

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского
федерального исследовательского центра Российской академии наук
(УФИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи



Маликова Рауиля Надировна

СИНТЕЗ И ХИМИЧЕСКИЕ ТРАНСФОРМАЦИИ ИМИДОВ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук, доцент
Сахаутдинов Ильшат Маратович

Уфа – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
1.1 РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ (МПК).....	11
1.1.1 Способы получения и свойства имидов малеопимаровой кислоты	11
1.1.2 Получение и свойства амидов МПК	18
1.1.3 МПК в синтезе полимеров	21
1.1.4 МПК в синтезе фоторезистов и хиральных лигандов	27
1.1.5 Реакция этерификации МПК	30
1.2 ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МПК (МЭМПК).....	31
1.2.1 Реакции окисления и озонлиз МЭМПК	31
1.2.2 Способы получения и свойства имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты	36
1.3 СИНТЕЗ МОНОАДДУКТОВ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ	41
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	44
2.1 СИНТЕЗ ИМИДОВ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ	44
2.1.1 Разработка метода синтеза имидов МЭМПК	45
2.1.2 Конденсация МЭМПК с аминокислотами	48
2.1.3 Конденсация МЭМПК с различными аминами	49
2.2 СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК С АДАМАНТИЛЬНЫМ ОСТАТКОМ	52
2.3 СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ 2,3-ДИЕНОАТОВ НА ОСНОВЕ МЭМПК	54

2.4 СИНТЕЗ БРОМ- И ХЛОРМЕТИЛКЕТОНОВ НА ОСНОВЕ N-МАЛЕОПИМАРИМИДЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И НЕОБЫЧНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ БРОММЕТИЛКЕТОНА	56
2.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХЛОР-, БРОММЕТИЛКЕТОНОВ И АЛЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК С ФУЛЛЕРЕНОМ C₆₀	61
2.5.1 Синтез метанофуллеренов	61
2.5.2 Синтез циклопентенофуллеренов	66
2.6 ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРОЦЕССА ОКИСЛЕНИЯ В МЯГКИХ УСЛОВИЯХ	67
2.7 БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК.....	70
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	72
Экспериментальная часть к разделу 2.1.....	72
Экспериментальная часть к разделу 2.2.....	86
Экспериментальная часть к разделу 2.3.....	90
Экспериментальная часть к разделу 2.4.....	96
Экспериментальная часть к разделу 2.5.....	116
Экспериментальная часть к разделу 2.6.....	127
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	129
ВЫВОДЫ	131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	133
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ 1</i>	<i>151</i>
<i>ПРИЛОЖЕНИЕ 2</i>	<i>155</i>

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Интенсивное изучение биоактивности растительных терпенов и их производных, проводимое в мире на протяжении последних двух десятилетий, свидетельствует о перспективности использования этого класса природных соединений для создания лекарственных препаратов. Особый интерес вызывает малеопимаровая кислота, которая легко образуется при термической конденсации левопимаровой и абиединовой кислот, входящих в состав живицы хвойных деревьев, с малеиновым ангидридом по реакции Дильса-Альдера. Малеопимаровая кислота и её производные проявляют высокую биологическую активность, обусловленную структурными особенностями, сходными со строением А, В и С колец стероидных гормонов. В частности, известны противовирусные, антибактериальные, цитотоксические, противоопухолевые, антиязвенные, противовоспалительные, нематодные, фунгицидные свойства этих соединений. Наличие ангидридной группы в молекуле малеопимаровой кислоты и её метилового эфира при взаимодействии с аминами позволяет получать различные имиды на их основе. Но, как известно, образование имидов в основном происходит с невысокими выходами и отличается длительностью процесса. В связи с этим развитие нового подхода к синтезу N-малеопимаримидов с целью выхода на практически важные и потенциально биологически активные соединения с ценными фармакофорными группами представляет научный и практический интерес.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» (№ АААА-А17-117011910025-6), при финансовой поддержке РНФ «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» проект «Дизайн, синтез и изучение зависимости структура-противовирусная

активность производных природных терпеноидов и гетероциклов как противогриппозных агентов» (№ 14-13-01307), грантов РФФИ «Поиск и создание новых противовирусных препаратов на основе изоиндолиновых структур и алленов» (№14-03-00180) и «Синтез и механизмы противоопухолевого действия природных соединений, содержащих алленовые и урацильные фрагменты» (№18-53-41004).

Степень разработанности темы. К настоящему времени предложено множество способов модификации базовой молекулы алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами по ангидридной и карбоксильной группам, приводящих к образованию соответствующих имидов и амидов малеопимаровой кислоты. Однако существуют принципиальные проблемы в этой области. Это касается оценки реакционной способности компонентов реакции и региоселективности процесса. Известные каталитические системы и условия реакции не всегда обеспечивают высокие выходы целевых молекул. В литературе отсутствуют сведения об унифицированных препаративных способах конденсации МПК с аминокислотами, которые в данной работе использовались как спейсерные элементы для конъюгации дитерпенового блока с важными фармакофорными и функциональными группами.

Цель работы. Разработка путей синтеза новых потенциально биологически активных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты на основе различных аминов и изучение их химических трансформаций.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие **задачи**:

- разработка путей синтеза имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты;
- синтез новых хлор- и бромметилкетонов на основе N–малеопимаримидзамещенных аминокислот в условиях реакции Арндта-Эйстерта;
- модификация производных метилового эфира малеопимаровой кислоты посредством введения фармакофорных 1,2,3-триазольного кольца и адамантильного остатка;

—синтез жирорастворимых цикlopентенофуллеренов и метанофуллеренов C_{60} с дитерпеновым блоком.

Научная новизна. Разработан эффективный метод синтеза малеопимаримидов путем конденсации метилового эфира малеопимаровой кислоты с аминокислотами и аминами различного строения в условиях ультразвукового воздействия в среде диметилсульфоксида.

Разработан межмолекулярный способ синтеза производных метил малеопимарата, содержащих в структуре фармакофорное 1,2,3-триазольное кольцо.

Предложен удобный способ получения гибридных соединений с адамантильным остатком, который присоединен к N-малеопимаримидзамещенным аминокислотам пептидной связью.

Установлено, что при обработке бромметилкетона диметилсульфидом происходит дезалкилирование образующейся сульфониевой соли до сульфида, а в реакции с трифенилфосфином бромметилкетон восстанавливается до кетона.

Впервые получены метанофуллерены путем [2+1]-циклоприсоединения хлор- и бромметилкетонов к фуллерену C_{60} и цикlopентенофуллерены в условиях фосфин-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алленоатов к фуллереновой сфере. Показано, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан эффективный метод конденсации канифольномалеинового аддукта с аминокислотами, исходя из которых получена серия потенциально биологически активных соединений с фармакофорными и функциональными группами, а именно: производные хлор-, бромметилкетонов, сульфида, алленоатов, адамантана, 1,2,3-триазола, фуллерена C_{60} . Метод позволил синтезировать малеопимаримиды даже в случае малорастворимых аминов за счет диспергирования аддуктов под влиянием ультразвукового воздействия и тем самым существенно сократить время реакции и повысить выход целевых продуктов.

Среди полученных алленоатов с дитерпеновым фрагментом обнаружены соединения, обладающие выраженной цитотоксичной активностью в отношении клеточных линий опухолевого происхождения, также найдена ранозаживляющая активность метанофуллерена, синтезированного из малеопимаримидзамещенного γ -эфира глутаминовой кислоты.

Методология и методы исследования. Методология настоящего исследования заключается в постановке и проведении химических экспериментов с использованием современных методов органической химии, направленных на разработку путей синтеза новых потенциально биологически активных малеопимаримидов. В ходе проведенных исследований были использованы методы ИК, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Новый способ синтеза имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты при конденсации с различными аминосоединениями в условиях ультразвукового воздействия в среде ДМСО.
2. Способы синтеза производных N-малеопимаримидзамещенных аминокислот с 1,2,3-триазольным кольцом и адамантильным остатком.
3. Особенности взаимодействия бромметилкетона на основе МЭМПК с диметилсульфидом и трифенилфосфином.
4. Направленный синтез новых фуллеренсодержащих производных метилмалеопимарата с циклопропановым и цикlopентеновым кольцами.
5. Более эффективная сенсibiliзирующая способность дитерпеновых производных фуллерена C₆₀ по сравнению с самим фуллереном.

Степень достоверности и апробация работы. Высокая достоверность результатов достигнута благодаря тщательно проведенным экспериментам и применению современных физико-химических методов анализа (^1H -, ^{13}C – одномерных, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC – двумерных

гомо- и гетероядерных экспериментов ЯМР, ИК-, масс-спектропии) для установления структур впервые полученных соединений. Результаты исследований представлены на XXII и XXIII Международных научных конференциях студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов» (Москва, 2015, 2016); XI Всероссийской конференции «Химия и медицина» с Молодежной научной школой (Уфа-Абзаково, 2015); II Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (Донецк, 2016); Кластере конференций «Оргхим-2016» (Репино, Санкт-Петербург); XXVIII симпозиуме «Современная химическая физика» (Туапсе, 2016); Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии О- и N-содержащих биоактивных соединений» (Уфа, БашГУ, 2016, 2017); Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, БашГУ, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 11 статей в российских и зарубежных журналах, рекомендованных ВАК РФ, тезисы 12 докладов на Международных и Всероссийских конференциях и получен 1 патент РФ.

Личный вклад автора состоит в проведении экспериментальных исследований, интерпретации и анализе полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, написании диссертации, статей и других публикаций. В совместных публикациях автору принадлежат все результаты и выводы, посвященные синтезу и изучению свойств иминов метил малеопимарата, а также других производных на его основе.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы и приложений. Объем работы составляет 156 страниц компьютерного набора. Диссертационная работа содержит 24 схемы, 4 рисунка, 6 таблиц. Список литературы включает 165 наименования.

Благодарность. Автор выражает глубокую признательность академику РАН Юнусову М.С. за консультации при выполнении исследований.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Малеопимаровая кислота (1) (МПК) – легкодоступное соединение, получаемое на основе возобновляемого лесохимического сырья из левопимаровой кислоты и малеинового ангидрида по реакции Дильса-Альдера [1]. МПК, молекула которой содержит гидрофенантреновое кольцо, двойную связь, карбоксильную и ангидридную группы, широко используется в технологии лакокрасочных и полимерных материалов [2,3], рассматривается в качестве перспективного исходного материала для синтеза биологически активных соединений [4-6] и хиральных лигандов [7]. Живица и канифоль являются основными источниками левопимаровой кислоты.

Все хвойные деревья семейства сосновых вырабатывают смоляные (дITERпеновые) кислоты, которые являются основной частью канифоли (75—95% масс.), живицы (50—70%), экстрактивных смолистых веществ соснового осмола (45—60%), таллового масла (30—45%). Смоляные кислоты, всего их известно около десятка, относятся в основном к двум структурным типам, пимарановым и абиетановым, соотношение которых весьма различно в различных природных источниках, что очень ярко и полно отражено в обзоре [8] (таблица 1). Только в нескольких случаях отмечено предпочтительное содержание одного-двух соединений этого типа – в соснах подрода *Harpoxylon* доминируют абиетиновая и изопимаровая, сосны подрода *Diploxylon* отличаются более или менее равномерным содержанием нескольких (пять-шесть) смоляных кислот, в елях рода *Picea* иногда доминирует дегидроабиетиновая кислота (*P.abovata* – 71.0%, *P.ajannensis* – 48%, *P.exelsa* – 42%) [9]. Различные методики определения содержания смоляных кислот в живице и канифоли отражены в работах [10-22].

Таблица 1 – Количественный состав смесей смоляных кислот, выделенных из живицы различных хвойных пород

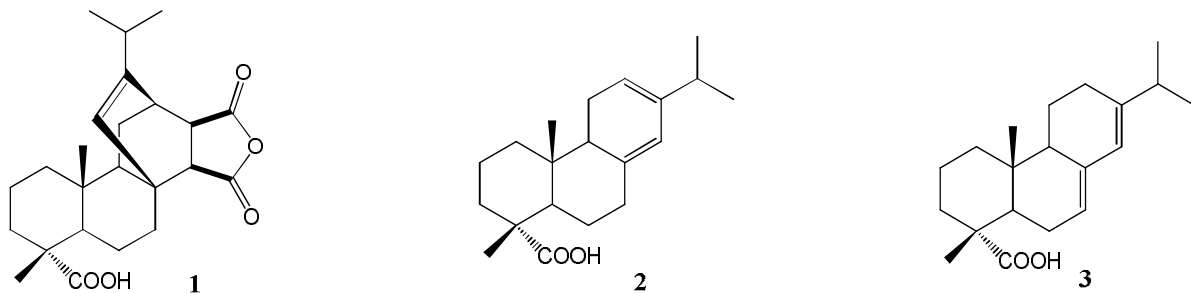
Порода древесины	Содержание кислот, %					
	пальюст- ровой	пимаровой и др.	абие- ти- новой	левопи- маровой	неоабие- тиновой	дегидро- абие- тиновой
Сосна:						
обыкновенная	12	20	15	36	10	7
крымская	6	28	13	18	13	12
пицундская	19	21	37	3	2	18
Ель обыкновенная	17	17	8	37	7	34
Кедр сибирский	3	44	32	1	1	8
Лиственница сибирская	16	36	32	1	8	11

Абиетиновая кислота (**3**), выделенная впервые из смолы *Pinus abies* [23] является наиболее распространенной смоляной кислотой, которая входит в состав всех видов канифоли. Пимаровая, сандрокимаровая и изопимаровая кислоты не содержат сопряжённые двойные связи и поэтому являются устойчивыми к нагреванию на воздухе. Левопимаровая (**2**) (ЛПК), пальюстровая, абиетиновая, неоабиетиновая кислоты с сопряжёнными двойными связями быстро окисляются на воздухе и легко изомеризуются друг в друга [24-31], т. е. при повышенной температуре находятся в состоянии подвижного равновесия, которое непрерывно смещается в сторону образования дополнительных количеств левопимаровой кислоты [32].

ЛПК впервые обнаружена во французской канифоли [33, 34]. Палкин и Гаррис выделили эту кислоту из живиц *Pinus palustris* Mill. и *P. caribaea* [35]. Позднее левопимаровая кислота была обнаружена в смолах многих видов хвойных растений [36]. Метод выделения ЛПК из живиц основан на кристаллизации ее соли с 2-амино-2-метилпропанолом [37].

Арбузов был первым исследователем, который предложил общепринятую структуру ЛПК и ее аддукта с малеиновым ангидридом [38]. При комнатной температуре без катализатора с малеиновым ангидридом реагирует только

левопимаровая кислота. Однако другие типы смоляных кислот могут изомеризоваться в левопимаровую кислоту при нагревании или кислотом катализе, затем дать аддукт Дильса-Альдера. На этом основана возможность синтеза МПК в промышленных масштабах [39, 40].



1.1 РЕАКЦИИ С УЧАСТИЕМ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ (МПК)

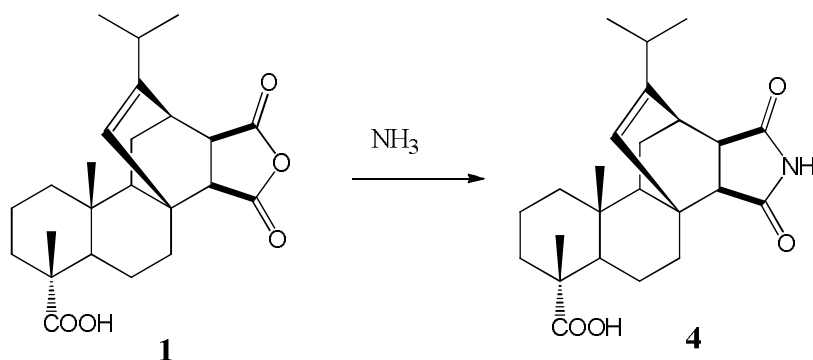
Из азотсодержащих производных малеопимаровой кислоты описаны амиды, имидазы, амидоимидазы [41-46] с комплексом ценных свойств, в том числе проявляющие выраженные гепатопротекторные [42], нематоцидные [43], фунгицидные и бактерицидные свойства [44]. К настоящему времени в чистом виде получены в основном ароматические и гетероциклические амиды [41], алифатические и ароматические имидазы.

1.1.1 Способы получения и свойства имидазов малеопимаровой кислоты

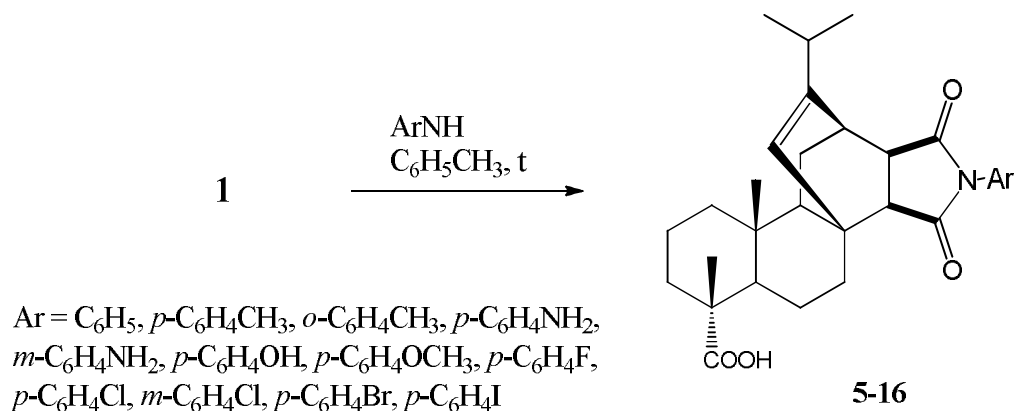
Известные способы получения имидазов МПК делятся на две группы: первый способ – прямое сплавление аминов и МПК [47], второй способ – конденсация аминов и МПК в различных высококипящих растворителях [48-51]. Основными недостатками данных способов являются длительность процесса, протекающий как минимум 10 ч, ограничения по природе аминсоединения, также низкие выходы. Образование целевых продуктов происходит лишь в случае, когда аддукты и образующиеся продукты плавятся в данных интервалах температуры, при этом не подвержены возгонке и термическому разложению и в случае конденсации

исходные амины обладают способностью растворяться в соответствующих растворителях.

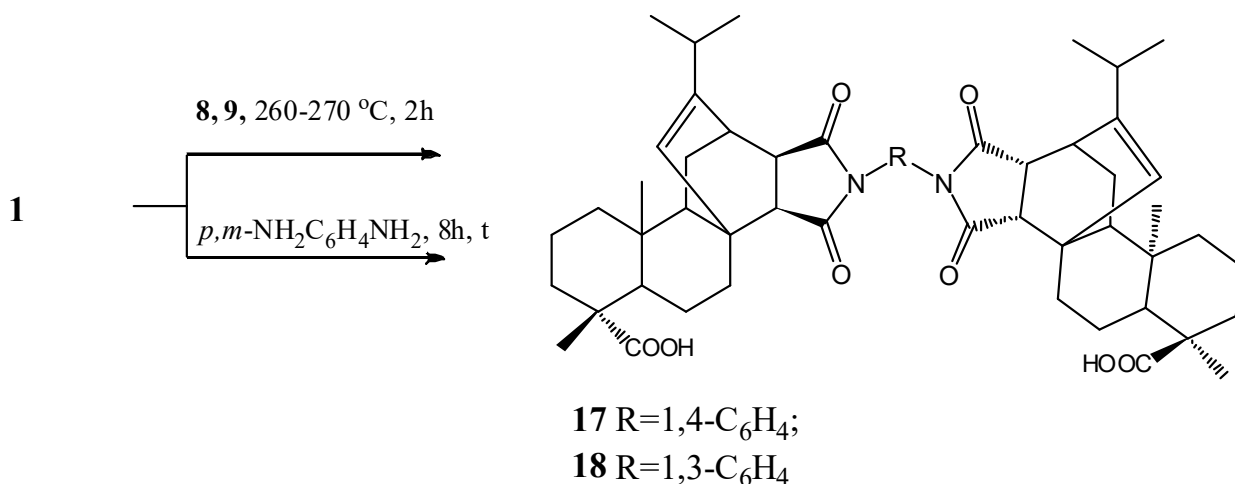
При взаимодействии МПК с двухкратным избытком жидкого аммиака получается простейший малеопимаримид (**4**) с выходом 35%. По способу получения данного имида Свикле с коллегами получили патент в 1994 г [52], где с целью упрощения технологии, предлагается использовать малеопимаровую кислоту в виде реакционной массы, получаемой при взаимодействии эквимольных количеств канифоли и малеинового ангидрида, а процесс ведут в среде скипидара.



В работах [53, 54] сообщается о разработке эффективного подхода к синтезу N-арилимидов малеопимаровой кислоты без выделения малеопимаровой кислоты из канифоли. Диимиды дикислот и их сложные эфиры были синтезированы на основе полученных N-арилимидов.

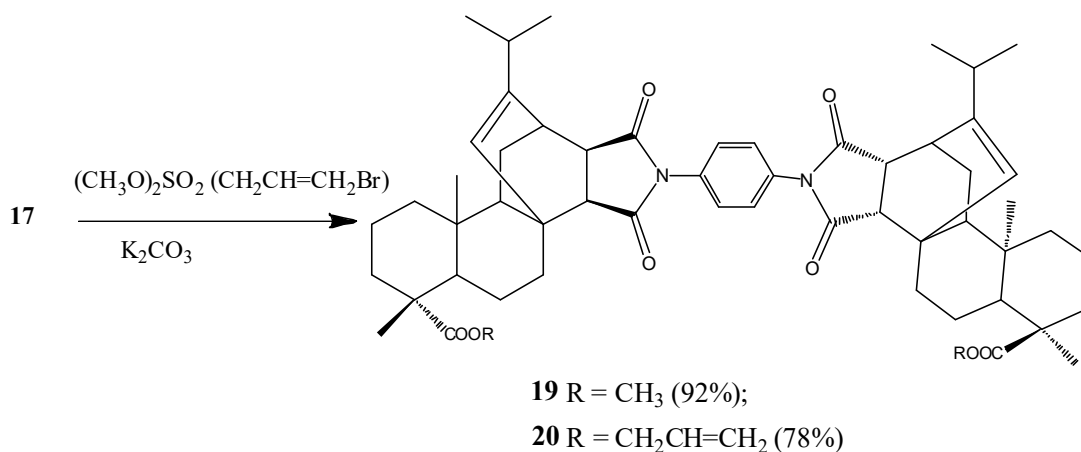


Имиды (**5**)-(16) получены с выходами 51-71% (по отношению к аддукту канифоли с малеиновым ангидридом) или 60-99% (по отношению к малеопимаровой кислоте, содержащаяся в аддукте канифоли с малеиновым ангидридом). Продолжительность реакции зависит от типа заместителя (R) в аминах и увеличивается в ряду R=OH (4 ч) < CH₃ (6 ч) < Br (10 ч) < H (16 ч), что соответствует активирующей способности этих групп. Диимид дикислота (**17**) выделена с выходом 46% при кипячении в дихлорбензоле в течение 3-8 ч при взаимодействии МПК с *p*-аминоимидом. А при использовании расплава МПК при 260-270 °С в течение 2 ч выход продукта составил 37%. Диимиды дикислоты получены с более высокими выходами при взаимодействии МПК с *m*-фенилендиаминами ((**17**) – 68% и (**18**) – 48%).

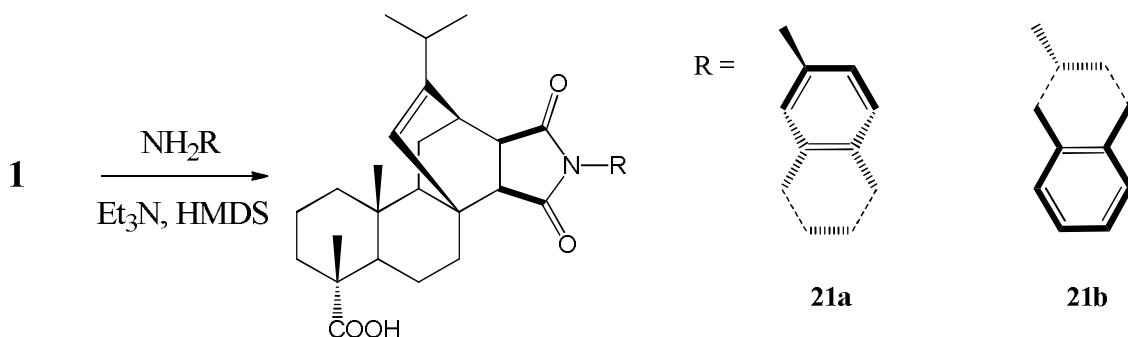


Из (**17**) обработкой диметилсульфатом или аллил бромидом получены диметилловый и диаллиловый эфиры (**19**), (**20**).

14

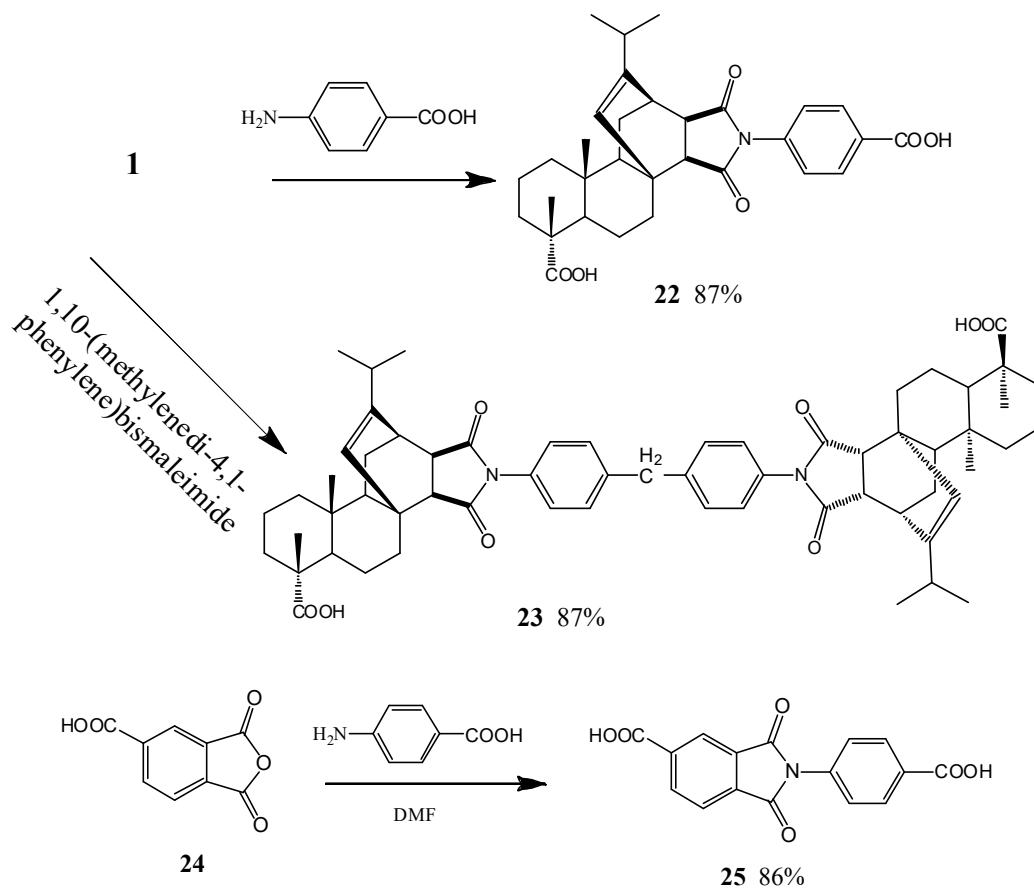


Китайскими авторами [55] синтезированы N-арил имиды МПК и МеМПК, после чего им удалось разделить их диастереомерные атропоизомеры (**21a**) и (**21b**), стабильные при комнатной температуре. Анти-пролиферативная активность соединений испытана против линий клеток NCI-H460 (раковые клетки легкого человека), A549 (клетки аденокарциномы легких человека), HCT-116 (раковые клетки толстой кишки человека), Нер G-2 (раковые клетки печени человека) и MGC-803 (раковые клетки желудка человека). Соединение 21A проявило высокую цитотоксичность против NCI клеток и MGC-803 клеток с IC₅₀ (7,51 ± 0,56 и 9,49 ± 0,52 M) ниже, чем у фторурацила. Также выявлено, что цитотоксичность конфигурации R сильнее, чем S.

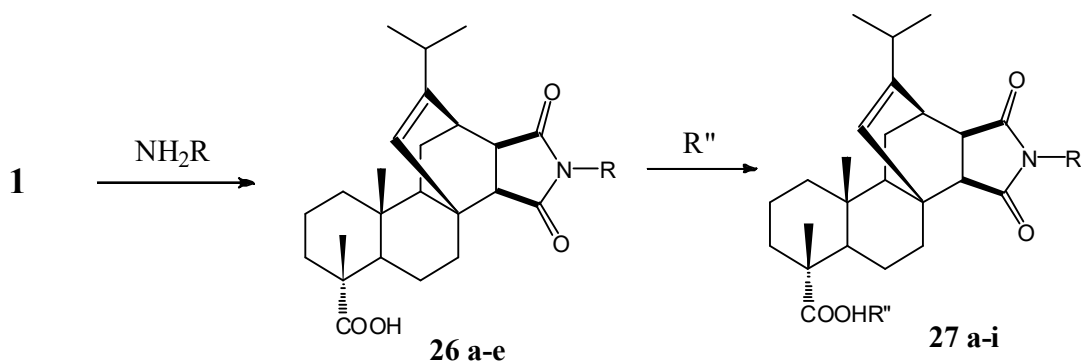


В качестве эпоксидных отвердителей были получены дикислотные имиды МПК (**23**) в ДМФА при 160⁰С под атмосферой аргона в течение 4 ч [56]. Для сравнения, также получены дикислотные имиды (**25**) на основе ангидрида

тримеллитовой кислоты (**24**). Исследовав термостойкость, вязкость и динамико-механические свойства эпоксидных отвердителей, выяснено, что дикислотные имиды на основе канифоли имеют значительно более высокую температуру стеклования, модуль упругости и лучшие динамико-механические свойства, чем имид-дикислоты, полученный из ангидрида тримеллитовой кислоты. Смоляные кислоты могут быть использованы в качестве важного альтернативного сырья на основе нефтепродуктов в синтезе эпоксидных отвердителей с повышенной термической устойчивостью.



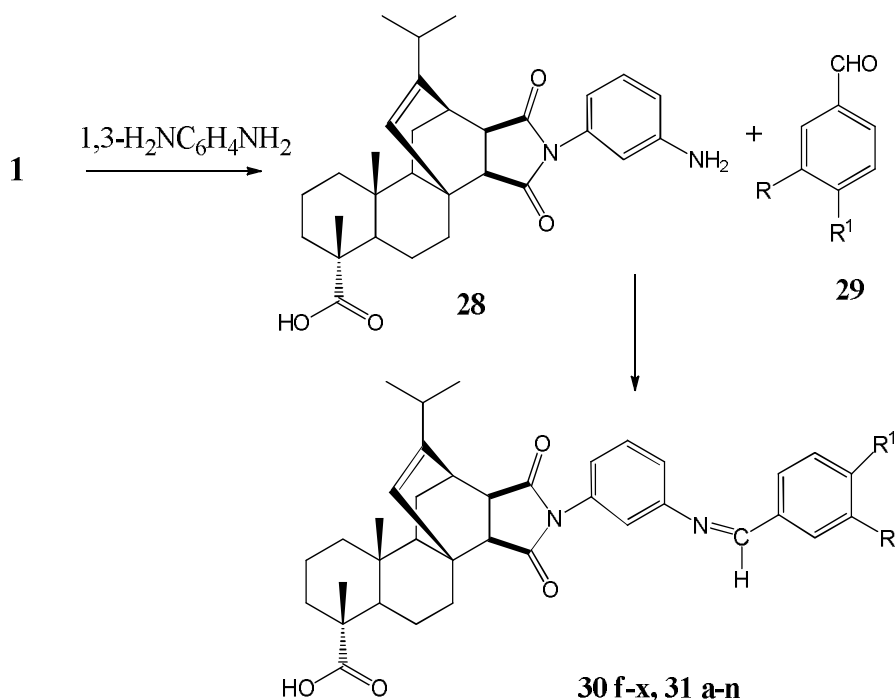
Ювченко А.П. и др. разработана методика синтеза ранее неизвестных *N-H*-алкилимидов МПК (**26a-e**) взаимодействием первичных алифатических аминов с МПК в расплаве или в растворе [57-59], также их аминовых и трифенилфосфиновых солей (**27a-i**) [60].



$\text{R} = \text{Me}(\text{CH}_2)_3$ (a), $\text{Me}(\text{CH}_2)_5$ (b), $\text{Me}(\text{CH}_2)_7$ (c), $\text{Me}(\text{CH}_2)_{11}$ (d), $\text{Me}(\text{CH}_2)_{17}$ (e)

Скорость реакции образования имидов МПК в растворе уменьшается с ростом длины алкильного радикала, поэтому предложено провести реакцию МПК с додецил- и октадециламинами в расплаве, где избыток аминов не требуется, выход имидов достигает 99% и время реакции сокращается в 4 раза. Полученные алкилимиды (**26a-e**) введены в реакцию с азотсодержащими гетероциклическими основаниями: $\text{R}'' =$ (2-метилоктагидрохиноли-4(1H)-оном, лупинином, соласодином, диазобициклооктаном, уротропином, имидазолом, 2-амино-5-метилпиридином, синтетическими аналогами алкалоидов акридонового ряда [61] и трифенилфосфином для синтеза аминовых и трифенилфосфиновых солей (**27a-i**). Кипячение в течение 10-15 мин в среде абсолютного метанола, либо в смеси абсолютного метанола с хлористым метилом является оптимальным условием получения солей. Выхода всех солей (**27a-i**) выше 94%.

Авторами следующей статьи проделана большая работа по синтезу азометинов (**30f-x**), (**31a-n**) конденсацией замещенных бензальдегидов ванилина (**29**) с 3-аминофенилен-N-имидом малеопимаровой кислоты (**28**) в среде безводного метанола и ДМФА 1:1 в течение 3-4 ч. Выходы продуктов составляют 71-85%. Малеопимаримид (**28**) получен конденсацией МПК с 3-фенилендиамином в кипящем толуоле в течение 6 ч [62].



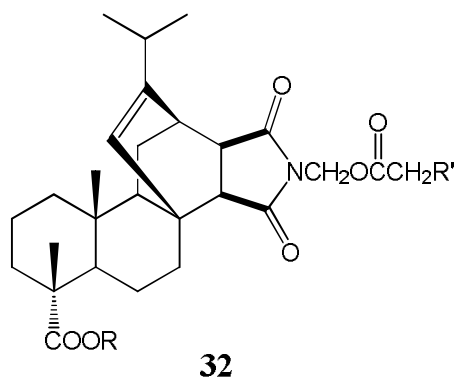
30: R=R¹=H (a); R=H, R¹=MeO (b); R=MeO, R¹=HO (c), MeO (d), MeC(O)O (e), EtC(O)O (f), PrC(O)O (g), Me₂CHC(O)O (h), BuC(O)O (i), Me₂CHCH₂(O)O (j), Me(CH₂)₆C(O)O (k), Me(CH₂)₈C(O)O (l), Me(CH₂)₁₆C(O)O (m), H₂C=C(Me)C(O)O (n), C₆H₅CH(Me)CH₂C(O)O (o), C₆H₅C(O)O (p), 2,4-Cl₂C₆H₃C(O)O (q), 4-BrC₆H₄C(O)O (r), 3-O₂NC₆H₄C(O)O (s), MeOC(O)O (t), EtOC(O)O (u), 1-AdC(O)O (v), o-HCB₁₀H₁₀C(O)O (w), m-HCB₁₀H₁₀C(O)O (x);

31: R¹=EtO, R¹=HO (a), MeO (b), MeC(O)O (c), EtC(O)O (d), PrC(O)O (e), Me₂CHC(O)O (f), BuC(O)O (g), Me₂CHCH₂C(O)O (h), 4-MeC₆H₄C(O)O (i), MeOC(O)O (j), EtOC(O)O (k), 1-AdC(O)O (l), o-HCB₁₀H₁₀C(O)O (m), m-HCB₁₀H₁₀C(O)O (n).

Этими же авторами [63] спустя год написана другая аналогичная статья, где получены азометины с такими же замещенными группами, только с использованием 4-аминофенилен-N-имида малеопимаровой кислоты.

По способу получения солей или эфиров N-замещенных иминов малеопимаровой кислоты, проявляющих фунгицидную активность, получен патент Свикле и др. [64]. Фунгицидная активность достигается введением в известное химическое соединение ацетоксигруппы путем взаимодействия N-хлорацетоксиметилимида малеопимаровой кислоты с вторичными аминами при температуре кипения последних.

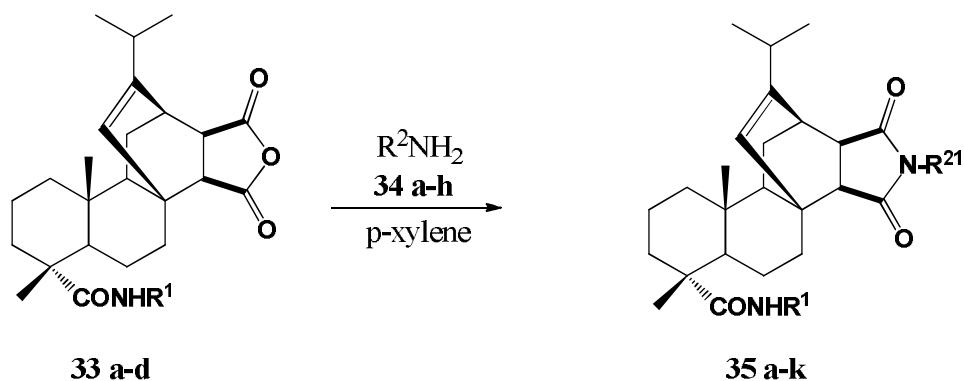
18



R' – диэтиламино-, диоксиэтиламиногруппа, морфол, пиперидил, R – низший алкил, ион щелочного металла, или ион аммония формулы $H_2R'^+$.

1.1.2 Получение и свойства амидов МПК

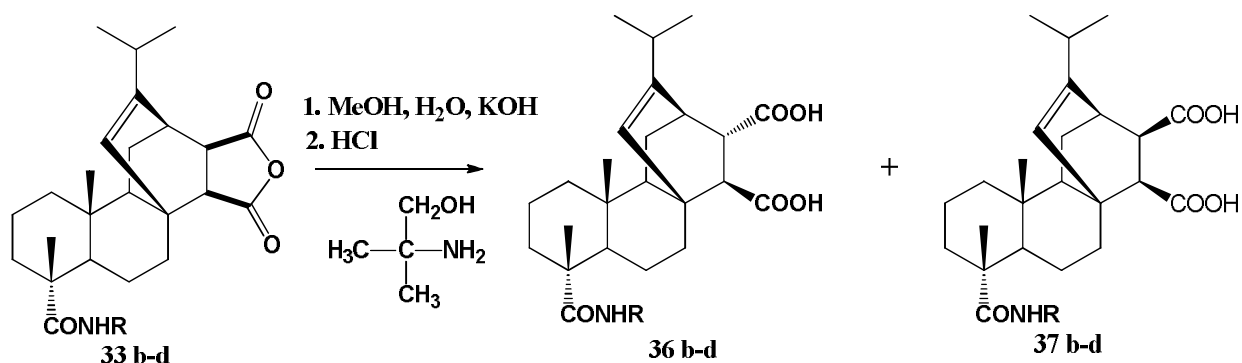
Метод синтеза N-арил(аралкил)имидамидов МПК разработан реакцией соответствующих ароматических амидов МПК с аминами при кипячении в п-ксилоле [65]. Температурная устойчивость синтезированных соединений находится в интервале 310-335 °С.



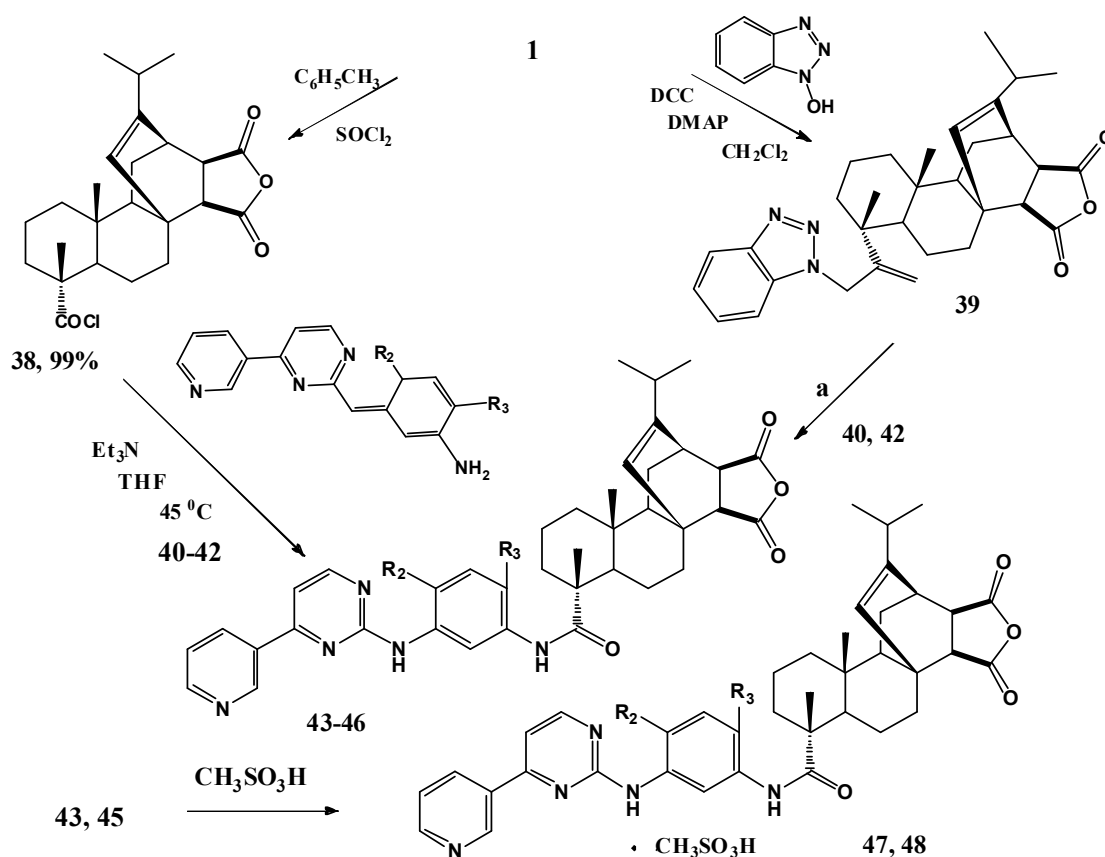
$R^1 = C_6H_5$ (**33a**), $p-CH_3C_6H_4$ (**33b**), $p-BrC_6H_4$ (**33c**), $CH_2C_6H_5$ (**33d**); $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_6H_5$ (**34a**, **35a**), $p-CH_3C_6H_4$ (**34b**, **35b**), $p-MeOC_6H_4$ (**34c**, **35c**), $p-FC_6H_4$ (**34d**, **35d**), $p-ClC_6H_4$ (**34e**, **35e**), $p-BrC_6H_4$ (**34f**, **35f**), $CH_2C_6H_5$ (**34g**, **35g**), 2-picolyl (**34h**, **35h**); $R^1 = p-CH_3C_6H_4$, $R^2 = p-CH_3C_6H_4$ (**34i**, **35i**); $R^1 = p-BrC_6H_4$, $R^2 = p-BrC_6H_4$ (**34j**, **35j**); $R^1 = CH_2C_6H_5$, $R^2 = CH_2C_6H_5$ (**34k**, **35k**).

Кипячением полученных амидов МПК (**33b-d**) в течение 2 ч в водно-метанольном растворе КОН разработан эффективный метод синтеза моноамидов

фумаропимаровой кислоты (**36b-d**) с выходами 82–98% [66, 67]. После обработки реакционной смеси 20%-ным раствором HCl образуются продукты, представляющие собой *транс*-1,2-дикарбоновые (**36b-d**) кислоты с примесью *цис*-изомеров (**37b-d**), которые удалось разделить при кипячении в бензоле с последующей обработкой 2-амино- 2-метилпропанолом.

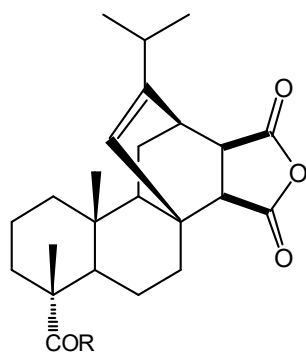


В работе [68] описано ацилирование 6-метил-*N*-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**40**), 4-метил-*N*-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**41**) и *N*-[4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил]бензол-1,3-диамина (**42**) с хлорангидридом МПК (**38**) и с бензотриазолилмалеопимаратом (**39**), дающее *N*-[3-(пимиридин-2ил)арил]амиды МПК (**43**)-(46). При помощи реакции замещенных *N*-ариламидов МПК (**43**), (**45**) с метансульфоновой кислотой были получены биологически активные метансульфонаты (**47**), (**48**). Также авторами выяснено, что при низкой температуре (20-65 °C) ангидридная группа МПК не участвует в процессах хлороацилирования, этерификации и аминолита, и реакции протекают селективно по карбоксильной группе.



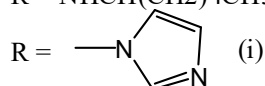
(a) DMAP, CH_2Cl_2 , 25°C ; $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_3 = \text{H}$ (40); $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Me}$ (41), $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ (42); $\text{R}_3 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$ (39, 43); $\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_3 = \text{Me}$ (44); $\text{R}_2 = \text{R}_3 = \text{H}$ (45, 48); $\text{R}_2 = \text{Me}$, $\text{R}_3 = \text{H}$ (46).

Авторы [69] сообщают о синтезе новых биоактивных амидов МПК, содержащие фрагменты метиловых эфиров аминокислот, алифатических аминов, имидазола и N-метилпиперазина. Соединения (49a), (49f-j) проявили недостаточно выраженное противовоспалительное действие. Сама малеопимаровая кислота и ее производное (49c) показывают определенные перспективы для дальнейшего исследование в качестве противовоспалительных и противовоспаленных агентов. Важным преимуществом изученных соединений по сравнению с существующими препаратами однонаправленного действия является 2 пути их действия (противовоспалительное и противовоспаленное) и отсутствие негативных воздействий на организм.



49 a-j

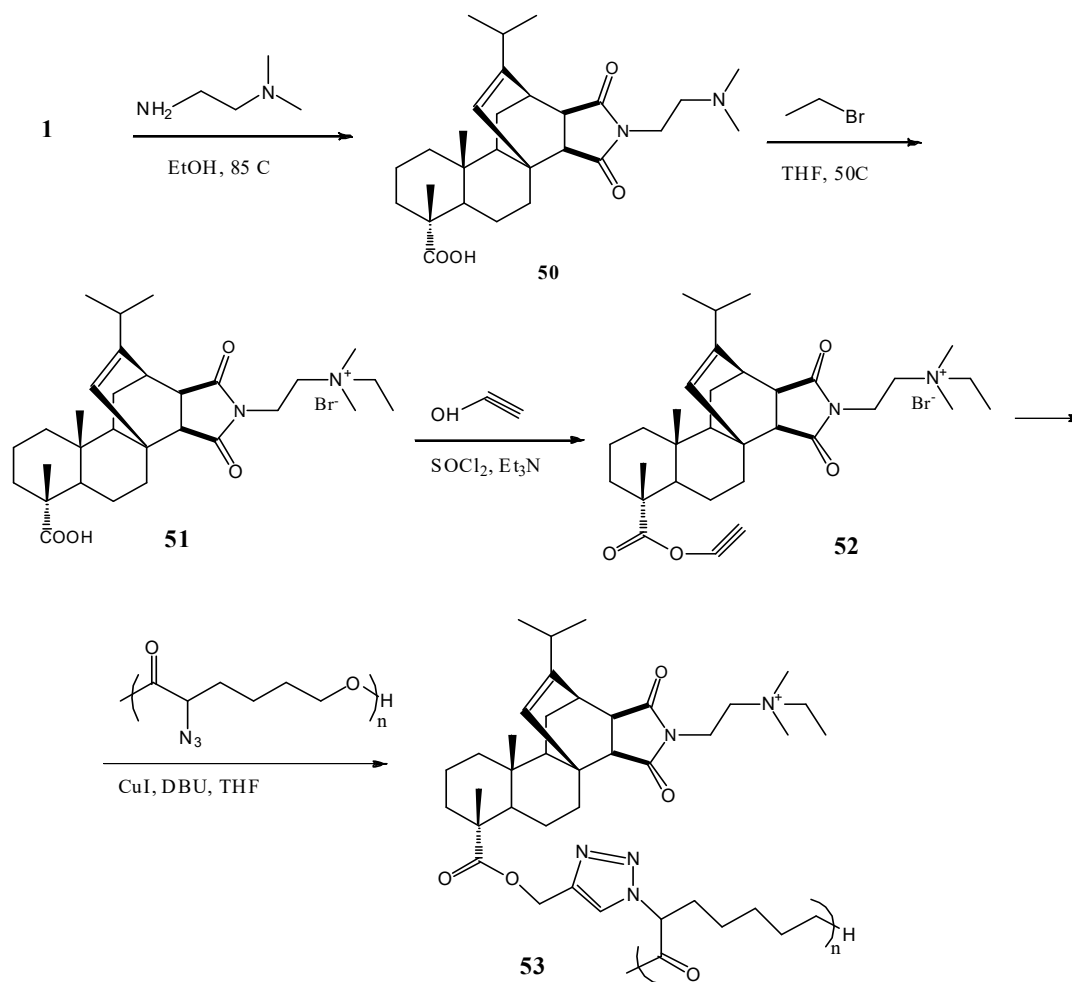
- $R = OCH_3$ (a)
 $R = NHCH(CH_3)CO_2CH_3$ (b)
 $R = NH(CH_2)_2CO_2CH_3$ (c)
 $R = NHCH(CO_2CH_3)CH(CH_3)_2$ (d)
 $R = NHCH(CO_2CH_3)CH_2CH(CH_3)$ (e)
 $R = NHCH(CO_2CH_3)(CH_2)_2SCH_3$ (f)
 $R = NHCH(Ph)CH_2CO_2CH_3$ (g)
 $R = NHCH(CH_2)_4CH_3$ (h)



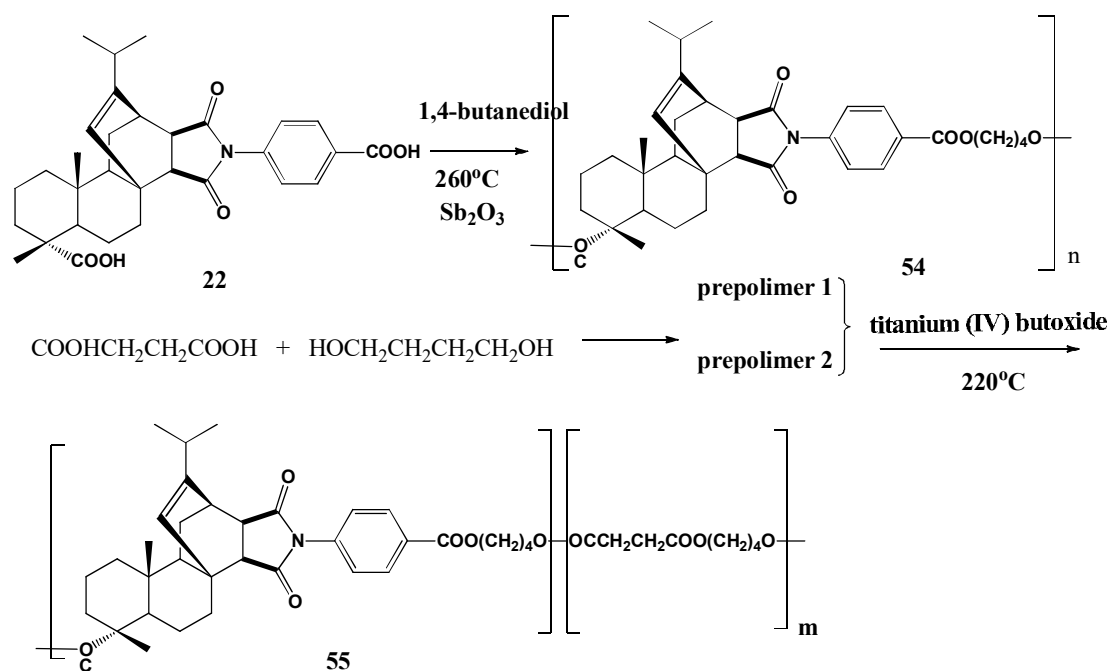
1.1.3 МПК в синтезе полимеров

Полимеры, полученные на основе МПК, как правило, обладают высокой термической устойчивостью [70, 71] и показывают хорошие механические свойства и имеют большие перспективы для использования в различных целях, о чем свидетельствует множество патентов и публикаций.

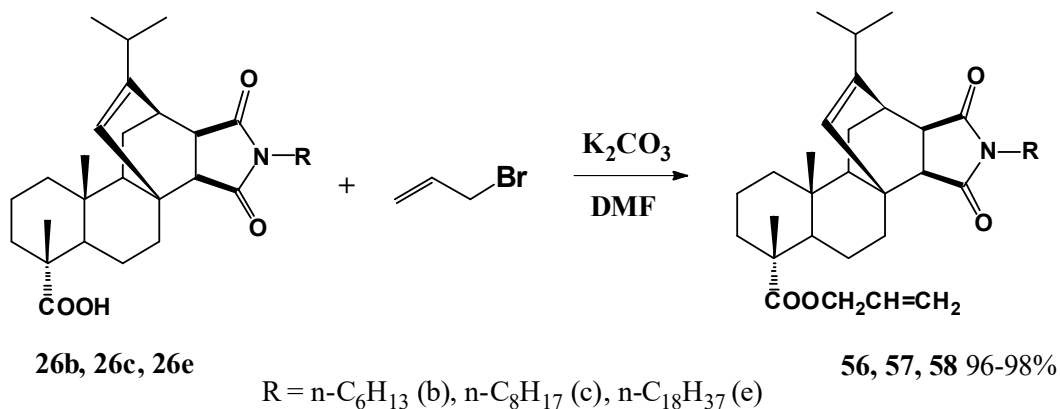
Авторы [72, 73] сообщают о новых надежных антимикробных агентах (52), (53), полученных из смоляной кислоты, которые эффективны против широкого спектра бактерий (6 грамположительных и 7 грамотрицательных) и не вызывают значительного гемолиза красных кровяных клеток в широком диапазоне концентраций. Реакция кватернизации этилбромидом с кислотой (50) приводит к соединению (51). Далее этерификация последнего с пропаргиловым спиртом дает (52). Соединение (53) получено действием азид-замещенного поли(ε-капролактона) в присутствии каталитического количества CuI/DBU. Полученные результаты позволяют предположить, что отличная антимикробная активность соединений обусловлена сочетанием дитерпенового остатка и катионного заряда.



