

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

На правах рукописи

Моисеева Александра Андреевна

**РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ
ГИБРИДНЫХ МОЛЕКУЛ С ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ**

1.4.8 – Химия элементоорганических соединений

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научные руководители:
с. н. с., к. х. н. О.И. Артюшин
проф., д. х. н. В.К. Брель

Москва – 2021

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
1. Стратегия и основные направления химической модификации антрациклиновых антибиотиков (литературный обзор)	8
1.1 Классификация, механизм действия и побочные эффекты использования антрациклиновых антибиотиков	8
1.2 Три направления модификации структуры антрациклиновых антибиотиков	14
1.3 Реакции с участием хинонового блока молекулы антрациклинов (I путь модификации).....	15
1.4 Реакции с участием карбонильной или α -гидроксикетонной групп (II путь модификации).....	16
1.5 Функционализация даунозаминного фрагмента антрациклинов (III путь модификации).....	21
2. Обсуждение результатов	35
2.1 Получение карбаматов даунорубицина	36
2.2 Прямое ацилирование NH_2 -группы даунорубицина ароматическими кислотами.....	43
2.3 Модификация даунорубицина с помощью «клик»-химии	47
2.4 Прямое алкилирование NH_2 -группы даунорубицина в условиях МФК	58
2.5 Реакция метатезиса	62
2.6 Применение реакции аза-Михаэля для получения новых производных даунорубицина	65
2.7 Прямое алкилирование NH_2 -группы даунорубицина посредством восстановительного аминирования.....	66
3. Экспериментальная часть	74
3.1 Исходные реагенты и растворители	75
3.2 Синтез исходных соединений.....	75
3.2.1 Синтез 4-нитрофенилкарбонатных производных спиртов 2a–d, 2i–l.....	75
3.2.2 Получение карбоновых кислот 11a–d.....	78
3.2.3 Синтез азидоуксусной кислоты 11g.....	79
3.2.4 Получение спиртов 14a–e.....	79
3.2.5 Получение пропаргиловых эфиров 15a–e	80
3.2.6 Получение диэтил(азидометил)фосфоната 19a	82
3.2.7 Синтез альдегида 10b	83

3.3 Синтез производных даунорубицина	83
3.3.1 Получение карбаматов 3a–1	83
3.3.2 Получение амидов 12a–g.....	93
3.3.3 Получение 1,2,3-триазолов 16a–г	98
3.3.4 Прямое алкилирование даунорубицина (соединения 18a-g).....	113
3.3.5 Реакция метатезиса (соединение 20).....	119
3.3.6 Реакция Аза-Михаэля (соединения 22a–d).....	119
3.3.7 Восстановительное аминирование (соединения 24a–n)	122
Заключение	134
Основные результаты и выводы.....	134
Рекомендации и перспективы разработки темы.....	134
Список литературы	136
Приложение	157

Список сокращений

Δ – кипячение

Ac – ацетил

Allyl – аллил

DCC – 1,3-дициклогексилкарбодиимид

DIC – 1,3-диизопропилкарбодиимид

DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин

DMA – *N,N*-диметилацетамид

DMAP (ДМАП) – 4-диметиламинопиридин

DMF (DMФА) – *N,N*-диметилформаид

DMSO (DMCO) – диметилсульфоксид

DPPF – 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен

NBS – *N*-бромсукцинимид

NIS – *N*-иодсукцинимид

Pu – пиридин

RT (room temperature) – комнатная температура

Tf – трифлат

THF (ТГФ) – тетрагидрофуран

KSCB – константа спин-спинового взаимодействия

МФК – межфазный катализ

ТСХ – тонкослойная хроматография

Введение

Актуальность работы. Даунорубицин и другие антрациклиновые антибиотики, выделенные в 60-е годы XX века из *Streptomyces peucetius*, в настоящее время в медицинской практике широко используются в терапии опухолевых заболеваний различной этиологии и входят в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов РФ». Этот класс соединений является чрезвычайно эффективным при химиотерапии онкологических новообразований, при этом они относительно дешевы и доступны. Однако при применении антрациклины обнаруживают ряд серьезных побочных эффектов, серьезно ограничивающих их использование: высокая кардиотоксичность, мутагенность, тератогенность, эмбриотоксические и иммунодепрессивные свойства, а также способность возникновения множественной лекарственной устойчивости. За прошедшее время с момента выделения антрациклинов во всем мире не прекращаются работы по их химической модификации, синтезированы сотни их аналогов, но негативные эффекты воздействия этих веществ на организм пациента до конца не преодолены до сих пор. По этой причине поиск новых, более эффективных и менее токсичных препаратов в ряду антрациклинов является актуальной задачей.

Целью работы является разработка методов химической модификации даунорубицина по даунозоаминному фрагменту для получения гибридных молекул различного строения, в т. ч. и элементоорганических, а также изучение строения, цитотоксических свойств новых производных даунорубицина и установление, по возможности, связи структуры изучаемых соединений с их антипролиферативными свойствами.

Научная новизна и практическая значимость. N-Функционализация исходного антрациклина была проведена с помощью различных подходов, позволивших получить 62 новых производных даунорубицина, содержащих разнообразные фармакофорные группы, в том числе фтор- и фосфорзамещенные. Использовались как прямые методы модификации NH₂-группы даунорубицина (амидирование кислотами, в том числе фосфорсодержащими, восстановительное аминирование, реакция аза-Михаэля и т. д.), так и «клик»-реакции функционализированных азидов и ацетиленов с соответствующими производными даунорубицина, а также и другие методы, например, реакция метатезиса, никогда ранее в химии антрациклинов не использовавшаяся. Скрининг полученных

производных на линиях раковых клеток карциномы легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы толстого кишечника HCT116 и аденокарциномы молочной железы MCF7 позволил выявить 4 соединения-лидера, существенно превосходящих исходный даунорубицин по антипролиферативному действию и обладающих низкими значениями острой токсичности. Эти соединения были запатентованы.

Личный вклад автора. Постановка задач исследования, разработка подходов к их решению, непосредственное проведение экспериментов по синтезу исходных соединений и производных даунорубицина, а также анализ и обобщение полученных результатов и их оформление в виде научных публикаций и докладов проведены автором лично, либо при непосредственном участии автора.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на следующих конференциях: XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием (Нижний Новгород, Россия, 15-17 мая 2018 г.), XXII Международный салон изобретений и инновационных технологий «Архимед-2019» (Москва, Россия, 26-29 марта 2019 г.), Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2019» (Москва, Россия, 8-12 апреля 2019 г.), VIII Молодежная конференция ИОХ РАН, (Москва, Россия, 22-23 мая 2019 г.), V Всероссийская научная конференция молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (Рязань, Россия, 10-11 октября 2019 г.), Всероссийская конференция с международным участием «Химия элементоорганических соединений и полимеров 2019» (Москва, Россия, 18-22 ноября 2019 г.), Открытый конкурс-конференция научно-исследовательских работ по химии элементоорганических соединений и полимеров «ИНЭОС OPEN CUP» (Москва, Россия, 16-19 декабря 2019 г.), 87-ая Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (Иркутск, Россия, 12-14 октября 2020 г.), XXIV Российский Онкологический Конгресс (Москва, Россия, 11-14 ноября 2020 г.), 23rd International Conference on Phosphorus Chemistry (Ченстохова, Польша, 5-9 июля 2021 г.).

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в 5 статьях в отечественных и иностранных научных журналах, рекомендованных ВАК, 1 статье в научном журнале, входящем в список РИНЦ, 2 патентах РФ и в 10 тезисах в сборниках докладов конференций.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. В первой главе (литературный обзор) обобщены имеющиеся в литературе данные по механизму действия, синтезу и биологической активности соединений с антрациклиновой структурой. Во второй главе приведены методики и обсуждаются данные, полученные нами при непосредственном синтезе производных даунорубицина, а также показаны результаты первичного скрининга соединений на цитотоксическую активность. В третьей главе (экспериментальная часть) подробно описаны методики проведения экспериментов по получению как исходных соединений, так и самих производных даунорубицина. Работа изложена на 160 стр., включает 31 рисунок, 48 схем и 9 таблиц. Список цитируемой литературы состоит из 215 наименований.

Финансовая поддержка и благодарности. Диссертационная работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ в ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН в лаборатории фосфорорганических соединений №112 (г. н. с., проф., д. х. н. В.К. Брель) в период с 2016 по 2021 гг. при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-03-00073), а также стипендии Президента Российской Федерации в 2019-2021 годах для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (конкурс СП-2019, № СП-2717.2019.4). Автор выражает глубокую признательность научным руководителям с. н. с., к. х. н. О.И. Артюшину и проф., д. х. н. В.К. Брелю, а также всему коллективу лаборатории Фосфорорганических соединений №112 ИНЭОС РАН за неоценимую помощь и поддержку при выполнении работы. Автор выражает искреннюю благодарность н. с. З.С. Клеменковой за регистрацию и обсуждение ИК-спектров, к. б. н. Л.В. Аникиной за проведение биологических испытаний, к. х. н. А.Г. Буяновской и коллективу лаборатории Микроанализа №118 за выполнение элементных анализов.

1. Стратегия и основные направления химической модификации антрациклиновых антибиотиков (литературный обзор)

В настоящее время злокачественные новообразования являются второй по распространенности (после сердечно-сосудистых заболеваний) причиной смерти людей во всем мире [1, 2]. Для борьбы с этим опасным недугом в курсе химиотерапии одним из наиболее эффективных по соотношению цена/результативность классом лекарственных препаратов являются антрациклиновые антибиотики, используемые для этого уже более 60 лет [3, 4]. За эти годы в медицинскую практику вошли десятки [5], а синтезированы были тысячи новых представителей этого класса соединений, изучены детали механизма их антипролиферативного действия [6, 7] и особенности химического поведения, в том числе и в живых организмах [8]. Накопленный за эти годы научный материал суммирован в многочисленных научных статьях и обзорах [9–11].

В настоящем обзоре преимущественно рассмотрены результаты исследований последних 20 лет, определяющие стратегию химической модификации антрациклинов в настоящее время и на ближайшее будущее.

1.1 Классификация, механизм действия и побочные эффекты использования антрациклиновых антибиотиков

Впервые вещества антрациклиновой природы были выделены на рубеже 50-60-х годов XX века из продуктов жизнедеятельности грибов *Streptomyces peucetius* или *Streptomyces coeruleorubidus* в процессе поиска новых антибиотиков [12, 13]. Однако быстро стало ясно, что эти препараты в качестве антибактериальных агентов слишком токсичны, но зато представляют гораздо большую ценность как средства борьбы с онкологическими заболеваниями [14, 15], и их исследования значительно интенсифицировались, что позволило существенно увеличить число известных антрациклинов. Однако, не все такие соединения стали использоваться в медицинской практике [16]. Эти соединения структурно схожи и состоят из 2 блоков: антрахиноновой (хромофор) и аминосахарной составляющих (или, так называемых, дауномициновой и даунозаминной частей), варьируется лишь небольшое количество функциональных групп [17].

Различают 3 поколения антрациклиновых антибиотиков (рис. 1). К первому поколению относят дауно- и доксорубицины **1** и **2**, препараты второго поколения – ида-, эпи-, вал- и пирарубицины **3**, **4**, **5**, **6**, – были получены уже полусинтетическим путем, а

именно модификацией природных рубицинов **1** и **2**. Препараты третьего поколения – сабарубицин **7**, акларубицин **8**, ногаламицин **9** и некоторые другие ди- и трисахаридные аналоги представляют собой продукты более тонкой модификации антрациклинового остова [18].

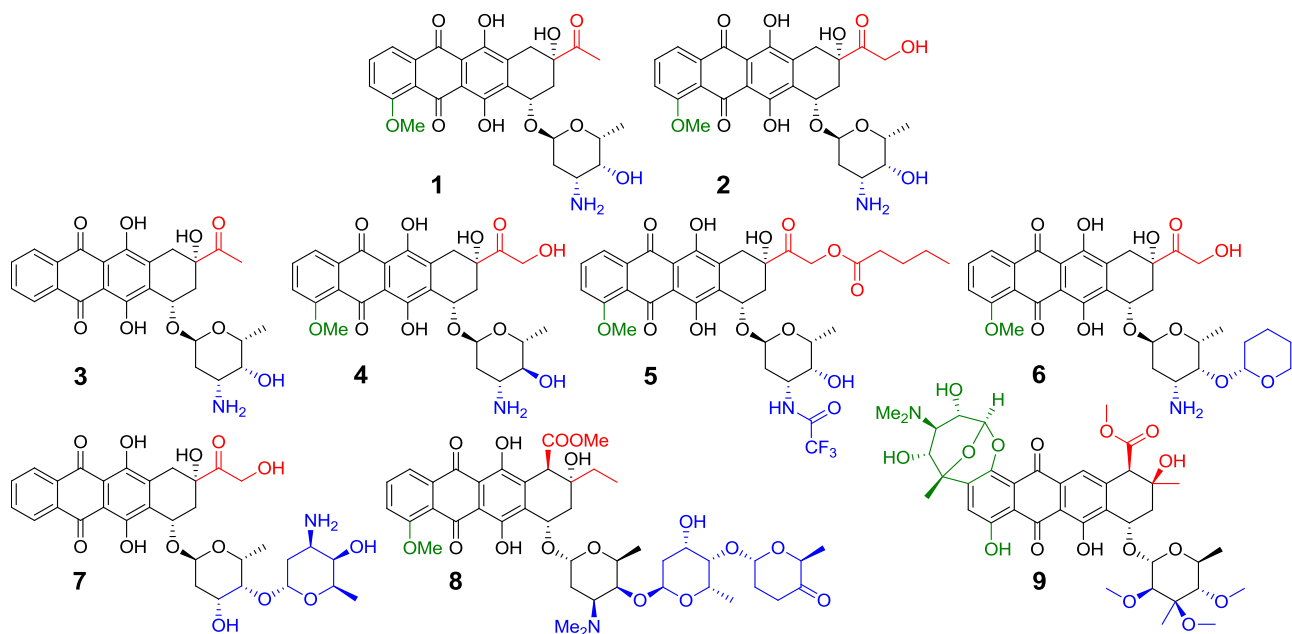


Рисунок 1. Антрациклиновые производные.

При этом биологическая активность этих соединений изменяется в широких пределах. Например, даунорубицин и идарубицин используют в основном в лечении лейкемии и неходжкинских лимфом [19–21], в то время как доксо- и эпирубицины имеют более широкий охват терапевтической применимости: они хорошо действуют не только против лейкемии и лимфом, но и помогают бороться с солидными опухолями разной этиологии [22, 23].

Механизм биологического действия антрациклинов сложен и является многофакторным. Они неизбирательно действуют на делящиеся клетки, находящиеся в стадии интерфазы, в которой происходит репликация ДНК (так называемая, S-фаза) [24, 25], избирательно связываясь с отдельными участками ДНК по классическому механизму [26]. Сначала происходит стэкинг (π - π -взаимодействие) планарной ароматической системы хромофора и молекулы ДНК, а именно встраивание интекалятора между парами азотистых оснований цитозина-гуанина, расстояние между которыми составляет 3.4 Å (рис. 2А). Гидрофильные функциональные группы, например, гидроксильные и аминная, в случае даунорубицина, ответственны за связывание с полярными участками молекулы ДНК. Образование водородных связей между гидроксигруппой дауномицина и азотом N-3 гуанина (рис. 2В) приводит к изменению

конформации аминоглюкозидной части и обеспечивает плотное связывание интеркалятора и ДНК. И, наконец, электростатическое взаимодействие положительно заряженной аминогруппы с кислородом фосфатной группы ДНК оказывается решающим фактором стабилизации дуплекса даунорубицин-ДНК [27–30].

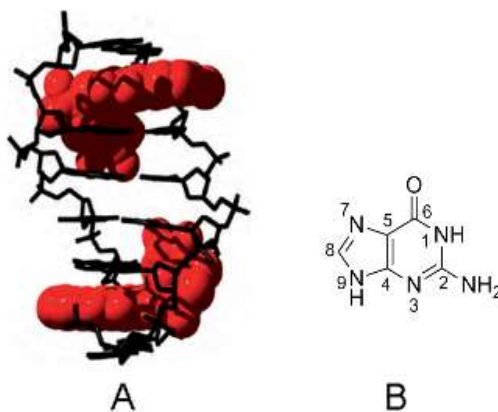


Рисунок 2. А - Процесс интеркаляции антрациклина [26], В – Гуанин.

Кроме того, антрациклиновые антибиотики способны нарушать функцию топоизомеразы-II α , фермента-участника процесса биосинтеза белка [31]. Стоит отметить, что процесс ингибирования этого фермента и процесс встраивания рубицинов в молекулу ДНК, описанный выше, рассматривают как неотделимые друг от друга. В 1984 году было показано [32], что соединения с антрациклиновой структурой демонстрируют свой цитотоксический эффект, вмешиваясь в работу ДНК-топоизомеразы II, фермента, контролирующего процессы репликации, транскрипции, рекомбинации ДНК. Более обширные исследования нарушений, возникающих при возникновении стабильных тройных комплексов ДНК-топоизомеразы-антрациклин [33–36], позволяют наиболее полно понять процесс ингибирования фермента антрациклинами, который может происходить согласно одному из двух главных описанных и доказанных молекулярных механизмов [37].

Эукариотические топоизомеразы II типа (ТопоIIA, представленная ТопоII α и ТопоII β изоформами) являются гомодимерными белками, которым требуется АТФ и Mg²⁺ для их каталитической активности. Каждый мономер состоит из 4 доменов, в т. ч. из С-терминального домена, ответственного за узнавание молекулы ДНК. Согласно одному из механизмов [37], при ингибировании образуется тройной расщепляемый комплекс ТопоII-ДНК-ингибитор. Накапливаясь в клетках, он препятствует завершению каталитического цикла фермента, нарушает вторичную спирализацию ДНК, приводя таким образом к аресту клеточного цикла в S-фазе, чем и обуславливается цитостатический эффект препарата. Соединения, которые запускают такой процесс в

топоизомеразах, называются топо-яды, так как они преобразовывают нормально функционирующие ферменты в комплексы, необратимо поражающие ДНК и запускающие процессы апоптоза клетки [38].

Таким образом, можно заключить, что основное действие антрациклинов связано с интеркалированием в ДНК и образованием тройного комплекса ДНК-антрациклин-топоизомераза II [39, 40]. Способность антрациклинов вмешиваться в функционирование топоизомераз, а также ингибировать их, является основным фактором, на который опирается рациональный подход создания более эффективных структурных аналогов антрациклинов [41–44].

Кроме вышеупомянутых нарушений, антрациклины также способны связываться с липидами клеточных мембран [45], что приводит к ухудшению транспорта ионов через мембраны и изменению клеточных функций [46, 47]. Полному разрушению клеточных мембран и запуску процесса апоптоза способствуют процессы оксидативного стресса [48, 49], возникающие из-за образования свободных радикалов вследствие увеличения уровня реактивных форм кислорода в клетках (схема 1), с которым естественные системы репарации на основе ферментов (оксидаза, пероксидаза, супероксиддисмутаза и каталаза) уже не справляются. Генерация таких реактивных форм кислорода происходит при превращениях антрахиноновой части молекулы антрациклина, например, при окислении доксорубина до его нестабильного метаболита семихинона **10**, и обратно [50].

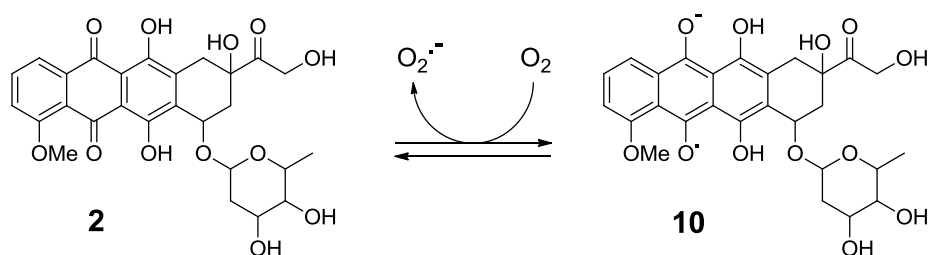


Схема 1. Генерация реактивных форм кислорода.

Несмотря на высокую клиническую эффективность антрациклинов, их использование ограничено некоторыми важными негативными факторами, такими как иммунодепрессивные, эмбриотоксические, мутагенные и тератогенные эффекты препаратов, провоцирование образования вторичных опухолей [51], способность возникновения множественной лекарственной устойчивости (как следствие – снижение эффективности химиотерапии) [52, 53], а низкая избирательность действия обуславливает необратимую кардиотоксичность подобных соединений [54, 55]. Многие из перечисленных отрицательных свойств достаточно давно известны, однако их механизмы

окончательно не установлены и продолжают изучаться [56, 57], а проблема большого количества негативных последствий применения антрациклиновых антибиотиков до сих пор полностью не решена. Комбинированная терапия рубицинами совместно с другими противоопухолевыми средствами позволяет несколько уменьшить дозы антрациклинов, а также немного снизить частоту и выраженность токсических эффектов [58], однако этот путь отнюдь не универсален.

Множественная лекарственная устойчивость к антрациклинам может возникнуть вследствие активации естественных систем репарации в клетке, которые ответственны за устранение возникающих ошибок или мутаций при синтезе ДНК [37, 59]. Опухолевая клетка продуцирует ABC-транспортёры, использующие энергию гидролиза АТФ для узнавания и удаления разнообразных противораковых агентов, уменьшая концентрацию препарата внутри и, тем самым, индуцируя процесс возникновения лекарственной устойчивости [60, 61]. Эти ABC-транспортёры, подвергаясь избыточной экспрессии, включают в себя 49 различных видов генов, относящихся к 7 семействам (подсемейства ABCA – ABCG), таких как, мультирезистентные к лекарственным препаратам гены: MDR1, ABCB1, P-гликопротеин (P-gp); ассоциированные белки (MRP); устойчивые протеины рака груди (BCRP, ABCG2) и др. [62–64].

В случае антрациклинов множественная лекарственная устойчивость возникает из-за P-гликопротеина, продукта экспрессии MDR1 (ABCB1) гена. Как предсказано, P-gp, как и другие члены семейства ABC-транспортёров, имеет "6+6"-спиральную структуру. Его третичная структура в общем случае представляет собой гексагональное тороидальное кольцо. Протеин требует гидролиза двух молекул АТФ для транспорта одной молекулы антрацилина из клетки. Механизм P-gp-транспорта описан и охарактеризован [65], однако структура протеина еще подлежит изучению [66]. P-гликопротеин последние десятилетия является мишенью для создания новых лекарственных препаратов, к которым не возникнет лекарственная устойчивость [67]. Примером такого препарата является гидроксирубицин **11** (рис. 3), который из-за замены аминогруппы гидроксильной, имеет меньшее сродство к связыванию с протеином за счет изменения полярности функциональной группы, непосредственно взаимодействующей с белком [68, 69].

Противоопухолевая активность и кардиотоксичность антрациклинов имеют различные биохимические механизмы. Из-за своей неизбирательности цитостатики

воздействуют на все активно делящиеся клетки организма, какими, например, являются раковые в случае злокачественной опухоли, а также здоровые клетки эпителия кишечника и клетки костного мозга [70]. Противоопухолевая терапия, включающая антрациклиновые антибиотики, приводит к поражению и других здоровых клеток, а именно – клеток миокарда (кардиомиоцитов). Таким образом, у пациентов не редки случаи, когда терапия антрациклиновыми препаратами приводит к различным патологиям сердечно-сосудистой системы средней и более тяжести, которые приводят к необратимым ее изменениям, а также к смерти [71]. Кардиотоксичность данных соединений необратима и многофакторна, она связана с тотальной смертельной дозой аккумуляции. Так, например, максимальная суммарная доза дауно- и доксорубицина равна, соответственно, 500 и 450-600 мг/м² [72].

Существуют две главенствующие теории механизма возникновения кардиотоксичности антрациклинов, рассмотрим их на примере доксорубицина. Основной идеей первой теории является образование железо-связанных свободных радикалов и доксорубицинола **12** (рис. 3) в качестве метаболита [73–75]. Своеобразным подтверждением данного предположения является существование хелатора железа, дексразоксана **13** (рис. 3), защищающего клетки от продуцируемой доксорубицином токсичности *in vivo* [76, 77].

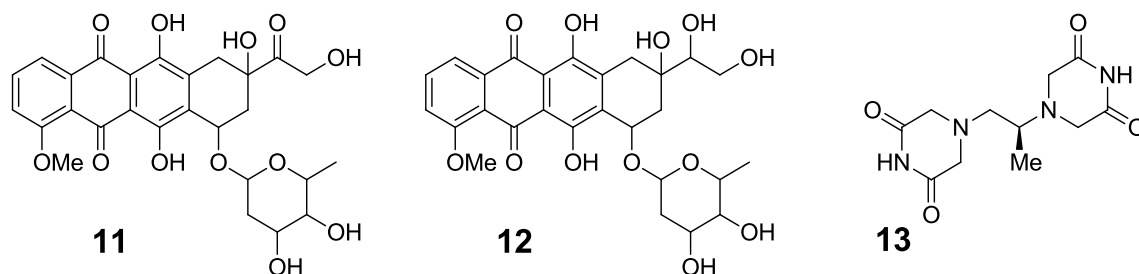


Рисунок 3. Гидроксидоксорубицин, доксорубицинол и дексразоксан.

После прохождения доксорубицина через мембраны кардиомиоцитов реализуется ряд превращений, включающих образование комплекса железа с фенольным и хиноновым кислородами антрациклинового остова, ряд циклических преобразований, генерирующих реактивные формы кислорода (схема 2), которые в свою очередь приводят к усилению кардиотоксического эффекта препарата от возникшего окислительного стресса – повреждениям ДНК и перекисному окислению липидов мембран [78]. Известно, что процесс окислительного стресса в кардиомиоцитах протекает тяжелее, и приводит к большему поражению тканей миокарда. Это связывают с тем, что в сердечной ткани количество ферментов, относящихся к естественным системам репарации

(супероксиддисмутаза, каталаза и др.), значительно снижено. Кроме того, перекись водорода, продуцируемая антрациклинами, быстро инактивирует глутатион-пероксидазу и снижает количество и активность цитозольных Cu- и Zn-зависимых супероксиддисмутаз, что в свою очередь, еще больше усугубляет повреждения кардиомиоцитов.

Второй идеей, объясняющей кардиотоксичность антрациклинов, является теория возникновения повреждений в митохондриях. Доксорубин способен нарушать клеточный и митохондриальный гомеостаз Ca^{2+} и биоэнергетические процессы в митохондриях, индуцировать поражения митохондриальной ДНК [79, 80]. Это приводит к многофакторным нарушениям в кардиомиоцитах, что и объясняет высокий кардиотоксический эффект антрациклинов [81].

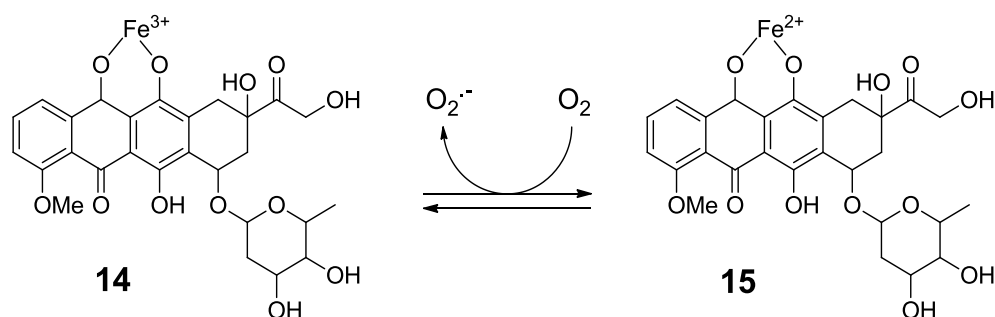


Схема 2. Превращения комплексов железа и генерация реактивных форм кислорода.

1.2 Три направления модификации структуры антрациклиновых антибиотиков

Со времени открытия антрациклинов и изучения их положительных и отрицательных свойств прошло немало времени, однако ученые всего мира не прекращают работу по синтезу новых соединений антрациклинового ряда, модифицируя уже известные препараты 1-3 поколений. Основной целью получения новых производных с антрациклиновой структурой является сохранение или даже повышение эффективности против опухолевых новообразований, и одновременно с этим, что немаловажно, решение проблем возникновения лекарственной устойчивости к такого рода соединениям и снижение их кардиотоксичности. Однако, далеко не все новые производные антрациклинов отвечают этим требованиям [82]. На примере фукционализации дауно- и доксорубицинов можно выделить 3 приоритетных направления модификации антрациклинов (схема 3): изменения, затрагивающие хиноновую часть антибиотика (I), реакции с участием кетонной или α -гидроксикетонной групп тетрациклина (II), а также трансформации аминной или гидроксильной групп даунозамина (III).

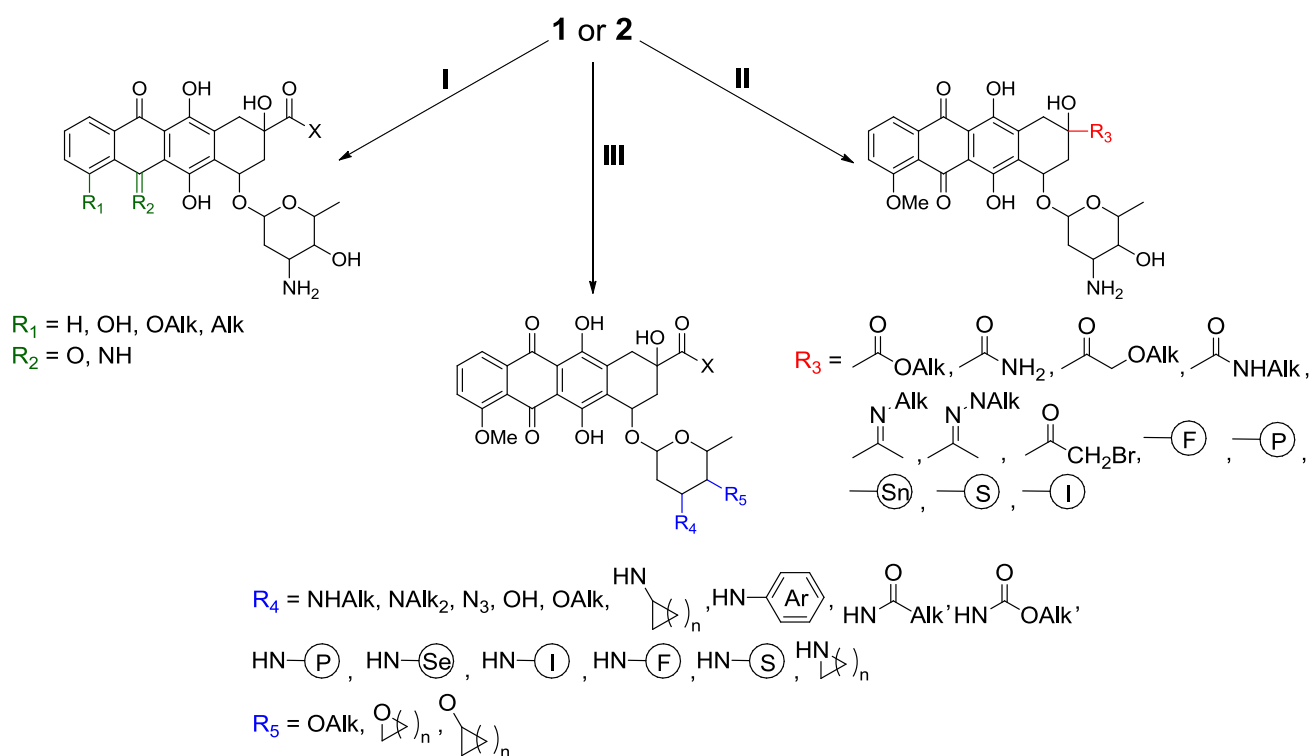


Схема 3. Основные направления модификации антрациклинов (X = H, OH).

1.3 Реакции с участием хинонового блока молекулы антрациклинов (I путь модификации)

Одними из первых попыток модификации дауно- и доксорубицина **1** и **2** в 1979 г. стали превращения, затрагивающие хиноновую структуру. Г. Тонг и соавторы [83] улучшили известную методику [84] получения иминов из хинона (схема 4) с использованием метанольного раствора аммиака, охлаждая не до $-10 \div -15^\circ\text{C}$ в течение нескольких дней (с помощью этого способа получалась смесь продуктов **16b-d** из заранее полученного производного доксорубицина **16a**), а до $0 \div 5^\circ\text{C}$ в течение 39 часов, так, что продукт 5-иминодаунорубицин **16e** получался с выходом в 57%, а бипродукт **16d** обнаруживался в следовых количествах (<2%). Селективность получения имиона замещением только по одной кетонной группе подтверждается стабилизацией переходного состояния в результате образования двух водородных связей с соседними метоксильной и гидроксильной группами. Авторы отмечают также сохранение антилейкемической активности продукта **16e** и уменьшение его кардиотоксичности.

Несмотря на наличие реакционноспособных группировок хиноновой структуры, ее модификация представляется достаточно сложной синтетической задачей из-за других функциональных групп в структуре антрациклина.

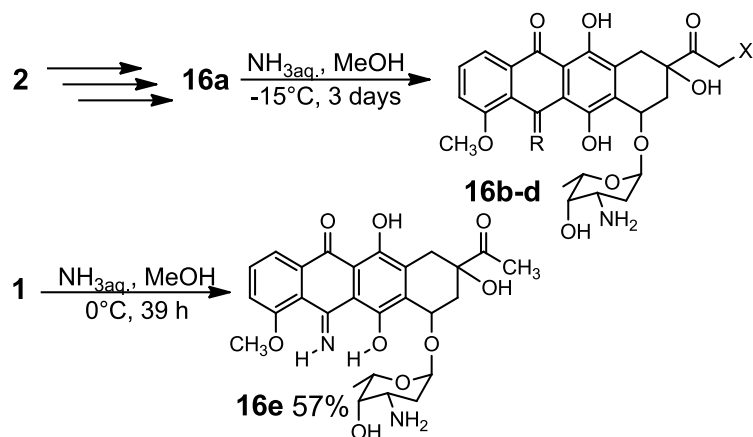


Схема 4. Получение первых производных антрациклинов: R = O, X = OCH₃ **a**; R = O, X = NH₂ **b**; R = NH, X = OCH₃ **c**; R = NH, X = NH₂ **d**.

Для проведения некоторых превращений необходимо применять защитные группы на наиболее реакционноспособные группы аминосахара, например, аминогруппу. Так, получение идарубицина **3** из даунорубицина **1** (схема 5), отличающихся наличием одной метоксильной группы в хиноновой части, группа А. Забудкина [85] предлагает проводить путем последовательных превращений, включающих введение защитной группы для аминогруппы (**i**), гидролиз метокси-группы с помощью безводной кислоты Льюиса (**ii**), ввод трифлатной группировки (**iii**) и последующее ее восстановление (**iv**), а также регенерация аминной функции (**v**). Преимуществом этого метода является возможность удаления метоксильной группы без предварительного расщепления антрациклина на 2 блока – антрахиноновый и аминосахарный, что увеличивает выход идарубицина **3** и облегчает его получение.

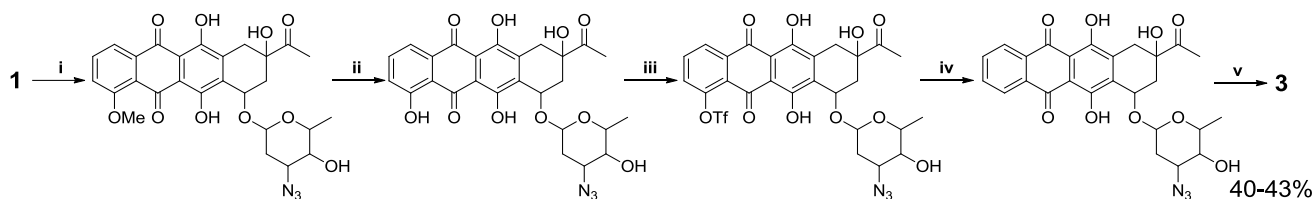


Схема 5. Получение идарубицина, где условия реакций **i** – TfN₃, **ii** – MgCl₂, KI, гексан, 40-60°C, **iii** – Tf₂O, DMAP, *Eti-Pr*₂N, Py, **iv** – Pd(OAc)₂DPPF, DMA, *Eti-Pr*₂NC(O)H, 30-100°C, **v** – PPh₃, NH₃.

1.4 Реакции с участием карбонильной или α-гидроксикетонной групп (II путь модификации)

Реакционноспособные группы антрациклинов 1 поколения, карбонильная в даунорубицине и α-гидроксикетонная в доксорубицине, позволяют синтезировать большое количество новых производных, обладающих разнообразной противораковой активностью.

Ранее доксорубицин получали, выделяя его и даунорубицин из продуктов

жизнедеятельности грибов рода *Streptomyces*, однако впоследствии оказалось, что в промышленности экономически выгодно его производить полусинтетическим путем, а именно из более дешевого даунорубицина, модифицируя его по карбонильной группе. Впервые возможность осуществления данного превращения была показана группой Д. Хортон в 1988 году [86]: оно происходит в 2 стадии, давая сначала бромпроизводное **17**, которое затем претерпевает гидролиз в среде ДМСО/Н₂О (схема 6). Стоит отметить, что даунорубицин – это синтетический предшественник и других рубицинов, например, второго поколения, в работе группы Ф. Менг [87] описано получение из него аналога доксорубицина, отличающегося конфигурацией одного из оптических центров, – эпирубицина (причем на первой стадии происходит само обращение конфигурации гидроксильной группы аминсахара, а уже затем проводят реакцию, подобную описанной на схеме 6).

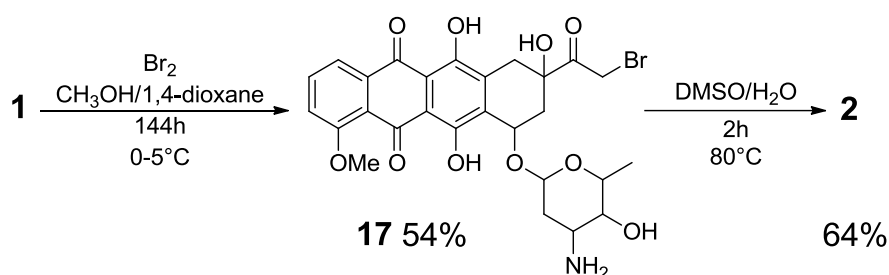


Схема 6. Получение доксорубицина.

Получение такого бромпроизводного даунорубицина **17** примечательно еще и тем, что его часто используют в последующих превращениях, открывая пути к получению различных новых соединений с антрациклиновой структурой (схема 7).

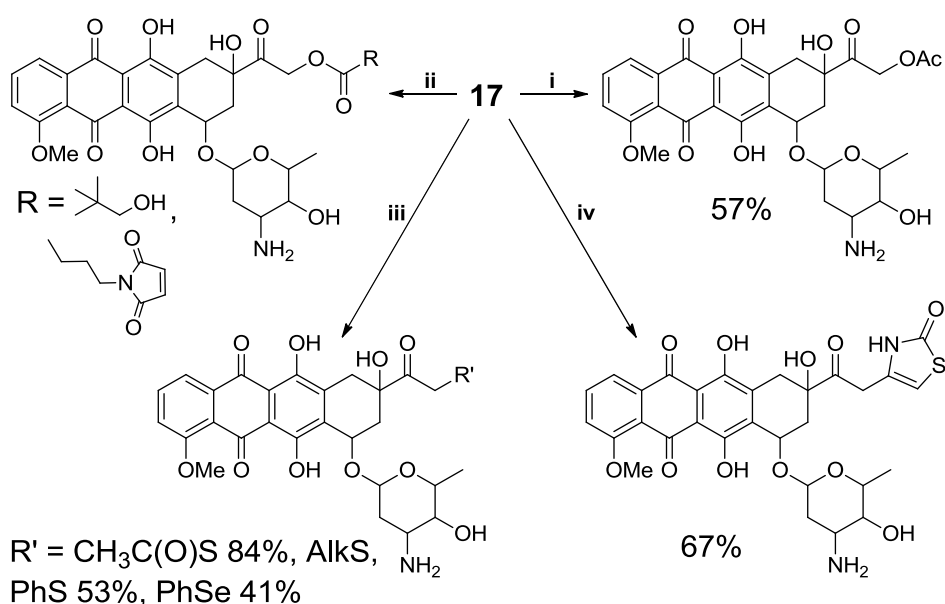


Схема 7. Получение разнообразных антрациклиновых производных, где условия реакции **i** – KOAc, ацетон безв., RT, 5 ч, **ii** – RCOOH, NaHCO₃, ацетон, 30-50°C, от 20 до 60 мин, **iii** – R'H, K₂CO₃, CH₃OH, RT, от 10 до 30 мин, **iv** – KSCN, H₂O, 50°C.

Продолжая обсуждение работ группы Д. Хортон [86], отметим синтез *O*-ацетилдоксорубицина реакцией замещения брома на *O*-ацетильную группу в безводном ацетоне (**i**). Также описаны сложные эфиры доксорубицина и карбоновых кислот (**ii**), полученные при действии гидрокарбоната натрия в ацетоне Х. Лонгквином [88], С.-Ю. Ким [89] и др. Соединение **17** легко и быстро реагирует с алкил- и арилтиолами, фенилселенолом [90, 91] в идентичных условиях (**iii**): при применении карбоната калия в метаноле. Наконец, группа Л. Поварова [92] описывает получение производного тиазол-2-она и доксорубицина реакцией тиоционата калия и бромпроизводного **17** в воде (**iv**).

Группой С. Гхирмай в 2005 году [93] были представлены результаты работы по синтезу производных антрациклинов **18a-c** и **19a-f**, содержащих в структуре радиоактивный изотоп иода I^{125} . Данные соединения синтезируют исходя из этого же бромпроизводного **17**, получая сложные эфиры с иодосодержащими функциональными группировками по аналогии с методом **ii** схемы 7 из соответствующих бензойных кислот (схема 8). Работа интересна еще и тем, что это первый пример получения оловоорганических производных антрациклинов **18b**, **19b**, **19e** с высокими выходами, которые и позволяют получать противоопухолевые препараты **18c**, **19c**, **19f**, с радиоактивной меткой в виде изотопа иода I^{125} (выходы данных соединений составляют 70-80%).

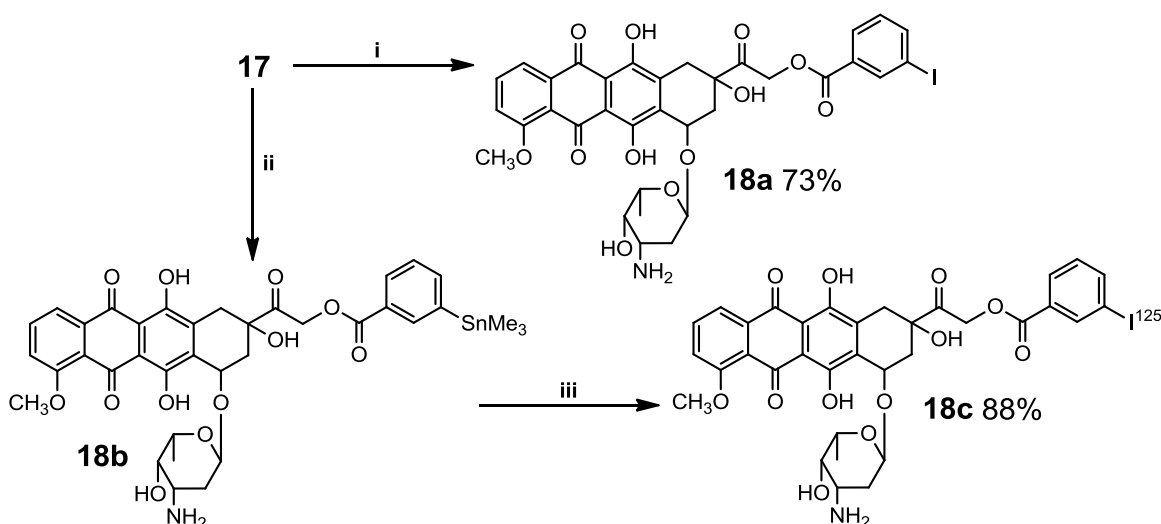


Схема 8. Получение иодосодержащих рубицинов, где условия реакции **i** - 3-иодобензойная кислота, K_2CO_3 , RT, **ii** - 3-(триметилстаннил)бензойная кислота, K_2CO_3 , RT; **iii** - NaI^{125} , 3% $AcOH/MeOH$, хлорамин Т, $Na_2S_2O_5$, NaI .

Стоит отметить, что она вводилась и в аминоксахарную часть молекулы путем получения соответствующих амидов **19a-f** (рис. 4). Эти соединения авторы предполагают вводить в виде липосомальных конъюгатов в кровь, где они биodeградируют с

высвобождением целевых производных антрациклинов, которые уже действуют непосредственно на опухоль, связываясь с ДНК в злокачественных клетках. Нуклид I^{125} , являясь источником испускания оже-электронов на короткие расстояния, проявляет высокий цитотоксический эффект вблизи ДНК, что усиливает общий эффект от противоракового препарата. Лучшим образом в данной работе показали себя соединения **19c** и **19f**, они действительно проявили ожидаемое действие на опухолевые клетки.

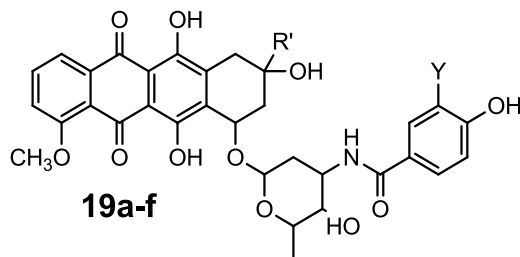


Рисунок 4. Антрациклиновые производные с I^{125} : **R'** = COCH₃, **Y** = I **a**; **R'** = COCH₃, **Y** = SnMe₃ **b**; **R'** = COCH₃, **Y** = I^{125} **c**; **R'** = CH(OH)CH₃, **Y** = I **d**; **R'** = CH(OH)CH₃, **Y** = SnMe₃ **e**; **R'** = CH(OH)CH₃, **Y** = I^{125} **f**.

Такой подход по созданию биodeградируемых конъюгатов антрациклиновых препаратов для уменьшения их токсичности по отношению к здоровым клеткам очень распространен. Примером также является работа Р. Хедегуса и соавторов [94] по введению пептида, содержащего липофильные остатки небольших короткоцепочечных жирных кислот, в антрахиноновую часть молекулы антибиотика (схема 9). Аминооксиацетилированное производное **20**, представленное биоконъюгатом пептида из 10-ти аминокислот и гидрофобного остатка, было получено с помощью твердофазного пептидного синтеза и незамедлительно введено в реакцию с даунорубицином в 0.2 M буферном растворе ацетата аммония (pH = 5), давая желаемые конъюгаты **21a-g** с высокими выходами (70-75%).

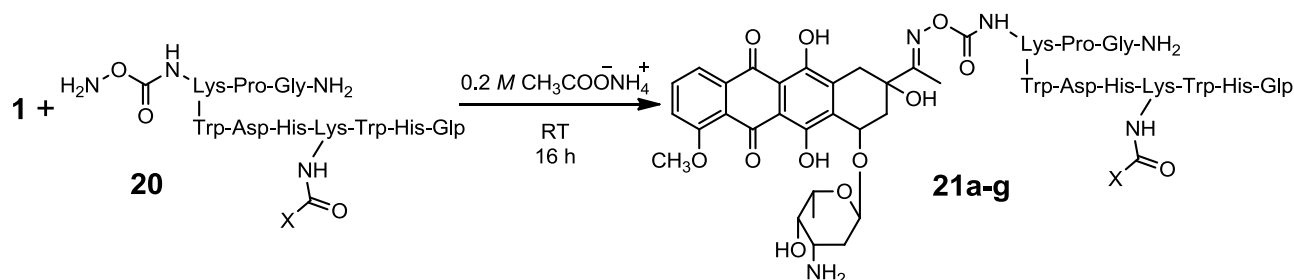


Схема 9. Получение производных даунорубицина: **X** = Et **a**, *n*Pr **b**, *i*Pr **c**, Allyl **d**, *i*Bu **e**, *n*-C₅H₁₁ **f**, *n*-C₁₃H₂₇ **g**.

Авторы полагали, что соединения **21b** и **21c** будут пригодными для направленного транспорта действующего вещества к месту опухоли, они, действительно, показали высокую цитотоксичность на линиях опухолевых клеток, однако, в испытаниях *in vitro* производные не высвобождали свободный даунорубицин после биodeградации в клетках.

В 1991 году была представлена работа Ф. Матсуды и др. [95] по синтезу фторсодержащих производных даунорубицина (схема 10). Введение фтора в структуру биологически активного соединения обычно позволяет улучшить терапевтические свойства или даже открывает возможности нового фармакологического применения. Однако в случае соединений с антрациклиновой структурой и лабильными функциональными группами это невозможно сделать напрямую, чтобы ввести фторсодержащие группировки приходится использовать в качестве стартового материала эфир **22**, который, подвергаясь ряду превращений, дает силоксиальдегид **23**, вступающий в реакцию Реформатского с этилбромдифторацетатом, давая продукт **24**. Его после окисления и гидролиза вводят в реакцию с *L*-даунозоамином, получая фторсодержащий идарубицин **25**, который обнаруживает потенциальную противоопухолевую активность против P388 лейкемии у мышей в тестах *in vitro* и *in vivo*.

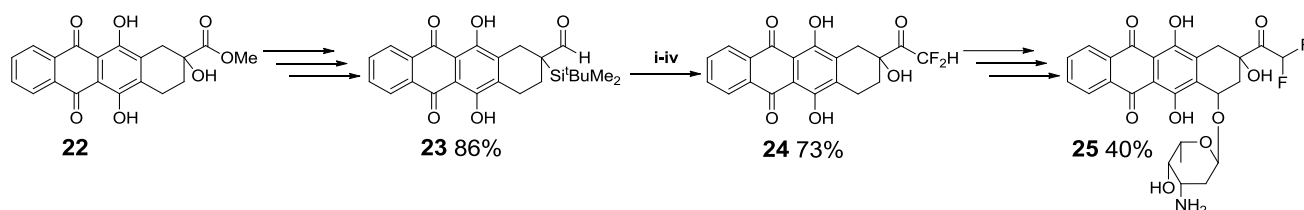


Схема 10. Получение фторсодержащего идарубицина, где условия реакции **i** Zn, BrCF₂COOEt, THF, Δ, 30 мин., **ii** реагент Десса-Мартина, CH₂Cl₂, 0°C→RT, 20 мин., **iii** KOH, THF/MeOH, 0°C, 30 мин., **iv** DMF, 60°C, 35 мин.

Одна из первых попыток введения фосфорсодержащих групп в структуру даунорубицина была описана группой Л. Проценко в 1986 году [96]. В реакцию с даунорубицином вводили ряд ариловых эфиров гидразинди(2-хлорэтил)амидофосфорных кислот (схема 11). Примечательно, что гидразины избирательно реагировали только с одной кетонной группой даунорубицина **1**, как более реакционноспособной, по сравнению с хиноновыми. Фосфорилированные хлорэтиламины известны своими свойствами, препятствующими росту клеток, таким образом, предполагалось, что их введение благотворно скажется на активности получающихся при этом соединений **26a-c** против лейкоза.

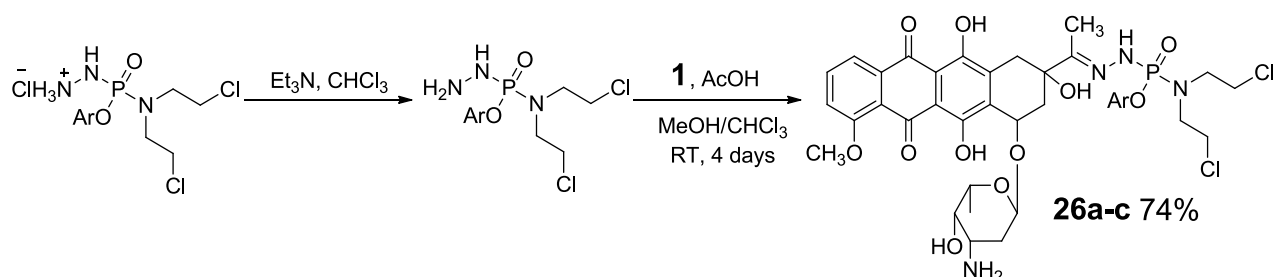


Схема 11. Получение фосфорсодержащих производных даунорубицина: Ar = Ph **a**, *p*-C₆H₄Br **b**, *p*-C₆H₄CH₃ **c**.

Другим примером введения фосфорсодержащего остатка с помощью гидразинов является получение группой М. Егорова [97, 98] бисфосфонатных производных доксорубина. Их получение аналогично описанному выше, с тем лишь отличием, что для синтеза были использованы бисфосфонатсодержащие гидразины более сложной структуры. Полученные соединения имеют большее сродство к костной ткани за счет фосфорсодержащей группировки и предназначены для терапии опухолей костей, так, соединение **28** показало высокую антипролиферативную активность против остеосаркомы (рис. 5).

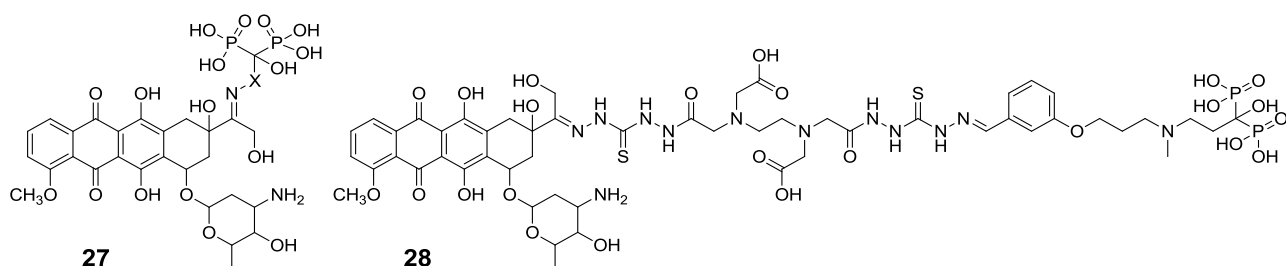


Рисунок 5. Бисфосфонатные производные рубицинов.

1.5 Функционализация даунозаминного фрагмента антрациклинов (III путь модификации)

Наиболее широко в литературе представлены методы модификации аминокислотного блока молекулы антрациклинов, а именно *O*- и *N*-функционализация по гидроксильной и аминной группе, соответственно. Наиболее реакционноспособная группа антрациклинов – аминная – легче всего подвергается модификации, а также, что немаловажно, даунозаминный фрагмент с NH_2 -группой являются наиболее чувствительными частями молекулы антрациклина в плане биологического отклика на химическую трансформацию. Именно *N*-функционализация соединений 1-3 поколений десятилетиями является успешной стратегией получения целых библиотек производных антрациклинов с антипролиферативными свойствами.

Одними из пионеров этой области модификации являются Г. Тонг с сотрудниками. В 1979 году этой научной группой [99] был представлен синтез *N*-алкиламещенных антрациклинов (схема 12) с применением подхода восстановительного аминирования, используя различные алифатические альдегиды и мягкий восстановитель NaCNBH_3 в ацетонитриле (для получения продуктов **29a-h**, **30a-h** требовалось 30 минут, в случае соединений **31a-h**, **32a-h** реакция проходила за 7 дней). Из-за достаточно высокой реакционной способности аминной группы и отсутствия стерических затруднений, даунозаминная часть молекулы является наиболее удобной для модификации, однако из-

d показывают хорошие результаты по преодолению множественной лекарственной устойчивости, причем производные даунорубина оказываются лучшими.

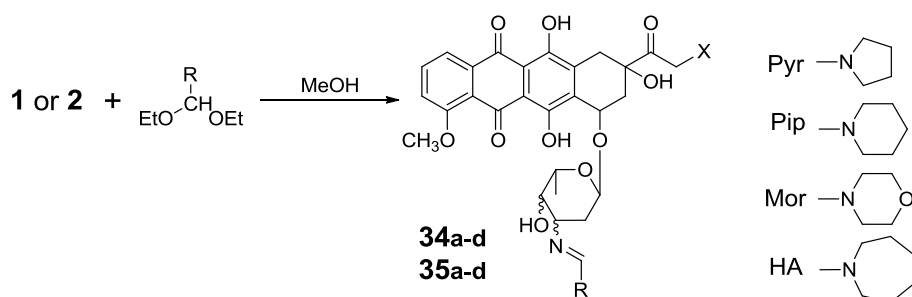


Схема 14. Получение производных дауно- и доксорубина: **34** X = H, R = Pyr **a**, R = Pip **b**, R = Mor **c**, R = HA **d**; **35** X = OH, R = Pyr **a**, R = Pip **b**, R = Mor **c**, R = HA **d**.

В структуру даунозамина также вводили различные функциональные группы, содержащие гетероатомы, для оценки биологической активности получаемых при этом соединений. Так, М. Израэлем и соавторами были представлены результаты по синтезу *N*-трифторацетиладриамицин-14-валерата **37** (схема 15) [102].

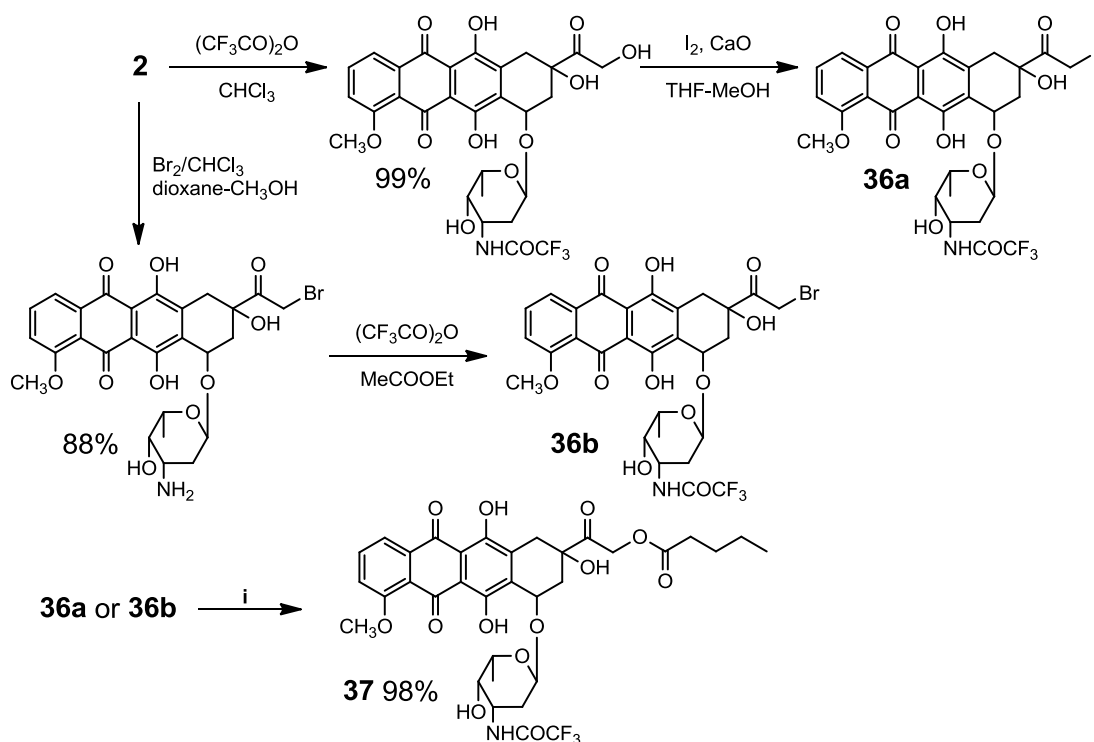


Схема 15. Синтез аналога доксорубина, где условия реакции **i** валерат натрия, ацетон/ H_2O , RT.

Данное соединение может получаться 2 путями: по первому из них амин переводят в амид, содержащий CF_3 -группу, затем гидроксильную группу антрациклина замещают на йод. В то время как по второму, сначала проводят реакцию замещения OH -группы на бром, а уже потом вводят CF_3 -содержащий остаток в молекулу антрациклина. Бром- или иодпроизводное (**36b** или **36a**) на финальной стадии вступает во взаимодействие с валератом натрия в системе ацетон-вода, давая конечный продукт **37**. Этот аналог

доксорубицина имеет более низкие значения токсичности, по сравнению с исходным веществом [103]. Также это соединение примечательно тем, что это одна из первых попыток введения CF_3 -группы в структуру антрациклинового антибиотика.

Группой С.-Дж. Чжан в 2003 году [104] представлена работа по внедрению селеносодержащих функциональных группировок в даунозаминную часть молекулы даунорубицина (наряду с фторсодержащими) (схема 16). Были получены амиды рубицина **38a-d** (78-95%) и **39a-d** (75-95%) реакцией соответствующих кислот и свободного амина даунорубицина при использовании сшивающего агента – производного карбодиимида. В работе также представлены данные по биологической активности получившихся при этом соединений на линиях клеток рака желудка и лейкемии.

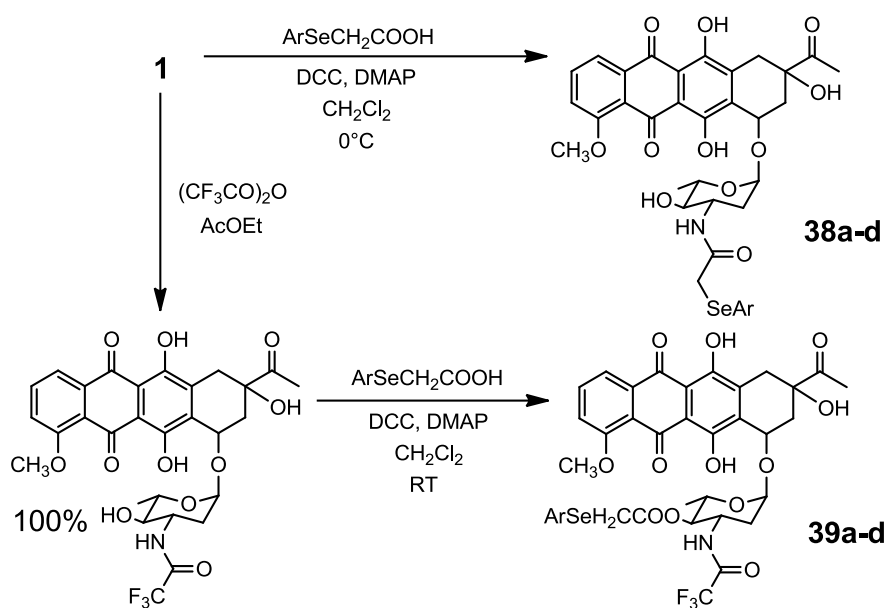


Схема 16. Получение селеносодержащих антрациклинов: Ar = Ph **a**, *p*- MeC_6H_4 **b**, *p*- MeOC_6H_4 **c**, *m*- MeC_6H_4 **d**.

Синтез азидоаналогов доксорубицина и даунорубицина, которые хорошо показали себя не только против лекарственночувствительных, но и против резистентных раковых клеток, можно осуществить как с помощью TfN_3 (схема 5), так и используя более сложный путь (схема 17) [105]: разделение молекулы антрациклина на две составляющие, каждая из которых была промодифицирована отдельно на стадиях **ii**, **iii** и **iv**, **v**, соответственно. Затем, на последнем этапе получили азидоаналог доксорубицина **42**, соединив блоки **40** и **41** снова (стадии **vi**, **vii**). Несмотря на то, что при всех этих превращениях оптическая чистота получаемого продукта не меняется (получается только природный изомер, так как оптические центры не затрагиваются), данный 8-стадийный способ нельзя назвать простым и удобным для получения противораковых препаратов. Большое количество стадий способствует резкому снижению выходу чистого продукта, а

значит и уменьшению эффективности расходования дорогостоящего реагента – даунорубицина. Этот факт и другие отрицательные стороны этого подхода, применимого к антрациклинам, не поспособствовали распространению данного метода модификации.

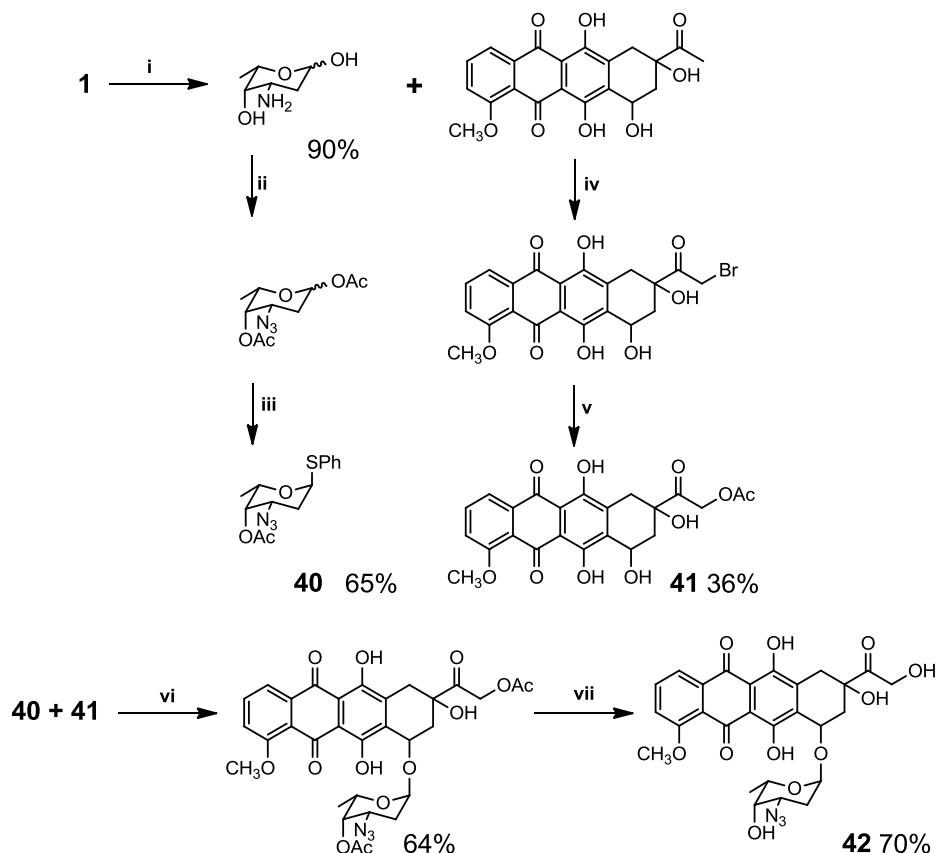


Схема 17. Получение азидо-производных антрациклина, где условия реакций: **i** 0.2 M HCl, 90°C, 1 ч; **ii** K₂CO₃, CuSO₄, TfN₃, раствор, затем Ac₂O/Py; **iii** PhSH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, 0°C, 2 ч; **iv** триметилортоформиат, MeOH/1,4-диоксан, RT, 20 мин, затем Br₂/CHCl₃, RT, 6 ч; **v** NaOAc/ацетон, 6 ч; **vi** NIS, TfOH; **vii** 0.1 M NaOH/THF, 0°C.

Стоит отметить, что существует ряд работ, в которых стартовой точкой модификации является ОН-группа аминосахара молекулы (схема 18). Группа Х. Умезава [106] описали тетрагидропиранильные производные **43a-d** дауно – и доксорубицина. Реакция исходных антрациклинов с дигидропираном (DHP) в ДМФА с каталитическим количеством *p*-толуолсульфо кислоты при комнатной температуре в течение 47 часов приводит к получению смеси продуктов, которые, однако, легко отделяются друг от друга при хроматографической очистке.

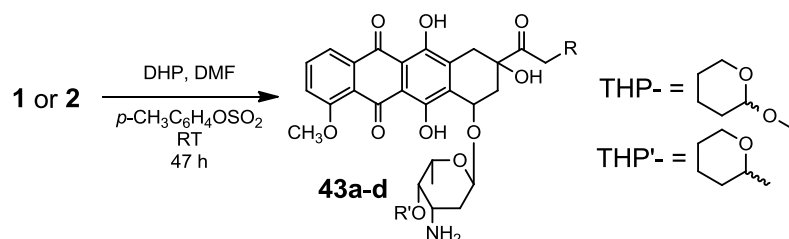


Схема 18. Синтез тетрагидропиранильных производных антрациклинов, где R = H, R' = THP' **a**, R = THP, R' = THP' **b**, R = THP, R' = H **c**, R = OH, R' = THP' **d**.

Метод восстановительного аминирования позволяет получать и более сложные производные антрациклинов. Так, в 2000 году группа М. Масквелье [107] синтезировала ряд липофильных производных даунорубицина, используя описанный метод (схема 19), способных включаться в липопротеины низкой плотности, создавать комплексы в крови и, таким образом, доставляться в опухоли. Алкилирование по аминогруппе позволило сохранить противоопухолевую активность и уменьшить кардиотоксичность полученных при этом соединений **44a-c** (3-10%) и **44d** (18-60%).

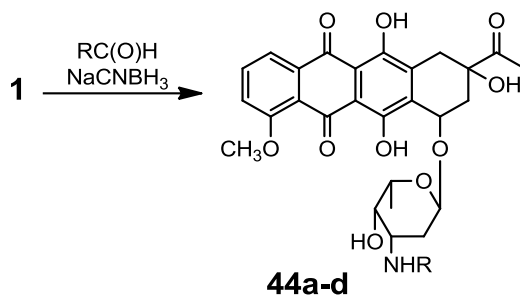


Схема 19. Получение липофильных производных даунорубицина: R = C₆H₄OCH₂C₆H₅-3 **a**, CH₂C₆H₃(OCH₂C₆H₅)₂-3,4 **b**, (CH₂)₁₅CH₃ **c**, (CH₂)COO-холестерил-3 **d**

Относительно недавно, в 2019 году, группой М. Миелчарек-Пуца была представлена работа [108], в которой были получены амиды доксорубицина **45a-b** и двух ненасыщенных жирных кислот, а именно α -линоленовой и докозагексаеновой (схема 20). Интересно, что при использовании не 1, а 2 эквивалентов исходных кислот, реакция идет и по гидроксильной группе доксорубицина, давая соединения **46a-b** со средними выходами. Полученные конъюгаты демонстрируют более низкую токсичность по отношению к здоровым клеткам, а также более высокую эффективность в сравнении с самим даунорубицином.

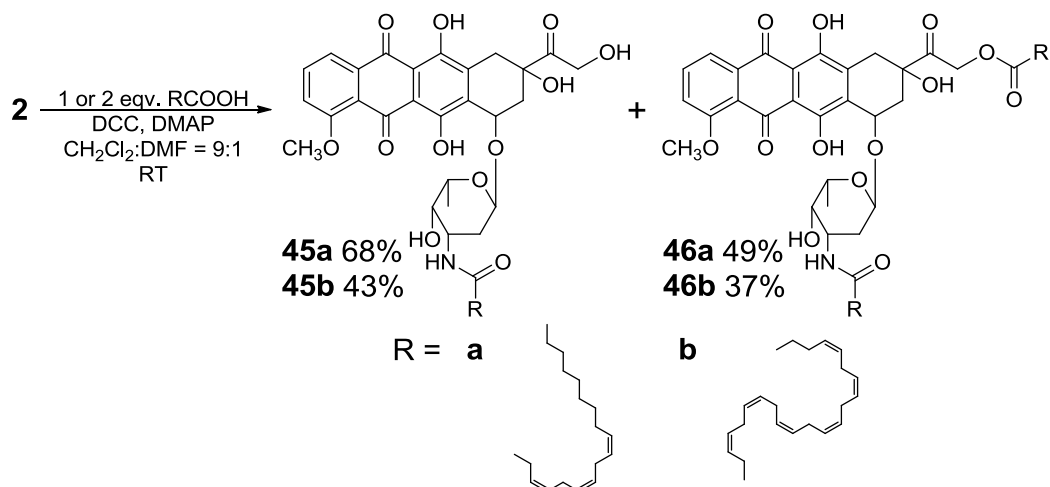


Схема 20. Получение производных жирных кислот.

