



УДК 547.914.2

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ВЫСШИХ ТЕРПЕНОИДОВ. 42. СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 18-НОР-4-(КАРБОКСИЭТИЛ)ИЗОПИМАРА-7,15-ДИЕНА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ НА ЛИНИЯХ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК MCF7, U-87 MG и DU 145

© 2023 г. М. А. Громова*, **, Ю. В. Харитонов**, Т. В. Рыбалова**, В. А. Ларионов***,
Т. С. Голубева****, Э. Э. Шульц**, #

*Новосибирский государственный педагогический университет,
Россия, 630126 Новосибирск, ул. Вилюйская, 28

**Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 9

***Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,
Россия, 119334 Москва, ул. Вавилова, 28

****Федеральный исследовательский центр “Институт цитологии и генетики” СО РАН,
Россия, 630090 Новосибирск, просп. Акад. Лаврентьева, 10

Поступила в редакцию 08.11.2022 г.

После доработки 17.11.2022 г.

Принята к публикации 18.11.2022 г.

Кросс-сочетанием производных изопимаровой кислоты с замещенными иодаренами, катализируемым ацетатом палладия в присутствии карбоната серебра, синтезированы (*E*)-16-арилзамещенные производные трициклических дитерпеноидов. Конденсация полученного *in situ* дихлорангидрида (*E*)-18-нор-4-(карбоксиэтил)-16-(2-карбоксиэтил)изопимара-7,15-диена с гидрохлоридом пропаргиламина приводит к получению соответствующего диалкина, который легко вступает в реакцию азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC) с диазидом. Основной продукт этой реакции — макрогетероциклическое соединение, включающее фрагмент трициклического дитерпеноида пимаранового типа и 1,2,3-триазольные кольца в линкерной цепи. Взаимодействие полученного *in situ* хлорангидрида (*E*)-18-нор-16-азидо-4-(карбоксиэтил)изопимара-7,15-диена с гидрохлоридом пропаргиламина или алкинилзамещенным производным защищенного Gly-Gly-дипептида приводило к получению соответствующих азидоалкинов. В результате внутримолекулярной CuAAC-реакции азидодипептидиалкина получили макрогетероциклическое производное, содержащее дипептидный и триазольный фрагменты в линкерной цепи. Синтезированные соединения обладали большей (по сравнению с изопимаровой кислотой) цитотоксичностью на моделях опухолевых клеток MCF7, U-87 MG и DU 145 и были менее токсичны для нераковых клеток, чем препарат сравнения доксорубин. Значение GI_{50} наиболее активного соединения составляет 6.3 мкМ (индекс селективности >15) (MTT-тест). Синтезированные производные трициклического дитерпеноида изопимаровой кислоты могут быть использованы для разработки новых противоопухолевых агентов.

Ключевые слова: изопимаровая кислота, дитерпеноиды, дипептид, CuAAC-реакция, макрогетероциклы, цитотоксичность

DOI: 10.31857/S0132342323050032, **EDN:** BLXECA

ВВЕДЕНИЕ

Дитерпеновые кислоты хвойных растений проявляют разнообразную биологическую актив-

ность [2–4]. Было обнаружено, что трициклический дитерпеноид пимаранового типа — изопимаровая кислота (**1**) — достоверно обладает антибактериальным [5, 6], противовоспалительным [7] действием и способностью предотвращать повышение кровяного давления за счет активации Ca^{2+}/K^{+} -каналов (ВК-каналов) [8, 9]. Модуляция активности ВК-каналов в возбудимых и невозбудимых клетках имеет большое значение для разработки терапевтических агентов. В последнее

* Сообщение 41 — см. статью Gromova et al. [1].

Сокращения: CuAAC — реакция азид-алкинового циклоприсоединения, катализируемая соединениями меди; GI_{50} — концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток; IS — индекс селективности.

Автор для связи: (тел.: +7 (383) 330-85-33; эл. почта: schultz@nioch.nsc.ru).

время ионные каналы становятся важными мишенями для терапии рака [10, 11]. Превращения по атому С4 изопимаровой кислоты позволили значительно изменить биологическую активность ее производных. Так, ацилгидразоны, полученные из гидразида изопимаровой кислоты и производных бензальдегида, тиофенальдегидов [12] или замещенных пиридинальдегидов [13], обладали большей цитотоксичностью в отношении клеточных линий гепатокарциномы Нер G2 и рака молочной железы MDA-MB-231, чем препарат сравнения 5-фторурацил. Производные изопимаровой кислоты с ацилтиоуреидным фрагментом (наиболее активно ацилпроизводное изопимаровой кислоты с фрагментом *N*-(4-фторфенил)тиомочевины ингибировали рост клеток злокачественной меланомы A375 и карциномы простаты PC-3, вызывая более чем 90%-ную гибель клеток в концентрации 50 мкМ [14]. Нами было показано, что замена карбоксильной группы в положении С4 на оксазолильный заместитель позволила увеличить цитотоксичность и селективность действия в отношении клеточных линий рака молочной железы MCF7 и MDA-MB-231 [15]. Интересные результаты были также получены при введении дополнительных заместителей в положение С16. Так, для 16-(2-азидофенил)изопимаровой кислоты выявлена селективная цитотоксичность ($IS = 9$) в отношении клеточной линии рака молочной железы MCF7 [16]. Дополнительная более глубокая модификация с введением дипептидного фрагмента по кислотной функции или макрогетероциклизация дитерпеноида с линкерной группой в положениях С4 и С16 позволила синтезировать ингибиторы роста опухолевых клеток рака молочной железы MCF7 и рака простаты DU 145 [16]. Таким образом, синтетические превращения изопимаровой кислоты по положениям С4 и С16 представляют интерес для изучения цитотоксического воздействия на клетки и получения новых противоопухолевых агентов.

Цель настоящей работы – синтез новых производных изопимаровой кислоты, концевая карбоксильная группа в которых удалена на два метиленовых звена от трициклического остова, получение продуктов их модификации по атому С16 азидным или алкинильными заместителями, построение структурно-оригинальных макрогетероциклических соединений на их основе, а также оценка цитотоксичности новых С4-дигомоаналогов в сравнении с ранее синтезированными производными изопимаровой кислоты на моделях опухолевых клеток MCF7, U-87 MG, DU 145 и легочных фибробластов hTERT (нераковый контроль).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве метода для направленной модификации 18-нор-4-карбоксиэтил)изопимара-7,15-диенов (**II**) и (**III**) по экзоциклической терминальной двойной связи нами изучена реакция

кросс-сочетания с производными иодбензола (**IVa, b**), катализируемая ацетатом палладия в присутствии карбоната серебра (схема 1). В ранее предложенных условиях реакции изопимаровой кислоты (**I**) с иодаренами (кипячение в *трет*-бутиловом спирте в присутствии $Pd(OAc)_2$ (0.1 экв.) и Ag_2CO_3 (1 экв.)) [17, 18] соответствующие (*E*)-16-арилзамещенные производные дитерпеноидов (**V**) и (**VIa, b**) синтезированы с выходом 57–83% (после колоночной хроматографии на силикагеле), при этом полная конверсия исходного метилового эфира (**II**) достигалась за 8 ч (контроль ТСХ). Для полной конверсии кислоты (**III**) в реакции с иодаренами (**IVa, b**) требовалось значительное увеличение продолжительности реакции (17–21 ч). Следует отметить, что в реакции кросс-сочетания изопимаровой кислоты (**I**) и ее метилового эфира с иодаренами указанного различия в условиях не наблюдалось [17]. Можно предположить, что удаление карбоксильной группы от терпенового остова увеличивает ее стерическую доступность и обуславливает возможность дополнительного комплексообразования с палладием на стадии окислительного присоединения.

Гидролиз диэфира (**V**) протекал под действием LiOH в растворе THF/ H_2O (1 : 1) и приводил к образованию дикислоты (**VII**), которую выделяли с выходом 51% после колоночной хроматографии на силикагеле (схема 2). Соединение (**VII**) также получали реакцией гидролиза моноэфира (**VIa**) при кипячении с КОН в водном метаноле (выход 57%).

Для получения бис(*N*-пропинил)замещенных амидов трициклического дитерпеноида (**IX**) исследовано взаимодействие соответствующего дихлорангидрида из соединения (**VII**) с гидрохлоридом пропаргиламина (**VIII**). Однореакторный синтез соединения (**IX**) включал последовательное получение дихлорангидрида действием избытка (7 экв.) хлористого оксалила в присутствии каталитического количества ДМФА и конденсацию последнего с гидрохлоридом пропаргиламина (**VIII**) (2.1 экв., дробное добавление, контроль ТСХ) в присутствии триэтиламина в хлористом метиле при комнатной температуре (схема 2). Выход соединения составил 72% в расчете на исходную дикислоту (**VII**).

На основе азидокислоты (**VIb**) хлорангидридным методом синтезировали соответствующие алкинилзамещенные амидные и пептидные производные (схема 3). По вышеописанной методике *in situ* получали хлорангидрид азидокислоты, в результате взаимодействия которого с метиловым эфиром L-пропаргилглицина (**XI**) синтезировали амид (**XII**). Выход соединения после колоночной хроматографии составил 48%. Следует отметить, что однореакторный двухстадийный синтез производного азиды изопимаровой кислоты (**XIII**) конденсацией хлорангидрида 16-(2-азидофенил)изопимаровой кислоты (**X**) [16] с метиловым эфиром L-пропаргиламина (**XI**) протекал эффективно, выход продукта конденсации (**XIII**) составил 68%.

Реакцией хлорангидрида 16-(2-азидофенил)замещенной дитерпеноидной кислоты (**VIb**) с трифтораммонийной солью дипептида *N*-пропаргиламиноглицин-глицина (**XIV**) [19] в хлористом метиле

в присутствии триэтиламина синтезировали дипептидное производное (**XV**), выделенное после колоночной хроматографии с выходом 40% (на две стадии) (схема 3).