В работе [74] гидрированные сегменты фенантренового кольца при помощи полимеризации были введены в цепочку полибутилен сукцината модифицированного ангидридом малеиновой канифоли. Изучены тепловые, механические и кристаллизационные свойства. С увеличением содержания гидрированных сегментов фенантренового кольца, температура плавления, температура кристаллизации и степень кристалличности постепенно снижались. Удлинение при разрыве и ударная вязкость повышались соответственно при увеличении содержания МПК в сополимере.

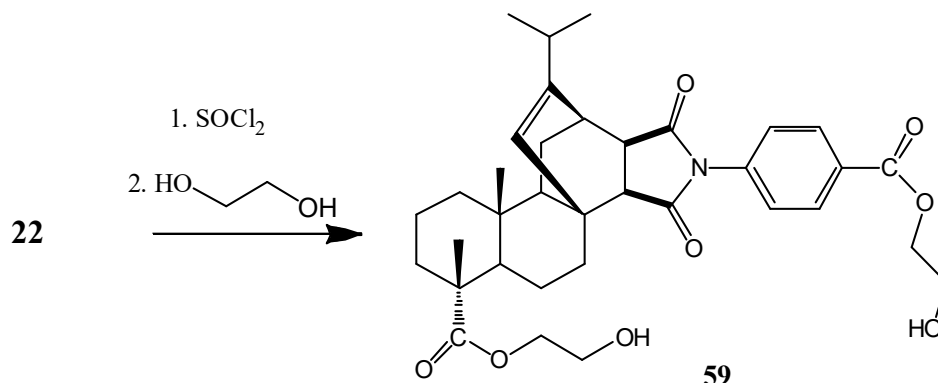


В институте химии новых материалов НАН Буларуси получены алкилимиды с последующим синтезом аллильных эфиров [75]. Синтезированные ими́ды (**26b**), (**26c**), (**26e**) могут быть использованы в качестве компонентов клеевых материалов, сложноаллильные эфиры (**56**)-(58) представляют интерес в качестве новых мономеров для процессов функционализации олефиновых сополимеров и их смесей. Октадецилмалеопимаримид (**26e**) может представлять интерес как поверхностно-активное вещество для тонких пленок.

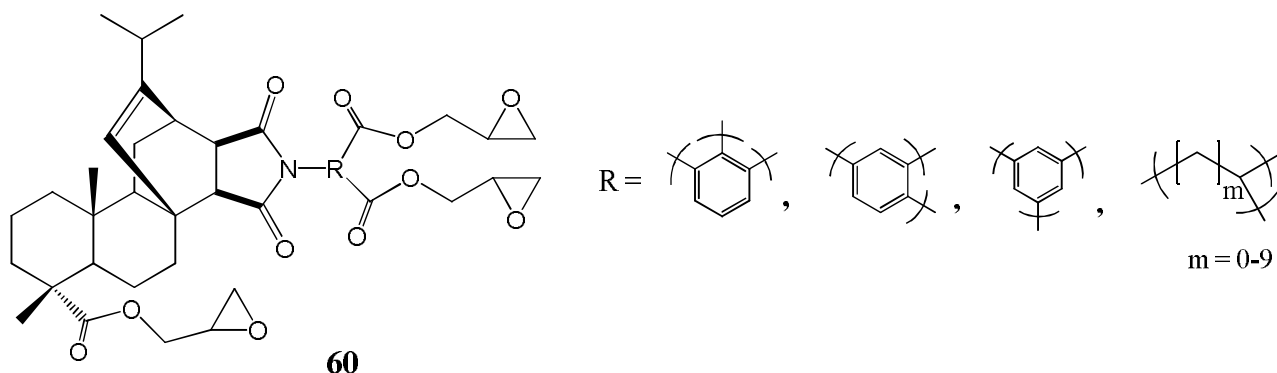


Китайскими исследователями был синтезирован и представлен цепной удлинитель (**59**) на основе МПК, содержащий ими́догруппу и показавший хорошую

способность восстанавливать форму при высокой деформации. Полученный на основе данного цепного удлинителя полиуретановый полимер с эффектом памяти формы, при 100% деформации восстанавливает свою форму до 96% за 3 мин при комнатной температуре [76].

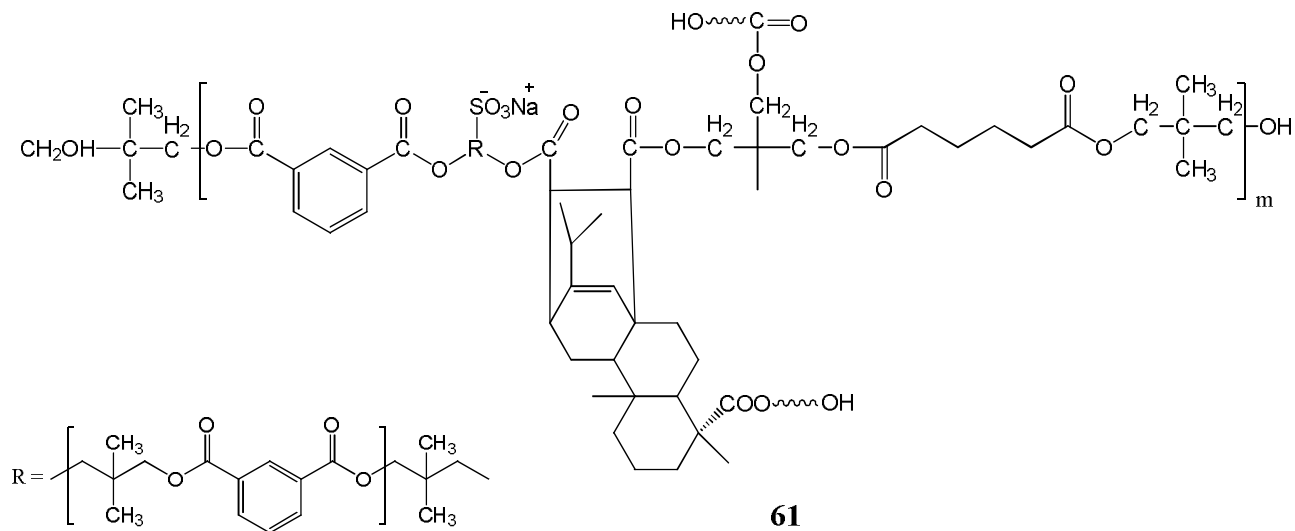


Авторы предложили способ получения новых эпоксидных смол (**60**) из МПК, которые представляют интерес в качестве отвердителя полиэфирных порошкообразных красок, обладающие высокой температурой стеклования ($\sim 153.8^\circ\text{C}$), высоким коэффициентом хранения при комнатной температуре (~ 2.4 ГПа) и хорошей термостабильностью [51, 77].

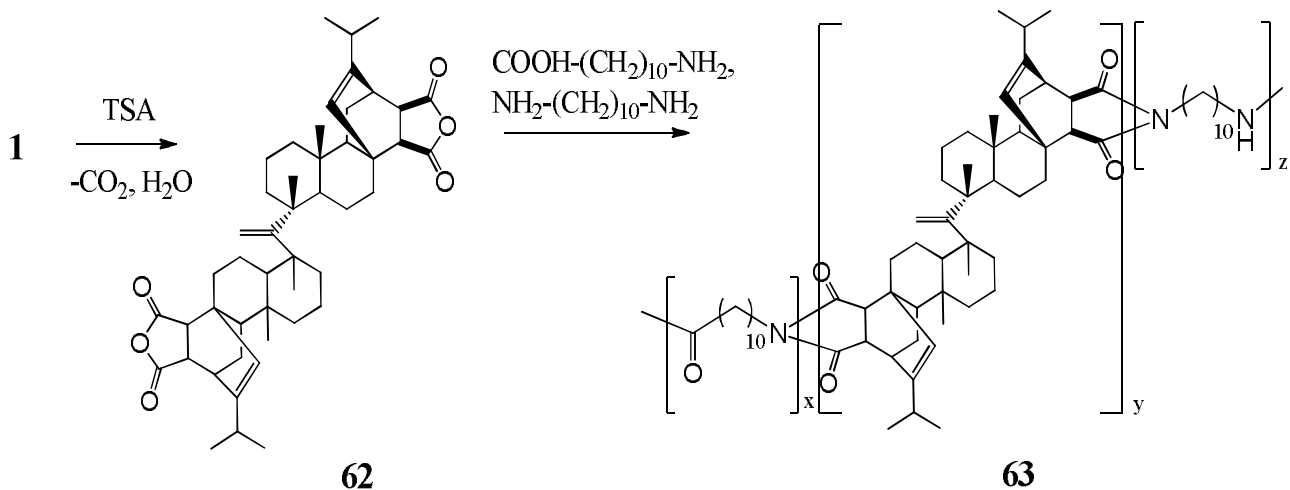


Недавно сообщено о синтезе анионно-полиольной дисперсии путем введения малеопимаровой кислоты в цепь полиэфирполиола посредством реакции этерификации [78]. Размеры частиц дисперсии близки к наноразмерным. Результаты показали, что включение дитерпеновой части в дисперсию улучшает такие свойства

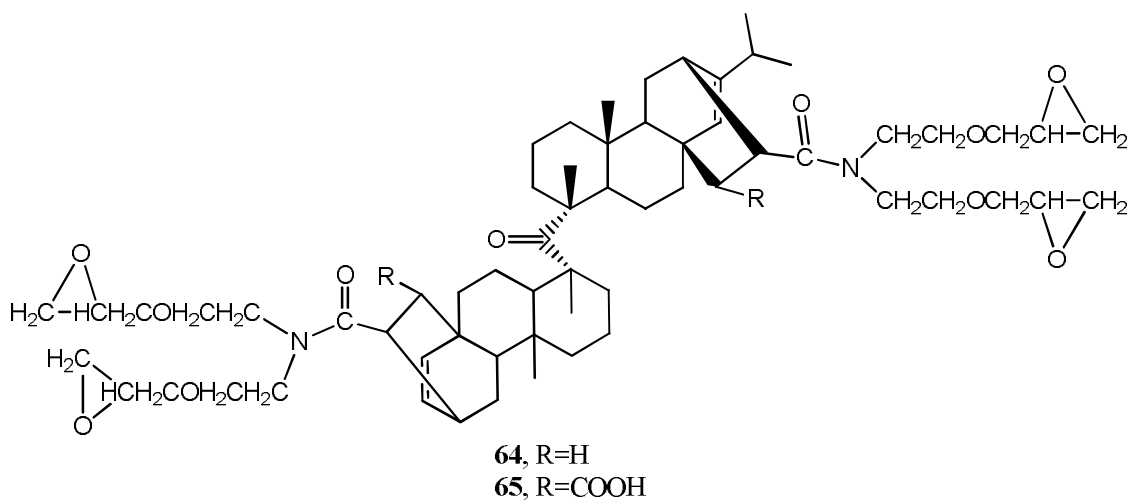
материала как прочность, блеск, твердость, водонепроницаемость и устойчивость к спирту. Авторы предлагают полимер **(61)** в качестве основы для двухкомпонентных полиуретановых водно-дисперсионных покрытий и красок.



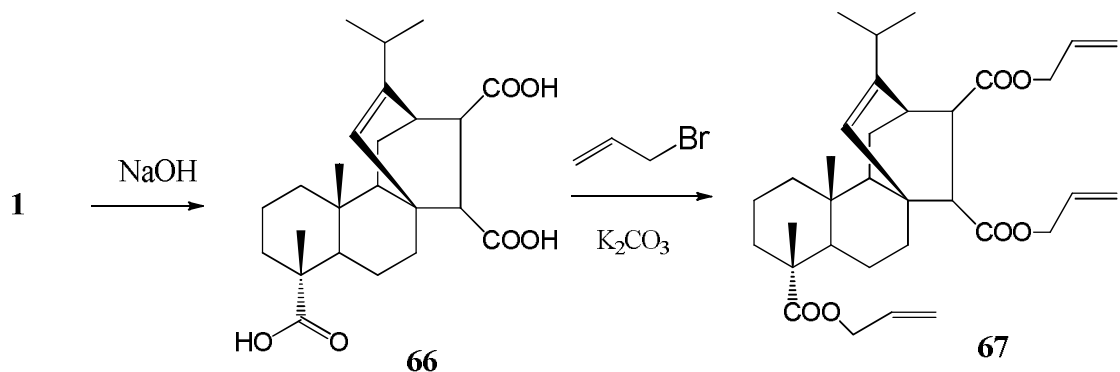
Диангидрид МПК (**62**) получен при кипячении в толуоле в среде азота в реакции МПК с метилсульфоновой кислотой. Далее получен полиамид-имидный сополимер (**63**), который может быть использован в качестве конструкционной пластмассы и также пленочных материалов [79].



Тетраглицил эпокси эфирные смолы (**64**), (**65**) с высокой прочностью и высокой химической стойкостью к растворителям, которые представлены в работе [80], могут быть использованы в процессе нанесения на сталь.



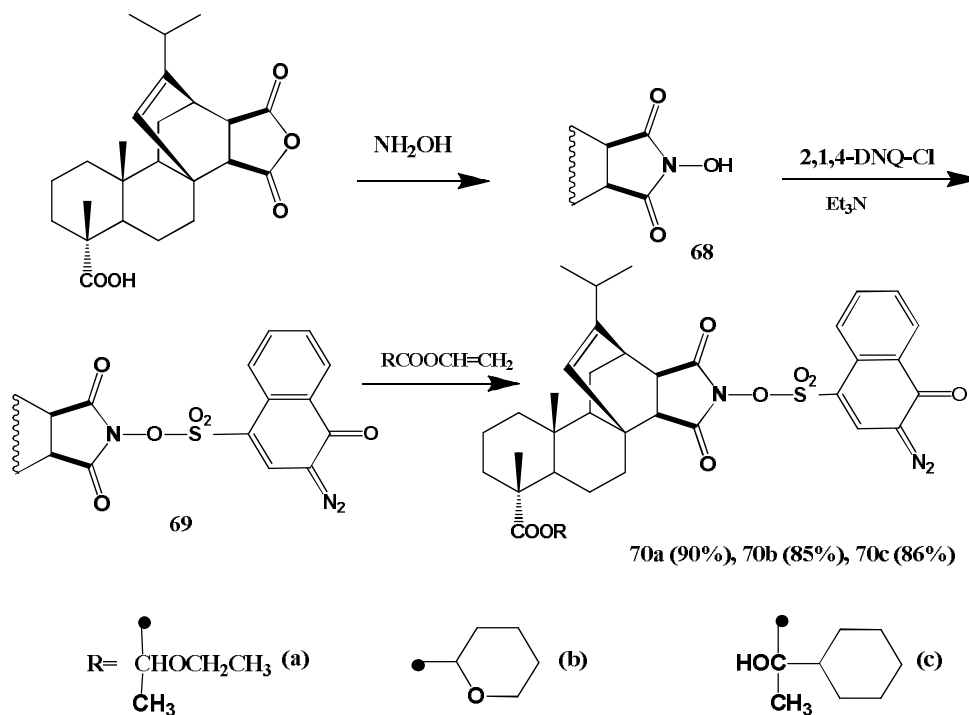
В работе [81] синтезированы тривиниловое производное МПК (**67**), которое служит в качестве жестких мономеров для сополимеризации с акриловым эпоксидированным соевым маслом (AESO) с улучшенными показателями температуры стеклования, модули упругости при растяжении и модули отверждения. Авторы предлагают данное вещество в качестве альтернативы некоторым жестким мономерам на основе нефти для укрепления термореактивных смол, полученных из соевого масла.



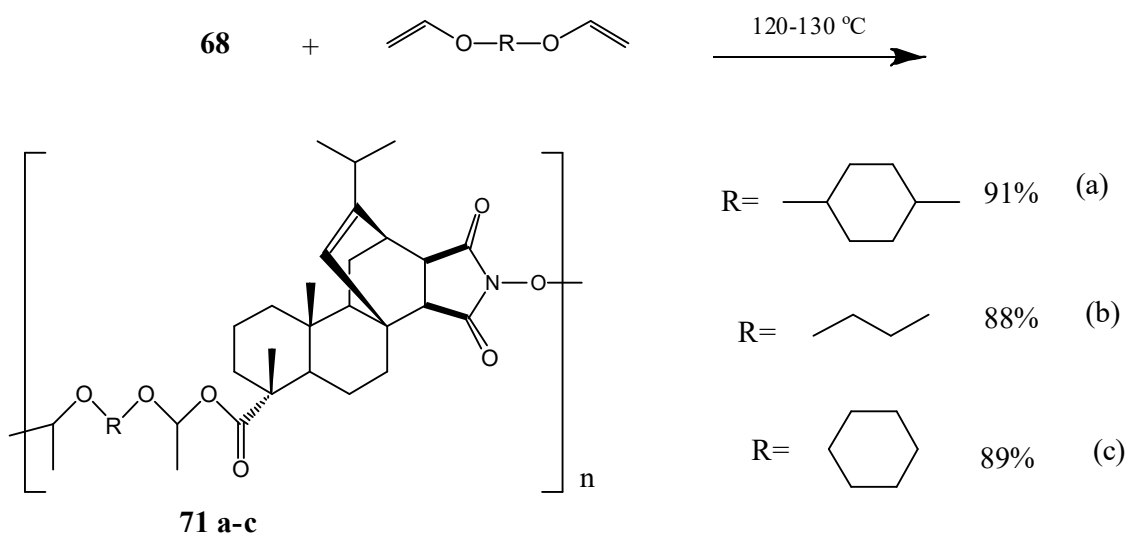
1.1.4 МПК в синтезе фоторезистов и хиральных лигандов

Созданием высокопроизводительных фоторезистов на основе МПК в основном занимаются исследовательские группы из Китая. Азот- и фосфорсодержащие хиральные лиганды получили исследователи из Новосибирска и Перми.

Сотрудники Пекинского педагогического университета подвергли МПК во взаимодействие с гидроксиламином с получением N-гидроксималеопимаримида (**68**), который затем дополнительно этерифицировали 2-диазо-1-нафтохинон-хлорид 4-сульфонилем (2,1,4-DNQ-Cl), с целью получения N-гидрокси малеопимаримид сульфат (**69**) [82]. 2,1,4-DNQ группа при облучении светом длиной волны 365 нм легко подвергается фотолизу. С хорошими выходами получены новые однокомпонентные стекла молекулярного состава (**70a-c**), содержащие устойчивую кислотную группу и 2,1,4-DNQ сульфатную группу, показавшие большой потенциал в качестве высокопроизводительных фоторезистов.

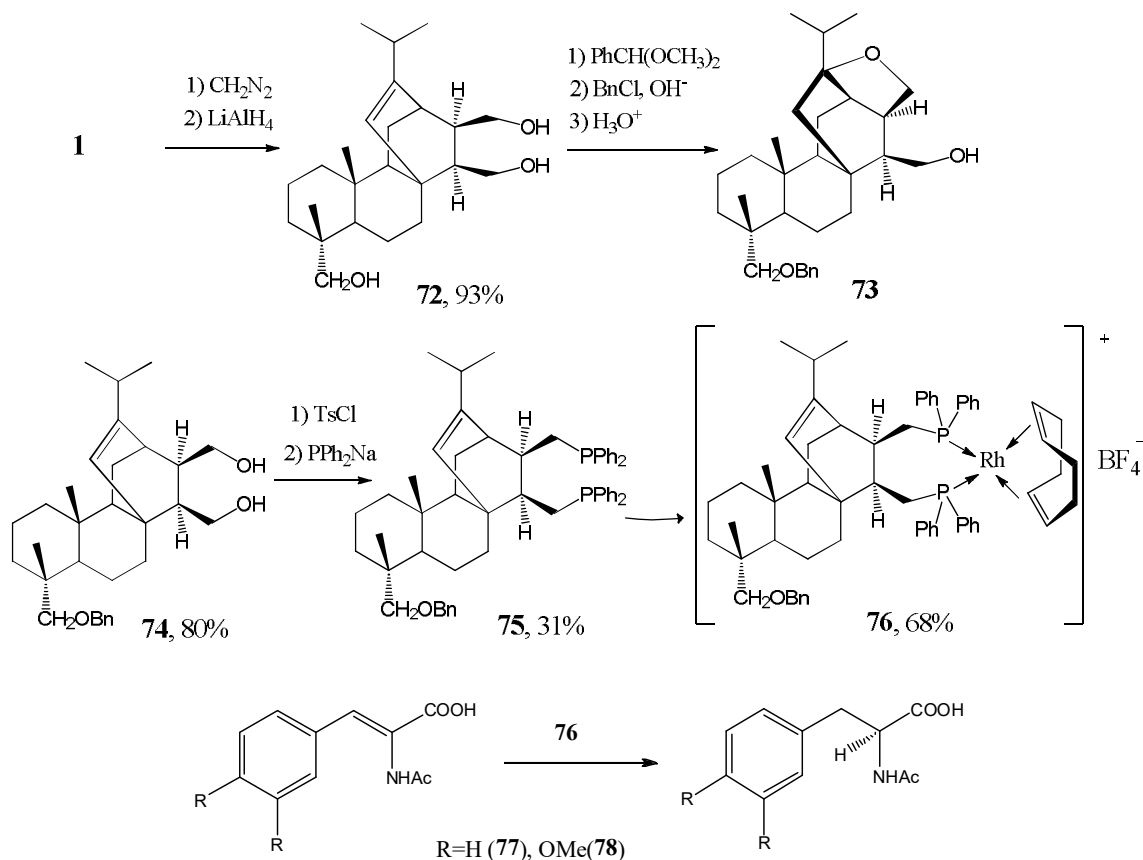


Та же китайская исследовательская группа [83] провела реакцию полиприсоединения N-гидроксималеопимаримида (**68**) с дивинил эфирами и получила новые ацетоэфирные полимеры (**71a-c**). Пленки полученных полимеров показали отличную УФ светопроницаемость (выше 230 нм). Сложноэфирная ацетальная связь в полимерной цепи может быть гидролизована в присутствии сильной кислоты при несильном нагреве. Полученные полимерные системы имеют большой потенциал для использования в качестве высокопроизводительных фоторезистов в литографической технологии.

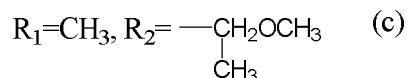
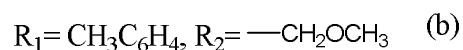
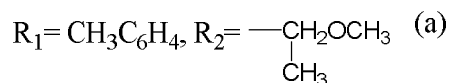
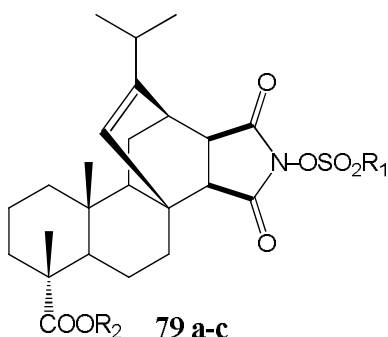


В институте катализа им. Г.К. Борескова совместно с Пермским институтом технической химии на основе МПК синтезированы фосфорсодержащие лиганды и хиральные комплексы родия(I) для проведения энантиоселективных реакций [84]. Несмотря на то, что энантиочистота полученных продуктов не была высокой, показано, что полученные хиральные лиганды могут быть использованы для асимметрического восстановления. МПК 1 был преобразован в триол (**72**). Дальнейшая защита и бензилирование привели к желаемому диолу (**74**) (выход 40%) и побочному пентациклическому производному тетрагидрофурана (**73**) (выход 50%) при удалении защиты бензилидена 5%-м HCl в метаноле. А при использовании

более слабой кислоты п-толуолсульфонат пиридиния выход диола (**74**) составил 80%. Далее, диол (**74**) превращают в дитозилат, который при взаимодействии с дифенилфосфидом натрия в диоксане дал хиральный лиганд бисфосфина (**75**). Реакция (**75**) с ди-μ-хлоробис-(1,5-циклооктадиен)диродием и NaBF₄ дала катионный комплекс Rh (I) (**76**). Асимметричное гидрирование (Z)-N-ацетиламинокоричной кислоты и ее производного с каталитическим количеством (**76**) проистекло с количественным выходом: для (**77**) оптический выход составил 27%, для (**78**)-37%.



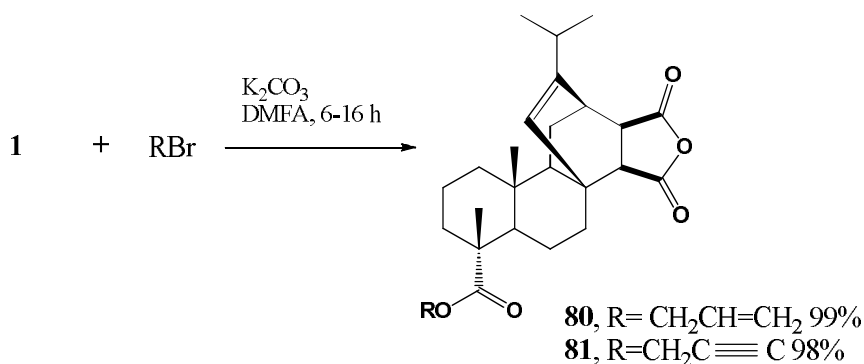
В статье [85] описан синтез новых сульфатных производных N-гидрокси малеопимаримидов (**79a-c**), которые перспективны в качестве фотокислотных генераторов нового типа.



Описанные соединения обладают хорошей растворимостью в типовых органических растворителях и высокой термической устойчивостью. Ультрафиолетовая абсорбция в тонком слое полиэтиленгликоля показала, что полученные соединения прозрачны в пределах 193 нм, что доказывает их пригодность в использовании как полиалкиленгликольных (PaGs) фоторезистов.

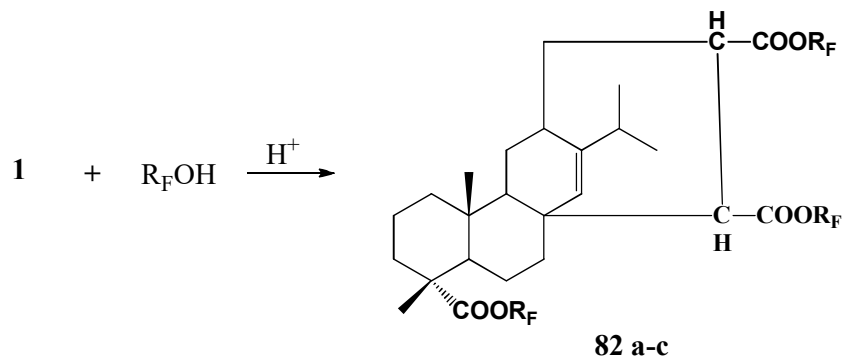
1.1.5 Реакция этерификации МПК

Ввиду того, что МПК содержит и ангидридную и карбоксильную группы, избирательная этерификация COOH-группы спиртами затруднена. Аллилбромид и пропаргилбромид региоселективно присоединились к МПК по COOH-группе при обработке K_2CO_3 в ДМФА [86].

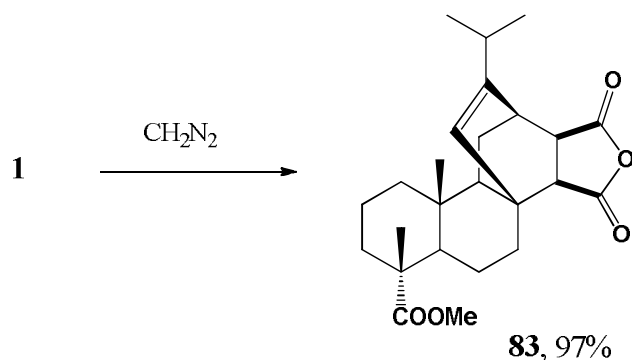


Реакция этерификации малеопимарового аддукта с α, α, ω -тригидроперфторалканами без растворителя при катализе концентрированной

серной кислотой при температуре от 150 до 220 °С привела к новым тризамещенные полифторалкиловым эфирам (**82a-c**) с выходами 55 - 70% [87].



Один из доступных производных МПК – ее метиловый эфир (**83**) с хорошим выходом получается при обработке МПК с диазометаном в диэтиловом эфире. От непрореагировавшей кислоты можно избавиться промыванием метилового эфира метанолом [1].

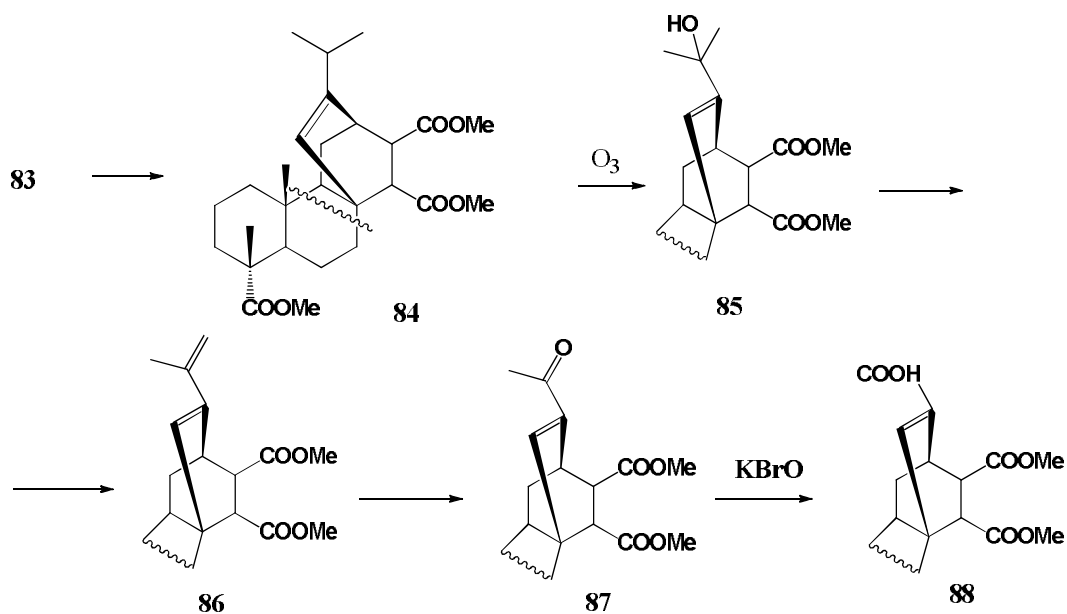


1.2 ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МПК (МЭМПК)

1.2.1 Реакции окисления и озоноллиз МЭМПК

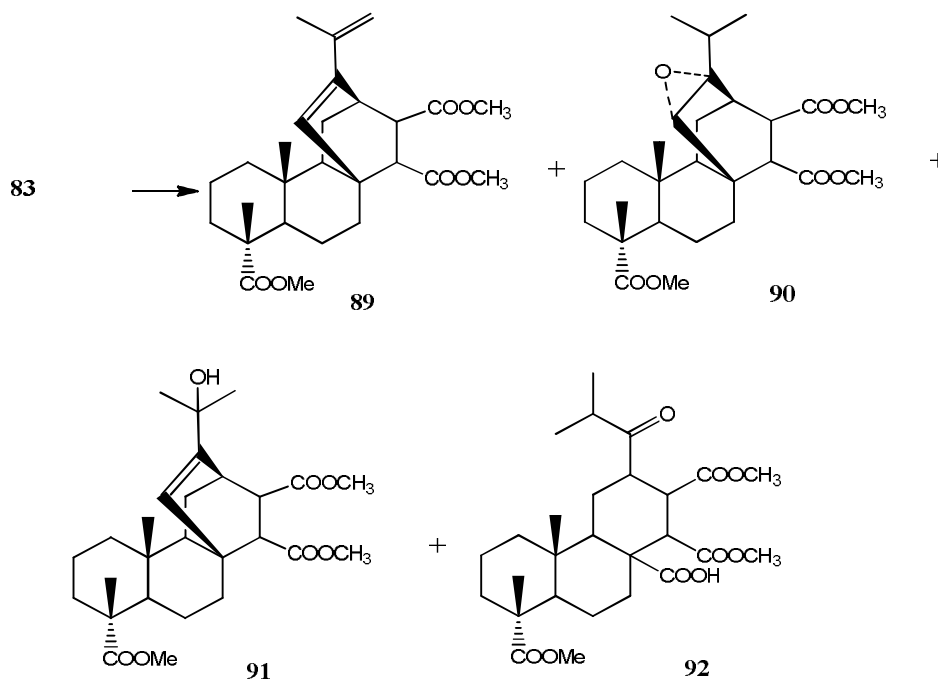
Первые модификации МЭМПК (**83**) связаны с изучением озоноллиза триметилового эфира (**84**) [88-90]. Впервые была показана нереактивность двойной связи в отношении озона. Продуктом озоноллиза оказался кетоэфир (**87**), образование которого прошло через стадию атаки озоном изопропильной группы, приведший к

оксиэфиру (**85**). Далее следует дегидратация в (**86**) и озонлиз. Окисление кетона KBrO приводит к кислоте (**88**).



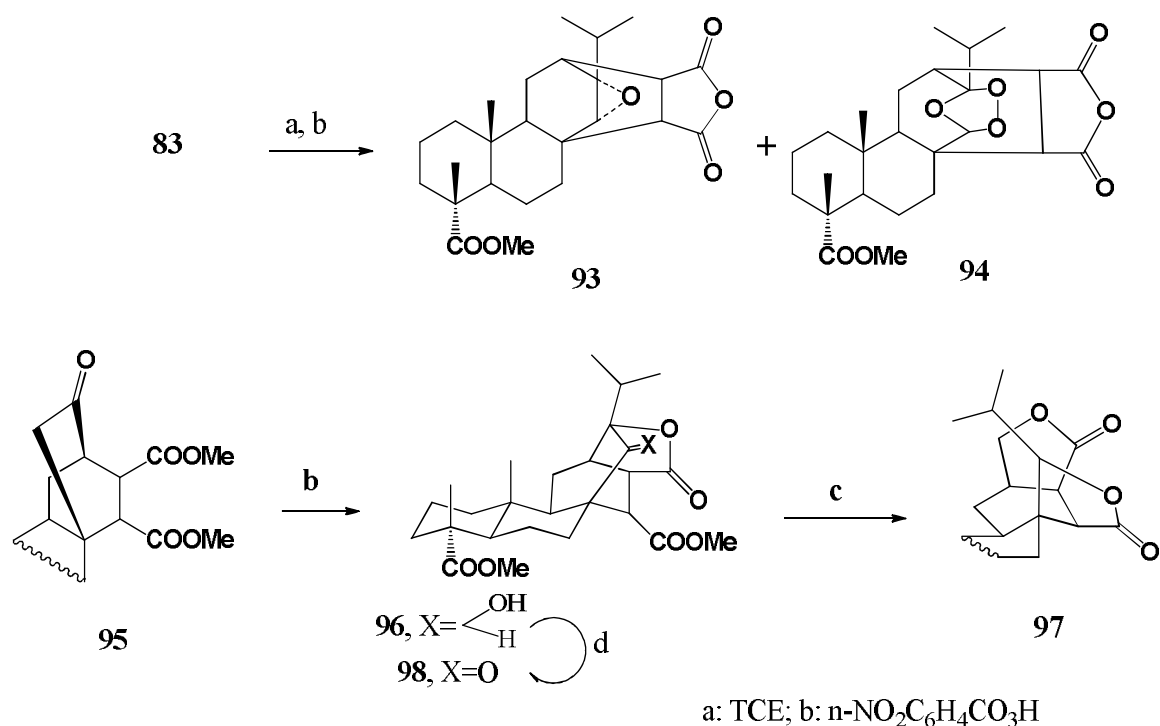
Озонолиз МЭМПК с последующей обработкой Me₂S описан в работе [91].

Продукты реакции: диен (**89**) (10%), эпоксид (**90**) (19%), спирт (**91**) (18%) и желаемая кетокислота (**92**) (32%).

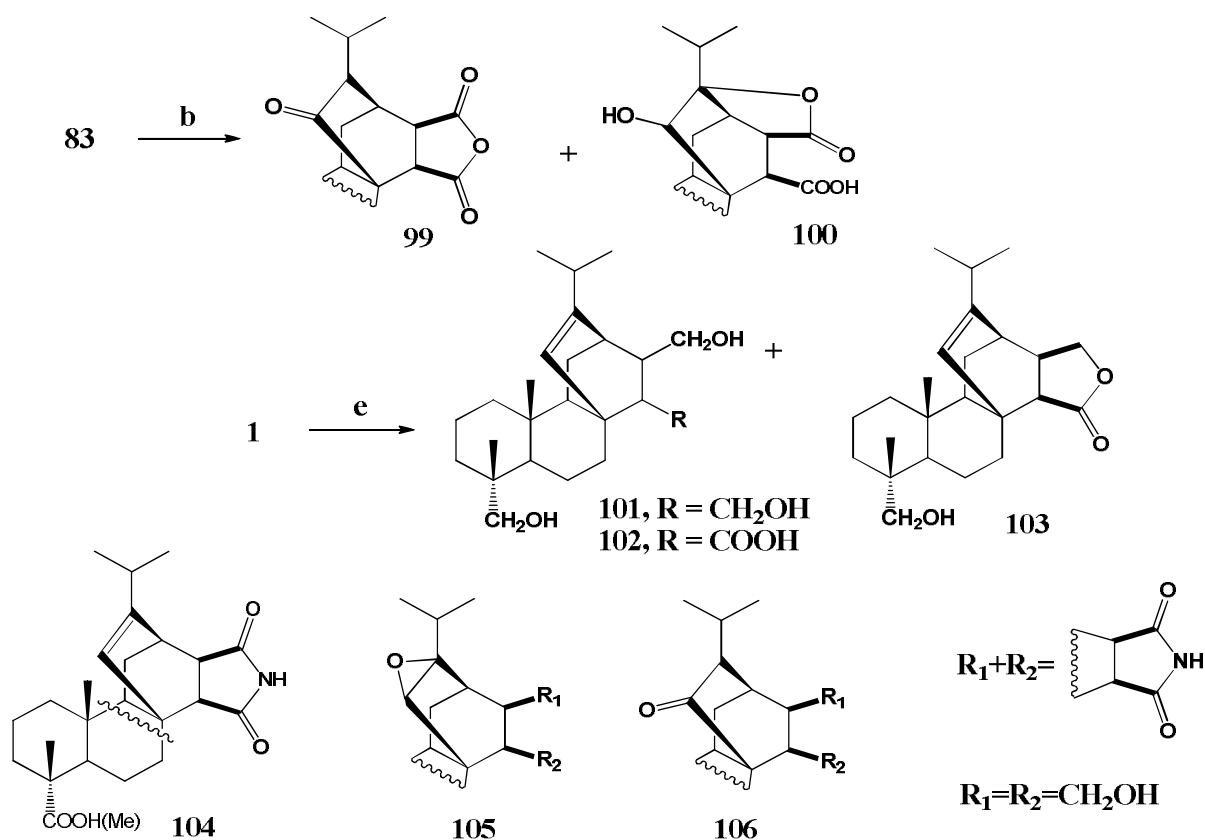


Выход кетокислоты (**92**) удалось увеличить сотрудниками ИОХ УНЦ РАН Казаковой и др., проводя озonoлиз МЭМПК в системе CH_2Cl_2 -MeOH при 0°C [92].

В работе [93] описан озonoлиз МЭМПК в присутствии тетрацианэтилена (TCE), приводящий к эпоксиду (**93**) с выходом 20% и стабильному озониду (**94**) с выходом 7%. Эпоксид образуется с более высоким выходом при действии на МЭМПК $\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ [92]. ТриМЭМПК (**95**) окисляется в этих условиях в оксилактон (**96**), структура которого подтверждена превращением в дилактон (**97**) и окислением в кетолактон (**98**). Согласно [94], окисление МЭМПК и триМЭМПК с помощью $\text{p-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$ приводит к образованию эпоксиды (**93**), кетона (**99**) и оксилактона (**100**).

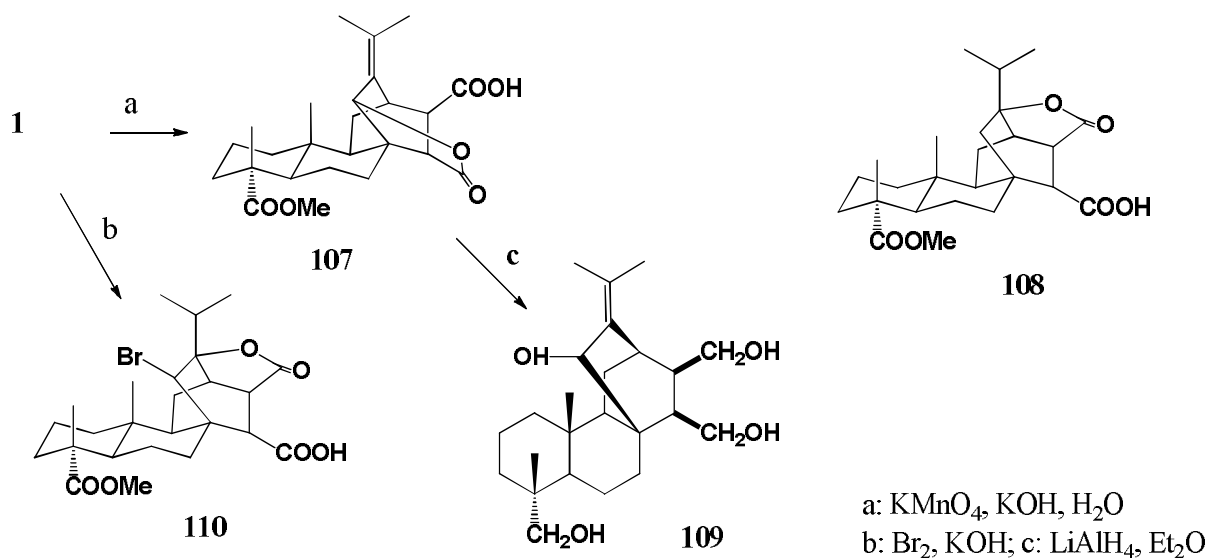


Триол (**101**) и имид (**104**), получение которых описано в [95, 96], окисляются в эпоксиды (**105**) и кетоны (**106**). Триол (**101**) образуется восстановлением МПК LiAlH_4 наряду с диоксикислотой (**102**) и оксилактоном (**103**) [97].

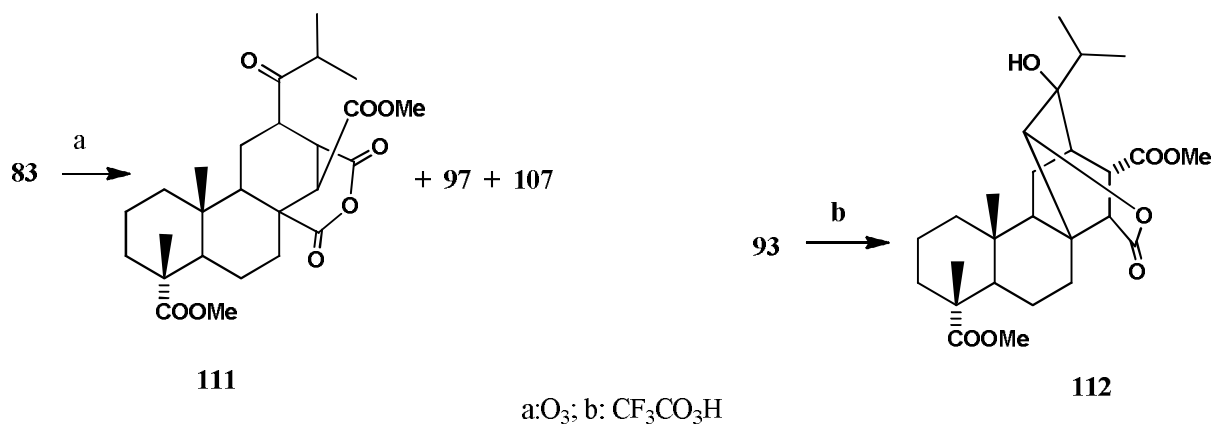


a: TCE; b: $n\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_3\text{H}$; c: $p\text{-TsOH}$; d: CrO_3 ; e: LiAlH_4

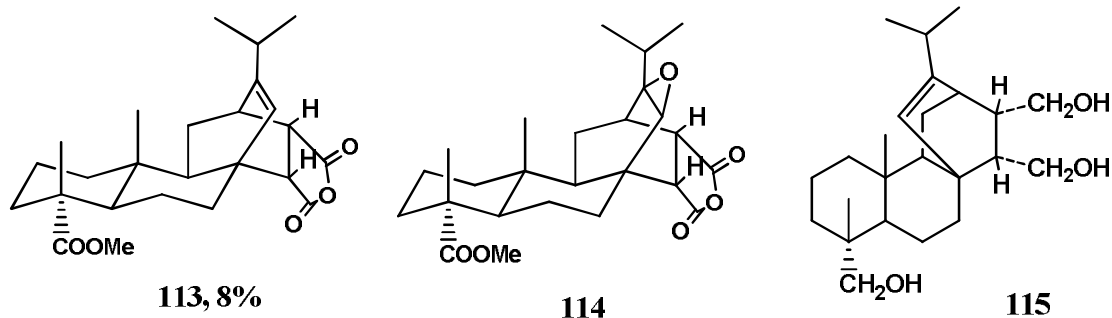
Авторы работы [1] провели интересное окисление МПК избытком KMnO_4 в щелочной среде. Выход лактона (**107**) превышает 90%. При окислении менее чем двумя эквивалентами KMnO_4 с выходом всего 10% получен изомерный лактон (**108**). Восстановление лактона (**107**) привело к тетролу (**109**). Реакция МПК с бромом в щелочной среде дала бромлактон (**110**).



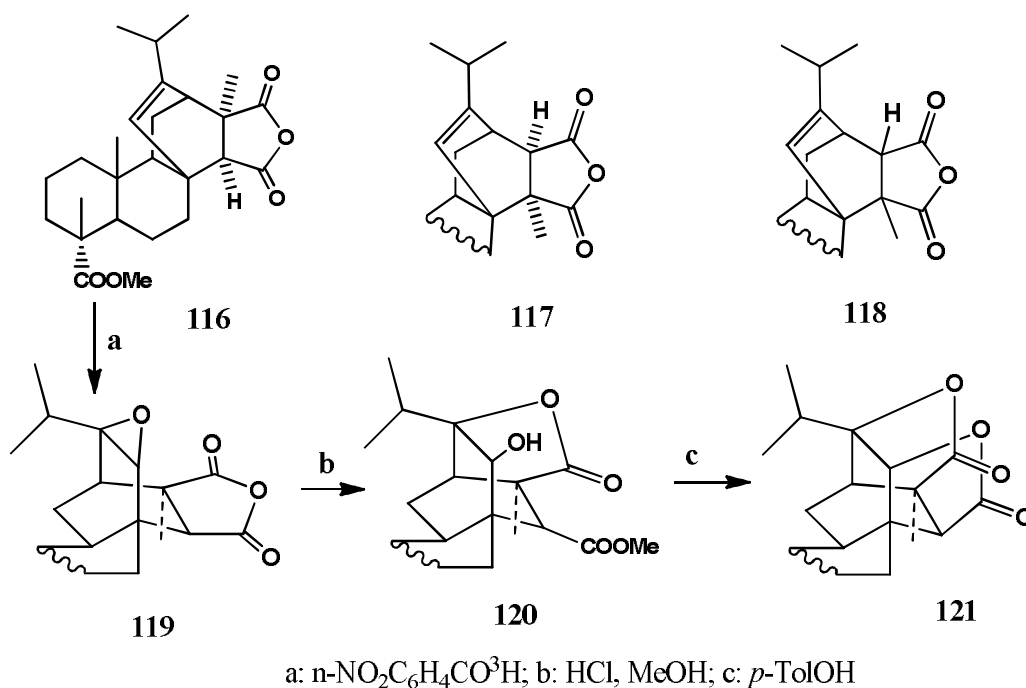
Образование продукта расщепления эндоэтенной связи при озонлизе МЭМПК описано в работе [98]. Ангидрид (**111**) получен наряду с эпоксидом (**93**) и лактоном (**107**). Также получен оксилактон (**112**).



Реакция метилрезината, под которым подразумевают сумму метиловых эфиров кислот, с малеиновым ангидридом дает не только эндо-аддукт, но и приводит к экзоаддукту (**113**) [99]. Окисление приводит к эпоксиду (**114**), восстановление LiAlH_4 дает триол (**115**).



Взаимодействие метилрезината с цитраконовым ангидридом не является регио- и стереоселективным, поскольку приводит к образованию эндо-ангидридов (**116**), (**117**) и экса-ангидрида (**118**) [100]. Эпоксидирование (**116**) дает эпоксид (**119**), превращающийся в оксилактон (**120**) и дилактон (**121**).

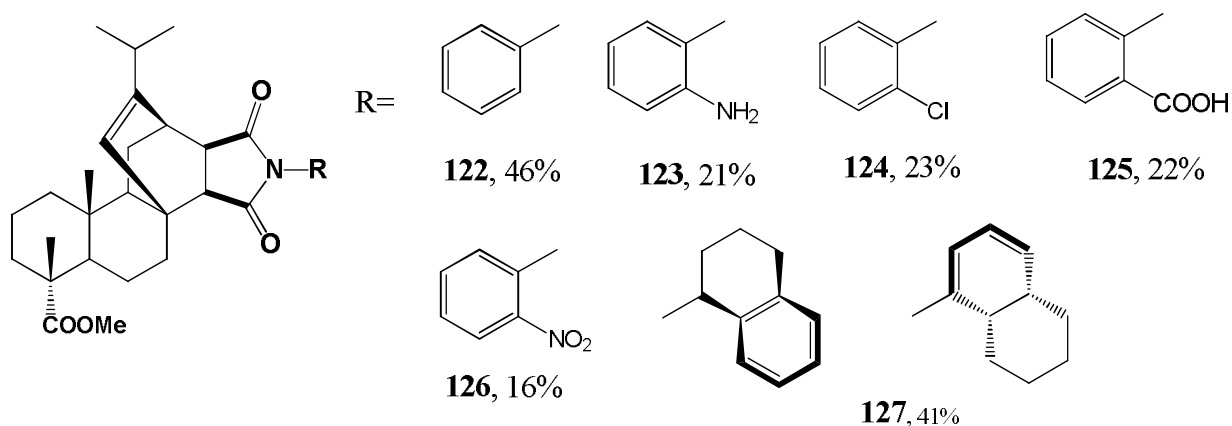


1.2.2 Способы получения и свойства имидов метилового эфира малеопимаровой КИСЛОТЫ

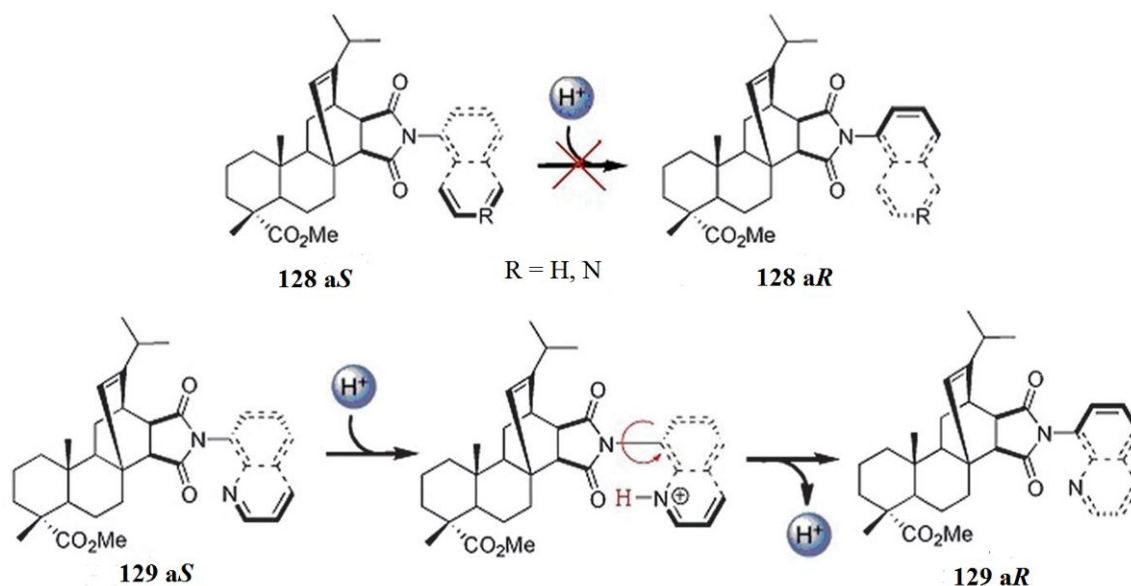
Наряду с имидами МПК, синтез новых имидов МЭМПК и изучение их биологической активности актуально в том плане, что МЭМПК проявляет более

выраженную цитотоксическую активность по отношению к клеточным линиям опухолевого происхождения, чем МПК.

Китайскими авторами изучена атропизомерия и кинетические данные следующих N-арилимидов МЭМПК. Имиды синтезированы кипячением в ацетоне в присутствии K_2CO_3 [101]. Результаты показали, что соединения (122)-(126) из-за меньших стерических эффектов не обладают атропизомерией, тогда как соединение (127) подверглось медленному цис-транс переходу при растворении в $CDCl_3$ при комнатной температуре.

