

Р. М. Султанова (д.х.н., проф.)<sup>1</sup>, В. К. Янгубаева (магистрант)<sup>2</sup>,  
К. А. Валиуллина (магистрант)<sup>3</sup>, Р. Н. Маликова (асп.)<sup>1</sup>

## О ВЛИЯНИИ ТЕРПЕНОВОГО ФРАГМЕНТА НА РЕАКЦИЮ 1,3-ДИПОЛЯРНОГО ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ ДИАЗОКЕТОНОВ К 1,4-БЕНЗОХИНОНУ

<sup>1</sup> Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, лаборатория биоорганической химии и катализа  
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: sultanova\_rm@anrb.ru

<sup>2</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет,  
кафедра общей, аналитической и прикладной химии

450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347) 2420854, e-mail: violetta\_yangubaeva@mail.ru, rolimalika@mail.ru

<sup>3</sup> Башкирский государственный университет, кафедра физической химии и химической экологии  
450076, Уфа, ул. Заки Валиди, 32; e-mail: kadriyav@yandex.ru

R. M. Sultanova<sup>1</sup>, V. K. Yangubaeva<sup>2</sup>, K. A. Valiullina<sup>3</sup>, R. N. Malikova<sup>1</sup>

## ON THE INFLUENCE OF THE TERPENE FRAGMENT ON THE REACTION OF 1,3-DIPOLARIC CYCLOADDITION OF DIAZOKETONS TO 1,4-BENZOQUINONE

<sup>1</sup> Ufa Institute of Chemistry of RAS

71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: sultanova\_rm@anrb.ru

<sup>2</sup> Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; e-mail: violetta\_yangubaeva@mail.ru, rolimalika@mail.ru

<sup>3</sup> Bashkir State University

32, Validy Str., 450076, Ufa, Russia; e-mail: kadriyav@yandex.ru

Взаимодействие  $\alpha$ -дiazокетонов, содержащих дитерпеновый фрагмент, с 1,4-бензохиноном селективно приводит к образованию терпензамещенных 1Н-индазол-4,7-дионов. Обнаружено, что выход целевых соединений зависит от природы дитерпенового фрагмента исходных diaзокетонов. Методом DFT в приближении B3LYP/6-31G(d) проведены расчеты строения исходных diaзокетонов и показано наличие внутримолекулярной пространственной сближенности diaзогруппы и фталимидного фрагмента. Полученные новые терпеноидные соединения представляют практический интерес благодаря их биологической активности.

**Ключевые слова:** 1,4-бензохинон;  $\alpha$ -diazокетоны; 1,3 диполярное циклоприсоединение; имиды; 1Н-индазол-4,7-дионы; конформеры; малеопимаровая кислота; теория функционала плотности; терпеноиды.

**Работа выполнена по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений» №АААА-А17-117011910025-6 госзадания УфИХ УФИЦ РАН.**

Дата поступления 29.05.18

The interaction of  $\alpha$ -diazoketones containing the diterpene fragment with 1,4-benzoquinone proceeds selectively and leads to the formation of terpene-substituted 1H-indazole-4,7-diones. It was found that the yield of the target compounds depends on the nature of the diterpene fragment of the original diazoketones. The DFT method in the B3LYP/6-31G(d) approximation provides calculations of the structure of the initial diazoketones and shows the presence of an intramolecular spatial convergence of the diazo group and the phthalimide fragment. The new terpenoid compounds obtained are of practical interest due to their biological activity.

**Key words:** 1,4-benzoquinone; conformers; density functional theory;  $\alpha$ -diazoketones; 1,3-dipolar cycloaddition; imides; 1H-indazole-4,7-diones; maleopimaric acid; terpenoids.

**The work was done on the theme of the government task «Synthesis of biologically active heterocyclic and terpenoid compounds» no. АААА-a17-117011910025-6 UIC UFRS RAS.**

Хиноны являются окислительно-восстановительными активными соединениями и участвуют в выполнении важных жизненно важных функций в таких биологических системах, как окислительное фосфорилирование и митохондриальная цепь переноса электронов<sup>1</sup>. Производные *o*- и *n*-хинонов<sup>2</sup> находят применение в медицинской химии в качестве противоопухолевых, антибактериальных, противовоспалительных и антипаразитарных средств<sup>3–9</sup>. Хиноноидный фрагмент встречается во многих природных дитерпеноидах, обладающих биологической активностью<sup>10</sup>.