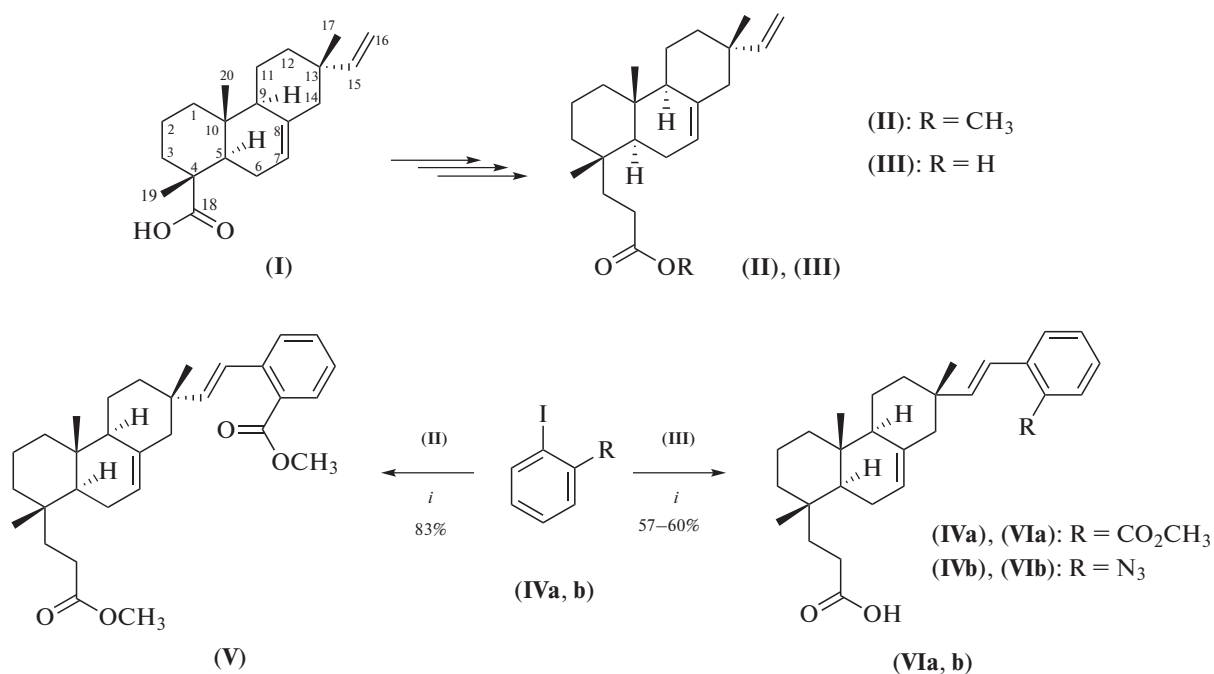


Схема 1. Получение (*E*)-16-арилзамещенных производных дитерпеноидов (**V**) и (**VIa, b**).
Условия: *i* – Pd(OAc)₂, Ag₂CO₃, *t*-BuOH, 80°C.

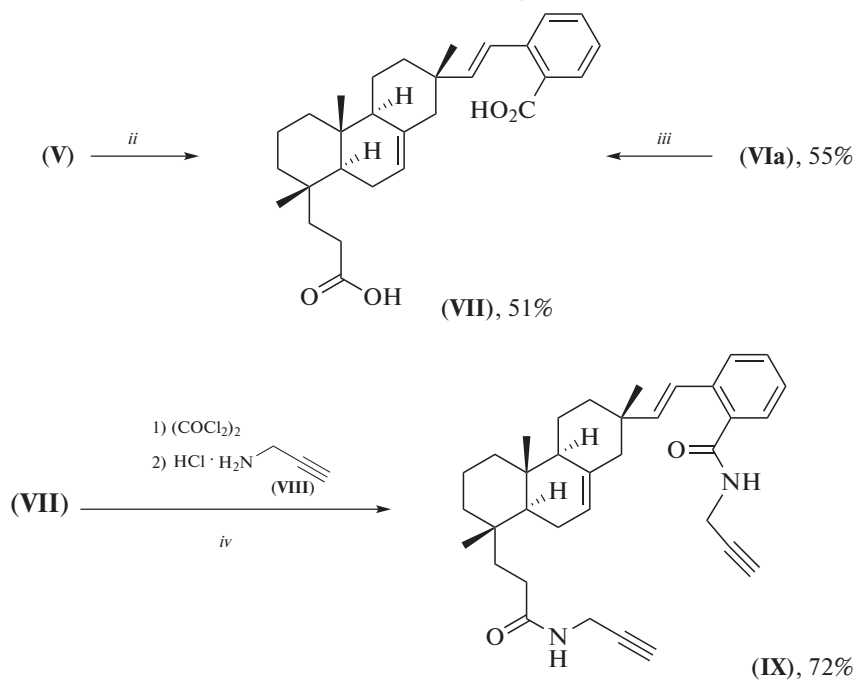


Схема 2. Синтез бис(*N*-пропинил)замещенного трициклического дитерпеноида (**IX**). Условия и реагенты:
ii – LiOH, ТГФ : H₂O (1 : 1), комн. т., 48 ч; *iii* – KOH, MeOH–H₂O, кипячение 6 ч; *iv* – *a* – (COCl₂)₂, CH₂Cl₂, ДМФА, 0°C, 1 ч; *b* – соединение (**VIII**), Et₃N, CH₂Cl₂, комн. т., 24 ч.

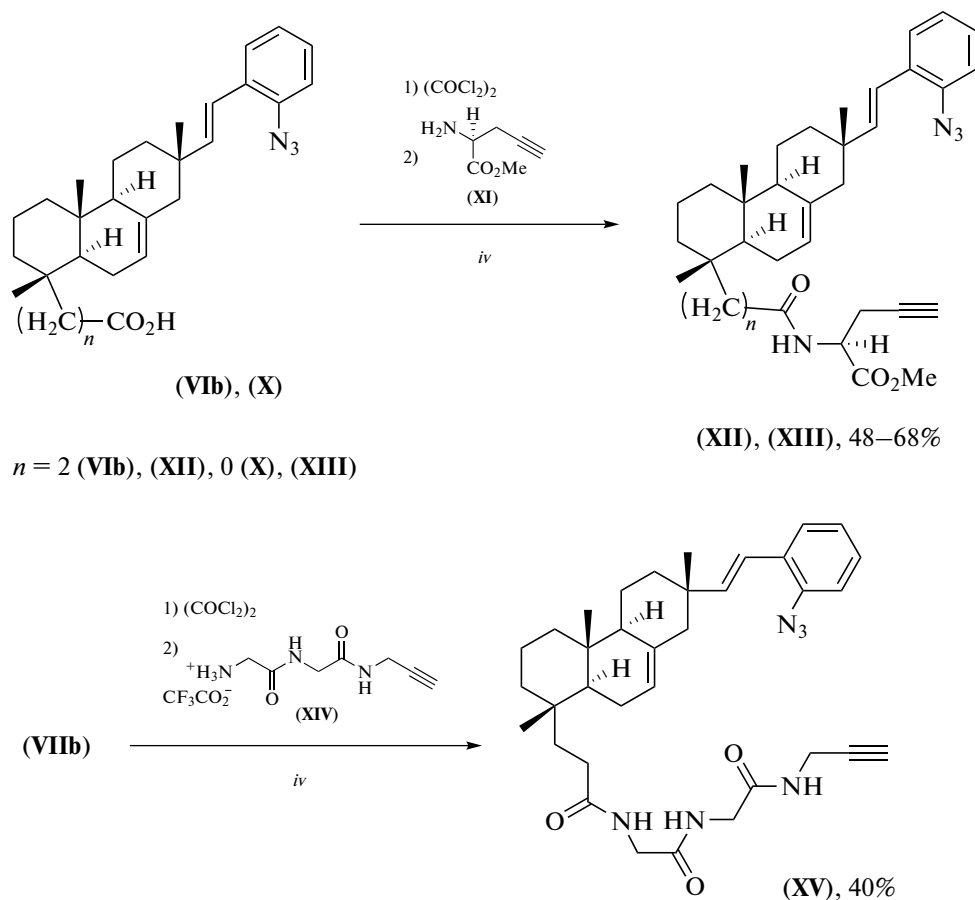


Схема 3. Генерирование хлорангидридов трициклических дитерпеноидов и их реакции с метиловым эфиром L-пропаргилглицина (XI) и с трифторацетатной солью дипептида N-пропаргиламиноглицин-глицина (XIV). Условия: *iv* – 1) $(\text{COCl}_2)_2$, CH_2Cl_2 , ДМФА, 0°C , 1 ч; 2) соединение (XI) или (XIV), Et_3N , CH_2Cl_2 , комн. т., 24 ч.

Доступность синтезированных производных диалкина (IX) и азидоалкина (XV) обусловила наш интерес к получению макрогетероциклических производных на их основе. В качестве синтетического подхода использовали реакцию азида-алкинового циклоприсоединения, катализируемую соединениями меди (CuAAC-реакцию). Следует отметить, что разработка методов селективного синтеза макрогетероциклов, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент и амидный или пептидный фрагмент в линкерной цепи, представляет значительный интерес, поскольку им отводится важная роль в биохимии и медицинской химии благодаря высокой эффективности и селективности связывания, а также большей биодоступности и клеточной проницаемости по сравнению с исходными молекулами [20].

Реакцию диалкина (IX) с 1,2-бис(2-азидоэтоксиг)этаном (XVI) [21] (0.5 экв., добавление порци-

ями по 0.1 экв. через каждые 10 ч) проводили в системе растворителей $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--H}_2\text{O}$ (20 : 1) в присутствии CuSO_4 (0.4 экв.) и аскорбата натрия (2 экв.) при 40°C в условиях сильного разбавления (0.01 М раствор соединения (IX)). После введения в реакцию 0.5 экв. диазида (XVI) в реакционную смесь дополнительно добавляли 0.6 экв. CuSO_4 и 3 экв. аскорбата натрия и нагревали при перемешивании еще 40 ч. Общее время реакции составило 90 ч (контроль ТСХ). Соединение (XVII) выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 43% (схема 4).

Внутримолекулярную CuAAC-реакцию азидоалкина (XV) проводили в аналогичных условиях. Полная конверсия соединения (XV) наблюдалась за 80 ч (ТСХ), выход соединения (XVII) после колоночной хроматографии составил 42% (схема 4).

