ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

Ковалева Ксения Сергеевна

СИНТЕЗ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КАМФОРЫ, ФЕНХОНА И ДЕГИДРОАБИЕТИЛАМИНА

02.00.03 - органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н.

Яровая Ольга Ивановна

Оглавление

1.	Введен	ие	4
2.	Литера	турный обзор	10
4	2.1. Дв	ухкомпонентные реакции	11
	2.1.1.	Алкилирование первичных аминов	11
	2.1.2.	Получение циклических амидов и имидов	14
	2.1.3.	Получение пиррольного фрагмента	18
	2.1.4. Г	Іолучение 1,2,4-триазолов	20
	2.1.5.	Получение оксазолов	21
4	2.2. Мног	окомпонентные реакции	22
	2.2.1.	Получение имидазолов	22
	2.2.2.	Получение тетразолов	23
	2.2.3.	Получение производных пиридина	23
	2.2.4. Г	Іолучение 1,5,3-диокса и -дитиазепанов	24
	2.2.5.	Получение роданинов	26
4	2.3. Прев	ращения иминогруппы	28
	2.3.1 П	олучение азиридинов	29
	2.3.2. 1	Получение оксазиридинов	30
	2.3.3 П	олучение β-лактамов	31
	2.3.4. Г	Іолучение тиазолидин-4-онов и тиазинан-4-онов	33
4	2.4. Реакі	ции мочевин	35
	2.4.1.	Получение N-монозамещенных мочевин	36
	2.4.2.	Взаимодействие аминов с мочевиной	37
	2.4.3.	Получение N,N'-замещенных мочевин по реакции с фосгеном	37
	2.4.4.	Взаимодействие с изоцианатами	38
	2.4.5.	Многокомпонентная каталитическая реакция	39
4	2.5. По	лучение гетероциклов из группировки мочевины	39
	2.5.1.	Получение имидазолидин-2-онов	39
	2.5.2.	Получение гидантоинов	40
	2.5.3.	Получение имидазолидин-2,4,5-трионов	43
	2.5.4.	Получение урацилов	44
4	2.6. По	лучение гетероциклов из группировки тиомочевины	46
	2.6.1 Г	Іолучение 2,4-дигидро-5-амино[1,2,4]триазол-3-онов	46
		,3-Тиазолидин-2- имины из эпихлоргидрина и тиомочевин	
	2.6.3. Г	Іолучение тиазол-2-иминов.	48

	2.6.4. E	Взаимодействие с этилбромоацетатом	49	
3.	Обсуж	дение результатов	52	
	3.1. Xv	имические трансфорации камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина	53	
	3.1.1.	Химические трансформации камфоры и фенхона	53	
	3.1.2.	Химические трансформации дегидроабиетиламина	63	
	3.2. Би	ологоческая активность полученнных соединений	79	
	3.2.1.	Биологическая активность производных камфоры и фенхона	79	
	3.2.2.	Биологическая активность производных дегидроабиетиламина	88	
4.	Эксперия	ментальная часть	101	
5. Выводы			155	
6. Список сокращений				
7.	7. Список использованной литературы			

1. Введение

Актуальность темы

Проблема синтеза новых биологически активных веществ для создания на их основе специфических лекарственных средств в области социально-значимых заболеваний является одной из важнейших задач современной органической и медицинской химии. Одним из наиболее перспективных путей при разработке новых фармакологически значимых агентов является использование в качестве стартовых веществ доступных соединений природного ряда. К числу природных веществ, представляющих большую значимость в качестве стартовых платформ, относятся соединения терпенового ряда, имеющие в своем остове первичные аминогруппы. Химические модификации таких природных веществ могут приводить к созданию фармакологически ценных библиотек новых агентов, имеющих различные азотсодержащие фрагменты. В то же время, коммерчески доступных соединений терпенового ряда, имеющих первичную аминогруппу, практически нет. В представленной работе в качестве исходных блоков для дальнейших химических модификаций были использованы гидразоны доступных бициклических монотерпеноидов (+)-камфоры и (-)-фенхона и производное смоляной кислоты — (+)-дегидроабиетиламин.

Поиск биологической активности обусловлен выбором социально заболеваний. Так, коллектив исследователей из отдела медицинской химии ЛФАВ НИОХ СО РАН имеет большой опыт в области поиска новых эффективных средств, обладающих широким спектром противовирусной активности. Вирусы вызывают огромное количество опасных заболеваний, среди которых СПИД, птичий грипп, натуральная оспа, атипичная пневмония, геморрагические лихорадки различной природы и такие «рядовые» заболевания, как грипп, ОРВИ, краснуха. Несмотря на то, что за последние десятилетия удалось добиться значительного прогресса в деле разработки антивирусных агентов, сертифицированных для лечения вируса иммунодефицита человека, герпес вируса, вируса гепатита и респираторных вирусов, химиотерапия пока практически бессильна перед целым рядом инфекций, вызываемых вирусами. Анализ текущей глобальной пандемии новой коронавирусной инфекции 2019-2020 годов (COVID-19), вызванной вирусом SARS-CoV-2, подтверждает, что наблюдается достоверное увеличение заболеваемостью вирусными инфекциями, в том числе относящимися к группе особо опасных. В представленной работе было проведено исследование биологических свойств синтезированных агентов в отношении вируса гриппа, вируса осповакцины и Хантаан вируса, являющегося возбудителем геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС).

Другим направлением, на которое направлены усилия, является поиск новых агентов, перспективных в области терапии онкологических заболеваний. Современные направления

поиска эффективных средств при онкозаболеваниях не ограничиваются только синтезом новых цитотоксических агентов, а могут быть сконцентрированы на создание веществ, позволяющих увеличить эффективность уже допущенных к использованию лекарств. В этой области особенное внимание привлекают ингибиторы ферментов репарации ДНК, позволяющие значительно усилить эффект потивоопухолевой химиотерапии. Коллектив исследователей из ЛФАВ НИОХ СО РАН совместно с сотрудниками ИХФБМ СО РАН и НГУ имеет значительный задел по разработке новых эффективных ингибиторов фермента репарации TDP1 и изучению влияния данных ингибиторов одновременно с известными химиотерапевтическими средствами на опухолевые клетки разного типа.

Степень разработанности темы

Существует большое количество методов, позволяющих модифицировать первичную аминогруппу, в том числе получать гетероциклические фрагменты. Хорошо изучена возможность получения алифатических азотсодержащих циклов, также широко распространен синтез ароматических гетероциклов, производных пиррола. Изучены разнообразные пути получения ароматических гетероциклов, содержащих более одного гетероатома: имидазолов, оксазолов, триазолов, тетразолов и др. Несмотря на это, в современной литературе крайне мало примеров применения известных методов создания гетероциклов с использованием в качестве стартовых молекул соединений терпенового ряда. Это может быть связано либо с низкой доступностью природных субстратов, имеющих первичную аминогруппу, либо со сложностью выделения и установления строения конечных продуктов.

Цель работы

Цель представленного исследования: дизайн и синтез библиотек новых агентов на основе простых реакций доступных соединений терпенового ряда и анализ их биологических свойств в отношении вирусов Хантаан, гриппа, осповакцины и ферментов репарации ДНК. Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

- синтез алифатических N-гетероциклических производных на основе гидразонов камфоры и фенхона;
- создание библиотеки N-ацилпроизводных, имеющих в своей структуре каркасный природный фрагмент и различные алифатические, ароматические и гетероароматические структурные блоки;
- разработка методов синтеза конъюгатов каркасных бициклических природных соединений с полициклическими оксиизоиндольными кислотами, изучение особенностей строения синтезированных агентов;

- изучение трехкомпонентной реакции соединений, имеющих первичную аминогруппу, формальдегида и алифатических тиоспиртов в синтезе насыщенных N-гетероциклов;
- синтез производных дегидроабиетиламина, имеющих фармакофорные фрагменты мочевины, тиомочевины и гетероциклические блоки;
- проведение анализа биологических свойств синтезированных соединений, выявление соединений-лидеров, обладающих целевой активностью.

Научная новизна

С применененим трехкомпонентной конденсации первичного амина, формальдегида и 2-меркаптоэтанола разработан метод синтеза, не описанного ранее в литературе 1,5,3-оксатиазепанового гетероциклического фрагмента. Подобраны оптимальные условия реакции. Впервые получены 1,5,3-оксатиазепановые и 1,5,3-дитиазепановые производные на основе моно- и дитерпеноидов, имеющих в структуре первичную аминогруппу.

Показана возможность синтеза пиперидиновых, пирролидиновых, азепановых и изоиндолиновых производных монотерпеноидов взаимодействием гидразонов каркасных кетонов с доступными дигалогенидами алифатического и ароматического строения.

Отработаны методы получения соединений, содержащих в структуре дитерпеновый дегидроабиетиновый структурный блок и фармакофорные гетероциклические группировки 2-иминотиазолидин-4-она, 2-иминотиазолидин-4-тиона, 2-тиоксоимидазолидин-4-она и роданина.

Значительно расширены синтетические возможности соединений терпенового ряда, а именно: производных камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина.

Теоретическая и практическая значимость работы

Предложен новый подход к синтезу азотсодержащих гетероциклических производных на основе гидразонов монотерпеноидов.

Синтезирована обширная библиотека N-ацилгидразонов камфоры и фенхона с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими заместителями. Впервые установлено, что полученные соединения обладают широким спектром противовирусной активности, в частности, в отношении вирусов гриппа, осповакцины и вируса Хантаан.

Разработана и оптимизирована синтетическая схема, позволяющая получать ранее не описанные в литературе N-замещенные 1,5,3-оксатиазепаны.

Реализованы синтетические процедуры, позволяющие получать производные дегидроабиетиламина, включающие в структуру соединения группировки мочевины, тиомочевины, 2-иминотиазолидин-4-она, 2-иминотиазолидин-4-тиона, 2-тиоксоимидазолидин-4-она и роданина, алифатические азотсодержащие пяти-, шести- и семичленные циклы.

Показана возможность одностадийного синтеза изоиндолинонового производного на основе дегидроабиетиламина и о-дибромксилола.

В ходе исследования обнаружен новый структурный класс ингибиторов фермента репарации ДНК TDP1 – азотсодержащие производные смоляных кислот. Впервые показано, что полученные соединения являются эффективными ингибиторами TDP1 и способны проявлять синергетический эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы.

На часть практически важных результатов получены патентные свидетельства (3 патента).

Методология и методы исследования

Работа выполнена с применением современных методов органического синтеза, в частности, реакций конденсации, нуклеофильного замещения, тионирования, гомогенного и гетерогенного катализа. Разделение реакционных смесей и выделение продуктов реакций в осуществлялись колоночной индивидуальном виде методами хроматографии, перекристаллизации и вакуумной перегонки. Для идентификации структуры продуктов реакций использовался набор физико-химических методов анализа, таких как мультиядерная ЯМРспектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, поляриметрия, ИКспектроскопия.

Положения, выносимые на защиту

- Новый подход к синтезу пирролидинового, пиперидинового, азепанового и индолинового фрагмента на основе гидразонов бициклических монотерпеноидов.
- Способ синтеза нового класса гетероциклов: N-замещенных 1,5,3-оксатиазепанов.
- Методика синтеза конъюгатов монотерпеноидов камфоры, норкамфоры и фенхона и эпоксиизоиндолов, содержащих карбоксильную функцию.
- Способ получения производных дегидроабиетиламина, включающих в остов фрагмент мочевины, тиомочевины, 2-иминотиазолидин-4-она, 2-иминотиазолидин-4-тиона, 2-тиоксоимидазолидин-4-она и роданина, алифатические азотсодержащие пяти-, шести- и семичленные циклы.
- Новый класс эффективных ингибиторов ортопоксвирусов и вируса Хантаан на основе гидразонов камфоры и фенхона.
- Обнаружение нового класса ингибиторов фермента репарации ДНК Тирозил-ДНК Фософодиэстеразы 1, проявляющего свойство увеличения эффективности темозоломида в отношении опухолевых клеток глиобластомы *in vitro* и *in vivo*.

Степень достоверности

Высокая достоверность изложенных в работе результатов обеспечена использованием современных физико-химических методов исследования структур и тщательностью проведения эксперимента. Строение всех впервые выделенных химических соединений подтверждено методами ¹H, ¹³C ЯМР, в том числе с привлечением спектров двойного резонанса ¹H-¹H, двумерных спектров гомоядерной ¹H-¹H корреляции (¹H-¹H COSY) и двумерных спектров гетероядерной ¹³C-¹H корреляции на прямых (С–H COSY, ₁J C,H) и дальних константах спинспинового взаимодействия (СОLOC, _{2,3}J C,H), масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом РСА подтверждена молекулярная структура для 6 новых соединений.

Личный вклад соискателя

Представленные в работе результаты получены автором, при его непосредственном участии или под его руководством. Автором был проведен анализ литературных данных по тематике исследования, внесен основной вклад в формирование общего направления работы и постановку конкретных задач. Автором работы осуществлялись планирование и проведение химических экспериментов, интерпретация полученных экспериментальных данных, установление строения соединений на основе комплекса физико-химических данных и отнесение спектров ЯМР ¹Н и ¹³С. Также внесен существенный вклад в подготовку научных публикаций по теме исследования.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, тезисы 8 докладов на российских и международных конференциях, получено 2 патента на изобретение, получено 1 решение о выдаче патента на изобретение. Результаты работы апробированы на российских и международных конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных (3) и стендовых (4) докладов и заочного участия (1).

Структура диссертации

Работа изложена на 168 страницах машинописного текста, содержит 89 схем, 23 рисунка, 9 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы.

Благодарности

Автор выражает благодарность своему научному руководителю д.х.н. Яровой Ольге Ивановне за постановку актуальных задач исследования, помощь при проведении экспериментов и подготовке научных публикаций, а также за всесторонюю поддержку. Автор благодарит заведующего Лабораторией физиологически активных веществ член-корреспондента РАН, д.х.н., проф. Салахутдинова Наримана Фаридовича за постановку задач и создание в научном коллективе благоприятной атмосферы для проведения исследований. Автор

благодарит центр коллективного пользования НИОХ СО РАН за предоставление физикохимических экспериментальных данных, а также выражает благодарность к.х.н. Шернюкову А.В., к.х.н. Фадееву Д.С. и к.х.н. Пешкову Р.Ю. за помощь в расшифровке спектров ЯМР. Автор благодарит к.х.н. Зубкова Ф.И. доцента РУДН г. Москва за помощь в проведении исследований конъюгатов терпеноидов и эпоксиизоиндолов. Автор благодарит коллег из Новосибирского Государственного Университета к.б.н. Черезиса С.В., асп. Олешко О.С. и членпроф. Покровского А.Г. за проведение исследования корреспондента РАН д.м.н. цитотоксических свойств синтезированных соединений и изучение синергетических эффектов производных дегидроабиетиламина с противоопухолевыми препаратами; заведующего ЦКП «SPF»-виварий, к.б.н., Завьялова Е.Л. за изучение данных эффектов in vivo. Автор выражает благодарность сотрудникам ИХБФМ к.б.н. Захаренко А.Л. и академику РАН Лаврик О.И. за исследования ингибирующей активности синтезированных веществ в отношении TDP1; д.б.н. Зарубаеву В.В. сотруднику института Пастера г. Санкт-Петербург за исследования противовирусной активности в отношении вируса гриппа; коллективу вирусологов из ГНЦ «Вектор» - к.б.н. Пьянкову О.В., д.б.н. Шишкиной Л.Н., Бормотову Н.И. и к.б.н. Зайковской А.А. за изучение противовирусных свойств синтезированных соединений в отношении вирусов осповакцины и вируса Хантаан; Коневу В.Н. м.н.с. института катализа им. Борескова за помощь в получении изоцианатов смоляных кислот.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ НИОХ СО РАН программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук (ПФНИ ГАН, 2013-2020), приоритетное направление V-48 «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний». Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ мол_а 18-33-00297, мол_нр 17-33-50110, А 18-03-00271, РНФ 19-73-00051. За выдающиеся научные результаты автор работы награджен стипендией Правительства РФ 2019/2020 г.

2. Литературный обзор

Вещества, содержащие гетероциклические фрагменты, занимают ведущее положение в общем арсенале лекарственных препаратов, пестицидных и регуляторных веществ [1]. Гетероциклы представляют собой очень распространенный фрагмент ряда активных фармацевтических препаратов и множество гетероциклических остовов могут быть отнесены к привилегированным структурам в медицинской химии. Согласно статистике, более 85% всех биологически активных химических соединений содержат в структуре гетероцикл, причем наиболее распространены пяти- и шестичленные азотсодержащие циклы, или различные комбинации азота, кислорода и серы. Этот факт демонстрирует ведущую роль азотсодержащих гетероциклических структур в современном дизайне лекарственных препаратов [2]. Одним из наиболее эффективных современных подходов к синтезу биологически активных соединений является функционализация заведомо биоактивной молекулы различными фармакофорными группами, в частности гетероциклическими фрагментами. Фармакофорным называют такой структурный элемент или фрагмент молекулы, который обеспечивает фармакологическую активность. Включение в структуру соединения азагетероциклов представляет собой мощный инструмент для направленных модификаций растворимости, липофильности, полярности, способности к формированию водородных связей. Данный обзор посвящен методам синтеза азотистых гетероциклов, а именно, синтезу гетероциклических соединений на основе первичной аминогруппы. Также будут рассмотрены способы введению в молекулу гетероциклических блоков на основе иминогруппы, группировок мочевины и тиомочевины, которые могут быть легко получены из первичных аминов (Рисунок 1).

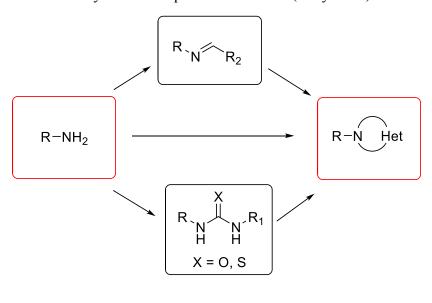


Рисунок 1

2.1. Двухкомпонентные реакции

2.1.1. Алкилирование первичных аминов

Насыщенные азотсодержащие гетероциклы привлекают к себе значительное внимание исследователей благодаря их функциональности в области фармацевтической химии, химии материалов и синтетической органической химии. Производные пирролидина [3,4], пиперидина [5,6], азепана [7], морфолина [8,9] и других подобных азагетероциклов [10,11] присутствуют во многих классах биологически активных и природных соединений (Рисунок 2). За последние несколько десятилетий было предпринято немало усилий для разработки эффективных методов синтеза таких соединений.

Одним из способов получения азотсодержащих гетероциклов из первичных аминов является циклоконденсация с дигалогеналканами или дитозилатами. Данный синтетический путь прост, эффективен и широко используется в органическом синтезе (Схема 1) для

получения азитидинов **2a**, пироллидинов **2b**, пиперидинов **2c**, азепанов **2d** и N-замещенных 2,3-1H-изоиндолов **2e**.

Схема 1

С помощью этого метода также возможно получение соединений, содержащих заместители или гетероатомы в метиленовой цепи. Так, авторами работы [12] было получено морфолинсодержащее производное **4** природного пиненового аминоспирта **3**. (Схема 2) Синтезированное соединение было успешно использовано далее в качестве вспомогательного хирального агента в реакции альдегидов с диэтилцинком.

Схема 2

В последнее время внимание исследователей привлекла возможность проведения подобных реакций с использованием микроволновой активации. Авторами работы [13] изучена гетероциклизация первичных аминов и гидразинов с различными дигалогеналканами с использованием микроволнового облучения в водной среде. Благодаря данному подходу удалось существенно сократить время проведения реакции и достичь практически полной конверсии.

Вариантом подобной N-гетероциклизации является реакция первичных аминов с диолами. Изучена N-гетероциклизация бензиламина 1 и 1-фенилэтиламина 5 с различными диолами, катализируемая комлексами Ir. Реакции бензиламина с 1,4-бутандиолом, 1,5-пентандиолом и 1,6-гександиолом привели к образованию соответственно пяти-, шести-, и семичленных циклических аминов 2b-d с высокими выходами, в тоже время в отсутствии катализатора выходы были низкими [14] (Схема 3).

Схема 3

Диолы с гетероатомами в метиленовой цепи могут быть также использованы в качестве субстратов для синтеза замещенных циклических аминов. 4-(п-Метоксибензил)морфолин **8** был синтезирован с хорошим выходом при применении диэтиленгликоля в качестве субстрата (Схема 5).

Схема 4

Четырехчленные структурные блоки N-замещенного азетидина могут быть получены при взаимодействии аминогруппы с циклическим сульфатом пропан-1,3-диола 10 [15]. С помощью данного метода авторами [16] были получены N-замещенные азетидины 11a-g с алкильными, циклоалкильными и ароматическими заместителями (Схема 5). На первой стадии происходит раскрытие циклического сульфата с образованием цвиттер-ионного интермедиата, после чего происходит замыкание азетидинового цикла под действием основания в условиях микроволновой активации.

Схема 5

Введение в остов молекулы напряженного азиридинового фрагмента с помощью диалкилирования первичной аминогруппы не так распространено, как в случае циклов большего размера, однако возможно даже для сложных тритерпеновых субстратов 12 при использовании более жестких условий и катализа КІ [17] (Схема 6).

Схема 6

Различные замещенные азиридины **16a-g** могут быть получены с помощью реакции аза-Михаэля с последующим замыканием кольца. Реакция протекает между винилселенонами **15a-c** и первичными аминами, аминоспиртами или диаминами **1, 14a-d, 9b** с высокими выходами при комнатной температуре в толуоле или воде, при этом показано, что в водных условиях реакция протекает значительно быстрее [18] (схема 7).

2.1.2. Получение циклических амидов и имидов

Циклические имиды дикарбоновых кислот имеют огромное значение в синтетической органической химии. Применение имидам нашлось в качестве интермедиатов в синтезе

красителей, пестицидов, лекарственных средств, и в полимерной промышленности. N-замещенные циклические имиды могут быть получены из первичных аминов при взаимодействии с ангидридами дикарбоновых кислот. Для синтеза насыщенных пяти, шести и семичленных гетероциклов могут быть использованы ангидриды янтарной, глутаровой, адипиновой кислот. Реакция глутарового ангидрида 18 с 2-(метоксиметил)пирролидин-1-амином 17 была успешно проведена в качестве промежуточной стадии в синтезе алкалоида пиридинового ряда (-)-анабазина, являющегося агонистом никотиновых ацетилхолиновых рецепторов [19] (Схема 8).

Схема 8

Реакции циклических ангидридов были применены на самых разнообразных субстратах, в том числе и на природных. Реакция с фталевым ангидридом **21** применена в качестве промежуточного звена в синтетической цепи получения (-)-ферругинола из (+)-дегидроабиетиламина **20** [20] (Схема 9).

22 Выход 96%

Схема 9

Известен и другой метод получения фталимидов - палладий-катализируемое формирование фталимидов из о-галогенбензамида с использованием монооксида углерода. В 1991 году Перри и коллеги сообщили о синтезе фталимидов **23a-d** из о-дигалогенаренов с использованием $PdCl_2(PPh_3)_2$ в качестве катализатора и с добавлением 1,4-диазобицикло[2.2.2]октана (DABCO) в качестве основания [21] (Схема 10).

Схема 10

К N-замещенным фталимидам **23a-d** приводит также аминокарбонилирование о-галогенбензоатов и о-галогенбензойных кислот (Схема 11).

Не менее важным классом являются изоиндолиноны. Существуют различные подходы к синтезу данной группы соединений. Селективное моновосстановление легко доступных фталимидов представляет собой наиболее простой и эффективный способ получения этого класса соединений. Палладий катализируемое карбонилирование бензиламинов 1, 5, 26a-f приводит к соответствующим изоиндолинонам [22,23] 27a-h (схема 12).

Схема 12

Изучено трехкомпонентное карбонилирование первичных аминов с использованием нового класса катализаторов — палладоциклов [24]. Реакция идет постадийно; предполагается, что первоначально происходит присоединение первичного амина, затем карбонилирование, либо возможно первоначально карбонилирование и присоединение амина, а последней стадией является замыкание цикла **28а-с** (Схема 13).

2.1.3. Получение пиррольного фрагмента

Пиррольный цикл является одним из наиболее значимых гетероциклических структурных платформ и присутствует в большом количестве биологически активных молекул [25] (Рисунок 3).

$$H_3$$
СО C_5 Н $_{11}$ C_5 Н $_{11}$ C_5 Н $_{11}$ C_5 Н $_{12}$ C_5 Н $_{13}$ C_5 Н $_{14}$ C_5 Н $_{15}$ C_5 Н

Классически синтез пиррольного кольца **31** проводится по реакции 1,4-дикарбонильных соединений с аммиаком по Паалю-Кнорру. Это конденсация, при которой в готовый углеродный скелет вводится атом азота при помощи аммиака или аминов. Механизм реакции включает нуклеофильное присоединение аминогруппы **30** по двум карбонильным атомам углерода **29** и последующее отщепление воды (Схема 14). В реакцию вступают дикетоны, диальдегиды, дикетокарбоновые кислоты и их эфиры, дикетонитрилы, три- и тетракетоны.

Рисунок 3

Реакцию с низшими алифатическими аминами обычно проводят при комнатной температуре, с высшими алифатическими и ароматическими аминами процесс осуществляют в более жестких условиях - при нагревании в течение нескольких часов в присутствии соляной или уксусной кислоты [26,27]. Изучен также твердофазный катализ (TiO₂-SO4²⁻) [28], катализ п-толуолсульфокислотой [29], трифлатом скандия [30], эфиратом MgI₂ [31] и др.

Стерически затрудненные дикетоны в реакцию не вступают.

Схема 14

Современной модификацией этого синтеза является синтез пирролов по Клаузону-Каасу. В данной реакции производные пиррола **33** образуются в результате конденсации между первичными алифатическими или ароматическими аминами и 2,5-диметокситетрагидрофураном **32** в присутствии кислотного катализатора (Схема 15).

Схема 15

Как правило, данные реакции проводятся в среде уксусной кислоты [32]. Традиционный катализ P_2O_5 также широко используется, несмотря на ряд недостатков, таких как длительное время реакции и сложная обработка реакционной смеси. В последнее время появились работы, в которых в качестве катализатора этого превращения используются полистиролсульфанаты с активацией микроволновым излучением [33], изучен катализ эфиратом MgI_2 в мягких условиях [34], описано проведение реакции на монтмориллонитовых глинах с микроволновой активацией [35]. К-10 монтмориллонит является одним из самых известных и широко используемых твердых кислотных катализаторов в органическом синтезе. Было отмечено, что первичные амины легко и за короткий промежуток времени подвергаются циклизации под действием глины K-10 в условиях микроволновой активации и дают соответствующие N-

замещенные пирролы **33а-е**, **34а-d**. Также было отмечено, что заместители не проявили значимого влияния на скорость или селективность реакции (Схема 16).

Схема 16

2.1.4. Получение 1,2,4-триазолов

Полизамещенные 1,2,4-триазолы являются важным классом гетероциклических соединений с широкой областью применения в медицине и координационной химии. Существует несколько методов синтеза этого класса соединений. Одним из методов является рециклизация оксадиазолов - реакция с первичными аминами. Реакция широко используется в последние годы для получения 1,2,4-триазолов, однако является весьма чувствительной к стерическим затруднениям и электронным факторам субстратов. Например, ортозамещенные ароматические амины вступают в реакцию рециклизации медленно, с образованием соответствующих арилтриазолов 36a-f с низкими выходами даже в жестких условиях [36] (Схема 17).

Схема 17

Есть сведения о возможности проведения реакции в среде протонных ионных растворителей в качестве комбинированного кислотно-основного катализатора: трифтороацетата пиридиния $[PyH]^+CF_3CO_2^-$ и ацетата пиридиния $[PyH]^+OAc^-$. Особенно

эффективен предложенный метод для синтеза стерически затрудненных 1,2,4-триазолов, когда катализ традиционными кислотно-основными катализаторами неэффективен [37] (Схема 18).

$$R_1 \longrightarrow O$$
 $R_2 + R_3$ - $NH_2 \longrightarrow I10^{\circ}C$ $R_3 \longrightarrow I10^{\circ}C$ $R_1 \longrightarrow N$ $R_2 \longrightarrow N$ $R_2 \longrightarrow N$ $R_2 \longrightarrow I10^{\circ}C$ $R_1 \longrightarrow N$ $R_2 \longrightarrow N$ R_2

Схема 18

2.1.5. Получение оксазолов

Оксазол и его замещенные производные - сенсибилизаторы в фотографии, флуоресцентные отбеливатели, высокотемпературные антиоксиданты (напр., 2,5-дифенилоксазол), добавки к детергентам для сохранения блеска металла (2-меркаптооксазол). Многие оксазолы входят в состав лекарственных препаратов, обладающих анальгезирующим, жаропонижающим, антибиотическим действием [38].

Высокоэффективная медь-катализируемая окислительная циклизация позволяет получать полизамещенные оксазолы из доступных исходных бензиламинов и 1,3-дикарбонильных соединений в мягких условиях. Это привлекательный простой способ синтеза производных оксазола [39] **38a-g** (Схема 19).

2.2. Многокомпонентные реакции

2.2.1. Получение имидазолов

Система имидазольного кольца является одной из наиболее важных подструктур, найденной в большом количестве природных и фармакологически активных соединений. Тетразамещенные имидазолы 39 являются предметом как промышленных, так и академических исследований. Наиболее известный и классический метод синтеза этих соединений представляет собой четырехкомпонентную конденсацию 1,2-дикетонов, производных альдегидов, первичных аминов и ацетата аммония в уксусной кислоте (Схема 20).

В качестве кислотных катализаторов в данной реакции были испробованы гетерополикислоты, силикагель, цеолиты, молекулярный йод, $FeCl_3*6H_2O$, $InCl_3*3H_2O$, $K_5[CoW_{12}O_{40}]*3H_2O$, ацетат меди, трифторуксусная кислота, L-пролин, бренстедовские кислотные ионные жидкости. Изучен катализ сернистыми кремниевыми эфирами на подложке силикагеля [40].

Одностадийный четырехкомпонентный синтез 1,2,4-тризамещенных **40a-f** 1H-имидазолов был осуществлен с хорошими выходами путем нагревания смеси 2-бромоацетоарила, альдегида, первичного амина и ацетата аммония [41] (Схема 21). На первой стадии происходит образование основании Шиффа из альдегида и первичного амина. За ней следует нуклеофильная атака неподеленной пары азота по атому углерода с отщеплением галогена. Далее происходит нуклеофильная атака ацетата аммония по имино связи, а также дегидратация с образованием имидазольного цикла.

2.2.2. Получение тетразолов

С момента открытия тетразолов в 1885 г., данный класс соединений активно изучался и нашел широкое применение в органическом синтезе и разработке лекарственных агентов. 1-Замещенные 1*H*-тетразолы **41a-f** можно получить в результате реакции циклизации аминов или их гидрохлоридов с эфирами ортокарбоновой кислоты и азидом натрия в присутствии уксусной или трифторуксусной кислот. Изучен катализ данной реакции Yb(OTf)₃ [42] (Схема 22).

2.2.3. Получение производных пиридина

1,4-Дигидропиридины оказались очень важным синтетическим интермедиатом, найдя применение в синтезе большого количества азотсодержащих соединений, в том числе алкалоидов. Самой известной процедурой получения 1,4-дигидропиридинов является синтез Ганча, который представляет собой многокомпонентную конденсацию с участием двух молекул β-кето эфира, одной молекулы альдегида и одной молекулы аммиака. Относительно

Схема 22

недавно появился новый эффективный метод синтеза 1,4-дигидропиридинов **42a-g** – четырехкомпонентная реакция конденсации первичных алифатических аминов, β-кетоэфиров или β-кето-тиоэфиров, α,β-ненасыщенных альдегидов и спиртов [43] (Схема 23).

2.2.4. Получение 1,5,3-диокса и -дитиазепанов

Метод получения N-замещенных 1,5,3-диоксазепанов был впервые опубликован Капнанг и коллегами в 1977 году. Ряд различных N-замещенных 1,5,3-диоксазепанов, в том числе амино-3-стероидов **44**, был получен путем конденсации первичных аминов, избытка параформальдегида и этиленгликоля с азеотропной отгонкой воды [44] (Схема 24).

Схема 23

Производные диоксазепана обладают обезболивающим, жаропонижающим, болеутоляющим, противораковым [45] и фунгицидным [46] действием. N-алкил-1,5,3-диоксазепаны получают путем нагревания алкиламинов с параформальдегидом и этиленгликолем в бензоле.

Изучен способ получения N-замещенных оксазепанов путем трансаминирования 3-трет-бутил-1,5,3-диоксазаепана 45. Эксперименты показали, что в отсутствии катализатора реакция аминов с эквимолярным количеством 3-трет-бутил-1,5,3-диоксазепана не приводит к образованию продуктов с удовлетворительными выходами. Выход соединения 46 может быть увеличен до 70%, если трансаминирование осуществляется в присутствии катализаторов на основе солей и комплексов Cu, Pd и Co, Zr, Ti, Hf, V, Fe, Sm, где наиболее активно работает Sm(NO₃)₃·6H₂O и CoCl₂. Значительное ускорение реакции достигается, по-видимому, за счет координации атома азота молекулы исходного 3-трет-бутил-1,5,3-диоксазепана к атому металла катализатора. Вероятный маршрут каталитического переаминирования включает стадии раскрытия исходного гетероцикла, нуклеофильной атаки амина по карбкатиону и внутримолекулярной циклизации [47] (Схема 25).

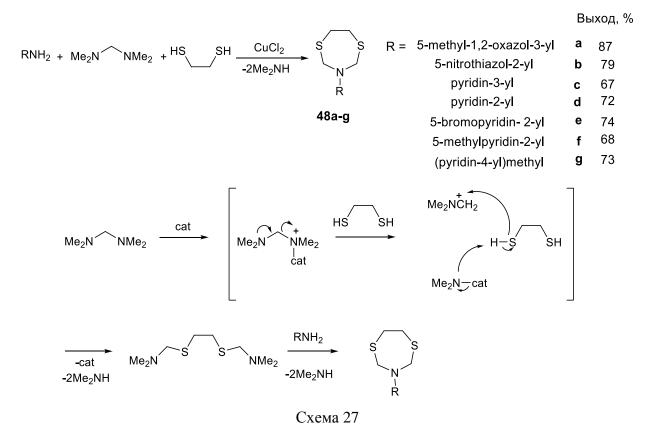
Схема 25

Насыщенные сера - и азотсодержащие гетероциклы привлекают интерес как мультидентатные лиганды и биологически активные вещества. Циклотиометилирование первичных аминов и гидразинов с дитиолами и формальдегидом является эффективным методом синтеза шести-, семи- и восьмичленных тиоазогетероциклов. Семичленные гетероциклы 47а-е синтезированы путем трехкомпонентной конденсации этан-1,2-дитиола с формальдегидом и различными алифатическими и ароматическими аминами [48] (Схема 26).

Выход, %
$$R = OH$$
 a 98 $(CH_2)_2OH$ **b** 93 $(CH_2)_4OH$ **c** 96 $(CH_2)_4OH$ **d** 85 $(CH_2)_4OH$ **e** 92

Схема 26

Исследовано переаминирование 3-третбутил-1,3,5-дитиазепана [49], протекающее аналогично переаминированию 1,5,3-диоксазепанов. Также изучена трехкомпонентная конденсация этан-1,2-дитиола, N,N-тетраметилметилендиамина с первичными аминами, катализируемая солями переходных металлов. Изучен катализ солями Cu, Pd и Co, Zr, Ti, Hf, V, Fe, Sm, где наибольшего выхода целевого продукта удалось добиться с использованием Sm(NO₃)₃·6H₂O [50]. (Схема 27)



2.2.5. Получение роданинов

В последние годы роданины стали крайне важными структурными гетероциклическими блоками в области медицинской химии и разработке новых лекарственных средств [51,52]. Множество природных и синтетических биологически активных молекул с циклом роданина в структуре были использованы в качестве терапевтических агентов с противовирусной активностью [53], антибактериальной и противоопухолевой [54].

Набор N-замещенных роданинов **49a-d** был получен на базе природных аминокислот (Схема 28). Целевые гетероциклы были получены при взаимодействии с сероуглеродом и хлороацетатом натрия в условиях микроволновой активации. Соединения **49a-d** проявили цитостатические свойства в отношении клеточной линии хронической миелогенной лейкемии K-562 [55].

Напрямую роданины **51а-і** из первичных аминов можно получать с помощью бис(карбоксиметил)тритиокарбоната [56] **50** (Схема 29).

Производные роданинов, содержащие в структуре карбоксильную функцию, могут быть получены путем трехкомпонентной конденсации первичных аминов, сероуглерода и малеинового ангидрида (Схема 30). На первой стадии аминогруппа вступает в реакцию с сероуглеродом с образованием дитиокарбамата, после чего происходит взаимодействие с малеиновым ангидридом. При кипячение в сухом толуоле в реакционной смеси образуются

только продукты присоединения по Михаэлю [57] **52а-f**, в то время как в присутствии воды происходит внутримолекулярное формирование амидной связи, что приводит к замыканию 2-тиоксотиазолидин-4-онового кольца [58] **53a-f**.

2.3. Превращения иминогруппы

Из первичных аминов одностадийно могут быть получены имины 54, что открывает множество возможностей для дальнейших превращений. Имины — органические соединения общей формулы $R^1R^2C=NR^3$, где заместители R^1 , R^2 и R^3 могут быть алкильными, арильными, водородом. К иминам относятся также азометины (основания Шиффа) — N-замещенные имины, органические соединения общей формулы $R^1R^2C=NR^3$, в которых азот связан с арильной или алкильной группой, но не с водородом. Соединения названы в честь Гуго Шиффа, впервые синтезировавшего данный класс молекул. Имины образуются при взаимодействии альдегидов и кетонов с первичными аминами. Реакция катализируется кислотами, протекает по механизму присоединения-отщепления и является обратимой. Для того чтобы реакция проходила до конца, необходимо удаление из реакционной среды образующейся воды. Напротив, в водных растворах кислот имины легко гидролизуются с образованием исходных соединений (Схема 31).

OH

$$R_1$$
 R_2
 R_3
 R_4
 R_2
 R_3
 R_4
 R_3
 R_4
 R_3
 R_4
 R_4
 R_4
 R_5
 R_4
 R_5
 R_7
 R_8
 R_8

Наличие двойной связи азот-углерод открывает множество возможностей для дальнейших модификаций. Имины могут вступать в различные реакции присоединения, в результате которых можно получать разнообразные азотсодержащие гетероциклические соединения.

2.3.1 Получение азиридинов

Азиридины представляют собой ценный класс соединений в химии азагетероциклических соединений и имеют множество различных синтетических и биологических применений. Одним из подходов к их синтезу является использование иминов в качестве субстратов.

Азиридины на основе иминов могут быть получены по реакции Кори-Чайковского. Реакция Кори-Чайковского охватывает реакции с участием илидов серы — метилида диметилсульфоксония (илида Кори, DMSY) или метилида диметилсульфония с электрофилами, в качестве которых могу выступать карбонильные, тиокарбонильные соединения, олефины и имины. В результате реакции получают циклические соединения [59] **55**. Галогенид триметилоксосульфониума в присутствии основания легко дает соответствующий илид. Илид реагирует по механизму нуклеофильного присоединения с иминами, давая соответствующие продукты. Диметилсульфоксид является в обоих случаях хорошей уходящей группой, что после циклизации приводит к замыканию цикла с образованием соответствующего азиридина. (Схема 32)

$$X \xrightarrow{O}$$
 основание $X \xrightarrow{O}$ $X \xrightarrow{O}$

Схема 32

Более сложные илиды также находят применение. Один из заместителей может быть селективно депротонирован, например, когда негативный заряд стабилизирован сопряжением или стерически. Такие илиды могут содержать хиральный фрагмент, что приводит к стереоиндукции в реакции. Изучен каталитический способ получения хиральных азиридинов 57a-f из иминов 56a-f и бензилбромида с использованием хиральных сульфидов [60](Схема 33).

Имины легко вступают в реакции [2+1] циклоприсоединения с карбенами с образованием трехчленного азиридинового фрагмента **59**. Карбены для данной реакции обычно генерируются из кетенов, галогеноводородов или диазосоединений. Реакция присоединения диазометана по двойной азот-углеродной связи изучена на различных классах субстратов, в частности на иминофосфонатах [61] **58** и фторосодержащих иминах [62]. (Схема 34)

Схема 34

2.3.2. Получение оксазиридинов

Оксазиридины - соединения, содержащие трех членную циклическую группировку из азота, углерода и кислорода, которые могут быть получены окислением иминов. В связи с наличием напряженного трех членного кольца они являются универсальными реагентами в органическом синтезе, и их использование быстро растет в последние несколько лет. Наиболее распространенным реагентом для окисления двойной связи азот-углерод является метахлорпербензойная кислота, но также возможно использование других надкислот [63].

Механизм образования оксазиридинов **60а-g** включает в себя электрофильную атаку кратной связи атомом кислорода гидропероксидной группы с образованием циклического переходного состояния (Схема 35).

Схема 35

2.3.3 Получение β-лактамов

Кольцевая система 2-азетидинона (β-лактама) является общим структурным блоком в широком спектре β-лактамных антибиотиков. Наиболее известными представителями класса являются пенициллины и цефалоспорины (Рисунок 4), широко используемые в качестве химиотерапевтических агентов для лечения бактериальных инфекций и заболеваний. Действие этих молекул связано с образованием ковалентного аддукта с мембранно-связанными бактериальными транспептидазами, которые также известны как пенициллин-связывающие белки, участвующие в биосинтезе клеточной стенки. Эти терапевтические агенты предотвращают строительство клеточной стенки, что в конечном итоге приводит к лизису клетки и смерти. В связи с этим синтез соединений, содержащих 2-азетидиноновый фрагмент представляет собой перспективную область для изучения в современной органической химии. Большое количество 2-азетидинонов обладают антибактериальным и противогрибковым действием [64].

$$R_2$$
 R_1 R_2 R_1 R_2 R_1 R_2 R_3 R_4 R_4 R_4 R_5 R_6 R_1 R_6 R_6

феноксиметилпенициллин

Рисунок 4

Кетен-иминовое [2+2] циклоприсоединение Штаудингера - метод, наиболее часто используемый для синтеза β-лактамов с различной энантиоселективностью. Принято считать, что механизм реакции является двухстадийным, который включает в себя нуклеофильную атаку иминиевого азота **63** по электрофильному центральному углероду кетена **62**, который генерируется из хлорангидрида **61** под действием основания. Образуется промежуточная цвиттерионная структура, в которой происходит конротаторное замыкание кольца, что дает в итоге четырехчленное кольцо β-лактама [65] **64a**, **64b** (Схема 36).

Схема 36

Аналогично могут быть получены 2-азетидинтионы **67, 70a-d, 70a-d** путем циклоприсоединения алкил-, алкенил- или арилзамещенных тиокетенов [66] **65, 68** (Схема 37).

2.3.4. Получение тиазолидин-4-онов и тиазинан-4-онов

Тиазолидин-4-оны вызывают повышенный интерес исследователей в различных областях медицинской химии благодаря разнообразию проявляемой ими фармакологической активности. Среди данного класса обнаружены агенты, обладающие антимикробными [67–69], анти-ВИЧ [70], антидиабетическими [71], противоконвульсантными [72], противораковыми [73,74] и антигипертензивными свойствами [75].

Существует несколько различных способов построения тиазолидинонового фрагмента: один из способов представляет собой трехкомпонентную конденсацию амина, альдегида и тиокислоты, другой способ является двухстадийным [76] (Схема 38). Предполагается, что реакция протекает через формирование имина на первой стадии с последующей нуклеофильной атакой серы по углероду иминогруппы и в завершении происходит внутримолекулярная циклизация с отщеплением воды. Последняя стадия с наибольшей вероятностью имеет

решающее значение для полной конверсии тиазолидин-4-онов. Чаще всего для удаления воды применяется азеотропная отгонка или молекулярные сита. Кроме того, имеются данные об использовании безводного ZnCl₂ [77] или сульфата натрия [78] в качестве осущителя. Во всех вышеуказанных методиках, реакция требует длительного нагревания при высоких температурах (70-80°С) в течение 17-20ч. Недавно появились данные об эффективности использования дициклогексилкарбодиимида (DCC) в качестве конденсирующего агента. Предполагается, что карбодиимиды, которые широко используются в синтезе пептидов для сшивки [79] могут стать удобными реагентами, чтобы активировать карбоксильную группу аддукта, полученного после присоединения серы по иминной связи, тем самым облегчая циклизацию и увеличивая выход продукта 71а-d, 72a-d [80].

Авторами [81] изучена ультразвуковая активация реакции первичных аминов **74**, изатина **73** и α-меркаптокарбоновых кислот **75** в присутствии бромида цетилтриметиламмония. С использованием такого подхода, полициклические тиазолидинсодержащие спиросоединения **76** были получены в мягких условиях и с высокими выходами (Схема **39**).

Схема 39

2.4. Реакции мочевин

Первый синтез мочевины, осуществленный Вёлером в 1828 г, как считается, способствовал становлению органической химии как отдельной науки, и с тех пор сложно переоценить значимость этого класса соединений. Группировка мочевины и тиомочевины присутствует в структуре множества лекарственных препаратов, пестицидов, красок и полимеров (Рисунок 5). Мочевина и ее производные играют ключевую роль в медицинской химии и разработке лекарственных препаратов благодаря возможности карбамидной функции формировать стабильные водородные связи с белками и мишенями рецепторов (Схема 40). Такие взаимодействия мишень-молекула обуславливают специфическую биологическую активность и свойства. Присутствие карбамидной группировки оказывает существенное влияние на такие характеристики как растворимость в воде и биодоступность из-за своей дуальной природы донора водородной связи и акцептора. Наличие в молекуле уреидной группировки также открывает множество возможностей для дальнейшей фунционализации и является объектом пристального внимания химика-синтетика [82].

2.4.1. Получение N-монозамещенных мочевин

Наиболее простым, доступным и широко распространенным на данный момент способом синтеза монозамещенных мочевин из первичных аминов является реакция с цианатом калия в кислой среде. Как правило, реакция проводится в водной среде с добавлением соляной или уксусной кислот [83,84], однако в литературе встречаются примеры и иные варианты — без растворителя и с использованием других кислотных катализаторов, таких как 4-додецилбензолсульфокислота [85]. Реакция успешно проводилась на самых различных субстратах — в том числе на азотсодержащих С-гликозидах 77 [86] (Схема 41).

Схема 41

2.4.2. Взаимодействие аминов с мочевиной

Карбонильный атом углерода в мочевине слабоэлектрофилен, однако амины способны вытеснять из мочевины аммиак. В результате замещения происходит образование монозамещенных карбамидов **79а-ј** с хорошими выходами. Известно, что присоединение нуклеофильных реагентов по карбонильной группе является кислотно-катализируемым. Для данной реакции успешно применялись соляная кислота [87] и играющий роль кислоты Льюиса йод [88] (Схема 42). Также изучен катализ с помощью наночастиц оксида железа в глубоких эвтектических растворителях [89].

$$_{\rm R}^{\rm NH_2}$$
 $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$ $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$, $_{\rm I_2}^{\rm NH_2}$ $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$ $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$ $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$ $_{\rm NH_2}^{\rm NH_2}$

$$R =$$
 B ыход, $\%$ B ыход, $\%$ H a 89 3 -OCH $_3$ d 87 4 -Cl g 89 $CH $_2$ C $_6$ H $_5$ f 85 2 -OCH $_3$ e 85 3 -NO $_2$ h 87 4 -CH $_3$ e 93 2 -Cl f 86 4 -NO $_2$ f $82$$

Схема 42

2.4.3. Получение N,N'-замещенных мочевин по реакции с фосгеном

Атомы азота в молекуле мочевины обладают низкой основностью и нуклеофильностью аналогично тому, как это наблюдается в амидах карбоновых кислот. Мочевина с большим трудом реагирует с алкилгалогенидами, в связи с чем для получения симметричных диалкилмочевин **81** может быть использована реакция первичных или вторичных аминов с фосгеном [90] (Схема 43).