Недавно нами было обнаружено, что аддукт  $\alpha$ -дiazокетона, полученного из малеопимаровой кислоты (МПК), к 1,4-бензхинону обладает антиоксидантными свойствами и подавляет реакцию образования радикалов кислорода более, чем в 5 раз лучше, чем 5-гидрокси-6-метилурацил, а также тушит хемилюминесценцию в модельных системах, связанных с генерацией активных форм кислорода и перекисным окислением липидов<sup>11</sup>.

С целью выхода к новым производным 1H-индазол-4,7-диона, содержащим дитерпеновый фрагмент, и исследования влияния последнего на протекание реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нами была изучена

реакционная способность  $\alpha$ -diazокетонов **1a,b** и **2a,b** по отношению к 1,4-бензхинону (схема 1). Последние были получены по описанным ранее методикам<sup>12,13</sup> с 1,4-бензхиноном в условиях, хорошо зарекомендовавших себя в синтезе пиразолилсодержащих производных малепимаровой кислоты (МПК)<sup>11</sup>.

Однако уже первые эксперименты показали отличие реакционной способности  $\alpha$ -diazокетонов **1b** и **2a,b** от поведения изученного ранее соединения **1a**. Оказалось, что при проведении реакции в хлористом метиле при эквимольном соотношении реагентов и температуре 20–23 °C (5 сут) продукты превращений соединений **1b** и **2a,b** образовывались с достаточно низкими выходами (10–12 %) (схема 2).

Варьирование растворителей (бензол, пиридин), катализаторов (Yb(OTf)<sub>3</sub>, DBU) и температуры не привело к увеличению выхода целевых продуктов **3b** и **4a,b**.

Образование соединений **3a,b** и **4a,b** происходит в результате 1,3-диполярного циклоприсоединения исходных diaзокетонов **1a,b** и **2a,b** по связи C=C 1,4-бензхинона и последующего самопроизвольного окисления промежуточно образующихся пиразолинов А (схема 3).

Строение синтезированных соединений подтвердили методами ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, ИК спек-

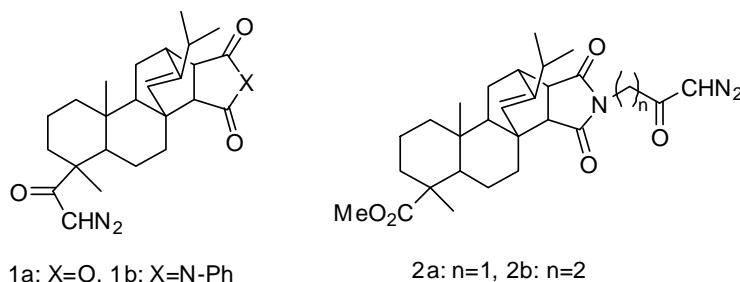
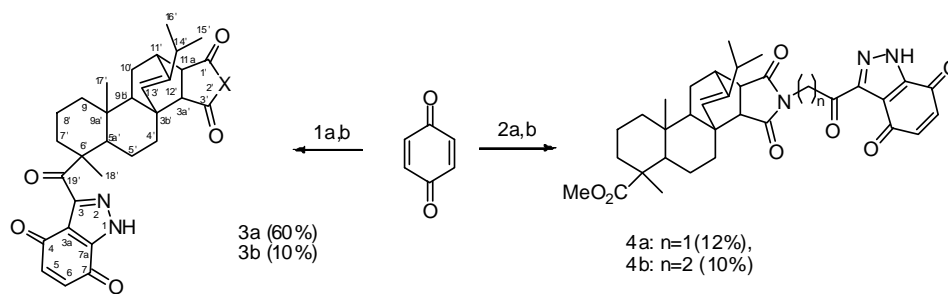


Схема 1



Реагенты и условия: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 20–23 °C, 5 дней