Несколько ранее, в 1980 году, М. Масквелье и др. [109] осуществили получение аминокислотных и дипептидных производных даунорубицина, получив

соответствующие амиды. Данные соединения предполагалось использовать в качестве пролекарств, аминокислотные и дипептидные остатки в которых потенциально снижали бы токсичность полученных производных для здоровых клеток, а биodeградация лизосомальными пептидазами в опухоли приводила бы к высвобождению антрациклина. Действительно, синтезированные из даунорубицина аминокислотсодержащие соединения (производные лейцина Leu, аланина Ala, глицина Gly и некоторых других аминокислот) показывали уменьшение токсических эффектов в сравнении с исходным антрациклином. Из всех соединений Leu-, Ala-Leu-, Gly-Leu- и Leu-Leu-производные даунорубицина показали лучшие результаты – их биodeградация приводила к высвобождению антибиотика в биологических испытаниях.

Для уменьшения токсичности проводилось также введение остатков углеводов в молекулу антрациклинов, аналогичным образом получая пролекарства, которые потенциально могут высвобождать исходный противоопухолевый препарат при биodeградации в организме. Так, например, были получены глюкурониды антрациклинов [110], производные *N*-фукогликана [111]. Группой М. Преображенской [112] описаны также новые производные доксорубицина **47a-b**, полученные с помощью мягкого восстановителя NaBH_3CN , содержащие *D*-галактозу, *D*-глюкозу и некоторые другие сахара (схема 21).

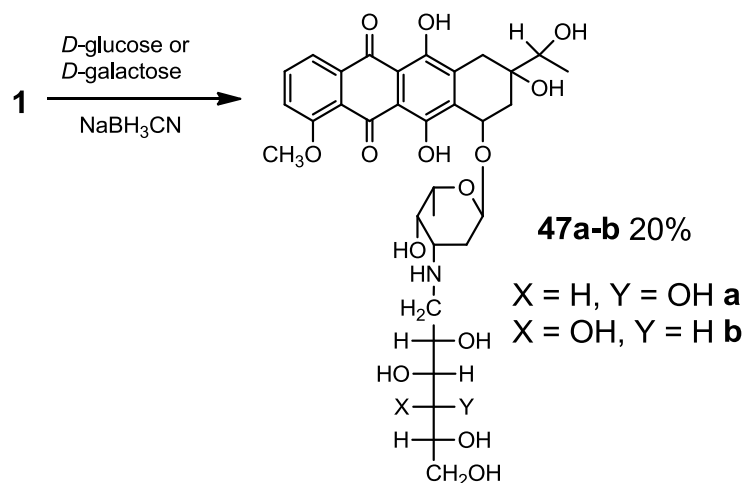


Схема 21. Получение производных даунорубицина и некоторых простых сахаров.

При этом, соединения **48** и **49** (рис. 6) показали меньшую цитотоксичность, чем сам доксорубицин, однако в то же время они менее токсичны и для здоровых клеток, особенно кардиомиоцитов. Отмечается также, что соединение **48** может использоваться для комбинированной терапии вместе с доксорубицином, так как производное не показало никаких кумулятивных токсических эффектов.

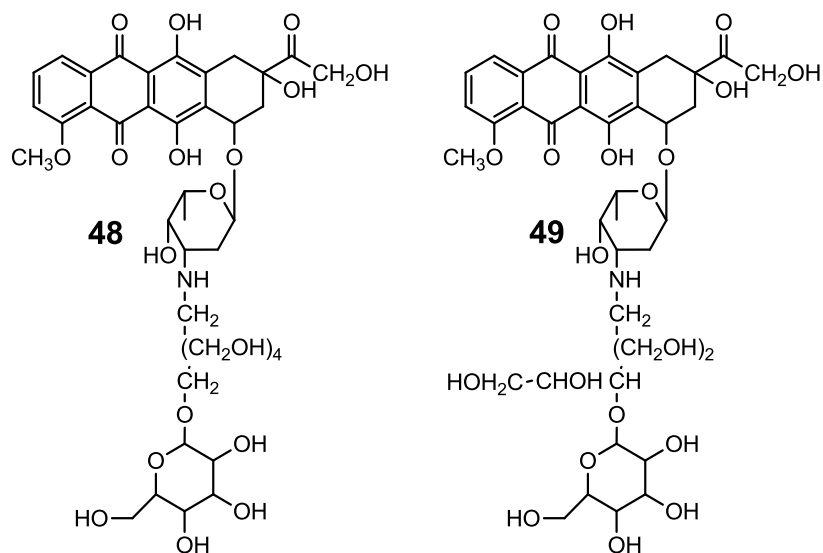


Рисунок 6. Антрациклиновые производные, содержащие остатки сахаров.

Предметом исследований также являлся ряд дисахаридных производных антрациклинов, в частности даунорубицина (рис. 7). Были проведены исследования и предсказаны структуры, которые способны преодолеть множественную лекарственную устойчивость, а также получены подтверждения этих гипотез с помощью биологических испытаний синтезированных соединений **50-56**. Отмечается, что именно аксиальная ориентация второго сахарного остатка является значимой для проявления противоопухолевой активности и преодоления P-gp-индуцированной резистентности. Однако эффективность данных производных приравнивается к доксорубину, для внедрения в медицинскую практику подобных соединений требуется дальнейшая оптимизация их структуры [113, 114].

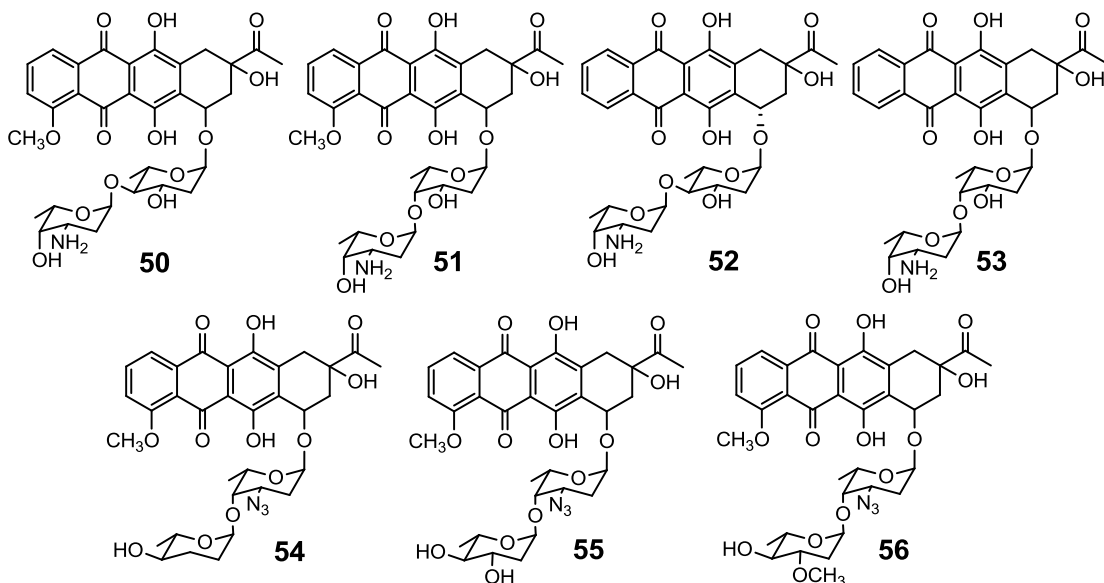


Рисунок 7. Дисахаридные производные даунорубицина.

В последнее время появляется все больше и больше работ, посвященных получению на основе антрациклинов гибридных молекул, содержащих помимо остатка

упомянутых рубицинов еще и остаток другой молекулы, чаще всего обладающей своей биологической активностью [115]. Такой гибрид обычно обладает более ценными свойствами, чем исходный антрациклин: большая эффективность по отношению к опухолевым новообразованиям [116] или даже изменение активности по отношению к различным линиям рака [117–120], улучшение транспорта молекулы в организме [121–125], уменьшение токсичности по отношению к здоровым клеткам [126, 127], устранение проблемы множественной лекарственной устойчивости [128], а также увеличение биодоступности, биосовместимости, растворимости и избирательности действия [129, 130].

Например, в 2013 году Л. Кастанеда с сотрудниками [131] изучали карбаматные производные доксорубина, легко получающиеся из антрациклинов и соответствующих кислот, которые содержат в своей структуре кислотно-расщепляемый линкер, например, соединение **57** (рис. 8). Данный линкер (производное тиомалеиновой кислоты) стабилен при физиологических условиях (рН и температуре), но количественно расщепляется при лизосомальном значении рН, высвобождая активное действующее вещество, как и в случаях с описанными выше аминокислотными и дипептидными производными антрациклинов и некоторыми другими родственными соединениями. Вещество **57**, в частности, показывает хорошие результаты на клетках рака груди, а также против лимфомы Ходжкинса, помимо всего прочего оно способно преодолевать лекарственную устойчивость.

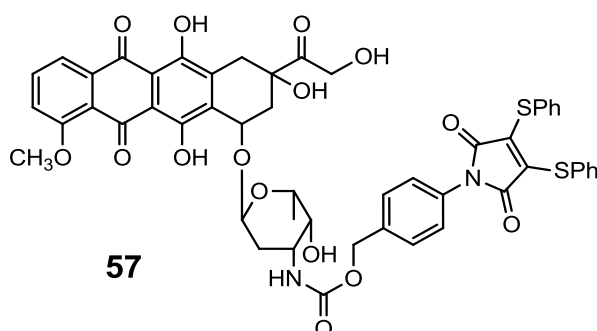


Рисунок 8. Тиомалеат доксорубина.

Помимо удвоений сахарного остова, как представлено выше, были опробованы способы по сдваиванию самих антрациклинов. Одна из первых работ по сдваиванию рубицинов была представлена в 1983 году группой Р. Сешадри [91]: кроме описанных выше монопроизводных меркаптана, возможно образование и бис(тиодоксорубицинов) **58a-d** из α,ω -алкандитиолов (схема 22). Такие производные потенциально могут использоваться в качестве бисинтеркаляторов.

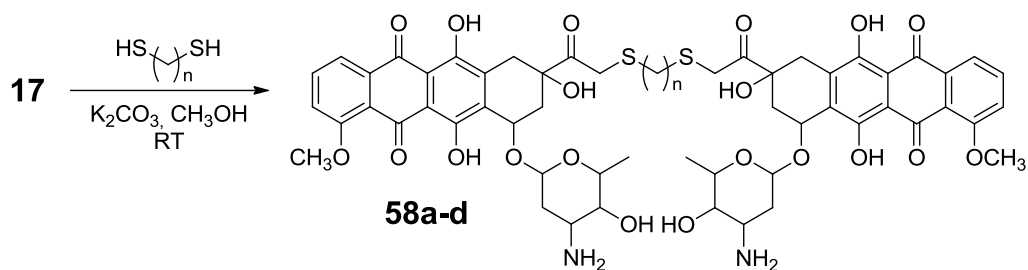


Схема 22. Получение первых бисинтеркаляторов, где $n = 2$ (33%), 3 (36%), 6 (34%), 9 (42%).

Действительно, бисинтеркаляторы – это молекулы, обладающие двумя планарными ароматическими системами (каждая из которых способна к интеркаляции), которые ковалентно связаны цепочками (линкерами) различной длины. Возможно также не только сдваивание, но связывание трех и более циклических систем вместе, используя различные линкеры. Получающиеся бисинтеркаляторы должны обладать значительно большим сродством к ДНК (часто также увеличивается селективность по отношению к определенной последовательности пар азотистых оснований), а также медленной кинетикой диссоциации в сравнении с эквивалентными мономерами [26].

Другим методом сдваивания рубицинов группа Г. Чжан [132] выбрала «клик»-подход (1,3-диполярное циклоприсоединение азидов к ацетиленам), который протекает в очень мягких условиях, позволяющих сохранить природную антрациклиновую структуру канцеролитика (схема 23). При этом превращении используют катализаторы на основе Cu^{I} : соли меди или ее комплексы с различными аминами. Для создания новых биологически активных структур данный подход хорош тем, что позволяет проводить реакции без использования защитных групп, он отличается простотой проведения превращений и выделения продуктов, а также большими выходами получающихся соединений и их чистотой.

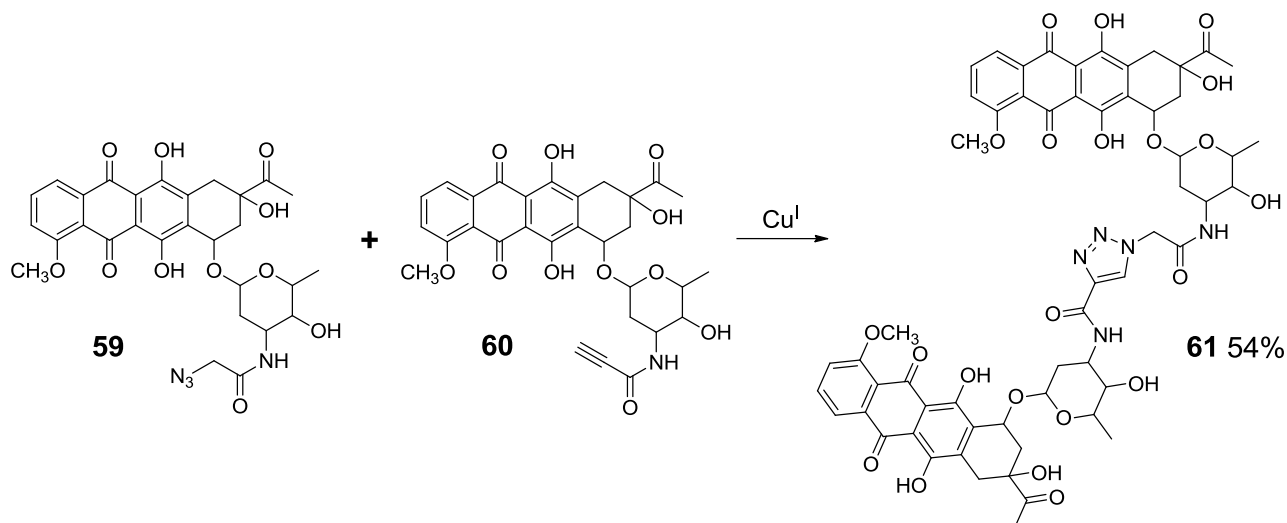


Схема 23. Применение метода «клик»-химии для сдваивания рубицинов.

В работах групп Г. Чжан и Дж. Шейре [132, 133] было исследовано большое количество больших молекул канцеролитиков (с молекулярной массой более 1000) с линкерами различной степени гибкости и длины и их влияние на механизм активности получаемого препарата (бисинтеркаляция или классический механизм). Некоторые sdвоенные соединения, действительно, показали большую активность по сравнению с исходным доксорубицином, и даже потенциально решили проблему с возникновением множественной лекарственной устойчивости. Например, соединение **62** обладает большой цитотоксичностью по отношению к раковым клеткам, доксософорма **63** проявляет большую активность по сравнению с исходным доксорубицином, а производное **64** (рис. 9) не приводило к возникновению резистентности у культуральных клеток.

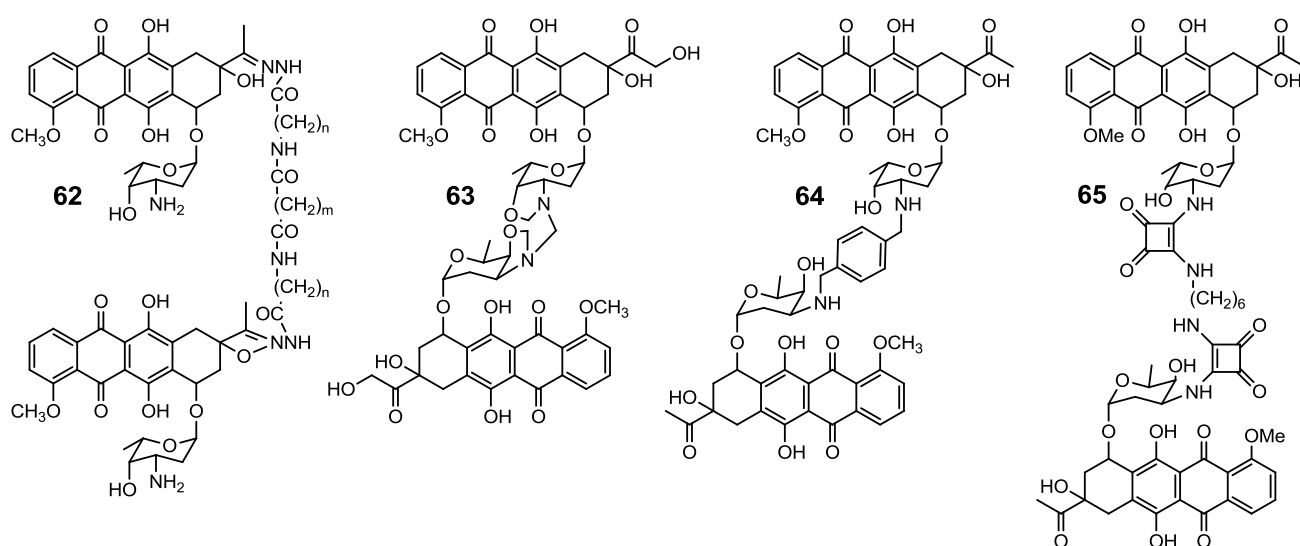


Рисунок 9. Примеры бисинтерколяторов.

Однако, не все линкеры между двумя молекулами антрациклинов способствуют проявлению бисинтеркаляторных свойств. Так, соединение **65** (рис. 9) показало даже меньшую активность, чем исходный мономер.

В 2015 году группа А. Тевяшовой [134] описывает различные гетеродимерные (химерные) структуры на основе антрациклинов и некоторых других классов антибиотиков. Ковалентное связывание может сделать более предсказуемыми фармакокинетиические характеристики таких молекул и улучшить проникновение в клетку каждого из компонентов. В результате этого повышается эффективность препарата благодаря ингибированию двух мишеней (вместо одной), а также решается проблема преодоления резистентности к одному или сразу к обоим препаратам. Спейсер, соединяющий два фрагмента в молекуле, может быть расщепляемым и нерасщепляемым.

Так, можно получить амиды противоопухолевого антибиотика стрептонингина

(брунеомицина) с антрациклиновыми препаратами – карминомицином **66a**, даунорубицином **66b** и доксорубицином **66c** (рис. 10). Такие химерные антибиотики оказались значительно менее активными по сравнению с исходными противоопухолевыми препаратами в отношении различных линий раковых клеток. По-видимому, это свидетельствует о стерических препятствиях в процессах рецепторного узнавания и ферментативного расщепления амидной связи в биологических системах *in vitro* и *in vivo*.

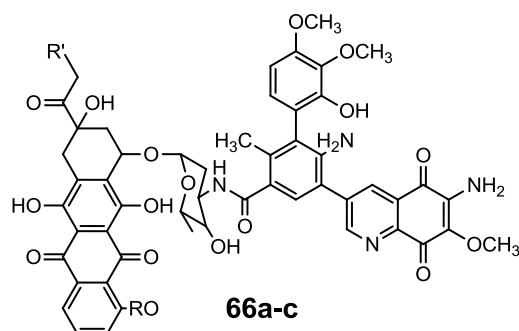


Рисунок 10. Химерные антибиотики: R = H, R' = H **a**; R = H, R' = CH₃ **b**; R = CH₃ R' = OH **c**.

Группа С. Ключкова в 2018 году [135] представила простой способ получения конъюгатов даунорубицина со сесквитерпеновыми лактонами **68a-c** (48-69%) (схема 24), которые показывают улучшение антипролиферативных свойств без увеличения токсичности для здоровых клеток. Метод получения заключается в использовании соединений с активированной двойной связью (в данном случае лактонов) и их присоединении в мягких условиях к аминогруппе антибиотика, т. н. реакция Аза-Михаэля.

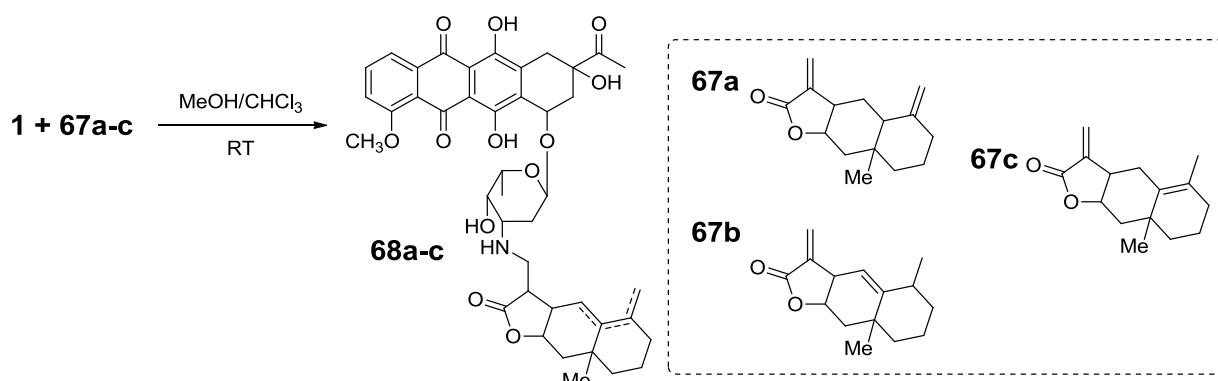


Схема 24. Получение конъюгатов даунорубицина и лактонов.

Широко известно, что введение фосфорсодержащих группировок в молекулу биологически активного вещества повышает его растворимость, увеличивает транспортную способность, в некоторых случаях наблюдается рост избирательности действия и снижения токсичности соединений [136, 137]. Более того, многие лекарственные средства при попадании в организм подвергаются биodeградации с

участием различных ферментных систем, в т. ч., подвергаясь фосфорилированию с помощью фосфотрансфераз, переносящих остаток фосфорной кислоты на молекулу ксенобиотика, для улучшения растворимости в физиологических средах, распределения по организму и, впоследствии, лучшего выведения [138, 139]. Таким образом, модифицированные фосфорорганическими остатками рубицины представляют интерес как, с точки зрения, своих уникальных физико-химических свойств, так и в аспекте их разнообразной биологической активности.

Фосфорорганические остатки вводили в молекулу антрациклинов и в аминокислотный фрагмент. Например, были получены ряд циклофосфамидов дауно- и доксорубицинов (схема 25) [140]. Для получения продуктов **69a-b** и **70a-b** дихлор-бис(2-хлорэтил)амидофосфат вводился во взаимодействие с исходными антибиотиками в присутствии основания (триэтиламина) в хлористом метиле. Реакция проходила за несколько суток и приводила к образованию смеси двух диастереомеров в соотношении 1:1.

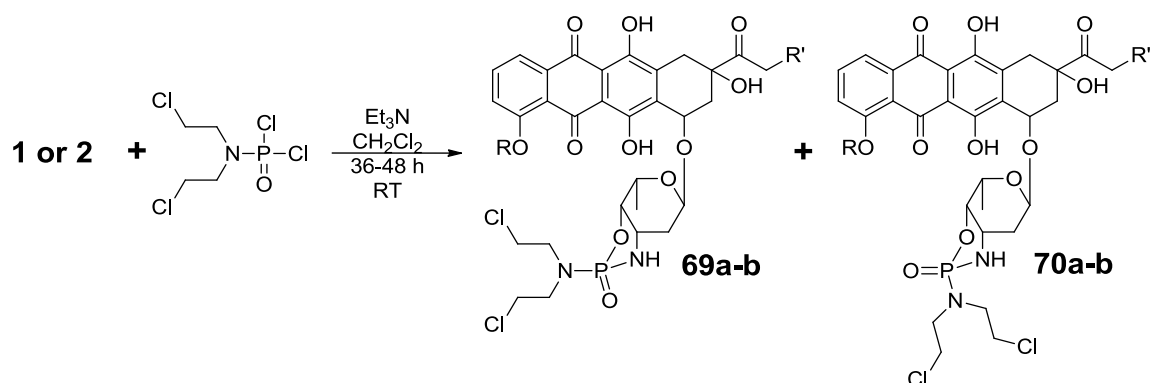


Схема 25. Получение антрациклиновые производные, где **69** – *R*-изомер, а **70** – *S*-изомер соответствующего циклофосфамида: R = R' = H **a** (36-43%), R = Me, R' = H **b** (29-30%).

Наличие оптически активных центров в исходном антрациклине предполагает, что в данном случае, смесь *R*-, *S*-производных циклофосфамидов возможно разделить с помощью препаративной хроматографии. С научной точки зрения, эти производные интересны еще и тем, что конфигурация того или иного изомера напрямую связана с магнитной анизотропией связи P=O. Этот факт подтверждается авторами с помощью спектроскопии ЯМР ^1H , двумерной гомоядерной корреляционной спектроскопии (COSY-60) и некоторыми другими спектроскопическими экспериментами.

Стоит упомянуть, что данные соединения проявили активность гораздо более высокую в отношении линии клеток карциномы яичника, по сравнению с описанными исходными антрациклинами. Также они проявили способность ингибирования

включения ^3H -тимидина в ДНК опухолевых клеток (важный показатель уменьшения радиоактивности клеток, обработанных лекарственным средством, по сравнению с контролем).

Для улучшения растворимости антрациклинов в воде удобно получать соли фосфония. Для этого сначала синтезируют их галогенпроизводные (линкер, в данном случае, связан с антрациклиновой структурой амидной связью), которые затем вводятся в реакцию с трифенилфосфином, давая фосфониевые соли, которые, как известно, хорошо растворимы в воде. Так, описан способ получения 2 фосфониевых солей доксорубина сложной структуры **71a-b** (рис. 11), которые способны преодолевать множественную лекарственную устойчивость [141].

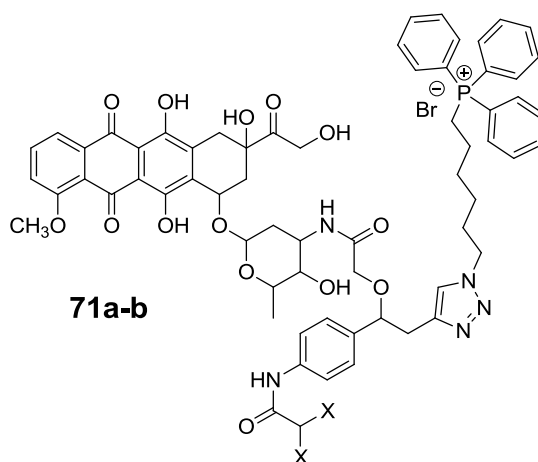


Рисунок 11. Соли фосфония антрациклиновой структуры: X = Cl **a**, CH₃ **b**.

* * *

Таким образом, рассмотренные в литературном обзоре данные свидетельствуют о том, что возможны различные подходы к модификации структуры антрациклиновых антибиотиков, но наиболее перспективным и широко используемым в настоящее время является подход к модификации даунозоаминной части молекулы, как наиболее простой в реализации и эффективный по достигнутым результатам.

2. Обсуждение результатов

Как следует из литературного обзора, в настоящее время известно несколько направлений химической модификации антрациклиновых антибиотиков. Наиболее простой и перспективной в плане биологического отклика считается *N*-функционализация даунозаминной части молекулы – практически все последние работы по модификации антрациклинов сконцентрированы на этом фрагменте. Внутри этого направления можно выделить два пути реализации такой модификации: а) с изменением аминной функции антибиотика и б) без таковой.

Наиболее распространенными и интуитивно простыми являются подходы 1-ого типа: синтез карбаматов, амидов и других производных даунорубицина очень распространен в литературе. Благодаря им можно ввести различные фармакофорные фрагменты (в т. ч. фтор- и фосфорсодержащие), которые соединены с исходной структурой разнообразными линкерами, таким образом, получая новые конъюгаты антрациклинов или даже создавая лекарства двойного действия. Получение с помощью этих подходов целого ряда разнообразных производных позволяет оценить, какое влияние на биологическую активность оказывают вид, длина, гибкость и способность к расщеплению (кислотно-расщепляемый или нет) линкера, а также тип, объем и липофильность фармакофорной группы.

Что касается подходов с сохранением аминной функции исходных антрациклинов, то такие методы встречаются в литературе гораздо реже [99, 100, 107, 135]. Разработка способов получения различных вторичных и третичных аминов даунорубицина представляет собой нетривиальную задачу, имеющую высокую научную ценность и позволяющую существенно расширить ряд уже существующих алкилированных антрациклинов.

Таким образом, в настоящей работе химическая модификация даунозоаминной части даунорубицина проводилась с применением следующих подходов:

а) получение карбаматов даунорубицина и введение в структуру антибиотика остатков полифторированных, пиперонилового и триметоксибензильного спиртов, а также замещенных бисарилиденпиперидонов, обладающих собственной противоопухолевой активностью;

б) синтез амидов даунорубицина с использованием как ароматических кислот (производных пипероналя), так и фосфорсодержащих кислот, в т. ч. бисфосфонатного

производного индола, обладающего собственной противоопухолевой активностью;

в) синтез 1,2,3-триазолов и введение различных замещенных пипероналей, а также получение моно- и бисфосфонатов антрациклиновой структуры;

г) прямое алкилирование NH_2 -группы с помощью различных простых бромпроизводных в условиях МФК – как способ получения билдинг-блоков для дальнейших превращений;

д) присоединение простых соединений, содержащих кратные связи к NH_2 -группе даунорубина (реакция аза-Михаэля);

е) восстановительное аминирование с использованием разнообразных ароматических альдегидов (замещенных пипероналей, полиметоксильных бензальдегидов и некоторых других).

Далее каждый из этих подходов будет рассмотрен отдельно. Кроме этого, в каждой из глав описаны методы синтеза исходных соединений, необходимых для реализации каждого из подходов.

Все полученные нами модифицированные даунорубины прошли первичные биологические испытания, их результаты приведены в сравнении с исходным антрациклином.

2.1 Получение карбаматов даунорубина

Как упоминалось в литературном обзоре, фторсодержащие антрациклины представляют собой класс противоопухолевых соединений, представленный лишь немногочисленными примерами [95, 102, 104] и обладающий уникальными характеристиками. Широкий спектр полезных свойств подобных соединений объясняется исключительными электронными и стерическими свойствами атома фтора. Такие полифторсодержащие группировки, как CF_3 и SF_5 , обладают высокой электроотрицательностью (3.36 и 3.65, соответственно) [142], показывают повышенную термическую стабильность и устойчивость в физиологических средах, а также высокую липофильность, что позволяет соединениям с SF_5 -группой проникать через фосфолипидные мембраны и улучшать транспортные способности подобных молекул [143–145]. Все эти вышеперечисленные свойства, типичные для полифторированных соединений, чрезвычайно полезны при построении биологически активных систем, поэтому на первом этапе данной работы было решено ввести в структуру антрациклинового антибиотика остатки спиртов, содержащих липофильные

полифторсодержащие группировки SF₅ и CF₃. Стоит отметить, SF₅-группу ранее в молекулу даунорубицина никогда не вводили, поэтому оценка ее влияния на имеющуюся противораковую активность может представлять большую научную и практическую ценность.

Для введения остатков спиртов, содержащих полифторированные группировки, мы избрали описанный в литературе путь, основанный на синтезе карбаматов даунорубицина [131, 146]. Для этого необходимо было получить соответствующие производные из спиртов и 4-нитрофенилхлоркарбоната, содержащие хорошо уходящую 4-нитрофенольную группу, которые затем и вводились в реакцию с исходным даунорубицином.

Для комплексной оценки влияния введения такой липофильной группировки на противораковые свойства модифицированных антрациклинов нами были выбраны три исходных спирта **1a-c** (рис. 12) [147–149], отличающиеся как самими фторсодержащими функциональными группами, так и их расстоянием до NH₂-группы даунорубицина.

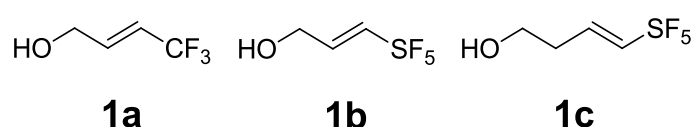


Рисунок 12. Используемые спирты.

Все три использованных нами спирта представляли собой практически чистые *транс*-изомеры (примесь *цис*-изомеров не превышала 5%).

Для получения целевых 4-нитрофенилкарбонатных производных **2a-c** исходные спирты **1a-c** были введены во взаимодействие с 4-нитрофенилхлоркарбонатом (схема 26). Продукты **2a-c** после очистки представляли собой белые, легкоплавкие кристаллы. Их состав был подтвержден элементным анализом, а строение – комплексом спектральных методов.

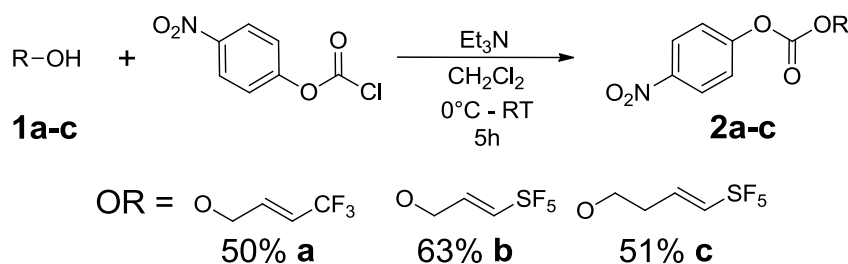


Схема 26. Получение 4-нитрофенилкарбонатных производных F-содержащих спиртов.

Так, в спектрах ЯМР ¹H 4-нитрофенилкарбонатных производных **2a-c** присутствуют два сложных мультиплета при 6.80–6.50 и 6.60–6.00 м. д. (по 1H), соответствующих 2 протонам при двойной связи. Мультиплетность данных сигналов в

случае производного **2a** составляет, соответственно, дублет квадруплетов (с КССВ ${}^3J_{\text{HF}}$) и систему дублет-триплет-квадруплет (с КССВ ${}^4J_{\text{HF}}$). В случае производных **2b**, **2c** с группой SF_5 (рис. 13) картина несколько усложняется из-за неэквивалентных атомов фтора. В молекуле каждый протон расположенный у двойной связи представляет собой систему с мультиплетностью дублет пентетов (группа SF_5 является примером AB_4 -системы). На практике эти сигналы перекрываются между собой, поэтому виден только сигнал в виде сложного мультиплета. Похожая картина наблюдается в спектрах ЯМР ${}^{13}\text{C}$: атомы углерода при двойной связи и соседних с ней групп взаимодействуют с атомами фтора, что приводит к соответствующей мультиплетности сигналов.

В спектрах ЯМР ${}^{19}\text{F}$ присутствуют либо 1 синглетный сигнал δ_{F} -64.80 м. д. эквивалентных фторов CF_3 -группы, либо 2 группы сигналов атомов фтора SF_5 -группы: ~ 83.00 м. д. (интегральная интенсивность 1F) – пентет и ~ 63.00 м. д. (интегральная интенсивность 4F) – дублет, что соответствует одному аксиальному и четырем экваториальным атомам фтора в SF_5 -заместителе. В теории, данная AB_4 -система представляет собой более сложную картину сигналов – в спектре должно наблюдаться 18 линий, на практике же чаще всего они вырождаются до 9 линий (рис. 13).

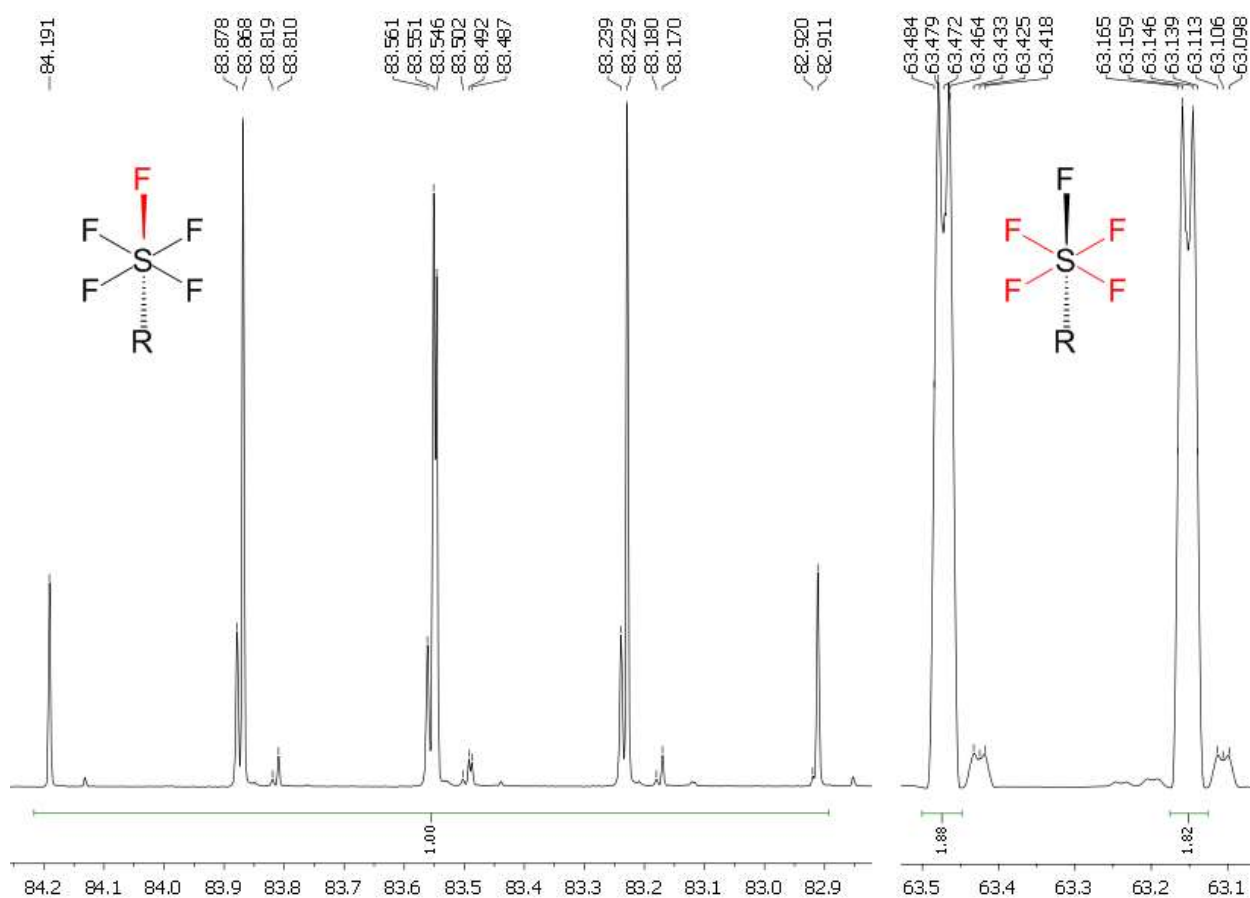


Рисунок 13. Спектр ЯМР ${}^{19}\text{F}$ соединения **1b**. Минорные сигналы относятся к *цис*-изомеру.

Взаимодействие NH_2 -группы даунорубицина с соединениями **2a–c**, содержащими хорошо уходящую 4-нитрофенольную группу [150], протекает при добавлении 2 эквивалентов Et_3N в ДМФА (схема 27). Реакции такого типа протекают в очень мягких условиях, что позволяет сохранить антрациклиновую структуру в неизменном виде.

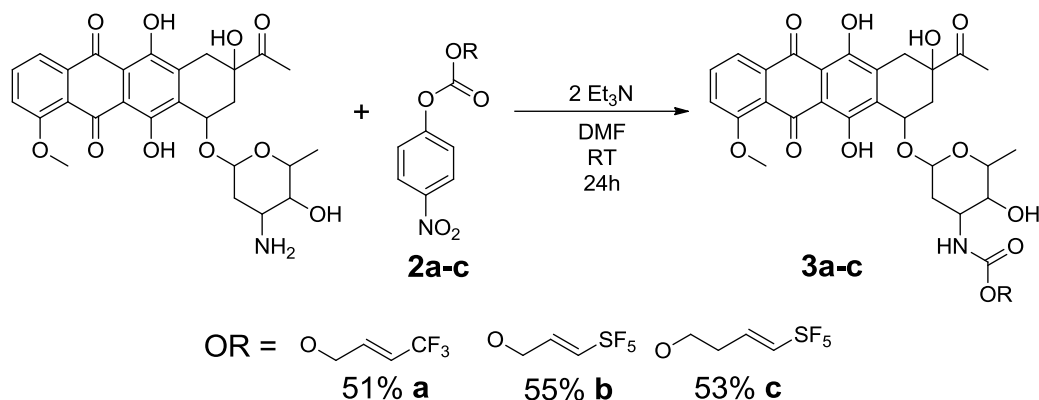


Схема 27. Получение карбаматов даунорубицина.

Мы решили не получать свободное основание даунорубицина из его гидрохлорида предварительно, а генерировать его в реакционной смеси *in situ*, используя дополнительный эквивалент триэтиламина (один эквивалент Et_3N расходуется в данной реакции на связывание 4-нитрофенола и, таким образом, сдвигает равновесие вправо). Реакцию проводили в полярном апротонном растворителе – диметилформамиде, что позволило в мягких условиях (комнатная температура) и в течение 24 часов получать желаемые продукты **3a–c**, которые были выделены хроматографически с выходами 51–55% и представляли собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета.

Установление структуры соединений **3a–c** было проведено комплексом спектральных методов ИК и ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C и ^{19}F , а состав был установлен с помощью элементного анализа. При анализе спектров ЯМР были использованы спектральные данные исходных соединений, описанные в литературе [124]. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C полученных нами производных были легко интерпретированы, поскольку сигналы вновь вводимых в молекулу даунорубицина заместителей не перекрывались с сигналами, которые относятся к исходным соединениям. В спектрах ЯМР ^{19}F химические сдвиги и мультиплетность сигналов атомов фтора в конечных продуктах **3a–c** мало отличаются от данных для исходных 4-нитрофенилкарбонатных производных **2a–c**.

Таким образом, были получены неизвестные ранее CF_3 - и SF_5 -производные даунорубицина **3a–c** (рис. 14) [150].

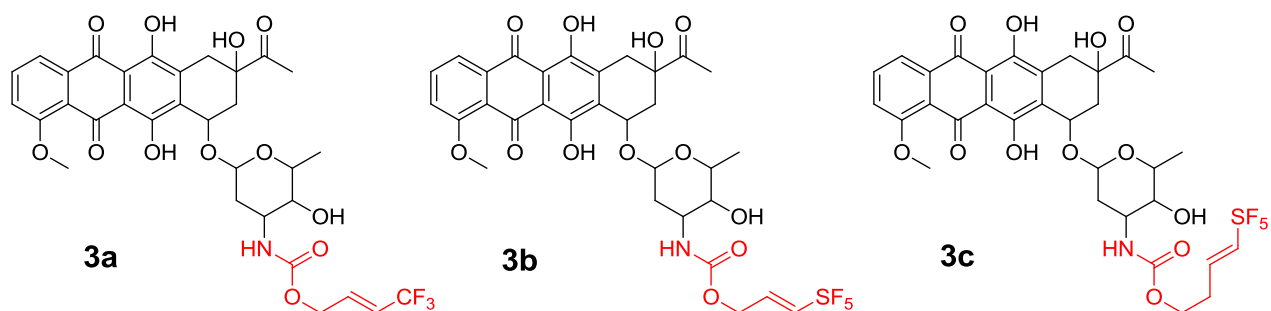


Рисунок 14. *F*-содержащие производные даунорубицина.

С помощью такого метода можно ввести и другие фармакофорные группировки в даунорубицин. Используя соответствующие производные, нами были введены также и остаток пиперонилового, а также 3,4,5-триметоксибензильного спиртов. Данные фрагменты можно встретить в разнообразных лекарственных средствах, используемых в медицинской практике. 3,4,5-Триметоксибензильный фрагмент входит в состав таких известных противоопухолевых препаратов, как подофилокс **4** (цитостатик наружного действия), комбретастин А-4 **5** (препарат для химиотерапии рака), триметрексат **6a** (терапия лейомиосаркомы) (рис. 15). Последний препарат **6a**, по сравнению с метотрексатом **6b**, способен активно преодолевать естественную лекарственную устойчивость за счет наличия 3,4,5-триметоксибензильного фрагмента. Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-ильная группировка также встречается в структуре большого количества лекарственных препаратов, в том числе, цитотоксических веществ – кобусин **7**, атрасентан **8** и (–)-бурсехернин **9**.

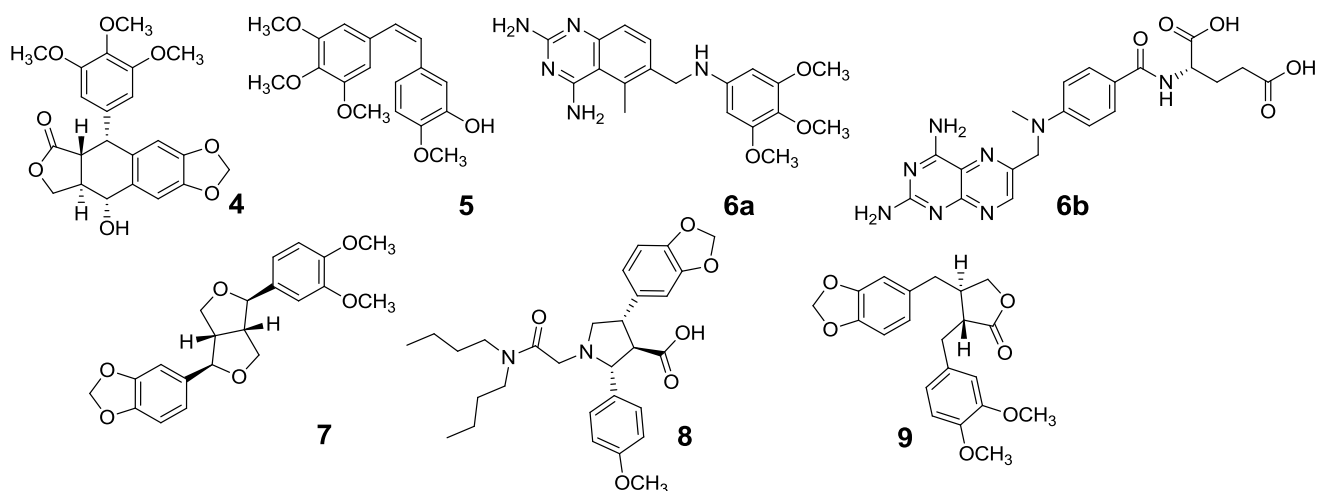


Рисунок 15. Лекарственные препараты с указанными фармакофорными группами.

Данные свойства мы сочли чрезвычайно полезными, поэтому было решено ввести эти группировки в молекулу даунорубицина описанным выше способом (схема 28). Сначала из спиртов **1d** и **1e** были получены соответствующие 4-нитрофенилкарбонатные производные **2d** и **2e**, которые затем ввели во взаимодействие с даунорубицином

(схема 28), получив продукты **3d** и **3e**. Продукты **3d** и **3e** были получены с высокими выходами (96 %) в виде темно-красных порошков, которые были очищены с помощью колоночной хроматографии. Структура полученных соединений была подтверждена с помощью методов ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C , а состав – с помощью элементного анализа.

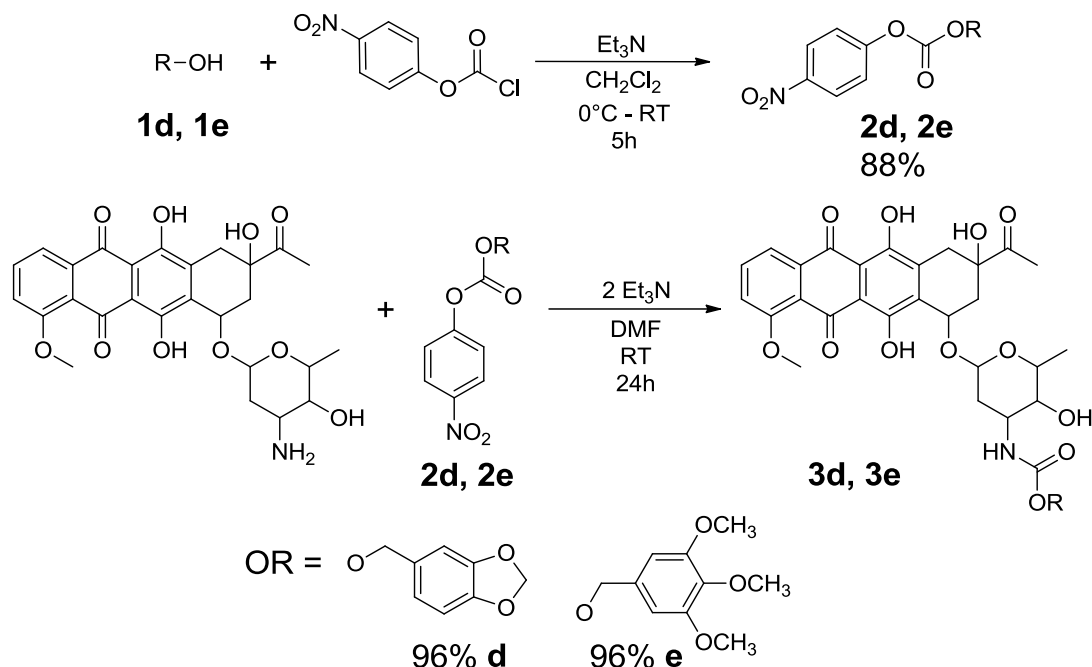


Схема 28. Получение карбаматов даунорубицина.

В последнее время, одним из популярных направлений модификации антрациклинов стало создание лекарств двойного действия. Потенциально такой гибрид разных по своему механизму действия препаратов должен обладать повышенной эффективностью и другими ценными свойствами за счет возможности взаимодействовать сразу с двумя мишенями. Так, например, известны производные бисарилиденпиперидонов, которые активны против 3 линий раковых клеток [151]. Введение таких фрагментов в молекулу даунорубицина потенциально может улучшить противораковую активность получившихся при этом конъюгатов.

С помощью описанного выше способа мы получили 3 новых конъюгата даунорубицина (схема 29) и охарактеризовали их с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии, а состав подтвердили данными элементного анализа. Соединения **3f-h** представляют собой мелкокристаллические порошки красного цвета, выходы после хроматографической очистки составляют 60–87%.

Таким образом, в рамках подхода получения карбаматов даунорубицина нами были получены еще 5 новых производных (рис. 16).

раковых клеток (линии карциномы легкого A549, рабдомиосаркомы RD, карциномы толстого кишечника HCT116 и аденокарциномы молочной железы MCF7) не превосходит таковую для даунорубицина.

Все эти производные демонстрируют средний токсический эффект на линиях раковых клеток. Сравнивая данные цитотоксичности IC₅₀ для опухолевых клеток, а также данные первичной токсичности на примере линии иммортализованных клеток эмбрионального почечного эпителия HEK293, для практически всех соединений наблюдается низкая избирательность действия на раковые клетки.

Таблица 1. Цитотоксичность карбаматов даунорубицина **3a-h.**

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	HEK293 (эмбриональ- ный почечный эпителий)
3a	282,23±4,18	369,99±6,76	294,44±1,91	303,62±29,08	207,81±9,78
3b	67,23±6,47	219,07±14,33	74,56±2,34	1028,05±42,45	173,80±3,88
3c	21,37±0,32	10,39±0,14	5,06±0,38	37,41±3,91	46,78±2,04
3d	16,04±0,19	12,63±0,53	61,18±4,22	96,65±3,92	654,44±15,22
3e	1612,35±73,31	206,07±8,20	16,09±1,07	241,04±7,76	687,96±28,84
3f	422,39±32,45	4,69±0,05	4,99±0,01	79,27±1,88	1,86±0,01
3g	86,79±1,69	12,36±0,11	9,54±0,70	30,75±1,52	44,59±6,69
3h	19,99±3,57	2,87±0,59	4,62±1,42	84,41±4,14	3,06±0,18
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	0,56±0,03	11,17±0,19

2.2 Прямое ацилирование NH₂-группы даунорубицина ароматическими кислотами

Ряд амидных производных даунорубицина представлен в литературе весьма разнообразными примерами [104, 108, 134]. За счет большого количества конденсирующих агентов, этот способ является наиболее удобным для введения различных фармакофорных и функциональных групп даже в такую сложную и лабильную структуру, как даунорубицин.

Для того чтобы расширить ряд производных даунорубицина, а также оценить, как изменится биологическая активность при переходе на амидный линкер, соединяющий фармакофор с остовом молекулы, нами было проведено ацилирование NH₂-группы ароматическими кислотами с использованием диизопропилкарбодиимида (DIC) [132]. Этот простой и удобный способ помогает вводить в структуру даунорубицина остатки различных кислот, что и позволяет разнообразить ряд синтезированных производных.

В качестве исходных соединений были выбраны карбоновые кислоты, содержащие замещенные пиперонильные фрагменты. Различные электроноакцепторные заместители в ароматическом ядре, такие как Br и NO₂, напрямую влияют на биологическую активность и часто улучшают свойства получающихся при этом соединений.

Однако, окислить альдегиды, содержащие пиперонильные фрагменты, до соответствующих кислот оказалось не просто. Большинство описанных в литературе окислителей (KMnO₄ в H₂O, Cr₂O₃ с H₂SO₄, Ag₂O в ацетоне [152]) в этой простой на первый взгляд реакции давали сложную смесь продуктов, по-видимому, из-за наличия в молекуле метилендиоксольного мостика.

Единственным методом окисления производных пипероналя **10a–d** до соответствующих кислот **11a–d** оказалось использование свежесажженной окиси серебра: при ее применении выход целевых кислот составил 90–99%. Исходные альдегиды суспензировали в смеси водного раствора AgNO₃ и EtOH и по каплям при перемешивании прибавляли 6 %-ный водный раствор KOH (см. эксп. часть) [153]. Прохождение реакции удобно было контролировать по гомогенизации реакционной смеси – как только смесь становилась прозрачной, реакцию можно было прекращать. Выпавшее металлическое серебро отделяли, растворяли в HNO₃ и снова использовали в следующей реакции (схема 30).

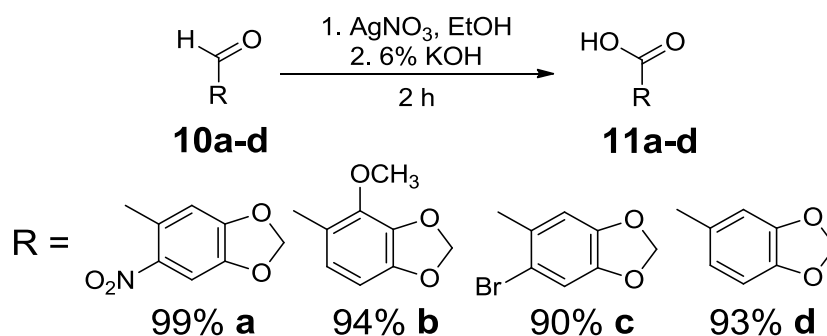


Схема 30. Окисление замещенных пипероналей.

Полученные кислоты представляли собой розоватые порошки **11b–d** или желтые кристаллы **11a**. Так как они описаны в литературе [153–156], мы лишь подтвердили их чистоту с помощью спектроскопии ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C. Все эти кислоты плохо растворимы в CDCl₃, поэтому спектры их натриевых солей записаны в D₂O или DMSO-*d*₆.

Кислоты **11a–d** вводились во взаимодействие с даунорубицином в присутствии основания 4-диметиламинопиридина (ДМАП) и сшивающего агента DIC по описанной методике [132]. При этом получались амиды **12a–d**, которые представляли собой

мелкокристаллические порошки различных оттенков красного цвета (схема 31). Все новые производные даунорубицина **12a-d** были выделены, очищены хроматографически, выходы в некоторых случаях достигали 92–99 % [157]. Строение и структура соединений были однозначно подтверждены методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, а состав – с помощью элементного анализа (в некоторых случаях состав был подтвержден с помощью масс-спектрометрии).

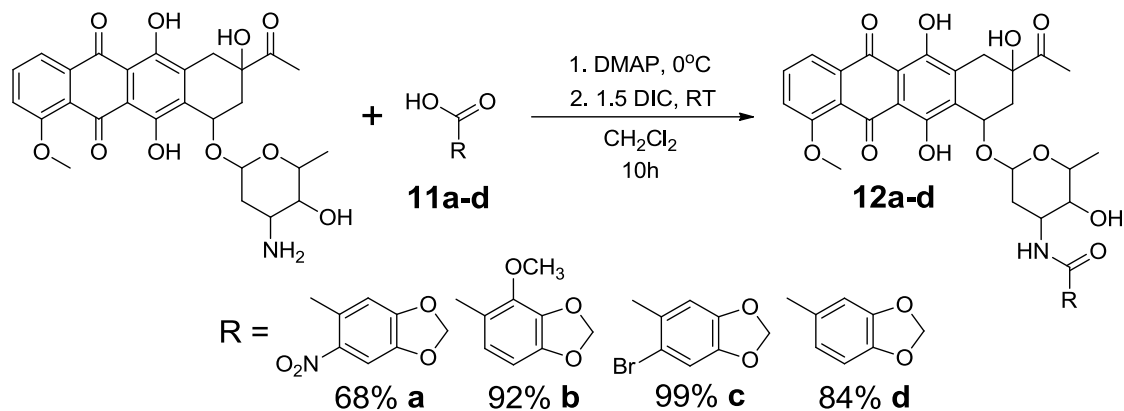


Схема 31. Получение амидов даунорубицина.

Как упоминалось в литературном обзоре, фосфорилированные даунорубицины представлены лишь единичными примерами [96–98, 140, 141]. Известно, что в ряде случаев введение фосфорсодержащих функциональных групп благотворно сказывается на свойствах и биологической активности получающихся при этом производных. Мы решили это проверить на наших объектах. Для этого были получены две описанные в литературе фосфорсодержащие карбоновые кислоты: одна простая – фосфонуксусная **11e** [158–160] и вторая, гораздо более сложная в синтезе, но заведомо обладающая высоким цитостатическим эффектом **11f** [161]. Обе кислоты были введены в реакции с даунорубицином по описанной выше схеме (схема 32), давая порошки целевых продуктов ярко-красного цвета **12e, 12f**.

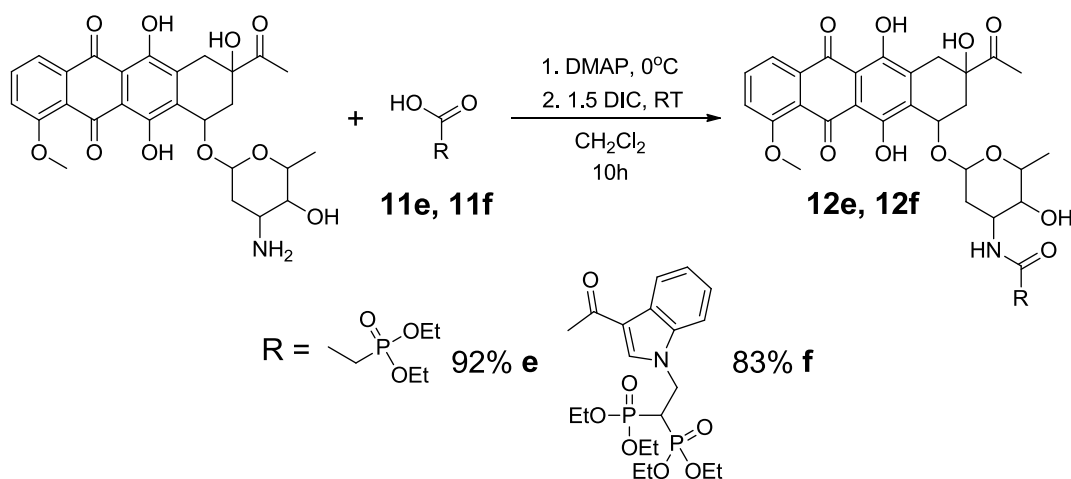


Схема 32. Получение фосфорсодержащих производных даунорубицина.

Синтезированные амиды **12e**, **12f** были выделены, очищены хроматографически, получены с выходами 92 и 83% и охарактеризованы комплексом спектральных и аналитических методов. Наиболее важными в их спектрах являются сигналы протонов и атомов углерода, непосредственно связанных с фосфором, а также удаленных на 2-4 связи. Они взаимодействуют с ядром ^{31}P с соответствующими КССВ, что приводит к усложнению спектров ^1H и ^{13}C . Спектр ЯМР ^{31}P в случае данных соединений представляет собой синглет в области 23 (для амида **12e**) и 19 (для амида **12f**) м. д., что является характерным для производных фосфонатов и бисфосфонатов, соответственно.

Таким образом, ряд амидных производных даунорубина был пополнен еще на 6 новых его производных **12a–f** (рис. 17), которые были протестированы на 4 линиях клеток рака (табл. 2).

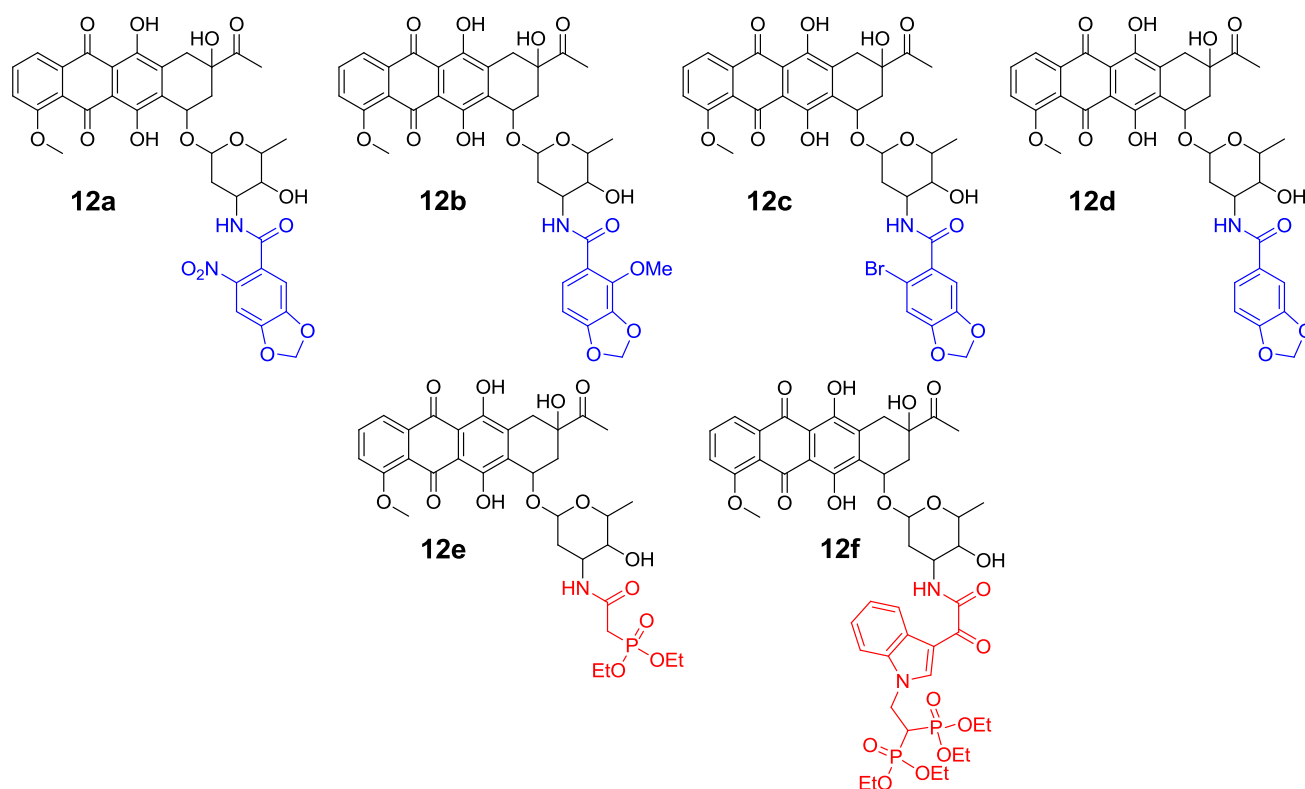


Рисунок 17. Полученные амиды даунорубина.

Оказалось, как и в случае с карбаматными производными, новые производные оказывают средний цитотоксический эффект, что коррелирует с данными о биологической активности уже известных амидов антрациклиновой структуры [134]. Однако, в то же время, они проявляют меньший токсический эффект по отношению к линии НЕК293, что является положительным свойством этих соединений: значения цитотоксичности для данной линии клеток у производных **12b–e** в сравнении с даунорубином отличаются на порядок.

Таблица 2. Цитотоксичность амидов даунорубицина **12a-f**.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	HEK293 (эмбриональ- ный почечный эпителий)
12a	44,74±6,83	50,96±2,80	17,99±3,78	57,13±2,58	-
12b	20,48±2,41	34,03±1,68	21,25±1,55	53,52±6,57	530,51±27,97
12c	18,43±0,85	150,34±7,56	27,63±1,95	105,60±4,97	927,79±42,79
12d	9,61±1,10	35,77±2,31	20,78±0,84	32,61±5,52	610,19±27,84
12e	129,26±7,11	100,55±2,70	89,13±6,65	135,82±3,50	265,19±10,40
12f	36,51±2,58	10,05±0,13	12,25±0,32	(нет данных)	35,45±2,54
Даунорубин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	0,56±0,03	11,17±0,19

«-» означает отсутствие токсического действия данного соединения на выбранную линию клеток

2.3 Модификация даунорубицина с помощью «клик»-химии

Метод «клик»-химии, давно известный и удобный способ введения фармакофорных групп в молекулу, отличается простотой и экономичностью [162]. С помощью данного подхода можно модифицировать различные структуры, изменяя величину их биологической активности [163, 164]. Используя 1,3-диполярное циклоприсоединение терминальных алкинов к азидам, можно достаточно легко модифицировать молекулы различными функциональными группами, или даже сдваивать сами природные соединения посредством триазольного линкера [132].

Для того чтобы осуществить прямое введение 1,2,3-триазола в молекулу даунорубицина, необходимо сначала модифицировать структуру антибиотика таким образом, чтобы в его молекуле была представлена азидная или ацетиленовая компонента. Мы начали работу на этом этапе с получения азидного производного даунорубицина.

Как известно из литературного обзора, получать азидное производное непосредственно заменой NH₂-группы весьма непросто [105]. Поэтому мы начали работу с синтеза описанного в литературе азидосодержащего амида даунорубицина **12g** [132]. Он легко получается реакцией исходного амина с азидоуксусной кислотой **11g**, которую, в свою очередь, получили по описанной методике из бромуксусной кислоты **13a** (схема 33) [132].

После выделения и хроматографической очистки амида **12g**, его структура была подтверждена с помощью ИК- и ЯМР-спектроскопии на ядрах ¹H и ¹³C, а состав подтвержден элементным анализом. Азид **12g** представлял собой правильные красные кристаллы, а выход составил 72%.

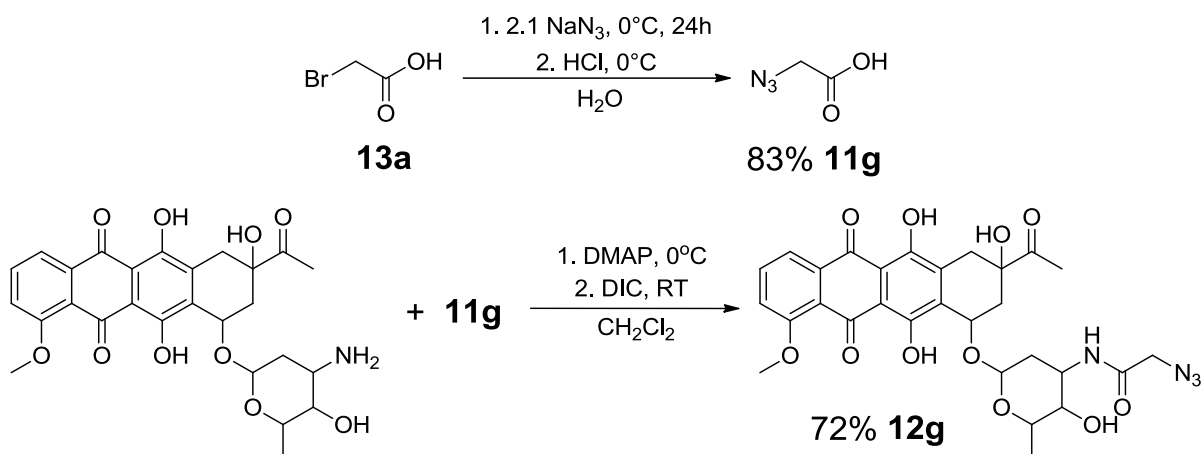


Схема 33. Получение азида даунорубицина.

В качестве ацетиленовой компоненты нами были выбраны пропаргиловые эфиры спиртов – производных пипероналя **10d** и альдегида **10e**. Представлялось важным сравнить цитостатическую активность представленных ранее производных, содержащих амидные, карбаматные спейсеры, с соединениями, в составе которых присутствует более сложный линкер – 1,2,3-триазольный.

Выбранные альдегиды были восстановлены до соответствующих спиртов боргидридом натрия (схема 34) [165]. Использование такого мягкого восстановителя, как NaBH_4 , позволяет проводить реакцию при комнатной температуре и селективно восстанавливать альдегид до соответствующего спирта, не затрагивая при этом бензо[*d*][1,3]диоксольную составляющую и нитрогруппу.

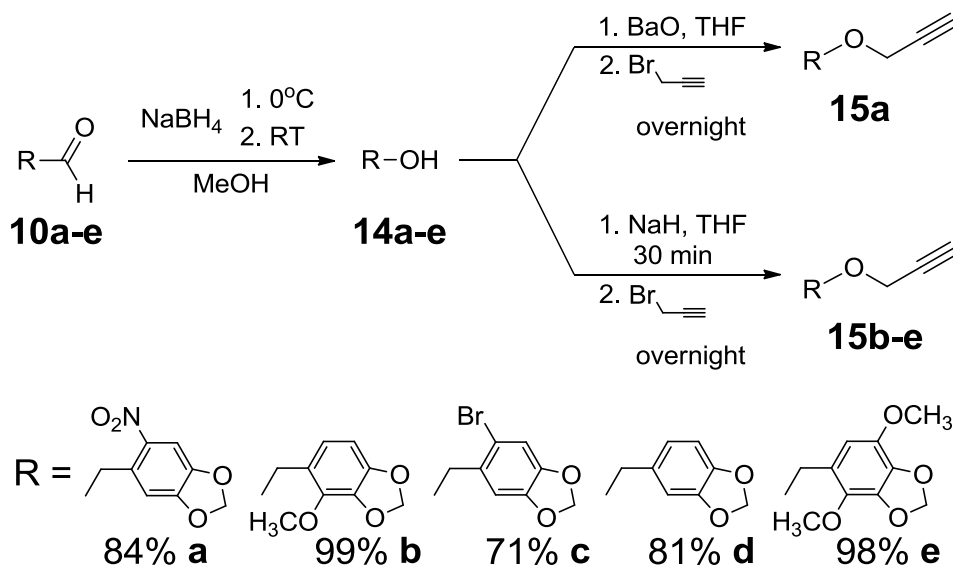


Схема 34. Выходы спиртов составили: **14a** – 75%, **14b** – 99%, **14c** – 91%, **14d** – 71%, **14e** – 95%.

Все полученные спирты представляли собой бесцветные или слабоокрашенные кристаллические вещества, в случае продуктов **14b–d**, или желтые правильные кристаллы, в случае нитропроизводного **14a**. Выходы при этом составили 71–99 %. Они

были охарактеризованы с помощью методов ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, а затем, без дополнительной очистки были введены в реакцию получения пропаргильных производных (схема 34).

