 124.4, 147.1, 171.0, 172.8, 179.2. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 497.4 C₃₀H₄₅N₂O₄. Найдено, %: С, 72.54; Н, 8.95; N, 5.64. C₃₀H₄₄N₂O₄. Вычислено, %: С, 72.55; Н, 8.93; N, 5.64.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-N-[2'-(2H-морфолинометил)]-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-е]изоиндол-4-карбоксилат (27). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 74 % (0.30 г.). т.пл. 64-66 °С, $[\alpha]_D^{20} -53^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, H-20), 0.81-0.86 (1H, м, CH₂), 0.87 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 0.96 (3H, д, H-19, $J = 7.0$ Гц), 1.13 (3H, с, H-21), 1.15-1.85 (12H, м, CH, CH₂), 2.10-2.34 (3H, м, CH, CH₂), 2.39-2.70 (4H, м, 2CH₂), 2.80 (1H, уш.с., H-15), 3.05 (1H, уш.с., H-12, $J = 8.4$ Гц), 3.54 (3H, с, CH₃), 3.55-3.76 (4H, м, 2CH₂), 4.25 д (2H, м, CH₂), 5.40 (1H, уш.с., H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.7, 17.0, 19.6, 20.7, 21.8, 27.4, 32.6, 35.3, 35.7, 36.7, 37.7, 38.1, 40.7, 45.3, 47.1, 49.5, 50.7 (2CH₂), 52.0, 52.3, 54.4, 59.5, 66.6 (2CH₂),

125.1, 148.1, 171.1, 172.7, 179.1. Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 513.4 $C_{30}H_{45}N_2O_5$. Найдено, %: С, 70.26; Н, 8.64; N, 5.48. $C_{30}H_{44}N_2O_5$. Вычислено, %: С, 70.28; Н, 8.66; N, 5.46.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-N-[2'-(2Н-метилпиперазин-3'-ил)метил]- 23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-е]изоиндол-4-карбоксилат (28). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 82 % (0.33 г). т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -10° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.52 (3Н, с, Н-20), 0.75 (1Н, с, CH_2), 0.96 (3Н, д, Н-18, $J = 6.8$ Гц), 0.98 (3Н, д, Н-19, $J = 7.1$ Гц), 1.12 (3Н, с, Н-21), 1.18-1.81 (12Н, м, СН, CH_2), 2.18-2.23 (2Н, м, СН, CH_2), 2.30-2.62 (9Н, м, СН, CH_2), 2.71 (1Н, уш.с., Н-15), 2.94 (1Н, с, Н-12), 3.58 (3Н, с, CH_3), 3.60-3.70 (3Н, д, CH_3), 4.11-4.16 (2Н, м, CH_2), 5.35 (1Н, уш.с., Н-14). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.03, 19.9, 20.7, 21.8, 27.5, 32.6, 35.3, 35.5, 36.7, 37.7, 38.1, 40.8, 45.1, 49.5, 50.1, 51.9, 52.0, 52.3, 54.2, 54.8 (2 CH_2), 59.2, 67.1 (2 CH_2) 124.5, 147.1, 171.0, 172.7, 179.1. Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 526.4. $C_{31}H_{48}N_3O_4$ Найдено, %: С, 70.84; Н, 9.02; N, 7.96. $C_{31}H_{47}N_3O_4$. Вычислено, %: С, 70.82; Н, 9.01; N, 7.99.

Метил-13-[2'-(3',6'-дiazепан-3'-ил)метил]-изопропил-4,10-диметил - 23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-е]изоиндол-4-карбоксилат (29). Синтез осуществлялся по методу А. Выход 76 % (0.30 г). т.пл. 62-64 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -56° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.50 (3Н, с, Н-20), 0.80-0.85 (1Н, м, CH_2), 0.86 (3Н, д, Н-18, $J = 6.9$ Гц), 0.95 (3Н, д, Н-19, $J = 7.0$ Гц), 1.11 (3Н, с, Н-21), 1.19-1.81 (14Н, м, СН, CH_2), 2.18-2.23 (1Н, м, СН), 2.46-2.54 (6Н, м, СН, CH_2), 2.65-2.69 (2Н, м, CH_2), 2.79 (1Н, уш.с., Н-15), 3.04 (1Н, с, Н-12), 3.10 (2Н, м, CH_2), 3.50-3.54 (2Н, м, CH_2), 3.60 (3Н, с, CH_3), 5.45 (1Н, с, Н-14), 8.31 (1Н, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.5, 16.7, 17.0, 20.0, 20.7, 21.8, 27.6, 32.8, 34.8, 35.2, 35.5, 35.7, 36.7, 38.1, 45.6, 45.7, 45.8, 46.5, 46.7, 49.2, 49.5, 52.0, 53.3, 53.7, 54.0, 67.1, 124.5, 147.2, 171.0, 173.3, 179.1. Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 526.4 $C_{31}H_{48}N_3O_4$. Найдено, %: С, 70.81; Н, 9.02; N, 7.97. $C_{31}H_{47}N_3O_4$. Вычислено, %: С, 70.82; Н, 9.01; N, 7.99.

2-((2-Этоксид-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксилат (33). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 75 % (0.23 г), т.пл. 62-64 °С, $[\alpha]_{D}^{20} +51^{\circ}$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98–1.20 (4H, м, H-3, H-5, H-14), 1.18 (3H, с, H-20), 1.20 (3H, с, H-16), 1.22 (3H, с, H-15), 1.24 (3H, с, H-19), 1.40 (3H, с, CH₃), 1.45–2.37 (4H, м, H-1, H-2), 2.75–3.00 (4H, м, H-6, H-7), 4.53–5.10 (6H, м, 3CH₂), 5.55 (1H, уш.с., NH), 6.85 (1H, с, H-17), 7.00 (1H, д, H-12, $J = 7.5$ Гц), 7.18 (1H, д, H-11, $J = 7.5$ Гц). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.2, 18.8, 19.5, 22.1, 24.6, 25.4, 31.9, 33.6, 36.2, 37.7, 41.2, 45.4, 47.3, 51.4, 53.2, 61.4, 61.5, 123.7, 124.0, 135.1, 136.3, 145.6, 146.9, 169.4 (C=O), 169.6 (C=O), 179.7 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 444.3 C₂₆H₃₈NO₅. Найдено: С, 70.35; Н, 8.39; N, 3.20. C₂₆H₃₇NO₅. Вычислено, %: С, 70.40; Н, 8.41; N, 3.16.

2-((2-Морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксилат (34). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 77 % (0.24 г), т.пл. 53-55 °С, $[\alpha]_{D}^{20} +8^{\circ}$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98–1.20 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, H-20), 1.20 (3H, с, H-16), 1.22 (3H, с, H-15), 1.24 (3H, с, H-19), 1.45–2.07 (8H, м, 4CH₂), 2.35–3.00 (4H, м, H-6, H-7), 3.80–4.80 (10H, м, 5CH₂), 7.15 (1H, с, CH), 7.18 (1H, д, H-12, $J = 7.5$ Гц), 7.28 (1H, д, H-11, $J = 7.5$ Гц), 7.98 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.1, 18.8, 19.5, 23.7, 24.6, 25.4, 30.2, 32.5, 33.6, 36.5, 37.1, 37.2, 37.7, 43.6, 60.2, 60.8, 61.0, 61.2, 61.4, 61.5, 123.5, 125.1, 130.6, 132.7, 146.9, 153.0, 169.6 (C=O), 179.7 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 471.3 C₂₈H₄₃N₂O₄. Найдено: С, 71.50; Н, 8.99; N, 6.00. C₂₈H₄₂N₂O₄. Вычислено, %: С, 71.46; Н, 9.00; N, 5.95.

2-((2-Этоксид-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксилат (35). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 81 % (0.32 г), т.пл. 55-57 °С, $[\alpha]_{D}^{20} +21^{\circ}$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃+MeOD, 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-20), 0.81–0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.21

(3H, с, CH₃), 1.24–1.95 (12H, м, CH, CH₂), 2.65 (1H, д, H-1a, $J = 6.8$ Гц), 2.95–3.05 (2H, м, 2CH), 3.15 (1H, с, H-12), 3.50–4.10 (4H, м, 2CH₂), 4.50–4.65 (2H, м, CH₂), 5.50 (1H, уш. с, H-14), 7.95 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃+MeOD, 125.5 МГц): 15.8, 17.2, 18.6, 19.9, 20.6, 21.9, 22.0, 27.1, 29.6, 32.7, 34.9, 35.7, 35.8, 37.6, 38.0, 39.1, 45.7, 46.6, 49.7, 53.0, 53.4, 61.0, 63.5, 125.2, 148.0, 171.2 (C=O), 173.0 (C=O), 173.8 (C=O), 178.7 (C=O), 181.9 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 544.4 C₃₀H₄₂NO₈. Найдено: С, 66.32; Н, 7.63; N, 2.54. C₃₀H₄₁NO₈. Вычислено, %: С, 66.28; Н, 7.60; N, 2.58.

2-((2-Морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3b,11-этенотенофантро[1,2-с]фуран-6-карбоксилат (36). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 82 % (0.33 г), т.пл. 48-50 °С, $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃+MeOD, 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-20), 0.81–0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.24–1.95 (16H, м, CH, CH₂), 2.65 (1H, д, H-1a, $J = 6.8$ Гц), 2.95–3.05 (2H, м, 2CH), 3.15 (1H, с, H-12), 3.50–4.10 (8H, м, 4CH₂), 5.49 (2H, уш.с., CH₂), 5.65 (1H, уш.с., H-14), 7.95 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃+MeOD, 125.5 МГц): 15.8, 17.2, 18.6, 19.9, 20.6, 21.9, 22.0, 27.1, 29.6, 32.7, 34.9, 35.7, 35.8, 37.6, 38.0, 39.1, 45.7, 46.6, 49.7, 52.7, 53.0, 53.2, 53.4, 63.2, 66.7, 66.7, 125.2, 148.0, 171.2 (C=O), 173.0 (C=O), 173.7 (C=O), 178.7 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 571.4 C₃₂H₄₇N₂O₇. Найдено: С, 67.32; Н, 8.15; N, 4.94. C₃₂H₄₆N₂O₇. Вычислено, %: С, 67.34; Н, 8.12; N, 4.91.

2-((2-Морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоксилат (37). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 79 % (0.32 г), т.пл. 92-94 °С, $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, H-18), 0.61–0.90 (2H, м, H-6), 0.98 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, H-17, $J = 6.9$ Гц), 1.18 (3H, с, H-19), 1.28–1.92 (6H, м, H-5, H-6b, H-8), 2.14–2.25 (11H, м, H-2, H-3, H-9, H-10, H-10b, H-11, H-15), 2.62–3.25 (11H, м, CH, CH₂), 3.60–3.80 (4H, м, 2CH₂), 5.40 (1H, уш.с., H-14), 5.60–5.75 (2H, м, CH₂), 6.25

(1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.9, 16.4, 16.7, 16.9, 19.9, 20.8, 21.8, 25.4, 27.7, 32.9, 34.7, 35.1, 36.7, 37.0, 37.7, 38.9, 39.2, 41.5, 49.0, 49.3, 50.6, 52.0, 54.9, 55.9, 56.0, 58.7, 60.5, 60.6, 125.4, 147.4, 179.1 (C=O), 184.8 (C=O), 208.9 (C=O), 210.1 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 583.9 $\text{C}_{34}\text{H}_{51}\text{N}_2\text{O}_6$. Найдено: С, 70.00; Н, 8.60; N, 4.89. $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 70.07; Н, 8.65; N, 4.81.

2-((2-Этоксид-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12-додекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоксилат (38). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 80 % (0.33 г), т.пл. 75-77 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +14^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.66 (3H, с, Н-18), 0.68–0.73 (3H, м, СН, CH_2), 0.90 (3H, д, Н-16, $J = 6.9$ Гц), 0.94 (3H, д, Н-17, $J = 6.9$ Гц), 1.15 (3H, с, Н-19), 1.20 (3H, с, CH_3), 1.18–1.32 (3H, м, СН, CH_2), 1.40–1.68 (6H, м, CH_2), 2.35–2.99 (1H, м, СН), 3.23 (2H, м, CH_2), 3.80 (4H, м, 2CH_2), 4.10 (1H, уш.с., СН), 4.50-4.65 (2H, м, CH_2), 5.55 (1H, уш.с, NH), 5.60 (1H, с, СН), 6.50 (2H, дд, Н-2, Н-3, $J = 6.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.3, 16.5, 16.7, 17.1, 20.2, 20.5, 21.7, 27.0, 32.3, 36.4, 37.8, 38.5, 39.0, 39.4, 47.1, 49.1, 49.3, 54.9, 56.0, 60.6, 60.7, 125.4, 133.6, 137.6, 149.6, 150.7, 152.8, 169.9 (C=O), 170.8 (C=O), 179.1 (C=O), 184.7 (C=O), 185.3 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 552.9 $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{NO}_7$. Найдено: С, 69.62; Н, 7.48; N, 2.58. $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С, 69.67; Н, 7.49; N, 2.54.

2-((2-Морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12-додекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоксилат (39). Синтез осуществлялся по методу Б. Выход 75 % (0.31 г), т.пл. 109-111 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +20^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.64 (3H, с, Н-18), 0.68–0.73 (3H, м, СН, CH_2), 0.90 (3H, д, Н-16, $J = 6.9$ Гц), 0.94 (3H, д, Н-17, $J = 6.9$ Гц), 1.15 (3H, с, Н-19), 1.18–1.68 (12H, м, СН, CH_2), 2.35–2.99 (6H, м, 3CH_2), 2.90–2.93 (2H, м, CH_2), 3.60-3.85 (4H, м, 2CH_2), 4.05–4.10 (1H, уш.с., СН), 4.20–4.30 (2H, м, CH_2), 5.55 (1H, с, СН), 5.62 (1H, уш.с., NH), 6.50 (2H, дд, Н-2, Н-3, $J = 6.8$ Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.6, 16.8, 17.1, 20.2, 20.5, 21.7, 22.0, 25.3, 27.0, 32.3, 36.4, 37.8, 38.5, 38.2, 39.0, 39.4, 47.1, 49.1, 49.3, 54.9, 59.0,

59.2, 67.6, 68.2, 124.9, 135.6, 137.6, 142.8, 144.7, 151.2, 167.8 (C=O), 184.1 (C=O), 195.9 (C=O), 200.4 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 579.9 $C_{34}H_{47}N_2O_6$. Найдено: С, 70.60; Н, 8.08; N, 4.90. $C_{34}H_{46}N_2O_6$. Вычислено, %: С, 70.56; Н, 8.01; N, 4.84.

N-бутил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-(18-оксоабиекта-7,13-диен-18-ил)карбоксамид (41). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 66 % (0.20 г), т.пл. 94-96 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -103° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.93 (3H, с, Н-18), 1.06 (3H, д, Н-15, $J = 6.8$ Гц), 1.07 (3H, д, Н-16, $J = 6.8$ Гц), 1.12-1.31 (4H, м, Н-1, Н-3), 1.39 (3H, с, CH_3), 1.43 (3H, с, Н-19), 1.55-2.12 (13H, м, CH, CH_2), 2.18 (6H, с, 2 CH_3), 2.28-2.40 (2H, м, Н-9, Н-14), 3.61-3.67 (2H, м, CH_2), 4.11-4.19 (2H, м, CH_2), 5.37 (1H, уш.с., Н-7), 5.79 (1H, уш.с., Н-17), 6.89-7.18 (3H, м, Н-Ar), 8.33 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 14.6, 18.5, 18.6 (2 CH_3), 20.3, 21.0, 21.2, 21.6, 21.7, 22.5, 25.9, 27.5, 29.7, 34.9, 36.4, 37.7, 45.3, 46.7, 51.3, 53.5, 53.7, 54.2, 120.6, 121.3, 122.5 (C-Ar), 128.1 (2C-Ar), 133.8 (2C-Ar), 135.2 (C-Ar), 135.3 (C-Ar), 145.7, 169.0 (C=O), 179.5 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 519.9 $C_{34}H_{51}N_2O_2$. Найдено, %: С, 78.75; Н, 9.70; N, 5.38. $C_{34}H_{50}N_2O_2$. Вычислено, %: С, 78.72; Н, 9.71; N, 5.40.

Метил-N-{2-[(2,6-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил}-N-(18-оксоабиекта-7,13-диен-18-ил)глицинат (42). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 70 % (0.21 г), т.пл. 112-114 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -37° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.93 (3H, с, Н-18), 1.06 (3H, д, Н-15, $J = 6.8$ Гц), 1.07 (3H, д, Н-16 $J = 6.8$ Гц), 1.12-1.31 (4H, м, 2 CH_2), 1.43 (3H, с, Н-19), 1.55-2.12 (9H, м, CH, CH_2), 2.17 (6H, с, 2 CH_3), 2.28-2.39 (2H, м, 2CH), 3.75-3.77 (2H, м, CH_2), 3.78 (3H, с, CH_3), 4.32-4.39 (2H, м, CH_2), 5.37 (1H, уш.с., CH), 5.77 (1H, уш.с., CH), 7.04-7.14 (3H, м, Н-Ar), 8.85 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 14.6, 18.5, 18.5 (2 CH_3), 21.0, 21.6, 21.7, 21.8, 22.5, 25.9, 27.5, 34.9, 36.4, 37.7, 45.3, 46.7, 51.3, 53.5, 55.0, 55.2, 55.3, 120.6, 122.5, 127.0 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 133.5 (C-Ar), 135.2 (C-Ar), 135.3 (C-Ar), 135.4, 145.1, 167.5 (C=O), 171.2 (C=O), 179.4 (C=O). Масс спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 535.7 $C_{33}H_{47}N_2O_4$. Найдено, %: С, 74.23; Н, 8.65; N, 5.28. $C_{33}H_{46}N_2O_4$. Вычислено, %: С, 74.12; Н, 8.67; N, 5.24.

Метил-N-{2-[(2,6-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил}-N-(18-оксоабиекта-7,13-диен-18-ил)фенилаланинат (43). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 82 % (0.25 г), т.пл. 118-120 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -27° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.92 (3H, с, H-18), 1.06 (3H, д, H-15, *J* = 6.8 Гц), 1.07 (3H, д, H-16, *J* = 6.8 Гц), 1.12-1.31 (4H, м, 2CH₂), 1.43 (3H, с, H-19), 1.55-2.12 (9H, м, CH, CH₂), 2.19 (6H, с, 2CH₃), 2.24-2.32 (2H, м, 2CH), 3.44-3.48 (2H, м, CH₂), 3.74-3.76 (1H, м, CH), 3.84 (3H, с, CH₃), 4.42-4.46 (2H, м, CH₂), 5.45 (1H, уш.с., CH), 5.85 (1H, уш.с., CH), 7.06-7.31 (8H, м, H-Ar), 9.65 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.5, 14.7, 18.1, 18.8 (2CH₃), 21.0, 21.6, 21.7, 21.8, 22.5, 25.9, 27.5, 34.8, 34.9, 36.4, 37.7, 46.4, 51.5, 53.2, 53.3, 53.5, 55.5, 67.7, 120.6, 122.5, 127.3 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 128.4 (2C-Ar), 129.1 (2C-Ar), 129.3 (2C-Ar), 133.6 (C-Ar), 135.1 (2C-Ar), 135.8, 137.3 (C-Ar), 145.1, 167.3 (C=O), 172.4 (C=O), 178.1 (C=O). Масс спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 625.8 C₄₀H₅₃N₂O₄. Найдено, %: С, 76.83; Н, 8.35; N, 4.50. C₄₀H₅₂N₂O₄. Вычислено, %: С, 76.89; Н, 8.39; N, 4.48.

Метил-N-{2-[(2,6-диметилфенил)амино]-2-оксоэтил}-N-(18-оксоабиекта-7,13-диен-18-ил)тирозинат (44). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 80 % (0.24 г), т.пл. 133-135 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -69° (*c* 0.01, CHCl₃), Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.92 (3H, с, H-18), 1.06 (3H, д, H-15, *J* = 6.8 Гц), 1.07 (3H, д, H-16, *J* = 6.8 Гц), 1.12-1.31 (4H, м, 2CH₂), 1.45 (3H, с, H-19), 1.59-2.10 (9H, м, CH, CH₂), 2.15 (6H, с, 2CH₃), 2.24-2.40 (2H, м, 2CH), 3.38-3.42 (2H, м, CH₂), 3.67-3.73 (1H, м, CH), 3.82 (3H, с, CH₃), 4.43-4.47 (2H, м, CH₂), 5.41 (1H, уш.с., CH), 5.82 (1H, уш.с., CH), 6.64-7.28 (7H, м, H-Ar), 9.74 (2H, уш.с., OH, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.2, 18.2, 18.8 (2CH₃), 21.0, 21.5, 21.6, 22.5, 25.9, 27.4, 33.5, 34.8, 34.9, 36.9, 37.7, 45.2, 46.2, 51.5, 51.6, 53.1, 60.6, 116.0 (2C-Ar), 120.6, 122.5, 127.6 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.5 (2C-Ar), 130.2 (2C-Ar), 133.4 (C-Ar), 135.1, 135.7 (2C-Ar), 145.0, 155.8 (C-Ar), 168.2 (C=O), 172.7 (C=O), 178.3 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 641.8 C₄₀H₅₃N₂O₅. Найдено, %: С, 74.95; Н, 8.15; N, 4.38. C₄₀H₅₂N₂O₅. Вычислено, %: С, 74.97; Н, 8.18; N 4.37.

Этил-N-(7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбонил)-N-(2-метокси-2-оксоэтил)глицилглицинат

(45). Синтез осуществлялся по методу **В**. Выход 72 % (0.22 г), т.пл. 51-53 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -17° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.78–1.10 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, Н-20), 1.20 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.42 (3H, с, CH₃), 1.45–2.37 (4H, м, 2CH₂), 2.75–3.00 (4H, м, 2CH₂), 3.65–3.73 (5H, м, CH₂, CH₃), 3.85–4.40 (6H, м, 3CH₂), 6.85 (1H, с, CH), 7.00 (1H, д, Н-12, *J* = 7.5 Гц), 7.18 (1H, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 7.95 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.1, 17.9, 18.6, 23.9, 25.2, 26.6, 27.1, 30.1, 32.5, 33.4, 35.8, 37.6, 41.2, 42.6, 45.3, 52.4, 52.6, 54.4, 61.3, 123.8, 124.1, 126.9, 134.9, 145.6, 146.8, 169.3 (C=O), 169.4 (C=O), 171.2 (C=O), 179.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 515.3 C₂₉H₄₃N₂O₆. Найдено: С, 6.71; Н, 8.20; N, 5.40. C₂₉H₄₂N₂O₆. Вычислено, %: С, 67.68; Н, 8.23; N, 5.44.

Метил-N-(2-((2-этокси-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбонил)метионинат (46). Синтез осуществлялся по методу **В**. Выход 69 % (0.21 г), т.пл. 50-52 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -57° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.78–1.10 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, Н-20), 1.20 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.38 (3H, с, CH₃), 1.40–2.00 (4H, м, 2CH₂), 2.01 (3H, с, CH₃), 2.20–3.00 (4H, м, 2CH₂), 3.65–3.73 (6H, м, 3CH₂), 3.90–4.20 (6H, м, 3CH₂), 4.50–4.70 (2H, м, CH₂), 6.85 (1H, с, CH), 7.00 (1H, д, Н-12, *J* = 7.5 Гц), 7.18 (1H, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 8.20 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.1, 15.4, 17.9, 18.6, 23.9, 25.2, 27.1, 30.1, 32.5, 33.4, 34.4, 35.8, 36.8, 37.9, 41.2, 45.2, 46.9, 47.8, 52.1, 52.8, 61.3, 62.8, 123.8, 124.1, 126.9, 134.9, 145.6, 146.9, 167.4 (C=O), 169.8 (C=O), 171.9 (C=O), 178.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 589.3 C₃₂H₄₉N₂O₆S. Вычислено, %: С, 65.28; Н, 8.22; N, 4.76. C₃₂H₄₈N₂O₆S. Найдено: С, 65.30; Н, 8.20; N, 5.00.

Этил-N-бензил-N-(7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбонил)глицилглицинат (47). Синтез осуществлялся по методу **В**. Выход 85 % (0.26 г), т.пл. 60-62 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -16° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98–1.20 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, Н-20), 1.20 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.42 (3H, с, CH₃), 1.45–2.37 (4H, м, 2CH₂), 2.75–3.10 (4H, м, 2CH₂), 3.73 (2H, д, CH₂, *J* = 16.4 Гц), 4.00 (2H, д,

CH₂, $J = 16.4$ Гц), 4.15–4.20 (2H, м, CH₂), 4.65 (1H, д, CH₂, $J = 16.4$ Гц), 5.10 (1H, д, CH₂, $J = 16.4$ Гц), 6.65 (1H, уш.с., NH), 6.85 (1H, с, CH), 7.00 (1H, д, H-12, $J = 7.5$ Гц), 7.18 (1H, д, H-11, $J = 7.5$ Гц), 7.20–7.45 (5H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.2, 18.8, 19.5, 22.1, 24.6, 25.4, 30.2, 31.9, 32.5, 33.6, 36.2, 37.7, 41.2, 45.4, 47.3, 51.4, 53.2, 61.5, 123.7, 124.0, 126.9, 127.0 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 136.3, 145.6, 146.9, 169.4 (C=O), 169.6 (C=O), 179.7 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 533.3 C₃₃H₄₅N₂O₄. Найдено: С, 74.50; Н, 8.29; N, 5.30. C₃₃H₄₄N₂O₄. Вычислено, %: С, 74.40; Н, 8.33; N, 5.26.

N-бутил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (48). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 72 % (0.29 г), т.пл. 118-120 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -48° (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, H-20), 0.65-0.90 (3H, м, CH₂), 0.93 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 0.98 (3H, д, H-19, $J = 7.0$ Гц), 1.17 (3H, с, H-21), 1.01 (3H, с, CH₃), 1.20-1.81 (15H, м, CH, CH₂), 2.03 (6H, с, 2CH₃), 2.25 (1H, д, H-17, $J = 8.4$ Гц), 2.43 (1H, дт, H-16, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.69 (1H, д, H-15, $J = 8.4$ Гц), 3.08 (1H, д, H-12, $J = 8.4$ Гц), 3.59-3.63 (2H, м, CH₂), 4.06-4.23 (2H, с, CH₂), 5.53 (1H, с, H-14), 7.06 (3H, уш.с., H-Ar), 8.22 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.7, 15.2, 16.7, 17.1, 18.6 (2CH₃), 20.0, 20.1, 20.6, 21.7, 22.1, 27.1, 30.4, 32.8, 34.7, 35.7, 36.0, 36.8, 40.4, 45.7, 46.6, 49.0, 50.8, 53.0, 53.6, 60.4, 125.1, 125.3 (C-Ar), 127.2 (2C-Ar), 133.8 (C-Ar), 135.3 (2C-Ar), 148.1, 168.7 (C=O), 171.0 (C=O), 177.9 (C=O), 179.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 617.8 C₃₈H₅₃N₂O₅. Найдено, %: С, 74.00; Н, 8.52; N, 4.51. C₃₈H₅₂N₂O₅. Вычислено, %: С, 73.99, Н, 8.50, N, 4.54.

Метил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)глицинат (49). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 76 % (0.30 г), т.пл. 121-123 °С, $[\alpha]_D^{20}$ +15° (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.69 (3H, с, H-20), 0.75-0.90 (3H, м, CH₂), 0.93 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 0.98 (3H, д, H-19, $J = 7.0$ Гц), 1.28 (3H, с,

H-21), 1.20-1.81 (11H, м, CH, CH₂), 1.97 (1H, д, H-17, $J = 8.4$ Гц), 2.18 (6H, с, 2CH₃), 2.25 (1H, дт, H-16, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.47 (1H, д, H-15, $J = 8.4$ Гц), 2.72 (1H, д, H-12, $J = 8.4$ Гц), 3.06-3.09 (2H, м, CH₂), 3.79 (3H, с, CH₃), 4.14-4.18 (2H, м, CH₂), 5.53 (1H, с, H-14), 7.05-7.11 (3H, м, H-Ar), 8.62 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.7, 17.1, 19.8 (2CH₃), 20.0, 20.6, 21.9, 22.5, 27.1, 32.8, 34.7, 35.6, 36.5, 37.5, 38.0, 40.4, 45.7, 45.8, 46.4, 49.9, 52.8, 53.0, 53.5, 55.0, 125.3, 127.5 (C-Ar), 128.4 (2C-Ar), 133.5 (C-Ar), 135.3 (2C-Ar), 148.1, 167.2 (C=O), 171.1 (C=O), 171.2 (C=O), 172.9 (C=O), 179.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 633.8 C₃₇H₄₉N₂O₇. Найдено, %: С, 70.20; Н, 7.66; N, 4.45. C₃₇H₄₈N₂O₇. Вычислено, %: С, 70.23, Н, 7.65, N, 4.43.

Метил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)фенилаланинат (50). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 85 % (0.34 г), т.пл. 125-127 °С, $[\alpha]_D^{20} -28^\circ$ (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, H-20), 0.65-0.90 (3H, м, CH₂), 0.93 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 0.98 (3H, д, H-19, $J = 7.0$ Гц), 1.23 (3H, с, H-21), 1.20-1.81 (11H, м, CH, CH₂), 2.23 (6H, с, 2CH₃), 2.25 (1H, д, H-17, $J = 8.4$ Гц), 2.43 (1H, дт, H-16, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.69 (1H, д, H-15, $J = 8.4$ Гц), 3.08 (1H, д, H-12, $J = 8.4$ Гц), 3.05-3.09 (2H, м, CH₂), 3.51-3.53 (1H, м, CH), 3.85 (3H, с, CH₃), 4.38-4.46 (2H, м, CH₂), 5.53 (1H, с, H-14), 7.05-7.32 (8H, м, H-Ar), 9.52 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.7, 16.8 (2CH₃), 20.0, 20.6, 21.6, 21.8, 27.0, 27.2, 32.8, 32.9, 34.8, 35.6, 36.4, 38.0, 40.4, 45.7, 46.7, 49.5, 49.6, 53.0, 53.2, 53.7, 67.4, 125.1, 125.3 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 128.2 (2C-Ar), 128.5 (2C-Ar), 129.0 (2C-Ar), 129.4 (C-Ar), 135.0 (2C-Ar), 137.1 (C-Ar), 148.1, 167.2 (C=O), 171.1 (C=O), 172.4 (C=O), 172.8 (C=O), 178.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 724.0 C₄₄H₅₅N₂O₇. Найдено, %: С, 73.13; Н, 7.55; N, 3.90. C₄₄H₅₄N₂O₇. Вычислено, %: С, 73.10, Н, 7.53, N, 3.88.

Метил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)тирозинат (51). Синтез

осуществлялся по методу **В**. Выход 84 % (0.33 г), т.пл. 162-164 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -64° (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.59 (3H, с, Н-20), 0.65-0.90 (3H, м, CH₂), 1.02 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 1.04 (3H, д, Н-19, *J* = 7.0 Гц), 1.17 (3H, с, Н-21), 1.20-1.81 (11H, м, CH, CH₂), 2.18 (6H, с, 2CH₃), 2.27 (1H, д, Н-17, *J* = 8.4 Гц), 2.67 (1H, дт, Н-16, *J* = 3.0, 14.0 Гц), 2.69 (1H, д, Н-15, *J* = 8.4 Гц), 3.08 (1H, уш.с., Н-12), 3.30-3.38 (2H, м, CH₂), 3.69-3.74 (1H, м, CH), 3.84 (3H, с, CH₃), 4.43-4.50 (2H, м, CH₂), 5.52 (1H, с, Н-14), 6.70-6.71 (2H, м, Н-Ar), 6.98-7.12 (5H, м, Н-Ar), 9.72 (2H, уш.с., OH, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.0, 16.8, 17.7, 18.8 (2CH₃), 20.6, 20.7, 21.6, 21.8, 27.0, 32.8, 34.7, 34.8, 35.6, 37.3, 37.9, 40.4, 45.7, 46.3, 49.5, 53.2, 53.3, 53.7, 55.5, 67.4, 116.0 (2C-Ar), 125.3, 127.6 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.7 (2C-Ar), 130.3 (2C-Ar), 133.3 (C-Ar), 135.6 (C-Ar), 148.2, 155.7 (C-Ar), 167.9 (C=O), 171.3 (C=O), 172.6 (C=O), 172.9 (C=O), 178.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 740.0 C₄₄H₅₅N₂O₈. Найдено, %: С, 71.55; Н, 7.35; N, 3.78. C₄₄H₅₄N₂O₈. Вычислено, %: С, 71.52, Н, 7.37, N, 3.79.

Этил-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3b,11-этенотенофантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)-N-(2-метокси-2-оксоэтил)глицилглицинат (52). Синтез осуществлялся по методу **В**. Выход 67 % (0.27 г), т.пл. 60-62 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -15° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81-0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 1.00 (3H, д, Н-19, *J* = 6.9 Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.24-1.35 (4H, м, CH, CH₂), 1.42 (3H, с, CH₃), 1.44-1.95 (3H, м, CH, CH₂), 2.25-2.45 (5H, м, CH, CH₂), 2.55 (1H, д, Н-1а, *J* = 6.8 Гц), 2.95-3.05 (2H, м, CH₂), 3.10 (1H, с, Н-12), 3.45-3.79 (5H, м, CH₂, CH₃), 3.95-4.50 (6H, м, 3CH₂), 5.50 (1H, уш.с, Н-14), 7.95 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.1, 15.8, 17.2, 18.6, 19.9, 20.6, 21.9, 22.0, 27.1, 29.6, 32.7, 34.9, 35.6, 35.7, 35.8, 37.6, 38.0, 39.1, 45.7, 46.6, 49.7, 53.0, 53.6, 54.4, 61.3, 125.2, 148.0, 169.3 (C=O), 169.4 (C=O), 169.8 (C=O), 171.4 (C=O), 172.9 (C=O), 179.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 615.4 C₃₃H₄₇N₂O₉. Найдено, %: С, 64.46; Н, 7.53; N, 4.54. C₃₃H₄₆N₂O₉. Вычислено, %: С, 64.48; Н, 7.54; N, 4.56.

Этил-N-бензил-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)глицилглицинат (53). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 89 % (0.36 г), т.пл. 157-159 °С, $[\alpha]_D^{20} -11^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.51 (3H, с, Н-20), 0.80–0.99 (2H, м, CH₂), 1.01 (3H, д, Н-18, $J = 6.8$ Гц), 1.02 (3H, д, Н-19, $J = 6.8$ Гц), 1.21 (3H, с, Н-21), 1.22 (3H, с, CH₃), 1.15–2.01 (12H, м, CH, CH₂), 2.23 (1H, дт, Н-17, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.49 (1H, д, Н-16, $J = 7.7$ Гц), 2.62 (1H, д, Н-15, $J = 7.7$ Гц), 3.05 (1H, уш.с., Н-12), 3.49–4.22 (6H, м, 3CH₂), 4.70–4.98 (2H, м, CH₂), 5.50 (1H, с, Н-14), 6.65 (1H, уш.с., NH), 7.12–7.42 (5H, м, Н-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.2, 15.8, 16.1, 17.1, 18.5, 20.0, 20.6, 22.0, 27.2, 32.7, 34.6, 35.7, 36.2, 37.5, 38.0, 40.4, 41.2, 45.6, 46.6, 49.6, 51.4, 53.1, 53.6, 61.5, 125.5, 126.8 (2C-Ar), 127.6 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 136.3 (C-Ar), 148.0, 169.3 (C=O), 169.7 (C=O), 170.9 (C=O), 172.7 (C=O), 179.9 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 633.4 C₃₇H₄₉N₂O₇. Вычислено, %: С, 70.23; Н, 7.65; N, 4.43. С₃₇H₄₈N₂O₇. Найдено, %: С, 70.25; Н, 7.67; N, 4.39.

Метил-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)-N-(2-((2-морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил)фенилаланинат (54). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 82 % (0.33 г), т.пл. 62-64 °С, $[\alpha]_D^{20} -42^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81–0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, Н-19, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, Н-18, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.24–1.95 (15H, м, CH, CH₂), 2.25–2.95 (8H, м, CH, CH₂), 3.15–3.20 (4H, м, Н-12), 3.25–4.08 (8H, м, 4CH₂), 4.50–4.70 (1H, м, CH), 5.50 (1H, уш.с., Н-14), 7.10–7.22 (5H, м, Н-Ar), 8.50 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 16.0, 16.6, 17.1, 18.6, 19.9, 20.6, 21.9, 27.2, 29.6, 32.7, 34.7, 34.8, 35.7, 36.2, 36.8, 37.4, 38.0, 39.1, 45.7, 49.2, 49.6, 53.1, 53.2, 53.7, 56.1, 56.9, 66.5, 66.7, 125.2, 127.1 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 129.5 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 148.1, 167.7 (C=O), 170.9 (C=O), 172.8 (C=O), 177.2 (C=O), 178.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 732.4 C₄₂H₅₈N₃O₈.

Вычислено, %: С, 68.92; Н, 7.85; N, 5.74. $C_{42}H_{57}N_3O_8$. Найдено, %: С, 69.00; Н, 7.90; N, 5.80.

Метил-N-(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3b,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)-N-(2-((2-морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил)гистидинат (55). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 66 % (0.26 г), т.пл. 54-56 °С, $[\alpha]_D^{20} +15^\circ$ (с 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81–0.99 (2H, м, CH_2), 0.98 (3H, д, Н-19, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, Н-18, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.24–1.95 (11H, м, CH, CH_2), 2.25–2.45 (6H, м, $3CH_2$), 2.95–3.05 (8H, м, $4CH_2$), 3.15 (1H, с, Н-12), 3.57–3.75 (7H, м, CH, CH_2), 4.05–4.10 (2H, уш.с., CH_2), 5.42 (1H, уш.с., Н-14), 5.60–5.72 (1H, м, CH), 6.25 (1H, с, CH), 6.50 (1H, с, CH), 7.90 (1H, уш.с., NH), 9.11 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.8, 17.2, 18.6, 19.9, 20.6, 21.9, 22.0, 27.1, 29.6, 32.7, 34.9, 35.7, 35.8, 37.6, 38.0, 39.1, 45.7, 46.6, 49.7, 53.0, 53.6, 54.9, 55.9, 56.0, 58.7, 58.6, 60.3, 60.5, 60.6, 125.4 (=CH-), 125.5, 141.1 (=CH-), 148.2, 151.1 (=C-), 171.1 (C=O), 171.9 (C=O), 172.0 (C=O), 172.9 (C=O), 178.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 722.4 $C_{39}H_{56}N_5O_8$. Найдено, %: С, 64.90; Н, 7.77; N, 9.74. $C_{39}H_{55}N_5O_8$. Вычислено, %: С, 64.89; Н, 7.68; N, 9.70.