Схема 2

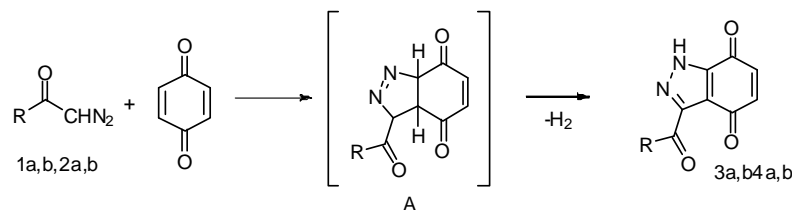


Схема 3

троскопии. В ИК спектрах **3a,b** и **4a,b** отсутствуют полосы поглощения  $2100-2115\text{ см}^{-1}$ , характерные для диазогруппы исходных диазокетонов и присутствуют полосы поглощения в области  $1778\text{ см}^{-1}$  и  $1694\text{ см}^{-1}$  валентных колебаний связи  $\text{C}=\text{O}$  малеинового или фталимидного фрагмента, также появляется дополнительная полоса в области  $1656-1668\text{ см}^{-1}$ , относящаяся к валентным колебаниям связи  $\text{C}=\text{O}$  1H-индазол-4,7-диона.

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  полученных соединений (**3a,b**, **4a,b**) кроме сигналов протонов дитерпенового фрагмента присутствуют сигналы метиновых протонов хинонового фрагмента в области 6.7-7.05 м.д., синглет протона группы  $\text{NH}$  (10.6-10.99 м.д.). В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  1H-индазол-4,7-дионов **3a,b** и **4a,b** кроме сигналов атомов углерода дитерпенового фрагмента и связанных с ним групп присутствуют сигналы, характерные для индазольного фрагмента.

С целью объяснения полученных результатов проведены квантовохимические расчеты строения исходных диазокетонов **1a** и **1b** с использованием метода DFT в приближении B3LYP/6-31G(d)\*. Проведенные расчеты свидетельствуют о том, что в устойчивом конформере **1b** (рис.1) наблюдается внутримолекулярная пространственная сближенность диазогруппы и фталимидного фрагмента в сравнении с аналогичным конформером **1a**.

По-видимому, возникающие пространственные затруднения снижают реакционную

**\*Квантово-химические расчеты выполнены проф. Хурсаном С.Л. (Уфимский институт химии УФИЦ РАН)**

способность исходных диазокетонов **1b** и **2a,b**, полученных из N-алкил- и N-арилимидов малеопимаровой кислоты, в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения и, как следствие, выход целевых продуктов не превышает 10–12 %.

Таким образом, взаимодействие  $\alpha$ -диазокетонов, содержащих дитерпеновый фрагмент, с 1,4-бензохиноном протекает селективно и приводит к образованию терпензамещенных 1H-индазол-4,7-дионов, причем выход целевых соединений зависит от природы дитерпенового фрагмента исходных диазокетонов. Полученные новые терпеноидные соединения представляют практический интерес благодаря их потенциальной биологической активности <sup>14</sup>.

### Экспериментальная часть

В работе использовалось оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре высокого разрешения Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500 МГц ( $^1\text{H}$ ), 125.76 МГц ( $^{13}\text{C}$ )] в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в таблетках с KBr или в чистом виде. Масс спектры записаны на масс-спектрометре «Shimadzu LCMS 2010 EV» в режиме ХИАД. Протекание реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, система хлороформ-метанол 10:1. Полученные соединения выделяли флеш-хроматографией (система хлороформ-метанол с увеличивающейся полярностью).