Схема 43

2.4.4. Взаимодействие с изоцианатами

К образованию замещенных карбамидов легко приводит взаимодействие аминов с изоцианатами. Реакция широко изучена и проводилась на огромном разнообразии субстратов и в различных условиях [91] (Схема 44).

Реакция между изоцианатом и аминами характеризуется высокой скоростью протекания и не требует присутствия катализатора. Алифатические амины быстрее вступают в химическое взаимодействие, чем ароматические до тех пор, пока пространственный стерический эффект не замедляет его. Касательно ароматических аминов, их реакционная способность тем ниже, чем большей электроотрицательностью характеризуются заместители у бензольного кольца. Помимо электронных эффектов, для данной реакции, также важен пространственный стерический фактор. Несмотря на то, что изоцианаты способны реагировать со спиртами и фенолами, синтез можно проводить даже в гидроксилсодержащих растворителях, так как скорость реакции изоцианатов с аминами значительно выше скорости взаимодействия их со спиртами. Кроме того, известно, что реакция изоцианата с аминами, как и переаминирование, катализируется кислотами и основаниями.

Схема 44

С использованием этого метода N,N'-замещенная мочевина **85** была получена на основе производного высшего терпеноида бетулиновой кислоты [17] **84**, для которой в дальнейшем изучалась активность в отношении ВИЧ (Схема 45).

Схема 45

Несимметричные замещенные мочевины **87а-b**, полученные по реакции с аминов **86а-b** с изоцианатами нашли применение в качестве интермедиатов для синтеза более сложных

молекул. Например, для синтеза пентациклических аналогов индолосодержащего алкалоида мозамбина [92] **88a-b** (Схема 46).

2.4.5. Многокомпонентная каталитическая реакция

Напрямую несимметричные карбамиды **90a-f** могут быть получены с помощью медь-катализируемого С–H/N–H кросс сочетания аминов **89a-f** с формамидами [93] (Схема 47). Метод применим для различных субстратов: амины могут быть использованы первичные, вторичные и замещенные ароматические, так и формамиды моно- и дизамещенные пригодны для проведения реакции. Хотя выходы продуктов невысоки, несомненным преимуществом является возможность использования кросс сочетания для синтеза хиральных продуктов.

2.5. Получение гетероциклов из группировки мочевины

2.5.1. Получение имидазолидин-2-онов

Структурный азагетероциклический блок имидазолидин-2-она представляет собой циклическую мочевину и вызывает существенный интерес специалистов в областях катализа и медицинской химии. 2-Имидазолидиноновое кольцо встречается в остове анти-гипертензивного агента имидаприла [94], антибиотика азлоцилина [95] и зетидолина, обладающего антипсихотическим действием. Также для различных производных данного гетероцикла известен широкий широкий спектр противовирусной активности [96].

Напрямую из мочевин имидазолин-2-оновый фрагмент может быть получен при взаимодействии с 1,2-дибромэтаном (Схема 48). В результате двойного алкилирования атомов азота уреидной группировки происходит замыкание цикла с образованием пятичленного азагетероцикла. Для синтеза пептидомиметиков 92 данная реакция проводилась авторами [97] в присутствии различных оснований как при кипячении в растворителе, так твердофазным методом на подложке. Наилучшего результата удалось добиться при использовании твердофазного синтеза на подложке rink resin с добавлением гидроксида тетраэтиламмония в качестве основания.

Схема 48

2.5.2. Получение гидантоинов

Гидантоин (имидазолидин-2,4-дион) — пятичленный азотсодержащий гетероцикл, впервые выделенный еще в 1861 году Адольфом Байером в ходе исследований мочевой кислоты. Производные гидантоина нашли применение в фармацевтической промышленности в качестве антиконвульсантов этотоина и фенитоина. Миорелаксант Дантролен используется при лечении злокачественной гипертермии, злокачественного нейролептического синдрома и других заболеваний. Также некоторые N-галогенированые производные гидантоина (дихлордиметилгидантоин (DCDMH), бромхлордиметилгидантон (BCDMH) и дибромдиметилгидантоин (DBDMH)) используются как хлорирующие или бромирующие агенты в дезинфицирующих средствах.

N-замещенные гидантоины **93-95** могут быть получены путем палладийкатализируемого карбонилирования альдегидов с N- или N,N'- замещенными мочевинами (Схема 49). Авторами [98] было показано, что реакция альдегидов с замещенными мочевинами в присутствии бромида лития и серной кислоты, проводимая в автоклаве в атмосфере монооксида углерода, приводит к образованию замещенных имидазолидин-2,4-дионов. Для осуществления реакции была успешно применена каталитическая система $PdBr_2/2PPh_3$, использование Pd/C также приводит к получению целевых продуктов с хорошими выходами.

Для описанной реакции уреидокарбонилирования авторами был предположен механизм превращения, согласно которому сначала происходит нуклеофильная атака атома азота по карбонильной группе. α-Галогенкарбамоил, образующийся при нуклеофильном замещении, впоследствии подвергается окислительному присоединению к частицам палладия (0). После введения СО комплекс ацилпалладия подвергается либо внутримолекулярной реакции с непосредственным выделением гидантоина, либо сначала подвергается межмолекулярному воздействию воды с образованием N-карбамоиловой кислоты, которая впоследствии циклизуется в гидантоин.

Для синтеза 5-аминозамещенных имидазолидин-2,4-дионов **98а-f** может быть применена трехкомпонентная реакция N,N'-диметилмочевины, этилглиоксалата **96** и первичных **97а-f** аминов. Авторами [99] была разработана методика проведения реакции в глубоком эвтектическом растворителе — смеси N,N'-диметилмочевины с L-(+)-винной кислотой, что позволило им получить набор 1,3-диметил-5-(ариламино)имидазолидиндионов с высокими выходами (Схема 50). Следует отметить, что диметилмочевина играет двойную роль в качестве реагента и в качестве компонента эвтектической смеси. Предложенный синтетический подход также открывает возможности для синтеза тиогидантоинов при замене диметилмочевины на диметилтиомочевину.

Схема 50

Доступным методом получения гидантоинового структурного блока на базе уреидной группировки является реакция мочевин с бромоацетилбромидом [100] (Схема 51). Аналогично, формирование имидазолидин-2,4-дионового кольца **100а-с** возможно при взаимодействии мочевин [101] **99а-с** и семикарбазонов [102] с этилбромоацетатом в присутствии основания.

Одним из известных способов получения имидазолидин-2,4-дионов является реакция мочевин с глиоксалем. В патенте [103] подробно описывается способ получения N,N'-

диметилгидантоина из соответствующей мочевины под воздействием водного раствора глиоксаля с добавлением муравьиной кислоты. Данная реакция была успешно применена на терпеновых субстратах **101а-b**, включающих в остов фрагмент малеопимаровой кислоты и уреидную группировку, в результате чего были получены новые имидазолидин-2,4-дионовые производные [104] **102a-b** (Схема 52).

Схема 52

CH₂Ph

102b

78

2.5.3. Получение имидазолидин-2,4,5-трионов

Имидазолидин-2,4,5-трион, или парабановая кислота, является естественным метаболитом и образуется в организме в процессе окисления мочевой кислоты. N-замещенные производные парабановой кислоты нашли широкое применение в качестве ингибиторов важнейших ферментов для создания противоопухолевой [105], антиэпилептической [106] и противодиабетической [107] терапии. Такой ценный гетероциклический структурный блок 104 может быть получен на основе N-замещенных мочевин 103 при взаимодействии с оксалилхлоридом [108,109] (Схема 53). Также авторами [110] было изучено взаимодействие мочевин и диэтилоксалата, катализируемое оксидом дибутилолова.

Схема 53

Аналогичным образом с помощью малонилхлорида могут быть получены пиримидин-2,4,6-трионы. Библиотека N,N'-замещенных пиримидинтрионов **106а-g** с терпеновыми заместителями была синтезирована таким способом (Схема 54). Соединения показали способность эффективно блокировать кальциевые каналы Ca_V1.3, являющиеся важными мишенями при разработке терапии для болезни Паркинсона [111].

2.5.4. Получение урацилов

Еще одной гетероциклической системой, доступной для получения в одну стадию на базе карбамидной группировки является урацил — пиримидиновое основание, которое является компонентом рибонуклеиновых кислот и входит в состав нуклеотида.

6-Гидрокси-урацилы (барбитуровые и тиобарбитуровые кислоты) и 6-амино-урацилы представляют собой два наиболее важных класса функционализированных урацилов. 6-Гидрокси-урацильное ядро присутствует в большом количестве клинически допущенных снотворных класса барбитуратов, таких как веронал, фенобарбитал, тиопентал натрия и др., а также является прекурсором для синтеза других лекарственных препаратов, например, ацикловир (противовирусное средство) и высокоселективный HIV-1 ингибитор HEPT (Рисунок 6).

$$O+H$$
 $O+H$ $O+H$

Рисунок 6

Основным способом получения 6-гидроксиурацилов является конденсация малоновой кислоты с замещенными или незамещенными мочевинами в присутствии уксусного ангидрида с использованием в качестве растворителя уксусной кислоты (Схема 55). Авторами [112] было показано, что можно увеличить выход целевых продуктов **107a-f** и сократить время проведения реакции при использовании микроволновой активации.

6-Аминоурацилы выступают в роли ключевых интермедиатов в синтезе пуринов, являющихся частью остова таких лекарственных препаратов как кофеин, пенцикловир, теобромин, теофиллин. Более того, 6-гидрокси- и 6-аминоурацилы находят широкое применение как стартовые молекулы для синтеза биологически значимых конденсированных урацилсодержащих соединений. 6-Аминоурацилы 108a-d могут быть получены в условиях [112], аналогичных 6-гидроксиурацилам 107a-d, с использованием циануксусной кислоты (Схема 56).

$$R_1$$
 N R_2 + HO N R_2 N R_2 N R_2 N R_2 N R_2 N R_2 N R_3 N R_4 N R_4 N R_5 N R_5 N R_5 N R_5 N R_5 N R_6 N

Схема 56

2.6. Получение гетероциклов из группировки тиомочевины

2.6.1 Получение 2,4-дигидро-5-амино[1,2,4]триазол-3-онов

К привилегированным структурным блокам в медицинской химии относятся производные [1,2,4]триазол-3-онов. Среди подобного класса гетероциклов обнаружены соединения, проявившие противоопухолевую [108,113], противогрибковую [114] и антиконвульсантную [115] активность. Авторами [116] была разработана стратегия, позволяющая получать 2,4-дигидро-5-амино[1,2,4]триазол-3-оны из простых 1,3-дизамещенных тиомочевин в мягких условиях (Схема 57).

Схема 57

Реакция протекает через формирование промежуточных продуктов 3-арил-4-(арилимино)-1,3-триазетедин-2-онов 110, которые образуются при взаимодействии тиомочевин 109 с гексахлордиметилкарбонатом (трифосгеном) в присутствии основания, например NaHCO₃, триэтиламина или пиридина. Полученные интермедиаты *in situ* вводятся в реакцию с гидразин гидратом. Несмотря на возможность использовать в качестве субстрата как симметричные, так и не симметричные тиомочевины, с высокими выходами удалось выделить только продукты с ароматическими заместителями, не имеющие стерических затруднений. К тому же в случае несимметричных тиокарбамидов реакция приводит к смеси двух изомерных триазол-3-онов 111а и 111b, причем расположение заместителей зависит от их электрононасыщенности.

Авторами был предложен возможный механизм, согласно которому на первой стадии тиомочевина реагирует с трифосгеном с образованием высокореакционно способного интермедиата, затем в результате внутримолекулярной реакции образуется 4-имино-1,3-триазетедин-2-он. Последующая нуклеофильная атака гидразина приводит к формированию 5-имино-1,2,4-триазолидин-3-она, который в результате протонного сдвига превращается в конечный продукт.

2.6.2. 1,3-Тиазолидин-2- имины из эпихлоргидрина и тиомочевин

Еще одним способом получения азот- и серосодержащих гетероциклов является циклизация тиомочевин 112 с эпихлоргидрином 113. Набор 1,3-тиазолидин-2- иминов 114а, 114b был получен авторами [117] в результате присоединения эпихлоргидрина по тиоуреидной группировке, катализируемого трифлатом иттербия (Схема 58). Как и в случае трехкомпонентной реакции тиомочевин с трифосгеном и гидразин гидратом, взаимодействие с эпихлоргидрином не приводит к образованию 1,3-тиазолидин-2- иминов в случае алифатических тиокарбамидов. В случае несимметричных ароматических исходных продуктов, целевые 1,3-тиазолидин-2-имины могут быть получены в виде 2 изомеров 114а, 114b, отличающихся положением заместителей. С высокой региоселективностью реакция протекала для субстратов с только одним алифатическим заместителем.

2.6.3. Получение тиазол-2-иминов.

Азот- и серосодержащий пятичленный цикл тиазол-2-имина встречается в остовах соединений с различной биологической активностью, и поэтому методы его получения все больше привлекают внимание исследователей. Тиазол-2-иминовый фрагмент **115a-g** может быть легко получен на базе тиокарбамидной группировки путем взаимодействия с различными α-бромарилкетонами [118] (Схема 59).

					Выход, %:
R ₁ =	= Ph	$R_2 = Ph$	$R_3 = Ph$	а	92
·	Bn	Ph	Ph	b	93
	4-MeOPh	4-MeOPh	Ph	С	94
	4-MeOPh	4-MeOPh	4-BrPh	d	93
	4-CIPh	4-CIPh	Ph	е	91
	4-CIPh	4-CIPh	4-BrPh	f	90
	Ph	Ph	4-BrPh	g	91
			Схема 59		

2.6.4. Взаимодействие с этилбромоацетатом.

Известны примеры синтеза конъюгатов иминотиазолидин-4-онового цикла бициклических терпеноидов. Авторами [119] были получены иминотиазолидиноны, включающие в остов монотерпеновый камфорный фрагмент 117. Для получения целевых продуктов тиосемикарбазон (+)-камфоры 116 вводился в реакцию с этиловым эфиром бромуксусной кислоты при кипячении в этаноле в присутствии ацетата натрия (Схема 60). Синтезированный конъюгат 117 использовался авторами ДЛЯ изучения формилирования данной гетероциклической системы.

$$H_2$$
N H_2 N H_3 H_4 H_5 H_4 H_5 H_5 H_6 H_7 H_8 H

Схема 60

Ранее тем же научным коллективом была изучена реакция этилбромоацетата с семикарбазоном другого монотерпеноида (R)-пулегола [120] **118**. Взаимодействие с этиловым эфиром бромуксусной кислоты, проводимое в тех же условиях, сопровождалось внутримолекулярной циклизацией и приводило к формированию гексагидроиндазола **119**, соединенного с тиазолидин-4-оновым фрагментом (Схема 61).

Схема 61

Иминотиазолидиноновые производные **121а-b** были получены на базе природных бициклических соединений кумаринов (Схема 62). Для синтезированных гетероциклических конъюгатов была изучена противоопухолевая активность в отношении клеточной линии аденокарциномы молочной железы МСГ-7 [121].

Выход, % R = Me **a** 85
Ph **b** 82

Схема 62

Применение в синтезе гомологичного этилбромопропионата также возможно. Тиазинан-4-оны **123а-b** были получены из тиоуреидных производных сульфаниламидов **122a-b** для изучения их антидиабетических свойств [122] (Схема 63).

Схема 63

Таким образом, из представленного литературного обзора видно, что существует большое количество методов, позволяющих получать гетероциклические фрагменты на основе первичной аминогруппы. Возможно получение алифатических фрагментов, как незамещенных, так и содержащих в кольце гетероатомы и заместители. С хорошими выходами можно получать алифатические пяти-, шести- и 7-членные циклы. Также широко распространен синтез ароматических гетероциклов, производных пиррола. Изучены пути получения ароматических гетероциклов, содержащих более одного гетероатома: имидазолов, оксазолов, триазолов, тетразолов и др. Синтетические пути до сих пор активно совершенствуются: изучается влияние различных катализаторов, кислотно-основных, на основе переходных металлов, используется микроволновая активация, синтез на подложке. Синтез различных азотистых гетероциклов на данный момент является актуальной задачей, в связи их широкой областью применения в ассиметрическом синтезе и координационной химии. Важно отметить, что медицине, модификация первичной аминогруппы до соотвествущего иминопроизводного или получение на основе первичного амина фрагмента мочевины/тиомочевины открывает широкий ряд новых превращений, позволяющих получать гетероциклические соединения различного строения (рисунок 7).

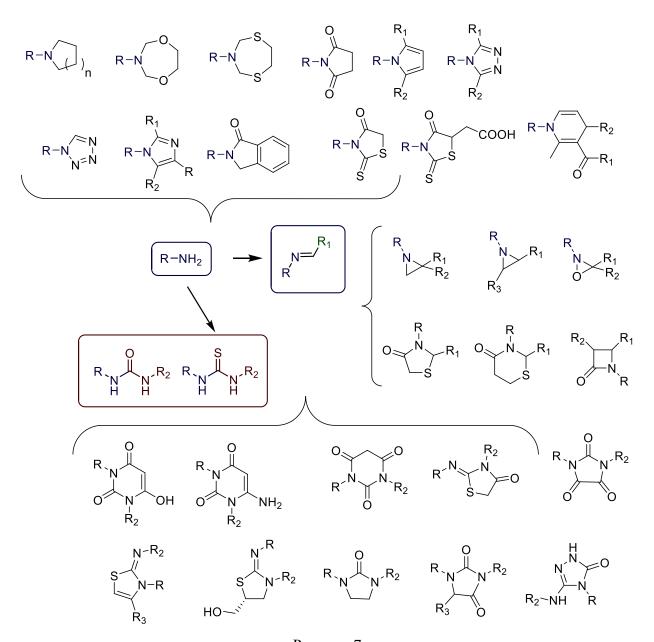


Рисунок 7

В тоже время стоит отметить, что использование соединений природного ряда, в частности терпенового, в качестве исходных структурных блоков в синтезе производных, содержащих различные гетероциклические фрагменты, изучено крайне мало. По видимому, это связано как с низкой доступностью производных, содержащий первичную аминогруппу, так и со сложностью проведения экспериментов с соединениями природного происхождения.

3. Обсуждение результатов

Природные соединения сыграли и продолжают играть выдающуюся роль в создании новых лекарств и развитии фармацевтической промышленности во всем мире [123,124]. Обезболивающие препараты на основе морфина из опийного мака, сердечно-активные препараты из гликозидов дигиталиса, противовоспалительные средства, созданные в результате изучения стероидных гормонов, антибиотики и многие другие – перечень лекарств, созданных на основе, как природных соединений, так и их производных и аналогов, включает около 50 % всех известных на сегодня медицинских препаратов [123, 124]. К числу природных веществ, представляющих особую значимость в качестве стартовых платформ, относятся соединения терпенового ряда, имеющие в своем остове первичные аминогруппы. Химические модификации аминогруппы таких соединений могут приводить к созданию фармакологически ценных библиотек новых агентов, имеющих различные азотсодержащие фрагменты. В то же время, коммерчески доступных веществ терпенового ряда, имеющих первичную аминогруппу практически нет. Ввести в остов терпенового соединения первичную аминогруппу можно восстановлением оксима соотвествующего природного кетона; однако данный двухстадийный синтез зачастую проходит с низким выходом или сопряжен с получением смеси изомеров. В тоже время, взаимодействием гидразингидрата с доступными бициклическими кетонами каркасного строения можно легко и с отличными выходами синтезировать гидразоны, первичная аминогруппа которых будет вступать в реакции, присущие классическим аминам.

В представленной работе в качестве исходных блоков для дальнейших химических модификаций были использованы гидразоны энантиомерно чистых бициклических монотерпеноидов (+)-камфоры и (-)-фенхона и коммерчески доступное производное смоляной кислоты — (+)-дегидроабиетиламин. Выбор объектов исследования обусловлен значительным заделом в области химических трансформаций указанных соединений терпенового ряда и широким спектром биологической активности, присущих соединениям, содержащих фрагменты каркасных терпеноидов и смоляных кислот (Рисунок 8).

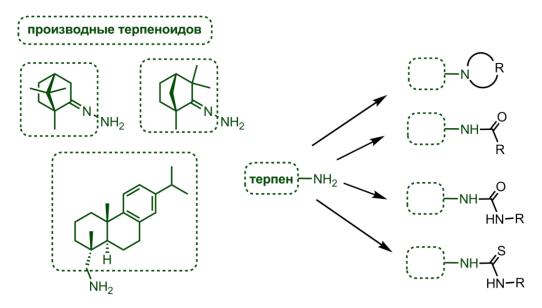


Рисунок 8

3.1. Химические трансфорации камфоры, фенхона и дегидроабиетиламина

3.1.1. Химические трансформации камфоры и фенхона

Бициклические монотерпеноиды широко распространены в природе и, как правило, обладают высокой оптической чистотой. Не удивительно, что они нередко рассматриваются в качестве ценных исходных веществ для синтеза хиральных лигандов или как синтоны в асимметрическом синтезе [127]. Биологическая активность, особенно противовирусная, производных данного класса соединений систематически изучена в течение последних лет в отделе медицинской химии НИОХ СО РАН. Так, серия работ посвящена изучению активности в отношении вируса гриппа иминопроизводных камфоры, показано, что синтезированные на основе тиосемикарбазона (+)-камфоры замещенные тиазолы, проявляют активность в отношении вируса осповакцины в микромолярном диапазоне; соединения, синтезированные на основе 10-камфора-сульфокислоты и борнеола, показали высокую эффективность в качестве ингибиторов входа вирусов Марбург и Эбола [128–130].

Развивая поиск новых эффективных противовирусных агентов, стартовыми молекулами для синтеза нами были выбраны каркасные бициклические терпеноиды (+)-камфора и (-)-фенхон. На первом этапе работы из камфоры и фенхона при взаимодействии с гидразин гидратом в присутствии уксусной кислоты были получены гидразоны 124 и 125 соответственно (схема 64). Соединения 124 и 125 были синтезированы по известным методикам [131] с отличными выходами 97-98%. Наличие первичного атома азота в остове дает широкие возможности модификации по этой функциональной группе.

Схема 64

На основе данных гидразонов нами был получен набор новых гетероциклических производных. Так, было осуществлено взаимодействие гидразонов 124 и 125 с различными дигалогеналканами и о-дибромксилолом. Реакции представляют собой последовательное нуклеофильное присоединение, в результате чего происходит замыкание цикла. Реакции проводились при кипячении в ацетонитриле с добавлением углекислого калия. С использованием данного подхода нами были синтезированы и очищены методом колоночной хроматографии соединения, содержащие пирролидиновый 126а и 127а, пиперидиновый 126b и 127b, азепановый 126c и 127c, и изоиндолиновый 126d и 127d фрагмент рядом с иминогруппой (схема 65).

Схема 65

Ранее в литературе были описаны методы синтеза насыщенных N-гетероциклов на основе первичной аминогруппы в аминопроизводных терпеноидов [12], однако использование в подобных реакциях гидразонов ранее нами не было обнаружено. Описаны реакции 1-аминопирролидина, 1-аминопиперидина и 1-амино-азепана [132] с кетонами и альдегидами [133], приводящие к соединениям, содержащим соответствующие N-гетероциклы. Указанные аминогетероциклы являются коммерческими реактивами, однако стоимость данных соединений достаточно высока. С использованием разработанного нами метода, синтез гетероциклических производных на основе гидразонов проходит с хорошими выходами и использованием коммерчески доступных реагентов.

Для получения 1,5,3-дитиазепанового фрагмента в соединениях **128**, **129** была применена реакция конденсации формальдегида, 1,2-этандитиола и гидразонов **124**, **125** (схема 66). Реакция проводилась при комнатной температуре в хлороформе с добавлением 5 мольных процентов катализатора $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$. Синтезы соединений, содержащих 1,5,3-дитиазепановые фрагменты, на основе первичных аминов описаны ранее в работе [50]. В тоже время, применение гидразонов в качестве исходных соединений также ранее не было описано.

Для 1,5,3-дитиазепана **128** нам удалось получить кристалл, пригодный для проведения рентгеноструктурного анализа, структура приведена на рисунке (Рисунок 9).

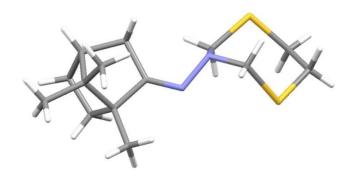


Рисунок 9

В соответствии с поставленной в данной работе целью, нами была синтезирована библиотека соединений, принадлежащих к классу N-ацилгидразонов. Соединения **130а-g** включают в свой остов 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептановый структурный блок и разнообразные заместители при атоме азота, в том числе алифатические, ароматические и гетероароматические (схема 67). Следует отметить, что N-ацилгидразоновая группировка является привилегированной структурой в медицинской химии. Она может быть распознана большим количеством различных рецепторов, что приводит к широкому спектру фармакологической активности [134].

Схема 67

Для получения соединений **130а-b** были проведены реакции с уксусным и трифторуксусным ангидридами. Для синтеза соединений **130d-g** гидразон камфоры вводился в реакцию с хлорангидридами соответствующих кислот. Все полученные соединения очищены перекристаллизацией из смеси гексан/этилацетат и выделены в виде индивидуального изомера с (*E*)-конфигурацией заместителей при кратной связи C=N. Их структура подтверждена данными ЯМР и масс-спектроскопии, также для соединения **130f** на рисунке 10 представлены данные рентгеноструктурного анализа.

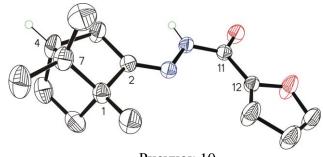


Рисунок 10

С целью выявления влияния расположения метильных групп в остове каркасного фрагмента на биологические свойства агентов, далее нами была синтезирована библиотека производных на основе монотерпеноида фенхона. Проводилась реакция между гидразоном фенхона 125 и хлорангидридами соответствующих кислот в присутствии триэтиламина при комнатной температуре. В результате были выделены в индивидуальном виде с помощью перекристаллизации N-замещенные гидразоны 131а-g (схема 68).

Схема 68

Следует отметить, что все соединения **130а-g** обладают оптической активностью и являются левовращающими, то есть имеют знак (-). Чтобы определить влияние стереохимии 1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гептанового фрагмента на противовирусные свойства, мы синтезировали соединение **132**, аналог N-бензоилгидразона камфоры **130d**. Синтетическая Схема 69 аналогична схеме получения соединения **130d**, но в качестве исходной молекулы выступала L-(-)-камфора.

Схема 69

Конъюгаты монотерпеноидов и более сложных азотсодержащих гетероциклических систем представляют интерес ДЛЯ медицинской химии. Выбор гетероциклических изоиндольных заместителей был обусловлен высоким биологическим потенциалом данного типа остовов. Изоиндолы и их гетероаннелированные производные проявили разнообразную биологическую активность [135,136]. Например, производные изоиндола проявили антибактериальную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий [137,138], также для них были показаны значительные противовирусные свойства [139]. Нами в представленной работе были синтезированы конъюгатов природных монотерпеноидов камфоры и фенхона с эпоксиизоиндолами, содержащими карбоксильную функцию.

Использованные в данной работе эпоксиизоиндолы, были синтезированы по схеме 70 коллегами из РУДН г. Москва под руководством Зубкова Ф.И. и предоставлены нам для проведения дальнейших трансформаций.

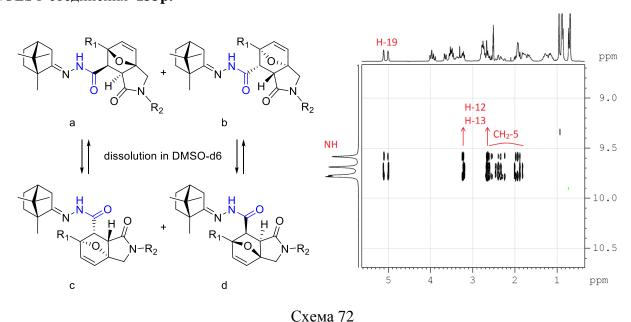
$$\begin{array}{c} O \\ O \\ + \\ H_2N \end{array} \begin{array}{c} N-R \\ NaBH_4 \\ EtOH \\ R-N \end{array} \begin{array}{c} O \\ O \\ R-N \end{array} \begin{array}{c} O \\ O \\ R-N \end{array} \begin{array}{c} O \\ O \\ R-N \end{array}$$

Схема 70

Следует упомянуть, что указанные карбоновые кислоты являлись кристаллическими веществами, практически нерастворимыми в большинстве органических растворителей, таких как хлороформ, этанол, этилацетат. Этот факт затруднял получение ацилгидразонов на их основе с использованием классических методов активации карбонильной группы под действием SOCl₂, POCl₃ или оксалил хлорида. По той же причине попытки использования дициклогексилкарбодиимида, СВІ и других конденсирующих агентов для пептидного синтеза не увенчались успехом. Нами были подобраны условия, позволяющие селективно получать Nзамещенные ацилгидразоны, содержащие в своём остове одновременно фрагменты камфоры и производных изоиндола. Наиболее эффективный метод синтеза включал в себя реакцию карбоксильной группы с этилхлороформиатом в присутствии триэтиламина с последующим введением *in situ* в реакцию гидразонов камфоры и фенхона 124 и 125 Предложенный подход позволял выделять целевые соединения 133а-и с выходами 70-83%. Так как реакция протекает между оптически активной (+)-камфорой или (-)-фенхоном и рацемической смесью соответствующих кислот, в результате во всех случаях образовывалась смесь диастереомеров. Разделить диастереомеры колоночной хроматографией оказалось невозможным из-за их близких факторов удерживания, поэтому для последующих биологических исследований эти вещества использовались в виде смеси диастереомеров.

Синтезированные таким образом образцы **133а-и** обладали исключительно сложными спектрами ЯМР. В этой связи значительный объем усилий был затрачен на установление строения полученных соединений. Структура веществ **133а-и** была уточнена с использованием

комбинации 1D и 2D-методов ЯМР-спектроскопии (COSY, TOCSY, NOESY, HSQC, HMBC и HSQC-COSY), а в случае соединений 133n и 133p — дополнительно с помощью рентгеноструктурного анализа. Как отмечалось выше, спектры 1 H ЯМР N-ацилгидразонов 133a-и чрезвычайно сложны. Это связано с тем, что в ДМСО- d_6 при комнатной температуре растворы веществ 133a-и представляют собой смеси четырех изомеров, два из которых (а и б, см. Схема 72) представляют собой диастереомеры, а два других (с и d) являются ротамерами по амидному фрагменту. Все четыре изомера имеют (E)-конфигурацию гидразонового фрагмента, что было установлено на основе 2D экспериментов NOESY, 1 H- 15 N HSQC и HMBC. В частности, этот вывод подтверждает тот факт, что в соответствующих спектрах NOESY присутствуют интенсивные пОе кросс-пики между NH-группой и CH₂-группой фрагмента камфоры. Описанные эксперименты были проведены для пар диастереомеров 133p, 133q и 133r. На схеме 72 отображены структурные изомеры полученных N-ацилгидразонов и фрагмент спектра NOESY соединения 133p.



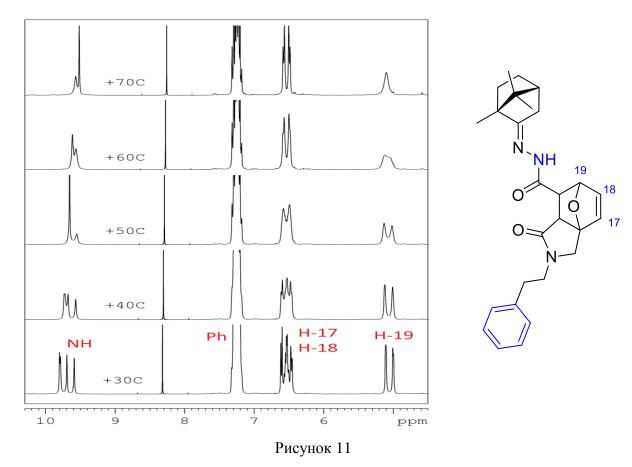
представляют собой 2 пары ротамеров относительно амидного фрагмента $\mathbf{a} \leftrightharpoons \mathbf{c}$ и $\mathbf{b} \leftrightharpoons \mathbf{d}$, находящихся в динамическом равновесии. Для однозначного подтверждения этого факта для соединения **133р** были проведены динамические эксперименты в датчике ЯМР спектрометра в температурном диапазоне от 30 до 110°C (Рисунок 11). Было продемонстрировано, что при

Как уже было упомянуто, при комнатной температуре в ДМСО гидразоны 133а-и

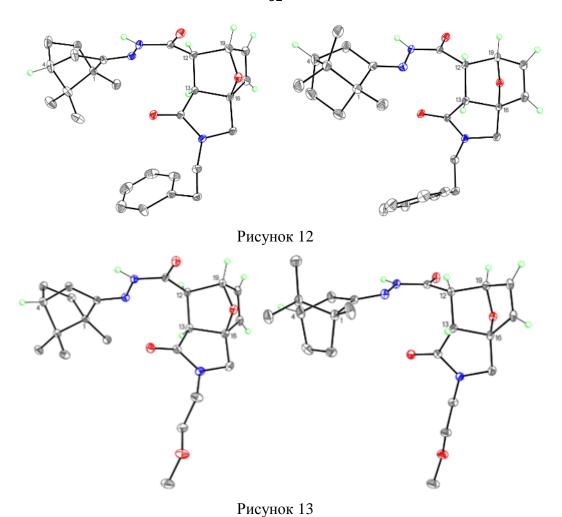
превращается в двойной набор сигналов, что является доказательством взаимного превращения

температурах выше 50-60°C набор сигналов от четырёх веществ в спектрах ¹Н ЯМР

ротамеров а ≒с и b ≒ d при изменении температуры.



Несмотря на различные заместители у циклического атома азота, соединения **133р** и **133n** являются изоструктурными и кристаллизуются в хиральной моноклинной пространственной группе P21 с четырьмя кристаллографически независимыми молекулами в элементарной ячейке. Однако эти четыре независимых молекулы представляют собой два разных диастереомера с конфигурацией асимметрических центров соответственно 1R, 4R, 3aR, 6S, 7R, 7aS и 1R, 4R, 3aS, 6R, 7S, 7aR в соотношении 2 : 2. Следовательно, кристаллы **133р** и **133n** (и, вероятно, все другие соединения этого ряда) представляют собой хиральные конгломераты. Повидимому, агрегированию молекул в димеры способствует формирование прочных водородных связей между различными диастереомерами. РСА дополнительно подтвердил также, что все изомеры соединений **133р** (Рисунок 12) и **133n** (Рисунок 13) имеют (*E*)-конфигурацию относительно двойной связи N=C.



Формирование хирального конгломерата позволяет объяснить тот факт, что мы не смогли разделить диастереомеры а и в путем перекристаллизации смесей из системы гексанэтилацетат (а также из многих других систем растворителей). Полученная выше структурная информация будет необходима нам для детального анализа и объяснения биологической активности в последующих работах.

Для ацилгидразонов **133g** и **133t** также удалось вырастить кристаллы, пригодные для PCA (Рисунок 14).

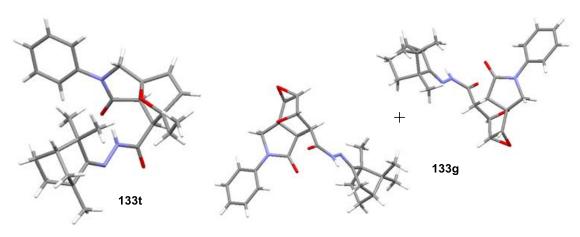


Рисунок 14

Таким образом, в результате химических модификаций гидразонов камфоры и фенхона, нам удалось получить значительную библиотеку производных каркасных монотерпенов, включающую ранее не описанные N-гетероциклические фрагменты и N-ацилгидразоны различного строения. Для соединений, содержащих оксоиндольные фрагменты, проведена значительная работа по выяснению строения полученных веществ.

3.1.2. Химические трансформации дегидроабиетиламина

Следующим объектом химических модификаций в данной работе являлся дегидроабиетиламин – производное дегидроабиетиновой кислоты (Рисунок 15), содержащейся в живицах хвойных растений относящихся к родам *Pinus, Picea, Abies и Larix*. Особенно высоким содержанием ДАК (71 %) отличается живица ели *Picea obovata* [140].

$$(+)$$
-дегидроабиетиламин (ДГААм) $(+)$ -дегидроабиетиновая кислота (ДАК)

Рисунок 15

В англоязычной литературе дегидроабиетиламин известен под названием «лиламин» и включен в список соединений, являющийся важными строительными блоками в медицинской химии. Азометины (основания Шиффа), полученные на основе дегидроабиетиламина и производных бензальдегида, проявляют бактерицидную активность отношении Staphyllococcus aureus, Bacillus subtilus, Escherichia coli [141]. В последние годы было обнаружено, что гидрохлорид дегидроабиетиламина проявляет высокую цитотоксичность на ряде раковых клеток [142]. Было показано, что ДГААм показывает высокую ингибирующую эффективность избирательно уничтожать клетки меланомы путем уменьшения уровня клеточной пролиферации и увеличения апоптоза [143]. Цитотоксический эффект и механизм апоптоза производного, полученного из ДГААм и п-трифторметилбензальдегида, изучен на клетках карциномы SMMC-7721 [144]. Амиды на основе ДГААм проявляют выраженную цитотоксическую активность [145], изучена активность производных дегидроабиетиламина в качестве ингибиторов ацетилхолинэстеразы [146].

Анализ литературных данных по химическим превращениям ДГААмина показал, что ранее были описаны разнообразные амиды и иминопроизводные, получены производные, содержащие заместители в ароматическом кольце. Однако ранее в литературе не были описаны синтезы гетероциклических производных на основе первичной аминогруппы.

Для получения алифатических пяти, шести, и семичленных азотистых гетероциклов проводилась циклизации дегидроабиетиламина **20** c алифатическими реакция дигалогеналканами различного строения. Было показано, ОТР при взаимодействии дегидроабиетиламина 20 с 1,4-дибромбутаном образуется соединение 134а, содержащее пирролидиновый фрагмент, при взаимодействии с 1,5-дибромпентаном – соединение 134b, содержащее пиперидиновый фрагмент, а при взаимодействии с 1,6-дибромгексаном – При кипячении бис-(2-бромэтилового) эфира в ацетонитриле с дегидроабиетиламином 20 получено морфолин-содержащее производное 134d (Схема 73). По данным ХМС спустя 5-6 часов кипячения в реакционной не наблюдается исходного амина, конверсия является полной. Выход продуктов существенно снижается после очистки колоночной хроматографией.

Схема 73

Механизм получения пиперидинового, пирролидиного, азепанового и морфолинового фрагментов включает в себя последовательное нуклеофильное замещение двух атомов галогена, в результате которого происходит гетероциклизация по атому азота соединения **20**. Нами было показано, что проведение реакции с использованием микроволновой активации при температуре 110°C позволяет существенно сократить время реакции – с 4-5 часов до 1 часа.

По аналогии с предыдущими превращениями, ожидалось, что взаимодействие ортодибромксилола с дегидроабиетиламином в тех же условиях (кипячение в ацетонитриле) будет приводить к образованию соединения **135**. Однако нами наблюдалось образование в смеси еще одного соединения, имеющего молекулярный пик М⁺ 385. Возможно, что при проведении реакции в данных условиях, происходит ароматизация с образованием соединения **136** (Рисунок 16). Выделить в индивидуальном виде из реакционной смеси соединения **135** и **136** не удалось.

Chemical Formula: C₂₈H₃₇N Molecular Weight: 387,60

Chemical Formula: C₂₈H₃₅N Molecular Weight: 385,58

Рисунок 16

Проведение данной реакции в условиях, предложенных в работе [147], привело, в качестве основного продукта, к соединению **137**, содержащему изоиндолиноновый фрагмент, выделенному нами методом колоночной хроматографии (Схема 74).

Схема 74

Строение полученного изоиндолинона **137** было полностью подтверждено по данным анализов ЯМР 1 Н, 13 С и хромато-масс спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР наблюдаются характерные сигналы для изоиндолинонового заместителя: в ПМР проявляются протоны при атоме углерода C(28) в виде АВ-дублетов (δ = 4.45 и 4.49, 2 Ј=16.8) и наблюдаются 4 сигнала несимметричной ароматической системы. В ЯМР 13 С наблюдается сигнал C(21) при 169.94 м.д. соответствующий амидной карбонильной группе. В хромато-масс спектрах проявляется пик молекулярного иона с M^{+} =401, который соответствует брутто-формуле продукта **137**, включающей атом кислорода. Примеров получения изоиндолинонов в одну стадию из первичного амина и орто-дибромксилола в литературе нами найдено не было.

Предположительно, изоиндолиноновый фрагмент образуется вследствие окисления продукта реакции перекисями диоксана. Для подтверждения данной гипотезы были проведены модельные реакции бензиламина и о-дибромксилола в различных условиях. Было показано, что в отсутствии окислителя в системе идет образование изоиндолинового и изоиндольного фрагментов, а при добавлении различных окислителей в реакционной смеси происходит

образование кислородсодержащих продуктов - изоиндолинонов и фталимидов. В таблице 1 указаны условия и процентное содержание гетероциклических продуктов в смеси по данным ГХМС.

Условия/Продукты	<u> </u>	} √(())	\$-N-S-	
диоксан (очищ.), NaOH, комнатная t ^o , 3 ч.	94,5%	5,5%	-	-
диоксан/ H_2O_2 , NaOH, комнатная t^o , 3 ч.	31,8%	8,7%	9,4%	6,9%
диоксан, $KMnO_4/Al_2O_3$, NaOH, комнатная t^o , 3 ч.	43,8%	6%	16,4%	17,6%

Таблица 1. Процентное содержание продуктов в смеси по данным ГХМС

Исходя из полученных данных, можно предположить механизм для реакции дегидроабиетиламина и о-дибромксилола, включающий изначально образование изоиндолинового фрагмента и последующее его окисление в реакционной смеси. Эта версия также согласуется с тем фактом, что доля продукта 137 в реакционной смеси увеличивается при длительном стоянии, а при дополнительной очистке диоксана от перекисей на Al_2O_3 продукта не наблюдается.

Для получения соединения 138, включающего в остов пиррольный фрагмент, нами проводилась дегидроабиетиламина диметокситетрагидрофураном. реакция Была использована методика проведения синтеза без растворителя применением c монтмориллонитовой глины К-10 в качестве катализатора. Нагревание реакционной смеси до $100~^{0}$ С в течение 30 минут привело к селективному образованию продукта **138** (Схема 75).

Схема 75

Как уже отмечалось в литературном обзоре, описание синтеза диокса- и дитиазепанов появилось сравнительно недавно. В настоящее время данный класс соединений вызывает интерес исследователей в связи с широким спектром возможностей для их применения. Для получения 1,5,3-дитиазепанового фрагмента нами была применена реакция конденсации формальдегида, 1,2-этандитиола и дегидроабиетиламина 20. Реакция проводилась при комнатной температуре в хлороформе с добавлением 5-10 мольных % катализатора Sm(NO₃)₃*6H₂O с образованием соединения 139 (Схема 76). Выбор катализатора обусловлен исследованиями, приведенными в статье [50]. Также была показана возможность проведения данной реакции с использованием каталитических количеств CoCl₂.

Схема 76

По аналогии с предыдущей реакцией, нами была предложена синтетическая (Схема 77), позволяющая получить 1,5,3-оксатиазепановый фрагмент **140** на основе первичной аминогруппы. Данный класс соединений ранее в литературе не был описан.

Схема 77

Для трехкомпонентной конденсации аминов, фомальдегида и 1,2-дитиола известен катализ солями переходных и редкоземельных металлов [50,138]. На модельной реакции формальдегида, 2-меркаптоэтанола и 3-диэтиламинопропиламина нами было изучено влияние $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$, $CoCl_2$, $CuCl_2$, $AgNO_3$, $Ni(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$, $ZnCl_2$, $Yb(NO_3)_3$ и $SnCl_4$ на процентное содержание целевого продукта в реакционной смеси. Указанные соли переходных и редкоземельных металлов были добавлены в реакционную смесь в количестве 5 мольных %, конверсию отслеживали с помощью ГХМС спустя 20 часов. Во всех образцах был зафиксирован основной продукт с молекулярным ионом $M^+ = 232$, соответствующий целевому оксатиазепановому производному. Процентное содержание целевого вещества в реакционной смеси для всех опытов указано в таблице 2.

катализатор

Реагенты и условия: 3-диэтиламинопропиламин, 0.0143 моль;/формальдегид/2-меркаптоэтанол = 1:2:1; катализатор (5 мол %); к.т., CHCl₃, 20 ч

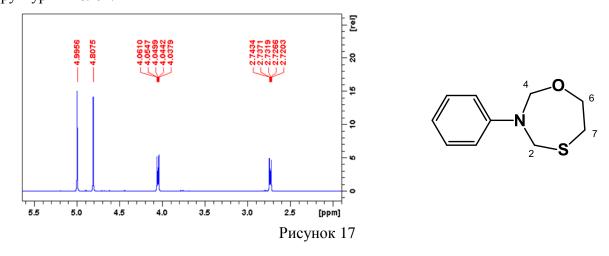
Таблица 2. Подбор катализатора для получения 1,5,3-оксатиазепанов

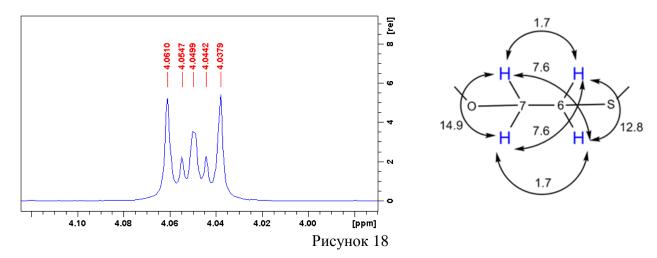
Наибольшее процентное содержание целевого гетероциклического продукта по данным ГХМС было зафиксировано при использовании 5 мольных % $Sm(NO_3)_3 \cdot 6H_2O$ (96%), $Yb(NO_3)_3$ (92%) и $CoCl_2$ (91%). В дальнейших опытах нами были использованы оптимальные условия с использованием нитрата самария (III) в качестве катализатора.

Нами был получен набор 1,5,3-оксатиозапанов с различными алифатическими, ароматическими и гетероароматическими заместителями у атома азота. Было показано, что взаимодействии первичных аминов, 2-меркаптоэтанола и формальдегида селективно происходит образование ранее не описанного 1,5,3-оксатиазепанового фрагмента. Соединения **142а-1** выделены в индивидуальном виде с хорошими выходами 60-85% (Схема 78).

Схема 78

Строение полученных соединений подтверждено при помощи ЯМР спектроскопии. В спектрах ЯМР ¹Н наблюдается 4 сигнала оксатиазепановой системы (Рисунок 17): синглетные сигналы протонов 2 и 4 и мультиплететные сигналы 6 и 7. Для почти всех полученных соединений химсдвиги располагаются в узком диапазоне значений: протоны у атома С4 - в области δ 4.26-4.36 м.д., сигналы протонов у С2 в области δ 4.05-4.23 м.д., а сигналы протонов 6 и 7 в области б 3.90-4.05 м.д. и б 2.71-2.95 м.д. соответственно. Исключением является 3-фенил-1,5,3-оксатиазепан 142і, у которого сигналы 2 и 4 смещены в более слабое поле вследствие влияния ароматического заместителя у атома азота. Также характерной является форма мультиплетов 6 и 7, обусловленная константами спин-спинового взаимодействия, указанными (Рисунок 18). Таким образом, сигналы оксатиазепановой системы легкоузнаваемыми и легкоотличаемыми от других сигналов протонов в спектрах ПМР, что облегчает задачу идентификации и определения строения соединений, содержащих данный структурный блок.





