

Синтез гибридных молекул, содержащих фрагменты пиримидина и дитерпенового алкалоида лаппаконитина

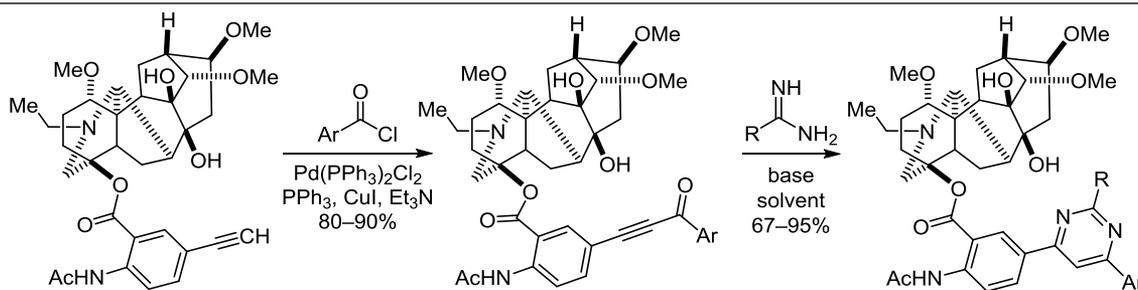
Кирилл П. Черемных¹, Виктор А. Савельев¹,
Олег П. Шкурко¹, Эльвира Э. Шульц^{1,2*}

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

² Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
ул. Пирогова, 1, Новосибирск 630090, Россия

Поступило 31.10.2018

Принято 14.12.2018



Кросс-сочетание 5'-этиниллаппаконитина с хлорангидридами бензойных кислот в условиях реакции Соногаширы в бензоле приводит к соответствующим 5'-алкинонам, конденсацией которых с амидинами синтезированы соединения гибридной структуры, содержащие фрагменты дитерпенового алкалоида и пиримидина. Выходы целевых соединений составили 67–90%. Показана возможность проведения реакции кросс-сочетания–конденсации одnoreакторным методом.

Ключевые слова: алкалоиды, алкины, амидины, пиримидины, кросс-сочетание, одnoreакторный синтез.

Дитерпеновые алкалоиды аконитанового типа, продуцируемые растениями родов *Aconitum* и *Delphinium*, зарекомендовали себя в качестве кардиоактивных, противоопухолевых и психотропных агентов.¹ К числу доступных соединений этого ряда относится алкалоид лаппаконитин (1), обладающий антиаритмическим действием.² Его применение осложняется рядом побочных эффектов, прежде всего высокой токсичностью.³ В результате исследований синтетических превращений лаппаконитина была установлена перспективность его модификации по антралиловому фрагменту для создания потенциальных антиаритмических агентов нового поколения.⁴

В последнее время в рациональном дизайне лекарственных средств все большее внимание уделяется молекулярной гибридизации, основанной на комбинации двух или более фармакофорных групп в одной молекуле. Такое сочетание может привести к получению новых соединений-лидеров, снижающих побочные эффекты, вызванные одной из фармакофорных групп.⁵

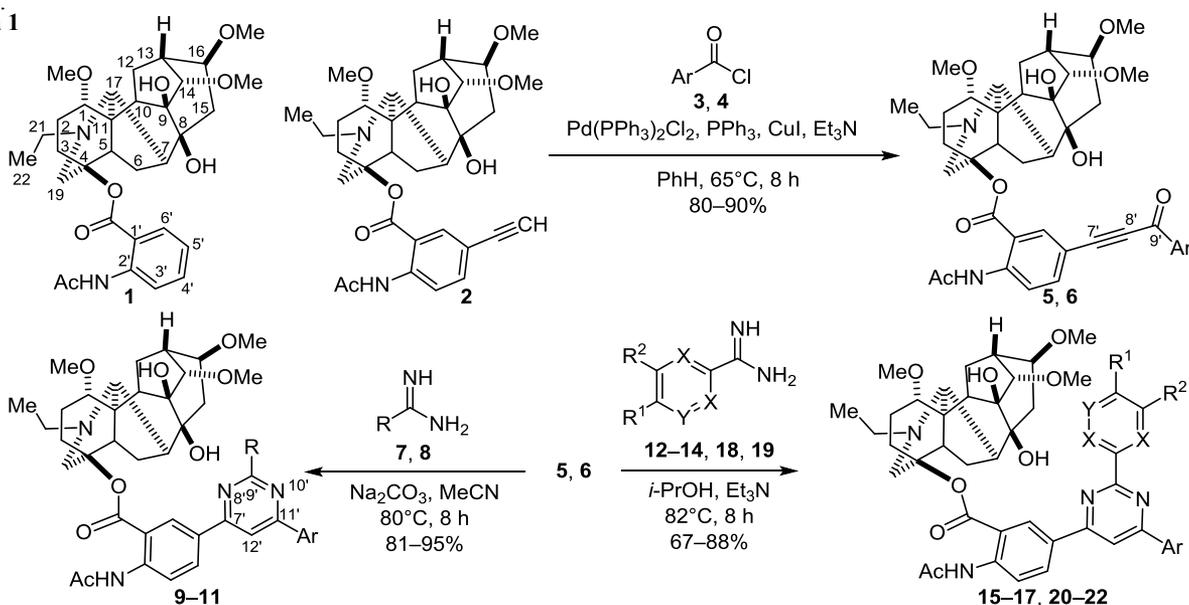
В настоящем исследовании мы описываем синтез новой группы производных лаппаконитина, содержащих пиримидиновые заместители в ароматическом

фрагменте. Пиримидины представляют важную группу гетероциклов и находят широкое применение в фармацевтике. Они обладают противоопухолевой,⁶ противовоспалительной,⁷ анальгетической⁸ активностью, а также перспективны для лечения неврологических заболеваний.⁹

Удобным синтетическим подходом к получению функционализированных пиримидинов является конденсация замещенных алкинонов с амидинами. Алкиноны образуются в результате реакции катализируемого Pd кросс-сочетания хлорангидридов бензойных кислот с алкинами. Благодаря мягким условиям получения алкиноны находят все большее применение в синтезе разнообразных гетероциклических структур (пиримидинов, пирролов, пирролов, изоксазолов).¹⁰

В качестве исходного соединения для получения алкинонов выбран 5'-этиниллаппаконитин (2), который синтезировали реакцией кросс-сочетания 5-иодлаппаконитина с триметилсилацетиленом с последующим десилилированием под действием фторида тетра-*n*-бутилammония.¹¹ Реакцию кросс-сочетания алкина 2 с хлорангидридом 4-фтор- или 4-метоксибензойной кислоты 3, 4 (1.2 экв.) проводили в PhH в присутствии каталитической системы (Pd(PPh₃)₂Cl₂

Схема 1



3, 5, 9, 10, 15–17, 20, 22 Ar = 4-FC₆H₄; **4, 6, 11, 21** Ar = 4-MeOC₆H₄; **7, 9, 11** R = Me; **8, 10** R = NH₂;
12, 15 X = Y = CH, R¹ = R² = H; **13, 16** X = Y = CH, R¹ = NO₂, R² = H; **14, 17** X = Y = CH, R¹ = H, R² = MeO;
18, 20, 21 Y = N, X = CH, R¹ = R² = H; **19, 22** X = N, Y = CH, R¹ = R² = H

(1 моль. %), PPh₃ (2 моль. %), CuI (2 моль. %) и основания Et₃N (4 экв.) при нагревании до 65 °С в течение 8 ч. В результате реакции выделили 1,3-дизамещенные алкиноны **5, 6** (схема 1). Характерно, что реакция кросс-сочетания алкина **2** с хлорангидридом **3** в классических условиях (растворитель ТГФ, комнатная температура)¹² была менее успешной: за 8 ч реакции (~50 °С) соединение **5** образовалось с выходом не более 20% (данные спектра ЯМР ¹H).