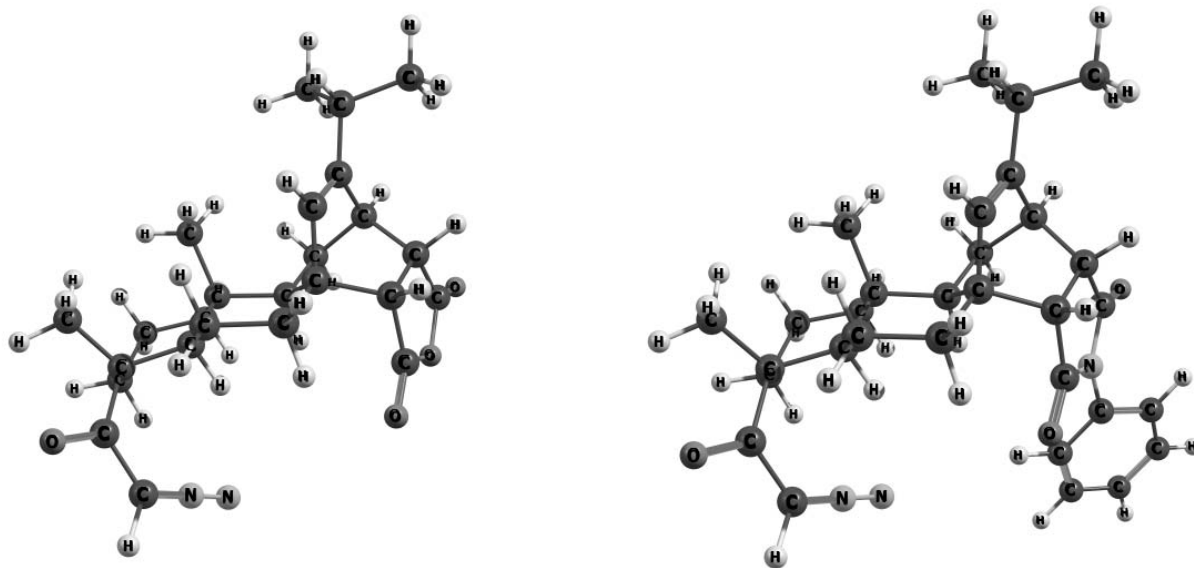


Рис. 1. Строение наиболее устойчивых конформеров диазосоединений **1a** и **1b** по данным B3LYP/6-31G(d) расчетов.

Для получения малеопимаровой кислоты <sup>15</sup> (МПК) использовали сосновую живицу *Pinus Silvestris*, содержащую ~30% левопимаровой кислоты. N-Фенилмалеопимариллид <sup>16</sup>,  $\alpha$ -дiazокетоны **2a,b** <sup>13</sup> получали по известным методикам. Для анализа особенностей строения  $\alpha$ -diazокетонов **1a,b** использовано экономичное квантово-химическое приближение V3LYP/6-31G(d) <sup>17</sup>. Визуализацию результатов вычислений проводили в программе ChemCraft 1.6 <sup>18</sup>.

#### Общая методика получения diaзокетонов.

К 180 мл эфирного раствора diaзометана (из 18 г N-нитрозо-N-метилмочевины) прикапывали в течение 1 ч раствор 0.06 моль хлорангидрида МПК или N-фенилмалеопимариллида в 20 мл хлористого метилена, при постоянном перемешивании и температуре -5 °С. Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный diaзокетон перекристаллизовали из петролейного эфира.

**6-(diazоацетил)-12-изопропил-6,9a-диметилдодекагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-c]фуран-1,3(3aH)-дион (1a).** (Выход 89%). ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2104 (C=N=N), 1843 ((CO)<sub>2</sub>O), 1778 (CO), 1622 (COCHN<sub>2</sub>), 1459 (C=C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.60 (3H, c, CH<sub>3</sub>-17), 0.96 (3H, d, J = 6.4, CH<sub>3</sub>-16), 1.00 (3H, d, J = 6.9, CH<sub>3</sub>-15), 1.17 (3H, c, CH<sub>3</sub>-18), 1.21-1.91 (12H, м, CH<sub>2</sub>-4, CH<sub>2</sub>-5, CH<sub>2</sub>-7, CH<sub>2</sub>-8, CH<sub>2</sub>-9, CH<sub>2</sub>-10), 2.26 (1H, м, CH-14'), 2.49 (1H, квинт, H-5a, J = 6.7), 2.74 (1H, дт, H-9b, J = 3.0, 13.8), 2.73 (1H, д, CH-3a, J = 8.7), 3.09 (1H, дд, H-11, J = 8.6, 3.0), 3.11 (1H, д, H-11a, J = 9), 5.29 (1H, c, H-13), 5.3 (1H, c, CHN<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.23 (CH<sub>3</sub>, C-17), 16.67 (CH<sub>3</sub>, C-18), 17.05 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.91 (CH<sub>3</sub>, C-16), 20.52 (CH<sub>3</sub>, C-15), 21.10 (CH<sub>2</sub>, C-5), 27.19 (CH<sub>2</sub>, C-10), 32.70 (CH, C-14), 34.61 (CH<sub>2</sub>, C-4), 35.54 (CH, C-11), 36.64 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.83 (C-9a), 37.94 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.35 (C-3b), 45.59 (CH, C-11a), 48.50 (CH, C-5a), 49.36 (C-6), 53.04 (CH, C-3a), 53.25 (CH, C-9b), 53.53 (CH, C-20), 125.14 (CH, C-13), 148.03 (C-12), 170.90 (C-1), 172.74 (C-3), 201.92 (C-19). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 425 [M + H]<sup>+</sup>, (вычислено  $m/z$ : 424 для C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