Впервые нами была предпринята попытка получить 1,5,3-оксатиазепановый фрагмент на основе первичной аминогруппы соединения, имеющего природный остов. Реакция ДГААм, 2-меркаптоэтанола и формальдегида проводилась в хлороформе при комнатной температуре в присутствии 5-10 мольных % нитрата самария. Соединение **143** выделено в индивидуальном виде, структура подтверждена методами ¹Н и ¹³С ЯМР спектроскопии.

Схема 79

Группировка мочевины и тиомочевины присутствует В структуре лекарственных препаратов. Мочевина и ее производные играют ключевую роль в медицинской химии и разработке лекарственных препаратов благодаря возможности карбамидной функции формировать стабильные водородные связи с белками и мишенями рецепторов. Такие взаимодействия мишень-молекула обуславливают специфическую биологическую активность и свойства. Взаимодействием дегидроабиетиламина 20 с изоцианатами и изотиоцианатами были соответствующие мочевины и тиомочевины (Схема 80). были выбраны с различными заместителями алифатическими изотиошианаты Реакция проводилась при кипячении в хлороформе с обратным ароматическими. холодильником. Все соединения были очищены колоночной хроматографией и выделены в индивидуальном виде с хорошими выходами 73-90%. Все полученные соединения **144a-145d** были выделены впервые и ранее в литературе не описаны.

Схема 80

По аналогии с предыдущей реакцией проведено взаимодействие дегидроабиетиламина с диизоцианатами (схема 81). Получены производные, включающие в остов два фрагмента дегидроабиетиламина и две группировки мочевины, соединенные линкером. Реакция проводилась в условиях, аналогичных указанным на схеме выше, выходы бисмочевин **146а-с** составили 80-90%. Все полученные вещества выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии, структуры подтверждены методами ¹Н и ¹³С ЯМР и масс-спектроскопии.

Схема 81

Синтезированные соединения **145а-d** представляют интерес не только с точки зрения изучения их биологической активности, но и с точки зрения возможностей проведения дальнейших трансформаций. Фрагмент тиомочевины открывает широкие возможности для получения на ее основе различных гетероциклических структурных блоков. Тиомочевины **145а-d** были введены в реакцию с этилбромоацетатом, что привело к образованию соединений **147a-d**, принадлежащих к классу 2-иминотиазолидин-4-онов. Реакция проводилась при кипячении в ацетонитриле с добавлением углекислого калия в течение 3 часов, в результате чего происходило селективное формирование 2-иминотиазолидин-4-онов с выходами 70-95%. Под действием реагента Лавессона амидный фрагмент 2-иминотиазолидин-4-онов **147a-c** был превращен в тиоамидный, в результате чего были получены 2-иминотиазолидин-4-тионы **148a-c** с с выходами 70-82% (Схема 82).

Для получения различных гетероциклических продуктов исходный дегидроабиетиламин 20 вводился последовательно в реакции с изотиоцианатами и с этилбромоацетатом, причем в зависимости от добавления реагентов были получены разные классы гетероциклических производных - 2-иминотиазолидин-4-оны 147a-d и 2-тиоксоимидазолидин-4-оны 150a-c. Для получения 2-тиоксоимидазолидин-4-онов 150a-c сначала проводилась реакция алкилирования дегидроабиетиламина этилбромоацетатом с образованием соединения 149. Затем при кипячении соединения 149 с различными изотиоцианатами происходило образование соответствующих 2-тиоксоимидазолидин-4-онов 150a-c (схема 83).

Схема 83

В последние годы роданины стали крайне важными структурными гетероциклическими блоками в области медицинской химии. Путем трехкомпонентной конденсации дегидроабиетиламина, сероуглерода и малеинового ангидрида было получено производное **151**, включающее в остов роданиновый цикл и карбоксильную функцию (Схема 84).

Выход 70%

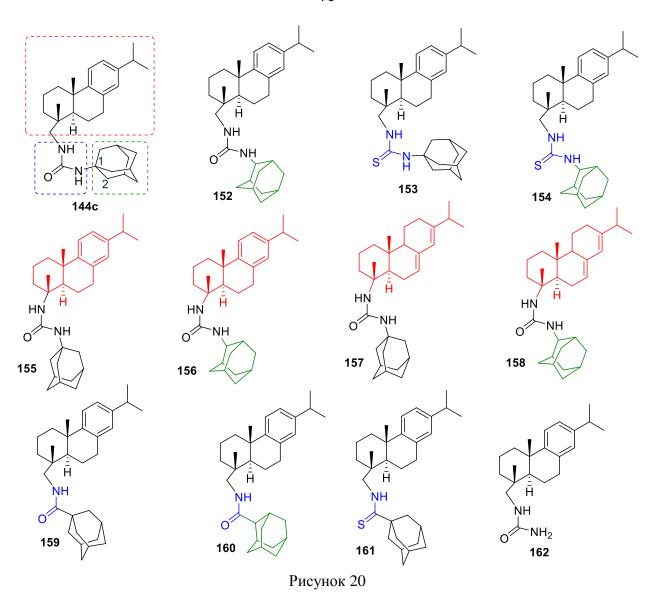
Схема 84

По результатам биологического скрининга в отношении фермента TDP1, результаты которого более подробно изложены в главе 3.2.2., наиболее перспективным соединением оказалось **144c**. Соединение обладает определенным набором свойств, среди которых ингибирование TDP1 в субмикромолярных концентрациях, низкая токсичность по отношению к клеточным линиям, а также способность усиливать цитостатические свойства противопухолевого препарата темозоломида в опытах как *in vitro*, так и *in vivo*. Данный набор характеристик делает соединение **144c** крайне перспективным кандидатом для дальнейших

исследований. В связи с этим, нами была поставлена задача синтезировать набор близких структурных аналогов мочевины **144c** для изучения связи структура-активность. Дизайн целевых производных представлен на рисунке 19 и включает в себя замену уреидного линкера, дитерпеновой и адамантановой частей.

Рисунок 19

В результате проделанной работы были синтезированы и описаны физико-химическими методами соединения **152-162**, изображенные на рисунке 20. Для изучения зависимости структура-активность нами варьировалась терпеновая часть молекулы, каркасная адамантановая и соединяющий их линкер. В качестве альтернативных терпеновых блоков были использованы нордегидроабиетиновый и норабиетиновый. Также в синтезированной библиотеке присутствуют 2 вида каркасных фрагментов — 1-адамантановый и 2-адамантановый. В качестве линкеров были испробованы группировки мочевины, тиомочевины, амидный и тиоамидный.



Для получения соединения **152** дегидроабиетиламин **20** вводился в реакцию с 2-адамантил изоцианатом. Указанный изоцианат получен на основе гидрохлорида 2-адамантанамина под действием трифосгена в присутствии гидрокарбоната натрия в хлористом метилене. 1-Адамантил-изотиоцианат получен на основе 1-адамантан-амина при кипячении с фенилизотиоцианатом в сухом толуоле. 2-Адамантилизотиоцианат был синтезирован из 1-аданантанамина под действием сероуглерода в присутствии DMAP и Boc₂O. Получение целевых соединений **153, 154** проводилось в хлороформе при комнатной температуре, продукты выделены в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии (Схема 85).

соединений, получения

включающих в остов нордегидроабиетиновый норабиетиновый структурные блоки, была предложена синтетическая схема, изображенная на схеме 86. Соединения 155-158 были получены по литературным методикам с использованием коммерчески доступных абиетиновой и дегидроабиетиновой кислот. На первой стадии взаимодействия исходных кислот с тионилхлоридом были получены соответствующие хлорангидриды. Из хлорангидридов под действием NaN3 были получены азиды абиетиновой и дегидроабиетиновой кислот, которые при нагревании претерпевают перегруппировку Курциуса. В результате перегруппировки происходит образование изоцианатов норабиетиновой и нордегидроабиетиновой кислот, отличающихся от исходных молекул на одну метиленовую группу. Изоцианаты вводились в реакцию с 1- и 2-адамантиламинами. В результате были получены мочевины 155-158 с хорошими выходами от 80 до 90%, имеющие в линкере на одну СН₂ группу меньше, чем в агенте **144с**.

Схема 86

Еще одним вариантом структурно схожего линкера являются амидная и тиоамидная группировки. Целевые амиды **159** и **160** были получены при кипячении дегидроабиетиламина с хлорангидридами 1- и 2-адамантанкарбоновых кислот в ацетонитриле в присутствии триэтиламина (Схема 87).

Схема 87

Для замены амидного линкера на тиоамидный соединение **159** кипятили в толуоле с реагентом Лавессона, что привело к образованию соединения **161** (Схема 88). Попытки ввести в реакции с реагентами Лавессона и Вильямсона соединение **144c** с целью получения соответствующих тио и селено-мочевин не увенчались успехом, даже в жестких условиях. Видимо, указанные превращения не проходят в силу пространственных затруднений линкера в соединении **144c**.

Схема 88

При кипячении гидрохлорида дегидроабиетиламина с цианатом калия в этаноле удалось получить соединение **162** (Схема 89). От структуры соединения лидера **144c** его отличает отсутствие какого-либо каркасного заместителя.

Схема 89

3.2. Биологоческая активность полученных соединений

3.2.1. Биологическая активность производных камфоры и фенхона

Для синтезированной библиотеки N-ацилгидразонов **130а-133u** был проведен первичный скрининг в отношении вируса оспавакцины. Важно отметить, что благодаря программе глобальной ликвидации вирус натуральной оспы (ВНО) был элиминирован из окружающей среды. При этом в связи с прекратившейся с 1980 г. всеобщей вакцинацией против ВНО в настоящее время более половины населения Земли лишено противооспенного иммунитета. Вместе с тем, угроза возникновения оспы существует. Кроме того, опасность для человека представляют и другие ортопоксвирусы, например, вирусы оспы обезьян и оспы коров, которые циркулируют в популяциях животных, эволюционируют, распространяются и периодически вызывают вспышки заболеваний среди людей, а значит и поиск новых агентов, эффективных в отношении ортопоксвирусов является актуальной задачей.

Известно, что ключевой характеристикой противовирусных свойств исследуемых соединений является индекс селективности (SI), определяющийся как отношение концентрации вещества, которая вызывает гибель 50% здоровых клеток (СС₅₀), к концентрации, которая необходима для достижения 50%-ного уровня ингибирования вирусной репродукции при помощи данного вещества (IС₅₀). Это соотношение отражает эффективность и безопасность исследуемого соединения. Исходя из соображений возможного применения в клинике для лечения вирусных заболеваний, вещество должно эффективно (в малых концентрациях) угнетать размножение вируса и при этом не обладать токсическим действием против клеток человека, то есть быть безопасным в возможно более высоких концентрациях. Чтобы быть перспективным кандидатом на роль противовирусного препарата, вещество должно иметь как можно более высокие значения СС₅₀ и как можно более низкие - IС₅₀. Отношение этих двух показателей характеризует насколько данное вещество избирательно уничтожает вирус по сравнению с клетками. Чем выше этот показатель, тем перспективнее соединение. Принято считать, что соединения, индекс селективности которых превышает 8, проявляют активность.

Биологическое тестирование *in vitro* было проведено коллегами из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», г. Кольцово. Результаты исследования представлены в таблице 3, где зеленым цветом выделены наиболее активные субстраты, желтым – проявившие умеренную активность.

Соединение	Структура	CC ₅₀ , µM	IC ₅₀ , μM	SI
130a	H Me	>250	NA	-
130b	H_{N} CF_{3}	>250	NA	-
130c	H Pr O	854.3±131.3	69.8±9.4	12
130d	H Ph	1430.1±112.6	5.1±0.9	280
130e	HN Br	287.8±56.0	11.1±2.4	26
130f	HN OO	285.0±34.1	38.7±7.1	7

130g	H S O	362.5±59.6	NA	-
133m	H O N Et	>250	NA	-
133n	H O N OMe	>250	NA	-
1330	H O N Ph	600.2±82.4	6.2±1.6	97
133p	H O N Bn	>250	NA	-
133q	H O S S S S S S S S S S S S S S S S S S	>250	NA	-
133r	N. H. O. N.	>250	NA	-
133s	HN O N S	67.2±13.7	NA	-
133g	N. N. H. O.	>100	1.1	>89.5
131b	N N H	>100	4.9	>20.5

131c	N N H	>100	0.2	>465
131d	TZ DBr	81	0.8	95.5
131e	N N H NO ₂	>100	1.9	>52.4
Cidofovir		475.3±75.0	40.0±2.9	12

 $\overline{\text{CC}}_{50}$ - 50% цитотоксическая концентрация, при которой разрушается 50% клеток в инфицированном монослое; $\overline{\text{IC}}_{50}$ - 50% вирусингибирующая концентрация, при которой сохраняется 50% клеток в инфицированном монослое; $\overline{\text{SI}}$ - индекс селективности, отношение $\overline{\text{CC}}_{50}/\overline{\text{IC}}_{50}$; $\overline{\text{NA}}$ - нет активности.

Таблица 3. Результаты скрининга в отношении вируса оспавакцины

Таким образом, наиболее эффективными ингибиторами вируса оспавакцины оказались соединения 130d-е, 131b-е, 133g, 133o. Соединения 130d-е, 131b-е представляют собой Nацилгидразоны камфоры и фенхона с арильными заместителями и значение ІС50 для них находилось в диапазоне 0.2-11.1 мкМ, а индекс селективности в диапазоне от 26 до >465. Все протестированные соединения данного типа проявили значительные противовирусные свойства, что говорит о высоком потенциале данного класса для создания лекарственных препаратов для борьбы с вирусом оспы. Соединения 133g, 133о являются конъюгатами камфоры и эпоксиизоиндолов и для них индексы селективности составили 97 и 89 соответственно. Остальные соединения проявили либо более высокие ингибирующие концентрации, либо вообще не проявляли противовирусную активность. Представленные результаты показывают, что для проявления активности в отношении вируса оспавакцины необходимо наличие каркасного бициклического фрагмента и соединенного с ним линкером ароматического фрагмента. При этом в рамках данной библиотеки веществ, наибольшую активность проявило соединение 131с, ситезированное нами на основе гидразона фенхона и Важным, на наш взгляд, является экспериментально пара-хлор бензойной кислоты. установленный факт, что исходная D-(+)-камфора, гидразон камфоры 124 и кислоты, использованные для синтеза N-ацилпроизводных, вообще не проявляют противовирусную активность. Первичный скрининг агента 132 в отношении вируса оспы показал, что это вещество обладает той же противовирусной активностью в концентрациях 5 мкМ и нетоксично. Таким образом, можно сделать вывод, что стереохимическая конфигурация фрагмента камфоры существенно не влияет на противовирусную активность. Идентификации мишеней действия наиболее активных соединений, тестированию этих агентов против вируса натуральной оспы и

экспериментам с использованием животных моделей будут посвящены дальнейшие исследования.

Вирус гриппа является одним из наиболее опасных респираторных вирусных патогенов человечества. Он вызывает ежегодные эпидемии, захватывающие большую часть населения, что приводит к высокой заболеваемости и смертности [149]. Лекарственная устойчивость была обнаружена к двум наиболее известным группам противовирусных препаратов: производным адамантана - римантадину и амантадину, а также к наиболее распространенному ингибитору нейраминидазы осельтамивир фосфату [150]. Ранее было показано, что соединения, содержащие фрагмент монотерпена, демонстрируют активность в отношении вирусов гриппа на ранней стадии вирусной репликации [130]. В представленной работе было проведено исследование полученных соединений на противовирусную активность в отношении вируса гриппа А/Саlifornia/07/09 (H1N1)pdm09. Скрининг был проведен коллегами из НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, г. Санкт-Петербург. Результаты тестирования представлены в таблице 4.

Соединение	Структура	CC50, µM	IC ₅₀ , μΜ	SI
130b	H CF ₃	>1079	NA	-
130c	H Pr O	>1190	794±92	2
130d	H Ph	>1049	201±26	5
130e	N N O Br	>822	219±18	4
130f	H OO	1087±50	325±41	3
130g	H S O	1027±71	NA	-
133m	H O N Et	775±48	NA	-

133n	H O O O O O O O O O O O O O O O O O O O	719±55	NA	-
1330	HN O	277±16	22±4	12
133р	HN O Bn	227±11	>72	3
133r	THE ONLY	> 721	481±56	2
133s	H O S	123±6	36±6	3
Римантадин		335±27	67±5	5
Амантадин		284±21	64±5	4
Дейтифорин	-	1266±82	209±15	6

 CC_{50} - 50% цитотоксическая концентрация, при которой разрушается 50% клеток в инфицированном монослое; IC_{50} - 50% вирусингибирующая концентрация, при которой сохраняется 50% клеток в инфицированном монослое; SI - индекс селективности, отношение CC_{50}/IC_{50} ; NA - нет активности.

Таблица 4. Результаты скрининга в отношении вируса гриппа

Анализ данных, представленных в таблице 4, показывает, что агенты **130d-е** активны против вируса осповакцины и практически не активны против вируса гриппа. Структура поверхностных вирусных белков вирусов гриппа и осповакцины значительно отличается.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом - острое вирусное природноочаговое заболевание, характеризующееся системным поражением мелких сосудов,
геморрагическим диатезом, гемодинамическими расстройствами и своеобразным поражением
почек с развитием острой почечной недостаточности. Возбудитель ГЛПС относится к
семейству буньявирусов (*Bunyaviridae*) и принадлежит к самостоятельному роду — *Hantavirus*.
За последние десятилетия хантавирусные болезни включены в круг весьма актуальных и
приоритетных проблем во всем мире, грозящих сложными эпидемическими ситуациями. Это
обусловлено изменчивостью генома хантавирусов, а, следовательно, чревато появлением новых
типов и генетических вариантов в новых регионах мира с высокой вирулентностью для
человека. Необходимость разработки новых агентов активных в отношении вирусов семейства *Випуаviridae* является одной из актуальных задач современной медицинской химии.

Для синтезированной библиотеки N-ацилгидразонов **133а-и** и аналога **130d,** не имеющего индольного фрагмента был проведен первичный скрининг в отношении вируса Хантаан, штамм 76-188. Исследование проведено совместно с коллегами из ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», в отделе особо опасных вирусных инфекций. Важно отметить, что данная система тестирования была впервые разработана для поиска ингибиторов вирусов Хантаан в рамках совместной работы и ранее в нашей стране такие исследования не проводились. Результаты биологического тестирования представлены в таблице 5.

Соединение	Структура	CC ₅₀ , µM	IC ₅₀ , μΜ	SI
130d	H Ph	150	NA	1
133a	N. N	246±15	26±3	9
133b	N N H OO N	250±15	92±5	3
133c	N N O N	245±12	33±6	7
133d	N. H. O. N.	195±17	42±7	4
133e	N N N O	78±10	NA	1
133f	OMe ON N N H	120±8	19±3	6
133g	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	195±12	37±5	5
133h	N, NH OON	130±10	20±3	6

133i	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	300	NA	-
133j	HZ, HZ, O, O, O	1064±20	7.6±2	140
133k	Br N N H	80±10	NA	-
1331	OMe ONE N. XH	292±16	30±4	9
133m	H O N Et	250±17	NA	-
133n	L N O O O O O O O O O O O O O O O O O O	250±18	NA	-
1330		142±13	14±3	10
133р	HX O BE	250±12	NA	-
133q	T N S S S S S S S S S S S S S S S S S S	170±20	NA	-
133r	H O O O	270±20	NA	-
133s	H O S	123±6	NA	-
133t	N. N. H. O. N.	120±7	40±6	3

133u	N N N O N	269±17	28±7	9
Триазавирин	S N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	368±	14±	26
Рибавирин	HO N-N NH ₂	20±3	NA	-

 CC_{50} - 50% цитотоксическая концентрация, при которой разрушается 50% клеток в инфицированном монослое; IC_{50} - 50% вирусингибирующая концентрация, при которой сохраняется 50% клеток в инфицированном монослое; SI - индекс селективности, отношение CC_{50}/IC_{50} ; NA - нет активности.

Таблица 5. Противовирусная активность соединений в отношении вируса Хантаан 76-188

В качестве препарата сравнения нами были выбраны два противовирусных средства широкого спектра действия – рибавирин и триазавирин. Известно, что, несмотря на тяжесть протекания геморрагической лихорадки почечным синдромом, специфической c противовирусной терапии на данный момент нет. Лечение может проводиться препаратом широкого спектра действия – рибавирином, утвержденным в соотвествующих клинических рекоммендациях. Кроме того, был опубликован патент «Противовирусное средство и способ профилактики и лечения вирусных инфекций» № 2457844 RU от 29.6.2010, описывающий противовирусную активность натриевой соли 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с]-1,2,4триазин-7-она дигидрата для профилактики и лечения вирусных заболеваний и состояний, вызванных вирусом Хантаан или вирусом восточного энцефаломиелита лошадей. Данный агент под торговой маркой Триазавирин прошел полный цикл клинических исследований и внесен в реестр лекарственных препаратов РФ в качестве средства, обладающего активностью против вируса гриппа (Регистрационное удостоверение ЛП-002604 от 28.08.2014 г., ФСП 002604-280814). Проведенные нами исследования выявили активность Триазавирина в отношении вируса Хантаан и показали, что рибавирин активности не проявляет вовсе, являясь достаточно токсичным в условиях эксперимента.

Представленные в таблице 5 данные по активности синтезированных соединений в отношении вируса Хантаан показали, что агенты 133a,c,f,h,j,l,о и 133u проявили специфическую противовирусную активность, при этом, вещество 133j, синтезированное нами на основе гидразона фенхона, оказалось значительно эффективнее препарата сравнения. Следует отметить, что аналогичный агент 133o, имеющий остов камфоры, проявляет сравнимую активность, однако его токсичность значительно выше. Анализ результатов

позволил нам сделать вывод о том, что для проявления целевой активности необходимо наличие заместителя в узловом атоме углерода изоиндольного фрагмента. Сравнение биологических свойств агентов 133j,k,l позволяет сделать вывод о том, что введение дополнительных заместителей в N-фенильное кольцо снижает активность и увеличивает токсичность веществ. Увеличение длины цепочки между фенильным заместителем и атомом азота эпоксииндольного фрагмента приводит к полной потере активности.

Таким образом, в ходе исследования была изучена противовирусная активность синтезированной библиотеки соединений в отношении осповируса, вируса Хантаан и вируса гриппа. Среди производных монотерпеноидов камфоры и фенхона были обнаружены агенты, обладающие значительными вирусингибирующими свойствами и обладающие высоким потенциалом для дальнейших исследований и создания новых противовирусных препаратов.

3.2.2. Биологическая активность производных дегидроабиетиламина.

Традиционная химиотерапия онкологических заболеваний направлена на повреждение ДНК злокачественных клеток, и ее результат зависит от эффективности систем их репарации. В соединения - ингибиторы репарации ДНК рассматриваются как последнее время потенциальные лекарства [151]. К числу перспективных мишеней относится фермент тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1. Этот фермент является важной мишенью в случае противоопухолевой терапии, основанной на применении ингибиторов топоизомеразы 1 (Тор1) [152]. Тфр1 играет ключевую роль в удалении аддуктов Тор1-ДНК, стабилизированных ингибиторами Тор1, такими как камптотецин и его клинические производные. Также TDP1 способен гидролизовать апуриновые сайты, тем самым индуцируя их репарацию. Данное действие является ключевым в репарации повреждений ДНК, вызванных противоопухолевыми препаратами алкилирующего действия, таких как темозоломид, а также же ионизирующим излучением [153]. Таким образом, подавление активности Tdp1 может значительно усилить терапевтический эффект некоторых противораковых агентов. Поиск ингибиторов ключевых ферментов репарации ДНК относится к перспективным направлениям медицинской химии и является одним из путей создания эффективной терапии сердечно-сосудистых, нейродегенеративных И онкологических заболеваний.

Проведен первичный скрининг полученных соединений в отношении фермента TDP1. Ингибиторные свойства всех синтезированных соединений изучались с использованием методики, разработанной ранее в ИХБФМ СО РАН [154]. Для всех полученных производных дегидроабиетиламина были определены значения IC_{50} в отношении фермента TDP1, представленные в таблице 6. Также для некоторых соединений определены IC_{50} в отношении мутантной формы фермента TDP1(H493R). Желтым цветом выделены соединения, проявившие

активность в концентрациях ниже 1.0 μ M, зеленым — соединения лидеры, для которых ингибирующие концентрации ниже 0.2 μ M.

C	C	TDP1	TDP1(H493R)
Соединение	Структура	IC_{50}^* , μM	IC ₅₀ , μM
144a	H Z H	3.70±0.20	>50
144b		0.50±0.14	39.2±4.7
144c		0.10±0.04	19.3±2.4
144d	HN HN HN	0.95±0.02	24.1±2.8
144e	L H C CI	0.28±0.08	34.1±4.0
145a	HN HN HN	1.49±0.63	>50

145b	HN HN	2.30±0.41	>50
145c		0.57±0.13	>50
145d		0.71±0.11	19.9±1.3
146a		0.19±0.02	9.3±1.8
146b		0.09±0.03	5.4±0.5
146с	T T T T T T T T T T T T T T T T T T T	0.11±0.04	5.4±0.7
147a	H S O	1.14±0.22	>50

147b	H S O	0.27±0.08	>50
147c		0.19±0.09	33.99±1.03
147d	H B S O	0.71±0.03	>50
148a	H S S	Нерастворим	
148b		Нерастворим	
148c	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	Нерастворим	

150a	S N	0.95±0.02
150b	S S S	0.76±0.03
150c		0.63±0.04
151	HOOC HOOC	0.95±0.07

*IC₅₀ – концентрация соединения, необходимая для снижения активности фермента на 50%

Таблица 6. Результаты скрининга полученных соединений в отношении TDP1 и TDP1(H493R).

Для соединений **144а-е** и **145а-d**, принадлежащих к классу мочевин и тиомочевин значения IC₅₀ не зависят существенно от выбора структурного блока мочевины или тиомочевины, но коррелируют со строением заместителя у азота уреидной группировки. Соединения **144a**, **145a**, **145b** с небольшими метильными или этильными заместителями продемонстрировали более высокие значения IC₅₀ (1.49-3.7 µМ). Соединения с ароматическими или большими по размеру алифатическими заместителями ингибируют фермент в концентрациях на порядок меньших (0.10-0.95 µМ). Наиболее эффективно ингибировать фермент TDP1 продемонстрировало способность соединение **144c**, включающее в остов объемный адамантановый фрагмент. Подобная закономерность наблюдалась и для мутантного фермента TDP1(H493R), для соединений **144a**, **145a-c** IC₅₀ находятся в диапазоне значений 19-39 µМ, а для соединений **144b-e**, **145d** значения превышали 50 µМ. Наилучшие ингибиторные свойства проявили бисмочевины **146a-c**, для которых IC₅₀ в отношении дикого типа TDP1

составили 0.09-0.19 µМ, а в отношении его мутантной формы 5.4-9.3 µМ. Среди гетероциклических производных дегидроабиетиламина также были найдены эффективные ингибиторы, работающие в субмикромолярных концентрациях. Иминотиазолидиноны **147а-d** проявили активность в концентрациях 0.19-1.14 µМ, причем наиболее активным оказалось соединение **147c**. Полученные из иминотиазолидинонов иминотиазолидинтионы **148a-c** не удалось проверить в отношении TDP1. Из-за высокой липофильности соединения оказались не растворимы в воде и ДМСО, что делает невозможным проведение для них скрининга. Для тиоксоимидазолинонов **150a-c** и роданина **151** значения IC₅₀ составили 0.63-0.95 µМ. Для гетероциклических производных наблюдалась аналогичная закономерность — снижение фермент ингибирующей концентрации при увеличении размера заместителя у азота.

Так как ингибиторы ферментов репарации ДНК планируется использовать в комбинации с известными противоопухолевыми препаратами, данные соединения должны проявлять не ингибиторную активность, но только высокую И не являться токсичными. Для синтезированных производных было проведено исследование цитотоксической активности соединений в культурах клеток. Определение 50% цитотоксической дозы (СС₅₀) для клеток *in* vitro было проведено с помощью стандартного колориметрического МТТ теста для оценки метаболической активности клеток в диапазоне рабочих концентраций от 0.01 до 1000 мкМ. Цитотоксические концентрации для полученных соединений были определены на клеточных линиях рака молочной железы (MDA-MB и MCF7), гистиоцитарной лимфомы U-937, глиомы (U-87MG, SNB19 и Т98G), альвеолярной аденокарциномы A-549, меланомы SK-Mel8, а также на неопухолевой клеточной культуре WI-38. Для подсчёта статистической значимости все эксперименты проводились в тройном повторе. Результаты представлены в таблице.

	CC ₅₀ *, μΜ								
	U-937	U-87MG	MDA- MB	SK- Mel8	A-549	WI-38	MCF7	T98G	SNB19
144a	34.8±0.5	> 100	> 100	> 100	>100	NT	NT	> 100	<10
144b	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	52.0±5.0	> 100	> 100	<10
144c	NT	> 100	> 100	> 100	>100	NT	NT	> 100	> 100
144d	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	17.0±0.4
144e	15.0±0.7	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	52±7	21.2±0.5	<10
145a	16.8±0.5	> 100	> 100	> 100	19.7±0.8	NT	NT	73.3±1.1	<10
145b	18.7±2.2	> 100	> 100	> 100	>100	NT	NT	> 100	<10
145c	22.2±2.3	> 100	> 100	> 100	100±11	50±5	10±1	> 100	<10
145d	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	70±9	26.0±3.0	NT	NT
146a	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
146b	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
146c	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
147a	NT	59.8±0.9	NT	NT	NT	NT	NT	33.2±1.2	51.5±0.3
147b	NT	>100	NT	NT	NT	NT	NT	51.2±0.5	61.5±0.3

147c	NT	>100	NT	NT	NT	NT	NT	46.2±2.3	69.3±1.1
147d	NT	>100	NT	NT	NT	NT	NT	77.6±1.5	84.0±1.4
150a	NT	38.8±0.5	NT	NT	58±10	NT	NT	NT	NT
150b	NT	36.0±0.7	NT	NT	55±10	NT	NT	NT	NT
150c	NT	39.0±0.7	NT	NT	67±12	NT	NT	NT	NT

^{*}СС₅₀ – концентрация соединения, вызывающая 50% клеточную гибель

Таблица 7. Цитотоксичность соединений в отношении клеточных линий

Среди синтезированной библиотеки соединений нами были выбраны соединения-лидеры 144с и 146а-с, проявившие наилучшие ингибиторные свойства и не показавшие токсичности на клеточных линиях глиобластомы в концентрациях до 100 мкМ. Учитывая низкую цитотоксичность синтезированных ингибиторов TDP1, их комбинации с противораковым агентом темозоломидом могут повысить эффективность терапии глиобластомы без увеличения ее токсичности. Чтобы проверить эту гипотезу, мы оценивали цитотоксический эффект ингибиторов TDP1 и темозоломида (применяемых индивидуально или в комбинации) на клеточных линиях глиобластомы человека U-87MG и SNB-19. Мы использовали нетоксичные концентрации производных дегидроабиетиламина 144с и 146а-с (100 мкМ и 75 мкМ) и различные концентрации TMZ (от 1250 мкМ до 2500 мкМ). Жизнеспособность клеток в присутствии комбинаций оценивали с помощью МТТ тестирования, результаты представлены в таблице 7.

Клеточная линия	Комбинация ТМΖ (μМ) + соединение (μМ)		Выживаемость клеток, % (Относительно ТМZ)	Увеличение цитотоксичности ТМZ	
		-	100	-	
	TMZ 2000 μM	144c (100 μM)	72.0±0.6	1.4	
		146a (100 μM)	109.8±3.4	-	
		146b (100 μM)	109.2±2.0	-	
II 97MC		146c (100 μM)	100.7±1.1	-	
U-87MG		-	100	-	
		144c (100 μM)	58.2±0.9	1.7	
	TMZ 2500 μM	146a (100 μM)	59.3±1.5	1.7	
		146b (100 μM)	90.9±1.3	1.1	
		146c (100 μM)	82.1±0.7	1.2	
		-	100	-	
		144c (100 μM)	61.3±5.0	1.6	
	TMZ 1250 μM	146a (100 μM)	88.9±1.7	-	
		146b (100 μM)	97.3±2.6	-	
SNB19		146c (100 μM)	99.5±1.6	-	
SND19		-	100	-	
		144c (75 μM)	63.7±3.9	1.6	
	TMZ 2000 μM	146a (75 μM)	70.3±1.4	1.4	
		146b (75 μM)	89.0±2.3	1.1	
		146c (75 μM)	84.4±2.8	1.2	

Таблица 8. Влияние комбинаций TMZ с ингибиторами TDP1 на жизнеспособность клеток

Как показано в таблице 8 и на рисунке 21, комбинации TMZ с ингибиторами TDP1 в указанных концентрациях приводила к снижению жизнеспособности обеих клеточных линий глиобластомы до 40% по сравнению с монотерапией TMZ. К наибольшему увеличению цитотоксического эффекта приводили комбинации с соединениями **144c** и **146a**. Было показано, что использование данных ингибиторов способно увеличивать эффективность темозоломида *in vitro* до 40%. Таким образом, можно говорить о потенцировании TMZ предлагаемыми соединениями. Проведенные исследования являются пионерскими в данной области, ранее в литературе не было найдено упоминаний использования ингибиторов TDP1 для усиления цитотоксичности темозоломида. Полученные результаты важны для разработки новых подходов к терапии злокачественных заболеваний мозга.

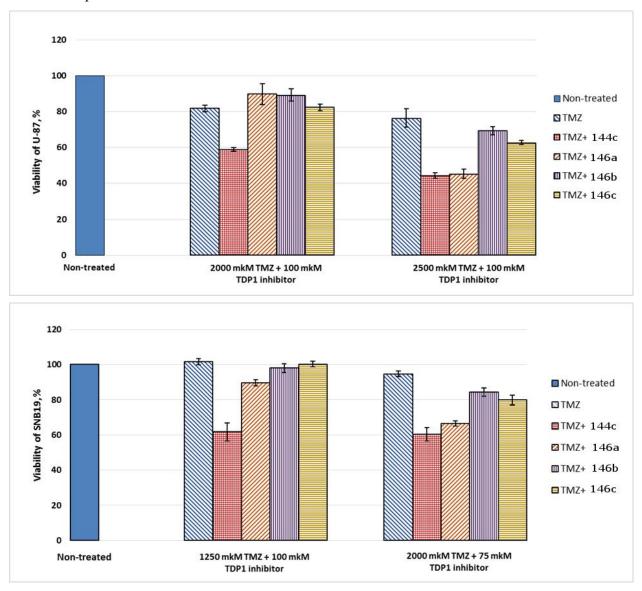
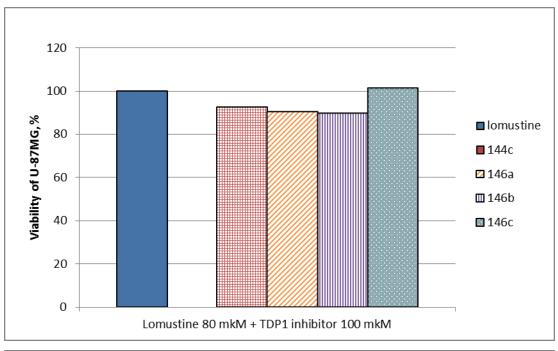


Рисунок 21. Уменьшение выживаемости клеток глиобластомы при использовании комбинаций ингибиторов с TMZ по сравнению с индивидуальным TMZ.

Ломустин — противоопухолевый препарат алкилирующего действия, используемый в терапии глиобластом в случае темоломид-резистентных опухолей. Для тех же соединений, которые изучались в комбинациях с темозоломидом, были проведены клеточные исследования по взаимодействию их с ломустином. Мы использовали нетоксичные концентрации (100 мкМ) производных дегидроабиетиламина **144c** и **146a-c** и ломустин в концентрациях 80 и 100 мкМ. Результаты представлены в таблице 9 и на рисунке 22.

Клеточная линия	Комбинация Lomustine (μM) + соединение (μM)		Выживаемость клеток, % (Относительно ломустина)	Увеличение цитотоксичности ломустина	
		-	100	-	
		144c (100 μM)	94,2	1.06	
U-87MG	Ломустин 80 µМ	146a (100 μM)	90,4	1.1	
		146b (100 μM)	89,6	1.1	
		146c (100 μM)	101,3±	-	
		-	100	-	
	Ломустин 100 μМ	144c (100 μM) 81,5		1.2	
SNB19		146a (100 μM)	91,2	1.1	
		146b (100 μM)		88,6	1.1
		146c (100 μM)	90,9	1.1	

Таблица 9. Влияние комбинаций ломустина с ингибиторами TDP1 на жизнеспособность клеток Было показано, что соединение **144c** способно увеличивать эффективность ломустина на 20%, не проявляя при этом токсических свойств в концентрации до 100 мкмоль.



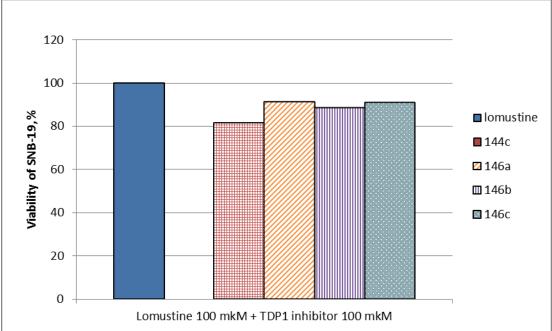


Рисунок 22 Уменьшение выживаемости клеток глиобластомы при использовании комбинаций ингибиторов ломустином, по сравнению с индивидуальным ломустином.

В продолжение исследования цитостатических свойств комбинаций новых ингибиторов TDP1 с темозоломидом были начаты работы по изучению действия наиболее активных агентов с использованием животных моделей. Данная работа была проведена совместно с сотрудниками SPF-вивария ИЦИГ СО РАН под руководством Завьялова Е.Л.. Целью данного исследования являлась проверка эффективности соединений **144c** и **146a** в терапии *in vivo* на модели подкожной ксенотрансплатнации клеток глиобластомы человека U87 иммунодефицитыми мышам линии SCID. Для введения животным нами была получена лекарственная форма путем растворения соединений в спирте с мелкокристаллическим мелом и

последующим упариванием. Использовалась лекарственная форма в соотношении мел-агент 9:1. Введение исследуемых соединений начинали при достижении объема опухоли 50-100 мкл, полученной при подкожном введении 5 млн клеток глиобластомы человека U87 в 100 мкл в область лопатки. Исследуемые соединения вводили внутрижелудочно при помощи зонда, в объеме 200 мкл, через 30 минут после введения темозоломида. Контрольной группе вводили воду. Также была сформирована группа с введением только темозоломида. Предварительные эксперименты по токсичности определили дозу и схему введения: три цикла ежедневных введений по 5 дней с интервалом 5 дней, 50мг/кг темозоломида; препарат 1 в двух дозировках – 50 мг/кг и 100 мг/кг, и препарат 146а в дозе 100 мг/кг. Опухоли измеряли каждые 3 дня Уже на 6 сутки эксперимента во всех экспериментальных группах штангенциркулем. наблюдалось ингибирование роста опухоли. С этого дня и до окончания эксперимента объем опухолей оставался достоверно меньшим, чем в контроле. В группе агента 144с в дозе 50 мг/кг на 30 сутки эксперимента было отмечено достоверное отличие от группы с приемом только темозоломида $X^2=5.56$, p<0.05. Скорость роста опухоли в разных группах изображена на рис. 22.

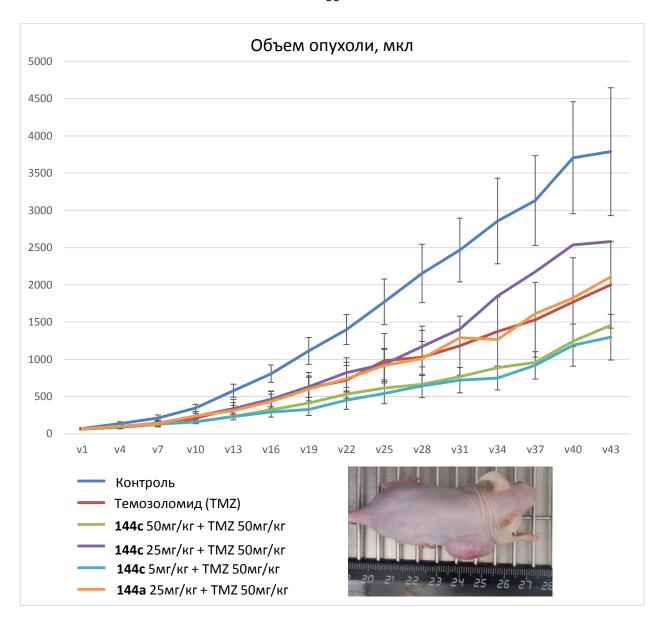


Рисунок 23

Таким образом, в ходе исследования был обнаружен новый класс ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 – производные дегидроабиетиламина. Ранее производные смоляных кислот не рассматривались в качестве ингибиторов ферментов репарации. На основе дегидроабиетиламина нами была наработана библиотека разнообразных включающая в себя мочевины, тиомочевины, бисмочевины, гуанидины, 2-иминотиазолидин-4-2-иминотиазолидин-4-тионы, 2-тиоксоимидазолидин-4-оны роданины. тестированных соединений найдены эффективные ингибиторы TDP1, работающие в субмикромолярных концентрациях, не обладающие токсичностью в концентрациях до 100 мкМ на клеточных линиях U-937, U-87MG, MDA-MB, SK-Mel8, A-549, WI-38, MCF7, T98G и SNB19, что делает их превосходными кандидатами для дальнейших исследований. Впервые было показано, что ингибиторы TDP1 способны усиливать цитостатические свойства темозоломида клетки глиобластомы. Соединения-лидеры взятые в комбинации с темозоломидом,

увеличивают его цитотоксичность до 40% с сравнении с индивидуальным ТМЗ, цитостатические свойства другого противоопухолего препарата ломустина - до 20%. Проведенные исследования важны для разработки новых и более эффективных методов химиотерапии новообразований головного мозга.

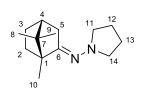
4. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 [рабочие частоты 300.13 МГц (¹H), 75.47 МГц (¹³C)], AV-400 [рабочие частоты 400.13 МГц (¹H) и 100.78 МГц (¹³C)], DRX-500 [рабочие частоты 500.13 МГц (¹H), 125.76 МГц (¹³C)], AV-600 [рабочие частоты 600.30 MГц (1 H), 150.95 MГц (13 C)]. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа (бН 7.24, бС 76.90 м.д.), ДМСО (бН 2.50, бС 39.50 м.д.), МеОН (бН 3.31, бС 49.00). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР 1 Н и ¹³С с привлечением спектров двойного резонанса ¹H-¹H. двумерных спектров гомоядерной ¹H-¹Н корреляции (¹H-¹H COSY) и двумерных спектров гетероядерной ¹³C-¹Н корреляции на прямых (С-H COSY, ₁J С,H 160 Гц) и дальних константах спин-спинового взаимодействия (COLOC, 2.3J С,Н 10 Гц). Масс-спектры высокого разрешения записывали на спектрометрах DFS ThermoScientific и Agilent 7200 Accurate Mass Q-TOF в режиме полного сканирования в диапазоне м/z 0-500, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Хромато-масс-спектры записывали на газовом хроматографе Agilent 7890 A с квадрупольным масс-спектрометром Agilent 5975С в качестве детектора, кварцевая колонка HP-5MS 30000×0.25 мм, газ-носитель – гелий. ИК-спектры записывали на спектрометре Vector22 (KBr). Температуру плавления измеряли на столике Кофлера. Разделение и выделение продуктов реакций проводили с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (60-200 µ, Masherey-Nagel). Нумерация атомов в соединениях дана для отнесения сигналов в спектрах ЯМР и не совпадает с нумерацией атомов в номенклатурном названии. Аналитические и спектральные исследования были выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования CO PAH.

Общая методика синтеза соединений 126a-d и 127a-d

Гидразон камфоры **124** или гидразон фенхона **125** (0.5 г, 0.003 моль) растворили в 30 мл ацетонитрила, добавили K_2CO_3 (0.5 г) и эквимолярное количество (0.003 моль) соответствующего дигалогеналкана или о-дибромксилола. Реакционную смесь кипятили в течение 4 часов с обратным холодильником, после чего смесь охладили до комнатной температуры, осадок углекислого калия отфильтровали. Упарили растворитель, в индивидуальном виде вещества выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-20%).

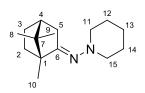
(E)-N-((1R,4R)-1,7,7- триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-илиден)пирролидин-1-амин 126a



Выход 66 %; Желтое масло. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.87 и 0.74 (3H, c, H-8 и H-9), 0.93 (3H, c, H-10), 1.74-1.82 (5H, м, H-12 и H-13, H-3), 2.93 (4H, м, H-11 и H-14), 2.42 (1H, dт, J=17.2, J=3.7, H-5), 1.90 (1H, д, J=17.2, H-5), 1.18 (1H, м, H-3), 1.35 (1H, м, H-2), 1.85 (1H, м, H-4), 1.63 (1H, м, H-2). ¹³C

NMR (100 MHz, CDCl₃): 172.04 (C-6), 11.63 (C-10), 18.78 и 19.43 (C-8 и C-9), 44.11 (C-4), 55.12 (C-11 и C-14), 52.25 (C-1), 47.27 (C-7), 36.70 (C-5), 23.05 (C-12 и C-13), 27.32 (C-3), 32.83 (C-2).

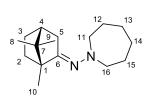
(E)-N-((1R,4R)-1,7,7- триметилбицикло [2.2.1] гептан-2-илиден) пиперидин-1-амин 126b



Выход 58 %; Желтое масло. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.86 и 0.72 (3H, c, H-8 и H-9), 0.95 (3H, c, H-10), 2.56 (4H, т, J_{11-12} =5.4, H-11 и H-15), 2.50 (1H, дт, J=18.0, J=3.8, H-5), 1.97 (1H, д, J=18.0, H-5), 1.16 (1H, м, H-3), 1.31 (1H, м, H-2), 1.82 (1H, м, H-4), 1.62 (1H, м, H-2), 1.59 (4H, м, H-12 и H-14), 1.38

(2H, м, H-13), 1.76 (1H, м, H-3). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 178.99 (C-6), 11.41 (C-10), 18.65 и 19.31 (C-8 и C-9), 43.65 (C-4), 55.64 (C-11 и C-15), 51.98 (C-1), 47.15 (C-7), 35.44 (C-5), 23.75 (C-13), 25.30 (C-12 и C-14), 27.18 (C-3), 32.32 (C-2).

N-((1R,4R)-1,7,7- триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден) азепан-1-амин 126 с

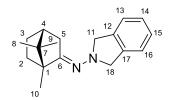


Выход 65%; Желтое масло. 1 H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.87 и 0.72 (3H, c, H-8 и H-9), 0.94 (3H, c, H-10), 2.86 (4H, т, J=6.0, H-11 и H-16), 2.44 (1H, дт, J=17.5, J=3.9, H-5), 1.90 (1H, д, J=17.5, H-5), 1.14-1.19 (1H, м, H-3), 1.30-1.35 (1H, м, H-2), 1.53-1.57 (4H, м, H-13 и H-14), 1.83 (1H, м, H-4), 1.74-

1.81 (1H, м, H-3), 1.59-1.65 (5H, м, H-2, H-12 и H-15). ¹³С NMR (100 MHz, CDCl₃): 178 174.06 (С-6), 11.50 (С-10), 18.73 и 19.37 (С-8 и С-9), 43.88 (С-4), 58.24 (С-11 и С-16), 52.01 (С-1), 47.16 (С-

7), 36.09 (С-5), 27.21 (С-12 и С-15), 26.61 (С-13 и С-14), 27.30 (С-3), 32.40 (С-2). Найдено, m/z: 248.2248 [М] $^+$. С $_{16}$ Н $_{28}$ N $_{2}$. Вычислено, m/z: 248.2247.