Конденсация алкинона **5** с гидрохлоридом ацетамидина **7** или карбонатом гуанидина **8** протекала при кипячении в MeCN в присутствии Na₂CO₃ и гладко приводила к образованию целевых пиримидинов **9, 10** (выходы 95%), содержащих фрагмент дитерпенового алкалоида лаппаконитина в положении С-4. В аналогичных условиях при взаимодействии алкинона **6** с гидрохлоридом ацетамида **7** был получен пиримидин **11** (выход 81%). Реакция алкинона **5** с гидрохлоридами ариламининов **12–14** при кипячении в *i*-PrOH в присутствии Et₃N привела к получению 6-арилзамещенных пиримидинов **15–17** (выходы 85, 85 и 67% соответственно). В результате взаимодействия алкинонов **5, 6** с 3-пиридинкарбоксимидатом (**18**) или соединения **5** с гидрохлоридом 2-амидинопиримидина **19** в указанных

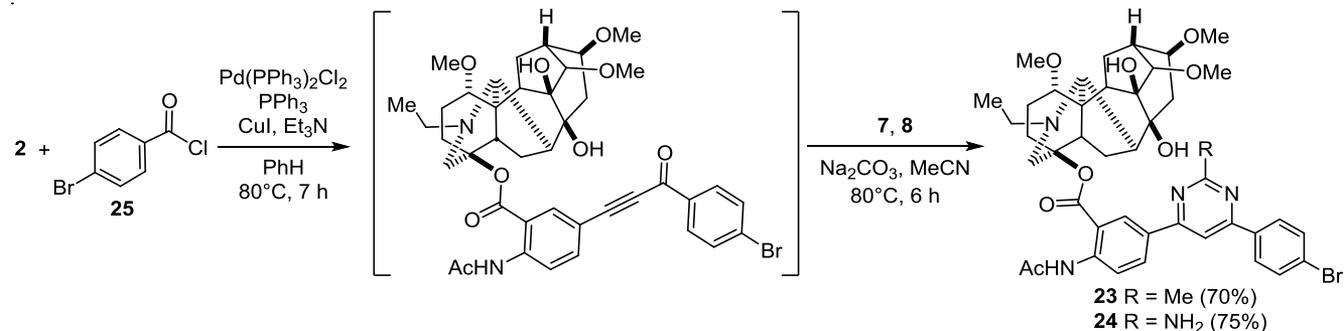
условиях образовались 6-гетарилзамещенные пиримидины **20–22** (выходы 70–88%).

Следует отметить, что синтез производных алкалоида лаппаконитина, содержащих фрагменты 2-(пиридин-3-ил)пиримидина (соединения **20, 21**) или 2,2'-бис-пиримидина (соединение **22**) представляет интерес в связи с возможностью получения гибридных аналогов противоопухолевого агента иматиниба¹³ или антигипертензивного препарата бозентана.¹⁴

Синтетическая привлекательность алкинонов заключается в возможности их образования *in situ* и дальнейшего участия (в качестве активных акцепторов Михаэля) в реакциях с нуклеофилами и последующей циклоконденсацией одnoreакторным методом. Нами показано, что 5-пиримидинилпроизводные лаппаконитина **23, 24** легко могут быть получены в результате реакции кросс-сочетания 5'-этиниллаппаконитина **2** с хлорангидридом 4-бромбензойной кислоты (**25**) и последующего взаимодействия алкинилкетона (без выделения из реакционной смеси) с гидрохлоридом ацетамида **7** или карбонатом гуанидина **8** в MeCN в присутствии Na₂CO₃ (схема 2).

Состав и строение синтезированных соединений подтверждены данными ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ¹H и ¹³C и масс-спектрометрии. Спектры

Схема 2



ЯМР ^1H и ^{13}C синтезированных соединений содержат один набор характерных сигналов дитерпенового остова лаппаконитина и модифицированного антранилатного заместителя. Образование алкинонов **5**, **6** подтверждается данными ИК спектров, содержащих интенсивную полосу поглощения при 2195–2196 cm^{-1} (валентные колебания внутренней ацетиленовой связи). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **9–11**, **15–17**, **20–24** содержат характерные сигналы протонов и атомов углерода 2,4,6-тризамещенного пиримидинового цикла.

Таким образом, впервые осуществлена модификация дитерпенового алкалоида лаппаконитина введением пиримидинового, 2-(пиридин-3-ил)пиримидинового или 2,2'-биспиримидинового заместителя в положение С-5 бензоатного фрагмента. Показана возможность получения указанных гибридных структур однореакторным методом.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках КВг. Спектры ЯМР ^1H соединений **6**, **9**, **10**, **11**, **16**, **20–22** зарегистрированы на спектрометре Bruker AV-400 (400 МГц), соединений **5**, **15**, **17**, **23**, **24** – на спектрометре Bruker DRX-500 (500 МГц). Спектры ЯМР ^{13}C соединений **5**, **6**, **9**, **15–17**, **20–24** записаны на приборе Bruker DRX-500 (125 МГц), соединений **10** и **11** – на приборе Bruker AV-400 (100 МГц). Растворитель – CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Строение полученных соединений установлено на основе анализа спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с привлечением литературных данных для лаппаконитина **1**.¹⁵ Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific, температура испарителя 200–300 °С, ионизация ЭУ (70 эВ). Для соединений **6**, **11**, **15–17**, **20**, **23**, **24** определены и рассчитаны наиболее интенсивные массы осколочных ионов $[\text{M}-\text{OCH}_3]$. Температуры плавления определены на нагревательном столике Stuart SMP30. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ЯМР ^1H сравнением спектра реакционной смеси со спектром исходного (пробоподготовка: отбирается аликвота, содержащая 15 мг вещества, растворитель упаривается при пониженном давлении, выдерживается при нагревании до 50 °С при пониженном давлении). Продукты реакций выделены методом колоночной хроматографии на силикагеле Acros (60–200 μm), контроль за разделением реакционной смеси осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil, элюент CHCl_3 –EtOH, 20:1, проявление в УФ свете и реактивом Драгендорфа.

Использованные в работе фторид тетра-*n*-бутил-аммония, триметилсилилацетилен, CuI, трифенилфосфин, 4-фторбензойная кислота, анисовая кислота, хлористый оксалил приобретены у фирмы Acros; гидрохлорид ацетамида **7**, карбонат гуанидина **8**, двухводный гидрохлорид бензамидина **12** – у фирмы Aldrich; гидрохлориды 4-нитробензамидина **13**, 3-метоксибензамидина **14**, Na_2CO_3 , 4-бромбензойная кислота – на предприятии Реахим. 5'-Этиниллаппаконитин **2**,¹¹ 3-пиридинкарбоксимидат **18**,¹⁶ гидрохлорид 2-амидинопиримидина **19**,¹⁷ хлорангидриды карбоновых кислот **3**, **4**, **25**,¹⁸ $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ ¹⁹ приготовлены по

соответствующим методикам. Растворители (CH_2Cl_2 , PhH, MeCN, *i*-PrOH, CHCl_3) и Et_3N очищены по стандартным методикам.