**6-(diazоацетил)-12-изопропил-6,9a-диметил-2-фенилдодекагидро-3b,11-этенотенофто[2,1-e]изоиндол-1,3(3aH)-дион (1b).** (Выход 89%). ИК спектр (KBr,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2101 (C=N=N), 1701 ((CO)<sub>2</sub>N), 1622 (COCHN<sub>2</sub>), 1459 (C=C), 1386 (C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.65 (3H, c, CH<sub>3</sub>-

17), 1.00 (3H, д, J = 6.4, CH<sub>3</sub>-16), 1.01 (3H, д, J = 6.9, CH<sub>3</sub>-15), 1.27 (3H, c, CH<sub>3</sub>-18), 1.41-1.95 (12H, м, CH<sub>2</sub>-4, CH<sub>2</sub>-5, CH<sub>2</sub>-7, CH<sub>2</sub>-8, CH<sub>2</sub>-9, CH<sub>2</sub>-10), 2.28 (1H, м, CH-14'), 2.49 (1H, квинт, CH-5a, J = 6.7), 2.74 (1H, дт, CH-9b, J = 3.0, 13.8), 2.73 (1H, д, CH-3a, J = 8.7), 3.09 (1H, дд, CH-11, J = 8.6, 3.0), 3.11 (1H, д, CH-11a, J = 9), 5.29 (1H, c, CH-13), 5.53 (1H, c, CHN<sub>2</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.23 (CH<sub>3</sub>, C-17), 16.67 (CH<sub>3</sub>, C-18), 17.05 (CH<sub>2</sub>, C-8), 19.91 (CH<sub>3</sub>, C-16), 20.52 (CH<sub>3</sub>, C-15), 21.10 (CH<sub>2</sub>, C-5), 27.19 (CH<sub>2</sub>, C-10), 32.70 (CH, C-14), 34.61 (CH<sub>2</sub>, C-4), 35.54 (CH, C-11), 36.64 (CH<sub>2</sub>, C-7), 37.83 (C-9a), 37.94 (CH<sub>2</sub>, C-9), 40.35 (C-3b), 45.59 (CH, C-11a), 48.50 (CH, C-5a), 49.36 (C-6), 53.04 (CH, C-3a), 53.25 (CH, C-9b), 53.53 (CH, C-20), 125.14 (CH, C-13), 148.03 (C-12), 170.90 (C-1), 172.74 (C-3), 201.92 (C-19). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 500 [M+H]<sup>+</sup>, (вычислено  $m/z$ : 499 для C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

**Общая методика 1,3-диполярного циклоприсоединения diaзокетонов 1a,b и 2a,b к 1,4-бензохинону.**

К раствору 1 ммоль diaзокетона **1a,b**, **2a,b** в 10 мл хлористого метилена при 25 °С добавили 0.108 г (1 ммоль) бензохинона. Реакционную смесь перемешивали 5 дней, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении, выпавший осадок промыли 10 мл петролейного эфира. Целевые продукты выделяли флеш-хроматографией.