N-бутил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (56). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 75 % (0.31 г), т.пл. 107-109 °С, $[\alpha]_D^{20} -19^\circ$ (с 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.66 (3H, с, Н-18), 0.85-0.98 (2H, м, CH_2), 0.94 (3H, д, Н-16, $J = 6.9$ Гц), 0.97 (3H, д, Н-17, $J = 6.8$ Гц), 1.01 (3H, с, CH_3), 1.26 (3H, с, Н-19), 1.18-1.69 (16H, м, CH, CH_2), 2.18 (6H, с, $2CH_3$), 2.39 (1H, т, Н-15, $J = 6.2$ Гц), 2.40-2.58 (4H, м, CH_2), 2.85 (1H, уш.с., Н-12), 3.22 (1H, д, Н-1а, $J = 2.2$ Гц), 3.07-3.11 (1H, м, Н-4а), 3.55-3.58 (2H, м, CH_2), 4.06-4.20 (2H, с, CH_2), 5.54 (1H, уш.с., CH), 7.03 (3H, уш.с., Н-Ar), 8.25 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 13.9, 14.1, 15.9, 17.3, 18.6 ($2CH_3$), 18.9, 19.6, 20.2, 20.6, 21.5, 29.5, 32.1, 35.9, 38.0, 40.8, 44.6, 46.7, 47.2, 49.7, 50.9, 53.9, 54.6, 56.5, 58.9, 61.2, 67.7,

70.5, 125.7, 125.8 (C-Ar), 127.2 (2C-Ar), 133.8 (2C-Ar), 135.2 (C-Ar), 149.6, 168.8 (C=O), 180.0 (C=O), 205.6 (C=O), 213.0 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 630.0 $C_{40}H_{57}N_2O_4$. Найдено, %: C, 76.33; H, 8.96; N, 4.45. $C_{40}H_{56}N_2O_4$. Вычислено, %: C, 76.39, H, 8.98, N, 4.45.

Метил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)глицинат (57). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 79 % (0.32 г), т.пл. 170-172 °С, $[\alpha]_D^{20} +59^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.56 (3H, с, H-18), 0.85-0.98 (2H, м, CH_2), 0.94 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 0.97 (3H, д, H-17, $J = 6.8$ Гц), 1.26 (3H, с, H-19), 1.18-1.69 (12H, м, CH, CH_2), 2.19 (6H, с, $2CH_3$), 2.39 (1H, т, H-15, $J = 6.2$ Гц), 2.40-2.58 (4H, м, $2CH_2$), 2.85 (1H, уш.с., CH), 3.22 (1H, д, H-1а, $J = 2.2$ Гц), 3.07-3.11 (1H, м, H-4а), 3.74-3.79 (2H, м, CH_2), 3.81 (3H, с, CH_3), 4.16-4.20 (2H, м, CH_2), 5.56 (1H, уш.с., CH), 7.07-7.11 (3H, м, 3CH), 8.75 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 14.1, 15.9, 17.3, 18.6 ($2CH_3$), 18.9, 19.6, 20.6, 29.5, 32.1, 35.9, 38.0, 40.8, 44.7, 46.5, 46.7, 47.3, 49.8, 54.6, 54.9, 55.3, 56.5, 58.9, 59.0, 60.0, 66.4, 125.6, 127.5 (C-Ar), 128.4 (2C-Ar), 133.5 (C-Ar), 135.2 (2C-Ar), 149.6, 167.2 (C=O), 170.7 (C=O), 179.5 (C=O), 208.9 (C=O), 209.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 645.89 $C_{39}H_{53}N_2O_6$. Найдено, %: C, 72.61; H, 8.15; N, 4.35. $C_{39}H_{52}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 72.64, H, 8.13, N, 4.34.

Метил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)фенилаланинат (58). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 80 % (0.33 г), т.пл. 101-103 °С, $[\alpha]_D^{20} -23^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-18), 0.81-0.98 (2H, м, CH_2), 0.95 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 0.97 (3H, д, H-17, $J = 6.8$ Гц), 1.20 (3H, с, H-19), 1.10-1.69 (12H, м, CH, CH_2), 2.17 (3H, с, CH_3), 2.23 (3H, с, CH_3), 2.39-2.58 (5H, м, CH, CH_2), 2.80 (1H, уш.с., CH), 3.07-3.11 (1H, м, H-4а), 3.20 (1H, д, H-1а, $J = 2.2$ Гц), 3.44-3.48 (2H, м, CH_2), 3.51-3.53 (1H, м, CH), 3.82 (3H, с, CH_3), 4.38-4.46 (2H, м, CH_2), 5.53 (1H, уш.с., CH), 7.01-7.28 (8H, м, H-Ar), 9.41 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР

^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 14.1, 16.8, 16.8, 17.3, 17.9 (2CH_3), 19.9, 20.8, 21.8, 27.7, 32.9, 34.7, 36.7, 37.7, 37.9, 38.3, 38.5, 38.9, 39.0, 41.3, 46.8, 49.1, 53.5, 54.9, 55.9, 56.0, 60.5, 125.5, 127.5 (2C-Ar), 127.6 (2C-Ar), 128.1 (2C-Ar), 128.4 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 135.1 (C-Ar), 135.2 (2C-Ar), 149.5, 160.1 (C=O), 166.3 (C=O), 183.9 (C=O), 209.0 (C=O), 210.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 736.1 $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_6$. Найдено, %: С, 75.20; Н, 7.95; N, 3.28. $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 75.17, Н, 7.95, N, 3.81.

Метил-N-(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)тирозинат (59). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 85% (0.35 г), т.пл. 147-149 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18° (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.59 (3H, с, H-18), 0.81-0.98 (2H, м, CH_2), 0.95 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 0.97 (3H, д, H-17, $J = 6.8$ Гц), 1.23 (3H, с, H-19), 1.18-1.69 (12H, м, CH, CH_2), 2.19 (6H, с, 2CH_3), 2.39-2.60 (5H, м, CH, CH_2), 2.80 (1H, д, H-1а, $J = 2.2$ Гц), 3.18-3.20 (2H, м, 2CH), 3.33-3.35 (2H, м, CH_2), 3.65-3.74 (1H, м, CH), 3.79 (3H, с, CH_3), 4.43-4.50 (2H, м, CH_2), 5.53 (1H, уш.с., CH), 6.75-6.77 (2H, м, 2CH), 6.97-7.07 (5H, м, CH, CH_2), 9.69 (2H, уш.с., OH, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.1, 17.9, 18.0, 18.4 (2CH_3), 18.8, 19.9, 20.8, 20.8, 21.9, 27.6, 32.9, 33.4, 34.8, 34.0, 37.3, 38.5, 38.9, 41.3, 41.4, 46.6, 49.3, 53.2, 55.0, 56.6, 60.5, 67.6, 116.1 (2C-Ar), 125.6, 127.5 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 130.2 (C-Ar), 133.4 (C-Ar), 135.0 (C-Ar), 149.5, 155.8 (C-Ar), 167.8 (C=O), 172.7 (C=O), 178.5 (C=O), 209.3 (C=O), 210.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 752.0 $\text{C}_{46}\text{H}_{59}\text{N}_2\text{O}_7$. Найдено, %: С, 73.55; Н, 7.80; N, 3.75. $\text{C}_{46}\text{H}_{58}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 73.57, Н, 7.79, N, 3.73.

Этил-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)-N-(2-метокси-2-оксоэтил)глицилглицинат (60). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 70 % (0.29 г), т.пл. 66-68 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +26° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.60 (3H, с, H-18), 0.61-0.90 (2H, м, CH_2), 0.98 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, H-17, $J = 6.9$ Гц), 1.18 (3H, с, CH_3),

1.22 (3H, с, Н-19), 1.28–1.92 (6H, м, СН, СН₂), 2.14–2.25 (8H, м, СН, СН₂), 2.62–2.88 (5H, м, СН, СН₂), 3.15 (1H, с, СН), 3.65–3.73 (5H, м, СН₂, СН₃), 3.85–4.40 (6H, м, 3СН₂), 5.49 (1H, уш.с, СН), 6.75 (1H, уш.с, NH). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.0, 16.8, 19.9, 20.8, 22.3, 24.7, 25.4, 27.5, 32.6, 32.9, 34.9, 35.7, 37.0, 37.9, 38.6, 39.2, 41.3, 48.7, 48.9, 49.1, 52.5, 54.8, 55.2, 56.2, 60.5, 62.7, 125.5, 149.4, 167.4 (C=O), 169.8 (C=O), 170.6 (C=O), 179.1 (C=O), 208.7 (C=O), 209.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 627.4 C₃₅H₅₁N₂O₈. Найдено, %: С, 67,03; Н, 8,01; N, 4,44. C₃₅H₅₀N₂O₈. Вычислено, %: С, 67,07; Н, 8,04; N, 4,47.

Метил-N-(2-((2-этокси-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)метионинат (61). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 74 % (0.30 г), т.пл. 73-75 °С, [α]_D²⁰ -24° (с 0.05, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.50 (3H, с, Н-18), 0.61–0.90 (2H, м, СН₂), 0.98 (3H, д, Н-16, J = 6.9 Гц), 1.00 (3H, д, Н-17, J = 6.9 Гц), 1.18 (3H, с, Н-19), 1.20 (3H, с, СН₃), 1.28–1.92 (10H, м, СН, СН₂), 2.00 (3H, с, СН₃), 2.14–2.25 (4H, м, СН, СН₂), 2.62–2.88 (5H, м, СН, СН₂), 3.15 (1H, с, СН), 3.65–3.73 (7H, м, СН, СН₂), 3.85–4.40 (5H, м, СН, СН₂), 4.50–4.70 (2H, м, СН₂), 5.50 (1H, уш.с., СН), 8.75 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.4, 16.0, 16.4, 17.0, 17.3, 19.9, 20.8, 21.9, 27.6, 31.1, 32.9, 34.7, 35.8, 37.0, 37.1, 38.4, 39.0, 40.9, 41.1, 41.2, 46.6, 47.2, 49.4, 52.2, 52.9, 54.9, 55.2, 56.3, 60.5, 62.9, 125.7, 149.4, 169.5 (C=O), 169.7 (C=O), 172.5 (C=O), 178.3 (C=O), 208.7 (C=O), 208.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 702.4 C₃₈H₅₇N₂O₈S. Найдено, %: С, 65.20; Н, 8.00; N, 4.10; S, 4.60. C₃₈H₅₆N₂O₈S. Вычислено, %: С, 65.12; Н, 8.05; N, 4.00; S, 4.57.

Этил-N-бензил-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил) глицилглицинат (62). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 74 % (0.30 г), т.пл. 188-190 °С, [α]_D²⁰ +48° (с 0.05, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.51 (3H, с, Н-18), 0.85-0.91 (2H, м, СН₂), 0.98 (3H, д, Н-16, J = 6.8 Гц), 1.06 (3H, д, Н-17, J = 6.8 Гц), 1.21 (3H, с, Н-19), 1.22 (3H, с, СН₃), 1.19–1.98 (12H, м, СН, СН₂), 2.18–2.49 (5H, м, СН, СН₂), 2.71–2.75 (2H, м, Н-1а, Н-4а), 3.15

(1H, уш.с., CH), 3.67-4.22 (6H, м, 3CH₂), 4.72–4.95 (2H, м, CH₂), 5.50 (1H, с, CH), 6.69 (1H, уш.с., NH), 7.12–7.42 (5H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.2, 18.6, 17.1, 19.9, 20.8, 22.2, 27.0, 32.9, 34.6, 36.1, 37.6, 38.1, 38.3, 38.5, 39.0, 41.0, 41.2, 46.8, 49.6, 51.5, 52.3, 53.1, 54.9, 56.2, 60.5, 61.5, 125.8, 126.8 (C-Ar), 127.7 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 136.3 (C-Ar), 149.4, 169.4 (C=O), 170.1 (C=O), 180.0 (C=O), 209.0 (C=O), 209.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 645.4 C₃₉H₅₃N₂O₆. Найдено, %: С, 72.85; Н, 8.15; N, 4.37. C₃₉H₅₂N₂O₆. Вычислено, %: С, 72.64; Н, 8.13; N, 4.34.

Метил-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)-N-(2-((2-морфолиноэтил)амино)-2-оксоэтил)гистидинат (63).

Синтез осуществлялся по методу В. Выход 69 % (0.28 г), т.пл. 74-76 °С, [α]_D²⁰ +14° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.60 (3H, с, H-18), 0.61–0.90 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, H-16, J = 6.9 Гц), 1.00 (3H, д, H-17, J = 6.9 Гц), 1.18 (3H, с, H-19), 1.28–1.92 (12H, м, CH, CH₂), 2.14–2.25 (11H, м, CH, CH₂), 2.62–2.88 (6H, м, CH, CH₂), 3.15 (1H, с, CH), 3.60–3.80 (7H, м, CH, CH₂), 4.08–4.11 (2H, уш.с., CH₂), 5.40 (1H, уш.с., CH), 5.60–5.75 (1H, м, CH), 6.29 (1H, с, CH), 6.45 (1H, с, CH), 7.95 (1H, уш.с., NH), 9.15 (1H, уш.с., OH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.9, 16.4, 16.7, 16.9, 19.9, 20.8, 21.8, 25.4, 27.7, 32.9, 34.7, 35.1, 36.7, 37.0, 37.7, 38.5, 38.9, 39.2, 41.5, 49.0, 49.3, 50.6, 52.0, 54.9, 55.9, 56.0, 58.7, 58.6, 60.3, 60.5, 60.6, 125.4 (=CH-), 125.5, 141.1 (=CH-), 149.6, 151.2 (=C-), 170.2 (C=O), 172.9 (C=O), 179.1 (C=O), 208.9 (C=O), 209.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 734.4 C₄₁H₆₀N₅O₇. Найдено, %: С, 67.20; Н, 8.10; N, 9.60. C₄₁H₅₉N₅O₇. Вычислено, %: С, 67.10; Н, 8.10; N, 9.54.

Метил-N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-N-(13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12-додекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбонил)фенилаланинат (64). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 80 % (0.33 г), т.пл. 58-60 °С, [α]_D²⁰ -93° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.70 (3H, с, H-18), 0.71–0.75 (3H, м, CH, CH₂), 0.99 (3H, д, H-16, J = 6,9 Гц), 1.02 (3H, д, H-17, J = 6.9 Гц), 1.22 (3H, с, H-19), 1.25 (9H, с, 3CH₃),

1.28–1.35 (5H, м, CH, CH₂), 1.40–1.68 (6H, м, 3CH₂), 2.35–2.99 (1H, м, CH), 3.23–3.40 (2H, м, CH₂), 3.75 (3H, с, CH₃), 3.95–4.00 (2H, м, CH₂), 4.80–4.85 (1H, м, CH), 5.10 (1H, уш.с., CH), 5.60 (1H, с, CH), 6.49 (2H, дд, H-2, H-3, $J = 6.8$ Гц), 7.10–7.22 (5H, м, H-Ar), 7.95 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.7, 17.3, 18.8, 20.4, 20.7, 22.3, 24.5, 27.2, 28.8 (3CH₃), 29.8, 31.9, 32.0, 36.2, 36.6, 39.0, 39.4, 46.5, 46.8, 49.2, 49.3, 49.5, 51.6, 52.8, 54.9, 55.3, 55.4, 67.3, 127.1, 127.2 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.4 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 133.6, 137.4, 137.5, 150.7, 150.9, 152.8, 168.1 (C=O), 171.6 (C=O), 178.3 (C=O), 184.0 (C=O), 185.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 683.0 C₄₇H₅₅N₂O₅. Найдено, %: С, 73.90; Н, 7.95; N, 4.10. C₄₇H₅₄N₂O₅. Вычислено, %: С, 73.87; Н, 7.97; N, 4.10.

N-Бензил-N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-4,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12-додекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоксамид (65). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 83 % (0.35 г), т.пл. 50-52 °С, $[\alpha]_D^{20} -14^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.70 (3H, с, H-18), 0.71–0.75 (3H, м, CH, CH₂), 0.99 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 1.02 (3H, д, H-17, $J = 6.9$ Гц), 1.22 (3H, с, H-19), 1.25 (9H, с, 3CH₃), 1.28–1.35 (5H, м, CH, CH₂), 1.40–1.68 (6H, м, 3CH₂), 2.35–2.99 (1H, м, CH), 3.70 (2H, с, CH₂), 4.95 (2H, дд, H-2, H-3, $J = 6.8$ Гц), 5.10 (1H, уш.с., CH), 5.60 (2H, с, CH₂), 5.70 (1H, с, CH), 6.10 (1H, уш.с., NH), 7.10–7.22 (5H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.7, 17.3, 18.8, 20.4, 20.7, 22.3, 24.5, 28.8 (3CH₃), 31.9, 32.0, 36.2, 36.6, 39.0, 47.2, 49.2, 50.2, 51.2, 53.1, 53.2, 55.4, 56.4, 126.9, 127.4 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 136.5, 148.9, 151.1, 153.8, 158.9, 168.4 (C=O), 179.0 (C=O), 180.0 (C=O), 183.9 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 611.4 C₃₉H₅₁N₂O₄. Найдено, %: С, 76.71; Н, 8.28; N, 4.60. C₃₉H₅₀N₂O₄. Вычислено, %: С, 76.69; Н, 8.25; N, 4.59.

Методика синтеза соединений 67-71. 0.03 г (1 ммоль) параформальдегида суспендировали в 20 мл безводного бензола, после чего при перемешивании добавляли 0.13 мл (1.2 ммоль) бензиламина. Суспензию перемешивали в течение 1 часа. Далее в смесь добавляли 0.43 г (1 ммоль) соединения **66** и 1 ммоль изоцианида (2,6-диметилфенилизотиоцианида для соединения **67**, этил 2-изоцианоацетата для

соединения **68**, *n*-толуолсульфонилметилизотиоцианида для соединения **69**, *трет*-бутилизотиоцианида для соединения **70** или циклогексилизотиоцианида для соединения **71**), 0.4 ммоль (0.034 г) $ZnCl_2$ и раствор оставляли еще на 120-168 часов (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в водный 2М раствор HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объемном соотношении от 5:1 до 1:1 в качестве элюента.

Метил-2-(бензил(2-((2,6-диметилфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (67). Выход 88 % (0.38 г), т.пл. 84-86 °С, $[\alpha]_D^{20} -37^\circ$ (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.60 (3H, с, H-20), 0.81-1.03 (3H, м, CH_2), 0.96 (3H, д, H-18, $J = 6.8$ Гц), 1.15 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.25 (3H, с, H-21), 1.10-1.88 (11H, м, CH, CH_2), 2.01 (1H, м, H-17), 2.20 (6H, с, $2CH_3$), 2.22-2.57 (2H, м, $2CH$), 3.05 (1H, м, H-15), 3.65 (3H, с, CH_3), 3.70-4.40 (4H, м, $2CH_2$), 5.40 (1H, уш. с., H-14), 6.75-6.70 (3H, м, H-Ar) 7.05-7.42 (5H, м, H-Ar), 8.45 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.6, 16.8, 17.1, 17.8, 17.9, 20.3, 21.7, 29.1, 29.7, 31.9, 32.8, 35.2, 36.5, 36.7, 37.7, 38.1, 40.7, 42.8, 49.5, 50.2, 52.0, 54.1, 56.0, 59.3, 123.5, 124.7 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.2 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.7 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 148.1, 169.5 (C=O), 169.9 (C=O), 170.6 (C=O), 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 681.0 $C_{42}H_{54}N_3O_5$. Найдено, %: С, 74.41; Н, 7.74; N, 6.20. $C_{42}H_{53}N_3O_5$. Вычислено, %: С, 74.20; Н, 7.86; N, 6.18.

Метил-2-(бензил(2-((2-этокси-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (68). Выход 84 % (0.36 г), т.пл. 40-42 °С, $[\alpha]_D^{20} -4^\circ$ (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.58 (3H, с, H-20), 0.80-1.02 (3H, м, CH_2), 0.88 (3H, д, H-18, $J = 7.1$ Гц), 1.12 (3H, д, H-19, $J = 7.1$ Гц), 1.25 (3H, с, H-21), 1.10-1.88 (14H, м, CH, CH_2), 2.01

(1H, м, H-17), 2.10-2.60 (2H, м, 2CH), 3.03 (1H, м, H-15), 3.67 (3H, с, CH₃), 3.62-4.55 (8H, м, 4CH₂) 5.40 (1H, уш.с., H-14), 7.11-7.48 (5H, м, H-Ar), 8.39 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 11.0, 15.6, 16.8, 17.1, 17.9, 20.1, 21.8, 29.7, 32.6, 32.8, 35.2, 36.7, 37.7, 38.2, 38.7, 40.9, 42.0, 45.2, 49.6, 50.2, 52.0, 54.3, 57.5, 58.8, 61.7, 124.5, 127.5 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 135.7 (C-Ar), 147.2, 167.8 (C=O), 169.1 (C=O), 177.1 (C=O), 177.5 (C=O), 179.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 662.9 C₃₈H₅₂N₃O₇. Найдено, %: С, 69.05; Н, 7.85; N, 6.30. C₃₈H₅₁N₃O₇. Вычислено, %: С, 68.96; Н, 7.77; N, 6.35.

Метил-2-(бензил(2-оксо-2-((тозилметил)амино)этил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (69). Выход 72 % (0.31 г), т.пл. 70-72 °С, [α]_D²⁰ -14° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.65 (3H, с, H-20), 0.78-1.00 (3H, м, CH₂), 0.90 (3H, д, H-18, J = 7.1 Гц), 1.10 (3H, д, H-19, J = 7.3 Гц), 1.25 (3H, с, H-21), 1.08-1.79 (11H, м, CH, CH₂), 2.05 (1H, м, H-17), 2.20 (1H, м, H-12), 2.42 (3H, с, CH₃), 2.42-2.60 (1H, м, H-16), 2.89 (2H, с, CH₂), 2.92 (2H, с, CH₂), 3.05 (1H, м, H-15), 3.65 (3H, с, CH₃), 5.20 (1H, уш. с., H-14), 5.40 (2H, д, CH₂, J = 8.5 Гц), 7.15-7.72 (9H, м, H-Ar), 8.30 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.1, 20.7, 21.3, 21.7, 27.6, 31.6, 32.7, 35.2, 35.3, 36.7, 37.7, 38.1, 40.7, 42.3, 49.4, 49.7, 52.0, 54.0, 57.3, 59.2, 60.2, 124.4, 127.8 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 133.8 (C-Ar), 136.3 (C-Ar), 145.3 (C-Ar), 145.5 (C-Ar), 147.1, 170.1 (C=O), 172.2 (C=O), 172.9 (C=O), 179.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 745.1 C₄₂H₅₄N₃O₇S. Найдено, %: С, 67.55; Н, 7.31; N, 5.41. C₄₂H₅₃N₃O₇S. Вычислено, %: С, 67.81; Н, 7.18; N, 5.65.

Метил-2-(бензил(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (70). Выход 80 % (0.34 г), т.пл. 49-51 °С, [α]_D²⁰ -15° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.60 (3H, с, H-20), 0.85-1.05 (3H, м, CH₂), 0.90 (3H, д, H-18, J = 7.2 Гц), 1.10 (3H, д, H-19, J = 6.8 Гц), 1.25 (3H, с, H-21), 1.40 (9H, с, 3CH₃), 1.10-1.88 (11H, м, CH, CH₂), 2.08

(1H, м, H-17), 2.10-2.62 (2H, м, CH₂), 3.03 (1H, м, H-15), 3.67 (3H, с, CH₃), 3.72-4.45 (4H, м, 2CH₂), 5.38 (1H, уш.с., H-14), 7.25-7.61 (5H, м, H-Ar), 8.15 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.8, 17.1, 20.1, 20.3, 21.8, 27.7, 29.2 (3CH₃), 32.7, 35.2, 35.5, 36.8, 37.7, 38.2, 40.8, 43.4, 43.5, 49.5, 51.0, 52.0, 54.1, 54.2, 54.3, 58.8, 124.5, 127.5 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.3 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 135.5 (C-Ar), 147.1, 174.8 (C=O), 175.2 (C=O), 175.7 (C=O), 179.3 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 632.9 C₃₈H₅₄N₃O₅. Найдено, %: С, 72.30; Н, 8.16; N, 6.70. C₃₈H₅₃N₃O₅. Вычислено, %: С, 72.23; Н, 8.46; N, 6.65.

Метил-2-(бензил(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (71). Выход 82 % (0.35 г), т.пл. 45-47 °С, [α]_D²⁰ -11° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-20), 0.80-0.97 (3H, м, CH₂), 0.95 (3H, д, H-18, J = 6.9 Гц), 1.10 (3H, д, H-19, J = 9.0 Гц), 1.25 (3H, с, H-21), 1.20-1.90 (21H, м, CH, CH₂), 2.15 (1H, м, H-17), 2.35-2.56 (2H, м, CH₂), 3.05 (1H, м, H-15), 3.64 (3H, с, CH₃), 3.65-4.29 (5H, м, CH, CH₂), 5.38 (1H, уш. с., H-14), 7.25-7.72 (5H, м, H-Ar), 8.41 (1H, уш. с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.8, 17.1, 20.2, 21.7, 23.0, 23.7, 24.7, 25.5, 29.7, 30.4, 32.7, 33.0, 35.3, 36.6, 36.7, 37.7, 38.1, 40.7, 42.4, 47.2, 48.0, 49.5, 49.8, 52.0, 54.1, 58.2, 59.6, 124.4, 127.8 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 147.1, 169.5 (C=O), 172.6 (C=O), 173.4 (C=O), 179.3 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 659.1 C₄₀H₅₆N₃O₅. Найдено, %: С, 73.11; Н, 8.15; N, 6.50. C₄₀H₅₅N₃O₅. Вычислено, %: С, 73.03; Н, 8.43; N, 6.39.

N-бензил-N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-4-(10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)пентанамид (73). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 81 % (0.30 г), т.пл. 60-62 °С, [α]_D²⁰ -18° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.62 (3H, д, H-21, J = 5.1 Гц), 0.79-0.99 (1H, м, H-9), 1.01 (3H, с, H-19), 1.03-1.25 (3H, м, H-5, H-14, H-17), 1.15 (3H, с, H-18), 1.29 (9H, с, 3CH₃), 1.32-1.62 (10H, м, H-6, H-7, H-8, H-11, H-12, H-20), 1.69-2.48 (12H, м, H-1, H-2, H-4, H-15, H-16, H-22), 2.68 (2H, т, H-23, J = 14.7 Гц), 3.82 (2H, уш.с., CH₂), 4.62 (2H, уш.с., CH₂), 6.12 (1H, уш.с., NH), 7.23-7.40 (5H, м,

H-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 12.12, 18., 21.3, 22.6, 24.2, 25.8, 26.6, 28.6, 28.7 (3 CH_3), 30.1, 31.1, 31.6, 35.4, 35.5, 37.0, 37.2, 40.2, 40.9, 42.5, 44.3, 50.3, 51.4, 51.6, 52.6, 56.1, 56.4, 126.7 (C-Ar), 127.9 (C-Ar), 128.0 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 136.2 (C-Ar), 168.4 (C=O), 175.0 (C=O), 213.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577.6 $\text{C}_{37}\text{H}_{57}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: С, 77.07; Н, 9.85; N, 4.90. $\text{C}_{37}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 77.04; Н, 9.79; N, 4.86.

N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-4-(10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)-N-(хинолин-8-ил)пентанамид (74). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 78 % (0.29 г), т.пл. 81-83 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -105° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.49 (3H, с, H-18), 0.51 (3H, д, H-21, $J = 8.5$ Гц), 0.53-0.89 (1H, м, CH), 0.91 (3H, с, H-19), 0.93-1.23 (3H, м, CH), 1.30 (9H, с, 3 CH_3), 1.39-1.49 (10H, м, CH, CH_2), 1.52-2.32 (12H, м, 6 CH_2), 2.60 (2H, т, H-23, $J = 14.3$ Гц), 4.73 (2H, с, CH_2), 7.50 (1H, уш.с., NH), 7.52-8.90 (6H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 12.1, 18.2, 21.1, 22.7, 24.2, 25.7, 26.6, 28.7 (3 CH_3), 28.9, 31.0, 35.0, 35.1, 35.2, 35.5, 37.0, 37.3, 38.9, 40.6, 42.4, 42.7, 44.4, 50.8, 56.1, 56.2, 56.4, 122.3 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 129.6 (C-Ar), 137.3 (C-Ar), 140.6 (C-Ar), 144.3 (C-Ar), 150.6 (C-Ar), 168.4 (C=O), 174.6 (C=O), 213.5 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 614.6 $\text{C}_{39}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_3$. Найдено, %: С, 76.30; Н, 9.05; N, 6.85. $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 76.31; Н, 9.03; N, 6.85.

Метил-N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-N-(4-(10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)пентаноил)фенилаланинат (75). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 80 % (0.30 г), т.пл. 49-51 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -75° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-18), 0.78 (3H, д, H-21, $J = 7.0$ Гц), 0.90 (3H, с, H-19), 0.91-1.19 (4H, м, CH), 1.22 (9H, с, 3 CH_3), 1.24-1.54 (10H, м, CH, CH_2), 1.63-2.28 (12H, м, CH_2), 2.58 (2H, т, H-23, $J = 14.0$ Гц), 2.75 (2H, д, CH_2 , $J = 18.5$ Гц), 3.20 (1H, уш.с., CH_2), 3.38-3.68 (2H, м, CH_2), 3.75 (3H, с, CH_3), 6.85-7.20 (5H, м, H-Ar), 7.80 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 12.2, 18.5, 21.2, 22.6, 23.1, 24.1, 25.8, 26.6, 28.2, 28.7 (3 CH_3), 28.9, 30.2, 30.7, 34.6, 35.5, 35.6, 37.1, 37.2, 40.0,

40.7, 42.5, 44.4, 53.0, 55.1, 56.2, 56.4, 65.4, 115.8, 127.1 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 137.3 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 139.7 (C-Ar), 171.7 (C=O), 174.4 (C=O), 174.6 (C=O), 213.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 649.6 $C_{40}H_{61}N_2O_5$. Найдено, %: C, 74.00; H, 9.30; N, 4.35. $C_{40}H_{60}N_2O_5$. Вычислено, %: C, 74.04; H, 9.32; N, 4.32.

Метил-N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)-N-(4-(10,13-диметил-3-оксогексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-17-ил)пентаноил)тирозинат (76). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 77 % (0.29 г), т.пл. 59-61 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -59° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.65 (3H, с, H-18), 0.82 (3H, д, H-21, $J = 6.7$ Гц), 0.92 (3H, с, H-19), 0.96-1.23 (4H, м, CH), 1.29 (9H, с, 3CH₃), 1.32-1.60 (10H, м, CH, CH₂), 1.70-2.32 (12H, м, CH, CH₂), 2.63 (2H, т, H-23, $J = 14.0$ Гц), 2.90 (2H, д, CH₂, $J = 18.6$ Гц), 3.17 (1H, уш.с., CH), 3.58 (2H, уш.с., CH₂), 3.77 (3H, с, CH₃), 6.71 (2H, д, H-Ar, $J = 8.2$ Гц), 6.85 (2H, д, H-Ar, $J = 8.0$ Гц), 8.00 (2H, уш.с., NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 12.2, 18.4, 21.2, 22.6, 24.1, 25.8, 26.7, 28.2, 28.6 (3CH₃), 30.1, 30.6, 33.6, 35.4, 35.6, 37.0, 37.2, 40.1, 40.8, 42.4, 44.4, 50.7, 50.9, 51.8, 52.9, 54.9, 56.1, 56.3, 65.5, 115.8 (2C-Ar), 127.8 (2C-Ar), 129.9 (C-Ar), 156.1 (C-Ar), 168.3 (C=O), 171.8 (C=O), 174.5 (C=O), 214.0 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 665.5 $C_{40}H_{61}N_2O_6$. Найдено, %: C, 72.27; H, 9.06; N, 4.21. $C_{40}H_{60}N_2O_6$. Вычислено, %: C, 72.25; H, 9.10; N, 4.21.

3,6,9-Триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил 4-((2-(бензиламино)-2-оксоэтил)(1-метокси-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-4-оксобутаноат (78). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 77 % (0.29 г), т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -15° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.67 (3H, д, H-15, $J = 7.5$ Гц), 0.89 (3H, д, H-14, $J = 6.1$ Гц), 0.95-1.15 (2H, м, CH₂), 1.20 (1H, дд, H-5a, $J = 7.3, 6.5$ Гц), 1.25-1.40 (2H, м, CH), 1.41 (3H, с, H-13), 1.43-1.93 (6H, м, 3CH₂), 2.01-2.08 (1H, м, CH), 2.32-2.64 (4H, м, 2CH₂), 3.30 (2H, д, CH₂, $J = 7.0$ Гц), 3.57 (3H, с, CH₃), 3.62-3.90 (4H, м, 2CH₂), 4.40 (1H, т, CH, $J = 9.3$ Гц), 5.42 (1H, с, CH), 5.78 (1H, д, H-10, $J = 9.9$ Гц), 7.09-7.18 (5H, м, H-Ar), 7.20-7.32 (5H, м, H-Ar), 8.41 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 12.1, 20.2, 22.0, 24.6, 26.0, 28.1, 28.9, 31.9, 34.1, 34.5, 36.2, 37.3, 43.6, 45.2, 51.6, 52.6, 53.9, 65.1, 80.1, 91.5, 92.2, 104.5, 127.2 (C-Ar), 127.4 (C-Ar),

127.4 (C-Ar), 128.1 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.1 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 137.9 (C-Ar), 167.9 (C=O), 171.1 (C=O), 171.3 (C=O), 171.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 693.7 $C_{38}H_{49}N_2O_{10}$. Найдено, %: C, 65.92; H, 7.05; N, 4.01. $C_{38}H_{48}N_2O_{10}$. Вычислено, %: C, 65.88; H, 6.98; N, 4.04.

3,6,9-Триметилдекагидро-12Н-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил 4-((2-(бензиламино)-2-оксоэтил)(3-(4-гидроксифенил)-1-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-4-оксобутаноат (79). Синтез осуществлялся по методу В. Выход 82 % (0.31 г), т.пл. 39-41 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -46° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.77 (3H, д, H-15, $J = 7.5$ Гц), 0.92 (3H, д, H-14, $J = 6.1$ Гц), 0.96–1.05 (2H, м, CH_2), 1.10 (1H, дд, H-5a, $J = 7.0, 6.7$ Гц), 1.17–1.39 (2H, м, CH), 1.42 (3H, с, H-13), 1.55-1.98 (6H, м, $3CH_2$), 2.05–2.16 (1H, м, CH), 2.18–2.74 (4H, м, $2CH_2$), 3.49 (2H, д, CH_2 , $J = 7.1$ Гц), 3.60 (3H, с, CH_3), 3.87-4.20 (4H, м, $2CH_2$), 4.42 (1H, т, CH, $J = 9.0$ Гц), 5.58 (1H, с, CH), 6.19 (1H, д, H-10, $J = 9.5$ Гц), 7.07-6.68 (5H, м, H-Ar), 7.39-7.18 (5H, м, H-Ar), 7.61 (1H, уш.с., OH), 8.59 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 13.7, 19.1, 21.0, 24.6, 26.0, 28.0, 28.7, 30.6, 34.1, 34.6, 36.3, 37.4, 43.7, 45.4, 51.5, 52.9, 53.8, 65.2, 78.9, 89.7, 91.2, 104.5, 115.6 (C-Ar), 116.0 (C-Ar), 127.2 (C-Ar), 127.3 (C-Ar), 127.7 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 130.0 (C-Ar), 130.1 (C-Ar), 138.0 (C-Ar), 155.7 (C-Ar), 169.0 (C=O), 170.7 (C=O), 171.6 (C=O), 172.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 709.7 $C_{38}H_{49}N_2O_{11}$. Найдено, %: C, 64.20; H, 7.04; N, 4.04. $C_{38}H_{48}N_2O_{11}$. Вычислено, %: C, 64.39; H, 6.83; N, 3.95.

Методика синтеза соединений 84-88, 92-98. 0.03 г (1 ммоль) параформальдегида суспендировали в 20 мл безводного MeOH, после чего при перемешивании добавляли 1 ммоль три- или дитерпенового аминопроизводного **80-83** или **89-91** соответственно. Суспензию перемешивали в течение 1 часа, в смесь добавляли 1.2 ммоль карбоновой кислоты (фуранкарбоновую кислоту для соединений **84, 87, 92, 97**, бензойную кислоту для соединений **85, 86, 88, 94, 98**, 4-метоксибензойную кислоту для соединения **93** или никотиновую кислоту для соединения **95**) и 1.2 ммоль изоцианида (циклогекселизоцианид для соединений

85-88, 92-95, 97, 98, трет-бутилизотицианид для соединения **84** или бензилизотицианид для соединения **96**) и раствор оставляли еще на 120-168 часов (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в водный 2М раствор HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объемном соотношении от 5:1 до 1:1 в качестве элюента.

Метил-9-(N-(2-(трет-бутиламино)-2-оксоэтил)фуран-2-карбоксамидо)-5a,5b,8,8,11a-пентаметил-1-(проп-1-ен-2-ил)икозагидро-3aH-циклопента[а]хризен-3a-карбоксилат (84). Выход 62% (0.30 г), т.пл. 97-99 °C, $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.84 (3H, с, H-24), 0.86 (3H, с, H-23), 0.89 (3H, с, H-27), 0.94 (3H, с, H-25), 0.96 (3H, с, H-26), 1.36-1.65 (19H, м, H-1, H-2, H-5, H-6, H-7, H-9, H-11, H-12, H-13, H-15, H-21, H-22), 1.35 (9H, с, 3CH₃), 1.71–2.10 (8H, м, H-2, H-16, H-18, H-22, H-30) 2.18 (1H, тд, H-19, J = 12.8, 3.7 Гц), 3.55 (3H, с, CH₃), 3.60 (1H, м, H-3), 4.10 (2H, м, CH₂), 5.09 (2H, м, H-29), 6.45 (1H, с, CH), 7.15 (1H, с, CH), 7.63 (1H, с, CH), 8.15 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.3, 15.8, 16.6, 16.9, 18.2, 18.6, 23.1, 23.4, 25.9, 29.3 (3CH₃), 30.7, 32.4, 32.6, 33.1, 33.9, 36.9, 37.9, 38.9, 39.3, 41.3, 41.7, 45.9, 46.8, 47.6, 51.5, 52.6, 55.2, 55.9, 56.4, 59.4, 66.5, 112.1, 112.2 (=CH-), 119.5 (=CH-), 143.8 (=CH-), 147.1 (=C-), 148.2, 158.1 (C=O), 162.1 (C=O), 178.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 676.98 C₄₂H₆₅N₂O₅.. Найдено, %: С, 74.52; Н, 9.53; N, 4.14. C₄₂H₆₄N₂O₅. Вычислено, %: С, 77.72; Н, 8.52, N, 4.20.