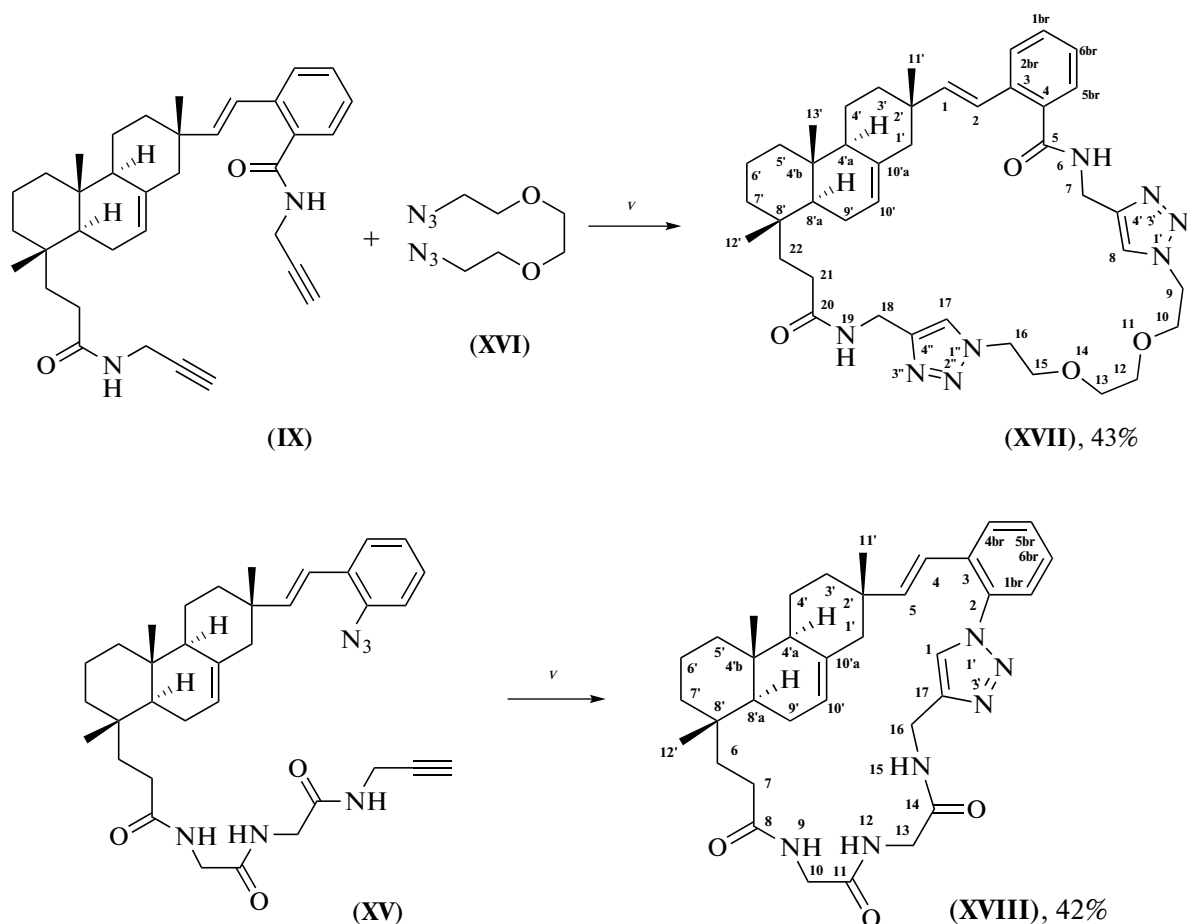


Схема 4. Диалкинил- и азидоалкинилдитерпеноиды (IX) и (XV) в CuAAC-реакции. Условия: v – CuSO_4 , NaAsc, CH_2Cl_2 – H_2O , 40°C .

Состав и строение новых соединений (V), (VIa), (VIb), (VII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XV) и макрогетероциклических соединений (XVII), (XVIII) подтверждены данными элементного анализа, масс-спектров, ИК-, УФ- и ЯМР-спектров. В ИК-спектрах бис-алкина (IX) присутствуют характерные полосы поглощения ($\text{C}\equiv\text{C}$) и ($\equiv\text{CH}$) при 2119 и 3305 см^{-1} . Характерные полосы валентных колебаний азидов (XI), (XIII) и (XV), содержащих алкинильный заместитель, – это сильные полосы концевой тройной связи ($\text{C}\equiv\text{C}$) 2068 см^{-1} (XI), 2088 см^{-1} (XIII), (XV), ($\equiv\text{CH}$) 3305 см^{-1} (XI), 3307 см^{-1} (XII), 3293 см^{-1} (XV), а также азидогруппы (N_3) при 2121 см^{-1} (XI), (XIII) и (XV). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР полученных соединений полностью соответствуют их структуре. (E)-Конфигурация двойной связи всех соединений подтверждена КССВ $16.1\text{--}16.3\text{ Гц}$ в области $5.60\text{--}6.17$ и $6.31\text{--}7.10\text{ м.д.}$ Строение дикислоты (VII) установлено на основании данных рентгеноструктурного анализа. Молекулярная структура соединения приведена на рис. 1. Для анализа молекулярной геометрии использовали программу PLATON

[22]. Циклогексановые кольца A и C трициклического остова молекулы находятся в конформации “кресло”, тогда как *транс*-сочлененное циклогексановое кольцо B принимает конформацию “полукресло” с отклонением атомов C5 и C10 от плоскости остальных атомов цикла, равным 0.388 и $0.441\text{ \AA}$ соответственно. Карбоксильная группа на C2' лежит почти в плоскости фенильной группы C1'–C6', угол между ними, равный 5.2° , благоприятен для образования общей π -системы, а также слабой внутримолекулярной водородной связи C3'–H3'...O3. Напротив, *транс*-двойная связь C15=C16 развернута из плоскости фенильного кольца на 39.8° , что обуславливает образование слабой внутримолекулярной водородной связи C16–H...O4.

Цитотоксичность новых соединений была изучена в сравнении с ранее синтезированными производными изопимаровой кислоты. На рис. 2 представлены структуры производных изопимаровой кислоты (XIX) [1], (XX) [1], (XXI) [17], (XXII) [18] и макрогетероциклических соединений (XXIIIa–d) [18], которые были синтезированы CuAAC-реак-

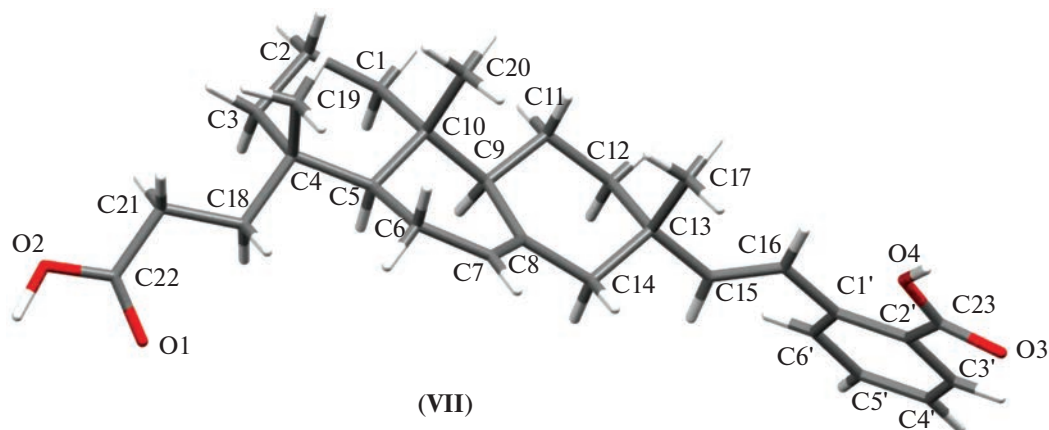


Рис. 1. Молекулярная структура и номера атомов углерода соединения (VII).

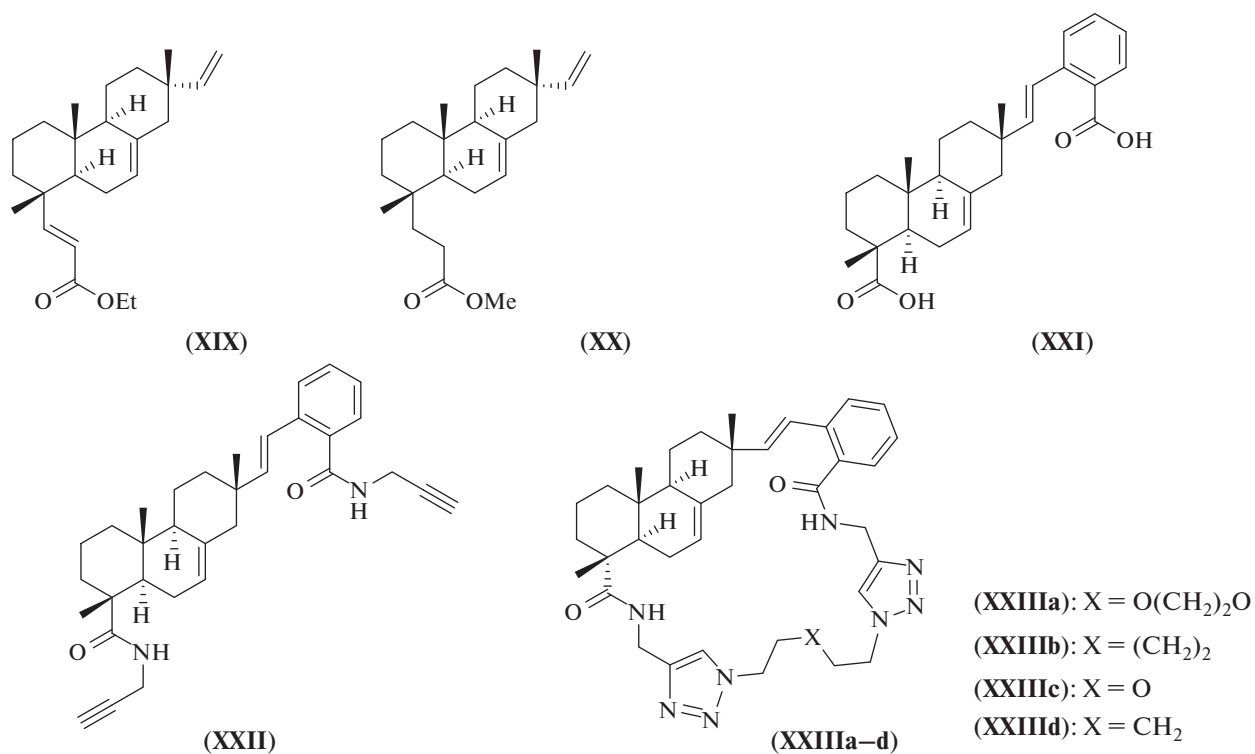


Рис. 2. Структуры производных изопимаровой кислоты (XIX–XXII) и бис(триазилил)содержащих макрогетероциклов (XXIIIa–d).

цией диалкинилпроизводного (XXII) с различными диазидами.

Экспериментальное исследование антипролиферативной активности *in vitro* производных трициклических дитерпеноидов (III), (V), (VIa), (VIb), (VII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XV), (XIX–XXII) и макрогетероциклических соединений (XVII), (XVIII), (XXIIIa–d) проведено с использованием МТТ-теста на клетках аденокарциномы молочной железы MCF7, мультиформной глиобластомы U-87 MG и рака простаты DU 145 [23]. В качестве нера-

кового контроля использовали клетки легочных фибробластов hTERT, в качестве препарата сравнения – противоопухолевый препарат доксорубицин, проявляющий цитотоксичность в отношении широкого ряда клеток. Результаты исследования приведены в табл. 1.