Получение (8,9-дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-4 β -ил)бензоатов **5, **6** (общая методика).** В токе аргона в колбу последовательно загружают 3.4 мг (0.005 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2 мг (0.01 ммоль) CuI, 2 мг (0.007 ммоль) PPh_3 , 3 мл PhH, при перемешивании добавляют 200 мг (2 ммоль) Et_3N и 0.6 ммоль свежеприготовленного хлорангидрида карбоновой кислоты **3** или **4** в 2 мл PhH. К полученной смеси при перемешивании и нагревании (температура бани 65 °С) в течение 1 ч прикапывают раствор 300 мг (0.5 ммоль) 5'-этиниллаппаконитина **2** в 5 мл PhH. Нагревание продолжают в течение 7 ч в инертной атмосфере, затем реакционную смесь оставляют при комнатной температуре на ночь. Выпавший осадок отфильтровывают и промывают PhH, маточный раствор (около 20 мл) промывают водой, водным раствором NH_3 , водой и сушат над Na_2SO_4 . Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl_3 –EtOH, градиент от 100:0 до 100:5. Фракции с R_f 0.4 (CHCl_3 –EtOH, 20:1) объединяют, растворитель отгоняют при пониженном давлении, сухой остаток сушат в вакууме масляного насоса, получают соединения **5**, **6**.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-4 β -ил)-2-ацетиламино-5-[β -оксо-3-(4-фторфенил)проп-1-ин-1-ил]бензоат (5**).** Выход 340 мг (90%), желтый аморфный порошок, т. пл. 122.3 °С (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 850 (C–OMe при C-1,14,16), 1234 (CF), 1593 (C–N амид), 1643 (C=C–C=O α g), 1688 (CO амид), 1709 (COO), 2195 (C \equiv C), 2821 (C–O), 3392 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH₃); 1.54 (1H, д. д., $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6-CH_{2B}); 1.91 (1H, уш. т., $J = 12.5$, 3-CH_{2B}); 1.94–2.04 (2H, м, 12,15-CH_{2B}); 2.09 (1H, д. д., $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.13–2.20 (2H, м, 2-CH_{2B}, 7-CH); 2.22 (3H, с, CH₃C(O)); 2.24–2.41 (4H, м, 2,15-CH_{2A}, 5,13-CH); 2.43–2.62 (6H, м, 3,12,21-CH_{2A}, 19,21-CH_{2B}, OH); 2.72 (1H, д. д., $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH_{2A}); 3.00 (1H, с, 17-CH); 3.18 (1H, д. д., $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.24–3.32 (1H, м, 16-CH); 3.27 (3H, с, 1-OCH₃); 3.28 (3H, с, 16-OCH₃); 3.38 (3H, с, 14-OCH₃); 3.41 (1H, д., $J = 4.7$, 14-CH); 3.47 (1H, уш. с., OH); 3.52 (1H, д., $J = 11.4$, 19-CH_{2A}); 7.18 (2H, т., $J = 8.7$, H-3",5"); 7.73 (1H, д. д., $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4"); 8.17 (1H, д., $J = 2.0$, H-6"); 8.20 (2H, д. д., $J = 8.7$, $J = 5.6$, H-2",6"); 8.76 (1H, д., $J = 8.8$, H-3"); 11.22 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22-CH₃); 24.0 (6-CH₂); 25.5 (CH₃C(O)); 26.0 (12-CH₂); 26.6 (2-CH₂); 31.7 (3-CH₂); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH₂); 47.4 (7-CH); 47.8 (5-CH); 48.8 (21-CH₂); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH₂); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.7 (C-8'); 86.6 (C-7'); 89.9 (14-CH); 92.3 (C-4); 113.4 (C-5'); 115.7 (д., $^2J_{\text{CF}} = 22.4$, C-3",5"); 115.8 (C-1'); 120.2 (C-3'); 132.0 (д., $^3J_{\text{CF}} = 9.8$, C-2",6"); 133.2 (д., $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1"); 135.8 (C-6'); 138.3 (C-4'); 143.4 (C-2'); 166.1 (ArCOO); 166.3 (д., $^1J_{\text{CF}} = 256.6$, C-4"); 169.1 (CH₃C(O)NH); 176.0 (9'-CO). Найдено, m/z : 730.3268 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{FN}_2\text{O}_9$. Вычислено, m/z : 730.3260.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-4 β -ил)-2-ацетиламино-5-[3-оксо-3-(4-метокси-фенил)проп-1-ин-1-ил]бензоат (6). Выход 360 мг (80%), желтый аморфный порошок, т. пл. 129 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 845 (C–OMe при C-1,14,16), 1234 (CF), 1597 (C–N амид), 1634 (C=C), 1687 (CO амид), 1707 (COO), 2197 (C \equiv C), 2820 (COMe), 3390 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH $_3$); 1.54 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6-CH $_{2B}$); 1.91 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH $_{2B}$); 1.94–2.04 (2H, м, 12,15-CH $_{2B}$); 2.09 (1H, д, д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.13–2.20 (2H, м, 2-CH $_{2B}$, 7-CH); 2.22 (3H, с, CH $_3$ C(O)); 2.24–2.41 (4H, м, 2,15-CH $_{2A}$, 5,13-CH); 2.43–2.62 (6H, м, 3,12,21-CH $_{2A}$, 19,21-CH $_{2B}$, OH); 2.72 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH $_{2A}$); 3.00 (1H, с, 17-CH); 3.18 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.24–3.32 (1H, м, 16-CH); 3.27 (3H, с, 1-OCH $_3$); 3.28 (3H, с, 16-OCH $_3$); 3.38 (3H, с, 14-OCH $_3$); 3.41 (1H, д, $J = 4.7$, 14-CH); 3.47 (1H, уш. с, OH); 3.52 (1H, д, $J = 11.4$, 19-CH $_{2A}$); 3.86 (3H, с, CH $_3$ OAr); 6.97 (2H, т, $J = 8.8$, H-3",5"); 7.72 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.0$, H-4"); 8.11–8.18 (3H, м, H-6",2",6"); 8.74 (1H, д, $J = 8.0$, H-3"); 11.21 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.1 (22-CH $_3$); 24.0 (6-CH $_2$); 25.5 (CH $_3$ C(O)); 26.0 (12-CH $_2$); 26.3 (2-CH $_2$); 31.4 (3-CH $_2$); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH $_2$); 47.3 (7-CH); 47.4 (5-CH); 48.8 (21-CH $_2$); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH $_2$); 55.4 (CH $_3$ OAr); 56.0 (16-OCH $_3$); 56.4 (1-OCH $_3$); 57.8 (14-OCH $_3$); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.4 (C-8"); 86.8 (C-7"); 89.9 (14-CH); 91.3 (C-4); 113.7 (C-3",5"); 113.8 (C-5"); 115.6 (C-1"); 120.1 (C-3"); 130.0 (C-1"); 131.8 (C-2",6"); 135.7 (C-6"); 138.2 (C-4"); 143.1 (C-2"); 164.3 (C-4"); 166.1 (ArCOO); 169.1 (CH $_3$ C(O)NH); 176.3 (ArCOC). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 742 (1), 711 (7), 423 (4), 410 (10), 406 (19), 405 (63), 390 (65), 376 (100), 345 (40), 43 (84). Найдено, m/z : 711.3265 [M–OCH $_3$] $^+$. C $_{42}$ H $_{50}$ N $_2$ O $_{10}$. Вычислено, m/z : 711.3265.

Получение (8,9-дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-4 β -ил)бензоатов 9–11 (общая методика). К раствору 0.36 ммоль алкинонов **5**, **6** в 6 мл MeCN добавляют 0.51 ммоль амидиниевой соли **7** или **8** и 117 мг (1.1 ммоль) Na $_2$ CO $_3$. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при кипячении и охлаждают. Образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают CHCl $_3$. Маточный раствор упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 5 мл CHCl $_3$ и повторно упаривают. Остаток очищают методом колонной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl $_3$ –EtOH, градиент от 100:0 до 100:5. Фракции с R_f 0.4 (CHCl $_3$ –EtOH, 20:1) объединяют, растворитель упаривают при пониженном давлении.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-4 β -ил)-2-ацетиламино-5-[2-метил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]бензоат (9). Выход 250 мг (95%), желтый аморфный порошок, т. пл. 131.2 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 839 (C–OMe при C-1,14,16), 1156 (OH), 1228 (CF), 1367(OH), 1537(C–N в цикле), 1589 (C–N амид), 1685 (CO амид), 1704 (CO), 2820 (COMe), 3394 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH $_3$); 1.67 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6-CH $_{2B}$); 1.85 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH $_{2B}$); 1.97–1.99 (1H, м, 12-CH $_{2B}$); 2.00–2.10 (1H, м, 15-CH $_{2B}$); 2.11 (1H,