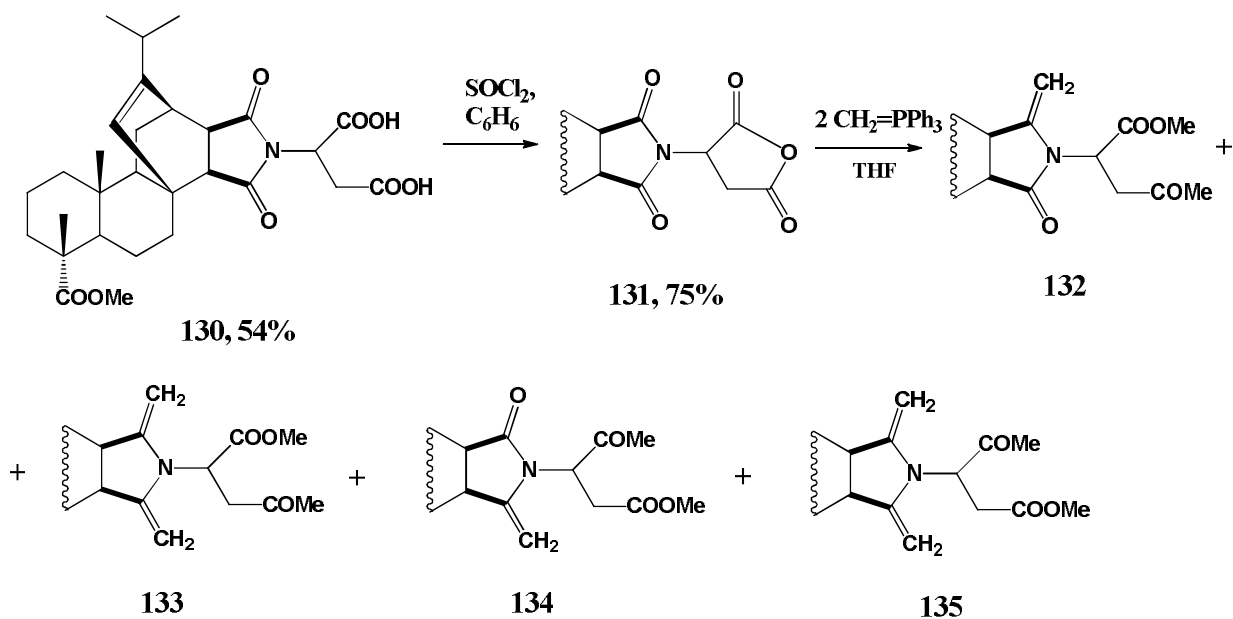


В продолжении работ по изучению атропизомерии среди производных малеопимаримидов был получен и проанализирован новый класс атропизомерных арилимидов МЭМПК (128), (129) с ограниченным вращением вокруг $C(sp^2)-N$ связи. Кроме того, такое вращение связи $C(sp^2)-N$ приводит к формированию новой хиральной оси, обусловленной наличием хиральной основы в абиетиновой кислоте [102].

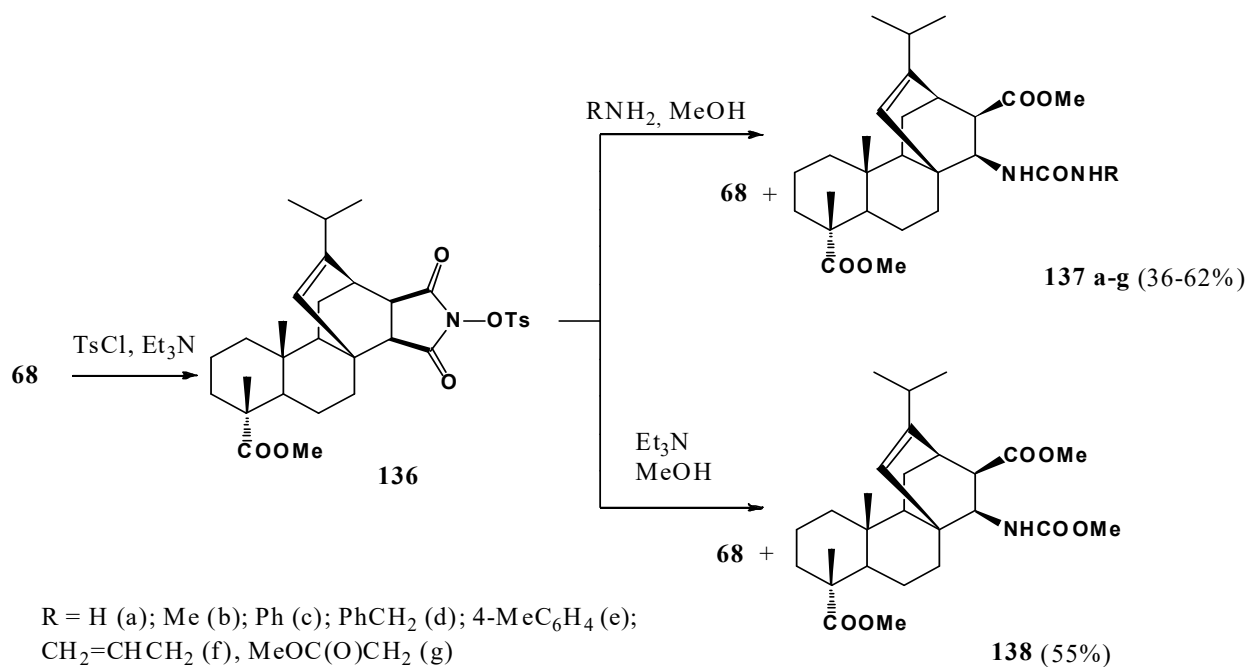


В статье [103] изложены результаты исследований топоизомеразы ингибиторной активности и цитотоксической активности некоторых N-арилимидов против клеточных линий MGC-803 (рака клеток желудка), Bel-7404 (человеческой гепатоцеллюлярной карциномы) и Hct-116 (рака толстой кишки). Малеопимаримид с остатком фенилаланина проявил значительную цитотоксичность против клеток MGC-803 и Hct-116 ($\text{IC}_{50} = 9.85 \pm 1.24$ и 8.47 ± 0.95 μM , соответственно). Исследование взаимосвязи «структура–активность» показало, что карбоксильная группа и диимидный фрагмент являются важной составляющей для отображения топо-I-ингибирующей активности.

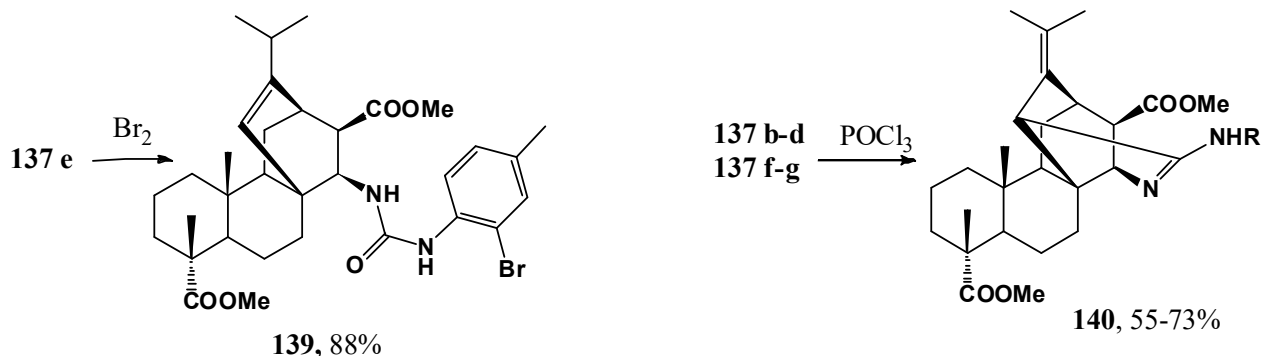
В работе [104] с целью синтеза илида фосфора продукт конденсации МЭМПК с аспарагиновой кислотой (**130**) вводилась в реакцию с хлористым тионилем в бензоле, в результате чего получен ангидрид (**131**), который далее вовлекался в реакцию ацилирования с двухкратным избытком $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$. Обнаружено, что $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CH}_2$ расходуется не только на реакцию «переилидирования», но и на межмолекулярные взаимодействия с $\text{C}=\text{O}$ группами кетоимидного фрагмента по Виттигу с образованием изомерной смеси продуктов (**132**)-(**135**).



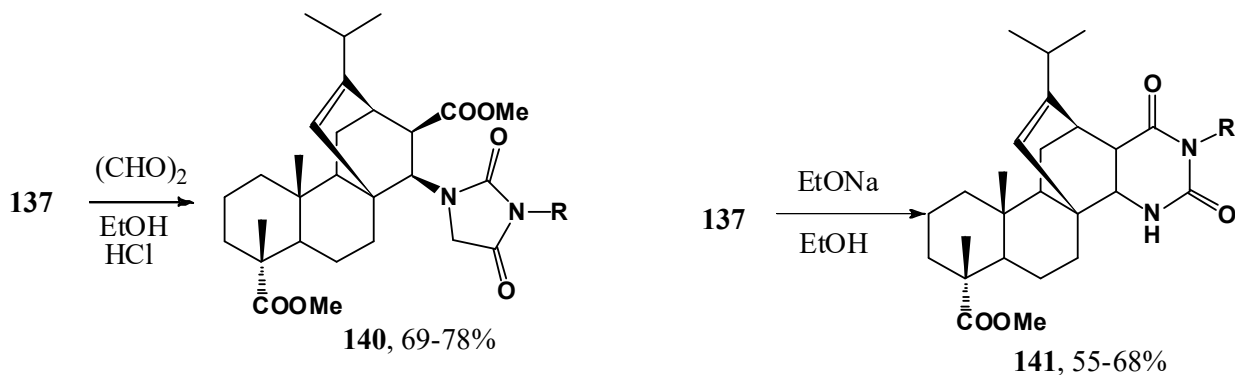
Гетероциклические производные двух типов с дитерпеновой частью получены авторами следующей работы [105]. Перегруппировка Лоссеня *p*-толуолсульфоната амида N-гидроксималеопимаровой кислоты в присутствии аминов в метаноле привела к образованию соответствующих уреидоэфиров (**137**), (**138**) с высокой регио- и стереоселективностью.



Обработка полученных уреидоэфиров бромом привела к продукту (**139**), а хлористым фосфориллом путем внутримолекулярной циклизации дала циклические амидины (**140**).

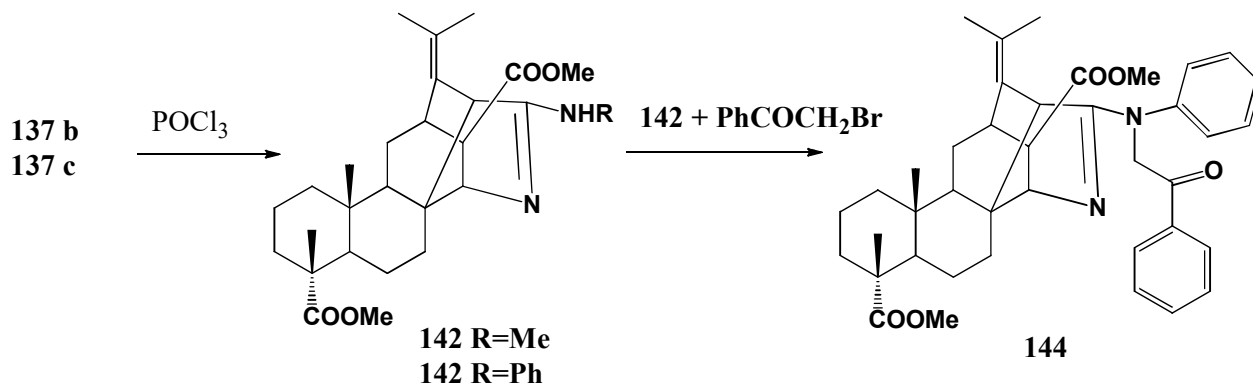


Диоксоимдазолидины (**140**) были получены путем реакции уреидоэфиров с глиоксалем в кислой среде, и их обработка этилатом натрия привела к соединениям ряда нафто[1,2-н]-хинозалина (**141**).



В следующей статье [106] авторы предлагают общий подход к синтезу дитерпеновых алкалоидов (производного фенацила) нового структурного типа на основе МПК. Азотсодержащая группа, которая указывает, что новое соединение (**144**) является алкалоидом, представлена структурным фрагментом амидина.

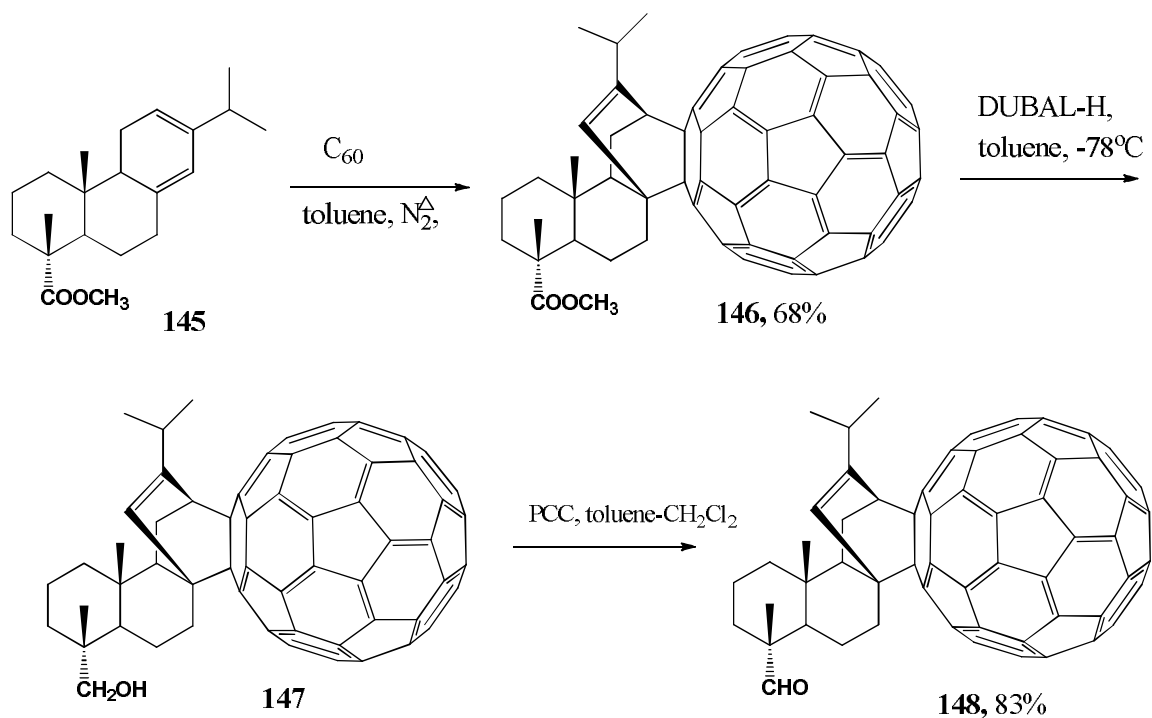
Предложенный подход основан на использовании перегруппировки Лоссена и внутримолекулярной реакции Вильсмайера.



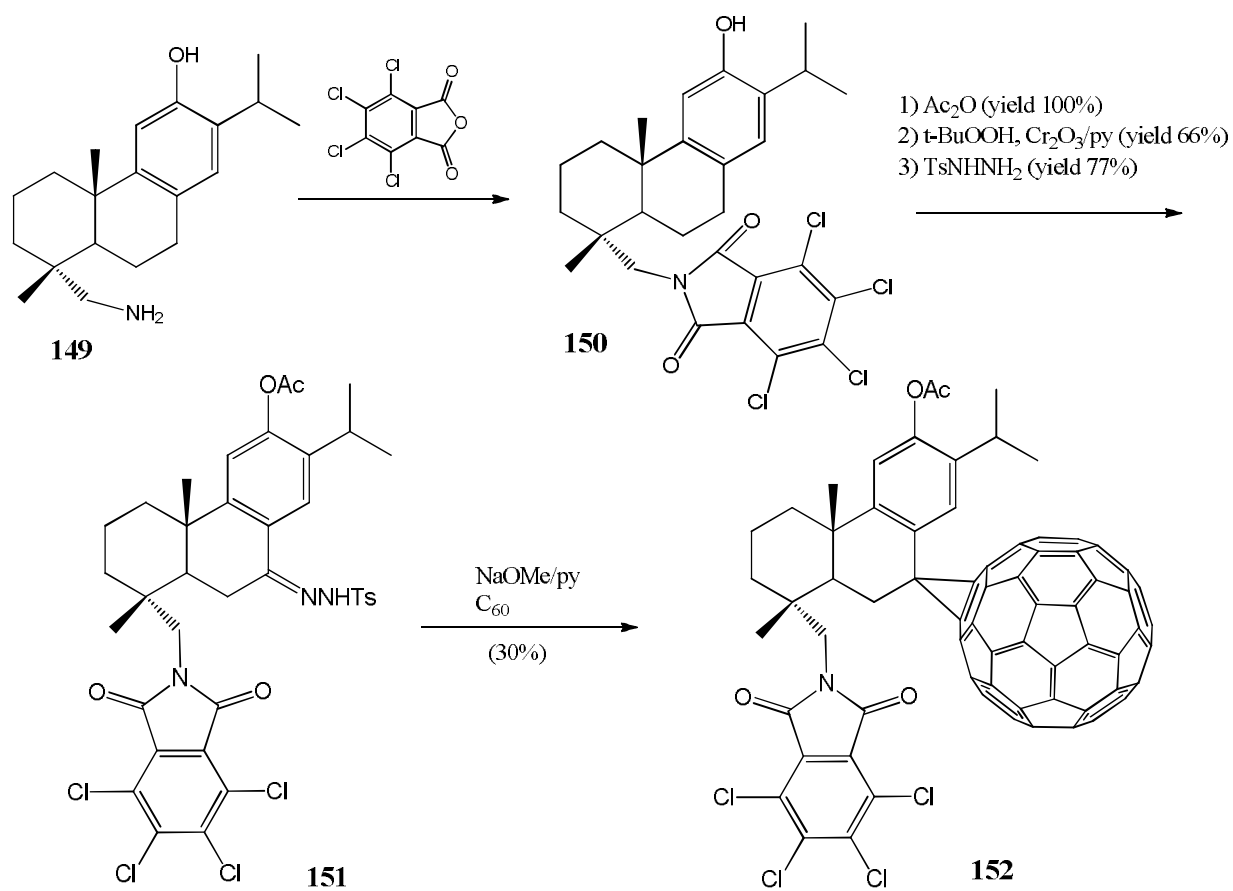
1.3 СИНТЕЗ МОНОАДДУКТОВ ФУЛЛЕРЕНА C_{60} С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

В 1990 г., спустя четыре года после открытия фуллеренов, наступил новый этап в химии фуллеренов, после того как был описан способ их выделения в чистом виде и разработан метод получения соединений в граммовых количествах. Наиболее устойчивый, изученный, легко образующийся изомер – это фуллерен C_{60} , т.н. бакминстерфуллерен.

В 1999 г. Сантос с сотр. описали синтез стабильных и полностью растворимых моноаддуктов фуллерена C_{60} из метиллевопимарата (**145**). Обработка моноаддукта (**146**) диизобутилалюминий-гидридом (DUBAL-H) в толуоле приводит к фуллеропимаролу (**147**), а дальнейшее окисление пиридиный хлорхроматом (PCC) приводит к фуллеропимаралю (**148**) [107].



Гибридное соединение фуллерена C_{60} , содержащее дитерпеновый остаток и тетрахлорфталевый ангидрид, получено авторами следующей работы [108]. Для этого амин (**149**) обрабатывали тетрахлорфталевым ангидридом, что привело к фенолу (**150**) с выходом 75%, который ацетилировали ангидридом уксусной кислоты в пиридине с получением ацетата с количественным выходом. Ацетат окислялся при C-7 с избытком $t\text{-BuOOH}$ в смеси CrO_3 /пиридин. Впоследствии продукт окисления с p -тозилгидразидом дал соответствующий p -тозилгидразон (**151**). Фуллерен-терпеноидный гибрид (**152**) получали обработкой NaOMe в безводном пиридине в течение 20 мин при комнатной температуре с последующим добавлением раствора C_{60} в хлорбензоле и нагреванием при 70°C в течение 24 ч.



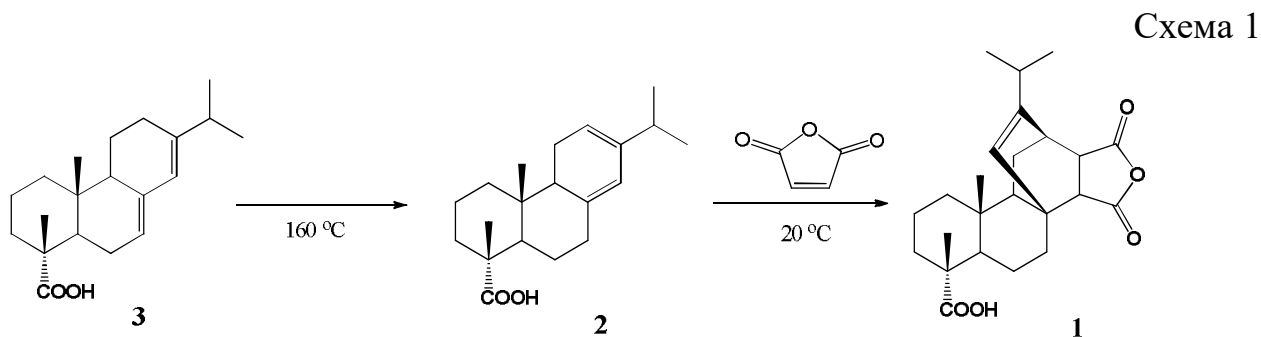
Анализ литературных данных свидетельствует о том, что малеопимаровая кислота и ее монометилвый эфир обладают уникальными свойствами и привлекают многих исследователей со всего мира к созданию на их основе полимерных и лакокрасочных материалов, биологически активных веществ, хиральных лигандов, фоторезистов, также алкалоидоподобных соединений. Широкий спектр биологической активности производных дитерпеноидов связан со структурными особенностями малеопимаровой кислоты, а именно сходности строения А, В и С колец со строением стероидных гормонов [109, 110]. Таким образом, расширение области применения этих субстратов в синтезе различных производных с целью поиска новых ценных материалов на их основе является актуальной задачей.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

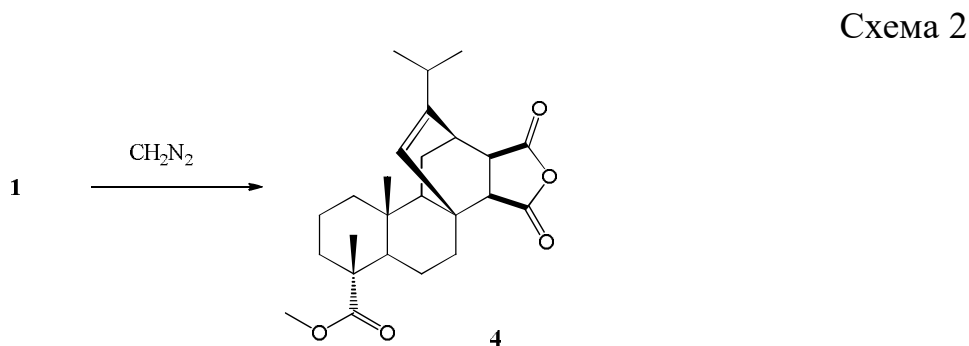
Диссертационная работа посвящена разработке метода синтеза малеопимаримидов и их дальнейшей трансформации с целью выхода на потенциально биологически активные гибридные соединения с различными фармакофорными группами.

2.1 СИНТЕЗ ИМИДОВ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

Из наиболее распространенной смоляной кислоты – абиетиновой (3), МПК можно получить по схеме 1, позволяющей синтезировать ее в промышленных масштабах [39, 40].



Известно, что метиловый эфир МПК (МЭМПК) проявляет противовоспалительную и противоязвенную активность. Данный эфир, используемый нами как исходный материал для дальнейших превращений, с хорошим выходом получается при обработке МПК диазометаном в диэтиловом эфире (схема 2).



2.1.1 Разработка метода синтеза иминов МЭМПК

Наличие ангидридной группы в молекуле МЭМПК позволяет получать различные имины при взаимодействии с аминами. Но, как известно, МЭМПК с трудом вступает во взаимодействие даже с простыми аминами. Поэтому предложенные подходы к синтезу N-имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты (МЭМПК) термической активацией не всегда приводят к образованию целевых продуктов реакции и приемлемой конверсии МЭМПК. Также эти подходы отличаются длительностью процесса, протекающий как минимум 10 ч, имеют ограничения по природе аминсоединения и дают продукты с низкими выходами. При прямом сплавлении образование целевых продуктов происходит лишь в случае, когда аддукты и образующиеся продукты плавятся в данных интервалах температуры, при этом не подвержены возгонке и термическому разложению. А в случае конденсации исходные амины должны растворяться в соответствующих растворителях.

С целью получения малеопимаримидов нами предложен эффективный метод синтеза потенциально биологически активных соединений путем конденсации МЭМПК и различных аминов в условиях ультразвукового (УЗ) воздействия в среде диметилсульфоксида (ДМСО) [111].

Разработка методики синтеза малеопимаримидов проведена на примере 5-аминоурацила [112]. Синтез малеопимаримида (**5**) с выходом 13% осуществлен путем прямого сплавления исходных веществ (схема 3), тогда как при конденсации в ДМСО с использованием двухкратного избытка 5-аминоурацила произошло увеличение выхода целевого продукта до 70%. В условиях ультразвукового воздействия (с частотой 22 Гц) в среде ДМСО выход составил 88% и в два раза сократилось время реакции (таблица 2.1).

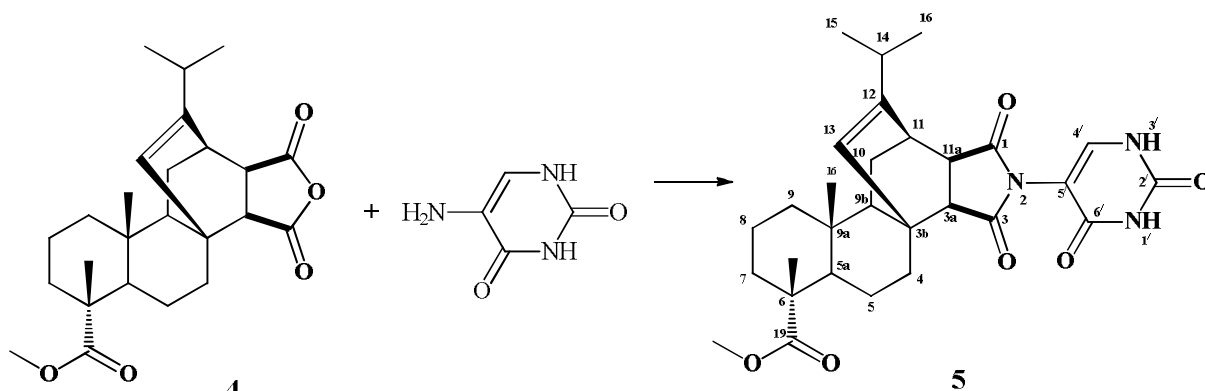


Таблица 2.1 – Условия конденсации МЭМПК с 5-аминоурацилом

№	Избыток 5-аминоурацила	Растворитель	Выходы соединения (5), t ⁰ , время	
			160 °C*, 60 мин	Ультразвук, 120 °C 30 мин
1	× 1	-	13% (210 °C)	_**
2	× 2	-	22% (210 °C)	_**
3	× 2	ДМФА	_**	_**
4	× 1,2	ДМСО	38%	48%
5	× 1,5	ДМСО	58%	76%
6	× 2	ДМСО	69%	88%
7	× 4	ДМСО	70%	90%

-температура масляной бани 160 °C;

**-исходные вещества возвращались в неизменном виде.

Дальнейшее увеличение избытка амина и времени ультразвукового воздействия не оказывало существенного влияния на выход продукта. Структура полученного соединения (5) доказана с помощью физико-химических методов анализа. Так, в спектрах ЯМР ¹H и ЯМР ¹³C соединения (5) наблюдаются характерные сигналы остатков малеопимаровой кислоты и 5-аминоурацила. Полное соотнесение протонных сигналов в режиме HSQC с последующим определением корреляции в режиме HMBC терпенового фрагмента молекулы (5) к пиримидиновой части также подтверждает достоверность образования целевого продукта. Данные двумерного спектра HSQC показывают, что сигнал протона Н-4' при кратной связи

пиримидинового кольца резонирует в области $\delta(\text{H})$ 7.11 м.д. и коррелируют с атомом углерода C4' (схема 1) при δ 141.34 м.д. Для протона Н-4' в режиме НМВС наблюдается слабая корреляция (W-эффект) с обеими кетогруппами имидной части, резонирующие в виде дублетных сигналов при δ 176.15 м.д. и 177.41 м.д.

Дублетные сигналы, полученные в дейтерий хлороформе, ацетоне и ДМСО при 22 °С указывают на образование двух изомерных форм. Проведение ЯМР экспериментов при различных температурах в дейтерий ДМСО показывает сближение сигналов, а при $t = 100$ °С исчезает барьер пространственного затруднения при вращении пиримидиновой части относительно малеопимаримидного фрагмента, что доказывает именно ротамерную изомеризацию в молекуле (5) (рисунок 1).

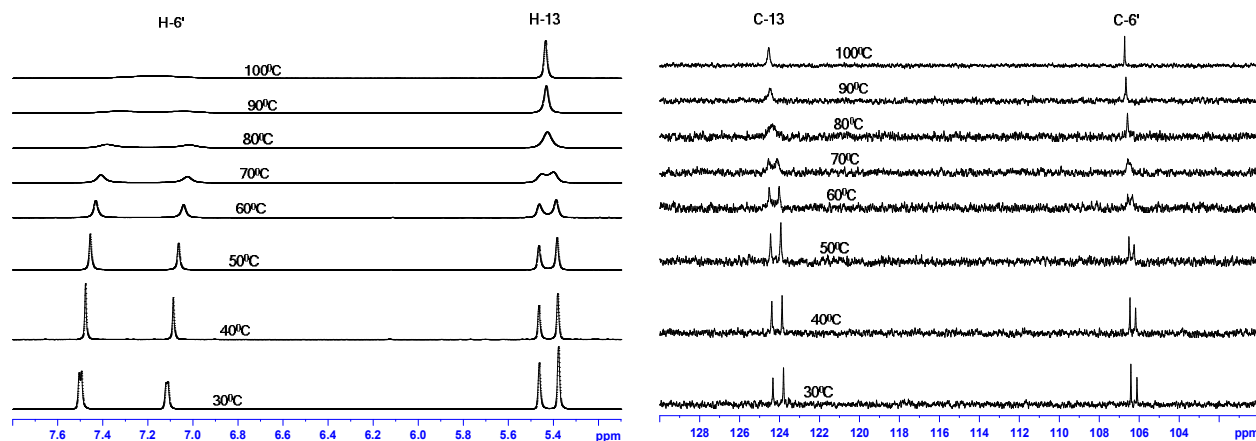


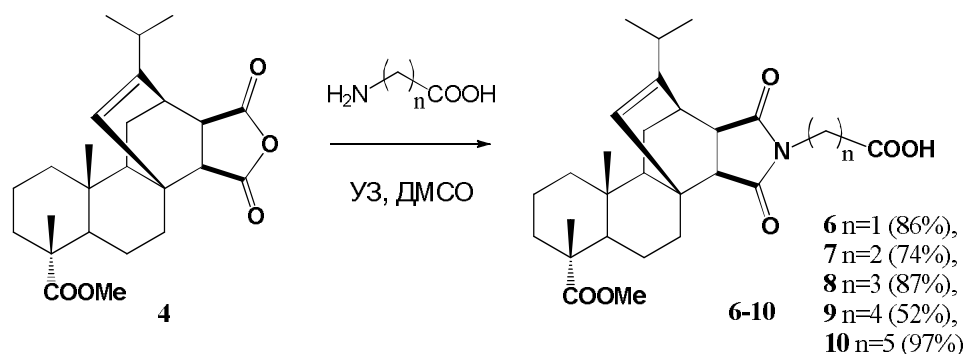
Рисунок 1 – Температурная зависимость сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C для соединения (5) в DMSO-d_6

На наш взгляд, образование устойчивых пространственных изомеров объясняется возникновением барьера между кетогруппами имидного и пиримидинового фрагментов молекулы, а четкое проявление ротамеров – несимметричностью за счет объемной алкильной части с одной стороны дитерпеноида.

2.1.2 Конденсация МЭМПК с аминокислотами

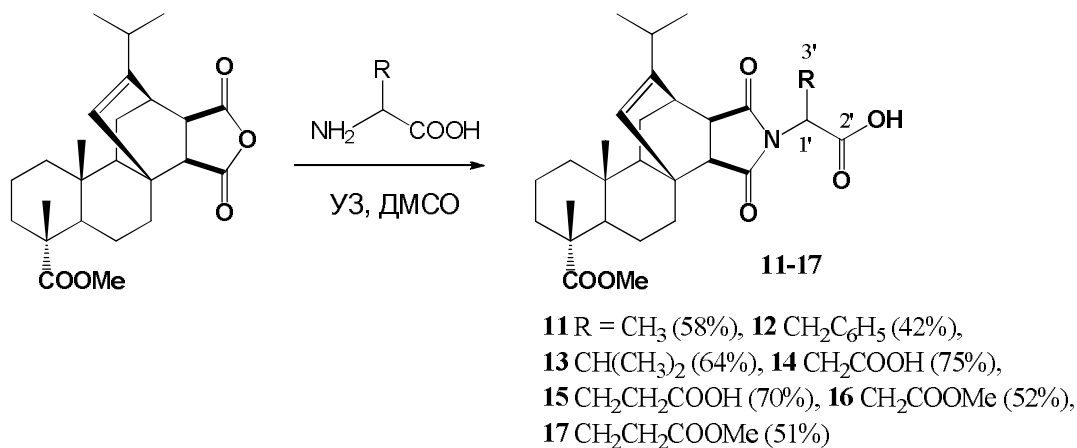
С целью синтеза новых органических кислот по вышепредложенному методу в реакции с МЭМПК использовали следующие аминокислоты DL-ряда: глицин, β -аланин, γ -аминомасляную, 5-аминовалериановую и аминкапроновую кислоты (схема 4). Для большей конверсии МЭМПК время ультразвукового воздействия увеличили до 40 мин. При конденсации без применения ультразвука образование целевых продуктов либо не наблюдается либо характеризуется незначительными выходами.

Схема 4



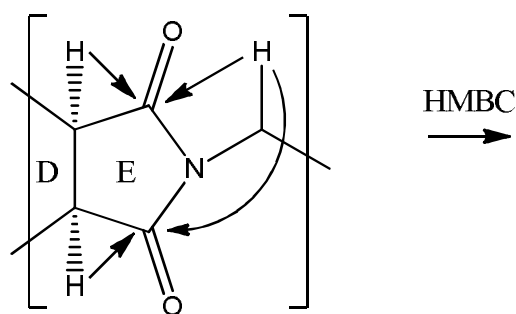
В аналогичных условиях конденсацию МЭМПК провели со следующими протеиногенными аминокислотами: α -аланином, фенилаланином, валином, аспарагиновой и глутаминовой кислотами, β -эфиром аспарагиновой и γ -эфиром глутаминовой кислот (схема 5).

Схема 5



Структуры полученных малеопимаримидзамещенных аминокислот (6)-(17) доказаны с помощью двумерных спектров HSQC, HMBC. На схеме 6 показано, что для соединений (6)-(17), содержащих протон в α -положении к атому азота имидной части, наблюдаются кросс-пики в режиме HMBC к обеим карбонильным группам.

Схема 6



2.1.3 Конденсация МЭМПК с различными аминами

Разработанный выше метод использовали для получения ряда новых малеопимаримидов (схема 7). В таблице 2.2 приведены условия, время реакции и выходы продуктов конденсации МЭМПК с различными аминами.

Схема 7

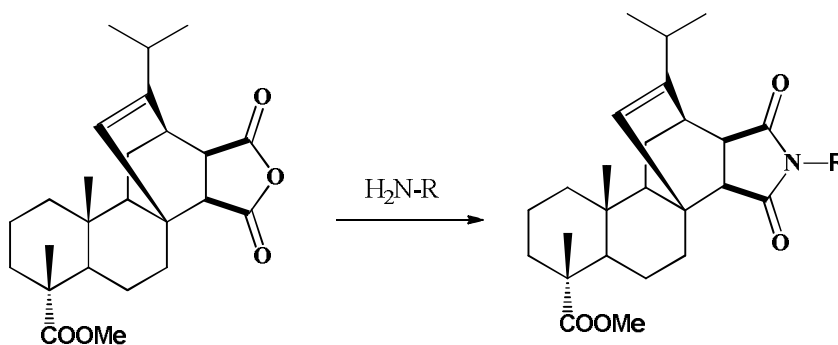
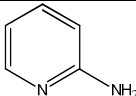
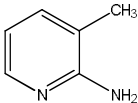
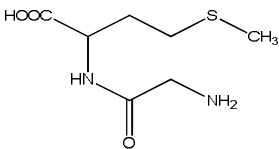
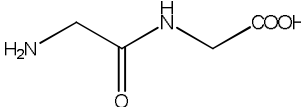
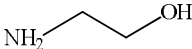
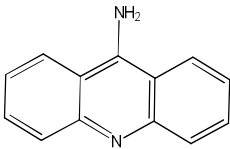


Таблица 2.2 – Конденсация МЭМПК с аминами

Соединение	H ₂ N-R	Условия	Время, мин	Выходы, %
(18)		160 °C	60	60
		УЗ, 160 °C	30	87

(19)		160 °C	60	65
		УЗ, 160 °C	30	85
(20)		160 °C	60	25
		УЗ, 103 °C	20	60
(21)		160 °C	60	45
		УЗ, 106 °C	30	80
(22)		160 °C	60	25
		УЗ, 106 °C	30	70
(23)		160 °C	60	35
		УЗ, 110 °C	30	5

Следует отметить, что аминопроизводные пиридина образуют продукты конденсации с хорошими выходами при комбинированном воздействии конвекционного нагрева и ультразвуковой диспергации.

Структуры соединений **(18)**–**(23)** доказаны с помощью двумерных спектров HSQC, HMBC и N-HMBC. Для соединения **(23)** образование малеопимаримида подтверждается отчетливыми кросс-пиками в режиме N-HMBC атомов водорода, находящихся в α -положении к кетогруппам с азотом имидного фрагмента и кросс-пиками соседних атомов водорода с атомом азота акридинового фрагмента.

Далее изучали взаимодействие МЭМПК с гидразинами (схема 8). В данном случае для получения малеопимаримидов с высокими выходами достаточно 20 мин ультразвукового воздействия на реакцию (таблица 2.3). Дальнейшее увеличение времени реакции привело к осмолению реакционной смеси.

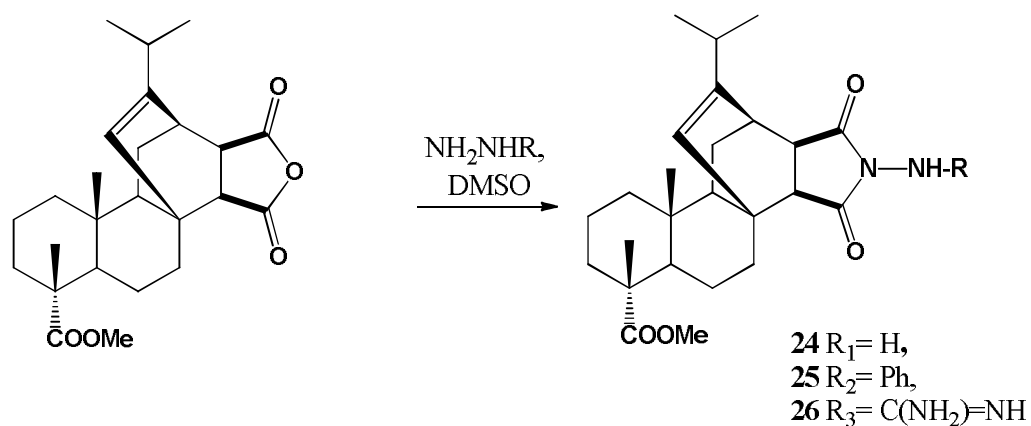
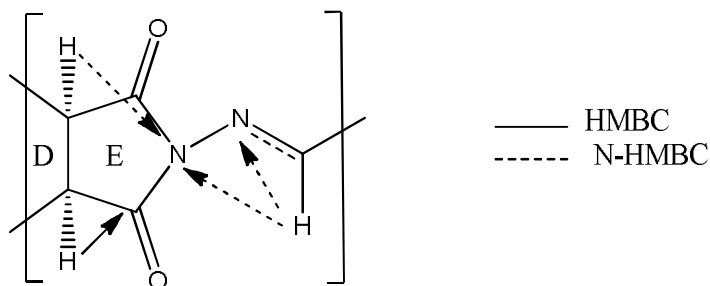


Таблица 2.3 – Выходы соединений (24)-(26)

Условия реакции	Соединение		
	(24)	(25)	(26)
160 °C, 1 ч	28%	52%	53%
УЗ, 20 мин	60%	93%	87%

Структуры гидразинсодержащих производных МЭМПК подтверждены соотносением двумерных спектров HSQC, HMBC и N-HMBC. Так, в режиме N-HMBC наблюдаются отчетливые кросс-пики протона к обоим атомам азота (схема 9).



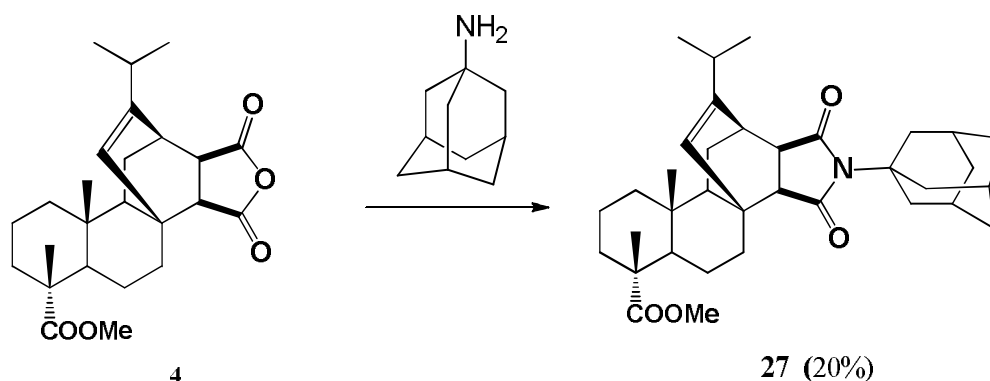
Таким образом, предложенный нами способ получения малеопимаримидов в условиях УЗ воздействия в среде ДМСО оказался универсальным и позволил синтезировать имиды МЭМПК с аминами разных типов [113].

2.2 СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК С АДАМАНТИЛЬНЫМ ОСТАТКОМ

Адамантан и его производные нашли практическое применение в качестве лекарственных препаратов (ремантадин, амантадин, вилдагриптин, бемантан). Однако, в результате широкого их использования, в настоящее время ремантадин и амантадин значительно утратили противовирусные свойства в отношении современных штаммов вируса гриппа A(H₃N₂) и A(H₁N₁) [114, 115]. Данную проблему можно решить введением дополнительных функционально активных групп в окружение адамантанового карбоцикла, что может привести к увеличению противовирусных свойств и уменьшению резистентности штаммов гриппа А. Источниками таких функционально активных групп могут являться аминокислотные остатки, введенные в ремантадин методами пептидного синтеза [116, 117], а также природные соединения с высоким биодействием, например МЭМПК.

При конденсации МЭМПК (4) с двухкратным избытком аминоадамантана в ДМСО при УЗ воздействии в течение 1 ч образовалось соединение (27) с выходом 20% (схема 10). Использование большего избытка аминоадамантана и увеличение времени реакции не привело к значительному повышению конверсии МЭМПК.

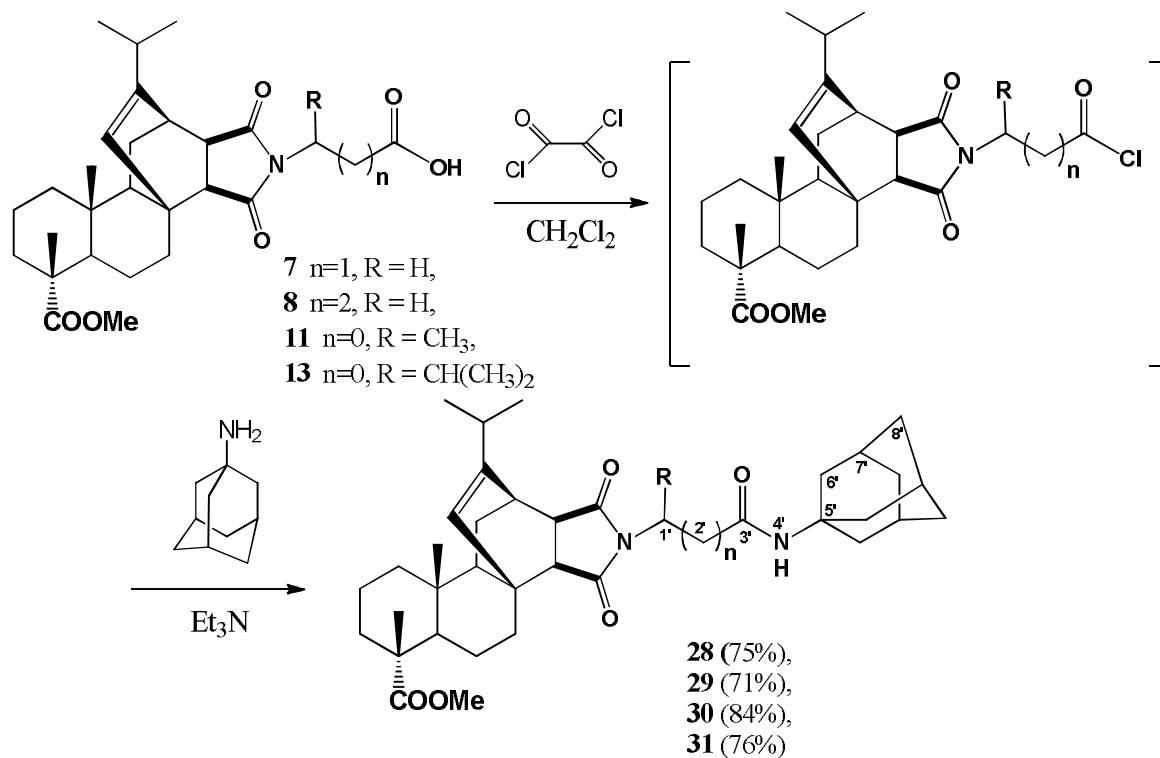
Схема 10



Так как прямое взаимодействие аминоадамантана с МЭМПК не привело к продукту с высоким выходом, был выбран другой путь введения фармакофорного адамантильного остатка в молекулу дитерпена. Так, из продуктов конденсации

МЭМПК с β -аланином, γ -аминомасляной кислотой, α -аланином и валином (**7**), (**8**), (**11**), (**13**) через соответствующие хлорангидриды с последующим введением аминокдамантана в присутствии триэтиламина синтезированы соединения (**28**)-(**31**) (схема 11) [118].

Схема 11



Для соединения (**28**) в ЯМР-спектре в режиме НМВС наблюдается W-эффект в виде кросс-пика протонов метиленовой группы $C2'$ с четвертичным углеродным атомом $C5'$ адамантового фрагмента. Также наблюдается корреляция протона NH-группы, резонирующий в области δ 5.48 м.д., с кетогруппой, которая проявляется в области δ 168.46 м.д.

Таким образом, предложенный способ позволяет получить гибридные соединения с дитерпеновым и фармакофорным адамантильным фрагментами с образованием пептидной связи на ключевой стадии реакции.

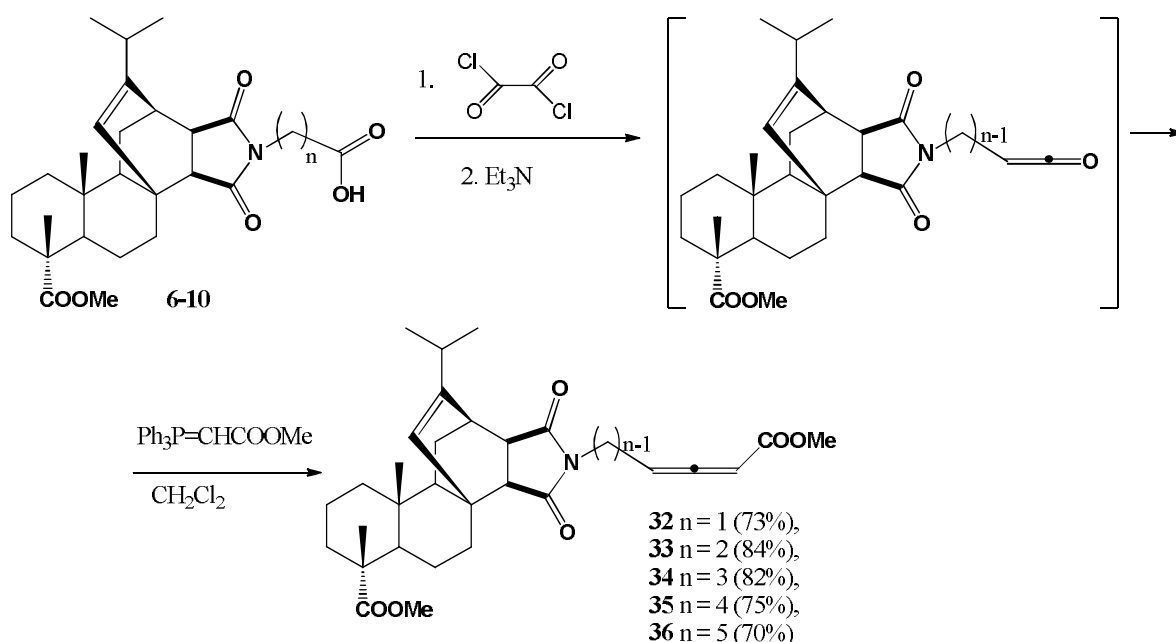
2.3 СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛОВ ИЗ 2,3-ДИЕНОАТОВ НА ОСНОВЕ МЭМПК

Производные 1,2,3-триазолов являются весьма привлекательными соединениями в плане применения их для создания средств защиты, регуляторов роста растений и лекарственных препаратов [119], известных своими антибактериальными, антиаллергическими, противовоспалительными, противомикробными, противоопухолевыми, противосудорожными свойствами.

Нами осуществлен синтез 1,2,3-триазолов с дитерпеновым фрагментом при помощи 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидоацетата к алленоатам.

Аллоеноаты (32)-(36) синтезированы на основе ранее полученных N-малеопимаримидзамещенных линейных аминокислот (6)-(10) (глицина, β -аланина, γ -аминомасляной, 5-аминовалериановой и аминокaproновой кислот). В ходе реакции хлорангидриды этих N-замещенных аминокислот дают с триэтиламиноом кетены, которые, взаимодействуя с метил(трифенилфосфоранилиден)ацетатом, образуют алленоаты (32)-(36) с выходами 73%, 84%, 82%, 75% и 70%, соответственно (схема 12) [120].

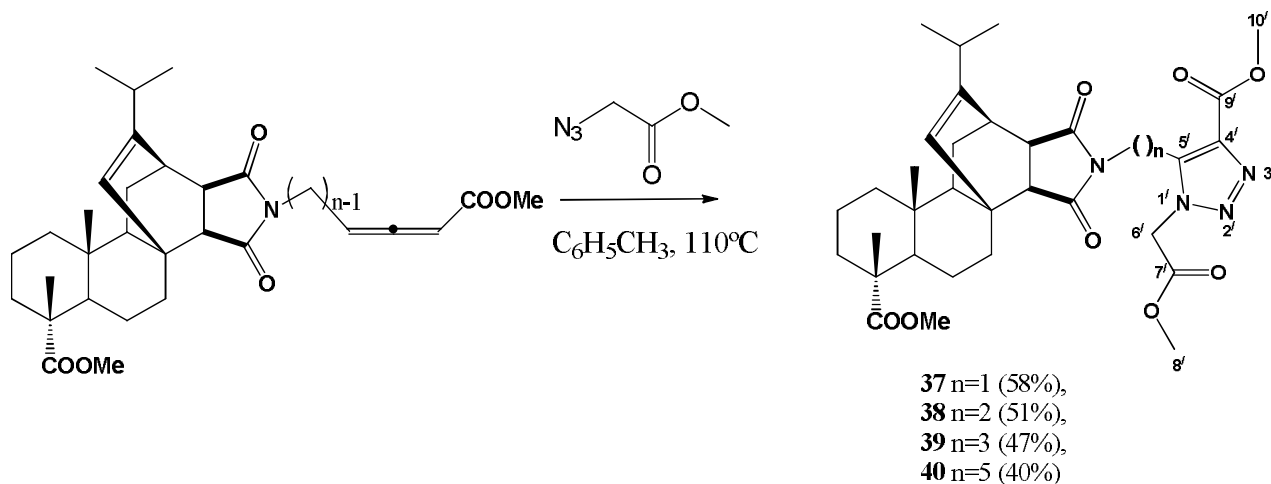
Схема 12



Структуры полученных алленов доказаны с помощью физико-химических методов анализа. В спектре ЯМР ^1H характерные сигналы двух олефиновых протонов алленового фрагмента наблюдаются в области δ 5.56 м.д и δ 5.58 м.д. для (36). Так, в спектре ЯМР ^{13}C характерными являются сигналы двух терминальных алленовых атомов углерода C1' и C3' в области: δ 96.13 и 91.17 м.д. для (32); δ 90.16 м.д. и 89.7 м.д. для (33); δ 91.86 и 88.56 м.д. для (34); δ 88.12 и 94.82 м.д. для (36), а также центрального четвертичного углеродного атома, который проявлялся в слабом поле в области δ 210.37 м.д. для (32), δ 212.89 м.д. – (33), δ 212.44 м.д. – (34), 212.13 м.д. – (35) и δ 212.30 – (36).

Путем 1,3-диполярного циклоприсоединения метил-2-азидоацетата к полученным выше алленоатам (32)-(34), (36) при кипячении в толуоле в течение 10 ч синтезированы гибридные соединения, содержащие фармакофорное триазольное кольцо (37)-(40) (схема 13) [121].