Метил-10-(N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)бензамидо)-2,4a,6a,6b,9,9,12a-гептаметил-13-оксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,6b,7,8,8a,9,10,11,12,12a,12b,13,14b-икозагидропицен-2-карбоксилат (85). Выход 70 % (0.34 г), т.пл. 80-82 °C, $[\alpha]_D^{20} +208^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.72 (1H, м, H-5), 0.81 (3H, с, H-28), 0.92 (3H, с, H-24), 1.00 (3H, с, H-23), 1.11 (1H, м, H-15), 1.14 (3H, с, H-26), 1.15 (3H, с, H-25), 1.20 (3H, с, H-27), 1.27 (3H, с, H-30), 1.99–2.40 (28H, м, CH, CH₂), 2.10 (1H, с, H-9), 3.35 (1H, м, H-3), 3.55 (1H, м, CH), 3.68 (3H, с, CH₃), 4.10 (2H, с, CH₂), 5.53

(1H, с, H-12), 7.35-7.77 (5H, м, H-Ar), 8.20 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.3, 16.5, 18.4, 18.5, 18.8, 21.0, 23.7, 24.7, 25.4, 25.6, 26.5, 26.6, 26.7, 28.3, 29.7, 30.4, 31.8, 33.0, 33.4, 33.5, 35.9, 37.0, 37.6, 38.7, 40.9, 42.5, 43.7, 44.9, 48.4, 48.8, 51.8, 56.7, 60.4, 67.6, 124.1 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 128.5, 128.8 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 137.2 (C-Ar), 167.8 (C=O), 168.4, 174.3 (C=O), 178.7 (C=O), 179.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 728.1 $\text{C}_{46}\text{H}_{67}\text{N}_2\text{O}_5$. Найдено, %: С, 69.86; Н, 9.29; N, 3.90. $\text{C}_{46}\text{H}_{66}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 75.99; Н, 9.15; N, 3.85.

N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)-N-(2,2,6а,6b,9,9,12а-гептаметилицозагидро-2H-1,4а-(эпоксиметано)пицен-10-ил)бензамид (86). Выход 79 % (0.36 г), т.пл. 45-47 °С; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +42^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.77 (3H, с, H-24), 0.65 (3H, с, H-29), 0.75 (3H, с, H-23), 0.92 (3H, с, H-27), 0.94 (3H, с, H-30), 0.96 (2H, м, H-5, H-9), 0.98, 1.01 (6H, с, H-25, H-26), 1.03-1.88 (32H, м, CH, CH_2), 3.35 (1H, м, H-3), 3.43 (1H, д, H-28, $J = 7.7$ Гц), 3.53 (1H, с, H-19), 3.60 (1H, м, CH), 3.78 (1H, д, H-28, $J = 7.7$ Гц), 4.20 (2H, м, CH_2), 7.23-7.50 (5H, м, H-Ar), 7.70 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 13.6, 15.4, 15.7, 16.5, 16.7, 18.4, 18.6, 20.9, 24.7, 24.8, 25.4, 26.2, 26.3, 28.4, 28.8, 28.9, 30.3, 32.7, 32.9, 33.5, 34.0, 34.1, 36.2, 36.7, 37.2, 38.8, 38.9, 40.9, 48.2, 48.6, 50.9, 51.0, 56.6, 57.1, 71.2, 78.9, 87.9, 126.7 (C-Ar), 126.8 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 137.5 (C-Ar), 168.5 (C=O), 174.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 686.1 $\text{C}_{45}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: С, 78.90; Н, 10.01; N, 4.09. $\text{C}_{45}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 78.90; Н, 10.01; N, 4.09.

N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)-N-(17-(2-гидрокси-6-метилгепт-5-ен-2-ил)-4,4,8,10,14-пентаметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)фуран-2-карбоксамида (87). Выход 60 % (0.28 г), т.пл. 50-52 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +15^\circ$ (c 0.05 CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.92 (3H, с, H-30), 0.95 (3H, с, H-19), 1.03 (3H, с, H-18), 1.05 (3H, с, H-28), 1.10 (3H, с, H-29), 1.12 (1H, м, H-15), 1.16 (3H, с, H-21), 1.19-1.60 м (25H, м, CH, CH_2), 1.65 (3H, д, H-26, $J = 1.5$ Гц), 1.68 (1H, м, H-13), 1.70 (3H, д, H-27, $J = 1.5$ Гц), 1.60-2.00 (6H, м, H-1, H-12, H-16, H-17, H-23), 2.01-2.11 (2H, м, H-2), 3.30-3.70 (2H, м, H-3), 3.80-4.15 (2H, м, CH_2), 5.10 (1H, м, H-24), 6.40 (1H, уш.с., NH), 6.72-7.10 (2H, м, CH), 7.15-7.40 (1H, м, CH).

Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.5, 16.3, 16.4, 17.7, 18.6, 21.5, 22.4, 22.5, 22.6, 24.8, 24.9, 25.0, 25.4, 25.5, 25.7, 27.4, 27.6, 31.1, 32.9, 33.0, 34.7, 34.8, 36.4, 40.1, 40.2, 40.5, 42.4, 48.2, 49.7, 49.8, 50.3, 50.6, 57.0, 57.6, 75.4, 111.4 (=CH-), 117.9 (=CH-), 124.7, 131.6 (=CH-), 144.7 (=C-), 148.1, 168.5 (C=O), 169.4 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 678.0 $\text{C}_{43}\text{H}_{69}\text{N}_2\text{O}_4$. Найдено, %: С 81.15; Н 11.10; N, 4.05. $\text{C}_{43}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 76.29; Н, 10.12; N, 4.14.

N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)-N-(17-2-гидрокси-6-метилгепт-5-ен-2-ил)-4,4,8,10,14-пентаметилгексадекагидро-1H-циклопента[а]фенантрен-3-ил)бензамид (88). Выход 64 % (0.29 г), т.пл. 61-63 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25^\circ$ (c 0.05 CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.90 (3H, с, H-30), 0.94 (3H, с, H-19), 1.00 (3H, с, H-18), 1.04 (3H, с, H-28), 1.08 (3H, с, H-29), 1.10 (1H, м, H-15), 1.15 (3H, с, H-21), 1.28-1.57 (25H, м, CH, CH_2), 1.63 (3H, д, H-26, $J = 1.3$ Гц), 1.66 (1H, м, H-13), 1.69 (3H, д, H-27, $J = 1.6$ Гц), 1.57-2.08 (6H, м, H-1, H-12, H-16, H-17, H-23), 2.43-2.51 (2H, м, H-2), 3.30-3.70 (2H, м, 2CH), 3.80-4.15 (2H, м, CH_2), 5.12 (1H, м, H-24), 6.35 (NH, уш.с., 1H), 7.15-7.45 (5H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.2, 16.0, 16.3, 17.7, 19.6, 21.0, 22.0, 22.5, 22.6, 24.7, 24.8, 24.9, 25.4, 25.5, 25.7, 27.4, 27.6, 31.1, 32.9, 33.0, 34.7, 34.8, 36.4, 40.1, 40.2, 40.5, 42.4, 48.2, 49.7, 49.8, 50.2, 50.5, 57.0, 57.6, 75.3, 124.7, 126.1 (C-Ar), 126.7 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 129.3 (C-Ar), 131.5, 131.6 (C-Ar), 137.1 (C-Ar), 168.6 (C=O), 174.3 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 688.1 $\text{C}_{45}\text{H}_{71}\text{N}_2\text{O}_3$. Найдено, %: С, 78.70; Н, 10.41; N, 4.00. $\text{C}_{45}\text{H}_{70}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 78.67; Н, 10.27; N, 4.08.

Метил-2-(2-(N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)фуран-2-карбоксамидо)этил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (92). Выход 88 % (0.41 г), т.пл. 51-53 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -54^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-20), 0.81-0.99 (3H, м, CH_2), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.14-1.95 (20H, м, CH, CH_2), 2.05-2.65 (1H, м, CH), 2.75 (1H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 2.95 (1H, с, H-12), 3.30-4.10 (9H, м, CH, CH_2), 3.65 (3H, с, CH_3), 5.25 (1H, уш.с., H-14), 6.45 (1H, уш.с., CH), 7.05 (1H, уш.с., CH), 7.55 (1H, уш.с., CH), 8.25 (1H,

уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.1, 21.7, 24.7, 25.1, 25.7, 27.6, 29.6, 30.2, 31.1, 31.9, 32.7, 35.3, 36.3, 36.7, 37.6, 38.2, 40.5, 45.1, 45.9, 47.1, 48.1, 49.5, 51.9, 52.5, 54.0, 59.2, 111.6 (=CH-), 117.2 (=CH-), 124.5, 144.4 (=CH-), 147.0 (=C-), 147.5, 161.2 (C=O), 169.5 (C=O), 177.7 (C=O), 178.8 (C=O), 179.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 690.4 $\text{C}_{40}\text{H}_{56}\text{N}_3\text{O}_7$. Найдено, %: С, 69.62; Н, 8.03; N, 6.04. $\text{C}_{40}\text{H}_{55}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 69.64; Н, 8.04; N, 6.09.

Метил-2-(2-(N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)-4-метоксибензамидо)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-гексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (93). Выход 90 % (0.41 г), т.пл. 61-63 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -5° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.56 (3H, с, Н-20), 0.80-0.99 (3H, м, CH_2), 0.98 (3H, д, Н-18, $J = 6.8$ Гц), 1.07 (3H, д, Н-19, $J = 6.7$ Гц), 1.15 (3H, с, Н-21), 1.08-1.96 (20H, м, CH, CH_2), 2.11-2.50 (1H, м, CH), 2.75 (1H, д, Н-16, $J = 5.0$ Гц), 3.00 (1H, с, Н-12), 3.35-4.25 (9H, м, CH, CH_2), 3.62 (3H, с, Н-25), 3.80 (3H, с, CH_3), 5.32 (1H, уш.с., Н-14), 6.88 (1H, уш.с., NH), 7.22-7.40 (4H, м, Н-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.0, 20.3, 21.8, 24.9, 25.5, 27.6, 29.7, 30.4, 32.5, 32.9, 35.2, 35.3, 36.7, 37.7, 40.6, 44.9, 45.1, 46.9, 47.1, 48.7, 49.5, 52.0, 52.6, 54.0, 55.2, 55.4, 55.9, 113.6 (C-Ar), 115.0 (C-Ar), 124.8 (C-14), 128.8 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 147.0, 160.9 (OCH_3), 167.4 (C=O), 167.7 (C=O), 177.9 (C=O), 179.2 (C=O), 179.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 730.8 $\text{C}_{43}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_7$. Найдено, %: С, 70.75; Н, 8.15; N, 5.76. $\text{C}_{43}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 72.07; Н, 8.21; N, 6.00.

Метил-2-(2-(N-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)бензамидо)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-гексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (94). Выход 92 % (0.42 г), т.пл. 69-71 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -41° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81-0.99 (3H, м, CH_2), 0.98 (3H, д, Н-18, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, Н-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.14-1.95 (20H, м, CH, CH_2), 2.05-2.65 (1H, м, CH), 2.75 (1H, д, Н-16, $J = 6.8$ Гц), 2.95 (1H, с, Н-12), 3.30-4.10 (9H, м, CH, CH_2), 3.65 (3H, с, CH_3), 5.35 (1H, уш.с., Н-14), 6.50 (1H, уш.с., NH), 7.20-7.50

(5H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 19.9, 20.3, 21.7, 24.7, 25.4, 27.6, 29.6, 31.9, 32.5, 32.9, 35.2, 35.5, 36.7, 37.6, 40.5, 44.9, 45.2, 46.7, 47.1, 48.7, 49.5, 51.9, 52.6, 54.0, 55.2, 55.4, 124.4, 124.7 (C-Ar), 126.1 (C-Ar), 126.6 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 129.9 (C-Ar), 135.5 (C-Ar), 147.0, 167.1 (C=O), 173.6 (C=O), 177.9 (C=O), 179.2 (C=O), 179.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 700.4 $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{N}_3\text{O}_6$. Найдено, %: C, 72.02; H, 8.23; N, 6.04. $\text{C}_{42}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C, 72.07; H, 8.21; N, 6.00.

Метил-2-(2-(N-(2-(циклогексиламино) -2-оксоэтил)никотинамидо)этил)-12-изопропил-6,9а диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-гексадекагидро-3б,11 этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (95). Выход 84 % (0.39 г), т.пл. 51-53 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -21° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.55 (3H, с, H-20), 0.81-0.99 (3H, м, CH_2), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.14-1.95 (20H, м, CH, CH_2), 2.05-2.65 (1H, м, CH), 2.75 (1H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 3.00 (1H, с, H-12), 3.30-4.40 (9H, м, CH, CH_2), 3.65 (3H, с, CH_3), 5.35 (1H, уш.с., H-14), 6.95-7.65 (3H, м, H-Ar, NH), 8.60-8.65 (2H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 19.9, 20.7, 21.7, 23.7, 24.8, 25.0, 27.6, 29.6, 30.7, 32.7, 32.9, 35.3, 36.7, 37.6, 38.1, 38.7, 40.6, 45.2, 46.6, 47.1, 48.8, 51.9, 52.6, 54.0, 54.8, 68.1, 124.7, 128.8 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 132.4 (C-Ar), 134.5 (C-Ar), 147.1, 150.6 (C-Ar), 166.5 (C=O), 167.7 (C=O), 177.9 (C=O), 179.2 (C=O), 179.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 701.4 $\text{C}_{41}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_6$. Найдено, %: C, 70.30; H, 8.03; N, 8.00. $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, %: C, 70.26; H, 8.05; N, 7.99.

Метил-2-(N-(2-(бензиламино)-2-оксоэтил)фуран-2-карбоксамидо)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-гексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (96). Выход 76 % (0.36 г), т.пл. 72-74 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -7° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.56 (3H, с, H-20), 0.81-0.98 (2H, м, CH_2), 0.99 (3H, д, H-18, $J = 6.2$ Гц), 1.07 (3H, д, H-19, $J = 6.3$ Гц), 1.19 (3H, с, H-21), 1.12-1.98 (12H, м, CH, CH_2), 2.20 (1H, м, CH), 2.40-2.59 (2H, м, CH), 3.07 (1H, м, CH), 3.65 (3H, с, CH_3), 3.70-4.29 (4H, м, 2 CH_2), 5.40 (1H, уш. с., H-14), 6.45 (1H, уш. с., CH), 7.15 (1H, уш.с., CH), 7.53-

7.60 (5H, м, H-Ar), 7.63 (1H, уш.с., CH), 8.25 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.5, 16.8, 17.1, 20.2, 21.7, 30.3, 30.4, 32.7, 32.8, 35.3, 36.6, 36.7, 37.7, 38.2, 40.8, 44.3, 47.2, 51.4, 52.0, 54.4, 59.2, 111.6 (=CH-), 117.2 (=CH-), 124.4, 124.5 (C-Ar), 128.6 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 147.1, 147.2 (C-Ar), 148.6 (C-Ar), 158.1 (=C-), 174.4 (C=O), 174.6 (C=O), 175.6 (C=O), 179.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 671.1 $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_7$. Найдено, %: С, 69.62; Н, 7.08; N, 6.04. $\text{C}_{39}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7$. Вычислено, %: С, 69.93; Н, 7.07; N, 6.27.

Метил-1-(2-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)-2-(фуран-2-карбонил)гидразоно)-5-изопропил 6b,10-диметиллоктадекагидро-5,12a-метанохрисено[1,12-bc]фуран-10-карбоксилат (97). Выход 80 % (0.38 г), т.пл. 54-56 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.66 (3H, с, H-18), 0.68-0.73 (3H, м, CH, CH_2), 0.90 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 0.94 (3H, д, H-17, $J = 6.9$ Гц), 1.15 (3H, с, H-19), 1.18-1.32 (5H, м, CH_2), 1.40-1.68 (16H, м, CH, CH_2), 2.35-2.99 (12H, м, CH, CH_2), 3.55 (3H, с, CH_3), 3.60 (1H, уш.с., H-12), 3.85 (1H, уш.с., H-1), 4.20-4.30 (2H, м, CH_2), 6.50 (1H, с, CH), 7.00 (1H, уш.с., NH), 7.50 (1H, уш.с., CH), 7.65 (1H, уш.с., CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.8, 17.0, 17.1, 18.5, 21.6, 24.6, 25.4, 28.2, 28.6, 29.7, 31.9, 32.4, 32.8, 34.6, 36.0, 36.4, 36.8, 37.9, 38.8, 39.1, 39.3, 41.6, 42.5, 42.9, 47.1, 48.2, 49.9, 51.9, 55.5, 55.9, 73.5, 84.2, 111.6 (=CH-), 118.2 (=CH-), 145.3 (=CH-), 146.2 (=C-), 156.3, 165.6 (C=O), 179.0 (C=O), 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 676.9. Найдено, %: С, 71.10; Н, 8.48; N, 6.28. $\text{C}_{40}\text{H}_{57}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С, 71.08; Н, 8.50; N, 6.22.

Метил-1-(2-бензоил-2-(2-(циклогексиламино)-2-оксоэтил)гидразинилиден)-5-изопропил-6b,10-диметиллоктадекагидро-5,12a-метанохризено[1,12-bc]фуран-10-карбоксилат (98). Выход 72 % (0.36 г), т.пл. 45-47 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.72 (3H, с, H-18), 0.70-0.81 (3H, м, CH, CH_2), 0.91 (3H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 0.95 (3H, д, H-17, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-19), 1.12-1.37 (5H, м, CH_2), 1.39-1.79 (15H, м, CH, CH_2), 2.25-2.88 (12H, м, CH, CH_2), 3.60 (3H, с, CH_3), 3.65 (1H, уш.с., H-12), 3.92 (1H, уш.с., H-1), 6.95 (1H, уш.с., NH), 7.50 (1H, уш.с., CH), 7.18-7.55 (5H, м, H-Ar). Спектр ЯМР

^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 16.7, 16.9, 17.0, 18.4, 21.5, 24.7, 25.6, 28.2, 28.9, 29.7, 32.2, 32.3, 32.9, 34.6, 36.1, 36.7, 36.8, 37.9, 38.7, 39.4, 39.6, 41.4, 42.5, 43.0, 47.2, 48.2, 50.0, 51.9, 55.5, 55.9, 73.5, 84.1, 127.8 (C-Ar), 128.4 (C-Ar), 128.8 (C-Ar), 130.5 (C-Ar), 130.9 (C-Ar), 137.3 (C-Ar), 167.7 (C=O), 179.0 (C=O), 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 685.95 $\text{C}_{42}\text{H}_{60}\text{N}_3\text{O}_5$. Найдено, %: С, 73.54; Н, 8.67; N, 6.13; O, 11.66. $\text{C}_{42}\text{H}_{59}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 71.10; Н, 8.48; N, 6.28.

Метил-2-(2-формаминоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (99). К перемешиваемому раствору 0.46 г (1 ммоль) соединения **89** в безводном бензоле (30 мл) добавляли 0.24 мл (3 ммоль) этилформиата, смесь оставляли на 24 часа при 60 °С, охлаждали до комнатной температуры. Далее реакционную смесь промывали водным 10%-ым раствором Na_2CO_3 (2·10 мл). Органическую фазу упаривали в вакууме, получив соединение **99**. Выход 98 % (0.45 г), т.пл. 50-52 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -58° (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 400 МГц): 0.47 (3H, с, H-20), 0.79 (1H, м, H-1), 0.84 (3H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 0.92 (3H, д, H-17, $J = 7.0$ Гц), 1.03 (3H, с, H-19), 1.09-1.69 (12H, м, CH, CH_2), 2.05-2.07 (1H, м, CH), 2.32 (1H, д, H-21, $J = 8.5$ Гц), 2.37 (дт, 1H, H-7, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.65 (1H, дд, H-22, $J = 3.0, 8.5$ Гц), 2.94 (1H, с, H-12), 3.32-3.35 (2H, м, CH_2), 3.51-3.54 (2H, м, 2CH), 3.65 (3H, с, CH_3), 5.39 (1H, с, H-14), 6.23 (1H, уш.с., NH), 8.10 (1H, с, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.6, 16.8, 17.0, 20.0, 20.7, 21.8, 27.5, 32.2, 35.2, 35.6, 35.7, 36.70, 37.5, 37.7, 38.1, 40.78, 45.0, 47.1, 49.5, 52.0, 52.4, 54.1, 124.4, 147.2, 161.5 (CHO), 178.0 (C=O), 179.1 (C=O), 179.2 (C=O). ИК (ν макс, cm^{-1}): 1699 (C=O), 2869 (C-H), 2934 (C-H). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.4 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_5$. Найдено, %: С, 69.42; Н, 8.28; N, 5.86. $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 69.39; Н, 8.32; N, 5.78.

Метил-2-(2-изоцианоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (100). К перемешиваемому раствору соединения 0.49 г (1 ммоль) **99** в CH_2Cl_2 (30 мл) добавляли 0.39 г (1.5 ммоль) Ph_3P , 0.38 г (1.5 ммоль) I_2 и 0.42 мл (3.0 ммоль) Et_3N . Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов

при комн. темпер., концентрировали и выделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂. Выход 69 % (0.34 г), т.пл. 45-47 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -47° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 400 МГц): 0.49 (1H, м, H-1), 0.51 (3H, с, H-20), 0.84 (3H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 0.92 (3H, д, H-17, $J = 7.0$ Гц), 1.07 (3H, с, H-19), 1.09-1.85 (12H, м, CH, CH₂), 2.10-2.15 (1H, м, CH), 2.50 (1H, д, H-21, $J = 8.5$ Гц), 2.51 (дт, 1H, H-7, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.85 (1H, дд, H-22, $J = 3.0, 8.5$ Гц), 3.04 (1H, с, H-12), 3.50-3.85 (4H, м, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 5.42 (1H, с, H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.7, 16.7, 17.0, 20.0, 20.7, 21.8, 27.5, 29.7, 32.7, 35.4, 35.6, 36.3, 36.9, 37.7, 38.1, 40.5, 45.1, 47.1, 49.5, 52.0, 52.34, 54.1, 124.3, 146.2, 159.1 (NC), 176.7 (C=O), 178.1 (C=O), 179.2 (C=O). ИК (ν max, см⁻¹): 2149 (C≡N). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 467.4 C₂₈H₃₉N₂O₄. Найдено, %: С, 72.10; Н, 8.25; N, 5.98. C₂₈H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: С, 72.07; Н, 8.21; N, 6.00.

Методика синтеза соединений 101-103. 0.03 г (1 ммоль) параформальдегида суспендировали в 20 мл безводного MeOH, после чего при перемешивании при температуре 35 °С добавляли 0.12 мл (1.2 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры. Далее в смесь добавляли 1.2 ммоль карбоновой кислоты (фуранкарбоновую кислоту для соединения **101**, 4-метоксибензойную кислоту для соединения **102** или бензойную кислоту для соединения **103**) и 0.5 г (1 ммоль) изоцианида **100** и раствор оставляли еще на 120-144 часа (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в водный 2М раствор HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 5:1 до 1:1 в качестве элюента.

Метил-2-(2-(2-(N-циклогексилфуран-2-карбоксамидо)ацетиламино)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (101). Выход 87 % (0.41 г), т.пл. 47-49 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -39° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 400 МГц): 0.50 (3H, с, H-20), 0.73-0.99 (6H, м, CH, CH₂), 0.82 (3H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 0.84 (3H, д, H-17, $J = 7.0$ Гц), 1.07 (3H, с, H-19), 1.09-1.85 (12H, м, CH,

CH₂), 2.00 (5H, с, CH), 2.10-2.15 (1H, м, CH), 2.50 (1H, д, Н-21, $J = 8.5$ Гц), 2. (дт, 1H, Н-7, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.85 (1H, дд, Н-22, $J = 3.0, 8.5$ Гц), (1H, с, Н-12), 3.30-3.49 (3H, м, CH, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.72 (2H, д, CH₂, $J = 6.7$ Гц), 3.92 (2H, уш.с., CH₂), 5.35 (1H, с, Н-14), 6.49 (1H, уш.с., CH), 6.98 (1H, с, CH), 7.05 (1H, уш.с., NH), 7.49 (1H, уш.с., CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 16.7, 16.9, 18.8, 20.0, 20.7, 21.7, 25.6, 27.5, 32.6, 35.1, 35.5, 36.6, 37.5, 37.6, 38.1, 40.5, 44.9, 47.0, 47.4, 49.4, 51.8, 52.2, 54.0, 57.9, 70.5, 111.3 (=CH-), 116.9 (=CH-), 124.4, 144.1 (=CH-), 147.0 (=C-), 147.5, 170.4 (C=O), 171.0 (C=O), 177.6 (C=O), 178.5 (C=O), 179.0 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 690.5 C₄₀H₅₆N₃O₇. Найдено, %: С, 69.60; Н, 8.08; N, 6.12. C₄₀H₅₅N₃O₇. Вычислено, %: С, 69.64; Н, 8.04; N, 6.09.

Метил-2-(2-(2-(N-циклогексилбензамидо)ацетамидо)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (102). Выход 82 % (0.39 г), т.пл. 55-57 °С, $[\alpha]_D^{20} -19^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 400 МГц): 0.50 (3H, с, Н-20), 0.73-0.99 (6H, м, CH, CH₂), 0.82 (3H, д, Н-16, $J = 6.8$ Гц), 0.84 (3H, д, Н-17, $J = 7.0$ Гц), 1.07 (3H, с, Н-19), 1.00-1.85 (м, 12H, CH, CH₂), 2.00 (5H, с, CH, CH₂), 2.10-2.15 (1H, м, CH), 2.50 (1H, д, Н-21, $J = 8.5$ Гц), 2.51 (дт, 1H, Н-7, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.85 (1H, дд, Н-22, $J = 3.0, 8.5$ Гц), 3.04 (1H, с, Н-12), 3.30-3.49 (3H, м, CH, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.72 (2H, д, CH₂, $J = 6.7$ Гц), 3.92-4.10 (2H, м, CH₂), 5.41 (1H, с, Н-14), 7.05 (1H, уш.с., NH), 7.30-7.51 (5H, м, Н-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 19.0, 20.1, 20.7, 21.8, 24.9, 25.5, 27.6, 31.0, 32.7, 35.3, 35.6, 36.6, 37.6, 38.1, 38.7, 40.6, 45.0, 46.2, 47.1, 49.4, 51.9, 52.3, 54.0, 59.2, 70.6, 124.4, 126.5, 128.8 (2C-Ar), 129.5 (2C-Ar), 130.8 (2C-Ar), 147.1, 169.2 (OCH₃), 172.8 (C=O), 177.9 (C=O), 178.7 (C=O), 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 700.5 C₄₂H₅₈N₃O₆. Найдено, %: С, 72.02; Н, 8.20; N, 5.96. C₄₂H₅₇N₃O₆. Вычислено, %: С, 72.07; Н, 8.21; N, 6.00.

Метил-2-(2-(2-(N-циклогексилникотинамидо)ацетамидо)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (103). Выход 74 % (0.35 г), т.пл. 59-61 °С, $[\alpha]_D^{20} -26^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д.,

CDCl₃, 400 МГц): 0.50 (3H, с, Н-20), 0.84 (3H, д, Н-16, $J = 6.8$ Гц), 0.84 (3H, д, Н-17, $J = 7.0$ Гц), 0.73-0.99 (6H, м, CH, CH₂), 1.07 (3H, с, Н-19), 1.00-1.85 (м, 17H, CH, CH₂), 2.10-2.15 (1H, м, CH), 2.50 (1H, д, Н-21, $J = 8.5$ Гц), 2.51 (дт, 1H, Н-7, $J = 3.0, 14.0$ Гц), 2.85 (1H, дд, Н-22, $J = 3.0, 8.5$ Гц), 3.02 (1H, с, Н-12), 3.30-3.42 (3H, м, CH, CH₂), 3.49-3.50 (2H, уш.с., CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.92-4.10 (2H, м, CH₂), 5.35 (1H, с, Н-14), 6.95 (1H, уш.с., NH), 7.30 (1H, м, Н-Ar), 7.79-7.81 (1H, м, Н-Ar), 8.80 (1H, уш.с., Н-Ar), 8.90 (1H, уш.с., Н-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.1, 20.7, 21.7, 24.8, 25.4, 27.6, 31.1, 32.7, 35.2, 35.6, 36.7, 37.6, 38.1, 39.1, 40.6, 45.0, 46.1, 47.1, 49.4, 51.9, 52.4, 54.0, 59.4, 123.3, 124.4, 132.1 (2C-Ar), 134.6 (2C-Ar), 147.1 (2C-Ar), 147.5, 150.6, 169.5 (C=O), 170.1 (C=O), 178.0 (C=O), 178.8 (C=O), 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 701.5. C₄₁H₅₇N₄O₆. Найдено, %: С, 70.20; Н, 8.00; N, 7.96. C₄₁H₅₆N₄O₆. Вычислено, %: С, 70.26; Н, 8.05; N, 7.99.

Методика синтеза соединений 105-120. 0.03 г (1 ммоль) параформальдегида суспендировали в 20 мл безводного MeOH, после чего при перемешивании добавляли 0.5 мг (1 ммоль) дитерпенового амина (**89** для соединений **105-108**, **104** для соединений **109-112**, **90** для соединений **113-116** или **91** для соединений **117-120**). Суспензию перемешивали в течение 1 часа, после чего в смесь добавляли 0.14 мл (1.2 ммоль) (CH₃)₃SiN₃ и 1.2 ммоль изоцианида (циклогексизоцианида для соединений **105**, **109**, **115**, **117**, *трет*-бутилизотиоцианида для соединений **106**, **110**, **114**, **118**, бензилизотиоцианида для соединений **107**, **111**, **115**, **119** или этил 2-изоцианоацетата для соединений **108**, **112**, **116**, **120**) и раствор оставляли еще на 48-72 часа (контроль ТСХ). Реакционную смесь выливали в водный 2М раствор HCl, образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали до нейтральной среды и высушивали на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 4:1 до 1:1 в качестве элюента.

Метил-2-(2-(бис((1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)этил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (105). Выход

91 % (0.42 г), т.пл. 58-60 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -43° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81-0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 1.00 (3H, д, Н-19, *J* = 6.9 Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.14-1.45 (21H, м, CH, CH₂), 1.60-2.20 (12H, м, CH, CH₂), 2.01-2.10 (1H, м, Н-15), 2.45-2.55 (2H, м, CH₂), 2.75 (1H, д, Н-16, *J* = 6.8 Гц), 2.95 (1H, с, Н-12), 3.40-3.50 (4H, м, 2CH, CH₂), 3.60 (3H, с, CH₃), 4.00-4.05 (4H, м, 2CH₂), 5.30 (1H, уш.с., Н-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.7, 21.7, 22.6, 24.8 (4CH₂), 25.1 (2CH₂), 27.6, 29.6, 31.9 (4CH₂), 32.7, 32.9, 35.2, 35.5, 35.6, 36.6, 37.6, 38.1, 40.6, 45.0, 45.7, 47.1, 49.4, 51.7, 51.9, 52.5, 53.9 (CH), 57.8 (CH), 124.5, 147.0, 150.6 (2C=N), 177.5, 178.5, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 785.6 C₄₃H₆₅N₁₀O₄. Найдено, %: С, 66.01; Н, 8.15; N, 17.90. C₄₃H₆₄N₁₀O₄. Вычислено, %: С, 65.79; Н, 8.22; N, 17.84.

Метил-2-(2-(бис((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (106). Выход 89 % (0.41 г), т.пл. 54-56 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -23° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81-0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9 Гц), 1.00 (3H, д, Н-19, *J* = 6.9 Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.14-1.45 (9H, м, CH, CH₂), 1.50 (18H, с, 6CH₃), 1.60-2.20 (3H, м, CH, CH₂), 2.55 (2H, м, CH₂), 2.65-2.70 (1H, д, Н-16, *J* = 6.8 Гц), 2.95-3.10 (2H, м, CH₂), 3.15 (1H, с, Н-12), 3.30-3.40 (2H, м, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.95 (4H, с., 2CH₂), 5.35 (1H, уш.с., Н-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.2, 21.8, 22.9, 27.7 (6CH₃), 29.5, 30.3, 32.7, 35.8, 36.7, 37.6, 38.1, 38.6, 40.5, 45.3, 47.1, 49.3, 51.9 (2CH₂), 52.8, 53.7, 59.4, 60.8, 68.0 (2C), 124.6, 147.0, 152.7 (2C=N), 178.4, 179.2, 179.4. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 733.7 C₃₉H₆₁N₁₀O₄. Найдено, %: С, 63.95; Н, 8.21; N, 19.06. C₃₉H₆₀N₁₀O₄. Вычислено, %: С, 63.91; Н, 8.25; N, 19.11.

Метил-2-(2-(бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)этил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (107). Выход 90 % (0.41 г), т.пл. 59-61 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -35° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.55 (3H, с, Н-20), 0.81-0.99 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, Н-18, *J* = 6.9

Гц), 1.00 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.14-1.45 (9H, м, CH, CH₂), 1.60-2.20 (4H, м, CH, CH₂), 2.01-2.10 (1H, м, H-15), 2.45 (1H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 2.65-2.70 (2H, м, CH₂), 3.05 (1H, с, H-12), 3.30-3.40 (2H, м, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.90 (4H, с., 2CH₂), 5.35 (1H, уш.с., H-14), 5.40-5.60 (4H, м, 2CH₂), 7.10-7.40 (10H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.8, 17.0, 20.2, 21.8, 27.6, 32.7, 35.2, 35.4, 35.5, 36.7, 37.4, 37.7, 38.1, 40.6 (2CH₂), 41.5, 44.3, 45.7, 47.1, 49.7, 50.8 (CH₂), 51.9, 52.5, 53.9, 124.6, 127.5 (2C-Ar), 127.7 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 129.1 (2C-Ar), 129.2 (2C-Ar), 133.3 (2C-Ar), 147.1, 151.6 (2C=N), 177.5, 178.7, 179.2. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 801.6 C₄₅H₅₇N₁₀O₄. Найдено, %: С, 67.40; Н, 6.99; N, 17.51. C₄₅H₅₆N₁₀O₄. Вычислено, %: С, 67.48; Н, 7.05; N, 17.49.

Диэтил-2,2'-((((2-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил)этил)азанедиил)бис(метилен)бис(1H-тетразол-5,1-дил))диацетат (108). Выход 89 % (0.41 г), т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20} -32^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.53 (3H, с, H-20), 0.79-0.99 (2H, м, CH₂), 1.00 (3H, д, H-18, $J = 6.6$ Гц), 1.02 (3H, д, H-19, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.21 (6H, с, 2CH₃), 1.14-1.45 (9H, м, CH, CH₂), 1.50-2.15 (4H, м, CH, CH₂), 2.01-2.08 (1H, м, H-15), 2.50 (1H, д, H-16, $J = 6.8$ Гц), 2.70-2.77 (2H, м, CH₂), 2.90-3.05 (2H, м, CH₂), 3.15 (1H, с, H-12), 3.32-3.40 (4H, м, 2CH₂), 3.60 (3H, с, CH₃), 3.97 (4H, с, 2CH₂), 4.16-4.40 (4H, м, 2CH₂), 5.35 (1H, уш. с., H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.0 (2CH₃), 15.5, 16.7, 17.0, 20.1, 21.7, 28.8, 29.6, 30.3, 32.6, 35.5, 36.6, 37.6, 38.1, 38.7, 40.6, 45.0, 46.3 (2CH₂), 47.1, 49.4 (2CH₂), 51.9, 52.5, 53.9, 59.4, 60.8 (2CH₂), 68.1, 124.5, 147.0, 152.7 (2C=N), 165.5 (2C=O), 177.6, 178.7, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 794.0 C₃₉H₅₇N₁₀O₈. Найдено, %: С, 59.15; Н, 7.01; N, 17.70. C₃₉H₅₆N₁₀O₈. Вычислено, %: С, 59.08; Н, 7.12; N, 17.66.

Метил-2-(2-(бис((1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)пропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (109). Выход 76 % (0.36 г), т.пл. 44-46 °С, $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.54 (3H, с, H-20), 0.73-0.95

(2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.8$ Гц), 1.10 (3H, д, H-19, $J = 6.0$ Гц), 1.12 (3H, д, CH₃, $J = 2.8$ Гц), 1.14 (3H, с, H-21), 1.15-1.32 (21H, м, CH, CH₂), 1.40-1.90 (12H, м, CH, CH₂), 2.05-2.12 (1H, м, H-15), 2.70 (1H, д, H-16, $J = 8.0$ Гц), 2.90-3.12 (2H, м, CH₂), 3.40-3.50 (4H, м, CH, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.70 (4H, с., 2CH₂), 5.30 (1H, уш.с., H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 15.7, 16.8, 17.0, 20.7, 21.8, 23.0, 24.8 (4CH₂), 25.1, 27.6, 29.7, 30.4, 32.6 (4CH₂), 32.8, 35.2, 35.8, 35.8, 36.7, 37.7, 38.1, 40.8, 42.5, 45.2, 45.7, 47.1 (2CH₂), 51.7, 51.9, 52.1, 54.0 (CH), 57.8 (CH), 124.7, 147.0, 151.3 (2C=N), 177.7, 178.6, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 801.1 C₄₄H₆₇N₁₀O₄. Найдено, %: C, 66.20; H, 8.14; N, 17.50. C₄₄H₆₆N₁₀O₄. Вычислено, %: C, 66.14; H, 8.33; N, 17.53.

Метил-2-(2-(бис((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)пропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (110). Выход 72 % (0.34 г), т.пл. 60-62 °С, $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.52 (3H, с, H-20), 0.82-0.98 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.5$ Гц), 1.01 (3H, д, H-19, $J = 6.7$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.12 (3H, д, CH₃, $J = 6.6$ Гц), 1.14-1.52 (6H, м, CH, CH₂), 1.53 (18H, с, 6CH₃), 1.70-2.25 (5H, м, CH, CH₂), 2.01-2.10 (1H, м, H-15), 2.51 (1H, д, H-16, $J = 8.0$ Гц), 2.95-3.10 (1H, м, CH), 3.15 (1H, с, H-12), 3.32-3.40 (2H, м, CH₂), 3.62 (3H, с, CH₃), 3.70 (4H, с., 2CH₂), 5.32 (1H, уш. с., H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.0, 20.2, 21.8, 23.7, 27.7 (6CH₃), 29.5, 30.3, 32.7, 35.8, 36.7, 37.6, 38.1, 38.6, 40.5, 45.3, 47.1, 49.3, 51.9 (2CH₂), 52.8, 53.7, 59.4, 60.8, 68.0 (2C), 124.6, 147.0, 152.7 (2C=N), 178.4, 179.2, 179.4. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 734.1 C₃₉H₆₁N₁₀O₄. Найдено, %: C, 63.95; H, 8.21; N, 19.06. C₃₉H₆₀N₁₀O₄. Вычислено, %: C, 63.91; H, 8.25; N, 19.11.

