

РЕАКЦИЯ ФИШЕРА В СИНТЕЗЕ НОВЫХ ТРИТЕРПЕНОВЫХ ИНДОЛОВ ФУЗИДАНОВОГО РЯДА

© 2022 г. Е. В. Салимова*, Л. В. Парфенова

Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141
*e-mail: salimovaev@mail.ru

Поступила в редакцию 02.08.2021 г.

После доработки 22.08.2021 г.

Принята к публикации 26.08.2021 г.

Реакция 3,11-диоксопроизводных фузидовой кислоты и ее эфиров с фенилгидразином в условиях реакции Фишера проходила с высокой хемоселективностью по положению 3 молекулы с образованием индолов фузидановых тритерпеноидов. Вовлечение в реакцию 3-хлорфенилгидразинов в аналогичных условиях приводило к получению смеси 2 изомеров: 6-хлор- и 4-хлорпроизводных в соотношении 3:2. В результате взаимодействия фузидановых кетонов с 2,4-динитрофенилгидразином были выделены гидразонпроизводные фузиданового ряда. В ходе изучения биологической активности полученных соединений выявлены производные, обладающие высокой антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* (MRSA) с минимальной ингибирующей концентрацией ≤ 0.25 мкг/мл.

Ключевые слова: тритерпеноиды, фузидовая кислота, бензиловый эфир, пропаргиловый эфир, реакция Фишера, индолы, гидразоны

DOI: 10.31857/S0514749222010037

ВВЕДЕНИЕ

Индольное ядро является структурным элементом многих лекарственных средств, агрохимикатов, современных функциональных материалов и биологически активных природных молекул [1]. Данный гетероцикл входит в структуру более чем 3000 природных соединений и 40 лекарственных препаратов [2, 3]. Благодаря своим свойствам, производные индола нашли широкое применение в медицинской практике как эффективные препараты с разнообразной фармакологической активностью, в том числе противоопухолевой [4–7] (например, «Brivanib» [8], PF-06840003 (IPD) [9] и «Rucaparib» [10]), противовирусной [11], противовоспалительной (например, индометацин) [12–14], антидепрессантной [15], антигипертензивной [16], антибактериальной [17] и др. [18, 19]. Некоторые встречающиеся в природе индолы также обладают биологической активностью. Например,

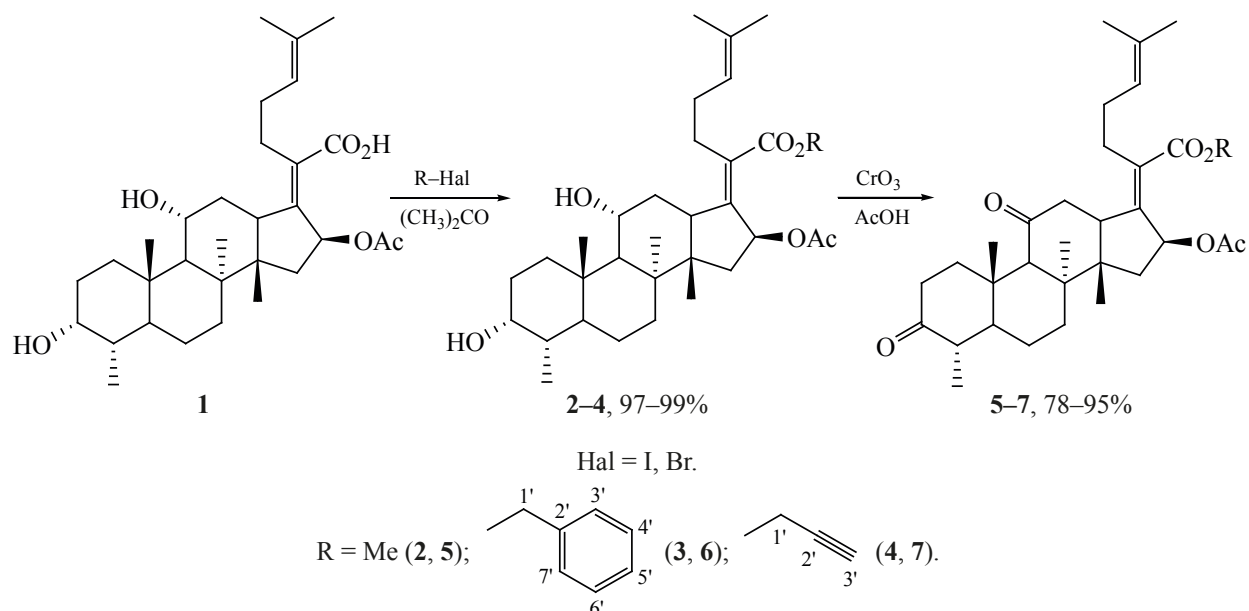
митомицин (продуцируется культурой грибов *Streptomyces caespitosus*) [20], эллиптицин (алкалоид деревьев видов *Ochrosia elliptica* и *Rauvolfia sandwicensis*) [21] и нортопсентины (продуценты губок *Spongosorites ruetzleri*) [22] обладают высокой противоопухолевой активностью.

Реакция Фишера является простым и удобным синтетическим методом получения индолов из арилгидразинов и альдегидов или кетонов в присутствии кислот (протонных и Льюиса) [23–25]. В настоящей работе мы осуществили синтез индолов в условиях реакции Фишера, используя в качестве карбонильной компоненты 3,11-диоксопроизводные эфиров фузидовой кислоты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез 3,11-диоксопроизводных фузиданового ряда был осуществлен в 2 стадии: взаимодействием фузидовой кислоты **1** с алкил- или арилгалоген-

Схема 1



нидами (йодметан, пропаргил- или бензилбромид) и последующим окислением полученных тритерпеновых эфиров **2–4** хромовым ангидридом в уксусной кислоте, в результате чего выделили дикетоны фузиданового ряда **5–7** с выходами 78–95% (схема 1).

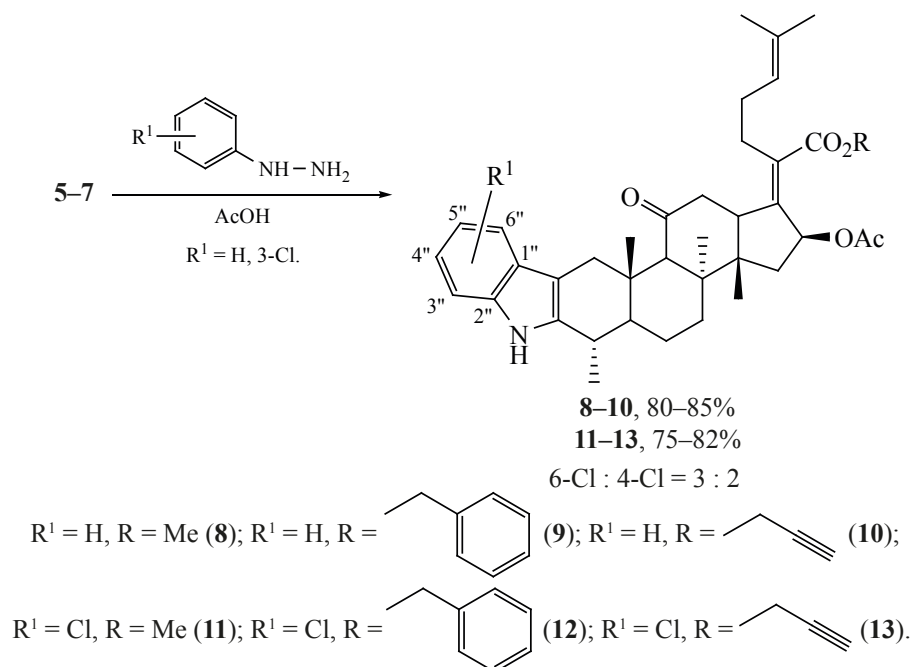
Диоксопроизводные **5–7** вовлекали во взаимодействие с 3 эквивалентами фенилгидразина в среде ледяной уксусной кислоты при кипячении. В результате реакции получали 11-оксоиндолзамещенные производные **8–10** с выходами 80–85%. Реакция проходила хемоселективно по кетогруппе в положении 3 молекулы, 11-кето-функция в реакцию циклизации не вступала. Взаимодействие соединений **5–7** с 3-хлорфенилгидразином в аналогичных условиях приводило к получению смеси 2 изомеров: 6-хлор- и 4-хлориндолфузиданов **11–13** с преимущественным образованием первого (соотношение 3:2) с суммарными выходами от 75 до 82% (схема 2).

Присутствие индольного фрагмента в молекуле подтверждается наличием сигналов протонов и углеродных атомов бензольного кольца в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **8–13**, а также сигнала протонов NH-группы, который регистрируется в виде уширенного синглета в области δ_{H} 7.80–7.99 м.д., в зависимости от структуры тритерпенового остова. Протон NH-группы в спектрах ^1H – ^{13}C

НМВС коррелирует с атомами C-2, C-3, C-4, C-1'', C-2'', C-3'', что однозначно доказывает образование индольного цикла. В спектре ЯМР ^{13}C индолов **8–13**, помимо сигналов ароматических углеродных атомов, регистрируются сигналы атомов C-2 и C-3 двойной связи в интервале δ_{C} 110.30–110.49 и 136.39–138.29 м.д., соответственно, в зависимости от молекулы.

При вовлечении в реакцию Фишера 3,11-диоксопроизводного фузидовой кислоты **14**, помимо образования индольного цикла, параллельно происходит гидролиз 16-ацетоксигруппы до гидроксильной и последующая циклизация карбоксильной функции при C-21 с вновь образовавшейся гидроксильной группой при C-16, в результате которой образуется лактонный цикл. После выделения и очистки реакционной массы с помощью колоночной хроматографии были выделены индолы **15, 16** с выходами 75 и 78%, соответственно (схема 3). Подтверждением прошедших превращений является тот факт, что в спектре ЯМР ^1H соединений **15** и **16** отсутствуют сигналы метильной группы ацетатной функции при δ 1.98 м.д., а также наблюдается сдвиг сигнала протона при C-16 в более сильное поле по сравнению с исходным соединением. Кроме того, образование лактонного кольца приводит к сдвигу сигналов C-16 и C-21 в спектре ЯМР ^{13}C в более слабое поле (δ_{C} 81.65 и 175.85 м.д. для соединения **15**; 81.61 и 175.80 м.д.