д, д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.15–2.22 (2H, м, 2-CH $_{2B}$, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH $_3$ C(O)); 2.23–2.33 (2H, м, 2-CH $_{2A}$, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH $_{2A}$, 5-CH); 2.44–2.54 (3H, м, 12,21-CH $_{2A}$, 19-CH $_{2B}$); 2.54–2.62 (2H, м, 21-CH $_{2B}$, OH); 2.69 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH $_{2A}$); 2.76 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH $_{2A}$); 2.81 (3H, с, CH $_3$ пиримидин); 3.01 (1H, с, 17-CH); 3.19 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.27–3.33 (1H, м, 16-CH); 3.29 (3H, с, 1-OCH $_3$); 3.30 (3H, с, 16-OCH $_3$); 3.40 (3H, с, 14-OCH $_3$); 3.43 (1H, д, $J = 4.7$, 14-CH); 3.54 (1H, с, OH); 3.61 (1H, д, $J = 11.4$, 19-CH $_{2A}$); 7.18 (2H, т, $J = 8.5$, H-3",5"); 7.76 (1H, с, H-12"); 8.11 (2H, д, д, $J = 8.5$, $J = 5.6$, H-2",6"); 8.22 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.2$, H-4"); 8.73 (1H, д, $J = 2.2$, H-6"); 8.83 (1H, д, $J = 8.9$, H-3"); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22-CH $_3$); 24.0 (6-CH $_2$); 25.5 (CH $_3$ C(O)); 26.0 (12-CH $_2$); 26.3 (CH $_3$ пиримидин); 26.6 (2-CH $_2$); 31.7 (3-CH $_2$); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH $_2$); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH $_2$); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH $_2$); 56.0 (16-OCH $_3$); 56.4 (1-OCH $_3$); 57.8 (14-OCH $_3$); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 108.7 (C-12"); 115.8 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, C-3",5"); 115.9 (C-1"); 120.3 (C-3"); 129.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$, C-2",6"); 129.9 (C-6"); 130.9 (C-5"); 132.6 (C-4"); 133.3 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1"); 143.2 (C-2"); 163.0 (C-7"); 163.5 (C-11"); 164.3 (д, $^1J_{\text{CF}} = 250.9$, C-4"); 166.9 (ArCOO); 168.5 (C-9"); 169.0 (CH $_3$ C(O)NH). Найдено, m/z : 770.3694 [M] $^+$. C $_{43}$ H $_{51}$ FN $_4$ O $_8$. Вычислено, m/z : 770.3685.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этилаконитан-4 β -ил)-5-[2-амино-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]-2-ацетиламинобензоат (10). Выход 300 мг (95%), желтый аморфный порошок, т. пл. 161.1 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 823 (C–OMe при C-1,14,16), 1227 (CF), 1543(C–N в цикле), 1593 (C–N амид), 1684 (CO амид), 1703 (CO), 2820 (COMe), 3390 (NH), 3500 (NH $_2$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH $_3$); 1.67 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6-CH $_{2B}$); 1.85 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH $_{2B}$); 1.98–2.00 (1H, м, 12-CH $_{2B}$); 2.03–2.08 (1H, м, 15-CH $_{2B}$); 2.10 (1H, д, д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.15–2.22 (2H, м, 2-CH $_{2B}$, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH $_3$ C(O)); 2.23–2.33 (2H, м, 2-CH $_{2A}$, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH $_{2A}$, 5-CH); 2.44–2.54 (3H, м, 12,21-CH $_{2A}$, 19-CH $_{2B}$); 2.54–2.62 (2H, м, 21-CH $_{2B}$, OH); 2.69 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH $_{2A}$); 2.76 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH $_{2A}$); 3.01 (1H, с, 17-CH); 3.19 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.27–3.33 (1H, м, 16-CH); 3.29 (3H, с, 1-OCH $_3$); 3.30 (3H, с, 16-OCH $_3$); 3.40 (3H, с, 14-OCH $_3$); 3.43 (1H, д, $J = 4.7$, 14-CH); 3.55 (1H, уш. с, OH); 3.61 (1H, д, $J = 11.4$, 19-CH $_{2A}$); 5.21 (2H, с, NH $_2$); 7.15 (2H, т, $J = 8.5$, H-3",5"); 7.33 (1H, с, H-12"); 8.04 (2H, д, д, $J = 8.5$, $J = 5.6$, H-2",6"); 8.15 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.2$, H-4"); 8.64 (1H, д, $J = 2.2$, H-6"); 8.80 (1H, д, $J = 8.9$, H-3"); 11.13 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22-CH $_3$); 24.0 (6-CH $_2$); 25.5 (CH $_3$ C(O)); 26.0 (12-CH $_2$); 26.6 (2-CH $_2$); 31.7 (3-CH $_2$); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH $_2$); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH $_2$); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH $_2$); 56.0 (16-OCH $_3$); 56.4 (1-OCH $_3$); 57.8 (14-OCH $_3$); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 103.0 (C-12"); 115.6 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.7$, C-3",5"); 115.9 (C-1"); 120.2 (C-3"); 129.0 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$, C-2",6"); 129.9 (C-6"); 131.2 (C-5"); 132.6 (C-4"); 133.6 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$, C-1"); 143.2 (C-2"); 163.4 (C-7"); 164.2 (д,

$J_{CF} = 250.9$, C-4"); 164.4 (C-11"); 164.9 (C-9"); 167.0 (ArCOO); 169.1 (CH₃C(O)NH). Найдено, m/z : 771.3649 [M]⁺. C₄₂H₅₀FN₅O₈. Вычислено, m/z : 771.3638.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-2-ацетиламино-5-[2-метил-6-(4-метокси-фенил)пиримидин-4-ил]бензоат (11). Выход 120 мг (81%), желтый аморфный порошок, т. пл. 136.1 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 835 (C–ОМе при C-1,14,16), 1034 (CH₃OAr), 1251 (CH₃OAr), 1533 (C–N в цикле), 1587 (C–N амид), 1683 (СО амид), 1703 (СО), 2820 (СОМе), 3392 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.12 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH₃); 1.67 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6-CH_{2B}); 1.85 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH_{2B}); 1.96–2.00 (1H, м, 12-CH_{2B}); 2.04–2.06 (1H, м, 15-CH_{2B}); 2.07 (1H, д, д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.16–2.22 (2H, м, 2-CH_{2B}, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH₃C(O)); 2.23–2.33 (2H, м, 2-CH_{2A}, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH_{2A}, 5-CH); 2.44–2.54 (3H, м, 12,21-CH_{2A}, 19-CH_{2B}); 2.54–2.62 (2H, м, 21-CH_{2B}, OH); 2.69 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH_{2A}); 2.76 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH_{2A}); 2.81 (3H, с, CH₃ пиримидин); 3.01 (1H, с, 17-CH); 3.19 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.27–3.33 (2H, м, 16-CH, OH); 3.29 (3H, с, 1-OCH₃); 3.30 (3H, с, 16-OCH₃); 3.40 (3H, с, 14-OCH₃); 3.43 (1H, д, $J = 4.7$, 14-CH); 3.60 (1H, д, $J = 11.4$, 19-CH_{2A}); 3.36–3.41 (1H, уш. с, OH); 3.87 (3H, с, CH₃OAr); 7.01 (2H, д, $J = 8.9$, H-3",5"); 7.75 (1H, с, H-12"); 8.08 (2H, д, $J = 8.9$, H-2",6"); 8.22 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.1$, H-4"); 8.73 (1H, д, $J = 2.1$, H-6"); 8.82 (1H, д, $J = 8.8$, H-3"); 11.15 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4 (22-CH₃); 24.0 (6-CH₂); 25.5 (CH₃C(O)); 26.0 (12-CH₂); 26.3 (CH₃ пиримидин); 26.6 (2-CH₂); 31.7 (3-CH₂); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH₂); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH₂); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.2 (CH₃OAr) 55.3 (19-CH₂); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 108.3 (C-12"); 114.1 (C-3",5"); 115.9 (C-1"); 120.3 (C-3"); 128.6 (C-2",6"); 129.6 (C-1"); 129.9 (C-6"); 131.2 (C-5"); 132.6 (C-4"); 143.1 (C-2"); 161.6 (C-7"); 162.6 (C-11"); 164.2 (C-4"); 166.9 (ArCOO); 168.3 (C-9"); 169.1 (CH₃C(O)NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 782 (1), 751 (5), 558 (2), 437 (4), 412 (19), 411 (13), 410 (58), 405 (33), 392 (23), 376 (100), 335 (33), 44 (28). Найдено, m/z : 751.3706 [M–OCH₃]⁺. C₄₄H₅₄N₄O₉. Вычислено, m/z : 751.3705.