Метил-2-(2-(бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)пропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (111). Выход 86 % (0.40 г), т.пл. 61-63 °С, $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.52 (3H, с, H-20), 0.72-0.93 (2H, м, CH₂), 0.94 (3H, д, H-18, $J = 6.6$

Гц), 1.03 (3H, д, H-19, $J = 6.7$ Гц), 1.12 (3H, с, H-21), 1.12 (3H, д, CH₃, $J = 6.6$ Гц), 1.14-1.40 (9H, м, CH, CH₂), 1.60-2.20 (4H, м, CH, CH₂), 2.01-2.10 (1H, м, H-15), 2.45 (1H, д, H-16, $J = 8.0$ Гц), 3.05 (1H, с, H-12), 3.30-3.40 (3H, м, CH, CH₂), 3.65 (3H, с, CH₃), 3.95 (4H, с., 2CH₂), 5.30 (1H, уш. с., H-14), 5.40-5.60 (4H, м, 2CH₂), 7.18-7.38 (10H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 15.7, 16.8, 17.0, 20.1, 21.8, 27.6, 32.6, 35.2, 35.3, 35.6, 35.8, 36.8, 37.7, 38.1, 40.6 (2CH₂), 40.7, 42.8, 44.7, 45.8, 47.1, 50.8, 51.9 (2CH₂), 53.9, 57.7, 124.6, 127.5 (2C-Ar), 127.8 (2C-Ar), 128.8 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 129.2 (2C-Ar), 133.4 (2C-Ar), 147.1, 152.4 (2C=N), 177.8, 178.7, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 816.1 C₄₆H₅₉N₁₀O₄. Найдено, %: C, 67.85; H, 7.30; N, 17.01. C₄₆H₅₈N₁₀O₄. Вычислено, %: C, 67.79; H, 7.17; N, 17.19.

Диэтил-2,2'-((((1-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил)пропан-2-ил)азанедиил)бис(метилен))бис(1H-тетразол-5,1-диил)диацетат (112). Выход 80 % (0.38 г), т.пл. 52-54 °С, $[\alpha]_D^{20} -31^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.50 (3H, с, H-20), 0.72-0.95 (2H, м, CH₂), 0.98 (3H, д, H-18, $J = 6.7$ Гц), 1.00 (3H, д, H-19, $J = 6.0$ Гц), 1.10 (3H, с, H-21), 1.12 (3H, д, CH₃, $J = 2.8$ Гц), 1.21 (6H, с, 2CH₃), 1.14-1.50 (9H, м, CH, CH₂), 1.52-2.12 (4H, м, CH, CH₂), 2.01-2.10 (1H, м, H-15), 2.45 (1H, д, H-16, $J = 8.0$ Гц), 2.90-3.05 (1H, м, CH), 3.15 (1H, с, H-12), 3.32-3.55 (6H, м, 3CH₂), 3.59 (3H, с, CH₃), 3.60 (4H, с, 2CH₂), 4.16-4.40 (4H, м, 2CH₂), 5.35 (1H, уш.с., H-14). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 14.0 (2CH₃), 15.5, 16.4, 16.7, 17.0, 20.0, 21.7, 23.7, 28.8, 29.6, 30.3, 32.6, 35.5, 36.6, 37.6, 38.1, 40.3, 40.7, 42.9, 45.0, 46.3, 47.1 (2CH₂), 48.1 (2CH₂), 52.5, 53.9, 62.5 (2CH₂), 62.7, 124.6, 147.1, 152.9 (2C=N), 165.7 (2C=O), 177.6, 178.7, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 808.1 C₄₀H₅₉N₁₀O₈. Найдено, %: C, 59.50; H, 7.35; N, 17.41. C₄₀H₅₈N₁₀O₈. Вычислено, %: C, 59.54; H, 7.24; N, 17.36.

Метил-2-(бис((1-циклогексил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (113). Выход 86 % (0.40 г), т.пл. 81-83 °С, $[\alpha]_D^{20} -39^\circ$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.50 (3H, с, H-20), 0.83-0.98 (2H, м, CH₂), 0.96 (3H, д, H-18, $J = 6.9$

Гц), 1.09 (3H, д, Н-19, $J = 6.9$ Гц), 1.12 (3H, с, Н-21), 1.20-1.51 (21H, м, СН, СН₂), 1.60-1.90 (12H, м, СН, СН₂), 2.01-2.10 (1H, м, Н-15), 2.78 (1H, д, Н-16, $J = 6.5$ Гц), 2.90 (1H, с, Н-12), 3.40-3.50 (2H, м, 2СН), 3.70 (3H, с, СН₃), 3.96 (4H, с., СН₂), 5.30 (1H, уш.с., Н-14). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.6, 16.7, 17.1, 20.8, 21.7, 23.7, 24.9 (4СН₂), 25.1, 27.6, 29.7, 32.5, 32.7 (4СН₂), 32.8, 35.2, 35.5, 35.7, 36.6, 37.7, 38.1, 40.6, 43.1, 43.6, 47.1 (2СН₂), 50.7, 51.9, 54.0 (СН), 57.2 (СН), 124.5, 147.2, 156.0 (2С=N), 176.7, 179.0, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 758.1 C₄₁H₆₁N₁₀O₄. Найдено, %: С, 65.10; Н, 7.85; N, 18.43. C₄₁H₆₀N₁₀O₄. Вычислено, %: С, 65.05; Н, 7.99; N, 18.50.

Метил-2-(бис((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (114). Выход 87 % (0.40 г), т.пл. 64-66 °С, $[\alpha]_D^{20} +12^\circ$ (с 0.05, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.52 (3H, с, Н-20), 0.80-0.95 (2H, м, СН₂), 0.98 (3H, д, Н-18, $J = 6.9$ Гц), 1.00 (3H, д, Н-19, $J = 6.8$ Гц), 1.10 (3H, с, Н-21), 1.20 (18H, с, 6СН₃), 1.12-1.60 (9H, м, СН, СН₂), 1.62-1.80 (4H, м, СН, СН₂), 2.01-2.10 (1H, м, Н-15), 2.54 (1H, д, Н-16, $J = 6.7$ Гц), 2.85 (1H, с, Н-12), 3.45 (3H, с, СН₃), 3.50 (4H, с., 2СН₂), 5.32 (1H, уш.с., Н-14). Спектр ЯМР ¹³С (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.9, 16.8, 17.1, 19.9, 21.8, 23.8, 28.6 (6СН₃), 29.7, 30.4, 32.6, 35.8, 36.8, 37.7, 38.0, 38.8, 40.8, 45.3, 47.2, 52.0 (2СН₂), 54.2, 56.7, 60.7, 68.2 (2С), 123.7, 147.3, 151.0 (2С=N), 172.2, 173.2, 179.4. Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 706.0 C₃₇H₅₇N₁₀O₄. Найдено, %: С, 63.12; Н, 8.02; N, 19.64. C₃₇H₅₆N₁₀O₄. Вычислено, %: С, 63.04; Н, 8.01; N, 19.87.

Метил-2-(бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)амино)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,2,3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (115). Выход 82 % (0.38 г), т.пл. 66-68 °С, $[\alpha]_D^{20} -14^\circ$ (с 0.05, СНCl₃). Спектр ЯМР ¹Н (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.51 (3H, с, Н-20), 0.80-0.99 (2H, м, СН₂), 0.98 (3H, д, Н-18, $J = 6.2$ Гц), 1.00 (3H, д, Н-19, $J = 6.0$ Гц), 1.05 (3H, с, Н-21), 1.04-1.30 (9H, м, СН, СН₂), 1.35-1.90 (4H, м, СН, СН₂), 2.03-2.10 (1H, м, Н-15), 2.48 (1H, д, Н-16, $J = 6.8$ Гц), 2.98 (1H, с, Н-12), 3.67 (3H, с, СН₃), 3.90 (4H, с, 2СН₂), 5.15 (1H, уш.с., Н-14), 5.25-5.40 (4H, м, 2СН₂), 7.10-7.38

(10H, м, H-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.6, 16.8, 17.1, 20.3, 21.8, 27.6, 32.7, 35.1, 35.2, 35.5, 36.7, 37.4, 37.7, 38.1, 40.6 (2CH_2), 42.8, 43.5, 45.2, 47.2, 50.8, 52.0 (2CH_2), 53.9, 124.5, 127.3 (2C-Ar), 127.4 (2C-Ar), 128.9 (2C-Ar), 129.1 (2C-Ar), 129.4 (2C-Ar), 133.6 (2C-Ar), 147.1, 151.6 (2C=N), 177.7, 179.1, 179.2. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 774.4 $\text{C}_{43}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_4$. Найдено, %: С, 66.85; Н, 6.88; N, 18.00. $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 66.82; Н, 6.78; N, 18.12.

Диэтил-2,2'-((((12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9b,10,11,11а-тетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил)азанедиил)бис(метилен)бис(1H-тетразол-5,1-дил))диацетат (116). Выход 76 % (0.35 г), т.пл. 53-55 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.50 (3H, с, H-20), 0.72-1.00 (2H, м, CH_2), 1.01 (3H, д, H-18, $J = 7.0$ Гц), 1.04 (3H, д, H-19, $J = 6.3$ Гц), 1.09 (3H, с, H-21), 1.20 (6H, м, 2CH_3), 1.07-1.80 (9H, м, CH, CH_2), 1.90-2.20 (4H, м, CH, CH_2), 2.01-2.10 (1H, м, H-15), 2.50 (1H, д, H-16, $J = 6.6$ Гц), 2.72-2.80 (4H, м, 2CH_2), 2.85 (1H, с, H-12), 2.91-3.10 (4H, м, 2CH_2), 3.68 (3H, с, CH_3), 4.06-4.26 (4H, м, 2CH_2), 5.37 (1H, уш. с., H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 14.0 (2CH_3), 15.7, 16.7, 17.1, 20.1, 21.8, 22.7, 23.8, 29.6, 30.4, 32.6, 35.5, 36.7, 37.7, 38.8, 40.6, 43.6, 46.3, 47.2 (2CH_2), 52.0 (2CH_2), 54.0, 55.3, 61.3 (2CH_2), 68.2, 124.6, 147.1, 152.3 (2C=N), 165.8 (2C=O), 175.7, 179.2, 179.3. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ 765.9 $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{N}_{10}\text{O}_8$. Найдено, %: С, 58.05; Н, 6.87; N, 18.36. $\text{C}_{37}\text{H}_{52}\text{N}_{10}\text{O}_8$. Вычислено, %: С, 58.10; Н, 6.85; N, 18.31.

Метил-1-(2,2-бис((2-циклогексил-2H-тетразол-5-ил)метил)гидразоно)-5-изопропил-6b,10 диметиллоктадекагидро-5,12а-метанохризено[1,12-bc]фуран-10-карбоксилат (117). Выход 90 % (0.42 г), т.пл. 46-48 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +170^\circ$ (c 0.05, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl_3 , 500 МГц): 0.66 (3H, с, H-18), 0.68-0.73 (3H, м, CH, CH_2), 0.90 (3H, д, H-16, $J = 6.9$ Гц), 0.94 (3H, д, H-17, $J = 6.9$ Гц), 1.15 (3H, с, H-19), 1.18-1.32 (5H, м, CH_2), 1.40-1.68 (18H, м, CH, CH_2), 2.35-2.99 (15H, м, CH, CH_2), 3.18-3.22 (1H, м, H-12), 3.51-3.62 (4H, м, 2CH_2), 3.65 (3H, с, CH_3), 3.85 (1H, уш.с., H-1), 4.00-4.50 (4H, м, 2CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl_3 , 125.5 МГц): 15.8, 16.4, 16.5, 16.7, 17.0, 18.4, 21.5, 22.0, 22.9, 23.7, 24.8, 25.2, 28.7, 28.9, 29.7, 30.4,

32.3, 32.9, 33.0, 34.0, 36.0, 36.8, 37.8, 38.7, 38.9, 39.3, 41.6, 42.8, 47.1, 49.7, 50.0, 52.0, 55.2, 56.1, 58.0, 68.2 (2CH), 73.4, 84.1, 150.2 (2C=N), 167.7, 179.1. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 772.8 $C_{43}H_{67}N_{10}O_3$. Найдено, %: С, 67.00; Н, 8.68; N, 18.28. $C_{43}H_{66}N_{10}O_3$. Вычислено, %: С, 66.98; Н, 8.63; N, 18.17.

Метил-1-(2,2-бис((1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-ил)метил)гидразинелиден)-5-изопропил-6b,10-диметилдектадекагидро-5,12a-метанохризено[1,12-bc]фуран-10-карбоксилат (118). Выход 82 % (0.41 г), т.пл. 85-87 °С, $[\alpha]_D^{20} +14^\circ$ (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.68 (3H, с, Н-18), 0.70-0.77 (3H, м, CH_2), 0.92 (3H, д, Н-16, $J = 6.8$ Гц), 0.94 (3H, д, Н-17, $J = 6.9$ Гц), 1.15 (3H, с, Н-19), 1.18-1.32 (7H, м, CH, CH_2), 1.33 (18H, с, 6 CH_3), 1.40-1.68 (8H, м, CH, CH_2), 2.35-2.99 (5H, м, CH, CH_2), 3.18-3.22 (1H, м, Н-12), 3.51-3.62 (4H, м, 2 CH_2), 3.65 (3H, с, CH_3), 3.85 (1H, уш.с., Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 16.5, 16.6, 17.0, 18.4, 21.5, 22.5, 28.6 (6 CH_3), 28.7, 28.8, 29.6, 34.1, 36.3, 36.8, 37.8, 38.7, 39.3, 39.4, 41.5, 42.8, 47.2, 49.7, 50.1, 51.9, 55.1, 56.0, 61.1, 63.4, 73.5, 84.1, 152.1 (2C=N), 168.3, 179.2. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 719.9 $C_{39}H_{63}N_{10}O_3$. Найдено, %: С, 65.20; Н, 8.64; N, 19.50. $C_{39}H_{62}N_{10}O_3$. Вычислено, %: С, 65.15; Н, 8.69; N, 19.48.

Метил-1-(2,2-бис((1-бензил-1H-тетразол-5-ил)метил)гидразинелиден)-5-изопропил-6b,10-диметилдектадекагидро-5,12a-метанохризено[1,12-bc]фуран-10-карбоксилат (119). Выход 80 % (0.37 г), т.пл. 62-64 °С, $[\alpha]_D^{20} -21^\circ$ (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.72 (3H, с, Н-18), 0.74-0.79 (3H, м, CH_2), 0.95 (3H, д, Н-16, $J = 6.9$ Гц), 0.97 (3H, д, Н-17, $J = 6.9$ Гц), 1.10 (3H, с, Н-19), 1.18-1.95 (15H, м, CH, CH_2), 2.05-2.85 (5H, м, CH, CH_2), 3.08-3.21 (1H, м, Н-12), 3.59-3.72 (4H, м, 2 CH_2), 3.65 (3H, с, CH_3), 3.95 (1H, уш.с., Н-1), 5.65 (4H, с, 2 CH_2), 7.10-7.50 (10H, м, Н-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.8, 16.4, 16.5, 16.9, 17.0, 18.3, 21.6, 23.2, 28.7, 28.5, 30.6, 32.3, 36.8, 37.0, 38.2, 38.7, 39.2, 40.9, 41.3, 41.5, 43.2, 50.0, 50.1, 52.0, 55.4, 56.0, 62.0, 73.6, 82.4, 126.2 (C-Ar), 127.5 (C-Ar), 127.6 (C-Ar), 127.8 (C-Ar), 128.5 (C-Ar), 128.7 (C-Ar), 128.9 (C-Ar), 129.0 (C-Ar), 129.2 (C-Ar), 129.4 (C-Ar), 139.0 (C-Ar), 142.5 (C-Ar), 150.6 (2C=N), 167.5, 179.1.

Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 788.4 $C_{45}H_{59}N_{10}O_3$. Найдено, %: С, 68.60; Н, 7.45; N, 17.87. $C_{45}H_{58}N_{10}O_3$. Вычислено, %: С, 68.68; Н, 7.43; N, 17.80.

Диэтил-2,2'-((5-изопропил-10-(метоксикарбонил)-6b,10-диметилгексадекагидро-5,12a-метанохризено[1,12-bc]фуран-1(2H)-илиден)гидразин-1,1-диил)бис(метилен)бис(1H-тетразол-5,1-диил)диацетат (120). Выход 90 % (0.42 г), т.пл. 53-55 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -31° (c 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.71 (3H, с, Н-18), 0.72-0.75 (3H, м, CH_2), 0.92 (3H, д, Н-16, $J=6.6$ Гц), 0.95 (3H, д, Н-17, $J=7.4$ Гц), 1.15 (3H, с, Н-19), 1.15 (6H, м, $2CH_3$), 1.18-1.32 (7H, м, CH, CH_2), 1.35-1.72 (8H, м, CH, CH_2), 2.40-2.89 (5H, м, CH, CH_2), 3.21-3.24 (1H, м, Н-12), 3.53-3.62 (4H, м, $2CH_2$), 3.60 (3H, с, CH_3), 3.95 (1H, уш.с., Н-1), 4.10-4.29 (4H, м, $2CH_2$), 5.25 (4H, с, $2CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 14.2 ($2CH_3$), 15.5, 16.4, 16.5, 16.6, 17.0, 18.4, 21.6, 22.6, 28.4, 28.8, 29.6, 34.8, 36.3, 36.9, 37.8, 38.7, 39.2, 39.3, 41.5, 43.1, 47.1, 47.2, 48.6, 50.0, 50.1, 52.0, 55.6, 56.2, 62.2, 62.5, 62.9, 73.6, 84.2, 149.7 ($2C=N$), 167.7, 179.0. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 780.0 $C_{39}H_{59}N_{10}O_7$. Найдено, %: С, 60.01; Н, 7.56; N, 17.95. $C_{39}H_{58}N_{10}O_7$. Вычислено, %: С, 60.14; Н, 7.51; N, 17.98.

Методика синтеза 1,2,3-триазолилпроизводных 127-132, 139-144, 153-155.

К раствору 0.1 ммоль азида пер-*O*-ацетилированных β -*D*-глюкозы (для синтеза 127-138, 153) или β -*D*-лактозы (для синтеза 139-150, 154, 155) и 0.77 ммоль соответствующего алкина 121-126, 151, 152 в 15 мл безводного CH_2Cl_2 , добавляли 0.0095 г (0.06 ммоль) $CuCO_4 \cdot 5H_2O$ и 0.024 г (0,12 ммоль) Na-*L*-Asc. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до полного израсходования азида (около 4 часов) (контроль ТСХ). Затем реакционную смесь промывали 5%-ым раствором HCl (2·50 мл), водой (50 мл), сушили над $CaCl_2$, фильтровали, выпаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 , используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 3:1 до 1:1 в качестве элюента.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4-(((7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-

ил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триилтриацетат (127). Выход 83 % (0.59 г), т.пл. 65-67 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -14° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98-1.20 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, Н-20), 1.20 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.98 (3H, с, CH₃), 2.00 (3H, с, CH₃), 2.01 (3H, с, CH₃), 2.02 (3H, с, CH₃), 1.40-1.98 (6H, м, CH, CH₂), 2.05-2.99 (4H, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (4H, м, CH, CH₂), 4.95-5.35 (3H, м, CH), 6.85 (1H, с, Н-17), 7.00 (1H, д, Н-12, *J* = 7.5 Гц), 7.20 (1H, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 7.23 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.5, 18.5, 20.5, 20.7, 22.1, 23.9, 24.6, 25.3, 27.0, 29.7, 30.0, 33.5, 36.3, 37.9, 43.9, 44.8, 52.0, 61.6, 67.8, 70.6, 72.6, 74.0, 74.5, 87.8, 123.9, 124.1 (C=CH), 126.1, 126.8, 134.7, 145.7, 146.4 (C=CH), 146.8, 169.2 (C=O), 169.3 (C=O), 170.1 (C=O), 170.6 (C=O), 178.0 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 713.8 C₃₇H₅₀N₃O₁₁. Найдено, %: С, 62.43; Н, 6.94; N, 5.91. C₃₇H₄₉N₃O₁₁. Вычислено, %: С, 62.43; Н, 6.94; N, 5.90.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4-((7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триилтриацетат (128). Выход 80 % (0.57 г), т.пл. 64-66 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -15° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98-1.20 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, Н-20), 1.20 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.98 (3H, с, CH₃), 2.00 (3H, с, CH₃), 2.01 (3H, с, CH₃), 2.02 (3H, с, CH₃), 1.40-1.98 (6H, м, CH, CH₂), 2.05-2.99 (4H, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (5H, м, CH, CH₂), 4.95-5.35 (3H, м, CH), 6.85-7.15 (2H, м, Н-12, Н-17), 7.20 (1H, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 7.45 (1H, уш.с., NH), 7.80 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.3, 18.2, 19.5, 19.8, 20.1, 20.5, 20.7, 23.9, 29.3, 29.7, 33.4, 33.5, 36.6, 36.9, 37.2, 37.9, 43.9, 46.4, 61.6, 67.8, 70.6, 72.5, 73.9, 87.8, 123.3, (C=CH), 124.9 126.8, 130.7, 132.5, 146.9 (C=CH), 152.9, 169.2 (C=O), 169.3 (C=O), 170.1 (C=O), 170.6 (C=O), 176.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 711.5 C₃₇H₅₁N₄O₁₀. Найдено, %: С, 63.01; Н, 7.15; N, 7.54. C₃₇H₅₀N₄O₁₀. Вычислено, %: С, 62.52; Н, 7.09; N, 7.86.

2-(Ацетоксиметил)-6-((4-(((13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триилтриацетат (129). Выход 93 % (0.77 г), т.пл. 77-79°С, $[\alpha]_D^{20}$ +7° (*c* 0.05,

CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.50 (3H, с, CH₃), 0.55-0.90 (2H, м, CH, CH₂), 0.97 (6H, с, 2CH₃), 1.02 (3H, с, CH₃), 1.25-1.65 (16H, м, CH, CH₂), 1.75 (3H, с, CH₃), 1.98 (3H, с, CH₃), 1.99 (3H, с, CH₃), 2.00 (3H, с, CH₃), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, *J* = 6.8 Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.85-4.45 (5H, м, CH, CH₂), 5.25 (1H, уш.с., CH), 5.35 (1H, уш.с., CH), 5.70 (1H, уш.с., H-14), 7.73 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.4, 16.8, 19.7, 19.9, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.8, 27.5, 32.6, 34.5, 34.9, 36.4, 36.8, 37.4, 37.9, 38.2, 38.7, 40.9, 46.4, 49.8, 54.6, 55.7, 60.3, 61.4, 67.5, 70.2, 72.4, 74.8, 85.4, 121.2 (C=CH), 125.2, 145.4 (C=CH), 149.3, 168.4 (C=O), 169.1 (C=O), 169.7 (C=O), 170.3 (C=O), 178.6 (C=O), 208.7 (C=O), 209.5 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 824.5 C₄₃H₅₈N₃O₁₃. Найдено, %: С, 62.65; Н, 7.00; N, 5.11. C₄₃H₅₇N₃O₁₃. Вычислено, %: С, 62.68; Н, 6.97; N, 5.10.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4-((13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-1,3,4,4b,5,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-гексадекагидро-2H-4a,12-этенохризен-7-карбоксамидо)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-пиран-3,4,5-триилтриацетат (130). Выход 89 % (0.73 г), т.пл. 79-81 °С, [α]_D²⁰ +7° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, CH₃), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH₂), 0.98 (6H, с, 2CH₃), 1.01 (3H, с, CH₃), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH₂), 1.75 (3H, с, CH₃), 1.98 (3H, с, CH₃), 1.99 (3H, с, CH₃), 2.00 (3H, с, CH₃), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, *J* = 6.8 Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.85-4.45 (5H, м, CH, CH₂), 5.25 (1H, уш.с., CH), 5.35 (1H, уш.с., CH), 5.70 (1H, уш.с., H-14), 6.50 (1H, уш.с., NH), 7.73 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.4, 16.8, 19.7, 19.9, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.8, 27.5, 32.6, 34.5, 34.9, 36.4, 36.8, 37.4, 37.9, 38.2, 38.7, 40.9, 46.4, 49.8, 54.6, 55.7, 60.3, 61.4, 67.5, 70.2, 72.4, 74.8, 85.4 (CHN), 121.2 (C=CH), 125.2, 145.4 (C=CH), 149.3, 168.4 (C=O), 169.1 (C=O), 169.7 (C=O), 170.3 (C=O), 178.6 (CONH), 208.7 (C=O), 209.5 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 823.5 C₄₃H₅₉N₄O₁₂. Найдено, %: С, 62.78; Н, 7.14; N, 6.70. C₄₃H₅₈N₄O₁₂. Вычислено, %: С, 63.76; Н, 7.10; N, 6.81.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4-(((12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотифенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)окси)метил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2H-

пиран-3,4,5-триилтриацетат (131). Выход 90 % (0.73 г), т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -74° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.56 (3H, с, Н-20), 0.63-0.95 (2H, м, СН, СН₂), 0.98 (6H, с, Н-18, Н-19), 1.04-1.12 (4H, м, СН, СН₂), 1.15 (3H, с, Н-21), 1.34-1.77 (8H, м, СН, СН₂), 1.84-2.02 (14H, м, СН, СН₂), 1.92-2.48 (2H, м, СН, СН₂), 2.77 (1H, с, Н-1а), 3.15 (1H, с, Н-12), 3.85-4.45 (5H, м, СН, СН₂), 5.25-5.40 (2H, уш.с., 2CH), 5.78 (1H, уш.с., Н-14); 7.23 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 16.4, 16.9, 19.8, 20.3, 20.4, 20.9, 27.1, 32.6, 34.5, 34.9, 35.6, 36.6, 37.8, 40.2, 45.6, 46.6, 48.6, 48.9, 49.1, 49.2, 49.5, 52.9, 53.1, 61.6, 67.7, 70.3, 70.4, 74.9, 85.9, 125.1, 128.2 (C=CH), 147.9 (C=CH), 168.9 (C=O), 169.5 (C=O), 170.1 (C=O), 170.7 (C=O), 170.8 (C=O), 171.2 (C=O), 173.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 812.5 C₄₁H₅₄N₃O₁₄. Найдено, %: С, 60.70; Н, 6.66; N, 5.13. C₄₁H₅₃N₃O₁₄. Вычислено, %: С, 60.66; Н, 6.58; N, 5.18.

2-(Ацетоксиметил)-6-(4-((12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-1,3b,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-тетрадекагидро-3Н-3а,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триилтриацетат (132). Выход 89 % (0.72 г), т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -74° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.56 (3H, с, Н-20), 0.63-0.95 (2H, м, СН, СН₂), 0.98 (6H, с, Н-18, Н-19), 1.04-1.12 (4H, м, СН, СН₂), 1.15 (3H, с, Н-21), 1.34-1.77 (4H, м, СН, СН₂), 1.84-2.02 (6H, м, СН, СН₂), 1.90-1.93 (12H, м, СН₃), 1.95-2.48 (2H, м, СН, СН₂), 2.77 (1H, с, Н-1а), 3.15 (1H, с, Н-12), 3.85-4.45 (5H, м, СН, СН₂), 5.25-5.40 (2H, уш.с., СН), 5.78 (1H, уш.с., Н-14), 7.23 (1H, с, C=CH), 7.95 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 16.4, 16.9, 19.8, 20.3, 20.4, 20.9, 27.1, 32.6, 34.5, 34.9, 35.6, 36.6, 37.7, 37.8, 40.2, 45.6, 46.6, 48.9, 49.1, 49.2, 49.5, 52.9, 53.1, 61.6, 67.7, 70.3, 70.4, 74.9, 85.9 (CHN), 125.1, 128.2 (C=CH), 147.9 (C=CH), 168.9 (C=O), 169.5 (C=O), 170.1 (C=O), 170.7 (C=O), 170.8 (C=O), 171.2 (C=O), 173.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 811.5 C₄₁H₅₅N₄O₁. Найдено, %: С, 60.78; Н, 6.55; N, 7.01. C₄₁H₅₄N₄O₁. Вычислено, %: С, 60.73; Н, 6.70; N, 6.92.

6-(Ацетоксиметил)-5-((4,5-диацетокси-2-(ацетоксиметил)-6-(4-(((7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-

ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4-триил триацетат (139). Выход 79 % (0.79 г), т.пл. 70-72 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -17° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98-1.20 (4Н, м, СН, СН₂), 1.18 (3Н, с, Н-20), 1.20 (3Н, с, Н-16), 1.22 (3Н, с, Н-15), 1.24 (3Н, с, Н-19), 1.89 (3Н, с, СН₃), 2.00 (12Н, с, 4СН₃), 2.01 (3Н, с, СН₃), 2.02 (3Н, с, СН₃), 1.40-1.98 (12Н, м, СН, СН₂), 2.05-2.99 (4Н, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (5Н, м, СН, СН₂), 4.95-5.35 (3Н, м, СН), 6.75 (1Н, с, Н-17), 6.98 (1Н, д, Н-12, *J* = 7.5 Гц), 7.10 (1Н, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 7.70 (1Н, с, С=СН). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.3, 18.2, 19.5, 19.8, 21.5, 23.9, 24.5, 25.1, 26.6, 29.9, 33.4, 34.3, 36.4, 36.8, 37.8, 40.4, 44.7, 46.1, 47.5, 57.3, 60.8, 61.7, 66.6, 69.0, 70.5, 70.9, 72.5, 74.7, 75.7, 85.4, 87.6, 100.9, 122.3, 123.8 (C=СН), 124.0, 126.8, 134.6, 143.7 (С=СН), 145.6, 146.7, 168.9 (C=O), 169.4 (C=O), 169.6 (C=O), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O), 170.1 (C=O), 170.6 (C=O), 171.0 (C=O), 176.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 1001.8 C₄₉H₆₆N₃O₁₉. Найдено, %: С, 58.91; Н, 6.40; N, 4.33. C₄₉H₆₅N₃O₁₉. Вычислено, %: С, 58.85; Н, 6.56; N, 4.19.

6-(Ацетоксиметил)-5-((4,5-диацетокси-2-(ацетоксиметил)-6-(4-((7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4-триил триацетат (140). Выход 85 % (0.85 г), т.пл. 109-111 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -11° (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.98-1.20 (4Н, м, СН, СН₂), 1.18 (3Н, с, Н-20), 1.20 (3Н, с, Н-16), 1.22 (3Н, с, Н-15), 1.24 (3Н, с, Н-19), 1.89 (3Н, с, СН₃), 2.00 (12Н, с, 4СН₃), 2.01 (3Н, с, СН₃), 2.02 (3Н, с, СН₃), 1.40-1.98 (12Н, м, СН, СН₂), 2.05-2.99 (4Н, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (5Н, м, СН, СН₂), 4.95-5.35 (3Н, м, СН), 6.75 (1Н, с, Н-17), 6.98 (1Н, д, Н-12, *J* = 7.5 Гц), 7.10 (1Н, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 6.93 (1Н, уш.с., NH), 7.83 (1Н, с, С=СН). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 16.4, 18.6, 20.6, 20.9, 23.9, 24.5, 25.1, 29.7, 32.4, 33.3, 33.5, 34.3, 35.0, 35.8, 36.7, 36.9, 37.2, 37.9, 40.4, 43.8, 46.7, 47.3, 60.9, 61.8, 66.4, 69.4, 70.9, 71.8, 72.5, 72.7, 75.7, 89.8, 100.9, 123.3, 124.8 (C=СН), 126.7, 130.7, 134.5, 145.5 (С=СН), 146.7, 146.8, 168.9 (C=O), 169.1 (C=O), 169.6 (C=O), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O), 170.3 (C=O), 171.4 (C=O), 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z*

$[M+H]^+$ 1000.8 $C_{49}H_{67}N_4O_{18}$. Найдено, %: С, 58.95; Н, 6.51; N, 5.70. $C_{49}H_{66}N_4O_{18}$. Вычислено, %: С, 58.91; Н, 6.66; N, 5.61.

6-(Ацетоксиметил)-5-(((4,5,6-триацетокси-3-((4-(((13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4-триил триацетат (141). Выход 89 % (0.99 г), т.пл. 71-73 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -10° (с 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.49 (3H, с, CH_3), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH_2), 0.98 (3H, с, CH_3), 0.99 (3H, с, CH_3), 1.11 (3H, с, CH_3), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH_2), 1.75, 1.77, 1.79, 1.83, 1.85, 1.88, 1.90, 2.01 (21H, 7с, CH_3), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH_2), 2.70 (1H, д, H-1а, $J = 6.8$ Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (14H, м, CH, CH_2), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 7.63 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.8, 16.8, 19.8, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.7, 20.8, 21.0, 27.6, 31.8, 32.8, 34.6, 35.1, 36.5, 36.9, 37.6, 38.0, 38.4, 38.9, 41.2, 46.5, 49.9, 54.9, 55.9, 60.5, 60.8, 61.8, 61.9, 66.7, 69.0, 70.6, 70.7, 70.9, 72.5, 75.6, 75.8, 76.9, 85.4, 100.9, 121.2 (C=CH), 125.3, 145.4 (C=CH), 149.5, 167.0 (C=O), 168.8 (C=O), 169.1 (CO), 169.6 (C=O), 170.1 (C=O), 170.3 (C=O), 170.4 (C=O), 179.0 (C=O), 208.9 (C=O), 210.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 1113.5 $C_{55}H_{74}N_3O_{21}$. Найдено, %: С, 59.40; Н, 6.62; N, 3.78. $C_{55}H_{73}N_3O_{21}$. Вычислено, %: С, 59.45; Н, 6.61; N, 3.83.

6-(Ацетоксиметил)-5-(((4,5-диацетокси-2-(ацетоксиметил)-6-(4-(((13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10б,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4б,12-этенохризен-7-карбоксамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4-триил триацетат (142). Выход 88 % (0.89 г), т.пл. 73-75 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -10° (с 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.49 (3H, с, CH_3), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH_2), 0.98 (3H, с, CH_3), 0.99 (3H, с, CH_3), 1.11 (3H, с, CH_3), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH_2), 1.75, 1.77, 1.79, 1.83, 1.85, 1.88, 1.90, 2.01 (21H, 7с, CH_3), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH_2), 2.70 (1H, д, H-1а, $J = 6.8$ Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (14H, м, CH, CH_2), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 6.70 (1H, уш.с., NH), 7.63 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.8 16.8, 19.7, 19.8, 20.2, 20.3, 20.5, 20.7, 20.8, 21.0,

27.6, 31.8, 32.8, 34.6, 35.1, 36.5, 36.9, 37.6, 38.0, 38.4, 38.9, 41.2, 46.5, 49.9, 54.9, 55.9, 60.5, 60.8, 61.8, 61.9, 66.7, 69.0, 70.6, 70.7, 70.9, 72.5, 75.6, 75.8, 76.9, 85.4 (CHN), 100.9, 121.2 (C=C \underline{H}), 125.3, 145.4 (C=C \underline{H}), 149.5, 167.0 (C=O), 168.8 (C=O), 169.1 (C=O), 169.6 (C=O), 170.1 (C=O), 170.3 (C=O), 170.4 (C=O), 179.0 (C=O), 208.9 (C=O), 210.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 1112.8 C₅₅H₇₅N₄O₂₀. Найдено, %: С, 59.80; Н, 6.73; N, 4.98. C₅₅H₇₄N₄O₂₀. Вычислено, %: С, 59.45; Н, 6.71; N, 5.04.

2-(Ацетоксиметил)-6-((4,5-диацетокси-2-(ацетоксиметил)-6-(4-((12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбонил)окси)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил триацетат (143). Выход 86 % (0.95 г), т.пл. 68-70 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -113° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3Н, с, Н-20), 0.52-0.88 (2Н, м, СН, СН₂), 0.98 (3Н, с, Н-18), 0.99 (3Н, с, Н-19), 1.11 (3Н, с, Н-21), 1.24-1.62 (16Н, м, СН, СН₂), 1.75, 1.77, 1.79, 1.83, 1.85, 1.88, 1.90, 2.01 (21Н, 7с, 7СН₃), 2.08-2.45 (4Н, м, СН, СН₂), 2.70 (1Н, д, Н-1а, $J = 6.8$ Гц), 3.15 (1Н, с, Н-12), 3.90-5.55 (10Н, м, СН, СН₂), 5.75 (1Н, уш.с., Н-14), 7.63 (1Н, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 13.8, 15.3, 16.3, 16.7, 19.6, 20.1, 20.2, 20.3, 20.4, 20.5, 20.6, 26.8, 29.1, 32.4, 34.3, 35.3, 36.2, 37.3, 37.4, 39.9, 45.3, 46.2, 49.3, 52.6, 52.7, 59.9, 60.6, 61.5, 66.4, 68.7, 70.2, 70.5, 71.1, 72.1, 74.4, 75.4, 79.8, 87.2 (CHN), 100.6, 120.6 (C=C \underline{H}), 124.8, 147.5 (C=C \underline{H}), 168.8 (C=O), 169.2 (C=O), 169.3 (C=O), 169.6 (C=O), 169.7 (C=O), 169.8 (C=O), 169.9 (C=O), 170.9 (C=O), 172.8 (C=O), 177.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 1101.5 C₅₃H₇₀N₃O₂₂. Найдено, %: С, 57.90; Н, 6.40; N, 3.80. C₅₃H₆₉N₃O₂₂. Вычислено, %: С, 57.86; Н, 6.32; N, 3.82.

6-(Ацетоксиметил)-5-((4,5-диацетокси-2-(ацетоксиметил)-6-(4-((12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2,3,4-триил триацетат (144). Выход 85 % (0.93 г), т.пл. 68-70 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -113° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3Н, с, Н-20), 0.52-0.88 (2Н, м, СН, СН₂), 0.98 (3Н, с, Н-18), 0.99 (3Н, с, Н-19), 1.11 (3Н, с, Н-21), 1.24-1.62

(16H, м, CH, CH₂), 1.75, 1.77, 1.79, 1.83, 1.85, 1.88, 1.90, 2.01 (21H, 7с, 7CH₃), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, $J = 6.8$ Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (15H, м, CH, CH₂), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 6.50 (1H, уш.с., NH), 7.73 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 15.8, 17.0, 19.9, 20.2, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 27.2, 29.6, 32.7, 34.6, 35.3, 35.6, 36.6, 37.7, 37.9, 40.4, 45.7, 46.6, 49.9, 53.0, 53.2, 60.4, 61.8, 66.7, 69.1, 70.5, 70.8, 71.0, 71.6, 72.6, 75.2, 76.2, 85.6 (CHN), 100.8, 120.6 (C=CH), 125.1, 145.9 (C=CH), 148.2, 169.0 (C=O), 169.1 (C=O), 169.5 (C=O), 169.9 (C=O), 170.1 (C=O), 170.2 (C=O), 170.4 (CO), 171.5 (C=O), 172.8 (C=O), 178.7 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 1100.5 C₅₃H₇₁N₄O₂₁. Найдено, %: C, 58.05; H, 6.30; N, 5.01. C₅₃H₇₀N₄O₂₁. Вычислено, %: C, 57.92; H, 6.42; N, 5.10.