Соединения **15a–e** могут быть синтезированы *one-pot* по реакции Вильямсона. Такие производные нами были получены впервые, поэтому мы разработали метод их синтеза, основываясь на литературных аналогиях [166]. Алкоголяты спиртов были получены действием гидрида натрия в ТГФ, в случае спиртов **15b–e**, и ВаО в ТГФ [167], в случае нитропроизводного **15a**. Дальнейшее взаимодействие с пропаргилбромидом в ТГФ протекало 24 часа при 50°C , контроль за реакцией осуществлялся методом ТСХ и с помощью спектров ЯМР ^1H . Все продукты были выделены, очищены методом колоночной хроматографии и охарактеризованы с помощью методов ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C . Состав соединений был подтвержден элементным анализом. Целевые пропаргильные эфиры **15a–e** были получены с выходами до 99 %, они представляли собой желтые масла (продукты **15b–e**) и желто-зеленые кристаллы (производное **15a**).

Далее мы перешли к получению производных 1,2,3-триазола **16a–e** реакцией «клик»-химии. Нами была выбрана следующая система: растворитель ТГФ с добавлением основания диизопропилэтиламина (DIPEA) при использовании комплекса $\text{P}(\text{OEt})_3 \cdot \text{CuI}$ в качестве катализатора (схема 35) [132].

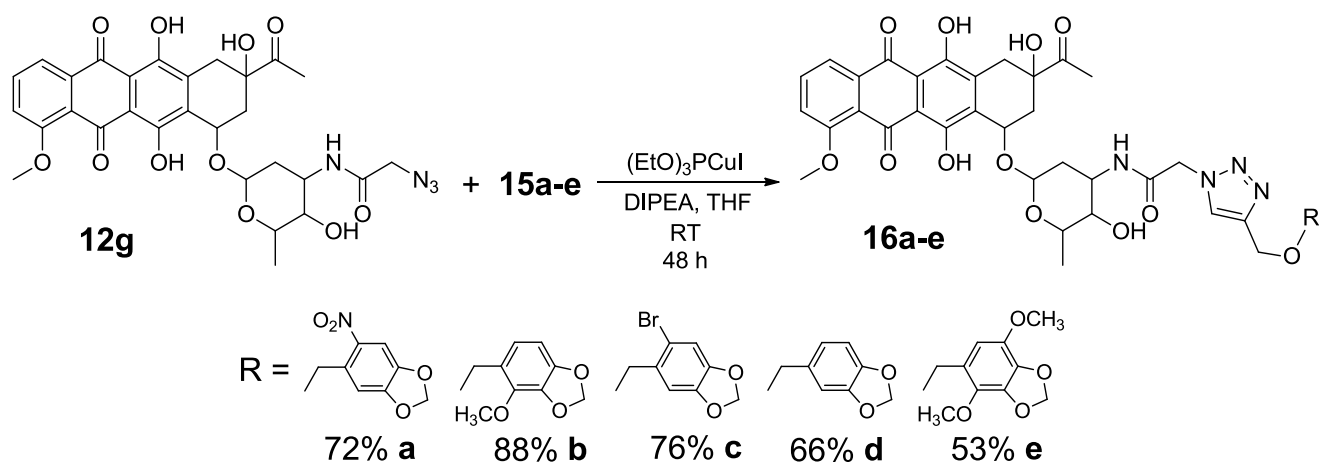


Схема 35. Получение 1,2,3-триазолов даунорубина.

Реакция во всех случаях протекала за 48 часов при комнатной температуре. Без добавлений каталитических количеств комплекса $\text{P}(\text{OEt})_3 \cdot \text{CuI}$ реакция не идет. Другие обычно используемые для этих реакций, катализаторы – получаемые *in situ* соли Cu^{I} , CuI или CuBr – для такой сложной и лабильной структуры как даунорубин оказались неэффективными. Следует отметить, что при хроматографической очистке полученных

соединений все соли меди остаются на старте, и необходимости предварительной отмывки реакционной смесей от них не возникает. В нашем случае, после проведенных исследований структуры полученных продуктов с помощью методов ЯМР-спектроскопии на ядрах ^1H и ^{13}C можно однозначно сказать, что реакция протекает без осложнений, региоселективно давая желаемые производные 1,2,3-триазола структуры **16a–e** (рис. 18) [157].

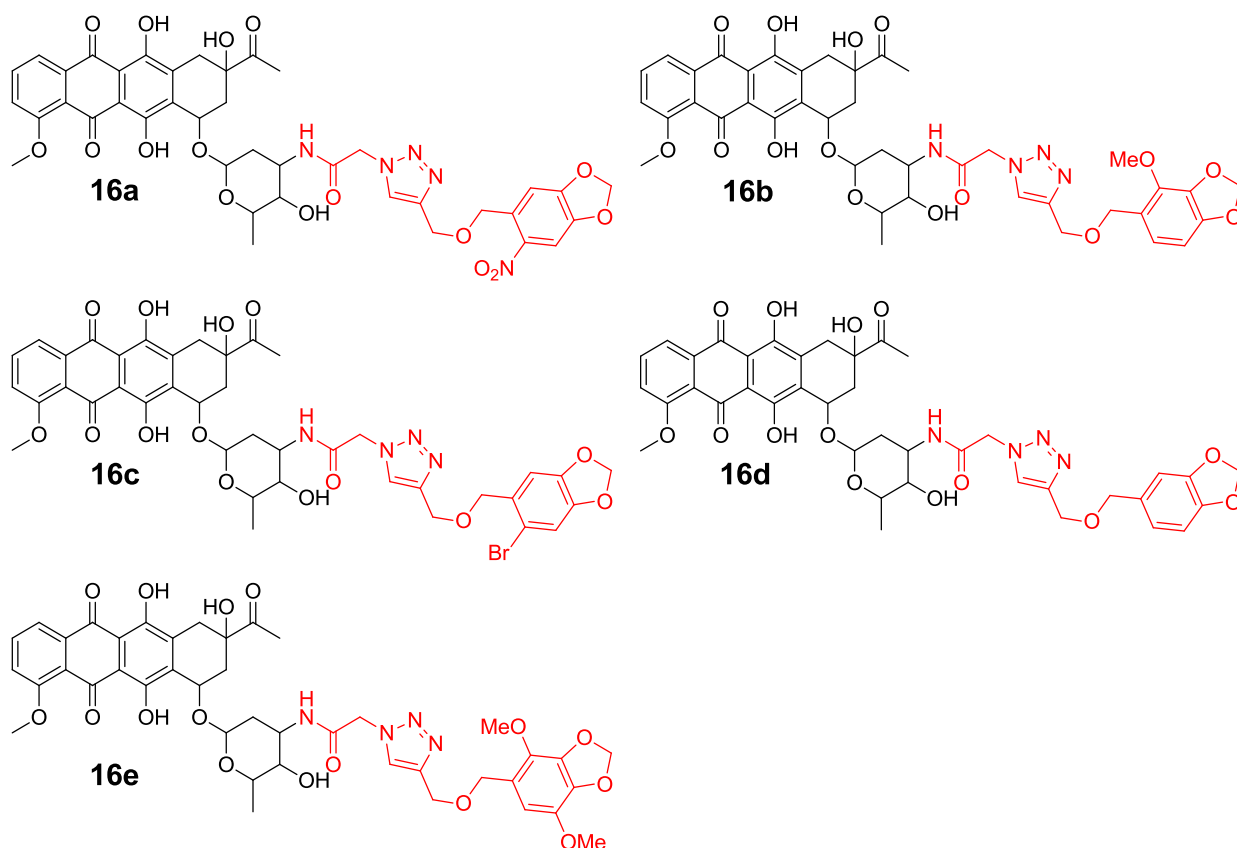


Рисунок 18. Полученные производные даунорубицина и 1,2,3-триазола.

Основным доказательством, подтверждающим наличие триазольного цикла в конечных продуктах **16a–e** является синглет в области 7–8 м. д. (в спектрах ЯМР ^1H) протона триазольного кольца [168], а также сигналы противоположной полярности в области слабого поля при 120 и 140 м. д. (спектры ЯМР ^{13}C , режим съемки $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ jmod). Полученные соединения **16a–e** были выделены из реакционной массы и очищены хроматографически, их выходы составили – 53–88 %. Полученные соединения представляли собой порошки различных оттенков красного цвета. Состав соединений был подтвержден данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

Оказалось, что 1,2,3-триазолы такой сложной структуры дают средний цитотоксический эффект на все 4 линии раковых клеток (табл. 3). Как в случае амидных производных, они оказывают меньший токсический эффект на линию клеток НЕК293.

Таблица 3. Цитотоксичность 1,2,3-триазолов даунорубицина **16a-e**.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	HEK293 (эмбриональ- ный почечный эпителий)
16a	61,89±1,46	267,68±11,13	113,91±9,95	69,35±1,82	-
16b	47,42±2,16	71,42±5,51	17,06±0,59	109,86±4,47	775,95±32,86
16c	28,99±3,51	53,91±2,00	32,90±0,32	68,82±8,85	352,36±32,64
16d	43,94±2,01	35,54±0,54	36,21±1,55	90,03±2,25	473,64±11,42
16e	43,41±4,12	157,76±5,33	27,60±3,95	37,78±2,25	447,69±13,85
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	0,56±0,03	11,17±0,19

«-» означает отсутствие токсического действия данного соединения на выбранную линию клеток

Сравнивая данные соединения с описанными выше, имеющими карбаматный и амидный линкер, можно заметить, что все они показывают значения цитотоксичности примерно на одном уровне. Преимущество линкера более сложной структуры (1,2,3-триазольного) по сравнению с более простыми нами не обнаружено [157]. Анализируя вводимые функциональные фрагменты, а именно остатки различных замещенных пипероналей, отмечается, что из всех полученных производных ряда большей цитотоксичностью обладают соединения, содержащие остаток пипероналя, а именно карбамат **3d** (на примере линий A549 и RD) и амид **12d** (на примере линий A549 и MCF7). Среди 1,2,3-триазолов по цитотоксичности также выделяются соединения, содержащие остаток пипероналя **16d** (линия опухолевых клеток RD) и его диметоксизамещенное производное **16e** (линии опухолевых клеток HCT116 и MCF7). Мы сочли это перспективным, и результаты проделанной работы на этом этапе использовали в дальнейших исследованиях (гл. 2.7).

Метод «клик»-химии являясь чрезвычайно удобным для введения различных функциональных групп, был использован нами и для введения фосфорсодержащих остатков в структуру антрацилина. Введение функциональных групп со связями P-C или содержащих фрагмент P-C-P является достаточно эффективным методом модификации природных соединений. При этом, например, получают соединения с высоким цитостатическим эффектом против опухолей различной этиологии, как в случае производных хиназолинона [169], фосфонатных [170] и фосфониевых [171] производных бетулина. Как и получение фосфорсодержащих амидов даунорубицина, введение фосфорсодержащих групп было сделано для улучшения различных свойств получаемого

конъюгата даунорубицина: растворимости в физиологических средах, транспортных способностей и биологической активности. Более того, нам представлялось важным расширить ряд фосфорилированных рубицинов, представленных в литературе циклофосадами [140], солями фосфония [141] и единичными примерами соединений с фрагментом P-C-P [97, 98].

На наш взгляд, наиболее перспективным представляется модификация антрациклина бисфосфонатным фрагментом, хорошо зарекомендовавшим себя при лечении костных метастаз [137]. В настоящее время в медицинской практике используются препараты ризедронат **17a** и золедронат **17b** (рис. 19).

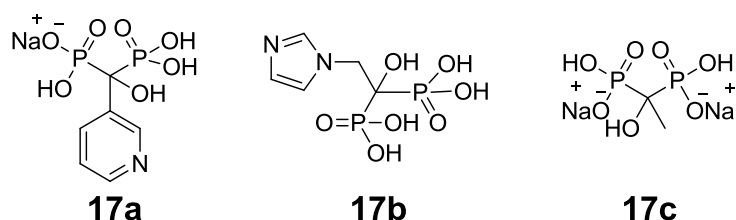


Рисунок 19. Известные лекарственные препараты с фрагментом P-C-P.

Эти препараты в 10 000 раз превосходят этидронат **17c** по своей эффективности. Это достигается объединением в молекулах ризедроната и золедроната бисфосфонатной функции с *N*-гетероциклом. Поэтому, по возможности, фосфорилирование даунорубицина должно сопровождаться одновременным введением *N*-гетероцикла [172]. Применяя для решения поставленной задачи метод «клик»-химии, на данном этапе мы ввели моно- и бисфосфонатные остатки в молекулу даунорубицина, которые соединены с антрациклиновым остовом с помощью 1,2,3-триазольных линкеров.

Для осуществления этого подхода необходимо было ввести в структуру даунорубицина азидный и ацетиленовый фрагменты.

Для получения ацетиленового производного даунорубицина мы решили воспользоваться простым методом модификации. Нами было найдено, что аминогруппа может быть проалкилирована с использованием активных галогенсодержащих реагентов (гл. 2.4). Таким реагентом может быть пропаргилбромид **13b** (схема 36), который в условиях МФК (при добавлении 2 эквивалентов свежепрокаленного поташа в системе ДМФА–CH₂Cl₂), дает смесь моно- и диалкилированных продуктов **18a** и **18b** [173]. Что немаловажно, такие продукты реакции удастся легко хроматографически отделить друг от друга и при этом получают 2 целевых производных с выходами 81 и 15% (соотношение моно- к ди- = 5 : 1), которые можно использовать в качестве билдинг-блоков при построении более сложных молекул на основе даунорубицина.

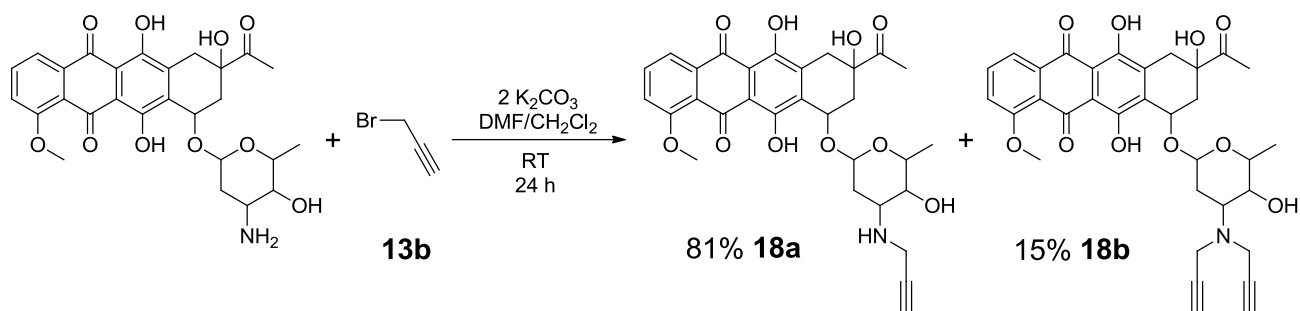


Схема 36. Алкилирование даунорубина пропаргилбромидом.

В качестве азидной функции нами был выбран ряд фосфорорганических азидов с различной длиной цепи ($n = 1 \div 4$). Азидофосфонаты **19b–d** ($n = 2 \div 4$) нами были получены по описанной ранее методике, включающей взаимодействие ω -бромфосфонатов с азидом натрия в среде ионных жидкостей (схема 37) [174]. Азид **19a** ($n = 1$) так получить невозможно, поэтому его синтез осуществлен по следующей двухстадийной схеме (схема 37) [175].

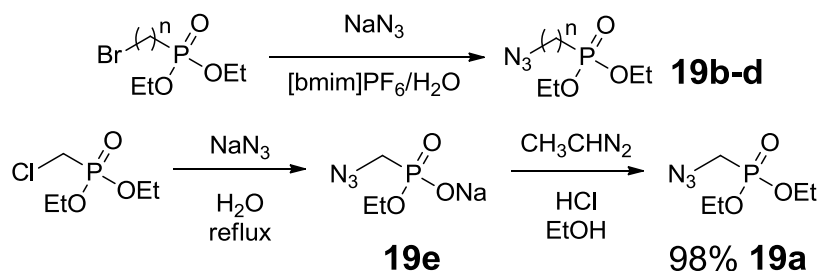


Схема 37. Получение азидофосфонатов.

На первой стадии была получена натриевая соль азидофосфоната **19e**, далее реакцией с диазоэтаном в кислой среде она была переведена в целевой азид **19a**. Диазоэтан получали по описанной методике действием щелочи на *N*-этил-*N*-нитрозомочевину [176, 177].

Наконец, имея на руках необходимые азидные **19a–d** и ацетиленовые **18a, 18b** компоненты мы могли осуществить реакцию «клик»-химии, так нами было получено 4 моно- и 4 бисфосфоната **16f–m** (схема 38). Следует отметить, что подобные реакции протекают довольно медленно (несколько суток) и, как в случае получения 1,2,3-триазолов **16a–e**, требуют применения каталитической системы $P(OEt)_3 \cdot CuI$ с основанием DIPEA в ТГФ, однако, в данном случае, необходимо повышенное количество катализатора (20 мольн. %), в сравнении с обычными «клик»-реакциями.

Все полученные производные (рис. 20) представляют собой темно-красные масла и твердые продукты (бисфосфонаты **16j–m**, кроме того, обладают характерным запахом). Выходы после хроматографической очистки соединений в некоторых случаях достигают 80–90%.

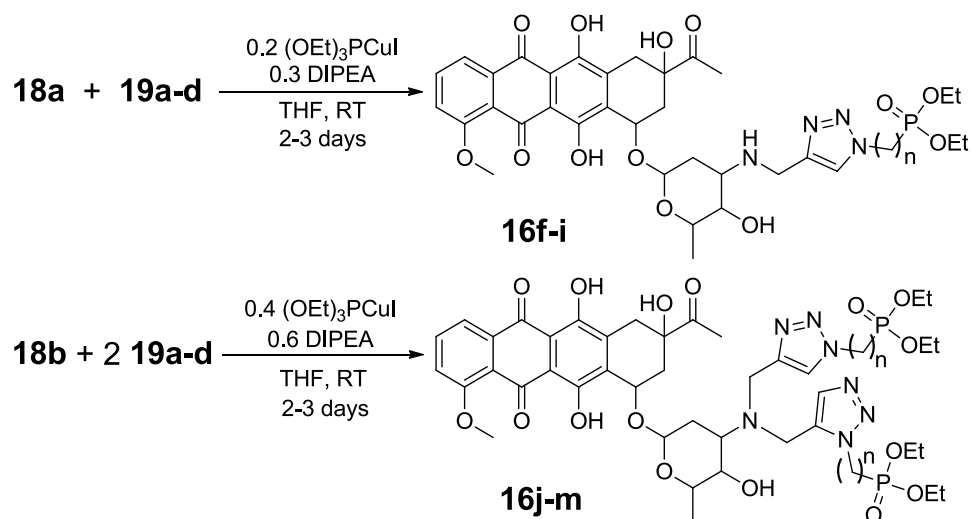


Схема 38. Выходы 1,2,3-триазолов составили: **16f** ($n = 1$) – 86%, **16g** ($n = 2$) – 36%, **16h** ($n = 3$) – 99%, **16i** ($n = 4$) – 70%, **16j** ($n = 1$) – 81%, **16k** ($n = 2$) – 73%, **16l** ($n = 3$) – 76%, **16m** ($n = 4$) – 41%.

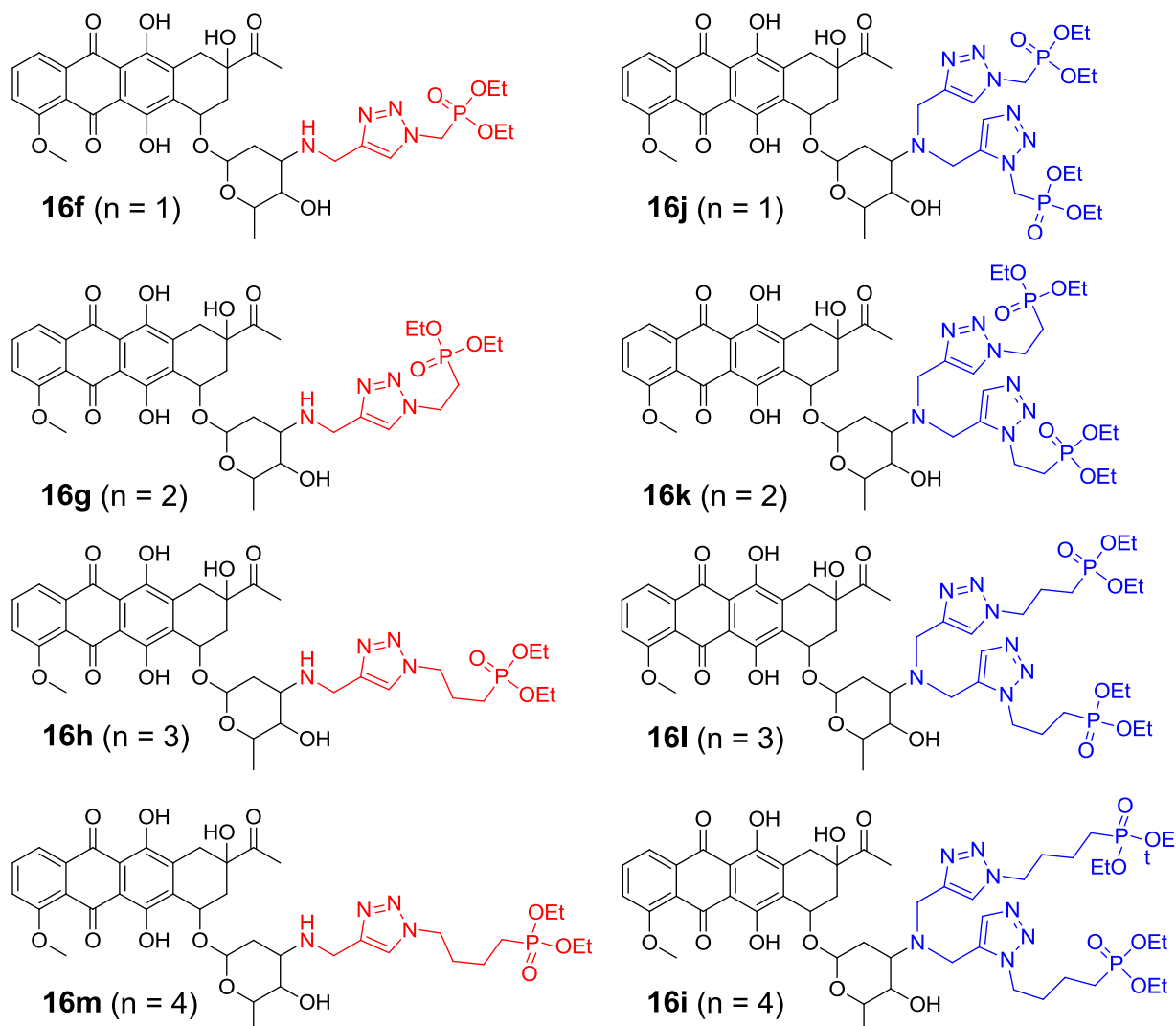


Рисунок 20. Моно- и бисфосфонатные производные даунорубицина.

Строение данных соединений подтверждено комплексом спектральных методов (ЯМР 1H , ^{13}C , ^{31}P и ИК) и состав – данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{31}P присутствует 1 сигнал, как в случае моно-, так и в случае бисфосфонатов, причем

значение химического сдвига этого сигнала варьировалось от 15 м. д. (для $n = 1$) до 30 м. д. ($n = 3, 4$), что характерно для данного класса соединений, содержащих связи P-C [178]. В спектрах ^1H , ^{13}C присутствовали сигналы групп, характерных для протона и углеродов 1,2,3-триазольного цикла, а мультиплетность сигналов групп, связанных с ядром ^{31}P и удаленных на 2-3 связи, увеличивалась из-за дополнительного расщепления, проявляя соответствующие КССВ J_{PH} и J_{PC} .

Для получения производных даунорубицинов, в структуре которых есть фрагмент бисфосфонатов со связью P-C-P и соответствующий *N*-гетероцикл (1,2,3-триазол), нами была снова использована удобный метод «клик»-химии. Для применения этого подхода на первом этапе были получены производные **3i-l**, имеющие в молекуле азидный блок. Для их синтеза был использован подход, который ранее применялся нами (гл. 2.1) при получении карбаматов даунорубицина, а именно, реакция азидоспиртов **1i-l** с 4-нитрофенилхлоркарбонатом и дальнейшее взаимодействие полученных продуктов **2i-l** со свободным основанием даунорубицина (схема 39).

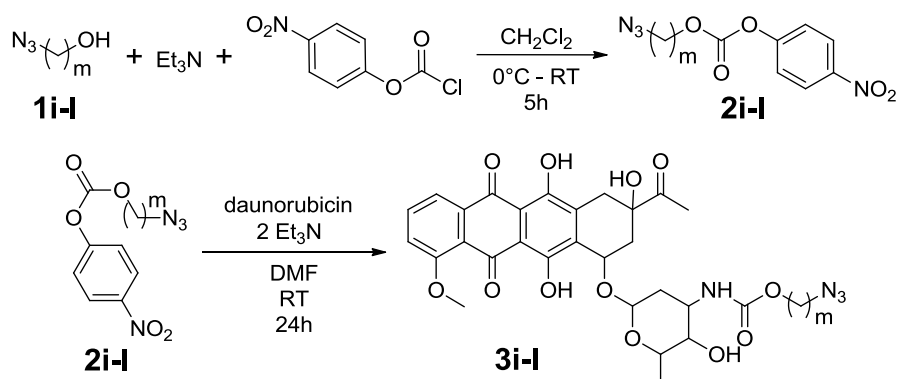


Схема 39. Выходы азидов составили: **2i** ($m = 2$) – 69%, **2j** ($m = 3$) – 67%, **2k** ($m = 4$) – 63%, **2l** ($m = 5$) – 49%, **3i** ($m = 2$) – 99%, **3j** ($m = 3$) – 99%, **3k** ($m = 4$) – 99%, **3l** ($m = 5$) – 95%.

Эти азиды **3i-l** (рис. 21) представляли собой масла и твердые соединения красного цвета.

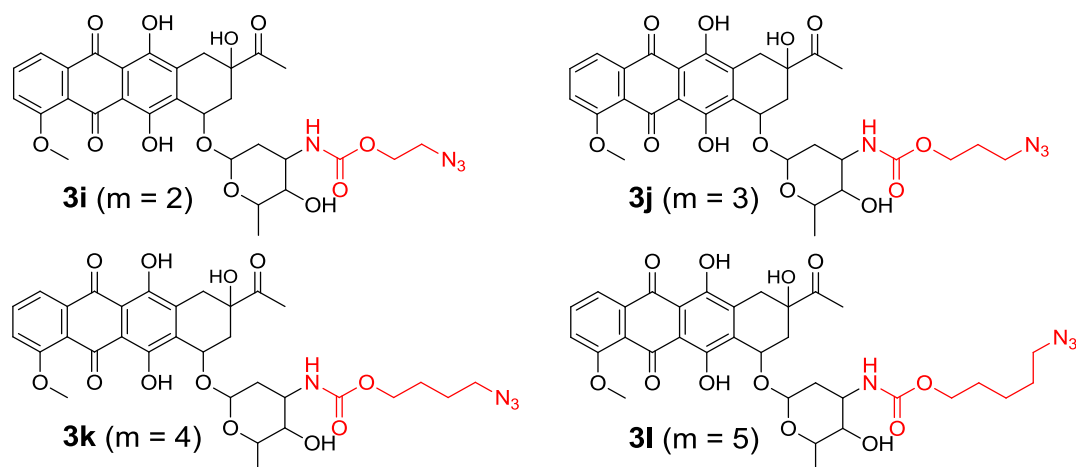


Рисунок 21. Полученные новые азидные производные даунорубицина.

Они были очищены с помощью колоночной хроматографии и получены с практически количественными выходами 95–99%. Прежде чем ввести их в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения мы их охарактеризовали с помощью методов ИК- и ЯМР спектроскопии на ядрах ^1H , ^{13}C , а состав был подтвержден данными элементного анализа.

В качестве ацетиленовой компоненты нами было выбрано описанное пропаргильное производное этилиденбисфосфоната **15f**, которое легко получается из соответствующего бисфосфоната реакцией присоединения к нему ацетиленида натрия [137, 179]. Таким образом, ряд полученных азидов **3i-l** был введен в «клик»-реакцию с пропаргильным производным этиленбисфосфоната **15f**, давая целевые фосфорилированные даунорубицины **16n-q** с выходами, достигающими 67% (схема 40).

Полученные таким способом бисфосфонаты даунорубицина **16n-q** представляют собой красные масла и твердые соединения, которые нами были выделены, очищены хроматографически и охарактеризованы с помощью методов ИК- и ЯМР-спектроскопии (ядра ^1H , ^{13}C , ^{31}P), а состав соединений был подтвержден с помощью элементного анализа.

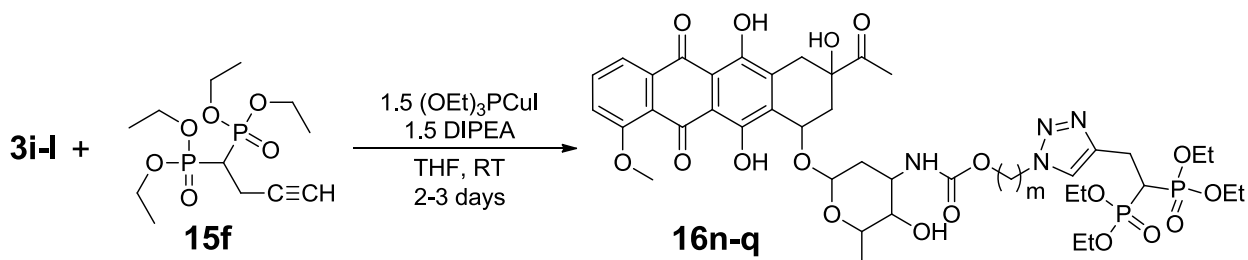


Схема 40. Выходы 1,2,3-триазолов составили: **16n** ($m = 2$) – 31%, **16o** ($m = 3$) – 67%, **16p** ($m = 4$) – 60%, **16q** ($m = 5$) – 61%.

Химические сдвиги бисфосфонатной группы в спектрах ЯМР ^{31}P составляют 21–22 м. д., что является типичным для соединений, содержащих Р-С-Р-фрагмент в своей структуре. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C чрезвычайно характерными, наряду с сигналами 1,2,3-триазольного цикла, являются сигналы СН-группы бисфосфонатного мостика. Так, в спектрах ЯМР ^1H обнаруживается сигнал мультиплетности триплет триплетов с КССВ $^2J_{\text{HP}}$ порядка 20 Гц при 2.9–3.0 м. д., соответствующий протону этой группы, а в спектрах ЯМР ^{13}C триплет углерода бисфосфонатного мостика при 36 м. д. с КССВ, $^1J_{\text{PC}}$ равной 130 Гц.

Поскольку продукт с $m = 1$ таким способом получить невозможно а для сравнения биологических свойств он был важен, мы ввели в реакцию с пропаргилбисфосфонатом **15f** использованное ранее производное даунорубицина с азидоуксусной кислотой **12g** и

получили производное **16r** в виде ярко-красного порошка с выходом 43% (схема 41), которое было выделено, очищено с помощью колоночной хроматографии и охарактеризовано полным комплексом спектральных исследований (ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P и ИК), а состав подтвержден элементным анализом.

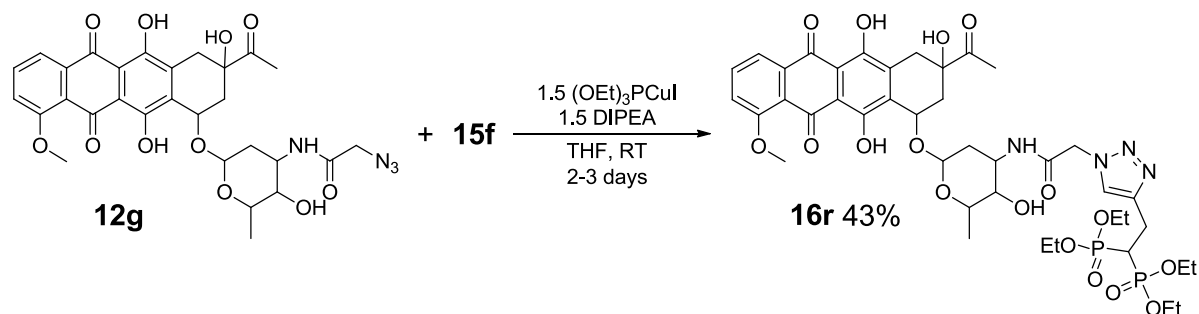


Схема 41. Получение бисфосфоната даунорубицина **16r**.

Все 13 новых фосфорилированных производных даунорубицина **16f-r** (рис. 20 и 22), а также 4 исходных азида **3i-l** (рис. 21) прошли первичные испытания противоопухолевой активности (табл. 4).

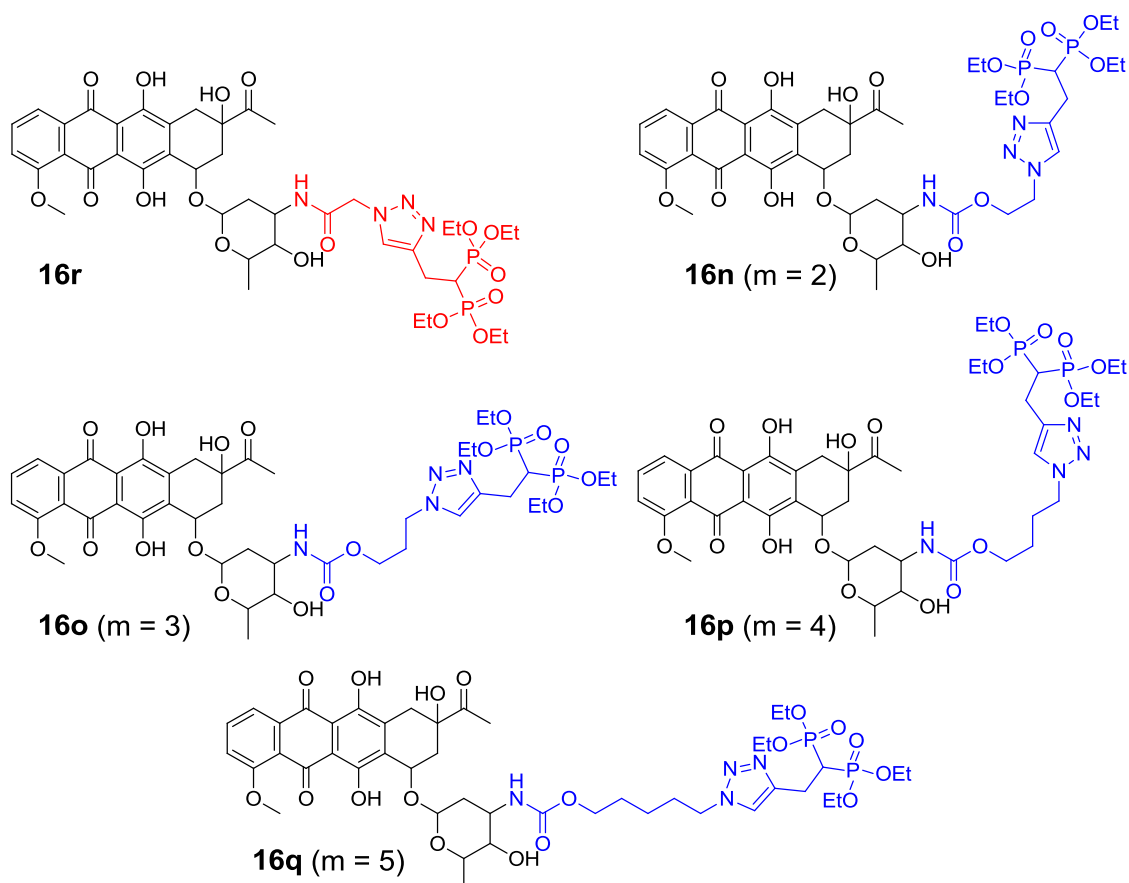


Рисунок 22. Бисфосфонатные производные даунорубицина.

Оказалось, что цитотоксичность данных соединений изменяется в широких пределах – отличается на 1 порядок (у соединения **16n** цитотоксического эффекта не обнаруживается и вовсе), но не превосходит таковую у исходного даунорубицина. Исследования биологической активности бисфосфонатов **16n-r** продолжаются.

Таблица 4. Цитотоксичность производных даунорубицина **3i-l** и **16f-r**.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	HEK293 (эмбриональ- ный почечный эпителий)
3i	19,26±0,24	15,83±0,29	28,59±0,19	26,83±1,67	23,03±0,01
3j	54,92±1,10	8,99±0,53	7,54±0,24	46,83±3,91	11,66±0,26
3k	32,88±1,88	108,03±5,49	225,18±4,39	210,77±5,76	38,94±1,74
3l	71,63±2,26	309,78±14,01	136,89±8,41	164,99±5,82	195,71±10,61
16f	12,13±0,69	6,93±0,53	2,05±0,12	14,70±0,39	74,81±1,22
16g	24,27±2,76	6,01±0,04	8,88±0,79	22,24±0,47	29,24±2,04
16h	15,03±1,98	9,28±0,19	10,64±0,73	15,04±1,15	14,75±0,43
16i	14,04±1,91	6,31±0,33	10,97±0,22	10,04±0,38	24,27±2,50
16j	219,56±8,49	44,20±3,58	33,18±0,62	109,83±1,64	467,25±8,13
16k	143,52±0,59	61,42±4,77	29,67±0,53	100,02±3,29	664,91±54,25
16l	168,96±12,23	69,12±5,14	33,92±0,38	71,72±3,25	451,20±12,00
16m	70,35±3,77	49,55±6,78	17,45±0,89	43,83±1,90	69,61±4,31
16n	-	-	-	-	-
16o	-	-	113,13±3,08	-	-
16p	103,96±11,37	66,57±6,34	73,13±4,05	184,23±14,01	247,70±4,39
16q	-	69,86±1,14	91,90±9,65	-	-
16r	-	-	185,22±2,41	-	-
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	0,56±0,03	11,17±0,19

«-» означает отсутствие токсического действия данного соединения на выбранную линию клеток

2.4 Прямое алкилирование NH₂-группы даунорубицина в условиях МФК

Известно, что NH₂-группа даунозоаминного фрагмента даунорубицина является наиболее чувствительной частью молекулы в плане биологического отклика на химическую трансформацию, так как именно функциональные группы аминсахара, как упоминалось в литературном обзоре, связываются с азотистыми основаниями ДНК при интеркаляции [26]. Описано также, что при рассмотрении противоопухолевой активности аминных производных в сравнении с амидными, первые оказываются более эффективными цитостатиками [27, 69]. Кроме того, в литературе известно лишь немногочисленное количество подходов, связанных с алкилированием даунорубицина, приводящим к получению небольшого количества вторичных и третичных аминов антрациклиновой структуры [99, 100, 107, 135]. Все вышеуказанные факторы показывают, что распространение уже известных подходов модификации с сохранением аминной функции антибиотика на новые субстраты – весьма актуальная задача, которая позволяет не только расширить границы применимости данных подходов, но и получить

ряд разнообразных производных даунорубицина, интересных как с точки зрения их биологической активности, так и с точки зрения получения на их основе новых производных, но уже более сложной структуры (т. е. их использование в качестве билдинг-блоков).

В настоящей главе мы предлагаем простой метод модификации молекулы даунорубицина по аминному азоту, позволяющий быстро и эффективно получать новые антрациклиновые производные, основанный на прямом алкилировании NH_2 -группы даунорубицина с использованием активных галогенсодержащих реагентов аналогично тому, как это ранее было описано для случая сдваивания антрациклинов с помощью *n*-ксилилендибромида [133]. Такими реагентами в нашем случае являются соединения, содержащие активированный атом галогена (рис 23): пропаргилбромид **13b**, аллилбромид **13c**, 3-бром-1-фенил-1-пропен **13d**, а также этиловый эфир бромуксусной кислоты **13e**. В случае 2-бром-1-фенилацетона **13f**, 2-бромэтанола **13g**, 4-бром-1,1,1,2,2,3,3-гептафторбутана **13h**, 2-(хлорметил)-1*H*-бензо[*d*]имидазола **13i** реакция либо не идет совсем, либо данное галогенпроизводное способствует деструкции лабильного антрациклинового скелета молекулы.

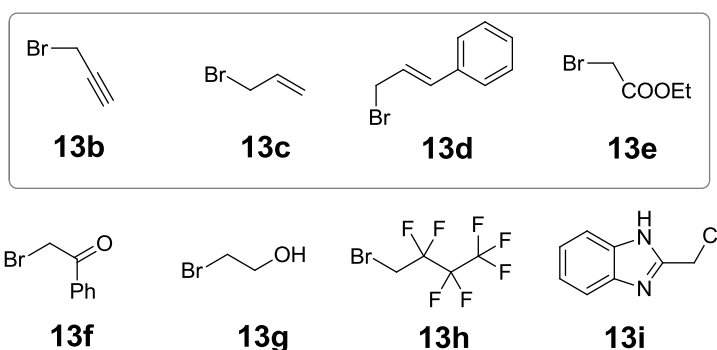


Рисунок 23. Галогенсодержащие реагенты.

Как и в большинстве случаев алкилирования первичного атома азота галогеналканами, даунорубицин также дает смесь моно- и диалкилированных продуктов (схема 42). Продукты реакции с пропаргил- и аллилбромидами удается легко отделить их друг от друга при хроматографической очистке и получить два целевых билдинг-блока в соотношении моно : ди ~ 5 : 1.

Следует отметить, что оптимальным соотношением реагентов является даунорубицин : галогенпроизводное = 1 : 1.2÷1.3. Любые изменения количества исходных соединений приводят к уменьшению выхода как моно-, так и диалкилированного продукта: увеличение или снижение доли галогенпроизводного не приводит к соответствующему увеличению или снижению доли диалкилдаунорубицина.

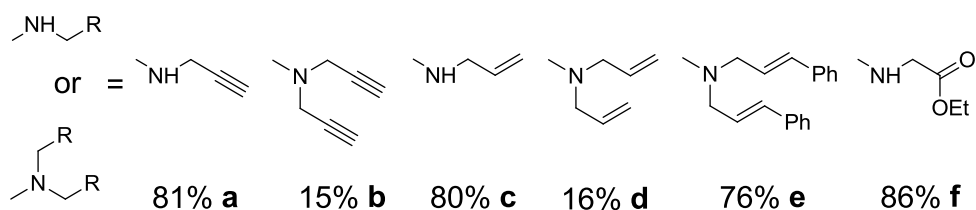
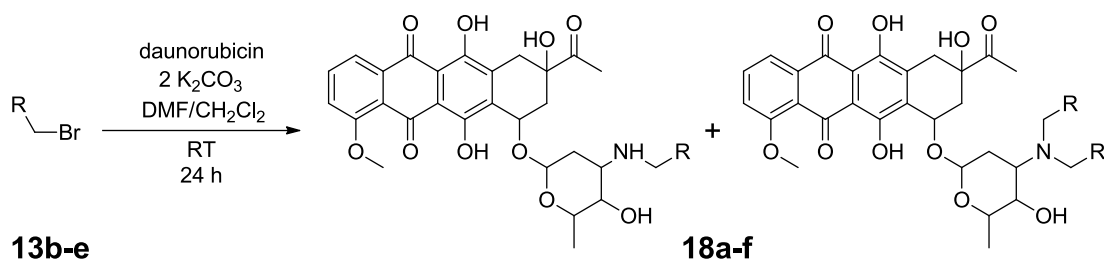


Схема 42. Получение алкилированных производных даунорубина.

При использовании эфира бромуксусной кислоты образуется только монопроизводное **18f**, возможно, дипродукт тоже образуется, но в малых количествах, которые теряются при хроматографической очистке. Похожая ситуация происходит с продуктом 3-бром-1-фенил-1-пропена, но в данном случае удастся выделить только дипродукт **18e**.

Чистые моноалкилированные продукты могут быть введены в реакцию алкилирования повторно с тем же, либо с алкилгалогенидом другого строения, так нами был получен смешанный продукт **18g** (схема 43).

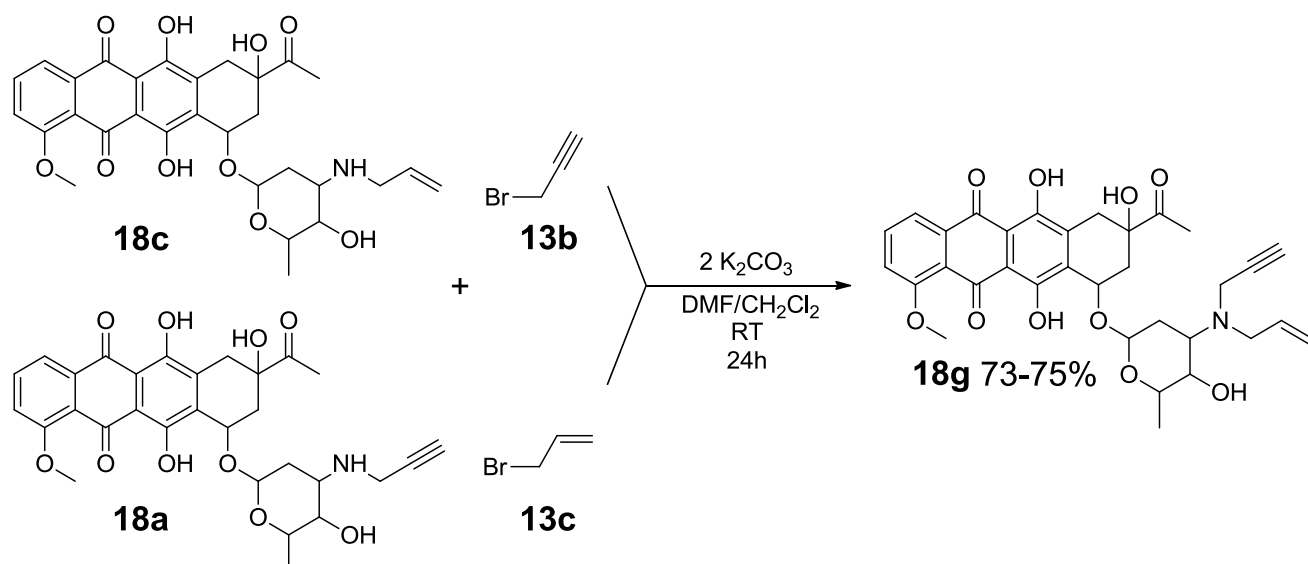


Схема 43. Синтез смешанного продукта алкилирования.

Все реакции алкилирования даунорубина и его производных проводятся в межфазных условиях с использованием свежeproкаленного поташа в качестве основания и без использования катализатора межфазного переноса. Реакция очень чувствительна к качеству используемого основания: поташ должен быть обязательно свежeproкаленным, иначе выходы продуктов резко снижаются. К такому же результату приводит замена

поташа на соду или карбонат цезия, либо ее использование в большем, чем указано, количестве. Нагрев реакционной смеси для ускорения реакции приводит к резкому снижению выхода продуктов, вплоть до полного осмоления. Таким образом, найденные нами условия проведения алкилирования даунорубицина в условиях МФК являются оптимальными и позволяют получать продукты алкилирования с высокими выходами (в некоторых случаях они достигали 86%).

Все продукты алкилирования **18a–g** (рис. 24) нами были выделены и очищены хроматографически. Они представляют собой красные кристаллические вещества, которые были охарактеризованы комплексом спектроскопических методов (ИК и ЯМР спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C), состав был подтвержден с помощью масс-спектрометрии.

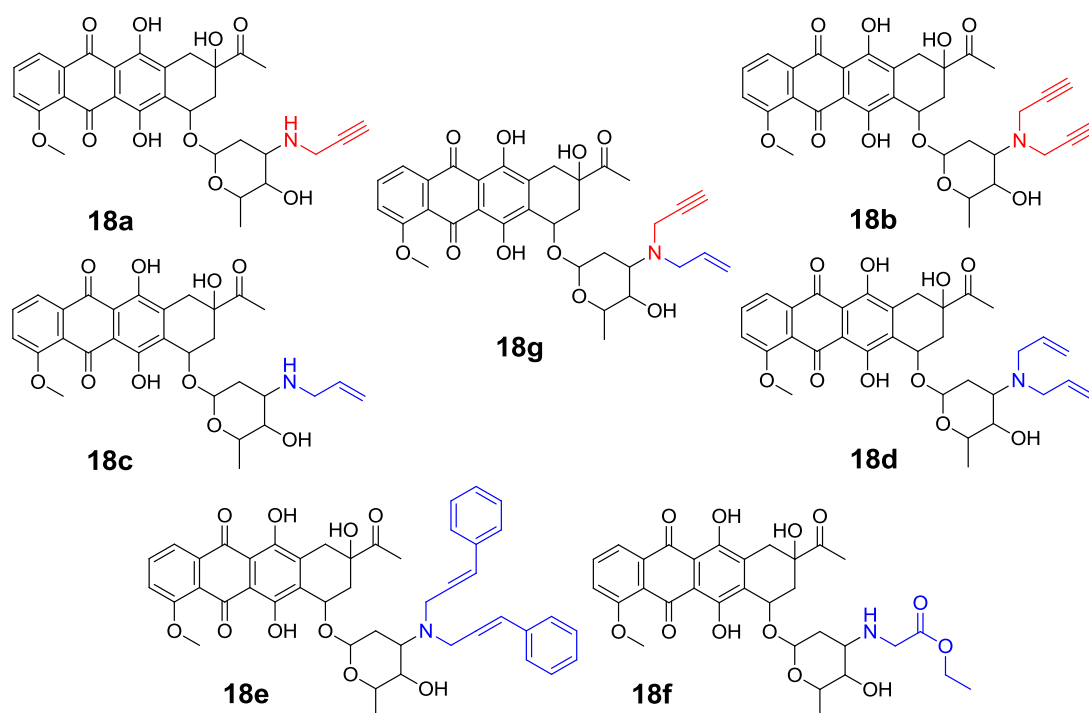


Рисунок 24. Алкилированные производные даунорубицина.

Все они прошли испытания на цитотоксическую активность на 3 линиях раковых клеток, первичную токсичность соединений оценивали по их действию на клетки линии НЕК293 (табл 5). Среди всех полученных данных выделяется соединение **18c**, представляющее собой продукт замещения одного водорода в NH_2 -группе даунорубицина на аллильную группу: значения цитотоксичности на линиях клеток рабдомиосаркомы и карциномы толстого кишечника более чем в 7 раз выше, чем у исходного антибиотика. А значит, данный моноаллиламин даунорубицина более эффективно угнетает деление опухолевых клеток, что делает это соединение потенциальным антипролиферативным агентом.

Таблица 5. Цитотоксичность алкилированных даунорубицинов **18a-g**.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)			
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	HEK293 (эмбриональный почечный эпителий)
18a	4,07±0,21	14,00±0,46	7,29±0,48	4,97±0,65
18b	12,20±0,16	13,16±0,43	3,28±0,08	11,35±0,87
18c	5,05±0,36	0,31±0,01	0,03±0,00	2,25±0,01
18d	18,83±1,07	8,96±0,08	4,08±0,25	5,36±0,19
18e	164,24±4,21	111,90±8,35	105,48±4,14	121,86±4,58
18f	96,08±5,70	88,62±1,14	52,84±7,12	29,92±3,40
18g	66,26±5,19	30,15±3,06	10,65±0,80	11,49±0,39
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	11,17±0,19

Таким образом, нами были получены 7 новых простых производных даунорубицина [173], которые могут служить в дальнейшем билдинг-блоками, например в реакциях «клик»-присоединения азидов (как это было показано в гл. 2.3) или окисей нитрилов, реакциях метатезиса олефинов (гл. 2.5) и др., что открывает путь к синтезу целых библиотек производных антрациклинов с сохранением аминной функции.

2.5 Реакция метатезиса

Реакция метатезиса олефинов широко применяется в синтетической практике последние 40 лет [180, 181]. Удобные подходы формирования цикла (ring closing metathesis) позволяют легко и в одну стадию получать из диенов соответствующие циклы [182], а образующийся в качестве побочного продукта этилен легко удаляется из реакционной смеси, позволяя получать практически чистый целевой продукт с высокими выходами. Последнее время данные реакции все чаще находят свое применение для биологически активных систем [183–185]. В рамках данной работы мы решили впервые применить подход с использованием реакции метатезиса на антрациклиновых производных.

Для осуществления подобных реакций необходимо использование металлокомплексных катализаторов. Среди многообразия катализаторов метатезиса, полученных к настоящему времени, катализаторы типа Граббса на основе рутения [186] являются наиболее распространенными благодаря относительно высокой стабильности по отношению к влаге и воздуху, а также совместимости с широким диапазоном функциональных групп в субстратах, таких, как карбоксильные, карбонильные, гидроксильные и др. [187]. Это свойство оказалось важным для нас, так как в структуре

молекулы антрациклинов содержит большое количество лабильных функциональных групп.

Стартовым веществом нами использовалось диаллильное производное даунорубицина **18d**. Для реализации процесса замыкания цикла нами был выбран доступный катализатор Граббса I поколения в количестве 5 мольн % и растворитель CH_2Cl_2 (схема 44).

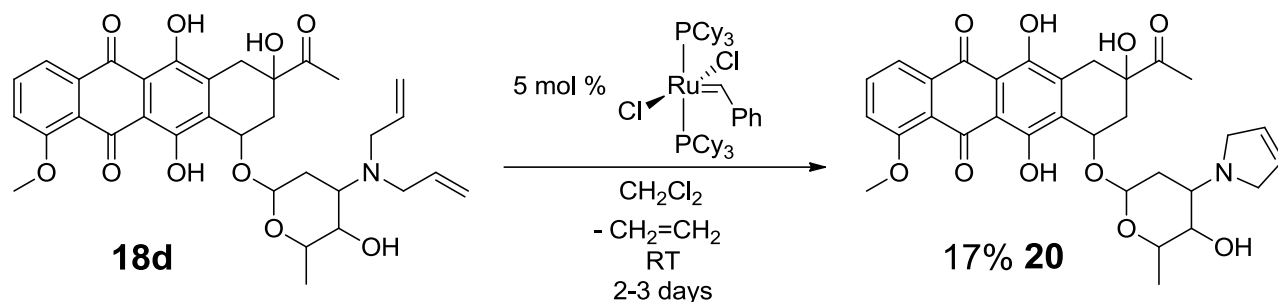


Схема 44. Реакция метатезиса с катализатором Граббса I поколения.

Протекание реакции удобно было контролировать по прекращению выделения пузырьков этилена из реакционной смеси, а также с помощью ТСХ. После перемешивания в течение 2–3 суток продукт выделяли и очищали хроматографически. Оказалось, что в данной реакции выход целевого продукта метатезиса невелик и составляет 17%. Попытки оптимизировать этот процесс, а именно добавление большего количества катализатора (от 5 мольн. % до 20 мольн. %), а также переход к катализатору Граббса II поколения (схема 45), не привели к повышению выхода желаемого производного даунорубицина **20**.

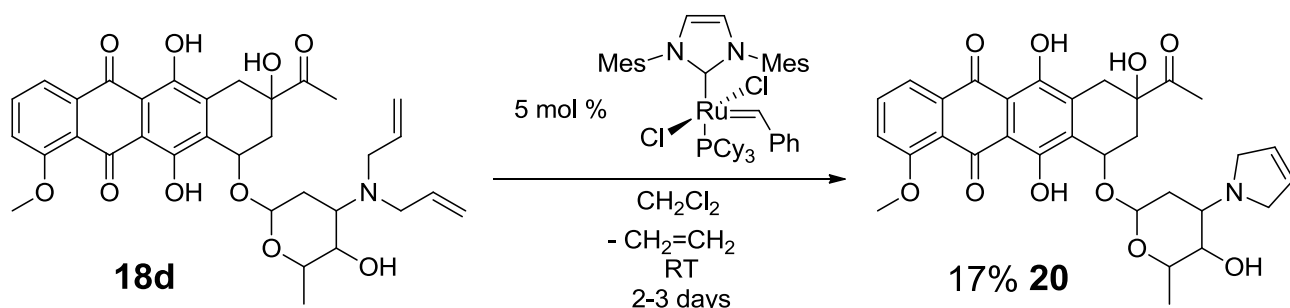


Схема 45. Реакция метатезиса с катализатором Граббса II поколения.

При анализе спектральных данных реакционной смеси оказалось, что наличие свободного амина в системе, а именно самого исходного производного даунорубицина **18d**, достаточно быстро инактивирует катализаторы Граббса I и II поколений на основе фосфинов за счет образования комплексов, что и приводит к значительному уменьшению выхода целевого продукта [188]. Это означает, что для успешного протекания реакции катализатор нужно брать либо в эквимольном или даже избыточном количестве, что

способствует его неэффективному использованию и как следствие сильному удорожанию всего процесса, либо переходить на менее распространенные бесфосфиновые катализаторы Граббса, получение которых затруднено [189].

Продукт метатезиса **20** представлял собой порошок темно-бордового цвета и был охарактеризован комплексом спектральных исследований, а именно ИК- и ЯМР-спектроскопией на ядрах ^1H и ^{13}C , а также рядом двумерных методов – COSY и NOESY, что позволило наиболее точно соотнести сигналы образованного цикла. Так из корреляционного спектра COSY (рис. 25) видно, что группа двух дублетов при 3.5 и 3.4 м. д. (интегральная интенсивность 2H каждого) соответствует аксиальным и экваториальным протонам CH_2 -групп цикла, связанных с азотом, которые, в свою очередь, взаимодействуют с КССВ $^3J_{\text{HH}} = 9.7$ Гц с протонами при двойной связи. Последние проявляются в спектре в виде уширенного синглета при 5.8 м. д.

Состав данного соединения был подтвержден методом масс-спектрометрии. Таким образом, нами впервые для получения соединений антрациклинового ряда была применена реакция метатезиса, что открывает новые синтетические возможности синтеза производных даунорубина и родственных ему соединений.

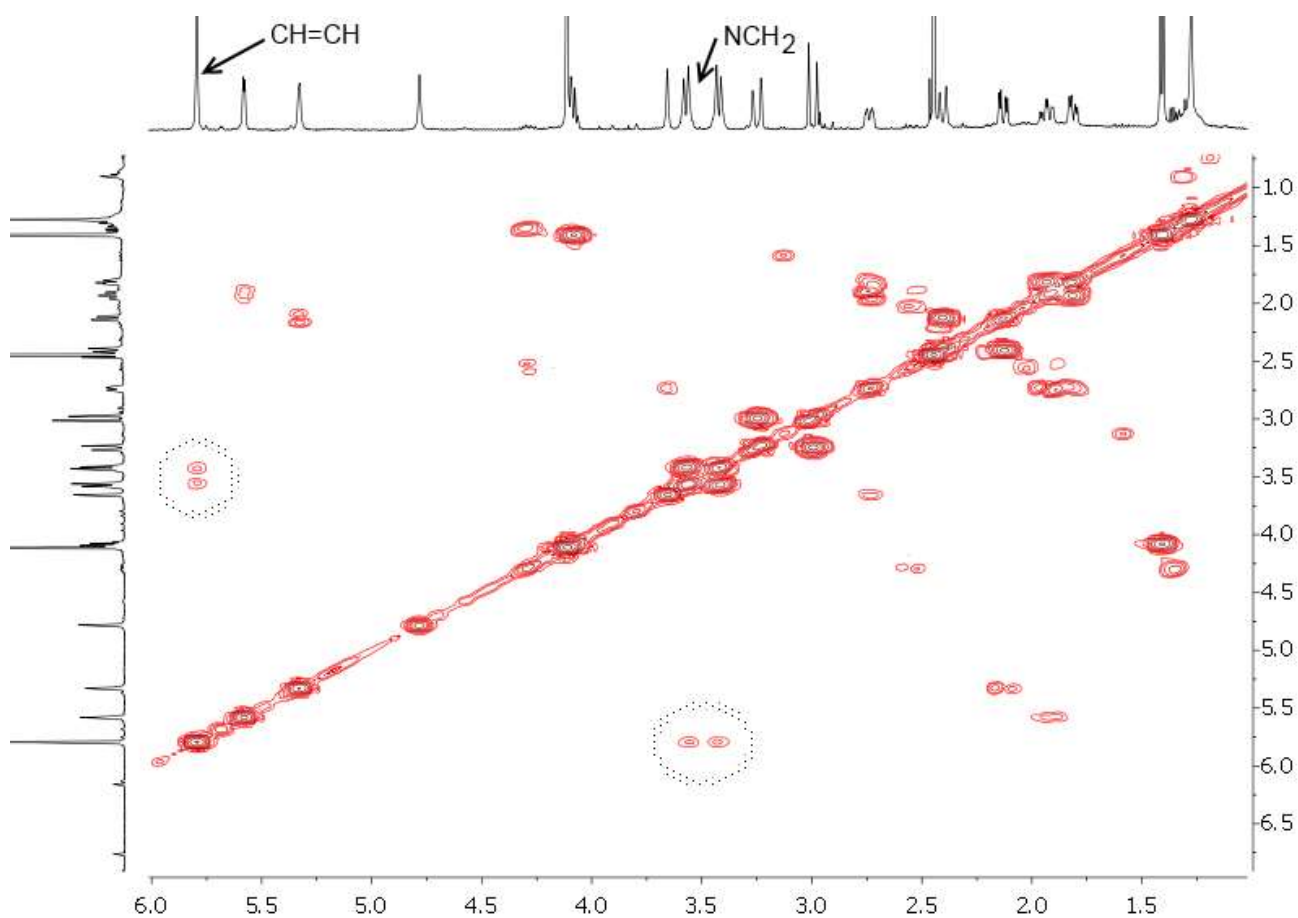


Рисунок 25. Корреляционный спектр COSY соединения **20**.

2.6 Применение реакции аза-Михаэля для получения новых производных даунорубицина

Другим подходом, позволяющим получать функционализированные по азоту производные даунорубицина с сохранением аминной функции, является использование реакции аза-Михаэля, т. е. присоединение амина к соединениям с активированными кратными связями. Ранее такой подход был предложен для получения конъюгатов даунорубицина с циклическими лактонами, содержащими сопряженные C=C-, C=O-связи [135].

В качестве исходных соединений для осуществления данного превращения нами были выбраны следующие простые соединения с кратными связями **21a–g** (рис. 26), четыре из которых легко вступают в реакцию со свободным основанием даунорубицина (соединения **21a–d**), а три других способствовали деструкции антрациклинового остова (соединения **21e–g**). Реакции присоединения основания даунорубицина к активированным кратным связям проводились в стандартных условиях в растворе метанола (соединения **22a**, **22c**, **22d**) или этанола (соединение **22b**) при 20°C без использования катализатора (схема 45).

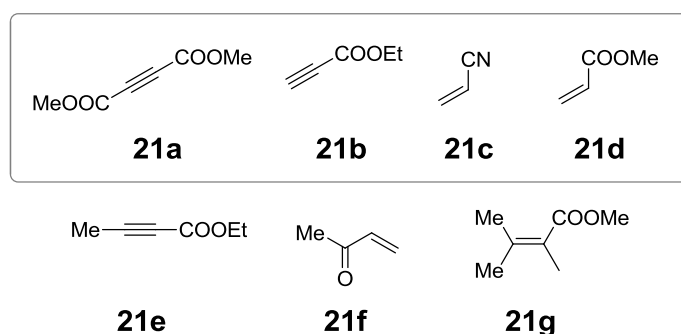


Рисунок 26. Акцепторы Михаэля, используемые в реакции.

Свободное основание даунорубицина было получено по описанной ранее методике [135] непосредственно перед реакцией из его хлоргидрата, поскольку при хранении (особенно на свету) оно достаточно быстро подвергается деструкции. В реакции вводилось более чем 2 моля электрофила на 1 моль антрациклина (при использовании эквимольных соотношений реагентов выходы целевых продуктов заметно снижались). Только в случае использования этилпропиолата нам удалось выделить дипродукт присоединения **22b**, остальные же производные представляли собой продукты моноприсоединения.

Продукты реакции аза-Михаэля **22a–d** были выделены и очищены хроматографически, представляли собой красные порошки, выходы которых составляли

50-85% [173]. Как и все полученные производные даунорубицина, соединения **22a–d** были охарактеризованы комплексом спектральных методов (ИК- и ЯМР спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C), состав производных был подтвержден с помощью масс-спектрометрии.

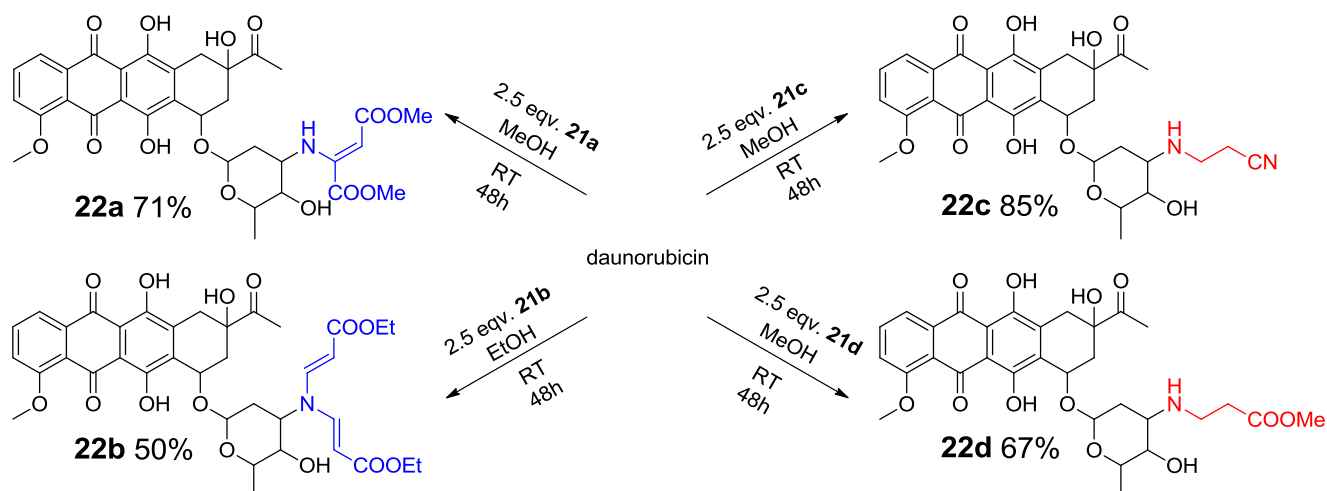


Схема 45. Реакция аза-Михаэля.

Соединения **22a**, **22c**, **22d** также были протестированы на клеточных линиях и из полученных первичных данных по цитотоксичности (табл. 6) видно, что производные даунорубицина данного типа показывают умеренные значения противоопухолевой активности и не превосходят исходный препарат по своей эффективности.

Таблица 6. Цитотоксичность алкилированных даунорубицинов **22a**, **22c**, **22d**.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)			
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	НСТ116 (карцинома толстого кишечника)	НЕК293 (эмбриональный почечный эпителий)
22a	9,06±0,15	9,09±0,14	2,20±0,74	2,19±0,23
22c	23,24±0,77	35,42±3,63	8,45±0,48	20,06±3,37
22d	81,45±1,19	61,43±1,88	37,03±4,64	34,17±2,75
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	11,17±0,19

2.7 Прямое алкилирование NH₂-группы даунорубицина посредством восстановительного аминирования

Среди всех подходов с сохранением аминной функции реакция восстановительного аминирования применительно к различным антрациклинам представлена в литературе немногочисленными примерами [99, 107].

Вместе с тем, этот подход прост в реализации и позволяет получать разнообразные производные даунорубицина с сохранением исходной аминной функции молекулы. Более того, метод позволяет получать совершенно необычные антрациклиновые производные, вплоть до металлоорганических. Так, недавно были получены ферроценовое **23a** и

цимантеновое **23b** производные даунорубицина, соответственно, из ферроценкарбальдегида и цимантрена (рис. 27) [190].

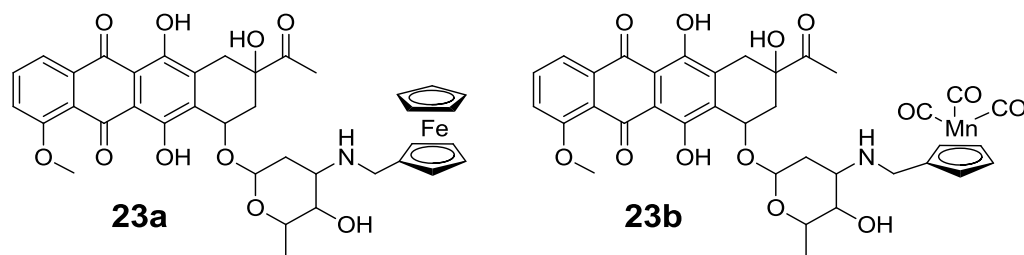


Рисунок 27. Первые представители металлоорганических производных даунорубицина.

Тем не менее, этот путь алкилирования атома азота в даунорубицине имеет ряд ограничений, о которых в литературе не упоминается, но с ними пришлось столкнуться нам в попытках расширить границы метода.

Во-первых, для реализации данного подхода необходимо иметь очень чистый NaCNBH_3 (не менее 98% по основному веществу), в то время как коммерчески доступный продукт имеет содержание 95%. Сначала мы не придали этому значения, но наша попытка проведения реакции восстановительного аминирования с образцом NaCNBH_3 , содержащим 95% цианоборгидрида, привела к тому, что выход целевого продукта составил всего около 20%, а большое количество образовавшихся побочных продуктов крайне затрудняло его дальнейшую очистку. Поэтому NaCNBH_3 был очищен по описанной в литературе процедуре: путем образования комплекса с диоксаном, его перекристаллизацией и разложением в вакууме [191]. Именно с таким очищенным NaCNBH_3 были проведены все дальнейшие синтезы.

Нами было установлено, что не все альдегиды вступают в данную реакцию. Очень перспективные в синтетическом плане 3-азидопропаналь [192] и диэтоксифосфорилацетальдегид [193], введенные в реакцию с даунорубицином в стандартных условиях, были практически полностью выделены из реакционной смеси в неизменном виде, а образования целевых продуктов не происходило вовсе (схема 46). Действительно, в литературе известны лишь единичные случаи применения алифатических альдегидов в реакциях восстановительного аминирования антрациклинов и в большинстве из этих случаев выходы алкилированных таким образом рубицинов оказались низкими [99, 107] или реакция не проходила вовсе [99], как в случае наших соединений.

Поэтому мы сосредоточили усилия на альдегидах ароматического ряда, которые дают высокие выходы продуктов алкилирования атома азота даунорубицина. Прежде

всего, были введены в реакцию восстановительного аминирования пиперональ и его различные производные (схема 47), хорошо показавшие себя в плане биологического отклика на предыдущих этапах настоящего исследования (гл. 2.1-2.3).