Получение (8,9-дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)бензоатов 15–17, 20–22 (общая методика). К раствору 0.36 ммоль алкинонов **5**, **6** в 6 мл *i*-PrOH добавляют 0.51 ммоль соответствующего амида или амидиновой соли **12–14**, **18**, **19** и 0.8 мл (1.1 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивают в течение 8 ч при кипячении и охлаждают до комнатной температуры. Затем реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 15 мл CHCl₃. Полученный раствор промывают водой (3 × 10 мл) и сушат над Na₂SO₄. Осушитель отфильтровывают, растворитель отгоняют при пониженном давлении. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl₃–EtOH, градиент от 100:0 до 100:5. Фракции с R_f 0.4 (CHCl₃–EtOH, 20:1) объединяют, растворитель упаривают при пониженном давлении.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-2-ацетиламино-5-[2-фенил-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]бензоат (15). Выход 310 мг (85%), желтый аморфный порошок, т. пл. 161.3 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 837 (C–ОМе при C-1,14,16), 1227 (CF), 1533 (C–N в цикле), 1591 (C–N амид), 1686 (СО амид), 1703 (СО), 2820 (СОМе), 3394 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.15 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH₃); 1.71 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6-CH_{2B}); 1.92 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH_{2B}); 1.95–2.06 (2H, м, 12,15-CH_{2B}); 2.11 (1H, д, д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.15–2.22 (2H, м, 2-CH_{2B}, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH₃C(O)); 2.26–2.34 (2H, м, 2-CH_{2A}, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH_{2A}, 5-CH); 2.44–2.71 (6H, м, 3,12,21-CH_{2A}, 19,21-CH_{2B}, OH); 2.84 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH_{2A}); 3.04 (1H, с, 17-CH); 3.20 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.26–3.34 (1H, м, 16-CH); 3.29 (3H, с, 1-OCH₃); 3.30 (3H, с, 16-OCH₃); 3.41 (3H, с, 14-OCH₃); 3.44 (1H, д, $J = 4.7$, 14-CH); 3.51 (1H, с, OH); 3.61 (1H, д, $J = 11.4$, 19-CH_{2A}); 7.21 (2H, т, $J = 8.6$, H-3", 5"); 7.46–7.57 (3H, м, H-3",4",5"); 7.83 (1H, с, H-12"); 8.25 (2H, д, д, $J = 8.6$, $J = 5.4$, H-2",6"); 8.32 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.1$, H-4"); 8.64 (2H, д, $J = 7.3$, H-2",6"); 8.84 (1H, д, $J = 8.8$, H-3"); 8.90 (1H, д, $J = 2.1$, H-6"); 11.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22-CH₃); 24.0 (6-CH₂); 25.5 (CH₃C(O)); 26.0 (12-CH₂); 26.6 (2-CH₂); 31.7 (3-CH₂); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH₂); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH₂); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH₂); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 108.6 (C-12"); 115.7 (д, $J_{CF} = 21.6$, C-3",5"); 115.8 (C-1"); 120.2 (C-3"); 128.2 (C-3",5"); 128.3 (C-2",6"); 129.1 (д, $J_{CF} = 8.6$, C-2",6"); 129.9 (C-6"); 130.5 (C-4"); 130.7 (C-5"); 132.4 (C-4"); 133.3 (д, $J_{CF} = 2.9$, C-1"); 137.7 (C-1"); 143.4 (C-2"); 162.7 (C-7"); 163.3 (C-11"); 164.2 (C-9"); 164.4 (д, $J_{CF} = 251.4$, C-4"); 166.8 (ArCOO); 169.0 (CH₃C(O)NH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 832 (1), 801 (3), 783 (2), 771 (3), 455 (5), 428 (17), 427 (43), 410 (14), 409 (30), 405 (25), 392 (16), 385 (59), 376 (100), 340 (19), 43 (47). Найдено, m/z : 801.3661 [M–OCH₃]⁺. C₄₈H₅₃FN₄O₈. Вычислено, m/z : 801.3660.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-2-ацетиламино-5-[2-(4-нитрофенил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]бензоат (16). Выход 130 мг (67%), желтый аморфный порошок, т. пл. 169.8 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 840 (C–ОМе при C-1,14,16), 1228 (CF), 1342 (ArNO₂), 1522 (ArNO₂), 1578 (C–N амид), 1686 (СО амид), 1703 (СО), 2820 (СОМе), 3392 (NH). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 7.1$, 22-CH₃); 1.73–1.84 (2H, м, 3,6-CH_{2B}); 1.95–2.09 (2H, м, 12,15-CH_{2B}); 2.12 (1H, д, д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10-CH); 2.16–2.35 (3H, м, 2-CH_{2B}, 2-CH_{2A}, 7-CH); 2.27 (3H, с, CH₃C(O)); 2.35–2.68 (8H, м, 12,15,21-CH_{2A}, 19,21-CH_{2B}, 5,13-CH, OH); 2.78 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3-CH_{2A}); 2.93 (1H, д, д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6-CH_{2A}); 3.05 (1H, с, 17-CH); 3.20 (1H, д, д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1-CH); 3.26–3.35 (1H, м, 16-CH); 3.30 (3H, с, 1-OCH₃); 3.32 (3H, с, 16-OCH₃); 3.43 (3H, с, 14-OCH₃); 3.44–3.48 (2H, м, $J = 4.7$, 14-CH, OH); 3.70 (1H, д, $J = 11.4$, 19-CH_{2A}); 7.24 (2H, т, $J = 8.5$, H-3",5"); 7.94 (1H, с, H-12"); 8.22–8.29 (3H, м, H-2",6",4"); 8.48 (2H, д, H-2",6"); 8.81 (2H, д, H-3",5"); 8.88 (1H, д, $J = 8.8$, H-3"); 9.03 (1H, д, $J = 2.1$,

H-6'); 11.25 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22- CH_3); 24.0 (6- CH_2); 25.5 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 26.0 (12- CH_2); 26.6 (2- CH_2); 31.7 (3- CH_2); 36.1 (13- CH); 44.7 (15- CH_2); 47.4 (7- CH); 48.9 (5- CH); 48.8 (21- CH_2); 49.6 (10- CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19- CH_2); 56.0 (16- OCH_3); 56.4 (1- OCH_3); 57.8 (14- OCH_3); 61.4 (17- CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16- CH); 83.9 (1- CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14- CH); 109.3 (C-12'); 115.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$, C-3'',5''); 116.0 (C-1'); 120.2 (C-3'); 123.6 (C-3'',5''); 130.0 (C-2'',6''); 128.1 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.8$, C-2'',6''); 129.8 (C-5'); 130.2 (C-6'); 132.0 (C-4'); 132.7 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$, C-1''); 143.3 (C-2'); 143.7 (C-1'''); 149.2 (C-4'''); 162.0 (C-7'); 162.7 (C-11'); 163.7 (C-9'); 164.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 252.2$, C-4''); 166.9 (ArCOO); 169.1 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 877 (1), 846 (3), 577 (2), 576 (2), 410 (6), 405 (6), 392 (15), 376 (100), 374 (8), 360 (5), 348 (5), 91 (2), 41 (2). Найдено, m/z : 846.3512 [$\text{M}-\text{OCH}_3$] $^+$. $\text{C}_{48}\text{H}_{52}\text{FN}_5\text{O}_{10}$. Вычислено, m/z : 846.3511.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-4 β -ил)-2-ацетиламино-5-[2-(3-метоксифенил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]бензоат (17). Выход 230 мг (85%), желтый аморфный порошок, т. пл. 159.2 °C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 837 (C–OMe), 1230 (CF), 1265 (CH_3OAr), 1533 (C–N в цикле), 1595 (C–N амид), 1686 (CO амид), 1705 (CO), 2821 (C–OMe при C-1,14,16), 3394 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.14 (3H, т, $J = 7.1$, 22- CH_3); 1.70 (1H, д. д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6- $\text{CH}_2\beta$); 1.92 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3- $\text{CH}_2\beta$); 1.94–2.06 (2H, м, 12,15- $\text{CH}_2\beta$); 2.11 (1H, д. д, $J = 12.4$, $J = 4.4$, 10- CH); 2.26 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 2.17–2.69 (12H, м, 2,3,12,15,21- $\text{CH}_2\alpha$, 2,19,21- $\text{CH}_2\beta$, 5,7,13- CH , OH); 2.81 (1H, д. д, $J = 14.8$, $J = 7.4$, 6- $\text{CH}_2\alpha$); 3.03 (1H, с, 17- CH); 3.20 (1H, д. д, $J = 10.2$, $J = 7.1$, 1- CH); 3.26–3.34 (1H, м, 16- CH); 3.29 (3H, с, 1- OCH_3); 3.30 (3H, с, 16- OCH_3); 3.41 (3H, с, 14- OCH_3); 3.44 (1H, д, $J = 4.7$, 14- CH); 3.55 (1H, с, OH); 3.60 (1H, д, $J = 11.4$, 19- $\text{CH}_2\alpha$); 3.93 (3H, с, CH_3OAr); 7.05 (1H, д. д, $J = 8.1$, $J = 2.6$, H-4''); 7.22 (2H, т, $J = 8.6$, H-3'',5''); 7.47 (1H, т, $J = 8.6$, H-5''); 7.86 (1H, с, H-12'); 8.20 (1H, д. д, $J = 2.6$, $J = 1.5$, H-2''); 8.23–8.28 (3H, м, H-2'',6'',6''); 8.36 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 2.2$, H-4'); 8.84–8.87 (2H, м, H-3',6'); 11.18 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22- CH_3); 24.0 (6- CH_2); 25.5 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 26.0 (12- CH_2); 26.6 (2- CH_2); 31.7 (3- CH_2); 36.1 (13- CH); 44.7 (15- CH_2); 47.4 (7- CH); 48.4 (5- CH); 48.8 (21- CH_2); 49.6 (10- CH); 50.8 (C-11); 55.3 (CH_3OAr); 55.4 (19- CH_2); 56.0 (16- OCH_3); 56.4 (1- OCH_3); 57.8 (14- OCH_3); 61.4 (17- CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16- CH); 83.9 (1- CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14- CH); 109.0 (C-12'); 115.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, C-3'',5''); 116.2 (C-1'); 120.1 (C-3'); 123.2 (C-5''); 129.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$, C-2'',6''); 129.9 (C-5'); 130.4 (C-6'); 131.8 (C-4'); 133.0 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1''); 133.3 (C-1'''); 135.7 (C-6''); 143.8 (C-2'); 149.8 (C-2''); 150.7 (C-4''); 162.4 (C-7'); 162.5 (C-11'); 163.7 (C-1''); 164.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 251.9$, C-4''); 167.1 (ArCOO); 169.1 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 833 (1), 814 (1), 802 (2), 801 (2), 772 (2), 456 (2), 428 (4), 411 (5), 410 (15), 405 (9), 377 (23), 376 (100), 346 (8), 71 (3). Найдено, m/z : 802.3605 [$\text{M}-\text{OCH}_3$] $^+$. $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{FN}_5\text{O}_8$. Вычислено, m/z : 802.3610.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-4 β -ил)-2-ацетиламино-5-[2-(пиридин-3-ил)-6-(4-фторфенил)пиримидин-4-ил]бензоат (20). Выход