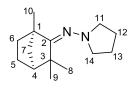
(E)-N-((1R,4R)-1,7,7- триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден) изоиндолин-2-амин 126d



Выход 59 %; Черное масло. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.37-1.49 (1H, м, H-2); 1.64-1.76 (1H, м, H-2); 1.20-1.31(1H, м, H-3); 1.77-1.89 (1H, м, H-3); 1.93 (1H, т, H-4); 2.48-2.57 (1H, дт, H-5); 2.00 (1H, д, H-5); 0.92 (3H, c, Me-8); 0.81 (3H, c, Me-9); 1.00 (3H, c, Me-10); 4.33-4.40 (4H, м,

2H-11, 2H-18); 7.18 (4H, с широкий, H-13, H-14, H-15, H-16). NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.43 (C-1), 32.87 (C-2), 27.40 (C-3), 44.20 (C-4), 36.70 (C-5), 171.86 (C-6), 47.30 (C-7), 18.78 (C-8), 19.43 (C-9), 11.57 (C-10), 61.12 (C-11, C-18), 138.39 (C-12, C-17), 122.05 (C-13, C-16), 126.71 (C-14, C-15). Найдено, m/z: 268.1932 [M] $^+$. $C_{18}H_{24}N_2$. Вычислено, m/z: 268.1934.

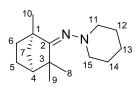
N-(1,3,3- триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден) пирролидин-1-амин 127а



Выход 69 %; Желтое масло. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.27 (3H, c, Me-9), 1.19 (3H, c, Me-10), 1.21(3H, c, Me-8), 2.50-2.64 (4H, c, 2H-11, 2H-14), 1.69-1.83 (6H, м, H-4, H-7, 2H-12, 2H-13), 1.60-1.67 (1H, м, H-5), 1.42-1.57 (2H, м, H-7, H-5), 1.24-1.37 (2H, м, 2H-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 17.54 (C-10),

23.91 (C-9), 24.80 (C-8), 48.51 (C-4), 55.76 (C-11, C-14), 22.48 (C-12, C-13), 25.23 (C-5), 33.68 (C-6), 42.81 (C-7), 45.14 (C-3), 50.51 (C-1).

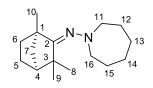
N-(1,3,3- триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден) пиперидин-1-амин 127b



Выход 72 %; Желтое масло. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.28 (3H, c, Me-9), 1.19 и 1.21 (6H, c, Me-8, Me-10), 2.36-2.50 (4H, c, 2H-11, 2H-15), 1.68-1.79 (2H, м, H-4, H-7), 1.30-1.43 (2H, м, 2H-6), 1.45-1.55 (2H, м, H-7, H-5), 1.55-1.67 (7H, м, H-5, 2H-12, 2H-13, 2H-14). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 17.50

(C-10), 23.22 (C-9), 24.30 (C-8), 48.40 (C-4), 33.49 (C-6), 42.70 (C-7), 56.27 (C-11, C-15), 50.28 (C-1), 44.89 (C-3), 25.16 (C-5), 25.06 (C-14, C-12), 24.84 (C-13). Найдено, m/z: 234.2089 [M]⁺. $C_{15}H_{26}N_2$. Вычислено, m/z: 234.2091.

N-(1,3,3- триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден) азепан-1-амин 127с



Выход 79 %; Желтое масло. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.29 (3H, c, Me-9), 1.18 и 1.22 (6H, c, Me-8, Me-10), 2.53-2.62 (4H, c, 2H-11, 2H-16), 1.74-1.87 (2H, м, H-4, H-7), 1.34-1.46 (2H, м, 2H-6), 1.46-1.54 (2H, м, H-7, H-5),

1.53-1.74 (9H, m, H-5, 2H-12, 2H-13, 2H-14, 2H-15). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 17.67 (C-10), 23.62 (C-9), 24.59 (C-8), 48.61 (C-4), 25.22 (C-5), 33.48 (C-6), 42.73 (C-7), 59.66 (C-11, C-16), 26.29 (C-14, C-13), 26.53 (C-12, C-15), 44.70 (C-3), 50.43 (C-1). Найдено, m/z: 248.2250 [M]⁺. $C_{16}H_{28}N_2$. Вычислено, m/z: 248.2247.

N-(1,3,3- триметилбицикло[2,2,1] гептан-2-илиден) изоиндолин-2-амин 127d

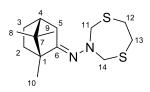
Выход 58 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.67-1.75 11 13 14 (2H, M, H-3, H-7); 1.67-1.75 (1H, M, H-2); 1.30-1.42 (2H, M, H-3, H-2); 1.75-1.85 (2H, M, H-4, H-7); 1.25 (3H, c, Me-8); 1.34 (3H, c, Me-9); 1.28 (3H, c, Me-10); 3.95-4.10 (4H, M, 2H-11, 2H-18); 7.15-7.20 (4H, c

широкий, H-13, H-14, H-15, H-16). ¹³С NMR (100 MHz, CDCl₃): 50.46 (С-1); 33.40 (С-2); 24.87 (С-3); 48.26 (C-4); 45.01 (C-5); 42.51 (C-7); 23.78 (C-8); 24.58 (C-9); 17.23 (C-10); 61.09 (C-11, C-18); 139.42 (С-12, С-17); 121.70 (С-13, С-16); 126.16 (С-14, С-15). Найдено, m/z: 268.1936 [M]⁺. $C_{18}H_{24}N_2$. Вычислено, m/z: 268.1934.

Общая методика синтеза 1,5,3-дитиазепанов 128 и 129

В круглодонной колбе растворили этандитиол (0.25 мл, 0.003 моль) в 30 мл СНСІ_з, прилили водный раствор формальдегида (36-40% СН₂О, 0.5 мл) и добавили (0,07 г) $Sm(NO_3)_3*6H_2O$. Перемешивали на магнитной мешалке в течение 15 минут, затем по каплям прибавляли раствор гидразона камфоры 124 или гидразона фенхона 125 (0.5 г, 0.003 моль) в хлороформе (20 мл). Перемешивание в течение 24 часов. Промыли реакционную смесь водой (15 мл), экстракция хлороформом (3х10 мл). Органический слой упарили на ротационном испарителе. Очищали методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат с градиентом концентраций (ЕtOAc 0-20%).

(E)-N-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)-1,5,3-дитиазепан-3-амин 128



Выход 60 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.72 (3H, c, Me-9), 0.88 (3H, c, Ме-8), 0.96 (3H, c, Me-10), 2.96 (4H, c, H-12 и H-13), 4.27 (4H, c, H-11 и H-14), 2.47 (H-5), 1.92 (H-5), 1.86 (H-4), 1.80 (H-3), 1.66 (H-2), 1.33 (H-2), 1.16 (H-3). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 59.56 (C-11 и C-14), 37.60 (C-12 и

С-13), 11.48 (Ме-10), 18.82 и 19.54 (Ме-8 и Ме-9), 27.39 (С-3), 32.37 (С-2), 36.63 (С-5), 43.85 (С-4), 47.47 (С-7), 52.91 (С-1), 180.56 (С-6). Найдено, m/z: 284.1376 [М]⁺. С₁₄H₂₄N₂S₂. Вычислено, m/z: 284.1375.

N-(1,3,3- триметилбицикло [2,2,1] гептан-2-илиден)-1,5,3- дитиазепан-3-амин 129

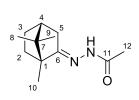
Выход 54 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.15 (4H, c, H-11, H-14), 2.94 N-N (2H, c, H-12, H-13), 1.24 (3H, c, Me-9), 1.18 (6H, c, Me-8, Me-10), 1.68-1.76 (2H, м, H-4, H-7), 1.26-1.34 (2H, м, 2H-6), 1.45-1.55 (2H, м, H-7, H-5), 1.59-1.65 (1H, M, H-5). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 60.28 (C-11, C-14), 37.51 (C-

12, C-13), 25.10 (C-5), 33.42 (C-6), 42.67 (C-7), 45.24 (C-3), 51.14 (C-1), 48.48 (C-4), 17.39 (C-10), 23.72 (С-9), 24.55 (С-8). Найдено, m/z: 284.1374 [М]⁺. С₁₄H₂₄N₂S₂. Вычислено, m/z: 284.1375.

Получение N-ацилгидразонов камфоры 130а-д

Гидразон (+)-камфоры 124 (0.50 г, 3.1 ммоль) растворили в 50 мл хлороформа с добавлением триэтиламина (0.44 мл, 3.2 ммоль). Эквимолярное количество соответствующего ангидрида или хлорангидрида карбоновой кислоты добавляли по каплям при перемешивании на магнитной мешалке. Реакционная смесь перемешивалась в течение 3 часов, после чего была промыта водой (3 × 10 мл) и высушена над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали на ротационном испарителе. Соединения 130а-д были получены в виде белых порошков и очищены перекристаллизацией из системы гексан/этилацетат.

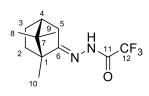
N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]ацетогидразид 130а



Выход 79 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.71 (3H, c, Me-9), 0.90 (3H, c, Me-8), 0.96 (3H, c, Me-10), 2.22 (3H, c, Me-12), 1.36 (H-2), 1.18 (1H, м, H-3), 1.80 (1H, д, J=16.8, H-5), 2.30 (1H, дт, J=16.8, J=3.6, H-5), 1.69 (1H, м, H-2), 1.83 (1H, M, H-3), 1.96 (1H, M, H-4), 8.39 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl₃): 173.15 (C-11), 164.79 (C-6), 10.90 (Me-10), 18.48 и 19.33 (Me-8 и Me-9), 20.08 (Me-12), 43.92 (С-4), 27.13 (С-3), 32.44 (С-2), 33.17 (С-5), 47.71 (С-7), 52.35 (С-1). Найдено, m/z: 208.1574 $[M]^+$. $C_{12}H_{20}ON_2$. Вычислено, m/z: 208.1570. $[\alpha]_D^{25}$ =-36.0 (CHCl₃, c=0.32).

2,2,2-Трифторо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2,2.1]гепт-2-илиден] ацетогидразид 130b



Выход 80 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃+DMSO-*d*₆): 0.70 (3H, s, Me-9), 0.85 (3H, c, Me-8), 0. 96 (3H, c, Me-10), 1.34 (H-2), 1.14 (1H, m, H-3), 1.76 (1H, д, J=16.8, H-5), 2.47 (1H, дт, J=16.8, J=3.6, H-5), 1.66 (1H, м, H-2), 1.83 (1H, M, H-3), 1.95 (1H, M, H-4), 10.48 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz,

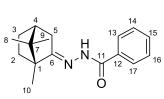
CDCl₃+DMSO-d₆): 181.05 (C-11), 169.99 (C-6), 10.91 (Me-10), 18.40 и 19.29 (Me-8 и Me-9), 43.52 (C-4), 26.80 (C-3), 32.15 (C-2), 35.14 (C-5), 47.95 (C-7), 52.52 (C-1), 112.49, 114.77, 117.06, 119.35 (C-12). Найдено, m/z: 262.1286 [M]⁺. $C_{12}H_{17}ON_2F_3$. Вычислено, m/z: 262.1288. $[\alpha]_D^{25}$ =-59.3 (CHCl₃, c=0.18).

N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]бутаногидразид (-)-130с

Выход 59 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.71 (3H, c, Me-9), 0.90 (3H, c, Me-1), 0.97 (3H, c, Me-10), 0.95 (3H, т, J₁₃₋₁₄=7.4, Me-14), 1.36 (H-2), 1.18 (1H, м, H-3), 2.60 (2H, т, H-12),1.68 (2H, м, H-13) 1.77 (1H, д, J=16.5, H-5), 2.27 (1H, дт, J=16.5, J=3.6, H-5), 1.70 (1H, м, H-2), 1.84 (1H, м, H-3),

1.97 (1H, м, H-4), 8.09 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 175.53 (C-11), 164.31 (C-6), 10.91 (Me-10), 18.48 и 19.31 (Me-8 и Me-9), 13.83 (Me-14), 43.94 (C-4), 27.15 (C-3), 32.45 (C-2), 34.41 (C-5), 47.68 (C-7), 52.31 (C-1), 18.06 (C-13), 33.04 (C-12). Найдено, m/z: 236.1884 [M]⁺. $C_{14}H_{24}ON_2$. Вычислено, m/z: 236.1883. $[\alpha]_D^{25} = -36.9$ (CHCl₃, c=0.42).

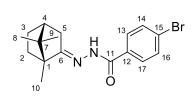
N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]бензогидразид 130d



Выход 70 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.76 и 0.91 (3H, s, H-8 и H-9), 0.99 (3H, c, H-10), 1.21 (1H, м, H-3), 1.35 (1H, м, H-2), 2.61 (1H, м, H-5), 2.10 (1H, д, J=17.5, H-5), 1.94 (1H, м, H-4), 1.73 (1H, м, H-2), 1.81 (1H, м, H-3), 7.80 (2H, м, H-13, H-17), 7.47 (2H, м, H-14, H-16), 7.54

(1H, м, H-15). 13 C NMR (100 MHz, CDCl₃): 11.28 (C-10), 18.71 и 19.73 (С-8 и С-9), 44.08 (С-4), 33.81 (С-5), 27.37 (С-3), 32.54 (С-2), 53.26 (С-1), 48.27 (С-7), 127.23 (С-13, С-17), 128.78 (С-14,С-16), 131.74 (С-15), 134.13 (С-12), 163.75 (С-6), 171.51 (С-11). Найдено, m/z: 270.1729 [M] $^+$. С₁₇H₂₂ON₂. Вычислено, m/z: 270.1727. $[\alpha]_D^{25} = -57.5$ (CHCl₃, c=0.32).

4-Бромо-N'-[(1*R*,2*E*,4*R*)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]бензогидразид 130e



Выход 56 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.75 (3H, c, Me-9), 0.90 (3H, c, Me-8), 0.98 (3H, c, Me-10), 1.33 (1H, м, H-2), 1.20 (1H, м, H-3), 1.67-1.85 (2H, м, H-2, H-3), 1.93 (1H, м, H-4), 2.59 (1H, м, H-5), 2.09 (1H, д, J=17.7, H-5), 7.64-7.77 (4H, м, H-13, H-14, H-16, H-17), 10.29

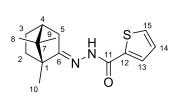
(1H, c, NH). 13 C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 174.31 (C-11), 162.26 (C-6), 11.47 (Me-10), 18.54 и 19.34 (Me-8 и Me-9), 43.32 (C-4), 26.84 (C-3), 32.34 (C-2), 34.82 (C-5), 47.64 (C-7), 52.72 (C-1), 124.92 (C-15), 129.80 (C-13, C-17), 131.28 (C-14, C-16), 133.33 (C-12). Найдено, m/z: 348.0834 [M] $^{+}$. $C_{17}H_{21}ON_{2}^{79}Br_{1}$. Вычислено, m/z: 348.0832.

N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-2-фурогидразид 130f

Выход 56 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.75 (3H, c, Me-9), 0.92 (3H, с, Ме-8), 1.10 (3H, с, Ме-10), 1.18-1.24 (1H, м, Н-2), 1.39-1.50 (1H, м, H-3), 1.70-1.76 (1H, м, H-2), 1.90-1.97 (1H, д, J=17.0, H-5), 2.46 (1H, д, J=16.0, H-5), 2.02 (1H, T, H-4), 1.83-1.90 (1H, M, H-3), 6.49 (1H, c, H-

14), 7.41 (1H, д, J=4.6, H-15), 7.20 (1H, д, J=2.9, H-13), 8.68 (1H, с, NH). ¹³С NMR (100 MHz. СDСl₃): 11.01 (Me-10), 18.46 и 19.43 (Me-8 и Me-9), 43.84 (C-4), 27.12 (C-3), 32.30 (C-2), 33.42 (C-5), 48.00 (C-7), 52.96 (C-1), 170.78 (C-11), 153.77 (C-6), 112.19 (C-14), 115.27 (C-13), 143.75 (C-15), 147.15 (C-12). Найдено, m/z: 260.1527 [M]⁺. С₁₅H₂₀O₂N₂. Вычислено, m/z: 260.1519. $[\alpha]_D^{25}$ =-47.2 (CHCl₃, c=0.14)

N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]тиофен-2-карбогидразид 130g



Выход 68 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.80 (3H, c, Me-9), 0.96 (3H, с, Me-8), 1.18 (3H, с, Me-10), 7.12 (1H, дд, H-14), 7.62 (1H, д, J=4.6, H-5), 8.18 (1H, д, J=2.9, H-12), 9.10 (1H, c, NH), 2.49 (1H, дт, J=17.0,

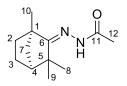
11), 162.70 (С-6), 11.84 (Me-10), 18.75 и 19.67 (Me-8 и Me-9), 44.29 (С-4), 27.38 (С-3), 32.69 (С-2), 33.61 (C-5), 48.07 (C-7), 53.33 (C-1), 126.32 (C-14), 134.32 (C-13), 135.15 (C-15), 133.57 (C-12). Найдено, m/z: 276.1298 [M]⁺. $C_{15}H_{20}O_2N^{32}S$. Вычислено, m/z: 276.1291. $[\alpha]_D^{25}$ =-52.7 (CHCl₃, c=0.26).

2), 1.27 (1H, M, H-3), 1.79 (1H, M, H-2), 1.90 (1H, M, H-3). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 168.88 (C-

Получение N-ацилгидразонов фенхона 131а-д

Гидразон (-)-фенхона 125 (0.50 г, 3.1 ммоль) растворили в 50 мл хлороформа с добавлением триэтиламина (0.44 мл, 3.2 ммоль). Эквимолярное количество соответствующего ангидрида или хлорангидрида карбоновой кислоты добавляли по каплям при перемешивании на магнитной мешалке. Реакционная смесь перемешивалась в течение 3 часов, после чего была промыта водой (3 \times 10 мл) и высушена над безводным Na₂SO₄. Растворитель упаривали на ротационном испарителе. Соединения 131а-д были получены в виде белых порошков и очищены перекристаллизацией из системы гексан/этилацетат.

N-((1S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден)ацетогидразид 131a



Выход 80 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.20 (3H, c, H-12), 8.24 (1H, c, NH), 1.28 (3H, c, Me-9), 1.20 (3H, c, Me-8), 1.17 (3H, c, Me-10), 1.81-1.92 (1H, м, H-4), 1.69-1.78 (1Н, м, Н-7), 1.48-1.68 (3Н, м, Н-7, 2Н-3), 1.30-1.43 (2Н, м, 2Н-2).

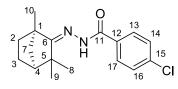
13C NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 17.29 (C-10), 21.42 (C-9), 22.27 (C-8), 20.23 (C-12), 49.35 (C-4), 24.67 (C-3), 33.89 (C-2), 41.93 (C-7), 50.96 (C-1), 166.35 (C-6), 172.03 (C-11), 42.30 (C-5). Найдено, m/z: 208.1570 [M]⁺. C₁₂H₂₀N₂O. Вычислено, m/z: 208.1570.

N-((1S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден)бензогидразид 131b

Выход 82 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.32-7.56 (3H, м, H-14, H-15, N 11 12 13 14 H-16), 7.67-7.82 (2H, д, H-13, H-17), 1.30 (3H, с, Me-8), 1.38 (3H, с, Me-10), 1.35 (3H, с, Me-10), 1.85-1.94 (2H, м, H-4, H-7), 1.47-1.78 (6H, м, H-4, M-7), 1.47-1.78 (6H, M-7), 1.47-1.78 7, H-5, 2H-2, 2H-3), 7.91 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 16.97

(C-10), 23.57 (C-9), 23.69 (C-8), 49.61 (C-4), 24.89 (C-5), 34.00 (C-6), 42.57 (C-7), 45.68 (C-3), 51.47 (C-1), 126.68 (C-14, C-16), 128.73 (C-13, C-17), 131.58 (C-15), 133.89 (C-12), 163.24 (C-6), 163.35 (С-11). Найдено, m/z: 270.1720 [M]⁺. С₁₇H₂₂N₂O. Вычислено, m/z: 270.1727.

4-хлоро-N-((1S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2,2,1] гептан-2-илиден)бензогидразид 131c



Выход 60 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.82-1.95 (2H, м, H-4, H-7), 1.68-1.81 (2H, M, H-7, H-5), 1.26-1.50 (4H, M, 2H-2, 2H-3), 1.22 (3H, c, Me-8), 1.31 (3H, c, Me-9), 1.25 (3H, c, Me-10), 7.75-7.87 (2H, M, H-13, Me-8), 1.31 (3H, c, Me-9), 1.25 (3H, c, Me-10), 7.75-7.87 (2H, M, H-13, Me-10 H-17), 7.46-7.60 (2H, M, H-14,H-16), 9.65 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100

MHz, CDCl₃): 16.93 (C-10), 23.60 (C-9, C-8), 49.70 (C-4), 24.91 (C-5), 34.06 (C-6), 42.58 (C-7), 45.71 (C-3), 51.47 (C-1), 128.98 (C-13, C-17), 128.13 (C-14, C-16), 131.98 (C-15), 137.78 (C-12). Найдено, m/z: 304.1342 [M]⁺. C₁₇H₂₁ClN₂O. Вычислено, m/z: 304.1337.

4-бромо-N-((1S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден)бензогидразид 131d

Выход 78 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.70-7.75 (2H, m, H-13, H-17), 7.65-7.69 (2H, м, H-14,H-16), 1.21 (3H, s, Me-8), 1.30 (3H, c, Me-15 вг 9), 1.24 (3H, c, Me-10), 1.84-1.94 (2H, м, H-4, H-7), 1.68-1.78 (2H, м, H-7, H-5), 1.54-1.64 (2H, M, H-2, H-3), 1.35-1.47 (2H, M, H-2, H-3), 7.86

(1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 17.73 (C-10), 23.26 (C-9), 23.90 (C-8), 49.68 (C-4), 25.27 (C-5), 34.49 (C-6), 42.66 (C-7), 46.30 (C-3), 51.89 (C-1), 132.24 (C-13, C-17), 131.84 (C-14, C-16), 127.34 (С-15), 134.00 (С-12), 167.13 (С-11). Найдено, m/z: 348.0831 [M]⁺. С₁₇H₂₁BrN₂O. Вычислено, *m/z*: 348.0832.

4-нитро-N-((1S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден)бензогидразид 131e

Выход 70 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.18-1.84 (6H, м, 2H-3, 2H-2, 2H-7); 1.86-2.03 (1H, M, H-4); 1.06 (3H, c, Me-8); 1.38 (3H, c, Me-9); 1.30 (3H, c, Me-10); 7.84-8.12 (2H, M, H-13, H-17); 8.15-8.35 (2H, M, H-14, H-16); 8.68 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃):

51.86 (C-1); 33.98 (C-2); 24.76 (C-3); 49.66 (C-4); 45.58 (C-5); 42.39 (C-7); 23.21 (C-8); 23.31 (C-9); 16.87 (C-10); 170.00 (C-11); 138.37 (C-12); 131.25 (C-13, C-17); 122.35 (C-14, C-16); 149.50 (C-15). Найдено, m/z: 315.1576 [M]⁺. C₁₇H₂₁N₃O₃. Вычислено, m/z: 315.1577.

N-((1S,4R)-1,3,3-триметилбицикло[2.2.1] гептан-2-илиден)никотиногидразид 131f

Выход 54 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.11 (3H, c, Me-8), 1.37 (3H, N N 11 12 13 14 c, Me-9), 1.30 (3H, c, Me-10), 1.86-1.99 (2H, м, H-4, H-7), 1.27-1.78 (6H, м, H-7, H-5, 2H-2, 2H-3), 7.36 (1H, д, H-14), 8.20 (1H, д, H-13), 8.65 (1H, c, H-16), 8.82 (1H, M, H-15), 9.15 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl₃): 16.87 (C-10), 23.13 (C-9), 23.25 (C-8), 49.63 (C-4), 24.79 (C-5), 33.96 (C-6), 42.37 (C-7), 45.61 (C-3), 51.33 (C-1), 122.36 (C-14), 137.97 (C-13), 146.93 (C-15), 151.12 (C-16), 169.56 (C-11). Найдено, m/z: 271.1677 [M]⁺. C₁₆H₂₁N₃O. Вычислено, m/z: 271.1679.

Общая методика синтеза соединений 133а-и

Карбоновую кислоту (3.0 ммоль) растворили в хлороформе (100 мл) с добавлением триэтиламина (0.44 мл, 3.2 ммоль), после чего раствор этилхлороформиата (0.28 мл, 3.0 ммоль) в хлороформе (30 мл) добавляли по каплям. Реакционнная смесь перемешивалась в течение 15 минут при комнатной температуре, затем раствор гидразона (+)-камфоры 124 или гидразона (-)фенхона 125 в хлороформе (30 мл) добавляли по каплям. Раствор перемешивали на магнитной мешалке в течение 4 часов, после чего промыли водой (3 × 10 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, затем упарили растворитель на ротационном испарителе. Полученные продукты были очищены колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали систему СНСІ₃/МеОН с градиентом концентраций (МеОН 0-20%). В индивидуальном виде вещества выделены в виде белых или светло-желтых порошков.

(3aR,6S,7R,7aS)-2-бутил-6-метил-1-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-Смесь диастереомеров триметилюицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-(3aS,6R,7S,7aR)-2-бутил-6-метил-1-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7карбогидразид триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7карбогидразид 133а

Выход 72 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.31-1.61 (4H, м, 2H-2a, 2H-2b); 1.08-1.22 (4H, м, 2H-3a, 2H-3b); 1.69-1.86 (2H, м, H-4a, H-4b); 2.14-2.36 (2H, м, H-5a, H-5b); 1.69-1.86 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.70, 0.69 (3H, с, Me-9a); 0.73 (3H, с, Me-9b); 0.86, 0.87, 0.88, 0.89, 0.90, 0.91, 1.06 (18H, м, Me-8a, Me-10a, Me-24a, Me-8b, Me-10b, Me-24b); 1.85-1.96 (2H, м, H-12a, H-12b); 2.67-2.73 (1H, м, H-13a); 2.73-2.86 (1H, м, H-13b); 3.81-3.89 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.64-3.74 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.50-6.55 (1H, м, H-17a); 6.44-6.49 (1H, м, H-17b); 6.15-6.24 (2H, м, H-18a, H-18b); 1.60, 1.63 (3H, с, Me-20a);

1.65, 1.67 (ЗН, с, Me-20b); 3.77 (4H, т, J=8.9, 2H-21a, 2H-21b); 1.42-1.55 (4H, м, 2H-22a, 2H-22b); 1.23-1.34 (4H, м, 2H-23a, 2H-23b); 8.10, 8.11 (1H, с, NH-a); 8.70, 8.77(1H, с, NH-a). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.20, 52.23 (C-1a); 52.57 (C-1b); 32.20, 32.49 (C-2a); 32.13, 32.33 (C-2b); 27.12 (С-3a); 26.99 (C-3b); 43.91, 43.94 (C-4a); 43.80, 43.73 (C-4b); 32.91, 33.02 (C-5a); 33.70, 33.89 (C-5b); 164.13, 163.92 (C-6a); 165.12 (C-6b); 47.69 (C-7a); 47.90 (C-7b); 18.45 (C-8a); 18.41 (C-8b); 19.37, 19.24 (C-9a); 19.51 (C-9b); 13.55 (C-10a, C-10b); 171.10 (C-11a); 171.14 (C-11b); 42.81, 42.74 (C-12a); 50.14, 50.20 (C-12b); 54.21, 54.11 (C-13a); 54.27, 54.38 (C-13b); 171.03 (C-14a); 170.42 (C-14b); 48.79, 48.84 (C-15a); 48.57, 48.70 (C-15b); 87.69 (C-16a); 88.05 (C-16b); 136.57, 146.46 (C-17a); 135.47 (C-17b); 140.42, 140.32 (C-18a); 140.13, 140.06 (C-18b); 89.20, 89.14 (C-19a); 89.95, 90.01 (C-19b); 15.86, 15.79 (C-20a); 16.21 (C-20b); 42.40, 42.42 (C-21a); 42.51 (C-21b); 29.17 (C-22a); 29.29, 29.32 (C-22b); 19.84 (C-23a); 19.91 (C-23b); 10.94 (C-24a); 11.05 (C-24b). Найдено, *m/z*: 413.2671 [M]⁺. C₂₄H₃₅O₃N₃. Вычислено, *m/z*: 413.2673.

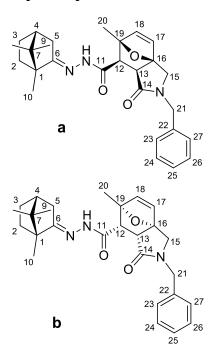
Смесь диастереомеров (3aR,6S,7R,7aS)-2-изопропил-6-метил-1-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS,6R,7S,7aR)-2-изопропил-6-метил-1-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133b

Выход 70 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23-1.50 (2H, м, H-2a,H-2b); 1.57-1.71 (2H, м, H-3a,H-3b); 1.75-1.86(4H, м, H-3a,H-3b, H-2a,H-2b); 1.86-1.97 (2H, м, H-4a, H-4b); 2.24-2.45 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.88 (3H, c, Me-8a); 0.79 (3H, c, Me-8b); 0.69,0.71 (3H, c, Me-9); 0.72, 0.73 (3H, c, Me-9); 0.91 (3H, c, Me-10a); 0.88, 0.87 (3H, c, Me-10b); 2.68-2.75 (2H, m, H-13a, H-13b); 3.64-3.81 (6H, м, 2H-15a,2H-15b, H-12a, H-12b); 6.52-6.54 (1H, м, H-17a); 6.46-6.49 (1H, м, H-17b); 6.18-6.22 (2H, м, H-18a, H-18b); 1.60, 1.63 (3H, c, Me-20a); 1.65, 1.67 (3H, c, Me-20b); 4.25-4.37 (2H, септ, H-21a, H-21b); 1.07, 1.10, 1.11, 1.12, 1.15, 1.16, 1.17 (12H, д, Me-22a, Me-23a,

Me-22b, Me-23b); 8.11, 8.12 (1H, c, NH-a); 8.68, 8.74(1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.22, 52.25 (C-1a); 52.92, 52.98 (C-1b); 32.19, 32.49 (C-2a); 32.06, 29.74 (C-2b); 27.12, 27.00 (C-3a); 26.87 (C-3b); 43.87, 43.90 (C-4a); 43.65, 43.63 (C-4b); 33.01, 33.10 (C-5a); 34.22, 34.40 (C-5b); 164.16, 164.34 (C-6a); 165.78 (C-6b); 47.70, 47.72 (C-7a); 48.11 (C-7b); 18.44 (C-8a); 18.48, 18.97 (C-8b); 19.82, 19.80, 19.75, 19.71,19.61, 19.55, 19.46, 19.44, 19.42, 19.27 (C-9a, C-22a, C-23a, C-9b, C-22b, C-23b); 11.00 (C-10a); 11.05, 11.09 (C-10b); 171.11, 171.18 (C-11a, C-11b); 49.59,

49.45 (С-12a, С-12b); 54.81, 54.72 (С-13a); 55.05, 55.08 (С-13b); 170.66, 170.79 (С-14a); 170.21, 170.37 (С-14b); 43.79, 43.74 (С-15a); 43.51, 43.24 (С-15b); 87.54 (С-16a); 87.89, 87.91 (С-16b); 136.83, 136.73 (С-17a); 135.71, 135.61 (С-17b); 140.38, 140.27 (С-18a); 140.21, 140.03 (С-18b); 89.17, 89.11 (С-19a); 89.92, 89.75 (С-19b); 15.97, 15.89 (С-20a); 16.15, 16.13 (С-20b); 42.76, 42.72, 42.57, 42.54 (С-21a, С-21b). Найдено, *m/z*: 399.2519 [М]⁺. С₂₃Н₃₃О₃N₃. Вычислено, *m/z*: 399.2516.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2-бензил-6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -2-бензил-6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133с

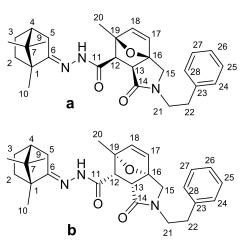


Выход 79 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.19-1.40 (4H, м, H-3a, H-2a, H-3b, H-2b); 1.65-1.75 (2H, м, H-2a, H-2b); 1.80-2.06 (4H, м, H-3a, H-4a, H-3b, H-4b); 2.15-2.48 (4H, м, 2H-5a, 2H-5b); 0.92, 0.93 (3H, c, Me-8a); 0.90, 0.95(3H, c, Me-8b); 0.74, 0.76 (3H, c, Me-9a); 0.78, 0.83 (3H, c, Me-9b); 0.96 (3H, c, Me-10a); 1.04, 1.06 (3H, c, Me-10b); 3.83-3.93 (2H, д, H-12a, H-12b); 2.74-2.84 (2H, д, H-13a, H-13b); 3.60-3.80 (4H, м, 2H-15a, 2H-15b); 6.48-6.53 (1H, м, H-17a); 6.40-6.45 (1H, м, H-17b); 6.22-6.28 (1H, м, H-18a); 6.18-6.22 (1H, м, H-18b); 1.64, 1.67 (3H, c, Me-20a); 1.69.1.7167 (3H, c, Me-20b); 4.73-4.90 (2H, м, H-21a, H-21b); 4.11-4.27 (2H, м, H-21a, H-21b); 7.20-7.40 (10H, м, H-23a, H-24a, H-25a,H-26a, H-27a, H-23b, H-24b, H-25b, H-26b, H-27b); 8.37, 8.36 (1H, c, NH-a); 9.07, 9.19 (1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz,

CDCl₃): 52.13, 52.17 (C-1a); 52.55 (C-1b); 32.02, 32.38 (C-2a, C-2b); 26.88, 26.99 (C-3a, C-3b); 43.75, 43.71 (C-4a); 43.61 (C-4b); 33.00, 32.88 (C-5a); 33.68, 34.00 (C-5b); 164.22, 164.41 (C-6a);

165.21 (С-6b); 47.60, 47.63 (С-7a); 47.84 (С-7b); 18.39 (С-8a); 18.34 (С-8b); 19.16, 19.30 (С-9a); 19.41 (С-9b); 10.93 (С-10a); 11.03 (С-10b); 171.43, 171.32 (С-11a, С-11b); 42.67, 42.72 (С-12a, С-12b); 53.90, 54.00 (С-13a); 54.08, 54.26 (С-13b); 170.91, 170.99 (С-14a); 170.76 (С-14b); 48.27, 48.32 (С-15a, С-15b); 87.47 (С-16a); 87.73 (С-16b); 136.36, 136.46 (С-17a); 135.47 (С-17b); 140.21, 140.12 (С-18a); 139.92 (С-18b); 89.23 (С-19a); 89.82 (С-29b); 15.70, 15.80 (С-20a); 16.07 (С-20b); 46.48 (С-21a); 46.62 (С-21b); 136.13 (С-22a, С-22b); 127.21, 127.56, 127.95, 128.43, 128.57 (С-23a, С-24a, С-25a, С-26a, С-27a, С-23b, С-24b, С-25b, С-26b, С-27b). Найдено, *m/z*: 447.2522 [M]⁺. С₂₇Н₃₃О₃N₃. Вычислено, *m/z*: 447.2516.

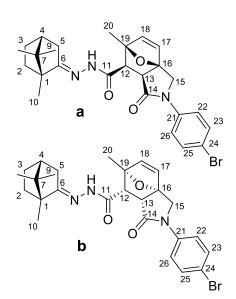
Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -6-метил-1-оксо-2- (2-фенилэтил) -N'- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS,6R,7S,7aR) -6-метил-1-оксо-2- (2-фенилэтил) -N'- [(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133d



Выход 82 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 2.13-2.40 (4H, м, 2H-5a, 2H-5b); 2.73-2.96 (4H, м, 2H-22a, 2H-22b); 1.09-1.50 (4H, м, H-2a, H-3a, H-2b, H-3b); 1.71-2.02 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.68-2.02 (4H, м, H-2a, H-4a, H-2b, H-4b); 0.88, 0.91, 1.07 (12H, s, Me-8a, Me-10a, Me-8b, Me-10b); 0.70, 0.71 (6H, c, Me-9a, Me-9b); 3.16-3.49 (2H, м, H-12a, H-12b); 2.60-2.74 (2H, м, H-13a, H-13b); 3.73-3.88 (4H, м, 2H-15a, H-15b); 6.36-6.52 (2H, м, H-17a, H-17b); 6.11-6.30 (2H, м, H-18a, H-18b); 1.60, 1.63 (2H, м, H-20a, H-20b); 3.57-3.72

(2H, м, H-21a, H-21b); 7.08-7.34 (10H, м, H-24a,H-25a, H-26a, H-27a, H-28a, H-24b,H-25b, H-26b, H-27b, H-28b); 8.17, 8.18 (1H, c, NH-a); 8.80, 8.87(1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.17 (C-1a); 52.57 (C-1b); 33.44,32.99, 32.89, 32.41, 32.09 (C-2a, C-5a, C-22a, C-2b, C-5b C-22b); 26.94, 27.05 (C-3a, C-3b); 42.69, 42.62 (C-4a, C-4b); 164.12, 164.30 (C-6a); 165.16 (C-6b); 47.66 (C-7a); 47.88 (C-7b); 18.37 (C-8a, C-8b); 19.21, 19.36 (C-9a); 19.41, 19.46 (C-9b); 10.94 (C-10a); 11.04 (C-10b); 171.27, 171.15, 171.09, 171.03, 170.55 (C-11a, C-14a, C-11b, C-14b); 43.78 (C-12a); 43.63 (C-12b); 53.94, 54.04 (C-13a); 54.12, 54.22 (C-13b); 49.47, 49.51 (C-15a); 49.15 (C-15b); 87.67 (C-16a); 87.97 (C-16b); 136.34, 136.44 (C-17a); 135.44 (C-17b); 140.27, 140.19 (C-18a); 139.99, 139.92 (C-18b); 89.15, 89.19 (C-19a); 89.91, 89.95 (C-19b); 15.81, 15.73 (C-20a); 16.11, 16.15 (C-20b); 44.37 (C-21a); 44.24 (C-21b); 138.68 (C-23a); 138.04 (C-23b); 128.28, 128.55 (C-24a, C-25a, C-27a, C-28a); 128.39, 128.45 (C-24b, C-25b, C-27b, C-28b); 126.14 (C-26a); 126.45 (C-26b). Найдено, *m/z*: 461.2670 [M]⁺. C₂₈H₃₅O₃N₃, Вычислено, *m/z*: 461.2673.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2- (4-бромфенил) -6-метил-1-оксо-N'- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -2- (4-бромфенил) -6-метил-1-оксо-N'- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133е



Выход 76 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.10-1.43 (6H, м, 2H-2a,H-3a, 2H-2b,H-3b); 1.72-1.97 (6H, м, H-4a,H-3a, H-5a, H-4b,H-3b, H-5b); 2.24-2.39 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.89, 0.90(3H, c, Me-8a); 0.85, 0.83(3H, c, Me-8b); 0.71 (3H, c, Me-9a); 0.67, 0.56 (3H, c, Me-9b); 0.93, 0.94 (3H, c, Me-10a); 1.06, 1.07 (3H, c, Me-10b); 3.90-3.97 (2H, м, H-12a, H-12b); 2.82-2.99 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.06-4.19 (2H, м, H-15a, H-15b); 4.31-4.43 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.56-6.44 (2H, м, H-17a, H-17b); 6.27-6.33 (1H, м, H-18a); 6.19-6.23 (1H, м, H-18b); 1.62, 1.66 (3H, c, Me-20a); 1.69, 1.71 (3H, c, Me-20b); 7.43-7.55 (4H, м, H-22a, H-26a, H-22b, H-26b); 7.36-7.43 (4H, м, H-23a, H-25a,

H-23b, H-25b); 8.26, 8.25 (1H, c, NH-a); 8.66, 8.77(1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.31, 52.34 (C-1a); 52.59 (C-1b); 32.50, 32.16 (C-2a); 31.40 (C-2b); 27.01, 27.09 (C-3a); 26.77 (C-3b); 43.84, 43.87(C-4a); 43.58(C-4b); 33.10, 33.04(C-5a); 33.24, 33.33(C-5b); 164.77, 164.89 (C-6a, C-6b); 47.75 (C-7a, C-7b); 18.42, 18.47(C-8a, C-8b); 19.38, 19.26 (C-9a, C-9b); 11.01(C-10a); 13.96(C-10b); 171.15, 171.03 (C-11a, C-11b); 50.48(C-12a, C-12b); 54.88, 54.97(C-13a); 55.97(C-13b); 170.95, 170.87 (C-14a, C-14b); 50.03, 50.06(C-15a); 49.70(C-15b); 86.57(C-16a); 86.84, 86.94 (C-16b); 136.11, 136.22(C-17a); 135.60(C-17b); 140.65, 140.54 (C-18a); 139.63, 139.83 (C-18b); 89.61, 89.66(C-19a); 90.03, 90.16(C-19b); 15.78, 15.88 (C-20a); 16.07, 16.11(C-20b); 138.23(C-21a); 137.89(C-21b); 131.42 (C-22a, C-26a); 131.72, 131.79 (C-22b, C-26b); 121.46 (C-23a, C-25a); 120.81 (C-23b, C-25b); 117.09 (C-24a); 117.50(C-24b). Найдено, *m/z*: 511.1462 [M]⁺. С₂₆H₃₀O₃N₃Br. Вычислено, *m/z*: 511.1465.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2- (4-метоксифенил) -6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -2- (4-метоксифенил) -6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133f

Выход 85 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.09-1.45 (6H, м, 2H-2a, H-3a, 2H-2b, H-3b); 1.58-2.12 (6H, м, H-3a, H-4a, H-5a, H-3b, H-4b, H-5b); 2.23-2.37 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.87, 0.88(3H, c, Me-8a); 0.83, 0.80 (3H, c, Me-8b); 0.69 (3H, c, Me-9a); 0.65, 0.55 (3H, c, Me-9b); 0.91, 0.92 (3H, c, Me-10a); 1.04, 1.06 (3H, c, Me-10b); 3.86-3.92 (2H, м, H-12a, H-12b); 2.89-3.09 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.28-4.42 (2H, м, H-15a, H-15b); 4.00-4.15 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.53-6.63 (2H, м, H-17a, H-17b); 6.14-6.28 (2H, м, H-18a, H-18b); 1.61, 1.65 (3H, c, Me-20a); 1.67, 1.68(3H, c, Me-20a); 7.39-7.50 (4H, м, H-22a, H-26a, H-22b, H-26b); 6.76-6.85 (4H, м, H-23a, H-25a, H-23b, H-25b); 3.72, 3.73 (3H, c, Me-27a); 3.74, 3.75 (3H, c, Me-27b); 8.28

(1H, c, NH-a); 8.80, 8.69 (1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.39, 52.32 (C-1a); 52.53 (С-1b); 32.24, 32.29, 32.44, 32.58 (С-2a, С-2b); 27.13, 27.02 (С-3a); 27.18, 26.85 (С-3b); 43.70, 43.75 (С-4a); 43.94, 43.97 (С-4b); 33.06, 33.14 (С-5a); 33.31, 33.37 (С-5b); 164.45, 164.59 (С-6a); 165.05 (С-6b); 47.72 (С-7a); 47.87 (С-7b); 18.45, 18.49, 18.62 (С-8a, С-8b); 19.27, 19.40, 19.55 (С-9a, С-9b); 11.00, 11.04, 11.15 (С-10a, С-10b); 171.10, 171.02 (С-11a); 168.65, 168.94 (С-11b); 50.51 (С-12a, С-12b); 54.79, 54.89 (С-13a); 55.85, 55.87 (С-13b); 170.67, 170.53 (С-14a); 169.24, 169.34 (С-14b); 50.56, 50.60 (С-15a); 50.20 (С-15b); 86.90 (С-16a); 87.18, 87.27 (С-16b); 136.40, 136.53 (С-17a); 135.88, 135.83 (С-17b); 140.41, 140.55 (С-18a); 139.46, 139.69 (С-18b); 89.52, 89.45 (С-19a); 89.95, 90.08 (С-19b); 15.84, 15.94 (С-20a); 16.11, 16.15 (С-20b); 132.51 (С-21a); 132.17 (С-21b); 121.99 (С-22a, С-26a); 121.29, 121.15 (С-22b, С-26b); 113.72 (С-23a, С-25a); 113.93, 114.00 (С-23b, С-25b); 156.42 (С-24a); 156.64, 156.56 (С-24b); 55.27 (С-27a); 55.35 (С-27b). Найдено, *m/z*: 463.2463 [М]⁺. С₂₇Н₃₃О₄N₃. Вычислено, *m/z*: 463.2466.