**3-[(12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксотетрагидро-1H-3b,11-этенотенофенантро[1,2-c]фуран-6-ил)карбонил]-1H-индазол-4,7-дион (3a).** (Выход 60%). Светло-желтый порошок, т.пл. 112 °С. R<sub>f</sub> 0.51 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д., J/Гц): 0.60 s (3H, c, CH<sub>3</sub>-17'), 0.96 (3H, д, J = 6.9, CH<sub>3</sub>-16'), 1.00 (3H, д, J = 6.9, CH<sub>3</sub>-15'), 1.21 (3H, c, CH<sub>3</sub>-18'), 1.31-1.81 (12H, м, CH<sub>2</sub>-4', CH<sub>2</sub>-5', CH<sub>2</sub>-7', CH<sub>2</sub>-8', CH<sub>2</sub>-9', CH<sub>2</sub>-10'), 2.05-2.11 (1H, м, CH-14'), 2.36 (1H, дт, CH-9b', J = 3.0, 13.8), 2.49 (1H, квинт, CH-5a', J = 6.7), 2.74 (1H, д, CH-3a', J = 8.7), 3.08 (1H, д, CH-11a', J = 9), 3.09 (1H, дд, CH-11', J = 8.6, 3.0), 5.53 (1H, c, CH-13'), 6.70 (1H, c, CH-5), 6.78 (1H, c, CH-6), 8.27 (1H, уш с NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 16.78 (CH<sub>3</sub>, C-17'), 16.86 (CH<sub>3</sub>, C-18'), 19.94 (CH<sub>2</sub>, C-8'), 20.56 (CH<sub>3</sub>, C-16'), 21.15 (CH<sub>3</sub>, C-15'), 21.52 (CH<sub>2</sub>, C-5'), 27.18 (CH<sub>2</sub>, C-10'), 35.63 (CH, C-14'), 34.52 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 37.77 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 37.77 (CH, C-11'), 37.88 (CH<sub>2</sub>, C-9'), 37.87 (C-9a'), 40.35 (C-3b'), 45.61 (CH, C-11a'), 53.02 (CH, C-5a'),

53.89 (C-6'), 52.98 (CH, C-3a'), 53.14 (CH, C-9b'), 116.53 (C-3a), 125.14 (CH, C-13'), 124.74 (CH, C-5), 136.52 (CH, C-6), 148.06 (C-3), 148.22 (C-12'), 149.57 (C-7a), 171.16 (C-1'), 173.00 (C-3'), 171.06 (C-4), 174.97 (C-7), 207.01 (C-19'). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 531 [M+H]<sup>+</sup>, (вычислено  $m/z$ : 530 для C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>).

**6-[4,7-Диоксо-4,7-дигидро-1H-индазол-3-ил]карбонил]-12-изопропил-6,9а-диметил-2-фенилдодекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-1,3(3aH)-дион (3b).** (Выход 10%). Желтый порошок, т.пл. 190 °С.  $R_f$  0.48 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ /Гц): 0.63 s (3H, с, CH<sub>3</sub>-17'), 1.01 (3H, д,  $J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>-16'), 1.05 (3H, д,  $J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>-15'), 1.28 (3H, с, CH<sub>3</sub>-18'), 1.43-1.78 (12H, м, CH<sub>2</sub>-4', CH<sub>2</sub>-5', CH<sub>2</sub>-7', CH<sub>2</sub>-8', CH<sub>2</sub>-9', CH<sub>2</sub>-10'), 1.65-1.71 (1H, м, CH-14'), 2.27 (1H, дт, CH-9b',  $J$  = 3.0, 13.8), 2.53 (1H, квинт, CH-5a',  $J$  = 6.7), 2.65 (1H, д, CH-3a',  $J$  = 8.7), 2.98 (1H, д, CH-11a',  $J$  = 9), 3.17 (1H, дд, CH-11',  $J$  = 8.6, 3.0), 5.53 (1H, с, CH-13'), 6.78 (1H, д, CH-5,  $J$  = 8.8), 7.05 (1H, д, CH-6,  $J$  = 8.8), 7.09 (2H, д, Ph,  $J$  = 7.4), 7.31 (1H, д, Ph,  $J$  = 7.4), 7.45 (2H, т, Ph,  $J$  = 7.4), 10.27 (1H, уш с NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.89 (CH<sub>3</sub>, C-17'), 16.20 (CH<sub>3</sub>, C-18'), 16.73 (CH<sub>2</sub>, C-8'), 20.11 (CH<sub>3</sub>, C-16'), 20.83 (CH<sub>3</sub>, C-15'), 21.83 (CH<sub>2</sub>, C-5'), 27.65 (CH<sub>2</sub>, C-10'), 32.82 (CH, C-14'), 35.17 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 35.74 (C-3b'), 35.90 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 35.90 (CH, C-11'), 36.08 (C-3a), 37.73 (C-9a'), 37.88 (CH<sub>2</sub>, C-9'), 45.01 (CH, C-11a'), 48.05 (CH, C-5a'), 51.76 (C-6'), 52.39 (CH, C-3a'), 54.14 (CH, C-9b'), 116.15 (CH, C-5), 124.50 (CH, C-13'), 118.74 (CH, C-6), 126.10 (2CH, Ph), 128.51 (CH, Ph), 129.10 (2CH, Ph), 131.87 (C, Ph), 147.44 (C-12'), 149.07 (C-3), 153.57 (C-7a), 176.39 (C-1'), 177.66 (C-3'), 171.06 (C-4), 177.97 (C-7), 203.01 (C-19'). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 606 [M+H]<sup>+</sup>, (вычислено  $m/z$ : 605 для C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>).