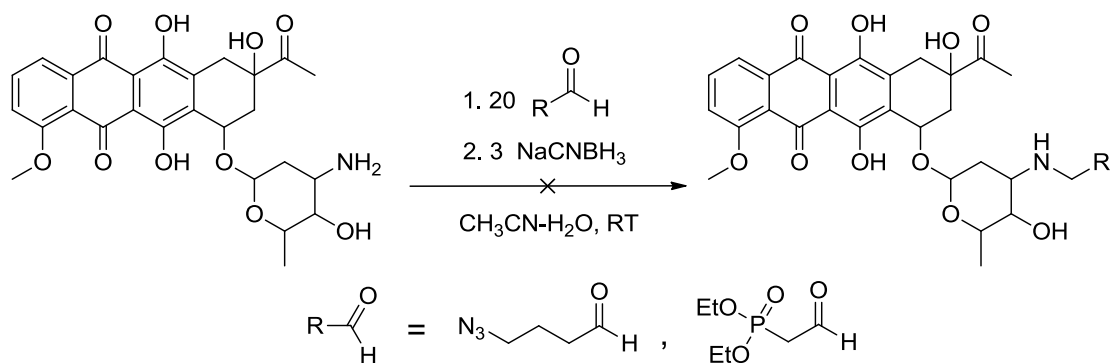
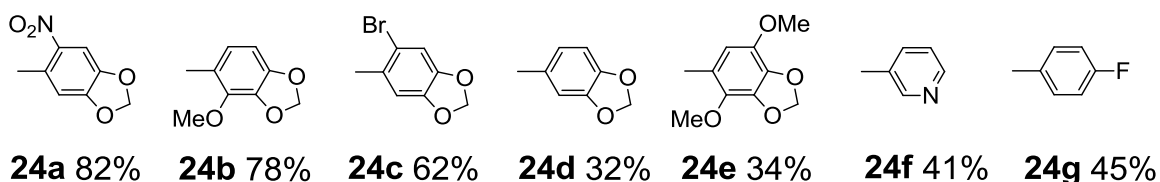
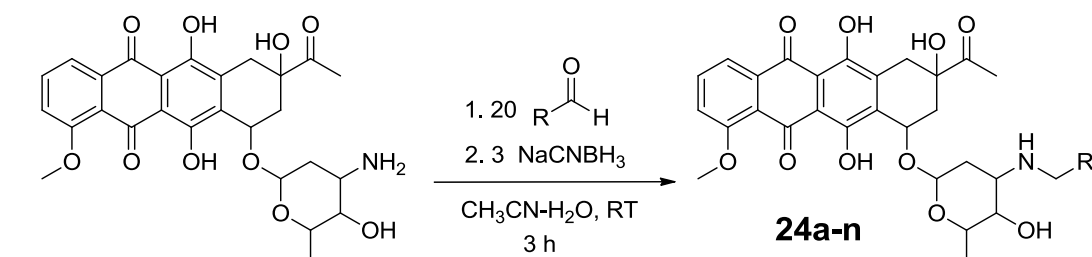


Схема 46. Пример проведенных реакций с алифатическими альдегидами, в которых желаемый продукт алкилирования не образуется.

Все реакции проводили в описанных ранее условиях [99], с использованием 20-кратного избытка альдегида (при хроматографическом делении его удается легко регенерировать). Снижение избытка альдегида до 4-х кратного драматически снижает выход и качество целевых продуктов.



R =

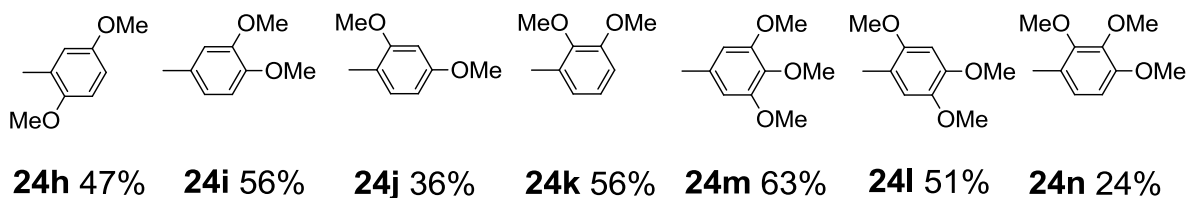


Схема 47. Восстановительное аминирование с помощью ароматических альдегидов.

Альдегиды **10d–n** являются коммерчески доступными веществами, а производные пипероналя **10a**, **10c**, **10o** были получены ранее по описанным методикам [194–196]. Альдегид **10b** был получен метилированием гидроксипроизводного пипероналя **10o** диметилсульфатом [196, 197] (схема 48).

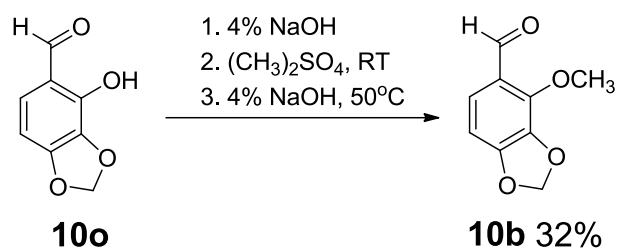


Схема 48. Реакция метилирования гидроксипроизводного пипероналя.

Стоит отметить, что выход целевых продуктов при использовании данной реакции невысок и составляет ~30%, однако метоксипроизводное легко отделяется от исходного фенола, а полученный при этом фенолят был снова использован для метилирования. Так, мы добились практически 100% конверсии гидроксипипероналя **10o**.

Состав полученных в результате восстановительного аминирования *N*-алкилированных даунорубицинов **24a–n**, представляющих собой кристаллические вещества различных оттенков красного цвета, подтвержден данными элементного анализа и масс-спектрометрии, строение – спектроскопией ИК и ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C и ¹⁹F (в случае производного **24g**). Спектральные данные в целом оказались очень близкими к исходному антрациклину, за исключением появления дополнительных сигналов в ароматической области спектра от ариламинотетильных фрагментов. В случае *n*-фторбензильного производного **24g** интерпретация спектров немного осложнялась за счет дополнительного расщепления протонов и ядер ¹³C на ядрах атома фтора, проявляющегося даже через четыре связи. Выходы продуктов восстановительного аминирования варьировались от 24% до 82%.

Таким образом, в ходе проделанной на данном этапе работы, нами было получено 14 разнообразных производных даунорубицина посредством восстановительного аминирования с использованием разнообразных ароматических альдегидов [157, 198, 199].

Все полученные производные даунорубицина (гл. 2.1-2.7) разлагаются при температуре выше 200°C, а также дают достаточно прочные комплексы с растворителями, используемыми в синтезе или при хроматографической очистке (водой, CH₂Cl₂, и особенно CHCl₃), которые не разрушаются даже после длительного выдерживания над P₂O₅ в вакууме масляного насоса.

Соединения, полученные с помощью метода восстановительного аминирования, также прошли первичные испытания биологической активности на 4 линиях клеток опухолевых образований, а первичную токсичность производных оценивали по их

действию на НЕК293 (табл. 7). Так, соединения **24c**, **24f**, **24k**, **24n** проявляют умеренную антипролиферативную активность (рис. 28).

Таблица 7. Цитотоксичность производных даунорубицина **24a-n**.

Соединение	IC ₅₀ (мкМ/л)				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	НСТ116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	НЕК293 (эмбриональ- ный почечный эпителий)
24a	0,52±0,02	0,73±0,06	0,48±0,03	0,53±0,16	3,76±0,21
24b	0,26±0,01	0,45±0,01	0,45±0,00	0,16±0,00	0,94±0,01
24c	2,76±0,07	1,53±0,02	1,19±0,01	0,86±0,13	6,38±1,49
24d	0,22±0,00	0,17±0,01	0,10±0,00	0,79±0,02	0,59±0,01
24e	1,57±0,02	0,46±0,00	0,19±0,00	0,24±0,00	0,05±0,00
24f	3,55±0,05	2,12±0,01	2,73±0,40	1,74±0,07	0,60±0,07
24g	1,89±0,33	0,44±0,00	0,23±0,01	0,43±0,00	0,14±0,03
24h	0,21±0,01	0,10±0,03	0,13±0,05	0,57±0,02	2,65±0,14
24i	0,17±0,00	0,31±0,02	0,03±0,00	0,13±0,04	4,37±0,00
24j	0,001±0,000	0,079±0,009	0,042±0,001	0,085±0,007	0,046±0,003
24k	1,86±0,13	1,43±0,06	1,73±0,02	1,66±0,23	0,52±0,06
24m	0,36±0,00	1,29±0,06	0,007±0,00	0,45±0,02	11,75±0,30
24l	0,001±0,000	0,045±0,001	0,21±0,01	0,23±0,02	0,23±0,01
24n	42,12±5,25	39,25±2,35	80,10±1,02	79,45±4,77	87,50±6,69
Даунорубицин	0,53±0,03	2,45±0,07	0,21±0,00	0,56±0,03	11,17±0,19

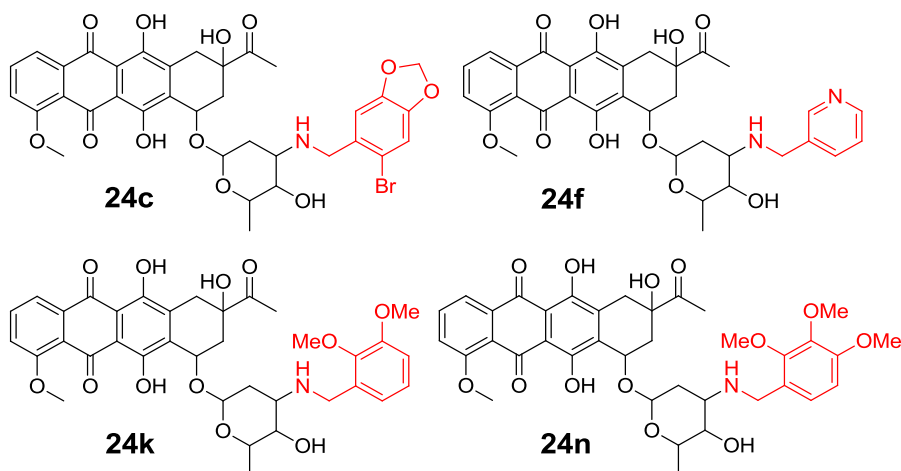


Рисунок 28. Соединения с умеренной противоопухолевой активностью.

Производные **24a**, **24g**, **24h**, **24m** (рис. 29) демонстрируют цитотоксический эффект, сравнимый с самим даунорубицином, причем для линии клеток рабдомиосаркомы (соединения **24a**, **24g** и **24h**) эффект обнаруживается в 3, 6, 25 раз больше, чем у исходного антибиотика, на примере линии клеток карциномы легкого антрациклин **24h** в 2.5 раза лучше препарата сравнения, а продукт **24m** показывает высокую избирательность по отношению к клеткам карциномы толстого кишечника (ингибирующая способность, в данном случае, в 30 раз выше, чем у даунорубицина).

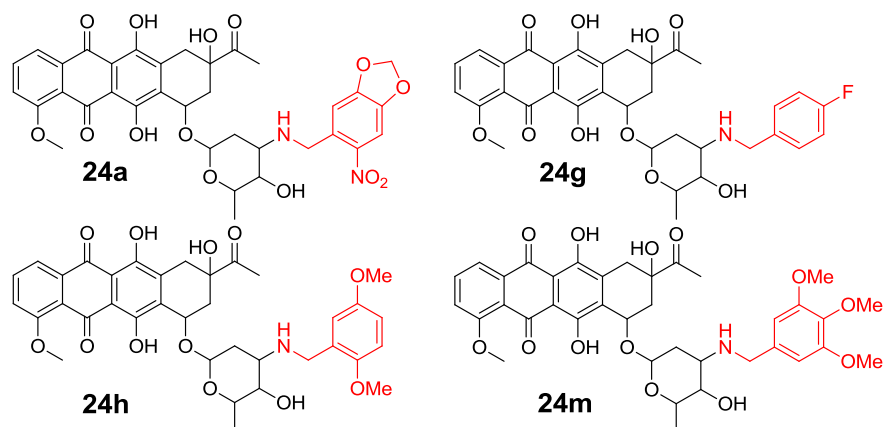


Рисунок 29. Соединения по активности, сравнимые с даунорубицином.

Производные **24b**, **24d**, **24e**, **24i** (рис. 30) значительно превосходят исходный препарат по своей цитотоксичности (например, для клеток рабдомисаркомы данные соединения оказываются лучше даунорубицина в 5, 8, 14 раз). Такие антрациклины, содержащие метоксильные группы (**24i**), пиперонильный фрагмент (**24d**) или совмещение этих фармакофоров в своей структуре (**24b** и **24e**), показывают широкий спектр антипролиферативной активности, т. е. введение остатка пипероналя и/или метоксильных групп в антрациклиновую структуру с помощью метода восстановительного аминирования, применяя соответствующие альдегиды, благотворно сказывается на активности получаемых при этом производных. Они оказываются эффективными против опухолей различной этиологии, совмещая высокую ингибирующую способность с избирательностью действия (чем ниже доза препарата, вызывающая действие, тем выше избирательность данного лекарственного действия), что делает их перспективными противоопухолевыми агентами.

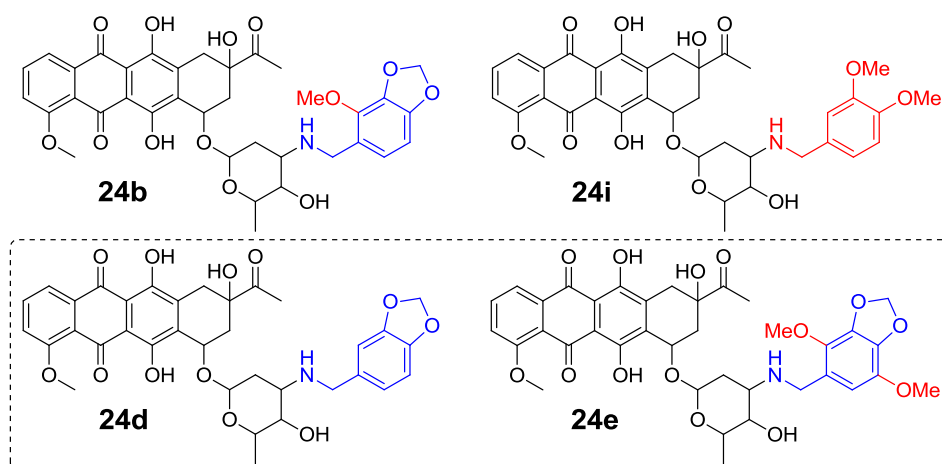


Рисунок 30. Производные, существенно превышающие по своей активности даунорубицин (соединения-лидеры выделены пунктиром).

Кроме того, производные пипероналя **24d** и **24e** обнаруживают низкие значения острой токсичности (LD_{50}). Проведенные исследования, основанные на экспресс-методе

В.Б. Прозоровского (использовались беспородные белые мыши массой 22–24 г [200], которым внутрибрюшинно вводили необходимый препарат), показали, что LD₅₀ производных **24d** и **24e** равняется 108,0 мг/кг. Данные соединения, таким образом, можно отнести к 3 классу веществ – «умеренно токсичные вещества» (по классификации К.К. Сидорова [201]). По литературным данным LD₅₀ даунорубицина [202] при внутрибрюшинном введении мышам составляет 1,8 мг/кг, что по классификации К.К. Сидорова позволяет его отнести к 2 классу – «высоко токсичные вещества». Более низкое значение острой токсичности соединений **24d** и **24e**, по сравнению с исходным антибиотиком (в 60 раз меньше), делает эти соединения более эффективными для лечения противоопухолевых заболеваний, а значения их терапевтического индекса на порядки превышают таковые у даунорубицина (табл. 8).

Таблица 8. Терапевтические индексы производных даунорубицина **24d и **24e**.**

Соединение	LD ₅₀ /IC ₅₀				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	Острая токсичность LD ₅₀ , мг/кг
24d	490,9	635,3	1080,0	136,7	108,0
24e	68,8	234,8	568,4	450,0	108,0
Даунорубицин	3,4	0,7	8,6	3,2	1,8

Суммируя все полученные результаты, учитывая новизну полученных соединений, низкие значения острой токсичности и широкий спектр их антипролиферативной активности, соединения **24d** и **24e** были нами запатентованы [203].

Среди всех полученных нами новых производных даунорубицина особо выделяются два соединения **24j** и **24l** (рис. 31), которые обладают уникально высокой эффективностью против опухолей различной этиологии – значения их цитотоксичности выше на порядки, чем у исходного даунорубицина (на примере линии клеток карциномы легкого они оказываются в 530 раз эффективнее). Эти 2 соединения-лидера являются перспективными антипролиферативными агентами. Для этих соединений, как и для производных **24d** и **24e**, выявлены низкие значения острой токсичности (в 62 и 32 раза менее токсичные, соответственно), которые составляют 112 мг/кг для препарата **24j** и 59 мг/кг для антрациклина **24l** (табл. 9), что также позволяет отнести данные вещества к 3-ему классу токсичности – «умеренно токсичные вещества» (по классификации К.К. Сидорова [201]).

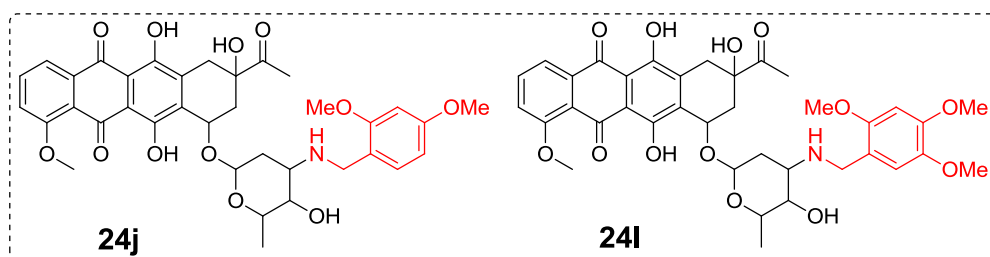


Рисунок 31. Соединения-лидеры с очень высокими значениями цитотоксичности.

Таблица 9. Терапевтические индексы производных даунорубицина **24j** и **24i**.

Соединение	LD ₅₀ /IC ₅₀				
	A549 (карцинома легкого)	RD (рабдомио- саркома)	HCT116 (карцинома толстого кишечника)	MCF7 (аденокарци- нома молочной железы)	Острая токсичность LD ₅₀ , мг/кг
24j	112000,0	1417,0	2667,0	1317,0	112,0
24i	59000	1311,0	281,0	257,0	59,0
Даунорубицин	3,4	0,7	8,6	3,2	1,8

Значения терапевтических индексов соединений **24j** и **24i** (табл. 9) оказываются еще большими, в сравнении с даунорубицином и даже с полученными нами производными **24d** и **24e**, что делает данные ди- и триметоксибензильные производные антрациклиновой структуры чрезвычайно эффективными противоопухолевыми агентами, выявленными нами на этапе первичного скрининга антипролиферативной активности и после испытаний на острую токсичность. Все вышеуказанные факторы, включая новизну полученных соединений, их низкие значения острой токсичности, а также высокую цитотоксичность и избирательность действия, широту терапевтической применимости, позволили запатентовать соединения-лидеры **24j** и **24i** [204].

Таким образом, в ходе проведенной работы нами было получено 62 неизвестных ранее производных даунорубицина с помощью семи различных подходов, включающих в себя подходы с изменением аминной функции антибиотика и без таковой, наиболее плодотворным с точки зрения биологической активности оказался метод восстановительного аминирования, с помощью которого нами и были получены 4 соединения-лидера, которые проявляют высокую (по сравнению с исходным даунорубицином) цитотоксичность по отношению к 4 линиям опухолевых клеток и являются при этом умеренно токсичными веществами (по сравнению с высоко токсичным даунорубицином), что делает данные соединения чрезвычайно перспективными антипролиферативными агентами. Биологические исследования данных производных даунорубицина будут продолжены.

3. Экспериментальная часть

Контроль за ходом реакций и идентификацию полученных соединений осуществляли методами ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P) и ИК спектроскопии. Также контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинках Alumina TLC Plates w/UV254.

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{19}F и ^{31}P регистрировали на приборах Bruker AV-300 (300.13, 75.47, 282.40 и 121.49 МГц соответственно), Bruker AV-400 (400.13, 100.61, 376.49 и 161.97 МГц соответственно), Bruker AV-500 (500.13 и 125.77 МГц) и Bruker AV-600 (600.22 и 150.93 МГц) в CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, D_2O с использованием сигналов остаточных протонов в качестве внутреннего стандарта (^1H $\delta = 7.28$ м. д., 2.50 м. д. и 4.80 м. д., соответственно). В спектрах ЯМР ^{13}C химический сдвиг триплета CDCl_3 принят равным 76.91 м. д., септета $\text{DMSO-}d_6$ – 39.51 м. д. Спектры ЯМР ^{13}C регистрировали в режиме $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ jmod: сигналы атомов углерода с четным и нечетным количеством протонов имеют противоположную полярность. Химические сдвиги указаны в миллионных долях (м. д.) в шкале δ относительно $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. Спектры ЯМР ^{19}F и ^{31}P регистрировали с полной развязкой от протонов ($^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ и $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$), в качестве внешнего стандарта использовались CFCl_3 и 85% H_3PO_4 , соответственно. Для обозначения мультиплетности используются следующие сокращения: с = синглет, д = дублет, дд = дублет дублетов, ддд = дублет дублетов дублетов, т = триплет, дт = дублет триплетов, тт = триплет триплетов, к = квадруплет, дк = дублет квадруплетов, п = пентет, м = мультиплет, уш. с = уширенный сигнал. Отнесение сигналов в случае производных даунорубина проводили в соответствии с литературными данными [124]. **ИК-спектры** регистрировали на инфракрасном фурье-спектрометре "Magna-IR 750" (Nicolet), разрешение 2 см^{-1} , число сканов 128, в тонком слое или в таблетках KBr. Отнесение полос поглощения проводили в соответствии с литературными данными [205]. **Масс-спектры** высокого разрешения были зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI) [206]. Измерения выполнены на положительных (напряжение на капилляре – 4500 В) или отрицательных (напряжение на капилляре 3200 В) ионах. Диапазон сканирования масс – m/z 50 – 3000, калибровка – внешняя или внутренняя (ESI Tuning Mix, Agilent). Использовался шприцевой ввод вещества для растворов в ацетонитриле, метаноле или воде, скорость потока – 3 мкл/мин. Газ-распылитель – азот (4 л/мин), температура интерфейса – 180°C . **Элементный анализ** вновь синтезированных соединений выполнен в лаборатории Микроанализа №118 (ЛМА) ИНЭОС РАН.

Хроматографическая очистка продуктов осуществлялась на силикагеле марки Macherey-Nagel (MN Kieselgel 60, 70-230 mesh), с использованием градиентной системы растворителей петролейный эфир–CH₂Cl₂ в соотношении от 100:1 до 1:1 в случае соединений **2a–l**, **15a–e**, CHCl₃–CH₃OH в соотношении от 100:0.1 до 100:10 в случае производных даунорубицина **3a–l**, **12a–g**, **16a–r**, **18a–g**, **20**, **22a–d**, **24a–n**.

Строение всех полученных соединений изучено с использованием оборудования Центра исследования строения молекул ИНЭОС РАН. Измерения масс-спектров высокого разрешения выполнены в Отделе структурных исследований ИОХ РАН. Биологические испытания противораковой активности были проведены в ИФАВ РАН г. Черногловка.

3.1 Исходные реагенты и растворители

В работе были использованы растворители марки ч. д. а.: CHCl₃, CH₃OH, C₂H₅OH, Et₂O, CH₃CN, бензол, петролейный эфир (50–70°C), CH₂Cl₂, ДМФА и ТГФ. Все растворители очищались согласно известным методикам [207].

Гидрохлорид даунорубицина (Sigma-Aldrich), 4,4,4-трифторбут-2-ен-1-ол **1a** (SIA "P&M-Invest"), спирт **1e**, альдегиды **10d–n**, Br-производные **13a–e**, соединения **21a–d**, катализаторы Граббса I и II поколений и цианоборгидрид натрия (95%) являются коммерчески доступными (Acros, Sigma-Aldrich). Свободное основание даунорубицина получали по методике [135] и сразу же использовали. NaCNBH₃ очищали перекристаллизацией его диоксанового комплекса согласно [191].

Спирты **1b**, **1c** [147–149] и азидоспирты **1i–l** [208], производные **2e** [209] и **2f–h**, полученные из 4-нитрофенилхлоркарбоната и соответствующих спиртов **1f–h** [210], альдегиды **10a**, **10c**, **10o** [194–196], кислота **11e** [158–160], производное индола **11f** [161], азиды **19a–e** [174, 175], этилиденбисфосфонат **15f** [137, 179], а также комплекс P(OEt)₃·CuI [211] были синтезированы по описанным ранее методикам и имели константы, близкие к литературным.

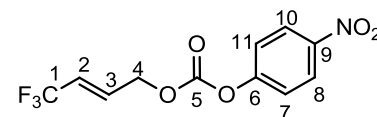
3.2 Синтез исходных соединений

3.2.1 Синтез 4-нитрофенилкарбонатных производных спиртов **2a–d**, **2i–l**

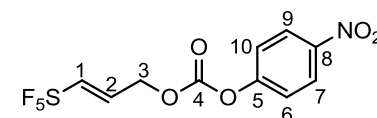
К раствору смеси 5.4 ммоль необходимого спирта и 0.55 г (5.4 ммоль) Et₃N в 20 мл CH₂Cl₂ при постоянном перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляли в течение 20

минут раствор 1.09 г (5.4 ммоль) 4-нитрофенилхлоркарбоната в 10 мл CH_2Cl_2 в токе аргона. После окончания прибавления температуру реакционной смеси довели до RT и перемешивали 4 часа. К смеси добавили 10 мл ледяной воды и экстрагировали CH_2Cl_2 (2×20 мл), органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Целевые продукты **2a–c**, **2i–l** выделяли хроматографически [131].

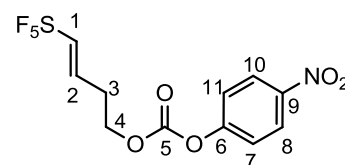
(E)-4-Нитрофенил-4,4,4-трифторбут-2-ен-1-илкарбонат (2a). Белые кристаллы с т. пл. $55\text{--}56^\circ\text{C}$ [150], выход 0.79 г (50 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.31 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, C^8H , C^{10}H); 7.42 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, C^7H , C^{11}H); 6.55–6.50 (м, 1H, C^2H); 6.09–6.03 (м, 1H, C^3H); 4.94–4.92 (м, 2H, C^4H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 155.08 (C^5); 151.89 (C^9); 145.47 (C^6); 132.17 (к, $^3J_{\text{CF}} = 6.0$, C^3); 125.27 (C^8 , C^{10}); 122.24 (к, $^1J_{\text{CF}} = 268.0$, C^1); 121.58 (C^7 , C^{11}); 121.00 (к, $^2J_{\text{CF}} = 34.0$, C^2); 65.96 (C^4). ЯМР $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 376 МГц): -64.79 . Найдено, %: С 45.62, Н 2.83, F 19.62, N 4.75. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_5$, %: С 45.37, Н 2.77, F 19.57, N 4.81.



(E)-4-Нитрофенил-3-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)проп-2-ен-1-илкарбонат (2b). Белые кристаллы с т. пл. $45\text{--}46^\circ\text{C}$ [150], выход 1.19 г (63 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.32 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, C^7H , C^9H); 7.42 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, C^6H , C^{10}H); 6.85–6.78 (м, 1H, C^2H); 6.66–6.62 (м, 1H, C^1H); 4.96 (уш. с, 2H, C^3H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 154.98 (C^4); 151.72 (C^8); 145.50 (C^5); 142.50 (уш. п, $^2J_{\text{CF}} = 22.1$, C^1); 130.88 (уш. п, $^3J_{\text{CF}} = 7.1$, C^2); 125.27 (C^7 , C^9); 121.53 (C^6 , C^{10}); 64.85 (C^3). ЯМР $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 376 МГц): 81.78 (п, 1F, $^2J_{\text{FF}} = 150.4$); 62.86 (д, 4F, $^2J_{\text{FF}} = 150.8$). Найдено, %: С 34.66, Н 2.17, F 26.73, N 4.11, S 8.96. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_5\text{NO}_5\text{S}$, %: С 34.39, Н 2.31, F 27.20, N 4.01, S 9.18.

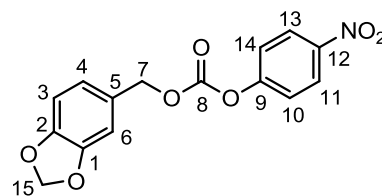


(E)-4-Нитрофенил-4-(пентафтор- λ^6 -сульфанил)бут-3-ен-1-илкарбонат (2c). Белые кристаллы с т. пл. $54\text{--}56^\circ\text{C}$ [150], выход 1.00 г (51 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.28 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 12.0$, C^8H , C^{10}H); 7.37 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$, C^7H , C^{11}H); 6.59–6.50 (м, 2H, C^1H , C^2H); 4.43 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$, C^4H_2); 2.65 (дт, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 3.0$, C^3H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 155.20 (C^5); 152.14 (C^9); 145.35 (C^6); 142.72 (уш. п, $^2J_{\text{CF}} = 19.9$, C^1); 133.84 (уш. п, $^3J_{\text{CF}} = 7.2$, C^2); 125.16 (C^8 , C^{10}); 121.60 (C^7 , C^{11}); 66.23 (C^4); 29.72 (C^3). ЯМР $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 376 МГц): 84.32 (п, 1F, $^2J_{\text{FF}} = 150.6$); 63.56 (д, 4F, $^2J_{\text{FF}} = 150.2$). Найдено, %: С 36.45, Н 2.72, N 3.66. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{NO}_5\text{S}$, %: С 36.37, Н

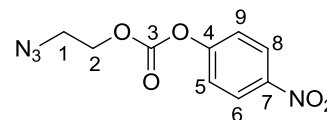


2.77, N 3.86.

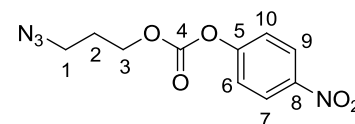
Бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил-4-нитрофенилкарбонат (2d). Белые кристаллы с т. пл. 124.6–125.0°C, выход 3.30 г (88 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.30 и 8.28 (уш. с, по 1H, C^{11}H , C^{13}H); 7.41 и 7.39 (уш. с, по 1H, C^{10}H , C^{14}H); 6.96–6.94 (м, 2H, C^4H , C^6H); 6.86 (уш. с, 1H, C^3H); 6.02 (с, 2H, C^{15}H_2); 5.22 (с, 2H, C^7H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 155.42 (C^9); 152.31 (C^8); 148.25, 147.90 (C^1 , C^2); 145.29 (C^{12}); 127.74 (C^5); 125.17 (C^{11} , C^{13}); 122.97 (C^4); 121.65 (C^{10} , C^{14}); 109.27 (C^3); 108.31 (C^6); 101.26 (C^{15}); 70.94 (C^7). Найдено, %: С 56.64 Н 3.54, N 4.71. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_7$, %: С 56.79, Н 3.49, N 4.41. Вещество **2d** использовалось в следующем синтезе без хроматографической очистки.



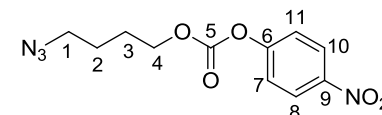
2-Азидоэтил-4-нитрофенилкарбонат (2i). Желтое масло, выход 0.69 г (69%). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.28 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$, C^6H , C^8H); 7.40 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, C^5H , C^9H); 4.44 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, C^2H_2); 3.64 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, C^1H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 155.09 (C^4); 152.02 (C^3); 145.28 (C^7); 125.12 (C^6 , C^8); 121.58 (C^5 , C^9); 67.13 (C^2); 49.35 (C^1). Найдено, %: С 42.32 Н 3.54, N 23.73. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5$, %: С 42.86, Н 3.20, N 22.22.



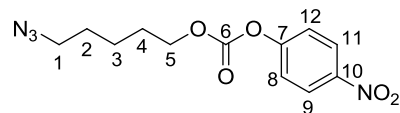
3-Азидопропил-4-нитрофенилкарбонат (2j). Желтое масло, выход 0.67 г (67%). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.30 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.9$, C^7H , C^9H); 7.41 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, C^6H , C^{10}H); 4.41 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, C^3H_2); 3.52 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^1H_2); 2.05 (п, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, C^2H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 155.31 (C^5); 152.28 (C^4); 145.34 (C^8); 125.24 (C^7 , C^9); 121.66 (C^6 , C^{10}); 66.07 (C^3); 47.64 (C^1); 27.90 (C^2). Найдено, %: С 45.29 Н 3.95, N 20.95. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_5$, %: С 45.12, Н 3.79, N 21.05.



4-Азидобутил-4-нитрофенилкарбонат (2k). Желтоватое масло, выход 1.53 г (63%). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.30 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.0$, C^8H , C^{10}H); 7.40 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$, C^7H , C^{11}H); 4.35 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$, C^4H_2); 3.39 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, C^1H_2); 1.88 (п, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^3H_2); 1.78 (п, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^2H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 155.34 (C^6); 152.34 (C^5); 145.25 (C^9); 125.18 (C^8 , C^{10}); 121.65 (C^7 , C^{11}); 68.60 (C^4); 50.72 (C^1); 25.67 (C^3); 25.16 (C^2). Найдено, %: С 46.93 Н 4.18, N 19.74. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5$, %: С 47.15, Н 4.32, N 19.99.



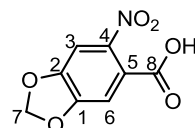
5-Азидопентил-4-нитрофенилкарбонат (2I). Темно-желтое масло, выход 0.49 г (49%). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 8.30 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.2$, C^9H , C^{11}H); 7.41 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$, C^8H , C^{12}H); 4.32 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, C^5H_2); 3.34 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^1H_2); 1.83 (п, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, C^4H_2); 1.69 (п, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$, C^2H_2); 1.56 (п, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, C^3H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 155.37 (C^7); 152.37 (C^6); 145.21 (C^{10}); 125.15 (C^9 , C^{11}); 121.63 (C^8 , C^{12}); 68.99 (C^5); 51.02 (C^1); 28.28 (C^4); 27.91 (C^2); 22.83 (C^3). Найдено, %: С 48.97 Н 4.83, N 18.10. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_5$, %: С 48.98, Н 4.80, N 19.04.



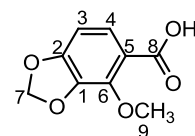
3.2.2 Получение карбоновых кислот 11a–d

К 15 мл этанола прибавляли раствор 1.05 г (6.2 ммоль) AgNO_3 в 1 мл воды и далее суспендировали 2.5 ммоль альдегида. К полученной смеси по каплям прибавляли 11 мл 6%-ного раствора KOH . После прибавления смесь перемешивали 2 часа, отфильтровывали все твердые продукты и промывали 10 мл 1%-ного раствора KOH . Щелочной фильтрат экстрагировали 20 мл диэтилового эфира, водный слой отделяли и подкисляли HCl ($\text{pH} = 3$), а затем экстрагировали CHCl_3 (4×20 мл), органические экстракты объединяли, промывали водой, органический слой сушили Na_2SO_4 , растворитель упаривали. Вещества **11a–d** использовались в следующих синтезах без дополнительной очистки [153].

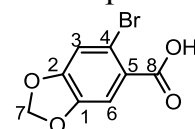
6-Нитробензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота (11a). Желтые кристаллы [156], выход 0.53 г (99 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (D_2O , 400 МГц): 7.47 (уш. с, 1H, C^3H); 6.77 (уш. с, 1H, C^6H); 6.06 (с, 2H, C^7H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (D_2O , 100 МГц): 174.46 (C^8); 152.96, 147.31 (C^1 , C^2); 137.96 (C^4); 133.43 (C^5); 106.56, 105.50 (C^3 , C^6); 103.57 (C^7).



4-Метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота (11b). Розоватое мелкокристаллическое вещество [155], выход 0.61 г (94 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (D_2O , 400 МГц): 6.86 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^4H); 6.52 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^3H); 5.88 (с, 2H, C^7H_2); 3.82 (с, 3H, C^9H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (D_2O , 100 МГц): 175.40 (C^8); 149.35 (C^2); 143.27 (C^6); 137.18 (C^1); 126.21 (C^4); 103.69 (C^3); 101.45 (C^7); 63.35 (C^9).

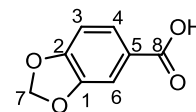


6-Бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота (11c). Розоватый порошок [153], выход 0.55 г (90 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (D_2O , 400 МГц): 6.96 (уш. с, 1H, C^6H); 6.76 (уш. с, 1H, C^3H); 5.87 (с, 2H, C^7H_2). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д.



(D₂O, 100 МГц): 175.93 (C⁸); 147.75, 146.71 (C¹, C²); 134.79 (C⁵); 108.36 (C⁴); 107.78, 106.72 (C³, C⁶); 101.97 (C⁷).

Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоновая кислота (11d). Розоватый порошок [154], выход 0.55 г (93 %). ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц (*d*₆-DMSO, 400 МГц): 12.76 (уш. с, 1H, OH); 7.55 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0, C⁴H); 7.36 (с, 1H, C⁶H); 7.00 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.1, C³H); 6.12 (с, 2H, C⁷H₂). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (*d*₆-DMSO, 100 МГц): 166.88 (C⁸); 151.43, 147.75 (C¹, C²); 125.27 (C⁴); 124.85 (C⁵); 109.05, 108.36 (C³, C⁶); 102.22 (C⁷).



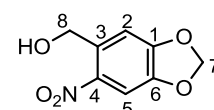
3.2.3 Синтез азидоуксусной кислоты 11g

К раствору 4.90 г (75.4 ммоль) NaN₃ в 40 мл воды при постоянном перемешивании и охлаждении до 0°C прибавляли порционно 5.00 г (36.0 ммоль) бромуксусной кислоты **13a**. После окончания прибавления смесь перемешивали 24 часа (рН = 7). После этого при постоянном перемешивании и охлаждении до 0°C прибавили HCl_{конц} до рН = 2. Не снимая охлаждения, экстрагировали диэтиловым эфиром (3×20 мл), сушили Na₂SO₄, растворитель отгоняли. Получили прозрачную подвижную жидкость [132], выход 3.00 г (83 %). ЯМР ¹H, δ, м. д., (CDCl₃, 400 МГц): 7.10 (уш. с, 1H, OH); 3.99 (с, 2H, CH₂).

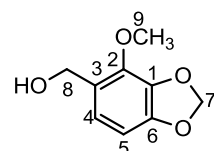
3.2.4 Получение спиртов 14a–e

К раствору 16.7 ммоль альдегида в 25 мл CH₃OH, охлажденному до 0°C, порционно прибавляли 0.95 г (25.0 ммоль) NaBH₄. Температуру реакционной смеси доводили до RT, оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Затем растворитель упаривали, к остатку прибавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3×7 мл). Органические экстракты объединяли, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. Целевые продукты **14a–e** очищали перекристаллизацией из смеси диэтилового и петролейного эфира [165].

(6-Нитробензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метанол (14a). Светло-желтый порошок с т. пл. 116–118°C, выход 0.76 г (75 %). ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 7.63 (с, 1H, C⁵H); 7.17 (с, 1H, C²H); 6.15 (с, 2H, C⁷H₂); 4.91 (с, 2H, C⁸H₂); 2.31 (уш. с, 1H, OH). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 152.61 (C⁴); 147.20, 147.17 (C¹, C⁶); 134.62 (C³); 108.57 (C⁵); 105.67 (C²); 102.98 (C⁷); 62.74 (C⁸). Найдено, %: C 48.85, H 3.52, N 6.98. Вычислено для C₈H₇NO₅, %: C 48.74, H 3.58, N 7.11.



(4-Метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метанол (14b). Белое мелкокристаллическое вещество [212], выход 0.94 г (99 %). ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 6.76 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.9, C⁵H); 6.50 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.9, C⁴H); 5.94 (с, 2H, C⁷H₂); 4.59 (с, 2H, C⁸H₂); 4.07 (с, 3H, C⁹H₃); 2.27 (уш.

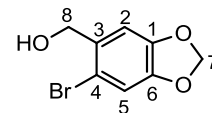


с, 1H, OH). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 149.19 (C^2); 141.52 (C^1); 135.82 (C^6); 125.92 (C^3); 121.86 (C^5); 102.10 (C^4); 100.83 (C^7); 61.71 (C^8); 59.56 (C^9). Найдено, %: С 59.58, Н 5.57. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_4$, %: С 59.34, Н 5.53.

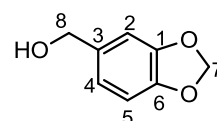
(6-Бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метанол (14с).

Розоватое

мелкокристаллическое вещество [213], выход 1.50 г (91 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., *J*, Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 7.01 и 6.99 (с, по 1H, C^5H , C^2H); 6.00 (с, 2H, C^7H_2); 4.65 (с, 2H, C^8H_2); 2.09 (уш. с, 1H, OH). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 147.56, 147.39 (C^1 , C^6); 133.01 (C^4); 112.73 (C^3); 112.47, 108.89 (C^5 , C^2); 101.59 (C^7); 64.89 (C^8).



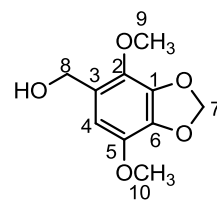
Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметанол (1d или 14d). Бесцветные кристаллы [214], выход 1.80 г (71 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., *J*, Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 6.89 (с, 1H, C^2H); 6.85–6.79 (м, 2H, C^4H , C^5H); 5.98 (с, 2H, C^7H_2); 4.60 (с, 2H, C^8H_2); 1.74 (с, 1H, OH). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 147.70, 146.98 (C^1 , C^6); 134.74 (C^3); 120.40 (C^2); 108.10, 107.77 (C^4 , C^5); 100.90 (C^7); 65.16 (C^8).



(4,7-Диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил)метанол (14е).

Белое

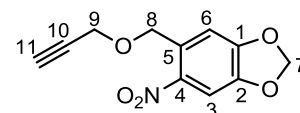
мелкокристаллическое вещество с т. пл. 84–85°C, выход 0.71 г (95 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., *J*, Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 6.50 (с, 1H, C^4H); 5.99 (с, 2H, C^7H_2); 4.60 (с, 2H, C^8H_2); 3.98 и 3.88 (с, по 3H, C^9H_3 , C^{10}H_3); 2.06 (уш. с, 1H, OH). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 138.67, 137.88 (C^2 , C^5); 136.38, 136.09 (C^1 , C^6); 125.95 (C^3); 107.56 (C^4); 101.58 (C^7); 61.53 (C^8); 59.98, 56.73 (C^9 , C^{10}). Найдено, %: С 56.66, Н 5.79. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$, %: С 56.60, Н 5.70.



3.2.5 Получение пропаргиловых эфиров 15а–е

I. К раствору 0.25 г (1.3 ммоль) спирта **14а** в 3 мл ТГФ при постоянном перемешивании порционно прибавили 0.19 г (1.3 ммоль) ВаО. К полученной смеси при постоянном перемешивании прибавляли 0.30 г (2.5 ммоль) 3-бромпроп-1-ина. После окончания прибавления смесь перемешивали 24 часа, затем отгоняли все летучие продукты. К остатку прибавили 5 мл воды и 20 мл CH_2Cl_2 , органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Целевой продукт **15а** выделяли хроматографически [167].

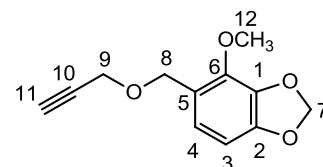
5-Нитро-6-[(проп-2-инилокси)метил]бензо[*d*][1,3]диоксол (15а). Желто-зеленые кристаллы с т. пл. 109.5–111.3°C, выход 0.25 г (84 %). ЯМР ^1H , δ , м. д., *J*, Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 7.63 и 7.23 (с, по 1H, C^3H , C^6H); 6.14 (с, 2H, C^7H_2); 4.95 (с, 2H, C^8H_2); 4.33 (уш. с, 2H, C^9H_2); 2.51 (уш. с, 1H, C^{11}H). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$,



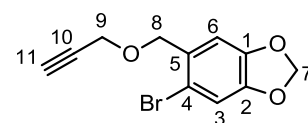
δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 152.32 (C⁴); 146.78 (C¹, C²); 132.43 (C⁵); 107.17, 105.32 (C³, C⁶); 102.87 (C⁷); 78.94 (C¹⁰); 75.02 (C¹¹); 68.53 (C⁸); 58.13 (C⁹). Найдено, %: С 56.09, Н 3.99, N 5.99. Вычислено для C₁₁H₉NO₅, %: С 56.17, Н 3.86, N 5.96.

II. К раствору 1.5 ммоль спирта **14b–e** в 10 мл ТГФ при постоянном перемешивании порционно прибавляли 0.10 г (2.5 ммоль) гидроксида натрия (60%-ная взвесь в масле). После окончания прибавления смесь перемешивали 30 минут в токе аргона до прекращения выделения водорода и просветления раствора. К полученному раствору алкоголята натрия при постоянном перемешивании по каплям прибавляли раствор 0.27 г (2.3 ммоль) 3-бромпроп-1-ина в 5 мл ТГФ. После окончания прибавления температуру реакционной смеси доводили до 50°C и перемешивали 24 часа. Из полученной реакционной смеси в вакууме отгоняли все летучие продукты. К остатку прибавили 5 мл воды и 20 мл CH₂Cl₂, органический слой отделяли, сушили Na₂SO₄, упаривали. Целевые продукты **15b–e** выделяли хроматографически [166].

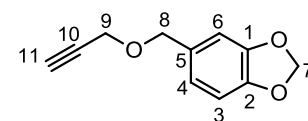
4-Метокси-5-[(проп-2-инилокси)метил]бензо[d][1,3]диоксол (15b). Желтоватое масло, выход 0.33 г (99 %). ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 6.85 и 6.54 (д, по 1H, ³*J*_{HH} = 8.0, C³H, C⁴H); 5.95 (с, 2H, C⁷H₂); 4.57 (с, 2H, C⁸H₂); 4.19 (д, 2H, ⁴*J*_{HH} = 2.1, C⁹H₂); 4.03 (с, 3H, C¹²H₃); 2.48 (т, 1H, ⁴*J*_{HH} = 1.9, C¹¹H). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 149.33, 142.00, 136.33 (C¹, C², C⁶); 123.25 (C⁴); 122.50 (C⁵); 102.32 (C³); 100.86 (C⁷); 79.82 (C¹⁰); 74.17 (C¹¹); 66.51 (C⁸); 59.79 (C¹²); 56.76 (C⁹). Найдено, %: С 65.25, Н 5.44. Вычислено для C₁₂H₁₂O₄, %: С 65.45, Н 5.49.



5-Бром-6-[(проп-2-инилокси)метил]бензо[d][1,3]диоксол (15c). Желтоватое масло, выход 0.13 г (71 %). ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 7.02 и 6.99 (с, по 1H, C³H, C⁶H); 6.00 (с, 2H, C⁷H₂); 4.60 (с, 2H, C⁸H₂); 4.25 (д, 2H, ⁴*J*_{HH} = 2.2, C⁹H₂); 2.51 (т, 1H, ⁴*J*_{HH} = 2.2, C¹¹H). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 147.77, 147.31 (C¹, C²); 129.86 (C⁵); 113.48 (C⁴); 112.51, 109.38 (C³, C⁶); 101.64 (C⁷); 79.25 (C¹⁰); 74.74 (C¹¹); 70.78 (C⁸); 57.46 (C⁹). Найдено, %: С 49.11, Н 3.35. Вычислено для C₁₁H₉BrO₃, %: С 49.10, Н 3.37.

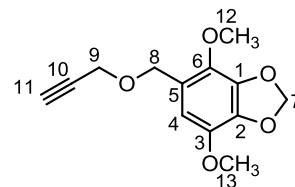


5-[(Проп-2-инилокси)метил]бензо[d][1,3]диоксол (15d). Желтое масло, выход 0.53 г (81 %). ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 6.88 (с, 1H, C⁶H); 6.83 и 6.79 (д, по 1H, ³*J*_{HH} = 7.9, C³H, C⁴H); 5.97 (с, 2H, C⁷H₂); 4.52 (с, 2H, C⁸H₂); 4.15 (уш. с, 2H, C⁹H₂); 2.49 (уш. с, 1H, C¹¹H). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д.



(CDCl₃, 100 МГц): 147.80, 147.37 (C¹, C²); 131.05 (C⁵); 121.91 (C⁶); 108.86, 108.11 (C³, C⁴); 101.06 (C⁷); 79.68 (C¹⁰); 74.68 (C¹¹); 71.33 (C⁸); 56.71 (C⁹). Найдено, %: С 69.38, Н 5.44. Вычислено для C₁₁H₁₀O₃, %: С 69.46, Н 5.30.

4,7-Диметокси-5-[(проп-2-инилокси)метил]бензо[*d*][1,3]диоксол (15e). Желтое масло, выход 0.45 г (98 %). ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 6.56 (с, 1H, C⁴H); 5.99 (с, 2H, C⁷H₂); 4.56 (с, 2H, C⁸H₂); 4.20 (д, 2H, ⁴*J*_{HH} = 2.4, C⁹H₂); 3.93 и 3.88 (с, по 3H, C¹²H₃, C¹³H₃); 2.49 (т, 1H, ⁴*J*_{HH} = 2.4, C¹¹H). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 138.96, 138.34, 136.60, 136.58 (C¹, C², C³, C⁶); 122.68 (C⁵); 108.39 (C⁴); 101.61 (C⁷); 79.69 (C¹⁰); 74.31 (C¹¹); 66.36 (C⁸); 60.29, 56.67 (C¹², C¹³); 56.98 (C⁹). Найдено, %: С 62.45, Н 5.69. Вычислено для C₁₃H₁₄O₅, %: С 62.39, Н 5.65.



3.2.6 Получение диэтил(азидометил)фосфоната 19a

1. К раствору 8.00 г (98.2 ммоль) солянокислого этиламина в 100 мл воды прибавили 19.60 г (327.0 ммоль) мочевины и кипятили полученную смесь в течение 3 ч. Температуру смеси доводили до RT и добавляли 6.77 г (98.2 ммоль) NaNO₂, полученный раствор охлаждали до 0°C. И к нему по каплям добавляли 9.62 г (98.2 ммоль) охлажденной H₂SO₄(конц) и 20.00 г льда. Полученную смесь охлаждали до -20°C, при этом *N*-этил-*N*-нитрозомочевина образовывалась в виде пенистого кристаллического осадка, который отфильтровывали и промывали ледяной водой. Получили *N*-этил-*N*-нитрозомочевину в виде светло-бежевой пудры с выходом 4.97 г (40%), которую использовали без дальнейшей очистки и хранили при -20°C [176].

2. Смесь 20 мл Et₂O и 10.00 г 40% водного раствора КОН охлаждали до 0°C и затем небольшими порциями прибавляли 1.21 г *N*-этил-*N*-нитрозомочевины. После осторожного перемешивания в течение 5 минут ярко-желтый эфирный слой диазоэтана декантировали в отдельную колбу, содержащую 5.00 г КОН_{ТВ}, и сушили при -20°C в течение 2 часов. Затем снова декантировали в новую колбу со свежей порцией КОН_{ТВ}. Этот раствор (содержащий примерно 2.0-3.0 ммоль диазоэтана), хранили при -20°C над КОН_{ТВ} [176].

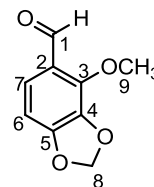
3. К взвеси 0.63 г (3.3 ммоль) этил(азидометил)фосфоната натрия **19e** в 20 мл этанола добавляли 0.12 г (3.3 ммоль) HCl_{конц} и перемешивали в течение 30 минут. Твердый осадок отфильтровывали, упарили растворитель, получали прозрачное масло, к которому добавили 10 мл CH₃OH и 1 мл воды и медленно прибавляли эфирный раствор

диазоэтана до появления не исчезающей желто-зеленой окраски. После этого все летучие продукты отгоняли в вакууме, получали диэтил(азидометил)фосфонат **19a** в виде желтоватого масла [177], выход 0.63 г (98%). Полученный продукт использовали без дополнительной очистки. ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 4.18 (к, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, OCH_2); 3.46 (д, 2H, $^2J_{\text{HP}} = 11.4$, CH_2N_3); 1.35 (т, 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, CH_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 62.77 (д, $^2J_{\text{CP}} = 6.6$, OCH_2); 44.91 (д, $^1J_{\text{CP}} = 154.6$, CH_2N_3); 16.29 (д, $^3J_{\text{CP}} = 5.7$, CH_3). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 162 МГц): 19.87.

3.2.7 Синтез альдегида **10b**

К 4%-ному раствору NaOH в воде прибавляли 0.86 г (5.1 ммоль) 4-гидроксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегида **10o**, перемешивали до образования прозрачного раствора. К нему прибавляли 0.64 г (5.1 ммоль) диметилсульфата $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ и продолжали перемешивание при RT. Затем температуру реакционной смеси доводили до 50°C, продолжали перемешивание, периодически контролируя pH смеси и прикапывая 4%-ный раствор NaOH до щелочной реакции (pH = 10÷12). Через 2 часа образовавшийся осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, получали продукт **10b** в виде сероватых кристаллов с т. пл. 102.8–103.6°C, выход 0.30 г (32 %) [196].

4-Метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбальдегид (10b**).** ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 10.24 (с, 1H, C^1H); 7.48 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, C^7H); 6.62 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, C^6H); 6.06 (с, 1H, C^8H_2); 4.15 (с, 2H, C^9H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 188.05 (C^1); 154.59 (C^5); 146.06 (C^3); 135.79 (C^4); 124.19 (C^7); 122.68 (C^2); 103.16 (C^6); 101.74 (C^8); 60.07 (C^9). Найдено, %: С 60.09, Н 4.57. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_8\text{O}_4$, %: С 60.00, Н 4.48.



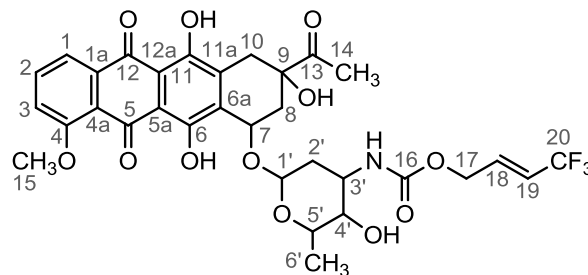
3.3 Синтез производных даунорубина

3.3.1 Получение карбаматов **3a–l**

К раствору смеси 0.4 ммоль необходимого 4-нитрофенилкарбонатного производного и 0.08 г (0.8 ммоль) Et_3N в 5 мл ДМФА при постоянном перемешивании прибавляли раствор 0.23 г (0.4 ммоль) даунорубина гидрохлорида в 5 мл ДМФА и продолжали перемешивать 24 часа при RT. К смеси добавили 10 мл ледяной воды и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл), органический слой отделяли, сушили Na_2SO_4 , упаривали. Целевые продукты **3a–l** выделяли хроматографически [150].

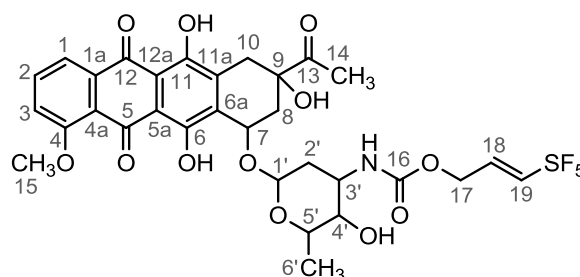
(E)-4,4,4-Трифторбут-2-ен-1-ил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-три-гидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-

гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (3a). Красный порошок [150], выход 0.35 г (51%). ИК (KBr) $\nu = 3443$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2975 (плечо, сл), 2938 (ср) и 2845 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1718 (уш., с) ($\nu_{C=O}$), 1619 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1517 (ср), 1446 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1353 (ср), 1287 (оч. с), 1233 (с) и 1209 (с)



(оба ν_{C-O}), 1120 (с), 1085 (ср), 1069 (ср), 1034 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 821 (плечо, сл), 793 (сл), 766 (сл), 695 (оч. сл), 535 (оч. сл), 463 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.79 (уш. с, 1H, C^6OH); 12.96 (уш. с, 1H, $C^{11}OH$); 7.81 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.3$, C^1H); 7.62 (т, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$, C^2H); 7.27 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.6$, C^3H); 6.32 (д, 1H, $^3J_{HF} = 14.3$, $C^{19}H$); 5.79–5.74 (м, 1H, $C^{18}H$); 5.63 (уш. с, 1H, OH); 5.43 (уш. с, 1H, $C^{17}H$); 5.07 (уш. с, 1H, C^7H); 4.56 (уш. с, 2H, $C^{17}H_2$); 4.46 (уш. с, 1H, OH); 4.18 (д, 1H, $^3J_{HH} = 6.2$, C^5H); 3.96 (с, 3H, $C^{15}H_3$); 3.84 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$, C^4H); 3.64 (уш. с, 1H, C^3H); 2.99 и 2.50 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 18.5$, $C^{10}H_2$); 2.36 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.26–2.22 (м, 1H, C^8H_{eq}); 2.00 (уш. с, 1H, C^8H_{ax}); 1.83 (уш. с, 2H, C^2H_2); 1.26 (д, 3H, $^3J_{HH} = 5.7$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 100 МГц): 212.04 (C^{13}); 186.17, 185.77 (C^5 , C^{12}); 160.48 (C^4); 155.97 (C^{16}); 155.08 (C^6); 154.57 (C^{11}); 135.35 (C^2); 134.72, 133.97, 133.61 (C^{1a} , C^{6a} , C^{11a}); 134.50 (к, $^3J_{CF} = 6.3$, C^{18}); 122.39 (к, $^1J_{CF} = 267.4$, C^{20}); 119.98 (C^{4a}); 119.17 (к, $^2J_{CF} = 66.3$, C^{19}); 121.06, 118.15 (C^1 , C^3); 110.79, 110.65 (C^{5a} , C^{12a}); 100.57 (C^1); 76.32 (C^9); 69.83, 69.19 (C^7 , C^4); 66.96 (C^5); 61.85 (C^{17}); 56.12 (C^{15}); 47.01 (C^3); 34.60, 32.76, 29.78 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.59 (C^{14}); 16.38 (C^6). ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 376 МГц): –64.49. Найдено, %: С 55.31, Н 4.25, F 7.81, N 1.97. Вычислено для $C_{32}H_{32}F_3NO_{12}$, %: С 56.55, Н 4.75, F 8.39, N 2.06.

(E)-3-(Пентафтор- λ^6 -сульфанил)проп-2-ен-1-ил(6-([(1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (3b). Красный порошок [150], выход 0.41 г (55%). ИК (KBr) $\nu =$

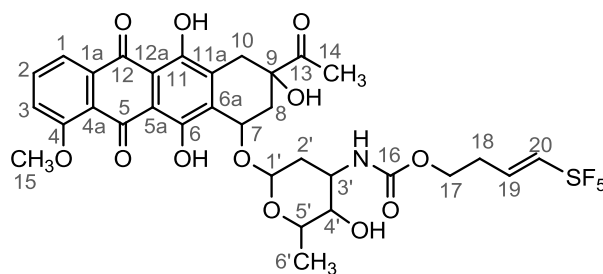


3481 (уш., ср) и 3447 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3077 (сл) (ν_{NH}), 2973 (плечо, сл), 2938 (ср) и 2847 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1718 (уш., с) ($\nu_{C=O}$), 1618 (ср) и 1578 (ср) (оба $\nu_{C=C}$), 1507 (ср), 1446 (ср) и 1415 (ср) (оба δ_{OH}), 1353 (ср), 1288 (с), 1233 (с) и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1118 (ср), 1071 (ср), 1034 (ср), 1011 (плечо, с) и 987 (с) ($\delta_{C=C}$), 956 (ср), 892 (сл), 843 (оч. с), 766 (сл), 723 (сл), 643 (сл),

599 (оч. сл), 463 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 14.01 (с, 1H, C^6OH); 13.30 (с, 1H, C^{11}OH); 8.06 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$, C^1H); 7.81 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^2H); 7.41 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 6.48 (уш. с, 2H, C^{18}H , C^{19}H); 5.52 (уш. с, 1H, OH); 5.30 (уш. с, 1H, C^{17}H); 5.12 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^7H); 4.48 (уш. с, 1H, OH); 4.27 (к, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$, C^5H); 4.13 (уш. с, 2H, C^{17}H_2); 4.11 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.89 (уш. с, 1H, C^4H); 3.69 (уш. с, 1H, C^3H); 3.26 и 2.95 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.7$, C^{10}H_2); 2.44 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.35 и 2.14 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, C^8H_2); 1.93–1.89 и 1.83–1.75 (м, по 1H, C^2H_2); 1.32 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 212.21 (C^{13}); 186.33, 185.93 (C^5 , C^{12}); 160.61 (C^4); 156.09, 155.23, 155.22 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 141.96 (п, $^2J_{\text{CF}} = 17.6$, C^{19}); 135.45 (C^2); 134.86 (C^{1a}); 134.82 (п, $^3J_{\text{CF}} = 4.6$, C^{18}); 134.10, 133.73 (C^{6a} , C^{11a}); 120.14 (C^{4a}); 119.43, 118.26 (C^1 , C^3); 110.91, 110.78 (C^{5a} , C^{12a}); 100.63 (C^1); 76.42 (C^9); 69.89, 69.37 (C^7 , $\text{C}^{5'}$); 67.08 ($\text{C}^{4'}$); 61.95 (C^{17}); 56.25 (C^{15}); 46.97 (C^3); 37.71, 32.91, 30.08 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.73 (C^{14}); 16.48 (C^6). ЯМР $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 376 МГц): 83.56 (п, 1F, $^2J_{\text{FF}} = 150.3$); 62.59 (д, 4F, $^2J_{\text{FF}} = 150.2$). Найдено, %: C 48.65, H 4.15, N 1.86. Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{F}_5\text{NO}_{12}\text{S}\cdot\text{H}_2\text{O}$, %: C 48.13, H 4.69, N 1.81.

(E)-3-(Пентафтор- λ^6 -сульфанил)бут-3-ен-1-ил(6-([(1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (3с). Красный порошок [150], выход 0.40 г (53%). ИК (КВГ) ν

= 3421 (уш., ср) (ν_{OH}), 2935 (сл), 2838 (ср) и 2757 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1717 (уш., с) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1670 (с) и 1600 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1511 (ср), 1445 (с) и 1418 (с) (оба δ_{OH}), 1351 (ср), 1286 (с), 1256 (с)

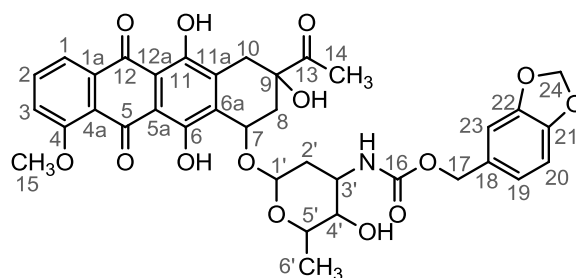


и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1172 (с), 1118 (ср), 1032 (ср), 988 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 832 (ср), 765 (ср), 526 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 14.01 (с, 1H, C^6OH); 13.31 (с, 1H, C^{11}OH); 8.06 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, C^1H); 7.81 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$, C^2H); 7.41 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 6.47 (уш. с, 1H, C^{19}H); 5.52 (уш. с, 1H, C^{20}H); 5.30 (уш. с, 1H, C^{17}H); 5.10 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^7H); 4.47 (уш. с, 1H, OH); 4.23 (уш. с, 1H, C^5H); 4.15–4.12 (м, 2H, C^{17}H_2); 4.10 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.89 (уш. с, 1H, C^4H); 3.68 (уш. с, 1H, C^3H); 3.29 и 2.96 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, C^{10}H_2); 2.48–2.46 (м, 2H, C^{18}H_2); 2.44 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.34 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.14 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, $^3J_{\text{HH}} = 4.2$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 1.91 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{eq}}$); 2.14 (дт, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$); 1.31 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 211.92 (C^{13}); 187.02, 186.63 (C^5 , C^{12}); 160.95 (C^4); 156.28, 155.77, 155.05 (C^6 , C^{11} , C^{16});

135.60 (C²); 135.46 (C^{1a}); 134.85–134.73 (м, C¹⁸, C¹⁹); 134.35, 133.84 (C^{6a}, C^{11a}); 120.86 (C^{4a}); 119.73, 118.30 (C¹, C³); 111.40, 111.24 (C^{5a}, C^{12a}); 100.46 (C^{1'}); 76.42 (C⁹); 69.89, 69.37 (C⁷, C^{4'}); 66.97 (C^{5'}); 62.08 (C¹⁷); 56.57 (C¹⁵); 46.95 (C^{3'}); 34.93, 33.37, 30.22, 29.58 (C⁸, C¹¹, C²⁰, C^{2'}); 24.73 (C¹⁴); 16.62 (C^{6'}). ЯМР ¹⁹F{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 376 МГц): 83.54 (п, 1F, ²J_{FF} = 150.3); 62.59 (д, 4F, ²J_{FF} = 150.2). Найдено, %: С 49.91, Н 4.57, N 1.62. Вычислено для C₃₂H₃₄F₅NO₁₂S·2H₂O, %: С 49.94, Н 4.71, N 1.82.

Бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-три-гидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (3*d*). Темно-красный порошок,

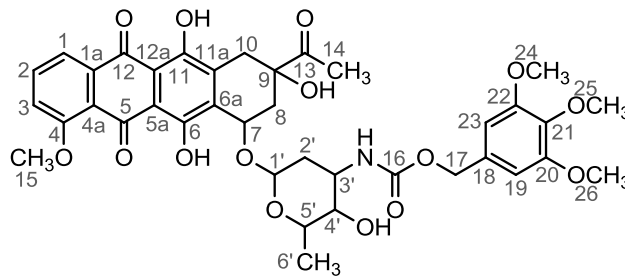
выход 0.24 г (96%). ИК (KBr) ν = 3483 (уш., ср) и 3432 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2972 (плечо, сл), 2935 (ср) и 2904 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1716 (уш., с) (ν_{C=O}), 1618 (с) и 1578 (с) (оба ν_{C=C}), 1504 (ср), 1492 (с), 1446 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср),



1286 (оч. с), 1235 (с) и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1118 (ср), 1085 (плечо, ср) и 1069 (ср), 1035 (с), 1010 (плечо, с) и 985 (оч. с) (δ_{C=C}), 930 (ср), 873 (сл), 820 (плечо, ср), 809 (ср), 793 (ср), 766 (сл), 729 (оч. сл), 696 (оч. сл), 613 (оч. сл), 463 (оч. сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.85 (с, 1H, C⁶OH); 13.07 (с, 1H, C¹¹OH); 7.90 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.5, C¹H); 7.69 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.9, C²H); 7.31 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.7, C³H); 6.71 (с, 1H, C¹⁹H); 6.69–6.64 (м, 2H, C²⁰H, C²³H); 5.87 (с, 2H, C²⁴H₂); 5.46 (уш. с, 2H, C¹⁷H₂); 5.14 (с, 1H, C¹H); 4.86 (уш. с, 2H, C⁷H, OH); 4.50 (уш. с, 1H, OH); 4.19 (к, 1H, ³J_{HH} = 6.0, C⁵H); 4.01 (с, 3H, C¹⁵H₃); 3.88 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.66 (с, 1H, C³H); 3.08 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.6, C¹⁰H_{eq}); 2.65 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.6, C¹⁰H_{ax}); 2.40 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.27 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.2, C⁸H_{eq}); 2.05 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.2, C⁸H_{ax}); 1.88–1.80 (м, 2H, C²H₂); 1.27 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.0, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.23 (C¹³); 186.41, 186.03 (C⁵, C¹²); 160.62 (C⁴); 156.09, 155.39, 155.33 (C⁶, C¹¹, C¹⁶); 147.40, 147.18 (C²¹, C²²); 135.42 (C²); 134.99 (C^{1a}); 134.11, 133.74 (C^{6a}, C^{11a}); 129.90 (C¹⁸); 121.84 (C¹⁹); 120.29 (C^{4a}); 119.44, 118.16 (C¹, C³); 110.98, 110.83 (C^{5a}, C^{12a}); 108.67, 107.90 (C²⁰, C²³); 100.86 (C^{1'}); 76.45 (C⁹); 69.83, 69.37, 67.05 (C⁷, C⁴, C⁵); 66.39 (C¹⁷); 56.31 (C¹⁵); 46.94 (C^{3'}); 34.74, 33.02, 29.92 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.76 (C¹⁴); 16.55 (C^{6'}). Найдено, %: С, 57.03; Н, 5.00; N, 2.05. Вычислено для C₃₆H₃₅NO₁₄·0.5CHCl₃, %: С, 57.28; Н, 4.68; N, 1.83.

3,4,5-Триметоксибензил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-

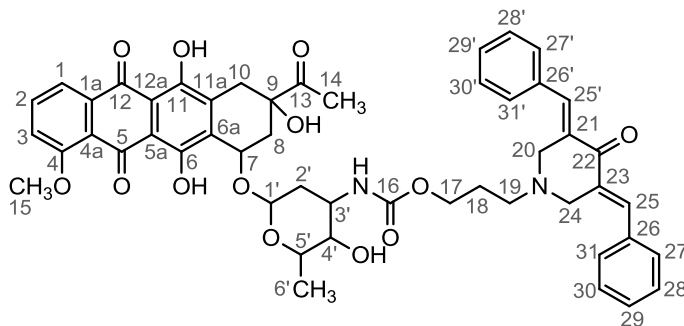
метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (3e). Темно-красный порошок, выход 0.27 г (96%). ИК (KBr) $\nu = 3488$ (уш., ср) и 3443 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2938 (ср) и 2840 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 1717 (уш., с) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1589 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1508 (ср), 1458 (с), 1447 (с) и 1415 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1334 (ср), 1287



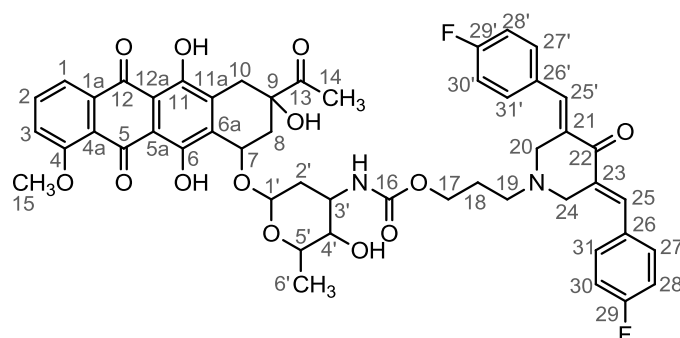
(оч. с), 1234 (оч. с) и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1154 (ср), 1127 (оч. с), 1069 (ср), 1034 (ср), 986 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 874 (сл), 821 (ср), 766 (сл), 695 (оч. сл), 463 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 500 МГц): 14.01 (с, 1H, C^6OH); 13.31 (с, 1H, $C^{11}OH$); 8.07 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$, $^4J_{HH} = 1.1$, C^1H); 7.81 (дт, 1H, $^3J_{HH} = 7.7$, $^4J_{HH} = 0.8$, C^2H); 7.42 (дд, 1H, $^3J_{HH} = 8.6$, $^4J_{HH} = 1.1$, C^3H); 6.56 (уш. с, 2H, $C^{19}H$, $C^{23}H$); 5.53–5.52 (м, 1H, OH); 5.30–5.29 (с, 1H, C^1H); 5.14 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.5$, C^7H); 4.98 (уш. с, 2H, $C^{17}H_2$); 4.47 (уш. с, 1H, OH); 4.25 (к, 1H, $^3J_{HH} = 6.8$, $C^{5'}H$); 4.10 (с, 3H, $C^{15}H_3$); 3.93 (уш. с, 1H, $C^{4'}H$); 3.86 (уш. с, 6H, $C^{24}H_3$, $C^{26}H_3$); 3.83 (с, 3H, $C^{25}H_3$); 3.70 (с, 1H, C^3H); 3.27 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 19.2$, $^4J_{HH} = 1.9$, $C^{10}H_{eq}$); 2.97 (д, 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_{ax}$); 2.44 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.34 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, $^4J_{HH} = 2.2$, C^8H_{eq}); 2.15 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 15.1$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^8H_{ax}); 1.92 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.0$, $^3J_{HH} = 5.3$, $C^{2'}H_{eq}$); 1.79 (ддд, 1H, $^2J_{HH} = 13.2$, $^3J_{HH} = 4.2$, $^3J_{HH} = 4.3$, $C^{2'}H_{ax}$); 1.31 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.6$, $C^{6'}H_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 126 МГц): 212.08 (C^{13}); 187.19, 186.76 (C^5 , C^{12}); 161.08 (C^4); 156.42, 155.92, 155.42 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 153.31 (C^{20} , C^{22}); 137.84 (C^{18}); 135.77 (C^2); 135.60 (C^{1a}); 134.48, 133.98 (C^{6a} , C^{11a}); 131.92 (C^{21}); 120.97 (C^{4a}); 119.87, 118.42 (C^1 , C^3); 111.53, 111.36 (C^{5a} , C^{12a}); 105.30 (C^{19} , C^{23}); 100.66 ($C^{1'}$); 76.78 (C^9); 70.07, 69.68, 67.08 (C^7 , $C^{4'}$, $C^{5'}$); 67.06 (C^{17}); 56.71 (C^{15}); 56.12 (C^{24} – C^{26}); 47.10 ($C^{3'}$); 35.06, 33.50, 30.28 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.88 (C^{14}); 16.77 ($C^{6'}$). Найдено, %: С, 58.12; Н, 5.07; N, 1.82. Вычислено для $C_{38}H_{41}NO_{15} \cdot 2H_2O$, %: С, 57.94; Н, 5.76; N, 1.78.