(1-(3,4,5-Триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил(3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил)сукцинат (153). Выход 76 % (0.32 г), т.пл. 46-48 °С, $[\alpha]_D^{20} -22^\circ$ (*c* 0,05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.72 (3H, д, H-15, $J = 7.0$ Гц), 0.90 (3H, д, H-14, $J = 6.5$ Гц), 0.92-1.10 (2H, м, H-7), 1.22 (1H, дд, H-5a, $J = 11.2$ Гц, 6.7 Гц), 1.38 (3H, с, H-13), 1.39-1.75 (5H, м, CH, CH₂), 1.75 (дкв, 1H, H-5, $J = 10.3$ Гц, 3.5 Гц), 1.69-2.05 (12H, с, 4CH₃), 2.17 (2H, тд, H-4, $J = 14.1$ Гц, 4.7 Гц), 2.22-2.28 (1H, м, H-9), 2.31-2.79 (4H, м, H-18, H-19), 4.40-5.10 (9H, м, CH, CH₂), 5.12 (1H, с, H-12), 5.92 (д, 1H, H-10, $J = 6.3$ Гц), 7.95 (1H, с, =CH-N). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 11.9, 14.1, 20.4, 20.5, 20.5, 20.7, 21.4, 24.7, 25.4, 28.9, 29.0, 31.1, 33.8, 35.4, 36.5, 47.2, 52.0, 57.8, 61.5, 68.8, 69.7, 72.6, 77.3, 80.0, 92.0, 93.4, 94.89, 98.6, 122.3, 133.9, 168.9 (C=O), 169.3 (C=O), 169.9 (C=O), 170.5 (C=O), 170.8 (C=O), 172.0 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 796.7 C₃₆H₅₀N₃O₁₇. Найдено, %: C, 54,18; H, 6,25; N, 5,25. C₃₆H₄₉N₃O₁₇. Вычислено, %: C, 54,34; H, 6,21; N, 5,28.

(1-(3,4-Диацетокси-6-(ацетоксиметил)-5-((3,4,5-триацетокси-6-(ацетоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-(3,6,9-триметилдекагидро-12H-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил)сукцинат (154). Выход 89 % (0.38 г), т.пл. 85-87 °С, $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500

МГц): 0.67 (3H, д, H-15, $J = 7.1$ Гц), 0.89 (3H, д, H-14, $J = 6.4$ Гц), 0.88-1.02 (2H, м, H-7), 1.19 (1H, дд, H-5a, $J = 11.3$ Гц, 6.4 Гц), 1.29 (3H, с, H-13), 1.27-1.67 (5H, м, CH, CH₂), 1.75 (1H, дкв, H-5, $J = 10.3$ Гц, 3.5 Гц), 1.70-2.00 (21H, с, 7CH₃), 2.18 (2H, тд, H-4, $J = 13.9$ Гц, 3.9 Гц), 2.18-2.23 (1H, м, H-9), 2.58-2.63 (4H, м, H-18, H-19), 3.75-4.11 (4H, м, CH₂), 4.33-5.30 (12H, м, CH, CH₂), 5.65 (1H, с, H-12), 5.82 (1H, д, H-10, $J = 9.7$ Гц), 7.70 (1H, с, =CH-N), Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 11.9, 14.1, 20.1, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.8, 24.5, 25.8, 28.5, 28.7, 31.7, 34.0, 36.1, 37.1, 45.1, 51.4, 57.6, 60.2, 60.9, 61.8, 66.7, 69.0, 70.5, 70.7, 70.8, 72.5, 75.7, 80.0, 85.2, 91.3, 92.1, 100.9, 104.3, 122.4, 143.2, 168.9 (C=O), 169.0 (C=O), 169.2 (C=O), 169.4 (C=O), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O), 170.2 (C=O), 170.9 (C=O), 171.7 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 1083.4 C₄₈H₆₆N₃O₂₅. Найдено: С, 53.85; Н, 6.05; N, 3.87. C₄₈H₆₅N₃O₂₅. Вычислено, %: С, 53.18; Н, 6.04; N, 3.88.

2-(Ацетоксиметил)-6-((4,5-диацетокси-2-(ацетоксиметил)-6-(4-((4-оксо-4-((3,6,9-триметилдекагидро-12Н-3,12-эпокси[1,2]диоксепино[4,3-*i*]изохромен-10-ил)окси)бутанамидо)метил)-1Н-1,2,3-триазол-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-3,4,5-триил триацетат (155). Выход 80 % (0.34 г), т.пл. 44-46 °С, $[\alpha]_D^{20} -110^\circ$ (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.69 (3H, д, H-15, $J = 6.8$ Гц), 0.95 (3H, д, H-14, $J = 5.6$ Гц), 0.90-1.05 (1H, м, H-7), 1.23 (дд, 1H, H-5a, $J = 11.0$ Гц, 6.5 Гц), 1.30 (3H, с, H-13), 1.28-1.75 (6H, м, H-8, H-8a, H-7, H-6, H-5), 1.75 (1H, дкв, H-5, $J = 8.0$ Гц, 5.1 Гц), 1.75-2.06 (21H, с, 7CH₃), 2.08-2.20 (1H, м, H-9), 2.21 (2H, тд, H-4, $J = 13.5$ Гц, 4.1 Гц), 2.58-2.67 (4H, м, H-18, H-19), 3.81-4.09 (4H, м, 2CH₂), 4.40-5.39 (12H, м, CH, CH₂), 5.75 (1H, с, H-12), 6.82 (1H, д, H-10, $J = 4.8$ Гц), 7.75 (1H, с, =CH-N), 8.01 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 11.5, 14.2, 20.1, 20.2, 20.4, 20.5, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 24.0, 25.6, 27.3, 31.5, 33.3, 33.8, 36.2, 36.9, 44.9, 51.7, 56.7, 60.1, 60.6, 61.5, 66.5, 68.9, 70.4, 70.5, 70.7, 72.5, 75.6, 79.9, 85.3, 91.3, 93.1, 100.8, 104.2, 122.45, 131.4, 168.7 (C=O), 168.9 (C=O), 169.4 (C=O), 169.8 (C=O), 169.9 (C=O), 170.0 (C=O), 170.2 (C=O), 170.9 (C=O), 172.6 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 1084.5 C₄₈H₆₇N₄O₂₄. Найдено, %: С, 53.18; Н, 6.15; N, 5.30. C₄₈H₆₆N₄O₂₄. Вычислено, %: С, 53.23; Н, 6.14; N, 5.17.

Общая методика снятия ацетатной защитной группы. Пер-О-ацетилированные дитерпеновые конъюгаты (133-138, 145-150) растворяли в безводном MeOH (5 мл на 100 мг соединения) и добавляли 30%-ый раствор MeONa в MeOH (0.1 экв на моль ацетата). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов в атмосфере N₂. После завершения (контроль ТСХ) реакционную смесь промывали 5%-ым раствором HCl (2·50 мл), водой (50 мл), сушили над CaCl₂, выпаривали растворитель и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя смесь петролейный эфир:этилацетат в объёмном соотношении от 3:1 до 1:1 в качестве элюента.

(1-((3,4,5-Тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксилат (133). Выход 92 % (0.50 г), т.пл. 65-67 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -14° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., MeOD, 500 МГц): 0.98-1.20 (4H, м, CH, CH₂), 1.18 (3H, с, Н-20), 1.20 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.40-1.98 (6H, м, CH, CH₂), 2.05-2.99 (4H, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (8H, м, CH, CH₂, OH), 4.95-5.35 (3H, м, CH), 6.85 (1H, с, Н-17), 7.00 (1H, д, Н-12, *J* = 7.5 Гц), 7.20 (1H, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 7.23 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., MeOD, 125.5 МГц): 16.5, 18.5, 20.7, 23.9, 25.3, 29.7, 30.0, 33.5, 36.3, 37.9, 43.9, 44.8, 52.0, 61.6, 67.8, 70.6, 72.6, 74.0, 74.5, 87.8, 123.9, 124.1 (C=CH), 126.1, 126.8, 134.7, 145.7, 146.4 (C=CH), 146.8, 178.0. Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M+H]⁺ 544.5 C₂₉H₄₂N₃O₇. Найдено, %: С, 64.15; Н, 7.32; N, 7.87. C₂₉H₄₁N₃O₇. Вычислено, %: С, 64.07; Н, 7.60; N, 7.73.

7-Изопропил-1,4а-диметил-N-((1-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксамид (134). Выход 91 % (0.49 г), т.пл. 64-66 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -10° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., MeOD, 500 МГц): 0.98-1.21 (5H, м, CH, CH₂), 1.20 (3H, с, Н-20), 1.21 (3H, с, Н-16), 1.22 (3H, с, Н-15), 1.24 (3H, с, Н-19), 1.40-1.98 (6H, м, CH, CH₂), 2.05-2.99 (4H, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (8H, м, CH, CH₂, OH), 4.95-5.35 (2H, м, CH), 6.85-7.15 (2H, м, Н-12, Н-17), 7.20 (1H, д, Н-11, *J* = 7.5 Гц), 7.90 (1H, с, C=CH), 8.15 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР

^{13}C (δ , м.д., MeOD, 125.5 МГц): 16.3, 18.2, 20.1, 20.5, 23.9, 29.3, 29.7, 33.4, 36.6, 36.9, 37.2, 37.9, 43.9, 46.4, 61.6, 67.8, 70.6, 72.5, 73.9, 87.8, 123.3, 124.9 (C=C $\underline{\text{H}}$), 126.8, 130.7, 132.5, 146.9 (C=C $\underline{\text{H}}$), 152.9, 176.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H] $^{+}$ 543.3 C₂₉H₄₃N₄O₆. Найдено, %: C, 64.20; H, 7.90; N, 10.30. C₂₉H₄₂N₄O₆. Вычислено, %: C, 64.19; H, 7.80; N, 10.32.

(1-(3,4,5-Тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоксилат (135). Выход 92 % (0.60 г), т.пл. 79-81 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7^{\circ}$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.50 (3H, с, CH₃), 0.55-0.90 (2H, м, CH, CH₂), 0.97 (6H, с, 2CH₃), 1.02 (3H, с, CH₃), 1.25-1.65 (16H, м, CH, CH₂), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, $J = 6.8$ Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.85-4.45 (9H, м, CH, CH₂, OH), 5.25 (1H, уш.с., CH), 5.35 (1H, уш.с., CH), 5.70 (1H, уш.с., H-14), 7.73 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.4, 16.8, 19.7, 19.9, 20.2, 20.8, 27.5, 32.6, 34.9, 36.4, 36.8, 37.4, 37.9, 38.2, 38.7, 40.9, 46.4, 49.8, 54.6, 55.7, 60.3, 61.4, 67.5, 70.2, 72.4, 74.8, 85.4, 121.2 (C=C $\underline{\text{H}}$), 125.2, 145.4 (C=C $\underline{\text{H}}$), 149.3, 178.6 (C=O), 208.7 (C=O), 209.5 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H] $^{+}$ 656.5. C₃₅H₅₀N₃O₉. Найдено, %: C, 64.12; H, 7.50; N, 6.39. C₃₅H₄₉N₃O₉. Вычислено, %: C, 64.10; H, 7.53; N, 6.41.

13-Изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-N-((1-(3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (136). Выход 91 % (0.59 г), т.пл. 79-81 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +7^{\circ}$ (c 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, CH₃), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH₂), 0.98 (6H, с, 2CH₃), 1.01 (3H, с, CH₃), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH₂), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, $J = 6.8$ Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.85-4.45 (9H, м, CH, CH₂, OH), 5.25 (1H, уш.с., CH), 5.35 (1H, уш.с., CH), 5.70 (1H, уш.с., H-14), 6.50 (1H, уш.с., NH), 7.73 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.4, 16.8, 19.9, 20.5, 20.8, 27.5, 32.6, 34.5, 34.9, 36.4, 36.8, 37.4, 37.9, 38.2, 38.7, 40.9, 46.4, 49.8, 54.6, 55.7, 60.3, 61.4, 67.5, 70.2, 72.4, 74.8, 85.4 (CHN), 121.2 (C=C $\underline{\text{H}}$),

125.2, 145.4 ($\underline{C}=\underline{CH}$), 149.3, 178.6 ($C=O$), 208.7 ($C=O$), 209.5 ($C=O$). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 655.5 $C_{35}H_{51}N_4O_8$. Найдено, %: С, 64.15; Н, 7.75; N, 8.65. $C_{35}H_{50}N_4O_8$. Вычислено, %: С, 64.20; Н, 7.70; N, 8.56.

(1-(3,4,5-Тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофантро[1,2-с]фуран-6-карбоксилат (137). Выход 93 % (0.59 г), т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -74° (с 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.56 (3H, с, Н-20), 0.63-0.95 (2H, м, CH, CH_2), 0.98 (6H, с, Н-18, Н-19), 1.04-1.12 (4H, м, CH, CH_2), 1.15 (3H, с, Н-20), 1.34-1.77 (4H, м, CH, CH_2), 1.84-2.02 (6H, м, CH, CH_2), 1.92-2.48 (2H, м, CH, CH_2), 2.77 (1H, с, Н-1а), 3.15 (1H, с, Н-12), 3.85-4.45 (9H, м, CH, CH_2 , OH), 5.25-5.40 (2H, уш.с., 2CH), 5.78 (1H, уш.с., Н-14), 7.23 (1H, с, $C=CH$). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.5, 16.9, 19.8, 20.9, 27.1, 32.6, 34.5, 34.9, 35.6, 36.6, 37.7, 40.2, 45.6, 46.6, 48.6, 48.9, 49.1, 49.2, 49.5, 52.9, 53.1, 61.6, 67.7, 70.4, 74.9, 85.9, 125.1, 128.2 ($C=\underline{CH}$), 147.9 ($\underline{C}=\underline{CH}$), 170.8 ($C=O$), 171.2 ($C=O$), 173.1 ($C=O$). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 644.5 $C_{33}H_{46}N_3O_{10}$. Найдено, %: С, 61.60; Н, 7.00; N, 6.43. $C_{33}H_{45}N_3O_{10}$. Вычислено, %: С, 61.57; Н, 7.05; N, 6.53.

12-Изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-N-((1-(3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1Н-3б,11-этенотенофантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (138). Выход 95 % (0.61 г), т.пл. 67-69 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -74° (с 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.56 (3H, с, Н-20), 0.63-0.95 (2H, м, CH, CH_2), 0.98 (6H, с, Н-18, Н-19), 1.04-1.12 (4H, м, CH, CH_2), 1.15 (3H, с, Н-21), 1.34-1.77 (4H, м, CH, CH_2), 1.84-2.02 (6H, м, CH, CH_2), 1.92-2.48 (2H, м, CH, CH_2), 2.77 (1H, с, Н-1а), 3.15 (1H, с, Н-12), 3.85-4.45 (9H, м, CH, CH_2 , OH), 5.25-5.40 (2H, уш.с., 2CH), 5.78 (1H, уш.с., Н-14), 7.23 (1H, с, $C=CH$); 7.95 (1H, уш.с., NH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 15.5, 16.9, 19.8, 20.9, 27.1, 32.6, 34.9, 35.6, 36.6, 37.7, 37.8, 40.2, 45.6, 46.6, 48.6, 48.9, 49.1, 49.5, 52.9, 53.1, 61.6, 67.7, 70.3, 70.4, 74.9, 85.9 (CHN), 125.1, 128.2 ($C=\underline{CH}$), 147.9 ($\underline{C}=\underline{CH}$), 170.8 ($C=O$), 171.2 ($C=O$),

173.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 644.5 $C_{33}H_{47}N_4O_9$. Найдено, %: С, 61.71; Н, 7.22; N, 8.83. $C_{33}H_{46}N_4O_9$. Вычислено, %: С, 61.67; Н, 7.21; N, 8.72.

(1-(3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-5-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксилат (145). Выход 95 % (0.67 г), т.пл. 70-72 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -17° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.98-1.20 (4Н, м, СН, CH_2), 1.18 (3Н, с, Н-20), 1.20 (3Н, с, Н-16), 1.22 (3Н, с, Н-15), 1.24 (3Н, с, Н-19), 1.40-1.98 (12Н, м, СН, CH_2), 2.05-2.99 (4Н, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (12Н, м, СН, CH_2 , ОН), 4.95-5.35 (3Н, м, СН), 6.75 (1Н, с, Н-17), 6.98 (1Н, д, Н-12, $J = 7.5$ Гц), 7.10 (1Н, д, Н-11, $J = 7.5$ Гц), 7.70 (1Н, с, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 16.3, 18.2, 21.5, 24.5, 26.6, 29.9, 34.3, 36.8, 37.8, 40.4, 44.7, 46.1, 47.5, 57.3, 60.8, 61.7, 66.6, 69.0, 70.5, 70.9, 72.5, 74.7, 75.7, 85.4, 87.6, 100.9, 122.3, 123.8 (C=CH), 124.0, , 126.8 134.6, 143.7 (C=CH), 145.6, 146.7, 176.8. Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 706.5. $C_{35}H_{52}N_3O_{12}$. Найдено, %: С, 59.80; Н, 7.26; N, 6.00. $C_{35}H_{51}N_3O_{12}$. Вычислено, %: С, 59.56; Н, 7.28; N, 5.95.

N-((1-(3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-5-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-карбоксамид (146). Выход 92 % (0.65 г), т.пл. 111-113 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -11° (*c* 0.05, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H (δ , м.д., $CDCl_3$, 500 МГц): 0.98-1.20 (4Н, м, СН, CH_2), 1.18 (3Н, с, Н-20), 1.20 (3Н, с, Н-16), 1.22 (3Н, с, Н-15), 1.24 (3Н, с, Н-19), 1.40-1.98 (12Н, м, СН, CH_2), 2.05-2.99 (4Н, м, Н-6, Н-7), 3.85-4.45 (12Н, м, СН, CH_2 , ОН), 4.95-5.35 (3Н, м, СН), 6.75 (1Н, с, Н-17), 6.98 (1Н, д, Н-12, $J = 7.5$ Гц), 7.10 (1Н, д, Н-11, $J = 7.5$ Гц), 6.93 (1Н, уш.с., NH), 7.83 (1Н, с, C=CH). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м.д., $CDCl_3$, 125.5 МГц): 16.4, 18.6, 20.9, 25.1, 29.7, 32.4, 33.5, 34.3, 35.8, 36.9, 37.9, 40.4, 43.8, 46.7, 47.3, 60.9, 61.8, 66.4, 69.4, 70.9, 71.8, 72.5, 72.7, 75.7, 89.8, 100.9, 123.3, 124.8 (C=CH), 126.7, 130.7, 134.5, 145.5 (C=CH), 146.7, 146.8, 179.1 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z $[M+H]^+$ 705.5 $C_{35}H_{53}N_4O_{11}$. Найдено, %: С, 59.50; Н, 7.50; N, 7.80. $C_{35}H_{52}N_4O_{11}$. Вычислено, %: С, 59.64; Н, 7.44; N, 7.95.

(1-(3,4-Дигидрокси-6-(гидроксиметил)-5-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил (7R,10aR)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-этенохризен-7-карбоксилат (147). Выход 93 % (0.76 г), т.пл. 73-75 °С, $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, CH₃), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH₂), 0.98 (3H, с, CH₃), 0.99 (3H, с, CH₃), 1.11 (3H, с, CH₃), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH₂), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1а, *J* = 6.8 Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (21H, м, CH, CH₂, OH), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 7.63 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.8, 19.8, 20.8, 21.0, 27.6, 31.8, 32.8, 34.6, 35.1, 36.9, 37.6, 38.4, 38.9, 41.2, 46.5, 49.9, 54.9, 55.9, 60.5, 60.8, 61.8, 61.9, 66.7, 69.0, 70.6, 70.7, 70.9, 72.5, 75.6, 75.8, 76.9, 85.4, 100.9, 121.2 (C=CH), 125.3, 145.4 (C=CH), 149.5, 179.0 (C=O), 208.9 (C=O), 210.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M + H]⁺ 819.5 C₄₁H₆₀N₃O₁₄. Найдено, %: С, 60.20; Н, 7.30; N, 5.10. C₄₁H₅₉N₃O₁₄. Вычислено, %: С, 60.21; Н, 7.27; N, 5.14.

N-((1-(3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-5-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1Н-4b,12-э тенохризен-7-карбоксамид (148). Выход 90 % (0.73 г), т.пл. 73-75 °С, $[\alpha]_D^{20} -10^\circ$ (*c* 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, CH₃), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH₂), 0.98 (3H, с, CH₃), 0.99 (3H, с, CH₃), 1.11 (3H, с, CH₃), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH₂), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1а, *J* = 6.8 Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (21H, м, CH, CH₂, OH), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 6.70 (1H, уш.с., NH), 7.63 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.8, 16.8, 19.7, 19.8, 20.8, 27.6, 31.8, 32.8, 34.6, 35.1, 36.9, 37.6, 38.0, 38.9, 41.2, 46.5, 49.9, 54.9, 55.9, 60.5, 60.8, 61.8, 61.9, 66.7, 69.0, 70.6, 70.7, 70.9, 72.5, 75.6, 75.8, 76.9, 85.4 (CHN), 100.9, 121.2 (C=CH), 125.3, 145.4 (C=CH), 149.5, 179.0 (C=O), 208.9 (C=O), 210.2 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) *m/z* [M + H]⁺ 817.8 C₄₁H₆₁N₄O₁₃. Найдено, %: С, 60.20; Н, 7.50; N, 6.90. C₄₁H₆₀N₄O₁₃. Вычислено, %: С, 60.28; Н, 7.40; N, 6.86

(1-(3,4-Дигидрокси-6-(гидроксиметил)-5-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил (6R,9aR)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-c]фуран-6-карбоксилат (149). Выход 90 % (0.72 г), т.пл. 68-70 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -113° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, H-20), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH₂), 0.98 (3H, с, H-18), 0.99 (3H, с, H-19), 1.11 (3H, с, H-21), 1.24-1.62 (16H, м, CH, CH₂), 2.08-2.45 (9H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, J = 6.8 Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (12H, м, CH, CH₂, OH), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 7.63 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 13.8, 15.3, 16.7, 19.6, 20.6, 26.8, 29.1, 32.4, 34.3, 35.3, 36.2, 37.4, 39.9, 45.3, 46.2, 49.3, 52.6, 52.7, 59.9, 60.6, 61.5, 66.4, 68.7, 70.2, 70.5, 71.1, 72.1, 74.4, 75.4, 79.8, 87.2, 100.6, 120.6 (C=CH), 124.8, 147.5 (C=CH), 170.9 (C=O), 172.8 (C=O), 177.8 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 806.5 C₃₉H₅₆N₃O₁₅. Найдено, %: C, 58.10; H, 6.90; N, 5.20. C₃₉H₅₅N₃O₁₅. Вычислено, %: C, 58.13; H, 6.88; N, 5.21.

N-((1-(3,4-дигидрокси-6-(гидроксиметил)-5-((3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-3,3a,4,5,5a,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-тетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-c]фуран-6-карбоксамид (150). Выход 95 % (0.76 г), т.пл. 68-70 °С, $[\alpha]_D^{20}$ -113° (с 0.05, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., CDCl₃, 500 МГц): 0.49 (3H, с, H-20), 0.52-0.88 (2H, м, CH, CH₂), 0.98 (3H, с, H-18), 0.99 (3H, с, H-19), 1.11 (3H, с, H-21), 1.24-1.62 (10H, м, CH, CH₂), 2.08-2.45 (4H, м, CH, CH₂), 2.70 (1H, д, H-1a, J = 6.8 Гц), 3.15 (1H, с, H-12), 3.90-5.55 (23H, м, CH, CH₂, OH), 5.75 (1H, уш.с., H-14), 6.50 (1H, уш.с., NH), 7.73 (1H, с, C=CH). Спектр ЯМР ¹³C (δ, м.д., CDCl₃, 125.5 МГц): 15.5, 15.8, 17.0, 19.9, 20.2, 20.9, 27.2, 29.6, 32.7, 34.6, 35.6, 36.6, 37.7, 37.9, 40.4, 45.7, 46.6, 49.9, 53.0, 53.2, 60.4, 61.8, 66.7, 69.1, 70.8, 71.0, 71.6, 72.6, 75.2, 76.2, 85.6 (CHN), 100.8, 120.6 (C=CH), 125.1, 145.9 (C=CH), 148.2, 171.5 (C=O), 172.8 (C=O), 178.7 (C=O). Масс-спектр (ХИАД) m/z [M+H]⁺ 805.5 C₃₉H₅₇N₄O₁₄. Найдено, %: C, 58.90; H, 7.00; N, 7.00. C₃₉H₅₆N₄O₁₄. Вычислено, %: C, 58.20; H, 7.01; N, 6.96.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения диссертационной работы разработаны эффективные методы синтеза новых производных абиетановых дитерпеноидов и пентациклических тритерпеноидов с использованием МКР реакций Манниха, Уги, Пассерини и 1,3-диполярного циклоприсоединения, получена широкая библиотека структурно разнообразных соединений. Впервые показана возможность вовлечения дитерпеновых кислот и их производных в роли различных компонентов МКР с изоцианидами. Оценка биологической активности выявила новые перспективные соединения с выраженной противоопухолевой и противовирусной эффективностью, превосходящей стандартные препараты по ряду параметров. Представленные результаты обладают теоретической значимостью для развития стратегий селективного функционального преобразования терпеновых природных соединений, а также практической ценностью для поиска новых лекарственных субстанций.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны подходы к введению аминотетильного фрагмента в положение С(2) или С(3) кольца *E* хинопимаровой кислоты и её производных, с использованием которых синтезированы новые дитерпеновые основания Манниха. Впервые в качестве *NH*-субстрата в аминотетилирование вовлекали имид метил малеопимарата с образованием замещенных по ангидриднему кольцу аминотетильных производных.

2. Исследовано участие терпеновых кислот и их производных в качестве различных компонентов МКР Уги и Пассерини, что привело к синтезу новых α -ацилокси-, α -ациламино-, α -гидразинокарбоксамидов и замещённых тетразолов, а именно:

а) с использованием в качестве нестандартного изостера карбоновых кислот *N*-гидроксиимида метил малеопимарата разработан эффективный метод получения дитерпеновых α -гидразиноамидов;

б) на примере аминоимида метил малеопимарата разработан метод синтеза дитерпенового изонитрильного производного и показана эффективность его использования в реакции Уги для получения α -ациламинокарбоксамидов;

в) на основе псевдосемикомпонентной реакции азидо-Уги с участием аминопроизводных абиетановых дитерпеноидов продемонстрирована возможность получения дизамещённых бис-тетразольных производных.

3. С использованием катализируемой медью (I) реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения между дитерпеновыми алкинами и азидами сахаров синтезированы ранее неизвестные 1,2,3-триазольные гликозилированные производные дитерпеновых кислот.

4. а) Оценка *in vitro* противовирусных свойств синтезированных соединений позволила выявить α -ацил-2,6-диметилфенил-*L*-тирозино-амид 2,3-дигидрохинопимаровой кислоты с выраженной активностью в отношении вируса гриппа А H1N1 (CC_{50} =932.1 μ М, IC_{50} =4.7 μ М, SI=198.3) и *N*-лактозо-1H-1,2,3-триазолил-амид дегидроабиетиновой кислоты, проявивший эффективность в отношении псевдовируса SARS-CoV-2 (EC_{50} =2.5 μ М, SI=47.1).

б) В результате исследования противоопухолевой активности *in vitro* продукты МКР Пассерини и Уги, полученные на основе 1а,4а-дегидрохинопимаровой кислоты и аминокимида метил малеопимарата, продемонстрировали высокую цитотоксичность в субмикромольных и микромольных концентрациях ($GI_{50} < 2 \mu M$) в отношении различных типов раковых клеток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА- диметилформамид

ТГФ – тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – Ядерно-магнитный резонанс

EC₅₀ – Полумаксимальная эффективная концентрация

IC₅₀ – Концентрация полумаксимального ингибирования

Na-*L*-Asc – *L*-аскорбат натрия

TIPS – триизопропилсилил

MeONa – метилат натрия

MW – микроволновое облучение

TFA – трифторуксусная кислота

Fmoc-AA-OH – защищённые аминокислоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zheng, L. Recent Advances in Construction of Polycyclic Natural Product Scaffolds via One-Pot Reactions Involving Alkyne Annulation / L. Zheng, R. Hua // *Front. Chem.* – 2020. – V. 8. – Article N. 580355. DOI:10.3389/fchem.2020.580355.
2. Ulaczyk-Lesanko, A. Wanted: new multicomponent reactions for generating libraries of polycyclic natural products / A. Ulaczyk-Lesanko, D.G. Hall // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2005. – V. 9. – N. 3. – P. 266-276. DOI:10.1016/j.cbpa.2005.04.003.
3. Tietze, L. F. Multicomponent domino reactions for the synthesis of biologically active natural products and drugs / L. F. Tietze, A. Modi // *Med. Res. Rev.* – 2000. – V. 20. – N. 4. – P. 304-322. DOI:10.1002/1098-1128(200007)20:4%3C304::aid-med3%3E3.0.co;2-8.
4. Hall, D. G. Multicomponent Hetero-[4 + 2] Cycloaddition/Allylboration Reaction: From Natural Product Synthesis to Drug Discovery / D. G. Hall, T. Rybak, T. Verdelet // *Acc. Chem. Res.* – 2016. – V. 49. – N. 11. – P. 2489-2500. DOI:10.1021/acs.accounts.6b00403.
5. Dömling, A. Chemistry and Biology Of Multicomponent Reactions / A. Dömling, W. Wang, K. Wang // *Chem. Rev.* – 2012. – V. 112. – N. 6. – P. 3083-3135. DOI:10.1021/cr100233r.
6. Pospieszny, T. Steroidal Conjugates: Synthesis, Spectroscopic, and Biological Studies // *Stud. Nat. Prod. Chem.* – 2015. – V. 46. – P. 169-200. DOI:10.1016/B978-0-444-63462-7.00006-3.
7. Roman, G. Anticancer Activity of Mannich Bases: A Review of Recent Literature // *Chem. Med. Chem.* – 2022. – V. 17. – N. 16. – Article N. e202200258. DOI:10.1002/cmdc.202200258
8. Multicomponent Mannich reactions: General aspects, methodologies and applications / J. F. A. Filho, B. C. Lemos, A. S. de Souza [et al.] // *Tetrahedron*. – 2017. – V. 73. – N. 50. – P. 6977-7004. DOI:10.1016/j.tet.2017.10.063.
9. Reetz, M. T. Lewis Acid Induced α -Alkylation of Carbonyl Compounds // *ACIE*. – 1982. – V. 21. – N. 2. – P. 96-108. DOI:10.1002/anie.198200961.

10. Subramaniapillai, S. G. Mannich reaction: A versatile and convenient approach to bioactive skeletons // *J. Chem. Sci.* – 2013. – V. 125. – P. 467-482. DOI:10.1007/s12039-013-0405-y.
11. Lelais, G. β^2 -amino acids - syntheses, occurrence in natural products, and components of β -peptides^{1,2} / G. Lelais, D. Seebach // *Biopolymers.* – 2004. – V. 76. – N. 3. – P. 206-243. DOI:10.1002/bip.20088.
12. Roman, G. Mannich bases in medicinal chemistry and drug design // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 89. – P. 743-816. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.10.076.
13. Reguera, L. Steroid diversification by multicomponent reactions / L. Reguera, C. I. Attorresi, J. A. Ramírez, D. G. Rivera // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – V. 15. – P. 1236-1256. DOI:10.3762/bjoc.15.121.
14. Casiraghi, G. The Vinylogous Aldol Reaction: A Valuable, Yet Understated Carbon–Carbon Bond-Forming Maneuver / G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu // *Chem Rev.* – 2000. – V. 100. – N. 6. – P. 1929-1972. DOI:10.1021/cr990247i.
15. Kataev, V. E. Quaternary ammonium derivatives of natural terpenoids. Synthesis and properties / V. E. Kataev, I. Y. Strobykina, L. Y. Zakharova // *Russ. Chem. Bull.* – 2014. – V. 63. – N. 9. – P. 1884-1900. DOI:10.1007/s11172-014-0680-x.
16. Arend, M. Modern variants of the Mannich reaction / M. Arend, B. Westermann, N. Risch // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1998. – V. 37. – N. 8. – P. 1044-1070. DOI:10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8%3C1044::AID-ANIE1044%3E3.0.CO;2-E.
17. Blicke, F. F. Mannich Reactions // *Org. React.* – 1942. – V. 1. – P. 303-341. DOI:10.1002/0471264180.or001.10.
18. Aboaraia, A. S. Novel 5-(2-hydroxyphenyl)-3-substituted-2,3-dihydro-1,3,4-oxadiazole-2-thione derivatives: promising anticancer agents / A. S. Aboaraia, H. M. Abdel-Rahman, N. M. Mahfouz, M. A. El-Gendy // *Bioorg. Med. Chem.* – 2006. – V. 14. – N. 4. – P. 1236-1246. DOI:10.1016/j.bmc.2005.09.053.
19. Ali, M. A. Oxadiazole mannich bases: synthesis and antimycobacterial activity / M. A. Ali, M. Shaharyar // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – V. 17. – N. 12. – P. 3314-3316. DOI:10.1016/j.bmcl.2007.04.004.

20. Aytemir, M. D. Synthesis and biological activities of new Mannich bases of chlorokojoic acid derivatives / M. D. Aytemir, B. Özçelik // *Med. Chem. Res.* – 2011. – V. 20. – P. 443-452. DOI:10.1007/s00044-010-9338-x.

21. Synthesis, Anti-inflammatory and Antioxidant Activity of Mannich Bases of Dehydrozingerone Derivatives / H. Hayun, A. Arrahman, E. M. Purwati [et al.] // *J. Young. Pharm.* – 2018. – V. 10. – N. 2. – S6-S10. DOI:10.5530/jyp.2018.2s.2.

22. Steroid total synthesis. X. Optically active estrone precursors and racemic equilenin methyl ether / N. Cohen, B. L. Banner, J. F. Blount [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38. – N. 19. – P. 3229-3239. DOI:10.1021/jo00959a001.

23. DeStevens, G. Mannich Bases Prepared from Steroids / G. deStevens, A. Halamandaris // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1961. – V. 26. – N. 5. – P. 1614-1617. DOI:10.1021/jo01064a075.

24. Regioselective synthesis, physicochemical properties and anticancer activity of 2-aminomethylated estrone derivatives / B. Molnár, N. I. Kinyua, G. Mótyán [et al.] // *JSBMB.* – 2022. – V. 219. – Article N. 106064. DOI:10.1016/j.jsbmb.2022.106064.

25. Carrington, T. R. 306. Compounds related to the steroid hormones. Part VIII. The Mannich reaction with 3- and 20-oxo-steroids / T. R. Carrington, A. G. Long, A. F. Turner // *Journal of the Chemical Society (Resumed).* – 1962. – P. 1572-1577. DOI:10.1039/JR9620001572.

26. Tramontini, M. Advances in the Chemistry of Mannich Bases // *Synthesis.* – 1973. – V. 1973. – N. 12. – P. 703-775. DOI:10.1055/s-1973-22294.

27. Petrow, V. The rise and fall of the British Drug Houses, Ltd / V. Petrow, F. Hartley // *Steroids.* – 1996. – V. 61. – N. 8. – P. 476-482. DOI:10.1016/0039-128X(96)00038-4.

28. Synthesis and Inhibition of Influenza H1N1 Virus by Propargylaminoalkyl Derivative of Lithocholic Acid / A. V. Petrova, I. E. Smirnova, S. V. Fedij [et al.] // *Molbank.* – 2023. – V. 2023. – Article N. M1626. DOI:10.3390/M1626.

29. Rasras, A. J. Cholyl 1, 3, 4-oxadiazole hybrid compounds: design, synthesis and antimicrobial assessment / A. J. Rasras, M. El-Naggar, N. A. Safwat, R. A. Al-

Qawasmeh // Beilstein J. Org. Chem. – 2022. – V. 18. – P. 631-638. DOI:10.3762/bjoc.18.63.

30. Pospieszny, T. A practical synthesis and spectroscopic study of new potentially biologically active S-lithocholic acid-substituted derivatives of 2-thiouracil / T. Pospieszny, I. Małecka, Z. Paryzek // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – N. 32. – P. 4166-4169. DOI:10.1016/j.tetlet.2010.05.094.

31. Artemisinin derivatives bearing Mannich base group: synthesis and antimalarial activity / Y. Li, Z.-S. Yang, H. Zhang [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2003. – V. 11. – N. 20. – P. 4363-4368. DOI:10.1016/S0968-0896(03)00499-1.

32. Modular Synthesis and in Vitro and in Vivo Antimalarial Assessment of C-10 Pyrrole Mannich Base Derivatives of Artemisinin / B. Pacorel, S. C. Leung, A. V. Stachulski [et al.] // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – V. 53. – N. 2. – P. 633-640. DOI:10.1021/jm901216v.

33. Patrushev, S. S. Synthetic Transformations of Sesquiterpene Lactones. 8*. Synthesis of 13-(2-Oxofuro- [2,3-d]pyrimidin-3(2H)-yl)eudesmanolides / S. S. Patrushev, M. M. Shakirov, T. V. Rybalova, E. E. Shults // Chem. Heterocycl. Compd. – 2014. – V. 50. – N. 8. – P. 1063-1080. DOI:10.1007/s10593-014-1566-4.

34. Behery, F. A. Mannich- and Lederer–Manasse-based analogues of the natural product S-(+)-curcuphenol as cancer proliferation and migration inhibitors / F. A. Behery, A. A. Sallam, K. A. El Sayed // Med. Chem. Comm. – 2012. – V. 3. – N. 10. – P. 1309-1315. DOI:10.1039/C2MD20185B.

35. Synthesis and biological evaluation of glaucocalyxin A derivatives as potential anticancer agents / J. Yang, Y. Liu, C. Xue [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2014. – V. 86. – P. 235-241. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.08.061.

36. Ozsvár, D. Synthesis and Biological Application of Isosteviol-Based 1,3-Aminoalcohols / D. Ozsvár, V. Nagy, I. Zupkó, Z. Szakonyi // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – V. 22. – N. 20. – Article N. 11232. DOI:10.3390/ijms222011232.

37. Chernov, S. V. Synthetic transformations of higher terpenoids: VI. Synthesis of aminomethyl derivatives of lambertianic acid / S. V. Chernov, E. E. Shul'ts, M. M.