Схема 2

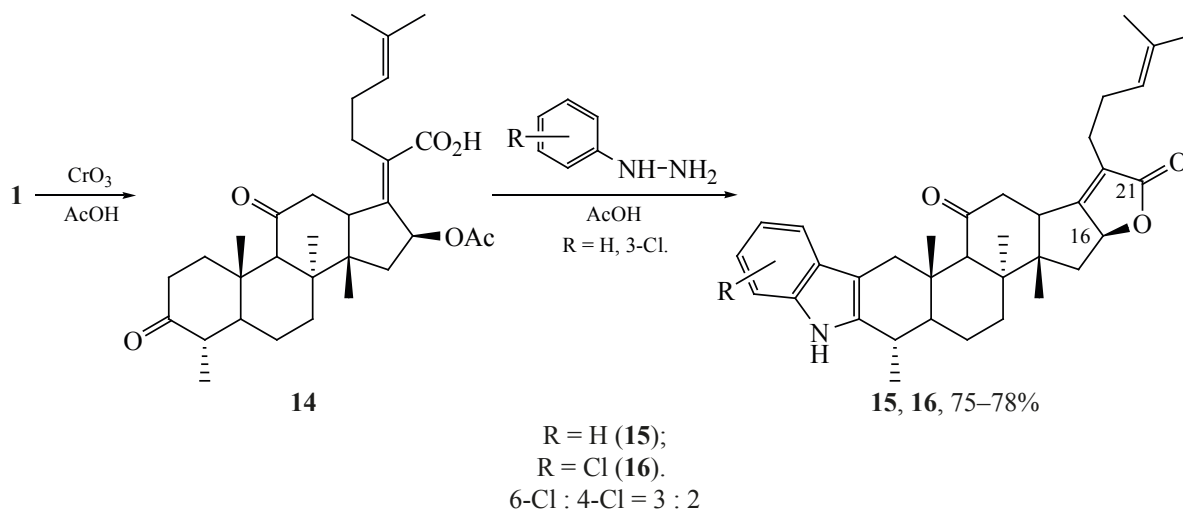


для соединения **16**) по сравнению с таковыми в исходном соединении **14** (δ_{C} 74.15 и 174.25 м.д.). В спектрах НМВС соединений **15** и **16** присутствуют кросс-пики между протоном при С-16 и карбоксильным углеродом С-21, что также указывает на образование лактонного цикла.

При вовлечении 3,11-дикетон ов **5-7** и **14** в реакцию Фишера с 2,4-динитрофенилгидразином образование индольного цикла не происходило. В результате были выделены гидразонпроизводные

фузидановых тритерпеноидов **17-20** с выходами 80-87% (схема 4). В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **17-20** регистрируются сигналы атома С-3, связанного двойной связью с атомом азота, при δ_{C} 166.54-166.65 м.д. 3(Z)-Конфигурация полученных гидразонпроизводных **17-20** была установлена на основании спектров NOESY, в которых наблюдались кросс-пики между протоном при атоме азота гидразонового фрагмента и протонами CH_3 -группы в положении 28 молекулы.

Схема 3



Антибактериальная, цитотоксическая и гемолитическая активность производных **4**, **8**, **15** и фузидовой кислоты

Соединение	Антибактериальная активность		Цитотоксическая активность		Гемолитическая активность	
	<i>Staphylococcus aureus</i>		HEK293 (ATCC CRL-1573)			
	МИС, мкг/мл ^a	D_{\max} , % ^b	CC ₅₀ , мкг/мл ^c	D_{\max} , %	HC ₅₀ , мкг/мл ^d	D_{\max} , %
4	≤0.25	88.2	>32	43.7	>32	6.3
	≤0.25	81.2	>32	48.4	>32	7.0
8	≤0.25	100.2	>32	7.8	>32	2.1
	≤0.25	101.3	>32	14.6	>32	2.3
15	≤0.25	100.7	26.7	60.5	>32	2.7
	≤0.25	98.7	>32	65.3	>32	2.1
ФК	≤0.25	97.7	>32	25.1	>32	10.0
	≤0.25	99.2	>32	41.1	>32	9.7
Ванкомицин	1	100	–	–	–	–
Тамоксифен	–	–	9	50	–	–
Мелиттин	–	–	–	–	8.5	50

^a МИС (минимальная ингибирующая концентрация) – наименьшая концентрация, при которой было обнаружено полное ингибирование бактерий. Соединения классифицированы как активные при МИС ≤ 16 мкг/мл в любой реплике ($n = 2$ на разных планшетах)

^b D_{\max} – максимальная доля ингибирования

^c CC₅₀ – концентрация исследуемого вещества, при которой происходит гибель 50% клеточной линии эмбриональных почек человека HEK293 (ATCC CRL-1573)

^d HC₅₀ – концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50% гемолиз эритроцитов

соответствующего алкил- или арилгалогенида (0.14 г иодметана, 0.16 г бензилбромид или 0.11 г пропаргилбромид). Реакционную массу кипятили 2 ч, затем охлаждали. Смесь выливали в ледяную воду, выпавший осадок отфильтровывали, промывали на фильтре 50 мл H₂O и сушили на воздухе.

Метил-(2Z)-2-[(3α,4α,8α,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3,11-дигидрокси-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (2). Выход 0.49 г (97%), порошок белого цвета, т.пл. 152–154°C, $[\alpha]_D^{20} -10$ (c 0.93, CHCl₃). Спектральные характеристики приведены в [27].

Бензил-(2Z)-2-[(3α,4α,8α,11α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3,11-дигидрокси-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (3). Выход 0.57 г (98%), порошок белого цвета, т.пл. 97–99°C, $[\alpha]_D^{20} -15$ (c 0.97, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.92 д (3H, H²⁸, J 6.8 Гц), 0.93 с (3H, H¹⁸), 0.98 с (3H, H¹⁹), 1.03–1.15 м (1H, H⁶), 1.07–1.19 м (1H, H⁷), 1.30 д (1H, H¹⁵, J 14.5 Гц), 1.38 с (3H, H³⁰), 1.46–1.54 м (1H, H¹), 1.49–1.61 м (1H, H⁵), 1.52–1.59 м (1H, H⁹), 1.53 с

(3H, H²⁷), 1.54–1.68 м (1H, H⁶), 1.64 с (3H, H²⁶), 1.68–1.79 м (1H, H⁷), 1.70–1.78 м (1H, H²), 1.77–1.89 м (1H, H¹²), 1.81–1.90 м (1H, H¹), 1.94 с [3H, O–C(O)CH₃], 1.98–2.07 м (1H, H²), 2.05–2.19 м (1H, H⁴), 2.11–2.26 м (1H, H¹⁵, 2H, H²³), 2.32 д (1H, H¹², J 12.5 Гц), 2.40–2.69 м (2H, H²²), 3.05 д (1H, H¹³, J 11.5 Гц), 3.70–3.76 м (1H, H³), 4.30–4.36 м (1H, H¹¹), 4.94 д (1H, H¹, J 12.3 Гц), 5.08 т (1H, H²⁴, J 6.2 Гц), 5.22 д (1H, H¹, J 12.3 Гц), 5.89 д (1H, H¹⁶, J 8.5 Гц), 7.29–7.42 м (5H, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.98 (C²⁸), 17.71 (C²⁷), 17.80 (C¹⁸), 20.90 (C⁶), 20.96 [O–C(O)CH₃], 23.08 (C¹⁹), 23.87 (C³⁰), 25.71 (C²⁶), 28.43 (C²), 29.03 (C²³), 29.92 (C²²), 30.15 (C¹), 32.07 (C⁷), 35.56 (C¹²), 35.86 (C⁴), 36.45 (C⁵), 36.92 (C¹⁰), 39.00 (C¹⁵), 39.46 (C⁸), 43.99 (C¹³), 48.68 (C¹⁴), 49.30 (C⁹), 66.35 (C¹), 68.23 (C¹¹), 71.41 (C³), 74.45 (C¹⁶), 123.09 (C²⁴), 128.23 (C⁵), 128.47 (C⁴, C⁶), 128.55 (C³, C⁷), 130.30 (C²⁰), 132.50 (C²⁵), 135.80 (C²), 148.55 (C¹⁷), 169.96 (C²¹), 170.45 [O–C(O)CH₃]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 629 (16) [M + Na]⁺, 645 (100) [M + K]⁺. Вычислено, %: C 75.21; H 8.97. C₃₈H₅₄O₆. Найдено, %: C 75.24; H 8.96.

Проп-2-ин-1-ил-(2Z)-2-[(3 α ,4 α ,8 α ,11 α ,14 β ,16 β)-16-(ацетилокси)-3,11-дигидрокси-4,8,10,14-тетраметилгонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (4). Выход 0.53 г (99%), порошок белого цвета, т.пл. 118–120°C, $[\alpha]_D^{20}$ –13 (*c* 0.93, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.91 с (3H, H¹⁸), 0.92 д (3H, H²⁸, *J* 7.1 Гц), 0.98 с (3H, H¹⁹), 0.99–1.17 м (1H, H⁶), 1.05–1.19 м (1H, H⁷), 1.26–1.39 м (1H, H¹⁵), 1.38 с (3H, H³⁰), 1.45–1.61 м (1H, H⁵), 1.50 д (1H, H¹, *J* 12.1 Гц), 1.51–1.59 м (1H, H⁹), 1.53–1.71 м (1H, H⁶), 1.61 с (3H, H²⁷), 1.63–1.78 м (1H, H⁷), 1.65–1.79 м (1H, H²), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.76–1.88 м (1H, H¹²), 1.80–1.93 м (1H, H²), 1.98 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.02–2.24 м (2H, H²³), 2.03–2.16 м (1H, H⁴), 2.09–2.21 м (1H, H¹), 2.14–2.26 м (1H, H¹⁵), 2.32 д (1H, H¹², *J* 13.0 Гц), 2.40–2.72 м (2H, H²²), 2.43–2.51 м (1H, H³), 3.06 д (1H, H¹³, *J* 11.5 Гц), 3.68–3.77 м (1H, H³), 4.29–4.38 м (1H, H¹¹), 4.60 д.д (1H, H¹, *J* 1.3, 15.5 Гц), 4.71 д.д (1H, H¹, *J* 1.3, 15.5 Гц), 5.10 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.86 д (1H, H¹⁶, *J* 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.96 (C²⁸), 17.77 (C²⁷), 17.79 (C¹⁸), 20.87 (C⁶), 21.08 [O–C(O)CH₃], 23.04 (C¹⁹), 23.88 (C³⁰), 25.74 (C²⁶), 28.36 (C²³), 28.92 (C²²), 29.88 (C²), 30.12 (C¹), 32.06 (C⁷), 35.54 (C¹²), 35.88 (C⁴), 36.42 (C⁵), 36.89 (C¹⁰), 38.99 (C¹⁵), 39.45 (C⁸), 44.19 (C¹³), 48.67 (C¹⁴), 49.28 (C⁹), 51.71 (C¹), 68.21 (C¹¹), 71.42 (C³), 74.40 (C¹⁶), 74.87 (C²), 77.62 (C³), 122.98 (C²⁴), 129.57 (C²⁰), 132.69 (C²⁵), 149.79 (C¹⁷), 169.07 (C²¹), 170.33 [O–C(O)CH₃]. Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 577 (64) [*M* + Na]⁺, 593 (100) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: C 73.61; H 9.08. C₃₄H₅₀O₆. Найдено, %: C 73.57; H 9.06.