3-[(3E,5E)-3,5-Дибензилиден-4-оксопиперидин-1-ил]пропил(6-([(1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (3f). Красный порошок, выход 0.09 г (87%). ИК (KBr) $\nu = 3432$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3056 (сл), 3024 (сл), 2934 (ср) и 2759 (сл) (оба ν_{CH}), 1717 (с) ($\nu_{C=O}$), 1615 (с) и 1580 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1493 (ср), 1446 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1351 (ср), 1287 (оч. с), 1232 (с) и 1210 (с) (оба ν_{C-O}), 1193 (с), 1116 (ср), 1070 (ср), 1033 (с) и 987 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 942 (сл), 821 (сл), 766 (ср), 695 (ср), 536 (сл), 463 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 14.02

(с, 1H, C⁶OH); 13.32 (с, 1H, C¹¹OH); 8.07 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.2, C¹H); 7.83 (уш. с, 3H, C²H, C²⁵H, C^{25'}H); 7.42 (уш. с, 11H, C³H, C²⁷H–C³¹H, C^{27'}H–C^{31'}H); 5.51 (уш. с, 1H, OH); 5.30 (уш. с, 1H, C¹H); 4.96 (уш. с, 1H, OH); 4.49 (уш. с, 1H, C⁷H); 4.21 (к, 1H, ³J_{HH} = 6.5, C⁵H); 4.10 (с, 3H, C¹⁵H₃); 4.00 (д, 2H, ³J_{HH} = 5.8, C¹⁷H₂); 3.85 (уш. с, 4H, C²⁰H₂, C²⁴H₂); 3.65 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.51 (уш. с, 1H, C³H); 3.28 и 2.97 (д, по 1H, ²J_{HH} = 19.0, C¹⁰H₂); 2.62 (уш. с, 2H, C¹⁹H₂); 2.43 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.34 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.0, C⁸H_{ax}); 1.73 и 1.64 (уш. с, по 2H, C²H₂, C¹⁸H₂); 1.31 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.06 (C¹³); 186.94, 186.60, 186.26 (C⁵, C¹², C²²); 173.83 (C⁴); 163.38, 160.69, 156.15 (C⁶, C¹¹, C¹⁶); 155.50 (C²¹, C²³); 136.67 (C²⁵, C^{25'}); 135.45 (C²); 135.11 (C^{1a}); 134.75 (C²⁶, C^{26'}); 134.15, 133.89 (C^{6a}, C^{11a}); 130.16 (C²⁹, C^{29'}); 128.90 (C²⁸, C³⁰, C^{28'}, C^{30'}); 128.38 (C²⁷, C³¹, C^{27'}, C^{31'}); 120.50 (C^{4a}); 119.46, 118.18 (C¹, C³); 111.06, 110.89 (C^{5a}, C^{12a}); 100.54 (C^{1'}); 76.43 (C⁹); 69.58, 69.03, 67.11 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 62.56 (C¹⁷); 56.37 (C¹⁵); 54.20 (C²⁰, C²⁴); 53.30 (C¹⁹); 46.75 (C^{3'}); 34.77, 33.01, 29.86 (C⁸, C¹⁰, C²); 26.45 (C¹⁸); 24.61 (C¹⁴); 16.57 (C^{6'}). Найдено, %: С, 67.51; Н, 5.69; N, 3.15. Вычислено для C₅₀H₅₀N₂O₁₃, %: С, 67.71; Н, 5.68; N, 3.16.

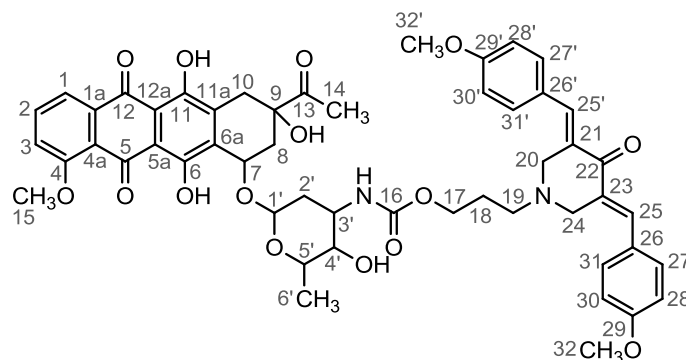


3-[(3*E*,5*E*)-3,5-Бис(4-фторбензилиден)-4-оксопиперидин-1-ил]пропил(6-[(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (3h). Красный порошок, выход 0.15 г (70%). ИК (KBr) ν = 3480 (уш., ср) и 3437 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3067 (сл), 2936 (ср), 2482 (сл) и 2756 (сл) (оба ν_{CH}), 1717 (с) ($\nu_{C=O}$), 1617 (с), 1600 (с) и 1580 (с) (три $\nu_{C=C}$), 1508 (оч. с), 1446 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (оч. с), 1232 (с) и 1210 (с) (оба ν_{C-O}), 1189 (с), 1159 (с), 1115 (ср), 1070 (ср), 1034 (с) и 988 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 944 (ср), 837 (ср), 794 (ср), 765 (сл), 529 (сл), 492 (сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 300 МГц): 13.97 (с, 1H, C⁶OH); 13.22 (с, 1H, C¹¹OH); 8.00 (уш. с, 1H, C¹H); 7.76 (уш. с, 3H, C²H, C²⁵H, C^{25'}H); 7.38 и 7.12 (оба уш. с, 11H, C³H, C²⁷H–C³¹H, C^{27'}H–C^{31'}H); 5.52 (уш. с, 1H, OH); 5.26 (уш. с, 1H,



C^1H); 5.12 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.3$, C^7H); 4.50 (уш. с, 1H, OH); 4.23 (к, 1H, $^3J_{HH} = 6.5$, C^5H); 4.08 (с, 3H, $C^{15}H_3$); 4.00–3.85 (м, 2H, $C^{17}H_2$); 3.80 (уш. с, 4H, $C^{20}H_2$, $C^{24}H_2$); 3.66 (уш. с, 1H, C^4H); 3.42 (уш. с, 1H, C^3H); 3.20 и 2.95 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_2$); 2.62 (уш. с, 2H, $C^{19}H_2$); 2.45 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.34 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, C^8H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, $^3J_{HH} = 3.7$, C^8H_{ax}); 1.84 и 1.74 (уш. с, по 2H, C^2H_2 , $C^{18}H_2$); 1.33 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.3$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 151 МГц): 212.22 (C^{13}); 187.03, 186.88, 186.47 (C^5 , C^{12} , C^{22}); 174.48 (C^4); 163.75, 162.09, 160.92 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 156.35, 155.72 (C^{21} , C^{23}); 135.69, 135.59 (C^{25} , $C^{25'}$, C^2); 134.89 (д, $^1J_{CF} = 145.1$, C^{29} , $C^{29'}$); 133.98 (C^{1a}); 132.49 (C^{26} , $C^{26'}$); 132.38 (д, $^3J_{CF} = 7.8$, C^{27} , C^{31} , $C^{27'}$, $C^{31'}$); 131.20 (C^{6a} , C^{11a}); 120.69 (C^{4a}); 119.74, 118.38 (C^1 , C^3); 115.81 (д, $^2J_{CF} = 21.6$, C^{28} , C^{30} , $C^{28'}$, $C^{30'}$); 111.32, 111.16 (C^{5a} , C^{12a}); 100.69 ($C^{1'}$); 76.67 (C^9); 69.99, 69.54, 67.17 (C^7 , C^4' , C^5'); 62.90 (C^{17}); 56.59 (C^{15}); 54.48 (C^{20} , C^{24}); 53.72 (C^{19}); 46.95 ($C^{3'}$); 34.97, 33.32, 30.19 (C^8 , C^{10} , C^2'); 26.74 (C^{18}); 24.89 (C^{14}); 16.76 (C^6'). ЯМР $^{19}F\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 376 МГц): -110.48. Найдено, %: С, 62.85; Н, 4.98; N, 2.75. Вычислено для $C_{50}H_{48}F_2N_2O_{13} \cdot 0.33CHCl_3$, %: С, 62.80; Н, 5.06; N, 2.91.

3-[(3E,5E)-3,5-Бис(4-метоксибензилиден)-4-оксопиперидин-1-ил]пропил(6-((1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метил-тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (3g). Красные кристаллы, выход 0.09 г (60%). ЯМР 1H , δ , м. д., J, Гц ($CDCl_3$, 300 МГц): 14.01 (с, 1H, C^6OH); 13.32 (с, 1H, $C^{11}OH$); 8.08–8.04 (м, 1H, C^1H); 7.83–7.77 (м, 3H, C^2H , $C^{25}H$, $C^{25'H}$); 7.38–7.36 и 6.96–6.95 (оба м, 11H, C^3H , $C^{27}H-C^{31}H$, $C^{27'H}-C^{31'H}$); 5.51 (уш. с, 1H, OH); 5.30 (уш. с, 1H, $C^{1'H}$); 4.48



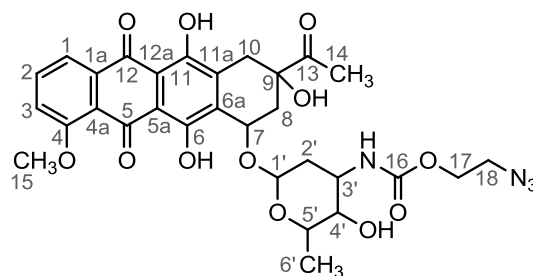
(уш. с, 1H, OH); 4.22 (к, 1H, $^3J_{HH} = 5.9$, C^5H); 4.10 (с, 3H, $C^{15}H_3$); 4.00 (уш. с, 2H, $C^{17}H_2$); 3.87 (уш. с, 11H, C^7H , $C^{20}H_2$, $C^{24}H_2$, $C^{32}H_3$, $C^{32'H_3}$); 3.65 (уш. с, 1H, C^4H); 3.48 (уш. с, 1H, C^3H); 3.27 и 2.93 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_2$); 2.63 (уш. с, 2H, $C^{19}H_2$); 2.43 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.34 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.9$, C^8H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.7$, $^3J_{HH} = 3.9$, C^8H_{ax}); 1.85 и 1.76 (уш. с, по 2H, C^2H_2 , $C^{18}H_2$); 1.31 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.2$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 151 МГц): 212.09 (C^{13}); 187.14, 186.68, 186.31 (C^5 , C^{12} , C^{22}); 160.77 (C^4 , C^{29} , $C^{29'}$); 160.13 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 156.19, 155.57 (C^{21} , C^{23}); 136.03, 135.50 (C^{25} , $C^{25'}$, C^2); 135.20 (C^{1a}); 134.21, 133.89 (C^{6a} , C^{11a}); 132.20 (C^{27} , C^{31} , $C^{27'}$, $C^{31'}$); 131.02 (C^{26} , $C^{26'}$); 120.55 (C^{4a}); 119.55, 118.25 (C^1 , C^3);

115.50 (C²⁸, C³⁰, C^{28'}, C^{30'}); 111.18, 111.01 (C^{5a}, C^{12a}); 100.60 (C^{1'}); 76.55 (C⁹); 69.78, 69.36, 67.15 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 62.94 (C¹⁷); 56.45 (C¹⁵); 55.20 (C³², C^{32'}); 54.69 (C²⁰, C²⁴); 53.81 (C¹⁹); 46.86 (C^{3'}); 34.85, 33.18, 30.07 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 26.71 (C¹⁸); 24.74 (C¹⁴); 16.67 (C^{6'}). Найдено, %: С, 61.01; Н, 5.34; N, 3.29. Вычислено для C₅₂H₅₄N₂O₁₅·0.67CHCl₃, %: С, 61.62; Н, 5.37; N, 2.73.

2-Азидоэтил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (3i).

Темно-бордовое

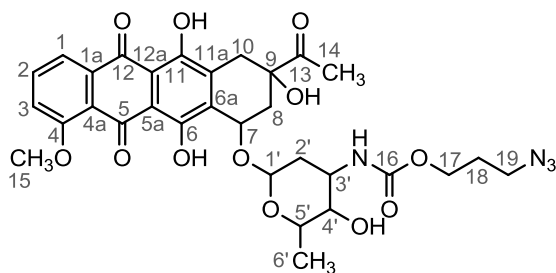
мелкокристаллическое вещество, выход 0.28 г (99%). ИК (KBr) $\nu = 3472$ (уш., ср) и 3433 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2973 (плечо, ср), 2937 (ср) и 2844 (сл) (три ν_{CH}), 2106 (с) ($\nu_{N=N^+=N^-}$), 1716 (с) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1522 (ср), 1445 (с) и 1414 (с)



(оба δ_{OH}), 1353 (ср), 1287 (оч. с), 1232 (с), 1209 (с) (ν_{C-O}), 1117 (ср), 1070 (ср), 1034 (плечо, с) и 986 (с) (оба $\delta_{C=C}$), 947 (ср), 918 (сл), 820 (сл), 793 (сл), 696 (оч. сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 14.02 (с, 1H, C⁶OH); 13.32 (с, 1H, C¹¹OH); 8.07 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.6, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.2, C²H); 7.42 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.4, C³H); 5.54 – 5.53 (м, 1H, OH); 5.31 (уш. с, 1H, C¹H); 5.16 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.6, C⁷H); 4.48 (уш. с, 1H, OH); 4.26 – 4.25 (м, 1H, C⁵H); 4.21 (т, 2H, ³*J*_{HH} = 5.1, C¹⁷H₂); 4.11 (с, 3H, C¹⁵H₃); 3.93 – 3.87 (м, 1H, C⁴H); 3.70 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.3, C³H); 3.45 (т, 2H, ³*J*_{HH} = 4.5, C¹⁸H₂); 3.27 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 19.2, C¹⁰H_{eq}); 2.97 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 19.2, C¹⁰H_{ax}); 2.44 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.34 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 15.0, C⁸H_{eq}); 2.15 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 14.7, ³*J*_{HH} = 4.2, C⁸H_{ax}); 1.94 – 1.90 (м, 1H, C²H_{eq}); 1.80 (дт, 1H, ²*J*_{HH} = 13.0, ³*J*_{HH} = 4.1, C²H_{ax}); 1.32 (д, 3H, ³*J*_{HH} = 6.5, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.15 (C¹³); 186.47 , 186.09 (C⁵, C¹²); 160.67 (C⁴); 156.14 , 155.36 , 155.97 (C⁶, C¹¹, C¹⁶); 135.47 (C²); 135.02 (C^{1a}); 134.15 , 133.79 (C^{6a}, C^{11a}); 120.32 (C^{4a}); 119.49 , 118.24 (C¹, C³); 111.02 , 110.88 (C^{5a}, C^{12a}); 100.57 (C^{1'}); 76.47 (C⁹); 69.83 , 69.33 , 67.04 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 63.12 (C¹⁷); 56.33 (C¹⁵); 49.96 (C¹⁸); 47.02 (C^{3'}); 34.74 , 33.01 , 29.89 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.74 (C¹⁴); 16.54 (C^{6'}). Найдено, %: С, 51.47; Н, 4.64; N, 8.02. Вычислено для C₃₀H₃₂N₄O₁₂·0.6CHCl₃, %: С, 51.43; Н, 4.60; N, 7.83.

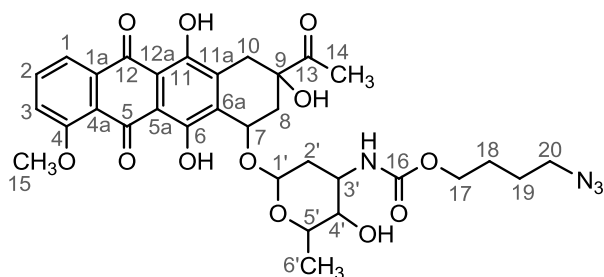
3-Азидопропил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (3j). Красное твердое вещество, выход 0.23 г (99%). ИК (KBr) $\nu = 3481$ (уш., ср) и 3432 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2971 (плечо, ср), 2937 (ср)

и 2844 (сл) (три ν_{CH}), 2099 (с) ($\nu_{\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-}$), 1715 (с) ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1517 (ср), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1285 (оч. с), 1233 (с), 1210 (с) ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$), 1117 (ср), 1070 (ср), 1034 (плечо, с) и 985 (с) (оба $\delta_{\text{C}=\text{C}}$), 950 (ср), 918 (сл), 821 (сл), 793 (сл), 696 (оч. сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц):



13.99 (с, 1H, C^6OH); 13.27 (с, 1H, C^{11}OH); 8.04 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.80 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^2H); 7.40 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 5.52–5.51 (м, 1H, OH); 5.28 (уш. с, 1H, C^1H); 5.10 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, C^7H); 4.47 (уш. с, 1H, OH); 4.23 (к, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^5H); 4.11 (уш. с, 5H, C^{15}H_3 , C^{17}H_2); 3.89 (уш. с, 1H, C^4H); 3.69 (уш. с, 1H, C^3H); 3.37 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, C^{19}H_2); 3.23 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.91 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$); 2.44 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.33 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.13 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 1.92–1.75 (м, 4H, C^2H_2 , C^{18}H_2); 1.32 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 186.97, 186.55 (C^5 , C^{12}); 160.91 (C^4); 156.28, 155.74, 155.33 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 135.62 (C^2); 135.41 (C^{1a}); 134.34, 133.86 (C^{6a} , C^{11a}); 120.76 (C^{4a}); 119.71, 118.28 (C^1 , C^3); 111.34, 111.17 (C^{5a} , C^{12a}); 100.54 (C^1); 76.60 (C^9); 69.92, 69.54, 66.98 (C^7 , C^4 , C^5); 61.69 (C^{17}); 56.55 (C^{15}); 48.08 (C^{19}); 46.89 (C^3); 34.90, 33.32, 30.12 (C^8 , C^{10} , C^2); 26.10 (C^{18}); 24.78 (C^{14}); 16.65 (C^6).
Найдено, %: С, 54.36; Н, 5.13; N, 8.08. Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_{12} \cdot 0.33\text{CHCl}_3$, %: С, 54.19; Н, 4.98; N, 8.07.

4-Азидобутил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (3к). Ярко-красный порошок, выход 0.25 г (99%). ИК (KBr) $\nu = 3483$ (уш., ср) и 3439 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2937 (уш., ср) (ν_{CH}), 2099 (с) ($\nu_{\text{N}=\text{N}^+=\text{N}^-}$), 1716 (с) ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1518 (ср), 1446 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1287 (оч. с), 1232 (с), 1209 (с) ($\nu_{\text{C}-\text{O}}$), 1117 (ср), 1034 (плечо, с) и 985 (с) (оба $\delta_{\text{C}=\text{C}}$), 951 (сл), 920 (сл), 893 (сл), 766 (сл), 696 (оч. сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц):

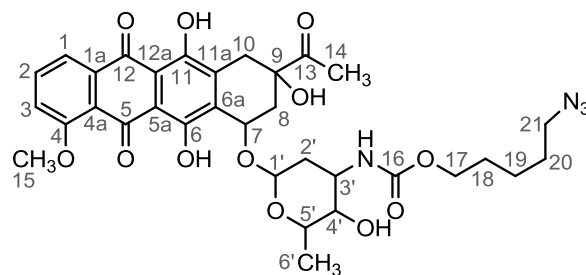


14.00 (с, 1H, C^6OH); 13.28 (с, 1H, C^{11}OH); 8.05 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.80 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, C^2H); 7.41 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 5.53–5.52 (м, 1H, OH); 5.28 (уш. с, 1H, C^1H); 5.06 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.7$, C^7H); 4.48 (уш. с, 1H, OH); 4.23 (к, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$, C^5H); 4.10 (с, 3H, C^{15}H_3); 4.04 (т, 2H, $^3J_{\text{HH}} =$

6.1, $C^{17}H_2$); 3.95–3.85 (м, 1H, C^4H); 3.69 (уш. с, 1H, C^3H); 3.30 (т, 2H, $^3J_{HH} = 6.3$, $C^{20}H_2$); 3.24 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 18.9$, $^4J_{HH} = 2.0$, $C^{10}H_{eq}$); 2.93 (д, 1H, $^2J_{HH} = 18.9$, $C^{10}H_{ax}$); 2.44 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.33 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.7$, C^8H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^8H_{ax}); 1.92–1.87 (м, 1H, C^2H_{eq}); 1.79 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 13.0$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^2H_{ax}); 1.66 (уш. с, 4H, $C^{18}H_2$, $C^{19}H_2$); 1.32 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.5$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 100 МГц): 212.09 (C^{13}); 186.99, 186.57 (C^5 , C^{12}); 160.92 (C^4); 156.30, 155.76, 155.55 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 135.62 (C^2); 135.43 (C^{1a}); 134.35, 133.88 (C^{6a} , C^{11a}); 120.78 (C^{4a}); 119.72, 118.28 (C^1 , C^3); 111.34, 111.18 (C^{5a} , C^{12a}); 100.56 (C^1); 76.60 (C^9); 69.91, 69.56, 67.00 (C^7 , C^4 , C^5); 64.05 (C^{17}); 56.56 (C^{15}); 50.88 (C^{20}); 46.86 (C^3); 34.90, 33.34, 30.13 (C^8 , C^{10} , C^2); 26.10 (C^{18}); 25.32 (C^{19}); 24.78 (C^{14}); 16.65 (C^6). Найдено, %: С, 55.51; Н, 5.39; N, 7.93. Вычислено для $C_{32}H_{36}N_4O_{12} \cdot 0.25CHCl_3$, %: С, 55.45; Н, 5.23; N, 8.02.

5-Азидопентил(6-([(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат (31). Красный порошок, выход 0.23 г (95%).

ИК (KBr) $\nu = 3485$ (уш., ср) и 3438 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2938 (уш., ср) и 2869 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 2098 (с) ($\nu_{N=N^+=N^-}$), 1717 (с) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1517 (ср), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1287 (оч. с), 1232 (с), 1208 (с)



(ν_{C-O}), 1118 (ср), 1033 (плечо, с) и 986 (с) (оба $\delta_{C=C}$), 951 (сл), 918 (сл), 821 (сл), 793 (сл), 696 (оч. сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.99 (с, 1H, C^6OH); 13.27 (с, 1H, $C^{11}OH$); 8.03 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$, C^1H); 7.79 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.2$, C^2H); 7.40 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.6$, C^3H); 5.52–5.51 (м, 1H, OH); 5.27 (уш. с, 1H, C^1H); 5.06 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.6$, C^7H); 4.48 (уш. с, 1H, OH); 4.23 (к, 1H, $^3J_{HH} = 6.6$, C^5H); 4.09 (с, 3H, $C^{15}H_3$); 4.01 (т, 2H, $^3J_{HH} = 6.5$, $C^{17}H_2$); 3.91–3.88 (м, 1H, C^4H); 3.68 (уш. с, 1H, C^3H); 3.29–3.20 (м, 3H, $C^{21}H_2$, $C^{10}H_{eq}$); 2.91 (д, 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_{ax}$); 2.43 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.33 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.9$, C^8H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, $^3J_{HH} = 4.1$, C^8H_{ax}); 1.89 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.4$, $^3J_{HH} = 5.2$, C^2H_{eq}); 1.79 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 12.9$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^2H_{ax}); 1.64–1.57 (м, 4H, $C^{18}H_2$, $C^{20}H_2$); 1.45–1.37 (м, 2H, $C^{19}H_2$); 1.31 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.6$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 100 МГц): 212.08 (C^{13}); 186.96, 186.54 (C^5 , C^{12}); 160.91 (C^4); 156.29, 155.73, 155.66 (C^6 , C^{11} , C^{16}); 135.61 (C^2); 135.40 (C^{1a}); 134.35, 133.89 (C^{6a} , C^{11a}); 120.76 (C^{4a}); 119.71, 118.28 (C^1 , C^3); 111.32, 111.16 (C^{5a} , C^{12a}); 100.57 (C^1); 76.60 (C^9); 69.89, 69.56, 67.01 (C^7 , C^4 , C^5); 64.47 (C^{17}); 56.55 (C^{15}); 51.12 (C^{21});

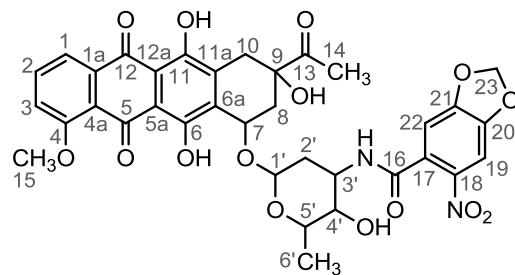
46.83 (C^{3'}); 34.90, 33.32, 30.13 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 28.36 (C¹⁸, C²⁰); 24.78 (C¹⁴); 22.98 (C¹⁹); 16.66 (C^{6'}). Найдено, %: С, 55.84; Н, 5.39; N, 7.81. Вычислено для C₃₃H₃₈N₄O₁₂·0.33CHCl₃, %: С, 55.42; Н, 5.35; N, 7.75.

3.3.2 Получение амидов 12а–г

Раствор смеси 0.23 г (0.4 ммоль) гидрохлорида даунорубина, 0.4 ммоль соответствующей кислоты и 0.05 г (0.4 ммоль) ДМАП в 10 мл CH₂Cl₂ охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем прибавляли 0.08 г (0.6 ммоль) DIC, температуру смеси доводили до 25°C и оставляли перемешиваться в течение 10 часов. Получившийся осадок отфильтровывали, фильтрат промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. Целевые продукты **12а–г** выделяли хроматографически. [157].

***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-нитробензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксоамид (12а).**

Бордовый порошок [157], выход 0.17 г (68%). ИК (KBr) $\nu = 3480$ (уш., ср) и 3409 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3059 (сл) (ν_{NH}), 2974 (плечо, сл), 2933 (ср) и 2844 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 2252 (оч. сл), 1715 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1662 (ср), 1616 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1529 (с), 1505 (с), 1483 (с), 1445 (ср), 1427 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1375 (ср), 1335 (с), 1283 (оч. с), 1262 (с), 1232 (с) и 1208 (с) (оба ν_{C-O}), 1165 (ср), 1119 (с), 1085 (ср), 1068 (ср), 1034 (с), 985 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 930 (ср), 875 (ср), 816 (ср), 763 (сл), 695 (сл), 614 (сл), 463 (оч. сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.90 (с, 1H, C⁶OH); 13.20 (с, 1H, C¹¹OH); 7.97 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.2, C¹H); 7.76 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.2, C²H); 7.34 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.2, C³H); 7.23 (с, 1H, C¹⁹H); 6.67 (с, 1H, C²²H); 6.47 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.7, C⁷H); 6.03 (с, 2H, C²³H₂); 5.52 (уш. с, 1H, OH); 5.17 (уш. с, 1H, C¹H); 4.40 (дк, 1H, ³*J*_{HH} = 8.7, ⁴*J*_{HH} = 2.3, C⁵H); 4.33–4.28 (м, 1H, C⁴H); 4.03 (с, 3H, C¹⁵H₃); 3.86 (уш. с, 1H, C³H); 3.17 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 18.8, ⁴*J*_{HH} = 2.0, C¹⁰H_{eq}); 2.85 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 18.8, C¹⁰H_{ax}); 2.45 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.37 и 2.09 (дд, по 1H, ²*J*_{HH} = 14.7, ³*J*_{HH} = 4.2, C⁸H₂); 2.03–2.00 (м, 2H, C²H₂); 1.35 (д, 3H, ³*J*_{HH} = 6.5, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.06 (C¹³); 186.78, 186.18 (C⁵, C¹²); 165.58 (C¹⁶); 160.78 (C⁴); 156.37, 155.58 (C⁶, C¹¹); 151.95 (C²¹); 148.25 (C²⁰); 139.78 (C¹⁸); 135.79 (C²); 135.10 (C^{1a}); 134.51, 133.94 (C^{6a}, C^{11a}); 129.30 (C¹⁷); 120.23 (C^{4a}); 119.59, 118.36 (C¹, C³); 111.08, 110.87 (C^{5a}, C^{12a}); 107.53



(C²²); 104.61 (C¹⁹); 103.42 (C²³); 101.11 (C^{1'}); 76.47 (C⁹); 70.48, 68.80, 67.08 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 56.38 (C¹⁵); 45.95 (C^{3'}); 35.05, 33.06, 29.60 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.78 (C¹⁴); 16.69 (C^{6'}). Найдено, %: С, 53.24; Н, 4.19; N, 3.67. Вычислено для C₃₅H₃₂N₂O₁₅·0.7CHCl₃, %: С, 53.32; Н, 4.10; N, 3.48.

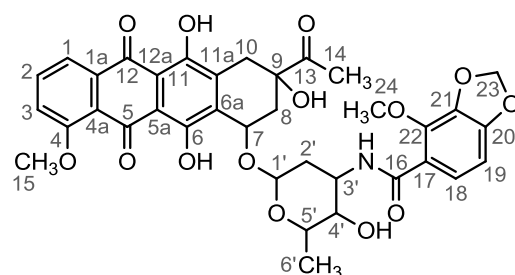
***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксоамид (12b).**

Красный порошок, выход 0.23 г (92%). ИК (KBr) $\nu = 3465$ (уш., ср) и 3385 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2973 (плечо, сл), 2935 (ср) и 2843 (плечо, сл)

(три ν_{CH}), 1716 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1647 (с), 1616 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1529 (ср), 1470 (с), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1345 (ср), 1285 (плечо, оч. с), 1272 (с), 1231 (с)

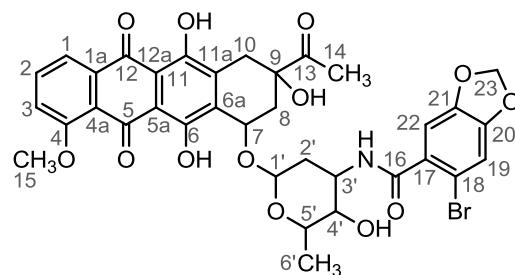
и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1119 (ср), 1068 (с), 1036 (ср),

1012 (плечо, с) и 985 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 919 (ср), 820 (ср), 793 (ср), 764 (ср), 735 (сл), 696 (оч. сл), 614 (оч. сл), 469 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.99 (уш. с, 2H, C⁶OH, C¹¹OH); 8.06 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.6, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0, C²H); 7.42 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.5, C³H); 6.67 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.1, C¹⁸H); 6.44 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.9, C¹⁹H); 5.90 (с, 2H, C²³H₂); 5.55–5.54 (м, 1H, OH); 5.32 (уш. с, 1H, C¹H); 4.73 (уш. с, 1H, OH); 4.11 (уш. с, 5H, C¹⁵H₃, C⁷H, C⁵H); 4.00 (с, 3H, C²⁴H₃); 3.79–3.75 (м, 1H, C⁴H); 3.63–3.59 (м, 1H, C³H); 3.25 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 19.0, C¹⁰H_{eq}); 2.99 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 18.9, C¹⁰H_{ax}); 2.45 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.39 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 15.7, C⁸H_{eq}); 2.14–2.10 (м, 1H, C⁸H_{ax}); 1.87–1.80 и 1.66–1.62 (м, по 1H, C²H₂); 1.42 (д, 3H, ³*J*_{HH} = 6.5, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.24 (C¹³); 186.77, 186.37 (C⁵, C¹²); 166.89 (C¹⁶); 160.72 (C⁴); 156.30, 155.68 (C⁶, C¹¹); 151.63 (C²²); 141.83 (C²⁰); 136.67 (C^{1a}); 135.47 (C²); 135.24 (C²¹); 134.33, 133.00 (C^{6a}, C^{11a}); 125.97 (C¹⁸); 120.57 (C¹⁷); 118.45 (C^{4a}); 119.51, 118.15 (C¹, C³); 111.25, 111.01 (C^{5a}, C^{12a}); 103.33 (C¹⁹); 101.68 (C²³); 100.83 (C^{1'}); 76.58 (C⁹); 70.06, 69.18, 67.01 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 60.21 (C²⁴); 56.42 (C¹⁵); 45.78 (C^{3'}); 34.98, 33.21, 29.84 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.78 (C¹⁴); 16.73 (C^{6'}). HRMS (ESI) *m/z* найдено 706.2146, 723.2406, 744.1688; вычислено для C₃₆H₃₅NO₁₄ 706.2130 (M + H⁺), 723.2396 (M + NH₄⁺), 744.1689 (M + K⁺).

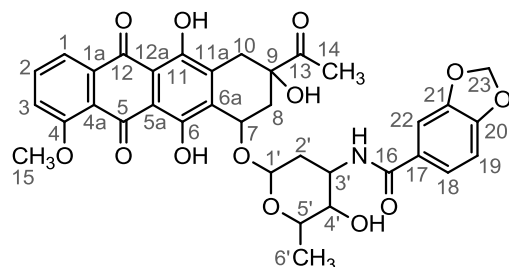


***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксоамид (12c).**

Темно-красный порошок [157], выход 0.29 г (99%). ИК (KBr) $\nu = 3482$ (уш., ср) и 3411 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2973 (плечо, сл), 2934 (ср) и 2843 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 2250 (оч. сл), 1716 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1646 (плечо, ср), 1618 (с) и 1578 (с) (три $\nu_{\text{C=C}}$), 1503 (ср), 1477 (с), 1445 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1351 (ср), 1286 (оч. с), 1236 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1119 (ср), 1085 (ср), 1069 (ср), 1035 (с), 1012 (с), 986 (с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 933 (ср), 840 (сл), 793 (сл), 736 (сл), 696 (оч. сл), 464 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.84 (уш. с, 2H, C^6OH , C^{11}OH); 7.91 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, C^1H); 7.73 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^2H); 7.35 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, C^3H); 6.83 (с, 1H, C^{22}H); 6.74 (с, 1H, C^{19}H); 5.85 (с, 2H, C^{23}H_2); 5.48 (уш. с, 1H, OH); 5.20 (уш. с, 1H, C^1H); 4.63 (уш. с, 1H, OH); 4.05 (с, 4H, C^{15}H_3 , C^7H); 3.71–3.60 (м, 3H, C^3H , C^4H , C^5H); 3.11 и 2.78 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, C^{10}H_2); 2.43 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.36 и 2.07 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, C^8H_2); 1.81 (дт, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$, $^3J_{\text{HH}} = 4.1$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{eq}}$); 1.72 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.3$, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$); 1.39 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 212.09 (C^{13}); 186.98, 186.49 (C^5 , C^{12}); 166.16 (C^{16}); 160.88 (C^4); 156.35, 155.76 (C^6 , C^{11}); 149.44, 147.22 (C^{20} , C^{21}); 135.59 (C^2); 135.39 (C^{1a}); 134.39, 133.85 (C^{6a} , C^{11a}); 130.63 (C^{17}); 120.72 (C^{4a}); 119.67, 118.25 (C^1 , C^3); 112.67 (C^{22}); 111.35, 111.13 (C^{5a} , C^{12a}); 110.53 (C^{18}); 109.26 (C^{19}); 102.11 (C^{23}); 100.73 ($\text{C}^{1'}$); 76.58 (C^9); 70.21, 69.28, 66.89 (C^7 , $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$); 56.51 (C^{15}); 45.99 ($\text{C}^{3'}$); 35.02, 33.28, 29.73 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.80 (C^{14}); 16.66 (C^6). Найдено, %: С, 50.53; Н, 4.31; N, 1.79. Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{BrNO}_{13} \cdot 0.8\text{CHCl}_3$, %: С, 50.58; Н, 3.89; N, 1.65.

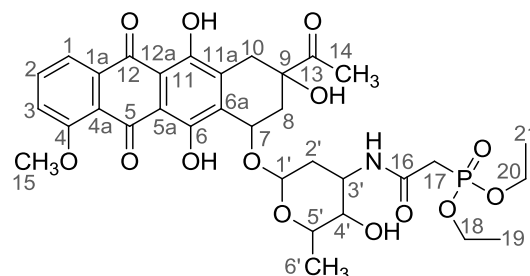


***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)бензо[*d*][1,3]диоксол-5-карбоксоамид (12d).** Красный порошок [157], выход 0.20 г (84%). ИК (KBr) $\nu = 3481$ (уш., ср) и 3409 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3078 (уш., сл) (оба ν_{NH}), 2974 (плечо, сл), 2935 (ср) и 2843 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 2250 (оч. сл), 1715 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1642 (с), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1533 (ср), 1483 (с), 1437 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1353 (ср), 1286 (оч. с), 1257 (с), 1233 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1119 (ср), 1068 (с), 1036 (ср), 1012 (плечо, с) и 985 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 951 (ср), 927 (ср), 819 (ср), 793 (ср), 763 (ср), 737 (сл), 696 (оч. сл), 614 (оч. сл), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м.



д., J , Гц (CDCl₃, 400 МГц): 14.01 (с, 1H, C⁶OH); 13.29 (с, 1H, C¹¹OH); 8.05 (д, 1H, ³ J_{HH} = 7.2, C¹H); 7.80 (т, 1H, ³ J_{HH} = 8.2, C²H); 7.39 (д, 1H, ³ J_{HH} = 8.3, C³H); 7.24 (д, 1H, ³ J_{HH} = 8.1, C¹⁸H); 7.21 (с, 1H, C²²H); 6.78 (д, 1H, ³ J_{HH} = 8.1, C¹⁹H); 6.41 (д, 1H, ³ J_{HH} = 8.4, C⁷H); 6.00 (с, 2H, C²³H₂); 5.54–5.55 (м, 1H, OH); 5.27 (уш. с, 1H, C¹H); 4.50 (уш. с, 1H, OH); 4.33–4.28 (м, 1H, C⁵H); 4.07 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C⁴H); 3.76 (уш. с, 1H, C³H); 3.25 (д, 1H, ² J_{HH} = 17.6, C¹⁰H_{eq}); 2.92 (д, 1H, ² J_{HH} = 17.6, C¹⁰H_{ax}); 2.45 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.34 (д, 1H, ² J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, ² J_{HH} = 14.8, ³ J_{HH} = 4.2, C⁸H_{ax}); 1.99 (дд, 1H, ² J_{HH} = 13.3, ³ J_{HH} = 5.0, C²H_{eq}); 1.87 (дт, 1H, ² J_{HH} = 13.3, ³ J_{HH} = 5.0, C²H_{ax}); 1.33 (д, 3H, ³ J_{HH} = 6.6, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.12 (C¹³); 186.10, 185.86 (C⁵, C¹²); 166.02 (C¹⁶); 160.46 (C⁴); 156.05, 155.13 (C⁶, C¹¹); 149.95, 147.39 (C²⁰, C²¹); 135.37 (C²); 134.81 (C^{1a}); 134.00, 133.84 (C^{6a}, C^{11a}); 127.94 (C¹⁷); 121.55 (C¹⁸); 120.09 (C^{4a}); 119.30, 118.13 (C¹, C³); 110.85, 110.65 (C^{5a}, C^{12a}); 107.47, 107.30 (C¹⁹, C²²); 101.39 (C²³); 100.51 (C¹); 76.32 (C⁹); 69.44, 69.12, 67.12 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 56.13 (C¹⁵); 45.89 (C^{3'}); 34.68, 32.89, 29.44 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.70 (C¹⁴); 16.50 (C^{6'}). Найдено, %: С, 56.49; Н, 4.72; N, 2.20. Вычислено для C₃₅H₃₃NO₁₃·0.75CHCl₃, %: С, 56.12; Н, 4.45; N, 1.83.

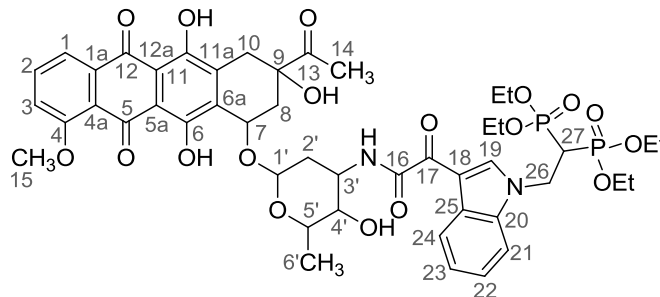
Диэтил(2-[(6-[(*1S,3S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S,3S,4S,6R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]-2-оксоэтил)фосфонат (12е). Ярко-красный порошок, выход 0.17 г (92%). ИК (КВг) ν = 3470 (плечо, ср) и 3362 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3082 (сл) (ν_{NH}), 2981 (ср), 2935 (ср) и 2912 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1716 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1660 (уш., с), 1618 (с), 1578 (с) (три $\nu_{C=C}$), 1543 (ср), 1445 (плечо, ср) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{P=O}$), 1232 (с) и 1210 (с) (оба ν_{C-O}), 1168 (ср) и 1119 (ср) (оба ν_{P-O-C}), 1021 (оч. с), 985 (с) ($\delta_{C=C}$), 820 (сл), 793 (сл), 766 (сл) (δ_{PC}), 697 (сл), 614 (сл), 464 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ , м. д., J , Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.73 (с, 1H, C⁶OH); 12.93 (с, 1H, C¹¹OH); 7.74 (д, 1H, ³ J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.58 (т, 1H, ³ J_{HH} = 8.2, C²H); 7.31 (уш. с, 1H, C³H); 7.19 (д, 1H, ³ J_{HH} = 8.6, C⁷H); 5.38–5.37 (м, 1H, OH); 4.96 (уш. с, 1H, C¹H); 4.52 (уш. с, 1H, OH); 4.16–3.99 (м, 6H, C⁴H, C⁵H, C¹⁸H₂, C²⁰H₂); 3.92 (с, 3H, C¹⁵H₃); 3.63 (уш. с, 1H, C³H); 2.98–2.72 (м, 3H, C¹⁷H₂, C¹⁰H_{eq}); 2.57 (д, 1H, ² J_{HH} = 18.6, C¹⁰H_{ax}); 2.34 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.21 (д, 1H, ² J_{HH} = 14.4, C⁸H_{eq}); 1.99–1.88 (м, 2H, C⁸H_{ax}, C²H_{eq}); 1.66 (д, 1H, ³ J_{HH} = 12.8, C²H_{ax}); 1.30–1.19 (м, 9H, C⁶H₃, C¹⁹H₃, C²¹H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д., J , Гц (CDCl₃, 100 МГц): 212.03 (C¹³); 186.01,



185.69 (C⁵, C¹²); 163.69 (д, ²J_{CP} = 4.8, C¹⁶); 160.37 (C⁴); 156.03 (C⁶); 155.07 (C¹¹); 135.20 (C²); 134.70, 133.91 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 120.02 (C^{4a}); 119.13, 117.94 (C¹, C³); 110.65, 110.49 (C^{5a}, C^{12a}); 100.58 (C¹); 76.11 (C⁹); 69.49, 68.21 (C⁷, C⁵); 66.83 (C⁴); 62.94 и 62.20 (оба д, ²J_{CP} = 6.6, C¹⁸, C²⁰); 56.13 (C¹⁵); 46.11 (C^{3'}); 35.71, 32.66, 28.72 (C⁸, C¹⁰, C²); 34.49 (д, ¹J_{CP} = 14.6, C¹⁷); 24.55 (C¹⁴); 16.42 (C^{6'}); 15.96 (д, ³J_{CP} = 6.2, C¹⁹, C²¹). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 23.03. Найдено, %: С, 53.47; Н, 5.77; N, 2.02. Вычислено для C₃₃H₄₀NO₁₄P·0.33CHCl₃, %: С, 53.71; Н, 5.45; N, 1.88.

Тетраэтил(2-[3-(2-[(6-[(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]-2-оксоацетил)-1*H*-индол-1-ил]этан-1,1-диил)бисфосфонат (12f). Ярко-красный порошок, выход 0.17 г (83%). ИК (КBr) ν = 3422

(уш., с) (ν_{OH}), 3059 (сл) (ν_{NH}), 2930 (уш., ср) (ν_{CH}), 1716 (ср) (ν_{C=O}), 1655 (ср), 1618 (с) и 1578 (с) (три ν_{C=C}), 1541 (ср), 1438 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1380 (плечо, ср), 1352 (ср), 1287 (оч. с) (ν_{P=O}), 1233 (с) и 1209 (с)

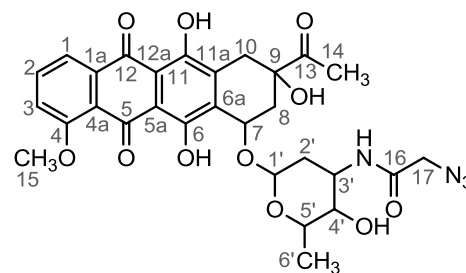


(оба ν_{C-O}), 1117 (с) (ν_{P-O-C}), 1069 (ср), 1034 (ср), 1013 (ср), 987 (оч. с) (δ_{C=C}), 820 (сл), 764 (сл), 723 (сл) (δ_{PC}), 693 (сл), 542 (сл), 507 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 600 МГц): 14.00 (с, 1H, C⁶OH); 13.30 (с, 1H, C¹¹OH); 8.94 (с, 1H, C¹⁹H); 8.37–8.36 (м, 1H, C²¹H); 8.04 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.7, C¹H); 7.79 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.2, C²H); 7.76 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.6, C⁷H); 7.49–7.48 (м, 1H, C²⁴H); 7.40 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.5, C³H); 7.34–7.30 (м, 1H, C²²H, C²³H); 5.58–5.57 (м, 1H, OH); 5.32 (т, 1H, ³J_{HH} = 3.0, C¹H); 4.71 (дт, 2H, ³J_{HH} = 6.4, ³J_{PH} = 14.1, C²⁶H₂); 4.59 (уш. с, 1H, OH); 4.30 (к, 1H, ³J_{HH} = 6.6, C⁵H); 4.18–4.04 (м, 1H, C⁴H, 8H, OCH₂); 4.09 (с, 3H, C¹⁵H₃); 3.76 (д, 1H, ³J_{HH} = 2.6, C³H); 3.26 (дд, 1H, ²J_{HH} = 18.8, ⁴J_{HH} = 2.0, C¹⁰H_{eq}); 2.96 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.5, C¹⁰H_{ax}); 2.94 (тт, 1H, ³J_{HH} = 6.2, ²J_{PH} = 23.3, C²⁷H); 2.46 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.38 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.5, C⁸H_{eq}); 2.16 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.1, C⁸H_{ax}); 2.00 (дт, 1H, ²J_{HH} = 13.4, ³J_{HH} = 4.3, C²H_{eq}); 1.92 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.5, ³J_{HH} = 5.2, C²H_{ax}); 1.35 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.6, C⁶H₃); 1.30–1.26 и 1.22–1.17 (м, по 6H, CH₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.95 (C¹³); 186.17, 185.86 (C⁵, C¹²); 179.76 (C¹⁶); 161.39 (C¹⁷); 160.47 (C⁴); 155.98 (C⁶); 155.17 (C¹¹); 142.19 (C²¹); 135.24 (C²⁰); 135.20 (C²); 134.80, 133.92, 133.76 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 127.10 (C²⁵); 123.52, 123.02, 122.20 (C²², C²³, C²⁴); 120.12 (C^{4a}); 119.19, 118.03 (C¹, C³); 111.49, 110.76, 110.59 (C^{5a}, C^{12a}, C¹⁸); 109.67 (C¹⁹); 100.55 (C¹); 76.34 (C⁹); 69.63, 68.47 (C⁷, C⁴);

67.12 (C^{5'}); 62.98–62.72 (м, OCH₂); 56.18 (C¹⁵); 45.38 (C^{3'}); 43.29 (т, ²J_{CP} = 2.8, C²⁶); 37.31 (т, ¹J_{CP} = 130.8, C²⁷); 34.60, 32.79, 29.17 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.55 (C¹⁴); 16.58 (C^{6'}); 15.90–15.67 (м, CH₃). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 19.57. Найдено, %: С, 55.49; Н, 5.80; N, 3.16; Р, 5.74. Вычислено для C₄₇H₅₆N₂O₁₈P₂·0.2CHCl₃, %: С, 55.43; Н, 5.54; N, 2.74; Р, 6.06.

***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-азидоацетамид (12*g*)**. Алые правильные кристаллы [132],

выход 0.16 г (72%). ИК (KBr) ν = 3397 (уш., ср) и 3315 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 2976 (плечо, сл), 2935 (уш., ср) и 2843 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 2108 (с) ($\nu_{N=N^+=N^-}$), 1717 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1680 (плечо, ср) и 1644 (ср), 1617 (с) и 1577 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1539 (ср), 1445 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1374 (ср), 1351



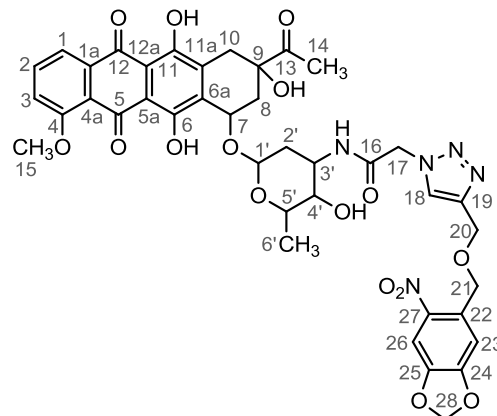
(ср), 1283 (оч. с), 1232 (с), 1208 (с) (ν_{C-O}), 1113 (ср) и 1083 (плечо, ср), 1019 (плечо, ср) и 985 (с) (оба $\delta_{C=C}$), 916 (сл), 872 (сл), 820 (сл), 792 (сл), 765 (сл), 726 (сл), 696 (оч. сл), 544 (оч. сл), 463 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.98 (с, 1H, C⁶OH); 13.23 (с, 1H, C¹¹OH); 8.02 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.79 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.8, C²H); 7.39 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.5, C³H); 6.65 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.6, C⁷H); 5.52–5.51 (м, 1H, OH); 5.24 (уш. с, 1H, C¹H); 4.44 (уш. с, 1H, OH); 4.25 (к, 1H, ³J_{HH} = 7.2, C⁵H); 4.22–4.15 (м, 1H, C⁴H); 4.08 (с, 3H, C¹⁵H₃); 3.94 (с, 2H, C¹⁷H₂); 3.66 (уш. с, 1H, C³H); 3.20 и 2.84 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.7, C¹⁰H₂); 2.43 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.32 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.7, C⁸H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.7, ³J_{HH} = 3.9, C⁸H_{ax}); 1.92–1.79 (м, 2H, C²H₂); 1.32 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.5, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 212.00 (C¹³); 186.54, 186.13 (C⁵, C¹²); 165.97 (C¹⁶); 160.69 (C⁴); 156.14 (C⁶); 155.37 (C¹¹); 135.51 (C²); 135.05, 134.14, 133.70 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 120.34 (C^{4a}); 119.54, 118.24 (C¹, C³); 111.08, 110.92 (C^{5a}, C^{12a}); 100.48 (C^{1'}); 76.42 (C⁹); 69.96, 69.03 (C⁷, C^{4'}); 66.86 (C^{5'}); 56.35 (C¹⁵); 52.29 (C¹⁷); 45.37 (C^{3'}); 34.76, 33.03, 29.57 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.71 (C¹⁴); 16.53 (C^{6'}).

3.3.3 Получение 1,2,3-триазолов 16а–г

К раствору 0.5 ммоль необходимого ацетилена **16а–f**, **18а**, **18b** и 0.5 ммоль соответствующего азида **12g**, **19а–d** или **3i–l** в 15 мл ТГФ добавляли 0.2% мольн. (EtO)₃P·CuI и 0.3% мольн. DIPEA. Реакционная смесь перемешивалась при комнатной температуре в течение 48 ч (контроль по ТСХ). Летучие продукты отгоняли в вакууме. Целевые продукты **16а–г** выделяли хроматографически [157].

***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(4-((6-нитробензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил-метокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид (16а).** Ярко-красный порошок [157],

выход 0.08 г (72%). ИК (КВr) $\nu = 3477$ (уш., ср) и 3406 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3076 (сл) (ν_{NH}), 2975 (плечо, ср), 2936 (ср) и 2843 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 2251 (оч. сл), 1714 (ср) и 1684 (ср) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1521 (с), 1484 (с), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1351 (ср), 1285 (оч. с), 1261 (оч. с), 1232 (с), 1209 (с) ($\nu_{\text{C-O}}$), 1121 (с), 1086 (ср), 1069 (ср), 1034 (с),

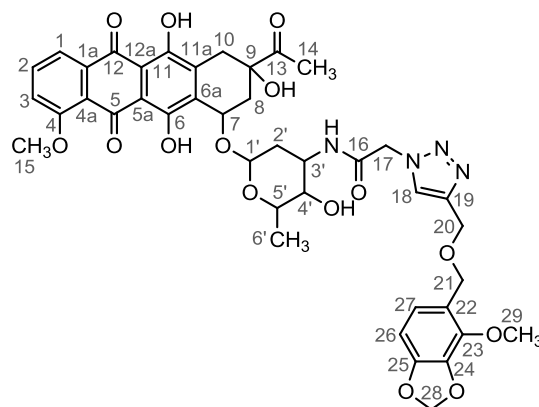


1018 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 930 (ср), 877 (сл), 817 (ср), 794 (ср), 765 (сл), 728 (сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., *J*, Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.95 (с, 1H, C^6OH); 13.23 (с, 1H, C^{11}OH); 8.00 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.77 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^2H); 7.54 (с, 1H, C^{26}H); 7.37 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 7.19 (с, 1H, C^{23}H); 6.79 (уш. с, 1H, C^{18}H); 6.10 (с, 2H, C^{28}H_2); 5.47 (уш. с, 1H, OH); 5.19 (уш. с, 1H, C^1H); 5.13 (уш. с, 2H, C^{17}H_2); 4.88 и 4.77 (уш. с, по 2H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2); 4.20–4.07 (м, 2H, C^7H , C^5H); 4.04 (уш. с, 4H, C^{15}H_3 , C^4H); 3.64 (уш. с, 1H, $\text{C}^{3'}\text{H}$); 3.20 и 2.90 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, C^{10}H_2); 2.41 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.30 и 2.09 (дд, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.5$, $^3J_{\text{HH}} = 3.6$, C^8H_2); 1.84 (уш. с, 2H, $\text{C}^{2'}\text{H}_2$); 1.28 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 5.9$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.81 (C^{13}); 186.02, 185.74 (C^5 , C^{12}); 164.74 (C^{16}); 160.46 (C^4); 155.95, 155.06 (C^6 , C^{11}); 152.36 (C^{24}); 146.62 (C^{25}); 144.38 (C^{19}); 140.33 (C^{27}); 135.41 (C^2); 134.71 (C^{1a}); 133.96, 133.86 (C^{6a} , C^{11a}); 132.40 (C^{22}); 124.86 (C^{18}); 120.00 (C^{4a}); 119.33, 118.21 (C^1 , C^3); 110.78, 110.58 (C^{5a} , C^{12a}); 107.01 (C^{23}); 105.04 (C^{26}); 102.93 (C^{28}); 100.21 ($\text{C}^{1'}$); 76.29 (C^9); 69.24, 68.38, 67.06 (C^7 , $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$); 68.97 (C^{20}); 63.83 (C^{21}); 56.21 (C^{15}); 52.35 (C^{17}); 46.09 ($\text{C}^{3'}$); 34.60, 32.89, 29.02 (C^8 , C^{11} , $\text{C}^{2'}$); 24.64 (C^{14}); 16.50 (C^6). Найдено, %: С, 51.91; Н, 4.48; N, 7.19. Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_{16} \cdot \text{CHCl}_3$, %: С, 51.02; Н, 4.18; N, 7.26.

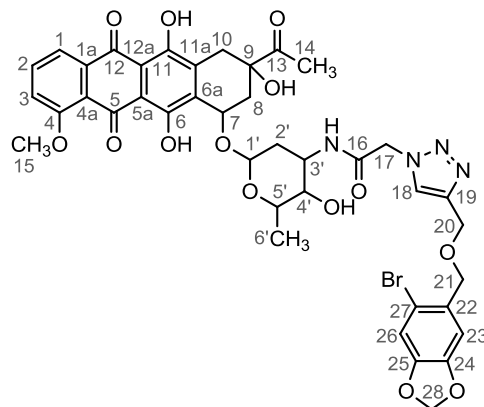
***N*-(6-([(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(4-((4-метоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил-метокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид (16б).** Ярко-красный порошок, выход 0.12 г (88%). ИК (КВr) $\nu = 3414$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2973 (плечо, сл) и 2936 (ср) (оба ν_{CH}), 1715 (с) и 1675 (с) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1534 (ср), 1470 (с), 1436 (плечо, с) и

1414 (с) (оба δ_{OH}), 1377 (ср), 1352 (ср), 1285 (оч. с), 1262 (с), 1232 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (ср), 1069 (оч. с) и 1046 (с), 1016 (с) и 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 939 (сл), 918 (сл), 812 (плечо, ср), 794 (ср), 765 (сл), 740 (оч. сл), 696 (оч. сл), 463 (оч. сл) cm^{-1} .

ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.97 (с, 1H, C^6OH); 13.27 (с, 1H, C^{11}OH); 8.02 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.78 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, C^2H); 7.38 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 7.29 (с, 1H, C^{18}H); 6.80 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$, C^{27}H); 6.49 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, C^{26}H); 5.92 (с, 2H, C^{28}H_2); 5.48 (уш. с, 1H, OH); 5.23 (уш. с, 1H, C^{17}H); 5.11 и 5.04 (уш. с, по 1H, C^{17}H_2); 4.68 и 4.52 (уш. с, по 2H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2); 4.19–4.11 (м, 2H, C^7H , C^5H); 4.06 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.97 (уш. с, 4H, C^{29}H_3 , C^4H); 3.61 (уш. с, 1H, C^3H); 3.23 и 2.93 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, C^{10}H_2); 2.42 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.32 и 2.10 (дд, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.7$, $^3J_{\text{HH}} = 3.7$, C^8H_2); 1.83 (уш. с, 2H, C^{27}H_2); 1.27 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.98 (C^{13}); 186.17, 185.87 (C^5 , C^{12}); 164.61 (C^{16}); 160.51 (C^4); 156.02, 155.22 (C^6 , C^{11}); 155.26 (C^{19}); 149.19 (C^{23}); 141.69 (C^{25}); 136.10 (C^{24}); 135.36 (C^2); 135.28 (C^{18}); 134.87 (C^{1a}); 134.04, 133.89 (C^{6a} , C^{11a}); 123.06 (C^{27}); 122.53 (C^{4a}); 120.19 (C^{22}); 119.35, 118.15 (C^1 , C^3); 110.88, 110.69 (C^{5a} , C^{12a}); 102.24 (C^{26}); 100.83 (C^{28}); 100.25 (C^{17}); 76.36 (C^9); 69.25, 68.28, 67.11 (C^7 , C^4 , C^5); 67.36 (C^{20}); 62.85 (C^{21}); 59.62 (C^{29}); 56.25 (C^{15}); 52.31 (C^{17}); 46.07 (C^3); 34.62, 33.01, 29.01 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.69 (C^{14}); 16.54 (C^6). HRMS (ESI) m/z найдено 831.2738, 848.2992, 853.2543, 869.2282; вычислено для $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{15}$ 831.2719 ($\text{M} + \text{H}^+$), 848.2985 ($\text{M} + \text{NH}_4^+$), 853.2539 ($\text{M} + \text{Na}^+$), 869.2278 ($\text{M} + \text{K}^+$).

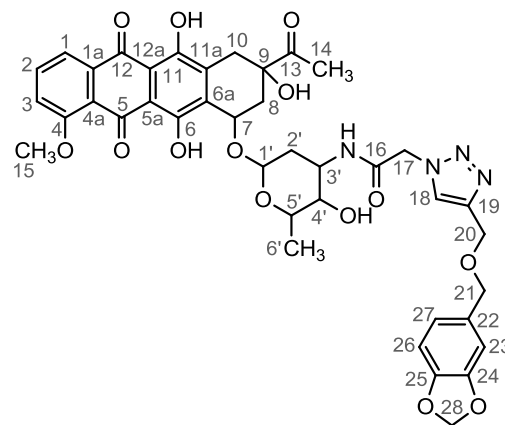


***N*-(6-(((1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(4-((6-бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил-метокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид (16с).** Ярко-красный порошок [157], выход 0.13 г (76%). ИК (KBr) $\nu = 3421$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3081 (сл) (ν_{NH}), 2974 (плечо, ср), 2934 (ср) (оба ν_{CH}), 2250 (оч. сл), 1715 (ср) и 1684 (ср) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1480 (с), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1233 (с), 1209 (с) ($\nu_{\text{C-O}}$), 1116 (с), 1085 (ср), 1069 (ср), 1035 (с), 1017 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 932 (ср), 825 (ср), 793 (ср), 765 (сл), 737 (сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H ,



δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.80 (с, 1H, C^6OH); 12.99 (с, 1H, C^{11}OH); 7.81 (уш. с, 1H, C^1H); 7.77 (с, 1H, C^{18}H); 7.65 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, C^2H); 7.21 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^3H); 6.85 и 6.82 (с, по 1H, C^{23}H , C^{26}H); 5.89 (с, 2H, C^{28}H_2); 5.37 (уш. с, 1H, OH); 5.11 (с, 2H, C^{17}H_2); 4.99 (уш. с, 1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 4.62 и 4.44 (уш. с, по 2H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2); 4.11 (уш. с, 3H, C^7H , $\text{C}^4'\text{H}$, $\text{C}^5'\text{H}$); 3.87 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.61 (уш. с, 1H, $\text{C}^3'\text{H}$); 3.04 и 2.66 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.5$, C^{10}H_2); 2.36 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.20 и 1.94 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.5$, C^8H_2); 1.78 (уш. с, 2H, $\text{C}^{2'}\text{H}_2$); 1.24 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 5.8$, $\text{C}^6'\text{H}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.91 (C^{13}); 186.19, 185.85 (C^5 , C^{12}); 164.64 (C^{16}); 160.50 (C^4); 156.02, 155.19 (C^6 , C^{11}); 147.62, 147.16 (C^{24} , C^{25}); 144.73 (C^{19}); 135.38 (C^2); 134.84 (C^{1a}); 134.03, 133.86 (C^{6a} , C^{11a}); 129.88 (C^{22}); 124.76 (C^{18}); 120.15 (C^{4a}); 119.36, 118.15 (C^1 , C^3); 113.27 (C^{27}); 112.28 (C^{23}); 110.88, 110.68 (C^{5a} , C^{12a}); 109.20 (C^{26}); 101.62 (C^{28}); 100.20 (C^1); 76.35 (C^9); 69.26, 68.36, 67.06 (C^7 , C^4' , C^5'); 68.48 (C^{20}); 63.34 (C^{21}); 56.24 (C^{15}); 52.38 (C^{17}); 46.09 (C^3'); 34.64, 33.01, 29.06 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.69 (C^{14}); 16.54 (C^6'). Найдено, %: С, 51.21; Н, 4.37; N, 5.79. Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{39}\text{BrN}_4\text{O}_{14} \cdot 0.5\text{CHCl}_3$, %: С, 51.78; Н, 4.24; N, 5.96.

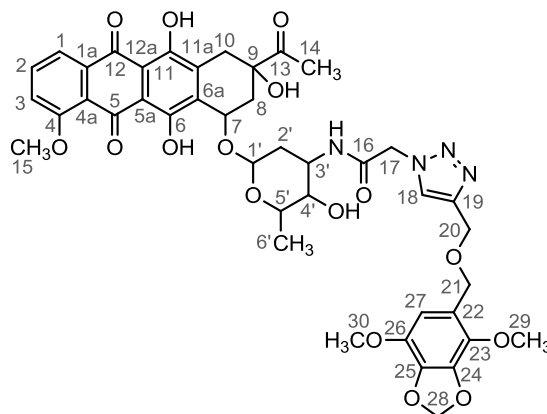
***N*-(6-(((1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(4-((бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид (16d)**. Бордовый порошок [157], выход 0.14 г (66%). ИК (KBr) $\nu = 3417$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3146 (сл), 3075 (сл), 2973 (плечо, сл) и 2935 (ср) (оба ν_{CH}), 2251 (оч. сл), 1714 (с) и 1685 (с) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1503 (ср), 1491 (с), 1445 (плечо, с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1378 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1234 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (ср), 1083 (ср), 1069 (ср), 1036 (с), 1017 (с) и 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 930 (сл), 810 (ср), 765 (сл), 737 (оч. сл), 540 (оч. сл), 463 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.93 (с, 1H, C^6OH); 13.19 (с, 1H, C^{11}OH); 7.97 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, C^1H); 7.76 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^2H); 7.34 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 7.02 (уш. с, 1H, C^{18}H); 6.82–6.72 (м, 3H, C^{23}H , C^{26}H , C^{27}H); 5.93 (с, 2H, C^{28}H_2); 5.46 (уш. с, 1H, OH); 5.16 (уш. с, 2H, $\text{C}^{1'}\text{H}$, C^7H); 4.62 и 4.51 (уш. с, по 2H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2); 4.17–4.11 (м, 3H, C^{17}H_2 , $\text{C}^5'\text{H}$); 4.01 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.63 (уш. с, 1H, $\text{C}^3'\text{H}$); 3.51 (уш. с, 1H, $\text{C}^3'\text{H}$); 3.18 и 2.85 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.7$, C^{10}H_2); 2.41 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.28 и 2.05 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, C^8H_2); 1.83 (уш. с, 2H, $\text{C}^{2'}\text{H}_2$); 1.28 (уш. с, 3H, $\text{C}^6'\text{H}_3$). ЯМР



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.88 (C^{13}); 186.16, 185.84 (C^5 , C^{12}); 164.48 (C^{16}); 160.47 (C^4); 156.00, 155.20 (C^6 , C^{11}); 147.51, 147.02 (C^{24} , C^{25}); 135.36 (C^2); 134.84 (C^{1a}); 134.04, 133.88 (C^{6a} , C^{11a}); 132.39 (C^{22}); 131.20 (C^{19}); 121.44 (C^{18}); 120.16 (C^{4a}); 119.34, 118.15 (C^1 , C^3); 110.87, 110.66 (C^{5a} , C^{12a}); 108.42 (C^{27}); 107.85 (C^{23} , C^{26}); 100.84 (C^{28}); 100.16 ($\text{C}^{1'}$); 76.33 (C^9); 69.16, 68.30, 67.07 (C^7 , $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$); 66.88 (C^{20} , C^{21}); 56.24 (C^{15}); 46.07 ($\text{C}^{3'}$); 34.58, 33.01, 29.02 (C^8 , C^{10} , $\text{C}^{2'}$); 24.67 (C^{14}); 16.53 (C^6). Найдено, %: С, 55.94; Н, 4.86; N, 6.43. Вычислено для $\text{C}_{40}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{14} \cdot 0.6\text{CHCl}_3$, %: С, 55.90; Н, 4.69; N, 6.42.

***N*-((*1S,3S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(*2S,3S,4S,6R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(4-((4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-ил-метокси)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)ацетамид (16e).** Бордовый порошок, выход

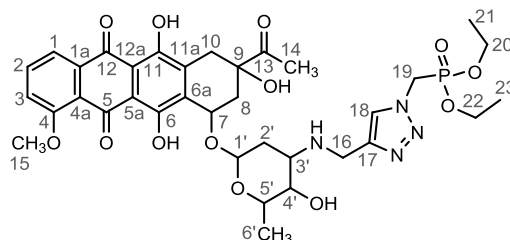
0.06 г (53%). ИК (KBr) $\nu = 3422$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2973 (плечо, сл), 2936 (ср) и 2845 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1672 (ср), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1507 (ср), 1447 (с), 1432 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1377 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1231 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1128 (ср), 1067 (с), 1048 (с), 1017 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 873 (сл), 851 (плечо, сл),



824 (ср), 765 (ср), 695 (оч. сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.83 (с, 1H, C^6OH); 13.04 (с, 1H, C^{11}OH); 7.88 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^1H); 7.77 (с, 1H, C^{18}H); 7.69 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^2H); 7.26 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$, C^3H); 6.47 (с, 1H, C^{27}H); 5.92 (с, 2H, C^{28}H_2); 5.38 (уш. с, 1H, OH); 5.17–5.00 (м, 4H, C^1H , C^7H , C^{17}H_2); 4.62 и 4.45 (уш. с, по 2H, C^{20}H_2 , C^{21}H_2); 4.15–4.05 (м, 2H, $\text{C}^{5'}\text{H}$, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 3.92 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.82 и 3.78 (с, по 3H, C^{29}H_3 , C^{30}H_3); 3.59 (уш. с, 1H, C^3H); 3.06 и 2.69 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.6$, C^{10}H_2); 2.37 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.21 и 1.95 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, C^8H_2); 1.82 и 1.78 (уш. с, по 1H, $\text{C}^{2'}\text{H}_2$); 1.24 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.1$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.88 (C^{13}); 186.32, 186.00 (C^5 , C^{12}); 164.48 (C^{16}); 160.59 (C^4); 156.06, 155.31 (C^6 , C^{11}); 155.45 (C^{19}); 138.82, 138.16 (C^{24} , C^{25}); 136.47, 136.36 (C^{23} , C^{26}); 135.39 (C^2); 134.98 (C^{1a}); 134.08, 133.86 (C^{6a} , C^{11a}); 122.77 (C^{4a}); 120.32 (C^{22}); 119.42, 118.16 (C^1 , C^3); 117.68 (C^{18}); 110.98, 110.78 (C^{5a} , C^{12a}); 108.52 (C^{27}); 101.56 (C^{28}); 100.25 ($\text{C}^{1'}$); 76.37 (C^9); 69.38, 68.40, 67.06 (C^7 , $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$); 67.17 (C^{20}); 62.98 (C^{21}); 60.17 (C^{15}); 56.71, 56.28 (C^{29} , C^{30}); 52.47 (C^{17}); 46.03 ($\text{C}^{3'}$); 34.68, 33.05, 29.12 (C^8 , C^{10} , $\text{C}^{2'}$); 24.66 (C^{14}); 16.53 (C^6). Найдено, %: С, 55.33; Н, 5.12; N, 5.60. HRMS (ESI) m/z найдено 861.2831,

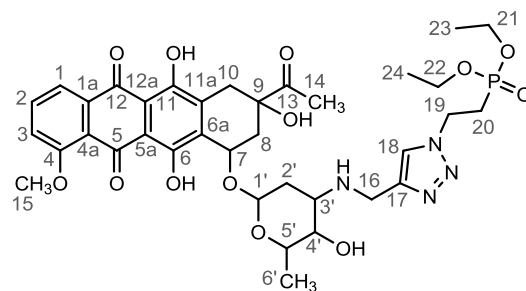
878.3103, 883.2656; вычислено для $C_{42}H_{44}N_4O_{16}$ 861.2825 ($M + H^+$), 878.3091 ($M + NH_4^+$), 883.2645 ($M + Na^+$).