Схема 13



Продукты реакции выделены колоночной хроматографией, в качестве элюента использована смесь петролейный эфир/этилацетат=7/3.

Следует отметить, что по стандартной методике получения триазолов [122] с использованием эквимольного количества азида, выходы триазолов не превышают 20%, тогда как использование двухкратного избытка метил-2-азидоацетата

позволило повысить выход целевых продуктов более чем в два раза. Во всех случаях наблюдалась неполная конверсия алленоатов.

Структуры 1,2,3-триазолов доказаны спектральными данными. В ИК-спектре соединений (37)-(40) присутствуют полосы поглощения, характерные для триазолов [123] в области $\sim 1575 \text{ см}^{-1}$. Для соединения (37) в ЯМР-спектре в режиме НМВС наблюдаются кросс-пики протонов метиленовой группы C1" с углеродными атомами имидного фрагмента C1, C3 и с четвертичными атомами углерода кратной связи триазольного кольца C4', C5'. Отмечено взаимодействие протонов метиленовой группы C6' (N-CH₂) при триазольном кольце, резонирующих в виде двух дублетных сигналов в областях 5.25 и 5.39 м.д., с атомами углерода C5' и кетогруппы C7'. Отсутствие корреляции углерода метиленовой группы C6' с атомом углерода C4' согласуется со структурой (37). Для остальных триазолов наблюдаются аналогичные кросс-пики в режиме НМВС.

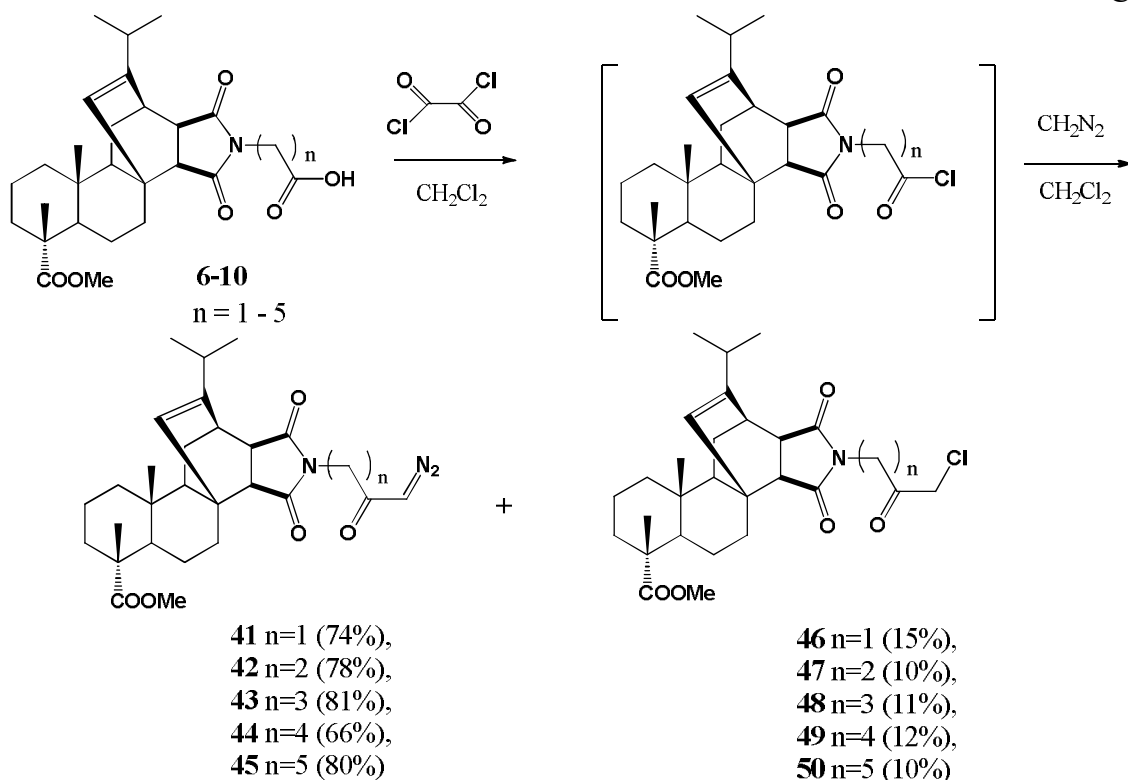
2.4 СИНТЕЗ БРОМ- И ХЛОРМЕТИЛКЕТОНОВ НА ОСНОВЕ N-МАЛЕОПИМАРИМИДЗАМЕЩЕННЫХ АМИНОКИСЛОТ И НЕОБЫЧНАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ БРОММЕТИЛКЕТОНА

Илиды серы и фосфора находят широкое применение в органическом синтезе, в том числе для получения карбо- и гетероциклических соединений – структурных аналогов природных веществ, которые получить другими методами сложно. Особое внимание уделяется реакциям внутримолекулярной циклизации кетостабилизированных илидов, ценных синтетических интермедиатов для получения биологически активных веществ.

Синтез хлор- (46)-(50) и бромметилкетон (51)-(55) осуществлен в условиях реакции Арндта-Эйстера на основе ранее полученных N-малеопимаримидзамещенных аминокислот. Взаимодействием карбоновых кислот (6)-(10) с оксалилхлоридом получены хлорангидриды соответствующих кислот,

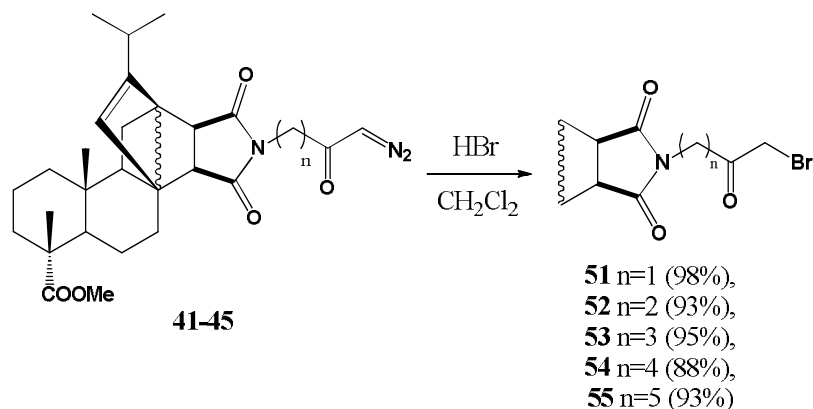
которые вовлекались в реакцию Арндта-Эйстера в присутствии четырехкратного избытка раствора диазометана в CH_2Cl_2 , что привело к диазокетонам (41)-(45) и хлорметилкетонам (46)-(50) (схема 14).

Схема 14



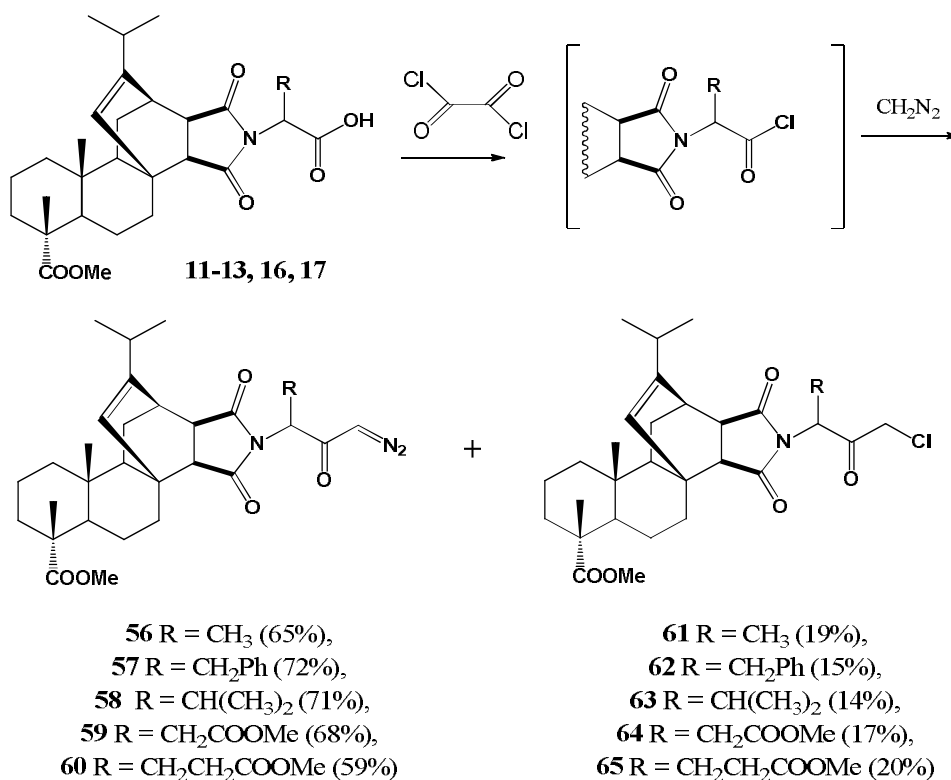
Образование хлорметикетонов является следствием протекания побочной реакции Ниренштайна: диазокетон образуется в результате элиминирования хлороводорода из промежуточно образующегося диазоний-хлорида, который отщепляя N_2 , приводит к побочному продукту - хлорметилкетону [124, 125].

Взаимодействием диазокетонов (41)-(45) с бромистоводородной кислотой в хлористом метиле приводит к соответствующим бромметилкетонам (51)-(55) с хорошими выходами (схема 15).



В спектре ЯМР ^{13}C бромметилкетона (**51**) характерный сигнал бромметиленовой группы идентифицируется в области 31.48 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны CH_2Br -группы – в области 3.93 м.д.

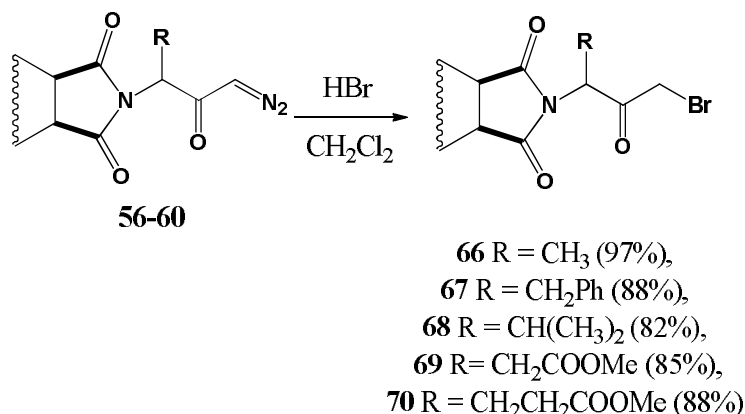
По аналогичной схеме получены бром- и хлорметилкетоны из продуктов конденсации МЭМПК с α -замещенными аминокислотами, а именно α -аланином, фенилаланином, валином, β -эфиром аспарагиновой и γ -эфиром глутаминовой кислот (схема 16).



Структуры полученных соединений доказаны физико-химическими методами анализа. В ИК-спектре диазосоединения (**56**) присутствует интенсивная полоса поглощения диазогруппы при 2103 см^{-1} , в спектре ЯМР ^{13}C характерным для этого продукта является сигнал атома углерода группы CHN_2 при 60.24 м.д., а в спектре ЯМР ^1H – сигнал протона при диазогруппе в области 5.21 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C хлорметилкетона (**61**) характерные сигналы хлорметиленовой группы идентифицируются в области 45.45 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны CH_2Cl -группы – в области 4.01 м.д.

При взаимодействии диазокетонов (**56**)-(**60**) с бромистоводородной кислотой получены соответствующие бромметилкетоны (**66**)-(**70**) с хорошими выходами (схема 17).

Схема 17



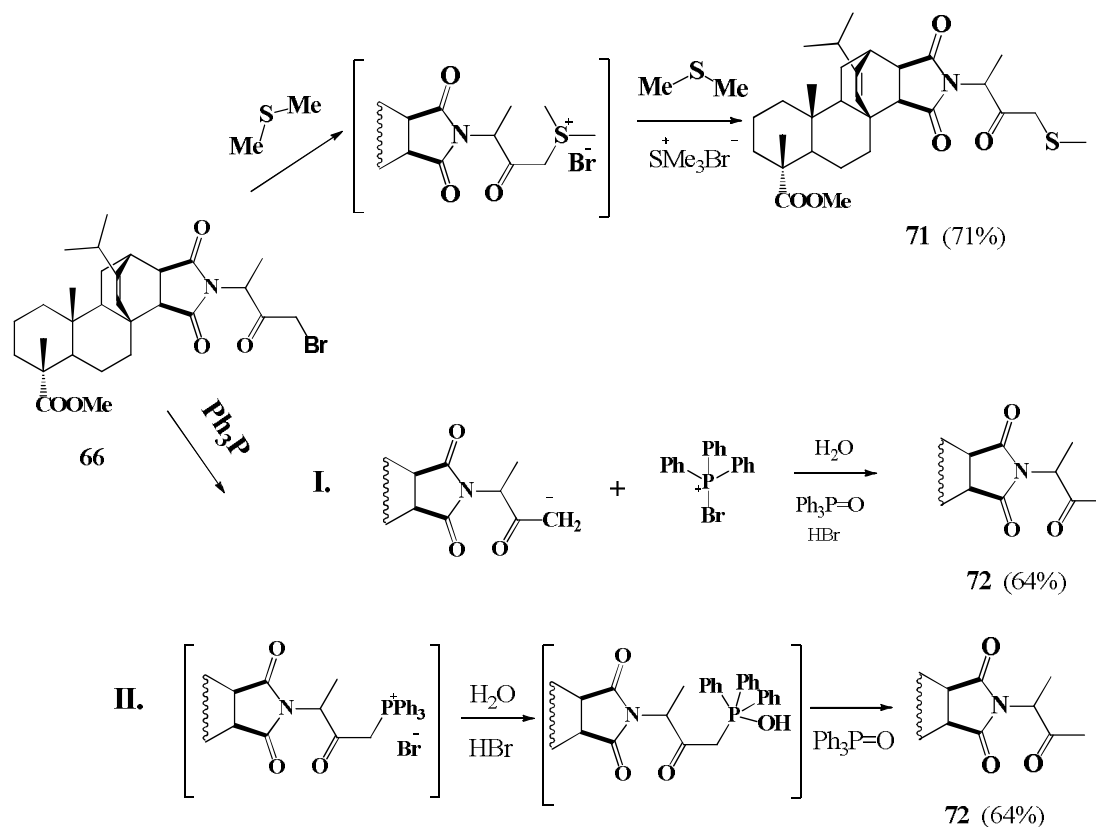
В спектре ЯМР ^{13}C бромметилкетона (**66**) характерные сигналы бромметиленовой группы идентифицируются в области 30.71 м.д., а в спектре ЯМР ^1H протоны CH_2Br -группы – в области 3.82 м.д.

Известно, что илиды серы и фосфора в присутствии бензойной кислоты вступают в реакцию внутримолекулярной циклизации. С целью получения илидов бромметилкетон (**66**) вводили в реакцию с диметилсульфидом и трифенилфосфином по известным методам [126, 127] (схема 19) [128]. Однако в нашем случае сульфониевая соль, образующаяся из бромметилкетона (**66**), при взаимодействии с

избытком диметилсульфида сразу же претерпевает дезалкилирование [129, 130], давая сульфид (71).

Длительное нагревание соединения (66) с трифенилфосфином в кипящем бензоле привело к гидрогенолизу бромпроизводного и образованию кетона (72) с выходом 64% (схема 18); в литературе такая трансформация встречается крайне редко [131].

Схема 18



Механизм данных превращений связан либо с галофильной реакцией (I путь), либо с образованием окиси трифенилфосфина за счет участия следов воды (II путь). Следует отметить, что аналогичным образом протекают реакции бромметилкетона (52) с диметилсульфидом или трифенилфосфином.

Таким образом, показано, что при обработке бромметилкетона (66) диметилсульфидом или трифенилфосфином не удалось выделить соответствующие

соли, т.к. произошло дезалкилирование с образованием линейного сульфида (71) или восстановление до кетона (72).

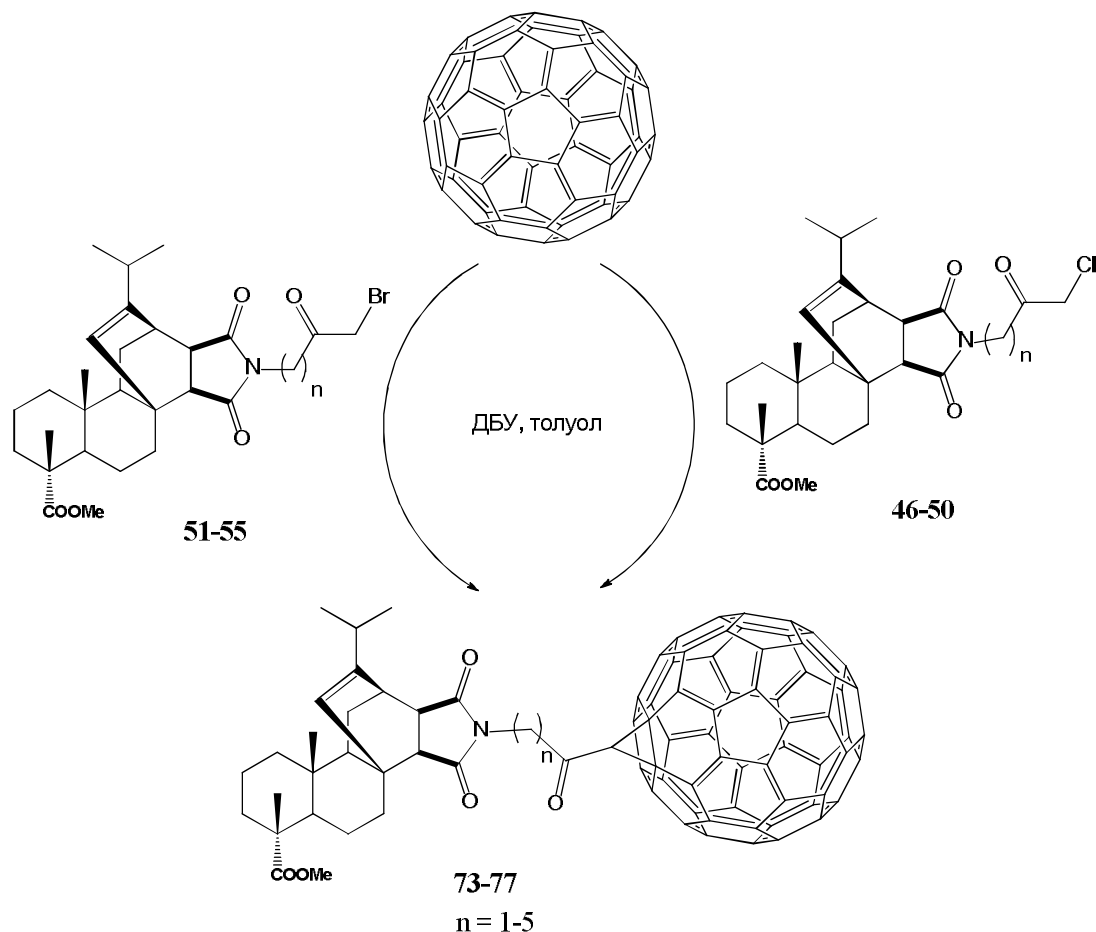
2.5 ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ХЛОР-, БРОММЕТИЛКЕТОНОВ И АЛЛЕНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК С ФУЛЛЕРЕНОМ C₆₀

2.5.1 Синтез метанофуллеренов

Фуллерен C₆₀ и многие его производные обладают необычно высокой способностью улавливать свободные радикалы (т.н. эффект «радикальных губок») [132, 133], что может быть использовано при создании антиоксидантов. Как показывают опыты, соединения фуллерена повышают устойчивость животных к оксидативным стрессам и препятствуют протеканию нейродегенеративных процессов [134]. Есть мнение, что в перспективе, препараты на основе C₆₀, с большой долей вероятности, помогут снизить риск возникновения болезни Паркинсона и синдрома Альцгеймера, которые связаны с высоким уровнем свободных радикалов в организме [135]. Антиоксиданты делятся на два больших подкласса в зависимости от того, являются ли они растворимыми в воде (гидрофильные) или в липидах (липофильные). Актуальной проблемой современной биохимии является синтез липофильных митохондриально-адресованных антиоксидантов [136, 137], т.к. митохондрии являются основными источниками активных форм кислорода в клетке [138].

Самым распространенным способом первичной функционализации ядра C₆₀ является подход Бингеля - [2+1]-циклоприсоединение к фуллереновому каркасу, ведущее к замещенным метанофуллеренам [139, 140].

Введение полученных ранее хлор- (46)-(50) и бромметилкетон (51)-(55) в реакцию Бингеля с фуллереном C₆₀ в среде толуола в присутствии ДБУ привело к образованию метанофуллеренов (73)-(77) (схема 19) [141].



С целью выявления зависимости влияния природы галогена и избытка хлор- и бромметилкетонов на выход метанофуллеренов нами изучены особенности реакции нуклеофильного циклопропанирования с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Этому способствовала хорошая растворимость дитерпенсодержащих метанофуллеренов C_{60} в большинстве органических растворителей.

По результатам ВЭЖХ были построены кинетические кривые расходования фуллерена C_{60} и кривые накопления метанофуллеренов при различных мольных соотношениях исходных реагентов (рисунок 2).

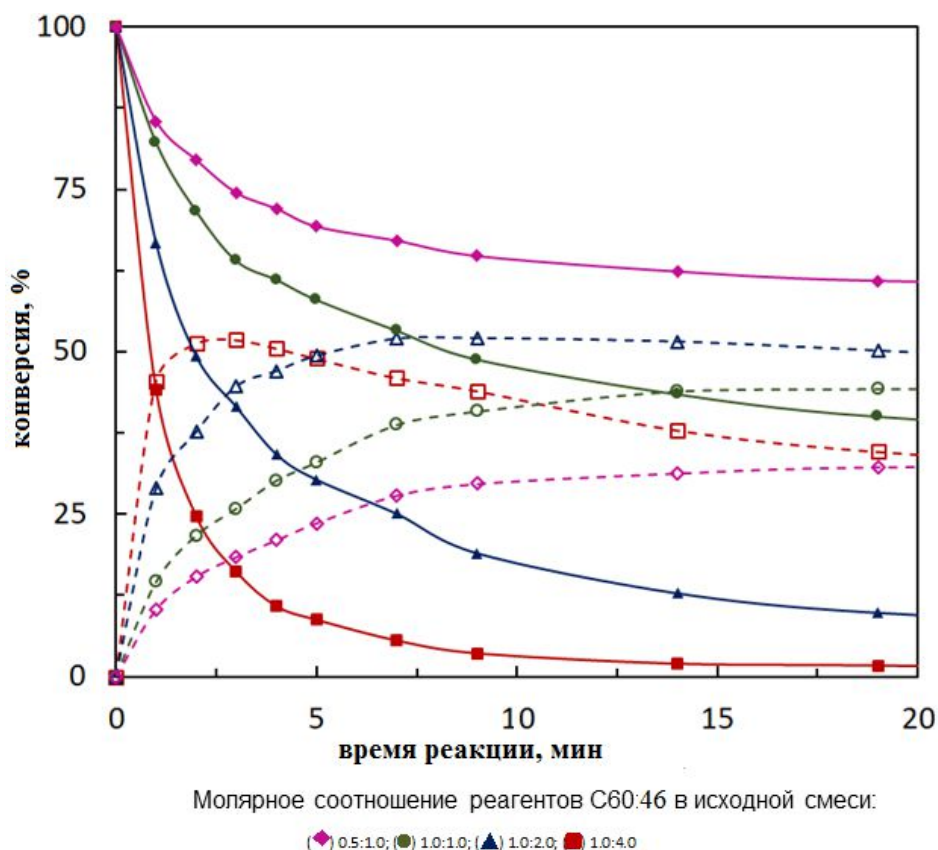


Рисунок 2 - Кинетические кривые расходования фуллерена C₆₀ и накопления метанофуллерена (73) от времени реакции

По полученным кривым определены лучшие выходы метанофуллеренов по времени (таблица 2.4). Дальнейшее увеличение времени реакции приводит к количественному уменьшению монозамещенного продукта и увеличению продуктов бис- и полиприсоединения.

Таблица 2.4 – Времена достижения максимальных выходов фуллеренсодержащих продуктов

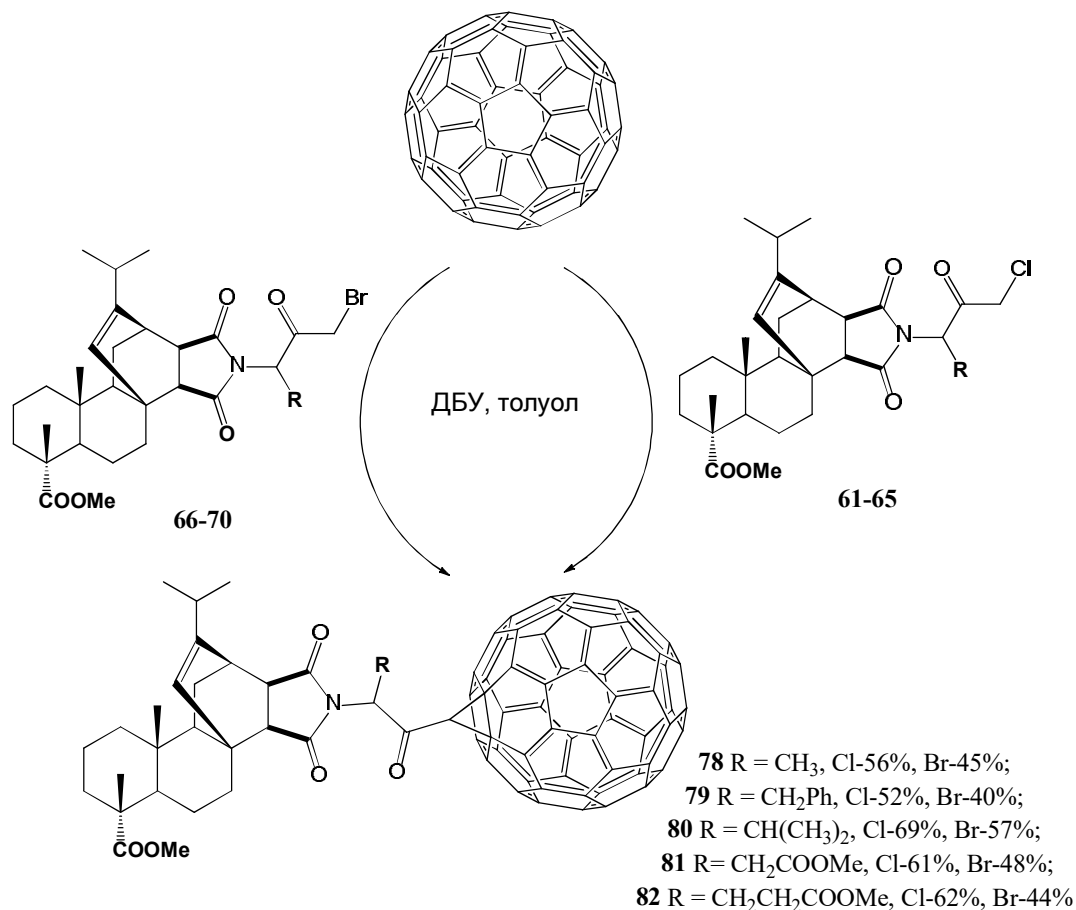
Метанофуллерены	Избыток хлорметилкетонов (46)-(48), (50)			Избыток бромметилкетонов (51)-(53), (55)		
	x1	x2	x4	x1	x2	x4
(73)	45%	54%	52%	31%	41%	45%
	64 мин	8 мин	3 мин	34 мин	19 мин	14 мин
(74)	42%	46%	48%	33%	39%	40%
	14 мин	4 мин	1 мин	14 мин	9 мин	1 мин
(75)	35%	46%	47%	20%	27%	37%

(77)	34 мин	34 мин	5 мин	19 мин	14 мин	7 мин
	39%	43%	44%	20%	25%	27%
	30 мин	34 мин	64 мин	34 мин	34 мин	9 мин

Проведенный количественный анализ с использованием ВЭЖХ показал, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами, чем их броманалоги. Это позволяет на одну стадию сократить схему получения метанофуллеренов, т.е. проводя реакцию Арндта-Эйстера, полученную смесь диазокетонов и хлорметилкетонов не разделяя друг от друга можно обработать HCl и выделить хлорметилкетон с хорошим выходом. А использование двух- и четырехкратного избытка хлорметилкетонов позволяет увеличить выходы метанофуллеренов до 54%.

При помощи реакции Бингеля также получены метанофуллерены из малеопимаримидзамещенных протеиногенных аминокислот (схема 20) [142].

Схема 20



Структуры выделенных соединений доказаны комплексом ЯМР 2D экспериментов HSQC, HMBC, COSY, NOESY (рисунок 3).

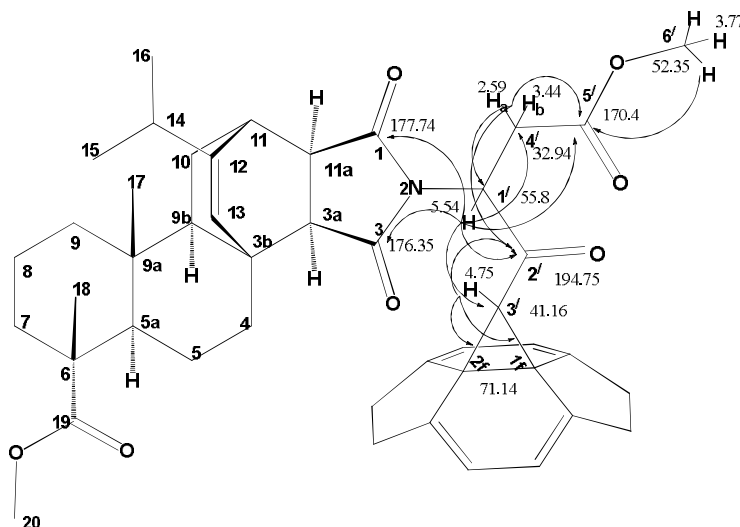


Рисунок 3 - Корреляция атомов метанофуллерена (**81**) в спектре НМВС

В спектре ЯМР ^{13}C соединения **(81)** фуллереновые sp^2 -углероды наблюдаются сигналами различной интенсивности в интервале 136.64-147.99 м.д., sp^3 -углероды C1f и C2f (рисунок 3) резонируют при 71.14 м.д. и в режиме HMBС дают кросс-пики с протоном мостикового sp^3 -углерода циклопропана, резонирующим в области 4.75 м.д. и 41.16 м.д. Также в режиме HMBС наблюдается корреляция протона при углеороде C1', резонирующий в области 5.54 м.д., с углеородами C1,3,2',3',4',5', которые проявляются при 177.74, 176.35, 194.75, 41.16, 32.94, 170.4 м.д., соответственно, и кросс-пик с C1' в режиме HSQCED в области 55.8 м.д. Аналогичная картина в ЯМР спектрах наблюдается и для остальных конъюгатов фуллерена.

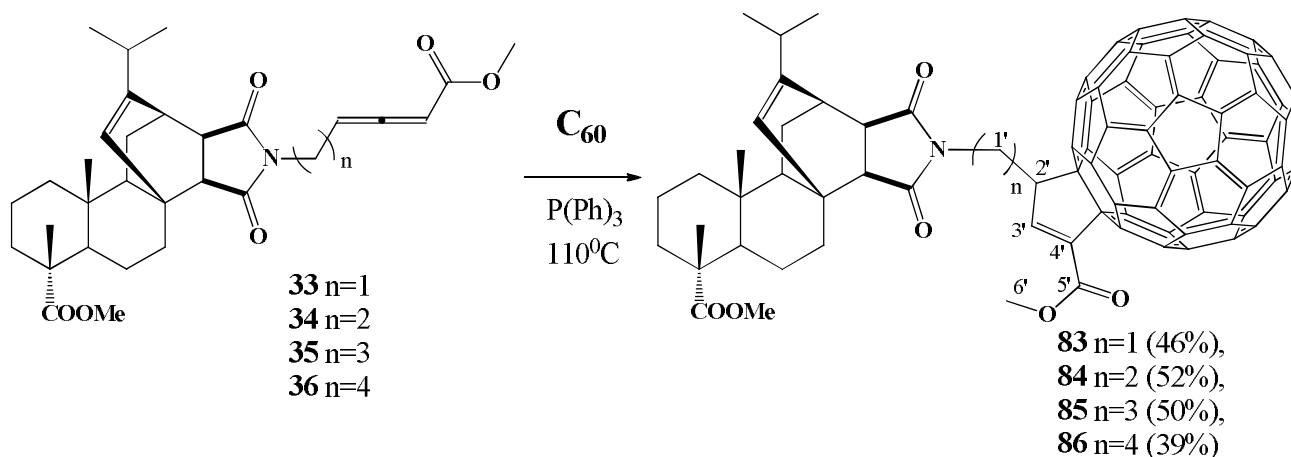
Полученные конъюгаты фуллерена C_{60} с дитерпеновым фрагментом обладают способностью растворяться в подсолнечных маслах, где их содержание достигает масс. 6%.

2.5.2 Синтез цикlopентенофуллеренов

В части первичной функционализации ядра C_{60} не менее интересен и вариант функционализации путем $[3+2]$ - циклоприсоединения к фуллерену, что приводит к новым продуктам с широким спектром полезных свойств [143].

Из литературных источников известно, что аллеонаты, активированные нуклеофильной атакой фосфина по центральному *sp*-гибридизованному атому, успешно применяются как трехатомные строительные блоки в реакциях циклоприсоединения к электронодефицитным алкенам с образованием ненасыщенных пятичленных циклов [144]. В результате фосфин-катализируемого $[3+2]$ - присоединения алленоатов к фуллереновому каркасу как диполярофилу образуются цикlopентенофуллерены. Причем, процесс начинается с нуклеофильной атаки центрального атома углерода алленоата фосфином, что приводит к цвиттер-ионному интермедиату. Далее последний, выступающий в роли 1,3-диполя, атакует C_{60} по двойной связи и возникает пятичленный фосфорный илид; элиминирование катализатора завершает получение целевого аддукта. Используя обозначенную методику, из алленоатов (33)-(36) синтезировали ранее неизвестные хорошо растворимые в большинстве органических растворителей моноаддукты фуллерена C_{60} (83)-(86) с представленными на схеме 21 выходами [145].

Схема 21



Циклоаддукт из алленимида на основе N-малеопимарилглицина (где $n=0$) получить не удалось, что, объясняется протеканием термической олигомеризации алленоата [146] и наличием стерических затруднений, создаваемых близостью имидной группы.

Структура выделенных соединений доказана комплексом физико-химических методов, включающим ЯМР 2D эксперименты HSQC и HMBC.

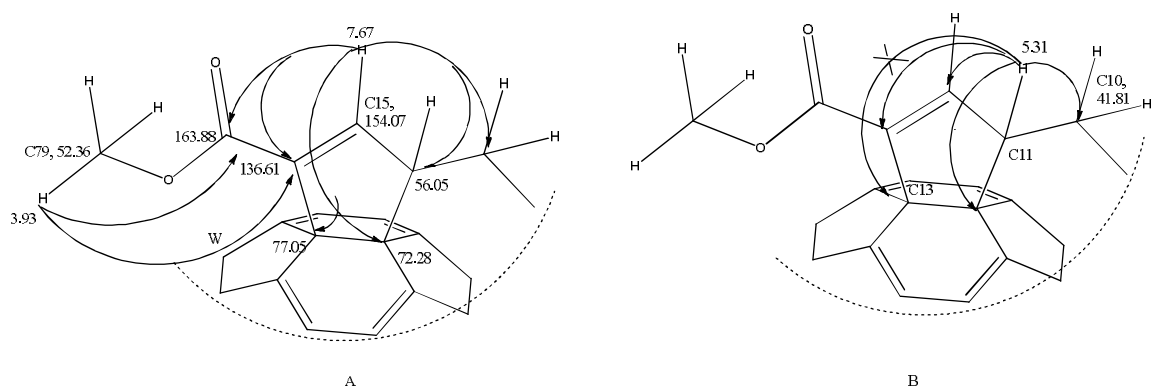


Рисунок 4 - HMBC корреляция для цикlopентенового кольца

Как показано на рисунке 4, корреляция протонов при C11 и C15 со всеми прилегающими атомами углеродов полностью соответствует цикlopентеновому фрагменту. При этом корреляция протона при C11 с углеродом C13 не наблюдается, что указывает на перпендикулярную расположенность двухгранного угла плоскостей относительно данных атомов.

2.6 ПРОИЗВОДНЫЕ ФУЛЛЕРЕНА C₆₀ КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ СЕНСИБИЛИЗАТОРЫ ПРОЦЕССА ОКИСЛЕНИЯ В МЯГКИХ УСЛОВИЯХ

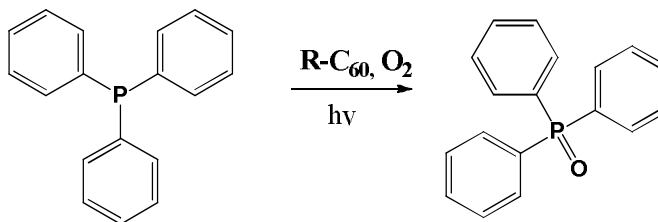
Фуллерен C₆₀ и многие его производные обладают необычными фотофизическими свойствами. Поглощение света в ультрафиолетовой и в видимой областях приводит к образованию долгоживущего возбужденного триплетного состояния, а перенос энергии с возбужденной молекулы фуллерена на молекулу кислорода приводит к образованию высокорекционноспособной частицы —

синглетного кислорода [147-150]. Такая способность фуллеренов позволяет их выбрать в качестве эффективных окислителей в мягких условиях, а также сенсibilизаторов для исследований синглетного кислорода [151, 152]. Основным недостатком, препятствующим их широкому использованию, является низкая растворимость во многих растворителях [153-156]. Эта проблема может быть решена функционализацией фуллеренового ядра солубилизирующими группами [157-161].

Нами исследовано окисление трифенилфосфина и диадамантилидена кислородом воздуха в присутствии конъюгатов фуллерена R-C₆₀, хорошо растворимых в органических растворителях (до 0.4 г/мл).

Реакция проводилась в открытой емкости из медицинского стекла в среде толуола с десятикратным избытком PPh₃ относительно C₆₀ или R-C₆₀ при комнатной температуре (схема 23). Окисление трифенилфосфина происходит при дневном свете, а при его отсутствии реакция останавливается.

Схема 23



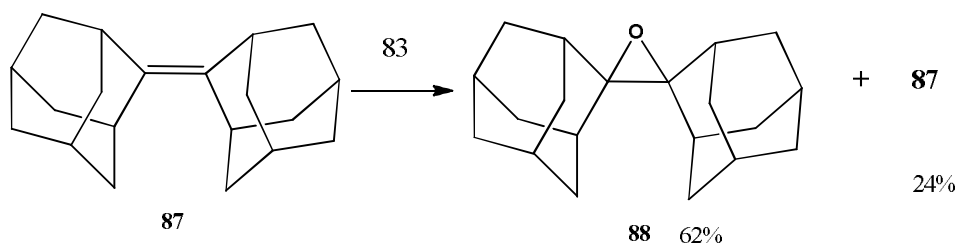
При окислении трифенилфосфина в течение 32 ч в присутствии фуллерена трифенилфосфиноксид образуется с выходом 91%. В расчете учитывали только дневное время, т.к. без доступа света PPh₃=O образовывался лишь в следовых количествах как при комнатной температуре, так и при кипячении в толуоле. Присутствие влаги в реакционной массе ингибирует процесс, в этом случае выход PPh₃=O составил 24%. Лучшие результаты наблюдаются при использовании конъюгата фуллерена (**83**). В этом случае уже через 5 ч PPh₃ полностью переходит в трифенилфосфиноксид (таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Окисление трифенилфосфина кислородом воздуха в растворе толуола при дневном свете

Катализатор	t, °C	hν	Время, ч	Выход PPh ₃ =O
—	20°C	+	64	2%
C ₆₀	20°C	—	64	2%
C ₆₀	20 °C	+	32	91%
C ₆₀ /H ₂ O	20 °C	+	32	24%
C ₆₀	110 °C	—	32	5%
C ₆₀	20 °C	—	32	2%
(83)	20 °C	+	5	количественный
	20 °C	ксеноновая лампа	0.5	количественный
(84)	20 °C	+	13	количественный
(86)	20 °C	+	17	количественный
(73)	20 °C	+	14	количественный
(74)	20 °C	+	16	количественный

Известно, что ксеноновая лампа дает яркий белый свет, близкий по спектру к дневному. Использование ксеноновой лампы с блоком розжига на 35 W позволило существенно сократить время окисления трифенилфосфина до 30 мин при использовании в качестве катализатора соединения-лидера (83). В этих же условиях нам удалось окислить диадамантилиден (87) до диадамантилиден оксирана (88) (схема 24) [162]. Реакцию проводили в течение 8 ч, выход соединения составил 62%.

Схема 24



Образование оксирана (88) доказано спектральными методами. В спектре ЯМР ¹³C наблюдается исчезновение сигнала углерода кратной связи соединения (87) в области δ 133.17 м.д, и появление сигнала в области δ 73.66 м.д., характерного для углеродных атомов оксиранового цикла.

Как показано в работе [163], в процессе окисления диадамантилидена (**87**) в присутствии фуллерена C_{60} почти половина катализатора превращается в оксиды $C_{60}O$ и $C_{60}O_2$. В нашем случае конъюгаты C_{60} возвращаются из реакционной массы в неизменном виде, что позволяет их использовать многократно. Для этого вещества выделялись после реакции колоночной хроматографией, в качестве элюента использовали смесь петролейный эфир-этилацетат, 3:1.

Таким образом, показана способность фуллерена и его хорошо растворимых производных катализировать процесс окисления в мягких условиях кислородом воздуха. Также продемонстрировано, что использование ксеноновой лампы существенно сокращает время протекания процесса.

2.7 БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СИНТЕЗИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЭМПК

Ранозаживляющая активность и острая токсичность изучались сотрудниками группы фармакологии лаборатории БОХиК УФИХ РАН. Цитотоксическая активность исследована в Институте биохимии и генетики РАН (г. Уфа).

Малеопимаримид (**25**), имеющий в своем составе фенилгидразиновую группу, проявляет выраженную цитотоксическую активность в отношении исследованных клеточных линий HEK293, Jurkat и HepG2 и не оказывает существенного воздействия на прогрессию клеточного цикла условно нормальных клеток [164] (см. Приложение 1).

Исследование цитотоксической активности синтезированных алленовых соединений (**29**)-(**33**) показало, что все алленоаты обладают данным видом активности [165]. Алленоаты (**29**) и (**32**) можно отнести к перспективным веществам с потенциальной противоопухолевой активностью (Jurkat $IC_{50}=3.82\pm0.78$ мкМ для (**29**) и Jurkat $IC_{50}=1.58\pm0.16$ мкМ для (**32**)) (см. Приложение 1).

Метанофуллерен (**82**), который использовался в виде 2%-ного раствора на основе подсолнечного масла, проявил тенденцию к сокращению площади поверхности ожоговых ран на модели термического ожога у крыс (см. Приложение 2).

Изучение острой токсичности малеопимаримида (**25**) и алленоата (**31**) показало, что по классификации ГОСТ 12.1.007.76, соединение (**25**) можно отнести к четвертому классу умеренно опасных веществ, а алленовое производное МЭМПК (**31**) может быть отнесен к третьему классу (см. Приложение 2).

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer–Shimadzu) в тонком слое или вазелиновом масле. Спектры ЯМР получены на спектрометре Bruker-AM 500 с рабочей частотой 500.13 МГц (^1H), 125.76 МГц (^{13}C), внутренний стандарт – тетраметилсилан. Для корректного отнесения сигналов в спектрах ЯМР для продуктов реакций использовали методы гомо- и гетероядерной двумерной корреляции COSY, NOESY, HSQC и HMBC. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках Sorbfil ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью УФ-облучения, паров йода, опрыскивания пластинок раствором нингидринового проявителя или раствором 5%-ной серной кислоты с последующим нагреванием при 150-170°C. Масс-спектры получены на хроматомасс-спектрометре LCMS-2010EV фирмы Shimadzu в режиме химической ионизации при атмосферном давлении. Масс-спектры MALDI регистрировались на масс-спектрометре ULTRAFLEX III (Bruker Daltonik GmbH, Бремен, Германия) в линейном режиме с использованием р-нитроанилина в качестве матрицы. Температуру плавления определяли на нагревательном столике Voetius. Элементный анализ был осуществлен при помощи прибора EURO EA-3000 CHN. Для экспериментов под ультразвуковым воздействием использовали прибор “УЗДН-2Т” с рабочей частотой 22 кГц. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на силикагеле «Chemapol» с размером частиц 40/100 мкм и 100/160 мкм. Метилловый эфир малеопимаровой кислоты **4** синтезировали по известной методике [1], физико-химические характеристики соответствовали литературным данным.

Экспериментальная часть к разделу 2.1

Общая методика получения имидов метилового эфира малеопимаровой кислоты. Смесь метилового эфира малеопимаровой кислоты и аминокоединения при мольном соотношении равном 1:2 при температуре 120-160°C в условиях

ультразвукового воздействия выдерживали в течение 30-40 минут. Время ультразвукового воздействия контролировали по исчезновению МЭМПК в реакционной массе методом тонкослойной хроматографии. Затем реакционную массу охлаждают до комнатной температуры, добавляют воду. Выпавший твердый осадок промывают дистиллированной водой, растворяют в хлористом метиле и сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают. Продукт хроматографируют, элюент хлороформ:ацетон = 9:1.

Метил(9aR)-2-(2',4'-диоксо-1',2',3',4'-тетрогидропиримидин-5'-ил)-6,9a-диметил-1,3-диоксо-12-(пропан-14-ил)-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (5)

Выход 90%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 130-132 °C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2920, 2878, 1716, 1462, 1378, 1246, 1223, 1188. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.56 (д, 3H, H-17), 0.89 и 1.41 (м, 2H, H_{гем}-9), 0.92. (м, 6H, H-15,16), 1.13. (с, 3H, H-18), 1.39 (м, 2H, H-8), 1,18 и 1.45 (м, 2H, H-5), 1.22 и 1.66 (м, 2H, H_{гем}-10), 1.32 (м, 1H, H-9b), 1.51-1.68 (м, 2H, H_{гем}-7), 1.68 и 2.43 (м, 2H, H_{гем}-4), 1.72 (м, 1H, H-5a), 2.12 (м, 1H, H-14), 2.51 (м, 1H, H-3a), 2.85. (м, 1H, H-11a), 3.16 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.45 (с, 1H, H-13), 7.11 (с, 1H, H-4'), 10.23 (м, 1H, NH), 10.36 (д, 1H, NH). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.62 (C17), 16.63 (C18), 16.91 (C8), 19.36 (C15, C16), 21.64 (C5), 27.36(C10), 32.59 (C14), 34.94 (C4), 35.74 (C11), 36,54 (C7), 37, 58 (C9a), 37,94 (C9), 40.75 (C3b), 45.13 (C11a), 47.01 (C6), 49.27 (C5a), 51.89 (C20), 52.50 (C3a), 53.77 (C9b), 107.2 (C5'), 124.46 (C13), 141.34 (C4'), 147.21 (C12), 151.56 (C2'), 159.70 (C6'), 176.15 (C1), 177.41 (C3), 179.11 (C19). C₂₉H₃₇N₃O₆. Масс-спектр (ИЭР), m/z (I_{отн}, %): 524 [MH]⁺. Вычислено M 523.

2'-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9a-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-2(1H)-ил) уксусная кислота (6) Выход 86%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 174-176 °C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2953, 1763, 1715, 1675, 1462, 1250, 1181. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.51 (с, 3H, H-17), 0.98 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.91 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.95 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 1.17 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.29 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.43 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.41-1.65 (м, 2H, H_{гем}-

8), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.5 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.73 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.75 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (м, 1H, H-5a), 2.19 (м, 1H, H-14), 2.52 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.54 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 3.08 (м, 1H, H-11), 2.91 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.8$, H-11a), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.4 (с, 1H, H-13), 4.11 (м, 2H, H-1'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.65 (C17), 16.72 (C18), 17.02 (C8), 19.77 (C15), 20.57 (C16), 21.73 (C5), 27.51 (C10), 32.56 (C14), 35.16 (C4), 35.44 (C11), 36.68 (C7), 37.68 (C9a), 38.07 (C9), 38.87 (C1'), 40.69 (C3b), 45.25 (C11a), 47.16 (C6), 49.48 (C5a), 52.08 (C20), 52.54 (C3a), 54.05 (C9b), 124.37 (C13), 146.86 (C12), 171.41 (C2'), 176.49 (C1), 177.83 (C3), 179.44 (C19). $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_6$. Масс-спектр: m/z 472 $[\text{MH}]^+$, 470 $[\text{MH}]^-$. Вычислено M 471. Найдено, %: C 68.90; H 7.74; N 2.67. Вычислено, %: C 68.77; H 7.91; N 2.97; O 20.36.

3'-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил) пропановая кислота (7) Выход 80%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 82-84 °C; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3206, 1731, 1699, 1687, 1461, 1272, 1167. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.96 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.92 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.98 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.24 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.38 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.41-1.65 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (м, 1H, H-5a), 2.16 (м, 1H, H-14), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.52 (м, 2H, H-2'), 2.43 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.81 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.06 (м, 1H, H-11), 3.64 (м, 2H, H-1'), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.64 (C17), 16.74 (C18), 17.03 (C8), 19.97 (C15), 20.71 (C16), 21.75 (C5), 27.50 (C10), 31.76 (C2'), 32.62 (C14), 33.56 (C1'), 35.21 (C4), 35.64 (C11), 36.69 (C7), 37.68 (C9a), 38.10 (C9), 40.73 (C3b), 44.92 (C11a), 47.15 (C6), 49.49 (C5a), 52.03 (C20), 52.28 (C3a), 54.13 (C9b), 124.34 (C13), 147.01 (C12), 175.81 (C3'), 177.03 (C1), 178.4 (C3), 179.31 (C19). $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6$. Масс-спектр: m/z 486 $[\text{MH}]^+$, 484 $[\text{MH}]^-$. Вычислено M 485. Найдено, %: C 69.54; H 8.45; N 2.53. Вычислено, %: C 69.25; H 8.09; N 2.88; O 19.77.

4'-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонafto[2,1-e]изоиндол-2(1H)-ил) бутановая кислота (8) Выход 87%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 98 °С; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2964, 1718, 1691, 1677, 1459, 1243, 1162. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.98 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.93 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.98 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.46 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.42 (м, 1H, H-9b), 1.41-1.65 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.49 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.76 (м, 2H, H-2'), 1.79 (м, 1H, H-5a), 2.18 (м, 1H, H-14), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.28 (т, 2H, J = 7.5, C-3'), 2.44 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.81 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.8, H-11a), 3.07 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 3.41 (т, 2H, J = 7.0, C-1'), 5.4 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.65 (C17), 16.73 (C18), 17.03 (C8), 19.85 (C15), 20.65 (C16), 21.75 (C5), 22.87 (C2'), 27.49 (C10), 31.18 (C3'), 32.59 (C14), 35.21 (C4), 35.61 (C11), 36.68 (C7), 37.37 (C1'), 37.67 (C9a), 38.09 (C9), 40.74 (C3b), 44.93 (C11a), 47.14 (C6), 49.49 (C5a), 52.02 (C20), 52.24 (C3a), 54.20 (C9b), 124.28 (C13), 147.07 (C12), 177.46 (C1), 177.9 (C4'), 178.73 (C3), 179.3 (C19). C₂₉H₄₁NO₆. Масс-спектр: m/z 500 [MH]⁺, 498 [MH]⁻. Вычислено M 499. Найдено, %: C 69.59; H 8.02; N 2.97. Вычислено, %: C 69.71; H 8.27; N 2.80; O 19.21.

5'-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонafto[2,1-e]изоиндол-2(1H)-ил) пентановая кислота (9) Выход 52%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 69-71°С. ИК-спектр. (в.м.) ν см⁻¹: 1698, 1718, 1756, 2957. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.96 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.24 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.44-1.51 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.48 (м, 2H, H-2'), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.54 (м, 2H, H-3'), 1.56 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.73 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.18 (м, 1H, H-14), 2.34 (т, 2H, J = 7.4, H-4'), 2.42 (д, 1H, J = 8.0, H-3a), 2.50 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.79 (дд, 1H, J = 8.0, J = 2.8, H-11a), 3.06 (м, 1H, H-11), 3.35 (т, 1H, J = 7.1, H-1'), 3.67 (с, 3H, H-20), 5.28 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.66 (C17), 16.75 (C18),

17.05 (C8), 19.86 (C15), 20.66 (C16), 21.77 (C3'), 21.82 (C5), 27.12 (C2'), 27.53 (C10), 32.60 (C14), 33.30 (C4'), 35.26 (C4), 35.63 (C11), 36.70 (C7), 37.69 (C9a), 37.73 (C1'), 38.13 (C9), 40.74 (C3b), 44.94 (C11a), 47.16 (C6), 49.52 (C5a), 52.06 (C20), 52.26 (C3a), 54.23 (C9b), 124.31 (C13), 146.97 (C12), 177.45 (C3), 178.68 (C5'), 178.78 (C1), 179.28 (C19). $C_{30}H_{43}NO_6$. Масс-спектр: m/z 514 $[MH]^+$, 512 $[MH]^-$. Вычислено M 513.