Соединения 5–7, 14 (общая методика). К раствору 1.88 ммоль фузидовой кислоты **1** или ее соответствующего эфира **2–4** в 20 мл уксусной кислоты добавляли 0.6 г (6 ммоль) хромового ангидрида. Смесь перемешивали при комнатной температуре 30 мин и выливали в воду. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом, промывали водой и сушили над CaCl₂. Растворитель упаривали при пониженном давлении.

Метил-(2Z)-2-[(4 α ,8 α ,14 β ,16 β)-16-(ацетилокси)-4,8,10,14-тетраметил-3,11-диоксогонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (5). Получен из 1 г (1.88 ммоль) соединения **2**. Выход 0.94 г (95%), порошок белого цвета, т.пл. 125–127°C, $[\alpha]_D^{20}$ +74

(*c* 1.62, CHCl₃). Спектральные характеристики приведены в [27].

Бензил-(2Z)-2-[(4 α ,8 α ,14 β ,16 β)-16-(ацетилокси)-4,8,10,14-тетраметил-3,11-диоксогонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (6). Получен из 1.14 г (1.88 ммоль) соединения **3**. Выход 0.77 г (78%), порошок белого цвета, т.пл. 101–103°C, $[\alpha]_D^{20}$ +68 (*c* 0.98, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.96 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 0.97 (3H, H¹⁹), 1.01–1.13 м (1H, H⁶), 1.09–1.21 м (1H, H⁷), 1.13 с (3H, H¹⁸), 1.35 д (1H, H¹⁵, *J* 14.5 Гц), 1.41–1.57 м (1H, H⁶), 1.44 с (3H, H²⁷), 1.54 с (3H, H²⁶), 1.73 т (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 1.85 с [3H, O–C(O)CH₃], 1.86–1.95 м (1H, H¹), 1.88–2.05 м (2H, H²³), 1.92–2.04 м (1H, H⁷), 2.03–2.16 м (1H, H¹⁵), 2.06–2.15 м (1H, H⁴), 2.22–2.34 м (1H, H²), 2.26–2.40 м (2H, H²²), 2.35–2.45 м (1H, H²), 2.54 с (1H, H⁹), 2.58–2.66 м (1H, H¹²), 2.60–2.70 м (1H, H¹), 2.77–2.86 м (1H, H¹², 1H, H¹³), 4.88 д (1H, H¹, *J* 12.3 Гц), 4.97 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.13 д (1H, H¹, *J* 12.3 Гц), 5.85 д (1H, H¹⁶, *J* 8.5 Гц), 7.18–7.30 м (5H, H-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.99 (C²⁸), 16.90 (C¹⁸), 17.63 (C²⁷), 20.75 [O–C(O)CH₃], 21.12 (C⁶), 22.34 (C¹⁹), 23.83 (C³⁰), 25.65 (C²⁶), 27.88 (C²³), 28.95 (C²²), 32.33 (C¹), 33.21 (C⁷), 36.49 (C¹⁰), 36.60 (C²), 38.01 (C¹⁵), 40.65 (C⁸), 44.32 (C¹²), 44.67 (C⁴), 46.07 (C⁵), 46.66 (C¹³), 48.56 (C¹⁴), 58.10 (C⁹), 66.41 (C¹), 74.00 (C¹⁶), 122.60 (C²⁴), 128.27 (C⁵), 128.47 (C⁴, C⁶), 128.51 (C³, C⁷), 131.51 (C²⁰), 132.77 (C²⁵), 135.54 (C²), 145.82 (C¹⁷), 168.98 (C²¹), 169.99 [O–C(O)CH₃], 209.40 (C¹¹), 215.15 (C³). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 625 (100) [*M* + Na]⁺, 641 (78) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: C 75.71; H 8.36. C₃₈H₅₀O₆. Найдено, %: C 75.74; H 8.35.

Проп-2-ин-1-ил-(2Z)-2-[(4 α ,8 α ,14 β ,16 β)-16-(ацетилокси)-4,8,10,14-тетраметил-3,11-диоксогонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (7). Получен из 1.04 г (1.88 ммоль) соединения **4**. Выход 0.93 г (90%), порошок белого цвета, т.пл. 115–117°C, $[\alpha]_D^{20}$ +70 (*c* 1.12, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.05 с (3H, H¹⁹), 1.06 д (3H, H²⁸, *J* 6.8 Гц), 1.10–1.22 м (1H, H⁶), 1.12–1.27 м (1H, H⁷), 1.15 с (3H, H³⁰), 1.19 с (3H, H¹⁸), 1.45 д (1H, H¹⁵, *J* 14.0 Гц), 1.55–1.68 м (1H, H⁶), 1.59 с (3H, H²⁷), 1.66 с (3H, H²⁶), 1.81 т (1H, H⁵, *J* 11.5 Гц), 1.89–2.07 м (1H, H²), 1.99–2.07 м (1H, H⁷), 2.00–2.16 м (2H, H²³), 2.01 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.11–2.23

м (1H, H¹⁵), 2.17–2.32 м (1H, H⁴), 2.25–2.44 м (2H, H²²), 2.34–2.44 м (1H, H¹), 2.44–2.52 м (1H, H³), 2.45–2.56 м (1H, H¹), 2.61 с (1H, H⁹), 2.64–2.76 м (1H, H¹²), 2.67–2.79 м (1H, H²), 2.86–3.07 м (1H, H¹²), 2.90 т (1H, H¹³, *J* 13.0 Гц), 4.61 д (1H, H¹, *J* 15.3 Гц), 4.72 д (1H, H¹, *J* 15.3 Гц), 5.02–5.09 м (1H, H²⁴), 5.89 д (1H, H¹⁶, *J* 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.06 (C²⁸), 16.99 (C¹⁸), 17.75 (C²⁷), 20.99 [O–C(O)CH₃], 21.17 (C⁶), 23.93 (C³⁰), 24.44 (C¹⁹), 25.72 (C²⁶), 27.85 (C²³), 28.95 (C²²), 32.37 (C²), 33.28 (C⁷), 36.57 (C¹⁰), 36.69 (C¹), 38.09 (C¹⁵), 40.72 (C⁸), 44.39 (C¹²), 44.77 (C⁴), 46.19 (C⁵), 46.85 (C¹³), 48.62 (C¹⁴), 51.89 (C¹), 58.24 (C⁹), 74.06 (C¹⁶), 75.13 (C²), 77.28 (C³), 122.45 (C²⁴), 131.04 (C²⁰), 133.18 (C²⁵), 146.76 (C¹⁷), 168.29 (C²¹), 170.09 [O–C(O)CH₃], 209.52 (C¹¹), 215.59 (C³). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 553 (83) [*M* + 3H]⁺, 589 (100) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: C 74.15; H 8.42. C₃₄H₄₆O₆. Найдено, %: C 74.05; H 8.44.

(2Z)-2-[(4α,8α,14β,16β)-16-(Ацетилокси)-4,8-,10,14-тетраметил-3,11-диоксогонан-17-илиден]-6-метилгепт-5-еновая кислота (14). Получен из 0.97 г (1.88 ммоль) соединения **1**. Выход 0.86 г (87%), порошок белого цвета, т.пл. 136–138°C, [α]_D²⁰ +92 (*c* 1.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.06 с (3H, H¹⁹), 1.08 д (3H, H²⁸, *J* 6.6 Гц), 1.11–1.19 м (1H, H⁶), 1.16 с (3H, H³⁰), 1.18–1.30 м (1H, H⁷), 1.21 с (3H, H¹⁸), 1.47 д (1H, H¹⁵, *J* 14.4 Гц), 1.54–1.64 м (1H, H⁶), 1.60 с (3H, H²⁷), 1.67 с (3H, H²⁶), 1.82 т (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 1.96–2.06 м (1H, H²), 2.00–2.12 м (1H, H⁷), 2.02 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.09–2.17 м (2H, H²³), 2.15–2.26 м (1H, H¹⁵), 2.17–2.28 м (1H, H⁴), 2.33–2.53 м (2H, H²²), 2.34–2.45 м (1H, H¹), 2.45–2.56 м (1H, H¹), 2.62 с (1H, H⁹), 2.66–2.76 м (1H, H¹²), 2.71–2.79 м (1H, H²), 2.86–2.94 м (1H, H¹³), 2.88–2.97 м (1H, H¹²), 5.09 т (1H, H²⁴, *J* 7.1 Гц), 5.93 д (1H, H¹⁶, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.08 (C²⁸), 17.02 (C¹⁸), 17.75 (C²⁷), 20.51 [O–C(O)CH₃], 21.18 (C⁶), 22.48 (C¹⁹), 23.94 (C³⁰), 25.69 (C²⁶), 27.98 (C²³), 28.75 (C²²), 32.38 (C²), 33.28 (C⁷), 36.58 (C¹⁰), 36.67 (C¹), 38.04 (C¹⁵), 40.73 (C⁸), 44.35 (C¹²), 44.78 (C⁴), 46.18 (C⁵), 47.02 (C¹³), 48.65 (C¹⁴), 58.24 (C⁹), 74.15 (C¹⁶), 122.45 (C²⁴), 130.87 (C²⁰), 133.19 (C²⁵), 148.15 (C¹⁷), 170.32 [O–C(O)CH₃], 174.25 (C²¹), 209.55 (C¹¹), 215.95 (C³). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 513 (100) [*M* +

H]⁺, 535 (50) [*M* + Na]⁺. Вычислено, %: C 72.62; H 8.65. C₃₁H₄₄O₆. Найдено, %: C 72.56; H 8.68.

Соединения 8–13, 15–20 (общая методика). К раствору 0.83 ммоль соответствующего diketона **5–7** или **14** в 10 мл ледяной уксусной кислоты добавляли 0.27 г (2.49 ммоль) фенолгидразина или 0.35 г (2.49 ммоль) 3-хлорфенилгидразина или 0.49 г (2.49 ммоль) 2,4-динитрофенилгидразина. Смесь нагревали при 118°C в течение 2 ч, затем реакционную массу охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 30 мл ледяной воды. Выпавший осадок фильтровали, промывали на фильтре 100 мл H₂O и сушили на воздухе. Сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 2:1 петролейный эфир–EtOAc.