Shakirov, G. A. Tolstikov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2000. – V. 36. – N. 10. – P. 1455-1464.

38. Synthesis of 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid derivatives. Part IV: mannich base derivatives and its activities on the electrically stimulated Guinea-pig ileum preparation / V. J. Belinelo, G. T. Reis, G. M. Stefani [et al.] // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2002. – V. 13. – N. 6. – P. 830-837. DOI:10.1590/S0103-50532002000600016.

39. Synthesis, antiproliferative activity in cancer cells and theoretical studies of novel 6 α ,7 β -dihydroxyvouacapan-17 β -oic acid Mannich base derivatives / F. P. G. Euzébio, F. J. L. dos Santos, D. Piló-Veloso [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – V. 18. – N. 23. – P. 8172-8177. DOI:10.1016/j.bmc.2010.10.015.

40. Antitumor antibiotics: bleomycin, enediynes, and mitomycin / U. Galm, M.H. Hager, S.G. van Lanen [et al.] // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – N. 2. – P. 739-758. DOI:10.1021/cr030117g.

41. Siddiq, A. Acetylenic anticancer agents / A. Siddiq, V. Dembitsky // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2008. – V. 8. – N. 2. – P. 132-170. DOI:10.2174/187152008783497073.

42. Dembitsky, V. M. Acetylenic terrestrial anticancer agents / V. M. Dembitsky, D. O. Levitsky // *Nat. Prod. Commun.* – 2006. – V. 1. – N. 5. – P. 405-429. DOI:10.1177/1934578X0600100512.

43. Acetylene Chemistry: Chemistry, Biology, and Material Science Diederich, F. / F. Diederich, P. J. Stang, R. R. Tykwinski // Weinheim: Wiley-VCH, 2005. – 528 p. – ISBN: 978-3-527-60470-8.

44. Dembitsky, V. M. Acetylenic aquatic anticancer agents and related compounds / V. M. Dembitsky, D. O. Levitsky, T. A. Glorizova, V. V Poroikov // *Nat. Prod. Commun.* – 2006. – V. 1. – N. 9. – P. 773-811. DOI:10.1177/1934578X0600100914.

45. Efficient synthesis of the first betulonic acid–acetylene hybrids and their hepatoprotective and anti-inflammatory activity / S. F. Vasilevsky, A. I. Govdi, E. E. Shults [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – N. 14. – P. 5164-5169. DOI:10.1016/j.bmc.2009.05.059.

46. The Synthesis and AntiInflammatory Activity of Propargylamino Derivatives of Naphthoquinonlevopimaric Acid / S. F. Vasilevsky, D. S. Baranov, A. I. Govdi [et al.] // *Bioorg. Khim.* – 2015. – V. 41. – N. 1. – P. 97-101. DOI: 10.1134/S1068162015010148.

47. Convenient one-pot synthesis of resin acid Mannich bases as novel anticancer and antifungal agents / E. V. Tret'yakova, G. F. Zakirova, E. V. Salimova [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2018. – V. 27. – N. 9. – P. 2199-2213. DOI:10.1007/s00044-018-2227-4.

48. Tretyakova, E. V. Synthesis and Antimicrobial and Antifungal Activity of Resin Acid Acetylene Derivatives / E. V. Tretyakova, E. V. Salimova, L. V. Parfenova // *Russ. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 45. – N. 6. – P. 545-551. DOI:10.1134/S1068162019050121.

49. Tretyakova, E. V. Synthesis, modification, and biological activity of propargylated methyl dihydroquinopimarates / E. V. Tretyakova, E. V. Salimova, L. V. Parfenova // *Nat. Prod. Res.* – 2022. – V. 36. – P. 79-86. DOI:10.1080/14786419.2020.1762187.

50. The dual induction of apoptosis and autophagy by SZC014, a synthetic oleanolic acid derivative, in gastric cancer cells via NF- κ B pathway / L. X. Rui, S. Y. Shu, W. J. Jun [et al.] // *Tumor Biology.* – 2015. – V. 37. – N. 4. – P. 5133-5144. DOI:10.1007/s13277-015-4293-2.

51. Oleanolic acid derivative SZC014 inhibit cell proliferation and induce apoptosis of human breast cancer cells in a ROS-dependent way / P. Chu, H. Li, R. Luo [et al.] // *Neoplasma.* – 2017. – V. 64. – P. 681-692. DOI:10.4149/neo_2017_505.

52. SZC017, a novel oleanolic acid derivative, induces apoptosis and autophagy in human breast cancer cells / L. Gao, Y. Wang, Z. Xu [et al.] // *Apoptosis.* – 2015. – V. 20. – P. 1636-1650. DOI:10.1007/s10495-015-1179-0.

53. Anticancer effect of SZC015 on lung cancer cells through ROS-dependent apoptosis and autophagy induction mechanisms in vitro / B. Sun, L. Gao, A. Ahsan [et al.] // *Int. Immunopharmacol.* – 2016. – V. 40. – P. 400-409. DOI:10.1016/j.intimp.2016.09.026

54. Патент № 9969768ВІ Соединённые штаты Америки, МПК С07J 63/00 (2006.01), С07J 53/00 (2006.01), С07D 213/36 (2006.01), А61К 31/56 (2006.01), С07В 43/04 (2006.01), С07В 49/00 (2006.01), С07D 265/30 (2006.01). Oleanolic acid methyl ester derivatives : № 15/815,587 : заявл. 16.11.2017 : опубл. 15.05.2018 / Naglah M. A., Amr A. E.-G. E., Al-Omar M. A. ; заявитель King Saud University. – 18 с. : ил. – Текст : непосредственный.

55. Synthesis and anticancer evaluation of new lupane triterpenoid derivatives containing various substituent at the 2 or 3 position / M. A. Gromova, Y. V. Kharitonov, T. S. Golubeva [et al.] // *Steroids*. – 2024. – V. 208. – Article N. 1094. DOI:10.1016/j.steroids.2024.109457.

56. Synthesis of Antitumor-Active Betulinic Acid-Derived Hydroxypropargylamines by Copper-Catalyzed Mannich Reactions / R. Csuk, C. Nitsche, R. Sczepek [et al.] // *Arch. Pharm.* – 2013. – V. 346. – N. 3. – P. 232-246. DOI:10.1002/ardp.201200428.

57. Synthesis and cytotoxic properties of alkynic triterpenoid Mannich compounds / R. Sczepek, C. Nitsche, L. Heller [et al.] // *Mediterr. J. Chem.* – 2015. – V. 4. – N. 3. – P. 126-137. DOI:10.13171/mjc.4.3.2015.05.26.14.18/csuk.

58. Salimova, E. V. Fischer reaction in the synthesis of new triterpene indoles of the fusidane series / E. V. Salimova, L. V. Parfenova // *Russ. J. Org. Chem.* – 2022. – V. 58. – N. 1. – P. 25-37. DOI:10.1134/S1070428022010031.

59. Synthesis of fusidane triterpenoid Mannich bases as potential antibacterial and antitumor agents / E.V. Salimova, L.V. Parfenova, D.V. Ishmetova [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2023. – V. 37. – N. 23. – P. 3956-3963. DOI:10.1080/14786419.2022.2163483.

60. One-Stage Pathway from Hollongdione to C17-Alkyne and Vinyl Chloride Following Mannich Bases and Carboxylic Acid / Z. Galimova, I. Smirnova, A. Lobov [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – V. 25. – N. 15. – Article N. 8356. DOI:10.3390/ijms25158356.

61. Synthesis of terminal acetylenes using POCl₃ in pyridine as applied to natural triterpenoids / O. B. Kazakova, N. I. Medvedeva, G. A. Tolstikov [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – N. 4. – P. 234-236. DOI:10.1016/j.mencom.2010.06.018.

62. The Synthesis and Selective Cytotoxicity of New Mannich Bases, Derivatives of 19- and 28-Alkynyltriterpenoids / E. F. Khusnutdinova, G. N. Apryshko, A. V. Petrova [et al.] // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 44. – N. 1. – P. 123-127. DOI:10.1134/S1068162018010090.

63. Semenova, M. D. Synthesis of New Ursane-Type Hybrids with Morpholinomethyl-, Dialkylamino-, and Hydroxyl-Substituted Azoles / M. D. Semenova, S. A. Popov, E. E. Shul'ts, M. Turks // *Chem. Nat. Compd.* – 2022. – V. 58. – P. 65-70. DOI:10.1007/s10600-022-03597-x.

64. Acetylenic derivatives of betulonic acid amide as a new type of compounds possessing spasmolytic activity / A. I. Govdi, I. V. Sorokina, D. S. Baev [et al.] // *Russ. Chem. Bull.* – 2015. – V. 64. – N. 6. – P. 1327-1334. DOI:10.1007/s11172-015-1013-4.

65. Petrova, A.V. Synthesis and Aminomethylation of A-Azepane-Fused Uvaol and Betulin Derivatives // *Russ. J. Org. Chem.* – 2023. – V. 59. – P. 202-206. DOI:10.1134/S1070428023010232.

66. Khusnutdinova, E. F. Synthesis and Cytotoxicity of 28-N-Propargylaminoalkylated 2,3-Indolotriterpenic acids / E. F. Khusnutdinova, A. V. Petrova, O. S. Kukovinets, O. B. Kazakova // *Nat. Prod. Commun.* – 2018. – V. 13. – N. 6. – Article N. 1934578X1801300. DOI:10.1177/1934578X1801300603.

67. α -Glucosidase Inhibitors Based on Oleanolic Acid for the Treatment of Immunometabolic Disorders / A. V. Petrova, D. A. Babkov, E. F. Khusnutdinova [et al.] // *Appl. Sci.* – 2023. – V. 13. – Article N. 9269. DOI:10.3390/app13169269.

68. Dömling, A. Multicomponent Reactions with Isocyanides / A. Dömling, I. Ugi // *Angew. Chem.* – 2000. – V. 39. – N. 18. – P. 3168-3210. DOI:10.1002/1521-3773(20000915)39:18%3C3168::AID-ANIE3168%3E3.0.CO;2-U.

69. Passerini, M. Sopra gli isonitrili (I). Composto del p-isoniltril-azobenzolo con acetone ed acido acetico // *Gazz. Chim. Ital.* – 1921. – V. 51. – P. 126-129.

70. Fouad, M. A. Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications / M. A. Fouad, H. Abdel-Hamid, M. S. Ayoup // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – N. 70. – P. 42644-42681. DOI:10.1039/D0RA07501A.

71. Multicomponent Reaction-Assisted Drug Discovery: A Time- and Cost-Effective Green Approach Speeding Up Identification and Optimization of Anticancer Drugs / G. Graziano, A. Stefanachi, M. Contino [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – Article N. 6581. DOI:10.3390/ijms24076581.

72. Advances of Ugi reaction in natural product synthesis / W. Zhang, P. Tang, M. A. Abubaker [et al.] // *Green Synth. Catal.* – 2025. – V. 6. – N. 3. – P. 255-266. DOI:10.1016/j.gresc.2024.08.004.

73. Kazemizadeh, R. A. Synthetic Applications of Passerini Reaction / R. A. Kazemizadeh, A. Ramazani // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – V. 16. – N. 4. – P. 418-450. DOI:10.2174/138527212799499868.

74. Design, synthesis and biological evaluation of novel α -acyloxy carboxamides via Passerini reaction as caspase 3/7 activators / M. S. Ayoup, Y. Wahby, H. Abdel-Hamid [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 168. – P. 340-356. DOI:10.1016/j.ejmech.2019.02.051.

75. Facile Synthesis of 2-(Pyridin-3-yl)-2-benzoyloxy Acetamides via Passerini Reaction and Evaluation of Their Biological Activity / Z. Junhui, N. Lizhi, L. Ying [et al.] // *Chin. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 38. – N. 7. – P. 1842-1848. DOI:10.6023/cjoc201801019.

76. Expanding the chemical space of drug-like Passerini compounds: Can α -acyloxy carboxamides be considered hard drugs? / F. Brunelli, C. Ceresa, L. Fracchia Ying [et al.] // *ACS Med. Chem. Lett.* – 2022. – V. 13. – N. 12. – P. 1898-1904. DOI:10.1021/acsmchemlett.2c00420.

77. Sokolova, N. V. Azidoisocyanides, New Bifunctional Reagents for Multicomponent Reactions and Biomolecule Modifications / N. V. Sokolova, V. G. Nenajdenko // *Chem. Nat. Compd.* – 2014. – V. 50. – P. 197-213. DOI:10.1007/s10600-014-0914-z.

78. Borah, P. An Overview on Steroids and Microwave Energy in Multi-Component Reactions towards the Synthesis of Novel Hybrid Molecules / P. Borah, V. D. Shivling, B. K. Banik, B. M. Sahoo // *Curr. Org. Chem.* – 2020. – V. 17. – N. 8. – P. 594-609. DOI:10.2174/1570179417666200503050106.

79. Green One-Pot Asymmetric Synthesis of Peptidomimetics via Sequential Organocatalyzed Aziridination and Passerini Multicomponent Reaction / D. A. dos Santos, A. R. da Silva, J. Ellena [et al.] // *Synthesis*. – 2020. – V. 52. – N. 7. – P. 1076-1086. DOI:10.1055/s-0039-1690774.

80. Isocyanides as Catalytic Electron Acceptors in the Visible Light Promoted Oxidative Formation of Benzyl and Acyl Radicals / C. Russo, G. Donati, F. Giustiniano [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2023. – V. 29. – Article N. e202301852. DOI:10.1002/chem.202301852.

81. Alonso, F. Synthesis and preliminary biological screening of sterol analogues as new antifungal agents against plant pathogens / F. Alonso, A. M. Cirigliano, G. M. Cabrera, J. A. Ramírez // *Steroids*. – 2010. – V. 75. – N. 10. – P. 659-664. DOI:10.1016/j.steroids.2010.04.002.

82. Ugi Adducts as Novel Anti-austerity Agents against PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line: A Rapid Synthetic Approach / K. Tomohara, J. Maneenet, N. Ohashi [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2023. – V. 46. – N. 10. – P. 1412-1420. DOI:10.1248/bpb.b23-00224.

83. Tomohara, K. Synthesis of natural product hybrids by the Ugi reaction in complex media containing plant extracts / K. Tomohara, N. Ohashi, T. Uchida, T. Nose // *Sci. Rep.* – 2022. – V. 12. – Article N. 15568. DOI:10.1038/s41598-022-19579-6.

84. A Multicomponent Conjugation Strategy to Unique N-Steroidal Peptides: First Evidence of the Steroidal Nucleus as a β -Turn Inducer in Acyclic Peptides / D. G. Rivera, A. V. Vasco, R. Echemendía [et al.] // *CEJ*. – 2014. – V. 20. – N. 41. – P. 13150-13161. DOI:10.1002/chem.201403773.

85. Aminocatalysis-Mediated on-Resin Ugi Reactions: Application in the Solid-Phase Synthesis of N-Substituted and Tetrazolo Lipopeptides and Peptidosteroids / F. E. Morales, H. E. Garay, D. F. Muñoz [et al.] // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N. 11. – P. 2728-2731. DOI:10.1021/acs.orglett.5b01147.

86. Multicomponent Reactions in Ligation and Bioconjugation Chemistry / L. Reguera, Y. Méndez, A. R. Humpierre [et al.] // *Acc. Chem. Res.* – 2018. – V. 5. – N. 6. – P. 1475-1486. DOI:10.1021/acs.accounts.8b00126.

87. Wessjohann, L. A. Macrocyclic peptoids: N-alkylated cyclopeptides and depsipeptides / L. A. Wessjohann, C. K. Z. Andrade, O. E. Vercillo, D. G. Rivera // *Targets Heterocycle Systems: Chemistry and Properties*. – 2006. – V. 10. – P. 24-53. DOI:10.1002/chin.200834259.

88. Wessjohann, L. A. Multiple multicomponent macrocyclizations (MiBs): a strategic development toward macrocycle diversity / L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, O. E. Vercillo // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – N. 2. – P. 796-814. DOI:10.1021/cr8003407.

89. Wessjohann, L. A. Diversity Oriented One-Pot Synthesis of Complex Macrocycles: Very Large Steroid–Peptoid Hybrids from Multiple Multicomponent Reactions Including Bifunctional Building Blocks / L. A. Wessjohann, B. Voigt, D. G. Rivera // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2005. – V. 44. – N. 30. – P. 4785-4790. DOI:10.1002/anie.200500019.

90. Wessjohann, L. A. Synthesis of Steroid–Biaryl Ether Hybrid Macrocycles with High Skeletal and Side Chain Variability by Multiple Multicomponent Macrocyclization Including Bifunctional Building Blocks / L. A. Wessjohann, D. G. Rivera, F. Coll // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – N. 20. – P. 7521-7526. DOI:10.1021/jo0608570.

91. Rivera, D. G. Synthesis of novel steroid-peptoid hybrid macrocycles by multiple multicomponent macrocyclizations including bifunctional building blocks (MiBs) / D. G. Rivera, L. A. Wessjohann // *Molecules*. – 2007. – V. 12. – N. 8. – P. 1890-1899. DOI:10.3390/12081890.

92. Rivera, D. G. A biomimetic approach for polyfunctional secocholanes: tuning flexibility and functionality on peptidic and macrocyclic scaffolds derived from bile acids // D. G. Rivera, O. Pando, R. Bosch, L. A. Wessjohann // *J. Org. Chem.* – 2008. – V. 73. – N. 16. – P. 6229-6238. DOI:10.1021/jo800708m.

93. Rivera, D. G. Supramolecular compounds from multiple Ugi multicomponent macrocyclizations: peptoid-based cryptands, cages, and cryptophanes / D. G. Rivera, L. A. Wessjohann // *J. Am. Chem. Soc.* – 2006. – V. 128. – N. 22. – P. 7122-7123. DOI:10.1021/ja060720r.

94. Rivera, D. G. Architectural chemistry: synthesis of topologically diverse macromulticycles by sequential multiple multicomponent macrocyclizations / D. G.

Rivera, L. A. Wessjohann // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – N. 10. – P. 3721-3732. DOI:10.1021/ja809005k.

95. Wessjohann, L. A. One-Pot Assembly of Amino Acid Bridged Hybrid Macromulticyclic Cages through Multiple Multicomponent Macrocyclizations / L. A. Wessjohann, O. Kreye, D. G. Rivera // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2017. – V. 56. – N. 13. – P. 3501-3505. DOI:10.1002/anie.201610801.

96. Feng, T.-S. Effects of highly active novel artemisinin–chloroquinoline hybrid compounds on β -hematin formation, parasite morphology and endocytosis in *Plasmodium falciparum* / T.-S. Feng, E. M. Guantai, M. Nell // *Biochem. Pharmacol.* – 2011. – V. 82. – N. 3. – P. 236-247. DOI:10.1016/j.bcp.2011.04.018.

97. Wang, S. Synthesis of artemisinin dimers using the Ugi reaction and their in vitro efficacy on breast cancer cells / S. Wang, T. Sasaki // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23. – N. 15. – P. 4424-4427. DOI:10.1016/j.bmcl.2013.05.057.

98. Le, T. N. Synthesis of 11-aza-artemisinin derivatives using the Ugi reaction and an evaluation of their antimalarial activity / T. N. Le, W. M. De Borggraeve, P. Grellier // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N. 35. – P. 4892-4894. DOI:10.1016/j.tetlet.2014.07.027.

99. Semi-synthetic diversification of coronarin D, a labdane diterpene, under Ugi reaction conditions / K. S. Veena, M. S. Taniya, J. Ravindran [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2022. – V. 36. – N. 1. – P. 334-340. DOI:10.1080/14786419.2020.1782406.

100. Ugi multicomponent reaction: Syntheses of cytotoxic dehydroabietylamine derivatives / J. Wiemann, L. Fischer, J. Kessler [et al.] // *Bioorganic Chemistry.* – 2018. – V. 81. – P. 567-576. DOI:10.1016/j.bioorg.2018.09.014.

101. Heise, N. V. Dehydroabietylamine Derived Bistetrazoles From Ultrasound-Assisted Pseudo-Seven-Component Ugi Reactions act as Efficient and Selective Inhibitors of Cholinesterases / N. V. Heise, A. Schmidt, J.-A. Schöler // *Eur. J. Med. Chem. Rep.* – 2024. – V. 10. – Article N. 100124. DOI:10.1016/j.ejmcr.2023.100124.

102. Wiemann, J. An access to a library of novel triterpene derivatives with a promising pharmacological potential by Ugi and Passerini multicomponent reactions / J.

Wiemann, L. Heller, R. Csuk // *EJMC.* – 2018. – V. 150. – P. 176-194. DOI:10.1016/j.ejmech.2018.02.060.

103. Rodríguez-López, F. Synthesis of Triterpenoid-Derived- α Acyloxycarboxamides via Passerini Reaction / F. Rodríguez-López, H. A. García-Gutiérrez, R. Gámez-Montaño // *Chem. Proc.* – 2022. – V. 8. – N. 1. – Article N. 51. DOI:10.3390/ecsoc-25-11785.

104. Rodríguez-López, F. Plant-Derived Triterpenoid Functionalization: Synthesis of α -Acyloxycarboxamides / F. Rodríguez-López, E. G. Rodríguez-García, H. A. García-Gutiérrez, R. Gámez-Montaño // *Chem. Proc.* – 2023. – V. 14. – N. 1. – Article N. 102. DOI:10.3390/ecsoc-27-16061.

105. Synthesis of Lupane Triterpenoid Derivatives / S. Gurrapu, W. J. Walsh, J. M. Brooks [et al.] // *Nat. Prod. Indian J.* – 2012. – V. 8. – N. 3. – P. 115–120.

106. Access to New Cytotoxic Triterpene and Steroidal Acid-TEMPO Conjugates by Ugi Multicomponent-Reactions / H. N. Sultani, I. Morgan, H. Hussain [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – N. 13. – Article N. 7125. DOI:10.3390/ijms22137125.

107. Rodríguez-López, F. Synthesis of Bis-Amides Employing a Plant-Derived Triterpenoid as Component in the Ugi Reaction / F. Rodríguez-López, H. A. García-Gutiérrez, R. Gámez-Montaño // *Chem. Proc.* – 2022. – V. 12. – N. 1. – Article N. 37. DOI:10.3390/ecsoc-26-13560.

108. Ugi reactions of tertiary carboxylic acids: Combinatorial synthesis of glycyrrhetic acid derivatives / L. Czollner, I. Beseda, U. Jordis [et al.] // *Proceedings of the 13th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.* – 2009. – V. 13. – Article N. b001.

109. Ugi, I. Multicomponent reactions in organic chemistry / I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl // *Endeavour.* – 1994. – V. 18. – N. 3. – P. 115-122. DOI:10.1016/S0160-9327(05)80086-9.

110. Garbarino, S. Toward a green atom economy: development of a sustainable multicomponent reaction / S. Garbarino, S. Protti, A. Basso // *Synthesis.* – 2015. – V. 47. – N. 16. – P. 2385-2390. DOI:10.1055/s-0034-1380719.

111. Bosica, G. Green Organic Synthesis via Multicomponent Reactions / G. Bosica, K. Baldacchino, R. Abdilla, R. De Nittis // Xjenza Online. – 2021. – N. 9. – P. 173-179. DOI:10.7423/XJENZA.2021.3.10.

112. Biggs-Houck, J. E. Recent advances in multicomponent reactions for diversity-oriented synthesis / J. E. Biggs-Houck, A. Younai, J. T. Shaw // Curr. Opin. Chem. Biol. – 2010. – V. 14. – N. 3. – P. 371-382. DOI:10.1016/j.cbpa.2010.03.003.

113. Multicomponent Click Reaction: An Indispensable Tool for Easy Access of Functionalized 1,2,3-Triazoles / M. S. Yadav, S. Rajkhowa, S. K. Singh [et al.] // Chemistry Select. – 2024. – V. 9. – N. 18. – Article N. e202400776. DOI:10.1002/slct.202400776.

114. Koopmanschap, G. Isocyanide-based multicomponent reactions towards cyclic constrained peptidomimetics / G. Koopmanschap, E. Ruijter, R. V. Orru // Beilstein J. Org. Chem. – 2014. – V. 10. – P. 544-598. DOI:10.3762/bjoc.10.50.

115. Лекарственные средства / М. Д. Машковский // М.: Медицина, 1978. –Т. 2. – 165 с. – ISBN: 978-5-7864-0218-7.

116. De Carneri, I. A new soluble tetracycline: tetracycline-L methylene-lysine / I. De Carneri, G. Coppi F. Lauria, W. Logemann // Farmaco Prat. – 1961. – V. 16. – P. 65-79.

117. Isenring, H. P. A Simple Two-Step Synthesis of Diphenylmethyl Esters of 2-Oxo-1-azetidineacetic Acids / H. P. Isenring, W. Hofheinz // Synthesis. – 1981. – V. 1981. – N. 5. – P. 385-387. DOI: 10.1055/s-1981-29461.

118. Huang, B. One-Pot Multicomponent Synthesis of β -Amino Amides / B. Huang, L. Zeng, Y. Shen, S. Cui // Angew. Chem. Int. Ed. – 2017. – V. 56. – N. 16. – P. 4565-4568. DOI:10.1002/anie.201700840.

119. Cummings, T. F. Mannich Reaction Mechanisms / T. F. Cummings, J. R. Shelton // J. Org. Chem. – 1960. – V. 25. – N. 3. – P. 419-423. DOI:10.1021/jo01073a029.

120. Szatmári, I. Syntheses, transformations and applications of aminonaphthol derivatives prepared via modified Mannich reactions / I. Szatmári, F. Fülöp // Tetrh. – 2013. – V. 69. – N. 4. – P. 1255-1278. DOI:10.1016/j.tet.2012.11.055.

121. Biersack, B. Recent developments concerning the application of the Mannich reaction for drug design / B. Biersack, K. Ahmed, S. Padhye, R. Schobert // *Expert Opin. Drug Discov.* – 2017. – V. 13. – N. 1. – P. 39-49. DOI:10.1080/17460441.2018.1403420.
122. Iwanejko, J. Green chemistry and catalysis in Mannich reaction / J. Iwanejko, E. Wojaczyńska, T. K. Olszewski // *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* – 2018. – V. 10. – P. 27-34. DOI:10.1016/j.cogsc.2018.02.006.
123. Palladium-Catalyzed Aminomethylation of Nitrodienes and Dienones via Double C—N Bond Activation / B. Yu, B. Gao, X. Zhang, [et al.] // *Chin. J. Chem.* – 2021. – V. 39. – N. 3. – P. 566-570. DOI:10.1002/cjoc.202000184.
124. Shaibakova, M. G. N,N,N',N'-tetramethylmethanediamine—A new reagent for aminomethylation of acetylenes / M. G. Shaibakova, I. G. Titova, A. G. Ibragimov, U. M. Dzhemilev // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 44. – P. 1126-1129. DOI:10.1134/S1070428008080034.
125. V–Catalyzed Direct Ortho-Aminomethylation of Phenols / P. Yang, W. Fan, C. Pan [et al.] // *Asian J. Org. Chem.* – 2024. – V. 13. – N. 10. – Article N. e202400194. DOI:10.1002/ajoc.202400194.
126. Huang, R. Electrochemical Dehydrogenative C–H Aminomethylation of Imidazopyridines and Related Heterocycles / R. Huang, F. W. Patureau // *Chem. - Eur. J.* – 2022. – V. 28. – N. 70. – Article N. e202202135. DOI:10.1002/chem.202202135.
127. Siburian, E. A Review on Mannich Base Derivatives Some of Natural Compounds: Antimicrobial Activities / E. Siburian, H. Hayun, H. Suryadi // *Eduvest.* – 2025. – V. 5. – N. 3. – P. 3438-3445. DOI:10.59188/eduvest.v5i3.50917.
128. Synthesis, structure, and acylation of dihydroquinopimaric acid hydroxy derivatives / I. E. Smirnova, E. V. Tret'yakova, O. B. Flekhter [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 44. – N. 11. – P. 1598-1605. DOI:10.1134/S1070428008110055.
129. Retro-diene cleavage of diene adducts of levopimaric acid as a route to the synthesis of terpenoidal naphthoquinone and anthraquinone derivatives / G. A. Tolstikov, E. E. Shults, T. Sh. Mukhametzyanova [et al.] // *Zh. Org. Khim.* – 1993. – V. 29. – N. 4. – P. 698-716. DOI:10.1002/chin.199418198.

130. The Nenitzescu Reaction in the Synthesis of New Abietane Diterpene Indoles / E. V. Tret'yakova, L. R. Yarmukhametova, E. V. Salimova [et al.] // Chem. Heterocycl. Compd. – 2020. – V. 56. – N. 10. – P. 1366-1369. DOI:10.1007/s10593-020-02824-z.

131. Smirnova, I. E. Synthetic modifications of abietane diterpene acids to potent antimicrobial agents / I. E. Smirnova, E. V. Tret'yakova, D. S. Baev, O. B. Kazakova // Nat. Prod. Res. – 2023. – V. 37. – N. 2. – P. 313-321. DOI:10.1080/14786419.2021.1969566.

132. Synthesis of new dihydroquinopimaric acid analogs with nitrile groups as apoptosis-inducing anticancer agents / E. V. Tret'yakova, E. V. Salimova, L. V. Parfenova [et al.] // Anti-Cancer Agents Med. Chem. – 2019. – V. 19. – N. 9. – P. 1172-1183. DOI:10.2174/1871520619666190404100846.

133. Synthesis and anticancer activity of quinopimaric and maleopimaric acids' derivatives / E. V. Tret'yakova, I. E. Smirnova, O. B. Kazakova [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – N. 22. – P. 6481-6489. DOI:10.1016/j.bmc.2014.09.030.

134. An Efficient Oxyfunctionalization of Quinopimaric Acid Derivatives with Ozone / O. B. Kazakova, E. V. Tret'yakova, I. E. Smirnova [et al.] // Nat. Prod. Commun. – 2013. – V. 8. – P. 293-296. DOI:10.1177/1934578X1300800304.

135. Synthesis of heterocyclic derivatives of dihydroquinopimaric acid / I. E. Smirnova, O. B. Kazakova, E. V. Tret'yakova [et al.] // Russ. J. Org. Chem. Int. Ed. – 2011. – V. 47. – N. 3. – P. 1385-1389. DOI:10.1134/S1070428011100228.

136. Дятлов, Д. С. Синтез новых гетероциклических производных 1а,4а-дегидрохинопимаровой кислоты / Д. С. Дятлов, Л. Р. Ярмухаметова, О. С. Куковинец, Е. В. Третьякова // Вестник Башкирск. ун-та. – 2021. – Т. 26. – С. 373-377. DOI:10.33184/bulletin-bsu-2021.2.17.

137. Monti, S. A. Position selective mannich reactions of some 5- and 6-hydroxyindoles / S. A. Monti, W. O. Johnson // Tetrh. – 1970. – V. 26. – N. 15. – P. 3685-3694. DOI:10.1016/S0040-4020(01)92947-3.

138. Directed Aminomethylation of Pyrrole, Indole, and Carbazole with N,N,N',N'-Tetramethylmethanediamine / V. R. Akhmetova, E. M. Bikbulatova, N. S.

Akhmadiev [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 54. – N. 5. – P. 701-706. DOI:10.1134/S1070428018050056.

139. Sakai, N. N-Aminomethylation vs. C-Aminomethylation of Indole and Pyrrole with an N,O-Acetal Controlled by the Hardness of a Counter Ion of an Iminium Compound / N. Sakai, H. Okano, K. Shimamura, T. Konakahara // *Chem. Lett.* – 2014. – V. 43. – N. 4. – P. 501-503. DOI:10.1246/cl.131116.

140. Systematic Strategy for Metabolites of Amentoflavone In Vivo and In Vitro Based on UHPLC-Q-TOF-MS/MS Analysis / B. Wang, Y. Lu, X. Hu [et al.] // *JAFC.* – 2020. – V. 68. – N. 5. – P. 14808-14823. DOI:10.1021/acs.jafc.0c04532.

141. Synthesis and evaluation of diterpenic Mannich bases as antiviral agents against influenza A and SARS-CoV-2 / E.V. Tret'yakova, X. Ma, O. B. Kazakova [et al.] // *Phytochem. Lett.* – 2022. – V. 51. – P. 91-96. DOI:10.1016/j.phytol.2022.07.010.

142. Смирнова, А. А. Хемоселективное аминометилирование хинопимаровой кислоты / А. А. Смирнова, Е. В. Третьякова // *Известия Академии Наук. Серия химическая.* – 2023. – Т. 72. – №. 10. – С. 2404-2410.

143. Smirnova, A. Synthesis and antiviral activity of Mannich bases of dehydroquinopimaric acid and maleopimaric acid alkyl derivatives / A. Smirnova, E. Tretyakova, V. Zarubaev // *Chem. Nat. Compd.* – 2024. – V. 60. – N. 6. – P. 1051-1055. DOI:10.1007/s10600-024-04518-w.

144. Tret'yakova, E. V. Synthesis and modifications of alkyne derivatives of dihydroquinopimaric, maleopimaric, and fumaropimaric acids / E. V. Tret'yakova, E. V. Salimova, L. V. Parfenova, V. N. Odinokov // *Rus. J. Org. Chem.* – 2016. – V. 52. – N. 10. – P. 1496-1502. DOI:10.1134/S1070428016100201.

145. Goswami, L. Synthesis of artemisinin derived glycoconjugates inspired by click chemistry / L. Goswami, S. Paul, T. K. Kotammagari, A. K. Bhattacharya // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – P. 4017-4021. DOI:10.1039/C8NJ05737K.

146. Novel artesunate derivatives via multicomponent reactions with anti-SARS-CoV-2 pseudovirus activity / A. A. Smirnova, E. V. Tretyakova, O. B. Kazakova [et al.] // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2025. – V. 51. – N. 6. – P. 2763-2771. DOI:10.1134/S1068162025600783.

147. Bundgaard, H. Prodrugs as Drug Delivery Systems IV: N-mannich bases as Potential Novel Prodrugs for Amides, Ureides, Amines, and Other NH-acidic / H. Bundgaard, M. Johansen // *J. Pharm. Sci.* – 1980. – V. 69. – N. 1. – P. 44-46. DOI:10.1002/jps.2600690112.

148. Prous, J. E-3123 / J. Prous, J. Castacer // *Drugs Future.* – 1988. – V. 13. – P. 613.

149. Ishizumi, K. Synthesis and Anxiolytic Activity of N-Substituted Cyclic Imides(1R*,2S*,3R*,4S*)-N-(4-(4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl)butyl)-2,3 bicyclo(2.2.1)heptanedicarboximide(Tandospirone) and Related Compounds / K. Ishizumi, A. Kojima, F. Antoku // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – V. 39. – N. 9. – P. 2288-2300. DOI:10.1248/cpb.39.2288.

150. J. Silvestre, J. Sunepitron hydrochloride / J. Silvestre, J. Graul, J. Castacer // *Drugs Future.* – 1998. – V. 23. – N. 2. – P. 161-165. DOI:10.1358/dof.1998.023.02.445830.

151. Synthesis and Structure-Activity Relationship of Substituted Tetrahydro- and Hexahydro-1,2-benzisothiazol-3-one 1,1-Dioxides and Thiadiazinones: Potential Anxiolytic Agents / M. Abou-Gharbia, J. A. Moyer, U. Patel [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1989. – V. 32. – P. 1024-1033. DOI:10.1021/jm00125a016.

152. Prous, J. SM-9018 / J. Prous, J. Castacer // *Drugs Future.* – 1991. – V. 16. – P. 122.

153. Kalm, M. J. 3-Imidomethyloxazolidines // *J. Org. Chem.* – 1960. – V. 25. – N. 11. – P. 1929-1937. DOI:10.1021/jo01081a026.

154. Maciejewski, C. Etudes stéréochimiques XIV. Adduits de Diels-Alder en série résiniques; action des peracides et ouvertures acido-catalysées d'époxydes / C. Maciejewski, B. Gastambide // *Helv.chim. acta.* – 1977. – V. 60. – N. 2. – P. 524-536. DOI:10.1002/hlca.19770600227.

155. Smirnova, A. A. Synthesis of Mannich Bases Derived from Maleopimarimide / A. A. Smirnova, E. V. Tret'yakova, O. B. Kazakova // *Russ. J. Org. Chem.* – 2022. – V. 58. – N. 11 – P. 1324-1238. DOI:10.31857/S0514749222110131.

156. Liu, Z.-Q. Ugi and Passerini Reactions as Successful Models for Investigating Multicomponent Reactions // *Cur. Org. Chem.* – 2014. – V. 18. – N. 6. – P. 719-739. DOI:10.2174/1385272819666140201002717.

157. De Moliner, F. Beyond Ugi and Passerini Reactions: Multicomponent Approaches Based on Isocyanides and Alkynes as an Efficient Tool for Diversity Oriented Synthesis / F. De Moliner, L. Banfi, R. Riva, A. Basso // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2011. – V. 14. – N. 9. – P. 782-810. DOI:10.2174/138620711796957099.

158. Кинжалов, М. А. Комплексы металлов платиновой группы с ациклическими диаминокарбеновыми лигандами. Синтез и современные области применения / М. А. Кинжалов, К. В. Лузянин // *ЖНХ.* – 2022. – Т. 67. – № 1. – С. 54-102. DOI:10.31857/S0044457X22010068.

159. Hooshmand, S. E. Ugi Four-Component Reactions Using Alternative Reactants / S. E. Hooshmand, W. Zhang // *Molecules.* – 2023. – V. 28. – N. 4. – Article N. 1642. DOI:10.3390/molecules28041642.

160. Ugi, I. The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions // *Angew. Chemie Int. Ed. English.* – 1962. – V. 1. – N. 1. – P. 8-21. DOI:10.1002/anie.196200081.

161. Kutovaya, I. V. Pseudo-Seven-Component Double Azido-Ugi Reaction: an Efficient Synthesis of Bistetrazole Derivatives / I. V. Kutovaya, D. P. Zarezin, O. I. Shmatova, V. G. Nenajdenko // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – N. 24. – P. 3908-3915. DOI:10.1002/ejoc.201900662.

162. Rivera, D. G. Synthesis of peptidomimetic-spirosterane hybrids via Ugi reaction: a versatile approach for the formation of peptide-steroid conjugates / D. G. Rivera, O. Pando, F. Coll // *Tetrahedron.* – 2006. – V. 62. – N. 35. – P. 8327-8334. DOI:10.1016/j.tet.2006.06.050.

163. Kiernan, J. A. Formaldehyde, Formalin, Paraformaldehyde And Glutaraldehyde: What They Are And What They Do // *Micros. Today.* – 2000. – V. 8. – N. 1. – P. 8-13. DOI:10.1017/S1551929500057060.

164. Riva, R. Third component carboxylic acid (Passerini reaction) / R. Riva, L. Banfi, A. Basso // *SOS: Multicomponent Reactions*. – 2014. – V. 1. – P. 327-414.