Обращает внимание увеличение цитотоксичности в отношении опухолевых клеток при переходе от изопимаровой кислоты (I) и ее производных (XIII), (XXI), (XXII) к C4-модифицированным производным (III), (V), (VIa), (VIb), (VII),

Таблица 1. Цитотоксичность замещенных дитерпеноидов (III), (V), (VIa), (VIb), (VII), (IX), (X), (XII), (XIII), (XV), (XIX–XXII), макрогетероциклических соединений (XVII), (XVIII), (XXIIIa–d), изопимаровой кислоты (I) и доксорубина

Соединение	Ингибирование роста клеток (GI_{50} , мкМ)*			
	MCF7	U-87 MG	DU 145	легочные фибробласты hTERT
(I)	>100	>100	135.56 ± 25.76	>100
(III)	38.99 ± 4.53	54.17 ± 7.02	66.43 ± 7.32	>100
(V)	45.15 ± 6.02	37.72 ± 1.71	29.45 ± 4.11	>100
(VIa)	33.83 ± 2.53	22.57 ± 0.97	44.56 ± 2.74	68.53 ± 7.14
(VIb)	>100	30.17 ± 4.45	44.72 ± 5.03	>100
(VII)	>100	>100	>100	>100
(IX)	11.09 ± 1.17	8.08 ± 1.32	16.42 ± 3.05	28.45 ± 3.02
(X)	10.25 ± 2.17	>100	>100	72.77 ± 3.47
(XII)	27.43 ± 3.67	32.44 ± 4.59	36.29 ± 4.82	>100
(XIII)	>100	>100	>100	>100
(XV)	34.18 ± 4.17	26.09 ± 2.48	28.56 ± 3.14	25.33 ± 1.17
(XVII)	47.72 ± 3.74	26.76 ± 3.17	52.81 ± 2.15	34.12 ± 1.34
(XVIII)	15.01 ± 2.12	14.15 ± 2.08	43.17 ± 2.96	24.53 ± 0.98
(XIX)	21.52 ± 3.13	12.66 ± 1.72	57.13 ± 6.58	43.15 ± 5.08
(XX)	48.57 ± 5.11	13.77 ± 2.24	55.61 ± 7.03	63.11 ± 4.08
(XXI)	63.97 ± 2.19	>100	>100	>100
(XXII)	31.03 ± 2.22	>100	>100	65.33 ± 4.11
(XXIIIa)	6.33 ± 1.42	28.44 ± 3.16	>100	>100
(XXIIIb)	8.94 ± 0.47	18.45 ± 2.02	40.78 ± 5.33	28.15 ± 1.44
(XXIIIc)	64.25 ± 3.12	>100	17.33 ± 2.05	26.67 ± 2.03
(XXIIId)	78.15 ± 4.51	>100	>100	41.08 ± 5.77
Доксорубин	3.55 ± 1.02	2.33 ± 0.57	4.88 ± 0.63	3.03 ± 0.44

* GI_{50} — концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток при инкубировании в среде DMEM, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота (Gibco, США) в течение 72 ч.

(IX), (XII), (XIX) и (XX). При этом азидокислота (X) проявила избирательную цитотоксичность в отношении клеток MCF7 ($IS > 7$). В ряду макрогетероциклических производных (XVII), (XVIII), (XXIIIa–d) выделяется бис-триазольное производное (XXIIIa), которое селективно ингибировало рост опухолевых клеток MCF7 ($IS > 15$) и обладало значительно меньшей токсичностью ($GI_{50} > 100$ мкМ) в отношении неракового контроля по сравнению с макрогетероциклом (XVII). Для макрогетероциклических соединений (XVII), (XVIII) и (XXIIIb–d) наблюдалось увеличение цитотоксичности в отношении как опухолевых, так и нераковых клеток. Макрогетероциклическое производное (XVIII), синтезированное на основе дипептида (XV), обладало значительной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток MCF7 и U-87 MG. Все производные изопимаровой кислоты были менее токсичны для нераковых клеток, чем препарат сравнения доксорубин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах AV-300 (рабочие частоты 300.13 (1H) и 75.47 МГц (^{13}C)), AV-400 (рабочие частоты 400.13 (1H) и 100.78 МГц (^{13}C)), DRX-500 (рабочие частоты 500.13 МГц для 1H и 125.7 МГц для ^{13}C) и AV-600 (рабочие частоты 600.30 (1H) и 150.96 МГц (^{13}C)) (Bruker, Германия). Мультиплетность сигналов в спектрах ^{13}C -ЯМР определяли при записи спектров в режиме JMOD. При описании спектров 1H - и ^{13}C -ЯМР использовали систему нумерации атомов, приведенную в макроциклах (XVII) и (XVIII). ИК-спектры регистрировали на приборе Vector-22 (Bruker, Германия) для образцов в таблетках с KBr (или в чистом виде). УФ-спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV Vis (Hewlett-Packard, Германия) в этаноле. Масс-спектры регистрировали на спектрометре Thermo Scientific (температура испарителя 240–270°C). Температуры плавления опре-

деляли с помощью термосистемы Mettler Toledo FP900 (США). Величины удельного вращения $[\alpha]_D^{25}$ измеряли на поляриметре PolAAR3005 в этаноле при 20–25°C. Данные рентгеноструктурного анализа для соединения (VII) получали при комнатной температуре на приборе Карра Apex II CCD (Bruker, Германия) с Mo- K_α -излучением ($\lambda = 0.71073$ Å) и графитовым монохроматором. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле КСК 60 (0.063–0.200 мм, Merck, Германия), элюент хлороформ, хлороформ–метанол (от 100 : 1 до 25 : 1), петролейный эфир–Et₂O (1 : 10 до 1 : 1). Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Silufoi UV-254 (Kavalier, Чехия) (пятна определяли с помощью облучения ультрафиолетом или опрыскиванием пластин 10%-ным водным раствором H₂SO₄ с последующим нагреванием до 100°C). Изопимаровую кислоту (I) выделяли из живицы сосны сибирской *Pinus sibirica* R. Maug. (Республика Алтай) по литературной методике [24]. 1-Азидо-2-иодбензол (IVb) [25], 1,2-бис(2-азидоэтокси)этан (XVI) [26], 2-оксо-2-((2-оксо-2-(проп-2-ен-1-иламино)этил)амино)этан-1-аминиум 2,2,2-трифторацетат (XIV) [16], метиловый эфир L-пропаргилглицина (XI) [27] и 16-(2-азидофенил)изопимаровую кислоту (X) [17] получали по известным методикам.

Общая методика синтеза соединений (V) и (VIa). Раствор (2.48 ммоль) соединения (II) или (III), 0.64 г (2.48 ммоль) метилового эфира 2-иодбензойной кислоты, 0.06 г (0.25 ммоль) Pd(OAc)₂ и 0.68 г (2.48 ммоль) Ag₂CO₃ в 5 мл *t*-BuOH перемешивали при 80°C в течение 17 ч (для соединения (III)), 8 ч (для соединения (II)), контроль ТСХ. К охлажденному раствору добавляли 50 мл CHCl₃ и промывали водой (3 × 15 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO₄. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир–Et₂O, от 1 : 10 до 1 : 1) с выделением соединений (V) и (VIa).

Метиловый эфир 2-{(E)-2-[(2S,4aS,4bS,8S,8aS)-8-(3-метокси-3-оксопропил)-2,4b,8-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-додекагидрофенантрен-2-ил]винил}-бензойной кислоты (V). Бесцветное маслообразное вещество, 0.98 г (83%). $[\alpha]_D^{25} = +6.04$ ($c = 0.53$ в CHCl₃). ESI-HRMS (m/z): ($M + H$)⁺ вычислено для C₃₁H₄₂O₄: 478.3078, найдено 478.3076. ИК-спектр (пленка), $\nu_{\max}$, см⁻¹: 754, 970, 1078, 1130, 1166, 1189, 1203, 1253, 1280, 1292, 1382, 1434, 1479, 1722, 1737, 2846, 2865, 2923, 2948. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lgε), нм: 299 (3.49), 254 (4.11). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_H, м.д., J, Гц): 0.87 (3H, с, CH₃-20), 0.89 (3H, с, CH₃-19), 0.98 (3H, с, CH₃-17), 1.11 (2H, м, H-1,18), 1.22 (1H, м, H-11), 1.35 (1H, д, J 13.4, H-12), 1.44–1.62 (9H,

м, H-18,11,2,2,6,12,3,9,3), 1.76 (1H, д, J 12.8, H-1), 1.85 (2H, м, H-5,6), 1.97–2.08 (2H, м, 2H-14), 2.18 (2H, т, J 7.8, CH₂), 3.63 (3H, с, CO₂Me), 3.87 (3H, с, CO₂Me), 5.34 (1H, уш.с, H-7), 6.04 (1H, д, J 16.1, H-15), 7.10 (1H, д, J 16.1, H-16), 7.19 (1H, т, J 7.5, H-4'), 7.38 (1H, т, J 7.5, H-5'), 7.48 (1H, д, J 7.5, H-6'), 7.81 (1H, д, J 7.5, H-3'). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_C, м.д.): 15.18 (C²⁰), 18.21 (C²), 19.92 (C¹¹), 20.56 (C¹⁹), 21.75 (C¹⁷), 22.90 (C⁶), 28.43 (C¹⁸), 34.65 (C¹⁰), 35.21 (C¹³), 36.19 (C¹²), 36.63 (C³), 37.23 (CH₂), 38.71 (C¹), 39.26 (C⁴), 46.14 (C¹⁴), 47.89 (C⁵), 51.30 (OMe), 51.71 (OMe), 51.85 (C⁹), 121.39 (C⁷), 123.78 (C¹⁶), 126.19 (C⁴), 126.95 (C⁶), 127.89 (C²), 130.16 (C³), 131.72 (C⁵), 135.03 (C⁸), 139.88 (C¹), 144.80 (C¹⁵), 167.72 (CO₂Me), 174.70 (CH₂CO₂Me).

3-{(1S,4aS,4bS,7S,10aS)-7-[(E)-2-(Метокси-карбонил)стирил]-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил}пропановая кислота (VIa). Бесцветное маслообразное

вещество. $[\alpha]_D^{25} = +50.21$ ($c = 0.47$ в CHCl₃). Найдено: С 77.52%, Н 8.59%. С₃₀H₄₀O₄ вычислено: С 77.55%, Н 8.68%. ИК-спектр (пленка), $\nu_{\max}$, см⁻¹: 752, 968, 1076, 1128, 1164, 1189, 1207, 1253, 1278, 1294, 1382, 1432, 1448, 1479, 1704, 1722, 2819, 2846, 2863, 2923, 2948, 3062, 3428. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lgε), нм: 299 (3.45), 254 (4.10). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_H, м.д., J, Гц): 0.89 (3H, с, CH₃-20), 0.91 (3H, с, CH₃-19), 0.91 (3H, с, CH₃-17), 1.13 (3H, м, H-1,18,11), 1.35 (1H, д, J 12.1, H-12), 1.43–1.65 (9H, м, H-18,11,2,2,6,12,3,9,3), 1.79 (1H, д, J 12.1, H-1), 1.85 (2H, м, H-5,6), 2.01 (1H, д, J 14.1, H-14), 2.07 (1H, д, J 14.1, H-14), 2.24 (2H, т, J 8.3, CH₂), 3.86 (3H, с, CO₂Me), 5.35 (1H, уш.с, H-7), 6.05 (1H, д, J 16.1, H-15), 7.08 (1H, д, J 16.1, H-16), 7.21 (1H, т, J 7.4, H-4'), 7.40 (1H, т, J 7.4, H-5'), 7.50 (1H, д, J 7.4, H-6'), 7.81 (1H, д, J 7.4, H-3'). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_C, м.д.): 15.19 (C²⁰), 18.23 (C²), 19.97 (C¹¹), 20.53 (C¹⁹), 21.80 (C¹⁷), 21.99 (C⁶), 28.52 (C¹⁸), 34.69 (C¹⁰), 35.27 (C¹³), 36.24 (C¹²), 36.66 (C³), 37.31 (CH₂CO₂H), 38.52 (C¹), 39.29 (C⁴), 46.20 (C¹⁴), 48.03 (C⁵), 51.77 (OMe), 51.90 (C⁹), 121.38 (C⁷), 123.83 (C¹⁶), 126.23 (C⁴), 127.00 (C⁶), 127.99 (C²), 130.19 (C³), 131.76 (C⁵), 135.11 (C⁸), 139.91 (C¹), 144.88 (C¹⁵), 167.89 (CO₂Me), 180.71 (CO₂H).