6'-(12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонafto[2,1-e]изоиндол-2(1H)-ил) гексановая кислота (10) Выход 96%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 121 °С. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 1692, 1717, 1768, 1777, 3262. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.88 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.92 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.94 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.15-1.76 (м, H_{гем}-5, H_{гем}-10, H_{гем}-7, H_{гем}-8, H_{eq}-9, H-9b, H_{ax}-4, H-5a, H-2', H-3', H-4'), 2.14 (м, 1H, H-14), 2.28 (т, 2H, $J = 7.3$, H-5'), 2.40 (д, 1H, $J = 8.0$, H-3a), 2.45 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.75 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 2.4$, H-11a), 3.02 (м, 1H, H-11), 3.29 (т, 1H, $J = 7.3$, H-1'), 3.64 (с, 3H, H-20), 5.28 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.59 (C17), 16.68 (C18), 16.97 (C8), 19.79 (C15), 20.60 (C16), 21.70 (C5), 24.03 (C4'), 26.19 (C3'), 27.44 (C10), 32.55 (C14), 33.69 (C2'), 35.21 (C4), 35.58 (C11), 36.64 (C7), 37.61 (C9a), 38.00 (C5'), 38.05 (C9), 40.67 (C3b), 44.86 (C11a), 47.08 (C6), 49.47 (C5a), 51.92 (C20), 52.20 (C3a), 53.27 (C1'), 54.17 (C9b), 124.23 (C13), 146.88 (C12), 177.38 (C3), 178.63 (C1), 179.12 (C6'), 179.20 (C19). $C_{31}H_{45}NO_6$. Масс-спектр: m/z 528 $[MH]^+$, 526 $[MH]^-$. Вычислено M 527.

1'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонafto[2,1-e]изоиндол-2(1H)-ил]пропионовая кислота (11) Выход 52%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 87-90 °С. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3220, 2869, 1774, 1767, 1700, 1683. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.94 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.96 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.98 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.38 (м, 1H, H-9b), 1.39 (д, 3H, $J = 7.2$, H-3'), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.43-1.51 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (м, 1H, H-5a), 2.17 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.52 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.46 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.87 (м, 1H, $J = 8.1$, H-11a),

3.07 (с, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.65 (м, 1H, H-1'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 14.24 (C3'), 15.69 (C17), 16.73 (C18), 17.02 (C8), 19.62 (C15), 20.61 (C16), 21.74 (C5), 27.47 (C10), 32.49 (C14), 35.14 (C4), 35.74 (C11), 36.69 (C7), 37.7 (C9a), 38.07 (C9), 40.78 (C3b), 45.03 (C11a), 47.15 (C6), 47.25 (C1'), 49.48 (C5a), 52.04 (C20), 52.08 (C3a), 54.14 (C9b), 124.02 (C13), 146.95 (C12), 173.38 (C2'), 176.37 (C1), 177.45 (C3), 179.34 (C19). $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_6$. Масс-спектр: m/z 486 $[\text{MH}]^+$, 484 $[\text{MH}]^-$. Вычислено M 485.

1'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонифто [2,1-е]изоиндол -2(1H)-ил]-фенилпропановая кислота (12)

Выход 42%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 159°C ; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3196, 1755, 1713, 1649, 1458, 1389, 1251, 1191. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.85 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.89 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.95 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.13 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.11 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.38 (м, 1H, H-9b), 1.36 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.41 -1.49 (м, 2H, H_{eq} -8, H_{ax} -8), 1.44 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.53 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.56 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.68 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.71 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.75 (м, 1H, H-5a), 2.11 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.47 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.32 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.54 (м, 1H, $J = 8.2$, H-11a), 2.95 (с, 1H, H-11), 3.22 (м, 1H, H-3'), 3.41 (м, 1H, H-3'), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.92 (м, 1H, H-1'), 5.34 (с, 1H, H-13), 7.09-7.22 (м, 5H, C5'-C9'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.63 (C17), 16.70 (C18), 17.00 (C8), 19.66 (C15), 20.43 (C16), 21.75 (C5), 27.26 (C10), 32.49 (C14), 33.77 (C3'), 34.96 (C11), 35.04 (C4), 36.66 (C7), 37.62 (C9a), 38.07 (C9), 40.73 (C3b), 44.86 (C11a), 47.13 (C6), 49.47 (C5a), 51.85 (C3a), 52.02 (C20), 52.69 (C1'), 54.32 (C9b), 124.45 (C13), 124.45 (C9'), 128.37 (C7', C8'), 128.94 (C5', C6'), 136.45 (C4'), 146.41 (C12), 173.11 (C2'), 176.62 (C1), 177.23 (C3), 179.32 (C19). $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{NO}_6$. Масс-спектр: m/z 562 $[\text{MH}]^+$, 560 $[\text{MH}]^-$. Вычислено M 561. Найдено, %: C 72.63; H 7.98; N 2.60. Вычислено, %: C 72.70; H 7.72; N 2.49; O 17.09.

1'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонифто [2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил]-3'-метилбутановая кислота (13)

Выход 64%, прозрачный маслообразный продукт. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3095, 1706, 1651,

1433, 1384, 732. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.63 (с, 3H, H-17), 0.75 (д, 3H, $J = 6.8$, H-4'), 0.96 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-9$), 0.98 (д, 3H, $J = 6.8$, H-5'), 1.01 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.02 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.14 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.24 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-10$), 1.44 (м, 1H, H-9b), 1.47- 1.55 (м, 2H, $\text{H}_{\text{eq}}-8$, $\text{H}_{\text{ax}}-8$), 1.47 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-9$), 1.52 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 1.55 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-7$), 1.65 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-4$), 1.67 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-10$), 1.72 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-7$), 1.78 ((м, 1H, H-5a), 2.17 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.39 (м, 1H, H-3'), 2.42 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-4$), 2.61 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 2.96 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 3.1$, H-11a), 3.05 (с, 1H, H-11), 3.67 (с, 3H, H-20), 4.18 (д, 1H, $J = 8.2$, H-1'), 5.40 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.14 (C4'), 15.94 (C17), 16.72 (C18), 18.51 (C8), 18.60 (C5'), 19.55 (C15), 20.03 (C16), 21.57 (C5), 27.00 (C3'), 27.70 (C10), 32.41 (C14), 35.12 (C4), 35.28 (C11), 36.61 (C7), 37.54 (C9a), 38.02 (C9), 40.75 (C3b), 44.99 (C11a), 47.09 (C6), 49.51 (C5a), 51.19 (C20), 51.93 (C3a), 54.54 (C9b), 57.38 (C1'), 124.46 (C13), 146.56 (C12), 169.95 (C2'), 177.21 (C3), 178.71 (C1), 179.42 (C19). $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{NO}_6$. Найдено, %: C, 70.00; H, 8.56; N, 2.70. Вычислено, %: C, 70.15; H, 8.44; N, 2.73.

2'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-2(1H)-ил] янтарная кислота (14) Выход 75%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 163-166°C. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2860, 1703, 1462, 1377, 1246, 1164, 722. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.90 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-9$), 0.92 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.94 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.15 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-5$), 1.21 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-10$), 1.36 (м, 1H, H-9b), 1.40 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-9$), 1.46- 1.53 (м, 2H, $\text{H}_{\text{gem}}-8$), 1.47 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-5$), 1.52 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-7$), 1.58 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-4$), 1.63 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-10$), 1.69 (м, 1H, $\text{H}_{\text{ax}}-7$), 1.73 (м, 1H, H-5a), 2.14 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.44 (м, 2H, H-3'), 2.51 (м, 1H, $\text{H}_{\text{eq}}-4$), 2.85 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 2.67 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 3.03 (м, 1H, H-11), 3.63 (с, 3H, H-20), 4.98 (т, 1H, $J = 7$, H-1'), 5.33 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.68 (C17), 16.73 (C18), 17.01 (C8), 19.70 (C15), 20.54 (C16), 21.75 (C5), 27.47 (C10), 32.49 (C14), 33.68 (C3'), 35.16 (C4), 35.33 (C11), 36.72 (C7), 37.70 (C9a), 38.10 (C9), 40.35 (C3b), 45.07 (C11a), 47.15 (C6), 48.28 (C1'),

49.51 (C5a), 51.96 (C20), 52.15 (C3a), 54.41 (C9b), 124.01 (C13), 146.68 (C12), 172.71 (C4'), 176.07 (C2'), 176.55 (C3), 177.72 (C1), 179.30 (C19). $C_{29}H_{39}NO_8$. Найдено, %: C, 64.78; H, 7.35; N, 2.60. Вычислено, %: C, 65.77; H, 7.42; N, 2.64; O, 24.17.

2'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил] пентандионовая кислота (15) Выход 70%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 199-201°C. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2861, 1703, 1462, 1378, 1248, 1163, 724. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.94 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.96 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.98 (м, 1H, H_{ax} -9), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.16 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.23 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.35 (м, 1H, H-9b), 1.40 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.46-1.54 (м, 2H, H_{gem} -8), 1.47 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.53 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.62 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.64 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.71 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.76 (м, 1H, H-5a), 2.11 (м, 2H, H-3'), 2.16 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.27 (м, 2H, H-4'), 2.44 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.48 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.87 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.5$, H-11a), 3.07 (м, 1H, H-11), 3.64 (с, 3H, H-20), 4.62 (м, 1H, H-1'), 5.40 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.72 (C17), 16.71 (C18), 17.00 (C8), 19.47 (C15), 20.42 (C16), 21.74 (C5), 23.07 (C3'), 27.37 (C10), 30.37 (C4'), 32.31 (C14), 35.04 (C4), 35.43 (C11), 36.74 (C7), 37.71 (C9a), 38.11 (C9), 40.87 (C3b), 45.19 (C11a), 47.18 (C6), 49.48 (C5a), 51.02 (C20), 52.12 (C3a), 52.20 (C1'), 54.42 (C9b), 123.99 (C13), 146.89 (C12), 173.24 (C2'), 176.67 (C3), 177.75 (C5'), 177.96 (C1), 179.51 (C19). $C_{30}H_{41}NO_8$. Найдено, %: C, 64.98; H, 7.68; N, 2.44. Вычислено, %: C, 66.28; H, 7.60; N, 2.58; O, 23.54.

2'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил]-4'-метокси-4'-оксобутановая кислота (16) Выход 52%, прозрачный маслообразный продукт. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3156, 1728, 1687, 1678, 1436, 1386, 735. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.57 (с, 3H, H-17), 0.91 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.94 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.97 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.24 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.42 (м, 1H, H-9b), 1.47 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.50-1.56 (м, 2H, H_{eq} -8, H_{ax} -8), 1.51 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.55 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.61 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.66 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.72 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.76 (дд, 1H, $J = 11.7$, $J = 1.5$, H-5a), 2.16 (м,

1H, $J = 6.7$ Hz, $J = 6.7$, $J = 1.4$, H-14), 2.46 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.50 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.87 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.8$, H-11a), 3.07 (м, 1H, H-11), 3.18 (м, 2H, H-3'), 3.66 (с, 3H, H-20), 3.67 (с, 3H, H-5'), 5.10 (м, 1H, H-1'), 5.40 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.67 (C17), 16.70 (C18), 17.00 (C8), 19.60 (C15), 20.47 (C16), 21.73 (C5), 27.34 (C10), 32.48 (C14), 33.20 (C3'), 35.01 (C4), 35.24 (C11), 36.70 (C7), 37.70 (C9a), 38.09 (C9), 40.84 (C3b), 45.04 (C11a), 47.16 (C6), 49.50 (C5a), 52.02 (C20), 52.13 (C5'), 52.16 (C3a), 53.80 (C1'), 54.39 (C9b), 124.41 (C13), 146.68 (C12), 170.24 (C4'), 171.81 (C2') 176.31 (C3), 177.27 (C1), 179.38 (C19). $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_8$: Найдено, %: C, 66.28; H, 7.60; N, 2.58. Вычислено, %: C, 66.28; H, 7.60; N, 2.58.

2'-[12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9a-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто [2,1-e]изоиндол-2(1H)-ил]-5'-метокси-5'-оксопентановая кислота (17) Выход 51%, прозрачный маслообразный продукт. ИК (CH_2Cl_2) ν cm^{-1} : 3180, 1724, 1696, 1684, 1437, 1387, 736. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.56 (с, 3H, H-17), 0.90 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.92 (д, 3H, $J = 6.9$, H-15), 0.96 (д, 3H, $J = 6.9$, H-16), 1.45-1.54 (м, 1H, H_{eq}-8), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.16 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.38 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.43 (м, 1H, H-9b), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.50 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.54 (м, 1H, H_{ax}-8), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.74 (дд, 1H, $J = 12.2$, $J = 1.9$, H-5a), 2.15 (м, 1H, $J = 6.9$, H-14), 2.11 (м, 1H, H_a-3'), 2.21 (м, 2H, H-4'), 2.38 (м, 1H, H_b-3'), 2.42 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.46 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.87 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.9$, H-11a), 3.07 (с, 1H, H-11), 3.62 (с, 3H, H-6'), 3.65 (с, 3H, H-20), 4.60 (дд, 1H, $J = 9$, H-1'), 5.38 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.68 (C17), 16.67 (C18), 16.97 (C8), 19.89 (C15), 20.37 (C16), 21.68 (C5), 23.26 (C3'), 27.32 (C10), 32.23 (C14), 35.03 (C4), 35.35 (C11), 30.39 (C4'), 36.64 (C7), 51.73 (C1'), 37.66 (C9a), 38.03 (C9), 40.79 (C3b), 45.14 (C11a), 47.11 (C6), 50.98 (C6'), 49.44 (C5a), 51.99 (C20), 52.06 (C3a), 54.40 (C9b), 123.91 (C13), 147.13 (C12), 176.52 (C3), 177.59 (C1), 179.31 (C19), 172.63 (C5'), 173.05 (C2'). $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{NO}_8$: Найдено, %: C, 66.57; H, 7.68; N, 2.59. Вычислено, %: C, 66.76; H, 7.77; N, 2.51; O, 22.95.

Метил 12-изопропил-6,9а-диметил-2'-(пиридин-2'-ил)-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто [2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (18)

Выход 87%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. $>230^{\circ}\text{C}$; ИК (в.м.) $\nu \text{ см}^{-1}$: 2961, 2848, 1778, 1715, 1586, 1465, 1438, 1380, 1243, 1186, 786. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.62 (с, 3H, H-17), 0.98 и 1.42 (м, 2H, H_{гем}-9), 1.02. (м, 6H, H-15,16), 1.09 и 1.46 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.21 и 1.48 (м, 2H, H_{гем}-5), 1.28 и 1.73 (м, 2H, H_{гем}-10), 1.41. (м, H, H-9b), 1.54 и 1.69 (м, 2H, H_{гем}-7), 1.7 и 2.61 (м 2H, H_{гем}-4), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.29 (м, 1H, H-14), 2.68 (м, 1H, H-3a), 2.99 (м, 1H, H-11a), 3.16 (м, H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.56 (м, H, H-13), 7.09 (м, H, H-5'), 7.28 (д, H, H-3'), 7.78 (м, H, H-4'), 8.61 (м, H, H-2'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 14.62 (C17), 15.74 (C18), 16.01 (C8), 19.12 и 20.81 (2C15,16), 20.74 (C5), 26.56 (C10), 31.84 (C14), 34.18 (C4), 34.95 (C11), 35.66 (C7), 36.69 (C9a), 37.08 (C9), 39.96 (C3b), 44.31 (C11a), 46.09 (C6), 48.45 (C5a), 50.96 (C20), 51.68 (C3a), 52.93 (C9b), 121.04 (C5'), 122.74 (C3'), 123.61 (C13), 137.17 (C4'), 145.30 (C12), 146.33 (C6'), 148.72 (C2'), 174.92 (C1), 176.14 (C3), 178.14 (C19). $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Масс-спектр: m/z 491 $[\text{MH}]^+$, 554 $[\text{M}+\text{Na}+\text{CH}_3\text{CN}]^+$. Вычислено M 490.

Метил 12-изопропил-6,9а-диметил-2'-(3'-метилпиридин-2'-ил)-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (19)

Выход 85%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. $>230^{\circ}\text{C}$; ИК (в.м.) $\nu \text{ см}^{-1}$: 2956, 2850, 1716, 1456, 1377, 1243, 1193, 811. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.62 (с, 3H, H-3), 0.92 и 1.41 (м, 2H, H-2), 1.01 (м, 6H, H-15,16), 1.09 и 1.44 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.17 (с, 3H, H-18), 1.21 и 1.52 (м, 2H, H_{гем}-5), 1.28 и 1.75 (м, 2H, H_{гем}-10), 1.49 (м, 1H, H-9b), 1.56 и 1.78 (м, 2H, H_{гем}-7), 1.72 и 2.51 (м, 2H, H_{гем}-4), 1.79 (м, 1H, H-5a), 2.09 (с, 3H, H-21), 2.29 (м, 1H, H-14), 2.65 (м, 1H, H-3a), 3.09 (м, 1H, H-11a), 3.21 (м, H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.56 (м, 1H, H-13), 7.21 (м, 1H, H-5'), 7.60 (м, 1H, H-4'), 8.41 (м, 1H, H-6'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.75 (C-17), 16.77 (C18), 17.02 (C8), 17.25 (C21), 19.52 и 20.77 (C15,16), 21.74 (C5), 27.30 (C10), 32.46 (C14), 35.15 (C4), 35.28 (C11), 36.66 (C7), 37.73 (C9a), 38.08 (C9), 41.02 (C3b), 46.31 (C11a), 47.13 (C6), 49.44 (C5a), 52.00 (C20), 52.94 (C3a), 54.66 (C9b), 124.44 (C3'), 124.63 (C13), 131.71 (C5'), 139.84

(C4'), 145.62 (C6'), 147.18 (C12), 147.37 (C2'), 175.6 (C1), 177.09 (C3), 179.13 (C19). $C_{31}H_{40}N_2O_4$. Масс-спектр: m/z 505 $[MH]^+$. Вычислено M 504.

6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксо-12-(пропан-14-

ил)тетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2'(1H)-ил]ацетил}метионин (20) Выход 60%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 66 °С; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3235, 3147, 1722, 1695, 1663, 1526, 1454, 1377, 1331, 1245, 1208, 1176. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.98 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.89 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.96 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.24 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.40 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.42-1.67 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.44 (м, 1H, H-9b), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.54 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.76 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.78 (м, 1H, H-5a), 1.98 (м, 1H, H_a-3"), 2.09 (с, 3H, H-5"), 2.38 (м, 1H, H_b-3"), 2.19 (м, 1H, H-14), 2.47 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.51 (м, 2H, H-4"), 2.58 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 3.06 (м, 1H, H-11), 2.92 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.9$, H-11a), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.43 (с, 1H, H-13), 4.07 (м, 2H, H-2'), 4.66 (м, 2H, H-2"), 6.88 (м, H, NH), 8.42 (м, H, OH). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.37 (C5"), 15.65 (C17), 16.76 (C18), 17.04 (C8), 19.64 (C15); 20.45 (C16); 21.75 (C5), 27.57 (C10), 29.86 (C4"), 31.29 (C3"), 32.74 (C14), 34.76 (C4), 35.16 (C11), 36.70 (C7), 37.69 (C9a), 38.09 (C9), 40.73 (C3b), 40.94 (C2'), 45.29 (C11a), 47.17 (C6), 49.47 (C5a), 51.70 (C2"), 52.07 (C20), 52.55 (C3a), 54.02 (C9b), 124.58 (C13), 147.13 (C12), 166.03 (C1'), 174.08 (C1"), 177.2 (C1), 178, 34 (C3), 179.11 (C19). $C_{32}H_{46}N_2O_7S$. Масс-спектр: m/z 603 $[MH]^+$, 601 $[MH]^-$, 625 $[M+Na]^+$. Вычислено M 602. Найдено, %: C 63.51; H 7.79; N 4.83; S 5.27. Вычислено, %: C 63.76; H 7.69; N 4.65; O 18.58; S 5.32.

12-изопропил-6-(метоксикарбонил)-6,9а-диметил-1,3-диоксо-тетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-2(1H)-ил]ацетамидо)уксусная кислота (21)

Выход 80%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 96 °С; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3235, 1720, 1680, 1536, 1447, 1377, 1330, 1235, 1202. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.93 (с, 6H, H-15, 16), 1.17 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.45-1.56 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.48 (м, 1H, H-9b), 1.50 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H,

H_{ax}-4), 1.75 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.27 (м, 1H, H-14), 2.48 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.55 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.90 (м, 1H, H-11), 3.03 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.9$, H-11a), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.02 (м, 2H, H-4'), 5.31 (с, 2H, H-1'), 5.42 (с, 1H, H-13), 7.42 (м, 2H, NH, OH). ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ м.д.): 15.69 (C17), 16.80 (C18), 17.10 (C8), 19.95 (C15), 20.24 (C16), 21.85 (C5), 27.66 (C10), 32.75 (C14), 35.18 (C4), 35.58 (C11), 36.75 (C7), 37.63 (C9a), 38.09 (C9), 40.62 (C3b), 43.00 (C4'), 45.18 (C11a), 47.17 (C6), 49.42 (C5a), 51.97 (C20), 52.58 (C3a), 53.49 (C9b), 53.92 (C1'), 124.64 (C13), 146.99 (C12), 168.10 (C2'), 166.09 (C4'), 177.16 (C1), 178.70 (C3), 179.15 (C19). C₂₉H₄₀N₂O₇. Найдено, %: C, 65.12; H, 7.07; N, 5.50. Вычислено, %: C, 65.89; H, 7.63; N, 5.30; O, 21.19.

Метил-2-гидроксоэтил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (22) Выход 70%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 80-82 °C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 3208, 1741, 1670, 1461, 1290, 1140. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.50 (с, 3H, H-17), 0.82 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.84 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.87 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.20 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.32 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.37 (м, 1H, H-9b), 1.40-1.47 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.45 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.57 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.60 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.64 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.68 (м, 1H, H-5a), 2.08 (м, 1H, H-14), 2.38 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.42 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.73 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 2.95 (м, 1H, H-11), 3.45 (м, 2H, H-2'), 3.52 (м, 2H, H-1'), 3.60 (с, 3H, H-20), 5.31 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.56 (C17), 16.66 (C18), 16.95 (C8), 19.85 (C15), 20.65 (C16), 21.67 (C5), 27.44 (C10), 32.62 (C14), 35.16 (C4), 35.67 (C11), 36.62 (C7), 37.60 (C9a), 38.03 (C9), 40.66 (C3b), 41.20 (C1'), 44.90 (C11a), 47.05 (C6), 49.42 (C5a), 51.91 (C20), 52.30 (C3a), 53.99 (C9b), 60.63 (C2'), 124.25 (C13), 147.01 (C12), 177.99 (C1), 179.12 (C3), 179.22 (C19).

Метил-2-акридин-9-ил-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (23) Выход 30%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 290 °C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1716, 1695, 1461, 1420, 1378, 1320, 1243, 1179, 752. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.68 (с, 3H, H-17), 1.02 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.08 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 1.14 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 1.18 (с,

3H, H-18), 1.27 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.32 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.46 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.48-1.54 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.54 (м, 1H, H-9b), 1.57 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.59 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.74 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.82 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.85 (дд, 1H, $J = 12.1$, $J = 1.8$, H-5a), 2.41 (м, 1H, H-14), 2.58 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.92 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 3.28 (кд, 1H, $J = 2.9$, 3.2, 3.2, 1.5, H-11), 3.32 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.9$, H-11a), 3.67 (с, 3H, H-20), 5.85 (с, 1H, H-13), 7.53 (м, 2H, H-2'(7')), 7.61 (д, 1H, $J = 8.4$ Hz, H-1'), 7.63 (м, 1H, $J = 8.4$, H-8'), 7.78 (м, 2H, H-3'(6')), 8.27 (м, 2H, H-4'(5')). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.75 (C17), 16.75 (C18), 17.02 (C8), 19.55 (C15), 20.32 (C16), 21.75 (C5), 27.41 (C10), 32.56 (C14), 35.10 (C4), 35.40 (C11), 36.73 (C7), 37.81 (C9a), 38.06 (C9), 41.40 (C3b), 46.41 (C11a), 47.13 (C6), 49.50 (C5a), 53.21 (C3a), 52.00 (C20), 54.73 (C9b), 114.60 (C-2'(6')), 122.29 (C1'), 122.58 (C8a'), 123.01 (C9a'), 123.09 (C8'), 125.16 (C13), 127.25 (C-2'(7')), 130.10 (C-4'(5')), 130.35 (C-3'(6')), 134.86 (C9'), 147.89 (C12), 149.37 (C-4a'(10a')), 175.92 (C3), 177.10 (C1), 179.12 (C19). C₃₈H₄₂N₂O₄. Масс-спектр: m/z 591 $[MH]^+$. Вычислено M 590. Найдено, %: C 77.16; H 7.42; N 4.49. Вычислено, %: C 77.26; H 7.17; N 4.74; O 10.83.

Метил-2-амино-6,9а-диметил-1,3-диоксо-12-(пропан-14-ил)гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-с]изоиндол-6-карбоксилат (24) Выход 59%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 85 °С; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 3311, 1723, 1715, 1692, 1610, 1463, 1377, 1245, 1196. ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.93 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.97 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.99 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.51 (м, 1H, H-9b), 1.38 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.42-1.58 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.47 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.48 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.74 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.71 (м, 1H, H-5a), 2.19 (м, 1H, H-14), 2.46 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.41 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.43 (м, 1H, H-11a), 2.48 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.12 (м, 2H, NH₂), 5.41 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.49 (C17), 16.63 (C18), 16.92 (C8), 19.85 (C15), 20.15 (C16), 21.61 (C5), 27.5 (C10), 32.6 (C14), 35.13 (C4), 35.35 (C11), 36.57 (C7), 37.56 (C9a), 38.0 (C9), 40.69 (C3b), 43.35 (C11a), 47.01 (C6), 49.37 (C5a), 50.79 (C3a), 51.87 (C20), 53.86 (C9b), 124.39 (C13),

147.04 (C12), 175.12 (C1), 175.61 (C3), 179.06 (C19). $C_{25}H_{36}N_2O_4$. Масс-спектр: m/z 429 $[MH]^+$, 470 $[M+H+CH_3CN]^+$. Вычислено M 428. Найдено, %: С 69.88; Н 8.71; N 6.67. Вычислено, %: С 70.06; Н 8.47; N 6.54; O 14.93.

Метил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-2-(фениламино)-12-(пропан-14-ил)гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (25) Выход 93%, порошкообразное вещество желтого цвета, Т.пл. 152 °С; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3327, 1719, 1688, 1497, 1458, 1377, 1251, 1189 cm^{-1} . ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.56 (с, 3H, H-17), 0.96 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.02 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.94 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.52-1.67 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.49 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.79 (м, 1H, H-5a); 2.23 (м, 1H, H-14), 2.51 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.53 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.89 (м, 1H, H-11a), 3.12 (м, 1H, H-11), 3.67 (с, 3H, H-20), 5.51 (с, 1H, H-13), 6.63 (д, 2H, $J = 7.7$, H-2'_{ap}, H-6'_{ap}), 6.92 (т, H, $J = 7.4$, H-4'_{ap}), 7.18 (дд, 2H, $J = 7.4$, $J = 7.7$, H-3'_{ap}, H-5'_{ap}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.66 (C17), 16.71 (C18), 16.99 (C8), 19.57 (C15), 20.37 (C16), 21.68 (C5), 27.43 (C10), 32.43 (C14), 35.06 (C4), 35.19 (C11), 36.68 (C7), 37.69 (C9a), 38.00 (C9), 40.85 (C3b), 43.54 (C11a), 47.09 (C6), 49.43 (C5a), 50.69 (C3a), 52.00 (C20), 54.39 (C9b), 114.60 (C2'_{ap}, C6'_{ap}), 122.14 (C4'_{ap}), 124.65 (C13), 129.00 (C3'_{ap}, C5'_{ap}), 145.11 (C1'), 147.18 (C12), 174.78 (C1), 175.99 (C3), 179.14 (C19). $C_{31}H_{40}N_2O_4$. Масс-спектр: m/z 505 $[MH]^+$, 543 $[M+K]^+$, 527 $[M+Na]^+$. Вычислено M 504. Найдено, %: С 73.59; Н 7.70; N 5.87. Вычислено, %: С 73.78; Н 7.99; N 5.55; O 12.68.

Метил-2-гуанидин-6,9а-диметил-1,3-диоксо-12-(пропан-14-ил)гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (26) Выход 87%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 102-105 °С; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 3457, 3428, 3349, 1723, 1689, 1634, 1570, 1464, 1378, 1251, 1224, 1193. ЯМР 1H ($DMSO-d_6$, δ м.д., J/Hz): 0.72 (с, 3H, H-17), 1.11 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.19 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.21 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.35 (с, 3H, H-18), 1.31 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.76 (м, 1H, H-9b), 1.61 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.49-1.67 (м, 2H, H_{eq}-8, H_{ax}-8), 1.62 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.75

(м, 1H, H_{eq}-7), 1.99 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.79 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.93 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.91 (м, 1H, H-5a), 2.37 (м, 1H, H-14), 2.62 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.96 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 3.18 (м, 1H, H-11), 3.34 (м, 1H, H-11a), 3.89 (с, 3H, H-20), 5.68 (с, 1H, H-13), 8.03 (с, 2H, NH₂), 8.49 (с, 1H, =NH), 10.81 (с, 1H, N-NH). ЯМР ¹³C (DMSO-d₆, δ м.д.): 15.40 (C17), 16.69 (C8), 16.74 (C18), 20.04 (C15), 20.65 (C16), 21.4 (C5), 27.12 (C10), 32.35 (C14), 34.84 (C4), 35.12 (C11), 36.35 (C7), 37.33 (C9a), 37.60 (C9), 40.23 (C3b), 43.44 (C11a), 46.65 (C6), 49.13 (C5a), 50.58 (C3a), 51.98 (C20), 52.98 (C9b), 124.46 (C13), 146.76 (C12), 157.31 (C1'), 173.92 (C1), 174.81 (C3), 178.36 (C19). C₂₆H₃₈N₄O₄. Масс-спектр: m/z 471 [MH]⁺, 469 [MH]⁻, 512 [M+H+CH₃CN]⁺. Вычислено M 470. Найдено, %: C 66.22; H 8.30; N 11.66. Вычислено, %: C 66.36; H 8.14; N 11.91; O 13.60.

Экспериментальная часть к разделу 2.2

Метил-2-(1'-адамантил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-с]изоиндол-6-карбоксилат (27) Выход 20%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 121°C. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2961, 2882, 2854, 1716, 1683, 1456, 1367, 1330, 1124. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.60 (с, 3H, H-17), 0.93 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.98 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.01 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.30 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.31 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.38 (м, 1H, H-9b), 1.40-1.50 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.51 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.53 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (с, 6H, H-4'), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.75 (м, 1H, H-5a), 1.88 (с, 6H, H-2'), 1.99 (с, 3H, H-3'), 2.26 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.52 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.73 (д, 1H, $J = 8.6$, H-3a), 2.77 (дд, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.9$, H-11a), 3.10 (с, 1H, H-11), 3.66 (с, 3H, H-20), 5.43 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.81 (C17), 16.81 (C18), 16.99 (C8), 19.77 (C15), 20.57 (C16), 21.84 (C5), 27.21 (C10), 29.40 (C3'), 32.59 (C14), 35.61 (C4), 35.67 (C11), 36.41 (C4'), 36.70 (C7), 37.68 (C9a), 38.00 (C9), 40.45 (C3b), 41.43 (C2'), 45.66 (C11a), 47.23 (C6), 49.52 (C5a), 51.56 (C1'), 51.97 (C20), 53.32 (C3a), 55.22 (C9b), 123.15 (C13), 148.11 (C12), 177.16 (C3), 179.11 (C1), 179.30 (C19). C₃₆H₅₁NO₄.

Найдено, %: С, 78.34; Н, 9.67; N, 2.40. Вычислено, %: С, 76.97; Н, 9.15; N, 2.49; O, 11.39.

Методика получения соединений 28-31:

К суспензии 10 ммоль малеопимаримидзамещенных аминокислот **7,8,11,13** в 100 мл CH_2Cl_2 при перемешивании добавили по каплям 50 ммоль оксалилхлорида и оставили на ночь. После упаривания растворителя и избытка оксалилхлорида, полученные хлорангидриды далее использовали без дополнительной очистки. К охлажденному до -5°C раствору аминоксадамантиана при перемешивании прикапывали небольшой избыток триэтиламина, далее медленно по каплям добавляли охлажденный раствор хлорангидрида в 40 мл CH_2Cl_2 . Раствор перемешивали при этой температуре в течение 3 ч, затем упарили и остаток хроматографировали на силикагеле (элюэнт: хлороформ/ацетон, 18/1 для 28-30; петролейный эфир/этилацетат, 6:1 для 31).

Метил 2-[3'-(5'-адамантиламино)-3'-оксопропил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-с]изоиндол-6-карбоксилат (28)

Выход 75%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. $224-226^\circ\text{C}$. ИК-спектр. (в.м.) $\nu \text{ см}^{-1}$: 3360, 2920, 2881, 1726, 1694, 1527, 1462, 1377, 1239, 1164. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.95 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.98 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.20 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.38-1.58 (м, 2H, H-8), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.48 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.66 (с, 6H, H-8'), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.73 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.76 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.78 (м, 1H, H-5a), 1.96 (с, 6H, H-6'), 2.06 (с, 3H, H-7'), 2.17 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.27 (т, 2H, $J = 7.6$, H-2'), 2.44 (д, 1H, $J = 8.0$, H-3a), 2.51 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.80 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 2.8$, H-11a), 3.05 (с, 1H, H-11), 3.59 (т, 2H, $J = 7.7$, H-1'), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.39 (с, 1H, H-13), 5.48 (с, 1H, NH-4'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.68 (C17), 16.67 (C18), 16.97 (C8), 19.89 (C15), 20.37 (C16), 21.68 (C5), 23.26 (C2'), 27.32 (C10), 32.23 (C14), 35.03 (C4), 35.35 (C11), 30.39 (C3'), 36.64 (C7), 51.73 (C1'), 37.66 (C9a), 38.03 (C9), 40.79 (C3b), 45.14 (C11a), 47.11 (C6), 50.98 (C5'), 49.44 (C5a), 52.06 (C3a), 51.99

(C20), 54.40 (C9b), 123.91 (C13), 147.13 (C12), 172.63 (C4'), 173.05 (C6'), 176.52 (C3), 177.59 (C1), 179.31 (C19). $C_{39}H_{56}N_2O_5$. Найдено, %: С, 75.07; Н, 8.78; N, 4.09. Вычислено, %: С, 74.01; Н, 8.92; N, 4.43; O, 12.64.

Метил 2-[4'-(6'-адамантиламино)-4'-оксопропил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (29)

Выход 71%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. $>240^{\circ}\text{C}$. ИК-спектр. (в.м.) $\nu \text{ см}^{-1}$: 3340, 2906, 2870, 1721, 1690, 1671, 1518, 1461, 1376, 1237, 1150. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.53 (с, 3H, H-17), 0.87 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.90 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.93 (м, 1H, H_{ax} -9), 1.10 (с, 3H, H-18), 1.14 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.18 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.38 (м, 1H, H-9b), 1.40 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.41-1.50 (м, 2H, H-8), 1.43 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.51 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.63 (с, 6H, H-9'), 1.66 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.68 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.70 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.72 (м, 1H, H-5a), 1.73 (м, 2H, H-2'), 1.90 (т, 2H, $J = 7.2$, H-3'), 1.94 (с, 6H, H-7'), 2.00 (с, 3H, H-8'), 2.12 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.38 (д, 1H, $J = 8.0$, H-3a), 2.43 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.74 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 2.8$, H-11a), 3.01 (с, 1H, H-11), 3.33 (т, 2H, $J = 5.6$, H-1'), 3.62 (с, 3H, H-20), 5.35 (с, 1H, H-13), 5.77 (с, 1H, NH-4'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.60 (C17), 16.68 (C18), 16.96 (C8), 19.78 (C15), 20.62 (C16), 21.70 (C5), 24.56 (C2'), 27.43 (C10), 29.34 (C8'), 32.59 (C14), 34.72 (C3'), 35.22 (C4), 35.64 (C11), 36.30 (C9'), 36.62 (C7), 37.34 (C1'), 37.62 (C9a), 38.03 (C9), 40.70 (C3b), 41.47 (C7'), 44.88 (C11a), 47.05 (C6), 49.43 (C5a), 50.98 (C5'), 51.73 (C6'), 51.90 (C20), 52.21 (C3a), 54.17 (C9b), 124.17 (C13), 147.00 (C12), 170.87 (C4'), 177.77 (C3), 178.82 (C1), 179.10 (C19). $C_{40}H_{58}N_2O_5$. Найдено, %: С, 75.78; Н, 9.89; N, 4.30. Вычислено, %: С, 74.27; Н, 9.04; N, 4.33; O, 12.37.

Метил 2-[3'-(5'-адамантиламино)-1'-метил-3'-оксоэтил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-

карбоксилат (30) Выход 84%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. $>240^{\circ}\text{C}$. ИК (в.м.) $\nu \text{ см}^{-1}$: ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.52 (с, 3H, H-17), 0.86 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.89 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.91 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.08 (с, 3H, H-18), 1.15 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.18 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.32 (м, 1H, H-9b), 1.35-1.49 (м, 2H, H-8), 1.36 (м, 3H,

Н-2'), 1.38 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.44 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.48 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.58 (с, 6H, Н-8'), 1.61 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.68 (м, 1H, Н-5a), 1.88 (с, 6H, Н-6'), 1.98 (м, 3H, Н-7'), 2.12 (м, 1H, $J = 6.8$, Н-14), 2.37 (д, 1H, $J = 8.0$, Н-3a), 2.43 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.79 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 2.8$, Н-11a), 3.02 (с, 1H, Н-11), 3.60 (с, 3H, Н-20), 4.42 (м, 1H, Н-1'), 5.33 (с, 1H, Н-13), 5.65 (с, 1H, NH-4'). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 14.72 (C2'), 15.60 (C17), 16.67 (C18), 16.95 (C8), 19.81 (C15), 20.58 (C16), 21.67 (C5), 27.34 (C10), 29.28 (C7'), 32.58 (C14), 35.16 (C4), 35.61 (C11), 36.21 (C8'), 36.55 (C7), 37.60 (C9a), 38.00 (C9), 40.75 (C3b), 41.19 (C6'), 44.88 (C11a), 47.04 (C6), 49.39 (C5a), 50.38 (C1'), 51.86 (C20), 52.05 (C5'), 52.08 (C3a), 54.20 (C9b), 124.06 (C13), 146.92 (C12), 167.49 (C3'), 172.63 (C4'), 176.94 (C3), 177.80 (C1), 179.04 (C19). C₃₉H₅₆N₂O₅. Найдено, %: С, 74.90; Н, 8.09; N, 4.13. Вычислено, %: С, 74.01; Н, 8.92; N, 4.43; O, 12.64.

Метил 2-{1'-[(8'- адамантиламино)карбонил]-2'-метилпропил]-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-гексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (31) Выход 76%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. >240°C. ИК-спектр. (в.м.) ν см⁻¹: 3368, 2926, 2855, 1721, 1696, 1668, 1545, 1462, 1378, 1302, 1247, 1198, 1139. ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, Н-17), 0.64 (д, 3H, $J = 5.8$, Н-3'), 0.81 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.88 (д, 3H, $J = 6.8$, Н-15), 0.90 (д, 3H, $J = 6.8$, Н-16), 0.92 (м, 3H, Н-4'), 1.09 (с, 3H, Н-18), 1.17 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.20 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.33-1.42 (м, 2H, Н-8), 1.35 (м, 1H, Н-9b), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.44 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.47 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.60 (с, 6H, Н-8'), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, Н-5a), 1.87 (с, 6H, Н-6'), 1.99 (с, 3H, Н-7'), 2.15 (м, 1H, $J = 6.8$, Н-14), 2.39 (м, 1H, $J = 7.6$, Н-2'), 2.41 (д, 1H, $J = 7.9$, Н-3a), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.79 (дд, 1H, $J = 7.9$, $J = 2.6$, Н-11a), 3.03 (с, 1H, Н-11), 3.62 (с, 3H, Н-20), 3.92 (м, 1H, Н-1'), 5.31 (с, 1H, Н-13), 6.80 (с, 1H, NH-6'). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.56 (C17), 16.66 (C18), 16.94 (C8), 19.33 (C4'), 19.43 (C3'), 19.85 (C15), 20.41 (C16), 21.72 (C5), 26.88 (C2'), 27.41 (C10), 29.26 (C9'), 32.63 (C14), 34.96 (C11), 35.22 (C4), 35.58 (C7), 36.27 (C10'), 37.60 (C9a), 38.04 (C9), 40.81 (C3b), 41.38 (C8'), 44.66 (C11a), 47.04 (C6), 49.41 (C5a), 51.55

(C7'), 51.70 (C20), 51.87 (C3a), 54.41 (C9b), 65.35 (C1'), 124.40 (C13), 147.20 (C12), 167.19 (C5'), 178.19 (C3), 178.47 (C1), 179.03 (C19). $C_{41}H_{60}N_2O_5$. Найдено, %: С, 74.09; Н, 9.09; N, 4.56. Вычислено, %: С, 74.51; Н, 9.15; N, 4.24; O, 12.10.

Экспериментальная часть к разделу 2.3

Методика получения алленоатов 32-36 реакцией Виттига. К суспензии 1 г кислоты в 10 мл сухого хлористого метилена добавляли пятикратный избыток оксалилхлорида и оставили на ночь. Растворитель и избыток оксалилхлорида упаривали на роторном испарителе. Хлорангидрид далее использовали без дополнительной очистки. К раствору метил (трифенилфосфоранилиден)ацетата в CH_2Cl_2 прикапывали эквимольное количество Et_3N , раствор охлаждали до $-5\text{ }^{\circ}C$. К этому раствору медленно по каплям добавляли охлажденный раствор хлорангидрида N-малеопимаримидзамещенной аминокислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 3 ч. Растворитель отгоняли, продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (элюент: петролейный эфир:этилацетат, 7:3).

Метил 12-изопропил-2-(4'-метокси-4'-оксобута-1',2'-диен-1'-ил)-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (32)
Выход 63%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК, $\nu\text{ см}^{-1}$: 2959, 2863, 1716, 1700, 1463. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.86 (м, 6H, H-15,16), 0.88 и 1.39 (м, 2H, H-9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.15 и 1.47 (м, 2H, H-5), 1.41 (м, 2H, H-8), 1.19 и 1.68 (м, 2H, H-10), 1.63 и 2.48 (м, 2H, H-4), 1.39 (м, 1H, H-9b), 1.52 и 1.71 (м, 2H, H-7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 2.16 (м, H, 1H-14), 2.51 (м, 1H, H-3a), 2.84 (м, 1H, H-11a), 3.04 (м, 1H, H-11), 3.62 (с, 3H, H-20), 3.69 (с, 3H, H-5'), 5.41 (с, 1H, H-13), 6.18 (м, H, H-3'_{аллен}), 6.93 (м, 1H, H-1'_{аллен}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.54 (C17), 16.72 (C18), 17.00 (C8), 20.19 и 20.71 (C15,16), 21.70 (C5), 27.63 (C10), 32.81 (C14), 35.14 (C4), 35.79 (C11), 36,68 (C7), 37,65 (C9a), 38,09 (C9), 40.83 (C3b), 45.00 (C11a), 47.08 (C6), 49.43 (C5a), 51.95 (C20), 52.21 (C5'), 52.55 (C3a), 53.66 (C9b), 91.17 (C1'_{аллен}), 96.13

(C3'_{аллен}), 124.87 (C13), 147.33 (C12), 164.42 (C4'), 173.94 (C1), 175.03 (C3), 179.12 (C19), 210.37 (C2'). C₃₀H₃₉NO₆. Масс-спектр: m/z 510 [MH]⁺. Вычислено M 509. Найдено, %: С 70.64; Н 7.74; N 2.69. Вычислено, %: С 70.7; Н 7.71; N 2.75; О 18.84.

Метил 12-изопропил-2-(5'-метокси-5'-оксопента-2',3'-диен-1'-ил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (33)

Выход 67%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК, ν см⁻¹: 2950, 2869, 1967, 1770, 1694, 1436. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.56 (с, 3H, H-17), 0.89 (м, 6H, H-15, 16), 0.91 и 1.24 (м, 2H, H-9), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.15 и 1.43 (м, 2H, H-5), 1.47 (м, 2H, H-8), 1.19 и 1.65 (м, 2H, H-10), 1.64 и 2.50 (м, 2H, H-4), 1.39 (м, 1H, H-9b), 1.53 и 1.69 (м, 2H, H-7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 2.16 (м, 1H, H-14), 2.42 (м, H, 1H-3a), 2.78 (м, 1H, H-11a), 3.04 (м, 1H, H-11), 3.65 (с, 3H, H-20), 3.7 (с, 3H, H-6'), 4.02 (м, 2H, H-1'), 5.37 (с, 1H, H-13), 5.52 (м, 1H, H-4'_{аллен}). 5.65 (м, 1H, H-2'_{аллен}). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.62 (C17), 16.74 (C18), 17.02 (C8), 19.9 и 20.68 (C15,16), 21.74 (C5), 27.52 (C10), 32.67 (C14), 35.23 (C4), 35.45 (C1'), 35.63 (C11), 36.68 (C7), 37.67 (C9a), 38.1 (C9), 40.72 (C3b), 44.99 (C11a), 47.12 (C6), 49.49 (C5a), 51.98 (C20), 52.17 (C6'), 52.38 (C3a), 54.06 (C9b), 89.7 (C4'_{аллен}), 90.16 (C2'_{аллен}), 124.46 (C13), 147.01 (C12), 165.44 (C5'), 176.51 (C1), 177.69 (C3), 179.2 (C19), 212.89 (C3'). C₃₁H₄₁NO₆. Масс-спектр: m/z 524 [MH]⁺. Вычислено M 523. Найдено, %: С 71.05; Н 7.9; N 2.65. Вычислено, %: С 71.1; Н 7.89; N 2.67; О 18.33.

Метил 12-изопропил-2-(6'-метокси-6'-оксогекса-3',4'-диен-1'-ил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (34)

Выход 70%, прозрачный маслообразный продукт. ИК, ν см⁻¹: 2958, 2932, 1952, 1726, 1718. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.94 (м, 6H, H-15,16), 0.99 и 1.44 (м, 2H, H-9), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.18 и 1.46 (м, 2H, H-5), 1.5 (м, 2H, H-8), 1.22 и 1.67 (м, 2H, H-10), 1.69 и 2.50 (м, 2H, H-4), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.55 и 1.72 (м, 2H, H-7), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.18 (м, 1H, H-14), 2.28 (м, 2H, H-2'), 2.47 (м, 1H, H-3a), 2.83 (м, 1H, H-11a), 3.03 (м, 1H, H-11), 3.46 (м, 2H, H-1'), 3.66 (с, 3H, H-20), 3.72 (с, 3H, H-7'), 5.39 (с, 1H, H-13), 5.51 (м, 1H, H-5'_{аллен}), 5.62 (м, 1H, H-3'_{аллен}). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ

м.д.): 15.64 (C17), 16.74 (C18), 17.03 (C8), 20.02 и 20.73 (C15,16), 21.75 (C5), 25.73 (C2'), 27.55 (C10), 32.65 (C14), 35.25 (C4), 35.63 (C11), 36,68 (C7), 37.08 (C1'), 37,67 (C9a), 38,1 (C9), 40.68 (C3b), 44.95 (C11a), 47.11(C6), 49.5(C5a), 51.95 (C20), 52.03 (C7'), 52.3 (C3a), 54.15 (C9b), 88.56 (C3' аллен), 91.86 (C5' аллен), 124.36 (C13), 147.04 (C12), 166.09 (C6'), 177.26 (C1), 178.46 (C3), 179.15 (C19), 212.44 (C4'). $C_{32}H_{43}NO_6$. Масс-спектр: m/z 538 $[MH]^+$. Вычислено M 537. Найдено, %: С 71.33; Н 8.02; N 2.66. Вычислено, %: С 71.48; Н 8.06; N 2.60.

Метил 12-изопропил-2-(7'-метокси-7'-оксогекса-4',5'-диен-1'-ил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (35).

Выход 75%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК, ν cm^{-1} : 2956, 2939, 1658, 1465, 740. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3Н, Н-17), 0.90 (м, 6Н, Н-15,16), 0.96 и 1.41 (м, 2Н, Н-9), 1.12 (с, 3Н, Н-18), 1.15 и 1.45 (м, 2Н, Н-5), 1.20 и 1.66 (м, 2Н, Н-10), 1.40 (м, 1Н, Н-9b), 1.52 (м, 2Н, Н-8), 1.54 и 1.70 (м, 2Н, Н-7), 1.68 и 2.45 (м, 2Н, Н-4), 1.72 (м, 2Н, Н-2'), 1.74 (м, 1Н, Н-5a), 2.18 (м, 1Н, Н-14), 2.40 (м, 2Н, Н-3'), 2.49 (м, 1Н, Н-3a), 2.72 (м, 1Н, Н-11a), 2.98 (м, 1Н, Н-11), 3.31 (м, 2Н, Н-1'), 3.61 (с, 3Н, Н-20), 3.68 (с, 3Н, Н-8'), 5.33 (с, 1Н, Н-13), 5.54 (м, 1Н, Н-4' аллен), 5.56 (м, 1Н, Н-6' аллен). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.56 (C17), 16.57 (C18), 17.11 (C8), 20.06 и 20.88 (C15,16), 21.65 (C5), 24.72 (C2'), 26.64 (C3'), 27.76 (C10), 32.87 (C14), 35.22 (C4), 35.34 (C11), 36.43 (C7), 38.03 (C1'), 37.03 (C9a), 38.09 (C9), 40.48 (C3b), 44.77 (C11a), 47.34 (C6), 49.55 (C5a), 51.89 (C20), 51.96 (C8'), 52.43 (C3a), 54.22 (C9b), 88.58 (C4' аллен), 94.24 (C6' аллен), 124.18 (C13), 146.91 (C12), 166.30 (C7'), 177.23 (C1), 178.40 (C3), 179.10 (C19), 212.13 (C5'). $C_{33}H_{45}NO_6$. Масс-спектр: m/z 552 $[MH]^+$. Вычислено M 551. Найдено, %: С, 71.98; Н, 8.40; N, 2,49. Найдено, %: С, 71.84; Н, 8.22; N, 2.54.

Метил-12-изопропил-2-(8'-метокси-8'-оксоокта-5',6'-диен-1'-ил)-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3б,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (36)

Выход 70%. Прозрачный маслообразный продукт. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 1695, 1767, 1960. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.57 (с, 3Н, Н-17), 0.89 и 0.93 (д, 6Н, $J = 6.8$, Н-15, 16), 0.96 и 1.42 (м, 2Н, Н-9), 1.12 (с, 3Н, Н-18), 1.18 и 1.46 (м, 2Н, Н-5), 1.22 и 1.53 (м, 2Н,

Н-10), 1.35 (м, 1Н, Н-9b); 1.47-1.53 (м, 2Н, Н-8), 1.50 и 1.63 (м, 2Н, Н-7), 1.60 и 2.47 (м, 1Н, Н-4), 1.67 (м, 1Н, Н-5a), 1.72 (м, 2Н, Н-3'), 1.75 (м, 2Н, Н-2'), 2.10 (м, 1Н, $J = 6.8$, Н-14), 2.15 (м, 2Н, Н-4'), 2.38 (д, 1Н, $J = 8.0$, Н-3a), 2.75 (дд, 1Н, $J = 8.0$, $J = 2.9$, Н-11a), 3.03 (с, 1Н, Н-11), 3.30 (т, 2Н, $J = 7.1$, Н-1'), 3.65 (с, 3Н, Н-20), 3.70 (с, 3Н, Н-9'), 5.37 (с, 1Н, Н-13), 5.56 (с, 1Н, Н_{аллен}-7'), 5.58 (т, 1Н, $J = 7.6$, Н_{аллен}-5'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.63 (C17), 16.73 (C18), 17.03 (C8), 19.83 (C15), 20.63 (C16), 21.76 (C5), 25.82 (C3'), 26.87 (C2'), 27.11 (C4'), 27.53 (C10), 32.58 (C14), 35.28 (C4), 35.63 (C11), 36.71 (C7), 37.67 (C9a), 37.86 (C1'), 38.14 (C9), 40.71 (C3b), 44.92 (C11a), 47.13 (C6), 49.53 (C5a), 51.90 (C20), 51.96 (C9'), 52.28 (C3a), 54.24 (C9b), 88.12 (C5' _{аллен}), 94.82 (C7' _{аллен}), 124.32 (C13), 146.94 (C12), 166.47 (C8'), 177.31 (C3), 178.49 (C1), 179.14 (C19), 212.30 (C6'). $\text{C}_{34}\text{H}_{47}\text{NO}_6$. Масс-спектр: m/z 566 $[\text{MH}]^+$. Вычислено M 565.

Методика получения триазолов 37-40: 0.01 моль аллена и 0.02 моль азиды кипятили в 15 мл толуола в течение 10 ч. Затем реакционную массу упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир- этилацетат 1:1).

Метил-12-изопропил-2-{[4'-(метоксикарбонил)-1'-(2'-метокси-2'-оксоэтил)-1'Н-1',2',3'-триазол-5'-ил]метил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (37) Выход 58%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК ν cm^{-1} : 1223, 1388, 1438, 1591, 1703, 2253. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.52 (с, 3Н, Н-17), 0.73 (д, 3Н, $J = 6.8$, Н-15), 0.80 (д, 3Н, $J = 6.8$, Н-16), 0.89 (м, 1Н, Н_{ax}-9), 1.10 (с, 3Н, Н-18), 1.15 (м, 1Н, Н_{eq}-5), 1.21 (м, 1Н, Н_{eq}-10), 1.36 (м, 1Н, Н-9b), 1.41 (м, 1Н, Н_{eq}-9), 1.43-1.51 (м, 2Н, Н_{гем}-8), 1.48 (м, 1Н, Н_{ax}-5), 1.51 (м, 1Н, Н_{eq}-7), 1.62 (м, 1Н, Н_{ax}-10), 1.65 (м, 1Н, Н_{ax}-4), 1.69 (м, 1Н, Н_{ax}-7), 1.72 (м, 1Н, Н-5a), 2.04 (м, 1Н, $J = 6.8$, Н-14), 2.41 (д, 1Н, $J = 8.1$, Н-3a), 2.44 (м, 1Н, Н_{eq}-4), 2.74 (дд, 1Н, $J = 8.1$, Н-11a), 2.97 (с, 1Н, Н-11), 3.62 (с, 3Н, Н-20), 3.76 (с, 3Н, Н-10'), 3.92 (с, 3Н, Н-8'), 4.80, 4.89 (д, 2Н, $J = 15.2$, Н-1"), 5.25 и 5.39 (д, 2Н, $J = 18.2$, Н-6'), 5.41 (с, 1Н, Н-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.50 (C17), 16.66 (C18), 16.93 (C8), 19.87 (C15), 20.43 (C16), 21.63 (C5), 27.44 (C10), 29.77 (C1"), 32.45 (C14), 35.18 (C4), 35.28

(C11), 36.61 (C7), 37.59 (C9a), 38.01 (C9), 40.64 (C3b), 44.90 (C11a), 47.04 (C6), 49.39 (C5a), 49.72 (C6'), 51.90 (C20), 52.22 (C3a), 52.40 (C8'), 53.16 (C10'), 53.97 (C9b), 124.39 (C13), 135.70 (C5'), 138.10 (C4'), 147.19 (C12), 160.99 (C9'), 166.55 (C7'), 176.71 (C3), 177.71 (C1), 179.10 (C19). $C_{33}H_{44}N_4O_8$. Масс-спектр: m/z 625 $[MH]^+$, 623 $[MH]^-$. Вычислено M 624.