310 мг (87%), желтый аморфный порошок, т. пл. 162.2 °C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 839 (C–OMe при C-1,14,16), 1227 (CF), 1585 (C–N амид), 1684 (CO амид), 1705 (CO), 2820 (COMe), 3392 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $J = 7.1$, 22- CH_3); 1.71 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3- $\text{CH}_2\beta$); 1.88 (1H, д. д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6- $\text{CH}_2\beta$); 1.95–2.06 (1H, м, 12- $\text{CH}_2\beta$); 2.09–2.17 (2H, м, 15- CH_β , 10- CH); 2.27 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 2.17–2.65 (10H, м, 2,12,15,21- $\text{CH}_2\alpha$, 2,19,21- $\text{CH}_2\beta$, 5,7,13- CH); 2.89 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3- $\text{CH}_2\alpha$); 2.96 (1H, уш. с, 6- $\text{CH}_2\alpha$); 2.97 (1H, с, OH); 3.07 (1H, с, 17- CH); 3.16–3.36 (1H, м, 1,16- CH); 3.30 (3H, с, 1- OCH_3); 3.31 (3H, с, 16- OCH_3); 3.50 (3H, с, 14- OCH_3); 3.48–3.51 (1H, м, 14- CH); 3.71 (1H, д, $J = 11.4$, 19- $\text{CH}_2\alpha$); 5.35 (1H, уш. с, OH); 7.23 (2H, т, $J = 8.6$, H-3'',5''); 7.45 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 4.8$, H-5''), 7.97 (1H, с, H-12'); 8.20–8.29 (3H, м, H-2'',6'',4'); 8.68 (1H, д. д, $J = 1.5$, $J = 4.8$, H-6''); 8.85–8.91 (2H, м, H-3',4''); 9.25 (1H, д, $J = 2.2$, H-6'); 9.93 (1H, д, $J = 1.5$, H-2''); 11.28 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 13.4 (22- CH_3); 24.5 (6- CH_2); 25.5 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 26.2 (12- CH_2); 26.6 (2- CH_2); 31.7 (3- CH_2); 36.8 (13- CH); 44.4 (15- CH_2); 48.0 (7- CH); 48.9 (21- CH_2); 49.2 (5- CH); 50.5 (10- CH); 50.9 (C-11); 55.3 (19- CH_2); 56.0 (16- OCH_3); 56.4 (1- OCH_3); 57.8 (14- OCH_3); 61.4 (17- CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16- CH); 83.9 (1- CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14- CH); 109.0 (C-12'); 115.9 (д, $^2J_{\text{CF}} = 21.6$, C-3'',5''); 116.2 (C-1'); 120.1 (C-3'); 123.2 (C-5''); 129.2 (д, $^3J_{\text{CF}} = 8.9$, C-2'',6''); 129.9 (C-5'); 130.4 (C-6'); 131.8 (C-4'); 133.0 (д, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-1''); 133.3 (C-1'''); 135.7 (C-6''); 143.8 (C-2'); 149.8 (C-2''); 150.7 (C-4''); 162.4 (C-7'); 162.5 (C-11'); 163.7 (C-1''); 164.6 (д, $^1J_{\text{CF}} = 251.9$, C-4''); 167.1 (ArCOO); 169.1 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{NH}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 833 (1), 814 (1), 802 (2), 801 (2), 772 (2), 456 (2), 428 (4), 411 (5), 410 (15), 405 (9), 377 (23), 376 (100), 346 (8), 71 (3). Найдено, m/z : 802.3605 [$\text{M}-\text{OCH}_3$] $^+$. $\text{C}_{47}\text{H}_{52}\text{FN}_5\text{O}_8$. Вычислено, m/z : 802.3610.

(8,9-Дигидрокси-1 α ,14 α ,16 β -триметокси-20-этил-аконитан-4 β -ил)-2-ацетиламино-5-[6-(4-метоксифенил)-2-(пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]бензоат (21). Выход 60 мг (70%), желтый аморфный порошок, т. пл. 141.4 °C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 708 (Py), 835 (C–OMe при C-1,14,16), 1027 (CH_3OAr), 1253 (CH_3OAr), 1587 (C–N амид), 1683 (CO амид), 1703 (CO), 2818 (COMe), 3390 (NH). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.13 (3H, т, $J = 7.1$, 22- CH_3); 1.71 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3- $\text{CH}_2\beta$); 1.88 (1H, д. д, $J = 14.8$, $J = 8.3$, 6- $\text{CH}_2\beta$); 1.95–2.06 (1H, м, 12- $\text{CH}_2\beta$); 2.09–2.17 (2H, м, 15- CH_β , 10- CH); 2.27 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 2.17–2.65 (10H, м, 2,12,15,21- $\text{CH}_2\alpha$, 2,19,21- $\text{CH}_2\beta$, 7,5,13- CH); 2.89 (1H, уш. т, $J = 12.5$, 3- $\text{CH}_2\alpha$); 2.96 (1H, уш. с, 6- $\text{CH}_2\alpha$); 3.07 (1H, с, 17- CH); 3.16–3.36 (3H, м, 1,16- CH , OH); 3.30 (3H, с, 1- OCH_3); 3.31 (3H, с, 16- OCH_3); 3.50 (3H, с, 14- OCH_3); 3.48–3.51 (1H, м, 14- CH); 3.71 (1H, д, $J = 11.4$, 19- $\text{CH}_2\alpha$); 3.88 (3H, с, CH_3OAr); 7.03 (2H, д, $J = 8.9$, H-3'',5''); 7.43 (1H, д. д, $J = 7.8$, $J = 4.8$, H-5''), 7.93 (1H, с, H-12'); 8.21 (3H, д, $J = 8.9$, H-2'',6'',4'); 8.66 (1H, д. д, $J = 4.8$, $J = 1.5$, H-6''); 8.84 (1H, д, $J = 8.9$, H-3'); 8.88 (1H, д. т, $J = 7.8$, $J = 1.5$, $J = 1.5$, H-4''); 9.21 (1H, д, $J = 2.2$, H-6'); 9.91 (1H, д, $J = 1.5$, H-2''), 11.25 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.4 (22- CH_3); 24.5 (6- CH_2); 25.5 ($\text{CH}_3\text{C}(\text{O})$); 26.2 (12- CH_2); 26.6 (2- CH_2); 31.7 (3- CH_2); 36.8 (13- CH); 44.4 (15- CH_2); 48.0