Диэтил[4-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)метил]фосфонат (**16f**). Темно-бордовое твердое вещество, выход 0.12 г (86%). ИК (KBr) $\nu = 3447$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3144 (сл) (ν_{NH}), 2979 (ср), 2934 (ср) и 2845 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1716 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{P=O}$), 1233 (с), 1210 (с) (ν_{C-O}), 1120 (с) (ν_{P-O-C}), 1034 (плечо, с) и 1019 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 874 (плечо, сл), 815 (ср), 794 (ср), 764 (сл) (δ_{PC}), 538 (сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.82 (с, 1H, C^6OH); 13.07 (с, 1H, $C^{11}OH$); 7.90 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$, C^1H); 7.71 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.1$, C^2H); 7.63 (с, 1H, $C^{18}H$); 7.33 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$, C^3H); 5.45 (уш. с, 1H, OH); 5.17 (уш. с, 1H, $C^{17}H$); 4.93 (уш. с, 1H, OH); 4.71–4.66 (м, 3H, $C^{19}H_2$, C^7H); 4.09–3.99 (м, 8H, $C^{15}H_3$, $C^{20}H_2$, $C^{22}H_2$, C^5H); 3.85 (с, 2H, $C^{16}H_2$); 3.62 (уш. с, 1H, C^4H); 3.06 и 2.76 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_2$); 2.92–2.87 (м, 1H, C^3H); 2.38 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.32 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, C^8H_{eq}); 2.04 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 15.0$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^8H_{ax}); 1.77 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 12.7$, $^3J_{HH} = 3.8$, C^2H_{eq}); 1.66 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.1$, $^3J_{HH} = 4.8$, C^2H_{ax}); 1.33 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.5$, C^6H_3); 1.24–1.20 (м, 6H, $C^{21}H_3$, $C^{23}H_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 100 МГц): 211.71 (C^{13}); 186.42, 186.15 (C^5 , C^{12}); 160.67 (C^4); 156.12, 155.39 (C^6 , C^{11}); 146.72 (C^{17}); 135.40 (C^2); 135.01 (C^{1a}); 134.08 (C^{6a} , C^{11a}); 122.39 (C^{18}); 120.39 (C^{4a}); 119.41, 118.18 (C^1 , C^3); 110.93, 110.79 (C^{5a} , C^{12a}); 100.69 (C^1); 76.49 (C^9); 69.41, 66.63, 66.57 (C^7 , C^4 , C^5); 63.23 (д, $^2J_{PC} = 6.6$, C^{20} , C^{22}); 56.36 (C^{15}); 52.22 (C^{16}); 45.54 (д, $^1J_{PC} = 154.7$, C^{19}); 40.79 (C^3); 34.58, 32.85, 30.03 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.57 (C^{14}); 16.87 (C^6); 16.04 (д, $^3J_{PC} = 5.6$, C^{21} , C^{23}). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 162 МГц): 15.91. Найдено, %: С, 52.59; Н, 5.58; N, 6.88; P, 3.10. Вычислено для $C_{35}H_{43}N_4O_{13}P \cdot 0.5CHCl_3$, %: С, 52.10; Н, 5.36; N, 6.85; P, 3.78.

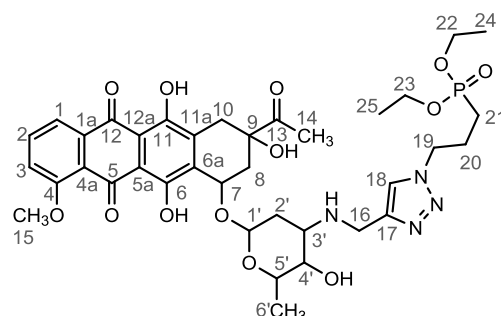


Диэтил[2-(4-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)этил]фосфонат (**16g**). Красный порошок, выход 0.05 г (36%). ИК (KBr) $\nu = 3448$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3138 (сл) (ν_{NH}), 2979 (ср) и 2933 (ср) (оба ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1578

(с) (оба $\nu_{C=C}$), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{P=O}$), 1231 (с), 1210 (с) (ν_{C-O}), 1120 (с) (ν_{P-O-C}), 1031 (плечо, с) и 1017 (оч. с), 983 (с) ($\delta_{C=C}$), 872 (сл), 793 (сл), 764 (сл) (δ_{PC}), 534 (сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.91 (с, 1H, C^6OH); 13.18 (с, 1H, $C^{11}OH$); 7.97 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.5$, C^1H); 7.76 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^2H); 7.54 (с, 1H, $C^{18}H$); 7.37 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$, C^3H); 5.50 (уш. с, 1H, OH); 5.25 (уш. с, 1H, $C^{1'}H$); 4.69 (уш. с, 1H, OH); 4.56 (уш. с, 2H, $C^{19}H_2$); 4.07 (уш. с, 8H, $C^{15}H_3$, $C^{21}H_2$, $C^{22}H_2$, $C^{5'}H$); 3.88 (с, 2H, $C^{16}H_2$); 3.67 (уш. с, 1H, C^7H); 3.46 (уш. с, 1H, C^4H); 3.14 и 2.86 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_2$); 2.93 (уш. с, 1H, C^3H); 2.42–2.32 (м, 6H, $C^{14}H_3$, $C^{20}H_2$, C^8H_{eq}); 2.08 (д, 1H, $^2J_{HH} = 12.1$, C^8H_{ax}); 1.81 и 1.71 (уш. с, по 1H, $C^{2'}H_2$); 1.36 (д, 3H, $^3J_{HH} = 5.3$, C^6H_3); 1.29 (т, 6H, $^3J_{HH} = 7.0$, $C^{23}H_3$, $C^{24}H_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 100 МГц): 211.76 (C^{13}); 186.68, 186.38 (C^5 , C^{12}); 160.80 (C^4); 156.22, 155.58 (C^6 , C^{11}); 142.30 (C^{17}); 135.50 (C^2); 135.21 (C^{1a}); 134.19, 134.12 (C^{6a} , C^{11a}); 123.66 (C^{18}); 120.60 (C^{4a}); 119.54, 118.24 (C^1 , C^3); 111.13, 110.98 (C^{5a} , C^{12a}); 100.63 ($C^{1'}$); 76.64 (C^9); 77.12, 69.41, 66.67 (C^7 , C^4 , $C^{5'}$); 62.02 (д, $^2J_{PC} = 6.5$, C^{21} , C^{22}); 56.47 (C^{15}); 52.35 (C^{16}); 50.46 (C^3); 44.31 (уш. с, C^{19}); 33.87 (д, $^1J_{PC} = 163.8$, C^{20}); 27.65, 26.24 (C^8 , C^{10} , $C^{2'}$); 24.67 (C^{14}); 16.92 ($C^{6'}$); 16.20 (д, $^3J_{PC} = 5.9$, C^{23} , C^{24}). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 162 МГц): 25.54. Найдено, %: С, 52.39; Н, 5.67; N, 6.79. Вычислено для $C_{36}H_{45}N_4O_{13}P \cdot 0.5CHCl_3$, %: С, 52.66; Н, 5.51; N, 6.73.



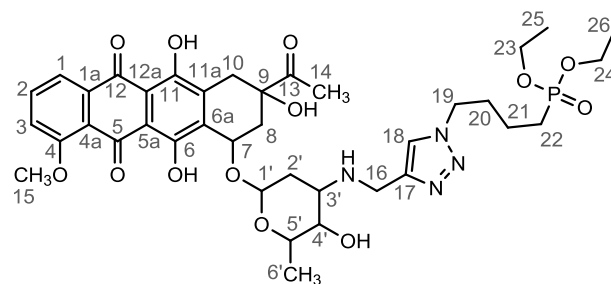
Диэтил[3-(4-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)пропил]фосфонат (16h). Темно-бордовое твердое вещество, выход 0.13 г (99%). ИК (KBr) $\nu = 3447$ (уш., ср) и 3331 (уш., ср) (оба ν_{OH}), 3139 (сл) (ν_{NH}), 2979 (ср), 2935 (ср), 2908 (плечо, сл) и 2843 (сл) (четыре ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{P=O}$), 1231 (с) и 1211 (с) (оба ν_{C-O}), 1120 (ср), 1032 (плечо, с) и 1019 (оч. с) (оба ν_{P-O-C}), 985 (с) ($\delta_{C=C}$), 817 (ср), 794 (ср), 764 (сл) (δ_{PC}), 696 (сл), 542 (сл), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.93 (с, 1H, C^6OH); 13.21 (с, 1H, $C^{11}OH$); 7.98 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.4$, C^1H); 7.76 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^2H); 7.53 (с, 1H, $C^{18}H$); 7.38 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$, C^3H); 5.51 (уш. с, 1H, OH);



5.25 (уш. с, 1H, C¹H); 4.70 (уш. с, 2H, OH, C⁷H); 4.40 (уш. с, 2H, C¹⁹H₂); 4.07 (уш. с, 8H, C¹⁵H₃, C²²H₂, C²³H₂, C⁵H); 3.90 (с, 2H, C¹⁶H₂); 3.70 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.16 и 2.88 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.6, C¹⁰H₂); 2.97 (уш. с, 1H, C³H); 2.42 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.35 и 2.08 (д, по 1H, ²J_{HH} = 14.7, C⁸H₂); 2.18 (уш. с, 2H, C²¹H₂); 1.83–1.64 (м, 4H, C²H₂, C²⁰H₂); 1.36 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃); 1.30 (т, 6H, ³J_{HH} = 7.1, C²⁴H₃, C²⁵H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.84 (C¹³); 186.72, 186.42 (C⁵, C¹²); 160.83 (C⁴); 156.27, 155.62 (C⁶, C¹¹); 148.36 (C¹⁷); 135.51 (C²); 135.25 (C^{1a}); 134.26, 134.19 (C^{6a}, C^{11a}); 121.93 (C¹⁸); 120.66 (C^{4a}); 119.56, 118.25 (C¹, C³); 111.16, 111.01 (C^{5a}, C^{12a}); 100.65 (C¹); 76.61 (C⁹); 76.46, 69.48, 66.66 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 62.56 (C^{3'}); 61.69 (д, ²J_{PC} = 6.5, C²², C²³); 56.49 (C¹⁵); 49.72 (C¹⁶); 40.75 (C¹⁹); 33.91 (д, ¹J_{PC} = 170.6, C²¹); 30.95, 29.89, 23.43 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.67 (C¹⁴); 23.05 (C²⁰); 16.93 (C^{6'}); 16.28 (д, ³J_{PC} = 5.9, C²⁴, C²⁵). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 30.01. Найдено, %: С, 53.35; Н, 5.99; N, 6.62; P, 3.69. Вычислено для C₃₇H₄₇N₄O₁₃P·0.5CHCl₃, %: С, 53.21; Н, 5.66; N, 6.62; P, 3.66.

Диэтил[4-(4-(((6-(((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)метил)-1*H*-1,2,3-триазол-1-ил)бутил]фосфонат (16i). Темно-бордовое твердое вещество, выход 0.10 г (70%). ИК

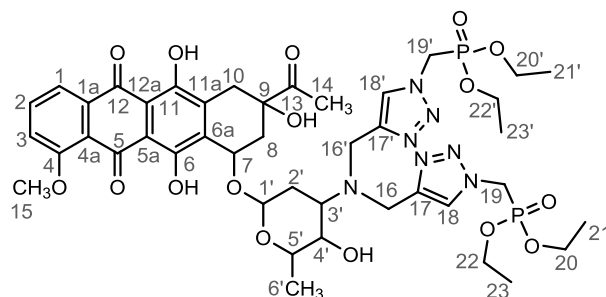
(KBr) $\nu = 3409$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3140 (сл) (ν_{NH}), 2978 (ср) и 2933 (ср) (оба ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1617 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1445 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1380 (ср), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{P=O}$), 1231 (с) и 1210 (с) (оба ν_{C-O}), 1120 (ср) (ν_{P-O-C}), 1030 (плечо, с) и 1022 (оч. с), 984 (с) ($\delta_{C=C}$), 875 (сл), 815 (ср), 792 (ср), 764 (сл) и 696 (оч. сл) (оба δ_{PC}), 534 (сл), 475 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.83 (с, 1H, C⁶OH); 13.07 (с, 1H, C¹¹OH); 7.90 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.71 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C²H); 7.42 (с, 1H, C¹⁸H); 7.33 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.4, C³H); 5.45 (уш. с, 1H, OH); 5.17 (уш. с, 1H, C¹H); 4.93 (уш. с, 1H, OH); 4.68 (уш. с, 1H, C⁷H); 4.27 (т, 2H, ³J_{HH} = 7.2, C¹⁹H₂); 4.02 (уш. с, 8H, C¹⁵H₃, C²³H₂, C²⁴H₂, C⁵H); 3.83 (с, 2H, C¹⁶H₂); 3.65 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.07 и 2.76 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.7, C¹⁰H₂); 2.93–2.88 (м, 1H, C³H); 2.38 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.31 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.6, C⁸H_{eq}); 2.04 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.9, ³J_{HH} = 4.2, C⁸H_{ax}); 1.94 (п, 2H, ³J_{HH} = 7.2, C²⁰H₂); 1.81–1.65 (м, 4H, C²H₂, C²²H₂); 1.61–1.52 (м, 2H, C²¹H₂); 1.33 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.6, C⁶H₃); 1.25 (т, 6H, ³J_{HH} = 7.0, C²⁵H₃, C²⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.95 (C¹³);



186.68, 186.40 (C⁵, C¹²); 160.90 (C⁴); 156.36, 155.64 (C⁶, C¹¹); 146.35 (C¹⁷); 135.64 (C²); 135.25 (C^{1a}); 134.33, 134.31 (C^{6a}, C^{11a}); 121.51 (C¹⁸); 120.63 (C^{4a}); 119.65, 118.41 (C¹, C³); 111.18, 111.04 (C^{5a}, C^{12a}); 100.94 (C^{1'}); 76.75 (C⁹); 69.64, 66.88 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 61.60 (д, ²J_{PC} = 6.6, C²³, C²⁴); 56.60 (C¹⁵); 52.56 (C^{3'}); 49.59 (C¹⁶); 41.03 (C¹⁹); 34.84 (C²⁰); 33.11, 30.74, 30.22 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.80 (д, ¹J_{PC} = 140.9, C²²); 24.79 (C¹⁴); 19.58 (д, ²J_{PC} = 5.1, C²¹); 17.11 (C^{6'}); 16.43 (д, ³J_{PC} = 5.9, C²⁵, C²⁶). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 30.94. Найдено, %: С, 50.71; Н, 5.87; N, 6.29. Вычислено для C₃₈H₄₉N₄O₁₃P·CHCl₃, %: С, 50.91; Н, 5.48; N, 6.09.

Тетраэтил[[4,4'-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)аминоди-ил]бис(метилен)бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)бис(метилен)]бис(фосфонат) (16j). Темно-красное твердое вещество с

характерным запахом, выход 0.16 г (81%). ИК (KBr) $\nu = 3416$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2982 (ср) и 2934 (ср) (оба ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (ср) и 1578 (ср) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1445 (ср) и 1414 (ср) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{\text{P=O}}$), 1249 (с), 1210 (с) ($\nu_{\text{C-O}}$), 1164 (сл) и 1121 (ср) (оба $\nu_{\text{P-O-C}}$), 1022 (оч. с), 984 (с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 813 (сл), 794 (сл), 765 (сл) (δ_{PC}), 537 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.85 (с, 1H, C⁶OH); 13.13 (с, 1H, C¹¹OH); 7.89 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.70 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.9, C²H); 7.65 (с, 2H, C¹⁸H, C^{18'}H); 7.33 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.6, C³H); 5.49 (уш. с, 1H, OH); 5.17 (уш. с, 1H, C^{1'}H); 4.93 (уш. с, 1H, OH); 4.71–4.57 (м, 5H, C¹⁹H₂, C^{19'}H₂, C⁷H); 4.01 (уш. с, 12H, C¹⁵H₃, C²⁰H₂, C²²H₂, C^{20'}H₂, C^{22'}H₂, C^{5'}H); 3.88–3.84 (м, 2H, C¹⁶H_{eq}, C^{16'}H_{eq}); 3.74 (д, 2H, ²J_{HH} = 15.5, C¹⁶H_{ax}, C^{16'}H_{ax}); 3.66 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.03 и 2.75 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.4, C¹⁰H₂); 2.89–2.84 (м, 1H, C³H); 2.36 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.30 и 1.84 (д, по 1H, ²J_{HH} = 15.1, C⁸H₂); 2.03–1.97 (м, 2H, C^{2'}H₂); 1.30 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃); 1.19 (т, 12H, ³J_{HH} = 7.0, C²¹H₃, C²³H₃, C^{21'}H₃, C^{23'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.85 (C¹³); 186.39, 186.12 (C⁵, C¹²); 160.64 (C⁴); 156.16, 155.39 (C⁶, C¹¹); 144.72 (C¹⁷, C^{17'}); 135.40 (C²); 134.94 (C^{1a}); 134.30 (C^{6a}, C^{11a}); 123.76 (C¹⁸, C^{18'}); 120.31 (C^{4a}); 119.31, 118.21 (C¹, C³); 110.82, 110.67 (C^{5a}, C^{12a}); 100.45 (C^{1'}); 76.22 (C⁹); 68.96, 67.32, 67.06 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 63.14 (д, ²J_{PC} = 6.0, C²⁰, C²², C^{20'}, C^{22'}); 56.32 (C¹⁵); 55.68 (C^{3'}); 45.49 (д, ¹J_{PC} = 154.4, C¹⁹, C^{19'}); 43.65 (C¹⁶, C^{16'}); 34.69, 32.68, 28.05 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.52 (C¹⁴); 16.85 (C^{6'}); 15.98 (д, ³J_{PC} = 6.0, C²¹, C²³, C^{21'}, C^{23'}). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 14.95. Найдено, %: С, 47.79; Н, 4.85; N, 8.73; P, 4.28. Вычислено для



1164 (сл) и 1121 (ср) (оба $\nu_{\text{P-O-C}}$), 1022 (оч. с), 984 (с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 813 (сл), 794 (сл), 765 (сл) (δ_{PC}), 537 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.85 (с, 1H, C⁶OH); 13.13 (с, 1H, C¹¹OH); 7.89 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.70 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.9, C²H); 7.65 (с, 2H, C¹⁸H, C^{18'}H); 7.33 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.6, C³H); 5.49 (уш. с, 1H, OH); 5.17 (уш. с, 1H, C^{1'}H); 4.93 (уш. с, 1H, OH); 4.71–4.57 (м, 5H, C¹⁹H₂, C^{19'}H₂, C⁷H); 4.01 (уш. с, 12H, C¹⁵H₃, C²⁰H₂, C²²H₂, C^{20'}H₂, C^{22'}H₂, C^{5'}H); 3.88–3.84 (м, 2H, C¹⁶H_{eq}, C^{16'}H_{eq}); 3.74 (д, 2H, ²J_{HH} = 15.5, C¹⁶H_{ax}, C^{16'}H_{ax}); 3.66 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.03 и 2.75 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.4, C¹⁰H₂); 2.89–2.84 (м, 1H, C³H); 2.36 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.30 и 1.84 (д, по 1H, ²J_{HH} = 15.1, C⁸H₂); 2.03–1.97 (м, 2H, C^{2'}H₂); 1.30 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃); 1.19 (т, 12H, ³J_{HH} = 7.0, C²¹H₃, C²³H₃, C^{21'}H₃, C^{23'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.85 (C¹³); 186.39, 186.12 (C⁵, C¹²); 160.64 (C⁴); 156.16, 155.39 (C⁶, C¹¹); 144.72 (C¹⁷, C^{17'}); 135.40 (C²); 134.94 (C^{1a}); 134.30 (C^{6a}, C^{11a}); 123.76 (C¹⁸, C^{18'}); 120.31 (C^{4a}); 119.31, 118.21 (C¹, C³); 110.82, 110.67 (C^{5a}, C^{12a}); 100.45 (C^{1'}); 76.22 (C⁹); 68.96, 67.32, 67.06 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 63.14 (д, ²J_{PC} = 6.0, C²⁰, C²², C^{20'}, C^{22'}); 56.32 (C¹⁵); 55.68 (C^{3'}); 45.49 (д, ¹J_{PC} = 154.4, C¹⁹, C^{19'}); 43.65 (C¹⁶, C^{16'}); 34.69, 32.68, 28.05 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.52 (C¹⁴); 16.85 (C^{6'}); 15.98 (д, ³J_{PC} = 6.0, C²¹, C²³, C^{21'}, C^{23'}). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 14.95. Найдено, %: С, 47.79; Н, 4.85; N, 8.73; P, 4.28. Вычислено для

C₄₃H₅₇N₇O₁₆P₂·CHCl₃, %: C, 47.64; H, 5.27; N, 8.84; P, 5.58.

Тетраэтил[(4,4'-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)аминодиил]бис(метилен)бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(этан-2,1-диил)]бис(фосфонат) (16к). Темно-вишневое твердое вещество с

характерным запахом, выход 0.15 г (73%). ИК

(KBr) $\nu = 3422$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2981 (ср), 2934

(ср) и 2908 (сл) (три ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617

(ср) и 1578 (ср) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1445 (с) и 1414 (с)

(оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1288 (с) ($\nu_{\text{P=O}}$), 1232 (с),

1211 (с) ($\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (с) ($\nu_{\text{P-O-C}}$), 1048 (плечо, с)

и 1023 (оч. с), 980 (с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 868 (сл), 812 (сл), 793 (ср), 765 (ср) (δ_{PC}), 535 (сл), 463 (сл) см⁻¹.

¹ ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 14.03 (с, 1H, C⁶OH); 13.33 (с, 1H, C¹¹OH); 8.06

(д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.7, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.2, C²H); 7.66 (с, 2H, C¹⁸H, C^{18'}H); 7.42 (д, 1H,

³*J*_{HH} = 8.4, C³H); 5.64 (уш. с, 1H, OH); 5.35 (уш. с, 1H, C¹'H); 4.42 (уш. с, 2H, OH, C⁷H);

4.61–4.54 (м, 4H, C¹⁹H₂, C^{19'}H₂); 4.13–4.05 (м, 12H, C¹⁵H₃, C²¹H₂, C²²H₂, C^{21'}H₂, C^{22'}H₂,

C^{5'}H); 3.96 (д, 2H, ²*J*_{HH} = 15.2, C¹⁶H_{eq}, C^{16'}H_{eq}); 3.82–3.75 (м, 3H, C¹⁶H_{ax}, C^{16'}H_{ax}, C⁴H); 3.25

и 3.00 (д, по 1H, ²*J*_{HH} = 18.9, C¹⁰H₂); 2.93–2.90 (уш. с, 1H, C³H); 2.46–2.33 (м, 7H, C¹⁴H₃,

C²⁰H₂, C^{20'}H₂); 2.14–2.08 (м, 2H, C⁸H₂); 1.97–1.84 (м, 2H, C²H₂); 1.35–1.24 (м, 15H, C⁶H₃,

C²³H₃, C²⁴H₃, C^{23'}H₃, C^{24'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.70 (C¹³);

186.27, 186.01 (C⁵, C¹²); 160.54 (C⁴); 155.99, 155.21 (C⁶, C¹¹); 144.48 (C¹⁷, C^{17'}); 135.37 (C²);

134.79 (C^{1a}); 134.12, 134.09 (C^{6a}, C^{11a}); 123.05 (C¹⁸, C^{18'}); 120.14 (C^{4a}); 119.25, 118.22 (C¹,

C³); 110.77, 110.63 (C^{5a}, C^{12a}); 100.25 (C^{1'}); 76.29 (C⁹); 68.64, 67.77 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 61.73 (д,

²*J*_{PC} = 6.5, C²¹, C²², C^{21'}, C^{22'}); 59.87 (д, ³*J*_{PC} = 4.3, C¹⁹, C^{19'}); 56.29 (C¹⁵); 55.68 (C^{3'}); 44.43 и

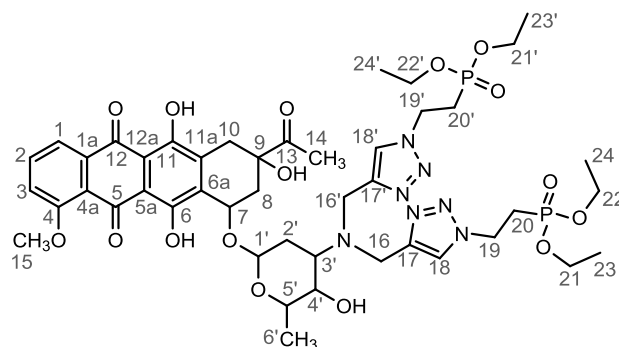
44.28 (C¹⁶, C^{16'}); 34.53, 32.70 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 26.50 (д, ¹*J*_{PC} = 140.2, C²⁰, C^{20'}); 24.53 (C¹⁴); 16.61

(C^{6'}); 16.02 (д, ³*J*_{PC} = 5.8, C²³, C²⁴, C^{23'}, C^{24'}). ЯМР ³¹P{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 25.30.

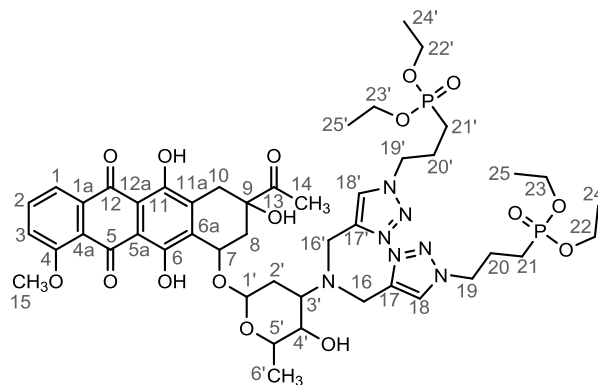
Найдено, %: C, 46.70; H, 5.08; N, 8.13; P, 5.46. Вычислено для C₄₅H₆₁N₇O₁₆P₂·1.5CHCl₃, %:

C, 46.66; H, 5.26; N, 8.19; P, 5.18.

Тетраэтил[(4,4'-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)аминодиил]бис(метилен)бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил))бис(пропан-3,1-диил)]бис(фосфонат) (16л). Темно-красное масло с характерным



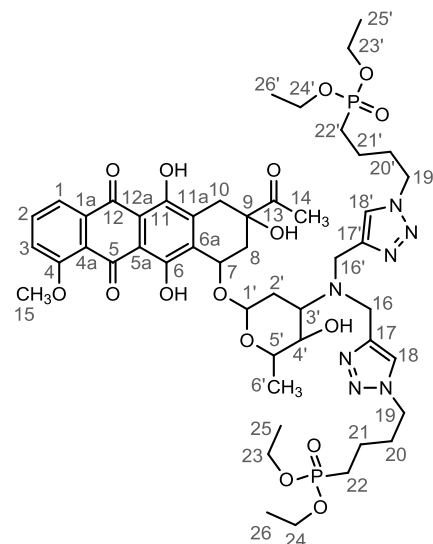
запахом, выход 0.18 г (76%). ИК (KBr) $\nu = 3432$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2981 (ср) и 2936 (ср) (оба ν_{CH}), 1715 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (ср) и 1578 (ср) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1289 (с) ($\nu_{\text{P=O}}$), 1230 (с), 1211 (с) ($\nu_{\text{C-O}}$), 1121 (с) ($\nu_{\text{P-O-C}}$), 1048 (плечо, с) и 1024 (оч. с), 988 (с) и 971 (плечо, с) (оба $\delta_{\text{C=C}}$), 875 (сл), 815 (ср), 794 (ср), 765 (сл) (δ_{PC}), 697 (сл), 543 (сл), 463 (сл) см^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц):



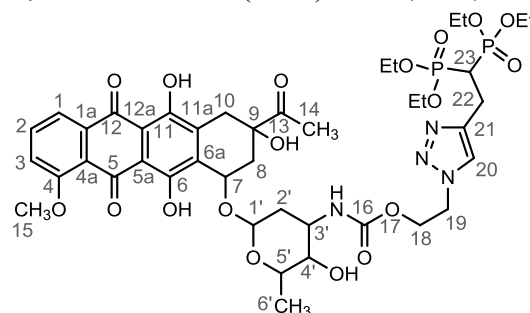
13.90 (с, 1H, C^6OH); 13.19 (с, 1H, C^{11}OH); 7.93 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, C^1H); 7.73 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^2H); 7.51 (с, 2H, C^{18}H , $\text{C}^{18'}\text{H}$); 7.36 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 5.53 (уш. с, 1H, OH); 5.20 (уш. с, 1H, C^1H); 4.81 (уш. с, 2H, OH, C^7H); 4.33–4.18 (м, 4H, C^{19}H_2 , $\text{C}^{19'}\text{H}_2$); 4.02 (уш. с, 12H, C^{15}H_3 , C^{22}H_2 , C^{23}H_2 , $\text{C}^{22'}\text{H}_2$, $\text{C}^{23'}\text{H}_2$, C^5H); 3.92 (уш. с, 1H, C^4H); 3.83–3.70 (м, 4H, C^{16}H_2 , $\text{C}^{16'}\text{H}_2$); 3.10 и 2.81 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, C^{10}H_2); 2.86 (уш. с, 1H, C^3H); 2.38 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.34 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.0$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.10–1.92 (м, 7H, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$, C^{21}H_2 , $\text{C}^{21'}\text{H}_2$, C^2H_2); 1.65–1.57 (м, 4H, C^{20}H_2 , $\text{C}^{20'}\text{H}_2$); 1.34 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$, C^6H_3); 1.28–1.23 (м, 12H, C^{24}H_3 , C^{25}H_3 , $\text{C}^{24'}\text{H}_3$, $\text{C}^{25'}\text{H}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 212.28 (C^{13}); 186.52, 186.25 (C^5 , C^{12}); 160.76 (C^4); 156.31, 155.50 (C^6 , C^{11}); 144.11 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$); 135.50 (C^2); 135.03 (C^{1a}); 134.69, 134.54 (C^{6a} , C^{11a}); 122.92 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$); 120.43 (C^{4a}); 119.44, 118.29 (C^1 , C^3); 110.86, 110.72 (C^{5a} , C^{12a}); 100.72 (C^1); 76.23 (C^9); 69.21, 67.29, 66.94 (C^7 , C^4 , C^5); 61.58 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.5$, C^{22} , C^{23} , $\text{C}^{22'}$, $\text{C}^{23'}$); 56.39 (C^{15}); 55.63 (C^3); 49.79 и 49.63 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$); 43.34 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$); 34.90, 32.62, 28.29 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.58 (C^{14}); 23.33 (д, $^2J_{\text{PC}} = 4.7$, C^{20} , $\text{C}^{20'}$); 21.77 (д, $^1J_{\text{PC}} = 142.1$, C^{21} , $\text{C}^{21'}$); 16.95 (C^6); 16.17 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.8$, C^{24} , C^{25} , $\text{C}^{24'}$, $\text{C}^{25'}$). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 162 МГц): 30.00. Найдено, %: С, 53.27; Н, 6.13; N, 8.62; P, 5.82. Вычислено для $\text{C}_{47}\text{H}_{65}\text{N}_7\text{O}_{16}\text{P}_2$, %: С, 53.97; Н, 6.26; N, 9.37; P, 5.92.

Тетраэтил[(4,4'-((6-((1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)аминодиил]бис(метилен)бис(1*H*-1,2,3-триазол-4,1-диил)бис(бутан-4,1-диил)бис(фосфонат) (16m). Темно-красное масло с характерным запахом, выход 0.10 г (41%). ИК (KBr) $\nu = 3431$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2981 (ср) и 2937 (ср) (оба ν_{CH}), 1714 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1444 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1289 (с) ($\nu_{\text{P=O}}$), 1230 (с) и 1211 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (ср), 1051 (плечо, с) и 1024 (оч. с) (оба $\nu_{\text{P-O-C}}$), 988 (с) и 963 (плечо, с) (оба $\delta_{\text{C=C}}$), 814 (ср), 792 (ср), 766 (сл) (δ_{PC}), 542 (сл), 463 (сл) см^{-1} . ЯМР

^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.89 (с, 1H, C^6OH); 13.16 (с, 1H, C^{11}OH); 7.93 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.73 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^2H); 7.48 (с, 2H, C^{18}H , $\text{C}^{18'}\text{H}$); 7.35 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.22 (уш. с, 1H, C^1H); 4.72 (уш. с, 2H, OH, C^7H); 4.24–4.15 (м, 4H, C^{19}H_2 , $\text{C}^{19'}\text{H}_2$); 4.02 (уш. с, 12H, C^{15}H_3 , C^{23}H_2 , C^{24}H_2 , $\text{C}^{23'}\text{H}_2$, $\text{C}^{24'}\text{H}_2$, C^5H); 3.92 (уш. с, 1H, C^4H); 3.81 и 3.70 (д, по 2H, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$, C^{16}H_2 , $\text{C}^{16'}\text{H}_2$); 3.08 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 19.1$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.85–2.78 (м, 2H, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$, C^3H); 2.37 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.32 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.5$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.06–1.97 (м, 2H, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{eq}}$); 1.93–1.84 (м, 5H, C^{22}H_2 , $\text{C}^{22'}\text{H}_2$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$); 1.70–1.62 (м, 4H, C^{20}H_2 , $\text{C}^{20'}\text{H}_2$); 1.57–1.48 (м, 4H, C^{21}H_2 , $\text{C}^{21'}\text{H}_2$); 1.34 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, C^6H_3); 1.25 и 1.24 (т, по 6H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, C^{25}H_3 , C^{26}H_3 , $\text{C}^{25'}\text{H}_3$, $\text{C}^{26'}\text{H}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 100 МГц): 211.93 (C^{13}); 186.54, 186.22 (C^5 , C^{12}); 160.72 (C^4); 156.17, 155.45 (C^6 , C^{11}); 144.01 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$); 135.51 (C^2); 135.00 (C^{1a}); 134.43, 134.36 (C^{6a} , C^{11a}); 122.67 (C^{18}); 120.38 (C^{4a}); 119.44, 118.27 (C^1 , C^3); 110.91, 110.77 (C^{5a} , C^{12a}); 100.67 (C^1); 76.37 (C^9); 69.12, 67.39, 66.86 (C^7 , C^4 , $\text{C}^{5'}$); 61.32 (д, $^2J_{\text{PC}} = 6.5$, C^{23} , C^{24} , $\text{C}^{23'}$, $\text{C}^{24'}$); 56.38 (C^{15}); 55.56 (C^3); 49.30 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$); 43.21 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$); 34.78, 32.80, 28.22 (C^8 , C^{10} , C^2); 30.42 (д, $^2J_{\text{PC}} = 15.4$, C^{21} , $\text{C}^{21'}$); 24.57 (д, $^1J_{\text{PC}} = 140.9$, C^{22} , $\text{C}^{22'}$); 24.55 (C^{14}); 19.34 (д, $^3J_{\text{PC}} = 4.9$, C^{20} , $\text{C}^{20'}$); 16.95 (C^6); 16.18 (д, $^3J_{\text{PC}} = 5.9$, C^{25} , C^{26} , $\text{C}^{25'}$, $\text{C}^{26'}$). ЯМР $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 162 МГц): 30.93. Найдено, %: С, 49.30; Н, 5.75; N, 8.01. Вычислено для $\text{C}_{49}\text{H}_{69}\text{N}_7\text{O}_{16}\text{P}_2 \cdot 1.2\text{CHCl}_3$, %: С, 49.53; Н, 5.81; N, 8.05.



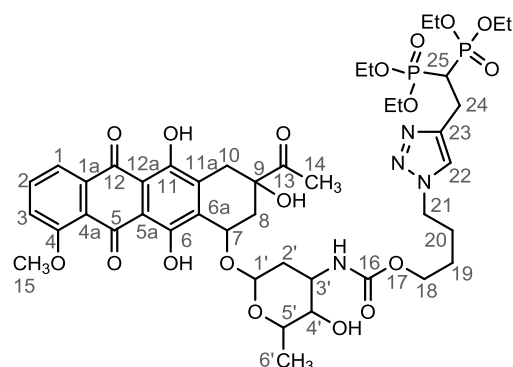
2-(4-(2,2-Бис(диэтоксифосфорил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)этил(6-(((1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пирин-4-ил)карбамат (16n). Темно-красный порошок, выход 0.07 г (31%). ИК (KBr) $\nu = 3404$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2981 (ср), 2936 (ср) и 2910 (сл) (три ν_{CH}), 1718 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1524 (сл), 1444 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1290 (с) ($\nu_{\text{P=O}}$), 1234 (с) и 1211 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1167 (ср) и 1118 (ср) (оба $\nu_{\text{P-O-C}}$), 1067 (плечо, с) и 1024 (оч. с), 986 (с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 845 (ср), 817 (ср), 797 (ср), 766 (сл) (δ_{PC}), 533 (сл), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.89 (с, 1H, C^6OH); 13.21 (с, 1H, C^{11}OH); 7.97



C^3H); 3.40–3.19 (м, 3H, $C^{10}H_{eq}$, $C^{23}H_2$); 3.03 (тт, 1H, $^2J_{HP} = 23.5$, $^3J_{HH} = 6.5$, $C^{24}H$); 2.95 (д, 1H, $^2J_{HH} = 18.6$, $C^{10}H_{ax}$); 2.43 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.36 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.9$, C^8H_{eq}); 2.24–2.08 (м, 3H, C^8H_{ax} , $C^{19}H_2$); 1.96–1.75 (м, 2H, C^2H_2); 1.51 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.6$, C^6H_3); 1.36–1.28 (м, 12H, $C\underline{H}_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 100 МГц): 211.95 (C^{13}); 186.24, 185.89 (C^5 , C^{12}); 160.45 (C^{16}); 155.98 (C^4); 155.20, 155.06 (C^6 , C^{11}); 144.20 (т, $^3J_{PC} = 8.5$, C^{22}); 135.29 (C^2); 134.77 (C^{1a}); 133.98, 133.83 (C^{6a} , C^{11a}); 122.53 (C^{21}); 120.10 (C^{4a}); 119.23, 118.07 (C^1 , C^3); 110.72, 110.58 (C^{5a} , C^{12a}); 100.61 (C^1); 76.29 (C^9); 69.38, 68.40, 67.22 (C^7 , C^4 , C^5); 62.59 и 62.29 (оба т, $^2J_{PC} = 5.9$, $O\underline{C}H_2$); 56.22 (C^{15}); 54.28 (C^3); 47.55 (C^{18}); 42.55 (C^{20}); 35.85 (т, $^1J_{PC} = 132.6$, C^{24}); 34.55, 32.75, 29.41, 29.04 (C^8 , C^{10} , C^2 , C^{19}); 24.52 (C^{14}); 21.67 (уш. с, C^{23}); 16.60 (C^6); 15.93 (т, $^3J_{PC} = 6.0$, $C\underline{H}_3$). ЯМР $^{31}P\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 162 МГц): 22.22. Найдено, %: С, 50.00; Н, 6.11; N, 5.34; P, 5.70. Вычислено для $C_{43}H_{58}N_4O_{18}P_2 \cdot 0.5CHCl_3$, %: С, 50.21; Н, 5.67; N, 5.38; P, 5.95.

4-(4-(2,2-Бис(диэтоксифосфорил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)бутил(6-(((1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (16p). Алое масло, выход 0.15 г (60%). ИК (KBr) $\nu = 3384$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3138 (сл) (ν_{NH}), 2981 (ср), 2937 (ср) и 2911 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1715 (с) ($\nu_{C=O}$), 1618 (ср) и 1578 (ср) (оба $\nu_{C=C}$), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1291 (с) ($\nu_{P=O}$), 1248 (плечо, с), 1233 (с) и 1211 (с) (три ν_{C-O}), 1118 (ср), 1069 (плечо, с) и 1025 (оч. с) (оба ν_{P-O-C}), 984 (с) ($\delta_{C=C}$), 842 (плечо, ср), 799 (ср), 766 (сл) (δ_{PC}), 533 (сл), 463 (сл) cm^{-1} .

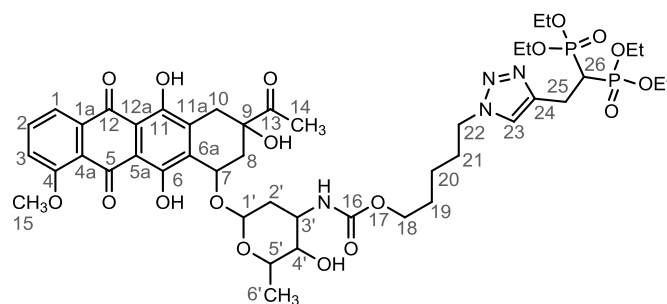
ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 14.00 (с, 1H, C^6OH); 13.32 (с, 1H, $C^{11}OH$); 8.06 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$, C^1H); 7.81 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.1$, C^2H); 7.59 (с, 1H, $C^{22}H$); 7.41 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.5$, C^3H); 5.53 (уш. с, 1H, OH); 5.38 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.6$, C^7H); 5.30 (уш. с, 1H, C^1H); 4.58 (уш. с, 1H, OH); 4.37–4.33 (м, 2H, $C^{18}H_2$); 4.23–4.06 (м, 12H, $O\underline{C}H_2$, $C^{15}H_3$, C^5H); 3.97–3.88 (м, 2H, $C^{21}H_2$); 3.69 (уш. с, 1H, C^4H); 3.39–3.18 (м, 4H, $C^{10}H_{eq}$, $C^{24}H_2$, C^3H); 3.00–2.87 (м, 2H, $C^{25}H$, $C^{10}H_{ax}$); 2.44 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.36 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.6$, C^8H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.8$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^8H_{ax}); 2.03–1.95 (м, 2H, $C^{19}H_2$); 1.89–1.86 (м, 2H, C^2H_2); 1.66–1.58 (м, 2H, $C^{20}H_2$); 1.35–1.27 (м, 12H, $C\underline{H}_3$, 3H, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 100 МГц): 212.09 (C^{13}); 186.64, 186.26 (C^5 , C^{12}); 160.72 (C^{16}); 156.20 (C^4); 155.53, 155.44 (C^6 , C^{11}); 144.59 (уш. с, C^{23}); 135.46 (C^2); 135.15 (C^{1a}); 134.23, 133.97 (C^{6a} ,



C^{11a}); 122.34 (C²¹); 120.50 (C^{4a}); 119.50, 118.19 (C¹, C³); 111.04, 110.89 (C^{5a}, C^{12a}); 100.68 (C^{1'}); 76.48 (C⁹); 69.63, 68.91, 67.26 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 62.75–62.68 и 62.41–62.34 (оба м, OCH₂); 56.41 (C¹⁵); 54.32 (C^{3'}); 49.29 (C¹⁸); 42.52 (C²¹); 36.31 (т, ¹J_{PC} = 131.2, C²⁵); 34.76, 33.06, 29.88 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 26.67, 25.44 (C¹⁹, C²⁰); 24.69 (C¹⁴); 21.89 (уш. с, C²²); 16.69 (C^{6'}); 16.09 (т, ³J_{PC} = 6.4, CH₃). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 22.34. Найдено, %: С, 45.52; Н, 5.32; N, 4.68; P, 5.42. Вычислено для C₄₄H₆₀N₄O₁₈P₂·1.8CHCl₃, %: С, 45.47; Н, 5.15; N, 4.63; P, 5.12.

5-(4-(2,2-Бис(диэтоксифосфорил)этил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)пентил(6-(((1S,3S)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил)окси)-(2S,3S,4S,6R)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамат (16q). Красное твердое вещество, выход 0.14 г (61%). ИК (KBr) ν = 3397 (уш., ср) (ν_{OH}), 3141 (сл) (ν_{NH}), 2981

(ср) и 2937 (ср) (оба ν_{CH}), 1715 (с) (ν_{C=O}), 1618 (ср) и 1578 (ср) (оба ν_{C=C}), 1517 (ср), 1445 (ср) и 1414 (ср) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1290 (с) (ν_{P=O}), 1248 (плечо, с), 1234 (с) и 1211 (с) (оба ν_{C-O}), 1165 (сл) и 1118 (ср)

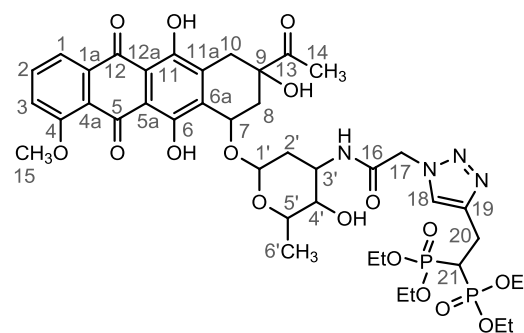


(оба ν_{P-O-C}), 1069 (плечо, ср) и 1026 (оч. с), 985 (с) (δ_{C=C}), 848 (плечо, сл), 797 (ср), 766 (сл) (δ_{PC}), 534 (сл), 463 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.89 (с, 1H, C⁶OH); 13.17 (с, 1H, C¹¹OH); 7.94 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.72 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.9, C²H); 7.48 (с, 1H, C²³H); 7.34 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.4, C³H); 5.59 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.7, C⁷H); 5.47 (уш. с, 1H, OH); 5.21 (уш. с, 1H, C¹H); 4.60 (уш. с, 1H, OH); 4.30 (т, 2H, ³J_{HH} = 6.8, C¹⁸H₂); 4.15 и 4.07 (к, по 4H, ³J_{HH} = 7.1, OCH₂); 4.04 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C^{5'}H); 3.97 (уш. с, 1H, C^{4'}H); 3.89–3.82 (м, 2H, C²²H₂); 3.66 (уш. с, 1H, C^{3'}H); 3.30 (дт, 2H, ²J_{HH} = 16.1, ³J_{HH} = 6.6, C²⁵H₂); 3.13 и 2.81 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H₂); 2.95 (тт, 1H, ²J_{HP} = 23.3, ³J_{HH} = 6.6, C²⁶H); 2.39 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.31 (уш. д, 2H, ²J_{HH} = 13.6, C⁸H₂); 2.07 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.1, C^{2'}H_{eq}); 1.93–1.77 (м, 5H, C^{2'}H_{ax}, C¹⁹H₂, C²¹H₂); 1.61–1.52 (м, 2H, C²⁰H₂); 1.31–1.23 (м, 12H, CH₃, 3H, C^{6'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 212.16 (C¹³); 186.66, 186.28 (C⁵, C¹²); 160.72 (C¹⁶); 156.24 (C⁴); 155.61, 155.57 (C⁶, C¹¹); 144.56 (уш. с, C²³); 135.44 (C²); 135.18 (C^{1a}); 134.25, 134.04 (C^{6a}, C^{11a}); 122.23 (C²¹); 120.54 (C^{4a}); 119.51, 118.18 (C¹, C³); 111.06, 110.90 (C^{5a}, C^{12a}); 100.78 (C^{1'}); 76.53 (C⁹); 69.58, 68.91, 67.42 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 63.81 (C¹⁸); 62.80–62.74 и 62.44–62.33 (оба м, OCH₂); 56.42 (C¹⁵); 49.40 (C²²); 46.92 (C^{3'}); 36.29 (т, ¹J_{PC} = 131.8, C²⁶);

34.76, 33.10, 29.93, 29.23, 27.62 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}, C¹⁹, C²¹); 24.71 (C¹⁴); 22.32 (C²⁰); 21.86 (уш. с, C²⁵); 16.72 (C^{6'}); 16.11 (т, ³J_{PC} = 6.2, CH₃). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 22.34. Найдено, %: С, 47.04; Н, 5.36; N, 5.02; P, 5.53. Вычислено для C₄₅H₆₂N₄O₁₈P₂·1.5CHCl₃, %: С, 47.01; Н, 5.39; N, 4.72; P, 5.21.

Тетраэтил[2-(1-(2-[(6-[(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]-2-оксоэтил)-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)этан-1,1-диил]бис(фосфонат) (16r). Ярко-красный порошок, выход 0.10 г (43%). ИК (KBr) ν =

3405 (уш., ср) (ν_{OH}), 3073 (сл) (ν_{NH}), 2982 (ср) и 2935 (ср) (оба ν_{CH}), 1714 (ср) и 1687 (ср) (оба ν_{C=O}), 1618 (с) и 1579 (с) (оба ν_{C=C}), 1444 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1289 (с) (ν_{P=O}), 1232 (с) и 1210 (с) (оба ν_{C-O}), 1165 (ср) и 1122 (ср) (оба ν_{P-O-C}), 1022 (оч. с), 985 (с) (δ_{C=C}), 797 (ср), 766 (сл) (δ_{PC}), 534 (сл), 475 (сл)



см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.98 (с, 1H, C⁶OH); 13.29 (с, 1H, C¹¹OH); 8.04 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.8, C¹H); 7.79 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.2, C²H); 7.75 (с, 1H, C¹⁸H); 7.40 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.5, C³H); 5.69 (д, 1H, ³J_{HH} = 9.0, C⁷H); 5.53 (уш. с, 1H, OH); 5.29 (уш. с, 1H, C^{1'}H); 4.58–4.50 (м, 2H, C¹⁷H₂); 4.39 (уш. с, 1H, OH); 4.23–4.14 и 4.11–4.02 (м, по 4H, OCH₂); 4.09 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C^{5'}H); 3.68 (уш. с, 1H, C^{4'}H); 3.42–3.31 (м, 2H, C²⁰H₂); 3.24 и 2.94 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.2, C¹⁰H₂); 3.20 (уш. с, 1H, C^{3'}H); 2.96–2.81 (м, 1H, C²¹H); 2.44 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.36 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.6, C⁸H_{eq}); 2.11 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.2, C⁸H_{ax}); 1.97–1.89 (м, 1H, C^{2'}H_{eq}); 1.78 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.1, ³J_{HH} = 4.9, C^{2'}H_{ax}); 1.37–1.26 (м, 3H, C^{6'}H₃, 12H, CH₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.89 (C¹³); 186.33, 185.97 (C⁵, C¹²); 160.50 (C⁴); 156.01, 155.27, 154.33 (C⁶, C¹¹, C¹⁶); 143.96 (т, ³J_{PC} = 7.4, C¹⁹); 135.30 (C²); 134.87 (C^{1a}); 134.01, 133.81 (C^{6a}, C^{11a}); 124.14 (C¹⁸); 120.21 (C^{4a}); 119.29, 118.05 (C¹, C³); 110.80, 110.65 (C^{5a}, C^{12a}); 100.57 (C^{1'}); 76.32 (C⁹); 69.44, 68.28, 67.16 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 62.72–62.62 и 62.47–62.36 (м, OCH₂); 56.24 (C¹⁵); 55.24 (C^{3'}); 48.70 (C¹⁷); 36.04 (т, ¹J_{PC} = 133.3, C²¹); 34.56, 32.82, 29.56 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.54 (C¹⁴); 21.82 (уш. с, C²⁰); 16.59 (C^{6'}); 16.02–15.85 (м, CH₃). ЯМР ³¹P{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 162 МГц): 22.24. Найдено, %: С, 46.08; Н, 5.54; N, 5.19; P, 5.34. Вычислено для C₄₁H₅₄N₄O₁₇P₂·1.2CHCl₃, %: С, 46.52; Н, 5.10; N, 5.13; P, 5.67.

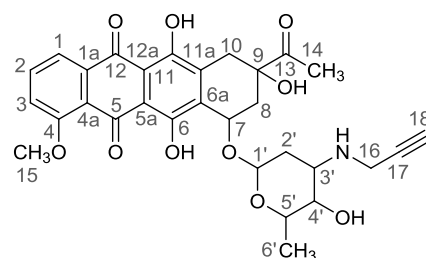
3.3.4 Прямое алкилирование даунорубина (соединения 18a-g)

К раствору 0.11 г (0.2 ммоль) гидрохлорида даунорубина или 0.2 ммоль

соединений **13b–e** в 3 мл смеси ДМФА–CH₂Cl₂ (1:1) прибавили 0.06 г (0.4 ммоль) растёртого в пыль свежепрокаленного K₂CO₃ и 0.22÷0.23 ммоль соответствующего бромида. Реакционную смесь перемешивали при RT в течение 20–28 ч. Прохождение реакции контролировали по ТСХ (CHCl₃: CH₃OH:NH₃(водн) = 85:14:1). По завершению реакции в смесь добавляли 50 мл CH₂Cl₂ и 50 мл воды, органический слой отделяли и промывали водой до нейтрального pH, сушили Na₂SO₄, растворитель упаривали. Целевые продукты **18a–g** выделяли хроматографически [173].

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(проп-2-ин-1-иламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (18a). Темно-красное твердое вещество [173], выход 1.20 г (81%). ИК (KBr) ν = 3480 (уш., ср) (ν_{OH}), 3283 (уш., ср)

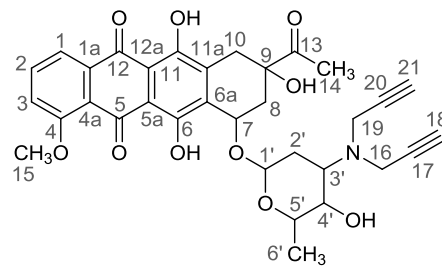
(ν_{NH}), 2972 (плечо, ср), 2934 (ср) и 2843 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 2249 (оч. сл) и 2120 (оч. сл) (оба $\nu_{\text{C}\equiv\text{CH}}$), 1716 (с) ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1413 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1286 (оч. с), 1232 (с) и 1208 (оч. с) (три $\nu_{\text{C}-\text{O}}$), 1118 (с), 984



(оч. с) ($\delta_{\text{C}=\text{C}}$), 816 (ср), 792 (ср), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.87 (с, 1H, C⁶OH); 13.13 (уш. с, 1H, C¹¹OH); 7.94 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.6, C¹H); 7.74 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0, C²H); 7.36 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0, C³H); 5.50 (уш. с, 1H, OH); 5.23 (уш. с, 1H, C¹H); 4.72–4.68 (м, 2H, C⁷H, OH); 4.12–4.06 (м, 4H, C⁵H, C¹⁵H₃); 3.65 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.41 (д, 2H, ⁴*J*_{HH} = 1.8, C¹⁶H₂); 3.15–3.08 (м, 2H, C³H, C¹⁰H_{eq}); 2.85–2.77 (м, 1H, C¹⁰H_{ax}); 2.42 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.35 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.6, C⁸H_{eq}); 2.19 (т, 1H, ⁴*J*_{HH} = 2.2, C¹⁸H); 2.09 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 14.6, ³*J*_{HH} = 4.0, C⁸H_{ax}); 1.79 (дт, 1H, ²*J*_{HH} = 12.9, ³*J*_{HH} = 4.2, C²H_{eq}); 1.69 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 13.3, ³*J*_{HH} = 5.0, C²H_{ax}); 1.37 (д, 3H, ³*J*_{HH} = 6.6, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.77 (C¹³); 186.71, 186.38 (C⁵, C¹²); 160.82 (C⁴); 156.23 (C⁶); 155.61 (C¹¹); 135.53 (C²); 135.24, 134.28, 134.06 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 120.62 (C^{4a}); 119.58, 118.23 (C¹, C³); 111.15, 111.01 (C^{5a}, C^{12a}); 100.55 (C¹); 81.05 (C¹⁷); 76.91 (C⁹); 71.98 (C¹⁸); 69.51 (C⁷, C⁵); 66.49 (C⁴); 56.49 (C¹⁵); 51.09 (C³); 34.70 (C¹⁶); 34.32, 33.14, 29.79 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.67 (C¹⁴); 16.92 (C⁶). HRMS (ESI) *m/z* найдено 566.2025, 588.1841, 604.1585; вычислено для C₃₀H₃₁NO₁₀ 566.2021 (M + H⁺), 588.1840 (M + Na⁺), 604.1580 (M + K⁺).

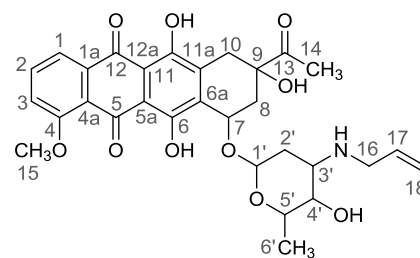
(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(ди(проп-2-ин-1-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (18b). Красный порошок [173], выход 0.33 г (15%). ИК

(KBr) $\nu = 3482$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3280 (уш., ср) (ν_{NH}), 2974 (плечо, ср), 2936 (ср) и 2842 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 2283 (оч. сл), 2250 (оч. сл), 2120 (оч. сл) и 2107 (оч. сл) (четыре $\nu_{\text{C}=\text{CH}}$), 1716 (с) и 1669 (ср) (оба $\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1414 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1286 (оч. с), 1232 (с) и 1210 (оч. с) (три $\nu_{\text{C}-\text{O}}$), 1124 (с), 985 (оч. с) ($\delta_{\text{C}=\text{C}}$), 792 (ср), 662 (сл) 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м.



д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 14.02 (с, 1H, C^6OH); 13.31 (с, 1H, C^{11}OH); 8.04 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^1H); 7.80 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^2H); 7.41 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^3H); 5.61 (уш. с, 1H, OH); 5.34 (уш. с, 1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 4.65 (уш. с, 1H, OH); 4.11 (уш. с, 5H, C^7H , C^5H , C^{15}H_3); 3.81 (уш. с, 1H, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 3.65 (уш. с, 5H, C^3H , C^{16}H_2 , C^{19}H_2); 3.24 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.97–2.90 (м, 1H, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$); 2.43 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.37 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.28 (т, 2H, $^4J_{\text{HH}} = 2.2$, C^{18}H , C^{21}H); 2.12 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.6$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 1.99–1.91 (м, 2H, C^2H_2); 1.39 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.70 (C^{13}); 186.54, 186.22 (C^5 , C^{12}); 160.72 (C^4); 156.16 (C^6); 155.45 (C^{11}); 135.46 (C^2); 135.08, 134.22, 134.00 (C^{1a} , C^{6a} , C^{11a}); 120.46 (C^{4a}); 119.47, 118.18 (C^1 , C^3); 111.01, 110.91 (C^{5a} , C^{12a}); 100.12 ($\text{C}^{1'}$); 78.02 (C^{17} , C^{20}); 76.53 (C^9); 73.55 (C^{18} , C^{21}); 69.15 (C^7 , $\text{C}^{5'}$); 66.64 ($\text{C}^{4'}$); 56.42 (C^{15}); 54.70 ($\text{C}^{3'}$); 34.45 (C^{16} , C^{19}); 34.61, 33.09, 29.76 (C^8 , C^{10} , $\text{C}^{2'}$); 24.61 (C^{14}); 16.90 (C^6). HRMS (ESI) m/z найдено 604.2174, 626.1982; вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{NO}_{10}$ 604.2177 ($\text{M} + \text{H}^+$), 626.1997 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(проп-2-ен-1-иламино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (18с). Красное твердое вещество [173], выход 0.89 г (80%). ИК (KBr) $\nu = 3480$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3327 (уш., ср) (ν_{NH}), 2974 (плечо, ср), 2933 (ср) и 2843 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 1716 (с) ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1414 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1286 (оч. с), 1232 (с) and 1209 (оч. с) (три $\nu_{\text{C}-\text{O}}$), 1119 (с), 985 (оч. с) ($\delta_{\text{C}=\text{C}}$), 817 (ср), 792 (ср), 464 (сл) cm^{-1} .

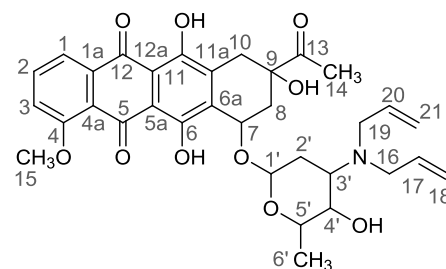


ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.91 (с, 2H, C^6OH , C^{11}OH); 8.00 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7$, C^1H); 7.78 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^2H); 7.39 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 5.85 (дд, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$, 16.9, C^{17}H); 5.52 (уш. с, 1H, OH); 5.27 (уш. с, 1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 5.17 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 17.1$, $\text{C}^{18}\text{H}_{\text{trans}}$); 5.10 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.3$, $\text{C}^{18}\text{H}_{\text{cis}}$); 4.68 (уш. с, 1H, OH); 4.09 (уш. с, 5H, C^7H , $\text{C}^{5'}\text{H}$, C^{15}H_3); 3.67 (уш. с, 1H, $\text{C}^{4'}\text{H}$); 3.29 (уш. с, 2H, C^{16}H_2); 3.18 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.96 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 12.1$, $\text{C}^{3'}\text{H}$); 2.87 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$); 2.39 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.37 (д, 1H,

$^2J_{HH} = 14.6, C^8H_{eq}$; 2.11 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.8, ^3J_{HH} = 4.1, C^8H_{ax}$); 1.84 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 12.9, ^3J_{HH} = 4.0, C^{2'}H_{eq}$); 1.71 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.0, ^3J_{HH} = 4.7, C^{2'}H_{ax}$); 1.38 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.6, C^6'H_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.73 (C¹³); 186.76, 186.39 (C⁵, C¹²); 160.85 (C⁴); 156.33 (C⁶); 155.65 (C¹¹); 135.53 (C²); 135.28, 134.37, 134.29, 134.17 (C^{1a}, C¹⁷, C^{6a}, C^{11a}); 120.65 (C^{4a}); 119.59, 118.24 (C¹, C³); 117.80 (C¹⁸); 111.14, 111.03 (C^{5a}, C^{12a}); 100.86 (C^{1'}); 77.24 (C⁹); 69.63, 66.63 (C⁷, C^{5'}); 66.27 (C^{4'}); 56.51 (C¹⁵); 54.72 (C^{3'}); 51.12 (C¹⁶); 34.67, 33.15, 28.27 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.67 (C¹⁴); 17.06 (C^{6'}). HRMS (ESI) m/z найдено 568.2169; вычислено для C₃₀H₃₃NO₁₀ 568.2177 (M + H⁺).

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(ди(проп-2-ен-1-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (18d). Темно-красный порошок [173], выход 0.25 г (16%).

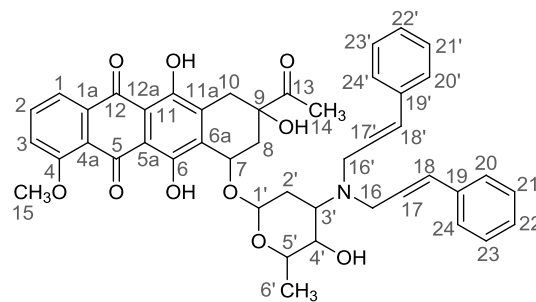
ИК (KBr) $\nu = 3477$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2975 (плечо, ср), 2936 (ср) и 2841 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 1717 (с) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1414 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1287 (оч. с), 1232 (с) и 1210 (оч. с) (три ν_{C-O}), 1126 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 811 (ср), 792 (ср), 463 (сл) см⁻¹. ЯМР 1H , δ , м. д., J ,



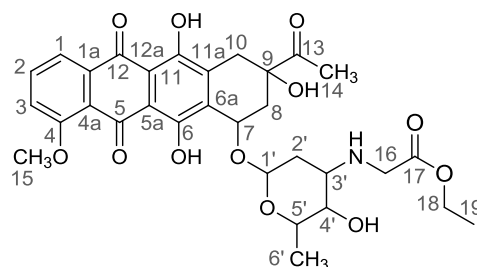
Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.93 (с, 1H, C⁶OH); 13.21 (с, 1H, C¹¹OH); 7.99 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.9, C^1H$); 7.77 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0, C^2H$); 7.39 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.4, C^3H$); 5.74 (дд, 2H, $^3J_{HH} = 10.0, 17.1, C^{17}H, C^{20}H$); 5.55 (уш. с, 1H, OH); 5.27 (уш. с, 1H, C¹H); 5.12 (д, 2H, $^3J_{HH} = 6.0, C^{18}H, C^{21}H$); 5.09 (уш. с, 3H, C¹⁸H, C²¹H, C⁷H); 4.72 (уш. с, 1H, OH); 4.09 (с, 3H, C¹⁵H₃); 4.03 (к, 1H, $^3J_{HH} = 6.4, C^5H$); 3.69 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.21 (д, 4H, $^3J_{HH} = 6.5, C^{16}H_2, C^{19}H_2$); 3.10 и 2.86 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 19.0, C^{10}H_2$); 2.84–2.80 (м, 1H, C³H); 2.43 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.37 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.6, C^8H_{eq}$); 2.10 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.8, ^3J_{HH} = 4.0, C^8H_{ax}$); 1.88–1.84 (м, 2H, C²H₂); 1.39 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.6, C^6'H_3$). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.75 (C¹³); 186.77, 186.42 (C⁵, C¹²); 160.85 (C⁴); 156.27 (C⁶); 155.64 (C¹¹); 135.56 (C²); 135.27, 135.17, 134.28, 134.09 (C^{1a}, C¹⁷, C²⁰, C^{6a}, C^{11a}); 120.65 (C^{4a}); 119.61, 118.26 (C¹, C³); 117.04 (C¹⁸, C²¹); 111.17, 111.04 (C^{5a}, C^{12a}); 100.68 (C^{1'}); 76.69 (C⁹); 69.68, 66.63 (C⁷, C^{5'}); 66.51 (C^{4'}); 56.52 (C¹⁵); 51.93 (C^{3'}); 48.28 (C¹⁶, C¹⁹); 34.72, 33.13, 29.73 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.69 (C¹⁴); 16.94 (C^{6'}). HRMS (ESI) m/z найдено 608.2488; вычислено для C₃₃H₃₇NO₁₀ 608.2490 (M + H⁺).

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(ди(3-фенилпроп-2-ен-1-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (18e). Темно-красное твердое вещество [173],

выход 0.13 г (76%). ИК (KBr) $\nu = 3479$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3024 (плечо, ср), 2973 (плечо, ср), 2935 (ср) и 2840 (плечо, ср) (четыре ν_{CH}), 1717 (с) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1414 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1286 (оч. с), 1232 (с) и 1209 (оч. с) (три $\nu_{\text{C-O}}$), 1125 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 793 (ср), 764 (ср), 694 (ср), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.97 (с, 1H, C^6OH); 13.22 (с, 1H, C^{11}OH); 8.01 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.78 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^2H); 7.38 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 7.26 (д, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, C^{20}H , C^{24}H , $\text{C}^{20'}\text{H}$, $\text{C}^{24'}\text{H}$); 7.21 (т, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^{21}H , C^{23}H , $\text{C}^{21'}\text{H}$, $\text{C}^{23'}\text{H}$); 7.17–7.13 (м, 2H, C^{22}H , $\text{C}^{22'}\text{H}$); 6.45 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.9$, C^{18}H , $\text{C}^{18'}\text{H}$); 6.16 (дт, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, 15.8, C^{17}H , $\text{C}^{17'}\text{H}$); 5.59 (уш. с, 1H, OH); 5.28 (уш. с, 1H, C^1H); 4.68 (уш. с, 2H, OH, C^7H); 4.10–4.07 (м, 4H, C^{15}H_3 , C^5H); 3.82 (уш. с, 1H, C^4H); 3.44 (д, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 6.4$, C^{16}H_2 , $\text{C}^{16'}\text{H}_2$); 3.16 и 2.87 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 19.1$, C^{10}H_2); 3.01–2.98 (м, 1H, C^3H); 2.41 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.37 (уш. с, 1H, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.11 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 2.01–1.96 (м, 2H, C^2H_2); 1.42 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.57 (C^{13}); 186.06, 185.80 (C^5 , C^{12}); 160.48 (C^4); 156.00 (C^6); 155.15 (C^{11}); 136.50 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$); 135.23 (C^2); 134.86, 133.93, 133.87 (C^{1a} , C^{6a} , C^{11a}); 132.62 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$); 128.07 (C^{21} , C^{23} , $\text{C}^{21'}$, $\text{C}^{23'}$); 127.04 (C^{22} , $\text{C}^{22'}$); 125.98 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$); 125.87 (C^{20} , C^{24} , $\text{C}^{20'}$, $\text{C}^{24'}$); 120.20 (C^{4a}); 119.27, 117.98 (C^1 , C^3); 110.73, 110.64 (C^{5a} , C^{12a}); 100.82 (C^1); 76.44 (C^9); 69.63, 66.74 (C^7 , C^5); 66.67 (C^4); 56.21 (C^{15}); 54.73 ($\text{C}^{3'}$); 50.64 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$); 34.47, 32.81, 28.08 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.46 (C^{14}); 16.94 (C^6). HRMS (ESI) m/z найдено 760.3109; вычислено для $\text{C}_{45}\text{H}_{45}\text{NO}_{10}$ 760.3116 ($\text{M} + \text{H}^+$).



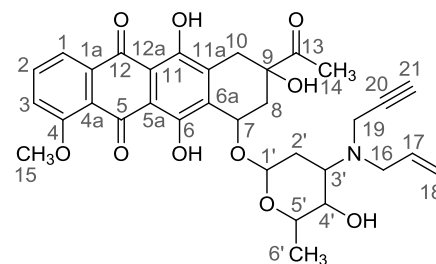
Этил-2-[(6-[(*1S,3S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S,3S,4S,6R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]ацетат (18f). Темно-красный порошок [173], выход 0.14 г (86%). ИК (KBr) $\nu = 3482$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3342 (уш., ср) (ν_{NH}), 2975 (плечо, ср), 2936 (ср) и 2843 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 1739 (с) и 1718 (с) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1414 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1287 (оч. с), 1232 (с) и 1209 (оч. с) (четыре $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (с), 1009 (плечо, с) и 985 (оч. с) (оба $\delta_{\text{C=C}}$), 818 (ср), 793 (ср), 764 (ср), 731 (ср), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.96 (с, 1H, C^6OH); 13.28 (уш. с, 1H, C^{11}OH); 8.04 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, C^1H); 7.79 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^2H); 7.40 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 5.52



(уш. с, 1H, OH); 5.29 (уш. с, 1H, C¹H); 4.71 (уш. с, 1H, OH); 4.15 (к, 1H, ³J_{HH} = 6.5, C⁵H); 4.14–4.04 (м, 6H, C⁷H, C¹⁵H₃, C¹⁶H₂); 3.51 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.39 (уш. с, 2H, C¹⁸H₂); 3.21 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.9, C¹⁰H_{eq}); 2.93–2.79 (м, 2H, C³H, C¹⁰H_{ax}); 2.41 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.36 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.09 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.7, ³J_{HH} = 3.9, C⁸H_{ax}); 1.83 (дт, 1H, ²J_{HH} = 13.0, ³J_{HH} = 3.8, C²H_{eq}); 1.69 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.0, ³J_{HH} = 4.3, C²H_{ax}); 1.37 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.5, C⁶H₃); 1.23 (т, 3H, ³J_{HH} = 7.1, C¹⁹H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.67 (C¹³); 186.92, 186.58 (C⁵, C¹²); 172.65 (C¹⁷); 160.90 (C⁴); 156.29 (C⁶); 155.73 (C¹¹); 135.55 (C²); 135.37, 134.21, 134.15 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 120.81 (C^{4a}); 119.62, 118.26 (C¹, C³); 111.27, 111.13 (C^{5a}, C^{12a}); 100.75 (C¹); 76.72 (C⁹); 69.60, 66.81 (C⁷, C^{5'}); 66.45 (C^{4'}); 61.01 (C¹⁸); 56.54 (C¹⁵); 52.97 (C^{3'}); 47.49 (C¹⁶); 34.76, 33.19, 30.09 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.64 (C¹⁴); 16.99 (C^{6'}); 13.97 (C¹⁹). HRMS (ESI) m/z найдено 614.2231, 636.2041; вычислено для C₃₁H₃₅NO₁₂ 614.2232 (M + H⁺), 636.2051 (M + Na⁺).