Метил-12-изопропил-2-{2''-[4'-(метоксикарбонил)-1'-(2'-метокси-2'-оксоэтил)-1'*H*-1',2',3'-триазол-5'-ил]этил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (38) Выход 51%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 1377, 1405, 1442, 1690, 1724, 1754. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.57 (с, 3H, H-17), 0.88 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.92 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.95 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.39 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.41-1.49 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.64 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 2.14 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.41 (д, 1H, $J = 8.0$, H-3a), 2.48 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.77 (дд, 1H, $J = 8.0$, H-11a), 3.00 (дд, 2H, $J = 8.0$, H-1''), 3.02 (с, 1H, H-11), 3.57 (дд, 2H, $J = 8.0$, H-2''), 3.65 (с, 3H, H-20), 3.80 (с, 3H, H-8'), 3.95 (с, 3H, H-10'), 5.22 (с, 2H, H-6'), 5.37 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.56 (C17), 16.69 (C18), 16.97 (C8), 20.03 (C15), 20.67 (C16), 21.52 (C2''), 21.68 (C5), 27.51 (C10), 32.62 (C14), 35.20 (C1'), 35.35 (C4), 35.59 (C11), 36.64 (C7), 37.63 (C9a), 38.06 (C9), 40.66 (C3b), 44.94 (C11a), 47.07 (C6), 48.77 (C6'), 49.43 (C5a), 51.93 (C20), 52.18 (C3a), 52.34 (C10'), 53.23 (C8'), 54.00 (C9b), 124.40 (C13), 137.12 (C4'), 138.95 (C5'), 147.04 (C12), 161.33 (C9'), 166.33 (C7'), 176.92 (C3), 178.11 (C1), 179.12 (C19). $C_{34}H_{46}N_4O_8$. Масс-спектр: m/z 639 $[MH]^+$, 637 $[MH]^-$. Вычислено M 638.

Метил-12-изопропил-2-{3''-[4'-(метоксикарбонил)-1'-(2'-метокси-2'-оксоэтил)-1'*H*-1',2',3'-триазол-5'-ил]пропил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (39) Выход 47%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК ν cm^{-1} : 1374, 1402, 1436, 1695, 1722, 1758. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.54 (3H, с, H-17), 0.83 (д, 3H, $J = 6.6$, H-15), 0.90 (д, 3H, $J = 6.6$,

H-16), 0.93 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.10 (с, 3H, H-18), 1.16 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.37 (м, 1H, H-9b), 1.40 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.40-1.49 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.45 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.50 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.75 (м, 1H, H-5a), 1.77 (м, 2H, H-2"), 2.11 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.43 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.47 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.76 (дд, 1H, $J = 8.1$, H-11a), 2.82 (т, 2H, $J = 7.8$, H-3"), 2.99 (с, 1H, H-11), 3.34 (м, 2H, H-1"), 3.63 (с, 3H, H-20), 3.76 (с, 3H, H-10'), 3.90 (с, 3H, H-8'), 5.12 (с, 2H, H-6"), 5.33 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.56 (C17), 16.68 (C18), 16.96 (C8), 19.97 (C15), 20.66 (C16), 20.78 (C3"), 21.69 (C5), 25.93 (C2"), 27.48 (C10), 32.60 (C14), 35.20 (C4), 35.51 (C11), 36.63 (C7), 37.48 (C1"), 37.60 (C9a), 38.05 (C9), 40.62 (C3b), 44.91 (C11a), 47.06 (C6), 48.84 (C6'), 49.42 (C5a), 51.92 (C20), 52.01 (C8'), 52.26 (C3a), 53.20 (C10'), 54.03 (C9b), 124.33 (C13), 136.28 (C4'), 142.23 (C5'), 146.99 (C12), 161.44 (C9'), 166.13 (C7'), 177.40 (C3), 178.48 (C1), 179.13 (C19). C₃₅H₄₈N₄O₈. Масс-спектр: m/z 653 [MH]⁺, 651 [MH]⁻. Вычислено M 652.

Метил-12-изопропил-2-{5''-[4'-(метоксикарбонил)-1'-(2'-метокси-2'-оксоэтил)-1'*H*-1',2',3'-триазол-5'-ил]пентил}-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (40) Выход 40%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК ν см⁻¹: 1244, 1373, 1401, 1437, 1693, 1721, 1755. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.87 (д, 3H, $J = 6.6$, H-15), 0.91 (д, 3H, $J = 6.6$, H-16), 0.94 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.15 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.18 (м, 2H, H-2"), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.37 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47-1.55 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.48 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.51 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.54 (м, 2H, H-3"), 1.57 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.60 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.66 (м, 2H, H-4"), 1.73 (м, 1H, H-5a), 2.11 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.38 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.45 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.73 (дд, 1H, $J = 8.1$, H-11a), 2.88 (т, 2H, $J = 8$, H-5"), 3.00 (с, 1H, H-11), 3.28 (т, 2H, $J = 7.1$, H-1"), 3.63 (с, 3H, H-20), 3.77 (с, 3H, H-10'), 3.92 (с, 3H, H-8'), 5.15 (с, 2H, H-6'), 5.30 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.63 (C17), 16.72 (C18), 17.00 (C8), 19.84 (C15), 20.63 (C16), 21.09 (C2"), 21.76 (C5), 22.93 (C5"), 26.14 (C3"), 27.28 (C4"), 27.51 (C10), 32.59 (C14), 35.27 (C4), 35.62 (C11), 36.70 (C7), 37.48 (C1"), 37.66 (C9a), 38.09 (C9), 40.69 (C3b), 44.90

(C11a), 47.12 (C6), 48.74 (C6'), 49.48 (C5a), 51.96 (C20), 52.00 (C10'), 52.26 (C3a), 53.15 (C8'), 54.18 (C9b), 124.26 (C13), 136.12 (C4'), 143.23 (C5'), 146.94 (C12), 161.73 (C9'), 166.31 (C7'), 177.63 (C3), 178.64 (C1), 179.23 (C19). $C_{37}H_{52}N_4O_8$. Масс-спектр: m/z 681 $[MH]^+$, 679 $[MH]^-$. Вычислено M 680.

Экспериментальная часть к разделу 2.4

Методика получения диазосоединений в условиях реакции Арндта-Айстерта: К суспензии 20 ммоль N-малеопимаримид замещенной аминокислоты в 100 мл сухого бензола прибавляли 50 ммоль хлористого тионила и кипятили с обратным холодильником до окончания выделения газа (примерно 2 ч). После упаривания растворителя и избытка хлористого тионила полученный хлорангидрид без дополнительной очистки вовлекали в дальнейшие превращения. К охлажденному до $-5^{\circ}C$ раствору 10 ммоль хлорангидрида в 20 мл CH_2Cl_2 прибавляли в один прием охлажденный раствор диазометана, полученного из 40 ммоль нитрозометилмочевины. Смесь перемешивали при этой температуре 2 ч, затем маточный раствор упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир\этилацетат, 8\2).

Метил 2-(3'-диазо-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (41)

Выход 74%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. $193-195^{\circ}C$. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2940, 2113, 1718, 1692, 1662, 1462, 1379, 1323, 721. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.93 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.97 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.19-1.28 (м, 2H, H_{eq} -5, H_{eq} -10), 1.38-1.55 (м, 5H, H_{ax} -5, H_{eq} -7, H_{eq} -8, H_{eq} -9, H-9b), 1.57-1.74 (м, 5H, H_{ax} -4, H-5a, H_{ax} -7, H_{ax} -8, H_{ax} -10), 2.21 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.49 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.55 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.9 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.6$, H-11a), 3.09 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.07 (д, 2H, $J = 6.5$, H-1'), 5.28 (с, 1H, H-13), 5.45 (с, 1H, H-3'). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.75 (C17), 16.61 (C18), 16.96 (C8), 19.84 (C15), 20.55 (C16), 21.67 (C5), 27.40 (C10), 32.57 (C14), 35.16 (C4), 35.31

(C11), 36.59 (C7), 37.59 (C9a), 37.97 (C9), 40.67 (C3b), 44.41 (C1'), 45.22 (C11a), 47.01 (C6), 49.40 (C5a), 51.86 (C20), 52.45 (C3a), 54.04 (C9b), 54.36 (C3'), 124.47 (C13), 146.92 (C12), 176.54 (C3), 177.62 (C1), 179.06 (C19), 185.84 (C2'). $C_{28}H_{37}N_3O_5$.
Найдено, %: C, 67.35; H, 7.78; N, 8.07. Вычислено, %: C, 67.86; H, 7.52; N, 8.48; O, 16.14.

Метил 2-(4'-диазо-3'-оксобутил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (42)

Выход 78%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 132-134⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2952, 2105, 1728, 1696, 1375, 1340, 1245, 734. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.84-0.92 (м, 6H, H-15, 16), 0.89 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.09 (с, 3H, H-18), 1.14 – 1.22(м, 2H, H_{eq}-5, H_{eq}-10), 1.31-1.5 (м, 5H, H_{ax}-5, H_{eq}-7, H_{eq}-8, H_{eq}-9, H-9b), 1.59-1.76 (м, 5H, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8, H_{ax}-10), 2.12 (м, 1H, H-14), 2.38 (д, 1H, J = 8.2, H-3a), 2.43 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.48 (м, 2H, H-2'), 2.74 (дд, 1H, J = 8.2, J = 2.7, H-11a), 2.99 (м, 1H, H-11), 3.58(м, 2H, H-1'), 3.62 (с, 3H, H-20), 5.24 (с, 1H, H-13), 5.33 (с, 1H, H-4'). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.50 (C17), 16.59 (C18), 16.88 (C8), 19.82 (C15), 20.57 (C16), 21.60 (C5), 27.37 (C10), 32.49 (C14), 37.94 (C1'), 35.10 (C4), 35.52 (C11), 36.53 (C7), 33.79 (C2'), 37.52 (C9a), 37.94 (C9), 40.58 (C3b), 44.77 (C11a), 46.99 (C6), 54.77 (C4'), 49.35 (C5a), 51.84 (C20), 52.14 (C3a), 53.94 (C9b), 124.18 (C13), 146.85 (C12), 176.96 (C3), 178.15 (C1), 179.08 (C19), 191.07 (C3').

Метил 2-(5'-диазо-4'-оксопентил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (43)

Выход 81%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 154-157⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2950, 2870, 2113, 1685, 1458, 1377. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.95 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.99 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.45- 1.47 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.49 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.57 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (м, 1H, H-5a), 1.78 (м, 2H, H-2'), 2.18 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.43 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.52 (м, 2H, H-3'),

2.79 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.06 (м, 1H, H-11), 3.37(т, 2H, $J = 7.4$, H-1'), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.31 (с, 1H, H-5'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.65 (C17), 16.75 (C18), 17.03 (C8), 19.91 (C15), 20.68 (C16), 21.76 (C5), 23.21 (C2'), 27.51 (C10), 32.64 (C14), 35.29 (C4), 35.63 (C11), 36.69 (C7), 37.54 (C1'), 37.67 (C9a), 37.85 (C3'), 38.11 (C9), 40.71 (C3b), 44.94 (C11a), 47.12 (C6), 49.50 (C5a), 52.27 (C3a), 51.96 (C20), 54.21 (C9b), 54.56 (C5'), 124.25 (C13), 147.08 (C12), 177.45 (C3), 178.56 (C1), 179.18 (C19), 193.53 (C4').

Метил 2-(6'-диазо-5'-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (44)

Выход 66%, маслообразное вещество желтого цвета. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2960, 2111, 1719, 1697, 1649, 1456, 1368, 1354, 1247, 728. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.57 (с, 3H, H-17), 0.91 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.94 (м, 1H, H_{ax} -9), 1.19 (м, 1H, H_{eq} -5), 0.96 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.45-1.52 (м, 2H, H_{gem} -8), 1.48 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.57 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.60 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.65 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.67 (м, 2H, H-3'), 1.70 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 1.77 (м, 2H, H-2'), 2.17 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.40 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.50 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.42 (м, 2H, H-4'), 2.77 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.08 (м, 1H, H-11), 3.33 (т, 2H, $J = 7.2$, H-1'), 3.66 (с, 3H, H-20), 5.26 (с, 1H, H-6'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.60 (C17), 16.67 (C18), 17.00 (C8), 19.71 (C15), 20.78 (C16), 21.70 (C5), 23.29 (C3'), 26.65 (C2'), 27.45 (C10), 32.78 (C14), 35.20 (C4), 35.54 (C11), 36.78 (C7), 37.99 (C1'), 37.57 (C9a), 36.90 (C4'), 38.15 (C9), 40.71 (C3b), 44.56 (C11a), 47.72 (C6), 49.71 (C5a), 52.37 (C3a), 52.10 (C20), 54.44 (C9b), 54.77 (C6'), 124.03 (C13), 147.09 (C12), 177.98 (C3), 178.66 (C1), 179.45 (C19), 194.50 (C5').

Метил 2-(7'-диазо-6'-оксогептил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (45)

Выход 80%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 124-126 $^{\circ}\text{C}$. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2955, 2360, 2101, 1718, 1687, 1641, 1464, 1377, 1344, 1245, 731. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.51 (с, 3H, H-17), 0.82 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.86 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.89 (д,

3H, $J = 6.8$, H-16), 1.08 (с, 3H, H-18), 1.13-1.72 (м, 18H, H_{eq}-5, H_{eq}-10, H_{ax}-5, H_{eq}-7, H_{eq}-8, H_{eq}-9, H-9b, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8, H_{ax}-10, H-2', H-3', H-4'), 2.09 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.21 (м, 2H, H-5'), 2.32 (д, 1H, $J = 8.0$, H-3a), 2.41 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.70 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 2.7$, H-11a), 2.98 (м, 1H, H-11), 3.21(м, 2H, H-1'), 3.59 (с, 3H, H-20), 5.18 (с, 1H, H-7'), 5.32 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.47 (C17), 16.55 (C18), 16.84 (C8), 19.68 (C15), 20.47 (C16), 21.58 (C5), 24.31 (C4'), 26.14 (C3'), 27.30 (C2'), 27.31 (C10), 32.42 (C14), 35.10 (C4), 35.45 (C11), 36.50 (C7), 37.49 (C9a), 37.79 (C1'), 37.93 (C9), 40.51(C5'), 40.52 (C3b), 44.72 (C11a), 46.93 (C6), 49.32 (C5a), 52.07 (C3a), 51.76 (C20), 54.03 (C9b), 55.02 (C7'), 124.09 (C13), 146.74 (C12), 177.21 (C3), 178.35 (C1), 178.98 (C19), 194.58 (C6').

Метил 2-(3'-диазо-1'-метил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро -3b,11-этенонафто [2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (56)

Выход 58%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 142-144 °С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2958, 2932, 2115, 1751, 1701, 1698. ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.94 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.91 (д, 3H, $J = 6.6$, H-15), 0.96 (д, 3H, $J = 6.6$, H-16), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.13 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.34 (д, 3H, $J = 7.1$, H-4'), 1.35 (м, 1H, H-9b), 1.38 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.42 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.45- 1.53 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.51 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.61 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.64 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.73 ((м, 1H, H-5a), 2.16 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.43 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.44 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 2.83 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.7$, H-11a), 3.06 (с, 1H, H-11), 3.63 (с, 3H, H-20), 4.53 (д, 1H, $J = 7.5$, H-1'), 5.21 (с, 1H, H-3'), 5.41 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 13.47 (C4'), 15.60 (C17), 16.64 (C18), 16.94 (C8), 19.52 (C15), 20.41 (C16), 21.64 (C5), 27.39 (C10), 32.40 (C14), 35.06 (C4), 35.52 (C11), 36.63 (C7), 37.64 (C9a), 38.03 (C9), 40.85 (C3b), 44.96 (C11a), 47.05 (C6), 49.49 (C5a), 51.84 (C20), 52.02 (C1'), 52.20 (C3a), 54.26 (C9b), 60.24 (C3'), 124.25 (C13), 147.05 (C12), 176.31 (C1), 177.39 (C3), 179.03 (C19), 189.4 (C2'). C₂₉H₃₉N₃O₅. Масс-спектр: m/z 510 $[\text{MH}]^+$, 482 $[(\text{MH}-\text{N}_2)]^+$. Вычислено M 509.

Метил 2-(3'-диазо-1'-бензил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (57)

Выход 72%, порошкообразное вещество желтого цвета, Т.пл. 135-137°C; ИК (в.м.) ν см^{-1} : 2109, 1695, 1653, 1457, 1385, 732. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.53 (с, 3H, H-17), 0.90 (д, 3H, $J = 6.9$, H-15), 0.92 (д, 3H, $J = 6.9$, H-16), 0.95 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.37 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.42 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.46-1.53 (м, 1H, H_{gem}-8), 1.47 (м, 1H, H-9b), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.75 (дд, 1H, $J = 11.8$, $J = 1.6$, H-5a), 2.16 (м, 1H, $J = 6.9$, H-14), 2.45 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.62 (д, 1H, $J = 8.4$, H-3a), 2.97 (дд, 1H, $J = 8.4$, $J = 2.9$, H-11a), 3.03 (с, 1H, H-11), 3.16 (м, 1H, H_a-4'), 3.39 (м, 1H, H_a-4'), 3.64 (с, 3H, H-20), 4.74 (м, 1H, H-1'), 5.17 (с, 1H, H-3'), 5.42 (с, 1H, H-13), 7.00-7.26 (м, 5H, H-6', 7', 8', 9', 10'_{ар}). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.65 (C17), 16.73 (C18), 17.00 (C8), 19.79 (C15), 20.44 (C16), 21.71 (C5), 27.31 (C10), 32.49 (C14), 33.17 (C4'), 34.98 (C11), 35.06 (C4), 36.68 (C7), 37.65 (C9a), 38.09 (C9), 40.97 (C3b), 44.79 (C11a), 47.10 (C6), 49.44 (C5a), 51.97 (C20), 52.05 (C3a), 53.68 (C1'), 54.51 (C9b), 58.39 (C3'), 124.68 (C13), 126.88 (C10'_{ар}), 128.47 (C8', 9'_{ар}), 128.98 (C6', 7'_{ар}), 136.69 (C5'_{ар}), 147.25 (C12), 176.76 (C3), 177.30 (C1), 179.09 (C19), 188.95 (C2'). $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 71.77; H, 7.40; N, 7.17. Найдено, %: C, 71.69; H, 7.31; N, 7.13.

Метил 2-(3'-диазо-1'-изопропил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (58)

Выход 71%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 123-125°C; ИК (в.м.) ν см^{-1} : 2108, 1692, 1651, 1456, 1383, 735. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.67 (д, 3H, $J = 6.6$, H-5'), 0.88 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.94 (д, 3H, $J = 6.6$, H-15), 0.97 (д, 3H, $J = 6.6$, H-16), 1.10 (д, 3H, $J = 6.6$, H-6'), 1.17 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.19 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.34 (м, 1H, H-9b), 1.39 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.44 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.45- 1.52 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.51 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.57 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.62 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 2.17 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.42 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.48 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 2.67 (м, 1H, H-4'), 2.82 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.7$, H-11a), 3.07 (с, 1H, H-11), 3.63 (с, 3H, H-20), 4.08 (д, 1H, $J = 7.5$, H-1'), 5.45 (с, 1H, H-13), 5.48 (с, 1H, H-3'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.60 (C17), 16.71 (C18), 17.00 (C8), 19.36 (C5'), 19.39 (C15), 20.34

(C6'), 20.38 (C16), 21.71 (C5), 25.93 (C4'), 27.37 (C10), 32.45 (C14), 35.12 (C4), 35.30 (C11), 36.68 (C7), 37.70 (C9a), 38.09 (C9), 41.00 (C3b), 44.92 (C11a), 47.09 (C6), 49.47 (C5a), 51.93 (C20), 52.00 (C3a), 54.32 (C3'), 54.60 (C9b), 64.13 (C1'), 124.54 (C13), 147.01 (C12), 176.88 (C3), 177.93 (C1), 179.12 (C19), 189.10 (C2'). $C_{31}H_{43}N_3O_5$. Вычислено, %: C, 69.25; H, 8.06; N, 7.81. Найдено, %: C, 69.25; H, 8.06; N, 7.81.

Метил 2-[3'-диазо-1'-(5'-метокси-5'-оксоэтил)-2'-оксопропил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто [2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (59) Выход 68%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 114-116°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2107, 1722, 1691, 1672, 1440, 1385, 718. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.57 (с, 3H, H-17), 0.89 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.94 (д, 3H, J = 6.5, H-15), 0.97 (д, 3H, J = 6.5, H-16), 1.13 (с, 3H, H-18), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.37 (дд, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47-1.55 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.51 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.54 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.58 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.73 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (дд, 1H, J = 11.5, J = 1.5, H-5a), 2.18 (м, 1H, J = 6.5, J = 1.4, H-14), 2.39-2.43 (м, 2H, H_a-4', H_b-4'), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.63 (д, 1H, J = 8.3, H-3a), 2.87 (дд, 1H, J = 8.3, J = 2.8, H-11a), 3.10 (с, 1H, H-11), 3.63 (с, 3H, H-6'), 3.65 (с, 3H, H-20), 4.96 (т, 1H, J = 6.9, H-1'), 5.18 (с, 1H, H-3'), 5.43 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.62 (C17), 16.66 (C18), 16.94 (C8), 19.64 (C15), 20.40 (C16), 21.64 (C5), 27.36 (C10), 32.01 (C4'), 32.44 (C14), 34.98 (C4), 35.20 (C11), 36.64 (C7), 37.67 (C9a), 38.03 (C9), 41.03 (C3b), 45.01 (C11a), 47.05 (C6), 49.42 (C5a), 51.91 (C20), 52.11 (C3a), 52.74 (C6'), 52.92 (C1'), 53.46 (C3'), 54.39 (C9b), 124.33 (C13), 147.35 (C12), 170.66 (C5'), 176.07 (C3), 177.24 (C1), 179.05 (C19), 187.56 (C2'). $C_{31}H_{41}N_3O_7$. Вычислено, %: C, 65.59; H, 7.28; N, 7.40. Найдено, %: C, 65.59; H, 7.28; N, 7.40.

Метил 2-(1'-диазоацетил-6'-метокси-6'-оксобутил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (60) Выход 59%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 90-92°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2107, 1718, 1693, 1667, 1439, 1386, 722. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.93 (д, 3H, J = 6.6, H-15), 0.97 (д, 3H, J = 6.6, H-16), 1.04 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.12 (с,

3H, H-18), 1.17 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.20 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.34 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.40 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.44 (м, 1H, H-9b), 1.45-1.50 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.51 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.61 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.74 (м, 1H, H-5a), 2.04 (м, 1H, H-4'), 2.15 (м, 2H, H-5'), 2.18 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.38 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.42 (м, 1H, H-4'), 2.47 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.75 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 2.9$, H-11a), 3.08 (с, 1H, H-11), 3.60 (с, 3H, H-20), 3.63 (с, 3H, H-7'), 4.48 (т, $J = 6.9$, 1H, H-1'), 5.23 (с, 1H, H-3'), 5.42 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.74 (C17), 16.75 (C18), 17.03 (C8), 19.40 (C15), 20.34 (C16), 21.73 (C5), 22.35 (C4'), 27.38 (C10), 30.54 (C5'), 32.32 (C14), 35.09 (C4), 35.24 (C11), 36.70 (C7), 37.74 (C9a), 38.09 (C9), 41.02 (C3b), 45.13 (C11a), 47.15 (C6), 49.49 (C5a), 51.80 (C20), 52.03 (C7'), 52.14 (C3a), 53.82 (C1'), 54.61 (C9b), 56.46 (C3'), 124.34 (C13), 147.39 (C12), 172.76 (C6'), 176.74 (C3), 177.82 (C1), 179.23 (C19), 188.56 (C2'). C₃₂H₄₃N₃O₇. Вычислено, %: C, 66.07; H, 7.45; N, 7.22. Найдено, %: C, 66.26; H, 7.37; N, 7.12.

Метил 2-(3'-хлор-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (46)

Выход 15%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 193-195⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2955, 2857, 1769, 1745, 1706, 1679, 1462, 1405, 1241, 1150. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.53 (с, 3H, H-17), 0.84 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.08–1.21 (м, 2H, H_{eq}-5, H_{eq}-10), 0.88 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.92 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 1.09 (с, 3H, H-18), 1.32- 1.48 (м, 5H, H_{ax}-5, H_{eq}-8, H_{eq}-7, H_{eq}-9, H-9b), 1.57-1.74 (м, 5H, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8, H_{ax}-10), 2.18 (м, 1H, $J = 6.7$, $J = 6.7$, H-14), 2.38 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.48 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.84 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.6$, H-11a), 3.01 (м, 1H, H-11), 3.62 (с, 3H, H-20), 4.08 (с, 2H, H-3'), 4.29 (д, 2H, $J = 7.3$, H-1'), 5.37 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.41 (C17), 16.51 (C18), 16.78 (C8), 19.63 (C15), 20.38 (C16), 21.48 (C5), 27.27 (C10), 32.41 (C14), 34.96 (C4), 35.18 (C11), 36.44 (C7), 37.43 (C9a), 37.85 (C9), 40.45 (C3b), 44.52 (C1'), 45.16 (C11a), 46.19 (C3'), 46.86 (C6), 49.23 (C5a), 52.35 (C3a), 51.74 (C20), 53.86 (C9b), 124.19 (C13), 146.68 (C12), 176.27 (C3), 177.39 (C1), 178.94 (C19), 194.15 (C2').

$C_{28}H_{38}ClNO_5$. Найдено, %: С, 65.89; Н, 7.78; N, 2.70. Вычислено, %: С, 66.72; Н, 7.60; Cl, 7.03; N, 2.78; O, 15.87.

Метил 2-(4'-хлор-3'-оксобутил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (47)

Выход 10%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 162-164⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2960, 2856, 1760, 1741, 1707, 1678, 1458, 1403, 1247, 1151. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.93 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.94 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.97 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (дд, 1H, J = 8.9, J = 3.9, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47 (м, 1H, H_{eq}-8), 1.50 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.53 (м, 1H, H_{ax}-8), 1.54 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.75 (дд, 1H, J = 12, J = 1.5, H-5a), 2.17 (м, 1H, J = 6.1, H-14), 2.44 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.76 (м, 2H, J = 7.5, H-2'), 2.79 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.8, H-11a), 3.05 (м, 1H, H-11), 3.62 (т, 3H, J = 7.5, H-1'), 3.67 (с, 3H, H-20), 5.39 (с, 1H, H-13), 4.08 (с, 2H, H-4'). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.61 (C17), 16.73 (C18), 17.00 (C8), 19.97 (C15), 20.71 (C16), 21.71 (C5), 27.47 (C10), 32.61 (C14), 33.05 (C2'), 35.21 (C4), 35.68 (C11), 36.66 (C7), 37.32 (C1'), 37.64 (C9a), 38.07 (C9), 40.71 (C3b), 44.89 (C11a), 47.08 (C6), 47.8 (C4'), 49.45 (C5a), 51.96 (C20), 52.26 (C3a), 54.04 (C9b), 124.32 (C13), 146.98 (C12), 177.08 (C3), 178.28 (C1), 179.16 (C19), 200.33 (C3').

Метил 2-(5'-хлор-4'-оксопентил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (48)

Выход 11%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 154-156⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2952, 2854, 1757, 1737, 1709, 1683, 1460, 1406, 1248, 1146. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.93 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.97 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.98 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 1.13 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.24 (ддд, 1H, J = 13, 4.9, 3.1, H_{eq}-10), 1.41 (дд, 1H, J = 9.2, J = 4.9, H-9b), 1.43 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.48 (м, 1H, H_{eq}-8), 1.49 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.54 (м, 1H, H_{ax}-8), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.74 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (дд, 1H, J = 12.6, J = 1.9, H-5a), 1.81 (м, 2H, H-2'), 2.18 (м, 1H, J = 6.1, H-14), 2.43 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.46 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.52 (м, 2H, H-3'),

2.79 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.05 (м, 1H, H-11), 3.35 (т, 2H, $J = 7.1$, H-1'), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.09 (с, 2H, H-5'), 5.41 (с, 1H, H-13), 4.08 (с, 2H, H-4'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.63 (C17), 16.73 (C18), 17.01 (C8), 19.89 (C15), 20.66 (C16), 21.74 (C5), 21.74 (C2'), 27.47 (C10), 32.62 (C14), 35.27 (C4), 35.60 (C11), 36.48 (C3'), 36.66 (C7), 37.03 (C1'), 37.64 (C9a), 38.07 (C9), 40.70 (C3b), 44.94 (C11a), 47.09 (C6), 48.24 (C5'), 49.47 (C5a), 52.23 (C3a), 51.96 (C20), 54.17 (C9b), 124.28 (C13), 147.10 (C12), 177.65 (C3), 178.66 (C1), 179.14 (C19), 201.63 (C4').

Метил 2-(6'-хлор-5'-оксогексил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (49)

Выход 12%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 133-135 $^{\circ}\text{C}$. ИК (в.м.) ν см^{-1} : 2953, 2855, 1754, 1743, 1707, 1680, 1461, 1402, 1247, 1150. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.90 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.95 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 0.98 (м, 1H, H_{ax} -9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.14 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.23 (ддд, 1H, $J = 13$, $J = 4.9$, $J = 3.1$, H_{eq} -10), 1.42 (дд, 1H, $J = 9.2$, $J = 4.9$, H-9b), 1.45 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.47 (м, 1H, H_{eq} -8), 1.50 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.53 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.55 (м, 1H, H_{ax} -8), 1.64 (ддд, 1H, $J = 13$, $J = 9.2$, $J = 3.1$, H_{ax} -10), 1.69 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.72 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.75 (м, 2H, H-2'), 1.77 (дд, 1H, $J = 12.6$, $J = 1.9$, H-5a), 1.80 (м, 2H, H-3'), 2.16 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.41 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.46 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.62 (м, 2H, H-4'), 2.43 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.75 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.01 (кд, 1H, $J = 2.9$, $J = 3.1$, $J = 3.1$, H-11), 3.46 (т, 2H, $J = 7.3$, H-1'), 3.64 (с, 3H, H-20), 4.13 (с, 2H, H-6'), 5.40 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.60 (C17), 16.63 (C18), 17.56 (C8), 19.75 (C15), 20.60 (C16), 21.44 (C5), 22.44 (C3'), 26.97 (C2'), 27.97 (C10), 32.05 (C14), 35.45 (C4), 35.63 (C11), 37.67 (C4'), 36.68 (C7), 37.87 (C1'), 37.43 (C9a), 38.32 (C9), 40.60 (C3b), 44.68 (C11a), 47.11 (C6), 48.98 (C6'), 49.37 (C5a), 52.33 (C3a), 51.90 (C20), 54.41 (C9b), 124.76 (C13), 147.21 (C12), 177.00 (C3), 178.46 (C1), 179.35 (C19), 200.11 (C5').

Метил 2-(7'-хлор-6'-оксогептил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (50)

Выход 10%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 104-106 $^{\circ}\text{C}$. ИК (в.м.) ν

см⁻¹: 2957, 2855, 1760, 1739, 1710, 1688, 1462, 1400, 1247, 1151. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.95 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.98 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 2H, J = 7.5, H-3'), 1.24 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.39 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 2H, J = 7.5, H-2'), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.48 (м, 1H, H_{eq}-8), 1.49 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.51 (м, 1H, H_{ax}-8), 1.54 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.61 (м, 2H, J = 7.5, H-4'), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (дд, 1H, J = 12.1, J = 1.7, H-5a), 2.17 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.41 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.56 (т, 2H, J = 7.3, H-5'), 2.78 (дд, 1H, J = 8.1, J = 3, H-11a), 3.07 (м, 1H, H-11), 3.27 (т, 2H, J = 7.4, H-1'), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.07 (с, 2H, H-7'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.67 (C17), 16.76 (C18), 17.05 (C8), 19.89 (C15), 20.68 (C16), 21.78 (C5), 22.92 (C4'), 26.19 (C3'), 27.51 (C2'), 27.54 (C10), 32.63 (C14), 35.30 (C4), 35.65 (C11), 36.70 (C7), 37.69 (C9a), 39.37 (C5'), 38.13 (C9), 37.98 (C1'), 40.73 (C3b), 44.93 (C11a), 47.73 (C6), 48.17 (C7'), 49.53 (C5a), 52.28 (C3a), 51.99 (C20), 54.23 (C9b), 124.29 (C13), 146.96 (C12), 177.45 (C3), 178.61 (C1), 179.24 (C19), 202.44 (C6').

Метил 2-(3'-хлор-1'-метил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (61)

Выход 19%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 119-121⁰С. ИК ν см⁻¹ : 2960, 2936, 1744, 1722, 1700. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.94 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.96 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.98 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.24 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.33 (д, 3H, J = 7.0, H-4'), 1.35 (м, 1H, H-9b), 1.38 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.46-1.54 (м, 1H, H_{gem}-8), 1.43 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.51 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.62 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.75 (дд, 1H, J = 11.8, J = 1.6, H-5a), 2.16 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.41 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.48 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.89 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.08 (с, 1H, H-11), 3.63 (с, 3H, H-20), 4.01 (2H, с, H-3'), 4.71 (т, 1H, J = 7, H-1'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.52 (C4'), 15.65 (C17), 16.65 (C18), 16.94 (C8), 19.40 (C15), 20.50 (C16), 21.64 (C5), 27.26 (C10), 32.46 (C14), 35.04 (C4), 35.57 (C11), 36.64 (C7), 37.67 (C9a), 38.03 (C9), 40.93 (C3b), 45.19 (C11a), 45.45 (C3'), 47.04 (C6), 49.42 (C5a), 51.87 (C20), 51.93 (C1'), 52.11 (C3a),

54.41 (C9b), 124.18 (C13), 147.07 (C12), 176.49 (C1), 177.27 (C3), 179.03 (C19), 196.98 (C2'). C₂₉H₄₀ClNO₅. Масс-спектр: m/z 518 [MH]⁺. Вычислено M 517.

Метил 2-(3'-хлор-1'-бензил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (62)

Выход 15%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 112-115°C; ИК (CH₂Cl₂) ν см⁻¹: 1725, 1700, 1683, 1453, 1386, 735. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.88 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.94 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.95 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.38 (м, 1H, H-9b), 1.43 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.45-1.55 (м, 1H, H_{gem}-8), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.53 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.75 (дд, 1H, J = 11.8, J = 1.6, H-5a), 2.17 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.31-2.39 (м, 2H, H_a-4', H_b-4'); 2.47 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.67 (д, 1H, J = 8.2, H-3a), 2.97 (дд, 1H, J = 8.2, J = 2.9, H-11a), 3.05 (с, 1H, H-11), 3.64 (с, 3H, H-20), 3.94 (с, 2H, H-3'), 4.87 (м, 1H, H-1'), 5.43 (с, 1H, H-13), 7.00-7.27 (м, 5H, H-6', 7', 8', 9', 10'_{ap}). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.61 (C17), 16.71 (C18), 16.99 (C8), 19.71 (C15), 20.41 (C16), 21.69 (C5), 27.25 (C10), 32.38 (C14), 33.17 (C4'), 34.95 (C11), 35.90 (C4), 36.67 (C7), 37.64 (C9a), 38.08 (C9), 40.99 (C3b), 45.01 (C11a), 45.86 (C3'), 47.06 (C6), 49.44 (C5a), 51.98 (C3a), 51.88 (C20), 54.47 (C9b), 57.87 (C1'), 124.41 (C13), 127.07 (C10'_{ap}), 128.50 (C8', 9'_{ap}), 129.12 (C6', 7'_{ap}), 136.05 (C5'_{ap}), 147.60 (C12), 176.94 (C3), 177.06 (C1), 179.12 (C19), 196.05 (C2'). C₃₅H₄₄ClNO₅. Вычислено, %: C, 70.75; H, 7.46; Cl, 5.97; N, 2.36. Найдено, %: C, 70.72; H, 7.32; Cl, 5.88; N, 2.30.

Метил 2-(3'-хлор-1'-изопропил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто [2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (63)

Выход 14%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 103-105°C; ИК (CH₂Cl₂) ν см⁻¹: 1772, 1701, 1681, 1447, 1382, 735. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.70 (д, 3H, J = 6.7, H-5'), 0.90 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.94 (д, 3H, J = 6.6, H-15), 0.97 (д, 3H, J = 6.6, H-16), 1.00 (д, 3H, J = 6.7, H-6'), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.38 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.46-1.55 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.47 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H,

H_{ax}-7), 1.75 (м, 1H, $J = 11.5$, H-5a), 2.20 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.38 (м, 1H, H-4'), 2.50 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.53 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 2.89 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.4$, H-11a), 3.11 (с, 1H, H-11), 3.63 (с, 3H, H-20), 3.88 (с, 2H, H-3'), 4.46 (д, 1H, $J = 7.5$, H-1'), 5.28 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.66 (C17), 16.71 (C18), 17.00 (C8), 18.69 (C5'), 19.49 (C15), 20.38 (C6'), 20.47 (C16), 21.69 (C5), 27.13 (C4'), 27.41 (C10), 32.37 (C14), 35.11 (C4), 35.30 (C11), 36.69 (C7), 37.71 (C9a), 38.11 (C9), 41.06 (C3b), 45.21 (C11a), 45.98 (C3'), 47.09 (C6), 49.47 (C5a), 51.94 (C20), 52.00 (C3a), 54.68 (C9b), 61.52 (C1'), 124.61 (C13), 147.52 (C12), 176.91 (C3), 177.92 (C1), 179.07 (C19), 195.99 (C2'). C₃₁H₄₄ClNO₅. Вычислено, %: C, 68.18; H, 8.12; Cl, 6.49; N, 2.56. Найдено, %: C, 68.28; H, 8.00; Cl, 6.60; N, 2.55.

Метил 2-[3'-хлор-1'-(5'-метокси-5'-оксоэтил)-2'-оксопропил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро -3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (64) Выход 17%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 100-103°C; ИК (CH₂Cl₂) ν см⁻¹: 1722, 1704, 1699, 1674, 1436, 1386, 735. ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.94 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.96 (д, 3H, $J = 6.4$, H-15), 0.98 (д, 3H, $J = 6.4$, H-16), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.45 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47-1.54 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.48 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.62 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 2.16 (м, 1H, $J = 6.4$, $J = 1.4$, H-14), 2.36 (м, 2H, H_a-4', H_b-4'), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.52 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 2.88 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.8$, H-11a), 3.08 (с, 1H, H-11), 3.62 (с, 3H, H-20), 3.63 (с, 3H, H-6'), 3.94 (д, 2H, H_a-3', H_b-3'), 5.08 (м, 1H, H-1'), 5.40 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.66 (C17), 16.71 (C18), 16.98 (C8), 19.40 (C15), 20.50 (C16), 21.68 (C5), 27.34 (C10), 32.30 (C4'), 32.43 (C14), 35.01 (C4), 35.36 (C11), 36.68 (C7), 37.70 (C9a), 38.03 (C9), 41.01 (C3b), 45.19 (C11a), 45.44 (C3'), 47.08 (C6), 49.44 (C5a), 52.00 (C20), 52.16 (C3a), 52.52 (C6'), 52.71 (C1'), 54.44 (C9b), 124.38 (C13), 147.28 (C12), 176.24 (C3), 170.14 (C5'), 177.36 (C1), 179.12 (C19), 195.42 (C2'). C₃₁H₄₂ClNO₇. Вычислено, %: C, 64.63; H, 7.35; Cl, 6.15; N, 2.43. Найдено: C, 64.78; H, 7.20; Cl, 6.05; N, 2.40.

Метил 2-(1'-хлорацетил-6'-метокси-6'-оксобутил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3- диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (65)

Выход 20%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 79-81°C; ИК (CH₂Cl₂) ν см⁻¹: 1778, 1712, 1700, 1617, 1441, 1386, 735. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.57 (с, 3H, H-17), 0.90 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.93 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.97 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.17 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.43-1.51 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.45 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.47 (дд, 1H, J = 9.2, J = 4.9, H-9b), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.60 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.65 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (дд, 1H, J = 12.6, J = 1.9, H-5a), 2.11 (м, 1H, H-4'), 2.19 (м, 1H, J = 6.7, H-14), 2.30 (м, 2H, H-5'), 2.41 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.51 (д, 1H, J = 8.3, H-3a), 2.69 (м, 1H, H-4'), 2.89 (дд, 1H, J = 8.3, J = 2.9, H-11a), 3.10 (с, 1H, H-11), 3.62 (с, 3H, H-20), 3.68 (с, 3H, H-7'), 3.97 (с, 2H, H-3'), 4.70 (т, 1H, J = 7.1, H-1'), 5.40 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.73 (C17), 16.82 (C18), 17.02 (C8), 19.25 (C15), 20.45 (C16), 21.72 (C5), 22.54 (C4'), 27.22 (C10), 30.16 (C5'), 32.76 (C14), 35.05 (C4), 35.68 (C11), 36.71 (C7), 37.75 (C9a), 38.09 (C9), 41.09 (C3b), 45.39 (C11a), 45.67 (C3'), 47.14 (C6), 49.49 (C5a), 51.84 (C20), 52.28 (C3a), 53.10 (C7'), 54.80 (C9b), 55.84 (C1'), 124.32 (C13), 147.35 (C12), 172.67 (C6'), 176.73 (C3), 177.88 (C1), 179.18 (C19), 196.23 (C2'). C₃₂H₄₄ClNO₇. Вычислено, %: C, 65.13; H, 7.51; Cl, 6.01; N, 2.37. Найдено, %: C, 65.34; H, 7.76; Cl, 6.10; N, 2.39.

Методика получения бромметилкетона: К раствору 1 ммоль диазокетона в 10 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляли 1 мл 48%-го раствора HBr. После окончания выделения газа раствор перемешивали 1 ч. Далее отделяли органический слой, промывали 5%-ным раствором соды. Сушили над MgSO₄, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир\этилацетат, 8\2).

Метил 2-(3'-бром-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3- диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (51)

Выход 98%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 171-173°C. ИК (в.м.) ν

см⁻¹: 1779, 1667, 1460, 1360, 1245, 722. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.95 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.99 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.46 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.49-1.52 (м, 1H, H_{gem}-8), 1.56 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.68 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.75 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (дд, 1H, J = 12, J = 1.6, H-5a), 2.21 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.47 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.56 (д, 1H, J = 8.2, H-3a), 2.91 (дд, 1H, J = 8.2, J = 2.9, H-11a), 3.08 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 3.93 (с, 2H, H-3'), 4.36 (д, 1H, J = 7.6, H_a-1'), 4.47 (д, 1H, J = 7.6, H_b-1'), 5.44 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.64 (C17), 16.73 (C18), 17.01 (C8), 19.85 (C15), 20.61 (C16), 21.71 (C5), 27.50 (C10), 31.48 (C3'), 32.64 (C14), 35.17 (C4), 35.41 (C11), 36.67 (C7), 37.66 (C9a), 38.08 (C9), 40.67 (C3b), 44.55 (C1'), 45.38 (C11a), 47.10 (C6), 49.47 (C5a), 52.39 (C3a), 51.97 (C20), 54.09 (C9b), 124.42 (C13), 146.90 (C12), 176.45 (C3), 177.56 (C1), 179.17 (C19), 193.52 (C2').

Метил

2-(4'-бром-3'-оксобутил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (52)

Выход 93%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 153-155⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1768, 1714, 1678, 1460, 1355, 1245, 721. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.88 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.92 (д, 3H, J = 6.6, H-15), 0.96 (д, 3H, J = 6.6, H-16), 1.12 (с, 3H, H-18); 1.15 – 1.27 (м, 2H, H_{eq}-5, H_{eq}-10), 1.32- 1.52 (м, 5H, H_{ax}-5, H_{eq}-7, H_{eq}-8, H_{eq}-9, H-9b), 1.59- 1.78 (м, 5H, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8, H_{ax}-10), 2.15 (дд, 1H, J = 6.6, J = 1.4, H-14), 2.40 (д, 1H, J = 8.0, H-3a), 2.47 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.76 (м, 2H, J = 7.4, H-2'), 2.79 (дд, 1H, J = 8.0, J = 2.8, H-11a), 3.02 (м, 1H, H-11), 3.58 (т, 2H, J = 7.4, H-1'), 3.66 (с, 3H, H-20), 3.83 (с, 2H, H-4'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.62 (C17), 16.74 (C18), 17.03 (C8), 20.01 (C15), 20.69 (C16), 21.74 (C5), 27.54 (C10), 32.64 (C14), 33.36 (C1'), 33.56 (C4'), 35.27 (C4), 35.70 (C11), 36.72 (C7), 37.37 (C2'), 37.70 (C9a), 38.17 (C9), 40.76 (C3b), 44.95 (C11a), 47.14 (C6), 49.53 (C5a), 51.90 (C20), 52.35 (C3a), 54.15 (C9b), 124.43 (C13), 147.07 (C12), 177.03 (C3), 178.19 (C1), 179.10 (C19), 199.41 (C3'). C₂₉H₄₀BrNO₅. Найдено, %: C, 61.45; H, 7.23; N, 2.59. Вычислено, %: C, 61.92; H, 7.17; Br, 14.20; N, 2.49; O, 14.22

Метил 2-(5'-бром-4'-оксопентил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (53)

Выход 95%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 150-152⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1763, 1712, 1680, 1370, 1334, 1239, 721. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.88 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.91 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 0.98 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.09 (с, 3H, H-18), 1.14-1.21 (м, 2H, H_{eq}-5, H_{eq}-10), 1.33-1.51 (м, 5H, H_{ax}-5, H_{eq}-7, H_{eq}-8, H_{eq}-9, H-9b), 1.58-1.77 (м, 5H, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8 H_{ax}-10), 1.81 (м, 2H, H-2'), 2.15 (м, 1H, J = 6.7, H-14), 2.38 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.44 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.51 (м, 2H, H-3'), 2.79 (м, 1H, H-11a), 3.01 (м, 1H, H-11), 3.29(т, 2H, J = 7.1, H-1'), 3.62 (с, 3H, H-20), 3.86 (с, 2H, H-5'), 5.38 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.55 (C17), 16.64 (C18), 16.94 (C8), 19.82 (C15), 20.59 (C16), 21.65 (C5), 22.00 (C2'), 27.41 (C10), 32.56 (C14), 34.28 (C5'), 35.21 (C4), 35.28 (C3'), 35.53 (C11), 36.59 (C1'), 36.98 (C7), 37.58 (C9a), 38.03 (C9), 40.63 (C3b), 44.94 (C11a), 47.03 (C6), 49.41 (C5a), 52.23 (C3a), 51.85 (C20), 54.14 (C9b), 124.22 (C13), 147.04 (C12), 177.51 (C3), 178.52 (C1), 179.06 (C19), 200.9 (C4').

Метил 2-(6'-бром-5'-оксогексил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (54)

Выход 88%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 111-113⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1768, 1719, 1698, 1456, 1367, 1345, 1245, 724. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17), 0.93 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.96 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 0.98 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.13-1.20 (м, 2H, H_{eq}-5, H_{eq}-10), 1.35-1.55 (м, 5H, H_{ax}-5, H_{eq}-7, H_{eq}-8, H_{eq}-9, H-9b), 1.59-1.80 (м, 5H, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8, H_{ax}-10, H-2', H-3'), 2.17 (м, 1H, J = 6.7, H-14), 2.40 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.45 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.60 (м, 2H, H-4'), 2.78 (м, 1H, H-11a), 3.06 (м, 1H, H-11), 3.51 (т, 2H, J = 7.4, H-1'), 3.69 (с, 3H, H-20), 3.93 (с, 2H, H-6'), 5.42 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.82 (C17), 16.28 (C18), 16.65 (C8), 19.78 (C15), 20.21 (C16), 21.60 (C5), 22.12 (C3'), 25.89 (C2'), 27.50 (C10), 32.98 (C14), 34.65 (C6'), 35.19 (C4), 35.38 (C4'), 35.96 (C11), 36.30 (C1'), 36.98 (C7), 37.45 (C9a), 38.00 (C9), 40.36 (C3b), 44.75 (C11a), 47.02 (C6), 49.47 (C5a), 52.02 (C3a), 51.94

(C20), 54.17 (C9b), 124.54 (C13), 147.78 (C12), 177.54 (C3), 178.80 (C1), 179.45 (C19), 201.87 (C5').

Метил 2-(7'-бром-6'-оксогептил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (55)

Выход 93%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 107-109⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1761, 1709, 1687, 1464, 1377, 1345, 1246, 721. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.88 (д, 3H, J = 6.6, H-15), 0.94 (д, 3H, J = 6.6, H-16), 0.96 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.13-1.72 (м, 18H, H_{eq}-5, H_{eq}-10, H_{ax}-5, H_{eq}-7, H_{eq}-8, H_{eq}-9, H-9b, H_{ax}-4, H-5a, H_{ax}-7, H_{ax}-8, H_{ax}-10, H-2', H-3', H-3'), 2.12 (м, 1H, J = 6.6, H-14), 2.37 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.41 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.54 (м, 2H, H-5'), 2.72 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.8, H-11a), 3.01 (м, 1H, H-11), 3.27 (м, 2H, H-1'), 3.32 (с, 2H, H-7'), 3.62 (с, 3H, H-20), 5.34 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.56 (C17), 16.64 (C18), 16.94 (C8), 19.79 (C15), 20.56 (C16), 21.67 (C5), 23.07 (C4'), 26.05 (C3'), 27.39 (C2'), 27.40 (C10), 32.51 (C14), 34.14 (C7'), 35.18 (C4), 35.54 (C11), 36.59 (C7), 37.58 (C9a), 37.87 (C1'), 38.03 (C9), 39.35(C5'), 40.61 (C3b), 44.82 (C11a), 47.09 (C6), 49.41 (C5a), 52.17 (C3a), 51.85 (C20), 54.11 (C9b), 124.19 (C13), 146.85 (C12), 177.31 (C3), 178.46 (C1), 179.09 (C19), 201.69 (C6').

Метил 2-(3'-бром-1'-метил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат (66)

Выход 97%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 120-123⁰С. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2958, 2932, 1753, 1718, 1700. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.95 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.97 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 0.99 (д, 3H, J = 6.7, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.21 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.37 (д, J = 7.0, 3H, H-4'), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.47 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.46-1.51 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.56 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.73 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.19 (м, 1H, J = 6.7, H-14), 2.43 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.51 (д, 1H, J = 8.2, H-3a), 2.93 (дд, 1H, J = 8.2, J = 2.9, H-11a), 3.12 (с, 1H, , H-11), 3.82 (с, 2H, H-3'), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.82 (д, 1H, J = 7.0, H-1'), 5.42 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.76 (C4'), 15.74 (C17),

16.74 (C18), 17.02 (C8), 19.50 (C15), 20.61 (C16), 21.73 (C5), 27.31 (C10), 30.71 (C3'), 32.55 (C14), 35.10 (C4), 35.63 (C11), 36.71 (C7), 37.74 (C9a), 38.09 (C9), 40.99 (C3b), 45.29 (C11a), 47.13 (C6), 49.49 (C5a), 51.58 (C1'), 51.99 (C20), 52.21 (C3a), 54.49 (C9b), 124.23 (C13), 147.10 (C12), 176.55 (C1), 177.38 (C3), 179.15 (C19), 196.91 (C2'). $C_{29}H_{40}BrNO_5$. Масс-спектр: m/z 562 $[MH]^+$. Вычислено M 561.

Метил 2-(3'-бром-1'-бензил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (67)

Выход 88%, порошкообразное вещество желтого цвета. Т.пл. 110-113°C; ИК (CH_2Cl_2) ν cm^{-1} : 1702, 1696, 1457, 1386, 735. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.89 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.94 (д, 3H, $J = 6.6$, H-15), 0.96 (д, 3H, $J = 6.6$, H-16), 1.13 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.26 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.43 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.47 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.48-1.55 (м, 1H, H_{gem} -8), 1.55 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.64 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.68 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.72 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.76 (дд, 1H, $J = 11.9$, $J = 1.6$, H-5a), 2.16 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.29-2.38 (м, 2H, H_a -4', H_b -4'), 2.48 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.66 (д, 1H, $J = 8.4$, H-3a), 2.97 (дд, 1H, $J = 8.4$, $J = 2.9$, H-11a), 3.07 (с, 1H, H-11), 3.67 (с, 3H, H-20), 3.75 (с, 2H, H-3'), 4.94 (м, 1H, H_a -1'), 5.06 (м, 1H, H_b -1'), 5.42 (с, 1H, H-13), 7.00-7.26 (м, 5H, H-6', 7', 8', 9', 10'_{ар}). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.62 (C17), 16.73 (C18), 36.71 (C8), 19.82 (C15), 20.48 (C16), 21.70 (C5), 27.28 (C10), 31.09 (C3'), 32.37 (C14), 33.30 (C4'), 34.96 (C4), 35.41 (C11), 36.71 (C7), 37.67 (C9a), 38.12 (C9), 41.00 (C3b), 45.08 (C11a), 47.11 (C6), 49.47 (C5a), 52.11 (C3a), 51.95 (C20), 54.54 (C9b), 57.38 (C1'), 124.43 (C13), 127.07 (C10'_{ар}), 128.52 (C8'_{ар}, 9'_{ар}), 129.16 (C6'_{ар}, 7'_{ар}), 136.16 (C5'_{ар}), 147.71 (C12), 176.85 (C3), 177.03 (C1), 179.09 (C19), 196.05 (C2'). $C_{35}H_{44}BrNO_5$. Вычислено, %: C, 65.82; H, 6.94; Br, 12.51; N, 2.19. Найдено, %: C, 65.67; H, 6.87; Br, 12.59; N, 2.16.