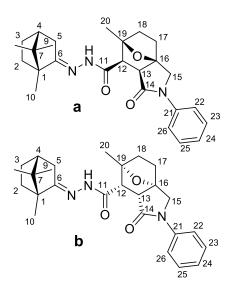
Смесь диастереомеров (1aR, 2R, 3R, 3aS, 6aR, 6bR) -4-оксо-5-фенил-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] октагидро-2,6а-эпоксиоксирено [е] изоиндол-3-карбогидразид и (1aS, 2S, 3S, 3aR, 6aS, 6bS) -4-оксо-5-фенил-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] октагидро-2,6а-эпоксиоксирено [е] изоиндол-3-карбогидразид 133g

Выход 68 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.21-1.44 (2H, м, H-2a, H-2b); 1.03-1.21 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.51-1.96 (6H, м, H-4a,H-3a, H-5a, H-4b,H-3b, H-5b); 2.19-2.41 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.83, 0.84 (3H, c, Me-8a); 0.72, 0.73 (3H, c, Me-8b); 0.65, 0.66 (3H, c, Me-9a); 0.57 (3H, c, Me-9b); 0.91 (3H, c, Me-10a); 1.00 (3H, c, Me-10b); 3.93-4.10 (2H, м, H-12a, H-12b); 2.97-3.26 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.10-4.35(2H, м, H-15a, H-15b), 4.74-4.92 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.41-3.48 (2H,

м, H-17a); 3.34-3.40 (2H, м, H-17b); 3.54-3.60 (2H, м, H-18a); 3.49-3.54 (2H, м, H-18b); 2.79, 2.86 (1H, с, H-19a); 3.77, 3.79 (1H, с, H-19b); 7.18-7.31 (4H, м, H-21a, H-25a, H-21b, H-25b); 7.38-7.54 (4H, м, H-22a, H-24a, H-22b, H-24b); 6.98-7.12 (2H, м, H-23a, H-23b); 8.57, 8.61 (1H, с, NH-a); 9.36, 9.44 (1H, с, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.23, 52.19 (C-1a); 52.49 (C-1b); 32.24, 32.14, 32.06 (C-2a, C-2b); 26.94 (C-3a); 26.78 (C-3b); 43.77 (C-4a); 43.59 (C-4b); 33.22, 33.06 (C-5a); 33.67, 33.55 (C-5b); 165.83, 165.60 (C-6a); 164.98, 164.90 (C-6b); 47.54 (C-7a); 47.74 (C-7b); 18.30 (C-8a); 18.38 (C-8b);

19.17 (С-9а, С-9b); 10.94, 10.91 (С-10а); 11.01 (С-10b); 170.71, 170.74 (С-11а); 169.93, 169.88 (С-11b); 49.51 (С-12а); 50.29, 50.36 (С-12b); 53.45, 53.30 (С-13а); 53.58 (С-13b); 168.83, 168.60 (С-14а); 169.43 (С-14b); 48.39, 48.28 (С-15а); 48.54, 48.60 (С-15b); 83.43 (С-16а); 84.05, 84.11 (С-16b); 49.00 (С-17а); 49.04 (С-17b); 45.83 (С-18а); 45.58 (С-18b); 77.07, 77.31 (С-19а); 79.08, 78.94 (С-19b); 138.90, 138.84 (С-20a); 138.34 (С-20b); 128.49 (С-21a, С-25a); 128.63 (С-21b, С-25b); 119.95, 119.83 (С-22a, С-24a); 119.91 (С-22b, С-24b); 124.45, 124.34 (С-23a); 124.99, 124.92 (С-23b). Найдено, m/z: 435.2156 [M]⁺. С₂₅H₂₉O₄N₃. Вычислено, m/z: 435.2153.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -6-метил-1-оксо-2-фенил-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] октагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -6-метил-1-оксо-2-фенил-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] октагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133h

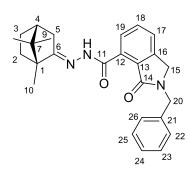


Выход 87 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.05-1.40 (6H, м, 2H-2a,H-3a, 2H-2b,H-3b); 1.55-2.05 (14H, м, H-4a,H-3a, H-5a, 2H-17a, 2H-18a, H-4b,H-3b, H-5b, 2H-17b, 2H-18b); 2.17-2.37 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.87(3H, c, Me-8a); 0.77, 0.80 (3H, c, Me-8b); 0.66, 0.69(3H, c, Me-9a); 0.63, 0.44(3H, c, Me-9b); 0.94(3H, c, Me-10a); 1.02, 1.04(3H, c, Me-10b); 2.97-3.28 (2H, м, H-13a, H-13b); 3.94-4.16 (4H, м, H-15a, H-15b, H-12a, H-12b), 4.16-4.32 (2H, м, H-15a, H-15b); 1.52 (3H, c, Me-20a); 1.48, 1.44 (3H, c, Me-20b); 7.19-7.35 (4H, м, H-22a, H-26a, H-22b, H-26b); 7.46-7.62 (4H, м, H-23a, H-25a, H-23b, H-25b); 6.98-7.13 (2H, м,

H-24a, H-24b); 8.28 (1H, c, NH-a); 8.82, 8.95 (1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 52.23, 52.17 (C-1a); 52.41, 52.47 (C-1b); 32.05 (C-2a); 32.55, 32.12 (C-2b); 26.92, 26.97 (C-3a); 26.44 (C-3b); 43.75, 43.79 (C-4a); 43.47 (C-4b); 33.05 (C-5a); 33.31, 33.19 (C-5b); 164.46, 164.36 (C-6a);

165.28, 165.34 (С-6b); 47.60 (С-7a); 47.87 (С-7b); 18.31 (С-8a); 18.36, 18.41 (С-8b); 19.33, 19.14 (С-9a); 19.26 (С-9b); 10.94 (С-10a); 10.99 (С-10b); 170.82, 170.86 (С-11a, С-11b); 50.82 (С-12a, С-12b); 55.87 (С-13a); 56.21, 55.39 (С-13b); 171.72, 171.81 (С-14a); 170.15 (С-14b); 50.50 (С-15a); 50.01, 49.94 (С-15b); 84.05 (С-16a); 84.65, 84.84 (С-16b); 31.90, 31.96 (С-17a); 31.46, 31.57 (С-17b); 37.23, 37.29 (С-18a); 36.56, 36.48 (С-18b); 86.80 (С-19a); 87.53, 87.35 (С-19b); 18.13, 17.98 (С-20a); 18.17, 18.23 (С-20b); 139.15 (С-21a); 138.75, 138.72 (С-21b); 119.96 (С-22a, С-26a); 119.20, 119.18 (С-22b, С-26b); 128.33 (С-23a, С-25a); 128.69, 128.65 (С-23b, С-25b); 124.06 (С-24a); 124.41, 124.55 (С-24b). Найдено, *m/z*: 435.2518 [М]⁺. С₂₆H₃₃O₃N₃. Вычислено, *m/z*: 435.2516.

(E)-2-Бензил-3-оксо-N'-((1R,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илиден)изоиндолин-4-карбогидразид 133i



Выход 85 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.54 (1H, м, H-2); 1.72 (1H, м, H-2); 1.29 (1H, м, H-3); 1.86 (1H, м, H-3); 2.01 (1H, т, J=4.2, H-4); 2.71 (1H, дт, J=17.7, J=3.6, H-5); 2.27 (1H, д, J=17.7, H-5); 0.93 (3H, c, Me-8); 0.81 (3H, c, Me-9); 1.16 (3H, c, Me-10); 4.3 (2H, c, 2H-15); 7.5 (1H, д, J=7.4, H-17); 7.6 (1H, дд, J=7.7, J=7.4, H-18); 8.6 (1H, д, J=7.7, H-19); 4.8 (2H, м, 2H-20); 7.21—7.38

(5H, M, H-22, H-23, H-24, H-25, H-26); 13.72 (1H, c, NH). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 53.00 (C-1); 32.44 (C-2); 27.17 (C3-); 43.99 (C-4); 35.73 (C-5); 171.70 (C-6); 47.88 (C-7); 18.65 (C-8); 19.58 (C-9); 11.25 (C-10); 160.74 (C-11); 128.18 (C-12); 131.43 (C-13); 168.84 (C-14); 49.17 (C-15); 141.98 (C-16); 125.38 (C-17); 131.55 (C-18); 132.33 (C-19); 46.75 (C-20); 135.88 (C-21); 127.96 (C-22, C-26); 128.78 (C-23, C-25); 127.85 (C-24). Найдено, m/z: 415.2260 [M]⁺. $C_{26}H_{29}O_2N_3$. Вычислено, m/z: 415.2254.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -6-метил-1-оксо-2-фенил-N'- [(1R,2Z,4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -6-метил-1-оксо-2-фенил-N'- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133j

Выход 87 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.33-1.58 (4H,м, 2H-2a, 2H-2b); 1.68-1.74 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.60-1.66 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.64-1.66(1H, м, H-4a); 1.85-1.87 (1H, м, H-4b); 1.23-1.63 (4H,м, 2H-7a, 2H-7b); 1.07, 1.13 (3H, c, Me-8a); 0.70, 0.79 (3H, c, Me-8b); 1.22, 1.25 (3H, c, Me-9a); 1.30, 1.32 (3H, c, Me-9b); 1.13, 1.14 (3H, c, Me-10a); 1.28, 1.28 (3H, c, Me-10b); 3.91-3.96 (1H, m, H-12a); 2.86-2.92 (1H, м, H-12b); 2.89, 2.91 (1H, д, J=3.9, H-13a); 3.11, 3.12 (1H, д, J=3.7, H-13b); 4.15-4.19 (2H, м, H-15a, H-15b); 4.35-4.40(1H, м, H-15a, H-15b); 6.62,6.63

(2H, д, J=5.6, H-17a, H-17b); 6.26, 6.28 (1H, д, J=5.6, H-18a); 6.18, 6.18 (1H, д, J=5.6, H-18b); 7.26-7.31 (4H, м, H-22a, H-26a, H-22b, H-26b); 7.54-7.61 (4H, м, H-23a, H-25a, H-23b, H-25b); 7.05-7.10 (2H, м, H-24a, H-24b); 1.64,1.62 (3H, с, Me-20a); 1.71,1.72 (1H, с Me-20b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.31 (C-6a); 171.02, 171.04 (C-6b); 50.98 (C-1a); 51.37, 51.38 (C-1b); 33.24, 33.91 (C-2a); 33.96, 33.89 (C-2b); 24.82, 24.83 (C-3a); 24.64, 24.77 (C-3b); 49.63, 49.62, 49.60, 49.58 (C-4a, C-4b); 42.34, 42.28, 42.04 (C-5a, C-5b); 42.59, 42.38, 42.26 (C-7a, C-7b); 23.20, 22.86 (C-8a); 21.50, 22.39 (C-8b); 23.18, 23.03 (C-9a); 23.01, 22.95 (C-9b); 16.98 (C-10a); 17.07, 17.29 (C-10b); 165.48,

165.29 (С-11а); 171.12 (С-11b); 43.42, 43.46 (С-12а); 50.51, 50.54 (С-12b); 54.74, 54.73 (С-13а); 56.21, 56.28 (С-13b); 170.94, 170.91 (С-14а); 169.09, 169.13 (С-14b); 50.17 (С-15а); 49.46, 49.52 (С-15b); 86.74, 86.75 (С-16а); 87.11, 87.16 (С-16b); 136.42, 136.33 (С-17а); 136.17, 136.09 (С-17b); 140.32, 140.43 (С-18а); 139.49, 139.45 (С-18b); 89.51, 89.39 (С-19а); 90.10, 90.06 (С-19b); 139.10 (С-21a); 138.84, 138.74 (С-21b); 128.43 (С-22a, С-26a); 128.56, 128.58 (С-22b, С-26b); 120.18, 120.19 (С-23a, С-25a); 118.83, 119.04 (С-23b, С-25b); 124.28 (С-24a); 124.40, 124.42 (С-24b); 15.77, 15.81 (С-20a); 15.98, 16.06 (С-20b). Найдено, *m/z*: 433.2356 [М]⁺. С₂₆Н₃₁О₃N₃. Вычислено, *m/z*: 433.2360.

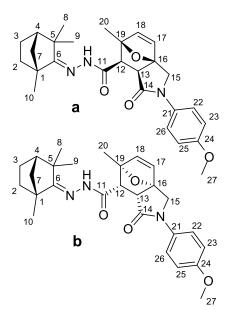
Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2- (4-бромфенил) -6-метил-1-оксо-N'- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -2- (4-бромфенил) -6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133k

Выход 79 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):1.22-1.43 (4H,м, 2H-2a, 2H-2b); 1.45-1.76 (8H, м, 2H-3a, 2H-7a, 2H-3b, 2H-7b); 1.79-2.00 (2H, м, H-4a, H-4b); 1.14 (3H, s, Me-8a); 0.70, 0.79 (3H, c, Me-8b); 1.32, 1.30 (3H, c, Me-9a); 1.27 (3H, c, Me-9b); 1.25, 1.22 (3H, c, Me-10a); 1.13 (3H, c, Me-10b); 3.88-4.00(1H, м, H-12a); 3.05-3.16(1H, м, H-12b); 2.80-2.96 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.28-4.40 (2H, м, H-15a, H-15b); 4.05-4.16 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.54-6.65(2H, м, H-17a, H-17b); 6.23-6.30 (1H, м, H-18a); 6.16-6.21(1H, м, H-18b); 1.61, 1.63(3H, c, Me-20a); 1.70, 1.71(3H, c, Me-20b); 7.45-7.55 (4H, м, H-22a,H-26a,H-22b, H-26b); 7.35-7.43 (4H, м, H-23a,H-25a,H-23b,H-25b); 8.44, 8.45 (1H, c, NH-a); 8.99, 9.00 (1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 50.99 (C-1a); 51.38 (C-1b); 34.28, 33.95 (C-2a); 34.02 (C-2b); 24.84 (C-3a); 24.72 (C-3b); 50.64 (C-4a, C-4b); 167.37 (C-6a); 165.10, 164.96 (C-6b); 42.65, 42.42, 42.37, 42.32, 42.24, 42.06 (C-7a, C-5a, C-7b, C-5b); 23.25

(С-8a); 23.01, 22.44 (С-8b); 23.09 (С-9a); 21.57, 22.89 (С-9b); 16.95 (С-10a); 17.08, 17.28 (С-10b); 170.97, 171.00 (С-11a, С-11b); 49.67, 49.53 (С-12a); 43.59, 43.55 (С-12b); 54.67 (С-13a); 55.10, 55.15 (С-13b); 170.82 (С-14a); 169.18, 169.22 (С-14b); 50.04 (С-15a); 49.48, 49.43 (С-15b); 86.59 (С-16a); 86.96, 87.00 (С-16b); 136.24, 136.16 (С-17a); 136.01, 135.95 (С-17b); 140.57, 140.46 (С-18a); 139.70, 139.67 (С-18b); 89.57, 89.46 (С-19a); 90.15 (С-19b); 15.75, 15.78 (С-20a); 15.97, 16.03 (С-20b); 138.31 (С-21a); 138.01, 137.92 (С21-b); 131.40 (С-22a, С-26a); 131.57 (С-22b, С-26b); 121.55 (С-23a, С-25a); 120.47, 120.31 (С-23b, С-25b). Найдено, *m/z*: 511.1462 [М]⁺. С26H₃₀O₃N₃Br.

Вычислено, *m/z*: 511.1465.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2- (4-метоксифенил) -6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2- (4-метоксифенил) -6-метил-1-оксо-N '- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 1331

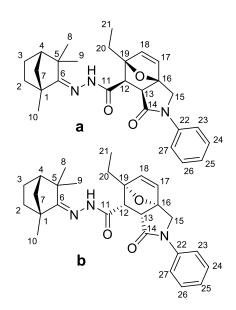


Выход 88 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.33-1.58 (4H, м, 2H-2a, 2H-2b); 1.60-1.70 (4H, м, 2H-3a, 2H-3b); 1.73-1.92 (2H, м, H-4a, H-4b); 1.18, 1.19 (3H, с, Me-8a); 0.80, 0.89 (3H, с, Me-8b); 1.37, 1.35 (3H, с, Me-9); 1.33 (3H, с, Me-9b); 1.30, 1.27 (3H, с, Me-10a); 1.20, 1.14(3H, с, Me-10b); 3.93-3.98 (1H, м, H-12a); 3.13-3.18 (1H, м, H-12b); 2.88-2.96 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.34-4.42 (2H, м, H-15a, H-15b); 4.11-4.22 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.61-6.68 (2H, м, H-17a, H-17b); 6.21-6.33 (2H, м, H-18a, H-18b); 1.70, 1.68 (3H, с, Me-20a); 1.77, 1.78(3H, с, Me-20b); 7.46-7.53 (2H, м, H-22a, H-26a); 7.54-7.60 (2H, м, H-22b, H-26b); 6.84-6.91 (4H, м, H-23a, H-25a, H-23b, H-25b); 3.79 (3H, с, Me-20b);

27a); 3.80 (3H, c, Me-27b); 8.50, 8.51 (1H, c, NH-a); 9.05, 9.08 (1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 50.98 (C-1a); 51.38 (C-1b); 33.92 (C-2a); 34.26 (C-2b); 24.84 (C-3a); 24.71 (C-3b); 49.62 (C-4a, C-4b); 167.11 (C-6a); 165.21, 165.39 (C-6b); 42.29, 42.38, 42.08, 42.46 (C-7a, C-5a, C-7b, C-5b); 23.23, 23.07, 22.91, 22.52,21.65 (C-8a, C-9a, C-8b, C-9b); 17.00 (C-10a); 17.12, 17.34 (C-10b); 170.99, 170.62, 168.63 (C-11a, C-14a, C-11b, C-14b); 43.23 (C-12a); 50.46 (C-12b); 54.60 (C-13a); 56.08, 54.50 (C-13b); 50.56 (C-15a, C-15b); 86.89 (C-16a); 87.27 (C-16b); 136.42, 136.51 (C-17a);

136.19, 136.10 (С-17b); 140.40, 140.29 (С-18a); 139.55, 139.61 (С-18b); 89.50, 89.39 (С-19a); 90.11 (С-19b); 15.85 (С-20a); 16.10, 16.03 (С-20b); 132.32 (С-21a); 132.18, 132.05 (С-21b); 122.07 (С-22a, С-26a); 120.40, 120.66 (С-22b, С-26b); 113.65 (С-23a, С-25a, С-23b, С-25b); 156.35 (С-24a); 156.21 (С-24b); 55.23 (С-27a, С-27b). Найдено, m/z: 463.2463 [М] $^+$. С $_{27}$ Н $_{33}$ О $_4$ N $_3$. Вычислено, m/z: 463.2466.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -6-этил-1-оксо-2-фенил-N '- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -6-этил-1-оксо-2-фенил-N '- [(1R, 2Z, 4S) -1,3,3-триметилбицикло [2.2.1] гепт-2- илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133t



Выход 73 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.33-1.58 (4H,м, 2H-2a, 2H-2b); 1.66-1.77 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.60-1.66 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.64-1.66(1H, м, H-4a); 1.81-1.90 (1H, м, H-4b); 1.05 (3H, s, Me-8a); 0.68, 0.77 (3H, c, Me-8b); 1.28 (3H, c, Me-9a); 1.31 (3H, c, Me-9b); 1.13 (3H, c, Me-10a); 1.20, 1.24 (3H, c, Me-10b); 3.87-4.02 (1H, м, H-12a); 2.99-3.13 (1H, м, H-12b); 2.80-2.99 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.29-4.46 (2H, м, H-15a, H-15b); 4.03-4.26 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.57-6.68 (2H, м, H-17a, H-17b); 6.30-6.41 (1H, м, H-18a); 6.20-6.28 (1H, м, H-18a); 1.92-2.12 (4H, м, 2H-20b); 0.94-1.94 (6H, т, Me-21a, Me-21b); 7.18-7.35 (4H, м, H-23a, H-27a, H-23b, H-27b); 7.50-7.67 (4H, м, H-23a, H-23b, H-27a, H-23b, H-27b); 7.50-7.67 (4H, м, H-23a, H-23b, H-23b, H-27b); 7.50-7.67 (4H, м, H-23a, H-23b, H-27b); 7.50-7.67 (4H, м, H-23a, H-23b, H-23b, H-27b); 7.50-7.67 (4H, м, H-23a, H-23b, H

24a, H-26a, H-24b, H-26b); 6.98-7.13 (2H, м, H-25a, H-25b); 8.45, 8.46 (1H, с, NH-a); 9.06, 9.09 (1H, с, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 167.00, 167.07 (C-6a); 165.46, 165.25 (C-6b); 50.93 (C-1a); 51.31 (C-1b); 33.77 (C-2a); 34.20, 33.91 (C-2b); 24.76 (C-3a); 24.58 (C-3b); 49.55 (C-4a); 49.49 (C-4b); 42.57,42.33, 42.19, 41.94 (C-5a, C-7a,C-5b, C-7b); 22.93 (C-8a); 23.03, 23.15 (C-8b); 21.41 (C-9a); 22.29 (C-9b); 16.96 (C-10a); 17.05, 17.32 (C-10b); 171.02 (C-11a); 170.94 (C-11b); 42.27 (C-12a, C-12b); 54.77 (C-13a); 56.08, 56.14 (C-13b); 169.08 (C-14a); 170.80, 170.85 (C-14b); 50.08 (C-16a); 49.90 (C-15b); 86.55 (C-16a); 86.96, 87.01 (C-16b); 136.50, 136.55 (C-17a); 136.41 (C-17b); 138.25, 138.21 (C-18a); 137.38, 137.34 (C-18b); 94.00, 93.92 (C-19a); 94.32, 94.27 (C-19b); 22.33 (C-20a); 22.27 (C-20b); 9.06, 9.11 (C-21a); 9.23 (C-21b); 139.09 (C-22a); 138.85, 138.75 (C-22b); 120.01 (C-23a, C-27a); 118.90, 118.70 (C-23b, C-27b); 128.35 (C-24a, C-26a); 128.49, 128.51 (C-24b, C-26b); 124.14 (C-25a); 124.28 (C-25b). Найдено, *m/z*: 447.2519 [M]⁺. C₂₇H₃₃O₃N₃. Вычислено, *m/z*: 447.2516.

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -N '- [(1R, 2E, 4S) -бицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] - 6-метил-1-оксо-2-фенил-1,2 , 3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -N '- [(1R, 2E, 4S) -бицикло [2.2.1] гепт-2-илиден] -6-метил-1-оксо-2-фенил-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133u

Выход 55 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.68-2.88 (4H, м, H-1a, H-9a, H-1b, H-9b); 1.57-1.84 (6H, м, H-2a, H-3a, H-7a, H-2b, H-3b, H-7b); 1.87-2.32 (2H, м, H-4a, H-4b); 2.42-2.56 (4H, м, 2H-5a, 2H-5b); 1.21-1.47 (6H, м, H-2a, H-3a, H-7a, H-2b, H-3b, H-7b); 2.93-3.06 (2H, м, H-10a, H-10b); 4.45-4.59 (2H, м, H-12a, H-12b); 3.98-4.10 (2H, м, H-12a, H-12b); (2H, м, H-14a, H-14b); 6.28-6.41 (2H, м, H-15a, H-15b); 1.51, 1.52, 1.52 (6H, c, Me-17a, Me-17b); 7.31-7.44 (4H, м, H-19a, H-23a, H-19b, H-23b); 7.58-7.70 (4H, м, H-20a, H-22a, H-20b, H-22b); 7.09-7.19 (2H, м, H-21a, H-21b); 9.58, 9.49 (1H, c, NH-a); 9.75, 9. 76 (1H, c,

NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 47.64, 47.41 (C-1a); 47.22 (C-1b); 27.23, 26.97, 26.88, 26.79 (C-2a, C-2b); 26.62, 26.54 (C-3a); 25.56, 25.51 (C-3b); 35.34 (C-4a); 34.90, 35.40 (C-4b); 35.80, 35.59 (C-5a); 35.91 (C-5b); 166.01, 166.26 (C-6a); 165.30 (C-6b); 38.21 (C-7a); 37.98 (C-7b); 165.51 (C-8a); 162.96, 162.76 (C-8b); 43.89, 43.76, 43.70, 43.00 (C-9a, C-9b); 54.78, 54.61 (C-10a); 54.40 (C-10b); 171.51, 171.30, 171.18, 171.11 (C-11a, C-11b); 49.56 (C-12a, C-12b); 86.63, 86.56, 86.53 (C-13a, C-13b); 137.04, 136.95 (C-14a); 136.84 (C-14b); 139.61 (C-15a); 140.14 (C-15b); 89.12 (C-16a); 88.81 (C-16b); 15.61, 15.56 (C-17a); 15.70 (C-17b); 139.70, 139.58, 139.53 (C-18a, C-18b); 128.57 (C-19a, C-19b, C-23a, C-23b); 119.41, 119.35, 119.31, 119.24 (C-20a, C-20b, C-22a, C-22b); 123.70, 123.84, 123.88 (C-21a, C-21b). Найдено, *m/z*: 391.1894 [M]⁺. C₂₃H₂₅O₃N₃. Вычислено, *m/z*: 391.1890.

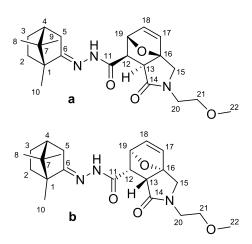
Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2-этил-1-оксо-N'- [(1R,2E,4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро- 3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (a) и (3aS, 6R, 7S, 7aR) - 2-этил-1-оксо-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт- 2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (b) 133m

Выход 76 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.24, 10.38, 8.11 и 8.13 (2H, NH-a, NH-b); 6.41-6.53 (4H, м, H-17a, H-18a, H-17b, H-18b); 5.53 и 5.18 (2H, d, J=20.4, J=4.5, H-19a, H-19b); 2.18-2.50 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.70 и 0.72 (6H, с, Me-9a, Me-9b); 0.86-0.92 (9H, с, Me-8a, Me-10a, Me-8b); 1.02-1.20 (11H, м, Me-10b, Me-21a, Me-21b, H-3a, H-3b); 3.86-3.96 (2H, м, H-15a, H-15b), 3.12-3.21 и 3.23-3.33 (2H, м, H-12a, H-12b), 1.29-1.49 (2H, м, H-2a, H-2b); 3.61-3.71 (2H, м,

H-15a, H-15b); 1.58-1.96 (8H, м, H-2a, H-3a, H-4a, H-5a, H-2b, H-3b, H-4b, H-5b); 2.65-2.81 (2H, м, H-13a, H-13b), 3.36-3.51 (4H, м, H-20a, H-20b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 10.94, 11.03, 11.05 (С-10a, C-10b); 18.43, 18.51 (С-8a, С-8b); 19.30, 19.38, 19.44 (С-9a, С-9b); 12.19, 12.26 (С-21a, С-21b); 134.59, 134.61, 134.88, 134.99 (С-18a, С-18b); 137.52, 137.57 (С-17a, С-17b); 80.51, 80.75, 83.15, 83.24 (С-19a, С-19b); 49.88, 50.01, 50.39, 50.61 (С-12a, С-12b); 42.00, 42.26, 43.83, 43.92 (С-13a, С-13b); 26.97, 26.12, 27.17 (С-3a,

С-3b); 32.18, 32.28, 32.35 (С-2a, С-2b); 32.76, 33.01, 34.34, 34.68 (С-5a, С-5b); 52.21, 52.68 (С-1a, С-1b); 47.57, 47.65, 47.72, 47.78, 47.87, 48.03, 48.13 (С-7a, С-7b, С-15a, С-15b, С-4a, С-4b); 88.25, 89.20 (С-16a, С-16b); 37.21, 37.24, 37.55, 37.60 (С-20a, С-20b); 164.31, 164.75, 169.90, 170.11, (С-6a, С-6b); 170.30, 170.55, 171.34, 171.46, (С-14a, С-14b) 166.06, 166.10, 172.95 (С-11a, С-11b). Найдено, m/z: 371.2205 [М] $^+$. С $_{21}$ Н $_{29}$ О $_3$ N $_3$. Вычислено, m/z: 371.2203. $[\alpha]_D^{25}$ =-21.3 (СНСl $_3$, с=0.31).

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -2- (2-метоксиэтил) -1-оксо-N'- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (а) и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -2- (2-метоксиэтил) -1-оксо-N'- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден] -1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а, 6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133п

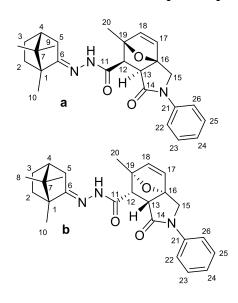


Выход 81 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 10.24, 10.38, 8.11 и 8.13 (2H, NH-a, NH-b); 6.41-6.53 (4H, м, H-17a, H-18a, H-17b, H-18b); 5.53 (1H, д, J=20.4, H-19a); 5.18 (1H, д, J=4.5, H-19b); 2.18-2.50 (2H, м, H-5a, H-5b), 0.70 и 0.73 (6H, с, Me-9a, Me-9b); 0.88, 0.91, 1.06 (12H, м, Me-8a, Me-10a, Me-8b, Me-10b); 1.13-1.22 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.29-1.49 (2H, м, H-2a, H-2b); 1.58-2.00 (8H, м, H-2a, H-3a, H-5a, H-4a, H-2b,H-3b, H-5b, H-4b); 2.68-2.81 (2H, м, H-13a, H-13b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, H-15a, H-15b); 3.15-3.36 (6H, м, 2H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, 4H-15a, H-15b); 4.00-4.09 (2H, м, 4H-15a, H-15b); 4.00-4.09 (4H, м, 4H-15a, H-15b); 4.00-4.09 (4H, M, 4H-15a, H-15a, H-15b); 4.00-4.09 (4H, M, 4H-15a, H-15b); 4.00-4.09 (4

22a, H-12a, 2H-22b, H-12b); 3.43-3.55 (6H, м, H-15a, 2H-20a, H-15b, 2H-20b), 3.62-3.84 (4H, м, 2H-21a, 2H-21b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 10.96, 11.06 (С-10a, С-10b); 18.45, 18.53 (С-8a, С-8b); 19.33, 19.36, 19.60 (С-9a, С-9b); 134.67, 134.89, 135.02 (С-18a, С-18b); 137.52, 137.48 (С-17a, С-17b); 80.49, 80.76, 83.17, 83.24 (С-19a, С-19b); 26.99, 27.15, 27.19 (С-3a, С-3b); 32.21, 32.28, 32.37 (С-2a, С-2b); 32.81, 33.04, 34.35, 34.69 (С-5a, С-5b); 58.46, 58.51, 58.63 (С-22a, С-22b); 70.51, 70.61, 70.92 (С-21a, С-21b); 88.58, 89.49 (С-16a, С-16b); 49.63, 49.77, 50.10, 50.34 (С-12a,

С-12b); 42.08, 42.40, 43.88, 43.94 (С-13a, С-13b); 52.25, 52.72 (С-1a, С-1b); 164.38, 164.86, 166.06, 166.10 (С-6a, С-6b); 170.37, 170.41, 170.62, 171.86, 172.01, 173.02 (С-11a, С-11b, С-14a, С-14b); 49.90, 50.00, 50.24 (С-15a, С-15b); 47.63, 47.72, 47.82, 47.91 (С-4a, С-4b, С-7a, С-7b); 42.59, 42.67, 42.91 (С-20a, С-20b). Найдено, m/z: 401.2305 [М]⁺. С₂₂Н₃₁О₄N₃. Вычислено, m/z: 401.2309. α ²⁵ = 16.3 (СНСl₃, c=0.59).

Смесь диастереомеров (3aR,6S,7R,7aS)-6-1-оксо-2-фенил-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (а) и (3aS,6R,7S,7aR)-6-метил-1-оксо-2-фенил-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]- 1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3a,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид 133о



Выход 74 %; Белый порошок. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.30, 8.70, 8.82 (2H, NH-a, NH-b); 7.03-7.16 (2H, м, H-24a, H-24b); 7.50-7.62 (4H, м, H-23a, H-23b, H-25a, H-25b); 7.25-7.35 (4H, м, H-22a, H-22b, H-26a, H-26b); 6.56-6.65 (2H, м, H-17a, H-17b); 6.17-6.32 (2H, м, H-18a, H-18b); 3.89-4.46 (4H, м, 2H-15a, 2H-15b); 0.54-1.09 (18H, c, Me-8a, Me-9a, Me-10a, Me-8b, Me-9b, Me-10b); 2.77-3.14 (4H, м, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b); 1.08-1.51 (6H, м, 2H-2a, 2H-2b, H-3a, H-3b); 1.75-2.40 (6H, м, H-4a, H-4b, 2H-5a, 2H-5b); 1.59-1.74 (8H, м, Me-20a, Me-20b, H-3a, H-3b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 11.00 (C-10a, C-10b), 18.37, 18.41, 18.45 (C-8a, C-8b); 19.25, 19.34, 19.37, 19.40 (C-9a,

С-9b); 15.80, 15.90, 16.07, 16.11 (С-20a, С-20b); 26.62, 26.98, 27.05, 27.08 (С-3a, С-3b); 32.14, 32.35, 32.49 (С-2a, С-2b); 33.02, 33.09, 33.17, 33.22 (С-5a, С-5b); 52.26, 52.30, 52.49, 52.51 (С-1a, С-1b); 47.70, 47.86 (С-7a, С-7b); 86.72, 87.00, 87.11 (С-19a, С-19b); 89.50, 89.56, 89.95, 90.08 (С-16a, С-16b); 138.77, 139.11 (С-21a, С-21b); 164.60, 164.73, 168.73, 169.06 (С-6a, С-6b); 165.01, 171.06, 170.98 (С-11a, С-11b); 169.54, 169.62, 170.88, 171.01 (С-14a, С-14b); 139.45, 139.67, 140.43, 140.55 (С-18a, С-18b); 135.74, 136.26, 136.38 (С-17a, С-17b); 124.76, 124.67, 124.31, 124.29 (С-24a, С-24b); 119.38, 119.46, 120.08, 120.18 (С-22a, С-22b, С-26a, С-26b); 128.43, 128.61, 128.74, 128.80 (С-23a, С-23b, С-25a, С-25b); 50.14, 50.17, 49.83, 49.87 (С-15a, С-15b); 50.47, 50.50 (С-12a, С-12b); 54.92, 55.02, 55.30, 56.05 (С-13a, С-13b); 43.57, 43.75, 43.82, 43.85 (С-4a, С-4b). Найдено, m/z: 433.2361 [M] $^+$. $C_{26}H_{31}O_3N_3$. Вычислено, m/z: 433.2360. α

Смесь диастереомеров (3aR, 6S, 7R, 7aS) -1-оксо-2- (2-фенилэтил) -N'-[(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6-эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (а) и (3aS, 6R, 7S, 7aR) -1-оксо-2- (2-фенилэтил) -N'- [(1R, 2E, 4R)-1,7,7-триметилбицикл[2.2.1] гепт-2-илиден]-1,2,3,6,7,7а-гексагидро-3а,6- эпоксиизоиндол-7-карбогидразид (b) 133р

Выход 76 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 5.11 (1H, д, J=1.5, H-19a); 5.00 (1H, д, J=2.5, H-19b); 6.41-6.63 (4H, м, H-17a, H-17b, H-18a, H-18b); 7.15-7.34 (10H, м, H-23a, H-23b, H-24a, H-24b, H-25a, H-25b, H-26a, H-26b, H-27a, H-27b); 0.69 и 0.73 (6H, s, Me-9a, Me-9b); 0.86-0.95 (12H, c, Me-8a, Me-10a, Me-8b, Me-10); 9.59, 9.69, 9.77 и 9.79 (2H, NH-a, NH-b); 1.08-1.37 (4H, м, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b); 1.57-1.85 (4H, м, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b); 1.85-2.02 (4H, м, H-5a, H-5b, H-4a, H-4b); 2.21-2.47 (2H, м, H-5a, H-5b), 3.84-4.04 (2H, м, H-15a, H-15b), 3.16-3.70 (8H, м, H-15a, H-15b, 2H-20a, 2H-20b, H-12a, H-12b), 2.54-2.84 (6H, м, H-15a, H-15b), 2.54-2.84 (6H, M, H-15a, H-15b), 2.54-2

13а, H-13b, 2H-21a, 2H-21b). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): 80.11, 80.35, 82.18, 82.30 (С-19а, С-19b); 135.43, 135.60, 136.52, 136.58 (С-18а, С-18b); 136.88, 138.27, 138.21 (С-17а, С-17b); 126.61, 126.69 (С-25а, С-25b); 128.80, 128.86, 129.03 (С-23а, С-23b, С-24a, С-24b, С-26a, С-26b, С-27a, С-27b); 139.35, 139.48 (С-22a, С-22b); 11.65, 11.86 (С-10a, С-10b); 18.96, 19.12 (С-8a, С-8b); 19.66, 19.78 (С-9a, С-9b); 88.80, 89.02 (С-16a, С-16b); 27.37 (С-3a, С-3b); 32.65, 32.87 (С-2a, С-2b); 34.30, 34.51, 34.61 (С-5a, С-5b); 52.27, 52.34, 52.54 (С-1a, С-1b); 47.70, 47.87 (С-7a, С-7b); 48.31, 48.64 (С-15a, С-15b); 43.18, 43.39 (С-12a, С-12b); 43.80, 43.99, 44.08 (С-20a, С-20b, С-4a, С-4b); 163.98, 164.33, 167.78, 168.05 (С-6a, С-6b); 166.39, 166.50, 172.75 (С-11a, С-11b); 170.27, 170.40, 170.97 (С-14a, С-14b); 33.41, 33.51 (С-21a, С-21b); 49.75, 49.97, 50.72, 50.78 (С-13a, С-13b). Найдено, m/z: 447.2520 [M] $^+$. С $_{27}$ H $_{33}$ O₃N₃. Вычислено, m/z: 447.2516. $[\alpha]_D^{25}$ =-11.2 (CHCl₃, c=0.39).

Смесь диастереомеров (5aR,6S,7R,9aS)-5-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-2,3,5,5a,6,7-гексагидро-7,9a-эпокси[1,3] тиазоло-2,3-а]изоиндол-6-карбогидразид (а) и (5aS,6R,7S,9aR)-5-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден] -2,3,5,5a, 6,7-гексагидро-7,9a-эпокси[1,3] тиазоло-2,3-а] изоиндол-6-карбогидразид (b) 133q

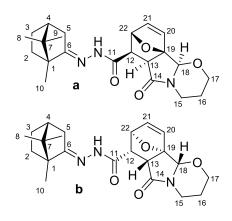
Выход 70 %; ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 52.27, 52.36 (C-1a); 52.52 (C-1b); 32.90 (C-2a); 32.61 (C-2b); 27.42 (C-3a, C-3b); 43.96 (C-4a); 43.80 (C-4b); 34.44, 34.61 (C-5a,C-5b); 161.03, 161.23 (С-6a); 167.64, 167.85 (C-6b); 47.69 (C-7a); 47.83 (C-7b); 18.96, 19.06 (С-8a, C-8b); 19.58, 19.72 (С-9a, C-9b); 11.69, 11.82 (C-10a, C-10b); 172.59, 172.64 (C-11a); 166.32, 166.49 (C-11b); 45.59 (C-12a); 45.75 (C-12b); 52.43, 52.62 (C-13a); 53.69, 53.41 (C-13b); 170.71, 170.78 (C-14a); 170.42, 170.50 (C-14b); 63.99, 64.06 (C-15a, C-15b); 92.62 (C-16a); 92.08 (C-16b); 139.15 (C-17a); 137.77,

137.86 (С-17b); 133.76 (С-18a); 135.08 (С-18b); 79.40, 79.56 (С-19a); 81.24, 81.47 (С-19b); 45.50, 45.43 (С-20a); 45.25, 45.14 (С-20b); 32.19 (С-21a); 32.55 (С-21b). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1.57-1.72 (2H, м, H-2a, H-2b); 1.09-1.36 (4H, м, H-2a, H-2b, H-3a, H-3b); 1.72-1.85 (2H, м, H-3a, H-3b); 1.87-2.00 (4H, м, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b); 2.22-2.47 (2H, м, H-5a, H-5b); 0.83-0.96 (12H, с, Me-8a, Me-8b, Me-10a, Me-10b); 0.66, 0.69 (3H, с, Me-9a); 0.71, 0.73 (3H, с, Me-9b); 5.62-5.68 (2H, м, H-15a, H-15b); 6.47-6.66 (4H, м, H-17a, H-17b, H-18a, H-18b); 5.07 (2H, м, H-19a, H-19b); 3.97-4.10 (2H, м, H-20a, H-20b); 2.85-3.17 (8H, м, H-12a,H-12b, H-13a,H-13b, H-21a, H-21b, H-20a, H-20b); 2.60-2.83 (2H, м, H-21a, H-21b); 9.77 и 9.79 (1H, NH-a); 9.50 и 9.56 (1H, NH-b). Найдено, *m/z*: 401.1770 [М]⁺. С₂₁H₂₇O₃N₃³²S. Вычислено, *m/z*: 401.1768.

Смесь диастереомеров (6aS, 7R, 8S, 10aR, 10bR) -6-оксо-N '- [(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден] -3,4,6,6a, 7,8-гексагидро-

2H-8,10а-эпокси[1,3] оксазино[2,3-а] изоиндол-7(10bH) -карбогидразид (а) и (6aR, 7S, 8R, 10aS, 10bS) -6-оксо-N'-[(1R, 2E, 4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1] гепт-2-илиден] -

3,4,6,6а, 7,8-гексагидро-2H-8,10а-эпокси[1,3] оксазино[2,3-а] изоиндол-7(10bH) - карбогидразид (b) 133r

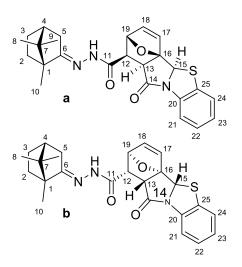


Выход 75 %; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0.13-2.05 (12H, м, 2H-2a, 2H-2b, 2H-3a, 2H-3b, H-4a, H-4b, H-5a, H-5b); 2.17-2.52 (H-5a, H-5b); 0.90, 0.91, 0.98 (12H, c, Me-8a, Me-8b, Me-10a, Me-10b); 0.77, 0.71 (3H, c, Me-8a); 0.61, 0.76 (3H, c, Me-8b); 2.80-3.55 (4H, м, H-12a, H-12b, H-13a, H-13b); 6.36-6.80 (6H, м, H-17a, H-17b, H-18a, H-18b, H-15a, H-15b); 5.41 (1H, д, J=4.3, H-19a); 5.37 (1H, д, J=4.0, H-19b); 7.36-7.79 (4H, м, H-21a, H-21b, H-24a, H-24b); 6.90-7.21 (4H, м, H-22a, H-22b, H-23a, H-23b);

8.19, 8.23 (1H, c, NH-a); 8.88, 8.94 (1H, c, NH-b). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): 52.30, 52.33 (C-1a); 52.32, 52.41 (C-1b); 32.42, 32.24 (C-2a); 32.15, 31.93 (C-2b); 27.11, 27.13 (C-3a); 26.90, 26.51

(C-3b); 43.92 (C-4a); 43.47, 43.65 (C-4b); 33.09, 32.87 (C-5a); 32.70, 32.36 (C-5b); 164.95, 165.12 (C-6a); 167.93, 167.95 (C-6b); 47.73, 47.76 (C-7a); 47.79, 47.86 (C-7b); 18.57, 18.48 (C-8a); 18.42, 18.34 (C-8b); 19.32, 19.34 (C-9a); 19.41, 19.51 (C-9b); 11.17, 11.10 (C-10a); 10.93, 10.97(C-10b); 172.05, 172.08 (C-11a); 165.52, 165.54 (C-11b); 42.05, 42.72 (C-12a, C-12b); 54.25, 54.01 (C-13a); 56.03, 56.27 (C-13b); 168.70, 168.92 (C-14a); 170.30, 170.38 (C-14b); 67.14, 67.06 (C-15a); 67.23, 67.26 (C-15b); 91.10, 91.08 (C-16a); 91.03 (C-16b); 139.36, 139.34 (C-17a); 139.61 (C-17b); 133.98, 133.87 (C-18a); 133.21, 133.18 (C-18b); 80.70, 80.94 (C-19a); 83.09, 83.01 (C-19b); 135.04, 135.10 (C-20a); 134.50, 134.43 (C-20b); 125.10, 125.12 (C-21a); 125.16, 125.13 (C-21b); 122.30, 122.32 (C-22a, C-22b); 116.66, 116.70 (C-23a); 116.59, 116.87 (C-23b); 136.65, 136.52 (C-24a); 135.53, 135.46 (C-25b); 131.80, 131.86 (C-25a); 131.65, 131.64 (C-25b). Найдено, m/z: 449.1773 [M] $^{+}$. $C_{25}H_{27}O_{3}N_{3}^{32}$ S. Вычислено, m/z: 449.1768. $\alpha = \frac{|\alpha|^{25}}{|\alpha|} = 10.0$ (CHCl₃, c=0.12).

Смесь диастереомеров (1R,2S,4aR,11aS)-11-оксо-N'-[(1R,2E,4R)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,11,11a-тетрагидро-2,4a-эпоксиизоиндоло [1,2-b][1,3] бензотиазол-1-карбогидразид (а) и (1S,2R,4aS,11aR)-11-оксо-N'-[(1R,2E,4R) -1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]-1,2,11,11a-тетрагидро-2,4a-эпоксиизоиндоло [1,2-b][1,3]бензотиазол-1-карбогидразид (б) 133s

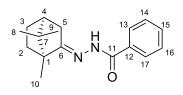


Выход 83 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 1.23-1.36 (2H, м, H-2a, H-2b), 1.62-1.75 (2H, м, H-2a, H-2b), 1.07-1.23 (2H, м, H-3a, H-3b), 1.74-1.87 (2H, м, H-3a, H-3b), 1.85-2.01 (2H, м, H-4a, H-4b), 2.21-2.47 (2H, м, H-5a, H-5b), 1.82-1.99 (2H,м, H-5a, H-5b), 0.86-0.90 (6H, c, Me-8a, Me-8b), 0.69-0.72 (6H, c, Me-9a, Me-9b), 0.93 (6H, c, Me-10a, Me-10b), 9.56, 9.64, 9.86, 9.88 (2H, NH-a, NH-b), 2.52-2.57 (2H, м, H-12a, H-12b), 3.34-3.41 (2H, м, H-13a, H-13b), 2.99-3.16 (2H, м, H-15a, H-15b), 3.80-3.97 (2H, м, H-15a, H-15b), 1.44-1.71 (4H, м, H-16a, H-16b), 4.06-4.17 (2H, м, H-17a, H-17b), 3.80-3.97 (2H, м, H-17a, H-17b), 5.08,

5.09, 5.16, 5.19 (2H, c, H-18a, H-18b), 6.60-6.67 (2H, M, H-20a, H-20b), 6.48-6.57 (2H, M, H-21a, H-21b), 5.02-5.06, 5.12-5.15 (2H, M, H-22a, H-22b). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 51.81, 51.88, 52.03 (C-1a, C-1b); 32.14, 32.29 (C-2a, C-2b); 26.76, 26.84 (C-3a, C-3b); 43.25, 43.42, 43.65 (C-4a, C-4b); 33.90, 34.04, 34.24 (C-5a, C-5b); 164.07, 164.28, 168.04, 168.17 (C-6a, C-6b); 47.19, 47.23, 47.34 (C-7a, C-7b); 18.53, 18.41 (C-8a, C-8b); 19.10, 19.22 (C-9a, C-9b); 11.09, 11.21, 11.30 (C-10a, C-10b); 165.31, 165.43, 171.55 (C-11a, C-11b); 48.42, 48.58, 49.07, 49.27 (C-12a, C-12b); 41.45, 41.60 (C-13a, C-13b); 170.19, 170.32, 170.86 (C-14a, C-14b); 37.97 (C-15a, C-15b); 24.84 (C-16a, C-16b);

66.60 (С-17а, С-17b); 84.77, 84.82, 85.00 (С-18а, С-18b), 89.15, 89.19, 89.39, 89.44 (С-19а, С-19b); 133.91, 133.38, 133.20 (С-20а, С-20b); 137.45, 137.41, 136.44, 136.36 (С-21а, С-21b); 81.01, 81.23, 82.41, 82.58 (С-22а, С-22b). Найдено, m/z: 399.2154 [M]⁺. С₂₂H₂₉O₄N₃. Вычислено, m/z: 399.2153. [α]_D²⁵=-12.9 (СНСl₃, c=0.34).

N'-[(1S,2E,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гепт-2-илиден]бензогидразид 133



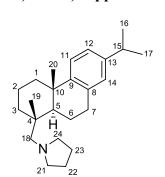
Выход 66 %; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 0.75 и 0.90 (3H, c, H-8 и H-9), 0.98 (3H, c, H-10), 1.31-1.23 (1H, м, H-3), 1.30-1.38 (1H, м, H-2), 2.59 (1H, д, J=17.4, H-5), 2.10 (1H, д, J=17.4, H-5), 1.93 (1H, м, H-4), 1.65-1.75 (1H, м, H-2), 1.75-1.80 (1H, м, H-3), 7.74-7.82 (2H, м, H-12,

H-16), 7.41-7.49 (2H, м, H-13, H-15), 7.50-7.56 (1H, м, H-14). 13 C NMR (100 MHz, CDCl₃): 11.64 (C-10), 18.74 и 19.54 (C-8 и C-9), 43.88 (C-4), 34.93 (C-5), 27.05 (C-3), 32.58 (C-2), 52.90 (C-1), 47.83 (C-7), 127.80 (C-12, C-16), 128.52 (C-13, C-15), 134.39 (C-17), 131.49 (C-14), 163.44 (C-6), 171.32 (C-11). Найдено, m/z: 270.1724 [M]⁺. $C_{17}H_{22}ON_2$. Вычислено, m/z: 270.1727. α ²⁵ = 53.8 (CHCl₃, c=0.15).

Методика получения соединений 134а-d

Дегидроабиетиламин **22** (0.5 г, 0.003 моль) растворили в 30 мл ацетонитрила, добавили K_2CO_3 (0.5 г) и эквимолярное количество (0.003 моль) соответствующего дигалогеналкана или о-дибромксилола. Реакционную смесь кипятили в течение 4 часов с обратным холодильником, после чего смесь охладили до комнатной температуры, осадок углекислого калия отфильтровали. Упарили органический растворитель, полученный твердый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему $CHCl_3/MeOH$ с градиентом концентраций (MeOH 0-20%).