(7-CH); 48.9 (21-CH₂); 49.2 (5-CH); 50.5 (10-CH); 50.9 (C-11); 55.3 (19-CH₂); 55.3 (CH₃OAr); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 108.5 (C-12'); 114.2 (C-3'',5''); 116.2 (C-1''); 120.1 (C-3''); 123.2 (C-5'''); 128.7 (C-2'',6''); 129.3 (C-1'''); 130.2 (C-5''); 130.4 (C-6''); 131.8 (C-4''); 133.6 (C-1'''); 135.7 (C-6'''); 143.6 (C-2''); 149.8 (C-2'''); 150.6 (C-4'''); 162.0 (C-7''); 162.1 (C-11''); 162.2 (C-4'''); 164.3 (C-1'''); 167.2 (ArCOO); 169.2 (CH₃C(O)NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 787 (2), 785 (2), 454 (5), 440 (85), 422 (50), 399 (23), 398 (100), 380 (46), 354 (61), 43 (26). Найдено, *m/z*: 787.3700 [M-AcNH]⁺. C₄₈H₅₅N₅O₉. Вычислено, *m/z*: 787.3702.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-2-ацетиламино-5-[6-(4-фторфенил)-2,2'-бипиримидин-4-ил]бензоат (22). Выход 320 мг (88%), желтый аморфный порошок, т. пл. 185.3 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 841 (C-OМе при C-1,14,16), 1229 (CF), 1531 (C-N в цикле), 1583 (C-N амид), 1686 (CO амид), 1705 (CO), 2820 (COMe), 3394 (NH). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.1, 22-CH₃); 1.64–1.74 (1H, м, 6-CH_{2B}); 1.87 (1H, уш. т, *J* = 12.5, 3-CH_{2B}); 1.98–1.99 (1H, м, 12-CH_{2B}); 2.00–2.08 (1H, м, 15-CH_{2B}); 2.10 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 10-CH); 2.15–2.22 (2H, м, 2-CH_{2B}, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH₃C(O)); 2.23–2.33 (2H, м, 2-CH_{2A}, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH_{2A}, 5-CH); 2.44–2.54 (3H, м, 12,21-CH_{2A}, 19-CH_{2B}); 2.54–2.62 (2H, м, 21-CH_{2B}, OH); 2.69 (1H, уш. т, *J* = 12.5, 3-CH_{2A}); 2.76 (1H, д. д, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 6-CH_{2A}); 3.01 (1H, с, 17-CH); 3.19 (1H, д. д, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1-CH); 3.27–3.33 (2H, м, 16-CH, OH); 3.29 (3H, с, 1-OCH₃); 3.30 (3H, с, 16-OCH₃); 3.40 (3H, с, 14-OCH₃); 3.43 (1H, д, *J* = 4.7, 14-CH); 3.46 (1H, с, OH); 3.61 (1H, д, *J* = 11.4, 19-CH_{2A}); 7.21 (2H, т, *J* = 8.8, H-3'',5''); 7.44 (1H, т, *J* = 4.8, H-4'''), 8.07 (1H, с, H-12''); 8.26 (2H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 5.3, H-2'',6''); 8.43 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.2, H-4''); 8.83 (1H, д, *J* = 2.2, H-6''); 8.87 (1H, д, *J* = 8.9, H-3''); 9.06 (2H, д, *J* = 4.8, H-3''',5'''); 11.17 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (22-CH₃); 24.0 (6-CH₂); 25.5 (CH₃C(O)); 26.0 (12-CH₂); 26.6 (2-CH₂); 31.7 (3-CH₂); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH₂); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH₂); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH₂); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 111.6 (C-12''); 115.9 (д, ²*J*_{CF} = 21.7, C-3'',5''); 116.0 (C-1''); 120.5 (C-3''); 121.0 (C-4'''); 129.6 (д, ³*J*_{CF} = 8.7, C-2'',6''); 130.3 (C-6''); 130.5 (C-5''); 133.0 (д, ⁴*J*_{CF} = 2.9, C-1''); 133.2 (C-4''); 143.7 (C-2''); 157.8 (C-3''',5'''); 163.2 (C-7''); 163.4 (C-11''); 164.2 (C-1'''); 164.6 (д, ¹*J*_{CF} = 251.0, C-4''); 164.8 (C-9''); 166.9 (ArCOO); 169.0 (CH₃C(O)NH). Найдено, *m/z*: 834.3752 [M]⁺. C₄₆H₅₁FN₆O₈. Вычислено, *m/z*: 834.3754.

Получение (8,9-дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)бензоатов 23, 24 (общая методика). В токе аргона в колбу последовательно загружают 1.7 мг (0.0025 ммоль) Pd(PPh₃)₂Cl₂, 1 мг (0.005 ммоль) CuI, 1 мг (0.0035 ммоль) PPh₃, 1.5 мл PhH, при перемешивании добавляют 100 мг (1 ммоль) Et₃N и 66 мг (0.3 ммоль) свежеприготовленного хлорангидрида 4-бромбензойной кислоты **25** в 1 мл PhH.

Полученную смесь перемешивают при нагревании (температура бани 65 °С) в атмосфере аргона. К смеси в течение 1 ч прикапывают раствор 150 мг (0.25 ммоль) 5'-этиниллапаконитина **2** в 2.5 мл PhH. Нагревание продолжают в течение 7 ч в инертной атмосфере, затем растворитель отгоняют при пониженном давлении. К сухому остатку добавляют 3 мл MeCN, 0.35 ммоль гидрохлорида ацетамида **7** (или карбоната гуанидина **8**) и 58 мг (0.55 моль) Na₂CO₃. Реакционную смесь перемешивают при кипячении в течение 8 ч. Осадок отфильтровывают и промывают CHCl₃. Маточный раствор упаривают при пониженном давлении, добавляют 5 мл CHCl₃, отгоняют следы растворителей, остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле, элюент CHCl₃-EtOH, градиент от 100:0 до 100:5. Фракции с *R*_f 0.4 (CHCl₃-EtOH, 20:1) объединяют, растворитель отгоняют при пониженном давлении.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-2-ацетиламино-5-[6-(4-бромфенил)-2-метилпиримидин-4-ил]бензоат (23). Выход 140 мг (70%), желтый аморфный порошок, т. пл. 153.1 °С (с разл.). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 831 (C-OМе при C-1,14,16), 1537 (C-N в цикле), 1589 (C-N амид), 1685 (CO амид), 1705 (CO), 2820 (COMe), 3394 (NH). Спектр ЯМР ¹H, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.1, 22-CH₃); 1.66 (1H, д. д, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 6-CH_{2B}); 1.85 (1H, уш. т, *J* = 12.5, 3-CH_{2B}); 1.98–1.99 (1H, м, 12-CH_{2B}); 2.00–2.08 (1H, м, 15-CH_{2B}); 2.10 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 10-CH); 2.15–2.22 (2H, м, 2-CH_{2B}, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH₃C(O)); 2.26–2.33 (2H, м, 2-CH_{2A}, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH_{2A}, 5-CH); 2.44–2.54 (3H, м, 12,21-CH_{2A}, 19-CH_{2B}); 2.54–2.62 (2H, м, 21-CH_{2B}, OH); 2.69 (1H, уш. т, *J* = 12.5, CH₂-3α); 2.76 (1H, д. д, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 6-CH_{2A}); 2.81 (3H, с, CH₃ пиримидин); 3.01 (1H, с, 17-CH); 3.19 (1H, д. д, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1-CH); 3.27–3.33 (1H, м, 16-CH); 3.29 (3H, с, 1-OCH₃); 3.30 (3H, с, 16-OCH₃); 3.40 (3H, с, 14-OCH₃); 3.43 (1H, д, *J* = 4.7, 14-CH); 3.53 (1H, с, OH); 3.60 (1H, д, *J* = 11.4, 19-CH_{2A}); 7.62 (2H, д, *J* = 8.5, H-3'',5''); 7.76 (1H, с, H-12''); 7.98 (2H, д, *J* = 8.5, H-2'',6''); 8.22 (1H, д. д, *J* = 8.8, *J* = 2.2, C-4''); 8.72 (1H, д, *J* = 2.2, H-6''); 8.82 (1H, д, *J* = 8.8, H-3''); 11.11 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, *δ*, м. д. (*J*, Гц): 13.4 (22-CH₃); 24.0 (6-CH₂); 25.5 (CH₃C(O)); 26.0 (12-CH₂); 26.3 (CH₃ пиримидин); 26.6 (2-CH₂); 31.7 (3-CH₂); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH₂); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH₂); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH₂); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 108.8 (C-12''); 116.0 (C-1''); 120.4 (C-3''); 125.2 (C-4''); 128.7 (C-2'',6''); 130.1 (C-6''); 130.9 (C-5''); 132.0 (C-3'',5''); 132.6 (C-4''); 136.2 (C-1''); 143.4 (C-2''); 163.2 (C-7''); 163.5 (C-11''); 166.9 (ArCOO); 168.6 (C-9''); 169.0 (CH₃C(O)NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 830 (1), 799 (2), 577 (2), 576 (2), 456 (3), 427 (13), 425 (13), 410 (14), 409 (12), 405 (17), 392 (16), 377 (25), 376 (100), 374 (17), 43 (11). Найдено, *m/z*: 799.2705 [M-OCH₃]⁺. C₄₃H₅₁BrN₄O₈. Вычислено, *m/z*: 799.2701.