165. Ugi, I. The Passerini and Ugi Reactions / I. Ugi, S. Lohberger, R. Karl // *Compr. Org. Synth.* – 1991. – V. 2. – P. 1083-1109. DOI:10.1016/B978-0-08-052349-1.00057-3.

166. Marcaccini, S. The use of the Ugi four-component condensation / S. Marcaccini, T. Torroba // *Nat. Protoc.* – 2007. – V. 2. – P. 632-639. DOI:10.1038/nprot.2007.71.

167. Chandgude, A. L. N-Hydroxyimide Ugi Reaction toward-Hydrazino Amides / A. L. Chandgude, A. Dömling // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – N. 5. – P. 1228-1231. DOI:10.1021/acs.orglett.7b00205.

168. Synthetic transformations of higher terpenoids: XX. Synthesis and transformations of diterpene ureido esters / S. V. Chernov, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2010. – V. 46. – P. 1140-1150. DOI:10.1134/S1070428010080051.

169. Nahar, L. A Facile Synthesis of Ethyl (3-Oxo-5 β -Cholan)-24-yl Oxalate / L. Nahar, S. D. Sarker, A. B. Turner // *Acta Chim. Slov.* – 2006. – V. 53. – P. 512-516.

170. Abietic, maleopimaric and quinopimaric dipeptide Ugi-4CR derivatives and their potency against influenza A and SARS-CoV-2 / E. V. Tretyakova, X. Ma, O. B. Kazakova [et al.] // *Nat. Prod. Res.* – 2023. – V. 37. – N. 12. – P. 1954-1960. DOI:10.1080/14786419.2022.2112040.

171. Smirnova, A. A. Synthesis of Novel Diterpenic Peptides via the Ugi Reaction and Their Anticancer Activities / A. A. Smirnova, L. M. Zakirova, I. E. Smirnova, E. V. Tretyakova // *Molbank*. – 2023. – V. 2023. – N. 3. – Article N. M1707. DOI:10.3390/M1707.

172. Tretyakova, E. Derivatization of abietane acids by peptide-like substituents leads to submicromolar cytotoxicity at NCI-60 panel / E. Tretyakova, A. Smirnova, D. Babkov, O. Kazakova // *Molecules*. – 2024. – V. 29. – N. 15. – Article N. 3532. DOI:10.3390/molecules29153532.

173. Патент № 2841550 Российская Федерация, МПК C07J63/00 (2025.1), A61K31/56 (2025.1), A61P35/00 (2025.1), A61P35/02 (2025.1). α -Ациламинокарбоксамиды 1 α ,4 α -дегидрохинопимаровой кислоты, способ получения и цитотоксические свойства: № 2024117747 : заявл. 27.06.2024 : опубл. 09.06.2025 / И. Е. Смирнова, Е. В. Третьякова, А. А. Смирнова, Л. М. Закирова ; заявитель и патентообладатель УФИЦ РАН. - 11 с. : ил. – Текст : непосредственный.

174. Sousa, J. L. C. Recent Developments in the Functionalization of Betulinic Acid and Its Natural Analogues: A Route to New Bioactive Compounds / J. L. C. Sousa, C. S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, A. M. S. Silva // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – N. 2. – Article N. 355. DOI:10.3390/molecules24020355.

175. Discovery of glycosidated glycyrrhetic acid derivatives: Natural product-based soluble epoxide hydrolase inhibitors / Q. Liu, Y.-X. Wang, Z.-H. Ge [et al.] // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2024. – V. 280. – C. S. R. Freire, A. J. D. Silvestre, A. M. S. Silva // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – N. 2. – Article N. 116937. DOI:10.1016/j.ejmech.2024.116937.

176. Heller, L. Simple structural modifications confer cytotoxicity to allobetulin / L. Heller, A. Obernauer, R. Csuk // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N. 13. – P. 3002-3012. DOI:10.1016/j.bmc.2015.05.015.

177. Azepanodipterocarpol is potential candidate for inhibits influenza H1N1 type among other lupane, oleanane, and dammarane A-ring amino-triterpenoids / I. Smirnova, A. Petrova, A. Lobov [et al.] // *J. Antibiot.* – 2022. – V. 75. – P. 258-267. DOI:10.1038/s41429-022-00514-w.

178. Synthesis of 4-Aminodihydroquinopimaric Acid Derivatives / E. V. Salimova, L. V. Parfenova, D. S. Dyatlov [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2021. – V. 57. – N. 9. – P. 1448-1454. DOI:10.1134/S1070428021090098.

179. Synthesis of N-Substituted Thiazacycloalkanes by Cyclothiomethylation of Primary Aliphatic Amines and Amino Derivatives of Maleopimaric Acid / G. R. Khabibullina, E. S. Fedotova, E. V. Tretyakova [et al.] // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2019. – V. 89. – P. 31-38. DOI:10.1134/S1070363219010055.

180. Ugi, I. Isonitrile, VIII. Umsetzung von Isonitrilen mit Hydrazonen und Stickstoffwasserstoffsäure / I. Ugi, F. Bodesheim // *Chem. Ber.* – 1961. – V. 94. – N. 10. – P. 2797-2801. DOI:10.1002/cber.19610941031.

181. Ugi, I. Umsetzung von Isonitrilen mit Hydrazonen und Carbonsäuren / I. Ugi, F. Bodesheim // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1963. – V. 666. – N. 1. – P. 61-64. DOI:10.1002/jlac.19636660108.

182. Zinner, G. Zur Erkenntnis der Ugi-Reaktion mit Hydrazinen. I / G. Zinner, W. Kliegel // *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* – 1966. – V. 299. – N. 9. – P. 746-756. DOI:10.1002/ardp.19662990903.

183. Zinner, G. Zur Erkenntnis der Ugi -Reaktion mit Hydrazinen. II / G. Zinner, W. Bock // *Arch. Pharm. Ber. Dtsch. Pharm. Ges.* – 1971. – V. 304. – N. 12. – P. 933-943. DOI:10.1002/ardp.19713041212.

184. Smirnova, A. New cytotoxic α -aminoacylamide and bis-1,5-disubstituted tetrazole adducts from amino-diterpene molecules by Ugi reaction / A. Smirnova, E. Tretyakova, O. Kazakova // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2024. – V. 104. – N. 3. – Article N. e14632. DOI:10.1111/cbdd.14632.

185. Bode, M. L. Synthesis, Reactions and Uses of Isocyanides in Organic Synthesis. An Update / M. L. Bode, D. Gravestock, A. L. Rousseau // *Org. Prep. Proced. Int.* – 2016. – V. 48. – N. 2. – P. 89-221. DOI:10.1080/00304948.2016.1138072.

186. Koodkaew, I. Isolation of ambiguine D isonitrile from *Hapalosiphon* sp. and characterization of its phytotoxic activity / I. Koodkaew, Y. Sunohara, S. Matsuyama, H. Matsumoto // *Plant Growth Regul.* – 2012. – V. 68. – P. 141-150. DOI:10.1007/s10725-012-9700-8.

187. H. Miyaoka, H. Synthesis of Marine Diterpene Isocyanide (–)-Kalihinol Y and Diterpene Isothiocyanate (–)-10-Epi-kalihinol I / H. Miyaoka, Y. Abe, E. Kawashima // *Chem. Pharm. Bull.* – 2012. – V. 60. – N. 9. – P. 1224-1226. DOI:10.1248/cpb.c12-00485.

188. Allan, K. M. A Unified Route to the Welwitindolinone Alkaloids: Total Syntheses of (–)-N-Methylwelwitindolinone C Isothiocyanate, (–)-N-Methylwelwitindolinone C Isonitrile, and (–)-3-Hydroxy-N-methylwelwitindolinone C

Isothiocyanate / K. M. Allan, K. Kobayashi, V. H. Rawal // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – N. 3. – P. 1392-1395. DOI:10.1021/ja210793x.

189. Rivera, D. G. A Multiple Multicomponent Approach to Chimeric Peptide–Peptoid Podands / D. G. Rivera, F. León, O. Concepción // *Chem. Eur. J.* – 2013. – V. 19. – N. 20. – P. 6417-6428. DOI:10.1002/chem.201201591.

190. Multicomponent Approach to Bioactive Peptide–Ecdysteroid Conjugates: Creating Diversity at C6 by Means of the Ugi Reaction / G. Lesma, A. Luraghi, G. Rainoldi [et al.] // *Synthesis.* – 2016. – V. 48. – N. 22. – P. 3907-3916. DOI:10.1055/s-0035-1562497.

191. A stereoselective sequential organocascade and multicomponent approach for the preparation of tetrahydropyridines and chimeric derivatives / R. Echemendía, G. P. da Silva, M. Y. Kawamura [et al.] // *Chem. Commun.* – 2019. – V. 55. – N. 3. – P. 286-289. DOI:10.1039/C8CC06871B.

192. Kitano, Y. Highly efficient conversion of alcohols to isocyanides / Y. Kitano, K. Chiba, M. Tada // *Synthesis.* – 2001. – V. 2001. – N. 3 – P. 0437-0443. DOI:10.1055/s-2001-11423.

193. Kitano, Y. A direct conversion of alkenes to isocyanides / Y. Kitano, K. Chiba, M. Tada // *Synlett.* – 1999. – V. 1999. – N. 3 – P. 288-290. DOI:10.1055/s-1999-2615.

194. Gassman, P. G. Opening of epoxides with trimethylsilyl cyanide to produce β -hydroxy isonitriles. A general synthesis of oxazolines and β -amino alcohols / P. G. Gassman, T. L. Guggenheim // *J. Am. Chem. Soc.* – 1982. – V. 104. – N. 21 – P. 5849-5850. DOI:10.1021/ja00385a078.

195. Hofmann, A. W. Ueber eine neue Reihe von Homologen der Cyanwasserstoffsäure // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1867. – V. 144. – N. 1 – P. 114-120. DOI:10.1002/jlac.18671440116.

196. A. Gautier Ueber die Einwirkung des Chlorwasserstoffs ua auf das Aethyl- und Methylcyanür // *Justus Liebigs Ann. Chem.* – 1867. – V. 142. – N. 3 – P. 289-294. DOI:10.1002/jlac.18671420304.

197. El Kaim, L. «Isocyanide-free» Ugi reactions / L. El Kaim, L. Grimaud, A. Schiltz // *Org. Biomol. Chem.* – 2009. – V. 7. – N. 15 – P. 3024-3026. DOI:10.1039/B908541F.

198. Ugi, I. Neue darstellungsmethode für isonitrile / I. Ugi, R. Meyr // *Angew. Chem.* – 1958. – V. 70. – N. 22/23 – P. 702-703. DOI:10.1002/ange.19580702213.

199. Sarvary, A. A review of syntheses of 1,5-disubstituted tetrazole derivatives / A. Sarvary, A. Maleki // *Mol. Divers.* – 2015. – V. 19. – P. 189-212. DOI:10.1007/s11030-014-9553-3.

200. Smirnova, A. A. Inhibiting the cancer cell growth by maleopimarate amino imide bis-tetrazoles synthesized via the azido-Ugi reaction / A. A. Smirnova, E. V. Tretyakova, O. B. Kazakova // *Mendeleev Comm.* – 2024. – V. 34. – N. 4. – P. 509-510. DOI:10.1016/j.mencom.2024.06.012.

201. Click chemistry in the synthesis of antibody-drug conjugates / R. Dudchak, P. Roszczenko, M. Podolak [et al.] // *Bioorg. Chem.* – 2024. – V. 143. – Article N. 106982. DOI:10.1016/j.bioorg.2023.106982.

202. Ragab, S. S. Recent advancements in CuAAC click approaches for the synthesis of 1,2,3-triazole hybrid compounds as anticancer agents // *Chem. Biodivers.* – 2025. – V. 22. – N. 7 – Article N. e202403462. DOI:10.1002/cbdv.202403462.

203. CuAAC-ensembled 1,2,3-triazole-linked isosteres as pharmacophores in drug discovery: review / A. Rani, G. Singh, A. Singh [et al.] // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – N. 10. – P. 5610-5635. DOI:10.1039/C9RA09510A.

204. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry / E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli [et al.] // *Drug Discov. Today.* 2017. – V. 22. – N. 10. – P. 1572-1581. DOI:10.1016/j.drudis.2017.05.014.

205. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of novel triazole-containing berberine derivatives as acetylcholinesterase and β -amyloid aggregation inhibitors / A. Shi, L. Huang, C. Lu [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – N. 7. – P. 2298-2305. DOI:10.1016/j.bmc.2011.02.025.

206. Csuk, R. The potential of Click reactions for the synthesis of bioactive triterpenes / R. Csuk, H.-P. Deigner // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2019. – V. 29. – N. 8. – P. 949-958. DOI:10.1016/j.bmcl.2019.02.020.

207. Synthesis of new 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles using the CuAAC reaction and determination of their antioxidant activities / J. A. da Cunha Lima, J. de Farias Silva, C. S. Santos [et al.] // *An. Acad. Bras. Ciênc.* – 2021. – V. 93. – N. 3. – Article N. e20201672. DOI:10.1590/0001-3765202120201672.

208. Shi, W. Synthesis and cytotoxicity of triterpenoids derived from betulin and betulinic acid via click chemistry / W. Shi, N. Tang, W.-D. Yan // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2014. – V. 17. – N. 2. – P. 159-169. DOI:10.1080/10286020.2014.979164.

209. Synthesis and cytotoxic activity of 1,2,3-triazoles derived from 2,3-seco-dihydrobetulin via a click chemistry approach / K. Kuczynska, B. Bończak, L. Rárová [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2022. – V. 1250(1). – Article N. 131751. DOI:10.1016/j.molstruc.2021.131751.

210. Pokorny, J. Click reactions in chemistry of triterpenes-advances towards development of potential therapeutics // J. Pokorny, L. Borkova, M. Urban // *Curr. Med. Chem.* – 2018. – V. 25. – N. 5. – P. 636-658. DOI:10.2174/0929867324666171009122612.

211. A novel triazole derivative of betulinic acid induces extrinsic and intrinsic apoptosis in human leukemia HL-60 cells / I. Khan, S. K. Guru, S. K. Rath [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 108. – P. 104-116. DOI:10.1016/j.ejmech.2015.11.018.

212. Novel triazole hybrids of betulin: synthesis and biological activity profile / E. Bebenek, M. Kadela-Tomanek, E. Chrobak [et al.] // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – N. 11. – Article N. 1876. DOI:10.3390/molecules22111876.

213. Novel triazoles of 3-acetylbetulin and betulone as anticancer agents / E. Bebenek, M. Kadela-Tomanek, E. Chrobak [et al.] // *Med. Chem. Res.* – 2018. – V. 27. – P. 2051-2061. DOI:10.1007/s00044-018-2213-x.

214. Synthesis and evaluation of triazole linked glycosylated 18 β -glycyrrhetic acid derivatives as anticancer agents / P. K. Parida, A. Sau, T. Ghosh [et al.] // *Bioorg.*

Med. Chem. Lett. – 2014. – V. 24. – N. 16. – P. 3865-3868.
DOI:10.1016/j.bmcl.2014.06.054.

215. Development of oleanane-type triterpenes as a new class of HCV entry inhibitors / F. Yu, Q. Wang, Z. Zhang [et al.] // J. Med. Chem. – 2013. – V. 56. – N. 11. – P. 4300-4319. DOI:10.1021/jm301910a.

216. Synthesis of glucoconjugates of oleanolic acid as inhibitors of glycogen phosphorylase / K. Cheng, J. Liu, X. Liu [et al.] // Carbohydr. Res. – 2009. – V. 344. – N. 7. – P. 841-850. DOI:10.1016/j.carres.2009.02.012.

217. Tethered derivatives of d-glucose and pentacyclic triterpenes for homo/heterobivalent inhibition of glycogen phosphorylase / K. Cheng, J. Liu, H. Sun [et al.] // New J. Chem. – 2010. – V. 34. – N. 7. – P. 1450-1464. DOI:10.1039/B9NJ00602H.

218. Yu, B. Assembly of naturally occurring glycosides, evolved tactics, and glycosylation methods / B. Yu, J. Sun, X. Yang // Acc. Chem. Res. – 2012. – V. 45. – N. 8. – P. 1227-1236. DOI:10.1021/ar200296m.

219. Glycosylation, an effective synthetic strategy to improve the bioavailability of therapeutic peptides / S. V. Moradi, W. M. Hussein, P. Varamini [et al.] // Chem. Sci. – 2016. – V. 7. – N. 4. – P. 2492-2500. DOI:10.1039/c5sc04392a.

220. Synthesis of artemisinic acid derived glycoconjugates and their anticancer studies / T. K. Kotammagari, S. Paul, G. K. Barik [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2020. – V. 18. – N. 12. – P. 2252-2263. DOI:10.1039/D0OB00216J.

221. Glycosides and glycoconjugates of the diterpenoid isosteviol with a 1,2,3-triazolyl moiety: synthesis and cytotoxicity evaluation / O. V. Andreeva, B. F. Garifullin, R. R. Sharipova [et al.] // J. Nat. Prod. – 2020. – V. 83. – N. 8. – P. 2367-2380. DOI:10.1021/acs.jnatprod.0c00134.

222. Click chemistry on diterpenes: anti-inflammatory activity of the acetylenic derivatives of levopimaric acid and products of their transformations / S. F. Vasilevsky, D. S. Baranov, A. I. Govdi [et al.] // ARKIVOC. – 2014. – V. 5. – P. 145-157. DOI:10.3998/ark.5550190.0015.500.

223. One-pot synthesis of 1,2,3-triazole derivatives of maleopimaric and dihydroquinopimaric acids / E. V. Tret'yakova, E. V. Salimova, E. R. Shakurova [et al.]

// Russ. J. Org. Chem. – 2017. – V. 53. – N. 11. – P. 1701-1704.
DOI:10.1134/S1070428017110161.

224. Design, synthesis and antimicrobial activities of 1,2,3-triazole hybrids with amine-ester functionality / J. Sangwan, C. P. Kaushik, L. Kumar [et al.] // Med. Chem. Res. – 2024. – V. 33. – P. 77-88. DOI:10.1007/s00044-023-03163-2.

225. Carbohydrate-functionalized cationic surfactant vesicles: preparation and lectin-binding studies / J. Park, L. H. Rader, G. B. Thomas [et al.] // Soft Matter. – 2008. – V. 4. – N. 9. – P. 1916-1921. DOI:10.1039/B806059B.

226. Carbohydrate-based nanocarriers exhibiting specific cell targeting with minimum influence from the protein corona / B. Kang, P. Okwieka, S. Schöttler [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2015. – V. 54. – N. 25. – P. 7436-7440. DOI:10.1002/anie.201502398.

227. Synthesis of novel pentacyclic triterpene–Neu5Ac2en derivatives and investigation of their in vitro anti-influenza entry activity / Y. Shi, L. Si, X. Han [et al.] // Med. Chem. Comm. – 2017. – V. 8. – N. 7. – P. 1531-1541. DOI:10.1039/C7MD00245A.

228. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Artemisinin-triazole Hybrids / D. D. Tien, L. N. T. Giang, D. T. T. Anh [et al.] // Nat. Prod. Com. – 2016. – V. 11. – N. 12. – P. 1789-1792. DOI:10.1177/1934578X1601101204.

229. C-10 ester and ether derivatives of dihydroartemisinin – 10- α artesunate, preparation of authentic 10- β artesunate, and of other ester and ether derivatives bearing potential aromatic intercalating groups at C-10 / R. K. Haynes, H.-W. Chan, M.-K. Cheung, [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2002. – V. 2002. – N. 1 – P. 113-132. DOI:10.1002/1099-0690(20021)2002:1%3C113::AID-EJOC113%3E3.0.CO;2-N.

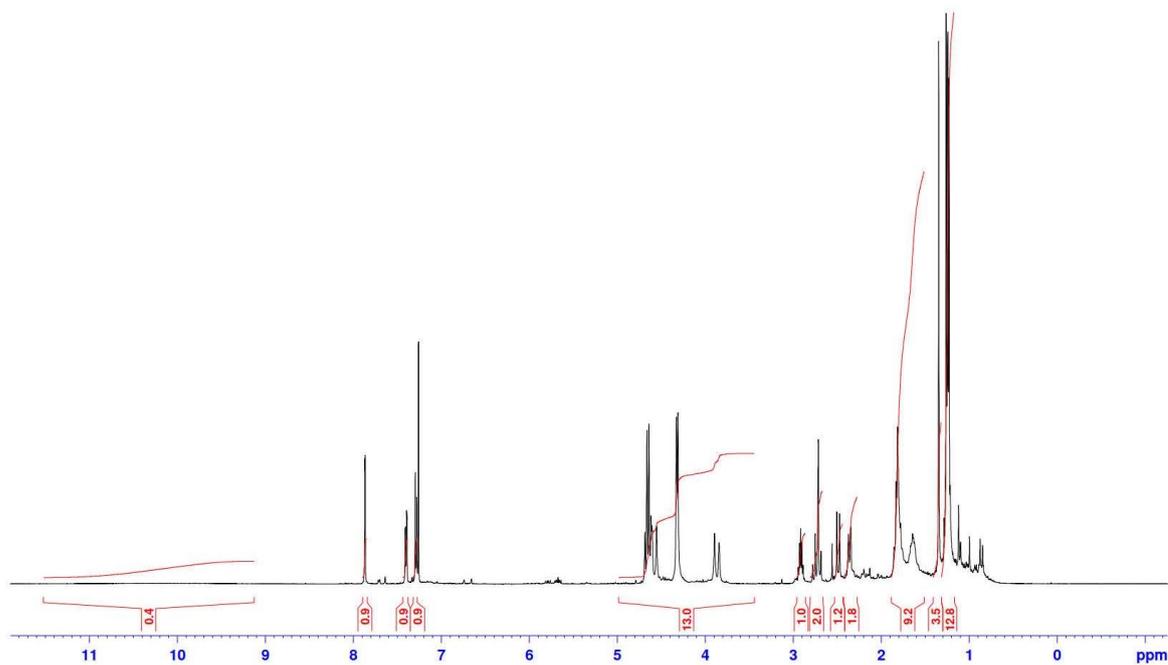
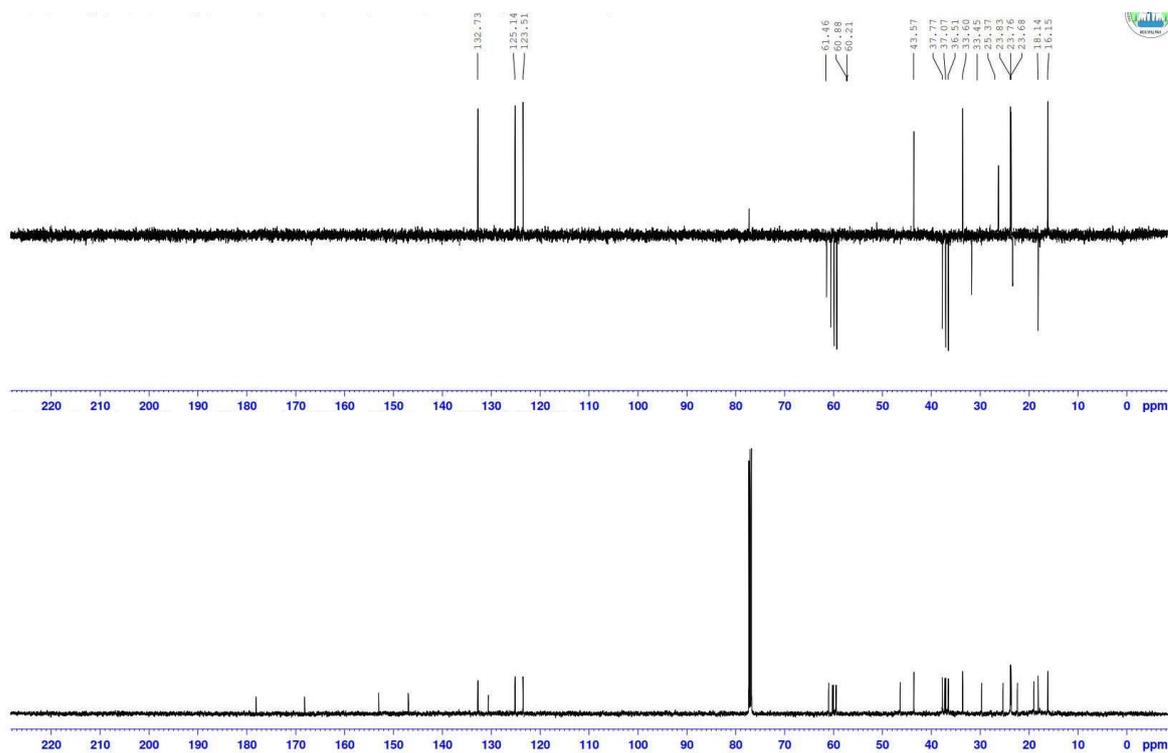
230. Assessment of thermal and hydrolytic stabilities and aqueous solubility of artesunate for formulation studies / J. W. Bezuidenhout, M. Aucamp, N. Stieger [et al.] // AAPS Pharm. Sci. Tech. – 2023. – V. 24. – Article N. 33. DOI:10.1208/s12249-022-02490-8.

231. Continuous synthesis of artemisinin-derived medicines / K. Gilmore, D. Kopetzki, J. W. Lee [et al.] // Chem. Commun. – 2014. – V. 50. – P. 12652-12655. DOI:10.1039/C4CC05098C.

232. Novel abietane type sugar triazole hybrids and amides against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and influenza A virus / E. Tretyakova, L. Hua, A. Smirnova [et al.] // Asian J. Org. Chem. – 2024. – V. 13. – N. 11 – Article N. e202400227. DOI:10.1002/ajoc.202400227.

233. National Cancer Institute. Genomic Data Commons: офиц. сайт. – URL: <https://gdc.cancer.gov/> (дата обращения 20.05.2022).

Приложение А

Рисунок А1 – ^1H ЯМР спектр соединения **34** в CDCl_3 (500 МГц)Рисунок А2 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **34** в CDCl_3 (125 МГц)

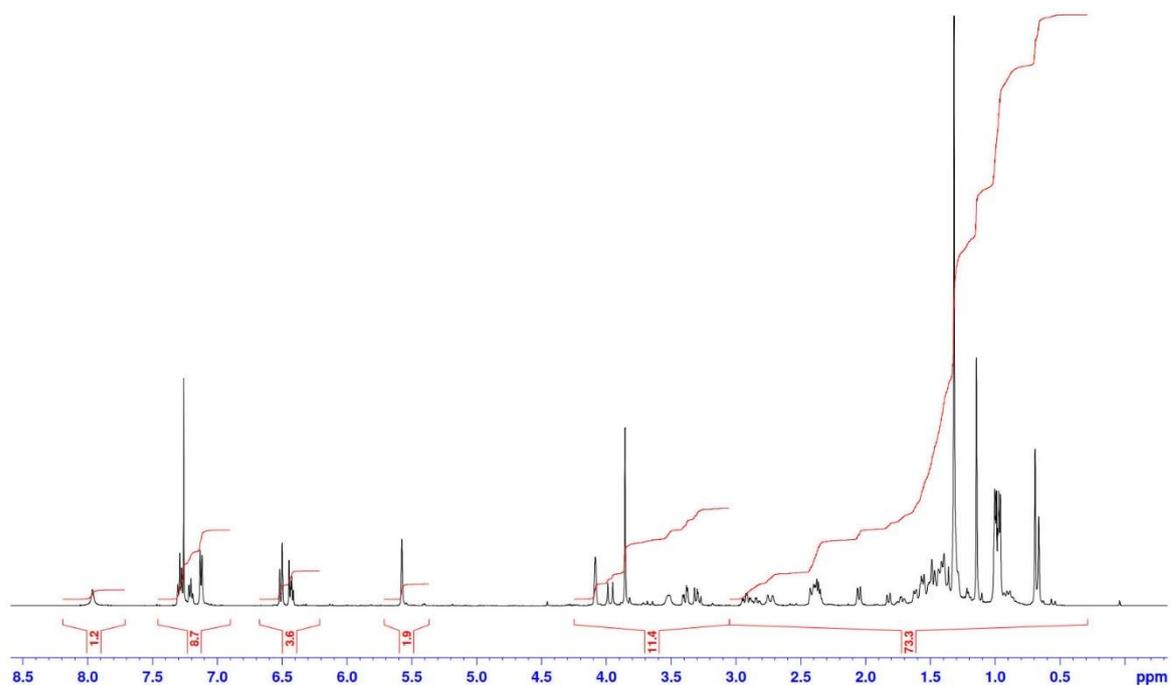


Рисунок А3 – ¹H ЯМР спектр соединения **64** в CDCl₃ (500 МГц)

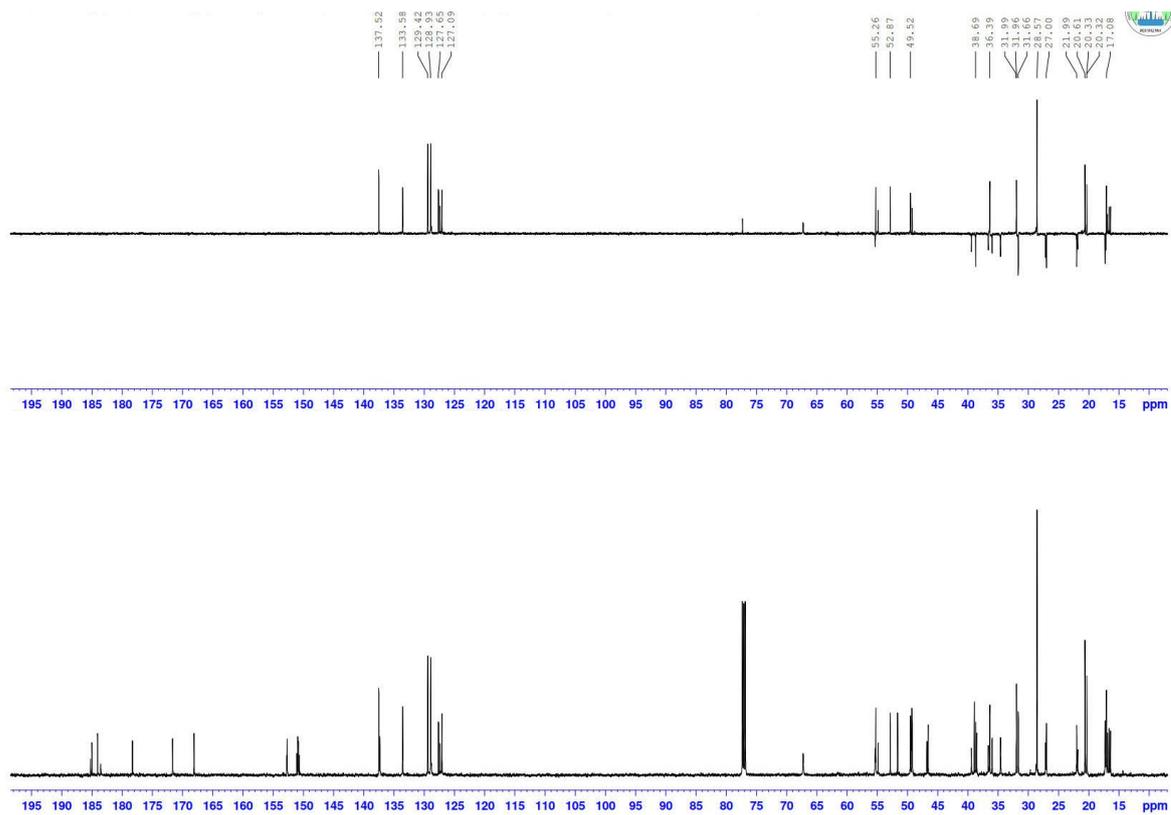


Рисунок А4 – ¹³C ЯМР спектр соединения **64** в CDCl₃ (125 МГц)

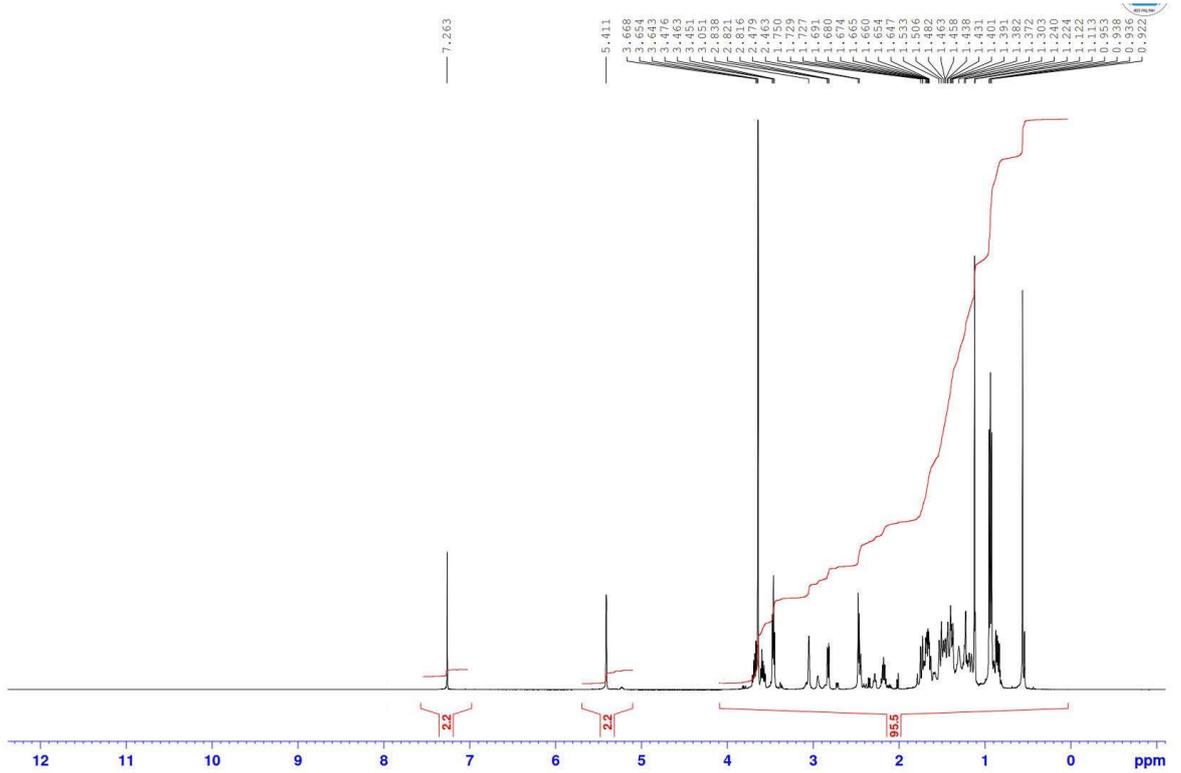


Рисунок А7 – ^1H ЯМР спектр соединения **100** в CDCl_3 (400 МГц)