Метил-(2Z)-2-[(2S,3αS,3βS,6S,12αS)-2-(ацетилокси)-3α,3β,6,12α-тетраметил-13-оксо-3,3α-,3β,4,5,5α,6,7,12,12α,12β,13,14,14α-тетрадекагидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (8). Получен из 0.44 г (0.83 ммоль) соединения **5**. Выход 0.46 г (81%), коричневый порошок, т.пл. 185–187°C, [α]_D²⁰ +78° (*c* 0.92, CHCl₃). Спектральные характеристики приведены в [26].

Бензил-(2Z)-2-[(2S,3αS,3βS,6S,12αS)-2-(ацетилокси)-3α,3β,6,12α-тетраметил-13-оксо-3,3α-,3β,4,5,5α,6,7,12,12α,12β,13,14,14α-тетрадекагидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2H)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (9). Получен из 0.5 г (0.83 ммоль) соединения **6**. Выход 0.45 г (80%), коричневый порошок, т.пл. 155–157°C, [α]_D²⁰ +72° (*c* 1.03, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 с (3H, H¹⁹), 1.13–1.25 м (1H, H⁶), 1.18–1.29 м (1H, H⁷), 1.21 с (3H, H³⁰), 1.26 с (3H, H¹⁸), 1.32 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 1.49 д (1H, H¹⁵, *J* 14.5 Гц), 1.57 с (3H, H²⁷), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.71–1.80 м (1H, H⁶), 1.77 т (1H, H⁵, *J* 10.5 Гц), 1.99 с [3H, O–C(O)CH₃], 1.99–2.19 м (2H, H²³), 2.06–2.15 м (1H, H⁷), 2.17–2.33 м (1H, H¹⁵), 2.35–2.51 м (2H, H²²), 2.61–2.70 (1H, H⁴), 2.67–2.82 м (1H, H¹²), 2.71 с (1H, H⁹), 2.81 д (1H, H¹, *J* 15.5 Гц), 2.92–3.05 м (1H, H¹²), 2.97 д (1H, H¹³, *J* 10.2 Гц), 3.77 д (1H, H¹, *J* 15.5 Гц), 4.99 д.д (1H, H¹, *J* 6.0, 12.0 Гц), 5.10 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.25 д.д (1H, H¹, *J* 6.0, 12.0 Гц), 5.98 д (1H, H¹⁶, *J* 8.1 Гц), 7.10 т (1H, H⁵, *J* 7.5 Гц), 7.15 т (1H, H⁴, *J* 7.5 Гц), 7.31–7.46 м (5H, H-Ar),

7.32 д (1H, H³ⁿ, *J* 7.5 Гц), 7.55 д (1H, H⁶ⁿ, *J* 7.5 Гц), 7.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.99 (C¹⁸), 17.18 (C²⁸), 17.74 (C²⁷), 20.64 (C⁶), 20.87 [O–C(O)CH₃], 20.92 (C¹⁹), 24.22 (C³⁰), 25.72 (C²⁶), 27.95 (C²³), 29.13 (C²²), 29.80 (C⁴), 30.95 (C¹), 33.87 (C⁷), 37.27 (C¹⁰), 38.17 (C¹⁵), 40.55 (C⁸), 44.61 (C¹²), 46.59 (C¹³), 47.41 (C⁵), 48.74 (C¹⁴), 57.65 (C⁹), 66.59 (C¹), 74.30 (C¹⁶), 110.40 (C³ⁿ), 110.48 (C²), 118.21 (C⁶ⁿ), 119.13 (C⁵ⁿ), 121.09 (C⁴ⁿ), 122.60 (C²⁴), 128.41 (C⁵ⁱ), 128.50 (C¹ⁿ), 128.58 (C⁴, C⁶), 128.62 (C³, C⁷), 131.76 (C²⁰), 133.06 (C²⁵), 135.56 (C²ⁱ), 136.08 (C²ⁿ), 137.46 (C³), 146.02 (C¹⁷), 169.26 (C²¹), 170.33 [O–C(O)CH₃], 210.12 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 676 (100) [*M* + H]⁺. Вычислено, %: C 78.19; H 7.90; N 2.07. C₄₄H₅₃NO₅. Найдено, %: C 78.15; H 7.92; N 2.08.

Проп-2-ин-1-ил-(2*Z*)-2-[(2*S*,3*αS*,3*βS*,6*S*,12*αS*)-2-(ацетилокси)-3*α*,3*β*,6,12*α*-тетраметил-13-оксо-3,3*α*,3*β*,4,5,5*α*,6,7,12,12*α*,12*β*,13,14,14*α*-тетрадекагидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2*H*)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (10).

Получен из 0.46 г (0.83 ммоль) соединения 7. Выход 0.48 г (85%), коричневый порошок, т.пл. 148–150°C, [α]_D²⁰ +52° (*c* 1.12, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 с (3H, H¹⁹), 1.13–1.28 м (1H, H⁶), 1.19–1.30 м (1H, H⁷), 1.22 с (3H, H³⁰), 1.25 с (3H, H¹⁸), 1.32 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 1.50 д (1H, H¹⁵, *J* 14.5 Гц), 1.65 с (3H, H²⁷), 1.70–1.84 м (1H, H⁶), 1.72 с (3H, H²⁶), 1.74–1.89 м (1H, H⁵), 1.99–2.21 м (2H, H²³), 2.05 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.06–2.16 м (1H, H⁷), 2.22 д.д (1H, H¹⁵, *J* 8.5, 14.5 Гц), 2.41–2.49 м (2H, H²²), 2.42–2.55 м (1H, H³), 2.62–2.70 м (1H, H⁴), 2.66–2.83 м (1H, H¹²), 2.71 с (1H, H⁹), 2.81 д (1H, H¹, *J* 15.7 Гц), 2.93–3.06 м (1H, H¹²), 2.94–3.10 м (1H, H¹³), 3.77 д (1H, H¹, *J* 15.7 Гц), 4.65 д (1H, H¹, *J* 16.1 Гц), 4.76 д (1H, H¹, *J* 16.1 Гц), 5.13 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.95 д (1H, H¹⁶, *J* 8.2 Гц), 7.10 т (1H, H⁵ⁿ, *J* 7.5 Гц), 7.15 т (1H, H⁴ⁿ, *J* 7.5 Гц), 7.32 д (1H, H³ⁿ, *J* 7.5 Гц), 7.55 д (1H, H⁶ⁿ, *J* 7.5 Гц), 7.83 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.02 (C¹⁸), 17.17 (C²⁸), 17.81 (C²⁷), 20.63 (C⁶), 20.87 (C¹⁹), 21.06 [O–C(O)CH₃], 24.21 (C³⁰), 25.77 (C²⁶), 27.91 (C²³), 29.04 (C²²), 29.79 (C⁴), 30.95 (C¹), 33.86 (C⁷), 37.27 (C¹⁰), 38.18 (C¹⁵), 40.54 (C⁸), 44.59 (C¹²), 46.75 (C¹³), 47.41 (C⁵), 48.74 (C¹⁴), 51.91 (C¹), 57.64 (C⁹), 74.26 (C¹⁶), 75.12 (C²), 77.41 (C³), 110.32 (C²), 110.40 (C³ⁿ), 118.21 (C⁶ⁿ), 119.14 (C⁵ⁿ), 121.11 (C⁴ⁿ), 122.51 (C²⁴), 128.49 (C¹ⁿ),

131.05 (C²⁰), 133.23 (C²⁵), 136.07 (C²ⁿ), 137.45 (C³), 147.19 (C¹⁷), 168.39 (C²¹), 170.19 [O–C(O)CH₃], 210.00 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 623 (100) [*M*]⁺, 624 (90) [*M* + H]⁺. Вычислено, %: C 77.01; H 7.92; N 2.25. C₄₀H₄₉NO₅. Найдено, %: C 76.96; H 7.94; N 2.26.

Метил-(2*Z*)-2-[(2*S*,3*αS*,3*βS*,6*S*,12*αS*)-2-(ацетилокси)-11-хлор-3*α*,3*β*,6,12*α*-тетраметил-13-оксо-3,3*α*,3*β*,4,5,5*α*,6,7,12,12*α*,12*β*,13,14,14*α*-тетрадекагидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2*H*)-илиден]-6-метилгепт-5-еноат (11). Получен из 0.44 г (0.83 ммоль) соединения 5. Смесь 6-Cl- и 4-Cl-изомеров = 3:2, выход 0.45 г (75%), коричневый порошок, т.пл. 165–167°C, [α]_D²⁰ +65° (*c* 0.87, CHCl₃).

6-Хлор-изомер 11. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.00 с (3H, H¹⁹), 1.12–1.25 м (1H, H⁶), 1.16–1.31 м (1H, H⁷), 1.20 с (3H, H³⁰), 1.24 с (3H, H¹⁸), 1.30 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 1.46 д (1H, H¹⁵, *J* 14.5 Гц), 1.63 с (3H, H²⁷), 1.67–1.81 м (1H, H⁶), 1.68–1.82 м (1H, H⁵), 1.70 с (3H, H²⁶), 1.96–2.18 м (2H, H²³), 2.04 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.05–2.16 м (1H, H⁷), 2.15–2.27 м (1H, H¹⁵), 2.34–2.56 м (2H, H²²), 2.57–2.68 м (1H, H⁴), 2.62–2.82 м (1H, H¹²), 2.69 с (1H, H⁹), 2.77 д (1H, H¹, *J* 14.0 Гц), 2.91–3.05 м (2H, H¹², H¹³), 3.65–3.77 м (1H, H¹), 3.69 с (3H, COOCH₃), 5.05–5.13 м (1H, H²⁴), 5.93 д (1H, H¹⁶, *J* 8.2 Гц), 6.94–7.03 м (1H, H⁴ⁿ), 7.05 д (1H, H⁵ⁿ, *J* 7.8 Гц), 7.18 д (1H, H³ⁿ, *J* 7.8 Гц), 7.99 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 16.94 (C¹⁸), 17.09 (C²⁸), 17.77 (C²⁷), 20.59 (C⁶), 20.83 (C¹⁹), 20.97 [O–C(O)CH₃], 24.22 (C³⁰), 25.76 (C²⁶), 27.87 (C²³), 29.02 (C²²), 29.81 (C⁴), 30.86 (C¹), 33.85 (C⁷), 37.20 (C¹⁰), 38.19 (C¹⁵), 40.55 (C⁸), 44.59 (C¹²), 46.53 (C¹³), 47.34 (C⁵), 48.73 (C¹⁴), 51.59 (COOCH₃), 57.58 (C⁹), 74.27 (C¹⁶), 109.06 (C³ⁿ), 110.54 (C²), 119.83 (C⁵ⁿ), 121.49 (C⁴ⁿ), 122.58 (C²⁴), 126.04 (C–Cl), 127.12 (C¹ⁿ), 131.82 (C²⁰), 133.10 (C²⁵), 137.25 (C²ⁿ), 138.51 (C³), 145.63 (C¹⁷), 170.06 (C²¹), 170.30 [O–C(O)CH₃], 210.13 (C¹¹).