**Метилловый эфир 2-[2-(4,7-диоксо-4,7-дигидро-1H-индазол-3-ил)-2-оксоэтил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоновой кислоты (4a).** (Выход 12%). Желтый порошок, т.пл. 176–178 °С.  $R_f$  0.36 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ /Гц): 0.58 s (3H, с, CH<sub>3</sub>-17'), 0.91 (3H, д,  $J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>-16'), 0.95 (3H, д,  $J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>-15'), 1.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>-18'), 1.47-1.82 (12H, м, CH<sub>2</sub>-4', CH<sub>2</sub>-5', CH<sub>2</sub>-7', CH<sub>2</sub>'), 2.41 (1H, дт, CH-9b',  $J$  = 3.0, 13.8), 2.23 (2H, с, CH<sub>2</sub>-1''), 2.51 (1H, квинт, CH-5a',  $J$  = 6.7), 2.91 (1H, д, CH-3a',  $J$  = 8.7), 2.98

(1H, д, CH-11a',  $J$  = 9), 3.07 (1H, дд, CH-11',  $J$  = 8.6, 3.0), 3.68 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 5.43 (1H, с, CH-13'), 6.71 (1H, д, CH-5,  $J$  = 8.8), 7.22 (1H, д, CH-6,  $J$  = 8.8), 10.47 (1H, уш с NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.63 (CH<sub>3</sub>, C-17'), 16.72 (CH<sub>3</sub>, C-18'), 17.00 (CH<sub>2</sub>, C-8'), 20.12 (CH<sub>3</sub>, C-16'), 20.70 (CH<sub>3</sub>, C-15'), 21.75 (CH<sub>2</sub>, C-5'), 27.66 (CH<sub>2</sub>, C-10'), 32.68 (CH, C-14'), 35.11 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 37.69 (C-3b'), 35.50 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 35.56 (CH, C-11'), 40.79 (C-9a'), 37.73 (CH<sub>2</sub>, C-9'), 42.71 (CH<sub>2</sub>, C-1''), 45.08 (CH, C-11a'), 47.18 (C-3a), 49.46 (CH, C-5a'), 52.10 (C-6'), 52.38 (CH, C-3a'), 52.73 (OCH<sub>3</sub>), 54.08 (CH, C-9b'), 124.74 (CH, C-13'), 131.18 (CH, C-5), 136.55 (CH, C-6), 147.05 (C-12'), 148.36 (C-3), 156.78 (C-7a), 165.31 (CO<sub>2</sub>), 176.39 (C-1'), 173.94 (C-4), 179.30 (C-3'), 179.35 (C-7), 207.40 (C-1''). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 602 [M+H]<sup>+</sup>, (вычислено  $m/z$ : 601 для C<sub>34</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