3-{(1S,4aS,4bS,7S,10aS)-7-((E)-2-Азидостерил)-1,4a,7-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,10,10a-додекагидрофенантрен-1-ил}пропионовая кислота (VIb). Раствор 0.82 г (2.48 ммоль) соединения (III), 0.61 г (2.48 ммоль) 1-азидо-2-иодбензола (IVb), 0.06 г (0.25 ммоль) Pd(OAc)₂ и 0.68 г (2.48 ммоль) Ag₂CO₃ в 5 мл *t*-BuOH перемешивали при 80°C в течение 21 ч, контроль ТСХ. К охлажденному раствору добавляли 50 мл CHCl₃ и промывали водой (3 × 15 мл). Объединенный органический слой сушили над MgSO₄. Растворитель упаривали, остаток хрома-

тографировали на колонке с силикагелем (элюент – петролейный эфир–Et₂O, от 1 : 10 до 1 : 1), выделяли соединение (**VIb**). Коричневый порошок. Т. пл. 109.9°C. $[\alpha]_D^{25} = +9.50$ ($c = 0.40$ в CHCl₃). HRMS (EI), m/z : ($M + H$)⁺ вычислено для C₂₈H₃₇O₂N (C₂₈H₃₇O₂N₃–N₂): 419.2819, найдено 419.2816. ИК-спектр (KBr), $\nu_{\max}$, см^{–1}: 748, 970, 1201, 1218, 1228, 1290, 1382, 1413, 1425, 1448, 1484, 1706, 2088, 2121, 2431, 2848, 2865, 2923. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lgε), нм: 263 (4.26). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_H, м.д., J , Гц): 0.90 (3H, с, CH₃–17), 0.93 (3H, с, CH₃–19), 0.96 (3H, с, CH₃–20), 1.14 (2H, м, H–1,18), 1.24 (1H, м, H–11), 1.36 (2H, м, H–12,11), 1.42, 1.47, 1.56, 1.65 (9H, м, H–2,2,6,12,18,3,9,3,1), 1.82 (1H, д, J 12.7, H–5), 1.88 (1H, д, J 4.5, H–6), 1.90 (1H, д, J 13.7, H–14), 2.05 (1H, д, J 13.7, H–14), 2.26 (2H, т, J 8.4, CH₂), 5.36 (1H, с, H–7), 6.17 (1H, д, J 16.2, H–15), 6.53 (1H, д, J 16.2, H–16), 7.06 (1H, т, J 7.9, H–4'), 7.08 (1H, д, J 7.9, H–3'), 7.22 (1H, д, J 7.9, H–5'), 7.47 (1H, д, J 7.9, H–6'). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_C, м.д.): 15.26 (C²⁰), 17.27 (C²), 19.36 (C¹¹), 20.61 (C¹⁹), 21.74 (C¹⁷), 22.99 (C⁶), 28.56 (C¹⁸), 34.74 (C¹⁰), 35.32 (C¹²), 36.27 (C¹³), 36.76 (C³), 37.33 (CH₂CO₂H), 38.51 (C⁴), 39.33 (C¹), 46.21 (C¹⁴), 48.01 (C⁵), 51.91 (C⁹), 118.22 (C^{6'}), 119.12 (C^{4'}), 121.47 (C⁷), 124.61 (C¹⁶), 126.66 (C^{3'}), 127.78 (C^{5'}), 129.70 (C^{2'}), 135.08 (C⁸), 136.52 (C^{1'}), 144.18 (C¹⁵), 181.04 (CO₂H).

2-((E)-2-((2S,4aS,4bS,8S,8aS)-8-(2-Карбоэтил)-2,4b,8-триметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,7,8,8a,9-додекагидрофенантрен-2-ил)винил)бензойная кислота (VII).

Метод 1. К раствору 0.46 г (0.97 ммоль) соединения (**V**) в системе 9 мл ТГФ/Н₂O добавляли 0.14 г (5.82 ммоль) LiOH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч до полной конверсии (контроль ¹H-ЯМР). Далее по каплям добавляли HCl до pH 2.0, затем 50 мл EtOAc и промывали водой (3 × 15 мл). Органический слой сушили над MgSO₄. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент – CHCl₃–MeOH, от 100 : 1 до 10 : 1) с выделением продукта (**VII**) (0.37 г, 51%).

Метод 2. К раствору 0.76 г (1.63 ммоль) соединения (**VIa**) в 8 мл MeOH добавляли 4 мл KOH (1 M). Реакционную смесь кипятили 6 ч до полной конверсии (контроль ТСХ). К охлажденному раствору добавляли HCl до pH 2.0, образующийся белый осадок отфильтровали, промывали водой и сушили на воздухе. Осадок хроматографировали (элюент – CHCl₃–MeOH, 1 : 1), последовательно элюировали соединениями (**VIa**) (0.10 г, 14%) и (**VII**) (0.40 г, 55%). Получили соединение (**VII**), белые кристаллы. Т. пл. 221.9–225.5°C. $[\alpha]_D^{25} = +15.52$ ($c = 0.67$ в CHCl₃ : MeOH, 1 : 1). ESI-HRMS, m/z : ($M + H$)⁺ вычислено для C₂₉H₃₈O₄: 450.2765, най-

дено 450.2763. ИК-спектр (KBr), $\nu_{\max}$, см^{–1}: 752, 968, 1230, 1243, 1267, 1276, 1299, 1388, 1423, 1440, 1454, 1695, 2807, 2821, 2846, 2867, 2921, 2952, 2964, 2996, 3060, 3077, 3405. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lgε), нм: 297 (3.39), 255 (4.13). ¹H-ЯМР (CDCl₃ + CD₃OD, 298 К, δ_H, м.д., J , Гц): 0.67 (3H, с, CH₃–20), 0.69 (3H, с, CH₃–19), 0.73 (3H, с, CH₃–17), 0.91 (3H, м, H–1,18,11), 1.00 (2H, м, H–12,11), 1.11, 1.20, 1.23, 1.26, 1.33, 1.42 (8H, все м, H–2,2,6,12,3,3,1,9), 1.57 (1H, уш.д, J 12.6, H–5), 1.92 (2H, м, H–6,18), 1.77 (1H, д, J 13.8, H–14), 1.82 (1H, д, J 13.8, H–14), 1.95 (2H, т, J 8.4, CH₂), 5.11 (1H, уш.с, H–7), 5.84 (1H, д, J 16.1, H–15), 6.87 (1H, д, J 16.1, H–16), 6.98 (1H, т, J 7.8, H–4'), 7.17 (1H, т, J 7.8, H–5'), 7.27 (1H, д, J 7.8, H–6'), 7.59 (1H, д, J 7.8, H–3'). ¹³C-ЯМР (CDCl₃ + CD₃OD, 298 К, δ_C, м.д.): 14.64 (C²⁰), 17.80 (C²), 19.55 (C¹¹), 19.98 (C¹⁹), 21.07 (C¹⁷), 22.51 (C⁶), 28.09 (C¹⁸), 34.35 (C¹⁰), 34.86 (C¹³), 35.82 (C¹²), 36.22 (C³), 36.89 (CH₂), 38.48 (C¹), 38.92 (C⁴), 45.76 (C¹⁴), 47.66 (C⁵), 51.57 (C⁹), 120.96 (C⁷), 123.38 (C¹⁶), 125.79 (C^{4'}), 126.34 (C^{6'}), 128.45 (C^{2'}), 129.80 (C^{3'}), 131.21 (C^{5'}), 134.75 (C⁸), 139.19 (C^{1'}), 144.17 (C¹⁵), 169.95 (CO₂H), 176.99 (CO₂H).

Кристаллографические данные для соединения (VII): C₂₉H₃₈O₄, M 450.59, кристаллы моноклинные, $P2_1$, a 11.955(2), b 6.3127(6), c 16.588(2) Å, β 95.999(4)°, V 1245.0(2) Å³, Z 2, D_{calcd} 1.202 г/см³, $\mu(\text{Mo-K}\alpha)$ 0.078 мм^{–1}, $F(000)$ 488, $(\theta$ 2.21°–25.1°, полнота $(\theta$ 50°) 99.5%), бесцветные, размер 0.90 × 0.16 × 0.05 мм³, пропускание 0.805–0.8619, 25391 измеренных отражений в диапазоне показателей $-14 \leq h \leq 14$, $-7 \leq k \leq 7$, $-19 \leq l \leq 19$, 4416 независимых ($R_{\text{инт}} = 0.037$), 309 параметров, 3 ограничения, $R_1 = 0.0391$ (для 3549 наблюдаемых $I > 2\sigma(I)$), $wR_2 = 0.1006$ (все данные).

Данные рентгеноструктурного анализа получали при комнатной температуре на CCD-дифрактометре Карра Apex II (Bruker, Германия) с Mo-K_α-излучением ($\lambda = 0.71073$ Å) и графитовым монохроматором. Поглощение корректировали эмпирически по программе SADABS-2016 [28]. Структуру соединения расшифровывали прямым методом по программе SHELXT-2014/5 [29] и уточняли полноматричным методом наименьших квадратов по всем F₂ в анизотропном приближении (у атомов H) с использованием комплекса программ SHELXL-2018/3. Позиции водородов рассчитывали геометрически, параметры атомов водорода уточняли в изотропном приближении в модели наездника. Атомные координаты, длины связей и углы для соединения (**VII**) депонированы в Кембриджскую базу структурных данных под номером CCDC 2202328. Данные в свободном доступе представлены на сайте: <http://www.ccdc.cam.ac.uk/cgi-bin/catreq.cgi>.