4-Хлор-изомер 11. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.02 с (3H, H¹⁹), 1.22 с (3H, H³⁰), 1.61 с (3H, H²⁷), 1.69 с (3H, H²⁶), 2.68 с (1H, H⁹), 3.00 д (1H, H¹, *J* 17.2 Гц), 4.24 д (1H, H¹, *J* 17.2 Гц), 7.05 д (1H, H⁵ⁿ, *J* 8.0 Гц), 7.28 с (1H, H³ⁿ), 7.41 д (1H, H⁶ⁿ, *J* 8.0 Гц), 8.06 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.79 (C²⁷), 20.57 (C⁶), 25.73 (C²⁶),

27.96 (C²³), 29.06 (C²²), 29.77 (C⁴), 32.82 (C¹), 33.79 (C⁷), 37.18 (C¹⁰), 40.51 (C⁸), 44.48 (C¹²), 46.57 (C¹³), 48.74 (C¹⁴), 51.56 (COOCH₃), 57.66 (C⁹), 74.32 (C¹⁶), 110.04 (C³), 110.46 (C²), 118.97 (C⁶), 119.63 (C⁵), 125.74 (C¹), 126.72 (C–Cl), 131.86 (C²⁰), 133.07 (C²⁵), 136.44 (C²), 138.29 (C³), 145.65 (C¹⁷), 209.79 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 633 (99) [M–H]⁺, 656 (100) [M+Na–H]⁺, 672 (65) [M+K–H]⁺. Вычислено, %: C 71.96; H 7.63; N 2.21; Cl 5.59. C₃₈H₄₈ClNO₅. Найдено, %: C 72.01; H 7.61; N 2.20; Cl 5.57.

Бензил-(2Z)-2-((2S,3aS,3βS,6S,12aS)-2-(ацетилокси)-11-хлор-3α,3β,6,12α-тетраметил-13-оксо-3,3α,3β,4,5,5α,6,7,12,12α,12β,13,14,14α-тетрадекагидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2H)-илиден}-6-метилгепт-5-еноат (12). Получен из 0.5 г (0.83 ммоль) соединения 6. Смесь 6-Cl- и 4-Cl-изомеров = 3:2, выход 0.48 г (82%), коричневый порошок, т.пл. 143–145°C, [α]_D²⁰ +75° (с 1.19, CHCl₃).

6-Хлор-изомер 12. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.01 с (3H, H¹⁹), 1.14–1.24 м (1H, H⁶), 1.18–1.27 м (1H, H⁷), 1.20 с (3H, H³⁰), 1.25 с (3H, H¹⁸), 1.31 д (3H, H²⁸, *J* 7.5 Гц), 1.49 д (1H, H¹⁵, *J* 14.0 Гц), 1.55 с (3H, H²⁷), 1.66 с (3H, H²⁶), 1.70–1.79 м (1H, H⁶), 1.74 т (1H, H⁵, *J* 5.5 Гц), 1.98–2.22 м (2H, H²³), 1.99 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.06–2.16 м (1H, H⁷), 2.17–2.29 м (1H, H¹⁵), 2.34–2.57 м (2H, H²²), 2.59–2.70 м (1H, H⁴), 2.69–2.81 м (1H, H¹²), 2.70 с (1H, H⁹), 2.77 д (1H, H¹, *J* 15.0 Гц), 2.91–3.06 м (1H, H¹², 1H, H¹³), 3.73 д (1H, H¹, *J* 15.0 Гц), 4.98 д (1H, H¹, *J* 12.3 Гц), 5.09 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.24 д (1H, H¹, *J* 12.3 Гц), 5.97 д (1H, H¹⁶, *J* 8.0 Гц), 6.94–7.10 м (1H, H⁴), 7.06 д (1H, H⁵, *J* 8.5 Гц), 7.18 д (1H, H³, *J* 7.5 Гц), 7.21–7.48 м (5H, H–Ar), 7.81 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.00 (C²⁸), 17.08 (C¹⁸), 17.73 (C²⁷), 20.59 (C⁶), 20.82 (C¹⁹), 20.91 [O–C(O)CH₃], 24.22 (C³⁰), 25.68 (C²⁶), 27.92 (C²³), 29.12 (C²²), 29.74 (C⁴), 30.83 (C¹), 33.83 (C⁷), 37.20 (C¹⁰), 38.16 (C¹⁵), 40.55 (C¹²), 40.56 (C⁸), 46.53 (C¹³), 47.30 (C⁵), 48.72 (C¹⁴), 57.58 (C⁹), 66.59 (C¹), 74.26 (C¹⁶), 108.99 (C³), 110.49 (C²), 119.72 (C⁵), 121.54 (C⁴), 122.58 (C²⁴), 125.76 (C¹), 126.82 (C–Cl), 128.40 (C⁵), 128.58 (C⁴, C⁶), 128.62 (C³, C⁷), 131.80 (C²⁰), 133.06 (C²⁵), 135.54 (C²), 136.39 (C²), 138.19 (C³), 145.91 (C¹⁷), 169.24 (C²¹), 170.32 [O–C(O)CH₃], 209.76 (C¹¹).

4-Хлор-изомер 12. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.03 с (3H, H¹⁹), 1.23 с (3H, H³⁰), 1.56 с (3H, H²⁷), 1.67 с (3H, H²⁶), 2.97–3.05 м (1H, H¹), 4.24 д (1H, H¹, *J* 16.5 Гц), 6.99 д (1H, H⁵, *J* 8.5 Гц), 7.28 с (1H, H³), 7.39 д (1H, H⁶, *J* 8.5 Гц), 7.90 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.75 (C²⁷), 24.31 (C³⁰), 25.71 (C²⁶), 28.02 (C²³), 29.16 (C²²), 29.79 (C⁴), 32.80 (C¹), 33.77 (C⁷), 40.51 (C⁸), 40.51 (C¹²), 46.57 (C¹³), 48.75 (C¹⁴), 57.66 (C⁹), 74.31 (C¹⁶), 110.37 (C³), 110.57 (C²), 119.00 (C⁶), 119.90 (C⁵), 126.10 (C¹), 127.36 (C–Cl), 131.83 (C²⁰), 133.02 (C²⁵), 137.20 (C²), 138.42 (C³), 145.95 (C¹⁷), 210.09 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 711 (100) [M+H]⁺, 733 (64) [M+Na]⁺, 749 (66) [M+K]⁺. Вычислено, %: C 74.40; H 7.38; N 1.97; Cl 4.99. C₄₄H₅₂ClNO₅. Найдено, %: C 74.23; H 7.40; N 1.98; Cl 4.97.

Проп-2-ин-1-ил-(2Z)-2-((2S,3aS,3βS,6S,12aS)-2-(ацетилокси)-11-хлор-3α,3β,6,12α-тетраметил-13-оксо-3,3α,3β,4,5,5α,6,7,12,12α,12β,13,14,14α-тетрадекагидроциклопента[5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-1(2H)-илиден}-6-метилгепт-5-еноат (13). Получен из 0.46 г (0.83 ммоль) соединения 7. Смесь 6-Cl- и 4-Cl-изомеров = 3:2, выход 0.48 г (80%), коричневый порошок, т.пл. 147–149°C, [α]_D²⁰ +64° (с 1.08, CHCl₃).

6-Хлор-изомер 13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.01 с (3H, H¹⁹), 1.14–1.25 м (1H, H⁶), 1.18–1.28 м (1H, H⁷), 1.21 с (3H, H¹⁸), 1.25 с (3H, H³⁰), 1.31 д (3H, H²⁸, *J* 6.5 Гц), 1.50 д (1H, H¹⁵, *J* 14.0 Гц), 1.64 с (3H, H²⁷), 1.67–1.79 м (1H, H⁶), 1.69–1.80 м (1H, H⁵), 1.71 с (3H, H²⁶), 2.03–2.25 м (2H, H²³), 2.05 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.05–2.16 м (1H, H⁷), 2.17–2.32 м (1H, H¹⁵), 2.36–2.57 м (2H, H²²), 2.47–2.53 м (1H, H³), 2.60–2.71 м (1H, H⁴), 2.67–2.83 м (1H, H¹²), 2.70 с (1H, H⁹), 2.78 д (1H, H¹, *J* 15.0 Гц), 2.93–3.06 м (1H, H¹³), 2.94–3.09 м (1H, H¹²), 3.73 д (1H, H¹, *J* 15.0 Гц), 4.65 д (1H, H¹, *J* 15.7 Гц), 4.75 д (1H, H¹, *J* 15.7 Гц), 5.11 д (1H, H²⁴, *J* 8.2 Гц), 5.95 д (1H, H¹⁶, *J* 7.5 Гц), 6.97–7.04 м (1H, H⁴), 7.03 д (1H, H⁵, *J* 7.2 Гц), 7.19 д (1H, H³, *J* 7.2 Гц), 7.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.01 (C²⁸), 17.20 (C¹⁸), 17.79 (C²⁷), 20.59 (C⁶), 20.82 (C¹⁹), 21.05 [O–C(O)CH₃], 24.22 (C³⁰), 25.73 (C²⁶), 27.89 (C²³), 29.03 (C²²), 29.75 (C⁴), 30.84 (C¹), 33.76 (C⁷), 37.20 (C¹⁰), 38.17 (C¹⁵), 40.49 (C⁸), 44.47 (C¹²), 46.74 (C¹³), 47.29 (C⁵), 48.73 (C¹⁴), 51.89 (C¹), 57.58 (C⁹),

74.22 (C¹⁶), 75.10 (C²¹), 77.38 (C³), 109.00 (C^{3''}), 110.49 (C²), 119.74 (C^{5''}), 121.57 (C^{4''}), 122.49 (C²⁴), 125.75 (C^{1''}), 126.10 (C–Cl), 131.08 (C²⁰), 133.21 (C²⁵), 136.39 (C³), 137.20 (C^{2''}), 147.09 (C¹⁷), 168.37 (C²¹), 170.17 [O–C(O)CH₃], 209.63 (C¹¹).