(8,9-Дигидрокси-1α,14α,16β-триметокси-20-этилаконитан-4β-ил)-5-[2-амино-6-(4-бромфенил)пиримидин-4-ил]-2-ацетиламинобензоат (24). Выход 150 мг (75%), желтый аморфный порошок, т. пл. 164.8 °С

(с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 818 (C–OMe при C-1,14,16), 1539 (C–N в цикле), 1591 (C–N амид), 1684 (CO амид), 1703 (CO), 2818 (COMe), 3388 (NH), 3500 (NH₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.12 (3H, т, *J* = 7.1, 22-CH₃); 1.67 (1H, д. д, *J* = 14.8, *J* = 8.3, 6-CH_{2B}); 1.84 (1H, уш. т, *J* = 12.5, 3-CH_{2B}); 1.91–1.99 (1H, м, 12-CH_{2B}); 2.05–2.09 (1H, м, 15-CH_{2B}); 2.10 (1H, д. д, *J* = 12.4, *J* = 4.4, 10-CH); 2.15–2.22 (2H, м, 2-CH_{2B}, 7-CH); 2.25 (3H, с, CH₃C(O)); 2.23–2.33 (2H, м, 2-CH_{2A}, 13-CH); 2.34–2.44 (2H, м, 15-CH_{2A}, 5-CH); 2.44–2.54 (3H, м, 12,21-CH_{2A}, 19-CH_{2B}); 2.54–2.62 (2H, м, 21-CH_{2B}, OH); 2.69 (1H, уш. т, *J* = 12.5, 3-CH_{2A}); 2.76 (1H, д. д, *J* = 14.8, *J* = 7.4, 6-CH_{2A}); 3.01 (1H, с, 17-CH); 3.19 (1H, д. д, *J* = 10.2, *J* = 7.1, 1-CH); 3.27–3.33 (1H, м, 16-CH); 3.29 (3H, с, 1-OCH₃); 3.30 (3H, с, 16-OCH₃); 3.40 (3H, с, 14-OCH₃); 3.43 (1H, д, *J* = 4.7, 14-CH); 3.55 (1H, уш. с, OH); 3.61 (1H, д, *J* = 11.4, 19-CH_{2A}); 5.22 (2H, с, NH₂); 7.34 (1H, с, H-12''); 7.60 (2H, д, *J* = 8.6, H-3'',5''); 7.91 (2H, д, *J* = 8.6, H-2'',6''); 8.15 (1H, д. д, *J* = 8.9, *J* = 2.2, H-4''); 8.63 (1H, д, *J* = 2.2, H-6''); 8.80 (1H, д, *J* = 8.8, H-3''); 11.14 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 13.4 (22-CH₃); 24.0 (6-CH₂); 25.5 (CH₃C(O)); 26.0 (12-CH₂); 26.6 (2-CH₂); 31.7 (3-CH₂); 36.1 (13-CH); 44.7 (15-CH₂); 47.4 (7-CH); 48.4 (5-CH); 48.8 (21-CH₂); 49.6 (10-CH); 50.8 (C-11); 55.3 (19-CH₂); 56.0 (16-OCH₃); 56.4 (1-OCH₃); 57.8 (14-OCH₃); 61.4 (17-CH); 75.4 (C-8); 78.4 (C-9); 82.7 (16-CH); 83.9 (1-CH); 85.0 (C-4); 89.9 (14-CH); 102.9 (C-12''); 115.8 (C-1''); 120.1 (C-3''); 124.8 (C-4''); 128.5 (C-2'',6''); 129.8 (C-6''); 131.0 (C-5''); 131.7 (C-3'',5''); 132.6 (C-4''); 136.3 (C-1''); 143.1 (C-2''); 163.4 (C-7''); 164.5 (C-11''); 164.8 (C-9''); 166.9 (ArCOO); 169.0 (CH₃C(O)NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 831 (1), 800 (3), 555 (2), 479 (2), 456 (3), 440 (7), 428 (23), 384 (25), 376 (100), 366 (10), 340 (5), 43 (6). Найдено, *m/z*: 800.2666 [M–OCH₃]⁺. C₄₂H₅₀BrN₅O₈. Вычислено, *m/z*: 800.2653.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00361).

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом исследовательском центре коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

- (a) Wang, F.-P.; Chen, Q.-H.; Liu, X.-Y. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 529. (b) Hamlin, A. M.; Kisunzu, J. K.; Sarpong, R. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1846. (c) Liu, X.-Y.; Qin, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 1010. (d) Liang, X.; Gao, Y.; Luan, S. *RSC Adv.* **2018**, *8*, 23937. (e) Pereira, F. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2017**, *14*, 304.
- (a) Dzhakhangirov, F. N.; Sultankhodzhaev, M. N.; Tashkhodzhaev, B.; Salimov, B. T. *Chem. Nat. Compd.* **1997**, *33*, 190. (b) Yunusov, M. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2011**, *60*, 633. [*Иzv. AN, Ser. khim.* **2011**, 620.]
- Gutsier, U. T.; Friese, J.; Heubach, J. F.; Matthiesen, T.; Selve, N.; Wilffert, B.; Gleitz, J. *Arch. Pharmacol.* **1998**, *357*, 39.

- (a) Bryzgalov, A. O.; Romanov, V. E.; Tolstikova, T. G.; Shults, E. E. *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* **2013**, *11*, 211. (b) Bryzgalov, A. O.; Tolstikova, T. G.; Shults, E. E.; Petrova, K. O. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2018**, *18*, 345.
- (a) Hulsman, N.; Medema, J. P.; Bos, C.; Jongejan, A.; Leurs, R.; Smit, M. J.; de Esch, I. J.; Richel, D.; Wijtmans, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2424. (b) Elshemy, H. A. H.; Zaki, M. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 1066. (c) Tiwari, S. V.; Seijas, J. A.; Vazquez-Tato, M. P.; Sarkate, A. P.; Karnik, K. S.; Nikalje, A. P. G. *Molecules* **2018**, *23*, 440.
- (a) Chai, B.; Wang, S.; Yu, W.; Li, H.; Song, C.; Xu, Y.; Liu, C.; Chang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 3505. (b) Galal, S. A.; Khatlab, M.; Shouman, S. A.; Ramadan, R.; Kandil, O. M.; Kandil, O. M.; Tabll, A.; El Abd, Y. S.; El-Shenawy, R.; Attia, Y. M.; El-Rashedy, A. A.; El Diwani, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *146*, 687. (c) Wang, Y.; Chen, Y.; Cheng, X.; Zhang, K.; Wang, H.; Liu, B.; Wang, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 3491.
- (a) Undare, S. S.; Valekar, N. J.; Patravale, A. A.; Jamale, D. K.; Vibhute, S. S.; Walekar, L. S.; Kolekar, G. B.; Deshmukh, M. B.; Anbhule, P. V. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 4373. (b) Li, H.; Huang, Y.; Cheng, J.; Zhang, L.; Mao, F.; Zhu, J.; Sheng, C.; Li, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 4375.
- (a) Lan, Y.; Chen, Y.; Cao, X.; Zhang, J.; Wang, J.; Xu, X.; Qiu, Y.; Zhang, T.; Liu, X.; Liu, B.-F.; Zhang, G. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10404. (b) Bhat, K. I.; Kumar, A.; Nisar, M.; Kumar, P. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 3458.
- (a) Shipe, W. D.; Sharik, S. S.; Barrow, J. C.; McGaughey, G. D.; Theberge, C. R.; Uslaner, J. M.; Yan, Y.; Renger, J. J.; Smith, S. M.; Coleman, P. J.; Cox, C. D. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 7888. (b) Rehman, T. U.; Khan, I. U.; Ashraf, M.; Tarazi, H.; Riaz, S.; Yar, M. *Arch. Pharm.* **2017**, *350*, e1600304. (c) Kumar, B.; Kumar, M.; Dwivedi, A. R.; Kumar, V. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 705.
- (a) Willy, B.; Müller, T. J. J. *ARKIVOC* **2008**, (i), 195. (b) Levi, L.; Müller, T. J. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2825.
- Osadchii, S. A.; Shul'ts, E. E.; Polukhina, E. V.; Vasil'ev, V. G.; Tolstikov, G. A. *Dokl. Chem.* **2007**, *416*, 251. [*Докл. АН* **2007**, *416*, 769.]
- Karpov, A. S.; Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451.
- Sorrenti, V.; Pittala, V.; Romeo, G.; Amata, E.; Dichiaro, M.; Marrazzo, A.; Turnaturi, R.; Prezzavento, O.; Barbagallo, I.; Vanella, L.; Rescifina, A.; Floresta, G.; Tibullo, D.; Di Raimondo, F.; Intagliata, S.; Salerno, L. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *158*, 937.
- Pedersen, J.; Hedegaard, E. R.; Simonsen, U.; Krueger, M.; Infanger, M.; Grimm, D. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2018**, *123*, 392.
- Pankrushina, N. A.; Nikitina, I. A.; Anferova, N. V.; Osadchii, S. A.; Shakirov, M. M.; Shults, E. E.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 2490. [*Иzv. AN, Ser. khim.* **2003**, 2354.]
- Medwid, J. B.; Paul, R.; Baker, J. S.; Brockman, J. A.; Du, M. T.; Hallett, W. A.; Hanifin, J. W.; Hardy, R. A., Jr.; Tarrant, M. E.; Torley, L. W.; Wrenn, S. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1230.
- Lepri, S.; Goracci, L.; Valeri, A.; Cruciani, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *121*, 658.
- Du, X.-J.; Bian, Q.; Wang, H.-X.; Yu, S.-J.; Kou, J.-J.; Wang, Z.-P.; Li, Z.-M.; Zhao, W.-G. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5427.
- Джемилев, У. М.; Поподько, Н. Р.; Козлова, Е. В. *Металлокомплексный катализ в органическом синтезе*; Джемилев, У. М., Ред.; Химия: Москва, 1999, с. 104.