Метил 2-(3'-бром-1'-изопропил-2'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто [2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (68)

Выход 82%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 111-113°C; ИК (CH_2Cl_2) ν cm^{-1} : 1704, 1701, 1459, 1382, 735. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.55 (с, 3H, H-17),

0.68 (д, 3H, $J = 6.6$, H-5'), 0.92 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 0.97 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 0.99 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.03 (д, 3H, $J = 6.6$, H-6'), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.42 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.46 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47- 1.53 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.53 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.63 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.75 ((м, 1H, H-5a), 1.76 (м, 1H, H_{ax}-7), 2.21 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.37 (м, 1H, H-4'), 2.49 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.51 (д, 1H, $J = 8.4$, H-3a), 2.90 (дд, 1H, $J = 8.4$, $J = 2.8$, H-11a), 3.12 (с, 1H, H-11), 3.60 (с, 2H, H-3'), 3.63 (с, 3H, H-20), 4.44 (д, 1H, $J = 7.3$, H-1'), 5.27 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.65 (C17), 16.61 (C18), 16.99 (C8), 19.50 (C5'), 19.70 (C15), 20.21 (C6'), 20.41 (C16), 21.69 (C5), 27.21 (C4'), 27.39 (C10), 31.46 (C3'), 32.36 (C14), 35.19 (C4), 35.09 (C11), 36.67 (C7), 37.70 (C9a), 38.08 (C9), 41.05 (C3b), 45.23 (C11a), 47.08 (C6), 49.45 (C5a), 51.96 (C3a), 51.72 (C20), 54.66 (C9b), 60.99 (C1'), 124.58 (C13), 147.58 (C12), 176.95 (C3), 177.87 (C1), 179.09 (C19), 195.69 (C2'). $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{BrNO}_5$. Вычислено, %: C, 63.04; H, 7.51; Br, 13.53; N, 2.37. Найдено, %: C, 63.22; H, 7.65; Br, 13.40; N, 2.31.

Метил 2-[3'-бром-1'-(5'-метокси-5'-оксоэтил)-2'-оксопропил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (69) Выход 85%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 107-109°C. ИК (CH_2Cl_2) ν cm^{-1} : 1734, 1716, 1689, 1440, 1386, 735. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.56 (с, 3H, H-17), 0.96 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.99 (д, 3H, $J = 6.6$, H-15), 1.01 (д, 3H, $J = 6.6$, H-16), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.23 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.44 (м, 1H, H-9b), 1.47 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.49-1.55 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.51 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.53 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.66 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.76 (м, 1H, H-5a), 2.17 (м, 1H, $J = 6.6$, H-14), 2.38 (м, 2H, H_a-4', H_b-4'), 2.53 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.55 (д, 1H, $J = 8.3$, H-3a), 2.90 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.8$, H-11a), 3.11 (м, 1H, H-11), 3.65 (с, 3H, H-20), 3.67 (с, 3H, H-6'), 3.73 (с, 2H, H-3'), 5.16 (м, 1H, H-1'), 5.42 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.66 (C17), 16.68 (C18), 16.91 (C8), 19.30 (C15), 20.51 (C16), 21.60 (C5), 27.28 (C10), 30.50 (C3'), 32.20 (C4'), 32.40 (C14), 35.00 (C4), 35.32 (C11), 36.65 (C7), 37.67 (C9a), 37.97 (C9), 41.00 (C3b), 45.08 (C11a), 47.01 (C6), 49.40 (C5a), 51.92 (C20), 52.12

(C3a), 50.89 (C6'), 52.22 (C1'), 54.39 (C9b), 124.31 (C13), 147.18 (C12), 176.18 (C3), 170.09 (C5'), 177.31 (C1), 179.05 (C19), 195.17 (C2'). $C_{31}H_{42}BrNO_7$. Вычислено, %: C, 60.00; H, 6.82; Br, 12.88; N, 2.26. Найдено, %: C, 60.11; H, 6.73; Br, 12.67; N, 2.26.

Метил 2-(1'-бромацетил-6'-метокси-6'-оксобутил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3- диоксогексадекагидро-3b,11-этенонafto[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (70)

Выход 88%, порошкообразное вещество белого цвета. Т.пл. 85-86°C; ИК (CH_2Cl_2) ν cm^{-1} : 1738, 1722, 1695, 1436, 1385, 735. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.56 (с, 3H, H-17), 0.93 (м, 1H, H_{ax} -9), 0.97 (д, 3H, $J = 6.7$, H-15), 1.00 (д, 3H, $J = 6.7$, H-16), 1.12 (с, 3H, H-18), 1.17 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.22 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.39 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.43-1.51 (м, 2H, H_{gem} -8), 1.45 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.48 (м, 1H, H-9b), 1.52 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.65 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.68 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.71 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.74 (дд, 1H, $J = 12.6$, $J = 1.9$, H-5a), 2.06 (м, 1H, H-4'), 2.20 (м, 1H, $J = 6.7$, H-14), 2.23 (м, 2H, H-5'), 2.36 (м, 1H, H-4'), 2.39 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.51 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.91 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.11 (с, 1H, H-11), 3.62 (с, 3H, H-7'), 3.64 (с, 3H, H-20), 3.76 (с, 2H, H-3'), 4.78 (т, 1H, $J = 9.2$, H-1'), 5.43 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.73 (C17), 16.67 (C18), 16.95 (C8), 19.22 (C15), 20.40 (C16), 21.66 (C5), 22.58 (C4'), 27.13 (C10), 30.15 (C5'), 30.82 (C3'), 32.34 (C14), 34.98 (C4), 35.16 (C11), 36.63 (C7), 37.68 (C9a), 38.02 (C9), 41.03 (C3b), 45.36 (C11a), 47.06 (C6), 49.43 (C5a), 51.74 (C7'), 51.94 (C20), 52.25 (C3a), 54.77 (C9b), 55.37 (C1'), 124.27 (C13), 147.25 (C12), 172.59 (C6'), 176.57 (C3), 177.81 (C1), 179.07 (C19), 195.91 (C2'). $C_{32}H_{44}BrNO_7$. Вычислено, %: C, 60.56; H, 6.99; Br, 12.59; N, 2.21. Найдено, %: C, 60.50; H, 6.74; Br, 12.67; N, 2.31.

Метил 12-изопропил-6,9а-диметил-2-[1'-метил-3'-(метилтио)-2'-оксопропил]-1,3-диоксогексадекагидро -3b,11-этенонafto[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (71). К раствору 1 ммоль бромкетона в 10 мл сухого ацетона при перемешивании прибавляли 3 ммоль диметилсульфида и смесь оставляли стоять в течение 12 ч. Растворитель отгоняли, продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир\этилацетат, 3\1). Выход 71%, прозрачное маслообразное вещество. ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2965, 2930, 1754, 1714, 1701. ЯМР 1H

(CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.56 (с, 3H, H-17), 0.93-0.98 (м, 6H, H-15,16), 0.91 и 1.41 (м, 2H, H_{гем}-9), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.19 и 1.45 (м, 2H, H_{гем}-5), 1.23 и 1.61 (м, 2H, H_{гем}-10), 1.32 (д, 3H, $J = 7.1$, H-21), 1.38 (м, 1H, C-9b), 1.48 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.64 и 2.48 (м, 2H, H_{гем}-4), 1.52 и 1.69 (м, 2H, H_{гем}-7), 1.74 (м, 1H, H-5a), 1.99 (с, 3H, H-22), 2.15 (м, 1H, H-14), 2.69 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.85 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 3.2$, H-11a), 3.05 (м, 1H, H-11), 3.09 (с, 1H, H-3'), 3.62 (с, 3H, H-20), 4.82 (д, 2H, $J = 7.1$, H-1'), 5.39 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.64 (C21), 15.49 (C22), 15.63 (C17), 16.63 (C18), 16.93 (C8), 19.47 (C15), 20.49 (C16), 21.63 (C5), 27.29 (C10), 32.40 (C14), 35.03 (C4), 35.53 (C11), 36.61 (C7), 37.63 (C9a), 38.02 (C9), 38.89 (C3'), 40.92 (C3b), 45.12 (C11a), 47.03 (C6), 49.41 (C5a), 51.85 (C20), 52.10 (C1'), 52.27 (C3a), 54.26 (C9b), 124.17 (C13), 147.02 (C12), 176.50 (C1), 177.44 (C3), 179.02 (C19), 199.6 (C2'). C₃₁H₄₅NO₄S. Масс-спектр: m/z 528 [MH]⁺. Вычислено M 527. Найдено %: C 70.3; H 8.38; N 2.58; S 6.21. Вычислено, %: C 70.55; H 8.59; N 2.65; S 6.08.

Метил 12-изопропил-6,9а-диметил-2-(1'-метил-2'-оксопропил)-1,3-диоксогексадекагидро -3b,11-этеннафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоксилат (72). К раствору 1 ммоль бромкетона в 10 мл сухого бензола при перемешивании одновременно прибавили 1.1 ммоль трифенилфосфина, растворенного в 3 мл бензола. Реакционную массу перемешивали 3 ч, затем кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, охладили до комнатной температуры, затем оставляли на 48 ч, растворитель отгоняли и смесь хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир\этилацетат, 3\1). Выход 64%, маслообразный продукт белого цвета. ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2953, 2869, 2854, 1734, 1715, 1700. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.96-1.01 (м, 6H, H-15,16), 0.94 и 1.44 (м, 2H, H_{гем}-9), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.21 и 1.46 (м, 2H, H_{гем}-5), 1.26 и 1.72 (м, 2H, H_{гем}-10), 1.36 (д, 3H, $J = 7.1$, H-21), 1.41 (м, 1H, C-9b), 1.51 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.66 и 2.46 (м, 2H, H_{гем}-4), 1.56 и 1.72 (м, 2H, H_{гем}-7), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.05 (с, 3H, H-3'), 2.19 (м, 1H, H-14), 2.51 (д, 1H, $J = 8.2$, H-3a), 2.88 (дд, 1H, $J = 8.2$, $J = 3.0$, H-11a), 3.11 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.43 (д, 1H, $J = 7.0$, H-1'), 5.43 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.72

(C21), 15.69 (C17), 16.74 (C18), 17.03 (C8), 19.63 (C15), 20.58 (C16), 21.74 (C5), 26.25 (C3'), 27.40 (C10), 32.51 (C14), 35.21 (C4), 35.45 (C11), 36.70 (C7), 37.72 (C9a), 38.10 (C9), 40.98 (C3b), 45.05 (C11a), 47.12 (C6), 49.50 (C5a), 51.96 (C20), 52.28 (C3a), 54.42 (C9b), 54.72 (C1'), 124.31 (C13), 147.01 (C12), 176.39 (C1), 177.66 (C3), 179.14 (C19), 202.44 (C2'). $C_{29}H_{41}NO_5$. Масс-спектр: m/z 484 $[MH]^+$. Вычислено M 483. Найдено %: C 72.03; H 8.5; N 2.87. Вычислено, %: C 72.02; H 8.54; N 2.90.

Экспериментальная часть к разделу 2.5

Реакция Бингеля бром- или хлорметилкетон с фуллереном C_{60} : Фуллерен C_{60} , 0.1 г (0.138 ммоль), растворяли в 35 мл толуола, и смесь 0.138 ммоль бром- или хлорметилкетон и 0.021 мл (0.138 ммоль) диазабицикло [4.2.0] ундец-7-ен (DBU) перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Смесь фильтровали, фильтрат промывали 5% водным раствором HCl и органическую фазу отделяли, сушили над $MgSO_4$ и выпаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле, толуол использовали для выделения остатка фуллерена, продукт выделяли элюентом петролейный эфир-EtOAc, 8: 2.

Метил 2-{2'[1^f,2^f-метанофуллерен-3'-ил]-2'-оксоэтил}-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (73) Выход 75%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. $>350^\circ C$; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 2890, 1726, 1697, 1464, 1374, 1243, 1175, 740. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.62 (с, 3H, H-17), 0.99 (м, 1H, H_{ax} -9), 1.02 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.03 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.17 (с, 3H, H-18), 1.23 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.29 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.43 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.47 (м, 1H, H-9b), 1.51- 1.60 (м, 2H, H_{gem} -8), 1.53 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.58 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.72 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.73 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.78 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.82 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.28 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.57 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.66 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 3.10 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.14 (м, 1H, H-11), 3.68 (с, 3H, H-20), 4.82 (с, 1H, H_a -1'), 4.86 (с, 1H, H_b -1'), 4.93 (с, 1H, H-4'), 5.58 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.71 (C17), 16.78 (C18), 17.06 (C8), 20.14 (C15), 20.79 (C16), 21.77 (C5), 27.57

(C10), 32.81 (C14), 35.30 (C4), 35.60 (C11), 36.71 (C7), 37.75 (C9a), 38.12 (C9), 40.86 (C3b), 42.21 (C3'), 45.51 (C11a), 47.16 (C6), 47.73 (C1'), 49.51 (C5a), 52.81 (C3a), 52.03 (C20), 54.11 (C9b), 71.31 (C^{1f}, C^{2f}), 124.65 (C13), 136.64, 140.58, 140.66, 140.97, 141.12, 141.89, 142.03, 142.24, 142.34, 142.73, 142.95, 143.01, 143.33, 143.69, 143.97, 144.37, 144.52, 144.54, 144.63, 144.68, 144.69, 145.03, 145.18, 145.27, 145.43, 145.63, 145.68, 147.04 (C12), 147.96, 147.99, 176.69 (C3), 177.78 (C1), 179.20 (C19), 192.60 (C2'). C₈₉H₃₉NO₄. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1187 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1186.

Метил 2-{3'[1^f,2^f-метанофуллерен-4'-ил]-3'-оксопропил}-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогоксадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-

карбоксилат (74) Выход 88%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2880, 1721, 1695, 1464, 1377, 1243, 1187, 731. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ ppm, J /Hz): 0.61 (с, 3H, H-17), 0.99 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.01 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 1.06 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.20 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.28 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.43 (м, 1H, H-9b), 1.45 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.48 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.56 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.58-1.63 (м, 2H, H_{eq}-8, H_{ax}-8), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.75 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.78 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.26 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.51 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.56 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.88 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.12 (м, 1H, H-11), 3.34 (т, 2H, J = 7.4, H-2'), 3.68 (с, 3H, H-20), 3.92 (т, 2H, J = 7.4, H-1'), 4.92 (с, 1H, H-4'), 5.47 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.70 (C17), 16.78 (C18), 17.05 (C8), 20.27 (C15), 20.84 (C16), 21.77 (C5), 27.57 (C10), 32.25 (C1'), 32.80 (C14), 35.31 (C4), 35.75 (C11), 36.72 (C7), 37.73 (C9a), 38.13 (C9), 40.86 (C3b), 41.78 (C2'), 44.73 (C4'), 45.08 (C11a), 47.15 (C6), 49.53 (C5a), 52.44 (C3a), 52.02 (C20), 54.14 (C9b), 72.02 (C^{1f}, C^{2f}), 124.52 (C13), 136.30, 140.43, 140.92, 141.17, 141.95, 142.07, 142.24, 142.39, 142.75, 142.94, 142.96, 143.00, 143.11, 143.32, 143.68, 143.96, 144.37, 144.53, 144.55, 144.64, 144.65, 144.80, 145.02, 145.05, 145.14, 145.15, 145.25, 145.44, 145.46, 145.59, 147.13 (C12), 147.96, 147.99, 177.23 (C3), 178.41 (C1), 179.19 (C19), 198.71 (C3'). C₉₀H₄₁NO₄. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1201 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1200.

Метил 2-{4' [1^f, 2^f-метанофуллерен-5'-ил]-4'-оксобутил}-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (75) Выход 89%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2876, 1720, 1694, 1464, 1377, 1240, 1189, 1161, 727. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.99 (д, 3H J = 6.8, H-15), 1.02 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.19 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.43 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.57 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.58- 1.63 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.73 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.78 (м, 1H, H-5a), 2.07 (м, 2H, H-2'), 2.27 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.49 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.57 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.87 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.1 (м, 2H, H-3'), 3.11 (м, 1H, H-11), 3.58 (т, 2H, J = 7.2, H-1'), 3.69 (с, 3H, H-20), 4.97 (с, 1H, H-5'), 5.48 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.70 (C17), 16.77 (C18), 17.04 (C8), 20.14 (C15), 20.77 (C16), 21.76 (C5), 22.03 (C2'), 27.53 (C10), 32.78 (C14), 35.39 (C4), 35.63 (C11), 36.68 (C7), 37.38 (C1'), 37.72 (C9a), 38.12 (C9), 40.83 (C3b), 41.32 (C3'), 45.11 (C11a), 45.38 (C5'), 47.13 (C6), 49.53 (C5a), 52.35 (C3a), 52.02 (C20), 54.30 (C9b), 72.07 (C^{1f}, C^{2f}), 124.40 (C13), 136.32, 140.24, 140.89, 140.90, 141.10, 141.12, 141.99, 142.06, 142.22, 142.24, 142.43, 142.74, 142.94, 142.99, 143.11, 143.29, 143.66, 143.92, 143.95, 144.31, 144.48, 144.50, 144.57, 144.59, 144.64, 144.81, 145.00, 145.12, 145.15, 145.23, 145.49, 145.53, 146.04, 147.26 (C12), 148.16, 148.23, 177.74 (C3). 178.76 (C1). 179.18 (C19). 199.98 (C4'). C₉₁H₄₃NO₄. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1215 [MH⁺, 100]. Вычислено M 1214.

Метил 2-{5' [1^f, 2^f-метанофуллерен-6'-ил]-5'-оксопентил}-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (76) Выход 67%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2880, 1725, 1694, 1464, 1380, 1243, 1164, 741. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.99 (д, 3H, J = 6.7, H-15), 1.04 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.40 (м, 1H, H-9b), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.44 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.56-

1.61 (м, 2H, H_{геМ}-8), 1.62 (м, 2H, H-2'), 1.66 (м, 1H, H_{ах}-7), 1.70 (м, 1H, H_{ах}-4), 1.72 (м, 1H, H_{ах}-10), 1.74 (м, 1H, H-5a), 1.83 (м, 2H, H-3'), 2.21 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.44 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.52 (м, 1H, H_{еқ}-4), 2.81 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.17 (м, 2H, H-4'), 3.05 (м, 1H, H-11), 3.46 (т, 2H, $J = 7.0$, H-1'), 3.64 (с, 3H, H-20), 4.99 (с, 1H, H-6'), 5.41 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.54 (C17), 16.62 (C18), 16.88 (C8), 19.88 (C15), 20.43 (C16), 20.59 (C3'), 21.69 (C5), 26.98 (C2'), 27.40 (C10), 32.52 (C14), 35.18 (C4), 35.47 (C11), 36.54 (C7), 37.32 (C1'), 37.54 (C9a), 37.94 (C9), 40.61 (C3b), 43.23 (C4'), 44.84 (C11a), 45.13 (C6'), 46.95 (C6), 49.36 (C5a), 51.82 (C3a), 52.17 (C20), 54.06 (C9b), 71.87 (C^{1f}, C^{2f}), 124.24 (C13), 136.18, 140.11, 140.71, 140.93, 141.82, 141.88, 142.05, 142.23, 142.56, 142.76, 142.81, 142.94, 143.11, 143.49, 143.76, 143.92, 143.95, 144.12, 144.33, 144.40, 144.46, 144.64, 144.82, 144.95, 145.05, 145.31, 145.73, 145.83, 145.98, 146.83, 147.98 (C12), 177.36 (C3), 178.42 (C1), 178.98 (C19), 200.37 (C5'). C₉₂H₄₅NO₄. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1229 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1228.

Метил 2-{6'[1^f,2^f-метанофуллерен-7'-ил]-6'-оксогоксил}-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогоксадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоксилат (77) Выход 63%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 2875, 1720, 1690, 1462, 1376, 1239, 1160, 740. ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.93 (м, 1H, H_{ах}-9), 0.96 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.99 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.16 (с, 3H, H-18), 1.21 (м, 1H, H_{еқ}-5), 1.26 (м, 1H, H_{еқ}-10), 1.41 (м, 1H, H-9b), 1.43 (м, 1H, H_{еқ}-9), 1.45-1.54 (м, 2H, H_{геМ}-8), 1.48 (м, 2H, H-3'), 1.49 (м, 1H, H_{ах}-5), 1.52 (м, 1H, H_{еқ}-7), 1.57 (м, 2H, H-2'), 1.66 (м, 1H, H_{ах}-10), 1.69 (м, 1H, H_{ах}-4), 1.71 (м, 1H, H_{ах}-7), 1.79 (м, 1H, 1.9, H-5a), 1.91 (м, 2H, H-4'), 2.21 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.46 (д, 1H, $J = 8.0$, H-3a), 2.53 (м, 1H, H_{еқ}-4), 2.81 (дд, 1H, $J = 8.0$, $J = 2.8$, H-11a), 3.08 (м, 1H, H-11), 3.15 (т, 2H, $J = 7.1$, H-5'), 3.41 (т, 2H, $J = 7.2$, H-1'), 3.68 (с, 3H, H-20), 5.01 (с, 1H, H-7'), 5.41 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.69 (C17), 16.78 (C18), 17.05 (C8), 20.00 (C15), 20.75 (C16), 21.82 (C5), 22.99 (C4'), 26.32 (C3'), 27.58 (C2'), 27.59 (C10), 32.69 (C14), 35.35 (C4), 35.65 (C11), 36.41 (C1'), 36.71 (C7),

37.70 (C9a), 38.11 (C9), 40.74 (C3b), 44.10 (C5'), 44.97 (C11a), 45.32 (C7'), 47.14 (C6), 49.52 (C5a), 52.35 (C3a), 52.00 (C20), 54.21 (C9b), 72.03 (C^{1f}, C^{2f}), 124.36 (C13), 136.35, 140.27, 140.91, 141.99, 142.06, 142.23, 142.74, 142.94, 142.99, 143.12, 143.29, 143.66, 143.94, 144.32, 144.50, 144.56, 144.59, 144.63, 144.65, 144.83, 145.01, 145.10, 145.13, 145.23, 145.46, 145.90, 146.98 (C12), 148.50, 177.51 (C3), 178.65 (C1), 179.20 (C19), 200.90 (C6'). C₉₃H₄₇NO₄. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1243 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1242.

Метил 2-(1'-метил-2'-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-циклопропано[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (78) Выход 56%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1727, 1704, 1463, 1378, 729, 527. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.61 (с, 3H, H-17), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.04 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 1.06 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.28 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.42 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.45- 1.58 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.46 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.49 (м, 1H, H-9b), 1.56 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.62 (д, 3H, J = 6.9, H-4'), 1.71 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.76 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.77 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.81 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.32 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.57 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.65 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 3.05 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.21 (с, 1H, H-11), 3.67 (с, 3H, H-20), 4.81 (с, 1H, H-3'), 5.12 (м, 1H, H-1'), 5.55 (с, 1H, H-13). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 13.96 (C4'), 15.70 (C17), 16.76 (C18), 17.01 (C8), 20.18 (C15), 20.81 (C16), 21.54 (C5), 27.36 (C10), 32.85 (C14), 35.23 (C4), 35.56 (C11), 36.71 (C7), 37.76 (C9a), 38.06 (C9), 41.23 (C3b), 41.58 (C3'), 45.33 (C11a), 47.06 (C6), 49.40 (C5a), 52.52 (C3a), 52.04 (C20), 54.15 (C9b), 54.46 (C1'), 71.43 (C^{1f}, C^{2f}), 124.45 (C13), 136.32, 136.48, 140.63, 140.71, 140.84, 140.88, 141.00, 141.10, 141.13, 141.16, 141.18, 141.88, 141.95, 142.19, 142.27, 142.69, 142.86, 142.90, 143.07, 143.33, 143.38, 143.63, 143.94, 144.34, 144.41, 144.56, 144.62, 144.64, 144.77, 144.96, 145.00, 145.05, 145.12, 145.23, 145.25, 145.34, 145.39, 145.66, 145.71, 147.14 (C12), 176.50 (C3), 177.79 (C1), 179.10 (C19), 196.43 (C2'). C₈₉H₃₉NO₅. Вычислено, %: C, 88.91; H, 3.27; N, 1.17. Найдено, %: C, 88.88; H, 3.24; N, 1.17.

Метил 2-(1'-бензил-2'-оксоэтил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-циклопропано[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (79) Выход 52%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1725, 1705, 1464, 1378, 728, 527. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.98 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 1.02 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.14 (с, 3H, H-18), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.28 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41- 1.52 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.49 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.52 (м, 1H, H-9b), 1.53 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.57 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.69 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.72 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.79 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.25 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.55 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.67 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 3.11 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.18 (с, 1H, H-11), 3.45 (дд, 2H, J = 7.6, J = 2.6, H-4'), 3.66 (с, 3H, H-20), 4.83 (с, 1H, H-3'), 5.45 (т, 1H, J = 7.6, H-1'), 5.51 (т, 1H, H-13), 7.25-7.35 (м, 5H, H-6'-10'). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.76 (C17), 16.75 (C18), 17.02 (C8), 20.32 (C15), 20.74 (C16), 21.71 (C5), 27.38 (C10), 32.74 (C14), 33.60 (C4'), 35.09 (C4), 35.81 (C11), 36.70 (C7), 37.71 (C9a), 38.13 (C9), 41.01 (C3b), 43.01 (C3'), 45.42 (C11a), 47.13 (C6), 49.47 (C5a), 52.21 (C3a), 52.03 (C20), 54.59 (C9b), 60.66 (C1'), 71.56 (C1f, C2f), 124.59 (C13), 127.26 (C10'), 128.89 (C8',9'), 129.24 (C6',7'), 136.37 (C5'), 136.51, 139.99, 140.16, 140.96, 141.04, 141.17, 142.06, 142.27, 142.73, 142.90, 142.93, 142.94, 143.01, 143.09, 143.33, 143.64, 143.94, 143.97, 144.39, 144.47, 144.63, 144.66, 144.68, 144.79, 144.76, 145.03, 145.09, 145.15, 145.26, 145.32, 145.44, 145.47, 145.96, 147.25 (C12), 147.65, 147.70, 147.90, 176.87 (C3), 178.02 (C1), 179.18 (C19), 194.61 (C2'). C₉₅H₄₃NO₅. Вычислено, %: C, 89.26; H, 3.39; N, 1.10. Найдено, %: C, 89.35; H, 3.30; N, 1.13.

Метил 2-(1'-карбонил-4'-метилпропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-циклопропано[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (80) Выход 69%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1727, 1707, 1462, 1377, 727, 528. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.92 (д, 3H, J = 6.7 Hz, H-6'), 0.96 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.05 (д, 3H, J = 6.9, H-15), 1.07 (д, 3H, J =

6.9, H-16), 1.13 (с, 3H, H-18), 1.16 (д, 3H, $J = 6.7$, H-5'), 1.18 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.26 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.46- 1.54 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.47 (м, 1H, H-9b), 1.52 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.55 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.75 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.77 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.81 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.34 (м, 1H, $J = 6.9$, H-14), 2.55 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.72 (д, 1H, $J = 8.4$, H-3a), 2.82 (м, 1H, $J = 6.7$, H-4'), 3.09 (дд, 1H, $J = 8.4$, $J = 2.9$, H-11a), 3.24 (с, 1H, H-11), 3.65 (с, 3H, H-20), 4.74 (с, 1H, H-3'), 4.82 (м, 1H, H-1'), 5.53 (с, 1H, H-13). ЯМР ^{13}C (CDCl₃, δ м.д.): 15.83 (C17), 16.75 (C18), 16.99 (C8), 19.06 (C6'), 20.14 (C15), 20.72 (C16), 21.51 (C5), 21.67 (C5'), 27.32 (C10), 27.90 (C4'), 32.80 (C14), 34.94 (C11), 35.13 (C4), 36.68 (C7), 37.75 (C9a), 38.08 (C9), 41.20 (C3b), 42.37 (C3'), 45.55 (C11a), 47.07 (C6), 49.39 (C5a), 52.28 (C3a), 52.03 (C20), 54.86 (C9b), 65.05 (C1'), 71.56 (C1f, C2f), 124.85 (C13), 140.10, 140.78, 140.86, 141.17, 141.27, 141.83, 142.03, 142.17, 142.26, 142.62, 142.85, 142.94, 143.06, 143.28, 143.58, 143.62, 143.93, 143.96, 144.05, 144.29, 144.41, 144.56, 144.61, 144.81, 144.94, 145.07, 145.10, 145.21, 145.26, 145.37, 145.40, 145.62, 145.64, 145.87, 147.58 (C12), 147.84, 147.94, 177.12 (C3), 178.22 (C1), 179.04 (C19), 195.60 (C2'). C₉₁H₄₃NO₅. Вычислено, %: C, 88.84; H, 3.52; N, 1.14. Найдено, %: C, 88.90; H, 3.42; N, 1.12.

Метил 2-(1'-карбонил-5'-метокси-5'-оксопропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-циклопропано[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилат (81) Выход 61%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1729, 1727, 1705, 1463, 1378, 728, 527. ЯМР ^1H (CDCl₃, δ м.д., J/Hz): 0.60 (с, 3H, H-17), 0.96 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.06 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.07 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.27 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.30 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.42 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.44- 1.58 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.47 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.49 (м, 1H, H-9b), 1.56 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.74 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.76 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.77 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.82 (м, 1H, 1.9, H-5a), 2.32 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.55 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.59 (д, 1H, $J = 7.7$, H_a-4'), 2.72 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 3.07 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.22 (с, 1H, H-11), 3.44 (д, 1H, $J = 7.7$, H_b-4'), 3.68 (с, 3H, H-20); 3.77 (с, 3H, H-6'); 4.75 (с, 1H, H-3'); 5.53 (с, 1H, H-13); 5.54 (т, 1H, $J = 7.7$,

Н-1'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.82 (C17), 16.76 (C18), 17.00 (C8), 20.39 (C15), 20.81 (C16), 21.50 (C5), 27.28 (C10), 32.87 (C14), 35.12 (C4), 35.27 (C11), 36.71 (C7), 37.72 (C9a), 38.06 (C9), 41.28 (C3b), 41.16 (C3'), 32,94 (C4'), 45.50 (C11a), 47.06 (C6), 49.39 (C5a), 52.45 (C3a), 52.06 (C20), 54.65 (C9b), 55.80 (C1'), 52,35 (C6'), 71.14 (C 1f , C 2f), 124.63 (C13), 136.43, 140.78, 140,83, 140.85, 141,14, 141.18, 141,22, 141.88, 141,99, 142.06, 142,08, 142.22, 142.27, 142.69, 142.88, 142,93, 143.01, 143.08, 143,37, 143.41, 143,63, 143.68, 143,98, 144.06, 144.37, 144,40, 144.57, 144.61, 144.67, 144.81, 144,95, 144,99, 145.13, 145.17, 145,26, 145.29, 145.36, 145.47, 145.60, 147.61 (C12), 170,40 (C5'), 176.35 (C3), 177.74 (C1), 179.10 (C19), 194.75 (C2').

. Вычислено, %: С, 86.72; Н, 3.28; N, 1.11. Найдено, %: С, 86.67; Н, 3.41; N, 1.11.

Метил 2-(1'-карбонил-6'-метокси-6'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-циклопропано[1 f ,2 f][60]фуллерен-6-карбоксилат (82) Выход 62%,

порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. $>350^\circ\text{C}$; ИК (в.м.) ν см $^{-1}$: 1728, 1727, 1704, 1464, 1378, 730, 527. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, Н-17), 0.95 (м, 1H, Н $_{ax}$ -9), 1.04 (д, 3H, $J = 6.7$, Н-15), 1.06 (д, 3H, $J = 6.7$, Н-16), 1.14 (с, 3H, Н-18), 1.16 (м, 1H, Н $_{eq}$ -5), 1.25 (м, 1H, Н $_{eq}$ -10), 1.41 (м, 1H, Н $_{eq}$ -9), 1.42- 1.57 (м, 2H, Н $_{gem}$ -8), 1.46 (м, 1H, Н $_{ax}$ -5), 1.52 (м, 1H, Н-9b), 1.55 (м, 1H, Н $_{eq}$ -7), 1.70 (м, 1H, Н $_{ax}$ -7), 1.75 (м, 1H, Н $_{ax}$ -10), 1.77 (м, 1H, Н $_{ax}$ -4), 1.79 (м, 1H, Н-5a), 2.24 (м, 1H, Н-4'), 2.33 (м, 1H, $J = 6.7$, Н-14), 2.45 (т, 2H, $J = 6,8$, Н-5'), 2.53 (м, 1H, Н $_{eq}$ -4), 2.70 (д, 1H, $J = 8.3$, Н-3a), 2.73 (м, 1H, Н-4'), 3.07 (дд, 1H, $J = 8.3$, $J = 2.9$, Н-11a), 3.22 (с, 1H, Н-11), 3.65 (с, 3H, Н-20), 3.70 (с, 3H, Н-7'), 4.78 (с, 1H, Н-3'), 5.11 (дд, 1H, $J = 8.6$, $J = 2.3$, Н-1'), 5.56 (с, 1H, Н-13). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.83 (C17), 16.78 (C18), 17.03 (C8), 20.32 (C15), 20.74 (C16), 21.54 (C5), 23.18 (C4'), 27.35 (C10), 30.21 (C5'), 32.83 (C14), 35.09 (C11), 35.16 (C4), 36.73 (C7), 37.70 (C9a), 38.11 (C9), 41.19 (C3b), 41.60 (C3'), 45.58 (C11a), 47.05 (C6), 49.44 (C5a), 51.92 (C7'), 52.06 (C20), 52.47 (C3a), 54.77 (C9b), 58.87 (C1'), 71.40 (C1 f , C2 f), 124.79 (C13), 136.32, 140.73, 140.83, 141,08, 141.18, 141.23, 141.84, 142.01, 142.18, 142.26, 142.63, 142.69, 142.90, 142.97, 143.06, 143.30, 143.63,

143.94, 144.05, 144.33, 144.41, 144.58, 144.63, 144.80, 144.96, 144.99, 145.11, 145.23, 145.32, 145.39, 145.58, 145.88, 147.59, 147.72, 147.84 (C12), 172.79 (C6'), 176.89 (C3), 178.03 (C1), 179.06 (C19), 195.60 (C2'). $C_{92}H_{43}NO_7$. Вычислено, %: C, 86.71; H, 3.40; N, 1.10. Найдено, %: C, 86.79; H, 3.50; N, 1.11.

Методика получения циклопентенофуллеренов 83-86:

Фуллерен C_{60} 0.14 ммоль (100 мг) предварительно (за 12 часов) растворяли в 35 мл толуола. Алленоаты 0.14 ммоль, растворенные при *rt* в 5 мл толуола, добавляли к фуллерену C_{60} . Затем вводили эквимольное количество PPh_3 и кипятили с обратным холодильником на магнитной мешалке (300 об/мин) в течение 12 часов. ТСХ полученной коричнево-красной реакционной массы выявила наличие непрореагировавшего фуллерена C_{60} (конверсия 80-83%) и основного продукта **83-86**. С помощью флэш хроматографии (толуол, затем этилацетат-петролейный эфир, 3/1) выделяли аддукт в индивидуальном виде.

1'-метилкарбонил-3'-([метил-12-изопропил-2,6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат]метил)-1'-циклопентено[4',5':1^f,2^f][60]фуллерен (83) Выход 46%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. $>350^{\circ}C$; ИК (в.м.) ν cm^{-1} : 1700, 1475, 1377, 1243, 722. ЯМР 1H ($CDCl_3$, δ м.д., J/Hz): 0.62 (с, 3H, H-17), 1.01 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.08 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 1.12 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 1.19 (с, 3H, H-18), 1.32 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.33 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.44 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.47- 1.53 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.49 (м, 1H, H-9b), 1.54 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.58 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.77 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.79 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.81 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.83 (м, 1H, H-5a), 2.43 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.53 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.61 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.96 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.21 (м, 1H, H-11), 3.69 (с, 3H, H-20), 3.93 (с, 3H, H-6'), 4.18 (м, 1H, H_a-1'), 4.35 (м, 1H, H_b-1'), 5.04 (м, 1H, H-2'), 5.56 (с, 1H, H-13), 7.41 (д, 1H, $J = 2.3$, H-3'). ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, δ м.д.): 15.81 (C17), 16.80 (C18), 1707 (C8), 20.06 (C15), 20.75 (C16), 21.80 (C5), 27.49 (C10), 32.73 (C14), 35.25 (C4), 35.61 (C11), 36.75 (C7), 37.78 (C9a), 38.15 (C9), 41.02 (C3b), 41.96 (C1'), 45.17

(C11a), 47.15 (C6), 49.52 (C5a), 52.03 (C6'), 52.37 (C3a), 52.21 (C20), 54.33 (C9b), 54.97 (C2'), 77.03 (C^{1f}), 72.17 (C^{2f}), 124.57 (C13), 134.32, 135.54, 136.55 (C3'), 139.30, 139.30, 139.35, 140.38, 141.57, 141.67, 141.82, 141.86, 141.89, 141.91, 142.96, 142.74, 143.06, 143.09, 144.52, 145.05 (C4'), 145.16, 145.39, 145.49, 145.59, 145.81, 145.83, 145.87, 145.97, 146.02, 146.11, 146.20, 146.24, 146.28, 146.34, 146.44, 147.24, 147.34 (C12), 147.55, 148.06, 150.43, 150.46, 150.73, 163.77 (C5'), 177.37 (C3), 178.51 (C1), 179.13 (C19). C₉₁H₄₂NO₆. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1243 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1242.

1'-метилкарбонил-3'-([метил-12-изопропил-2-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат]этил)-1'-циклопентено[4',5':1^f,2^f][60]фуллерен (84) Выход 52%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1771, 1489, 1377, 1155, 721. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.58 (с, 3H, H-17), 0.87 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.93 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 0.97 (м, 1H, H_{ax}-9), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.25 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.41 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.45 (м, 1H, H-9b), 1.47- 1.57 (м, 2H, H_{гем}-8), 1.50 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.53 (м, 1H, H_{eq}-7); 1.71 (м, 1H, H_{ax}-10); 1.72 (м, 1H, H_{ax}-7); 1.76 (м, 1H, H_{ax}-4); 1.79 (м, 1H, H-5a), 2.16 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.26 (м, 1H, H_a-2'), 2.34 (м, 1H, H_b-2'), 2.54 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.57 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.88 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.10 (м, 1H, H-11), 3.67 (с, 3H, H-20), 3.89 (м, 2H, H_a-1'), 3.95 (с, 3H, H-7'), 4.64 (м, 1H, H-3'), 5.40 (с, 1H, H-13), 7.91 (д, 1H, J = 2.4, H-4'). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.61 (C17), 16.71 (C18), 16.99 (C8), 20.04 (C15), 20.69 (C16), 21.73 (C5), 27.48 (C10), 32.62 (C14), 33.35 (C2'), 35.26 (C4), 35.66 (C11), 36.65 (C7), 36.89 (C1'), 37.65 (C9a), 38.05 (C9), 40.80 (C3b), 45.00 (C11a), 47.07 (C6), 49.44 (C5a), 52.29 (C7'), 52.39 (C3a), 51.95 (C20), 54.12 (C9b), 55.12 (C3'), 73.80 (C^{1f}), 77.25 (C^{2f}), 124.32 (C13), 134.09, 135.52, 135.59, 136.12 (C5'), 139.30, 139.72, 140.11, 141.49, 141.56, 141.63, 141.81, 141.86, 141.96, 142.13, 142.15, 142.35, 142.54, 142.59, 142.63, 142.65, 142.99, 143.01, 143.31, 144.38, 144.66, 144.76, 145.05, 145.21, 145.28, 145.40, 145.51, 145.82, 145.89, 145.91, 146.13, 146.17, 146.21, 146.31 (C4'), 147.13, 147.17, 147.30 (C12), 147.98,

148.12, 148.14, 163.94 (C6'), 177.34 (C3), 178.44 (C1), 179.14 (C19). C₉₂H₄₄NO₆. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1257 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1256.

1'-метилкарбонил-3'-([метил-12-изопропил-2-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат]пропил)-1'-циклопентено[4',5':1^f,2^f][60]фуллерен (85) Выход 50%, порошкообразное вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. >350°C; ИК (в.м.) ν см⁻¹: 1718, 1695, 1399, 1377, 1244, 1187, 902, 729. ЯМР ¹H (CDCl₃, δ м.д., J /Hz): 0.54 (с, 3H, H-17), 0.93 (м, 1H, H_{ax}-9), 0.95 (д, 3H, J = 6.8, H-15), 0.97 (д, 3H, J = 6.8, H-16), 1.11 (с, 3H, H-18), 1.24 (м, 1H, H_{eq}-5), 1.27 (м, 1H, H_{eq}-10), 1.37 (м, 1H, H_{eq}-9), 1.42 (м, 1H, H-9b), 1.43-1.50 (м, 2H, H_{gem}-8), 1.50 (м, 1H, H_{ax}-5), 1.52 (м, 1H, H_{eq}-7), 1.67 (м, 1H, H_{ax}-10), 1.70 (м, 1H, H_{ax}-7), 1.72 (м, 1H, H_a-2'), 1.74 (м, 1H, H_{ax}-4), 1.76 (м, 1H, H-5a), 1.80 (м, 1H, H_b-2'), 2.15 (м, 1H, H_a-3'), 2.20 (м, 1H, J = 6.8, H-14), 2.42 (м, 1H, H_b-3'), 2.44 (д, 1H, J = 8.1, H-3a), 2.47 (м, 1H, H_{eq}-4), 2.79 (дд, 1H, J = 8.1, J = 2.9, H-11a), 3.08 (м, 1H, H-11), 3.52 (м, 2H, H-1'), 3.65 (с, 3H, H-20), 3.91 (с, 3H, H-8'), 4.70 (м, 1H, H-4'), 5.39 (с, 1H, H-13), 7.77 (д, 1H, J = 2.3, H-5'). ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ м.д.): 15.73 (C17), 16.74 (C18), 17.01 (C8), 20.15 (C15), 20.76 (C16), 21.93 (C5), 26.51 (C2'), 26.90 (C3'), 27.41 (C10), 32.74 (C14), 35.22 (C4), 35.71 (C11), 36.65 (C7), 37.68 (C9a), 38.03 (C9), 38.94 (C1'), 40.81 (C3b), 44.98 (C11a), 47.08 (C6), 49.46 (C5a), 51.98 (C3a), 52.19 (C8'), 52.24 (C20), 54.20 (C9b), 56.70 (C4'), 74.13 (C^{1f}, C^{2f}), 124.57 (C13), 134.05, 135.58, 135.64, 136.18 (C6'), 139.29, 139.67, 140.13, 141.49, 141.57, 141.79, 141.86, 141.90, 142.14, 142.17, 142.36, 142.55, 142.60, 142.69, 143.02, 143.08, 144.36, 144.41, 144.78, 144.88, 145.01, 145.06, 145.13, 145.28, 145.42, 145.45, 145.79, 145.92, 146.14, 146.17, 146.24, 146.35 (C5'), 147.05, 147.30 (C12), 148.03, 148.08, 148.15, 163.98 (C7'), 177.31 (C3), 178.52 (C1), 179.14 (C19). C₉₃H₄₆NO₆. Масс-спектр (MALDI), m/z (I_{отн}, %): 1271 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1270.

1'-метилкарбонил-3'-([метил-12-изопропил-2-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-*e*]изоиндол-6-карбоксилат]бутил)-1'-циклопентено[4',5':1^f,2^f][60]фуллерен (86) Выход 41%, порошкообразное

вещество темно-коричневого цвета. Т.пл. $>350^{\circ}\text{C}$; ИК (в.м.) ν см^{-1} : 1722, 1478, 1377, 1242, 768. ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ м.д., J/Hz): 0.59 (с, 3H, H-17), 0.94 (д, 3H, $J = 6.8$, H-15), 0.98 (д, 3H, $J = 6.8$, H-16), 0.99 (м, 1H, H_{ax} -9), 1.15 (с, 3H, H-18), 1.22 (м, 1H, H_{eq} -5), 1.26 (м, 1H, H_{eq} -10), 1.42 (м, 1H, H-9b), 1.43-1.56 (м, 2H, H_{gem} -8), 1.44 (м, 1H, H_{eq} -9), 1.48 (м, 1H, H_{ax} -5), 1.55 (м, 1H, H_{eq} -7), 1.67 (м, 1H, H_a -2'), 1.73 (м, 1H, H_b -2'), 1.68 (м, 1H, H_{ax} -10), 1.72 (м, 1H, H_{ax} -4), 1.75 (м, 1H, H_{ax} -7), 1.78 (м, 1H, H-5a), 1.79 (м, 1H, H_a -3'), 1.88 (м, 1H, H_b -3'), 2.16 (м, 1H, H_a -4'), 2.21 (м, 1H, $J = 6.8$, H-14), 2.45 (д, 1H, $J = 8.1$, H-3a), 2.48 (м, 1H, H_b -4'), 2.55 (м, 1H, H_{eq} -4), 2.81 (дд, 1H, $J = 8.1$, $J = 2.9$, H-11a), 3.09 (м, 1H, H-11), 3.47 (м, 2H, H-1'), 3.67 (с, 3H, H-20), 3.95 (с, 3H, H-9'), 4.68 (м, 1H, H-5'), 5.43 (с, 1H, H-13), 7.81 (д, 1H, $J = 2.4$, H-6'). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 15.69 (C17), 16.78 (C18), 17.06 (C8), 20.04 (C15), 20.76 (C16), 21.83 (C5), 25.92 (C3'), 27.60 (C10), 28.16 (C2'), 32.72 (C14), 35.04 (C4'), 35.36 (C4), 35.67 (C11), 36.72 (C7), 37.73 (C9a), 38.10 (C1'), 38.15 (C9), 40.80 (C3b), 45.00 (C11a), 47.16 (C6), 49.52 (C5a), 52.20 (C9'), 52.36 (C3a), 51.99 (C20), 54.26 (C9b), 55.77 (C5'), 77.28 ($\text{C}^{1\text{f}}$), 74.23 ($\text{C}^{2\text{f}}$), 124.39 (C13), 133.98, 135.52, 135.68 (C7'), 135.99, 139.19, 139.32, 139.69, 140.18, 141.54, 141.60, 141.86, 141.89, 142.08, 142.16, 142.22, 142.39, 142.57, 142.63, 142.69, 143.04, 143.08, 144.37, 144.44, 144.48, 144.97, 145.07, 145.19, 145.30, 145.32, 145.43, 145.55, 145.89, 145.95, 146.07, 146.17, 146.24, 146.30, 147.22, 147.32 (C12), 147.71 (C6'), 148.02, 148.21, 150.74, 150.98, 152.76, 164.04 (C8'); 177.36 (C3); 178.57 (C1); 179.16 (C19). $\text{C}_{94}\text{H}_{48}\text{NO}_6$. Масс-спектр (MALDI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 1285 [MH^+ , 100]. Вычислено M 1284.

Экспериментальная часть к разделу 2.6

Общая методика окисления трифенилфосфина и диадамантилидена кислородом воздуха в присутствии фуллерена или его конъюгатов. Смесь 1.4 ммоль трифенилфосфина (или диадамантилидена) и 0.14 ммоль фуллерена C_{60} или его конъюгатов в 35 мл толуола перемешивали на магнитной мешалке в открытой стеклянной емкости при дневном свете (или под ксеноновой лампой на расстоянии

20 см от реактора) до полного исчезновения трифенилфосфина. За ходом реакции следили с использованием тонкослойной хроматографии на пластинках, вещества обнаруживали с помощью паров йода и САМ. Диадамантилиден оксиран выделили с помощью колоночной хроматографии (элюент CH_2Cl_2).

2-(Трицикло[3.3.1.1]дец-2-илиден)трицикло[3.3.1.1]декан 2,2'-эпоксид (88).

Бесцветные кристаллы, выход 0.25 г (62%), Т.пл. 182 °С. ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ м.д.): 27.22 (4 $\times$ CH), 31.71 (4 $\times$ CH), 35.16 (4 $\times$ CH₂), 36.83 (2 $\times$ CH₂), 37.41 (4 $\times$ CH₂), 73.66 (2 $\times$ CH₂). Найдено, %: С 84.39, Н 9.90. $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}$. Вычислено, %: С 84.45, Н 9.92, О 5.62.

Подготовка и кинетическое исследование образца раствора. Для идентификации фуллеренсодержащих соединений методом ВЭЖХ использовали метод обращенно-фазной хроматографии. Кинетические исследования проводили на жидкостном хроматографе SHIMADZU LC-20 Prominence (Япония) со спектрофотометрическим диодно-матричным детектором. Стандартный раствор исходных реагентов готовили путем растворения 0,035 ммоль C_{60} , 0,017 или 0,035 или 0,069 или 0,139 ммоль Cl-метилкетонов (0,017 или 0,035 или 0,069 или 0,139 ммоль Br-метилкетонов) и 0,035 ммоль ДБУ в 10 мл толуола. Через определенные промежутки времени аликвоты реакционной смеси переносили в отдельные закрытые колбы, затем ее промывали 5% -ным раствором HCl, сушили MgSO_4 , фильтровали с использованием микропористого фильтра 0,45 мкм и следовали в условиях хроматографии. Концентрации соединений оценивали на основе соотношений площадей пиков по сравнению со стандартными растворами. Для оценки воспроизводимости каждый эксперимент проводился дважды.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках диссертационной работы разработан эффективный метод синтеза иминов из канифольномалеинового аддукта, исходя из которых получена серия потенциально биологически активных гибридных соединений с фармакофорными функциональными группами, а именно: производные хлор-, бромметилкетонов, сульфида, алленоатов, адамантана, 1,2,3-триазола, фуллерена C₆₀. Метод позволяет повысить выход целевых продуктов, сократить время реакции и синтезировать малеопимаримины даже в случае малорастворимых аминов за счет диспергирования аддуктов под влиянием ультразвукового воздействия.

В рамках поставленными задачами диссертационной работы предложен межмолекулярный синтез 1,2,3-триазолов на основе алленоатов с дитерпеновым фрагментом.

Одновременно удалось окислить диадамантилиден до диадамантилиден оксирана кислородом в присутствии полученных конъюгатов фуллерена, проявляющих более эффективную сенсibiliзирующую способность в процессах окисления по сравнению с фуллереном.

Полученные в ходе исследования устойчивые функционализированные аллены с дитерпеновым остатком рассматриваются как перспективные строительные блоки в органическом синтезе для получения огромного количества новых структур посредством введения их в реакции циклоприсоединения, кросс-сочетания, циклоизомеризации и т.д. Выявленная высокая цитотоксическая активность алленоатов в отношении клеточных линий опухолевого происхождения делает их перспективными противораковыми агентами. Среди синтезированных метанофуллеренов найдено вещество, проявляющее ранозаживляющую активность на модели термического ожога у крыс.

Предложенные препаративные методики синтеза производных метил малеопимарата могут быть использованы в органическом синтезе при получении новых типов биологически активных дитерпеноидов.

ВЫВОДЫ

1. Разработан эффективный метод синтеза ранее не описанных и практически важных иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты при конденсации с аминокислотами и различными аминами в условиях ультразвукового воздействия в среде диметилсульфоксида, позволяющий повысить выходы продуктов и значительно сократить время проведения реакции.
2. Разработан способ получения производных метил малеопимарата с фармакофорным 1,2,3-триазольным кольцом взаимодействием метил-2-азидоацетата с алленоатами.
3. Впервые синтезированы дитерпеноиды, содержащие в структуре фармакофорный адамантический остаток и пептидную связь.
4. Впервые осуществлен синтез новых хлор- и бромметилкетонов с дитерпеновым фрагментом. Показано, что при обработке бромметилкетона диметилсульфидом происходит дезалкилирование образующейся сульфониевой соли до сульфида, а в реакции с трифенилфосфином бромметилкетон восстанавливается до кетона.
5. Впервые получены метанофуллерены C_{60} путем [2+1]-циклоприсоединения хлор- и бромметилкетонов к фуллерену и циклопентенофуллерены C_{60} в условиях фосфин-катализируемого [3+2]-циклоприсоединения алленоатов к фуллереновой сфере. Показано, что хлорметилкетоны являются более выгодными циклопропанирующими агентами по сравнению с бромметилкетонами.
6. Обнаружена более эффективная сенсibiliзирующая способность процесса окисления кислородом дитерпеновых конъюгатов фуллерена по сравнению с фуллереном. Установлено, что облучение ксеноновой лампой с блоком розжига на 35 W существенно сокращает время протекания процесса.
7. В экспериментах, проводимых *in vitro*, обнаружена выраженная цитотоксическая активность производных метил малеопимарата с остатком фенилгидразина и алленового фрагмента в отношении клеточных линий опухолевого происхождения

(Jurkat IC₅₀ < 2 мкМ). Также выявлена ранозаживляющая активность метил 2-(1'-карбонил-6'-метокси-6'-оксопропил)-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонфто[2,1-е]изоиндол-циклопропано[1^f,2^f][60]фуллерен-6-карбоксилата (**82**).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Zalkov, L.H. Oxidation of maleopimaric acid with alkaline permanganate / L.H. Zalkov, R.A. Ford, J.P. Kutney // J. Org. Chem. – 1962. – V. 27. – № 10. – P. 3535-3537.
2. Зандерман, В. Природные смолы, скипидары, талловое масло (химия и технология) / В. Зандерман. – М.: Лесная промышленность, 1964. – 576 с.
3. Ling, C. Influence of Reactive Diluents on UV Curing Acrylic Epoxidized Soybean Oil System / C. Ling, T. Gongye // Paint & Coating Indust. – 2006. – V.35(2). – P. 12-15.
4. Tretyakova, E. V. Synthesis and anticancer activity of quinopimaric and maleopimaric acids' derivatives / E. V. Tretyakova, I. E. Smirnova, O. B. Kazakova, G. A. Tolstikov // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 6481.
5. Haslinger, E. Synthetic transformation of abietic acid I. Addition of dienophiles / E. Haslinger, D. Hofner // Monatsh. Chem. – 1998. – V. 129. – P. 297-308.
6. Hofner, D. Synthetic transformation of abietic acid II. Oxidation of diene adducts / D. Hofner, E. Haslinger // Monatsh. Chem. – 1998. – V. 129. – P. 393-407.
7. Толстиков, А.Г. Производные левопимаровой кислоты в синтезе хиральных фосфорорганических лигандов декагидрофенантренового ряда / А.Г. Толстиков, Н.Н. Карпышев, О.В. Толстикова // Журнал органической химии. – 2001. – Т. 37. – №8. – С. 1193-1207.
8. Пентегова, В.А. Терпеноиды хвойных растений / В.А. Пентегова, Ж.В. Дубовенко, В.А. Ралдугин, Э.Н. Шмидт. – Новосибирск: Наука, 1987. – 96с.
9. Племенков, В.В. К вопросу о нативном содержании смоляных кислот в живицах хвойных / В.В. Племенков, С.А. Апполонова, Д.А. Кирлица // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2004. – Т.5. №1. – С.30-32.
10. Медянцева, В.Е. Хромато-масс-спектрометрическое определение метиловых эфиров смоляных кислот талловой канифоли на капиллярной колонке / В.Е. Медянцева, В.М. Фомин // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. Серия: Химия. – 2004. – №1. – С.37-42.