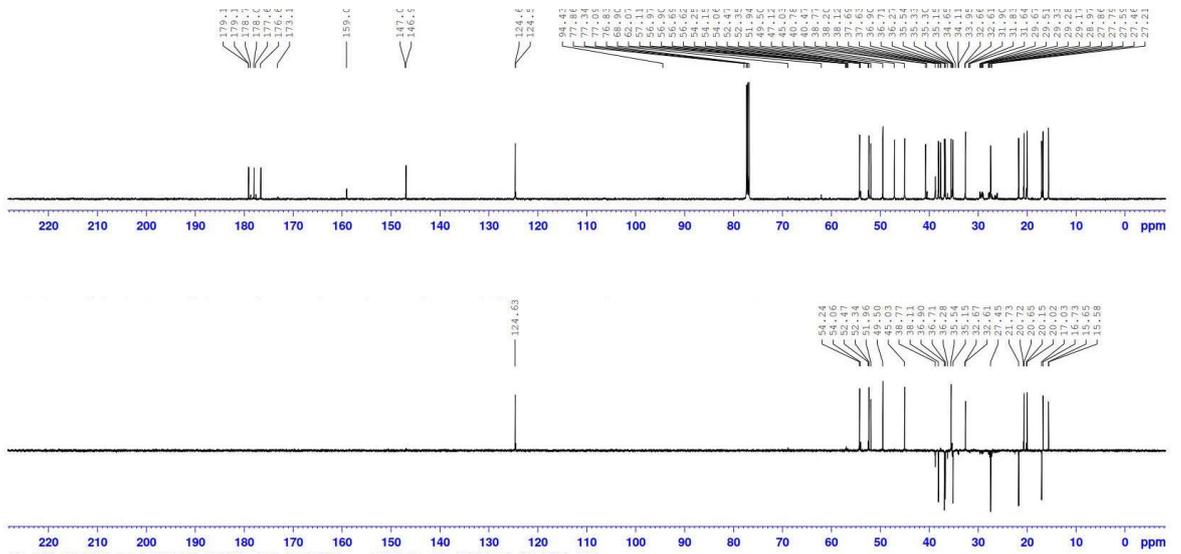
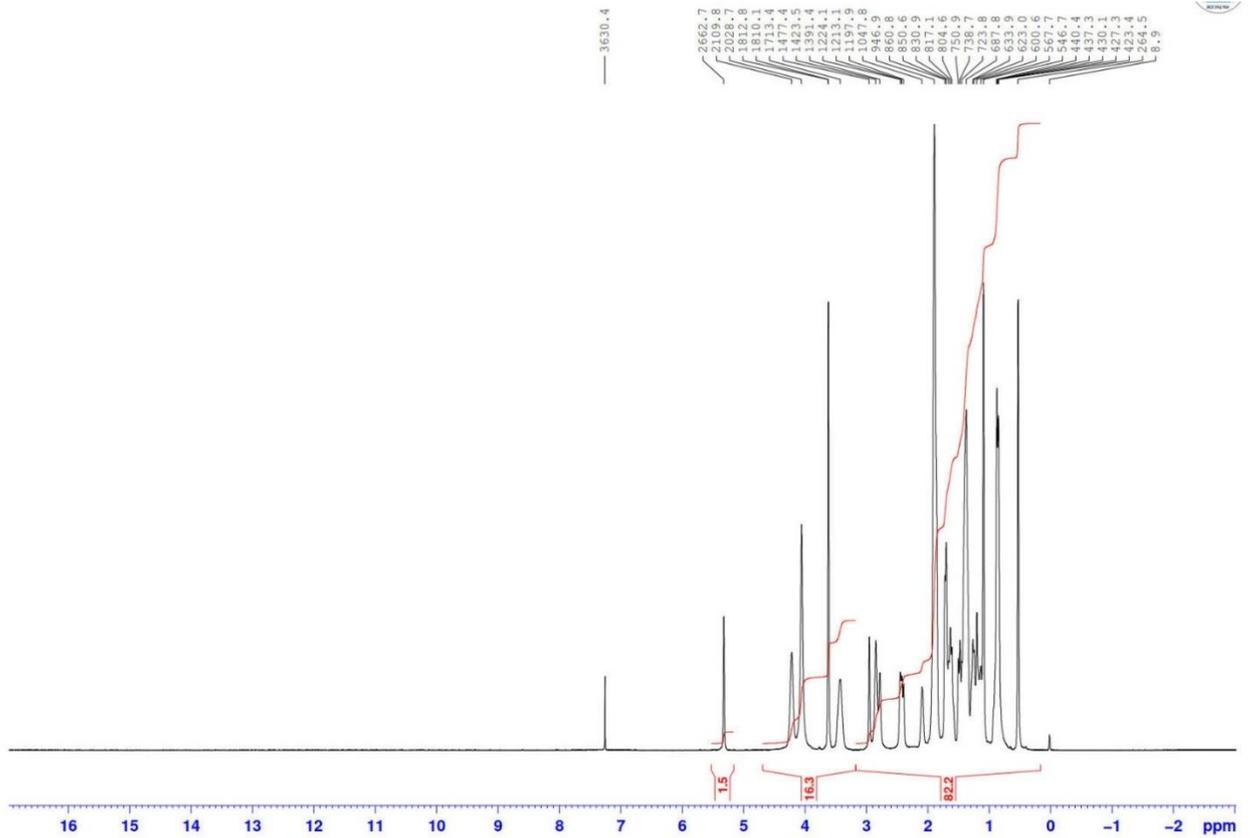
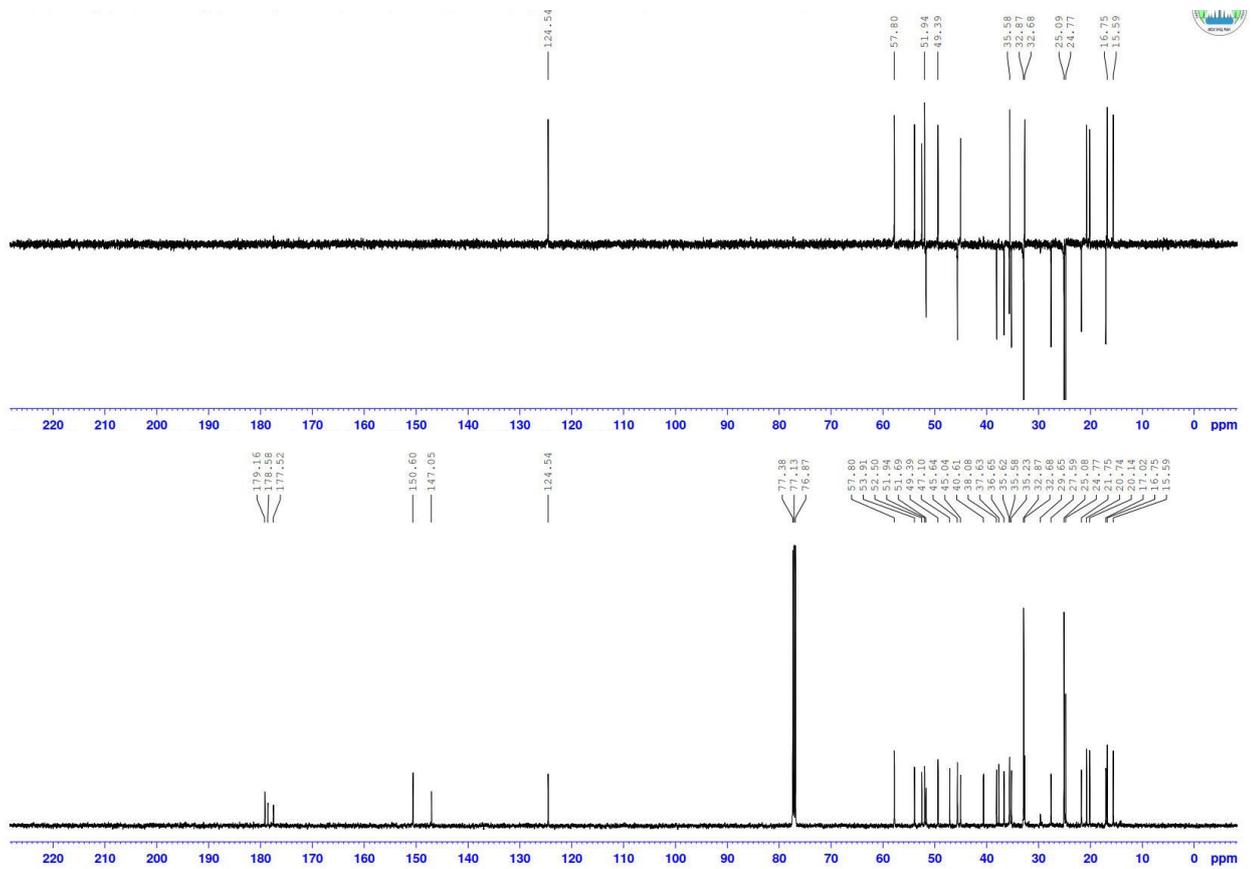


Рисунок А8 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **100** в CDCl_3 (125 МГц)

Рисунок А9 – ^1H ЯМР спектр соединения **105** в CDCl_3 (500 МГц)Рисунок А10 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **105** в CDCl_3 (125 МГц)

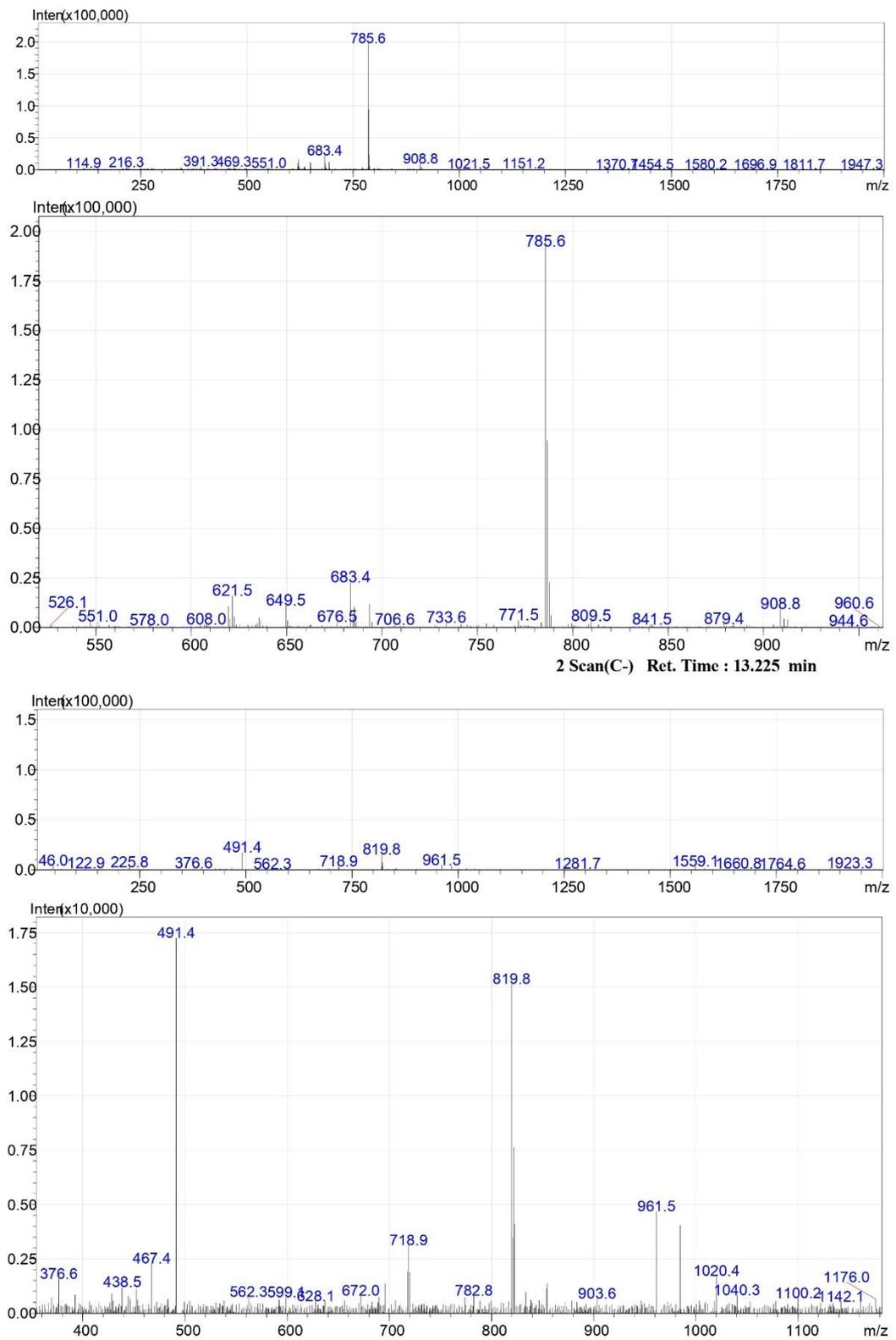
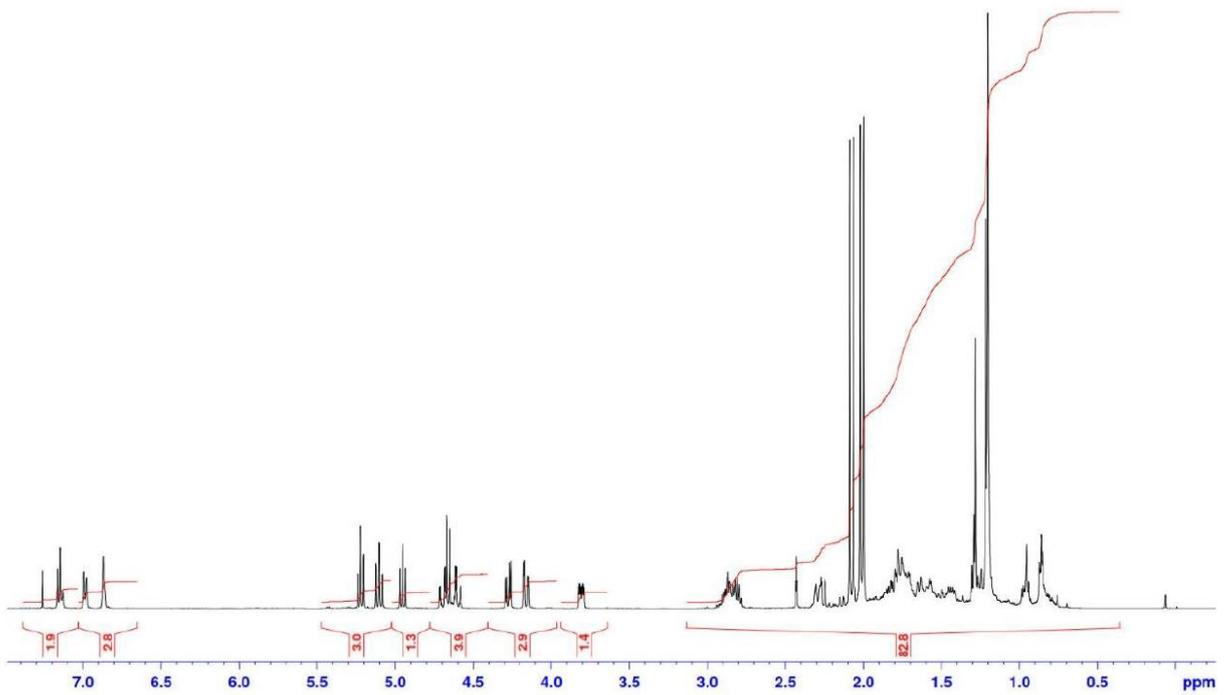
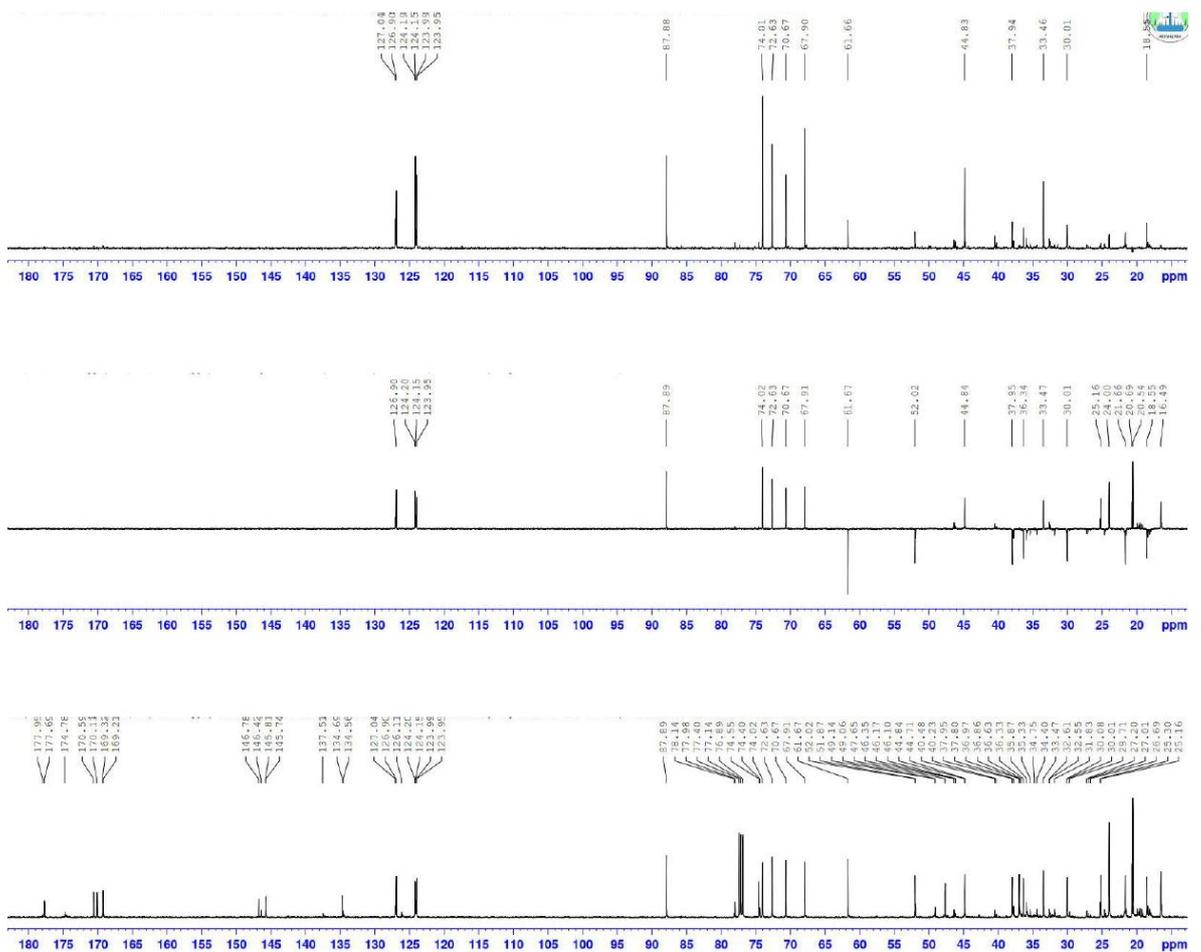


Рисунок А11 – Масс-спектр соединения 105

Рисунок А12 – ^1H ЯМР спектр соединения **146** в CDCl_3 (500 МГц)Рисунок А13 – ^{13}C ЯМР спектр соединения **146** в CDCl_3 (125 МГц)

Приложение Б

Таблица Б1 – Противовирусная активность производных **3, 7, 8, 11, 15, 19-22, 26-29, 41-44, 48-51, 56-59, 73-75, 133-138** и **145-150** в отношении вируса гриппа А

Соединение	CC ₅₀ , μM	IC ₅₀ , μM	SI
3	7.5±0.8	2.0±0.1	3.8
7	27.5±3.1	18.1±1.7	1.5
8	<3.7	<3.7	-
11	<3.7	<3.7	-
15	64.7±7.2	5.7±0.5	11.4
19	467.7 ±32.1	15.3 ± 2.6	30.6
20	254.6±28.4	126.9±14.1	2.0
21	35.5±4.1	0.7±0.1	50.7
22	32.2±3.7	0.9±0.1	35.8
26	<3.7	<3.7	-
27	25.2±3.2	>21	1.2
28	3.2±0.4	>2.3	1.4
29	26.1±2.9	>19.0	1.4
41	124.9±13.0	>124.9	<1
42	527.1±64.5	10.7±1.5	49.3
43	515.2±57.9	51.2±6.7	10.1
44	198.1±28.6	>198.1	<1
48	64.7±8.3	33.1±4.5	2.0
49	54.0±6.3	29.5±3.6	1.8
50	193.6±27.6	90.3±11.5	2.1
51	40.6±4.2	27.5±3.4	1.5
56	1036.6±95.1	30.2±3.9	34.3
57	103.9±11.2	3.1±0.4	33.5
58	50.3±5.6	27.9±4.1	1.8
59	932.1±100.4	4.7±0.6	198.3
73	66.0±7.2	>57.2	1.2
74	6.7±0.8	3.3±0.4	2.0
75	10.9±1.3	3.1±0.3	3.5
133	50.0±3.8	9.0±1.1	5.6
134	41.5±2.3	>15.5	2.7
135	167.0±10.9	48.0±5.2	3.5
136	110.1±8.6	30.0±2.9	3.7
137	73.6±6.0	41.3±5.1	1.8
138	64.6±5.8	32.3±4.1	2.0
145	>300.0	>300.0	1.0
146	13.6±0.8	>11.0	1.2
147	>200.0	83.0±3.9	2.4
148	>270.0	8.5±1.0	31.7
149	>300.0	>300.0	>1
150	228.4±19.3	15.0±1.2	15.2

Таблица Б2 – Противовирусная активность производных **15, 20, 41-44, 49-51, 56-59, 133-138, 145-150** и **154** в отношении псевдовirusа SARS-CoV-2

Соединение	CC ₅₀ , μM	EC ₅₀ , μM	Скорость ингибирования, %	Жизнеспособность клеток, %	SI
15	-	-	31.7	116.1	-
20	-	-	28.3	113.4	-
41	-	-	Не опр.	50.8	-
42	-	-	38.9	113.2	-
43	-	-	Не опр.	52.5	-
44	-	-	57.3	105.7	-
49	-	-	35.3	110.5	-
50	-	-	47.9	112.8	-
51	-	-	Не опр.	46.3	-
56	-	-	34.4	88.1	-
57	-	-	49.4	105.0	-
58	-	-	26.0	113.6	-
59	-	-	46.2	111.5	-
133	-	-	18.6	80.0	-
134	-	-	17.0	81.1	-
135	-	-	-9.7	72.2	-
136	38.8±4.5	10.7±1.4	91.8	66.2	3.6
137	-	-	27.1	75.4	-
138	-	-	-2.9	75.3	-
145	117.7±14.6	2.5±0.3	79.2	74.1	47.1
146	160.4±17.1	15.5±1.8	50.0	86.4	10.3
147	-	-	21.4	90.0	-
148	-	-	-5.3	90.0	-
149	-	-	12.1	90.3	-
150	-	-	23.7	91.6	-
154	39.2±5.1	1.4±0.2	98.3	86.1	28.0

Таблица Б3 – Цитотоксическая активность *in vitro* соединений **39**, **64**, **65** и стандартных препаратов доксорубина и 5-фторурацила в отношении опухолевых клеток человека

Линии раковых клеток	Антипролиферативная активность <i>in vitro</i> , μM										
	39			64			65			Доксорубин	5-фторурацил
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀	GI ₅₀	GI ₅₀
Лейкемия											
CCRF-CEM	0.42	2.56	54.9	1.6	2.97	5.51	1.21	2.13	3.73	0.08	9.97
HL-60(TB)	1.98	5.56	>100	1.31	2.60	5.17	2.58	8.91	23.3	0.19	2.30
К-562	2.26	>100	>100	2.16	4.52	9.45	17.1	>60	>60	-	3.58
MOLT-4	3.15	11.1	98.4	1.75	3.15	5.66	1.23	2.12	3.65	0.03	0.35
RPMI-8226	3.01	10.0	>100	1.98	4.18	8.85	7.26	15.8	34.3	0.08	0.04
SR	2.48	7.99	>100	2.05	3.86	7.29	3.63	11.0	26.3	0.03	-
Немелкоклеточный рак лёгких											
A549/ATCC	10.1	23.8	56.1	7.07	24.6	71.0	17.7	>60	>60	0.06	0.18
EKVX	7.99	20.9	46.8	-	-	-	-	-	-	0.41	-
HOP-62	13.9	31.5	71.3	25.2	50.2	>100	25.5	34.5	>60	0.07	0.39
HOP-92	4.65	18.0	50.3	4.56	15.3	39.2	8.65	>60	>60	0.10	77.9
NCI-H226	8.25	23.5	58.9	12.9	29.3	66.4	39.7	>60	>60	0.05	54.7
NCI-H23	9.17	22.5	52.3	3.51	12.4	35.5	26.8	>60	>60	0.15	0.33
NCI-H322M	15.5	29.4	55.5	23.1	56.4	>100	>60	>60	>60	-	-
NCI-H460	60.7	2.6	3.3	12.3	1.6	2.3					
NCI-H522	15.5	1.9	1.8	11.6	1.9	2.1					
Рак толстой кишки											
COLO 205	3.68	11.8	45.8	3.81	10.7	32.8	43.2	>60	>60	0.18	0.15
HCC-2998	13.1	26.5	53.3	19.3	39.2	79.7	>60	>60	>60	0.26	0.05
HCT-116	2.34	5.96	>100	2.68	7.99	28.0	16.4	>60	>60	0.08	0.22
HCT-15	3.46	14.5	44.5	9.20	21.5	47.5	22.6	>60	>60	6.46	0.11
HT29	2.20	4.96	16.2	13.9	27.0	52.6	29.6	>60	>60	0.12	0.17
KM12	7.74	20.6	4.81	13.5	26.7	52.8	23.0	>60	>60	0.27	0.21

Продолжение Таблицы БЗ

SW-620	1.48	2.99	6.05	1.83	3.34	6.11	27.8	>60	>60	0.09	0.92
Рак центральной нервной системы											
SF-268	11.0	25.3	58.3	5.60	18.6	43.5	18.7	>60	>60	0.10	1.62
SF-295	14.0	27.6	54.6	20.1	81.9	>100	43.9	>60	>60	0.10	-
SF-539	16.1	29.9	55.4	3.80	12.5	35.5	27.9	>60	>60	0.12	0.06
SNB-19	13.3	26.1	51.3	5.37	17.6	43.1	>60	>60	>60	0.04	3.81
SNB-75	5.12	18.6	47.0	5.59	18.3	43.4	22.9	>60	>60	0.07	78.7
U251	8.09	21.8	51.2	3.67	13.2	37.2	30.8	>60	>60	0.04	0.92
Меланома											
LOX IMVI	1.81	3.75	7.76	3.16	11.6	34.7	24.5	>60	>60	0.07	0.24
MALME-3M	1.73	3.42	6.78	12.6	25.1	50.2	>60	>60	>60	0.12	0.05
M14	3.60	16.0	65.4	7.29	19.9	44.7	>60	>60	>60	0.18	0.98
MDA-MB-435	4.96	17.6	43.8	17.8	32.5	59.3	55.9	>60	>60	0.25	0.07
SK-MEL-2	10.5	23.2	51.6	2.73	8.73	29.5	14.2	35.8	>60	0.17	56.7
SK-MEL-28	3.68	13.9	38.0	11.4	23.7	49.1	42.6	>60	>60	0.21	1.03
SK-MEL-5	3.77	15.4	40.5	10.3	22.0	47.1	13.7	>60	>60	0.08	0.46
UACC-257	5.51	19.1	46.8	6.31	18.2	42.7	26.9	>60	>60	0.14	3.55
UACC-62	4.16	18.0	43.9	5.04	15.6	39.6	50.8	>60	>60	0.12	0.52
Рак яичников											
IGROV1	6.14	20.3	53.9	17.3	31.8	58.5	>60	>60	>60	0.17	1.22
OVCAR-3	1.56	3.22	6.65	5.17	17.3	41.8	17.2	>60	>60	0.39	0.01
OVCAR-4	4.39	17.9	49.4	2.95	7.85	27.0	16.0	59.9	>60	0.37	4.43
OVCAR-5	13.9	27.4	53.9	15.3	3.49	79.6	54.1	>60	>60	0.41	10.9
OVCAR-8	11.0	26.0	61.2	11.1	2.38	51.0	58.6	>60	>60	0.10	1.74
NCI/ADR-RES	4.67	18.8	54.8	13.6	2.78	56.5	39.2	>60	>60	7.16	0.31
SK-OV-3	14.8	30.9	64.6	12.2	2.77	63.0	22.3	>60	>60	0.22	21.8
Рак почек											
786-0	2.18	5.38	39.8	12.3	24.8	50.0	30.6	>60	>60	0.13	0.72

Продолжение Таблицы Б3

A498	16.9	30.7	55.8	13.9	31.1	69.7	35.4	>60	>60	0.10	0.35
ACHN	1.66	3.27	6.42	5.53	17.7	42.2	>60	>60	>60	0.08	0.27
CAKI-1	1.52	3.46	7.92	4.53	16.9	4.13	27.0	>60	>60	0.95	0.07
SN12C	2.06	5.01	17.7	-	-	-	-	-	-	0.10	2.61
TK-10	8.62	21.9	50.1	13.0	25.7	51.0	44.6	>60	>60	0.07	0.49
UO-31	7.72	20.6	46.3	13.3	26.2	51.7	58.9	>60	>60	-	1.12
Рак простаты											
PC-3	3.85	16.8	57.8	6.85	20.3	49.4	11.6	46.0	>60	0.32	2.36
DU-145	6.86	19.7	44.7	16.4	30.2	55.9	>60	>60	>60	0.11	0.36
Рак молочной железы											
MCF7	3.04	10.7	54.2	7.17	19.5	44.7	18.0	>60	>60	0.03	0.07
MDA-MB-31/ATCC	6.25	20.2	50.3	19.0	33.3	58.3	21.0	56.1	>60	0.51	6.60
HS 578T	9.09	37.4	>100	3.08	12.3	35.4	17.4	>60	>60	0.33	9.77
BT-549	6.78	23.9	67.2	2.62	7.43	26.4	27.8	>60	>60	0.23	10.6
T-47D	1.71	4.19	>100	1.75	3.91	8.75	8.64	17.8	36.7	0.06	8.12
MDA-MB-468	2.05	4.61	11.5	1.09	2.56	6.00	4.74	11.8	27.0	0.05	-

Таблица Б4 – COMPARE корреляции для соединений **39**, **64**, **65**, **92**, **94**, **95**, **97** и **107** с известными противоопухолевыми агентами

Соединение	Вектор		
	GI ₅₀	TGI	LC ₅₀
39	Эпренатапопт	Эпренатапопт	
	$r = 0.65$ (58) ¹	0.58 (58)	
	3-бромпировино- градная кислота	Олмутиниб	Тепотиниб
	$r = 0.55$ (59)	0.57 (55)	0.42 (59)
	Иксазомиб	Тепотиниб	
	$r = 0.52$ (58)	0.54 (59)	
		Сунитиниб	
		0.51 (59)	
64	6-меркаптопурин	Регорафениб	Лапатиниб
	0.41 (59)	0.34 (57)	0.18 (59)
65	6-меркаптопурин	Регорафениб	Бендамустин
	0.42 (59)	0.37 (57)	0.21 (59)
92	Ауранофин	Дексразоксан	Ломустин
	$r = 0.66$ (56)	$r = 0.66$ (53)	$r = 0.85$ (53)
	Ломустин	Третиноин	Винкрестин
	$r = 0.59$ (55)	$r = 0.65$ (53)	$r = 0.79$ (51)
	Иринотекан	Оксалиплатин	Винорельбин
	$r = 0.51$ (54)	$r = 0.63$ (53)	$r = 0.76$ (51)
		Ломустин	Паклитаксел
		$r = 0.63$ (53)	$r = 0.74$ (49)
		Винорельбин	Оксалиплатин
	$r = 0.63$ (53)	$r = 0.73$ (53)	
	Хлорамбуцил	Винбластин	
	$r = 0.61$ (53)	$r = 0.73$ (51)	
		Мехлорэтамин	
		$r = 0.71$ (53)	

¹ r – коэффициент корреляции (количество стандартных клеточных линий)

Продолжение Таблицы Б4

94	Ломустин	Доцетаксел	Паклитаксел
	$r = 0.58$ (52)	$r = 0.48$ (57)	$r = 0.71$ (49)
	Иринотекан	Алектиниб	
	$r = 0.50$ (52)	$r = 0.48$ (58)	
95	Иринотекан	Винбластин	Доцетаксел
	$r = 0.57$ (52)	$r = 0.58$ (52)	$r = 0.8$ (48)
	Ломустин	Доцетаксел	Кабазитаксел
	$r = 0.57$ (52)	$r = 0.58$ (43)	$r = 0.8$ (50)
	Триэтиленмеламин	Паклитаксел	Паклитаксел
	$r = 0.53$ (52)	$r = 0.58$ (44)	$r = 0.79$ (49)
	Мелфалан гидрохлорид	Хлорамбуцил	Иксабепилон
	$r = 0.53$ (52)	$r = 0.58$ (53)	$r = 0.78$ (46)
		Винкристин	Иринотекан
		$r = 0.58$ (51)	$r = 0.72$ (52)
		Мелфалан гидрохлорид	Мехлорэтамин
		$r = 0.57$ (53)	$r = 0.7$ (53)
97	Мегестрола ацетат	Тиотепа	Дарафениб
	$r = 0.73$ (51)	$r = 0.76$ (52)	$r = 0.79$ (50)
	Апалутамид	Энзалутамид	Оксалиплатин
	$r = 0.73$ (53)	$r = 0.74$ (54)	$r = 0.73$ (52)
	Децитабин	Хлорамбуцил	Паклитаксел
	$r = 0.72$ (51)	$r = 0.74$ (52)	$r = 0.73$ (48)
		Бендамустин	Иринотекан
		$r = 0.72$ (52)	$r = 0.72$ (51)
	Дексразоксан	Энзалутамид	
	$r = 0.71$ (52)	$r = 0.72$ (54)	
	Пипоброман	Доцетаксел	
	$r = 0.7$ (52)	$r = 0.71$ (47)	

Продолжение Таблицы Б4

107

Ломустин	Эрибулин	Идарубицина
r = 0.46 (50)	Мезилат	Гидрохлорид
<i>Продолжение Таблицы Б3</i>	r = 0.45 (49)	r = 0.43 (42)
Пеметрексед динатрий	Тенипозид	Тенипозид
r = 0.45 (53)	r = 0.40 (51)	r = 0.37 (51)
Идарубицина гидрохлорид		
r = 0.42 (50)		

Таблица Б5 – Характеристики ADMET соединений **39**, **64**, **65**

ADMET предсказанный профиль	39		64		65		Доксорубицин	
	Оценк а	Вероят- ность	Оценк а	Вероят- ность	Оценк а	Вероят- ность	Оценк а	Вероят- ность
cLogP	3.1959	-	5.8247	-	5.8837	-	0.1673	-
F	>50%	0.894	>50%	0.52	>50%	0.995	<20%	0.959
Сходство с лекарствами	3.9501	-	3.4304	-	1.5298	-	6.6484	-
Предсказание класса токсичности	6	-	5	-	5	-	3	-
Гепатоток- сичность	-	0.86	-	0.80	-	0.82	-	0.86
Нейротоксич- ность	+	0.58	-	0.57	-	0.59	+	0.74
Нефротоксич- ность	+	0.56	+	0.54	-	0.67	+	0.80
Респиратор ная токсичность	+	0.85	+	0.87	+	0.86	+	0.91
Кардиотоксич- ность	-	0.79	-	0.54	-	0.71	+	0.64
Иммунотокси- ч-ность	+	0.91	+	0.60	+	0.85	+	0.99
Мутагенность	-	0.65	-	0.73	-	0.74	+	0.98
BCRP	-	~1	-	~1	-	~1	-	~1
ингибитор Ингибитор Р- глико- протеина	-	0.99	+	0.81	-	0.79	-	~1
Субстрат Р- глико протеина	-	~1	-	~1	-	~1	+	0.99
AR-LBD	-	0.98	-	0.95	-	0.97	-	0.55
Ароматаза	-	0.80	-	0.86	-	0.86	+	0.52
Рецептор эстрогена	-	0.95	-	0.92	-	0.5	-	0.74
THR α	-	0.90	-	0.90	-	0.90	-	0.90
THR β	-	0.78	-	0.78	-	0.78	-	0.78
TTR	-	0.97	-	0.97	-	0.97	-	0.97
RYR	-	0.98	-	0.98	-	0.98	-	0.98
GABAR	-	0.96	-	0.96	-	0.96	-	0.96
AChE	-	0.86	-	0.80	-	0.82	-	0.86
PPAR- γ	-	0.95	-	0.93	-	0.95	-	0.97
Nrf2/ARE	-	0.89	-	0.89	-	0.88	-	0.98
HSE	-	0.89	-	0.89	-	0.88	-	0.98
MMP	-	0.78	-	0.76	-	0.82	-	0.56
ATAD5	-	0.94	-	0.92	-	0.96	-	0.63
NIS	-	0.98	-	0.98	-	0.98	-	0.98

Продолжение Таблицы Б5

BBB	+	0.93	+	0.93	+	0.99	-	~1
BSEP	+	~1	+	~1	+	~1	-	0.81
ингибитор								
Сасо-2		-5.27		-4.96		-5.09		-6.26
CYP1A2	-	0.99	-	0.97	-	0.96	-	0.99
CYP2C19	-	0.91	-	0.78	-	0.82	-	0.97
CYP2C9	-	0.68	+	0.52	-	0.55	-	0.73
CYP2D6	-	0.72	-	0.73	-	0.68	-	0.92
CYP3A4	-	0.70	+	0.81	-	0.61	-	0.98
CYP2E1	-	0.99	-	~1	-	~1	-	0.99

Таблица Б6 – GI₅₀ (μМ) соединений **92, 94, 95, 97, 105** и сорафениба в отношении клеточных линий опухолей человека

Линии раковых клеток	Антипролиферативная активность in vitro, μМ					
	92	94	95	97	105	Сорафениб ^c
Лейкемия						
CCRF-CEM	17.4	1.9	2.0	5.7	1.9	2.2
HL-60(TB)	16.5	1.7	1.6	4.4	1.8	1.6
К-562	17.6	3.2	3.3	5.7	1.5	2.8
MOLT-4	15.0	1.5	1.4	3.6	1.5	2.9
RPMI-8226	15.1	1.5	1.6	4.8	1.6	1.5
SR	14.9	1.4	1.4	2.5	1.5	3.1
Немелкоклеточный рак лёгких						
A549/ATCC	93.9	2.6	3.3	9.5	1.8	2.9
EKVX	-	-	-	-	-	2.5
HOP-62	79.1	3.0	2.1	9.7	-	1.9
HOP-92	24.5	1.9	2.3	10.0	1.7	1.6
NCI-H226	>97.0	4.2	3.9	17.5	2.9	1.9
NCI-H23	37.1	2.2	2.5	15.9	2.1	1.8
NCI-H322M	>97.0	2.3	15.4	22.4	15.4	2.8
NCI-H460	60.7	2.6	3.3	12.3	1.6	2.3
NCI-H522	15.5	1.9	1.8	11.6	1.9	2.1
Рак толстой кишки						
COLO 205	23.5	4.2	3.9	17.3	1.7	2.2
HCC-2998	>97.0	1.9	1.8	15.2	-	3.0
HCT-116	15.5	2.9	3.2	6.6	1.8	1.7
HCT-15	22.6	2.4	3.2	12.5	2.9	2.5
HT29	30.0	2.8	2.0	9.7	1.7	2.2
KM12	44.0	2.8	3.7	9.4	1.5	1.6

Продолжение Таблицы Бб

SW-620	17.7	2.2	2.6	15.5	1.8	2.8
Рак центральной нервной системы						
SF-268	29.4	3.1	2.8	13.6	1.7	2.5
SF-295	>97.0	2.5	2.8	11.2	2.4	1.6
SF-539	18.9	3.2	4.1	19.5	1.7	1.6
SNB-19	59.5	3.9	4.0	14.7	2.1	3.4
SNB-75	59.8	2.7	2.8	12.3	1.6	3.0
U251	31.5	3.2	3.4	12.6	1.8	2.1
Меланома						
LOX IMVI	24.8	2.4	2.5	16.3	1.8	1.6
MALME-3M	35.8	2.8	3.1	16.3	2.6	2.2
M14	39.3	4.6	4.4	13.4	1.6	2.2
MDA-MB-435	>97.0	3.8	5.4	15.7	1.8	1.8
SK-MEL-2	16.8	1.9	2.0	13.8	1.8	1.8
SK-MEL-28	23.1	3.0	3.1	19.1	2.0	2.6
SK-MEL-5	25.6	1.6	1.9	17.1	1.5	1.5
UACC-257	19.9	3.5	4.2	16.6	2.0	2.2
UACC-62	40.9	2.5	3.8	13.5	1.8	1.7
Рак яичников						
IGROV1	59.1	11.6	10.7	17.7	>10.0	2.6
OVCAR-3	22.3	1.7	1.7	8.4	1.7	2.9
OVCAR-4	26.1	1.9	1.6	13.1	1.6	3.5
OVCAR-5	>97.0	3.5	4.5	18.9	1.8	2.9
OVCAR-8	46.1	3.7	3.6	10.8	1.9	3.0
NCI/ADR-RES	51.4	2.1	1.9	13.6	1.6	2.5
SK-OV-3	44.5	2.2	2.7	17.8	2.0	2.3
Рак почек						
786-0	20.4	4.2	4.9	NT	1.8	3.4
A498	>97.0	2.8	3.0	11.7	1.9	2.3
ACHN	51.4	2.8	3.1	NT	1.9	2.8

Продолжение Таблицы Б6

CAKI-1	27.2	3.2	3.7	14.2	1.8	2.9
SN12C	33.2	1.7	2.9	12.2	1.8	2.4
TK-10	75.7	3.1	3.9	17.3	2.0	4.4
UO-31	58.6	3.5	7.1	13.8	2.6	2.6
Рак простаты						
PC-3	31.6	1.9	2.2	4.7	1.6	2.0
DU-145	>97.0	2.9	3.1	10.9	1.7	3.3
Рак молочной железы						
MCF7	31.3	2.2	2.3	6.1	1.7	2.8
MDA-MB-31/ATCC	>97.0	3.4	4.6	12.5	1.9	1.3
HS 578T	22.9	1.7	1.7	12.2	1.4	2.6
BT-549	23.9	2.1	2.7	18.0	1.7	3.3
T-47D	52.3	4.4	5.8	10.7	3.9	1.8
MDA-MB-468	11.8	1.5	1.2	4.1	1.5	2.0