4-Хлор-изомер 13. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 с (3H, H¹⁹), 1.24 с (3H, H³⁰), 1.63 с (3H, H²⁷), 1.70 с (3H, H²⁶), 2.69 с (1H, H⁹), 3.01 д (1H, H¹, J 16.0 Гц), 4.24 д (1H, H¹, J 16.0 Гц), 7.07 д (1H, H^{5''}, J 8.3 Гц), 7.28 с (1H, H^{3''}), 7.43 д (1H, H^{6''}, J 8.3 Гц), 7.89 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.08 (C²⁸), 24.31 (C³⁰), 25.70 (C²⁶), 27.99 (C²³), 29.07 (C²²), 29.78 (C⁴), 32.81 (C¹), 33.82 (C⁷), 40.54 (C⁸), 44.58 (C¹²), 48.74 (C¹⁴), 51.91 (C¹), 57.65 (C⁹), 74.27 (C¹⁶), 110.38 (C^{3''}), 110.57 (C²), 119.01 (C^{6''}), 119.91 (C^{5''}), 126.84 (C^{1''}), 127.12 (C–Cl), 131.12 (C²⁰), 133.24 (C²⁵), 138.17 (C^{2''}), 138.40 (C³), 147.13 (C¹⁷), 168.39 (C²¹), 209.97 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 657 (100) [*M* – H]⁺, 680 (72) [*M* + Na – H]⁺, 696 (75) [*M* + K – H]⁺. Вычислено, %: C 72.98; H 7.35; N 2.13; Cl 5.39. C₄₀H₄₈ClNO₅. Найдено, %: C 72.92; H 7.38; N 2.14; Cl 5.41.

(3αS,4αS,4βS,7S,13αS)-4α,4β,7,13α-Тетраметил-1-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-3α,4,4α,4β,5,6,6α,7,8,13,13α,13β,15,15α-тетрадекагидрофуоро[3'',2'':3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-2,14-дион (15). Получен из 0.43 г (0.83 ммоль) соединения 14. Выход 0.43 г (75%), т.пл. 194–196°C, [α]_D²⁰ +31° (с 0.86, CHCl₃). Спектральные характеристики приведены в [26].

(3αS,4αS,4βS,7S,13αS)-12-Хлор-4α,4β,7,13α-тетраметил-1-(4-метилпент-3-ен-1-ил)-3α,4,4α,4β,5,6,6α,7,8,13,13α,13β,15,15α-тетрадекагидрофуоро[3'',2'':3',4']циклопента[1',2':5,6]нафто[2,1-*b*]карбазол-2,14-дион (16). Получен из 0.43 г (0.83 ммоль) соединения 14. Смесь 6-Cl- и 4-Cl-изомеров = 3:2, выход 0.43 г (78%), коричне-вый порошок, т.пл. 138–140°C, [α]_D²⁰ +45° (с 0.99, CHCl₃).

6-Хлор-изомер 16. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.01 с (3H, H¹⁹), 1.15 с (3H, H¹⁸), 1.27–1.35 м (1H, H⁶), 1.29–1.37 м (1H, H⁷), 1.32 д (3H, H²⁸, J 6.5 Гц), 1.37 с (3H, H³⁰), 1.49 д.д (1H, H¹⁵, J 3.5, 14.5 Гц), 1.63 с (3H, H²⁷), 1.72 с (3H, H²⁶), 1.72–1.85 м (2H, H⁵, H⁶), 2.04–2.11 м (1H, H⁷), 2.23–2.32

м (2H, H²³), 2.26–2.40 м (1H, H¹⁵), 2.36–2.46 м (2H, H²²), 2.61 с (1H, H⁹), 2.62–2.72 м (1H, H⁴), 2.73–2.93 м (2H, H¹²), 2.79 д (1H, H¹, J 15.5 Гц), 3.33–3.43 м (1H, H¹³), 3.74 д (1H, H¹, J 15.5 Гц), 5.03 д (1H, H¹⁶, J 14.5 Гц), 5.09–5.15 м (1H, H²⁴), 6.98–7.05 м (1H, H^{4''}), 7.07 д (1H, H^{5''}, J 8.0 Гц), 7.17 д (1H, H^{3''}, J 8.0 Гц), 7.79 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.10 (C²⁸), 17.82 (C²⁷), 19.72 (C¹⁸), 20.27 (C⁶), 20.56 (C¹⁹), 24.12 (C²²), 25.68 (C³⁰), 25.77 (C²⁶), 27.15 (C²³), 29.74 (C⁴), 30.65 (C¹), 33.55 (C⁷), 33.73 (C¹⁵), 37.40 (C¹⁰), 40.36 (C¹²), 40.71 (C¹³), 41.55 (C⁸), 47.40 (C⁵), 54.49 (C¹⁴), 58.54 (C⁹), 81.51 (C¹⁶), 109.04 (C^{3''}), 110.35 (C²), 119.80 (C^{5''}), 121.65 (C^{4''}), 122.82 (C²⁴), 124.35 (C²⁰), 124.45 (C^{1''}), 126.94 (C–Cl), 133.33 (C²⁵), 136.40 (C^{2''}), 138.08 (C³), 166.77 (C¹⁷), 175.80 (C²¹), 208.08 (C¹¹).

4-Хлор-изомер 16. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 с (3H, H¹⁹), 1.40 с (3H, H³⁰), 2.59 с (1H, H⁹), 2.98 д (1H, H¹, J 16.3 Гц), 4.24 д (1H, H¹, J 16.3 Гц), 7.04 д (1H, H^{5''}, J 8.5 Гц), 7.30 с (1H, H^{3''}), 7.43 д (1H, H^{6''}, J 8.5 Гц), 7.88 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.22 (C²⁸), 20.31 (C⁶), 25.72 (C³⁰), 29.79 (C⁴), 32.61 (C¹), 33.61 (C⁷), 40.50 (C¹²), 40.79 (C¹³), 41.60 (C⁸), 46.65 (C⁵), 58.60 (C⁹), 81.64 (C¹⁶), 110.60 (C²), 118.98 (C^{6''}), 119.95 (C^{5''}), 122.84 (C²⁴), 126.94 (C^{1''}), 127.06 (C–Cl), 137.19 (C^{2''}), 138.33 (C³), 166.90 (C¹⁷), 175.85 (C²¹), 208.48 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 561 (100) [*M* + H]⁺, 583 (84) [*M* + Na]⁺, 599 (45) [*M* + K]⁺. Вычислено, %: C 75.04; H 7.56; N 2.50; Cl 6.33. C₃₅H₄₂ClNO₃. Найдено, %: C 75.09; H 7.54; N 2.49; Cl 6.34.

Метил-(2Z)-2-{(4α,8α,14β,16β)-16-(ацетил-окси)-3-[(2,4-динитрофенил)гидразон]-4,8,10,14-тетраметил-11-оксогонан-17-илиден}-6-метилгепт-5-еноат (17). Получен из 0.44 г (0.83 ммоль) соединения 5. Выход 0.57 г (85%), красный порошок, т.пл. 133–135°C, [α]_D²⁰ +87° (с 1.45, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.86 с (3H, H¹⁹), 1.09–1.26 м (1H, H⁶), 1.15 с (3H, H³⁰), 1.16–1.32 м (1H, H⁷), 1.20 с (3H, H¹⁸), 1.22 д (3H, H²⁸, J 7.5 Гц), 1.37–1.56 м (1H, H¹⁵), 1.54–1.72 м (1H, H⁶), 1.59 с (3H, H²⁷), 1.66 с (3H, H²⁶), 1.84–1.94 м (1H, H⁵), 1.97–2.17 м (2H, H²³), 1.98–2.18 м (2H, H¹, H⁷), 2.02 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.13–2.29 м (1H, H¹⁵), 2.30–2.47 м (2H, H²²), 2.39–2.48 м (1H, H⁴), 2.43–2.56 м (1H, H²), 2.46–2.63 м (1H, H¹),

2.52 с (1H, H⁹), 2.53–2.79 м (1H, H¹²), 2.57–2.73 м (1H, H²), 2.80–3.04 м (1H, H¹²), 2.91 т (1H, H¹³, *J* 12.5 Гц), 3.67 с (3H, COOCH₃), 5.06 т (1H, H²⁴, *J* 6.5 Гц), 5.90 т (1H, H¹⁶, *J* 6.5 Гц), 7.99 д (1H, H⁶, *J* 8.8 Гц), 8.30 д (1H, H⁵, *J* 8.8 Гц), 9.11 с (1H, H³), 11.18 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.52 (C²⁸), 16.98 (C¹⁸), 17.73 (C²⁷), 20.77 (C⁶), 20.91 [O–C(O)CH₃], 24.11 (C³⁰), 24.46 (C¹⁹), 25.71 (C²⁶), 27.85 (C²³), 28.09 (C²), 28.96 (C²²), 32.86 (C¹), 33.44 (C⁷), 33.92 (C⁴), 35.71 (C¹⁰), 38.07 (C¹⁵), 40.83 (C⁸), 44.18 (C¹²), 44.65 (C⁵), 46.60 (C¹³), 48.50 (C¹⁴), 51.58 (COOCH₃), 58.67 (C⁹), 74.10 (C¹⁶), 116.37 (C⁶), 122.53 (C²⁴), 123.54 (C³), 128.91 (C²), 130.01 (C⁵), 131.93 (C²⁰), 133.07 (C²⁵), 137.59 (C⁴), 145.13 (C¹), 145.38 (C¹⁷), 166.65 (C³), 169.97 (C²¹), 170.25 [O–C(O)CH₃], 209.45 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 526 (100) [*M* – Ag(NO₂)₂NH + H]⁺, 661 (21) [*M* – NO₂ + H]⁺. Вычислено, %: C 64.57; H 7.13; N 7.93. C₃₈H₅₀N₄O₉. Найдено, %: C 64.62; H 7.10; N 7.91.