11. Foster, D. O. Qualitative and quantitative analysis of diterpene resin acids by glass capillary gas-liquid chromatography / D. O. Foster, D. F. Zinkel // J. Chromatogr. – 1982. – V. 248. – №1. – P.89-98.
12. Voss, R. H. An improved solvent-extraction based procedure for the gas chromatographic analysis of resin and fatty acids in pulp mill effluents / R. H. Voss, A. Rapsomatiotis // J. Chromatogr. – 1985. – V. 346. – P.205-214.
13. Gref, R. Gas chromatographic analysis of underivatized resin acids / R. Gref // J. Chromatogr. – 1988. – V. 448. – №3. – P.428-432.
14. Lee, H. Gas chromatographic and mass spectrometric determination of some resin and fatty acids in pulpmill effluents as their pentafluorobenzyl ester derivatives / H. Lee, Th. E. Peart, J. M. Carron // J. Chromatogr. – 1990. – V. 498. – №2. – P.367-379.
15. Lee, H. Determination of resin and fatty acids in sediments near pulp mill locations / H. Lee, Th. E. Peart // J. Chromatogr. – 1991. – V. 547. – №1-2. – P.315-323.
16. Piotrowska, H. Mass spectrometric determination of resin acids from tall oil / H. Piotrowska, J. Glomacki. – 19th Eur. Congr. Mol. Spectrosc.: Abstr. lect. and poster contrib. – Dresden, 1989. – P.296.
17. Косюкова, Л. В. Метод определения жирных и смоляных кислот в природных смолах, талловом масле и продуктах их переработки / Л. В. Косюкова, В. С. Дунаев // Химия древесины. – 1983. – N 4. – С. 101-105.
18. Stufka-Olczyk, J. Determination of fatty and resin acids in waste water after biological treatment using capillary gas chromatography / J. Stufka-Olczyk, B. Pszonka // Chem. anal. – 1992. – V. 37. – №3. – P.307-312.
19. Масленников, А. С. Способ определения смоляных кислот в талловых продуктах / А. С. Масленников. – Гидролиз. и лесохим. пром-сть. – 1983. – №1. – С. 19-20.
20. Комшилов, Н.Ф. Канифоль, ее состав и строение смоляных кислот / Н.Ф. Комшилов. – М.: Наука, 1965. – 260 с.
21. Ключев, А. Ю. Исследование состава терпеноидномалеиновых аддуктов / А. Ю. Ключев, Е. Д. Скаковский, Н. Г. Козлов, Н. Р. Прокопчук, Н. Д. Горшарик и др. //

Труды БГТУ. Химия, технология органических веществ и биотехнология. – 2015. – № 4. – С.154-164.

22. Перцовский, А. Л. Определение смоляных кислот в воде и воздухе газохроматографическим методом / А. Л. Перцовский, В. К. Капуцкая // 15 Менделеев. съезд по общ. и прикл. химии. Минск. – 1993. – Т. 3. – С. 33-34.

23. Simonsen, J. The terpenes / J. Simonsen, D.H.R. Barton. – Cambridge: University Press, 1952. – V.3. – 579 p.

24. Loeblich, V. M. Thermal isomerization of levopimaric acid / V. M. Loeblich, D. E. Baldwin, R. T. O'Connor, R. V. Lawrence // J. Am. Chem. Soc. –1955. – V. 77(23). – P. 6311–6313.

25. Baldwin, D. E. Acid isomerization of levopimaric acid / D. E. Baldwin, V. M. Loeblich, R. V. Lawrence // J. Am. Chem. Soc. – 1956. – V. 78(9). – P. 2015-2017.

26. Enoki A. Isomerization and autoxidation of resin acids // Wood research. – 1976. – V. – №59. – P. 49-57.

27. Portugal, I. Isomerization of resin acids during pine oleoresin distillation / I. Portugal, J. Vital, L.S. Lobo // Chemical Engineering Science. – 1996. – V. 51(11). –P. 2577-2582.

28. Скаковский, Е.Д. Термическая изомеризация левопимаровой кислоты, изученная методом ЯМР / Е.Д. Скаковский, Л.Ю. Тычинская, О.А. Гайдукевич, А.Ю. Клюев, Н.Г. Козлов, А.В. Барановский, С.В. Рыков // Структура и динамика молекулярных систем. – 2007. – Т. 1. – С. 545-548.

29. Скаковский, Е. Д. Зависимость состава бальзамов живицы сосны обыкновенной (*pinus silvestris* L.) от экологических условий / Е. Д. Скаковский, Л. Ю. Тычинская, О. А. Гайдукевич, Н. Г. Козлов, А. Клюев и др. // Вестник РУДН. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2008. – № 3. – С. 5-11.

30. Бардышев, Н.Н. Получение и изучение свойств ангидрида абиетиновой кислоты / Н.Н. Бардышев, О.Д. Стрижаков // Докл. АН БССР. – 1968. – Т. 12. – № 4. – С. 344-347.

31. Комшилов, Н.Ф. Состав канифоли и строение смоляных кислот сосны и ели / Н.Ф. Комшилов. – М.: Ленинград: Изд. АН СССР, 1955. – 398 с.
32. Гордон, Л.В. Технология и оборудование лесохимических производств / Л.В. Гордон, С.О. Скворцов, В.И. Лисов. – М.: Лесная пром-ть, 1988. – 360 с.
33. Галин, Ф.З. Синтез и превращения диеновых аддуктов смоляных кислот / Ф. З. Галин, О. Б. Флехтер, Е. В. Третьякова // Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения. – 2004. – Т.5. – №2. – С.1-21.
34. Бардышев, И. И. О количественном составе смоляных кислот, продуцируемых хвойными породами СССР / И. И. Бардышев, А. Н. Булгаков, А. Перцовский // Химия природ. соедин. – 1970. – №5. – С. 539-541.
35. Бардышев, И. И. Хроматографический анализ в химии древесины / И. И. Бардышев, А. Н. Булгаков. – Рига: Зинатне, 1975. – 101-111 с.
36. Шмидт, Э. Н. Дитерпеновые кислоты живиц некоторых видов хвойных / Э. Н. Шмидт, Н. К. Каштанова, Л. Н. Вольский, М. А. Чиркова, В. А. Пентегова // Изв. СО АН СССР. Сер.хим.наук. – 1970. – Т. 12. – №5. – С. 118-121.
37. Harris, G.C. Resin Acids. I. An improved method of isolation of resin acids; The isolation of a new abietic-type¹ acid, Neoabietic Acid / G.C. Harris, T.F. Sanderson // J. Am. Chem. Soc. – 1948. – V.70. – P. 680.
38. Арбузов, Б. А. О строении левопимаровой кислоты / Б. А. Арбузов // Доклады Академии Наук СССР. – 1941. – Т. 30. – №8. – С. 718-720.
39. Ayer, W.A. The stereochemistry of maleopimaric acid and the long range shielding effect of the olefinic bond / W.A. Ayer, C.E. McDonald, J.B. Stothers // Can. J. Chem. – 1963. – V. 41. – №5. – P. 1113-1126.
40. Ayer, W.A. The oxidation of methyl fumaropimarate with lead tetraacetate / W.A. Ayer, C.E. McDonald // Can. J. Chem. – 1965. – V. 43. – №5. – P. 1429-1440.
41. Патент Англии 1400481. Amide derivatives of maleopimaric acid / J.B.Taylor, P.J.Ramm, F. Fried; заявитель и патентообладатель ROUSSEL LAB Ltd. – № GB1241472A; заявл. 16.03.1972; опубл. 16.07.1975.

42. Патент США 4880803. Method of inducing immunostimulating activity / F. Delevallee, R. Deraedt J., Benzoni; заявитель и патентообладатель Roussel Uclaf. – №US07/103,919; заявл. 01.10.1987; опубл. 14.09.1989.
43. Патент США 3636215. Derivatives of maleopimaric acid, seful as nematocides / Shuller, W.H. / W.H. Shuller, C.J. Minor, S.S. Block, R.W. Lawrence; заявитель и патентообладатель US Department of Agriculture. – № US87892169A; заявл. 21.11.1969; опубл. 18.01.1972.
44. Свикле, Д.Я. Биологическая активность и токсичность производных малеопимаровой кислоты / Д.Я. Свикле, А.Я. Прикуле, Я.Я. Шустер, И.Я. Веселов // Хим.-фарм.журнал. – 1978. – 12(5). – Р. 70-73.
45. Чернышева, Т.В. Синтез и свойства полифункциональной модифицирующей добавки на основе малеопимаровой кислоты / Т.В. Чернышева, С.А. Ламоткин, А.И. Ламоткин // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. Навук. – 2008. – Т.3. – Р. 97-101.
46. Klyuev, A. Yu. Terpenoid maleic adducts and their derivatives: synthesis, properties and application / A. Yu. Klyuev, E. D. Skakovskiy, N. G. Kozlov, A. N. Pronevich, N. R. Prokopchuk, B. G. Udarov / Sbornik nauchnykh trudov [Proceedings]. – 2008. – N. 2. – P. 374–419.
47. Бей, М. П. Синтез и свойства *N-H*-алкилимидов малеопимаровой кислоты / М. П. Бей, А. П. Ювченко // Журнал общей химии. – 2010. – Т. 80(2). – С. 228-232.
48. Yu, J. Novel one-component positive-tone chemically amplified i-line molecular glass photoresists / J. Yu, N. Xu, Zh. Liu, L. Wang // ACS Appl. Mater. Interfaces. – 2012. – V. 4. – P. 2591-2596.
49. Zhang, L. High Recoverable Rosin-based Shape Memory Polyurethanes / L. Zhang, Y. Jiang, Zh. Xiong, X. Liu, H. Na, R. Zhang, J. Zhu // Mater. Chem. A. – 2013. – V. 1. – P. 3263-3267.
50. Huani, C. Atropisomerism of Methyl Maleopimaric N-Arylimides and Their Kinetics Analysis / C. Huani, Y. Manyi, Y. Guiyang, L. Yajin, Zh. Yongtao, W. Hengshan // Chemical journal of Chinese universities- Chinese – 2014. – Т. 35. – №. 4. – С. 839-846.

51. Патент Китая 102329309. Rosin epoxy resin and preparation method thereof / X. Liu, J. Zhu; заявитель и патентообладатель NINGBO INST MAT TECH & ENG CAS. – №CN2010102252795A; заявл. 12.07.2010; опубл. 25.01.2012.
52. Патент СССР 1157834. Способ получения имида малеопимаровой кислоты / Д. Я. Свикле, Р. А. Расиня, А. Я. Прикуле, Я. Г. Зандерсонс, А. И. Журиныш и др.; заявитель и патентообладатель Инст-т химии древесины АН ЛатвССР. – № SU3556146/04A; заявл. 10.01.1983; опубл. 15.07.1994.
53. Bei, M. P. Efficient synthesis of maleopimaric acid N-arylimides / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, N. V. Puchkova // Russ. J. Gen. Chem. – 2015. – V. 85. – N. 5. – P. 1034-1039.
54. Бей, М. П. Синтез новых амидов и имидов малеопимаровой кислоты / М. П. Бей, А. П. Ювченко // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2010. – № 1. – С. 74-78.
55. Yao, G. Synthesis and antitumor activity evaluation of maleopimaric acid N-aryl imide atropisomers / G. Yao, M. Ye, R. Huang, Y. Li, Y. Zhu, Y. Pan, Z.-X. Liao, H. Wang // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2013. – V. 23. – P. 6755-6758.
56. Liu, X. Rosin-derived imide-diacids as epoxy curing agents for enhanced performance / X. Liu, W. Xin, J. Zhang // Bioresource Technology. – 2010. – V. 101. – P. 2520-2524.
57. Бей М.П. Получение N-октадецилимида малеопимаровой кислоты / Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2006. – № 5. – С. 13–14.
58. Бей, М.П. Синтез, свойства и применение новых вторичных терпеноидных продуктов на основе канифоли / М.П. Бей // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2013. – № 4. – С. 68–74.
59. Бей, М.П. Синтез новых кислород- и азотсодержащих производных малеопимаровой кислоты / М.П. Бей, А.П. Ювченко // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC) [Электронный ресурс]: abstracts, Мисхор, Крым, 21–25 июня 2010 г. / МГУ, ChemBridge Corp ; редкол.: И.П. Белецкая [и др.]. – С. У-5. – Электронные дан. и прогр. (66,7 Мб). – Крым, 2010. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

60. Дикусар, Е.А. Синтез N-Н-алкилимидомалеопимаровых кислот, их аминовых и трифенилфосфиновых солей / Е.А. Дикусар, П.М. Бей и др. // Химия растит. сырья. – 2011. – №1. – С. 105-109.
61. Козлов, Н.Г. Длинноцепные сложные эфиры ванилина в реакции с СН-кислотами и 2-нафтиламином / Н.Г. Козлов, Л.И. Басалаева, Е.А. Дикусар // Химия природ. соедин-й. – 2004. – Т. 1. – С. 70-73.
62. Bei, M. P. Synthesis of aromatic azomethines by condensation of substituted benzaldehydes with 3-aminophenylene – N- imide of maleopimaric acid / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, E. A. Dikugar, V. I. Potkin // Russ. J. Gen. Chem. – 2011. – V. 81. – N. 7. – P. 562-565.
63. Dikugar, E. A. Synthesis of aromatic azomethines by condensation of substituted benzaldehydes with 4-aminophenylene – N-imide of maleopimaric acid / E. A. Dikugar, M. P. Bei, A. P. Yuvchenko, V. I. Potkin // Russ.J. Gen. Chem. – 2010. – V. 80. – N. 7. – P. 1320-1323.
64. Патент СССР 543252. Поизводные замещенных ими́дов малеопимаровой кислоты, проявляющие фунгицидную активность и способ их получения / Д. Я. Свикле, А. Я. Калниньш, Р. Я. Карклинь, А. Я. Прикуле Б. А. Пруссе; заявитель и патентообладатель Инст-т химии древесины АН ЛатвССР. – №SU2082550А; заявл. 13.12.1974; опубл. 25.06.1977.
65. Bei, M. P. Synthesis and reactivity of maleopimaric acid N-Aryl (aralkyl)imidoamides M.P. Bei, A.P. Yuvchenko, O.V. Sokol, N.V. Puchkova // Russ. J. Gen. Chem. – 2016. – V. 86. – No. 4. – P. 821-825.
66. Бей, М.П. Синтез *транс*-1,2-дикарбоновых кислот из моноамидов малеопимаровой кислоты / М.П. Бей, А.П. Ювченко // Весці НАН Беларусі. Сер. хім. навук. – 2010. – № 3. – С. 84–87.
67. Бей, М.П. Синтез терпеноидных *транс*-1,2-дикарбоновых кислот и их эфиров / М.П. Бей, А.П. Ювченко, С.А. Махнач // XXV Юбилейная Междунар. науч.-техн. конф. – Уфа. – 2011. – С. 74-75.

68. Koroleva, E. V. Synthesis of maleopimaric and citraconopimaric acids *n*-[3-(pyrimidin-2-yl)aryl]amides / E. V.Koroleva, K. N.Gusak, Zh. V.Ignatovich, A. L. Ermolinskaya, M. P. Bei, A. P. Yuvchenko // Russian J. of Organic Chem. – 2012. – V. 48 No. 8. – P. 1121-1125.
69. Kazakova, O. B. Synthesis and pharmacological activity of amides and the ozonolysis product of maleopimaric acid / O. B. Kazakova, E. V. Tret'yakova, O. S. Kukovinets, G. A. Tolstikov, T. I. Nazyrova, I. V. Chudov, A. F. Ismagilov // Russ. J. Bioorg. Chem. – 2010. – V. 36. – № 6. – P. 762-770.
70. Shuller, W.H. Some polyimide-amides from maleopimaric acid / W.H. Shuller, R.V. Lawrence, B.M. Culbertson // J.Polym.Sci. Part A-1: Polym.Chem. – 1967. – V.5(8). – P. 2204-2207.
71. Ray, S.S. Polymers from renewable resources. Structure property relation in polyamideimide from resin / S.S. Ray, A.K. Kundu, S. Maiti // J.Appl.Polym.Sci. – 1988. – V. 36(6). – P. 1283-1293.
72. Wang, J. Robust antimicrobial compounds and polymers derived from natural resin acids / J. Wang, Y. P. Chen, K. Yao, P. A. Wilbon, W. Zhang // Chem. Commun. – 2012– T. 48. – P. 916-918.
73. Патент США 0214950. Rosin-derived cationic compounds and polymers along with their methods of preparation / Ch. Tang, J. Wang, A. W. Decho, Y. P. Chen; заявитель и патентообладатель University of South Carolina. – №US13/396,877; заявл. 15.01.2012; опубл. 23.08.2012.
74. Liu, X. Synthesis, characterization and properties of poly(butylene succinate) modified with rosin maleopimaric acid anhydride / X. Liu, Ch. Li, D. Zhang, Y. Xiao, G. Guan // Polym Int. – 2006. – V. 55. – P.545-551.
75. Bei, M. P. Synthesis and properties of maleopimaric *N*-(*n*-alkyl)imides / M. P. Bei, A. P. Yuvchenko // Russian J. of General Chem. – 2010. – V. 80, No. 2. – P. 253-257.

76. Zhang, L. Highly recoverable rosin-based shape memory polyurethanes / L. Zhang, Y. Jiang, Zh. Xiong, X. Liu, H. Na, R. Zhang // *J. Mater. Chem. A*. – 2013. – V. 1. – P. 3263-3267.
77. Liu, X. High-performance biobased epoxy derived from rosin / X. Liu, J. Zhang // *Polym Int*. – 2010. – V. 59. – P. 607-609.
78. Si, H. Preparation and properties of maleopimaric acid-based polyesterpolyol dispersion for two-component waterborne polyurethane coating / H. Si, H. Liu, Sh. Shang, J. Song, Sh. Liao, D. Wang, Zh. Song // *Progr. Org. Coatings*. – 2016. – V. 90. – P. 309-316.
79. Патент Китая 102702525. Biological based long-carbon-chain semi-alicyclic polyamidoimide copolymer and synthetic method of copolymer / H. Zhu, Zh. Wang; заявитель и патентообладатель DONGGUAN SINOPLAST IND LTD. – №CN 201210208973; заявл. 21.06.2012; опубл. 03.10.2012.
80. Atta, A. M. Synthesis and characterization of tetra-functional epoxy resins from rosin / A. M. Atta, R. Mansour, M. I. Abdou A. M. , El-Sayed // *J. Polymer Research*. – 2005. – V. 12. – P. 127-138.
81. Ma, Q. Synthesis and properties of full bio-based thermosetting resins from rosin acid and soybean oil: the role of rosin acid derivatives / Q. Ma, X. Liu, R. Zhang, J. Zhu, Y. Jiang // *Green Chem*. – 2013. – V.15. – P. 1300-1310.
82. Yu, J. Novel one-component positive-tone chemically amplified i-line molecular glass photoresists / J. Yu, N. Xu, Zh. Liu, L. Wang // *ACS Appl. Mater. Interfaces*. – 2012. – V.4. – P. 2591-2596.
83. Yu, J. Novel ester acetal polymers and their application for positive-tone chemically amplified i-line photoresists / J. Yu, N. Xu, Q. Wei, L. Wang // *J. Mater. Chem. C*. – 2013. – V. 1. – P. 1160-1167.
84. Khlebnikova, T. B. Synthesis of new chiral phosphorous- and nitrogen-containing ligands from resin acids / T. B. Khlebnikova, N. N. Karpyshev, O. V. Tolstikova, A.G. Tolstikov // *Chirality*. – 2004. – V.16. – P.40-50.

85. Wang, L. The synthesis and properties of N-hydroxy Maleopimarimide sulfonate derivatives as PAG and inhibitor for deep UV photoresist / L. Wang, W. Wang, X. Guo // Proc. of SPIE. – 2004. – V. 5376. – P. 608-615.
86. Бей, М.П. Синтез, пленкообразующие и светочувствительные свойства аллиловых и пропаргиловых эфиров малеопимаровой и цитраконопимаровой кислот / М.П. Бей, В.А. Азарко, А.П. Ювченко // Ж. общ. хим. – 2010. – Т.80. – № 5. – С. 770-773.
87. Попова, Л.М. Этерификация малеопимарового аддукта α, α, ω – тригидроперфторалканоллами / Л.М. Попова, С.В. Вершилов, А.Ю. Селиванова // Химия растительного сырья. – 2014. – №1. – С. 73-76.
88. Ruzicka, L. Zur kenntnis der diterpene. Uber die lage der lavo-pimarsaure / L. Ruzicka, St. Kaufmann // Helv. Chim. Acta. – 1940. – V. 23. – P. 1346.
89. Ruzicka, L. St. Uber die anzahl und und die gegenseitige lage der doppelbindungen bei der Laevo-pimarsaure / L. Ruzicka, St. Kaufmann // Helv. Chim. Acta. – 1941. – V. 24. – P. 939.
90. Zalkow, L.H. The action of ozone on the trimethyl ester of maleopimaric acid. Terpenes. VI. II / L.H. Zalkow, N.N. Girotra // J. Org. Chem. – 1963. – V. 28. – P. 2033.
91. Ness, S.C. Synthetic studies with pinus elliottiis' rosin derivatives. oxidation of maleopimaric anhydride methyl ester and trimethyl fumaropimarate / S.C. Ness, M.I. Farah, S.Y. Eguchib, I P.M. mamura // J. Braz. Chem. Soc. – 2000. – V. 11. – N 1. – P. 59.
92. Kazakova, O. B. Synthesis and pharmacological activity of amides and the ozonolysis product of maleopimaric acid / O. B. Kazakova, E. V. Tretyakova, O.S. Kukovinets // Russian J. Bioorganic Chem. – 2010. – V.36. – N6. – P. 762-770.
93. Hess, S. C. Synthetic studies with pinus elliottiis' rosin derivatives. Oxidation of maleopimaric anhydride methyl ester and trimethyl fumaropimarate / S. C. Hess, M. I. S. Farah, S. Y. Eguchib, P. M. Imamura // J. Braz. Chem. Soc. – 2000. – V.11(1). – P.59.
94. Langlois, N. / N. Langlois, B. Gastambide // Bull. Soc. Chim. France. – 1965. – N 10. – P. 2966.

95. Maciejewski, C. / C. Maciejewski, B. Gastambide // *Compt. Rend. Acad. Sci.* – 1974. – N 9. – P. 351.
96. Sandermann, W. / W. Sandermann, K. Striesow // *Chem. Ber.* – 1957. – V. 90. – P. 693.
97. Seebacher, W. Reduction of Diene Adducts of Laevopimaric Acid / W. Seebacher, A. Hufner, E. Haslinger, R. Weis // *Monatsh. Chem.* – 1998. – V. 129. – P. 697.
98. Zalkov, L.H. Terpenes. XVII. Studies on the ozonolysis of methyl maleopimarate and the epoxidation of trimethyl maleopimarate and fumaropimarate / L.H. Zalkov, M.V. Kulkarni, N.N. Girotra // *J. Org. Chem.* – 1965. – V. 30. – P. 1679.
99. Maciejewski, C. Etudes stereochemiques. VIII.1 Sur la serie exo-maleopimarique / C. Maciejewski, M. Gillard, N. Lahglois, B. Gastambide // *Can. J. Chem.* – 1969. – V. 47. – P. 3247.
100. Gastambide, B. / B. Gastambide, N. Langlois // *Helv. Chim. Acta.* – 1968. – V. 51. – P. 2048.
101. Chen, H. Atropisomerism of Methyl Maleopimaric N-Arylimides and Their Kinetics Analysis / H. Chen, M. Ye, G. Yao, Y. Li, Yo. Zhu, H. Wang // *Chemical J. Chinese Universities.* – 2014. – V. 35. – №. 4. – P. 839-846.
102. Yao, G. Protonation-controlled axial chirality in maleopimaric imides / G. Yao, Y. Li, Yo. Zhu, Y. Pan, F. Huang, H. Wang, Zh. Liao // *New J. Chem.* – 2014. – V. 38. – P. 693-699.
103. Yao, G. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Maleopimaric N-arylimides: Identification of Novel Proapoptotic Agents / G. Yao, M. Ye, Y. Zhu, Zh. Liao, H. Wang // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2016. – V. 16 (6). – P. 755-762.
104. Сергеева, Н. А. Синтез производных индолизидин-, пирролизидиндиона и пирролидона на основе N-замещенных дикарбоновых аминокислот // дис. ...канд. хим. наук: 02.00.03 / Н.А. Сергеева. – Уфа, 2012. – 69 с.

105. Chernov, S. V. Synthetic transformations of higher terpenoids: XX. Synthesis and transformations of diterpene ureido esters / S. V. Chernov, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov, V. Yu. Gatilov, G. A. Tolstikov // *Russ. J. Org. chem.* – 2010. – V. 46(8). – P. 1140-1150.
106. Chernov, S. V. Synthesis of diterpene alkaloids of a new structural type from maleopimaric acid / S. V. Chernov, E. E. Shul'ts, M. M. Shakirov, V. Yu. Gatilov, G. A. Tolstikov // *Doklady Khimii.* – 2008. – V. 423(1). – P. 299-304.
107. Gigante, B. Diels-Alder adducts of C₆₀ and resin acid derivatives: synthesis, electrochemical and fluorescence properties / B. Gigante, C. Santos, T. Fonseca, M.J.M. Curto, H. Luftmann, K. Bergander, M.N. Berberan-Santos // *Tetrahedron.* – 1999. – V.55. – P. 6175-6182.
108. Roa-Linares, V. C. Anti-herpetic and anti-dengue activity of abietane ferruginol analogues synthesized from (p)-dehydroabietylamine / V. C. Roa-Linares, Y. M. Brand, L. S. Agudelo-Gomez, V. Tangarife-Casta, L. A. Betancur-Galvis, J. C. Gallego-Gomez // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V.108. – P.79-88.
109. Ayer, W.A. The stereochemistry of maleopimaric acid and the long range shielding effect of the olefinic bond / W.A. Ayer, C.E. McDonald, J.B. Stothers // *Can. J. Chem.* – 1963. – V. 41(5). – P. 1113-1126.
110. Физер, Л. Стероиды / Л. Физер, М Физер. – М: Мир, 1964. – 19-26 с.
111. Sakhautdinov, I.M. Effective synthesis and cytotoxic activity of methyl maleopimarate imides / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, D.V. Khasanova, L.F. Zainullina, V.A. Vakhitov et. al. // *Lett. Org. Chem.* – 2018. – V.15. – №10. – P. 854-862.
112. Sakhautdinov, I.M. Effective synthetic method and rotameric isomerization of 2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-maleopimarate / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, S.M. Ishbaeva, A.N. Lobov, L.V. Spirikhin, M.S. Yunusov // *Chem. Nat. Compd.* – 2018. – V.54. – №2. – P.365-367.
113. Патент РФ 2591193. Способ получения иминов метилового эфира малеопимаровой кислоты / И.М. Сахаутдинов, Р.Н. Маликова, Ю.В. Вахитова, О.В.

Закирьянова, М. С. Юнусов; заявитель и патентообладатель ФГБУН Уфимский Инст-т химии РАН. – № RU2015119314/04; заявл. 21.05.2015; опубл. 10.07.2016.

114. Щелканов, М. Ю. Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа A(H₁N₁)PDM09 на модели *in vivo* / М. Ю. Щелканов, В.А. Шибнев, М. П. Финогенова, И. Т. Федякина, Т. М. Гараев, Н. В. Маркова, И. М. Кириллов // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т.2(59). – С. 37-40.

115. Pielak, R.M. Mechanism of drug inhibition and drug resistance of influenza AM2 channel / R.M. Pielak, J.R. Schnell, J.J. Chou // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2009. – V.106. – №27. – P. 11425.

116. Shibnev, V.A. New adamantane derivatives can overcome resistance of influenza A(H1N1)pdm2009 and A(H3N2) viruses to remantadine / V.A. Shibnev, T.M. Garaev, M.P. Finogenova, E.S. Shevchenko, E.I. Burtseva // Bull. Exp. Biol. Med. – 2012. – V.153 – №2. – P. 233.

117. Патент РФ 2461544. Производные 1-(1-адамантил)этиламина и их противовирусная активность / Т.М. Гараев, В.А. Шибнев, М.П. Финогенова, Е.И. Бурцева, Е.С. Шевченко; заявитель и патентообладатель ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского. – №RU2011115151/04А; заявл. 19.04.2011; опубл. 20.09.2012.

118. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of methyl maleopimarates with adamantyl substituents / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, M.S. Yunusov // Chem. Nat. Compd. – 2018. – V.54. – №1. – P.102-105.

119. Кривопапов, В. П. 1,2,3-Триазол и его производные. Развитие методов формирования триазольного кольца / В. П. Кривопапов, О. П. Шкурко // Успехи химии. – 2005. – №74. – С. 403.

120. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of novel rosin-based 3, 4-disubstituted pyrazoles via 1,3-dipolar cycloaddition of diazomethane with functionalized allenates / I.M. Sakhautdinov, A.M. Gumerov, R.N. Malikova, A.A. Fatykhov, M.S. Yunusov // J. Indian. Chem. Soc. – 2017. – V.94. – P.327-330.

121. Malikova, R.N. Synthesis of 1,2,3-triazole derivatives from 2,3-dienoates of methyl maleopimarate / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, M.F. Abdullin, A.F. Mukhametyanova, M.S. Yunusov // Chem. Nat. Compd. – 2017. – V.53. – №2. – P. 341-344.
122. Donald, K. W. / K. W. Donald, K. K. Rangin, H. Isom, K. C. Sharon // J. Org. Chem. – 1991. – V. 56(14). – P. 463-467.
123. Haibing, Li. Click synthesis of podand triazole-linked gold nanoparticles as highly selective and sensitive colorimetric probes for lead(II) ions / Li Haibing, Zheng Qiuling, Han Cuiping // Analyst. – 2010. – V. 135. – P. 1362.
124. Кнунянц, И. Л. Карбены / И. Л. Кнунянц, Н. П. Гамбарян, Е. М. Рохлин // Успехи химии. – 1958. – Т. 27. – № 12. – С. 1361.
125. Фридман, А.Л. Успехи химии алифатических диазокетонов / А.Л. Фридман, Г.С. Исмагилова, В.С. Залесов, С.С. Новиков // Успехи химии. – 1972. – Т.41. – №4. – С. 722 – 757.
126. Галин, Ф.З. Илиды серы. Сообщение 15. Внутримолекулярная циклизация нового кетостабилизированного бис-илида серы / Ф.З. Галин, И.М. Сахавудинов, И.Г. Халиков, С.Н. Лакеев, И.О. Майданова, А.А. Фатыхов // Изв. АН, Сер. хим. – 2007. – Т. 12. – С. 2394-2397.
127. Сахавудинов, И.М. Синтез производных пиридазиндионов на основе ангидридов 2,3-пиридин- и 2,3-хинолиндикарбоновых кислот / И.М. Сахавудинов, О.Р. Тухватуллин, А.А. Фатыхов, Ф.З. Галин // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46. – Вып. 5 – С. 723-727.
128. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of a bromomethylketone based on N-maleopimarimide and its unusual transformation during preparation of sulfonium and phosphonium salts / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, O.V. Zakir'yanova, M.F. Abdullin, M.S. Yunusov // Chem. Nat. Compd. – 2016. – V.52. – №1. – 2016. – P.73-76.
129. Джонсон А. Химия илидов / А. Джонсон. – М: Мир, 1969. – 400 с.

130. Trost, B.M. Sulfur Ylides, Emerging Synthetic Intermediates / B.M. Trost, L.S. Melvin. – New York – San-Francisco – London: Acad. Press., 1975. – 360 p.
131. Складчиков, Д.А. Синтез и исследование превращений N-ацетил- и N-(2-хлорацетил)-N-[(2E)-1-метилбут-2-ен-1-ил]-2-йоданилинов / Д.А. Складчиков, Р.Р. Гатауллин // ЖОХ – 2013. – Т. 83. – №2. – С. 313-317.
132. McEwen, Ch. N. C₆₀ as a radical sponge / Ch. N. McEwen, R. G. McKay, B. S. Larsen // J. Am. Chem. Soc. – 1992. – V. 114(11). – P. 4412–4414.
133. Bakry, R. Medicinal applications of fullerenes / R. Bakry, R.M. Vallant, M. Najam-ul-Haq, M. Rainer, Z. Szabo, C.W. Huck, G.K. Bonn // Int J Nanomedicine. – 2007. – V. 2(4). – P. 639-649.
134. Трошина, О. А. Получение водорастворимых производных фуллеренов, исследование их физико-химических свойств и биологической активности: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / О. А. Трошина. – Черноголовка, 2007. – 118 с.
135. Wharton, T. Highly-iodinated fullerene as a contrast agent for X-ray imaging / T. Wharton, L. Wilson // Bioorg. Med. Chem. – 2002. – V. 10. – P. 3545-3554.
136. Murphy, M. P. Targeting antioxidants to mitochondria by conjugation to lipophilic cations / M. P. Murphy, R. A. Smith // Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. – 2007. – V. 47. – P. 629-656.
137. Horton, K. L. Mitochondria-penetrating peptides / K. L. Horton, K. M. Stewart, S. B. Fonseca, Q. Guo, S. O. Kelley // Chemistry & Biology. – 2008. – V. 15(4). – P. 375-382.
138. Turrens, J. F. Mitochondrial formation of reactive oxygen species / J. F. Turrens // J. Physiol. – 2003. – V. 552.2. – P. 335-344.
139. Nierengarten, J. F. Cyclopropanation of C₆₀ with malonic acid mono-esters / J. F. Nierengarten, J. F. Nicoud // Tetrahedron Lett. – 1997. – V. 38(44). – P. 7737–7740.
140. Camps, X. Efficient cyclopropanation of C₆₀ starting from malonates / X. Camps, A. J. Hirsch // Chem. Soc., Perkin Trans. – 1997. – V. 1. – P. 1595–1596.
141. Sakhautdinov, I.M. Bingel cycloaddition of N-maleopimarimide-substituted amino-acid chloromethylketones to fullerene C₆₀ / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, T.R.

- Nugumanov, Yu.N. Biglova, A.B. Atangulov, M.S. Yunusov // Chem. Nat. Compd. – 2018. – V.54. – №3. – P.481-486.
142. Sakhautdinov, I.M. Synthesis of new lipophilic rosin-based methanofullerenes from bromo- and chloromethylketones N-substituted proteinogenic amino acids / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, O.V. Akchurina, S.F. Petrova, M.S. Yunusov // Lett. Org. Chem. – 2017. – V.14 –№8. – P. 575-584.
143. Troshin, P. A. Functional fullerene derivatives: methods of synthesis and prospects of use in organic electronics and Biomedicine / P. A. Troshin, O. A. Troshina, R. N. Lyubovskaya, V. F. Razumov: (Eds: V. F. Razumov and M. V. Klyuyev), Ivanovo: Ivan. St. Univ., 2010. – P. 18.
144. Girón, R. M. Organocatalysis for new chiral fullerene-based materials / R. M. Girón, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martin // Faraday Discuss. – 2014. – V. 173. – P. 311.
145. Досниязова, А.Г. Синтез и электрохимические свойства циклопентенофуллеренов, содержащих малеопимаримидный фрагмент / А.Г. Досниязова, Р.Н. Маликова, С.М. Ишбаева, Р.Н. Насретдинова // Вестник технологического университета. – 2017. – Т.20. – №16. – С. 9-13.
146. Sakhautdinov, I. M. Thermal Oligomerization of Methyl 4-(1,3-Dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-yl)buta-2,3-dienoate / I. M. Sakhautdinov, I. R. Batyrshin, A. A. Fatykhov, F. Z. Galin, M. S. Yunusov // Russ. J. Org. Chem. – 2012. – V. 48(6). – P. 793-798.
147. Nakajima, N. Photo-induced cytotoxicity of water-soluble fullerene / N. Nakajima, C. Nishi, F.-M. Li, Y. Ikada // Fuller. Sci. Technol. – 1996. – V. 4. – P. 19.
148. Prat, F. Fullerene-based materials as singlet oxygen 1O_2 (1D_g) photosensitizers : a time-resolved near-IR luminescence and optoacoustic study / F. Prat, C. Marti, S. Nonell, X. Zhang, Ch. S. Foote, R. G. Moreno, J. L. Bourdelande, J. Font // Phys. Chem. Chem. Phys. – 2001. – V. 3. – P. 1638.
149. Stasheuski, A. S. Photophysical Properties and Singlet Oxygen Generation Efficiencies of Water-Soluble Fullerene Nanoparticles / A. S. Stasheuski, V. A. Galievsky,

A. P. Stupak, B. M. Dzhagarov, M. J. Choi, B. H. Chung, J. Y. Jeong // Photochem Photobiol. – 2014. – V. 90. – P. 997.

150. Prat, F. Triplet-State Properties and Singlet Oxygen Generation in a Homologous Series of Functionalized Fullerene Derivatives / F. Prat, R. Stackow, R. Bernstein, W. Qian, Y. Rubin, Ch. S. Foote // J. Phys. Chem. A. – 1999. – V. 103. – P. 7230.

151. Wilkinson, F. Quantum yields for the photosensitized formation of the lowest electronically excited singlet state of molecular oxygen in solution / F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross // J. Phys. Chem. Ref. Data. – 1993. – V. 22. – P. 113.

152. Marti, C. Aromatic ketones as standards for singlet molecular oxygen $O_2(^1\Delta_g)$ photosensitization. Time-resolved photoacoustic and NIR emission studies / C. Marti, O. Jurgens, O. Cuenca, M. Casals, S. Nonell // J. Photochem. Photobiol. A: Chem. – 1996. – V. 97. – P. 11-18.

153. Ruo, R. S. Solubility of C60 in a variety of solvents / R. S. Ruo, S. T. Doris, R. Malhotra, D. C. Lorents // J. Phys. Chem. – 1993. – V. 97. – P. 3379.

154. Bensasson, R. V. C60 in Model Biological Systems. A Visible-UV Absorption Study of Solvent-Dependent Parameters and Solute Aggregation / R. V. Bensasson, E. Bienvenue, M. Dellinger, S. Leach, P. Seta // J. Phys. Chem. – 1994. – V. 98. – P. 3492.

155. Nath, S. Aggregation of Fullerene, C60, in Benzonitrile / S. Nath, H. Pal, D. K. Palit, A. V. Sapre, J. P. Mittal // J. Phys. Chem. B. – 1998. – V. 102. – P. 10158- 10164.

156. Marcus, Y. Solubilities of buckminsterfullerene and sulfur hexafluoride in various solvents / Y. Marcus // J. Phys. Chem. A. – 1997. – V. 101. – P. 8617.

157. Anderson, J. L. Foote C. S. Photophysical Characterization and Singlet Oxygen Yield of a Dihydrofullerene / J. L. Anderson, Y. An, R. Rubin // J. Am. Chem. Soc. – 1994. – V. 116. – P. 9763.

158. Priyadarsini, K. I. Identity of Transients Formed from Chlorinated Fullerenes in Organic Solvents: A Pulse Radiolysis Study / K. I. Priyadarsini, H. Mohan, P. R. Birkett, J. P. Mittal // J. Phys. Chem. – 1996. – V. 100. – P. 501.

159. Luo, C. Substituent and solvent effects on photoexcited states of functionalized fullerene [60] / C. Luo, M. Fujitsuda, A. Watanabe, O. Ito, L. Gan, Huang, C.-H. Huang // J. Chem. Soc., Faraday Trans. – 1998. – V. 94. – P. 527.
160. Nakamura, Y. Photophysical properties of various regioisomers of [60]fullereneo-quinodimethane bisadducts / Y. Nakamura, M. Taki, S. Tobita, H. Shizuka, H. Yokoi, K. Ishiguro, Y. Sawaki, J. Nishimura // J. Chem. Soc. Perkin Trans. – 1999. – V. 2. – P. 127.
161. Nakamura, Y. Photoreactions between [60]fullerene and various aromatic tertiary amines / Y. Nakamura, M. Suzuki, K. O. Kawa, T. Konno, J. Nishimura // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70(21). – P. 8472.
162. Malikova, R.N. Fullerene C₆₀ derivatives as efficient sensitizers of oxidation under the mild conditions of atmospheric air / R.N. Malikova, I.M. Sakhautdinov, S.M. Ishbaeva, M.S. Yunusov // Russian J. Gen. Chem. – 2017. – V.87. – №10. – P. 2497-2499.
163. Maeda, Yu. Oxygen Atom Transfer from Peroxide Intermediates to Fullerenes / Yu. Maeda, Ya. Niino, T. Kondo, M. Yamada, T. Hasegawa, T. Akasaka // Chem. Lett. – 2011. – V. 40. – P. 1431.
164. Sakhautdinov, I.M. Effective synthesis and cytotoxic activity of methyl maleopimarate imides / I.M. Sakhautdinov, R.N. Malikova, D.V. Khasanova, L.F. Zainullina, V.A. Vakhitov, A.N. Lobov, Yu.V. Vakhitova, M.S. Yunusov // Lett. Org. Chem. – 2018. – V.15. – №10. – P. 854-862.
165. Маликова, Р.Н. Цитотоксическая активность функционализированных 2,3-алленоатов из β-аланина / Р.Н. Маликова, К.А. Валиуллина, Л.Ф. Зайнуллина, И.М. Сахавудинов, Ю.В. Вахитова, М.С. Юнусов // Башкирский химический журнал – 2018. – Т.25. – №4. – С.80-82.

Цитотоксическая активность малеопимаровой кислоты и ее производных

Ио директора Института биохимии и генетики УФИЦ РАН
проф. Хуснутдинова Э.К.



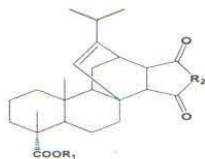
Утверждаю

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о результатах исследования цитотоксической активности малеопимаровой кислоты (МПК)
и ее производных

Оценку **цитотоксических свойств** МПК, метил малеопимарата (МЭМПК), а также соединений **1-8** проводили с помощью МТТ-теста в отношении условно нормальной клеточной линии НЕК293 и клеток опухолевого происхождения - клеточной линии лимфобластной лейкемии Jurkat и гепатоклеточной карциномы HepG2. Клетки линии НЕК293 и HepG2 культивировали в среде ДМЕМ (Биолот, Россия), клетки линии Jurkat – в среде RPMI (Биолот, Россия) в присутствии 10 % эмбриональной телячьей сыворотки (Invitrogen, США), 2 mM L-глутамин и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. После 24 ч культивирования в каждую лунку вносили исследуемые соединения в конечных концентрациях 1, 10, 100 мкМ (в 0.1 % ДМСО) и инкубировали в течение 48 ч, после чего добавляли МТТ-реагент и определяли оптическую плотность при 540 нм за вычетом измеренного фонового поглощения при 600 нм с помощью планшетного анализатора (2300 EnSpire® Multimode Plate Reader; Perkin Elmer, США). Значение концентрации соединений, вызывающее 50 %-е подавление жизнеспособности клеток (IC₅₀), определяли на основе дозозависимых кривых с помощью программного обеспечения GraphPad Prism v.5.02 (GraphPad Software Inc., USA). Данные, полученные в 3-х независимых экспериментах, выражали в виде среднего значения 3-х измерений для каждой концентрации ± стандартная ошибка среднего, по отношению к значениям контроля (0.1% DMSO), принятого за 100%.

Эксперименты проводили в двух независимых биологических повторностях, с тремя химическими повторностями в каждой. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в рамках стандартного пакета методов статистического анализа Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, США), применяя *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок.

Таблица 1. Цитотоксическая активность МПК, МЭМПК и соединений 1-8 *in vitro*

Соединение	R ₁	R ₂	IC ₅₀ , μM		
			HEK293	Jurkat	HepG2
МПК	H	O	195.5±9.8	80.5±6.7	> 150
МЭМПК	Me	O	21.1±3.9	21.4±4.2	37.73±3.01
1a	Me	N-CH ₂ COOH	> 150	> 150	101.9±9.53
1b	Me	N-CH ₂ CH ₂ COOH	> 150	120.4±4.2	> 150
1c	Me	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	> 150	> 150	> 150
1d	Me	N-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ COOH	57.65±7.95	56.86±0.23	>1 mM
2	Me	N-CH(Me)COOH	109.1±0.5	75.11±0.98	79.64±1.94
2 ^c	Me	N-CH(Me)COOH	104.2±8.9	92.06±6.85	118.0±7.2
3	Me	N-CH(Ph)COOH	37.19±0.05	22.89±1.66	48.25±0.05
3 ^c	Me	N-CH(Ph)COOH	32.92±1.04	20.00±4.09	46.49±4.79
4	Me	N-NH ₂	93.3±0.9	96.20±3.48	102.1±2.6
5	Me	N-NHPh	15.56±1.99	13.52±1.60	12.53±0.47
6		N-NHC(=NH)NH ₂	107.6±4.5	78.98±4.63	89.59±3.16
7	Me		> 1mM	> 1mM	> 1mM
8	Me		> 1mM	> 1mM	> 1mM

Примечания: ^{a, b} – различия значений IC₅₀ в клетках Jurkat^a и HepG2^b относительно значений IC₅₀ в клетках HEK293 статистически достоверны (однофакторный парный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Тьюки), ^c продукты получены из кислот L-формы.

Способность подавлять метаболическую активность исследованных клеточных линий появляется у соединений **3** и **3c**, несущих остаток фенилаланина при R₂. Соединение **5**, имеющее в своем составе фенилгидразиновую группу, проявляет выраженную цитотоксическую активность в отношении всех исследованных клеточных линий. Анализ взаимосвязи «структура-активность» позволил высказать предположение о критичности наличия фенильной группы для данного вида биологической активности, что вероятно связано с увеличением липофильности этих веществ.

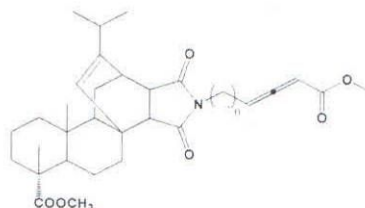
С целью изучения механизмов цитотоксической активности соединения **5**, мы исследовали далее его влияние на параметры клеточного цикла клеток линии Jurkat методом проточной цитометрии при окрашивании клеток пропидий иодидом. Как следует из данных, представленных в таблице 2, инкубация соединения **5** (в концентрации, равной

IC₅₀) в течение 48 ч приводит к незначительному, по сравнению с контролем, увеличению содержания клеток, находящихся в фазе G1 и более значимому накоплению клеток в фазе G2/M (в 2 раза по сравнению с контролем) с закономерным уменьшением процента клеток, находящихся в стадии S и сопутствующим возрастанием числа клеток в фазе subG0 (апоптотические клетки). Подобное изменение распределения клеток при действии соединения **5** может свидетельствовать об аресте клеточного цикла в фазе G2/M и о возможном негативном влиянии **5** на процессы митоза. Интересно отметить, что исследуемое вещество не оказывает существенного воздействия на прогрессию клеточного цикла клеток HEK293. При инкубации с соединением **5** в концентрации, равной IC₅₀ (15.56 мкМ), наблюдается лишь увеличение доли апоптотических клеток в 2 раза по сравнению с контролем, что, вероятно, отражает независимое от клеточного цикла (cell-cycle independent) влияние на процессы апоптоза в этом типе клеток.

По истечении времени инкубации, клетки фиксировали в 70% этаноле в течение 24 часов. После отмывки от этанола клетки инкубировали в растворе 1× PBS с РНКазой А (100 мкг/мл) в течение 5 мин при комнатной температуре. Окраску с пропидием йодидом (50 мкг/мл) проводили в течение 15 мин при комнатной температуре. Анализ распределения клеток по фазам клеточного цикла проводили на проточном цитофлуориметре Cytomics FC 500. В каждой пробе анализировали 15000 событий. Численную обработку гистограмм и определение процента клеток, соответствующих по количеству ДНК фазам клеточного цикла, проводили с помощью модуля для оценки клеточного цикла программы FCS Express 5.0 (De Novo Software, Канада).

Таблица 2. Влияние соединения **5** на клеточный цикл клеток лимфобластной лейкемии Jurkat и условно-нормальную клеточную линию почек человека HEK293. Данные представлены в виде среднего арифм.±стандартная ошибка среднего (n=2; * - p<0.05, ** - p<0.01).

Соединение	Клетки, %			
	sub-G0	G1	S	G2/M
Jurkat				
Контроль (0.1 % DMSO)	2.79±0.55	52.28±2.53	37.26±3.55	10.46±1.02
5 (IC ₅₀ 13.52 мкМ)	40.53±6.26*	63.65±0.35*	14.91±3.84**	20.95±3.99*
HEK293				
Контроль (0.1 % DMSO)	1.07±0.20	47.27±5.10	42.54±4.43	10.2±4.99
5 (IC ₅₀ 15.56 мкМ)	1.99±0.41	40.32±1.07	41.97±4.93	17.71±5.31

Таблица 3. Цитотоксическая активность 2,3-диеноатов на основе МЭМПК *in vitro*

Соединения	n	IC ₅₀ , μM		
		HEK293	Jurkat	HepG2
9	0	79.15 ± 3.99	3.82±0.78 ^a (p=0.0002)	81.22±7.88
10	1	20.98 ± 1.14	6.12±1.36	30.69±9.55
11	2	14.3 ± 0.8	4.4 ± 1.2 ^a (p=0.0327)	8.1 ± 3.2
12	3	11.82 ± 0.69	1.58±0.16 ^a (p=0.0002)	16.53±1.12 ^b (p=0.0011)
13	4	13.52 ± 0.22	2.02±0.26 ^a (p=0.0002)	18.87±0.58

Примечания: ^{a, b} – различия значений IC₅₀ в клетках Jurkat^a и HepG2^b относительно значений IC₅₀ в клетках HEK293 статистически достоверны (однофакторный парный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим тестом Тьюки).

Таким образом, скрининг новых производных малеопимаровой кислоты позволил выявить соединения, обладающие цитотоксической активностью и установить зависимый (селективный) от типа клеток механизм цитотоксического действия.

Ответственный исполнитель

зав. лаб. молекулярной фармакологии

и иммунологии ИБГ УФИЦ РАН

д.б.н. Вахитова Ю.В.



Вахитовой Ю.В.
д.б.н., профессор, ИСТИТУТ БИОХИМИИ И БИОФИЗИКИ
УФИЦ РАН, структурного подразделения Федерального
научного центра биохимического и молекулярного
исследования УФИЦ РАН, Федерального исследовательского центра
Российской академии наук
Ф. Р. Гималов

Ранозаживляющая активность дитерпеновых производных фуллерена C₆₀ и острая токсичность имида МПК

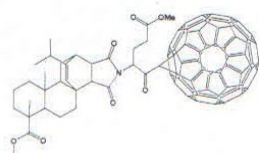
Утверждаю
Ио директора Уфимского Института химии
УФИЦ РАН
проф. Сафиуллин Р.Л.



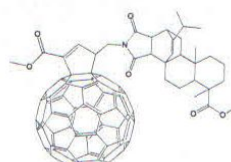
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

о результатах исследования ранозаживляющей активности производных фуллерена C₆₀ с дитерпеновым блоком и острой токсичности малеопимарида **3**

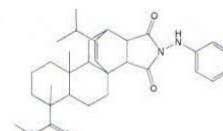
Исследование **ранозаживляющей активности** проводилось на 11 белых беспородных крысах обоего пола массой 240-260 г. Термические ожоги воспроизводили путем контакта эпилированного левого бока крысы с горячей водой (100 °С) в течение 6 секунд. Ожог наносили в условиях уретанового наркоза. В качестве препарата сравнения использовали левомеколь (мазь для наружного применения, Нижфарм). Соединения **1** и **2** применяли в виде 2%-ных растворов на основе подсолнечного масла. Масла наносили на раневую поверхность ежедневно в течение 7 дней. Раны контрольных животных обрабатывали подсолнечным маслом. Сравнивали среднюю площадь поверхности ран опытных групп по отношению к контролю. Результаты выражали в процентах.



Метанофуллерен **1**



Циклопентенофуллерен **2**



Малеопимаримид **3**

К 7-му дню лечения фуллереновый конъюгат **1** проявил тенденцию к сокращению площади поверхности ожоговых ран на модели термического ожога у крыс. Соединение фуллерена с циклопентеновым кольцом **2** ранозаживляющую активность не проявило (таблица 4).

Таблица 4. Влияние масляных растворов на заживление ожоговых ран у крыс (n=3)

Соединение	Ранозаживляющая активность, %
1 , 2%	13,7
2 , 2%	0
Подсолнечное масло	0
Левомеколь, 4%	18,9

n = количество животных в группе.

Острая токсичность малеопимаримида **3** с остатком фенилгидразина изучалась на 20 беспородных белых мышах обоего пола весом 20-22 г. Соединение **3** вводили перорально в виде суспензии с Твин -80. Согласно исследованию, соединение **3**, вводимое в дозах 350 мг / кг и 5100 мг / кг, не вызывало гибели животных, а также явных симптомов интоксикации в течение первых дней и последующих 14 дней после введения. LD₅₀ соединений **3** не был установлен из-за невозможности введения его в более высокой дозе. Согласно классификации ГОСТ 12.1.007.76, малеопимаримид **3** можно отнести к четвертому классу умеренно опасных веществ.

Ответственный исполнитель

с.н.с. лаб. БОХиК УФИХ УФИЦ РАН



К.Х.Н. Сапожникова Т.А.