1-(((1R,4aS)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)пирролидин 134a



Выход 43%, светло-коричневый порошок, Т.пл. 40–44°С. **ЯМР** 1 **H**(**CDCl**₃, δ , м. д): 0.82 (3H, c, Me-19); 1.19 (3H, c, Me-20); 1.22 (6H, д, J = 6.9, Me-16,17); 1.36–1.45 (3H, m, H-5, 2H-6); 1.55–1.77 (10H, m, 2H-1, 2H-2, 2H-3, 2H-22, 2H-23); 2.47 (1H, д, J = 13.9) и 2.13 (1H, д, J = 13.9, H-18); 2.53–2.63 (4H, m, 2H-21, 2H-24); 2.74–2.83 (3H, м, H-15, 2H-7); 6.88 (1H, c, H-14); 6.98 (1H, д, $J_{12,11}$ = 8.2, H-12); 7.18 (1H, д, $J_{11,12}$ = 8.2, H-11). **ЯМР** 13 **С** (125 МГи, **CDCl**₃, δ , м.д.): 147.7 (C-9); 145.1 (C-13);

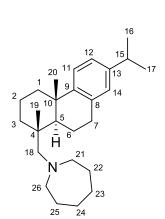
134.8 (С-8); 126.6 (С-14); 124.1 (С-11); 123.5 (С-12); 68.2 (С-18); 57.3 (С-21,24); 44.2 (С-5); 38.3 и 38.2 (С-4 и С-1); 37.2 (С-10); 36.6 (С-3); 33.2 (С-15); 30.2 (С-7); 25.5 (С-20); 24.1 (С-22,23); 23.8 (С-16,17); 19.2 (С-19); 18.8 (С-6); 18.7 (С-2).. Найдено: m/z 339.2914 [М]⁺. С₂₄Н₃₇N. Вычислено: М=339.2921.

1-(((1R,4aS)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)пиперидин 134b

Выход 36%, светло-коричневый порошок, Т.пл. 73–75°С. **ЯМР** ¹**H**(**CDCl**₃, **δ**, **м.** д): 0.80 (3H, c, Me-19); 1.18 (3H, c, Me-20); 1.21 (6H, д, J = 6.9, Me-16,17); 1.25–1.35 (3H, м, H-5, 2H-6); 1.40–1.56 (6H, м, 2H-22, 2H-23, 2H-24); 1.56–1.60 (2H, м, 2H-1); 1.64–1.74 (2H, м, 2H-7); 1.76–1.86 (4H, м, 2H-2, 2H-3); 2.21– 2.27 (2H, м, 2H-18); 2.32–2.45 (4H, м, 2H-21, 2H-25); 2.82 (1H, септ, J = 6.9, H-15); 6.86 (1H, c, H-14); 6.97 (1H, д, $J_{12,11} = 8.2$, H-12); 7.17 (1H, д, $J_{11,12} = 8.2$, H-11). **ЯМР** ¹³**C** (125 **МГц, CDCl**₃, **δ**, **м.**д.): 147.75

(C-9), 145.13 (C-13), 134.88 (C-8), 126.77 (C-14), 124.16 (C-11), 123.59 (C-12), 33.31 (C-15), 23.87 (Me-16 и Me-17), 25.79 (Me-20), 44.18 (C-5), 38.86 (C-4), 38.35 (C-1), 37.46 (C-10), 36.21 (C-3), 69.67 (C-18), 57.57 (C-21 и C-25), 30.41 (C-7), 19.15 (C-6), 18.83 (C-2), 26.43 (C-22 и C-24), 24.03 (C-23). Найдено: m/z 353.3072 [M] $^+$ C $_{23}$ H $_{39}$ N. Вычислено: M=353.3077

1-((7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)азепан 134c



Выход 40%, желтое масло. **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃**, **δ**, **м.д.**, **J/Гц**): 0.78 (3H, c, Me-19); 1.18 (3H, c, Me-20); 1.20 (6H, д, J = 6.9, Me-16,17); 1.28–1.43 (3H, м, H-5, 2H-6); 1.45–1.60 (8 H, м, 2H-22, 2H-23, 2H-24, 2H-25); 1.58–1.63 (2H, м, 2H-1); 1.63–1.72 (2H, м, 2H-7); 1.76– 1.86 (4H, м, 2H-2, 2H-3); 2.47 и 2.11 (2H, д, J = 14.5, 2H-18); 2.64–2.71 (4H, м, 2H-21, 2H-26); 2.82 (1H, септ, J = 6.9, H-15); 6.86 (1H, c, H-14); 6.96 (1H, д, $J_{12,11} = 8.2$, H-12); 7.16 (1H, д, $J_{11,12} = 8.2$, H-11). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.**): 146.26 (C-9), 145.49 (C-13), 134.08 (C-8), 126.60 (C-14),

123.91 (C-11), 123.75 (C-12), 17.55 (Me-19), 33.19 (C-15), 46.58 (C-5), 23.76 (Me-17 и Me-16), 25.13 (Me-20), 58.93 (C-18), 51.58 (C-21, C-26) 37.82 (C-22, C-25), 37.63 (C-4), 36.17 (C-1), 35.80 (C-10), 35.56 (C-3), 17.80 (C-2), 19.05 (C-6), 29.34 (C-7), 29.60 (C-23 и C-24). Найдено, m/z: 367.3234 [M]+. $C_{26}H_{41}N$. Вычислено, m/z: 367.3239.

4-(((1R,4aS)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)морфолин 134d

ЯМР ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Ги):** 1.04 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, c, Me-20), 1.35 (1H, ддд, $^2J=J_{1a}$, 2a=13.0, $J_{1a, 2e}=3.8$, H-1a), 1.49-1.61 (2H, м, H-3), 1.53 (1H, дд, $J_{5a, 6a}$ =12.6, $J_{5a, 6e}$ =2.2, H-5a), 1.65 (1H, дм, $^2J=13.5$, H-2e), 1.75 (1H, дддд, $^2J=J_{2a}$, 3a=13.5, $J_{2a, 1a}$ =13.0, $J_{2a, 3e}$ = $J_{2a, 1e}$ =3.5, H-2a), 1.83 (1H, дддд, $^2J=13.4$, $J_{6a, 5a}$ =12.6, $J_{6a, 7a}$ =12.0, $J_{6a, 7e}$ =6.9, H-6a), 2.12 (1H, дддд, $^2J=13.4$, $J_{6e, 7a}$ =7.4, $J_{6e, 5a}$ =2.2, $J_{6e, 7e}$ =1.6, H-6e), 2.26 (1H, ддд, $^2J=13.0$, $J_{1e, 2a}$ =3.5, $J_{1e, 2e}$ ~3.0, H-1e), 2.79 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.90 (1H, ддд, $^2J=17.3$, $J_{7a, 6a}$ =12.0, $J_{7a, 6a}$

 $_{6e}$ =7.4, H-7*a*), 2.90 (1H, ддд, 2 J=17.3, J_{7*e*, 6*a*}=6.9, J_{7*e*, 6*e*}=1.6, H-7*e*), 3.44 и 3.49 (оба 1H, д, 2 J=14.1, H-18), 6.88 (1H, д, J_{14, 12}=1.8, H-14), 6.95 (1H, дд, J_{12, 11}=8.2, J_{12, 14}=1.8, H-12), 7.13 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-11), 3.62 (4H, т, J_{21,22}=4.4, H-22 и H-23), 2.49 (4H, т, J_{21,22}=4.4, H-21 и H-24). **ЯМР** ¹³С (125 **МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 146.08 (C-9), 145.51 (C-13), 133.18 (C-8), 126.25 (C-14), 123.78 (C-11), 123.61 (C-12), 17.83 (Me-19), 32.98 (C-15), 46.99 (C-5), 23.50 (Me-17 и Me-16), 24.87 (Me-20), 72.77 (C-22 и C-23), 17.80 (C-2), 19.05 (C-6), 37.82 (C-4), 37.39 (C-1), 37.28 (C-10), 36.40 (C-3), 29.34 (C-7), 62.57 (C-18), 55.75 (C-21, C-24) Найдено, m/z: 355.2859 [M]+. $C_{24}H_{37}NO$. Вычислено, m/z: 355.2870.

Методика получения соединения 137

Растворили дегидроабиетиламин **20** (0.16 г, 0.58 ммоль), *о*-дибромксилол (0.15 г, 0.58 ммоль) и NaOH (0.06 г, 1.5 ммоль) в 50 мл диоксана и перемешивали на магнитной мешалке при комнатной температуре в течение 5 дней. После чего в реакционную смесь добавили 5 мл воды и провели экстракцию CHCl₃ (3×10 мл). Сушили органический экстракт над прокаленным Na₂SO₄, упарили растворитель в вакууме. В индивидуальном виде соединение **137** выделили с помощью колоночной хроматографии, элюент гексан–EtOAc (20:1).

2-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)изоиндолин-1-он 137

ЯМР ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Ги**): 1.04 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, c, Me-20), 1.35 (1H, ддд, ${}^2J=J_{1a, 2a}$ =13.0, $J_{1a, 2e}$ =3.8, H-1a), 1.49-1.61 (2H, м, H-3), 1.53 (1H, дд, $J_{5a, 6a}$ =12.6, $J_{5a, 6e}$ =2.2, H-5a), 1.65 (1H, дм, 2J =13.5, H-2e), 1.75 (1H, ддддд, ${}^2J=J_{2a, 3a}$ =13.5, $J_{2a, 1a}$ =13.0, $J_{2a, 3e}$ = $J_{2a, 1e}$ =3.5, H-2a), 1.83 (1H, дддд, 2J =13.4, $J_{6a, 5a}$ =12.6, $J_{6a, 7a}$ =12.0, $J_{6a, 7e}$ =6.9, H-6a), 2.12 (1H, дддд, 2J =13.4, $J_{6e, 7a}$ =7.4, $J_{6e, 5a}$ =2.2, $J_{6e, 7e}$ =1.6, H-6e), 2.26 (1H, ддд, 2J =13.0, $J_{1e, 7e}$ =

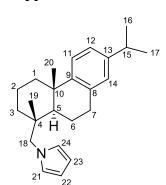
 $_{2a}$ =3.5, $J_{1e, 2e}$ ~3.0, H-1e), 2.79 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.90 (1H, ддд, 2 J=17.3, $J_{7a, 6a}$ =12.0, $J_{7a, 6e}$ =7.4, H-7a), 2.90 (1H, ддд, 2 J=17.3, $J_{7e, 6a}$ =6.9, $J_{7e, 6e}$ =1.6, H-7e), 3.44 и 3.49 (оба 1H, д, 2 J=14.1, H-18), 4.45 и 4.49 (оба 1H, д, 2 J=16.8, H-27), 6.88 (1H, д, $J_{14, 12}$ =1.8, H-14), 6.95 (1H, дд, $J_{12, 11}$ =8.2, $J_{12, 14}$ =1.8, H-12), 7.13 (1H, д, $J_{11, 12}$ =8.2, H-11), 7.37 (1H, ддд, $J_{25, 24}$ =7.6, $J_{25, 23}$ = $J_{25, 22}$ =0.8, H-25), 7.42 (1H, ддд, $J_{23, 22}$ =7.7, $J_{23, 24}$ =7.4, $J_{23, 25}$ =0.8, H-23), 7.49 (1H, ддд, $J_{24, 25}$ =7.6, $J_{24, 23}$ =7.4, $J_{24, 22}$ =1.2, H-24), 7.81 (1H, ддд, $J_{22, 23}$ =7.7, $J_{22, 24}$ =1.2, $J_{22, 25}$ =0.8, H-22). **ЯМР** ¹³С (125 МГц, СDCl₃, δ , м.д.):

169.94 с (С-20), 147.14 с (С-9), 145.49 с (С-13), 141.36 с (С-21), 134.49 с (С-8), 132.38 с (С-26), 131.15 д (С-24), 127.84 д (С-23), 126.82 д (С-14), 123.93 д (С-11), 123.72 д (С-12), 123.65 д (С-22), 122.29 д (С-25), 54.95 т (С-18), 53.98 т (С-27), 45.42 д (С-5), 39.46 с (С-4), 38.15 т (С-1), 37.46 с (С-10), 37.45 т (С-3), 33.30 д (С-15), 30.03 т (С-7), 25.48 к (Ме-20), 23.84 к и 23.82 к (Ме-16 и Ме-17), 19.16 к (Ме-19), 19.08 т (С-6), 18.63 т (С-2). Найдено, m/z: 401.2712 [М]+. С₂₈Н₃₅NO. Вычислено, m/z: 401.2713.

Методика получения соединения 138

Дегидроабиетиламин **22** (0.5 г, 0.003 моль) растворили в 30 мл хлороформа, смешали с 1 г глины K-10, после чего растворитель упарили в вакууме. Реакционную смесь нагревали в течение 30 минут до 100°C, затем смесь охладили до комнатной температуры, провели экстракцию хлороформом. Упарили органический растворитель на ротационном испарителе, полученный твердый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему хлороформ/гексан (1:50).

1-((7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-1Hпиррол 138



Выход 72%, коричневый порошок. ЯМР ¹H (500МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Γ ц): 0.97 (3H, c, Me-19); 1.19 (6H, д, J=6.9, Me-16,17); 1.22 (3H, c, Me-20); 1.36–1.40 (1H, м, 1-CHax); 1.49–1.61 (3H, м, 2H-3, H-5); 1.58–1.66 (1H, м, H-2eq); 1.68–1.75 (1H, м, H-2ax); 1.75–1.86 (1H, м, H-6ax); 1.88–1.97 (1H, м, H-6ax); 2.19–2.26 (1H, м, H-1eq); 2.79 (1H, септ, J=6.9, H-15); 2.80–2.95 (2H, м, 2H-7); 3.84 (1H, д, J=14.3) и 3.59 (1H, д, J=14.3); 6.06 (2H, т, J=2.1, H-22,23); 6.56 (2H, т, J=2.1, H-

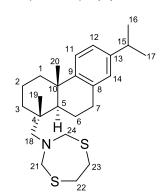
21,24); 6.88 (1H, д, $J_{14,12}$ = 1.8, H-14); 6.95 (1H, дд, $J_{12,11}$ = 8.2, $J_{12,14}$ = 1.8, H-12); 7.13 (1H, д, $J_{11,12}$ = 8.2, H-11). **ЯМР** ¹³С (125 МГц, СDСІ₃, δ , м.д.): 147.1 (C-9); 145.5 (C-13); 134.3 (C-8); 126.9 (C-14); 124.3 (C-11); 123.7 (C-12); 122.8 (C-22,23); 107.4 (C-21,24); 61.1 (C-18); 44.8 (C-5); 38.5 (C-14); 124.3 (C-11); 123.7 (C-12); 122.8 (C-22,23); 107.4 (C-21,24); 61.1 (C-18); 44.8 (C-5); 38.5 (C-14); 124.3 (C-14); 124.3 (C-15); 125.4 (C-15); 125.5 (C-15); 125.5

4); 38.2 (С-1); 37.5 (С-10); 37.4 (С-3); 33.3 (С-15); 30.1 (С-7); 25.5 (С-20); 23.8 (С-16,17); 19.2 (С-19); 19.1 (С-6); 18.6 (С-2). Найдено, *m/z*: 335.2604 [М]+. С₂₄Н₃₃N. Вычислено, *m/z*: 335.2608.

Взаимодействие ДГААм с этандитиолом и формальдегидом

В круглодонной колбе растворили этандитиол (0.3 мл, 3.6 ммоль) в 30 мл СНСІ₃, прилили водный раствор формальдегида (36-40% СН₂О, 0.6 мл) и добавили (0,07 г) Sm(NO₃)₃*6H₂О. Перемешивали на магнитной мешалке в течение 30 минут, затем по каплям прибавляли раствор дегидроабиетиламина (1 г, 6 ммоль) в хлороформе (20 мл). Перемешивание в течение 24 часов. Промыли реакционную смесь водой (15 мл), экстракция хлороформом (3х10 мл). Органический слой упарили на ротационном испарителе. Очищали методом колоночной хроматографии, элюент гексан/этилацетат с градиентом концентраций (EtOAc 0-20%).

3-(((1R,4aS)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-1,5,3-дитиазепан 139



Выход 49%. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Ги):** 1.04 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, c, Me-20), 1.35 (1H, ддд, 2J = $J_{1a, 2a}$ =13.0, $J_{1a, 2e}$ =3.8, H-1a), 1.49-1.61 (2H, м, H-3), 1.53 (1H, дд, $J_{5a, 6a}$ =12.6, $J_{5a, 6e}$ =2.2, H-5a), 1.65 (1H, дм, 2J =13.5, H-2e), 1.75 (1H, дддд, 2J = $J_{2a, 3a}$ =13.5, $J_{2a, 1a}$ =13.0, $J_{2a, 3e}$ = $J_{2a, 1e}$ =3.5, H-2a), 1.83 (1H, дддд, 2J =13.4, $J_{6a, 5a}$ =12.6, $J_{6a, 7a}$ =12.0, $J_{6a, 7e}$ =6.9, H-6a), 2.12 (1H, дддд, 2J =13.4, $J_{6e, 7a}$ =7.4, $J_{6e, 5a}$ =2.2, $J_{6e, 7e}$ =1.6, H-6e), 2.26 (1H, ддд, 2J =13.0, $J_{1e, 2a}$ =3.5, $J_{1e, 2e}$ >3.0, H-

1*e*), 2.79 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.90 (1H, ддд, ${}^2J_{=}17.3$, $J_{7a, 6a}$ =12.0, $J_{7a, 6e}$ =7.4, H-7*a*), 2.90 (1H, ддд, ${}^2J_{=}17.3$, $J_{7e, 6a}$ =6.9, $J_{7e, 6e}$ =1.6, H-7*e*), 3.44 и 3.49 (оба 1H, д, ${}^2J_{=}14.1$, H-18), 6.88 (1H, д, $J_{14, 12}$ =1.8, H-14), 6.95 (1H, дд, $J_{12, 11}$ =8.2, $J_{12, 14}$ =1.8, H-12), 7.13 (1H, д, $J_{11, 12}$ =8.2, H-11), 4.11 и 4.09 (4H, с, H-21 и H-24), 3.06 (4H, тд, H-22 и H-23). **ЯМР** ¹³С (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.**): 147.36 (С-9), 145.38 (С-13), 134.39 с (С-8), 126.77 (С-14), 123.96 (С-11), 123.70 (С-12), 61.24 (С-18), 63.13 (С-21, С-24), 35.42 (С-22 и С-23), 18.81 (Ме-19), 23.85 (Ме-17 и Ме-16), 25.60 (Ме-20), 18.64 (С-2), 19.03 т (С-6), 29.92 (С-7), 33.29 (С-15), 43.92 (С-5), 39.13 (С-4), 38.22 (С-1), 37.31 (С-10), 36.61 (С-3).

Взаимодействие первичных аминов, формальдегида и 2-меркаптоэтанола

В 30 мл хлороформа смешали 2-меркаптоэтанол (1.4 мл, 0.2 моль), водный раствор формальдегида 30% (2 мл) и 0,1 г $Sm(NO_3)_3*6H_2O$. Реакционная смесь перемешивалась в течение 30 минут при комнатной температуре, после чего было добавлено эквимолярное количество (0.2 моль) первичного амина **141а-1**. Полученный раствор выдерживали 20 ч. при

комнатной температуре при перемешивании на магнитной мешалке. Промежуточный контроль реакции осуществлялся при помощи хромато-масс спектроскопии. По завершении реакции реакционная смесь промывали водой (15 мл), остатки непрореагировавшего 2-меркаптоэтанола нейтрализовали 10% раствором NaOH (15 мл), затем еще раз промывали водой (15 мл). Органический слой сушили над прок. Na₂SO₄, растворитель упаривали на ротационном испарителе. Полученные продукты **142a-l** – бесцветные масла, дополнительно могут быть очищены с помощью вакуумной перегонки.

3-пентил-1,5,3-оксатиазепан 142а

3 N P 1 H (500MΓu, CDCl₃, δ, м.д., J/Γu): 4.32 (2H, c, H-4), 4.18 (2H, c, H-2), 3.95 (2H, м, H-6), 2.88 (2H, м, H-7), 2.77 (2H, т, J₈₋₉=7.4, H-8), 1.44 (2H, π, H-9), 1.27-1.28 (4H, м, H-10 и H-11), 0.86 (3H, т, H-12). **9MP** 13 C (125 MF) CDCl S 7 7 N (5 4) (7 8) (7 8) (7 8) (125 MF) (126 MF) (1

(125 МГи, CDCl₃, δ , м.д.): 85.40 (C-4), 70.82 (C-6), 57.70 (C-2), 33.68 (C-7), 48.41 (C-8), 29.22 (C-9), 26.84 (C-10), 22.37 (C-11), 13.89 (C-12)Найдено: m/z 189.1182 [M]⁺ C₉H₁₉ONS. Вычислено: М=189.1183, Выход 70%.

3-гексил-1,5,3-оксатиазепан 142b

3 N 12 11 10 8 4 5 5 9 6 C, H-2), 3.95 (2H, м, H-6), 2.88 (2H, м, H-7), 2.77 (2H, т, J₈₋₉=7.4, H-8), 1.43 (2H, тт, H-9), 1.23-1.30 (6H, м, H-10,H-11 и H-12), 0.85 (3H, т, H-12). ЯМР ¹³С (125 МГц, СDСl₃, δ, м.д.): 85.42 (C-4), 70.84 (C-6),

57.75 (С-2), 33.71 (С-7), 48.47 (С-8), 31.57 (С-9), 27.15 (С-10), 26.75 (С-11), 22.50 (С-12), 13.92 (С-13). Найдено: m/z 203.1338 [M] $^+$ С $_{10}$ Н $_{21}$ ОNS. Вычислено: M=203.1340, Выход 70%

3-октил-1,5,3-оксатиазепан 142с

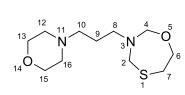
ЯМР ¹**H (500МГц, CDCl₃, δ, м.д., Ј/Гц):** 4.33 (2H, с, H-4), 4.20 (2H, с, H-2), 3.96 (2H, м, H-6), 2.90 (2H, м, H-7), 2.78 (2H, т, Ј₈. 9=7.4, H-8), 1.45 (2H, м, H-9), 1.25-1.28 (10H, м, H-10,H-11, H-12, H-13 и H-14), 0.86 (3H, т, Ј₁₄₋₁₅=7.0, Me-15) . **ЯМР** ¹³**C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 85.41 (C-4), 70.83 (C-6), 62.26 (C-2), 13.96 (C-15), 22.51 (C-14), 27.1 (C-13), 29.2 (C-12), 31.69 (C-11), 33.71 (C-7), 36.99 (C-10), 57.75 (C-8), 48.45 (C-9). Найдено: *m/z* 231.1651 [M] ⁺ C₁₂H₂₅ONS. Вычислено: M=231.1650, Выход 80%

3-(3-метоксипропил)-1,5,3-оксатиазепан 142d

ЯМР ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 3.28 (3H, c, H-12), 4.30 (2H, c, H-4), 4.17 (2H, c, H-2), 3.94 (2H, м, H-6), 2.87 (2H, м, H-7), 3.37 (2H, т, J₉₋₁₀=6.4, H-10), 1.70 (2H, тт, J₉₋₁₀=6.4, J₉₋₈=7.2, H-9), 2.86 (2H, т, J₈₋₉=7.2, H-8). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д**.): 85.33(C-4), 58.44 (C-12),

27.31 (С-9), 33.62 (С-7), 45.24 (С-8), 57.65 (С-2), 70.35 (С-10), 70.81 (С-6). Найдено: m/z 191.0975 $[M]^+$ С $_8$ Н $_{17}$ О $_2$ NS. Вычислено: M=191.0973, Выход 75%

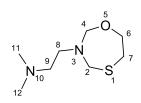
3-(3-морфолинопропил)-1,5,3-оксатиозепан 142е



ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 85.35 (C-4), 70.73 (C-6), 66.77 (C-13 и C-15), 53.59 (C-12 и C-16), 57.58 (C-2), 24.20 (C-9), 33.59 (C-7), 56.47 (C-10), 46.34 (C-8). ЯМР ¹Н (500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.26 (2H, c, H-4), 4.13 (2H, c, H-2), 3.90 (2H, м, H-6), 2.83 (2H, м, H-7),

 $3.63(4\text{H}, \text{ т}, \text{J}_{12\text{-}13}\text{=}4.7, \text{H}\text{-}13 \text{ и H}\text{-}14), 2.78 (2\text{H}, \text{ т}, \text{J}_{9\text{-}10}\text{=}7.2,), 1.58 (2\text{H}, \text{ м}, \text{C}\text{-}9), 2.35 (4\text{H}, \text{ т}, \text{C}\text{-}12 \text{ и C}\text{-}16), 2.29 (2\text{H}, \text{т}, \text{C}\text{-}8).$ Найдено: m/z 246.1397 [M] $^+$ С $_{11}$ Н $_{22}$ О $_2$ N $_2$ S. Вычислено: М=246.1400, Выход 60%

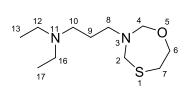
N,N-диметил-2-(1,5,3-оксатиазепан-3-ил)этанамин 142f



ЯМР ¹Н (500МГц, CDCl₃, δ , м.д., J/Гц): 2.23 (6H, c, Me-11 и Me-12), 2.39 (2H, т, $J_{8.9} = 6.4$, H-9), 2.89 (2H, м, H-7), 2.93 (2H, т, $J_{8.9} = 6.4$, H-8), 3.96 (2H, м, H-6), 4.23 (2H, c, H-2), 4.35 (2H, c, H-4) ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ , м.д.): 33.69 (C-7), 45.51 (C-11 и C-12), 45.95 (C-8), 56.79 (C-9) 57.90 (C-2),

70.78 (С-6), 85.65 (С-4). Найдено: m/z 232.1604 $[M]^+$ С₁₁H₂₄ON₂S. Вычислено: M=232.1603, Выход 70%

N,N-диэтил-3-(1,5,3-оксатиазепан-3-ил)пропан-1-амин 142g



ЯМР ¹H (500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.33 (2H, c, H-4), 4.19 (2H, c, H-2), 3.96 (2H, м, H-6), 2.89 (2H, м, H-7), 0.99 (6H, т, J₁₂₋₁₃=7.1, H-13 и H-17), 2.49 (4H, кв, H-12 и H-16), 2.81 (2H, т, H-8), 2.43 (2H, т, H-10), 1.60 (2H, м, H-9). ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 85.43

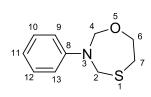
(C-4), 70.81 (C-6), 11.57 (C-13 и C-17), 57.67 (C-2), 24.56 (C-9), 33.67 (C-7), 46.77 (C-12 и C-16), 50.44 (C-10), 46.65 (C-8). Выход 65%

N,N-дибутил-3-(1,5,3-оксатиазепан-3-ил)пропан-1-амин 142h

ЯМР ¹**H** (**500МГц**, **CDCl**₃, δ, м.д., **J/Гц**): 4.33 (2H, c, H-4), 4.20 (2H, c, H-2), 3.97 (2H, м, H-6), 2.89 (2H, м, H-7), 0.89 (6H, т, J₁₄₋₁₅=7.3, H-15 и H-19), 1.28 (4H, м, H-14 и H-18), 1.38 (4H, м, H-

13 и H-17), 2.37 (4H, т, H-12 и H-16), 2.82 (2H, т, H-8), 2.41 (2H, т, H-10), 1.59 (2H, м, H-9). **ЯМР** ¹³**С (125 МГц, СDСІ₃, \delta, м.**д.): 85.48 (С-4), 70.83 (С-6), 13.98 (С-15 и С-19), 20.62 (С-14 и С-18), 29.13 (С-13 и С-18), 53.81 (С-12 и С-16), 24.80 (С-9), 46.58 (С-8), 51.65 (С-10), 57.68 (С-2), 33.69 (С-7). Найдено: m/z 288.2230 [М]⁺ С₁₅H₃₂ON₂S. Вычислено: М=288.2236, Выход 85%

3-фенил-1,5,3-оксатиазепан 142і

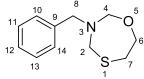


ЯМР ¹H (500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц): 4.97 (2H, c, H-4), 4.79 (2H, c, H-2), 4.03 (2H, м, H-6), 2.71 (2H, м, H-7), 6.90 (1H, т, J₁₁₋₁₂=7.8, H-11), 7.01 (2H, д, J₉₋₁₀=7.8, H-9 и H-13), 7.29 (2H, т, H-10 и H-12). ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 81.65 (C-4), 72.08 (C-6), 52.28 (C-2), 32.48 (C-7),

144.78 (C-8), 129.04 (C-10 и C-12), 119.67 (C-11), 114.68 (C-9 и C-13). Найдено: m/z 195.0712 [M] $^+$ C $_{10}$ H $_{13}$ ONS. Вычислено: M=195.0708, Выход 70%

3-бензил-1,5,3-оксатиазепан 142ј

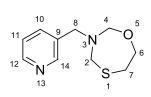
ЯМР ¹**H (500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 4.38 (2H, c, H-4), 4.10 (2H, c, H-2), 4.00 (2H, м, H-6), 3.99 (2H, c, H-8), 2.95 (2H, м, H-7), 7.22-7.35 (5H, м, H-10, H-11, H-12, H-10, B 4 5 13 μ H-14)



ЯМР ¹³**С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д**.): 33.77 (С-7), 85.09 (С-4), 70.69 (С-6), 57.71 (С-2), 52.95 (С-8), 127.08 (С-12), 128.22 (С-11 и С-13), 128.89 (С-10 и С-14), 137.80 (С-9). Найдено: *m/z* 209.0869 [М]⁺ С₁₁H₁₅ONS.

Вычислено: М=209.0870, Выход 75%

3-(пиридин-3-илметил)-1,5,3-оксатиазепан 142k



ЯМР ¹**H (500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 4.35 (2H, c, H-4), 4.05 (2H, c, H-2), 3.99 (2H, м, H-6), 2.94 (2H, м, H-7), 3.98 (2H, c, H-8), 8.56 (1H, м, H-14), 8.48 (1H, м, H-12), 7.64 (1H, м, H-10), 7.22 (1H, м, H-11). **ЯМР** ¹³**C (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.**): 84.99 (C-4), 70.69 (C-6), 57.64 (C-2), 50.37 (C-8),

33.73 (С-7), 133.24 (С-9), 123.20 (С-11), 136.54 (С-14), 148.64 (С-12), 150.46 (С-10). Найдено: m/z 210.0821 $[M]^+$ С₁₀H₁₄ON₂S. Вычислено: M=210.0817, Выход 75%

3-(фуран-2-илметил)-1,5,3-оксатиазепан 1421

ЯМР ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 4.36 (2H, c, H-4), 4.09 (2H, c, H-2), 3.98 (2H, м, H-6), 2.93 (2H, м, H-7), 3.98 (2H, c, H-8), 7.34 (1H, м, H-12), 6.11 (1H, м, H-10), 6-25-6.29 (1H, м, H-11). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д**.): 84.40 (C-4), 70.60 (C-6), 57.84 (C-2), 45.60 (C-8), 33.79 (C-

7), 149.80 (С-9), 142.34 (С-12), 110.03 (С-11), 108.95 (С-10). Найдено: m/z 199.0662 $[M]^+$ С₉H₁₃O₂NS. Вычислено: M=199.0665, Выход 70%

Взаимодействие ДГААм с меркаптоэтанолом и формальдегидом

В круглодонной колбе в 30 мл хлороформа смешали меркаптоэтанол (3.5 ммоль), 0.6 мл водного раствора 30% формальдегида и 0.07 г Sm(NO₃)₃*6H₂O. Перемешивание на магнитной мешалке в течение 30 минут, затем по каплям прибавляли раствор (3.5 ммоль, 1 г) дегидроабиетиламина в хлороформе. Перемешивание в течение 24 часов на магнитной мешалке. Промыли реакционную смесь водой (15 мл), затем водным раствором 10% NaOH (15 мл), экстракция хлороформом (3х15мл). Сушили над Na₂SO₄, органический слой упарили на ротационном испарителе. Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-20%).

3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-1,5,3-оксатиазепан 143

Выход 80%. **ЯМР** ¹³С (**125 МГц, CDCl₃, б, м.д.**): 147.41 (С-9), 145.36 (С-13), 134.42 (С-8),

126.77 (C-14), 123.95 (C-11), 123.69 (C-12), 88.22 (C-21), 70.99 (C-22), 60.85 (C-18), 57.95 (C-24), 23.85 (Me-17 и Me-16), 18.81 (Me-19), 25.60 (Me-20), 33.27 (C-15), 43.57 (C-5), 18.63 (C-2), 18.94 (C-6), 29.89 (C-7), 39.21 (C-4), 38.23 (C-1), 37.27 (C-10), 36.30 (C-3), 33.27 (C-23). **ЯМР** ¹**H** (500МГи, CDCl₃, δ , м.д., **Ј/Ги):** 6.87 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.15 (1H, д, H-11), 0.86 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.97 и 2.44 (оба 1H, д, 2J =15.0, H-18), 4.24 (2H, м, H-

21), 3.96 (2H, м, H-24), 2.25 (1H, д, 2J =13.0, H-1e), 2.79 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 1.43 (1H, м, H-1e), 1.53-1.63 (2H, м, H-3), 1.53 (1H, дд, , H-5e), 1.65 (1H, дм H-2e), 1.75 (1H, H-2e), 1.83 (1H, дддд, , H-6e), 2.12 (1H, , H-6e), 2.90 (1H, , H-7e), 4.24 (2H, м H-21), 3.97 (2H, м H-22), 2.85 (2H, м H-23), 4.13 (2H, м H-24). Найдено, m/z: 387.2586 [M] $^+$. С₂₄H₃₇ONS. Вычислено, m/z: 387.2590.

Взаимодействие дегидроабиетиламина с изоцианатами и изотиоцианатами.

В круглодонной колбе в хлороформе (30 мл) смешали (0.5 г, 1.75 ммоль) дегидроабиетиламина с эквимолярным количеством соответствующего изоцианата или изотиоцианата. Кипячение в течение 2 часов. Контроль реакции проводился методом тонкослойной хроматографии, по завершении реакции охлаждали смесь до комнатной температуры. Реакционную смесь промывали водой (2х15мл). Органический слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, после чего упарили на ротационном испарителе. В колбе происходило образование твердой пены от белого до светло-желтого цвета. Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-20%).

1-Этил-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метил)мочевина 144a,

Выход 83%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 6.86 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.14 (1H, д, H-11), 0.88 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.25 (1H, д, 2 J=13.0, H-1e), 1.35 (1H, м, H-1a), 3.13 (2H, кв, J_{22, 23}=7.3, H-22), 1.06 (3H, т, J_{22, 23}=7.3, H-23), 1.80-1.90 (1H, м, H-6a), 1.42 (1H, дд, H-5a), 2.97 и 3.10 (оба 1H, д, 2 J=14.5, H-18), 2.85 (2H, м, H-7), 1.66-1.76 (2H, м, H-6e, H-2a), 1.54-1.65 (3H, м, H-3, H-2e). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 158.36 (C-21), 147.17 (C-9), 145.40 (C-13), 134.76 (C-8), 126.71 (C-**

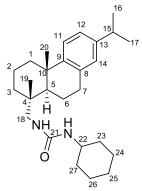
14), 124.01 (С-11), 123.61 (С-12), 50.56 (С-18), 18.53 (Ме-19), 23.83 (Ме-17 и Ме-16), 25.11 (Ме-20), 33.27 (С-15), 44.86 (С-5), 15.33 (С-23), 18.51 (С-2), 18.73 (С-6), 30.05 (С-7), 38.26 (С-4), 37.26 (С-1), 35.94 (С-10), 35.13 (С-3), 36.96 (С-22). Найдено,%: С 76.49; Н 9.62; N 7.69. Вычислено,%: С, 77.48; Н, 10.18; N, 7.86. Найдено, m/z: 356.2820 [М] $^+$. С $_{23}$ Н $_{36}$ ОN $_2$. Вычислено, m/z: 356.2822.

1-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-3-фенилмочевина 144d,

Выход 80%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц**, **CDCl**₃, **δ**, **м.д.**, **J/Гц**): 6.81 (1H, c, H-14), 6.89-6.96 (3H, м, H-12, H-24, H-26), 7.17 (1H, д, H-11), 7.25 (2H, м, H-23, H-27), 7.10 (1H, м, H-25), 0.85 (3H, c, Me-19), 1.16 (6H, д, $J_{16, 15}$ =7.1, Me-16 и Me-17), 1.14 (3H, c, Me-20), 2.76 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =7.1, H-15), 2.21 (1H, д, 2 J=13.0, H-1*e*), 2.79 (2H, м, H-7), 3.00-3.09 (2H, м, H-18), 1.76-1.83 (2H, м, H-6), 1.61-1.71 (2H, м, H-2), 1.28-1.41 (1H, м, H-1*a*), 1.49-1.61 (3H, м, H-3,

H-5*a*). ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 156.27 (C-21), 147.07 (C-9), 145.38 (C-13), 134.70 (C-8), 139.05 (C-22), 126.64 (C-14), 123.98 (C-11), 123.54 (C-12), 128.74 (C-24, C-26), 119.30 (C-23, C-27), 122.41 (C-25), 50.04 (C-18), 18.33 (Me-19), 23.76 (Me-17 и Me-16), 25.03 (Me-20), 33.22 (C-15), 44.98 (C-5), 18.45 (C-2), 18.66 (C-6), 29.96 (C-7), 38.23 (C-4), 37.25 (C-1), 37.21 (C-10), 35.79 (C-3). Найдено, *m/z*: 404.2814 [M]⁺. С₂₇Н₃₆ON₂. Вычислено, *m/z*: 404.2822.

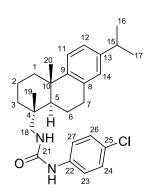
1-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-3-циклогексилмочевина 144b



Выход 88%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц**): 6.86 (1H, с, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.14 (1H, д, H-11), 0.88 (3H, с, Me-19), 1.19 (6H, д, J₁₆, 1₅=7.1, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, с, Me-20), 2.79 (1H, септ, J_{15, 16}=7.1, H-15), 2.24 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 2.81-2.94 (2H, м, H-7), 3.42-3.50 (1H, м, H-22), 2.97-3.10 (2H, м, H-18), 1.79-1.93 (6H, м, H-27, H-23, H-6), 1.56-1.74 (8H, м, H-3, H-2, H-24, H-26), 1.40-1.45 (1H, м, H-5*a*), 1.26-1.35 (3H, м, H-1*a*, H-25). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 157.54 (C-21), 147.23 (С-**

9), 145.47 (С-13), 134.76 (С-8), 126.76 (С-14), 124.06 (С-11), 123.68 (С-12), 50.69 (С-18), 49.05 (С-22), 18.53 (Ме-19), 23.86 (Ме-17 и Ме-16), 25.12 (Ме-20), 33.32 (С-15), 45.02 (С-5), 18.56 (С-2), 18.77 (С-6), 30.09 (С-7), 38.34 (С-4), 24.83 (С-25), 25.53 (С-24, С-26), 33.85 (С-23, С-27), 37.33 (С-1), 36.04 (С-10), 33.92 (С-3). Найдено, m/z: 410.3297 [М] $^+$. С $_{27}$ Н $_{42}$ ОN $_2$. Вычислено, m/z: 410.3292.

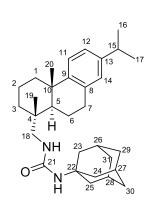
1-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-3-(4-хлорфенил)мочевина 144е



Выход 78%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Ги**): 6.82 (1H, с, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.12 (1H, д, H-11), 0.86 (3H, с, Me-19), 1.19 (6H, д, J_{16, 15}=7.1, Me-16 и Me-17), 1.16 (3H, с, Me-20), 2.76 (1H, септ, J_{15, 16}=7.1, H-15), 2.24 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 7.14-7.18 (4H, м, H-23, H-24, H-26, H-27), 2.90 (2H, м, H-7), 3.00-3.12 (2H, м, H-18), 1.76-1.83 (2H, м, H-6), 1.61-1.71 (2H, м, H-2), 1.28-1.41 (1H, м, H-1*a*), 1.49-1.61 (3H, м, H-3, H-5*a*). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГи, CDCl₃ +CD₃OD, δ, м.д.): 156.16 (C-21), 146.82 (C-9),**

145.14 (C-13), 134.56 (C-8), 137.91 (C-22), 126.34 (C-14), 123.72 (C-11), 123.28 (C-12), 128.18 (C-24, C-26), 119.45 (C-23, C-27), 126.30 (C-25), 49.81 (C-18), 17.94 (Me-19), 23.37 (Me-17 и Me-16), 24.70 (Me-20), 32.98 (C-15), 44.76 (C-5), 18.17 (C-2), 18.44 (C-6), 29.69 (C-7), 38.28 (C-4), 37.37 (C-1), 37.91 (C-10), 36.04 (C-3). Найдено, m/z: 438.2430 [M] $^+$. $C_{27}H_{35}ON_2Cl$. Вычислено, m/z: 438.2432.

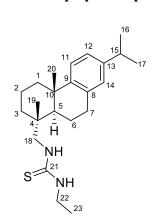
1-Адамантил-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10аоктагидрофенантрен-1-ил)метил)мочевина 144с



Выход 70%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц)**: 6.88 (1H, c, H-14), 6.97 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-12), 7.15 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-11), 0.88 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.25 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 1.35 (1H, д, ²J=13.0, H-1*a*), 2.83-2.93 (2H, м, H-7), 3.94-3.06 (2H, м, H-18), 2.03 (3H, м, H-26, H-27, H-28), 1.91 (6H, м, H-23, H-24, H-25), 1.62 (9H, м, H-29, H-30, H-31, H-3, H-2*e*), 1.42 (1H, дд, H-5*a*), 1.79-1.88 (1H, м, H-6*a*), 1.65-1.77 (2H, м, H-6*e*, H-2*a*). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 157.20 (C-21), 147.24 (C-**

9), 145.43 (С-13), 134.7 (С-8), 126.76 (С-14), 124.09 (С-11), 123.66 (С-12), 50.71 (С-18), 18.59 (Ме-19), 23.87 и 23.89 (Ме-17 и Ме-16), 25.15 (Ме-20), 33.31 (С-15), 44.82 (С-5), 18.56 (С-2), 18.69 (С-6), 30.08 (С-7), 38.62 (С-4), 37.28 (С-1), 36.38 (С-10), 36.02 (С-3), 29.43 (С-26, С-27, С-28), 36.31 (С-29, С-30, С-31), 42.34 (С-23, С-24, С-25), 50.31 (С-22). Найдено, *m/z*: 462.3601 [М]⁺. С₃₁Н₄₆ON₂. Вычислено, *m/z*: 462.3605.

1-Этил-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метил)тиомочевина 145b



Выход 86%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц**): 6.86 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-12), 7.13 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-11), 0.95 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.79 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.27 (1H, д, ²J=13.0, H-1e), 1.46 (1H, м, H-1a), 2.90 (2H, м, H-7), 3.29-3.46 (2H, м, H-18), 1.80-1.90 (1H, м, H-6a), 1.42 (1H, дд, H-5a), 1.66-1.76 (2H, м, H-6e, H-2a), 1.54-1.65 (3H, м, H-3, H-2e). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 182.2 (C-21), 147.0 (C-9), 145.7 (C-13), 134.7 (C-8), 126.9 (C-14), 124.1 (C-11), 123.9 (C-12), 55.4 (C-18), 18.7 (Me-19),

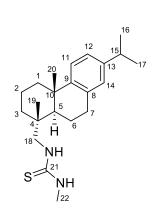
24.0 (Ме-17 и Ме-16), 25.3 (Ме-20), 33.4 (С-15), 45.9 (С-5), 14.2 (С-23), 18.6 (С-2), 19.2 (С-6), 30.1 (С-7), 38.3 (С-4), 37.7 (С-1), 37.5 (С-10), 36.6 (С-3), 39.02 (С-22). Найдено, m/z: 372.2590 [М]⁺. С₂₃H₃₆N₂S. Вычислено, m/z: 372.2594. Найдено,%: С 74.17; Н 9.79; N 7.46.; S, 8.58 Вычислено,%: С, 74.14; H, 9.74; N, 7.52; S, 8.61

1-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-3-фенилтиомочевина 145d,

Выход 90%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц)**: 6.85 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.12 (1H, д, H-11), 0.92 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J₁₆, 1₅=7.1, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.81 (1H, септ, J_{15, 16}=7.1, H-15), 2.25 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 7.15-7.40 (5H, м, H-23, H-24, H-25, H-26, H-27), 2.85 (2H, м, H-7), 3.37 и 3.77 (оба 1H, м, H-18), 1.76-1.91 (2H, м, H-6), 1.61-1.71 (2H, м, H-2), 1.28-1.41 (1H, м, H-1*a*), 1.45-1.61 (3H, м, H-3, H-5*a*). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 181.37 (C-21), 146.83 (C-9), 145.55**

(C-13), 134.40 (C-8), 135.80 (C-22), 126.73 (C-14), 123.92 (C-11), 123.66 (C-12), 130.06 (C-24, C-26), 125.48 (C-23, C-27), 127.36 (C-25), 56.17 (C-18), 18.54 (Me-19), 23.79 (Me-17 и Me-16), 25.00 (Me-20), 33.32 (C-15), 46.06 (C-5), 18.41 (C-2), 19.01 (C-6), 29.89 (C-7), 38.43 (C-4), 38.20 (C-1), 37.66 (C-10), 36.72 (C-3). Найдено, m/z: 420.2587 [M]⁺. $C_{27}H_{36}N_2S$. Вычислено, m/z: 420.2594.

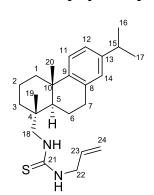
1-Метил-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метил)тиомочевина 145а,



Выход 89%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl**₃, **δ**, **м.д.**, **J/Гц**): 6.87 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-12), 7.14 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-11), 0.96 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.19 (3H, c, Me-20), 1.65 (3H, c, Me-22), 2.79 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.27 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 1.46 (1H, м, H-1*a*), 2.86-2.92 (2H, м, H-7), 2.92-3.02 (2H, м, H-18), 1.80-1.90 (1H, м, H-6*a*), 1.42 (1H, дд, H-5*a*), 1.66-1.76 (2H, м, H-6*e*, H-2*a*), 1.54-1.65 (3H, м, H-3, H-2*e*). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl**₃, **δ**, **м.д.**): 182.65 (C-21), 146.45 (C-9), 145.31 (C-13), 134.14 (C-8), 126.46 (C-14), 123.68 (C-11), 123.46 (C-

12), 54.93 (С-18), 18.29 (Ме-19), 24.83 (Ме-20), 23.50 (Ме-17 и Ме-16), 32.98 (С-15), 45.39 (С-5), 23.53 (Ме-22), 18.10 (С-2), 18.70 (С-6), 29.66 (С-7), 37.80 (С-4), 37.16 (С-1), 37.06 (С-10), 36.14 (С-3). Найдено, m/z: 358.2434 [М]⁺. С₂₂Н₃₄N₂S. Вычислено, m/z: 358.2437.