Бензил-(2Z)-2-{(4α,8α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-[(2,4-динитрофенил)гидразон]-4,8,10,14-тетраметил-11-оксогонан-17-илиден}-6-метилгепт-5-еноат (18). Получен из 0.5 г (0.83 ммоль) соединения 6. Выход 0.53 г (82%), красный порошок, т.пл. 123–125°C, [α]_D²⁰ +79° (*c* 1.23, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87 с (3H, H¹⁹), 1.12–1.24 м (1H, H⁶), 1.19 с (3H, H³⁰), 1.19–1.31 м (1H, H⁷), 1.22 с (3H, H¹⁸), 1.24 д (3H, H²⁸, *J* 9.2 Гц), 1.39–1.52 м (1H, H¹⁵), 1.54 с (3H, H²⁷), 1.62–1.72 м (1H, H⁶), 1.65 с (3H, H²⁶), 1.85–1.96 м (1H, H⁵), 1.96–2.25 м (2H, H²³), 1.97 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.03–2.18 м (2H, H¹, H⁷), 2.14–2.26 м (1H, H¹⁵), 2.30–2.47 м (2H, H²), 2.39–2.49 м (1H, H⁴), 2.46–2.73 м (2H, H²², 1H, H¹), 2.53 с (1H, H⁹), 2.61–2.75 м (1H, H¹²), 2.85–2.98 м (1H, H¹²), 2.91 т (1H, H¹³, *J* 14.2 Гц), 4.98 д (1H, H¹, *J* 12.0 Гц), 5.05 т (1H, H²⁴, *J* 6.9 Гц), 5.23 д (1H, H¹, *J* 12.0 Гц), 5.94 т (1H, H¹⁶, *J* 7.5 Гц), 7.31–7.41 м (5H, H-Ar), 8.00 д (1H, H⁶, *J* 9.5 Гц), 8.31 д (1H, H⁵, *J* 9.5 Гц), 9.13 с (1H, H³), 11.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.53 (C²⁸), 17.05 (C¹⁸), 17.70 (C²⁷), 20.79 (C⁶), 20.87 [O–C(O)CH₃], 24.12 (C³⁰), 24.46 (C¹⁹), 25.68 (C²⁶), 27.92 (C²³), 29.07 (C²²), 29.70 (C²), 32.86 (C¹), 33.43 (C⁷), 33.93 (C⁴), 35.71 (C¹⁰), 38.06 (C¹⁵), 40.74 (C⁸), 44.19 (C¹²), 44.65 (C⁵), 46.67 (C¹³), 48.50 (C¹⁴), 58.69 (C⁹), 66.60 (C¹), 74.12 (C¹⁶), 116.37 (C⁶), 122.53 (C²⁴), 123.55 (C³), 128.41

(C⁵), 128.56 (C⁴, C⁶), 128.62 (C³, C⁷), 128.93 (C²), 130.02 (C⁵), 131.91 (C²⁰), 133.05 (C²⁵), 135.49 (C²), 137.63 (C⁴), 145.13 (C¹), 145.54 (C¹⁷), 166.59 (C³), 169.15 (C²¹), 170.29 [O–C(O)CH₃], 209.42 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 602 (100) [*M* – Ag(NO₂)₂NH + H]⁺, 693 (45) [*M* – 2NO₂ + H]⁺. Вычислено, %: C 67.50; H 6.95; N 7.16. C₄₄H₅₄N₄O₉. Найдено, %: C 67.44; H 6.97; N 7.19.

Проп-2-ин-1-ил-(2Z)-2-{(4α,8α,14β,16β)-16-(ацетилокси)-3-[(2,4-динитрофенил)гидразон]-4,8,10,14-тетраметил-11-оксогонан-17-илиден}-6-метилгепт-5-еноат (19). Получен из 0.46 г (0.83 ммоль) соединения 7. Выход 0.58 г (87%), красный порошок, т.пл. 118–120°C, [α]_D²⁰ +69° (*c* 0.57, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87 с (3H, H¹⁹), 1.08–1.24 м (1H, H⁶), 1.16 с (3H, H³⁰), 1.19–1.33 м (1H, H⁷), 1.22 с (3H, H¹⁸), 1.23 д (3H, H²⁸, *J* 7.5 Гц), 1.43–1.59 м (1H, H¹⁵), 1.50–1.76 м (1H, H⁶), 1.60 с (3H, H²⁷), 1.68 с (3H, H²⁶), 1.80–2.50 м (2H, H¹), 1.92 т (1H, H⁵, *J* 11.3 Гц), 1.97–2.17 м (2H, H²³), 2.01–2.19 м (1H, H⁷), 2.03 с [3H, O–C(O)CH₃], 2.16–2.32 м (1H, H¹⁵), 2.35–2.70 м (2H, H²², 2H, H²), 2.40–2.49 м (1H, H⁴), 2.48–2.51 м (1H, H³), 2.49 с (1H, H⁹), 2.56–2.84 м (1H, H¹²), 2.88–2.98 м (1H, H¹²), 2.93 т (1H, H¹³, *J* 13.5 Гц), 4.64 д (1H, H¹, *J* 15.0 Гц), 4.74 д (1H, H¹, *J* 15.0 Гц), 5.09 т (1H, H²⁴, *J* 6.1 Гц), 5.92 д (1H, H¹⁶, *J* 6.5 Гц), 8.00 д (1H, H⁶, *J* 8.5 Гц), 8.31 д (1H, H⁵, *J* 8.5 Гц), 9.13 с (1H, H³), 11.20 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 13.53 (C²⁸), 17.06 (C¹⁸), 17.76 (C²⁷), 20.78 (C⁶), 21.02 [O–C(O)CH₃], 24.11 (C³⁰), 24.47 (C¹⁹), 25.72 (C²⁶), 27.88 (C²³), 28.09 (C²), 28.97 (C²²), 32.86 (C¹), 33.42 (C⁷), 33.93 (C⁴), 35.72 (C¹⁰), 38.06 (C¹⁵), 40.73 (C⁸), 44.18 (C¹²), 44.65 (C⁵), 46.21 (C¹³), 48.51 (C¹⁴), 51.92 (C¹), 58.68 (C⁹), 74.08 (C¹⁶), 75.13 (C³), 76.92 (C²), 116.30 (C⁶), 122.43 (C²⁴), 123.56 (C³), 128.93 (C²), 130.03 (C⁵), 131.19 (C²⁰), 133.23 (C²⁵), 137.62 (C⁴), 145.14 (C¹), 146.71 (C¹⁷), 166.58 (C³), 168.32 (C²¹), 170.17 [O–C(O)CH₃], 209.32 (C¹¹). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 536 (100) [*M* – Ag(NO₂)₂NH + H]⁺, 686 (75) [*M* – NO₂ + H]⁺. Вычислено, %: C 65.74; H 6.90; N 7.67. C₄₀H₅₀N₄O₉. Найдено, %: C 65.79; H 6.88; N 7.63.

(2Z)-2-{(4α,8α,14β,16β)-16-(Ацетилокси)-3-[(2,4-динитрофенил)гидразон]-4,8,10,14-тетраметил-11-оксогонан-17-илиден}-6-метилгепт-

5-еновая кислота (20). Получена из 0.43 г (0.83 ммоль) соединения **14**. Выход 0.54 г (80%), красный порошок, т.пл. 178–180°C, $[\alpha]_D^{20} +95^\circ$ (с 1.23, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.86 с (3H, H^{19}), 1.08–1.39 м (1H, H^6), 1.16 с (3H, H^{30}), 1.17–1.36 м (1H, H^7), 1.23 д (3H, H^{28} , J 7.2 Гц), 1.25 с (3H, H^{18}), 1.43–1.69 м (1H, H^{15}), 1.52–1.78 м (1H, H^6), 1.60 с (3H, H^{27}), 1.67 с (3H, H^{26}), 1.78–1.97 м (1H, H^5), 1.86–1.99 м (1H, H^1), 1.99–2.24 м (1H, H^7), 2.02 с [3H, $\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 2.12–2.30 м (1H, H^{15}), 2.31–2.60 м (2H, H^2 , 2H, H^{23}), 2.37–2.49 м (1H, H^4), 2.47–2.62 м (1H, H^1), 2.48 с (1H, H^9), 2.57–2.73 м (2H, H^{22}), 2.64–2.82 м (1H, H^{12}), 2.87–3.04 м (1H, H^{12}), 2.95–3.07 м (1H, H^{13}), 5.09 т (1H, H^{24} , J 7.1 Гц), 5.94 д (1H, H^{16} , J 7.5 Гц), 7.99 д (1H, $\text{H}^{6'}$, J 8.5 Гц), 8.30 д (1H, $\text{H}^{5''}$, J 8.5 Гц), 9.11 с (1H, $\text{H}^{3''}$), 11.19 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.52 (C^{28}), 17.46 (C^{18}), 17.77 (C^{27}), 20.56 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 20.77 (C^6), 24.13 (C^{30}), 24.44 (C^{19}), 25.70 (C^{26}), 27.99 (C^{23}), 28.08 (C^{22}), 29.69 (C^2), 32.79 (C^1), 33.29 (C^7), 33.93 (C^4), 35.71 (C^{10}), 38.05 (C^{15}), 40.81 (C^8), 43.86 (C^{12}), 44.52 (C^5), 46.08 (C^{13}), 48.60 (C^{14}), 58.78 (C^9), 74.13 (C^{16}), 116.37 ($\text{C}^{6''}$), 122.51 (C^{24}), 123.54 ($\text{C}^{3''}$), 128.92 ($\text{C}^{2''}$), 130.01 ($\text{C}^{5''}$), 131.10 (C^{20}), 133.15 (C^{25}), 137.60 ($\text{C}^{4''}$), 145.13 ($\text{C}^{1''}$), 147.73 (C^{17}), 166.54 (C^3), 170.43 [$\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$], 172.98 (C^{21}), 209.36 (C^{11}). Масс-спектр (MALDI TOF/TOF), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 693 (100) [$M + \text{H}$] $^+$, 715 (91) [$M + \text{Na}$] $^+$. Вычислено, %: С 64.15; Н 6.98; N 8.09. $\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_9$. Найдено, %: С 64.12; Н 7.00; N 8.11.

Биологическая активность соединений 1–20.

Противомикробный скрининг *in vitro* проводили в Университете Квинсленда (Австралия) в рамках программы «Сообщества по исследованию антимикробных препаратов» [The Community for Antimicrobial Drug Discovery (CO-ADD)], финансируемой Wellcome Trust (Великобритания) на 5 бактериальных штаммах: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 700603), *Acinetobacter baumannii* (ATCC 19606), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) и *Staphylococcus aureus* (ATCC 43300). Противогрибковую активность определяли на 2 грибковых штаммах: *Candida albicans* (ATCC 90028) и *Cryptococcus neoformans* (ATCC 208821) [28]. Для испытаний использовали растворы соединений 1–20 в ДМСО. Растворитель ДМСО не оказывает негативного воздействия на

развитие исследуемых бактерий и грибов. Доля ингибирования роста рассчитана для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только среда) и положительного контроля (бактерии без ингибиторов). Все тесты продублированы.

Оценка антибактериальной активности соединений 1–20. Антибактериальный скрининг проводили методом серийных разведений. Образцы готовили в ДМСО в тестовой концентрации 32 мкг/мл. Все бактерии культивировали в катион-сбалансированном бульоне Мюллера–Хинтона при 37°C в течение ночи. Образец каждой культуры затем разбавляли в 40 раз и инкубировали при 37°C в течение 1.5–3 ч. Полученные культуры добавляли в каждую лунку 384-луночного планшета, содержащую исследуемый образец (плотность клеток 5×10^5 КОЕ/мл, общий объем 50 мкл). Все планшеты накрывали и инкубировали при 37°C в течение 18 ч без встряхивания. Ингибирование роста бактерий определяли измерением поглощения при 600 нм с использованием монохромного микропланшетного ридера Tecan M1000 Pro. Долю ингибирования роста рассчитывали для каждой лунки с использованием отрицательного контроля (только для среды) и положительного контроля (бактерии без ингибиторов) на том же планшете. Образцы со значением ингибирования выше 80% для обеих реплик классифицировали как активные вещества. Образцы с показателями ингибирования от 50 до 80% для обеих реплик классифицировали как частично активные.