***N*-(Проп-2-ин-1-ил)-2-[(*E*)-2-[(2*S*,4*aS*,4*bS*,8*S*,8*aS*)-2,4*b*,8-триметил-8-(3-оксо-3-(проп-2-ин-1-иламино)пропил)-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,8*a*,9-додекагидрофенантрен-2-ил]винил]бензамид (IX).** К раствору 0.53 г (1.18 ммоль) соединения (VII) в 10 мл безводного хлористого метилена в токе аргона при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании в течение 15 мин добавляли 0.70 мл (8.26 ммоль) хлористого оксалила в 10 мл хлористого метилена и каталитическое количество ДМФА (две капли). Температуру реакционной смеси поднимали до комнатной, перемешивали 1 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 10 мл хлористого метилена и снова удаляли растворитель. Эту процедуру повторяли 4 раза. В остатке получили хлорангидрид дикислоты (VII), который использовали далее без очистки. К раствору соединения (VII) в 15 мл безводного хлористого метилена в токе аргона добавляли 0.89 мл (5.90 ммоль) триэтиламина, затем постепенно добавляли 0.24 г (2.60 ммоль) гидрохлорида пропаргиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ¹H-ЯМР). Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент — CHCl₃—MeOH, от 100 : 1 до 10 : 1), выделили соединение (IX) (0.45 г, 72%). Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} = +5.47$ ($c = 1.17$ в CHCl₃). ESI-HRMS (m/z): ($M + H$)⁺ вычислено для C₃₅H₄₄O₂N₂: 524.3397, найдено 524.3399. ИК-спектр (пленка), $\nu_{\max}$, см⁻¹: 644, 665, 754, 1214, 1263, 1295, 1382, 1448, 1469, 1527, 1646, 1722, 2121, 2852, 2923, 3305, 3419. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lgε), нм: 253 (3.99). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_H , м.д., J , Гц): 0.82 (6H, с, CH₃-17,20), 0.89 (3H, с, CH₃-19), 1.04 (3H, м, H-1,18,11), 1.23, 1.28, 1.37, 1.49, 1.56 (10H, все м, H-12,11,2,2,6,12,18,3,3,1), 1.80 (3H, м, H-6,5,9), 1.98, 2.01 (4H, оба м, CH₂, H-14,14), 2.12 (1H, с, C≡CH), 2.20 (1H, с, C≡CH), 3.88 (2H, м, CH₂C≡CH), 4.11 (1H, д, J 4.9, CH₂C≡CH), 4.13 (1H, д, J 4.9, CH₂C≡CH), 5.27 (1H, уш.с, H-7), 6.05 (1H, д, J 16.1, H-15), 6.55 (2H, д, J 16.1, H-16, NH), 6.63 (1H, т, J 4.9, NH), 7.13 (1H, т, J 7.5, H-6'), 7.27 (1H, т, J 7.5, H-4'), 7.38 (2H, т, J 7.5, H-3',5'). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_C , м.д.): 15.27 (C²⁰), 18.31 (C²), 19.97 (C¹¹), 20.79 (C¹⁹), 21.77 (C¹⁷), 23.02 (C⁶), 29.08 (C¹⁸), 29.52 (CH₂C≡CH), 30.69 (CH₂C≡CH), 34.87 (C¹⁰), 35.34 (C¹³), 36.24 (C¹²), 36.85 (C³), 37.45 (CH₂), 39.37 (C¹), 39.40 (C⁵), 46.12 (C¹⁴), 48.03 (C⁴), 51.96 (C⁹), 71.45, 71.90 (2C≡CH), 79.21, 79.52 (2C≡CH), 121.67 (C⁷), 122.55 (C¹⁶), 126.63 (C³), 126.82 (C⁴), 127.81 (C⁶), 130.37 (C⁵), 133.72 (C²), 134.95 (C⁸), 136.27 (C¹), 145.95 (C¹⁵), 168.82 (CON), 173.20 (CON).

Общая методика синтеза (XII) и (XIII). К раствору (1.19 ммоль) соединения (VIb) или (X) в

10 мл безводного хлористого метилена в токе аргона при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании в течение 15 мин добавляли 0.20 мл (2.38 ммоль) хлористого оксалила в 10 мл хлористого метилена и каталитическое количество ДМФА (две капли). Температуру реакционной смеси поднимали до комнатной, перемешивали в течение 4 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 10 мл хлористого метилена и снова удаляли растворитель. Эту процедуру повторяли 4 раза. В остатке получили соответствующие хлорангидриды кислот, которые использовали далее без очистки. К раствору хлорангидрида кислоты (VIb) или (X) в 15 мл безводного хлористого метилена в токе аргона добавляли одной порцией 0.33 мл (2.38 ммоль) триэтиламина, затем постепенно добавляли 0.17 г (1.31 ммоль) (XI). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 24 ч (контроль ¹H-ЯМР). Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl₃—MeOH, от 100 : 1 до 10 : 1), выделили соединение (XI) или (XIII).

Метиловый эфир 2-{3-[(1*S*,4*aS*,4*bS*,7*S*,10*aS*)-7-((*E*)-2-азидостерил)-1,4*a*,7-триметил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-ил]пропанамидо}пент-4-ин карбоновой кислоты (XI). Бесцветное маслообразное вещество, 0.32 г, 48%.

$[\alpha]_D^{25} = +35.79$ ($c = 0.57$ в CHCl₃). HRMS (EI), m/z : ($M + H$)⁺ вычислено для C₃₄H₄₄O₃N₄: 556.3408, найдено 556.3401. ИК-спектр (пленка), $\nu_{\max}$, см⁻¹: 754, 973, 1180, 1216, 1288, 1344, 1363, 1382, 1446, 1484, 1506, 1662, 1743, 2088, 2121, 2848, 2865, 923, 2952, 3307. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lgε), нм: 242 (4.29), 264 (4.23). ¹H-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_H , м.д., J , Гц): 0.90 (3H, с, CH₃-17), 0.93 (3H, с, CH₃-19), 0.96 (3H, с, CH₃-20), 1.14 (2H, м, H-1,18), 1.24 (1H, м, H-11), 1.36–1.66 (11H, м, H-12,11,2,2,6,12,18,3,9,3,1), 1.82 (1H, д, J 12.2, H-5), 1.88 (2H, м, H-6,14), 2.01 (1H, м, H-14), 2.16 (2H, т, J 8.4, CH₂), 2.25 (1H, т, J 8.4, C≡CH), 2.75 (2H, м, CH₂C≡CH), 3.77 (3H, с, CO₂Me), 4.72 (1H, м, CH), 5.36 (1H, с, H-7), 6.17 (1H, д, J 16.3, H-15), 6.24 (1H, д, J 7.7, NH), 6.52 (1H, д, J 16.3, H-16), 7.05 (1H, т, J 7.6, H-4'), 7.09 (1H, дд, J 7.6, 1.0, H-3'), 7.20 (1H, дд, J 7.6, 1.0, H-5'), 7.46 (1H, д, J 7.6, H-6'). ¹³C-ЯМР (CDCl₃, 298 К, δ_C , м.д.): 15.30 (C²⁰), 18.34 (C²), 20.03 (C¹¹), 20.86 (C¹⁹), 21.78 (C¹⁷), 22.36 (CH₂C≡CH), 23.04 (C⁶), 30.79 (C¹⁸), 34.92 (C¹⁰), 35.36 (C¹²), 36.32 (C¹³), 36.79 (C³), 37.49 (CH₂), 39.29 (C⁴), 39.40 (C¹), 46.24 (C¹⁴), 47.95 (C⁵), 50.34 (CO₂CH₃), 51.97 (C⁹), 52.72 (CH), 71.47 (C≡CH), 78.39 (C≡CH), 118.26 (C⁶), 119.14 (C⁴), 121.61 (C⁷), 124.65 (C¹⁶), 126.17 (C³), 127.81 (C⁵), 129.76 (C²), 135.10 (C⁸), 136.57 (C¹), 144.27 (C¹⁵), 170.91 (CO₂CH₃), 181.04 (CONH).

Метилловый эфир 2-[(1*R*,4*aR*,4*bS*,7*S*,10*aR*)-7-((*E*)-2-азидостирил)-1,4*a*,7-триметил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-карбоксамидо]пент-4-ин карбоновой кислоты (XIII). Коричневое масло, 0.43 г, 68%. $[\alpha]_D^{25} = +50.00$ ($c = 0.50$ в CHCl_3). HRMS (EI), m/z : ($M + H$)⁺ вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{N}_4$: 528.3095, найдено 528.3098. ИК-спектр (пленка), ν_{max} , cm^{-1} : 663, 754, 968, 1159, 1180, 1218, 1286, 1349, 1384, 1440, 1506, 1654, 2088, 2121, 2848, 2867, 2923, 2950, 3307, 3448. УФ-спектр (этанол), λ_{max} (lgε), нм: 241 (4.28), 264 (4.21). ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{H} , м.д., J , Гц): 0.91 (3H, с, CH_3 -17), 0.94 (3H, с, CH_3 -19), 1.18 (1H, м, H-1), 1.22 (1H, м, H-11), 1.32 (3H, с, CH_3 -20), 1.39 (2H, м, H-12,11), 1.53 (8H, уш.м, H-2,2,6,12,3,9,3,1), 1.70 (1H, дд, J 11.6, 4.9, H-5), 1.76–1.86 (2H, м, H-6,14), 1.90 (1H, м, H-14), 2.01 (1H, т, J 2.7, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.73 (1H, ддд, J 17.0, 4.3, 2.7, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 2.80 (1H, ддд, J 17.0, 4.9, 2.7, $\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.76 (3H, с, CO_2Me), 4.67 (1H, м, CH), 5.30 (1H, д, J 4.5, H-7), 6.14 (1H, д, J 16.2, H-15), 6.50 (1H, д, J 16.2, H-16), 6.61 (1H, д, J 7.4, NH), 7.03 (1H, т, J 7.5, H-4'), 7.07 (1H, д, J 7.5, H-3'), 7.20 (1H, т, J 7.8, H-5'), 7.45 (1H, д, J 7.8, H-6'). ¹³C-ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{C} , м.д.): 15.23 (C^{20}), 17.05 (C^{19}), 17.90 (C^2), 19.76 (C^{11}), 21.69 (C^{17}), 21.92 (C^6), 24.57 ($\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$), 34.95 (C^{10}), 36.17 (C^{12}), 36.67 (C^{13}), 36.78 (C^3), 38.56 (C^1), 45.44 (C^5), 46.16 (C^{14}), 50.70 (CO_2CH_3), 51.74 (C^9), 52.59 (CH), 60.42 (C^4), 71.35 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 78.43 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 118.18 (C^6), 119.15 (C^4), 121.03 (C^7), 124.59 (C^{16}), 126.12 (C^3), 127.76 (C^5), 129.66 (C^2), 135.11 (C^8), 136.49 (C^1), 144.08 (C^{15}), 170.97 (CO_2CH_3), 178.16 (C^{18}).