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(проп-2-ен-1-ил(проп-2-ин-1-ил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (18g). Темно-оранжевые кристаллы

[173], выход 0.06 (75%). ИК (КВГ) ν = 3479 (уш., ср) (ν_{OH}), 3275 (уш., ср) (ν_{NH}), 2975 (плечо, ср), 2935 (ср) и 2842 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 2250 (оч. сл) и 2105 (оч. сл) (оба ν_{C≡CH}), 1716 (с) и 1671 (с) (оба ν_{C=O}), 1620 (с) и 1587 (с) (оба ν_{C=C}), 1415 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1286 (оч. с), 1231 (с) и



1208 (оч. с) (три ν_{C=O}), 1125 (с), 1018 (плечо, с) и 983 (оч. с) (оба δ_{C=C}), 813 (ср), 793 (ср), 764 (ср), 732 (ср), 463 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.95 (с, 1H, C⁶OH); 13.22 (с, 1H, C¹¹OH); 7.99 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.7, C¹H); 7.76 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.9, C²H); 7.38 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.4, C³H); 6.24–6.14 (м, 1H, C¹⁷H); 5.79–5.69 (м, 2H, C¹⁸H₂); 5.58 (уш. с, 1H, OH); 5.26 (уш. с, 1H, C¹H); 4.73 (уш. с, 1H, OH); 4.08–4.02 (м, 5H, C¹⁵H₃, C⁷H, C⁵H); 3.73 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.49 (д, 1H, ²J_{HH} = 17.9, C¹⁹H); 3.36 (д, 1H, ²J_{HH} = 17.8, C¹⁹H); 3.27–3.14 (м, 3H, C¹⁶H₂, C¹⁰H_{eq}); 2.92–2.83 (м, 2H, C³H, C¹⁰H_{ax}); 2.43 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.37 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.12–2.05 (м, 1H, C⁸H_{ax}); 1.86–1.80 (м, 2H, C²H₂); 1.39 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.61 (C¹³); 186.59, 186.25 (C⁵, C¹²); 160.66 (C⁴); 156.11 (C⁶); 155.47 (C¹¹); 135.36 (C²); 135.12, 134.45, 134.18, 133.99 (C^{1a}, C¹⁷, C^{6a}, C^{11a}); 120.52 (C^{4a}); 119.41, 118.06 (C¹, C³); 118.30 (C¹⁸); 110.98, 111.88 (C^{5a}, C^{12a}); 100.16 (C¹); 77.06 (C²⁰); 76.91 (C⁹); 74.85 (C²¹); 69.06, 66.44 (C⁷, C^{5'}); 65.83 (C^{4'}); 56.33 (C¹⁵); 54.50 (C^{3'});

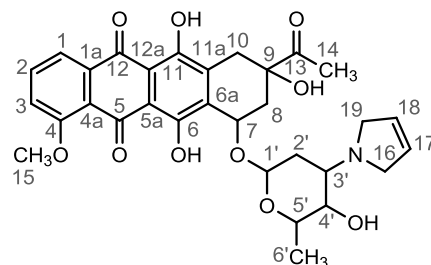
51.55 (C¹⁶); 37.11 (C¹⁹); 34.52, 33.08, 27.83 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.52 (C¹⁴); 16.84 (C⁶). HRMS (ESI) *m/z* найдено 606.2327; вычислено для C₃₃H₃₅NO₁₀ 606.2334 (M + H⁺).

3.3.5 Реакция метатезиса (соединение 20)

К раствору 0.12 г (0.2 ммоль) диаллильного производного даунорубина **18d** в 10 мл CH₂Cl₂ прибавили 0.05 % мольн. катализатора Граббса I или II поколения, перемешивали в постоянном токе аргона до прекращения выделения пузырьков газа в течение 2–3 дней (контроль по ТСХ). Затем растворитель отгоняли, конечный продукт метатезиса **25** выделяли хроматографически [215].

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-(2,5-дигидро-1*H*-пиррол-1-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (**20**). Темно-бордовый порошок, выход 0.02 г (17%). ИК

(KBr) $\nu = 3482$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2972 (плечо, ср), 2926 (ср), 2852 (плечо, ср) и 2788 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1717 (с) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1446 (плечо, с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1378 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1232 (с) и 1209 (оч. с) (три $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (с), 1020 (плечо, с) и 987 (оч. с) (оба $\delta_{\text{C=C}}$), 950 (ср), 819 (ср), 792 (ср), 764 (ср), 728 (сл), 695 (сл), 660 (оч. сл), 463 (сл) см⁻¹.



ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 500 МГц): 14.01 (с, 1H, C⁶OH); 13.33 (с, 1H, C¹¹OH); 8.06 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.6, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.2, C²H); 7.42 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 8.4, C³H); 5.79 (уш. с, 2H, C¹⁷H, C¹⁸H); 5.58 (уш. с, 1H, OH); 5.33 (уш. с, 1H, C¹'H); 4.78 (уш. с, 2H, OH, C⁷H); 4.11 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C⁵H); 3.66 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.57 и 3.42 (д, по 2H, ³*J*_{HH} = 9.7, C¹⁶H₂, C¹⁹H₂); 3.25 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 18.9, ⁴*J*_{HH} = 1.9, C¹⁰H_{eq}); 2.99 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 18.8, C¹⁰H_{ax}); 2.75–2.73 (м, 1H, C³H); 2.44 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.40 (д, 1H, ²*J*_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 14.8, ³*J*_{HH} = 4.0, C⁸H_{ax}); 1.93 (дт, 1H, ²*J*_{HH} = 13.1, ³*J*_{HH} = 4.1, C²H_{eq}); 1.81 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 13.2, ³*J*_{HH} = 4.6, C²H_{ax}); 1.41 (д, 3H, ³*J*_{HH} = 6.6, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 126 МГц): 211.79 (C¹³); 187.16, 186.75 (C⁵, C¹²); 161.08 (C⁴); 156.55 (C⁶); 155.97 (C¹¹); 135.73 (C²); 135.59, 134.46, 134.39 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 127.05 (C¹⁷, C¹⁸); 120.99 (C^{4a}); 119.82, 118.38 (C¹, C³); 111.46, 111.29 (C^{5a}, C^{12a}); 100.85 (C¹); 76.77 (C⁹); 69.86, 67.52 (C⁷, C⁵); 66.53 (C⁴); 58.65 (C³); 56.70 (C¹⁵); 56.42 (C¹⁶, C¹⁹); 34.91, 33.39, 29.35 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.80 (C¹⁴); 17.04 (C⁶). HRMS (ESI) *m/z* найдено 580.2172; вычислено для C₃₁H₃₃NO₁₀ 580.2177 (M + H⁺).

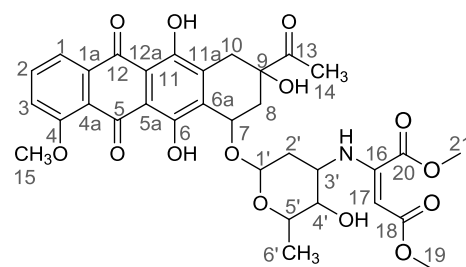
3.3.6 Реакция Аза-Михаэля (соединения 22a–d)

К раствору 0.11 г (0.2 ммоль) свежеполученного свободного основания

даунорубицина в 5 мл CH_3OH (**22a**, **22c**, **22d**) или $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (**22b**) прибавили 0.5 ммоль необходимого алкена **21c**, **21d** или алкина **21a**, **21b** и перемешивали при RT в течение 20-28 ч. Прохождение реакции контролировали по ТСХ ($\text{CHCl}_3:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_3(\text{водн}) = 85:14:1$). По завершению реакции растворитель упаривали, продукты **22a-d** выделяли хроматографически [173].

Диметил-2-[(6-[(*1S,3S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S,3S,4S,6R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]фумарат (22a**). Ярко-красный порошок [173],**

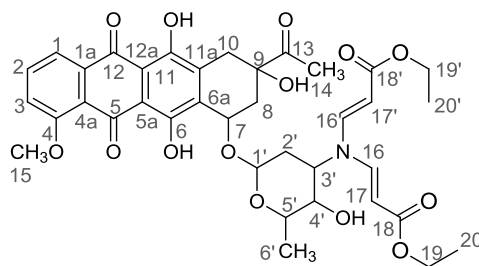
выход 0.08 г (71%). ИК (KBr) $\nu = 3483$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3319 (уш., ср) (ν_{NH}), 2978 (плечо, ср), 2947 (ср) и 2845 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 1745 (с) и 1719 (с) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1668 (с), 1619 (с) и 1578 (с) (три $\nu_{\text{C=C}}$), 1434 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1286 (оч. с), 1252 (оч. с) и 1209 (оч. с) (три $\nu_{\text{C-O}}$),



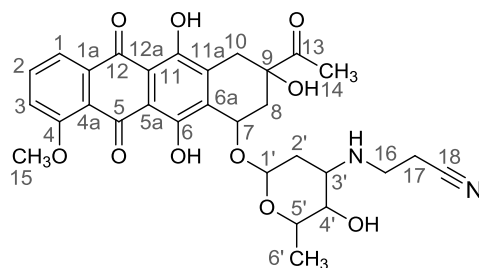
1107 (с), 1033 (плечо, с), 1019 (с) и 991 (с) (три $\delta_{\text{C=C}}$), 820 (ср), 775 (ср), 462 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.97 (с, 1H, C^6OH); 13.24 (с, 1H, C^{11}OH); 8.46 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 5.0$, C^{17}H); 8.01 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$, C^1H); 7.79 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, C^2H); 7.40 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 5.55 (уш. с, 1H, OH); 5.26 (уш. с, 1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 4.45 (уш. с, 2H, OH, C^7H); 4.34–4.30 (м, 1H, $\text{C}^{5'}\text{H}$); 4.08 (с, 3H, C^{15}H_3); 3.83–3.70 (м, 2H, $\text{C}^{4'}\text{H}$, $\text{C}^{3'}\text{H}$); 3.66 (с, 6H, C^{19}H_3 , C^{21}H_3); 3.20 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.93 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$); 2.41 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.32 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.17 (уш. с, 1H, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 2.03–1.98 и 1.88–1.82 (м, по 1H, C^2H_2); 1.43 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.11 (C^{13}); 186.85, 186.58 (C^5 , C^{12}); 170.02 (C^{18} , C^{20}); 160.93 (C^4); 156.14 (C^6); 155.47 (C^{11}); 142.38 (C^{16}); 135.65 (C^2); 135.25, 133.93, 133.59 (C^{1a} , C^{6a} , C^{11a}); 120.64 (C^{4a}); 119.63, 118.36 (C^1 , C^3); 111.36, 111.21 (C^{5a} , C^{12a}); 100.17 ($\text{C}^{1'}$); 90.56 (C^{17}); 76.44 (C^9); 70.11, 65.46 (C^7 , $\text{C}^{5'}$, $\text{C}^{4'}$); 56.53 (C^{15}); 50.87 ($\text{C}^{3'}$); 43.00 (C^{19} , C^{21}); 34.87, 33.08, 32.23 (C^8 , C^{10} , $\text{C}^{2'}$); 24.47 (C^{14}); 15.85 (C^6). HRMS (ESI) m/z найдено 670.2125; вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{NO}_{14}$ 670.2130 ($\text{M} + \text{H}^+$).

(2E)-Этил-3-[(6-[(*1S,3S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S,3S,4S,6R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)(2*E*)-3-этокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)амино]акрилат (22b**). Красный порошок [173], выход 0.06 г (50%). ИК (KBr) $\nu = 3483$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2979 (плечо, ср), 2936 (ср) и 2845 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 1715 (с) и 1663 (с) (оба $\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1588 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1414 (с) и 1380 (с) (оба δ_{OH}), 1287 (оч. с) и 1209**

(оч. с) (оба $\nu_{C=O}$), 1115 (с), 1033 (плечо, с), 1016 (с) и 990 (с) (три $\delta_{C=C}$), 850 (ср), 792 (ср), 764 (ср), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 14.01 (с, 1H, C^6OH); 13.28 (с, 1H, C^{11}OH); 8.03 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.80 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, C^2H); 7.41 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.5$, C^3H); 7.20 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 13.6$, C^{16}H , $\text{C}^{16'}\text{H}$); 5.96 (д, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 15.6$, C^{17}H , $\text{C}^{17'}\text{H}$); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.28 (уш. с, 1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 4.43 (уш. с, 2H, OH, C^7H); 4.13 (к, 4H, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, C^{19}H_2 , $\text{C}^{19'}\text{H}_2$); 4.09 (уш. с, 4H, $\text{C}^{5'}\text{H}$, C^{15}H_3); 3.71 (уш. с, 1H, C^4H); 3.25 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.93 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $^3J_{\text{HH}} = 5.5$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$); 2.45–2.43 (м, 4H, C^{14}H_3 , C^3H); 2.35 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.9$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.18 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 2.05 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 11.2$, $^3J_{\text{HH}} = 3.5$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{eq}}$); 1.88 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.5$, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$); 1.33 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$, C^6H_3); 1.38–1.27 и 1.26–1.21 (м, по 3H, C^{20}H_3 , $\text{C}^{20'}\text{H}_3$). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.40 (C^{13}); 186.93, 186.62 (C^5 , C^{12}); 168.61 (C^{18} , $\text{C}^{18'}$); 160.94 (C^4); 156.20 (C^6); 155.58 (C^{11}); 143.01 (C^{16} , $\text{C}^{16'}$); 135.66 (C^2); 135.31, 133.99, 133.68 (C^{1a} , C^{6a} , C^{11a}); 120.63 (C^{4a}); 119.67, 118.33 (C^1 , C^3); 111.26, 111.12 (C^{5a} , C^{12a}); 108.14 (C^{17} , $\text{C}^{17'}$); 100.45 ($\text{C}^{1'}$); 76.58 (C^9); 70.19, 69.81, 66.90 (C^7 , $\text{C}^{5'}$, C^4); 59.78 и 59.47 (C^{19} , $\text{C}^{19'}$); 56.54 (C^{15}); 55.06 (C^3); 34.85, 33.15, 31.28 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.62 (C^{14}); 16.55 (C^6); 14.31 (C^{20} , $\text{C}^{20'}$). HRMS (ESI) m/z найдено 724.2595, 746.2417; вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{NO}_{14}$ 724.2600 ($\text{M} + \text{H}^+$), 746.2419 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

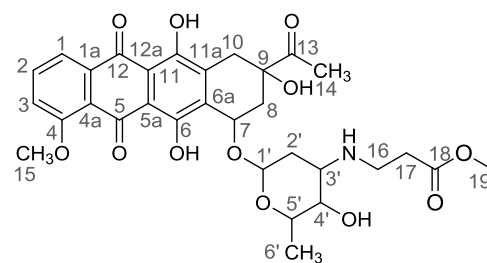


3-[(6-[(1*S*,3*S*)-3-Ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]пропанонитрил (22с). Красный порошок [173], выход 0.09 г (85%). ИК (KBr) $\nu = 3475$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2967 (плечо, ср), 2935 (ср) и 2844 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 2248 (сл) ($\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$), 1706 (с) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1577 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1414 (с) и 1353 (с) (оба δ_{OH}), 1292 (оч. с), 1262 (с), 1228 (плечо, с), 1210 (оч. с) и 1192 (плечо, с) (пять $\nu_{\text{C-O}}$), 1114 (с), 1018 (плечо, с) и 982 (оч. с) (оба $\delta_{\text{C=C}}$), 839 (ср), 792 (ср), 765 (ср), 731 (ср), 463 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 14.01 (с, 1H, C^6OH); 13.31 (с, 1H, C^{11}OH); 8.05 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.6$, C^1H); 7.81 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, C^2H); 7.42 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, C^3H); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.31 (уш. с, 1H, $\text{C}^{1'}\text{H}$); 4.64 (уш. с, 1H, OH); 4.11 (уш. с, 5H, C^{15}H_3 , C^7H , $\text{C}^{5'}\text{H}$); 3.64 (уш. с, 1H, C^4H); 3.25 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.9$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{eq}}$); 2.97 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.8$, $\text{C}^{10}\text{H}_{\text{ax}}$); 2.95–2.92 (м, 3H, C^3H , C^{16}H_2); 2.52 (т, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 6.6$, C^{17}H_2); 2.44 (с, 3H,



C¹⁴H₃); 2.38 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.14 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.0, C⁸H_{ax}); 1.84–1.73 (м, 2H, C^{2'}H₂); 1.38 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.6, C^{6'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.57 (C¹³); 186.72, 186.39 (C⁵, C¹²); 160.83 (C⁴); 156.22 (C⁶); 155.56 (C¹¹); 135.57 (C²); 135.21, 134.14, 133.98 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 120.59 (C^{4a}); 119.60, 118.21 (C¹, C³); 118.27 (C¹⁸); 111.17, 111.03 (C^{5a}, C^{12a}); 100.74 (C^{1'}); 76.66 (C⁹); 69.84, 67.23 (C⁷, C^{5'}); 66.59 (C^{4'}); 56.49 (C¹⁵); 52.17 (C^{3'}); 41.33 (C¹⁶); 34.71, 33.06, 30.12 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.64 (C¹⁴); 19.07 (C¹⁷); 16.89 (C^{6'}). HRMS (ESI) m/z найдено 581.2128, 603.1947, 619.1683; вычислено для C₃₀H₃₂N₂O₁₀ 581.2130 (M + H⁺), 603.1949 (M + Na⁺), 619.1689 (M + K⁺).

Метил-3-[(6-[(1*S*,3*S*)-3-ацетил-3,5,12-тригидрокси-10-метокси-6,11-диоксо-1,2,3,4,6,11-гексагидротетрацен-1-ил]окси)-(2*S*,3*S*,4*S*,6*R*)-3-гидрокси-2-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино]пропаноат (22d). Красный порошок [173], выход 0.10 г (67%). ИК (KBr) ν = 3475 (уш., ср) (ν_{OH}), 2971 (плечо, ср), 2935 (ср) и 2845 (плечо, ср) (три ν_{CH}), 1734 (с) и 1718 (с) (оба ν_{C=O}), 1618 (с) и 1578 (с) (оба ν_{C=C}), 1414 (с) и 1352 (с) (оба δ_{OH}), 1287 (оч. с), 1232 (с) и 1209 (оч. с) (три ν_{C-O}), 1120 (с), 1007 (плечо, с) и 983



(оч. с) (оба δ_{C=C}), 817 (ср), 793 (ср), 764 (ср), 464 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 14.00 (с, 1H, C⁶OH); 13.33 (с, 1H, C¹¹OH); 8.06 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.4, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C²H); 7.42 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.3, C³H); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.31 (уш. с, 1H, C^{1'}H); 4.71 (уш. с, 2H, OH, C⁷H); 4.11–4.07 (м, 4H, C¹⁵H₃, C^{5'}H); 3.71 (уш. с, 1H, C^{4'}H); 3.68 (с, 3H, C¹⁹H₃); 3.25 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H_{eq}); 3.02–2.90 (м, 4H, C¹⁰H_{ax}, C^{3'}H, C¹⁶H₂); 2.55 (уш. с, 2H, C¹⁷H₂); 2.45 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.38 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.9, C⁸H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.0, C⁸H_{ax}); 1.83 (дд, 1H, ²J_{HH} = 12.9, ³J_{HH} = 3.8, C^{2'}H_{eq}); 1.71 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.4, ³J_{HH} = 4.3, C^{2'}H_{ax}); 1.39 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.5, C^{6'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.69 (C¹³); 186.59, 186.27 (C⁵, C¹²); 172.81 (C¹⁸); 160.77 (C⁴); 156.20 (C⁶); 155.54 (C¹¹); 135.48 (C²); 135.16, 134.16, 134.09 (C^{1a}, C^{6a}, C^{11a}); 120.54 (C^{4a}); 119.54, 118.22 (C¹, C³); 111.07, 110.92 (C^{5a}, C^{12a}); 100.85 (C^{1'}); 76.60 (C⁹); 69.72, 66.44 (C⁷, C^{5'}, C^{4'}); 56.45 (C¹⁵); 52.12 (C^{3'}); 51.53 (C¹⁹); 40.79 (C¹⁶); 34.66, 34.38, 33.02, 30.07 (C⁸, C¹⁰, C¹⁷, C^{2'}); 24.64 (C¹⁴); 16.96 (C^{6'}). HRMS (ESI) m/z найдено 614.2230; вычислено для C₃₁H₃₅NO₁₂ 614.2232 (M + H⁺).

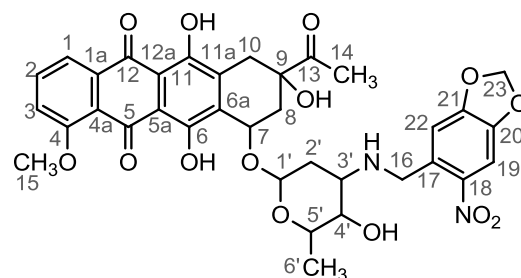
3.3.7 Восстановительное аминирование (соединения 24a–n)

Смесь 8.0 ммоль соответствующего альдегида **10a–n** и 0.23 г (0.4 ммоль)

гидрохлорида даунорубицина в 9 мл смеси $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$ (3:1) перемешивали в течение 30 мин при RT в темноте. Затем добавили 0.08 г (1.2 ммоль) NaCNBH_3 и полученную реакцию смесь перемешивали еще 30 мин, после чего добавили 5 мл воды и экстрагировали CHCl_3 (3×10 мл). Органический слой промывали 15 мл воды, водный слой экстрагировали 15 мл CHCl_3 . Объединенные органические экстракты сушили Na_2SO_4 , фильтровали, растворитель упаривали. Целевые продукты **24a-n** выделяли хроматографически [199].

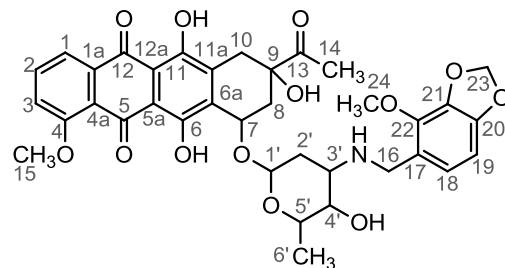
(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-(((2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((6-нитробензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24a). Ярко-алый порошок [157],

выход 0.14 г (82%). ИК (KBr) $\nu = 3488$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2972 (плечо, ср), 2932 (ср) и 2848 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 2252 (оч. сл), 2098 (оч. сл), 1717 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1522 (с), 1506 (ср), 1483 (с), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1352 (ср), 1285 (оч. с), 1259 (с), 1232 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (с), 1083 (ср), 1069 (ср), 1035 (с), 988 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 875 (сл), 817 (сл), 764 (сл), 733 (сл), 697 (оч. сл), 467 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., *J*, Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.89 (уш. с, 2H, C^6OH , C^{11}OH); 7.96 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$, C^1H); 7.77 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, C^2H); 7.39 (уш. с, 2H, C^3H , C^{22}H); 6.96 (с, 1H, C^{19}H); 6.03 (с, 2H, C^{23}H_2); 5.51 (уш. с, 1H, OH); 5.24 (уш. с, 1H, C^1H); 4.62 (уш. с, 1H, OH); 4.07 (уш. с, 4H, C^{15}H_3 , $\text{C}^{5'}\text{H}$); 3.92 (дд, 2H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4$, C^{16}H_2); 3.73 (уш. с, 2H, C^7H_2 , $\text{C}^{4'}\text{H}$); 3.16 и 2.84 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 18.6$, C^{10}H_2); 2.94 (уш. с, 1H, C^3H); 2.44 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.39–2.36 и 2.12–2.03 (м по 1H, C^8H_2); 1.80 (уш. с, 2H, C^2H_2); 1.41 (уш. с, 3H, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.77 (C^{13}); 186.58, 186.24 (C^5 , C^{12}); 160.73 (C^4); 156.18, 155.46 (C^6 , C^{11}); 151.86 (C^{18}); 146.78, 142.25 (C^{20} , C^{21}); 135.53 (C^2); 135.11 (C^{1a}); 134.11, 134.03 (C^{6a} , C^{11a}); 132.50 (C^{17}); 120.46 (C^{4a}); 119.55, 118.20 (C^1 , C^3); 111.08, 110.90 (C^{5a} , C^{12a}); 109.66, 105.52 (C^{19} , C^{22}); 102.79 (C^{23}); 100.99 ($\text{C}^{1'}$); 76.59 (C^9); 69.84, 67.05, 66.66 (C^7 , $\text{C}^{4'}$, $\text{C}^{5'}$); 56.43 (C^{15}); 52.23 ($\text{C}^{3'}$); 47.40 (C^{16}); 34.72, 32.98, 30.26 (C^8 , C^{10} , $\text{C}^{2'}$); 24.68 (C^{14}); 16.96 (C^6). Найдено, %: С, 54.73; Н, 4.79; N, 3.89. Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_{14} \cdot 0.6\text{CHCl}_3$, %: С, 54.94; Н, 4.48; N, 3.60.



ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24b). Темно-красный

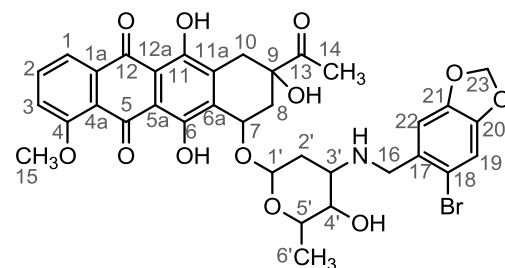
порошок, выход 0.19 г (78%). ИК (KBr) $\nu = 3476$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2972 (плечо, ср), 2935 (ср) и 2845 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1716 (с) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1469 (с), 1446 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1352



(ср), 1286 (оч. с), 1260 (с), 1232 (с) и 1210 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1122 (с), 1068 (плечо, ср) и 1036 (оч. с), 984 (с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 875 (сл), 793 (ср), 764 (сл), 730 (сл), 465 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.96 (уш. с, 1H, C^6OH); 13.21 (уш. с, 1H, C^{11}OH); 8.05 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.3$, C^1H); 7.81 (т, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^2H); 7.42 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.3$, C^3H); 6.66 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, C^{19}H); 6.44 (д, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, C^{18}H); 5.90 (с, 2H, C^{23}H_2); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.32 (уш. с, 1H, C^1H); 4.73 (уш. с, 1H, OH); 4.11 (уш. с, 4H, C^{35}H_3 , C^5H); 4.00 (с, 3H, C^{24}H_3); 3.92 (уш. с, 1H, C^7H); 3.75–3.72 (м, 2H, C^4H , $\text{C}^{16}\text{H}_{\text{eq}}$); 3.61 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$, $\text{C}^{16}\text{H}_{\text{ax}}$); 3.25 и 2.99 (д, по 1H, $^2J_{\text{HH}} = 19.9$, C^{10}H_2); 2.98–2.95 (м, 1H, C^3H); 2.46 (с, 3H, C^{14}H_3); 2.40 (д, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 15.7$, $\text{C}^8\text{H}_{\text{eq}}$); 2.14–2.10 (м, 1H, $\text{C}^8\text{H}_{\text{ax}}$); 1.83 (дт, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ex}}$); 1.64 (дд, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$, $\text{C}^2\text{H}_{\text{ax}}$); 1.42 (д, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.5$, C^6H_3). ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, δ , м. д. (CDCl_3 , 100 МГц): 211.76 (C^{13}); 186.39, 186.04 (C^5 , C^{12}); 160.64 (C^4); 156.09, 155.37 (C^6 , C^{11}); 148.66, 141.46 (C^{20} , C^{21}); 135.73 (C^{22}); 135.42 (C^2); 135.98 (C^{1a}); 134.09, 134.01 (C^{6a} , C^{11a}); 123.87 (C^{17}); 122.44 (C^{18}); 120.33 (C^{4a}); 119.43, 118.13 (C^1 , C^3); 110.90, 110.75 (C^{5a} , C^{12a}); 101.92 (C^{19}); 100.83 ($\text{C}^{1'}$); 100.62 (C^{23}); 76.58 (C^9); 69.62, 66.31, 66.17 (C^7 , C^4 , C^5); 59.29 (C^{24}); 56.37 (C^{15}); 51.31 (C^3); 44.98 (C^{16}); 34.62, 32.89, 29.99 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.61 (C^{14}); 16.96 (C^6). HRMS (ESI) m/z найдено 692.2337; вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{37}\text{NO}_{13}$ 692.2338 ($\text{M} + \text{H}^+$).

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-(((2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((6-бромбензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24c). Ярко-красный порошок [157],

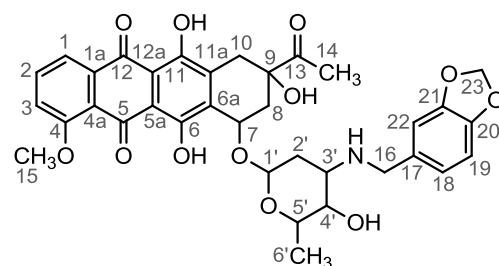
выход 0.10 г (62%). ИК (KBr) $\nu = 3482$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2972 (плечо, ср), 2933 (ср), 2901 (плечо, ср) и 2843 (сл) (четыре ν_{CH}), 2250 (оч. сл), 1716 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1478 (с), 1446 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1232 (с), 1209 (с) ($\nu_{\text{C-O}}$),



1120 (с), 1084 (ср), 1069 (ср), 1035 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 934 (ср), 820 (ср), 792 (ср), 764 (сл), 732 (сл), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР ^1H , δ , м. д., J , Гц (CDCl_3 , 400 МГц): 13.84 (уш. с, 2H,

C⁶OH, C¹¹OH); 7.92 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.0, C¹H); 7.73 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.2, C²H); 7.35 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.4, C³H); 6.83 (уш. с, 1H, C¹⁹H); 6.74 (уш. с, 1H, C²²H); 5.85 (с, 2H, C²³H₂); 5.49 (уш. с, 1H, OH); 5.20 (уш. с, 1H, C¹H); 4.63 (уш. с, 1H, OH); 4.05 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C⁵H); 3.70 (уш. с, 3H, C⁷H, C⁴H, C¹⁶H_{eq}); 3.62 (д, 1H, ²J_{HH} = 13.2, C¹⁶H_{ax}); 3.11 и 2.78 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H₂); 2.92 (д, 1H, ³J_{HH} = 10.2, C³H); 2.43 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.36 и 2.07 (д, по 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H₂); 1.81 (дт, 1H, ²J_{HH} = 13.3, ³J_{HH} = 4.1, C²H_{eq}); 1.72 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.3, ³J_{HH} = 4.8, C²H_{ax}); 1.39 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.74 (C¹³); 186.43, 186.09 (C⁵, C¹²); 160.69 (C⁴); 156.14, 155.40 (C⁶, C¹¹); 147.31, 147.16 (C²⁰, C²¹); 135.47 (C²); 135.04 (C^{1a}); 134.11, 134.00 (C^{6a}, C^{11a}); 131.42 (C¹⁷); 120.39 (C^{4a}); 119.49, 118.16 (C¹, C³); 114.07 (C¹⁸); 112.52, 109.81 (C¹⁹, C²²); 110.97, 110.82 (C^{5a}, C^{12a}); 101.56 (C²³); 100.90 (C¹); 76.61 (C⁹); 69.76, 66.67, 66.46 (C⁷, C⁴, C⁵); 56.40 (C¹⁵); 51.91 (C³); 49.82 (C¹⁶); 34.68, 32.93, 30.09 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.66 (C¹⁴); 16.99 (C⁶). Найдено, %: С, 51.58; Н, 4.53; N, 1.85. Вычислено для C₃₅H₃₄BrNO₁₂·0.75CHCl₃, %: С, 51.73; Н, 4.22; N, 1.69.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-((2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((бензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24d). Темно-красный порошок [198, 203], выход 0.04 г (32%). ИК (KBr) $\nu = 3481$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2973 (плечо, ср), 2934 (ср), 2899 (плечо, ср) и 2842 (сл) (четыре ν_{CH}), 1716 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1504 (ср), 1490 (ср), 1445 (с), 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1378 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1234 (с)

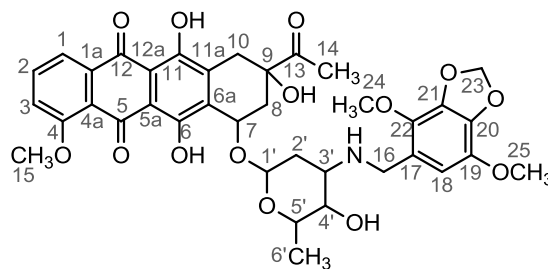


и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1121 (с), 1069 (ср), 1036 (с), 988 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 941 (ср), 812 (сл), 764 (сл), 465 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ, м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 14.00 (уш. с, 2H, C⁶OH, C¹¹OH); 8.06 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.6, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C²H); 7.42 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C³H); 6.78 (с, 1H, C²²H); 6.72 и 6.71 (д, по 1H, ³J_{HH} = 8.0, C¹⁸H, C¹⁹H); 5.93 (с, 2H, C²³H₂); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.32 (уш. с, 1H, C¹H); 4.71 (уш. с, 1H, OH); 4.11 (с, 3H, C¹⁵H₃, C⁷H, C⁵H); 3.75–3.60 (м, 2H, C¹⁶H₂); 3.51 (уш. с, 1H, C⁴H); 3.25 и 2.99 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H₂); 2.97–2.93 (м, 1H, C³H); 2.45 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.39 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.13 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.7, ³J_{HH} = 3.8, C⁸H_{ax}); 1.82 (дт, 1H, ²J_{HH} = 13.1, ³J_{HH} = 3.8, C²H_{eq}); 1.70 (дд, 1H, ²J_{HH} = 12.9, ³J_{HH} = 4.3, C²H_{ax}); 1.40 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.8, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.71 (C¹³); 186.64, 186.29 (C⁵, C¹²); 160.78 (C⁴); 156.20, 155.55 (C⁶, C¹¹); 147.54, 147.48 (C²⁰, C²¹); 135.50 (C²); 135.18 (C^{1a}); 134.21, 134.07 (C^{6a}, C^{11a}); 133.41 (C¹⁷); 120.96

(C¹⁸); 120.55 (C^{4a}); 119.55, 118.20 (C¹, C³); 111.09, 110.94 (C^{5a}, C^{12a}); 108.36, 107.98 (C¹⁹, C²²); 100.82 (C^{1'}); 100.75 (C²³); 76.59 (C⁹); 69.66, 66.70, 66.47 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 56.45 (C¹⁵); 52.22 (C^{3'}); 50.03 (C¹⁶); 34.68, 33.05, 30.15 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.64 (C¹⁴); 16.96 (C^{6'}). Найдено, %: С, 58.34; Н, 4.84; N, 1.97. Вычислено для C₃₅H₃₅NO₁₂·3H₂O, %: С, 58.74; Н, 5.77; N, 1.96.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((4,7-диметоксибензо[*d*][1,3]диоксол-5-илметил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24e). Темно-красный

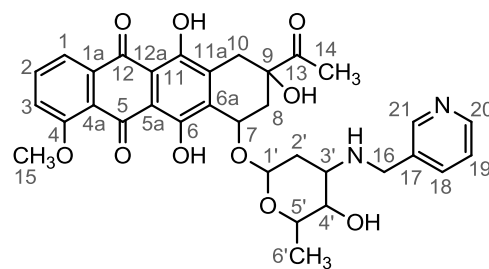
порошок [198, 203], выход 0.05 г (34%). ИК (KBr) $\nu = 3475$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2934 (ср) и 2845 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 1716 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1501 (ср), 1447 (с), 1431 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1378 (ср), 1352 (ср), 1287 (оч. с), 1232 (с) и



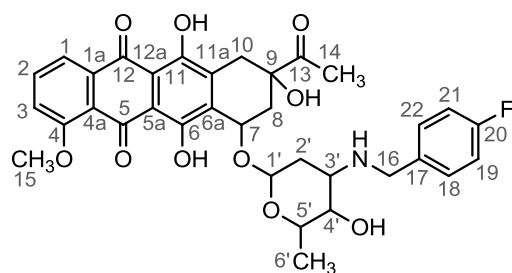
1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1127 (с), 1067 (с) и 1049 (плечо, с), 987 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 951 (ср), 819 (сл), 764 (сл), 696 (оч. сл), 465 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ , м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 14.00 (уш. с, 1H, C⁶OH, C¹¹OH); 8.06 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C¹H); 7.81 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C²H); 7.42 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C³H); 6.37 (с, 1H, C¹⁸H); 5.94 (с, 2H, C²³H₂); 5.54 (уш. с, 1H, OH); 5.33 (уш. с, 1H, C^{1'}H); 4.73 (уш. с, 2H, OH, C⁷H); 4.11 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C^{5'}H); 3.91 и 3.82 (с, по 3H, C²⁴H₃, C²⁵H₃); 3.73 (уш. с, 1H, C^{4'}H); 3.72 и 3.61 (д, по 1H, ²J_{HH} = 12.0, C¹⁶H₂); 3.25 и 3.00 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H₂); 2.93 (уш. с, 1H, C^{3'}H); 2.45 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.40 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H_{eq}); 2.12 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.7, ³J_{HH} = 4.1, C⁸H_{ax}); 1.82 (дт, 1H, ²J_{HH} = 13.1, ³J_{HH} = 4.1, C^{2'}H_{eq}); 1.64 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.1, ³J_{HH} = 4.7, C^{2'}H_{ax}); 1.42 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.5, C^{6'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.73 (C¹³); 187.01, 186.65 (C⁵, C¹²); 160.97 (C⁴); 156.35, 155.85 (C⁶, C¹¹); 138.66, 138.05 (C²⁰, C²¹); 136.40, 136.19 (C¹⁹, C²²); 135.59 (C²); 135.49 (C^{1a}); 134.36, 134.26 (C^{6a}, C^{11a}); 124.23 (C¹⁷); 120.90 (C^{4a}); 119.70, 118.28 (C¹, C³); 111.35, 111.19 (C^{5a}, C^{12a}); 108.52 (C¹⁸); 101.51 (C²³); 100.83 (C^{1'}); 76.78 (C⁹); 69.65, 66.50 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 59.88 (C¹⁵); 56.81, 56.58 (C²⁴, C²⁵); 51.72 (C^{3'}); 45.27 (C¹⁶); 34.84, 33.31, 30.19 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.66 (C¹⁴); 17.04 (C^{6'}). Найдено, %: С, 52.44; Н, 5.91; N, 3.00. Вычислено для C₃₇H₃₉NO₁₄·7H₂O, %: С, 52.42; Н, 6.30; N, 1.65.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((пиридин-3-илметил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24f). Красный порошок [199], выход 0.11 г (41%). ИК (KBr) $\nu = 3401$ (уш., с) (ν_{OH}), 3060 (уш. с) (ν_{NH}), 2937 (с) и 2777 (с) (оба ν_{CH}), 2079 (сл), 1711

(ср) ($\nu_{C=O}$), 1615 (с) и 1577 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1471 (с), 1444 (плечо, с) и 1415 (с) (оба δ_{OH}), 1380 (с), 1354 (ср), 1285 (с), 1232 (плечо, с) и 1211 (с) (оба ν_{C-O}), 1168 (ср), 1121 (с), 1084 (ср), 1066 (плечо, ср) и 1047 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 919 (ср), 795 (уш. ср), 764 (ср), 682 (ср), 622 (ср), 472 (ср) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 14.07 (с, 1H, C^6OH); 13.31 (с, 1H, $C^{11}OH$); 8.75 (с, 1H, $C^{21}H$); 8.06 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^1H); 7.89 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, $C^{20}H$); 7.82 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^2H); 7.67 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.2$, $C^{18}H$); 7.43 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^3H); 7.39 (т, 1H, $^3J_{HH} = 7.2$, $C^{19}H$); 5.67 (уш. с, 1H, OH); 5.31 (уш. с, 2H, C^1H , C^7H); 4.42 (уш. с, 1H, C^4H); 4.36 (к, 1H, $^3J_{HH} = 4.8$, C^5H); 4.13 (с, 3H, $C^{15}H_3$); 3.69 и 3.56 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 13.0$, $C^{16}H_2$); 3.51 (уш. с, 1H, C^3H); 3.22 и 2.96 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 20.0$, $C^{10}H_2$); 2.43 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.38 и 2.14 (по 1H $^2J_{HH} = 14.8$, C^8H_2); 1.89–1.75 (м, 2H, C^2H_2); 1.38 (д, 3H, $^3J_{HH} = 5.6$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. (D_2O , 100 МГц): 214.99 (C^{13}); 186.65; 184.95 (C^5 , C^{12}); 160.14 (C^4); 155.58, 153.85 (C^6 , C^{11}); 148.10 (C^{20}); 144.73 (C^{21}); 142.81 (C^{18}); 142.14 (C^{17}); 140.90 (C^2); 139.12 (C^3); 132.32 (C^{1a}); 131.12 (C^{6a} , C^{11a}); 127.76 (C^1); 127.25 (C^{19}); 119.49 (C^{4a}); 110.23, 110.14 (C^{5a} , C^{12a}); 100.25 (C^1); 75.81 (C^9); 71.27 (C^7 , C^4); 65.81 (C^5); 64.52 (C^{16}); 54.25 (C^{15}); 44.16 (C^3); 29.68, 27.16, 26.53 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.24 (C^{14}); 15.57 (C^6). Найдено, %: С, 54.66; Н, 5.43; N, 4.74. Вычислено для $C_{33}H_{34}N_2O_{10} \cdot CHCl_3$, %: С, 55.33; Н, 4.78; N, 3.80.



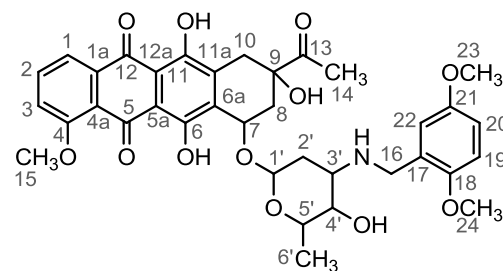
(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((4-фторбензил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24g). Красный порошок [199], выход 0.12 г (45%). ИК (KBr) $\nu = 3384$ (уш., ср) (ν_{OH}), 3072 (уш., ср) (ν_{NH}), 2974 (плечо, сл), 2935 (ср) и 2844 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1714 (уш., с) ($\nu_{C=O}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1515 (ср), 1446 (с) и 1415 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1353 (ср), 1286 (оч. с), 1229 (с) и 1210 (с) (оба ν_{C-O}), 1165 (ср), 1120 (ср), 1085 (плечо, ср) и 1068 (ср), 1036 (с), 990 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 837 (ср), 793 (ср), 764 (сл), 559 (оч. сл), 503 (оч. сл), 464 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.97 (уш. с, 2H, C^6OH , $C^{11}OH$); 8.03 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$, C^1H); 7.80 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^2H); 7.40 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^3H); 7.25 (дд, 2H, $^3J_{HH} = 8.0$, $^4J_{HF} = 2.8$, $C^{18}H$, $C^{22}H$); 6.98 (дд, 2H, $^3J_{HH} = ^3J_{HF} = 8.0$, $C^{19}H$, $C^{21}H$); 5.53 (уш. с, 1H, OH); 5.29 (уш. с, 1H, C^1H); 4.66 (уш. с, 1H, OH); 4.10 (уш. с, 5H, $C^{15}H_3$, C^5H , C^7H); 3.79 и 3.68 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 12.0$, $C^{16}H_2$); 3.69



(уш. с, 1H, C⁴H); 3.21 и 2.93 (д, по 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H₂); 2.99 (уш. с, 1H, C³H); 2.44 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.37 и 2.11 (д, по 1H, ²J_{HH} = 14.8, C⁸H₂); 1.85–1.69 (м, 2H, C²H₂); 1.38 (д, 3H, ³J_{HH} = 5.6, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 100 МГц): 211.94 (C¹³); 186.82, 186.49 (C⁵, C¹²); 160.91 (C⁴); 156.15, 155.82 (C⁶, C¹¹); 135.66 (C²); 135.28 (д, ⁴J_{CF} = 7.0, C¹⁷); 135.12 (д, ¹J_{CF} = 156.0, C²⁰); 133.72 (C^{1a}); 133.51 (C^{6a}, C^{11a}); 132.76 (д, ²J_{CF} = 10.0, C¹⁹, C²¹); 132.61 (д, ³J_{CF} = 8.0, C¹⁸, C²²); 120.62 (C^{4a}); 119.65, 118.30 (C¹, C³); 111.22, 111.10 (C^{5a}, C^{12a}); 97.50 (C¹); 76.33 (C⁹); 69.30 (C⁷); 67.50, 66.00 (C⁴, C⁵); 61.75 (C¹⁶); 52.77 (C¹⁵); 47.50 (C³); 35.20, 32.99, 29.70 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.52 (C¹⁴); 16.58 (C⁶). ЯМР ¹⁹F{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 376 МГц): –115.20. Найдено, %: С, 57.19; Н, 5.43; N, 1.96. Вычислено для C₃₄H₃₄FNO₁₀·4H₂O, %: С, 57.70; Н, 5.98; N, 1.98.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((2,5-диметоксибензил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24*h*). Темно-красный порошок [199], выход 0.15 г (47%).

ИК (KBr) ν = 3475 (уш., ср) (ν_{OH}), 2935 (ср), 2836 (ср) (оба ν_{CH}), 1717 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1500 (с), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1230 (с), 1210 (с) (ν_{C-O}), 1122 (с), 1084 (ср), 1069 (ср), 1034 (с), 987 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 874

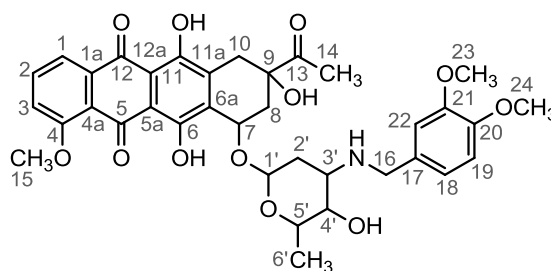


(ср), 796 (ср), 763 (сл), 464 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.95 (уш. с, 2H, C⁶OH, C¹¹OH); 8.01 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.8, C¹H); 7.89 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C²H); 7.40 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C³H); 6.80–6.72 (м, 3H, C¹⁹H, C²⁰H, C²²H); 5.52 (уш. с, 1H, OH); 5.27 (уш. с, 1H, C¹H); 4.69 (уш. с, 1H, OH); 4.09 (уш. с, 5H, C¹⁵H₃, C⁵H, C⁷H); 3.80–3.67 (м, 3H, C¹⁶H₂, C⁴H); 3.74 и 3.71 (с, по 3H, C²³H₃, C²⁴H₃); 3.20 и 2.92 (д, по 1H, ²J_{HH} = 19.0, C¹⁰H₂); 2.99(уш. с, 1H, C³H); 2.44 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.37 и 2.14 (д, по 1H, ²J_{HH} = 15.0, C⁸H₂); 1.88–1.80 и 1.69–1.66 (м, по 1H, C²H₂); 1.41 (д, 3H, ³J_{HH} = 5.6, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.77 (C¹³); 186.52, 186.19 (C⁵, C¹²); 160.73 (C⁴); 156.16, 155.49 (C⁶, C¹¹); 153.22, 151.47 (C¹⁸, C²¹); 135.44 (C²); 135.11 (C^{1a}); 134.16, 134.08 (C^{6a}, C^{11a}); 127.71 (C¹⁷); 120.47 (C^{4a}); 119.49, 118.18 (C¹, C³); 115.91 (C²²); 112.65, 111.01 (C¹⁹, C²⁰); 110.97, 110.85 (C^{5a}, C^{12a}); 100.82 (C¹); 76.61 (C⁹); 69.64 (C⁷); 66.43, 66.27 (C⁴, C⁵); 56.42 (C¹⁵); 55.46 (C²³, C²⁴); 51.71 (C³); 45.07 (C¹⁶); 34.67, 32.98, 29.88 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.63 (C¹⁴); 16.95 (C⁶). Найдено, %: С, 58.36; Н, 5.47; N, 2.01. Вычислено для C₃₆H₃₉NO₁₂·CH₂Cl₂, %: С, 58.27; Н, 5.42; N, 1.84.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-

4-((3,4-диметоксибензил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24i). Темно-красный порошок [199], выход 0.17 г (56%).

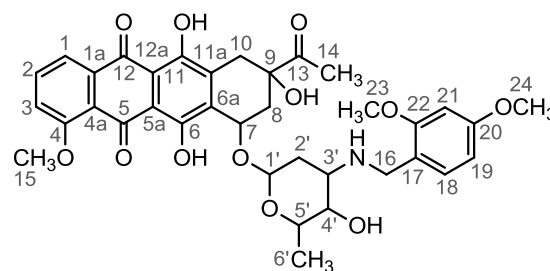
ИК (KBr) $\nu = 3469$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2968 (ср), 2935 (ср) и 2837 (ср) (три ν_{CH}), 2251 (оч. сл), 1717 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1617 (с) и 1578 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1516 (с), 1446 (с) и 1415 (с) (оба δ_{OH}), 1378 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1263 (с), 1234 (с), 1209 (с) (ν_{C-O}), 1124 (с),



1083 (ср), 1069 (ср), 1032 (с), 988 (оч. с) ($\delta_{C=C}$), 948 (ср), 875 (ср), 813 (ср), 764 (ср), 729 (сл), 465 (сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 14.02 (с, 1H, C^6OH); 13.35 (с, 1H, $C^{11}OH$); 8.07 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.8$, C^1H); 7.82 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^2H); 7.42 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^3H); 6.81 (уш. с, 3H, $C^{22}H$, $C^{18}H$, $C^{19}H$); 5.55 (уш. с, 1H, OH); 5.34 (уш. с, 1H, C^1H); 4.73 (уш. с, 1H, OH); 4.11 (уш. с, 5H, $C^{15}H_3$, C^5H , C^7H); 3.86 (уш. с, 6H, $C^{23}H_3$, $C^{24}H_3$); 3.78 и 3.64 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 12.4$, $C^{16}H_2$); 3.69 (уш. с, 1H, C^4H); 3.27 и 3.02 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 19.1$, $C^{10}H_2$); 3.02–2.98 (уш. с, 1H, C^3H); 2.45 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.40 и 2.13 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 15.2$, C^8H_2); 1.83 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 13.1$, $^3J_{HH} = 4.2$, C^2H_{eq}); 1.70 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.3$, $^3J_{HH} = 4.8$, C^2H_{ax}); 1.41 (д, 3H, $^3J_{HH} = 5.6$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 100 МГц): 211.67 (C^{13}); 186.81, 186.43 (C^5 , C^{12}); 160.85 (C^4); 156.27, 155.67 (C^6 , C^{11}); 148.84, 148.06 (C^{20} , C^{21}); 135.57 (C^2); 135.29 (C^{1a}); 134.26, 134.12 (C^{6a} , C^{11a}); 132.02 (C^{17}); 120.66 (C^{4a}); 120.62, 120.06 (C^1 , C^3); 118.24 (C^{18}); 111.19, 111.13 (C^{5a} , C^{12a}); 111.04, 110.94 (C^{19} , C^{22}); 100.83 (C^1); 76.70 (C^9); 69.72 (C^7); 66.72, 66.47 (C^4 , C^5); 56.51 (C^{15}); 55.74, 55.66 (C^{23} , C^{24}); 52.39 (C^3); 50.14 (C^{16}); 34.73, 33.15, 30.17 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.65 (C^{14}); 16.97 (C^6). Найдено, %: С, 56.00; Н, 5.10; N, 1.91. Вычислено для $C_{36}H_{39}NO_{12} \cdot 1.5CH_2Cl_2$, %: С, 55.94; Н, 5.26; N, 1.74.

(8S,10S)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-(((2R,4S,5S,6S)-5-гидрокси-6-метил-4-((2,4-диметоксибензил)амино)тетрагидро-2H-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24j). Темно-красный порошок [204], выход 0.04 г (36%).

ИК (KBr) $\nu = 3475$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2936 (ср) и 2837 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 1718 (ср) ($\nu_{C=O}$), 1615 (с) и 1587 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1507 (с), 1438 (плечо, с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1352 (ср), 1288 (оч. с), 1262 (с), 1232 (с) и 1209 (оч. с) (оба ν_{C-O}), 1157 (ср), 1127

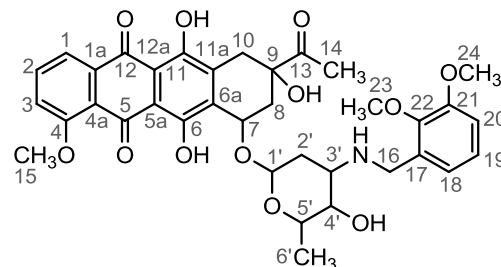


(ср), 1068 (сл), 1035 (с) и 1015 (плечо, с), 988 (с) ($\delta_{C=C}$), 830 (сл), 793 (ср), 764 (сл), 464 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.88 (уш. с, 1H, C^6OH); 13.22 (уш. с,

1H, C¹¹OH); 7.98 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C¹H); 7.75 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C²H); 7.37 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.0, C³H); 7.01 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.8, C¹⁸H); 6.35 (с, 1H, C²¹H); 6.32 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.8, C¹⁹H); 5.48 (уш. с, 1H, OH); 5.25 (уш. с, 1H, C¹H); 4.80 (уш. с, 1H, OH); 4.07 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C⁵H); 3.81–3.78 (уш. с, 2H, C⁷H, C⁴H); 3.74 (уш. с, 6H, C²³H₃, C²⁴H₃); 3.66–3.58 (м, 2H, C¹⁶H₂); 3.17 и 2.88 (д, по 1H, ²J_{HH} = 20.7, C¹⁰H₂); 2.92 (уш. с, 1H, C³H); 2.43 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.36 (д, 1H, ²J_{HH} = 14.0, C⁸H_{eq}); 2.07 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.0, ³J_{HH} = 4.0, C⁸H_{ax}); 1.92 (дт, 1H, ²J_{HH} = 13.1, ³J_{HH} = 3.8, C²H_{eq}); 1.75 (дд, 1H, ²J_{HH} = 12.9, ³J_{HH} = 4.5, C²H_{ax}); 1.40 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.97 (C¹³); 186.64, 186.38 (C⁵, C¹²); 160.79 (C⁴); 159.57 (C²⁰); 158.07 (C²¹); 156.30, 155.65 (C⁶, C¹¹); 135.45 (C²); 135.26 (C^{1a}); 134.35, 134.25 (C^{6a}, C^{11a}); 130.93 (C¹⁸); 120.66 (C^{4a}); 120.16 (C¹⁷); 119.52, 118.19 (C¹, C³); 111.09, 110.96 (C^{5a}, C^{12a}); 103.54 (C¹⁹); 101.36 (C²¹); 98.21 (C¹); 76.71 (C⁹); 69.49 (C⁷); 68.02, 66.87 (C⁴, C⁵); 56.59, 56.46 (C²³, C²⁴); 55.10 (C¹⁵); 54.99 (C³); 48.10 (C¹⁶); 34.67, 33.15, 27.81 (C⁸, C¹⁰, C²); 24.69 (C¹⁴); 17.18 (C⁶). Найдено, %: С, 60.29; Н, 5.63; N, 2.14. Вычислено для C₃₆H₃₉NO₁₂·0.33CH₂Cl₂, %: С, 60.82; Н, 5.53; N, 1.95.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-(((2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((2,3-диметоксибензил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24к). Красный порошок, выход 0.06 г (56%). ИК (КВг) ν

= 3476 (уш., ср) (ν_{OH}), 2969 (плечо, сл), 2935 (ср) и 2838 (плечо, сл) (три ν_{CH}), 1717 (ср) (ν_{C=O}), 1618 (с) и 1585 (с) (оба ν_{C=C}), 1474 (с), 1445 (с) и 1414 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1352 (ср), 1285 (оч. с), 1231 (с) и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1124 (ср), 1082 (ср), 1034 (ср), 1006

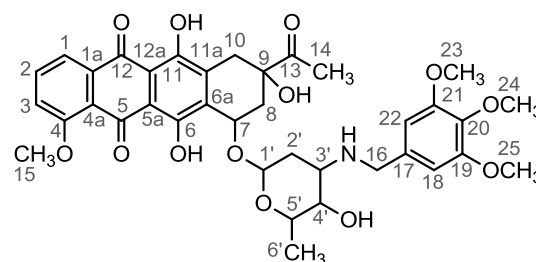


(плечо, с) и 987 (оч. с) (δ_{C=C}), 875 (ср), 818 (ср), 791 (ср), 763 (ср), 696 (оч. сл), 467 (сл) см⁻¹. ЯМР ¹H, δ, м. д., J, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.87 (уш. с, 2H, C⁶OH, C¹¹OH); 7.95 (д, 1H, ³J_{HH} = 7.4, C¹H); 7.74 (т, 1H, ³J_{HH} = 8.1, C²H); 7.35 (д, 1H, ³J_{HH} = 8.4, C³H); 6.94 (т, 1H, ³J_{HH} = 7.9, C¹⁹H); 6.80–6.76 (м, 2H, C¹⁸H, C²⁰H); 5.48 (уш. с, 1H, OH); 5.22 (уш. с, 1H, C¹H); 4.67 (уш. с, 2H, OH, C⁷H); 4.05 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C⁵H); 3.78 и 3.77 (с, по 3H, C²³H₃, C²⁴H₃); 3.74–3.65 (м, 3H, C⁴H, C¹⁶H₂); 3.12 (дд, 1H, ²J_{HH} = 18.9, ⁴J_{HH} = 2.0, C¹⁰H_{eq}); 2.82 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.8, C¹⁰H_{ax}); 2.94–2.90 (м, 1H, C³H); 2.41 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.34 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 2.6, C⁸H_{eq}); 2.09–2.03 (м, 1H, C⁸H_{ax}); 1.78 (дт, 1H, ²J_{HH} = 12.9, ³J_{HH} = 4.0, C²H_{eq}); 1.63 (дд, 1H, ²J_{HH} = 13.2, ³J_{HH} = 4.8, C²H_{ax}); 1.39 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.5, C⁶H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.96 (C¹³); 186.77, 186.44 (C⁵, C¹²); 160.91 (C⁴); 156.36, 155.71 (C⁶,

C¹¹); 152.56, 147.15 (C²², C²¹); 135.64 (C²); 135.31 (C^{1a}); 134.34, 134.27 (C^{6a}, C^{11a}); 132.98 (C¹⁷); 124.04 (C¹⁸); 121.56 (C¹⁹); 120.67 (C^{4a}); 119.68, 118.35 (C¹, C³); 111.70, 111.22, 111.07 (C^{5a}, C^{12a}, C²⁰); 100.98 (C^{1'}); 77.28 (C⁹); 69.77 (C⁷); 66.52, 66.44 (C^{4'}, C^{5'}); 60.82 (C²³); 56.62, 55.68 (C¹⁵, C²⁴); 52.07 (C^{3'}); 45.02 (C¹⁶); 34.85, 33.19, 30.22 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.86 (C¹⁴); 17.18 (C^{6'}). HRMS (ESI) m/z найдено 678.2551; вычислено для C₃₆H₃₉NO₁₂ 678.2545 (M + H⁺).

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((3,4,5-триметоксибензил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24l). Красный порошок [199], выход 0.18 г (63%).

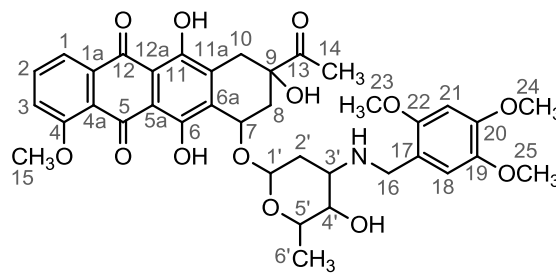
ИК (KBr) $\nu = 3481$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2969 (ср), 2936 (ср) и 2839 (ср) (три ν_{CH}), 1717 (ср) ($\nu_{\text{C=O}}$), 1617 (с) и 1588 (с) (оба $\nu_{\text{C=C}}$), 1458 (с), 1447 (плечо, с) и 1416 (с) (оба δ_{OH}), 1379 (ср), 1352 (ср), 1287 (с), 1233 (с) и 1209 (с) (оба $\nu_{\text{C-O}}$), 1127 (с), 1069 (ср), 1034 (с),



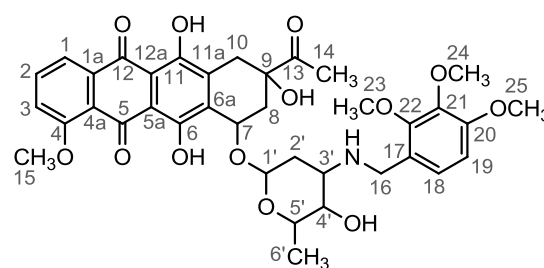
989 (оч. с) ($\delta_{\text{C=C}}$), 820 (ср), 793 (уш. ср), 764 (ср), 464 (ср) cm^{-1} . ЯМР ¹H, δ , м. д., *J*, Гц (CDCl₃, 400 МГц): 13.90 (уш. с, 2H, C⁶OH, C¹¹OH); 7.95 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.8, C¹H); 7.75 (т, 1H, ³*J*_{HH} = 8.0, C²H); 7.37 (д, 1H, ³*J*_{HH} = 7.8, C³H); 6.47 (уш. с, 2H, C¹⁸H, C²²H); 5.50 (уш. с, 1H, OH); 5.23 (уш. с, 1H, C¹H); 4.61 (уш. с, 1H, OH); 4.06 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C^{5'}H); 3.85 (уш. с, 2H, C⁷H, C^{4'}H); 3.77 (с, 9H, C²³H₃, C²⁴H₃, C²⁵H₃); 3.71 и 3.62 (д, по 1H, ²*J*_{HH} = 12.6, C¹⁶H₂); 3.11 и 2.80 (д, по 1H, ²*J*_{HH} = 18.0, C¹⁰H₂); 3.00–2.95 (м, 1H, C^{3'}H); 2.41 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.35 и 2.10 (дд, по 1H, ²*J*_{HH} = 12.0, ³*J*_{HH} = 4.2, C⁸H₂); 1.84 (дт, 1H, ²*J*_{HH} = 13.2, ³*J*_{HH} = 4.0, C^{2'}H_{eq}); 1.74 (дд, 1H, ²*J*_{HH} = 12.9, ³*J*_{HH} = 4.9, C^{2'}H_{ax}); 1.37 (д, 3H, ³*J*_{HH} = 6.5, C^{6'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ , м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.63 (C¹³); 186.67, 186.30 (C⁵, C¹²); 160.83 (C⁴); 156.22, 155.56 (C⁶, C¹¹); 153.15 (C²⁰); 135.60 (C²); 135.19 (C^{1a}); 134.69 (C¹⁹, C²¹); 134.24 (C^{6a}, C^{11a}); 134.10 (C¹⁷); 120.54 (C^{4a}); 119.62, 118.32 (C¹, C³); 111.12, 110.97 (C^{5a}, C^{12a}); 104.99 (C¹⁸, C²²); 100.84 (C^{1'}); 76.66 (C⁹); 69.80, 66.88, 66.63 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 60.55 (C¹⁵); 56.50 (C²⁴); 55.90 (C²³, C²⁵); 52.49 (C^{3'}); 50.49 (C¹⁶); 34.71, 33.09, 30.04 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.63 (C¹⁴); 17.00 (C^{6'}). Найдено, %: C, 61.03; H, 5.97; N, 2.10. Вычислено для C₃₇H₄₁NO₁₃·0.25CH₂Cl₂, %: C, 61.38; H, 5.74; N, 1.92.

(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((2,4,5-триметоксибензил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24m). Темно-красный порошок [204], выход 0.09 г (51%). ИК (KBr) $\nu = 3475$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2934 (ср) и 2839 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 1717

(ср) ($\nu_{C=O}$), 1617 (ср) и 1578 (ср) (оба $\nu_{C=C}$), 1513 (с), 1445 (с) и 1413 (с) (оба δ_{OH}), 1378 (ср), 1352 (ср), 1287 (оч. с), 1231 (с) и 1207 (с) (оба ν_{C-O}), 1124 (ср), 1069 (ср), 1034 (с), 986 (с) ($\delta_{C=C}$), 873 (сл), 818 (сл), 763 (сл), 764 (оч. сл), 464 (сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.82 (уш. с, 2H, C^6OH , $C^{11}OH$); 7.97 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^1H); 7.75 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^2H); 7.37 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.0$, C^3H); 6.71 и 6.44 (с, по 1H, $C^{18}H$, $C^{21}H$); 5.49 (уш. с, 1H, OH); 5.23 (уш. с, 1H, $C^{1'}H$); 4.69 (уш. с, 1H, OH); 4.07 (уш. с, 4H, $C^{15}H_3$, C^5H); 3.84, 3.76, 3.75 (с, по 3H, $C^{23}H_3$, $C^{24}H_3$, $C^{25}H_3$); 3.74–3.67 (м, 3H, C^7H , C^4H , $C^{16}H_{eq}$); 3.61 (д, 1H, $^2J_{HH} = 14.4$, $C^{16}H_{ax}$); 3.13 и 2.84 (д, по 1H, $^2J_{HH} = 18.8$, $C^{10}H_2$); 2.95–2.90 (м, 1H, C^3H); 2.42 (с, 3H, $C^{14}H_3$); 2.37 (д, 1H, $^2J_{HH} = 15.0$, C^8H_{eq}); 2.09 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 14.6$, $^3J_{HH} = 4.0$, C^8H_{ax}); 1.80 (дт, 1H, $^2J_{HH} = 12.7$, $^3J_{HH} = 3.8$, C^2H_{eq}); 1.63 (дд, 1H, $^2J_{HH} = 13.1$, $^3J_{HH} = 4.8$, C^2H_{ax}); 1.41 (д, 3H, $^3J_{HH} = 6.4$, C^6H_3). ЯМР $^{13}C\{^1H\}$, δ , м. д. ($CDCl_3$, 100 МГц): 211.68 (C^{13}); 186.62, 186.24 (C^5 , C^{12}); 160.74 (C^4); 156.18, 155.54 (C^6 , C^{11}); 151.56 (C^{22}); 148.65 (C^{19}); 142.51 (C^{20}); 135.47 (C^2); 135.15 (C^{1a}); 134.09 (C^{6a} , C^{11a}); 120.49 (C^{4a}); 119.51 (C^{17}); 118.51, 118.17 (C^1 , C^3); 113.87 (C^{18}); 111.04, 110.89 (C^{5a} , C^{12a}); 100.90 (C^{21}); 97.06 ($C^{1'}$); 76.64 (C^9); 69.70, 68.01, 66.34 (C^7 , C^4 , C^5); 55.79, 55.93, 56.35 (C^{15} , C^{23} – C^{25}); 51.53 ($C^{3'}$); 44.71 (C^{16}); 34.66, 33.01, 30.07 (C^8 , C^{10} , C^2); 24.61 (C^{14}); 16.98 (C^6). HRMS (ESI) m/z найдено 708.2632; вычислено для $C_{37}H_{41}NO_{13}$ 708.2651 ($M + H^+$).



(8*S*,10*S*)-8-Ацетил-6,8,11-тригидрокси-10-([(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-5-гидрокси-6-метил-4-((1,2,3-триметоксибензил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил]окси)-1-метокси-7,8,9,10-тетрагидротетрацен-5,12-дион (24n). Красный порошок, выход 0.06 г (24%). ИК (KBr) $\nu = 3489$ (уш., ср) (ν_{OH}), 2939 (ср) и 2839 (плечо, сл) (оба ν_{CH}), 1751 (с) и 1719 (плечо, с) (оба $\nu_{C=O}$), 1618 (с) и 1579 (с) (оба $\nu_{C=C}$), 1496 (с), 1470 (с), 1445 (с) и 1415 (с) (оба δ_{OH}), 1382 (ср), 1352 (ср), 1286 (оч. с), 1261 (с), 1233 (с) и 1209 (с) (оба ν_{C-O}), 1153 (сл), 1122 (плечо, ср), 1098 (оч. с) и 1069 (плечо, сл), 1016 (уш., с) ($\delta_{C=C}$), 949 (сл), 912 (сл), 842 (плечо, сл), 792 (ср), 761 (сл), 698 (оч. сл), 614 (оч. сл) cm^{-1} . ЯМР 1H , δ , м. д., J , Гц ($CDCl_3$, 400 МГц): 13.88 (уш. с, 1H, C^6OH); 13.18 (уш. с, 1H, $C^{11}OH$); 7.97 (д, 1H, $^3J_{HH} = 7.6$, C^1H); 7.77 (т, 1H, $^3J_{HH} = 8.2$, C^2H); 7.39 (д, 1H, $^3J_{HH} = 8.4$, C^3H); 7.04 и 6.66 (д, по 1H, $^3J_{HH} = 8.6$, $C^{18}H$, $C^{19}H$); 5.41–5.38 (м, 1H, OH); 5.23 (уш. с, 1H, $C^{1'}H$); 4.69 (уш. с, 1H, OH);



4.61 (уш. с, 1H, C⁷H); 4.35 (дд, 1H, ²J_{HH} = 11.4, ⁴J_{HH} = 1.7, C¹⁶H_{eq}); 4.15–4.11 (м, 1H, C¹⁶H_{ax}); 4.07 (уш. с, 4H, C¹⁵H₃, C^{5'}H); 3.95 (уш. с, 1H, C^{4'}H); 3.91, 3.86, 3.84 (с, по 3H, C²³H₃, C²⁴H₃, C²⁵H₃); 3.14 (дд, 1H, ²J_{HH} = 19.0, ³J_{HH} = 2.1, C¹⁰H_{eq}); 2.84 (д, 1H, ²J_{HH} = 18.7, C¹⁰H_{ax}); 2.47 (д, 1H, ²J_{HH} = 15.2, C⁸H_{eq}); 2.40 (с, 3H, C¹⁴H₃); 2.37–2.35 (м, 1H, C^{3'}H); 2.07 (дд, 1H, ²J_{HH} = 14.8, ³J_{HH} = 4.1, C⁸H_{ax}); 1.55 (ддд, 2H, ²J_{HH} = 15.9, ³J_{HH} = 8.6, ³J_{HH} = 8.3, C^{2'}H₂); 1.37 (д, 3H, ³J_{HH} = 6.4, C^{6'}H₃). ЯМР ¹³C{¹H}, δ, м. д. (CDCl₃, 100 МГц): 211.90 (C¹³); 186.65, 186.32 (C⁵, C¹²); 160.76 (C⁴); 156.12, 155.55 (C⁶, C¹¹); 153.73 (C²⁰); 151.85 (C²²); 141.68 (C²¹); 135.56 (C²); 135.17 (C^{1a}); 134.45, 133.60 (C^{6a}, C^{11a}); 124.80 (C¹⁸); 120.76 (C¹⁷); 120.53 (C^{4a}); 119.56, 118.25 (C¹, C³); 111.10, 110.97 (C^{5a}, C^{12a}); 107.22 (C¹⁹); 98.70 (C^{1'}); 76.59 (C⁹); 73.07, 68.95, 64.42 (C⁷, C^{4'}, C^{5'}); 61.03, 60.61, 56.45, 55.81 (C¹⁵, C²³–C²⁵); 49.97 (C^{3'}); 40.47 (C¹⁶); 35.07, 32.86, 26.17 (C⁸, C¹⁰, C^{2'}); 24.58 (C¹⁴); 15.36 (C^{6'}). Найдено, %: С, 58.24; Н, 5.61; N, 1.81. Вычислено для C₃₇H₄₁NO₁₃·0.5CHCl₃, %: С, 58.69; Н, 5.45; N, 1.83.

Заключение

Основные результаты и выводы

1. Разработаны методы химической модификации даунорубицина по даунозоаминной части молекулы как с изменением аминной функции, так и без таковой, с помощью которых получены 62 его новых производных.

2. Синтезированы карбаматы даунорубицина, содержащие остатки полифторсодержащих спиртов и некоторых других фармакофорных фрагментов.

3. Прямым амидированием даунорубицина получены амиды как ароматических кислот – производных пипероналя, так и фосфорсодержащих кислот, в том числе бисфосфонатного производного индола.

4. Методом «клик»-химии получена серия из 18 соединений антрациклиновой структуры, содержащих моно- и бисфосфонатные фрагменты, а также замещенные пиперонали, которые связаны с основной молекулой 1,2,3-триазольным линкером.

5. С помощью простого и эффективного метода алкилирования NH_2 -группы даунорубицина в условиях МФК получена серия стартовых соединений для последующих превращений.

6. Взаимодействием NH_2 -группы даунорубицина с α,β -непредельными синтонами получены производные даунорубицина – продукты реакции аза-Михаэля.

7. Восстановительным аминированием с использованием разнообразных ароматических альдегидов получена серия из 14 аминных производных даунорубицина, которые проявляют высокий цитотоксический эффект. Среди данных соединений выявлены и запатентованы 4 препарата-лидера, обладающие низкой острой токсичностью и широким спектром антипролиферативной активности.