Минимальную ингибирующую концентрацию (MIC, мкг/мл) определяли в соответствии с рекомендациями Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI, <https://clsi.org>) как самую низкую концентрацию, при которой наблюдалось полное ингибирование бактерий или грибов. Полное ингибирование роста было определено при $\leq 20\%$ роста (или $> 80\%$ ингибирования). Тесты проводили в двойном повторе. Максимальный процент ингибирования роста обозначали как D_{max} . Соединения классифицировали как активные при $\text{MIC} \leq 16$ мкг/мл в любой реплике ($n = 2$ на разных планшетах).

Цитотоксическая активность (CC_{50} , мкг/мл) – концентрация исследуемого соединения, при которой происходила гибель 50% клеток линии эмбри-

ональных почек человека НЕК293. Максимальная доля цитотоксичности обозначалась как D_{\max} . Соединение считалось токсичным при $CC_{50} \leq 32$ мкг/мл. Кроме того, образцы были отмечены как частично цитотоксичные, если $D_{\max} \geq 50\%$ даже при CC_{50} выше максимальной тестируемой концентрации.

Гемолитическая активность (HC_{50} , мкг/мл) – концентрация исследуемого вещества, вызывающая 50% гемолиз эритроцитов. Максимальную долю гемолиза обозначали как D_{\max} . Низкое значение D_{\max} при $HC_{50} > 32$ мкг/мл (максимально испытанная концентрация) указывала на образцы без гемолитической активности. Образцы, обладающие гемолитической активностью, были охарактеризованы при $HC_{50} \leq 32$ мкг/мл. Кроме того, образцы были помечены как частично гемолитические, если $D_{\max} \geq 50\%$ даже при HC_{50} выше максимальной тестируемой концентрации.

Колистин и ванкомицин использовали в качестве положительных стандартов при скрининге ингибирования грамотрицательных и грамположительных бактерий, соответственно. Флуконазол использовали в качестве стандартного фунгицидного средства в экспериментах по определению противогрибковой активности в отношении *C. albicans* и *C. neoformans*. Тамоксифен и мелиттин использовали в качестве положительных стандартов при проверке цитотоксической и гемолитической активности, соответственно. Методики тестирования противомикробной, фунгицидной, цитотоксической и гемолитической активности *in vitro* соединений приведены на сайте <http://www.co-add.org>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Осуществлен синтез индолов фузидановых тритерпеноидов по реакции Фишера на основе 3,11-диоксоаналогов фузидовой кислоты и ее метилового, бензилового и пропаргилового эфиров. Установлено, что реакция циклизации проходит с высокой хемоселективностью по положению 3 молекулы, тогда как 11-кето-функция во взаимодействии не вступает. Показано, что при вовлечении в реакцию Фишера 2,4-динитрофенилгидразина внутримолекулярной конденсации в индольный цикл не происходит, и реакция останавливается

на стадии образования гидразонпроизводных фузидановых тритерпеноидов. Изучена антибактериальная активность полученных соединений и установлено, что пропаргиловый эфир **4**, а также индольные аналоги **8** и **15** проявляют противомикробное действие, сравнимое с противомикробным действием фузидовой кислоты.

БЛАГОДАРНОСТИ

Противомикробный скрининг *in vitro* соединений **1–20** проводился по программе CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), финансируемой Wellcome Trust (Великобритания) и Университетом Квинсленда (Австралия). Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках госзадания № АААА-А19-119022290012-3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Елена Викторовна, ORCID: <http://doi.org/0000-0002-4328-5080>

Парфенова Людмила Вячеславовна, ORCID: <http://doi.org/0000-0003-2816-2178>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sundberg R.J. *Indoles*. Charlottesville: Elsevier Ltd. **1996**. doi 10.1016/B978-0-12-676945-6.X5019-4
2. Austin J.F., MacMillan D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1172–1173. doi 10.1021/ja017255c
3. Wan Y.C., Li Y.H., Yan C.X., Yan M., Tang Z.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *183*, 111691. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111691
4. Wang Q., Arnst K.E., Wang Y., Kumar G., Ma D., White S.W., Miller D.D., Li W., Li W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 6734–6750. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b00706
5. Hansen K.Ø., Andersen J.H., Bayer A., Pandey S.K., Lorentzen M., Jørgensen K.B., Sydnes M.O., Gutormsen Y., Baumann M., Koch U., Klebl B., Eickhoff J., Haug B.E., Isaksson J., Hansen E.H.

- J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 10167–10181. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01006
6. Chio C.-M., Huang Y.-C., Chou Y.-C., Hsu F.-C., Lai Y.-B., Yu C.-S. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 589–596. doi 10.1021/acsmedchemlett.0c00064
7. Zidar N., Secci D., Tomasič T., Mašič L.P., Kikelj D., Passarella D., Argaez A.N., Hyeraci M., Via L.D. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2020**, *11*, 691–697. doi 10.1021/acsmedchemlett.9b00557
8. Chadha N., Silakari O. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *134*, 159–184. doi 10.1016/j.ejmech.2017.04.003
9. Ihnen M., zu Eulenburg C., Kolarova T., Qi J.W., Manivong K., Chalukya M., Dering J., Anderson L., Ginther C., Meuter A. *Mol. Cancer Ther.* **2013**, *12*, 1002–1015. doi 10.1158/1535-7163.MCT-12-0813
10. Pham K.N., Lewis-Ballester A., Yeh S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 18771–18779. doi 10.1021/jacs.9b08871
11. McGowan D.C., Balemans W., Embrechts W., Motte M., Keown J.R., Buyck C., Corbera J., Funes M., Moreno L., Cooymans L., Tahri A., Eymard J., Stoops B., Strijbos R., den Berg J.V., Fodor E., Grimes J.M., Koul A., Jonckers T.H.M., Raboisson P., Guillemont J. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9680–9690. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01091
12. Garai S., Kulkarni P.M., Schaffer P.C., Leo L.M., Brandt A.L., Zagzoog A., Black T., Lin X., Hurst D. P., Janero D.R., Abood M.E., Zimmowitch A., Straiker A., Pertwee R.G., Kelly M., Szczesniak A.M., Denovan-Wright E.M., Makie K., Hohmann A.G., Riggio P.H., Laprairie R.B., Thakur G.A. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 542–568. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01142
13. Amaradhi R., Banik A., Mohammed S., Patro V., Rojas A., Wang W., Motati D.R., Dingleline R., Ganesh T. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 1032–1050. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01218
14. Baqi Y., Phillaiyar, T., Abdelrahman A., Kaufmann O., Alshaibani S., Rafahi M., Ghasimi S., Akari R., Ritter K., Simon K., Spinrath A., Kostenis E., Zhao Q., Köse M., Namasivayam V., Müller C.E. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 8136–8154. doi 10.1021/acs.jmedchem.7b01768
15. Baird-Lambert J., Davis P.A., Taylor K.M. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **1982**, *9*, 203–212. doi 10.1111/j.1440-1681.1982.tb00798.x
16. Group P.C. *The Lancet.* **2001**, *358*, 1033–1041. doi 10.1016/S0140-6736(01)06178-5
17. Zhou L.M., Kong F.D., Fan P., Ma Q.Y., Xie Q.Y., Li J.H., Zheng H.Z., Zheng Z.H., Yuan J.Z., Dai H.F., Luo Q.Q., Zhao Y.X. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2638–2644. doi 10.1021/acs.jnatprod.9b00620
18. Findlay A., Foot J.S., Buson A., Deodhar M., Jarnicki A.G., Hansbro P.M., Liu G., Schilter H., Turner C.I., Zhou W., Jarolimek W. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9874–9889. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01283
19. Norwood IV V.M., Brice-Tutt A.C., Eans S.O., Stacy H.M., Shi G., Ratnayake R., Rocca J.R., Abboud K.A., Li C., Luesch H., McLaughlin J.P., Hui-gens III R.W. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 5119–5138. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01924
20. Allen Jr. G.R., Pidacks C., Weiss M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *11*, 2536–2544. doi 10.1021/ja00963a032
21. Garbett N.C., Graves D.E. *Curr. Med. Chem. Anti-Cancer Agents.* **2004**, *4*, 149–172. doi 10.2174/1568011043482070
22. Gu X.H., Wan X.Z., Jaing B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 569–572. doi 10.1016/S0960-894X(99)00037-2
23. Fischer E., Jourdan F. *Chem. Ber.* **1883**, *16*, 2241–2245. doi 10.1002/cber.188301602141
24. Porcheddu A., Mura M.G., De Luca L., Pizzetti M., Taddei M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6112–6115. doi 10.1021/ol3030956
25. Park J., Kim D.H., Das T., Cho C.G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5098–5101. doi 10.1021/acs.orglett.6b02541
26. Салимова Е.В., Магафурова А.А., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Парфёнова Л.В. *ХГС.* **2020**, *56*, 800–804. [Salimova E.V., Magafurova A.A., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 800–804.] doi 10.1007/s10593-020-02733-
27. Салимова Е.В., Мамаев А.Г., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Мавзютов А.Р., Швец К.Ю., Парфёнова Л.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1395–1402. [Salimova E.V., Mamaev A.G., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Mavzyutov A.R., Shvets K.Yu., Parfenova L.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1411–1418.] doi 10.1134/S1070428018090245
28. Blaskovich M.A., Zuegg J., Elliott A.G., Cooper M.A. *ACS Infect. Dis.* **2015**, *1*, 285–287. doi 10.1021/acsinfectdis.5b00044

Fischer Reaction in the Synthesis of New Fusidane Triterpene Indoles

E. V. Salimova* and L. V. Parfenova

Institute of Petrochemistry and Catalysis of Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia
*e-mail: salimovaev@mail.ru

Received August 2, 2021; revised August 22, 2021; accepted August 26, 2021

The reaction of 3,11-dioxo derivatives of fusidic acid and its esters with phenylhydrazine under the conditions of the Fischer reaction proceeded with high chemoselectivity at the 3-oxo group of the molecule with the formation of fusidane indoles. The involvement of 3-chlorophenyl hydrazine in the reaction provides a mixture of two isomers: 6-chloro- and 4-chloro derivatives in a ratio of 3:2. As a result of the interaction of fusidane ketones with 2,4-dinitrophenylhydrazine, the fusidane hydrazones were isolated. In the course of studying the biological activity of the obtained compounds, derivatives that show high antibacterial activity against *Staphylococcus aureus* (MRSA) with a minimum inhibitory concentration of ≤ 0.25 $\mu\text{g/ml}$ were found.

Keywords: triterpenoids, fusidic acid, benzyl ether, propargyl ether, Fischer reaction, indoles, hydrazones