3-{(1*S*,4*aS*,4*bS*,7*S*,10*aS*)-7-[(*E*)-2-Азидостирил)-1,4*a*,7-триметил-1,2,3,4,4*a*,4*b*,5,6,7,8,10,10*a*-додекагидрофенантрен-1-ил)-*N*-(2-оксо-2-((2-оксо-2-проп-2-ин-1-иламино)этил)амино)этил}пропанамид (XV). К раствору 0.53 г (1.19 ммоль) соединения (VIIb) в 10 мл безводного хлористого метилена в токе аргона при охлаждении льдом и интенсивном перемешивании в течение 15 мин добавили 0.20 мл (2.38 ммоль) хлористого оксалила в 10 мл хлористого метилена и каталитическое количество ДМФА (две капли). Температуру реакционной смеси поднимали до комнатной, перемешивали в течение 4 ч. Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку добавляли 10 мл хлористого метилена и снова удаляли растворитель. Эту процедуру повторяли 4 раза. В остатке получили хлорангидрид дикислоты (VIIb), который использовали далее без очистки. К раствору соединения (VIIb) в 15 мл безводного хлористого метилена в токе аргона добавляли одной порцией 0.33 мл (2.38 ммоль) триэтиламина, затем постепенно добавляли 0.37 г (1.31 ммоль) соединения (XIV). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ¹H-ЯМР). Растворитель

удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3 –MeOH, от 100 : 1 до 10 : 1), выделили соединение (XV) (0.28 г, 40%). Коричневый порошок. Т. пл. 150.2°C. $[\alpha]_D^{25} = +6.00$ ($c = 0.50$ в CHCl_3). ESI-HRMS, m/z : ($M + H$)⁺ вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_6$: 598.3626, найдено 598.3622. ИК-спектр (KBr), ν_{max} , cm^{-1} : 665, 750, 1253, 1286, 1336, 1365, 1380, 1446, 1484, 1523, 1631, 1693, 2088, 2121, 2848, 2861, 2921, 3293. УФ-спектр (этанол), λ_{max} (lgε), нм: 226 (4.12), 242 (4.19), 263 (4.14), 305 (3.15). ¹H-ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{H} , м.д., J , Гц): 0.79 (3H, с, CH_3 -17), 0.81 (3H, с, CH_3 -19), 0.84 (3H, с, CH_3 -20), 1.00–1.09 (3H, м, H-1,11,18), 1.24–1.53 (10H, м, H-12,11,2,2,6,12,3,9,3,18), 1.70 (1H, уш.д, J 12.8, H-1), 1.77 (2H, м, H-5,6), 1.88, 1.91 (2H, оба м, H-14,14), 2.04 (2H, т, J 8.5, CH_2), 2.13 (1H, т, J 2.4, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3.72, 3.75, 3.85, 3.92 (9H, все м, 2H-5",8",2", 3NH), 5.24 (1H, уш.с, H-7), 6.04 (1H, д, J 16.3, H-15), 6.40 (1H, д, J 16.3, H-16), 6.93 (1H, д, J 7.8, H-3'), 6.97 (1H, д, J 7.8, H-4'), 7.10 (1H, м, H-5'), 7.34 (1H, д, J 7.8, H-6'). ¹³C-ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 298 К, δ_{C} , м.д.): 14.97 (C^{20}), 18.05 (C^2), 19.73 (C^{11}), 20.29 (C^{19}), 21.43 (C^{17}), 22.70 (C^6), 28.44 ($\text{C}^{8''}$), 30.10 (C^{18}), 34.56 (C^{10}), 35.08 (CH_2), 36.00 (C^{13}), 36.49 (C^{12}), 37.15 (C^3), 39.11 (C^1), 39.31 (C^4), 42.00 ($\text{C}^{5''}$), 42.52 ($\text{C}^{2''}$), 45.96 (C^{14}), 47.95 (C^5), 51.72 (C^9), 70.84 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 78.77 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 117.95 (C^6), 118.86 (C^4), 121.25 (C^7), 124.41 (C^{16}), 125.87 (C^3), 127.58 (C^5), 129.41 (C^2), 134.87 (C^8), 136.24 (C^1), 143.89 (C^{15}), 169.01 ($\text{C}^{6''}$), 170.12 ($\text{C}^{3''}$), 175.69 (CON).

(2'*S*,4'*aS*,4'*bR*,8'*R*,8'*aR*)-2',4'*b*,8'-Триметил-1',2',3',4',4'*a*,4'*b*,5',6',7',8',8'*a*,9'-додекагидро-8*H*,14*H*-11,14-диокса-6,19-диаза-8-(4,1),17(1,4)-триазол-1-(2',8')-фенантрен-4(1,2)-бензоликлоикозафан-1-ен-5,20-дион (XVII). К раствору 0.52 г (1.01 ммоль) соединения (IX) в 101 мл CH_2Cl_2 при перемешивании последовательно добавляли 0.02 г (0.10 ммоль) 1,2-бис(2-азидоэтокси)этана (XVI), раствор 0.10 г (0.40 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл H_2O , раствор 0.40 г (2.02 ммоль) аскорбата натрия в 1 мл H_2O ; перемешивали при 40°C в течение 10 ч; затем добавляли 0.02 г (0.10 ммоль) азиды и перемешивали при 40°C в течение 10 ч. Процедуру повторяли 3 раза, затем добавляли раствор 0.05 г (0.20 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл H_2O , раствор 0.20 г (1.01 ммоль) NaAsc в 1 мл H_2O , 0.02 г (0.10 ммоль) диазида (XVI); перемешивали при 40°C в течение 10 ч, добавляли 0.02 г (0.10 ммоль) диазида (XVI) и снова перемешивали при 40°C в течение 10 ч. Процедуру повторяли 3 раза. Смесь перемешивали при 40°C оставшиеся 20 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Органический слой отделяли, промывали водой (3 × 50 мл), сушили над MgSO_4 . Растворитель удалили в вакууме,

остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3 – MeOH , от 100 : 1 до 10 : 1), выделили соединение (**XVII**) (0.49 г, 43%).

Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} = -23.71$ ($c = 0.70$ в CHCl_3 – MeOH , 1 : 1). ESI-HRMS, m/z : $(M + H)^+$ вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{56}\text{O}_4\text{N}_8$: 724.4419, найдено 724.4410. ИК-спектр (пленка), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 665, 754, 970, 1049, 1133, 1216, 1238, 1299, 1351, 1365, 1380, 1429, 1456, 1525, 1596, 1650, 2865, 2921, 3293, 3305. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ), нм: 253 (3.94). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{H} , м.д., J , Гц): 0.82 (3H, с, CH_3 -11'), 0.84 (3H, с, CH_3 -13'), 0.89 (3H, с, CH_3 -12'), 1.05–1.30 (7H, м, H-5', 22, 4', 4', 9', 7', 3'), 1.42–1.59 (7H, м, H-6', 6', 7', 4'a, 22, 9', 3'), 1.72–1.82 (4H, м, H-8'a, 5', 1', 1'), 2.08 (2H, м, 2H-21), 3.47 (4H, м, 2H-12, 13), 3.76 (4H, м, 2H-10, 15), 4.33 (1H, дд, J 15.0, 5.3, H-18), 4.40–4.46 (4H, м, 2H-9, 16), 4.53 (2H, дд, J 14.9, 5.3, H-7, 7), 4.71 (1H, дд, J 15.0, 5.3, H-18), 5.26 (1H, м, H-10'), 6.06 (1H, д, J 16.1, H-1), 6.31 (1H, д, J 16.1, H-2), 6.74 (2H, т, J 5.3, NH-6, 19), 7.18 (1H, т, J 7.4, H-2br), 7.29 (1H, т, J 7.4, H-6br), 7.39 (1H, д, J 7.4, H-5br), 7.43 (1H, д, J 7.4, H-1br), 7.67 (1H, с, H-17), 7.72 (1H, с, H-8). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{C} , м.д.): 15.26 (C^{13}), 18.21 (C^6), 19.86 (C^4), 20.96 (C^{12}), 22.80 (C^{11}), 23.02 (C^9), 30.79 (C^{22}), 34.78 (C^7), 35.06 (C^{4b}), 35.22 (C^{18}), 36.23 (C^2), 36.35 (C^3), 36.68 (C^7), 37.50 (C^{21}), 39.40 (C^5), 39.77 (C^8), 43.82 (C^1), 47.95 (C^{8a}), 50.09, 50.24 ($\text{C}^{9,16}$), 52.08 (C^{4a}), 69.24, 69.47 ($\text{C}^{10,15}$), 70.47, 70.49 ($\text{C}^{12,13}$), 121.24 (C^{10}), 121.61 (C^2), 122.92 (C^{17})*, 123.69 (C^8)*, 126.03 (C^{5br}), 126.68 (C^{6br}), 127.56 (C^{2br}), 129.96 (C^{1br}), 134.42 (C^3), 135.69 (C^{10a}), 135.71 (C^4), 144.08 (C^4), 144.94 (C^1), 145.05 ($\text{C}^{4''}$), 169.45 (C^5), 173.66 (C^{20}).

(**$1^4\text{Z}, 5^2\text{S}, 5^4\text{aS}, 5^4\text{bS}, 5^8\text{S}, 5^8\text{aS}, 5^{10}\text{Z}, 3\text{E}$**)- **$5^2, 5^{4b}, 5^8$ -Триметил- $5^1, 5^2, 5^3, 5^4, 5^{4a}, 5^{4b}, 5^5, 5^6, 5^7, 5^8, 5^{8a}, 5^9$ -додекагидро-11H-9,12,15-триаза-1(1,4)-триазол-5(2,8)-фенантрен-2(1,2)-бензолпиклогексадекафен-3-ен-8,11,14-трион (XVIII). Смесь 0.12 г (0.60 ммоль) NaAsc в 1 мл H_2O (1.0 мл) и 0.03 г (0.12 ммоль) $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в H_2O (1.0 мл) добавляли при интенсивном перемешивании к раствору 0.36 г (0.60 ммоль) соединения (**XV**) в 60 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перешивали при 40°C в течение 80 ч (контроль ТСХ и ^1H -ЯМР). После охлаждения добавляли 5 мл воды, органический слой отделяли, промывали водой (3 $\times$ 30 мл) и сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3 – MeOH , от 100 : 1 до 10 : 1), выделили соединение (**XVIII**) (0.15 г, 42%).**

Белый порошок. Т. пл. 111.2°C. $[\alpha]_D^{25} = +27.00$ ($c = 0.20$ в CHCl_3). ESI-HRMS, m/z : $(M + H)^+$ вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{O}_3\text{N}_6$: 598.3626, найдено

598.3624. ИК-спектр (KBr), $\nu_{\max}$, cm^{-1} : 759, 1041, 1241, 1257, 1382, 1457, 1527, 1660, 2852, 2923, 3295. УФ-спектр (этанол), $\lambda_{\max}$ (lg ϵ), нм: 242 (3.95). ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{H} , м.д., J , Гц): 0.81 (3H, с, CH_3 -11'), 0.86 (3H, с, CH_3 -13'), 0.90 (3H, с, CH_3 -12'), 1.23 (7H, м, H-5', 6, 4', 7', 7', 4', 6'), 1.41–1.53 (4H, м, H-6, 9', 3', 4a'), 1.70–1.98 (7H, м, H-8a', 3', 1', 1', 5', 9', 6'), 2.15, 2.24 (2H, оба м, 2H-7), 3.82–4.02 (4H, м, H-13, 13, 16, NH-15), 4.06 (1H, дд, J 16.7, 5.8, H-16), 4.56 (2H, м, 2H-10), 5.25 (1H, уш.с, H-10'), 5.90 (1H, д, J 16.3, H-4), 6.12 (1H, д, J 16.3, H-5), 6.75 (1H, уш.с, NH-9), 7.17 (1H, уш.с, NH-12), 7.29 (1H, м, H-4br), 7.43 (1H, т, J 8.3, H-5br), 7.48 (1H, м, H-6br), 7.61 (1H, д, J 7.7, H-1br), 7.74 (1H, с, H-1). ^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 298 К, δ_{C} , м.д.): 15.13 (C^{13}), 18.27 (C^6), 19.84 (C^4), 23.16 (C^{11}), 23.25 (C^9), 24.21 (C^{12}), 30.71 (C^6), 34.67 (C^{4b}), 35.14 (C^7), 35.73 (C^{16}), 36.33 (C^7), 36.62 (C^3), 37.19 (C^2), 37.40 (C^5), 39.24 (C^{13}), 43.22 (C^{10}), 43.29 (C^1), 43.50 (C^8), 44.77 (C^{8a}), 51.60 (C^{4a}), 118.26 (C^4), 121.55 (C^{10}), 124.83 (C^1), 126.29 (C^{4br}), 126.82 (C^{1br}), 127.46 (C^{5br}), 129.91 (C^{6br}), 133.74 (C^3), 134.26 (C^2), 135.15 (C^{10a}), 144.08 (C^{17}), 146.40 (C^5), 168.85 (C^{14}), 169.99 (C^{11}), 174.69 (C^8).