1-Аллил-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метил)тиомочевина 145с



Выход 75%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 6.86 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.13 (1H, д, H-11), 0.95 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.27 (1H, д, 2 J=13.0, H-1 2 e), 2.79 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 5.77-5.87 (1H, м, H-23), 5.13-5.31 (2H, м, H-24), 3.98 (2H, м, H-22), 2.82-2.90 (2H, м, H-7), 1.44 (1H, д, 2 J=13.0, H-1 2 a), 1.27-1.72 (7H, м, H-3, H-5, H-2, H-6). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):**

182.49 (C-21), 146.71 (C-9), 145.52 (C-13), 134.39 (C-8), 126.69 (C-14), 123.91 (C-11), 123.68 (C-12), 117.57 (C-24), 133.25 (C-23), 23.80 и 23.77 (Me-16 и Me-17), 18.49 (Me-19), 25.05 (Me-20), 33.23 (C-15), 45.65 (C-5), 29.89 (C-7), 18.36 (C-2), 18.92 (C-6), 38.09 (C-4), 37.44 (C-1), 37.29 (C-10), 36.41 (C-3), 55.49 (C-18), 40.26 (C-22). Найдено, m/z: 384.2591 [M] $^+$. $C_{24}H_{36}N_2S$. Вычислено, m/z: 384.2594.

Взаимодействие дегидроабиетиламина с диизоцианатами.

В круглодонной колбе в хлороформе (30 мл) смешали (0.5 г, 1.75 ммоль) дегидроабиетиламина с соответствующим количеством диизоцианата в мольном соотношении амин-диизоцианат 2:1. Кипячение в течение 2 часов. Контроль реакции проводился методом тонкослойной хроматографии, по окончании реакции охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь промыли дважды водой (2х15мл). Органический слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, после чего упарили на ротационном испарителе. В колбе проходило Очищали образование твердой пены светло-желтого цвета. колоночной методом хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (МеОН 0-20%).

1,1'-(гексан-1,6-диил)бис(3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)мочевина) 146a,

Выход 90%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц**): 6.84 (2H, c, H-14, H-14'), 6.95 (2H, д, J₁₁, 1₂=8.2, H-12, H-12'), 7.13 (2H, д, J_{11, 12}=8.2 H-11, H-11'), 0.85 (6H, c, Me-19, Me-19'), 1.19 (12H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16, Me-17, Me-16', Me-17'), 1.17 (6H, c, Me-20, Me-20'), 2.79 (2H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15, H-15'), 2.23 (2H, д, ²J=12.4, H-1*e*, H-1*e*'), 1.45 (2H, д.

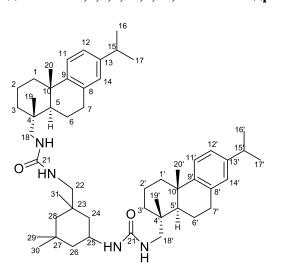
²J=12.4, H-1*a*, H-1*a*'), 2.98-3.12 (4H, м, H-22, H-22'), 2.79-2.84 (4H, м, H-7, H-7'), 2.89-2.99 (4H, м, H-18, H-18'), 1.78-1.87 (4H, м, H-23, H-23'), 1.26-1.39 (4H, м, H-24, H-24'), 1.45-1.53 (6H, м, H-3, H-5*a*, H-3', H-5*a*'), 1.65-1.74 (8H, м, H-2, H-6, H-2', H-6'). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 159.26 (C-21, C-21'), 147.25 (C-9, C-9'), 145.31 (C-13, C-13'), 134.85 (C-8, C-8'), 126.71 (C-14, C-14'), 124.07 (C-11, C-11'), 123.58 (C-12, C-12'), 50.55 (C-18, C-18'), 18.49 (Me-19, Me-19'), 23.91 (Me-17, Me-17', Me-16, Me-16'), 25.23 (Me-20, Me-20'), 33.31 (C-15, C-15'), 44.82 (C-5, C-5'), 18.62 (C-2, C-2'), 18.81 (C-6, C-6'), 30.11 (C-7, C-7'), 25.66 (C-24, C-24') 29.73 (C-23, C-23'), 39.94 (C-4, C-4'), 38.28 (C-1, C-1'), 37.37 (C-10, C-10'), 35.94 (C-3, C-3'), 37.27 (C-22, C-22'). Найдено, *m/z*: 738.5789 [M]⁺. C₄₈H₇₄O₂N₄. Вычислено, *m/z*: 738.5806.

1-(4-Метил-1,3-фенилен)бис(3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10аоктагидрофенантрен-1-ил)метил)мочевина 146с,

Выход 80%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 6.82 (2H, c, H-14, H-14'), 6.94 (2H, д, J_{11, 12}=8.2, H-12, H-12'), 7.12 (2H, д, J_{11, 12}=8.2 H-11, H-11'), 0.86 (6H, c, Me-19, Me-19'), 1.18 (12H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16, Me-17, Me-16', Me-17'), 1.17 (6H, c, Me-20, Me-20'), 2.07 (Me-28), 2.75-2.84 (6H, м, H-7, H-7', H-15, H-15'), 2.15-2.26 (2H, м, H-1*e*, H-1*e*'), 6.76 (1H, м, H-26), 7.57 (1H, м, H-23),7.03 (1H, м, H-25), 2.98-3.06 (4H, м, H-22, H-22'), 4.13-4.14 (4H, м, H-18, H-18'), 1.31-1.89 (16H, м, H-1, H-1*a*', H-3, H-5*a*, H-3', H-5*a*', H-2, H-6, H-2', H-6').

ЯМР ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.**): 147.16 (C-9, C-9'), 145.25 (C-13, C-13'), 134.80 (C-8, C-8'), 126.72 (C-14, C-14'), 124.07 (C-11, C-11'), 123.58 (C-12, C-12'), 154.57 (C-21'), 156.18 (C-21), 117.09 (C-25), 130.36 (C-26), 115.01 (C-23), 135.30 (C-24), 137.63 (C-22), 134.71 (C-27), 14.44 (C-28), 23.86 (Me-17, Me-17', Me-16, Me-16'), 25.23 (Me-20, Me-20'), 33.28 (C-15, C-15'), 44.34 (C-5, C-5'), 61.26 (C-18, C-18'), 18.31 (Me-19, Me-19'), 18.61 (C-2, C-2'), 18.84 (C-6, C-6'), 30.22 (C-7, C-7'), 38.29 (C-4, C-4'), 37.37 (C-1, C-1'), 37.31 (C-10, C-10'), 36.02 (C-3, C-3'). Найдено, *m/z*: 744.5341 [M]⁺. С₄₉H₆₈O₂N₄. Вычислено, *m/z*: 744.5337.

1,5-(3,3,5-Триметил-5-метиленциклогексил)бис(3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4адиметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)мочевина 146b



Выход 82%; **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц)**: 6.85 (2H, с, H-14, H-14'), 6.95 (2H, д, J_{11, 12}=8.2, H-12, H-12'), 7.13 (2H, д, J_{11, 12}=8.2 H-11, H-11'), 0.86 (6H, с, Me-19, Me-19'), 1.19 (12H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16, Me-17, Me-16', Me-17'), 1.17 (6H, с, Me-20, Me-20'), 2.73-2.87 (6H, м, H-7, H-7', H-15, H-15'), 2.15-2.26 (2H, м, H-1*e*, H-1*e*'), 0.93, 0,95 и 0,97 (9H, с, Me-29, Me-30, Me-31), 1.27-1.87 (16H, м, H-1, H-1*a*', H-3, H-5*a*, H-3', H-5*a*', H-2, H-6, H-2', H-6'). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.)**: 147.25 (C-9, C-9'), 145.41 (C-13, C-13'), 134.78

(C-8, C-8'), 126.74 (C-14, C-14'), 124.06 (C-11, C-11'), 123.67 (C-12, C-12'), 158.17 (C-21'), 159.10 (C-21), 23.87 (Me-17, Me-17', Me-16, Me-16'), 25.15 (Me-20, Me-20'), 33.34 (C-15, C-15'), 45.21 (C-5, C-5'), 18.31 (Me-19, Me-19'), 32.51 и 34.90 (Me-29 и Me-30), 27.92 (Me-31), 18.63 (C-15, C-5'), 18.31 (Me-19, Me-19'), 32.51 и 34.90 (Me-29 и Me-30), 27.92 (Me-31), 18.63 (C-15, C-5'), 18.31 (Me-19, Me-19'), 32.51 и 34.90 (Me-29 и Me-30), 27.92 (Me-31), 18.63 (C-15, C-15'), 18.63 (C-15'

2, С-2'), 18.88 (С-6, С-6'), 54.20 и 52.86 (С-18 и С-18'), 20.52 (С-23), 24.76 (С-27), 43.62 (С-25), 42.34 (С-24), 46.74 (С-26), 47.72(С-28), 30.15 (С-7, С-7'), 38.44 (С-4, С-4'), 37.46 (С-1, С-1'), 37.39 (С-10, С-10'), 36.02 (С-3, С-3'). Найдено, m/z: 792.6251 [М]⁺. С₅₂Н₈₀О₂N₄. Вычислено, m/z: 792.6276.

Взаимодействие тиомочевин с этибромоацетатом

Смешали 0,2 г тиомочевины **145а-d** с эквимолярным количеством этилбромоацетата в CH₃CN (30 мл). Кипячение с обратным холодильником с добавлением углекислого калия (0.5 г) в течение 3 часов. Контроль реакции проводился методом тонкослойной хроматографии, по окончании реакции охладили до комнатной температуры. Реакционную смесь промыли дважды водой (2х15мл), экстракция CHCl₃ (20 мл). Органический слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, после чего упарили на ротационном испарителе. Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-20%).

2-(((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метилимино)-3-метилтиазолидин-4-он 147a

Желтое масло, выход 70%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\boldsymbol{\delta}$ 6.86 (1H, s, H-14), 6.97 (1H, d, H-12), 7.17 (1H, d, H-11), 0.96 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.21 (3H, c, Me-20), 3.77 (2H, c, H-22), 3.10 (3H, c, Me-24), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.25 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 3.14 и 2.89 (оба 1H, д, ²J=13.5, H-18), 2.91-3.04 (2H, м, H-7), 1.63-1.78 (2H, м, H-2), 1.31-1.45 (2H, м, H-1*a*, H-5*a*), 1.53-1.63 (2H, м, H-3), 1.78-1.89 (2H, м, H-6*a*, H-6*e*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) $\boldsymbol{\delta}$ 147.4 (C-9), 145.3 (C-

13), 134.8 (C-8), 126.7 (C-14), 124.3 (C-11), 123.7 (C-12), 160.0 (C-21), 171.5 (C-23), 23.8 и 23.9 (Ме-16 и Ме-17), 19.2 (Ме-19), 25.4 (Ме-20), 33.3 (C-15), 45.2 (C-5), 29.4 (C-24), 63.1 (C-18), 30.5 (C-7), 18.78 (C-2), 18.81 (C-6), 38.4 (C-4), 37.9 (C-1), 37.4 (C-10), 36.3 (C-3), 32.6 (C-22). Найдено, m/z: 398.2376 [M]⁺. $C_{24}H_{34}O_{1}N_{2}S$. Вычислено, m/z: 398.2386. IR (КВr) vmax 2929, 1724, 1649, 1373 cm⁻¹

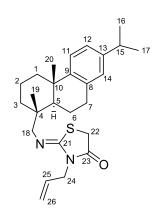
3-Этил-2-(((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метилимино)тиазолидин-4-он 147b

Желтое масло, выход 95%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (1H, s, H-14), 6.97 (1H, д, H-12), 7.17 (1H, д, H-11), 0.97 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.21 (3H, c, Me-20), 2.80 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.26 (1H, д, 2 J=13.0, H-1e), 1.11 (3H, т, $J_{25, 24}$ =7.1, H-25), 3.70 (2H,

кв, $J_{25,\ 24}$ =7.1, H-24), 3.11 и 2.91 (оба 1H, д, ${}^2J_{}$ =13.5, H-18), 3.75 (2H, с, H-22), 2.82-2.91 (2H, м, H-7), 1.63-1.78 (2H, м, H-2), 1.30-1.45 (2H, м, H-1a, H-5a), 1.53-1.63 (2H, м, H-3), 1.78-1.83 (2H, м, H-6a, H-6e). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (C-9), 145.2 (C-13), 134.7 (C-8), 126.7 (C-14), 124.2 (C-11), 123.7 (C-12), 150.2 (C-21), 171.3 (C-23), 12.4 (C-25), 63.2 (C-18), 23.8 и 23.9 (Me-16 и Me-17), 19.08 (Me-19), 25.4 (Me-20), 33.3 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 18.78 (C-2), 18.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 45.6 (C-5), 30.45 (C-7), 48.78 (C-2), 48.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 48.8 (C-6), 38.38 (C-4), 37.87 (C-15), 48.8 (C-6), 48.8 (

1), 37.45 (С-10), 36.4 (С-3), 37.80 (С-24). IR (КВr) vmax 2931, 1718, 1649, 1388, 756 cm $^{-1}$ Найдено, m/z: 412.2539 [М] $^{+}$. С₂₅Н₃₆О₁N₂S₁. Вычислено, m/z: 412.2543.

3-Аллил-2-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метилимино)тиазолидин-4-он 147с



Желтое масло, выход 75%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) **δ** 6.85 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, д, H-12), 7.15 (1H, д, H-11), 0.95 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.20 (3H, c, Me-20), 2.77 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.25 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 3.10 и 2.90 (оба 1H, д, ²J=13.3, H-18), 3.79 (2H, c, H-22), 5.66-5.83 (1H, m, H-25), 4.23-4.29 (2H, м, H-24), 4.97-5.26 (2H, м, H-26), 2.82-2.89 (2H, м, H-7), 1.46 (1H, м, H-1*a*), 1.29-1.50 (3H, м, H-3, H-5), 1.52-1.77 (4H, м, H-2, H-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) **δ** 170.79 (C-23), 149.50 (C-21), 147.03 (C-9), 144.92 (C-13), 134.41 (C-8),

126.32 (С-14), 123.86 (С-11), 123.27 (С-12), 130.60 (С-26), 117.79 (С-25), 62.80 (С-18), 23.52 и 23.57 (Ме-16 и Ме-17), 18.74 (Ме-19), 24.89 (Ме-20), 32.97 (С-15), 44.94 (С-5), 29.98 (С-7), 18.45 (С-2, С-6), 38.12 (С-4), 37.52 (С-1), 37.05 (С-10), 36.05 (С-3), 44.56 (С-24). 32.27 (С-22). IR (КВг) утах 2929, 1720, 1650, 1380, 732 ст $^{-1}$ Найдено, m/z: 424.2548 [М] $^+$. С $_{26}$ Н $_{36}$ О $_{1}$ N $_{2}$ S $_{1}$. Вычислено, m/z: 424.2543.

2-(((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метилимино)фенилтиазолидин-4-он 147d

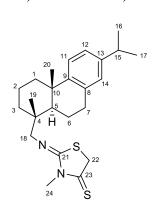
Желтое масло, выход 70%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.84 (1H, c, H-14), 6.97 (1H, д, H-12), 7.13 (1H, д, H-11), 7.15-7.44 (5H, m, H-25, H-26, H-27, H-28, H-29), 0.89 (3H, c, Me-19), 1.22 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.17 (3H, c, Me-20), 3.97 (2H, c, H-22), 2.82 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.22 (1H, д, ²J=13.0, H-1e), 3.00 и 3.08 (оба 1H, д, ²J=13.0, H-18), 2.54-2.66 (2H, м, H-7), 1.63-1.78 (2H, м, H-2), 1.26-1.45 (2H, м, H-1a, H-5a), 1.53-1.63 (2H, м, H-3), 1.78-1.91 (2H, м, H-6a, H-6e). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.08 (C-9), 144.92 (C-13), 134.42 (C-8), 134.74 (C-24), 126.29 (C-14), 123.80 (C-11), 123.19 (C-12), 149.98 (C-21), 170.77 (C-23), 127.83 (C-27), 128.32

(C-26, C-28), 127.48 (C-25, C-29), 23.68 и 23.57 (Me-16 и Me-17), 18.45 (Me-19), 24.67 (Me-20), 33.04 (C-15), 45.54 (C-5), 18.41 (C-2), 18.53 (C-6), 63.31 (C-18), 29.78 (C-7), 38.32 (C-4), 37.98 (C-1), 36.97 (C-10), 36.32 (C-3), 32.43 (C-22). IR (KBr) vmax 2927, 1728, 1655, 1365, 1230, 692 cm $^{-1}$. Найдено, m/z: 460.2530 [M] $^+$. С $_{29}$ Н $_{36}$ О $_{1}$ N $_{2}$ S $_{1}$. Вычислено, m/z: 460.2543.

Общая методика синтеза иминотиазолидин-4-тионов

Соединения **147а-с** (0.1 ммоль) растворили в 25 мл толуола и добавили (0.05 ммоль) реагента Лавессона. Реакционную смесь кипятили 8 ч, затем промыли дистиллированной водой (10 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, растворитель упарили в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана в качестве элюента.

2-(((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метилимино)метилтиазолидин-4-тион 148a



Коричневое масло, выход 70%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (1H, c, H-14), 6.98 (1H, d, H-12), 7.17 (1H, д, H-11), 0.98 (3H, c, Me-19), 1.21 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, c, Me-20), 4.31 (2H, c, H-22), 3.48 (3H, c, Me-24), 2.81 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.26 (1H, д, 2 J=13.0, H-1 2 J=13.5, H-18), 2.76-2.89 (2H, м, H-7), 1.63-1.78 (2H, м, H-2), 1.31-1.51 (2H, м, H-1 2 д, H-5 2 д), 1.53-1.63 (2H, м, H-3), 1.78-1.89 (2H, м, H-6 2 д, H-6 2 д). 13C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (C-9), 145.3 (C-

13), 134.7 (С-8), 126.7 (С-14), 124.3 (С-11), 123.7 (С-12), 155.7 (С-21), 199.1 (С-23), 23.8 и 23.9 (Ме-16 и Ме-17), 19.2 (Ме-19), 25.4 (Ме-20), 33.3 (С-15), 45.3 (С-5), 34.6 (С-24), 64.9 (С-18), 30.4 (С-7), 18.75 (С-2), 18.81 (С-6), 38.3 (С-4), 38.0 (С-1), 37.5 (С-10), 36.4 (С-3), 43.2 (С-22). IR (КВг) vmax 2928, 1650, 1440, 1375, 1296, 1132 cm $^{-1}$ Найдено, m/z: 414.2152 [М] $^+$. С₂₄Н₃₄N₂S₂. Вычислено, m/z: 414.2158.

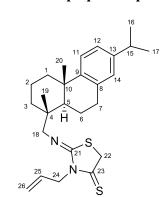
3-Этил-2-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метилимино)тиазолидин-4-тион 148b

Оранжевое масло, выход 82%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (1H, c, H-14), 6.98 (1H, д, J₁₁, 1₂= 8.1, H-12), 7.17 (1H, д, J_{11, 12}= 8.1, H-11), 0.99 (3H, c, Me-19), 1.21 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, c, Me-20), 1.16 (3H, т, J_{25, 24}=7.1, H-25), 4.18 (2H, кв, J_{25, 24}=7.1, H-24), 4.30 (2H, c, H-22), 2.81 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.27 (1H, д, ²J=13.0, H-1*e*), 3.16 и 2.97 (оба 1H, д,

²J=13.5, H-18), 2.80-2.89 (2H, м, H-7), 1.63-1.78 (2H, м, H-2), 1.30-1.45 (2H, м, H-1*a*, H-5*a*), 1.53-1.63 (2H, м, H-3), 1.78-1.83 (2H, м, H-6*a*, H-6*e*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 147.2 (C-9), 145.3 (C-13), 134.7 (C-8), 126.7 (C-14), 124.3 (C-11), 123.7 (C-12), 154.9 (C-21), 198.4 (C-23), 11.0 (C-25), 65.2 (C-18), 23.8 μ 23.9 (Me-16 μ Me-17), 19.1 (Me-19), 25.3 (Me-20), 33.3 (C-15), 45.7 (C-5), 30.4 (C-7), 18.8 (C-2), 18.9 (C-6), 38.4 (C-4), 38.0 (C-1), 37.5 (C-10), 36.6 (C-3), 42.6 (C-24), 43.4 (C-22). IR (KBr) νmax

2929, 1656, 1442, 1268, 1222, 1128, 756 cm $^{-1}$ Найдено, m/z: 428.2315 [M] $^+$. С₂₅H₃₆N₂S₂. Вычислено, m/z: 428.2314.

3-Аллил-2-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метилимино)тиазолидин-4-тион 148с



Оранжевое масло, выход 77%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (1H, c, H-14), 6.99 (1H, д, H-12), 7.17 (1H, д, H-11), 0.99 (3H, c, Me-19), 1.22 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.23 (3H, c, Me-20), 3.17 и 2.98 (оба 1H, д, 2J =13.3, H-18), 2.82 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 4.33 (2H, c, H-22), 5.68-5.82 (1H, m, H-25), 4.74-4.77 (2H, м, H-24), 5.01-5.19 (2H, м, H-26), 2.28 (1H, д, 2J =13.0, H-1e), 2.76-2.89 (2H, м, H-7), 1.30-1.51 (5H, м, H-3, H-5, H-1a), 1.52-1.77 (4H, м, H-2, H-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ

198.6 (C-23), 154.7 (C-21), 147.3 (C-9), 145.3 (C-13), 134.7 (C-8), 126.6 (C-14), 124.1 (C-11), 123.6 (C-12), 129.3 (C-26), 119.1 (C-26), 65.0 (C-18), 23.8 и 23.9 (Me-16 и Me-17), 19.1 (Me-19), 25.2 (Me-20), 33.3 (C-15), 45.3 (C-5), 30.2 (C-7), 18.8 (C-2, C-6), 38.4 (C-4), 38.0 (C-1), 37.4 (C-10), 36.5 (C-3), 43.3 (C-24). 49.3 (C-22). IR (KBr) vmax 2928, 1649, 1432, 1382, 1296, 1135 cm⁻¹ Найдено, m/z: 440.2309 [M]⁺. $C_{26}H_{36}N_2S_2$. Вычислено, m/z: 440.2314.

Взаимодействие дегидроабиетиламина с этилбромоацетатом

Дегидроабиетиламин **20** (0.5 г, 1.75 ммоль) в круглодонной колбе 50 мл растворили в ацетонитриле (30 мл), добавили эквимолярное количество (0.29 г, 1.75 ммоль) этилбромоацетата и 0.5 г углекислого калия. Кипячение в течение 4 часов. Промежуточный контроль реакции проводили методом ХМС. По завершению реакции охладили смесь до комнатной температуры, отфильтровали неорганический осадок. Упарили растворитель на ротационном испарителе. Реакционную смесь растворили в хлороформе, промыли 5% раствором NaHCO₃, затем водой (2x15 мл). Органический слой сушили над прокаленным Na₂SO₄, после чего упарили на ротационном испарителе. Целевой продукт **149** выделен в виде

оранжевого масла и очищен методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-20%).

Этил 2-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а- диметил- 1,2,3,4,4a,9,10,10a- октагидрофенантрен-1-ил)метиламино)ацетат 149

Оранжевое масло, выход 95%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.86 (1H, д, J=1.7, H-14), 6.96 (1H, дд, J=8.1, J=1.7, H-12), 7.15 (1H, д, J=8.1, H-11), 4.16 (2H, кв, J_{24, 23}=7.1, H-23), 1.26 (3H, т, J_{24, 23}=7.1, H-24), 0.91 (3H, c, Me-19), 3.28-3.80 (2H, m, H-21), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.85-2.90 (2H, м, 2H-7), 2.52 (1H, д, ²J=11.6, H-18), 2.23-2.27 (2H, м, H-18, H-1e), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.20 (3H, c, Me-20), 1.58 (1H, дд, J=12.2, J=2.2, H-5a), 1.81-1.93 (1H, м, H-6a), 1.60-1.81 (3H, м, H-6e, H-3, H-2),

1.29-1.51 (3H, м, H-1*a*, H-3, H-2). ¹³C **NMR** (**100 MHz, CDCl**₃) **δ** 172.81 (C-22), 147.43 (C-9), 145.32 (C-13), 134.69 (C-8), 126.65 (C-14), 124.12 (C-11), 123.64 (C-12), 45.22 (C-5), 23.85 и 23.88 (Me-17, Me-16), 19.00 (Me-19), 25.15 (Me-20), 33.33 (C-15), 14.14 (C-24), 18.69 (C-2), 18.74 (C-6), 38.43 (C-4), 37.32 (C-1), 37.03 (C-10), 36.01 (C-3), 30.12 (C-7), 61.33 (C-23), 60.45 (C-18), 52.00 (C-21).

Методика синтеза 2-тиоксоимидазолидин-4-онов

Соединение **149** (0.15 ммоль) добавили к эквимолярному количеству соответствующего изотиоцианата, смесь растворили в 25 мл ацетонитрила. Реакционнную смесь кипятили 8 ч, затем промыли 10 мл дистилированной воды. Органический слой сушили над Na₂SO₄, отфильтровали через бумажный фильтр. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием смеси хлороформ/метанол в качестве элюента с градиентом концентраций (MeOH 0-100%).

1-(((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-3-метил-2-тиоксоимидазолидин-4-он 150а

Белый порошок, выход 72% ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (1H, c, H-14), 6.97 (1H, д, H-12), 7.14 (1H, д, H-11), 1.03 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.21 (3H, c, Me-20), 3.23 (3H, c, Me-24), 3.04 и 3.43 (оба 1H, д, 2 J=14.1, H-18), 3.95-4.20 (2H, м, H-21), 2.85-2.94 (2H, м, H-7), 2.80 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.28 (1H, д, 2 J=13.0, H-1e), 1.32-1.49 (2H, м, H-1a, H-5a), 1.63-1.78 (2H, м, H-2), 1.53-1.63

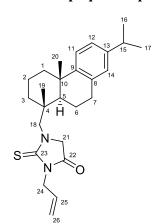
(2H, м, H-3), 1.78-2.02 (2H, м, H-6*a*, H-6*e*). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (C-9), 145.7 (C-13), 134.1 (C-8), 126.8 (C-14), 123.8 (C-12, C-11), 186.0 (C-23), 170.6 (C-22), 23.8 и 23.9 (Me-16 и Me-17), 18.9 (Me-19), 25.3 (Me-20), 33.3 (C-15), 46.0 (C-5), 28.6 (C-24), 29.5 (C-7), 18.4 (C-2), 19.3 (C-6), 39.8 (C-4), 38.0 (C-1), 37.9 (C-10), 37.4 (C-3), 55.6 (C-21), 59.5 (C-18). IR (KBr) vmax 2956, 1756, 1483, 1328, 1232 cm⁻¹ Найдено, *m/z*: 398.2383 [M]⁺. C₂₄H₃₄O₁N₂S₁. Вычислено, *m/z*: 398.2386.

3-Этил-1-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метил)-2-тиоксоимидазолидин-4-он 150b

Желтое масло, выход 85%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (1H, c, H-14), 6.98 (1H, д, H-12), 7.14 (1H, д, H-11), 1.03 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.21 (3H, c, Me-20), 1.21 (3H, т, J_{25, 24}=7.1, Me-25), (2H, кв, J_{25, 24}=7.1, H-24), 4.06 и 3.40 (оба 1H, д, ²J=14.1, H-18), 3.97-4.14 (2H, м, H-21), 2.81-2.99 (2H, м, H-7), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.28 (1H, д, ²J=13.0, H-1e), 1.32-1.48 (3H, м, H-1a, H-5a, H-3a), 1.53-1.63 (1H, м, H-3e), 1.63-1.89 (3H, м, H-2e, H-6a), 1.78-2.02 (1H, м, H-6e). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (C-9), 145.7 (C-13), 134.1 (C-8), 126.8

(C-14), 123.8 (C-12, C-11), 185.4 (C-23), 170.4 (C-22), 23.8 и 23.9 (Me-16 и Me-17), 18.9 (Me-19), 25.3 (Me-20), 33.3 (C-15), 45.9 (C-5), 12.8 (Me-25), 29.7 (C-7), 18.3 (C-2), 19.2 (C-6), 37.9 (C-4), 37.8 (C-1), 37.4 (C-10), 37.3 (C-3), 39.8 (C-24), 55.6 (C-21), 59.3 (C-18). IR (KBr) vmax 2956, 1745, 1479, 1365, 1226 cm $^{-1}$ Найдено, m/z: 412.2541 [M] $^{+}$. С₂₅H₃₆O₁N₂S₁. Вычислено, m/z: 412.2543.

3-Аллил-1-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10aоктагидрофенантрен-1-ил)метил))-2-тиоксоимидазолидин-4-он 150c



Желтое масло, выход 70%: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.89 (1H, s, H-14), 6.99 (1H, д, H-12), 7.15 (1H, д, H-11), 1.04 (3H, с, Me-19), 1.21 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, с, Me-20), 5.77-5.89 (1H, м, H-25), 5.19 и 5.23 (1H оба, д, H-26), 4.42 (2H, д, J_{25, 24}=5.5, H-24), 4.08 и 3.42 (оба 1H, д, ²J=14.1, H-18), 4.00-4.20 (2H, м, H-21), 2.84-3.01 (2H, м, H-7), 2.82 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.29 (1H, д, ²J=13.0, H-1e), 1.32-1.51 (3H, м, H-1a, H-5a, H-3a), 1.55-1.63 (1H, м, H-3e), 1.63-1.91 (3H, м, H-2e, H-6a), 1.93-2.02 (1H, м, H-6e). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.8 (C-9), 145.7

(C-13), 134.1 (C-8), 126.8 (C-14), 123.9 (C-12, C-11), 185.2 (C-23), 170.4 (C-22), 118.4 (C-26), 130.7 (C-25), 23.8 и 23.9 (Me-16 и Me-17), 18.9 (Me-19), 25.4 (Me-20), 33.3 (C-15), 46.1 (C-5), 55.6 (C-21), 59.5 (C-18), 29.8 (C-7), 18.4 (C-2), 19.3 (C-6), 44.3 (C-24), 39.8 (C-4), 38.0 (C-1), 37.9

(C-10), 37.4 (C-3). IR (KBr) vmax 2927, 1749, 1477, 1419, 1354, 1224 cm $^{-1}$ Найдено, m/z: 424.2551 [M] $^{+}$. С₂₆Н₃₆О₁N₂S₁. Вычислено, m/z: 424.2543.

Получение роданина 151

В круглодонной колбе 50 мл на ледяной бане смешали дегидроабиетиламин 0.2 г (0.7 ммоль), 2 капли дистилированной воды, и 25 мл ацетонитрила, добавили избыток сероуглерода 0.17 мл (2.8 ммоль). Перемешивание на магнитной мешалке в течение 15 минут. Выпал белый хлопьевидный осадок. Добавили эквимолярное количество малеинового ангидрида и 0.2 мл Et₃N, перемешивание в течение 2 дней. Растворитель упарили на ротационном испарителе, растворили твердый остаток в 30 мл CHCl₃, промыли водой (2х15 мл). Сушили над Na₂SO₄, после чего отфильтровали осущитель, растворитель упарили. Твердый светло-желтый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/МеOH с градиентом концентраций (МеOH 0-20%).

2-((R)-3-(((1R,4aS,10aR)-7-Изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-ил)уксусная кислота и 2-((S)-3-(((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10a-октагидрофенантрен-1-ил)метил)-4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-ил)уксусная кислота 151

Выход 70%. **ЯМР ¹Н (500МГц, CDCl₃, б, м.д., J/Гц):** 6.89 (2H, с, H-14a, H-14b); 6.97 (2H, д,

J=8.1, H-12a, H-12b); 7.13 (2H, д, J=8.1, H-11a, H-11b), 1.00, 1.02 (6H, с, Me-19a, Me-19b); 1.21 (12H, д, J₁₆, I₅=6.9, Me-16a, Me-16b, Me-17a, Me-17b), 1.19 (6H, с, Me-20a, Me-20b); 3.80-3.99 (2H, м, H-18a, H-18b); 4.10-4.30 (2H, м, H-18a, H-18b); 4.32-4.48 (2H, м, H-22a, H-22b); 2.81 (2H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15a, H-15b); 3.21-3.35 (2H, м, H-24a, H-24b); 2.87-3.05 (6H, м, 2H-7a, 2H-7b, H-24a, H-24b); 2.24 (2H, м, H-1a, H-1e); 2.03-2.17 (2H, м, H-6a, H-6b); 1.72-1.99 (4H, м, H-6a, H-6b, H-2a, H-2b);

1.49-1.71 (6H, м, 2H-3a, 2H3-b, H-2a, H-2b); 1.30-1.48 (4H, м, H-1a, H-1b, H-5a, H-5b). ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 201.79, 201.98 (C-23a, C-23b); 176.00, 176.12 (C-25a, C-25b); 174.97, 174.89 (C-21a, C-21b); 147.04 (C-9a, C-9b); 145.54 (C-13a, C-13b); 134.60, 134.48 (C-8a, C-8b); 126.84, 126.76 (C-14a, C-14b); 123.67 (C-11a, C-11b, C-12a, C-12b); 23.84, 23.88 (Me-17a, Me-17b, Me-16a, Me-16b); 19.05, 19.31 (Me-19a, Me-19b); 25.66, 25.73 (Me-20a, Me-20b); 44.67, 44.52 (C-5a, C-5b); 33.31 (C-15a, C-15b); 46.79, 46.26 (C-22a, C-22b); 18.24 (C-2a, C-2b); 19.54, 19.63 (C-6a, C-6b); 29.93 (C-7a, C-7b); 55.04, 54.47 (C-18a, C-18b); 36.23, 36.43 (C-3a, C-3b); 37.88,

37.82, 37.74, 37.57, 37.54, 37.43 (С-4а, С-4b, С-1a, С-1b, С10a, С-10b); 40.92, 40.84 (С-24a, С-24b). Найдено, m/z: 459.1899 [M] $^+$. С₂₅H₃₃O₃N₁S₂. Вычислено, m/z: 459.1896.

Получение соединений 152-154

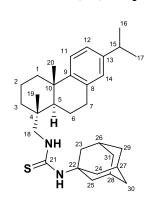
Мочевины и тиомочевины **152-154** синтезированы и выделены в индивидуальном виде по методике, описанной ранее для получения соединений **144a-146d**.

N-абиета-8,11,13-триен-18-ил-*N*'-2-адамантилмочевина 152

Выход 72%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 6.86 (1H, с, H-14), 6.96 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-12), 7.14 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-11), 5.06 и 5.26 (1H оба, с, NH), 0.87 (3H, с, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, с, Me-20), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.82-2.95 (2H, м, 2H-7), 2.24 (1H, д, ²J=12.3, H-1e), 3.72-3.83 (1H, м, H-23), 2.95-3.13 (2H, м, H-18), 1.65-1.91 (15H, м, H-22, H-26, H-27, H-28, 2H-25, 2H-24, 2H-30, 2H-29, H-3e, H-3a, H-6e), 1.27-1.65 (7H, м, 2H-31, H-5a, H-6a, H-2a, H-2e, H-1a). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 158.10 (C-20), 147.21 (C-**

9), 145.31 (С-13), 134.77 (С-8), 126.68 (С-14), 124.05 (С-11), 123.59 (С-12), 18.43 (Ме-19), 23.85 (Ме-17 и Ме-16), 25.16 (Ме-20), 27.19 и 27.04 (С-22, С-26), 32.48 и 32.43 (С-27, С-28), 33.28 (С-15), 45.03 (С-5), 53.92 (С-23), 18.58 (С-2), 18.70 (С-6), 30.05 (С-7), 31.60 и 31.57 (С-25, С-30), 50.61 (С-18), 37.30 и 37.27 (С-23, С-28), 38.29 (С-4), 37.51 (С-3), 37.16 (С-10), 37.06 (С-1), 38.36 (С-30). Найдено, m/z: 462.3613 [М] $^+$. С $_{31}$ Н $_{46}$ ОN $_2$. Вычислено, m/z: 462.3605.

N-абиета-8,11,13-триен-18-ил-N'-1-адамантилтиомочевина 153

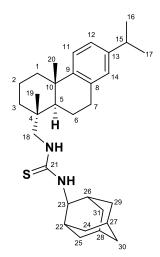


Выход 70%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., Ј/Ги):** 6.88 (1H, c, H-14), 6.95 (1H, д, $J_{11, 12}$ =8.1, H-12), 7.13 (1H, д, $J_{11, 12}$ =8.1, H-11), 0.98 (3H, c, Me-19), 1.18 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.20 (3H, c, Me-20), 2.79 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.82-2.98 (2H, м , 2H-7), 2.29 (1H, д, 2 J=13.0, H-1e), 2.00-2.21 (4H, м, H-26, H-27, H-28, H-6a), 1.83-1.99 (8H, м, 2H-23, 2H-24, 2H-25, H-6e, H-2a), 3.23-3.40 и 3.65-3.84 (2H, м, H-18), 1.36-1.44 (1H, д, 2 J=13.0, H-1a), 1.45-1.81 (9H, м, 2H-29, 2H-30, 2H-

31, H-3, H-2*e*, H-5*a*). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГи, СDСІ₃, δ, м.д.**): 181.35 (С-21), 146.72 (С-9), 145.42 (С-13), 134.17 (С-8), 126.48 (С-14), 123.75 (С-11), 123.51 (С-12), 18.26 (Ме-19), 23.60 и 23.69 (Ме-17 и Ме-16), 24.66 (Ме-20), 33.15 (С-15), 46.00 (С-5), 29.04 (С-26, С-27, С-28), 18.29 (С-2), 18.72 (С-6), 29.66 (С-7), 38.21 (С-4), 37.28 (С-1), 37.14 (С-10), 36.54 (С-3), 53.66 (С-18), 35.66 (С-29, С-27), 29.04 (С-26, С-27), 29.04 (С-26

30, С-31), 42.00 (С-23, С-24, С-25), 56.15 (С-22). Найдено, m/z: 478.3380 [M]⁺. С₃₁H₄₆N₂S. Вычислено, m/z: 478.3376.

N-абиета-8,11,13-триен-18-ил-N'-2-адамантилтиомочевина 154



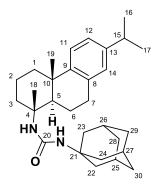
Выход 75%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 6.86 (1H, c, H-14), 6.95 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-12), 7.12 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-11), 6.94 и 5.21 (1H оба, с, NH), 0.95 (3H, с, Me-18), 1.19 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.19 (3H, с, Me-19), 2.79 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.92-2.92 (2H, м, 2H-7), 4.05 (1H, с широкий, H-23), 3.09-3.62 (2H, m, 2H-18), 2.26 (1H, ²J=12.6, H-1*e*), 1.94-2.10 (2H, m, H-22, H-26), 1.26-1.51 (4H, м, H-6, 2H-2, H-1*a*), 1.51-1.93 (16H, м, 2H-24, 2H-29, 2H-25, 2H-31, 2H-30, H-27, H-28, H-6, 2H-3, H-5). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.):** 181.06 (C-21), 146.72 (C-9), 145.47 (C-13), 134.37 (C-8), 126.67 (C-14),

123.89 (С-11), 123.65 (С-12), 18.44 (Ме-19), 23.87 и 23.82 (Ме-17 и Ме-16), 25.02 (Ме-20), 33.24 (С-15), 45.76 (С-5), 26.78 (С-27, С-28), 31.58 (С-22, С-26), 57.83 (С-23), 55.31 (С-18), 18.40 (С-2), 18.93 (С-6), 29.86 (С-7), 31.72 (С-25, С-31), 38.11 (С-4), 37.57 (С-1), 36.57 (С-30), 36.78 (С-24, С-29), 37.26 и 37.16 (С-10 и С-3). Найдено, m/z: 478.3368 [М]⁺. С₃₁Н₄₆N₂S. Вычислено, m/z: 478.3376.

Взаимодействие изоцианатов норабиетиновой и нордегидроабиетиновой кислоты с адамантанаминами

Изоцианат норабиетиновой или нордегидроабиетиновой кислоты (0.5 г) растворяли в 30 мл СНСl₃, добавляли эквимолярное количество 1- или 2-адамантанамина. Перемешивание на магнитной мешалке в течение суток, после чего реакционную смесь промывали водой (15 мл) и сушили над Na₂SO₄. Растворитель упаривали в вакууме. Твердый остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему СНСl₃/МеОН с градиентом концентраций (МеОН 0-20%).

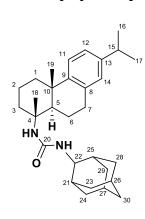
N-1-адамантил-N'-[(1R,4аS,10аR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил]мочевина 155



Выход 85%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц**): 6.76 (1H, c, H-14), 6.87 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-12), 7.05 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-11), 1.07 (3H, c, Me-18), 1.11 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.10 (3H, c, Me-19), 2.71 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.74-2.83 (2H, м, 2H-7), 2.10 (2H, м, H-1e, H-5a), 1.88-2.01 (4H, м, H-25, H-26, H-27, H-6e), 1.73-1.86 (8H, м, 2H-22, 2H-23, 2H-24, H-3e, H-3a), 1.47-1.66 (9H, м, 2H-28, 2H-29, 2H-30, H-6a, H-2a, H-2e), 1.30-1.40 (1H, м, H-1a). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц,**

CDCl₃, δ, м.д.): 157.17 (C-20), 146.74 (C-9), 145.16 (C-13), 134.44 (C-8), 126.44 (C-14), 124.08 (C-11), 123.49 (C-12), 20.76 (Me-18), 23.62 и 23.66 (Me-17 и Me-16), 24.77 (Me-19), 33.15 (C-15), 46.93 (C-5), 29.25 (C-25, C-26, C-27), 18.59 (C-2), 19.46 (C-6), 30.11 (C-7), 36.18 (C-28, C-29, C-30), 42.13 (C-22, C-23, C-24), 55.77 (C-4), 37.89 (C-1), 37.50 и 37.46 (C-10 и C-3), 50.04 (C-21). Найдено, *m/z*: 448.3445 [M]⁺. C₃₀H₄₄ON₂. Вычислено, *m/z*: 448.3448.

N-2-адамантил-*N*'-[(1*R*,4a*S*,10a*R*)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4a,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил]мочевина 156



Выход 80%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи**, **CDCl**₃, **δ**, **м.д.**, **J/Ги**): 6.78 (1H, c, H-14), 6.89 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-12), 7.07 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-11), 1.20 (3H, c, Me-18), 1.11 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.10 (3H, c, Me-19), 2.73 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.74-2.87 (2H, м, 2H-7), 2.15 (1H, д, ²J=12.3, H-1*e*), 3.64 (1H, c, H-22), 1.29-1.41 (1H, м, H-1*a*), 1.42-1.54 (2H, м, H-24, H-29), 1.94-2.08 (2H, м, H-23, H-28), 1.78-1.93 (2H, м, H-24, H-29), 1.55-1.65 (4H, м, H-26, H-27, 2H-30), 1.65-1.78 (11H, м, 2H-2, 2H-3, 2H-6, H-5, H-21, H-25, H-23, H-28). **ЯМР** ¹³**С** (**125 МГи, CDCl₃, δ, м.д.):**

157.25 (С-20), 147.74 (С-9), 145.54 (С-13), 134.99 (С-8), 127.00 (С-14), 124.69 (С-11), 124.16 (С-12), 21.91 (Ме-18), 24.14 и 24.48 (Ме-17 и Ме-16), 25.25 (Ме-19), 46.53 (С-5), 30.43 (С-7), 18.89 (С-2), 20.06 (С-6), 55.76 (С-4), 53.25 (С-22), 27.46 и 27.52 (С-21, С-25), 31.80 и 31.92 (С-24, С-29), 32.86 и 32.94 (С-26, С-27), 33.43 (С-15), 37.57 (С-3), 37.73 (С-10), 38.32 и 38.36 (С-1, С-30), 37.97 и 37.92 (С-23, С-28). Найдено, m/z: 448.3449 [М] $^+$. С $_{30}$ Н $_{44}$ ОN $_{2}$. Вычислено, m/z: 448.3448.

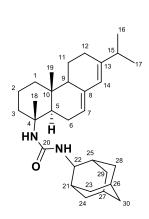
N-1-адамантил-N'-[(1R,4аR,10аR)-7-изопропил-1,4а-диметил-1,2,3,4,4а,4b,5,6,10,10а-декагидрофенантрен-1-ил]мочевина 157

Выход 90%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 5.65 (1H, c, H-14), 5.30 (1H, c, H-7), 0.88 и 0.89 (3H оба, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 0.67 (3H, c, Me-18), 1.12 (3H, c, Me-19), 2.10 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 0.95-1.10 (2H, м, H-1a, H-11a), 1.32-1.48 (2H, м, H-2a, H-2e), 1.63-1.73 (2H, м, H-3a, H-11e), 1.48-1.57 (6H, м, 2H-29, 2H-30, 2H-28), 1.72-1.87 (9H, м, 2H-29, 2H-30, 2H-28), 1.72-1.87 (9H,

22, 2H-23, 2H-24, H-1e, H-3e, H-9), 1.87-2.05 (8H, м, H-25, H-26, H-27, H-5, H-6a, H-6e, 2H-12). ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 156.99 (С-20), 145.02 (С-13), 135.33 (С-8), 122.19 (С-14), 120.64 (С-7), 29.32 (С-25, С-26, С-27), 36.22 (С-28, С-29, С-30), 42.21 (С-22, С-23, С-24), 21.10 и 20.53 (Ме-17 и Ме-16), 21.38 (Ме-18), 13.61 (Ме-19), 34.65 (С-15), 50.65 (С-9), 47.00 (С-5), 19.15 (С-2), 27.20 (С-12), 35.44 (С-10), 38.14 (С-1), 37.92 (С-3), 22.49 (С-11), 23.50 (С-6), 55.45 (С-4), 50.17 (С-21). Найдено, *m/z*: 450.3600 [М]⁺. С₃₀Н₄₆ON₂. Вычислено, *m/z*: 450.3605.

N-2-адамантил-N'-[(1R,4аR,10аR)-7-изопропил-1,4а-диметил-

1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-ил]мочевина 158



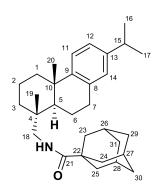
Выход 80%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГц, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 5.62 (1H, c, H-14), 5.27 (1H, c, H-7), 0.88 и 0.87 (3H оба, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 0.67 (3H, c, Me-18), 1.13 (3H, c, Me-19), 2.08 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 0.93-1.10 (2H, м, H-1a, H-11a), 1.32-1.48 (4H, м, H-2a, H-2e, H-24, H-29), 1.54-1.61 (2H, м, 2H-30), 1.89-2.05 (5H, м, H-5, H-6a, H-6e, 2H-12), 1.73-1.89 (3H, м, H-1e, H-3e, H-9), 1.60-1.75 (10H, м, H-3a, H-11e, H-26, H-27, H-21, H-25, 2H-23, 2H-28, H-24, H-29), 3.59 (1H, c, H-22). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.**): 157.29 (C-20), 144.82 (C-13), 135.25 (C-8), 122.11 (C-

14), 120.52 (С-7), 13.53 (Ме-19), 21.03 и 20.47 (Ме-17 и Ме-16), 21.28 (Ме-18), 22.42 (С-11), 23.40 (С-6), 27.13 (С-12), 27.05 и 26.90 (С-21, С-25), 31.37 (С-24, С-29), 32.38 и 32.40 (С-26, С-27), 34.55 (С-15), 35.35 (С-10), 37.05 и 37.03 (С-23, С-28), 38.10 (С-1), 37.92 (С-3), 37.35 (С-30), 46.87 (С-5), 50.68 (С-9), 55.33 (С-4), 53.10 (С-22). Найдено, m/z: 450.3604 [М]⁺. $C_{30}H_{46}ON_2$. Вычислено, m/z: 450.3605.

Взаимодействие дегидроабиетиламина с хлорангидридами адамантанкарбоновых кислот.