8. В ходе проведенного скрининга всех новых производных даунорубицина были установлены основные закономерности «структура-активность» и показано, что подходы с сохранением аминной функции исходного антрациклина являются более продуктивными с точки зрения биологического отклика на проведенную химическую модификацию.

Рекомендации и перспективы разработки темы

Стратегии синтеза новых соединений антрациклинового ряда, предложенные в данной работе, позволили получить библиотеку новых производных даунорубицина – потенциальных противоопухолевых агентов. Для получения препаратов с наиболее

высоким цитотоксическим эффектом нами рекомендовано использование методики восстановительного аминирования с использованием полиметоксизамещенных бензальдегидов и пипероналей. Данные соединения чрезвычайно перспективны в качестве антипролиферативных агентов из-за широты своей терапевтической применимости против опухолей различной этиологии и низких значений острой токсичности, что выгодно отличает их от существующих в медицинской практике антрациклиновых препаратов для химиотерапии опухолевых новообразований. Дальнейшее применение результатов данной работы на практике возможно после проведения ряда дополнительных исследований биологической активности полученных соединений.

Список литературы

1. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Cancer Today. Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2018 [Электронный ресурс]. – 2018. – URL: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
2. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник / ред. И.Н. Шаповал, С.Ю. Никитиной. – Москва: Росстат, 2019. – 170 с.
3. Sagi J. C., Kutszegi N., Kelemen A., Fodor L. E., Gezsi A., Kovacs G. T., Erdelyi D. J., Szalai C., Semsei A. F. Pharmacogenetics of anthracyclines // *Pharmacogenomics*. – 2016. – Т. 17, № 9. – С. 1075 – 1087.
4. Hills R. K. Evaluating sixty years of UK trials research in acute myeloid leukemia: lessons for trial design, past, present and future // *British Journal of Hematology*. – 2020. – Т. 188. – С. 29 – 35.
5. Cassinelli G. The roots of modern oncology: from discovery of new antitumor anthracyclines to their clinical use // *Tumori Journal*. – 2016. – Т. 3. – С. 226 – 235.
6. Edwardson D. W., Narendrula R., Chewchuk S., Mispel-Beyer K., Mapletoft J. P., Parissenti A. M. Role of drug metabolism in the cytotoxicity and clinical efficacy of anthracyclines // *Current Drug Metabolism*. – 2015. – Т. 16, № 6. – С. 412 – 426.
7. Cortes-Funes H., Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy // *Cardiovascular Toxicology*. – 2007. – Т. 7. – С. 56 – 60.
8. Nong Q., Zhang C., Liu Q., Xie R., Dong M. Effect of daunorubicin on acute promyelocytic leukemia cells using nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabolomics // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2020. – Т. 78, №103382. – С. 1 – 9.
9. Преображенская М. Н. Развитие исследований новых противоопухолевых агентов (Обзор) // *Химия Гетероциклических Соединений*. – 1985. – Т. 1. – С. 18 – 31.
10. Moiseeva A. A. Anthracycline derivatives and their anticancer activity // *INEOS OPEN*. – 2019. – Т. 2, № 1. – С. 9 – 18.
11. Martins-Teixeira M. B., Carvalho I. Antitumor Anthracyclines: Progress and Perspectives // *ChemMedChem*. – 2020. – Т. 15. – С. 933 – 948.
12. DiMarco A., Gaetani M., Orezzi P., Scarpinato B. M., Silvestrini R., Soldati M., Dasdia T., Valentini L. Daunomycin', a New Antibiotic of the Rhodomycin Group // *Nature*. – 1964. – Т. 201. – С. 706 – 707.

13. Dubost M., Ganter P., Maral R., Ninet L., Pinnert S., Preudhomme J., Werner G. H. A New Antibiotic With Cytostatic Properties: Rubidomycin // C R Hebd Seances Acad Sci. – 1963 –T. 257. – C. 1813 – 1815.
14. Dimarco A., Gaetani M., Dorigotti L., Soldati M., Bellini O. Experimental Studies Of The Antineoplastic Activity Of A New Antibiotic, Daunomycin // Tumori –1963. – T. 49. – C. 203 – 217.
15. Arcamone F., Cassinelli G., Faktini G., Grein A., Orezzi P., Pol C., Spalla C. Adriamycin, 14-Hydroxydaunomycin, a New Antitumor Antibiotic from *S. peuceitius* var. *caesius* // Biotechnology and Bioengineering. – 1969. – T. XI. – C. 1101 – 1110.
16. Raschi E., Vasina V., Ursino M. G., Boriani G., Martoni A., Ponti F. D. Anticancer drugs and cardiotoxicity: Insights and perspectives in the era of targeted therapy // Pharmacology & Therapeutics. – 2010. – T. 125, №2. – C. 196 – 218.
17. Acton E. M., Fujiwara A. N., Henry D. W. Total Synthesis of the Antitumor Antibiotic Daunorubicin. Coupling of the Sugar and Aglycone // Journal of Medicinal Chemistry. – 1974. – T. 17, № 6. – C. 659 – 660.
18. Monneret C. Recent developments in the field of antitumor anthracyclines // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2001. – T. 36. – C. 483 – 493.
19. Byun J. M., Lee J.-O., Suh K. J., Lee J., Shin D.-Y., Koh Y., Hong J., Bang S.-M., Kim I., Yoon S.-S. The Role of Anthracyclines in Acute Myeloid Leukemia Consolidation // Anticancer Research. – 2020. – T. 40. – C. 357 – 366.
20. Teuffel O., Leibundgut K., Lehrnbecher T., Alonzo T. A., Beyene J., Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukemia: a systematic review and meta-analysis // British Journal of Hematology. – 2013. – T. 161, № 2. – C. 192 – 203.
21. Li X., Xu S., Tan Y., Chen J. The effects of idarubicin versus other anthracyclines for induction therapy of patients with newly diagnosed leukemia // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2015. T. 6. – C. 1 – 252.
22. Kumar A., Gautam B., Dubey C., Tripathi P. K. A review role of doxorubicin in treatment of cancer // International Journal of Pharmaceutical Sciences A. – 2014. – T. 3. – C. 4117 – 4128.
23. Petit K., Suwalskya M., Colina J. R., Contrerasa D., Aguilar L. F., Jemiola-Rzeminska M., Strzalka K. Toxic effects of the anticancer drug epirubicin *in vitro* assayed in human erythrocytes // Toxicology in Vitro. – 2020. – T. 68. – C. 104964.

24. Zunino F., Gambetta R., Marco A. D., Zaccara A. Interaction of Daunomycin and Its Derivatives with DNA // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1972. – T. 277. – C. 489 – 498.
25. Niaki E. F., Acker T. V., Imre L., Jr. P. N., Tarapcsák S., Bacsó Z., Vanhaecke F., Szabó G. Interactions of Cisplatin and Daunorubicin at the Chromatin Level // *Scientific Reports*. – 2020. – T. 10, № 1107. – C. 1 – 12.
26. *Nucleic Acids in Chemistry and Biology: 3rd Edition* / ред. G.M. Blackburn, M.J. Gait, D. Loakes, D.M. Williams. – Cambridge: The Royal Society of Chemistry, 2006. – 503 c.
27. Burke T. G., Morin M. J., Sartorelli A. C., Lane P. E., Tritton T. R. Function of the anthracycline amino group in cellular transport and cytotoxicity // *Mol Pharmacol*. – 1987. – T. 31. – C. 552 – 556.
28. Burke T. G., Sartorelli A. C., Tritton T. R. Selectivity of the anthracyclines for negatively charged model membranes: role of the amino group // *Cancer Chemother Pharmacol*. – 1988. – T. 21. – C. 274 – 280.
29. E. Ragg, R. Mondelli, C. Battistini, A. Garbesi, F.P. Colonna. ³¹P NMR study of daunorubicin-d(CGTCAG) complex in solution Evidence of the intercalation sites // *FEBS Letters*. – 1988. – T. 236, № 1. – C. 231 – 234.
30. Wang A. H.-J., Ughetto G., Quigley G. J., Rich A. Interactions between an Anthracycline Antibiotic and DNA: Molecular Structure of Daunomycin Complexed to d(CpGpTpApCpG) at 1.2-8Å Resolution // *Biochemistry* – 1987. – T. 26. – C. 1152 – 1163.
31. Gewirtz D. A. A Critical Evaluation of the Mechanisms of Action Proposed for the Antitumor Effects of the Anthracycline Antibiotics Adriamycin and Daunorubicin // *Biochemical Pharmacology*. – 1999. – T. 57. – C. 727 – 741.
32. Rowe T. C., Yang L., Halligan B. D., Liu L. F. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian topoisomerase II // *Science* – 1984. – T. 226. – C. 466 – 468.
33. Marinello J., Delcuratolo M., Capranico G. Anthracyclines as Topoisomerase II Poisons: From Early Studies to New Perspectives // *Int. J. Mol. Sci*. – 2018. – T. 19, № 3480. – C. 1 – 18.
34. Bigioni M., Zunino F., Capranico G. Base mutation analysis of topoisomerase II-idarubicin-DNA ternary complex formation. Evidence for enzyme subunit cooperativity in DNA cleavage // *Nucleic Acids Research*. – 1994. – T. 22, № 12. – C. 2274 – 2281.
35. Capranico G., Zunino F. DNA Topoisomerase-trapping Antitumor Drugs // *Eur J Cancer*. – 1992. – T. 28A, № 12. – C. 2055 – 2060.

36. Capranico G., Binaschi M., Borgnetto M. E., Zunino F., Palumbo M. A protein-mediated mechanism for the DNA sequence-specific action of topoisomerase II poisons // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 1997. – T. 18, № 9. – C. 323 – 329.
37. Baglini E., Salerno S., Barresi E., Robello M., Settimo F. D., Taliani S., Marini A. M. Multiple Topoisomerase I (TopoI), Topoisomerase II (TopoII) and Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase (TDP) inhibitors in the development of anticancer drugs // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2021. – T. 156, №105594. – C. 1 – 32.
38. Stulpinas A., Imbrasaitė A., Kalvelytė A. V. Daunorubicin induces cell death *via* activation of apoptotic signalling pathway and inactivation of survival pathway in muscle-derived stem cells // *Cell Biol Toxicol*. – 2012. – T. 28. – C. 103 – 114.
39. Al-Aamri H. M., Ku H., Irving H. R., Tucci J., Meehan-Andrews T., Bradley C. Time dependent response of daunorubicin on cytotoxicity, cell cycle and DNA repair in acute lymphoblastic leukaemia // *BMC Cancer*. – 2019. – T. 19, № 179 – C. 1 – 12.
40. Yang F., Teves S. S., Kemp C. J., Henikoff S. Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – T. 1845. – C. 84 – 89.
41. Nitiss J. L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy // *Nature Reviews Cancer*. – 2009. – T. 9, № 5. – C. 338 – 350.
42. Menna P., Mordente A., Meucci E., Martorana G. E., Taviani D., Silvestrini A. Topoisomerases and anthracyclines: recent advances and perspectives in anticancer therapy and prevention of cardiotoxicity // *Current Medicinal Chemistry*. – 2017. – T. 24, № 15. – C. 1607 – 1626.
43. Kimura K., Spencer D. M., Bilardi R., Swift L. P., Box A. J., Brownlee R. T., Cutts S. M., Phillips D. R. Barminomycin, a model for the development of new anthracyclines // *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. – 2010. – T. 10, № 1. – C. 70 – 77.
44. Viegas-Jr. C., Danuello A., Bolzani V. d. S., Barreiro E. J., Fraga C. A. M. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes // *Current Medicinal Chemistry*. – 2007 – T. 14. – C. 1829 – 1852.
45. Matyszewska D. The influence of charge and lipophilicity of daunorubicin and idarubicin on their penetration of model biological membranes – Langmuir monolayer and electrochemical studies // *BBA – Biomembranes*. – 2020. – T. 1862. – C. 183104.
46. Gallois L., Fiallo M., Laigle A., Priebe W., Garnier-Suillerot A. The overall partitioning of anthracyclines into phosphatidyl-containing model membranes depends neither

on the drug charge nor the presence of anionic phospholipids // *Eur. J. Biochem.* – 1996. – T. 241. – C. 879 – 887.

47. Toroz D., Gould I. R. A computational study of Anthracyclines interacting with lipid bilayers: Correlation of membrane insertion rates, orientation effects and localization with cytotoxicity // *Scientific Reports.* – 2019. – T. 9, № 2155. –C. 1 – 12.

48. Li Y., Xue Z., Dong X., Liu Q., Liu Z., Li H., Xing H., Xu Y., Tang K., Tian Z., Wang M., Rao Q., Wang J. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in bone marrow stromal cells induced by daunorubicin leads to DNA damage in hematopoietic cells // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2020. – T. 146. –C. 211 – 221.

49. Humeau J., Sauvat A., Cerrato G., Xie W., Loos F., Iannantuoni F., L. Bezu, Lévesque S., Paillet J., Pol J., Leduc M., Zitvogel L., Thé H. d., Kepp O., Kroemer G. Inhibition of transcription by dactinomycin reveals a new characteristic of immunogenic cell stress // *EMBO Molecular Medicine.* – 2020 –T. 12, № e11622. – C. 1 – 22.

50. Cappetta D., Angelis A. D., Sapio L., Prezioso L., Illiano M., Quaini F., Rossi F., Berrino L., Naviglio S., Urbanek K. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2017. – T. 2017. – C. 1521020.

51. Hu C., Yu M., Ren Y., Li K., Maggio D. M., Mei C., Ye L., Wei J., Jin J., Zhuang Z., Tong H. PP2A inhibition from LB100 therapy enhances daunorubicin cytotoxicity in secondary acute myeloid leukemia *via* miR-181b-1 upregulation // *Scientific Reports.* – 2017. – T. 7, № 2894. – C. 1 – 14.

52. Priebe W., Perez-Soler R. Design and tumor targeting of anthracyclines able to overcome multidrug resistance: a double-advantage approach // *Pharmacology & Therapeutics.* – 1993. – T. 60. – C. 215 – 234.

53. Abdallah H. M., El-Dine R. S., El-Halawany A. M. P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review // *Journal of Advanced Research.* – 2015. – T. 6, № 1. – C. 45 – 62.

54. Simunek T., Stirba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron // *Pharmacological Reports.* – 2009. – T. 61. – C. 154 – 171.

55. Hefti E., Blanco J. G. Anthracycline-related cardiotoxicity in patients with acute myeloid leukemia and down syndrome: a literature review // *Cardiovascular Toxicology.* – 2016.

– T. 16, № 1. – C. 5 – 13.

56. Sani F. V., Mosaffa F., Jamialahmadi K., Palizban A. Glucosamine Reverses P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance in the Daunorubicin-Resistant Human Gastric Cancer Cells // *Nutrition and Cancer*. – 2020. – T. 72, № 3. – C. 522 – 527.

57. Sobczuk P., Czerwińska M., Kleibert M., Cudnoch-Jędrzejewska A. Anthracycline-induced cardiotoxicity and renin-angiotensin-aldosterone system—from molecular mechanisms to therapeutic applications // *Heart Failure Reviews*. – 2020. – C. 1 – 25.

58. Tavares T. S., Hofman J., Lekešová A., Želazková J., Wsól V. Olaparib Synergizes the Anticancer Activity of Daunorubicin *via* Interaction with AKR1C3 // *Cancers* –2020. – T. 12, № 3127. – C. 1 – 16.

59. Gottesman M. M. How Cancer Cells Evade Chemotherapy: Sixteenth Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture // *Cancer Research*. – 1993. – T. 53. – C. 747 – 754.

60. Kosztyu P., Bukvova R., Dolezel P., Mlejnek P. Resistance to daunorubicin, imatinib, or nilotinib depends on expression levels of ABCB1 and ABCG2 in human leukemia cells // *Chemico-Biological Interactions*. – 2014. – T. 219. – C. 203 – 210.

61. Beretta G. L., Cassinelli G., Pennati M., Zuco V., Gatti L. Overcoming ABC transporter-mediated multidrug resistance: The dual role of tyrosine kinase inhibitors as multitargeting agents // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2017. – T. 142. – C. 271 – 289.

62. Bruhn O., Cascorbi I. Polymorphisms of the drug transporters ABCB1, ABCG2, ABCC2 and ABCC3 and their impact on drug bioavailability and clinical relevance // *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. – 2014. – T. 10, № 10. – C. 1337 – 1354.

63. Capelôa T., Benyahia Z., Zampieri L. X., Blackman M. C. N. M., Sonveaux P. Metabolic and non-metabolic pathways that control cancer resistance to anthracyclines // *Seminars in Cell and Developmental Biology*. – 2020. – T. 98. – C. 181 – 191.

64. Fletcher J. I., Williams R. T., Henderson M. J., Norris M. D., Haber M. ABC transporters as mediators of drug resistance and contributors to cancer cell biology // *Drug Resistance Updates*. – 2016. – T. 26. – C. 1 – 9.

65. Hutson J. R., Koren G., Matthews S. G. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology // *Placenta*. – 2010. – T. 31, № 5. – C. 351 – 357.

66. Ieiri I. Functional significance of genetic polymorphisms in P-glycoprotein (MDR1, ABCB1) and breast cancer resistance protein (BCRP, ABCG2) // *Drug Metabolism & Pharmacokinetics*. – 2012. – T. 27, № 1. – C. 85 – 105.
67. Lehne G. P-glycoprotein as a Drug Target in the Treatment of Multidrug Resistant Cancer // *Current Drug Targets*. – 2000. – T. 1. – C. 85 – 99.
68. Frezard F., Pereira-Maia E., Quidu P., Priebe W., Garnier-Suillerot A. P-glycoprotein preferentially effluxes anthracyclines containing free basic versus charged amine // *Eur. J. Biochem.* – 2001. – T. 268. – C. 1561 – 1567.
69. Priebe. W. Mechanism of Action-Governed Design of Anthracycline Antibiotics: A “Turn-Off/Turn-On” Approach // *Current Pharmaceutical Design*. – 1995. – T. 1. – C. 51 – 68.
70. Zhang J., X.Cui, Yan Y., Li M., Wang Y., Wang J., Zhang J. Research progress of cardioprotective agents for prevention of anthracycline cardiotoxicity // *American Journal of Translational Research*. – 2016. – T. 8, № 7. – C. 2862 – 2875.
71. Salazar-Mendiguchía J., González-Costello J., Roca J., Ariza-Solé A., Manito N., Cequier A. Anthracycline-mediated cardiomyopathy: basic molecular knowledge for the cardiologist // *Archivos de Cardiología de México*. – 2014. – T. 84, № 3. – C. 218 – 223.
72. Cappetta D., Angelis A. D., Sapio L., Prezioso L., Illiano M., Quaini F., Rossi F., Berrino L., Naviglio S., Urbanek K. Oxidative stress and cellular response to doxorubicin: a common factor in the complex milieu of anthracycline cardiotoxicity // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. – 2017. – T. 2017. – C. 1 – 14.
73. Shevchuk O. O., Posokhova E. A., Sakhno L. A., Nikolaev V. G. Theoretical ground for adsorptive therapy of anthracyclines cardiotoxicity // *Experimental Oncology*. – 2012. – T. 34, № 4. – C. 314 – 322.
74. Kaiserova H., Simunek T., Sterba M., Hartog G. J. d., Schroterova L., Popelova O., Gersl V., Kvasnickova E., Bast A. New iron chelators in anthracycline-induced cardiotoxicity // *Cardiovascular Toxicology*. – 2007. – T. 7, № 2. – C. 145 – 150.
75. Gammella E., Maccarinelli F., Buratti P., Recalcati S., Cairo G. The role of iron in anthracycline cardiotoxicity // *Frontiers in Pharmacology*. – 2014. – T. 5, № 25. – C. 1 – 6.
76. Jones P. R. L. Utility of dexrazoxane for the reduction of anthracycline-induced cardiotoxicity // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2008. – T. 6, № 10. – C. 1311 – 1317.
77. Hasinoff B. B. The use of dexrazoxane for the prevention of anthracycline

extravasation injury // *Expert Opinion on Investigational Drugs*. – 2008. – Т. 17, № 2. – С. 217 – 223.

78. Sterba M., Popelova O., Vavrova A., Jirkovsky E., Kovarikova P., Gersl V., Simunek T. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2013. – Т. 18, № 8. – С. 899 – 929.

79. Wallace K. B. Adriamycin-induced interference with cardiac mitochondrial calcium homeostasis // *Cardiovascular Toxicology*. – 2007. – Т. 7. – С. 101 – 107.

80. Mordente A., Meucci E., Silvestrini A., Martorana G. E., Giardina B. Anthracyclines and mitochondria // *Advances in Experimental Medicine & Biology*. – 2012. – Т. 942. – С. 385 – 419.

81. Menna P., Paz O. G., Chello M., Covino E., Salvatorelli E., Minotti G. Anthracycline cardiotoxicity // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. S21 – S36.

82. Nebigil C. G., Désaubry L. Updates in Anthracycline-Mediated Cardiotoxicity // *Pharmacology of Anti-Cancer Drugs: Frontiers in Pharmacology*. – 2018. – Т. 9, № 1262. – С. 1 – 13.

83. Tong G. L., Henry D. W., Acton E. M. 5-Iminodaunorubicin. reduced cardiotoxic properties in an antitumor anthracycline // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1979. – Т. 22, № 1. – С. 36 – 39.

84. Tong G. L., Lee R. I., Black D. R., Henry D. R. Adriamycin analogs. Periodate oxidation of adriamycin // *J. Med. Chem.* – 1976. – Т. 19, № 3. – С. 395 – 398.

85. Пат. US 8846882 B2 C07H 15/252. Method of producing 4-demethoxydaunorubicin [Текст] / Zabudkin A., Matvienko V., Matvuyeyev A.; заявитель и патентообладатель Synbias Pharma AG. – № US 2012/O2.77415A1; заявл. 29.04.11; опубл. 30.09.14. – 12 с.

86. Horton D., Priebe W., Sznajdman M. Preparative procedures for conversion of daunorubicin into doxorubicin (Adriamycin) and 14-*O*-acetyldoxorubicin by way of 14-bromodaunorubicin // *Carbohydrate Research*. – 1988. – Т. 184. – С. 231 – 235.

87. Пат. CN 107043362 A C07D309/30. A kind of intermediate of epirubicin hydrochloride compounds IV [Текст] / Meng F., Diao Y.; заявитель и патентообладатель Lunan Pharmaceutical Group Co., Ltd. – № CN 201710017314.6A; заявл. 10.01.17; опубл. 22.03.19. – 27 с.

88. Пат. US 2019/0358337 A1 C07K7/02. New peptide-linked ester prodrugs activated

by prostate-specific antigen [Текст] / Longqin H., Herve A.; заявитель и патентообладатель Rutgers, The State University Of New Jersey. – № US 2018/016665; заявл. 03.02.17; опубл. 28.11.19. – 33 с.

89. Пат. US 20160144050 A1 A61K31/4015. Prodrugs activated by caspase [Текст] / Kim S.-Y., Byun Y., Chung S.W.; заявитель и патентообладатель Pharosgen Co Ltd. – № US 62/114126; заявл. 20.11.14; опубл. 03.10.17. – 40 с.

90. Seshadri R., Idriss J. M., Israel M. Adriamycin analogs. Preparation and biological evaluation of some thio ester analogues of adriamycin and *N*-(trifluoroacetyl)adriamycin 14-valerate // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1986. – Т. 29, № 7. – С. 1269 – 1273.

91. Seshadri R., Israel M., William P. J. Adriamycin analogs. Preparation and biological evaluation of some novel 14-thiaadriamycins // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1983. – Т. 26, № 1. – С. 11 – 15.

92. Поваров Л. С., Власенкова Л. И., Преображенская М. Н. 9-Деацетил-9-(2''-оксо-4''-тиазолин-4''-ил)даунорубин // *Химико-Фармацевтический Журнал*. – 1994. – Т. 28, № 4. – С. 18 – 20.

93. Ghirmai S., Mume E., Tolmachev V., Sjoberg S. Synthesis and radioiodination of some daunorubicin and doxorubicin derivatives // *Carbohydrate Research*. – 2005. – Т. 340, №1. – С. 15 – 24.

94. Hegedus R., Manea M., Orban E., Szabo I., Kiss E., Sipos E., Halmos G., Mezo G. Enhanced cellular uptake and *in vitro* antitumor activity of short-chain fatty acid acylated daunorubicin-GnRH-III bioconjugates // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2012. – Т. 56. – С. 155 – 165.

95. Matsuda F., Matsumoto T., Ohsaki M., Terashima S. Synthesis of 14,14-difluoro-4-demethoxydaunorubicin // *Bulletin of Chemical Society of Japan*. – 1991. – Т. 64. – С. 2983 – 2989.

96. Проценко Л. Д., Шапиро А. Б., Овруцкий В. М., Сускина В. И., Васильева Л. С., Денисова Л. К., Шарыкина Н. И., Кудрявцева И. Г. Синтез и биологическая активность некоторых фосфорорганических производных рубидомицина с ди[2-хлорэтил]амиными группами // *Химико-Фармацевтический Журнал*. – 1985. – Т. 19, № 10. – С. 1199 – 1202.

97. Пат. WO 2016079327 A1 A61K31/663. Hydrosoluble hydroxybisphosphonic derivatives of doxorubicin [Текст] / Egorov M., Goujon J.-Y., Le Bot R., David. E.; заявитель и патентообладатель Regimbeau. – № EP 20 15/077279; заявл. 20.11.14; опубл. 26.05.16. –

37 с.

98. David E., Cagnol S., Goujon J.-Y., Egorov M., Taurelle J., Benesteau C., Morandau L., Moal C., Sicard M., Pairel S., Heymann D., Redini F., Gouin F., Bot R. L. 12b80 – Hydroxybisphosphonate Linked Doxorubicin: Bone Targeted Strategy for Treatment of Osteosarcoma // *Bioconjugate Chem.* – 2019. – Т. 30. – С. 1665 – 1676.

99. Tong G. L., Wu H. Y., Henry D. W. Adriamycin analogues. 3. Synthesis of *N*-alkylated anthracyclines with enhanced efficacy and reduced cardiotoxicity // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 1979. – Т. 22, № 8. – С. 912 – 918.

100. Пат. EP 0683788 B1 C07H15/252. 3'-Aziridino-anthracycline derivatives [Текст] / Bargiotti A., Caruso M., Grandi M., Ripamonti M., Suarato A.; заявитель и патентообладатель Pfizer Italia SRL. – № GB 9325417; заявл. 13.12.93; опубл. 27.08.97. – 21 с.

101. Wasowska M., Wietrzyk J., Opolski A., Oszczapowicz J., Oszczapowicz I. Effect of Structural Modifications of Anthracyclines on the Ability to Overcome Drug Resistance of Cancer Cells // *Anticancer Research.* – 2006. – Т. 26. – С. 2009 – 2012.

102. Israel M., Potti P. G., Seshadri R. Adriamycin analogues: rationale, synthesis, and preliminary antitumor evaluation of highly active DNA-nonbinding *N*-(trifluoroacetyl)adriamycin 14-*O*-hemiester derivatives // *J Med Chem.* – 1985 – Т. 28, № 9. – С. 1223 – 1228.

103. Israel M., Modest E. J., Frei E. *N*-trifluoroacetyl adriamycin-14-valerate, an analog with greater experimental antitumor activity and less toxicity than adriamycin // *Cancer Research.* – 1975. – Т. 35. – С. 1365 – 1368.

104. Zhang S.-J., Dong J.-Q., Wang Y.-G. Synthesis and biological activities of novel seleno *epi*-daunomycin derivatives // *Synthetic Communications.* – 2003. – Т. 33, № 11. – С. 1891 – 1898.

105. Yu S., Zhang G., Zhang W., Luo H., Qiu L., Liu Q., Sun D., Wang P. G., Wang F. Synthesis and biological activities of a 3'-azido analogue of doxorubicin against drug-resistant cancer cells // *Molecular Sciences.* – 2012. – Т. 13. – С. 3671 – 3684.

106. Umezawa H., Takahashi Y., Kinoshita M., Naganawa H., Masuda T., Ishizuka M., Tatsuta K., Takeuchi T. Tetrahydropyranyl derivatives of daunomycin and adriamycin // *The Journal of Antibiotics (Tokyo).* – 1979. – Т. 32, № 10. – С. 1082 – 1084.

107. Masquelier M., Tirzitis G., Peterson C. O., Palsson M., Amolins A., Plotniece M., Plotniece A., Makarova N., Vitols S. G. Plasma stability and cytotoxicity of lipophilic

daunorubicin derivatives incorporated into low density lipoproteins // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2000. – Т. 35. – С. 429 – 438.

108. Mielczarek-Puta M., Struga M., Roszkowski P. Synthesis and anticancer effects of conjugates of doxorubicin and unsaturated fatty acids (LNA and DHA) // *Medicinal Chemistry Research*. – 2019. – Т. 28. – С. 2153 – 2164.

109. Masquelier M., Baurain R., Trouet A. Amino acid and dipeptide derivatives of daunorubicin. 1. Synthesis, physicochemical properties, and lysosomal digestion // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1980. – Т. 23. – С. 1166 – 1170.

110. Bakina E., Wu Z., Rosenblum M., Farquhar D. Intensely Cytotoxic Anthracycline Prodrugs: Glucuronides // *J. Med. Chem.* – 1997. – Т. 40. – С. 4013 – 4018.

111. Лихошерстов Л. М., Новикова О. С., Колотыркина Н. Г., Пискарев В. Е. Синтез конъюгатов даунорубицина с фрагментами фукоантигенов H тип 5 Le^a, Le^x и N-фукогликана // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2019. – Т. 12. – С. 2339 – 2342.

112. Olsufyeva E. N., Tevyashova A. N., Trestchalin I. D., Preobrazhenskaya M. N., Platt D., Klyosov A. Synthesis and antitumor activity of new *D*-galactose-containing derivatives of doxorubicin // *Carbohydrate Research*. – 2003. – Т. 338, №13. – С. 1359 – 1367.

113. Battisti R. F., Zhong Y., Fang L., Gibbs S., Shen J., Nadas J., Zhang G., Sun D. Modifying the sugar moieties of daunorubicin overcomes P-gp-mediated multidrug resistance // *Molecular Pharmaceutics*. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 140 – 153.

114. Zunino F., Pratesi G., Perego P. Role of the sugar moiety in the pharmacological activity of anthracyclines: development of a novel series of disaccharide analogs // *Biochemical Pharmacology*. – 2001. – Т. 61. – С. 933 – 938.

115. Piorecka K., Smith D., Kurjata J., Maciej S., Stanczyk W. A. Synthetic routes to nanoconjugates of anthracyclines // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Т. 96. – С. 103617.

116. Sodano F., Cavanagh R. J., Pearce A. K., Lazzarato L., Rolando B., Fraix A., Abelha T. F., Vasey C. E., Alexander C., Taresco V., Sortino S. Enhancing doxorubicin anticancer activity with a novel polymeric platform photoreleasing nitric oxide // *Biomater. Sci.* – 2020. – Т. 8, № 1329. – С. 1 – 16.

117. Ziaei E., Saghaeidehkordi A., Dill C., Maslennikov I., Chen S., Kaur K. Targeting Triple Negative Breast Cancer Cells with Novel Cytotoxic Peptide–Doxorubicin Conjugates // *Bioconjugate Chem.* – 2019. – Т. 30. – С. 3098 – 3106.

118. Zhao P., Lu J.-Z., He J., Chen W.-H., Chen P.-P., Chen D.-W., Bin Q.-Y. Synthesis, DNA-Binding, and Photocleavage Properties of a Series of Porphyrin-Daunomycin Hybrids // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2014. – T. 33, № 9. – C. 597 – 614.
119. Emami F., Banstola A., Vatanara A., Lee S., Kim J. O., Jeong J.-H., Yook S. Doxorubicin and Anti-PD-L1 Antibody Conjugated Gold Nanoparticles for Colorectal Cancer Photochemotherapy // Mol. Pharmaceutics. – 2019. – T. 16. – C. 1184 – 1199.
120. Zhao P., Jin S.-F., Lu J.-Z., Lv J.-L., Wu G.-Q., Chen P.-P., Tan C.-L., Chen D.-W. Novel porphyrin–daunomycin hybrids: Synthesis and preferential binding to G-quadruplexes over i-motif // Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2015. – T. 137. – C. 227 – 235.
121. Shaghghi B., Khoee S., Bonakdar S. Preparation of multifunctional Janus nanoparticles on the basis of SPIONs as targeted drug delivery system // International Journal of Pharmaceutics. – 2019. – T. 559. – C. 1 – 12.
122. Huang C.-H., Chuang T.-J., Ke C.-J., Yao C.-H. Doxorubicin–Gelatin/Fe₃O₄–Alginate Dual-Layer Magnetic Nanoparticles as Targeted Anticancer Drug Delivery Vehicles // Polymers – 2020. – T. 12, № 1747. – C. 1 – 15.
123. Kumar A., Bisht G., Siddiqui N., Masroor S., Mehtab S., Zaidi M. G. H. Synthesis of Magnetic Hydrogels for Target Delivery of Doxorubicin // Advanced Science, Engineering and Medicine. – 2019. – T. 11. – C. 1 – 4.
124. González-Méndez I., Aguayo-Ortiz R., Sorroza-Martínez K., Solano J. D., Porcu P., Rivera E., Dominguez L. Conformational analysis by NMR and molecular dynamics of adamantanedoxorubicin prodrugs and their assemblies with β -cyclodextrin: A focus on the design of platforms for controlled drug delivery // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2020. – T. 28. – C. 115510.
125. Butowska K., Kozak W., Zdrowowicz M., Makurat S., Rychłowski M., Hać A., Herman-Antosiewicz A., Piosik J., Rak J. Cytotoxicity of doxorubicin conjugated with C₆₀ fullerene. Structural and *in vitro* studies // Structural Chemistry. – 2019. – T. 30. – C. 2327 – 2338.
126. Mollaev M., Gorokhovets N., Nikolskaya E., Faustova M., Zabolotsky A., Zhunina O., Sokol M., Zamulaeva I., Severin E., Yabbarov N. Type of pH sensitive linker reveals different time-dependent intracellular localization, *in vitro* and *in vivo* efficiency in alpha-fetoprotein receptor targeted doxorubicin conjugate // International Journal of Pharmaceutics. –

2019. – Т. 559. – С. 138 – 146.

127. Song Y., Li D., He J., Zhang M., Ni P. Facile preparation of pH-responsive PEGylated prodrugs for activated intracellular drug delivery // *Chinese Chemical Letters*. – 2019. – Т. 30. – С. 2027 – 2031.

128. Zhao G., Sun Y., Dong X. Zwitterionic Polymer Micelles with Dual Conjugation of Doxorubicin and Curcumin: Synergistically Enhanced Efficacy against Multidrug-Resistant Tumor Cells // *Langmuir* – 2020. – Т. 36. – С. 2383 – 2395.

129. Stanczyk W. A., Piorecka K., Radzikowska E., Kurjata J., Rozga-Wijas K., Wielgus E. Synthesis of the first POSS cage-anthracycline conjugates *via* amide bond // *New J. Chem.* – 2016. – Т. 40. – С. 5997 – 6000.

130. Wallat J. D., Harrison J. K., Pokorski J. K. pH Responsive Doxorubicin Delivery by Fluorous Polymers for Cancer Treatment // *Molecular Pharmaceutics*. – 2018. – Т. 15, № 8. – С. 2954 – 2962.

131. Castaneda L., Maruani A., Schumacher F. F., Miranda E., Chudasama V., Chester K. A., Baker J. R., Smith M. E., Caddick S. Acid-cleavable thiomaleamic acid linker for homogeneous antibody-drug conjugation // *Chemical Communication*. – 2013. – Т. 49. – С. 8187 – 8189.

132. Zhang G., Fang L., Zhu L., Sun D., Wang P. G. Synthesis and biological activity of bisdaunorubicins // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2006. – Т. 14. – С. 426 – 434.

133. Chaires J. B., Leng F., Przewloka T., Fokt I., Ling Y.-H., Perez-Soler R., Priebe W. Structure-based design of a new bisintercalating anthracycline antibiotic // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1997. – Т. 40, № 3. – С. 261 – 266.

134. Тевяшова А. Н., Олсуфьева Е. Н., Преображенская М. Н. Создание антибиотиков двойного действия как путь поиска новых перспективных лекарственных препаратов // *Успехи Химии*. – 2015. – Т. 84, №1. – С. 61 – 97.

135. Аникина Л. В., Семаков А. В., Афанасьева С. В., Пухов С. А., Ключков С. Г. Синтез и антипролиферативная активность конъюгатов даунорубицина и сесквитерпеновыми лактонами // *Журнал Фармацевтической Химии*. – 2018. – Т. 52, № 4. – С. 308 – 311.

136. Vorobyeva D. V., Karimova N. M., Odinets I. L., Röschenhaler G.-V., Osipov S. N. Click-chemistry approach to isoxazole-containing α -CF₃-substituted α -aminocarboxylates and α -aminophosphonates // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – Т. 9. – С. 7335 – 7342.

137. Skarpos H., Osipov S. N., Vorob'eva D. V., Odinets I. L., Lork E., Rösenthaler G.-V. Synthesis of functionalized bisphosphonates via click chemistry // *Org. Biomol. Chem.* – 2007. – Т. 5. – С. 2361 – 2367.

138. Omiecinski C. J., Heuvel J. P. V., Perdew G. H., Peters J. M. Xenobiotic Metabolism, Disposition, and Regulation by Receptors: From Biochemical Phenomenon to Predictors of Major Toxicities // *Toxicological Sciences.* – 2010. – Т. 120. – С. S49 – S75.

139. Shiryayeva O. A., Semenova N. A., Sibeldina L. A., Goncharova S. A., Konovalova N. P. Phosphorus-containing metabolites in anthracycline-resistant murine leukemia P388 cells // *Neoplasma.* – 1992. – Т. 39, № 4. – С. 229 – 232.

140. Csorvasi A., Kover K. E., Menyhart M. M., Sztaricskai F., Dobrynin Y. V., Nikolaeva T. G. Synthesis of phosphoramidate mustard analogues of daunomycin and carminomycin // *Archiv der Pharmazie – Pharmaceutical and Medicinal Chemistry.* – 1998. – Т. 331. – С. 265 – 268.

141. Пат. US 20200129626 A1 C07H15/24. Anticancer Prodrug For Overcoming Drug Resistance [Текст] / Kim J.S., Sharma A., Lee M.G., Won M., Lee J.Y., Chi S.-G., Sessler J.L., Suarato A.; заявитель и патентообладатель Korea University Research and Business Foundation. – № 16/547726; заявл. 24.10.18; опубл. 30.04.20. – 72 с.

142. Saethre L. J., Berrah N., Bozek J. D. Chemical insights from high-resolution X-ray photoelectron spectroscopy and *ab initio* theory: propyne, trifluoropropyne, and ethynylsulfur pentafluoride // *J Am Chem Soc.* – 2001. – Т. 123. – С. 10729 – 10737.

143. Brunton, L. L. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 12 e. / L. L. Brunton, B. A. Chabner, B. C. Knollmann. – Manhattan: McGraw-Hill Education / Medical, 2011. – 1808 с.

144. Kim D., Wang L., Beconi M., Eiermann G. J., Fisher M. H., He H., Hickey G. J., Kowalchick J. E., Leiting B., Lyons K., Marsilio F., McCann M. E., Patel R. A., Petrov A., Scapin G., Patel S. B., Roy R. S., Wu J. K., Wyvratt M. J., Zhang B. B., Zhu L., Thornberry N. A., Weber A. E. (2*R*)-4-Oxo-4-[3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]pyrazin-7(8*H*)-yl]-1-(2,4,5-trifluorophenyl)butan-2-amine: a potent, orally active dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2005. – Т. 48, №1. – С. 141 – 151.

145. Desai A. A. Sitagliptin manufacture: a compelling tale of green chemistry, process intensification, and industrial asymmetric catalysis // *Angewandte Chemie International Edition.*

– 2011. – Т. 50, №9. – С. 1974 – 1976.

146. Kusayanagi T., Tsukuda S., Shimura S., Manita D., Iwakiri K., Kamisuki S., Takakusagi Y., Takeuchi T., Kuramochi K., Nakazaki A., Sakaguchi K., Kobayashi S., Sugawara F. The antitumor agent doxorubicin binds to Fanconi anemia group F protein // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Т. 20. – С. 6248 – 6255.

147. Winter R., Gard G. L. New pentafluorothio (SF₅) esters // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 1994. – Т. 66. – С. 109 – 116.

148. Brel V. K. Synthesis of new pentafluorosulfanylacrylates (F₅SCH=CHCHO, F₅SCH=CHCN, F₅SCH=CHCOOCH₃) and use of them as dienophiles in Diels-Alder reaction // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2007. – Т. 128. – С. 862 – 867.

149. Trushkov I. V., Brel V. K. Unusual reactivity of 3-chloro-1-pentafluorosulfanylpropene in nucleophilic substitution reactions // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – Т. 46. – С. 4777 – 4779.

150. Brel V. K., Artyushin O. I., Moiseeva A. A., Sharova E. V., Buyanovskaya A. G., Nelyubina Y. V. Functionalization of bioactive substrates with a F₅SCH=CH moiety // *Journal of Sulfur Chemistry*. – 2020. – Т. 41, № 1. – С. 29 – 43.

151. Пат. 2603194 Российская Федерация, МПК C07F 9/59, A61K 31/66, A61P 35/00. Диэтил(3,5-бис(арилиден)-4-оксопиперидин-1-ил)-(арил)-метилфосфонаты, обладающие антипролиферативными свойствами [Текст] / Клочков С.Г., Брель В.К., Макаров М.В., Аникина Л.В., Пухов С.А.; заявитель и патентообладатель ИФАВ РАН. – № 2015153965/04; заявл. 16.12.15; опубл. 27.11.16, Бюл. № 33. – 10 с.

152. Вейганд-Хильгетаг, К. Методы эксперимента в органической химии. – Москва: Химия, 1968. – 944 с.

153. Becker D., Hughes L. R., Raphael R. A. Total synthesis of the antileukaemic lignan (+/-)-steganacin // *Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1*. – 1977. – Т. 14. – С. 1674 – 1681.

154. Yu H., Ru S., Zhai Y., Dai G., Han S., Wei Y. An efficient aerobic oxidation protocol of aldehydes to carboxylic acids in water catalyzed by an inorganic ligand-supported copper catalyst // *ChemCatChem Catalysis*. – 2018. – Т. 10, № 6. – С. 1523 – 1527.

155. Coppola G. M., Schuster H. F. The chemistry of 2*H*-3,1-benzoxazine-2,4(1*H*)-dione (isatoic anhydride). 21. A mild process for the preparation of 10-alkyl-9-acridanones and its application to the synthesis of acridone alkaloids // *Journal of Heterocyclic Chemistry*. – 1989.

– T. 26, №4. – C. 957 – 964.

156. Samant B. S., Sukhthankar M. G. Synthesis and Comparison of Antimalarial Activity of Febrifugine Derivatives Including Halofuginone // *Medicinal Chemistry*. – 2009. – T. 5. – C. 293 – 300.

157. Moiseeva A. A., Artyushin O. I., Anikina L. V., Brel V. K. Synthesis and antitumor activity of daunorubicin conjugates with of 3,4-methylendioxybenzaldehyde // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – T. 29, № 19. – C. 126617.

158. Baszczyński O., Watt J. M., Rozewicz M. D., Fliegert R., Gusec A. H., Potter B. V. L. Synthesis of phosphonoacetate analogues of the second messenger adenosine 50 –diphosphate ribose (ADPR) // *RSC Adv*. – 2020. – T. 10. – C. 1776 – 1785.

159. Patel D. V., Schmidt R. J., Biller S. A., Gordon E. M., Robinson S. S., Manne V. Farnesyl Diphosphate-Based Inhibitors of Ras Farnesyl Protein Transferase // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1995. – T. 38, № 15. – C. 2906 – 2921.

160. Prasad G.S., Manubolu M., Reddy K.R.K.K., Obulam V.S.R. Synthesis and antibacterial activity of new aryl/alkyl phosphonates *via* Michaelis-Arbuzov rearrangement // *ARKIVOC*. – 2006. – T. 2006, № 16. – C. 128 – 135.

161. Brel V. K., Artyushin O. I., Chuprov-Netochin R. N., Leonov S. V., Semenova M. N., Semenov V. V. Synthesis and biological evaluation of indolylglyoxylamide bisphosphonates, antimitotic microtubule-targeting derivatives of indibulin with improved aqueous solubility // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – T. 30. – C. 127635.

162. Kolb H. C., Finn M. G., Sharpless K. B. Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions: Review // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2001. – T. 40. – C. 2004 – 2021.

163. Nájera C., Sansano J. M., Yus M. 1,3-Dipolar cycloadditions of azomethine imines // *Org. Biomol. Chem*. – 2015. – T. 13. – C. 8596 – 8636.

164. Mareddy J., Suresh N., Kumar C. G., Kapavarapu R., Jayasree A., Pal S. 1,2,3-Triazole-nimesulide hybrid: Their design, synthesis and evaluation as potential anticancer agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – T. 27, № 3. – C. 518 – 523.

165. Mace Y., Bony E., Delvaux D., Pinto A., Mathieu V., Kiss R., Feron O., Quetin-Leclercq J., Riant O. Cytotoxic activities and metabolic studies of new combretastatin analogues // *Journal of Medicinal Chemistry Research*. – 2015. – T. 8. – C. 3143 – 3156.

166. Artyushin O. I., Sharova E. V., Vinogradova N. M., Genkina G. K., Moiseeva A. A.,

Klemenkova Z. S., Orshanskaya I. R., Shtro A. A., Kadyrova R. A., Zarubaev V. V., Yarovaya O. I., Salakhutdinov N. F., Brel V. K. Synthesis of camphecene derivatives using click chemistry methodology and study of their antiviral activity // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2017. – Т. 27, №10. – С. 2182 – 2184.

167. Lim C., Sandman D. J., Sukwattanasinitt M. Topological polymerization of tert-butylcalix[4]arenes containing diynes // *Macromolecules*. – 2008. – Т. 41. – С. 675 – 681.

168. Физические методы в химии гетероциклических соединений / ред. Катрицкий А. – Москва: Химия, 1966. – 658 с.

169. Piotrowska D. G., Andrei G., Schols D., Snoeck R., Grabkowska-Druzyc M. New Isoxazolidine-Conjugates of Quinazolinones – Synthesis, Antiviral and Cytostatic Activity // *Molecules* – 2016. – Т. 21, № 959. – С. 1 – 15.

170. Chrobak E., Bębenek E., Kadela-Tomanek M., Latocha M., Jelsch C., Wenger E., Boryczka S. Betulin Phosphonates; Synthesis, Structure, and Cytotoxic Activity // *Molecules*. – 2016. – Т. 21, № 1123. – С. 1 – 13.

171. Tsepaeva O. V., Nemtarev A. V., Abdullin T. I., Grigor'eva L. R., Kuznetsova E. V., Akhmadishina R. A., Ziganshina L. E., Cong H. H., Mironov V. F. Design, synthesis, and cancer cell growth inhibitory activity of triphenylphosphonium derivatives of the triterpenoid betulin // *J. Nat. Prod.* – 2017. – Т. 80, № 8. – С. 2232 – 2239.

172. Sanders J. M., Song Y., Chan J. M. W., Zhang Y., Jennings S., Kosztowski T., Odeh S., Flessner R., Schwerdtfeger C., Kotsikorou E., Meints G. A., Gómez A. O., González-Pacanowska D., Raker A. M., Wang H., Beek E. R. v., Papapoulos S. E., Morita C. T., Oldfield E. Pyridinium-1-yl Bisphosphonates Are Potent Inhibitors of Farnesyl Diphosphate Synthase and Bone Resorption // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – Т. 48, № 8. – С. 2957 – 2963.

173. Brel V. K., Moiseeva A. A., Artyushin O. I., Anikina L. V., Klemenkova Z. S. Simple methods of modification of daunorubicin on the daunosamine nitrogen atom // *Medicinal Chemistry Research*. – 2021. – Т. 30, № 3. – С. 564 – 573.

174. Artyushin O. I., Vorob'eva D. V., Vasil'eva T. P., Osipov S. N., Roschenthaler G.-V., Odinets I. L. Facile Synthesis of Phosphorylated Azides in Ionic Liquids and Their Use in the Preparation of 1,2,3-Triazoles // *Heteroatom Chemistry*. – 2008. – Т. 19, № 3. – С. 293 – 300.

175. Артюшин О. И., Шарова Е. В., Яркевич А. Н., Генкина Г. К., Виноградова Н. В., Брель В. К. Разработка фосфонатных аналогов коротких пептидов методом "клик"-

химии // Известия Академии Наук. Серия Химическая. – 2015. – Т. 9. – С. 2172 – 2177.

176. Xia A. J., Kang T. R., He L., Chen L. M., Li W. T., Yang J. L., Liu. Q. Z. Metal-Free Ring-Expansion Reaction of Six-membered Sulfonylimines with Diazomethanes: An Approach toward Seven-Membered Enesulfonamides // *Ang. Chimie Int. Ed.* – 2016. – Т. 55. – С. 1441 – 1444.

177. Pike L. M., Khan M. K. A., Rottman F. Mixed alkylation (methylation and ethylation) of adenosine by diazoethane in aqueous 1,2-dimethoxyethane // *The Journal of Organic Chemistry.* – 1974. – Т. 39, № 25. – С. 3674 – 3676.

178. Benezra C. NMR of phosphonates. VI. Variation of vicinal phosphorus-31-carbon-carbon-proton couplings with dihedral angle in phosphonates // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – Т. 95, № 21. – С. 6890 – 6894.

179. Li C., Yuan C. Studies on organophosphorus compounds 81. A novel synthetic approach to substituted cyclopentane-1,1-diylbisphosphonates *via* Pd(0) catalyzed enyne cyclization // *Heteroatom Chemistry.* – 1993. – Т. 4, № 5. – С. 517 – 520.

180. Calderon N., Chen H. Y., Scott K. W. Olefin Metathesis – A Novel Reaction for Skeletal Transformations of Unsaturated Hydrocarbons // *Tetrahedron Lett.* – 1967. – Т. 8, № 34. – С. 3327 – 3329.

181. Mol J. C. Industrial Applications of Olefin Metathesis // *J. Mol. Catal. A Chem.* – 2004. – Т. 213, №1. – С. 39 – 45.

182. Liniger M., Neuhaus C. M., Altmann K.-H. Ring-Closing Metathesis Approaches towards the Total Synthesis of Rhizoxins // *Molecules* –2020. – Т. 25, № 4527. –С. 1 – 27.

183. Morzycki J. W. Application of Olefin Metathesis in the Synthesis of Steroids // *Steroids* –2011. – Т. 76, №10. – С. 949 – 966.

184. Herbert M. B., Marx V. M., Pederson R. L., Grubbs R. H. Concise Syntheses of Insect Pheromones Using Z-Selective Cross Metathesis // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2013. – Т. 52, №1. – С. 310 – 314.

185. Mol J. C. Application of Olefin Metathesis in Oleochemistry: An Example of Green Chemistry // *Green Chem.* – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 5 – 13.

186. Vougioukalakis G. C. Ruthenium-Benzylidene Olefin Metathesis Catalysts. In *Olefin Metathesis // Olefin Metathesis: Theory and Practice.* – 2014. – Т. 14. – С. 397 – 416.

187. Trnka T. M., Grubbs R. H. The Development of L₂X₂RuCHR Olefin Metathesis

Catalysts: An Organometallic Success Story // *Acc. Chem. Res.* – 2001. – Т. 34, № 1. – С. 18 – 29.

188. Кузнецов, Н.Ю. Конструирование моно-, би- и трициклических гетероциклов пиперидинового ряда с использованием аллильных боранов. Полный синтез алкалоидов цефалотаксина и гиппоказина [Текст]: дис.д-ра хим. наук: 02.00.03: защищена 29.10.19 / Кузнецов Николай Юрьевич; ИХЭОС РАН. – Москва, 2019. – 371 с.

189. Vougioukalakis, G. C., Grubbs R. H. Ruthenium-Based Heterocyclic Carbene Coordinated Olefin Metathesis Catalysts // *Chem. Rev.* – 2010. – Т. 110, № 3. – С. 1746 – 1787.

190. Sharova E. V., Artyushin O. I., Vinogradova N. V., Genkina G. K., Brel V. K. Synthesis of hybrid compounds composed of daunorubicin covalently linked with Cp_2Fe and $CpMn(CO)_3$ // *Mendeleev Communications.* – 2017. – Т. 27. – С. 608 – 609.

191. Borch R. F., Bernstein M. D., Durst H. D. Cyanohydridoborate anion as a selective reducing agent // *Journal of American Chemical Society.* – 1971. – Т. 93, № 12. – С. 2897 – 2904.

192. Dey S., Karabal P. U., Sudalai A. Concise Enantioselective Synthesis of Naturally Active (*S*)-3-Hydroxypiperidine // *Synthetic Communications.* – 2015. – Т. 45, № 13. – С. 1559 – 1565.

193. Gil J. M., Hah J. H., Park K. Y., Oh D. Y. A Facile Synthesis of Diethyl 1-Formylalkane Phosphonates *via* Ozonolysis of 1-Alkyl Allylic Phosphonates // *Synthetic Communications.* – 2000. – Т. 30, № 5. – С. 789 – 794.

194. Duarte C. D., Tributino J. L. M., Lacerda D. I., Martins M. V., Alexandre-Moreira M. S., Dutra F., Bechara E. J. H., Paula F. S., Goulart M. O. F., Ferreira J., Calixto J. B., Nunes M. P., Bertho A. L., Miranda A. L. P., Barreiro E. J., Fraga C. A. M. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-methylenedioxyphenyl-*N*-acylhydrazone derivatives // *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* – 2007. – Т. 15. – С. 2421 – 2433.

195. Luo M., Ma H. Z., Su Q. D., Li Q. R. Synthesis and crystal structure of 6-bromopiperonal-dimethyl-acetal // *Chinese Journal of Structural Chemistry.* – 2002. – Т. 21. – С. 538 – 540.

196. Moraes A. A., Braz-Filho R., Fraiz S. V. Synthesis of three natural 1,3-diarylpropanes: two revised structures // *Phytochemistry.* – 1988. – Т. 28. – С. 239 – 242.

197. Препаративная органическая химия / пер. с поль. Шпанов В.В., Володина В.С.,

ред. Вульфсон Н.С. – Москва: ГОСХИМИЗДАТ, 1959. – 889 с.

198. Артюшин О. И., Брель В. К., Моисеева А. А. Синтез Пиперонильных Производных Даунорубина Одностадийным Восстановительным Аминированием // Вестн. Моск. Ун-та. Сер. 2. Химия. – 2020. – Т. 61, № 2. – С. 48 – 51.

199. Артюшин О. И., Шарова Е. В., Виноградова Н. М., Генкина Г. К., Моисеева А. А., Ходак А. А., Брель В. К. Синтез Новых *N*-Производных Даунорубина Одностадийным Восстановительным Аминированием // Журнал общей химии. – 2017. – Т. 87, № 6. – С. 1051 – 1054.

200. Прозоровский В. Б., Прозоровская М. П., Демченко В. М. Экспресс-метод определения средней эффективной дозы и ее ошибки // Фармакология и токсикология. – 1978. – Т. 41, № 4. – С. 497 – 502.

201. Токсикология новых промышленных химических веществ. Выпуск 11. / Сидоров К.К. – Москва: Медицина, 1969. – 152 с.

202. Woodman R. J., Cysyk R. L., Kline I., Gang M., Venditti J. M. Enhancement of the effectiveness of daunorubicin (NSC-82151) or adriamycin (NSC-123127) against early mouse L1210 leukemia with ICRF-159 (NSC-129943) // Cancer Chemother Rep. – 1975. – Т. 59, № 4. – С. 689 – 695.

203. Пат. 2642068 Российская Федерация, МПК С07Н 15/22, А61К 31/704, А61Р 35/00. *N*-Пиперонильные производные даунорубина, обладающие антипролиферативными свойствами [Текст] / Брель В.К., Артюшин О.И., Шарова Е.В., Виноградова Н.М., Моисеева А.А., Клочков С.Г., Аникина Л.В., Генкина Г.К.; заявитель и патентообладатель ИНЭОС РАН. – № 2017114488; заявл. 26.04.17; опубл. 24.01.18, Бюл. № 3. – 9 с.

204. Пат. 2642068 Российская Федерация, МПК А61К 31/704, С07Н 15/252, А61Р 35/00. *N*-Метоксибензильные производные даунорубина, обладающие антипролиферативными свойствами [Текст] / Артюшин О.И., Моисеева А.А., Брель В.К., Аникина Л.В.; заявитель и патентообладатель ИНЭОС РАН. – № 2019121378; заявл. 09.07.19; опубл. 28.10.19, Бюл. № 31. – 10 с.

205. Bellamy, L.J. The Infrared Spectra of Complex Molecules / Bellamy L.J. – New York: Wiley, 1975. – 433 с.

206. Tsedilin A. M., Fakhrutdinov A. N., Eremin D. B., Zalesskiy S. S., Chizhov A. O., Kolotyorkina N. G., Ananikov V. P. How sensitive and accurate are routine NMR and MS

measurements? // Mendeleev Comm. – 2015. – Т. 25, №11. – С. 454 – 456.

207. Гордон, А. Спутник химика. Физико-химические свойства, методики, библиография / Гордон А., Форд Р. – Москва: Мир, 1976. – 541 с.

208. Ruyscher D. D., Pang L., Mattelaer C.-A., Nautiyal M., Graef S. D., Rozenski J., Strelkov S. V., Lescrinier E., Weeks S. D., Aerschot A. V. Phenyltriazole-functionalized sulfamate inhibitors targeting tyrosyl- or isoleucyl-tRNA synthetase // Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2020. – Т. 28, № 15. – С. 115580.

209. Staderini M., Gambardella A., Lilienkampf A., Bradley M. A Tetrazine-Labile Vinyl Ether Benzyloxycarbonyl Protecting Group (VeZ): An Orthogonal Tool for Solid-Phase Peptide Chemistry // Org. Lett. – 2018. – Т. 20, № 11. – С. 3170 – 3173.

210. Makarov M. V., Odinets I. L., Lyssenko K. A., Rybalkina E. Y., Kosilkin I. V., Antipin M. Y., Timofeeva T. V. *N*-alkylated 3,5-bis(arylidene)-4-piperidones. Synthetic approaches, X-ray structure and anticancer activity // J. Heterocyclic Chem. – 2008. – Т. 45, № 3. – С. 729 – 736.

211. Ziegler F. E., Fowler K. W., Rodgers W. B., Wester R. T. Ambient-temperature Ullman reaction: 4,5,4',5'-tetramethoxy-1,1'-biphenyl-2,2'-dicarboxaldehyde // Organic Syntheses. – 1993. – Т. VIII. – С. 586 – 593.

212. Takaba K., Komori K., Kunitomoto J., Ishida T. Asymmetric synthesis of (*R*)-1-(2-methoxy-3,4-methylenedioxybenzyl)-2-methyl-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (so-called "fumarizine") // Heterocycles. – 1996. – Т. 43, №8. – С. 1777 – 1786.

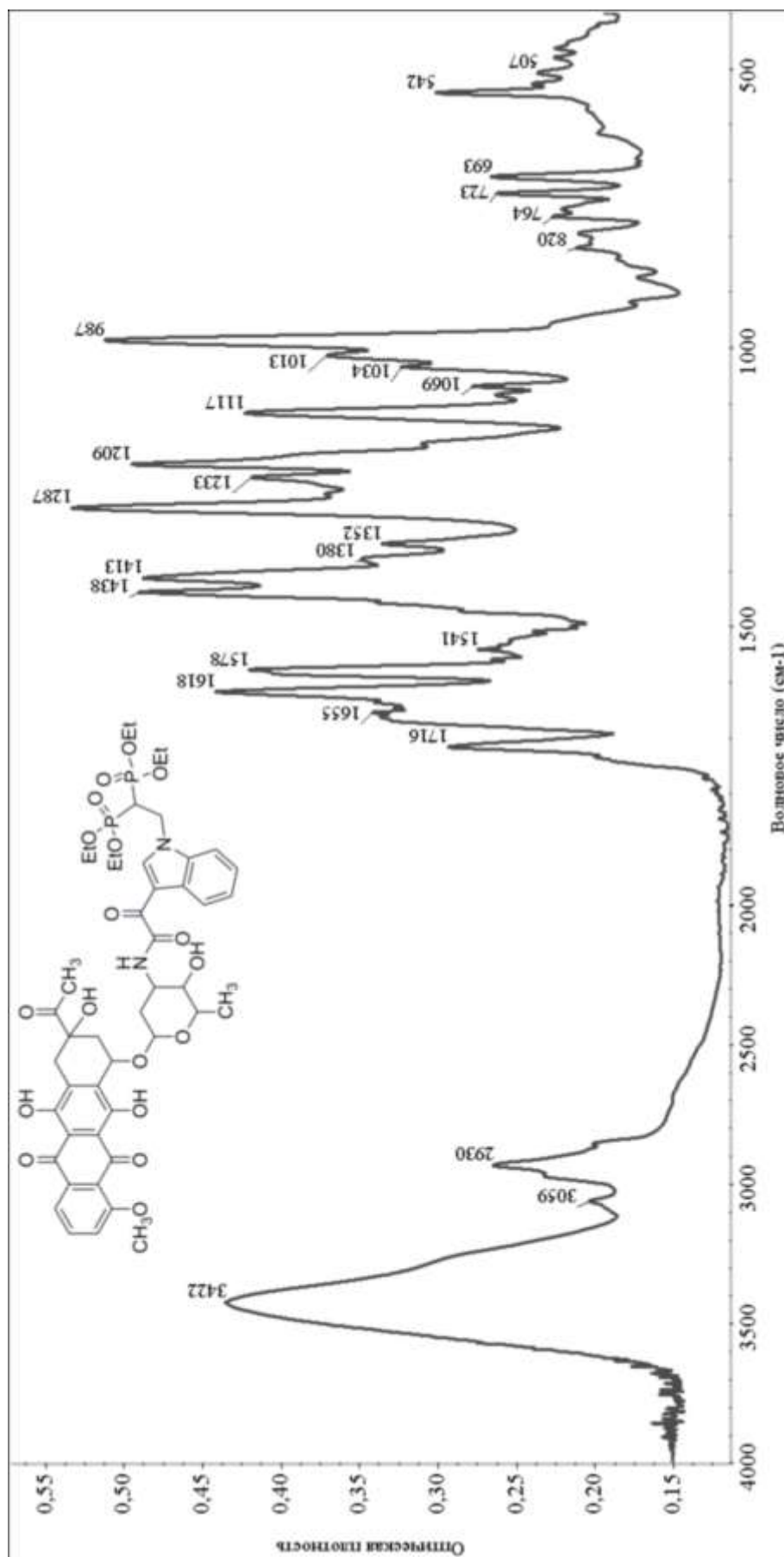
213 Beck D. E., Agama K., Marchand C., Chergui A., Pommier Y., Cushman M. Synthesis and biological evaluation of new carbohydrate-substituted indenoisoquinoline topoisomerase I inhibitors and improved syntheses of the experimental anticancer agents Indotecan (LMP400) and Indimitecan (LMP776) // Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – Т. 57, №4. – С. 1495 – 1512.

214. Melos J. L. R., Torres-Santos E. C., Faiões V. S., Cistia C. N. D., Sant'Anna C. M. R., Rodrigues-Santo C. E., Echevarria A. Novel 3,4-methylenedioxyde-6-*X*-benzaldehyde-thiosemicarbazones: Synthesis and antileishmanial effects against *Leishmania amazonensis* // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2015. – Т. 103. – С. 409 – 417.

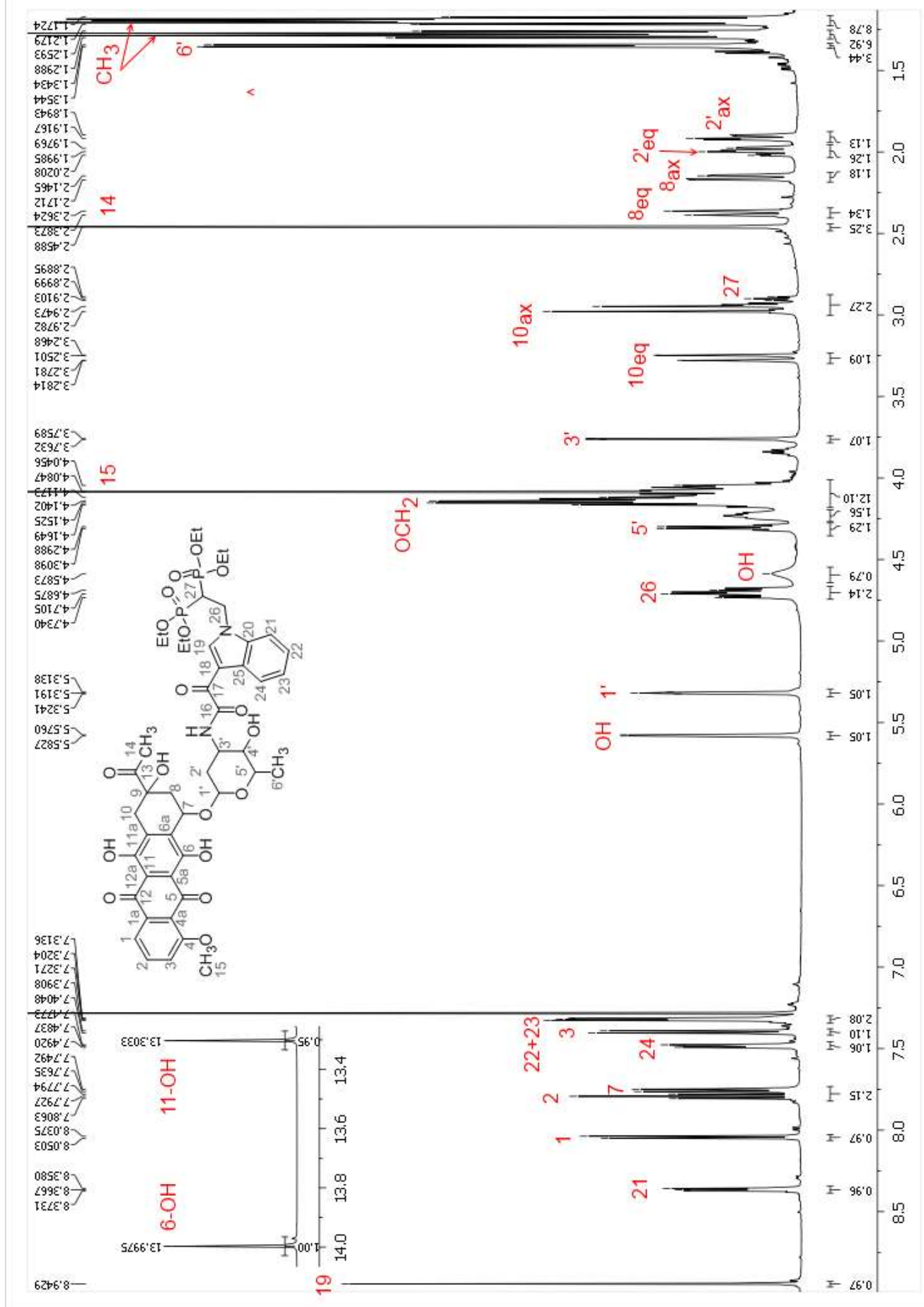
215. Sanford M. S., Love J. A., Grubbs R. H. Mechanism and Activity of Ruthenium Olefin Metathesis Catalysts // J. Am. Chem. Soc. – 2001. – Т. 123, № 27. – С. 6543 – 6554.

Приложение

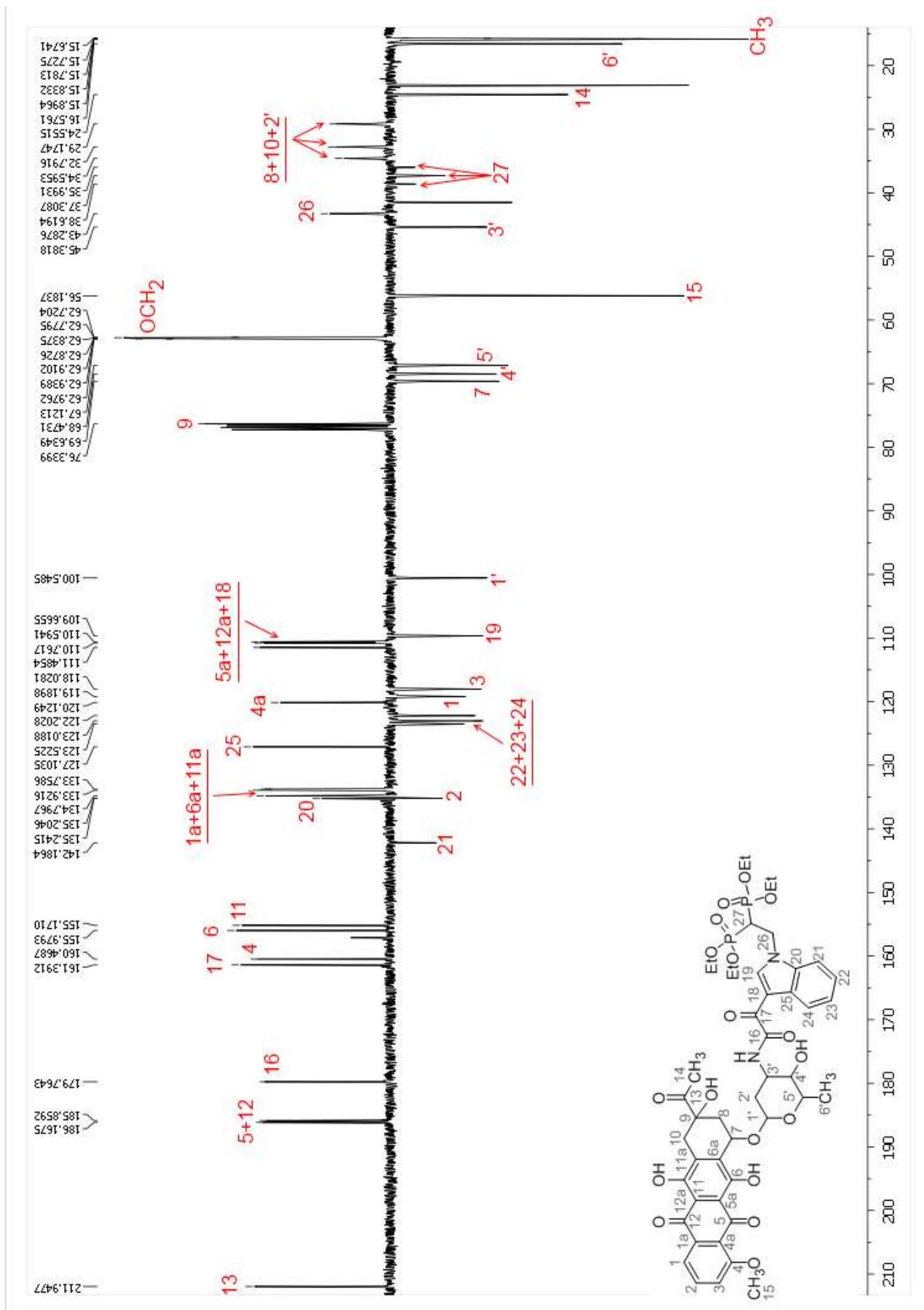
Общий вид ИК-спектра соединения **12f**



Спектр ЯМР ^1H соединения **12f** (рабочая частота прибора – 600МГц)



Спектр ЯМР ^{13}C соединения **12f** (рабочая частота прибора – 400МГц)



Спектр ЯМР ^{31}P соединения **12f** (рабочая частота прибора – 400МГц)