Культуры клеток. Линии опухолевых клеток человека MCF7 (ATCC HTB-22, аденокарцинома молочной железы), U-87 MG (ATCC HTB-14, мультиформная глиобластома), DU 145 (ATCC HTB-81, рак простаты), а также иммортализованные клетки легочных фибробластов hTERT (ATCC CRL-4058) (нераковый контроль) были приобретены из коллекции ATCC (США). Клетки культивировали в среде RPMI-1640, содержащей 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота, 2 мМ/л L-глутамин, 80 мкг/мл гентамицина и 30 мг/мл линкомицина при 37°C в CO_2 -инкубаторе. Исследуемые соединения и препарат сравнения доксорубин (Сандоз, Австрия) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и добавляли к клеточной культуре в концентрациях 0.15–160 мг/мл. Клетки, инкубируемые без препаратов, использовали в качестве контроля.

МТТ-тест. Для определения GI_{50} (дозы, на 50% ингибирующей рост клеток) использовали стандартный МТТ-тест [16, 23]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel-2007, STATISTICA 6.0, GraphPad Prism 5.0. По результатам трех независимых экспериментов (4–5 повторностей в каждом) рассчитывали среднее значение GI_{50} и стандартное отклонение (Mean $\pm$ SD). Полученные данные представлены в табл. 1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Синтезированы новые производные изопимаровой кислоты, содержащие алкилкарбоксыл-

ные заместители в положении С4 и азидаарильные фрагменты в положении С16 трициклического остова. Предложены методики получения новых макроциклических дитерпеноидов пимаранового типа, содержащих бис-1,2,3-триазольный или дипептидный и 1,2,3-триазольный фрагменты в линкерной цепи. Выявлено макрогетероциклическое соединение (**XXIIIa**), обладающее селективной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток линии MCF7, имеющее перспективы для дальнейшего изучения механизма противоопухолевого действия.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность Химическому исследовательскому центру коллективного пользования СО РАН за проведение спектральных и аналитических измерений.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 19-33-60043) и государственного задания (тема № 1021051503128-9-1.4.1).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания исследований с участием людей или использованием животных в качестве объектов исследования.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gromova M.A., Kharitonov Yu.V., Borisov S.A., Rybalova T.V., Tolstikova T.G., Shults E.E. // *Chem. Nat. Compd.* 2022. V. 58. P. 55–64. <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03596-y>
2. Keeling C.I., Bohlmann J. // *Phytochemistry*. 2006. V. 67. P. 2415–2423. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2006.08.019>
3. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. // Смоляные кислоты хвойных России. Химия и фармакология / Ред. Трофимов Б.А. Новосибирск: Гео, 2011. С. 207–242.
4. Kugler S., Ossowicz P., Malarczyk-Matusiak K., Wierzbicka E. // *Molecules*. 2019. V. 24. P. 1651. <https://doi.org/10.3390/molecules24091651>
5. Smith E., Williamson E., Zloh M., Gibbons S. // *Phytother. Res.* 2005. V. 19. P. 538–542. <https://doi.org/10.1002/ptr.1711>
6. Coté H., Boucher M.-A., Pichette A., Roger B., Legault J. // *J. Ethnopharmacology*. 2016. V. 194. P. 684–689. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.10.035>
7. Pferschy-Wenzig E.M., Kunert O., Presser A., Bauer R. // *J. Agric. Food Chem.* 2008. V. 56. P. 11688–11693. <https://doi.org/10.1021/jf8024002>
8. Imaizumi Y., Sakamoto K., Yamada A., Hotta A., Ohya S., Muraki K., Uchiyama M., Ohwada T. // *Mol. Pharmacol.* 2002. V. 62. P. 836–846. <https://doi.org/10.1124/mol.62.4.836>
9. Salari S., Silvera Ejneby M., Brask J., Elinder F. // *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2018. V. 222. P. e12895. <https://doi.org/10.1111/apha.12895>
10. Ge L., Hoa N.T., Wilson Z., Arismendi-Morillo G., Kong X.-T., Tajhya R.B., Beeton C., Jadus M.R. // *Int. Immunopharmacol.* 2014. V. 22. P. 427–443. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2014.06.040>
11. Sizemore G., McLaughlin S., Newman M., Brundage K., Ammer A., Martin K., Pugacheva E., Coad J., Mattes M.D., Yu H.-G. // *BMC Cancer*. 2020. V. 20. P. 595. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07071-1>
12. Lu Y., Zhao Z., Chen Y., Wang J. // *Lett. Org. Chem.* 2021. V. 18. P. 950–956. <https://doi.org/10.2174/1570178618666210813121953>
13. Lu Y.-J., Zhao Z.-D., Chen Y.-X., Wang J., Xu S.-C., Gu Y. // *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2020. V. 23. P. 545–555. <https://doi.org/10.1080/10286020.2020.1810668>
14. Liu J., Lu Y., Wang J., Bi L., Zhao Z. // *Chin. J. Org. Chem.* 2017. V. 37. P. 731–738. <https://doi.org/10.6023/cjoc201610017>
15. Gromova M.A., Kharitonov Yu.V., Pokrovskii M.A., Bagryanskaya I.Yu., Pokrovskii A.G., Shul'ts E.E. // *Chem. Nat. Compd.* 2019. V. 55. P. 20–59. <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02613-x>
16. Gromova M.A., Kharitonov Yu.V., Golubeva T.S., Shults E.E. // *Macrocyclics*. 2021. V. 14. P. 231–239. <https://doi.org/10.6060/mhc210945s>
17. Gromova M.A., Kharitonov Yu.V., Rybalova T.V., Shults E.E. // *Monatsh. Chem.* 2020. V. 151. P. 1817–1827. <https://doi.org/10.1007/s00706-020-02713-3>
18. Gromova M.A., Kharitonov Y.V., Rybalova T.V., Shults E.E. // *Macrocyclics*. 2021. V. 14. P. 105–111. <https://doi.org/10.6060/mhc200817s>
19. Zhao S., Wang Z.-P., Wen X., Li S., Wei G., Guo J., He Y. // *Org. Lett.* 2020. V. 22. P. 6632–6636. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02403>
20. Thirumurugan P., Matusiuk D., Jozwiak K. // *Chem. Rev.* 2013. V. 113. P. 4905–4979. <https://doi.org/10.1021/cr200409f>
21. Klein E., DeBonis S., Thiede B., Skoufias D.A., Kozielski F., Lebeau L. // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. V. 15. P. 6474–6488. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.06.016>
22. Spek A.L. // *J. Appl. Cryst.* 2003. V. 36. P. 7–13. <https://doi.org/10.1107/S0021889802022112>
23. Wilson J.K., Sargent J.M., Elgie A.W., Hill J.G., Taylor C.G. // *Br. J. Cancer*. 1990. V. 62. P. 189–194. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.258>
24. Kharitonov Yu.V., Shakhov M.M., Shul'ts E.E. // *Chem. Nat. Compd.* 2014. V. 49. P. 1067–1075. <https://doi.org/10.1007/s10600-014-0823-1>

25. Zhang Z., Xiao F., Huang B., Hu J., Fu B., Zhang Z. // *Org. Lett.* 2016. V. 18. P. 908–911.
<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b00607>
26. Wang H., He C., Pan Y., Yao C., Wu Q., Deng H. // *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.* 2012. V. 73. P. 177–183.
<https://doi.org/10.1007/s10847-011-0040-5>
27. Larionov V.A., Adonts H.V., Gugkaeva Z.T., Smol'yakov A.F., Saghyan A.S., Miftakhov M.S., Kuznetsova S.A., Maleev V.I., Belokon Yu.N. // *ChemistrySelect*. 2018. V. 3. P. 3107–3110.
<https://doi.org/10.1002/slct.201800228>
28. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. // *J. Appl. Cryst.* 2015. V. 48. P. 3–10.
<https://doi.org/10.1107/S1600576714022985>
29. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr.* 2015. A71. P. 3–8.
<https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>

Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 42. Synthesis of New 18-Nor-4-(Carboxyethyl)Isopimara-7,15-Diene Derivatives and Study of Their Cytotoxicity on MCF7, U-87 MG and DU 145 Cancer Cell Lines

M. A. Gromova*, **, Y. V. Kharitonov**, T. V. Rybalova**, V. A. Larionov***, T. S. Golubeva****, and E. E. Shults**,*

*Phone +7 (383) 330-85-33; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

*Novosibirsk State Pedagogical University (NSPU), ul. Vilyuskaja 28, Novosibirsk, 630126 Russia

**Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, prosp. Akad. Lavrentyeva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

***Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds of Russian Academy of Sciences (INEOS RAS), ul. Vavilova 28, Moscow, 119334 Russia

****The Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics SB RAS (ICG SB RAS), prosp. Akad. Lavrentyeva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

(*E*)-16-Aryl-substituted derivatives of tricyclic diterpenoids were synthesized by cross-coupling of isopimaric acid derivatives with substituted iodorenes catalyzed by palladium acetate in the presence of silver carbonate. Condensation of (*E*)-18-nor-4-(carboxyethyl)-16-(2-carboxyethyl)isopimar-7,15-diene dichloride with propargylamine hydrochloride leads to the corresponding dialkine, which readily reacts with diazide in the Cu(I) catalyzed cycloaddition (CuAAC) reaction, with the formation of macroheterocyclic compound containing a pimarane type tricyclic diterpenoid core and 1,2,3-triazole rings in the linker chain. Reaction of in situ prepared (*E*)-18-nor-16-azido-4-(carboxyethyl)isopimar-7,15-diene acid chloride with propargylamine hydrochloride or an alkynyl-substituted derivative of the protected Gly-Gly dipeptide leads to the corresponding azidoalkynes. The intramolecular CuAAC reaction of azidodipeptidylalkine afforded a macroheterocyclic derivative containing a dipeptide and triazole moiety in the linker chain. The obtained compounds showed higher (compared with the isopimaric acid) cytotoxicity on tumor cells MCF-7 and were less toxic to non-cancer cells than the reference drug doxorubicin. The GI₅₀ value of the most active compound is 6.3 μM, selectivity index >15) (MTT test). The synthesized derivatives of the tricyclic diterpenoid isopimaric acid can be used to develop new antitumor agents.

Keywords: isopimaric acid, diterpenoids, dipeptide, CuAAC-reaction, macrocycles, cytotoxicity