Дегидроабиетиламина гидрохлорид 0.8 г $(2.5\,$ ммоль) смешали с эквимолярным количеством хлорангидрида 1- ил 2- адамантанкарбоновой кислоты в $30\,$ мл CH_3CN с добавлением $2\,$ мл Et_3N . Перемешивание на магнитной мешалке. Растворитель упарили на ротационном испарителе, промыли водой $(15\,$ мл), провели экстракцию $CHCl_3$ $(2x15\,$ мл). Сушили над Na_2SO_4 , после чего отфильтровали осушитель, растворитель упарили на ротационном испарителе. Очистку проводили методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему гексан/этилацетат с градиентом концентраций ($EtOAc\ 0$ -25%). Соединения $159\,$ и $160\,$ выделены в виде белых порошков.

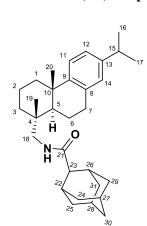
N-абиета-8,11,13-триен-18-иладамантан-1-карбоксамид 159



Выход 50%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи, CDCl₃, δ, м.д., J/Гц):** 6.88 (1H, д, $J_{12,14}$ =1.7, H-14), 6.98 (1H, дд, $J_{11,12}$ =8.2, $J_{12,14}$ =1.7, H-12), 7.16 (1H, д, $J_{11,12}$ =8.2, H-11), 0.91 (3H, c, Me-19), 1.21 (6H, д, $J_{16,15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.20 (3H, c, Me-20), 2.81 (1H, септ, $J_{15,16}$ =6.9, H-15), 2.28 (1H, д, 2J =12.3, H-1e), 3.17-3.22 и 3.08-3.13 (1H оба, м, H-18), 2.85-2.91 и 2.73-2.79 (1H оба, м, H-7), 1.99-2.02 (3H, м, H-26, H-27, H-28), 1.80-1.83 (6H, м, H-23, H-24, H-25), 1.84-1.89 (1H, м, H-6e), 1.42 (1H, д, 2J =13.0, H-3e),

1.32-1.39 (2H, м, H-5*a*, H-1*a*), 1.62-1.75 (8H, м, H-29, H-30, H-31, H-3a, H-2*e*), 1.22-1.30 (2H, м, H-6*e*, H-2*a*). ЯМР ¹³С (125 МГц, СDСl₃, δ, м.д.): 177.7 (С-21), 146.9 (С-9), 145.4 (С-13), 134.6 (С-8), 126.8 (С-14), 124.1 (С-11), 123.7 (С-12), 18.4 (Ме-19), 23.84 и 23.80 (Ме-17 и Ме-16), 25.4 (Ме-20), 33.3 (С-15), 46.2 (С-5), 28.0 (С-26, С-27, С-28), 18.5 (С-2), 18.9 (С-6), 30.4 (С-7), 36.4 (С-29, С-30, С-31), 39.3 (С-23, С-24, С-25), 38.3 (С-4), 37.5 (С-1), 37.3 (С-10), 36.2 (С-3), 49.5 (С-18), 40.8 (С-22). Найдено, *m/z*: 447.3490 [М]⁺. С₃₁H₄₅ON. Вычислено, *m/z*: 447.3496.

N-абиета-8,11,13-триен-18-иладамантан-2-карбоксамид 160



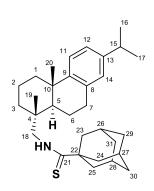
Выход 46%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи**, **CDCl**₃, **δ**, **м.д.**, **J/Ги**): 6.87 (1H, c, H-14), 6.97 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-12), 7.15 (1H, д, J_{11, 12}=8.1, H-11), 0.92 (3H, c, Me-19), 1.20 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.19 (3H, c, Me-20), 2.80 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.27 (1H, д, 2 J=12.7, H-1 2 e), 2.73-2.94 (2H, м, H-7), 5.59 (1H, c, NH), 3.13-3.26 (2H, m, H-18), 2.39-2.47 (1H, м, H-23), 2.16-2.23 (2H, м, H-22, H-26), 1.63-1.80 (7H, м, H-24, H-29, H-25, H-31, H-30, H-3, H-6), 1.52-1.63 (3H, м, H-5 2 a, H-1e, H-3), 1.80-2.00 (6H, м, H-24, H-29, H-25, H-31, H-28, H-27), 1.29-1.46 (4H, м, H-6, 2H-2, H-1 2 a).

ЯМР ¹³С (125 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 173.9 (С-21), 147.0 (С-9), 145.5 (С-13), 134.7 (С-8), 126.8 (С-14), 124.0 (С-11), 123.7 (С-12), 18.5 (Ме-19), 23.8 и 23.9 (Ме-17 и Ме-16), 25.2 (Ме-20), 33.3 (С-15), 45.6 (С-5), 50.0 (С-23), 29.96 и 30.04 (С-22, С-26), 27.24 и 27.36 (С-27, С-28), 18.5 (С-2), 18.9 (С-6), 30.2 (С-7), 49.5 (С-18), 33.16 и 33.21 (С-25, С-31), 38.20 и 38.26 (С-25, С-31, С-4), 36.3 (С-3), 37.22, 37.31, 37.33 (С-10, С-1, С-30). Найдено, *m/z*: 447.3503 [М]⁺. С₃₁Н₄₅ОN. Вычислено, *m/z*: 447.3500.

Получение тиоамида 161

Амид **159** (1.1 г, 2.46 ммоль) и реагент Лавессона (0.5 г, 1.23 ммоль) кипятили в оксилоле в течение 3 часов. Упарили растворитель на ротационном упаривателе. Амид **159** был выделен в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-25%).

N-абиета-8,11,13-триен-18-иладамантан-1-карботиоамид 161



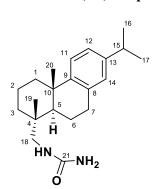
Выход 10%. Светло-желтый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГц**, **CDCl**₃, **δ**, **м.д.**, **J/Гц**): 6.89 (1H, c, H-14), 6.99 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-12), 7.15 (1H, д, J_{11, 12}=8.2, H-11), 7.42 (1H, c, NH), 0.99 (3H, c, Me-19), 1.21 (6H, д, J_{16, 15}=6.9, Me-16 и Me-17), 1.22 (3H, c, Me-20), 2.81 (1H, септ, J_{15, 16}=6.9, H-15), 2.72-2.93 (2H, м, 2H-7), 2.31 (1H, m, H-1e), 3.75-3.85 (1H, м, H-18), 3.48-3.56 (1H, м, H-18), 2.04-2.14 (3H, м, H-26, H-27, H-28), 1.50-1.56 (1H, м, H-3a), 1.91-2.03 (7H, м, 2H-23, 2H-24, 2H-25, H-6e), 1.28-1.47 (3H, м, H-5a, H-1a,

H-3*e*), 1.60-1.91 (9H, м, 2H-28, 2H-29, 2H-30, H-6*a*, H-2*a*, H-2*e*). ЯМР ¹³С (125 МГц, СDСІ₃, δ, м.д.): 212.88 (С-21), 146.27 (С-9), 145.28 (С-13), 134.11 (С-8), 126.56 (С-14), 123.84 (С-11), 123.56 (С-12), 18.33 (Ме-19), 23.54 и 23.49 (Ме-17 и Ме-16), 25.08 (Ме-20), 32.97 (С-15), 46.75 (С-5), 28.14 (С-26, С-27, С-28), 18.18 (С-2), 18.79 (С-6), 30.04 (С-7), 35.93 (С-29, С-30, С-31), 41.53 (С-23, С-24, С-25), 37.85 (С-4), 37.27 (С-1), 37.18 (С-10), 36.56 (С-3), 56.12 (С-18), 46.08 (С-22). Найдено, *m/z*: 463.3264 [М]⁺. С₃₁Н₄₅NS. Вычислено, *m/z*: 463.3267.

Получение мочевины 162

Дегидроабиетиламина гидрохлорид 0.34 г (1.06 ммоль) растворили в 30 мл ЕtOH, прилили водный раствор цианата калия (0.1 г KNCO в 5 мл воды). Кипятили 6 часов, после чего охладили до комнатной температуры и упарили растворитель на ротационном испарителе. Промыли водой (2х10 мл), и 5% водным раствором NaOH (1х 10мл). Очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле, в качестве элюента использовали систему CHCl₃/MeOH с градиентом концентраций (MeOH 0-25%).

N-абиета-8,11,13-триен-18-илмочевина 162



Выход 46%. Белый порошок. **ЯМР** ¹**H** (**500МГи**, **CDCl**₃, **δ**, **м.д.**, **J/Ги**): 6.86 (1H, c, H-14), 6.96 (1H, d, $J_{11, 12}$ =8.2, H-12), 7.14 (1H, д, $J_{11, 12}$ =8.2, H-11), 0.89 (3H, c, Me-19), 1.19 (6H, д, $J_{16, 15}$ =6.9, Me-16 и Me-17), 1.18 (3H, c, Me-20), 2.25 (1H, д, 2 J=12.3, H-1 2), 2.79 (1H, септ, $J_{15, 16}$ =6.9, H-15), 2.93-3.00 и 3.02-3.11 (1H оба, м, H-18), 2.80-2.95 (2H, м, H-7), 1.77-1.94 (2H, м, H-6e, H-3a), 1.52-1.76 (3H, м, H-2e, H-3e, H-1a), 1.26-1.50 (3H, м, H-6e, H-2 2 H-5 2), 4.53 (2H, c, NH₂), 4.96 (1H, c, NH). **ЯМР** ¹³**C** (**125 МГи**,

CDCl₃, б, м.д.): 159.18 (C-21), 147.17 (C-9), 145.47 (C-13), 134.72 (C-8), 126.72 (C-14), 124.02

(C-11), 123.65 (C-12), 23.85 (Me-17 и Me-16), 25.05 (Me-20), 33.29 (C-15), 44.87 (C-5), 29.95 (C-7), 38.28 (C-4), 37.27 (C-1, C-10), 35.89 (C-3), 50.73 (C-18), 18.76 (Me-19, C-2, C-6).

5. Заключение

- 1. Впервые показана возможность синтеза соединений, содержащих N-гетероциклы, взаимодействием гидразонов каркасных кетонов с доступными дигалогенидами алифатического и ароматического строения.
- 2. Синтезирована обширная библиотека N-ацилгидразонов камфоры и фенхона, обладающих широким спектром противовирусной активности, проведено изучение связи структуры соединений с проявляемой противовирусной активностью.
- 3. С применением трехкомпонентной конденсации первичного амина, формальдегида и 2-меркаптоэтанола разработан метод синтеза не описанного ранее в литературе 1,5,3-оксатиазепанового гетероциклического фрагмента.
- 4. Путем трехкомпонентной конденсации природных соединений, имеющих в структуре первичную аминогруппу, а именно, дегидроабиетиламина и гидразонов камфоры и фенхона, с формальдегидом и этандитиолом получены 1,5,3-дитиазепановые производные.
- 5. Изучена реакция алкилирования первичной аминогруппы дегидроабиетиламина дигалогеналканами; синтезирован набор новых гетероциклических производных, содержащих пирролидиновые, пиперидиновые, азепановые и морфолиновый фрагменты. Показано, что использование микроволновой активации позволяет сократить время проведения реакции.
- 6. Отработаны способы получения соединений, содержащих в структуре дитерпеновый дегидроабиетиновый структурный блок и фармакофорные группировки мочевины, тиочевины, иминотиазолидинона и тиоксоимидазолидинона. Впервые показано, что полученные соединения являются эффективными ингибиторами фермента репарации TDP1 и способны проявлять синергетический эффект с противоопухолевым препаратом темозоломидом на клетках глиобластомы.

6. Список сокращений

- ГЛПС геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
- TDP1 тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1
- DABCO 1,4-диазобицикло[2.2.2]октан
- Cu(TFA)₂ трифторацетат меди (II)
- DMF N,N-диметилформамид
- К-10 монтмориллонит
- MW микроволновая активация
- DMSY метилид диметилсульфоксония
- DCC 1,3-дициклогексилкарбодиимид
- ВИЧ вирус иммунодефицита человека
- ТЕАН гидроксид тетраэтиламмония
- DCDMH 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин
- ВСОМН 1-бром-3-хлор-5,5-диметилгидантоин
- DBDMH 1,3-дибром-5,5-диметилгидантоин
- ВТС бис(трихлорометил)карбонат (трифосген)
- CDI N, N'-карбонилдиимидазол
- ЯМР ядерный магнитный резонанс
- ПМР протонный магнитный резонанс
- ДМСО диметилсульфоксид
- РСА рентгеноструктурный анализ
- ВНО вирус натуральной оспы
- SI индекс селективности
- ІС₅₀ концентрация полумаксимального ингибирования
- СС₅₀ цитотоксическая концентрация полумаксимального ингибирования
- ГХ/МС газовая хроматография/масс-спектроскопия
- ДНК дезоксирибонуклеиновая кислота
- Тор1 топоизомераза 1
- DIEA диизопропилэтиламин
- ТНГ тетрагидрофуран
- ТВНР трет-бутилгидропероксид
- SASPSE ([3-(3-силикапропил)сульфанил]пропил] эфир серной кислоты
- САМ аммиачная селитра церия
- СТАВ бромид цетилтриметиламмония

7. Список использованной литературы

- 1. Солдатенков А.Т., Колядина Н.М., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. Москва: ХИМИЯ, 2001. 188 р.
- 2. Jampilek J. Heterocycles in medicinal chemistry // Molecules. 2019. Vol. 24, № 21. P. 10–13.
- 3. Zhao Z. et al. Challenges faced with small molecular modulators of potassium current channel isoform Kv1.5 // Biomolecules. 2020. Vol. 10, № 1.
- 4. Momeny M. et al. Anti-tumor activity of cediranib, a pan-vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, in pancreatic ductal adenocarcinoma cells // Cell. Oncol. Cellular Oncology, 2020. Vol. 43, № 1. P. 81–93.
- 5. Agarwal G. et al. Current status and contemporary approaches to the discovery of antitumor agents from higher plants // Biotechnol. Adv. Elsevier, 2020. Vol. 38, № July 2018. P. 107337.
- 6. Sadreddini S. et al. Efficacy of Raloxifen in treatment of fibromyalgia in menopausal women // Eur. J. Intern. Med. 2008. Vol. 19, № 5. P. 350–355.
- 7. Palacios S. et al. A 7-year randomized, placebo-controlled trial assessing the long-term efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: Effects on bone density and fracture // Menopause. 2015. Vol. 22, № 8. P. 806–813.
- 8. Allison A.C., Eugui E.M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action // Immunopharmacology. 2000. Vol. 47, № 2–3. P. 85–118.
- 9. Nguyen S.T., Li B., Peet N.P. Synthesis of new heterocyclic analogs of linezolid // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2015. Vol. 56, № 44. P. 6056–6058.
- 10. Louie A. et al. Differential effects of linezolid and ciprofloxacin on toxin production by Bacillus anthracis in an in Vitro pharmacodynamic system // Antimicrob. Agents Chemother. 2012. Vol. 56, № 1. P. 513–517.
- 11. Chue P., Agyapong V., Abba-Aji A. Antipsychotic Drugs // Side Effects of Drugs Annual. 1st ed. Elsevier B.V., 2018. Vol. 40. 99–119 p.
- 12. Binder C.M. et al. Dual stereoselectivity in the dialkylzinc reaction using (-)-β-pinene derived amino alcohol chiral auxiliaries // J. Org. Chem. 2009. Vol. 74, № 6. P. 2337–2343.
- 13. Ju Y., Varma R.S. Aqueous N-heterocyclization of primary amines and hydrazines with dihalides: Microwave-assisted syntheses of N-azacycloalkanes, isoindole, pyrazole, pyrazolidine, and phthalazine derivatives // J. Org. Chem. 2006. Vol. 71, № 1. P. 135–141.
- 14. Fujita K.I., Fujii T., Yamaguchi R. Cp*Ir complex-catalyzed N-heterocyclization of primary amines with diols: A new catalytic system for environmentally benign synthesis of cyclic amines // Org. Lett. 2004. Vol. 6, № 20. P. 3525–3528.
- 15. Singh G.S. Advances in synthesis and chemistry of azetidines // Advances in Heterocyclic

- Chemistry. 1st ed. Elsevier Inc., 2020. Vol. 130. 1–74 p.
- 16. Burkett B.A. et al. Microwave-assisted synthesis of azetidines in aqueous media // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2009. Vol. 50, № 47. P. 6590–6592.
- 17. Regueiro-Ren A. et al. Design, Synthesis, and SAR of C-3 Benzoic Acid, C-17 Triterpenoid Derivatives. Identification of the HIV-1 Maturation Inhibitor 4-((1 R,3a S,5a R,5b R,7a R,11a S,11b R,13a R,13b R)-3a-((2-(1,1-Dioxidothiomorpholino)ethyl)amino)-5a,5b,8,8,11a-pentamethyl-1: research-article // J. Med. Chem. American Chemical Society, 2018. Vol. 61, № 16. P. 7289–7313.
- 18. Sternativo S. et al. One-pot synthesis of aziridines from vinyl selenones and variously functionalized primary amines // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2010. Vol. 66, № 34. P. 6851–6857.
- 19. Sallio R. et al. Asymmetric synthesis of 2-heteroaryl cyclic amines: Total synthesis of (-)-anabasine // European J. Org. Chem. 2014. Vol. 2014, № 20. P. 4381–4388.
- 20. González M.A., Pérez-Guaita D. Short syntheses of (+)-ferruginol from (+)-dehydroabietylamine // Tetrahedron. 2012. Vol. 68, № 47. P. 9612–9615.
- 21. Khedkar M. V. et al. Palladium on carbon: An efficient, heterogeneous and reusable catalytic system for carbonylative synthesis of N-substituted phthalimides // Adv. Synth. Catal. 2011. Vol. 353, № 18. P. 3415–3422.
- 22. Orito K. et al. Preparation of benzolactams by Pd(OAC)2-catalyzed direct aromatic carbonylation // J. Am. Chem. Soc. 2004. Vol. 126, № 44. P. 14342–14343.
- 23. Zhang C. et al. Palladium-Catalyzed Direct C-H Carbonylation of Free Primary Benzylamines: A Synthesis of Benzolactams // Org. Lett. 2018. Vol. 20, № 9. P. 2595–2598.
- 24. Grigg R. et al. Isoindolinones via a room temperature palladium nanoparticle-catalysed 3-component cyclative carbonylation-amination cascade // Tetrahedron Lett. 2003. Vol. 44, № 37. P. 6979–6982.
- 25. Walsh C.T., Garneau-Tsodikova S., Howard-Jones A.R. Biological formation of pyrroles: Nature's logic and enzymatic machinery // Nat. Prod. Rep. 2006. Vol. 23, № 4. P. 517–531.
- 26. Noureen S. et al. Strong π-delocalization and substitution effect on electronic properties of dithienylpyrrole-containing bipyridine ligands and corresponding ruthenium complexes // Dalt. Trans. 2012. Vol. 41, № 16. P. 4833–4844.
- 27. Zhu W. et al. A detective story in drug discovery: Elucidation of a screening artifact reveals polymeric carboxylic acids as potent inhibitors of RNA polymerase // Chem. A Eur. J. 2013. Vol. 19, № 26. P. 8397–8400.
- 28. Krishnaswamy Ravi, BaluKrishnakumar and M.S. An Expeditious and Solvent-Free Synthesisof Substituted Pyrroles Using Sulfated Anatase-TitaniaasaSolidAcid Catalyst. 2010. Vol. 910, № 8. P. 905–910.

- 29. Lai J.C. et al. A new multicolored and near-infrared electrochromic material based on triphenylamine-containing poly(3,4-dithienylpyrrole) // Org. Electron. Elsevier B.V., 2014. Vol. 15, № 12. P. 3735–3745.
- 30. Chen J. et al. An approach to the Paal-Knorr pyrroles synthesis catalyzed by Sc(OTf)3 under solvent-free conditions // Tetrahedron Lett. 2006. Vol. 47, № 30. P. 5383–5387.
- 31. Zhang Y. et al. An efficient synthesis of N-substituted pyrroles catalyzed by MgI2 etherate // Main Gr. Met. Chem. 2014. Vol. 37, № 5–6. P. 131–135.
- 32. Lee C.K., Jun J.H., Yu J.S. Synthesis and nuclear magnetic resonance spectroscopic studies of 1-arylpyrroles // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37, № 1. P. 15–24.
- 33. Cárdenas R.A. et al. Microwave-assisted polystyrene sulfonate-catalyzed synthesis of novel pyrroles // Org. Med. Chem. Lett. 2012. Vol. 2, № 1. P. 24.
- 34. Zhang X., Shi J. Unique chemoselective Clauson-Kass reaction of substituted aniline catalyzed by MgI2 etherate // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 67, № 5. P. 898–903.
- 35. Abid M., Landge S.M., Török B. An efficient and rapid synthesis of N-substituted pyrroles by microwave assisted solid acid catalysis // Org. Prep. Proced. Int. 2006. Vol. 38, № 5. P. 495–500.
- 36. Sugane T. et al. Synthesis and biological evaluation of (4H-1,2,4-triazol-4-yl)isoquinoline derivatives as selective glycine transporter 1 inhibitors // Bioorganic Med. Chem. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 20, № 1. P. 34–41.
- 37. Chen X. et al. Tunable protic ionic liquids as solvent-catalysts for improved synthesis of multiply substituted 1,2,4-triazoles from oxadiazoles and organoamines // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 68, № 24. P. 4813–4819.
- 38. Бартон Д. Общая органическая химия / ed. Бартон Д., Оллис У.Д. ХИМИЯ, 1985. 492–493 p.
- 39. Wan C. et al. Facile synthesis of polysubstituted oxazoles via A copper-catalyzed tandem oxidative cyclization // Org. Lett. 2010. Vol. 12, № 10. P. 2338–2341.
- 40. Tavakoli Z., Bagherneghad M., Niknam K. Synthesis of 1,2,4,5-Tetrasubstituted Imidazoles Using Sulfuric Acid ([3-(3-Silicapropyl)sulfanyl]propyl]ester as a Recyclable Solid Acid // J. Heterocycl. Chem. 2012. Vol. 49, № 3. P. 634–639.
- 41. Adib M. et al. A one-pot, four-component synthesis of N-substituted 2,4-diarylimidazoles // Synlett. 2009. № 20. P. 3263–3266.
- 42. Su W.K. et al. A facile synthesis of 1-substituted-1H-1,2,3,4-tetrazoles catalyzed by ytterbium triflate hydrate // European J. Org. Chem. 2006. № 12. P. 2723–2726.
- 43. Maiti S., Menéndez J.C. A mild protocol for the efficient synthesis of 5,6-unsubstituted 1,4-dihydropyridines // Synlett. 2009. № 14. P. 2249–2252.

- 44. Kapnang H., Organique D.D.C., Sciences F. Tetrahedron Letters Vol. 21, 1960. Vol. 21. P. 2949–2950.
- 45. Grandolini G., Perioli L., Ambrogi V. Synthesis of some new 1,4-benzothiazine and 1,5-benzothiazepine tricyclic derivatives with structural analogy with TIBO and their screening for anti-HIV activity // Eur. J. Med. Chem. 1999. Vol. 34, № 9. P. 701–709.
- 46. Serrano-Wu M.H. et al. Sordarin oxazepine derivatives as potent antifungal agents // Bioorganic Med. Chem. Lett. 2002. Vol. 12, № 19. P. 2757–2760.
- 47. Sparrow K., Barker D., Brimble M.A. An efficient synthesis of 3-alkyl-1,5,3-dioxazepanes and their use as electrophiles in double-Mannich reactions // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 68, № 4. P. 1017–1028.
- 48. Khabibullina G.R. et al. Multicomponent reactions of amino alcohols with CH2O and dithiols in the synthesis of 1,3,5-dithiazepanes and macroheterocycles // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 70, № 21. P. 3502–3509.
- 49. Rakhimova E.B. et al. A new method for the synthesis of α,ω-bis-1,5,3-dithiazepinanes using SmCl 3·6H 2O as the catalyst // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 53, № 32. P. 4225–4227.
- 50. Makhmudiyarova N.N. et al. Synthesis of 3-hetaryl-1,5,3-dithiazepanes and 3-hetaryl-1,5,3-dithiazocanes in the presence of catalysts based on transition metals // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49, № 5. P. 658–662.
- 51. Kaur M., Singh P. Targeting tyrosine kinase: Development of acridone pyrrole oxindole hybrids against human breast cancer // Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier, 2019. Vol. 29, № 1. P. 32–35.
- 52. Singh P. et al. Comparative α-glucosidase and α-amylase inhibition studies of rhodanine—pyrazole conjugates and their simple rhodanine analogues // Med. Chem. Res. Springer US, 2019. Vol. 28, № 2. P. 143–159.
- 53. Maga G. et al. Toward the Discovery of Novel Anti-HIV Drugs. Second-Generation Inhibitors of the Cellular ATPase DDX3 with Improved Anti-HIV Activity: Synthesis, Structure-Activity Relationship Analysis, Cytotoxicity Studies, and Target Validation // ChemMedChem. 2011. Vol. 6, № 8. P. 1371–1389.
- 54. Havrylyuk D. et al. Synthesis and anticancer activity evaluation of 4-thiazolidinones containing benzothiazole moiety // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2010. Vol. 45, № 11. P. 5012–5021.
- 55. Ali Muhammad S., Ravi S., Thangamani A. Synthesis and evaluation of some novel N-substituted rhodanines for their anticancer activity // Med. Chem. Res. Springer US, 2016. Vol. 25, № 5. P. 994–1004.

- 56. Shaikh M.S. et al. Discovery of novel N-methyl carbazole tethered rhodanine derivatives as direct inhibitors of Mycobacterium tuberculosis InhA // Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier, 2019. Vol. 29, № 16. P. 2338–2344.
- 57. Yavari I., Shahvelayati A.S. A one-pot synthesis of tetrahydro-2,5-dioxofuran-3-yl alkylcarbamodithioates // Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2010. Vol. 185, № 8. P. 1726–1731.
- 58. Ziyaei Halimehjani A., Hosseinkhany S. One-Pot Three-Component Route for the Synthesis of Rhodanine Derivatives in Water // Synth. 2015. Vol. 47, № 20. P. 3147–3152.
- 59. Дж. Дж. Ли. Именные реакции. Механизмы органических реакций / ed. В.М. Демьянович. Москва: БИНОМ, 2006. 456 р.
- 60. Huang M.T., Wu H.Y., Chein R.J. Enantioselective synthesis of diaryl aziridines using tetrahydrothiophene- based chiral sulfides as organocatalysts // Chem. Commun. 2014. Vol. 50, № 9. P. 1101–1103.
- 61. Mortier P.P.J. et al. Synthesis of N-vinyl 2,2-bisphosphonoaziridines from 1,1-bisphosphono-2-aza-1,3-dienes // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 52, № 33. P. 4273–4276.
- 62. Rassukana Y. V. et al. Cycloaddition of N-substituted imines of trifluoropyruvate with diazomethane: Efficient synthesis of 2-(trifluoromethyl)aziridine-2-carboxylates // J. Fluor. Chem. Elsevier B.V., 2013. Vol. 148. P. 14–18.
- 63. Perrone S. et al. Synthesis and reactivity of trifluoromethyl substituted oxaziridines This paper is dedicated to the memory of Professor Ludovico Ronzini for its precious contribution to the organic chemistry teaching // Tetrahedron. 2013. Vol. 69, № 19. P. 3878–3884.
- 64. Kamath A., Ojima I. Advances in the chemistry of β-lactam and its medicinal applications // Tetrahedron. Elsevier Ltd, 2012. Vol. 68, № 52. P. 10640–10664.
- 65. Cossío F.P., Arrieta A., Sierra M.A. The mechanism of the ketene-imine (Staudinger) reaction in its centennial: Still an unsolved problem? // Acc. Chem. Res. 2008. Vol. 41, № 8. P. 925–936.
- 66. He W. et al. Sterically controlled diastereoselectivity in thio-Staudinger cycloadditions of alkyl/alkenyl/aryl-substituted thioketenes // Org. Biomol. Chem. Royal Society of Chemistry, 2017. Vol. 15, № 26. P. 5541–5548.
- 67. Vicini P. et al. 2-Heteroarylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones analogues of 2-thiazolylimino-5-benzylidene-4-thiazolidinones with antimicrobial activity: Synthesis and structure-activity relationship // Bioorganic Med. Chem. 2008. Vol. 16, № 7. P. 3714–3724.
- 68. Shingade S.G., Bari S.B. Synthesis and antimicrobial screening of 4-thiazolidinone and 2-azetidinone derivatives of piperazine // Med. Chem. Res. 2013. Vol. 22, № 2. P. 699–706.
- 69. Ewies E.F., El-Hag F.A.A. Synthesis, reactions, and antimicrobial evaluations of new

- benzo[e][1,3]thiazine derivatives // J. Heterocycl. Chem. 2020. Vol. 57, № 1. P. 163–172.
- 70. Suryawanshi R. et al. Evaluation of 4-thiazolidinone derivatives as potential reverse transcriptase inhibitors against HIV-1 drug resistant strains // Bioorg. Chem. Elsevier Inc., 2017. Vol. 71. P. 211–218.
- 71. das Neves A.M. et al. Synthesis of Novel Thiazolidin-4-ones and Thiazinan-4-ones Analogous to Rosiglitazone // J. Heterocycl. Chem. 2019. Vol. 56, № 1. P. 251–259.
- 72. Saini S. Synthesis and Anticonvulsant Studies of Thiazolidinone and Azetidinone Derivatives from Indole Moiety // Drug Res. (Stuttg). 2019. Vol. 69, № 08. P. 445–450.
- 73. Abd El-Galil E. Amr 1 2, , Alhussein A. Ibrahimd 2 , Mohamed F. El-Shehry 3 4, Hanaa M. Hosni 3, Ahmed A. Fayed 2, 5 and Elsayed A. Elsayed 6 7. In Vitro and In Vivo Anti-Breast Cancer Activities of Some Newly Synthesized 5-(thiophen-2-yl)thieno- [2,3-d]pyrimidin-4-one Candidates // molecules. 2019. Vol. 24. P. 2255.
- 74. Shawky A.M. et al. Optimization of pyrrolizine-based Schiff bases with 4-thiazolidinone motif: Design, synthesis and investigation of cytotoxicity and anti-inflammatory potency // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2020. Vol. 185. P. 111780.
- 75. Tripathi A.C. et al. 4-Thiazolidinones: The advances continue. // Eur. J. Med. Chem. 2014. Vol. 72. P. 52–77.
- 76. Singh S.P. et al. Chemistry and Biological Activity of Thiazolidinones // Chem. Rev. 1981. Vol. 81, № 2. P. 175–203.
- 77. Srivastava S.K., Srivastava S.L., Srivastava S.D. ChemInform Abstract: Synthesis of 5-Arylidene-2-aryl-3- (2-chlorophenothiazinoacetamidyl)-1,3-thiazolidin-4-ones as Antifungal and Anticonvulsant Agents. // ChemInform. 2001. Vol. 32, № 17. P. no-no.
- 78. Sharma R.C., Kumar D. ChemInform Abstract: Synthesis of Some New Thiazolidin-4-ones as Possible Antimicrobial Agents. // ChemInform. 2010. Vol. 33, № 43. P. 1.
- 79. König W., Geiger R. Eine neue Methode zur Synthese von Peptiden: Aktivierung der Carboxylgruppe mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Zusatz von 1-Hydroxy-benzotriazolen // Chem. Ber. 1970. Vol. 103, № 3. P. 788–798.
- 80. Srivastava T., Haq W., Katti S.B. Carbodiimide mediated synthesis of 4-thiazolidinones by one-pot three-component condensation // Tetrahedron. 2002. Vol. 58, № 38. P. 7619–7624.
- 81. Dandia A. et al. Versatile three component procedure for combinatorial synthesis of biologically relevant scaffold spiro[indole-thiazolidinones] under aqueous conditions // Green Chem. 2011. Vol. 13, № 7. P. 1852–1859.
- 82. Ghosh A.K., Brindisi M. Urea Derivatives in Modern Drug Discovery and Medicinal Chemistry // J. Med. Chem. 2019.
- 83. Gao Y. et al. Identification of a pyrimidinetrione derivative as the potent DprE1 inhibitor by

- structure-based virtual ligand screening // Bioorg. Chem. Elsevier, 2019. Vol. 85, № October 2018. P. 168–178.
- 84. Duroux R. et al. Synthesis and biological evaluation of new naphtho- and quinolinocyclopentane derivatives as potent melatoninergic (MT1/MT2) and serotoninergic (5-HT2C) dual ligands // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2017. Vol. 141. P. 552–566.
- 85. Sardarian A.R., Inaloo I.D. 4-Dodecylbenzenesulfonic acid (DBSA) promoted solvent-free diversity-oriented synthesis of primary carbamates, S-thiocarbamates and ureas // RSC Adv. Royal Society of Chemistry, 2015. Vol. 5, № 93. P. 76626–76641.
- 86. Simo O. et al. Selective reductions of C-(4,6-O-benzylidene-β-D-glucopyranosyl) nitromethane // Synth. Commun. 2005. Vol. 35, № 12. P. 1589–1599.
- 87. Gupta S. et al. Identification of novel urea derivatives as PTP1B inhibitors: Synthesis, biological evaluation and structure-activity relationships // Medchemcomm. 2013. Vol. 4, № 10. P. 1382–1387.
- 88. Mahajan H., Bhardwaj M., Paul S. Selective Synthesis of Mono-substituted Ureas in Low Melting Citric Acid-Urea-Mannitol Mixture // Org. Prep. Proced. Int. 2014. Vol. 46, № 5. P. 463–468.
- 89. Inaloo I.D., Majnooni S., Esmaeilpour M. Superparamagnetic Fe3O4 Nanoparticles in a Deep Eutectic Solvent: An Efficient and Recyclable Catalytic System for the Synthesis of Primary Carbamates and Monosubstituted Ureas // European J. Org. Chem. 2018. Vol. 2018, № 26. P. 3481–3488.
- 90. Custelcean R. et al. Urea-functionalized M 4L 6 cage receptors: Anion-templated self-assembly and selective guest exchange in aqueous solutions // J. Am. Chem. Soc. 2012. Vol. 134, № 20. P. 8525–8534.
- 91. Burmistrov V. et al. Bioisosteric substitution of adamantane with bicyclic lipophilic groups improves water solubility of human soluble epoxide hydrolase inhibitors // Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier, 2020. Vol. 30, № 18. P. 127430.
- 92. Dawood D.H. et al. Palladium-mediated domino oxidative amination of cyclohexadienes as an entry to indole alkaloids // Tetrahedron. 2019. Vol. 75, № 5. P. 561–569.
- 93. Kumar G.S. et al. Copper catalyzed oxidative coupling of amines with formamides: A new approach for the synthesis of unsymmetrical urea derivatives // Chem. Commun. 2013. Vol. 49, № 59. P. 6686–6688.
- 94. Yokota T. et al. Imidapril and enalapril similarly inhibit plasma matrix metalloproteinase activities and attenuate left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2014. Vol. 63, № 6. P. 528–532.
- 95. Sanders C.C. Azlocillin: a new broad spectrum penicillin. 1983. P. 21–31.

- 96. Swain S.P., Mohanty S. Imidazolidinones and Imidazolidine-2,4-diones as Antiviral Agents // ChemMedChem. 2019. Vol. 14, № 3. P. 291–302.
- 97. Doan N.D., Hopewell R., Lubell W.D. N -aminoimidazolidin-2-one peptidomimetics // Org. Lett. 2014. Vol. 16, № 8. P. 2232–2235.
- 98. Beller M. et al. Palladium-catalyzed synthesis of substituted hydantoins A new carbonylation reaction for the synthesis of amino acid derivatives // Angew. Chemie Int. Ed. 1999. Vol. 38, № 10. P. 1454–1457.
- 99. Kotha S., Gupta N.K., Aswar V.R. Multicomponent Approach to Hydantoins and Thiohydantoins Involving a Deep Eutectic Solvent // Chem. An Asian J. 2019. Vol. 14, № 18. P. 3188–3197.
- 100. Rmedi H., Baklouti A. A new approach for the synthesis of N-sulfonyl hydantoins // Tetrahedron Lett. Elsevier Ltd, 2014. Vol. 55, № 26. P. 3585–3587.
- 101. El-Metwally S., Khalil A.K. Reactions of 1,3-diphenyl-2-pyrazolin-5-one and 4-amino-1,5-dimethyl-2- phenyl-1H-pyrazol-3(2H)-one. Synthesis of some new pyrazoles and pyrazolones // Acta Chim. Slov. 2010. Vol. 57, № 4. P. 941–947.
- 102. Milcent R. et al. Ring transformations of 1,3,4-oxadiazol-2(3 H)-one derivatives into 1-amino and 1,3-diamino-2,4-imidazolidinedione (hydantoin) derivatives // J. Heterocycl. Chem. 1991. Vol. 28, № 6. P. 1511–1516.
- 103. Kramer A., Siegel W. Preparation of cyclic urea derivatives: pat. 09/161,368 USA. 2000. P. 6.
- 104. Chernov S. V. et al. Synthetic transformations of higher terpenoids: XX.* synthesis and transformations of diterpene ureido Esters // Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46, № 8. P. 1140–1150.
- 105. Sato T. et al. Novel parabanic acid derivative and drug having the same as active ingredient: pat. WO2011078370A1 USA. 2011.
- 106. Aboutabl M.E. et al. Design and synthesis of novel parabanic acid derivatives as anticonvulsants // Bioorg. Chem. Elsevier, 2019. Vol. 94, № October 2019. P. 103473.
- 107. Ishii A. et al. Highly selective aldose reductase inhibitors. 1. 3-(Arylalkyl)-2,4,5-trioxoimidazolidine-1-acetic acids // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39, № 9. P. 1924–1927.
- 108. Rajabi M. et al. Structure-activity relationship of 2,4,5-trioxoimidazolidines as inhibitors of thymidine phosphorylase // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2011. Vol. 46, № 4. P. 1165–1171.
- 109. Yao H. et al. Antischistosomal activity of N,N'-arylurea analogs against Schistosoma japonicum // Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 26, № 5. P. 1386–1390.
- 110. Kunde L.B., Kalyani V.S., Gupte S.P. Dibutyltin oxide catalyzed aminolysis of oxalate to carbamate, oxamate and derivatives of imidazolidine trione // Appl. Organomet. Chem. 2010.

- Vol. 24, № 5. P. 402–407.
- 111. Kang S. et al. Structure-activity relationship of N,N'-disubstituted pyrimidinetriones as CaV1.3 calcium channel-selective antagonists for Parkinson's disease // J. Med. Chem. 2013. Vol. 56, № 11. P. 4786–4797.
- 112. Devi I., Bhuyan P.J. An expedient method for the synthesis of 6-substituted uracils under microwave irradiation in a solvent-free medium // Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46, № 34. P. 5727–5729.
- 113. Sheppeck J.E. et al. Hydantoins, triazolones, and imidazolones as selective non-hydroxamate inhibitors of tumor necrosis factor-α converting enzyme (TACE) // Bioorganic Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17, № 10. P. 2769–2774.
- 114. Sheng C. et al. Structure-based optimization of azole antifungal agents by CoMFA, CoMSIA, and molecular docking // J. Med. Chem. 2006. Vol. 49, № 8. P. 2512–2525.
- 115. Kane J.M. et al. 2,4-Dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-ones as anticonvulsant agents // J. Med. Chem. 1990. Vol. 33, № 10. P. 2772–2777.
- 116. Jin C., Liu C., Su W. Novel synthesis of 2,4-dihydro-5-amino[1,2,4]triazol-3-ones from 1,3-disubstituted thioureas // Synlett. 2009. Vol. 2, № 4. P. 607–610.
- 117. Su W., Liu C., Shan W. Ytterbium(III) triflate catalyzed one-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-2-imines from epichlorohydrin and thioureas // Synlett. 2008. № 5. P. 725–727.
- 118. Raja R. et al. Sequential change in one-pot, three-component protocol: A stepping stone in heterocyclic synthesis // Synth. Commun. Taylor & Francis, 2016. Vol. 46, № 11. P. 942–948.
- 119. N'ait Ousidi A. et al. New polysubstituted monoterpenic thiazolidinones: synthesis, spectroscopic and crystal structure studies // Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. 2018. Vol. 74, № 12. P. 1629–1634.
- 120. Ousidi A.N.A. et al. Crystal structure of 2-[(3aS,6R)-3,3,6-trimethyl-3,3a,4,5,6,7-hexahydro-2H-indazol-2-yl]thiazol-4(5H)-one // Acta Crystallogr. Sect. E Crystallogr. Commun. International Union of Crystallography, 2016. Vol. 72. P. 334–336.
- 121. Batran R.Z. et al. Design, synthesis and molecular modeling of new 4-phenylcoumarin derivatives as tubulin polymerization inhibitors targeting MCF-7 breast cancer cells // Bioorganic Med. Chem. Elsevier, 2018. Vol. 26, № 12. P. 3474–3490.
- 122. Ghareb N. et al. Toward a treatment of diabesity: Rational design, synthesis and biological evaluation of benzene-sulfonamide derivatives as a new class of PTP-1B inhibitors // Bioorg. Chem. Elsevier, 2019. Vol. 86, № September 2018. P. 322–338.
- 123. Yao H. et al. The structural modification of natural products for novel drug discovery // Expert Opin. Drug Discov. Taylor & Francis, 2017. Vol. 12, № 2. P. 121–140.
- 124. Salakhutdinov N.F., Volcho K.P., Yarovaya O.I. Monoterpenes as a renewable source of

- biologically active compounds // Pure Appl. Chem. 2017. Vol. 89, № 8. P. 1105–1117.
- 125. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014 // J. Nat. Prod. 2016. Vol. 79, № 3. P. 629–661.
- 126. Cragg G.M., Grothaus P.G., Newman D.J. New horizons for old drugs and drug leads // J. Nat. Prod. 2014. Vol. 77, № 3. P. 703–723.
- 127. Boeckman R.K., Cody J.A. Synthesis and Utility of Hetero- and Non-heterocyclic Chiral Auxiliaries Derived from Terpenes: Camphor and Pinene // Jurnal Online Mahasiswa (JOM) Bidang Pertanian. 2018. Vol. 03, № 01. P. 1–11.
- 128. Sokolova A.S. et al. Synthesis of (1S)-(+)-camphor-10-sulfonic acid derivatives and investigations in vitro and in silico of their antiviral activity as the inhibitors of fi lovirus infections // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68, № 5. P. 1041–1046.
- 129. Sokolova A.S. et al. Monoterpenoid-based inhibitors of filoviruses targeting the glycoprotein-mediated entry process // Eur. J. Med. Chem. Elsevier Masson SAS, 2020. Vol. 207. P. 112726.
- 130. Sokolova A.S. et al. Aliphatic and alicyclic camphor imines as effective inhibitors of influenza virus H1N1 // Eur. J. Med. Chem. 2017. Vol. 127. P. 661–670.
- 131. States U. NITRICOXIDE DONORS, COMPOSITIONS AND METHODS OF USE RELATED APPLICATIONS. 2003. Vol. 1, № 19. P. 1–4.
- 132. Ghavtadze N., Fröhlich R., Würthwein E.U. Cyclization reactions of 1-amino-5-trifluoromethyl-5-thienyl-1-azapenta-1, 4-dien-3-ones under superelectrophilic conditions: Synthesis of novel benzothiophenols, cyclopentenols and dihydrodiazepinols // European J. Org. Chem. 2009. № 8. P. 1228–1240.
- 133. Li L. et al. Synthesis and antiviral, insecticidal, and fungicidal activities of gossypol derivatives containing alkylimine, oxime or hydrazine moiety // Bioorganic Med. Chem. Elsevier Ltd, 2016. Vol. 24, № 3. P. 474–483.
- 134. Do Couto Maia R., Tesch R., Fraga C.A.M. Acylhydrazone derivatives: A patent review // Expert Opin. Ther. Pat. 2014. Vol. 24, № 11. P. 1161–1170.
- 135. Barraja P. et al. Pyrrolo[3,4-h]quinolinones a new class of photochemotherapeutic agents // Bioorganic Med. Chem. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 19, № 7. P. 2326–2341.
- 136. Barraja P. et al. Pyrano[2,3-e]isoindol-2-ones, new angelicin heteroanalogues // Bioorganic Med. Chem. Lett. Elsevier Ltd, 2009. Vol. 19, № 6. P. 1711–1714.
- 137. Khattab S.N. et al. Reaction of phthalaldehydic acid with different substituted aniline as well as hydrazine derivatives // J. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 44, № 3. P. 617–626.
- 138. Lübbers T. et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of new phenolic DNA gyrase inhibitors // Bioorganic Med. Chem. Lett. 2007. Vol. 17, № 16. P. 4708–4714.
- 139. Mertens A. et al. Selective Non-Nucleoside HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitors. New 2,3-

- Dihydrothiazolo[2,3-a]isoindol-5(9bH)-ones and Related Compounds with Anti-HIV-1 Activity // J. Med. Chem. 1993. Vol. 36, № 17. P. 2526–2535.
- 140. Зандерманн В. Природные смолы, скипидары, талловое масло (химия и технология) / ed. Богомолов Б.Д., Селезнева Л.А. Москва: Лесная промышленность, 1964.
- 141. Zhao X. et al. Synthesis and biological activity of Schiff bases derived from dehydroabietylamine and benzaldehyde derivatives // Russ. J. Appl. Chem. 2007. Vol. 80, № 8. P. 1373–1375.
- 142. Robertson G.P. COMPOSITIONS AND METHODS RELATING TO PROLIFERATIVE DISEASES. 2012. Vol. 1, № 19.
- 143. Gowda R. et al. Targeting multiple key signaling pathways in melanoma using leelamine // Mol. Cancer Ther. 2014. Vol. 13, № 7. P. 1679–1689.
- 144. Li F. et al. Cytotoxic effects and pro-apoptotic mechanism of TBIDOM, a novel dehydroabietylamine derivative, on human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells // J. Pharm. Pharmacol. 2008. Vol. 60, № 2. P. 205–211.
- 145. Ling T. et al. (+)-Dehydroabietylamine derivatives target triple-negative breast cancer // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 102. P. 9–13.
- 146. Wiemann J., Loesche A., Csuk R. Novel dehydroabietylamine derivatives as potent inhibitors of acetylcholinesterase // Bioorg. Chem. Elsevier Inc., 2017. Vol. 74. P. 145–157.
- 147. Subbarayappa A., Patoliya P.U. An efficient method for the synthesis of 2, 3-dihydro-lH-isoindoles // Indian J. Chem. Sect. B Org. Med. Chem. 2009. Vol. 48, № 4. P. 545–552.
- 148. Makhmudiyarova N.N. et al. Efficient synthesis of 3-aryl(hetaryl)-1,5,3-dioxazepanes involving catalysts containing Sm and Co // Russ. J. Org. Chem. 2013. Vol. 49, № 5. P. 750–753.
- 149. Krammer F. et al. Influenza // Nat. Rev. Dis. Prim. 2018. Vol. 4, № 1. P. 1–21.
- 150. Dixit R. et al. Emergence of Oseltamivir Resistance: Control and Management of Influenza before, during and after the Pandemic // Infect. Disord. Drug Targets. 2013. Vol. 13, № 1. P. 34–45.
- 151. Hosoya N., Miyagawa K. Targeting DNA damage response in cancer therapy // Cancer Sci. 2014. Vol. 105, № 4. P. 370–388.
- 152. Negrini S., Gorgoulis V.G., Halazonetis T.D. Genomic instability an evolving hallmark of cancer // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2010. Vol. 11, № 3. P. 220–228.
- 153. Lebedeva N.A., Rechkunova N.I., Lavrik O.I. AP-site cleavage activity of tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 // FEBS Lett. Federation of European Biochemical Societies, 2011. Vol. 585, № 4. P. 683–686.
- 154. Zakharenko A. et al. Synthesis and biological evaluation of novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors with a benzopentathiepine moiety // Bioorganic Med. Chem.

Elsevier Ltd, 2015. Vol. 23, № 9. P. 2044–2052.