**Метилловый эфир 2-[3-(4,7-диоксо-4,7-дигидро-1H-индазол-3-ил)-3-оксопропил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксогексагидро-3b,11-этенонафто[2,1-е]изоиндол-6-карбоновой кислоты (4b).** (Выход 10%). Желтый порошок, т.пл. 152–154 °С.  $R_f$  0.38 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH 10:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J$ /Гц): 0.65 s (3H, с, CH<sub>3</sub>-17'), 0.97 (3H, д,  $J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>-16'), 1.01 (3H, д,  $J$  = 6.9, CH<sub>3</sub>-15'), 1.31 (3H, с, CH<sub>3</sub>-18'), 1.43-1.91 (12H, м, CH<sub>2</sub>-4', CH<sub>2</sub>-5', CH<sub>2</sub>-7', CH<sub>2</sub>-8', CH<sub>2</sub>-9', CH<sub>2</sub>-10'), 1.65-1.71 (1H, м, CH-14'), 2.23 (4H, д,  $J$  = 5.8, CH<sub>2</sub>-1'', CH<sub>2</sub>-2''), 2.51-2.61 (2H, м, CH-9b', CH-5a'), 2.81 (1H, д, CH-3a',  $J$  = 8.7), 2.98 (1H, д, CH-11a',  $J$  = 9), 3.07 (1H, дд, CH-11',  $J$  = 8.6, 3.0), 3.74 (3H, с, OCH<sub>3</sub>), 5.46 (1H, с, CH-13'), 6.93 (1H, д, CH-5,  $J$  = 8.8), 6.86 (1H, д, CH-6,  $J$  = 8.8), 10.47 (1H, уш с NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.63 (CH<sub>3</sub>, C-17'), 16.74 (CH<sub>3</sub>, C-18'), 17.02 (CH<sub>2</sub>, C-8'), 20.07 (CH<sub>3</sub>, C-16'), 20.74 (CH<sub>3</sub>, C-15'), 21.76 (CH<sub>2</sub>, C-5'), 27.65 (CH<sub>2</sub>, C-10'), 32.68 (CH, C-14'), 35.23 (CH<sub>2</sub>, C-7'), 35.73 (CH<sub>2</sub>, C-4'), 35.66 (CH, C-11'), 35.73 (CH<sub>2</sub>, C-2''), 36.73 (CH<sub>2</sub>, C-3''), 37.69 (C-3b'), 38.11 (CH<sub>2</sub>, C-9'), 40.74 (C-9a'), 44.97 (CH, C-11a'), 47.16 (C-6'), 49.52 (CH, C-5a'), 52.36 (CH, C-3a'), 52.73 (OCH<sub>3</sub>), 54.08 (CH, C-9b'), 123.04 (C-7a), 124.18 (CH, C-13'), 130.48 (CH, C-5), 136.55 (CH, C-6), 144.33 (C-12'), 146.99 (C-3), 147.10 (C-3a), 177.22 (C-4), 178.53 (C-7), 179.34 (C-1'), 179.40 (C-3'), 185.46 (CO<sub>2</sub>), 213.64 (C-1''). Масс-спектр (ХИ),  $m/z$ : 616 [M+H]<sup>+</sup>, (вычислено  $m/z$ : 615 для C<sub>35</sub>H<sub>41</sub>N<sub>3</sub>O).

## Литература

1. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Антиоксиданты и прооксиданты. – М.: Слово, 2006. – 556 с.
2. Baell J., Walters M. A. Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery // *Nature*. – 2014. – V.513. – Pp.481-483.
3. Wellington K. W. Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones – a review // *RSC Adv*. – 2015. – V.5. – Pp.20309-20338.
4. Prachayasittikul V., Pingaew R., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. Synthesis, anticancer activity and QSAR study of 1,4-naphthoquinone derivatives // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V.84. – Pp.247-263.
5. Li Y.-Q., Li M.-G., Li W., Zhao J. Y., Ding Z. G., Cui X.-L., Wen M.-L. Griseusin D, a New Pyranonaphthoquinone Derivative from a *Alkaphilic Nocardiosis sp.* // *J. Antibiot.* – 2007. – V.60. – Pp.757-761.
6. Brimble M. A. Synthetic studies toward pyranonaphthoquinone antibiotics // *Pure Appl. Chem.* – 2000. – V.72. – Pp.1635-1639.
7. Sharma N., Shukla A. K., Das M., Dubey V. K. Evaluation of plumbagin and its derivative as potential modulators of redox thiol metabolism of *Leishmania parasite* // *Parasitol. Res.* – 2012. – V.110. – Pp.341-348.
8. Sharma A., Santos O. I., Gaur P., Ferreira V. F., Garcia C. R., da Rocha D. R. Addition of thiols to *o*-quinone methide: New 2-hydroxy-3-phenylsulfanylmethyl[1,4]naphthoquinones and their activity against the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* (3D7) // *Eur J. Med. Chem.* – 2013. – V.59. – Pp.48-53.
9. Jardim G. A. M., Reis W. J., Ribeiro M. F., Ottoni F. M., Alves R. J., Silva T. L., Goulart M. O. F., Braga A. L., Menna-Barreto R. F. S., Salomao K., de Castro S. L., da Silva Junior E. N. On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity // *RSC Adv*. – 2015. – V.5. – Pp.78047-78060.
10. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстикова С.Е., Хвостов М.В. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. – Новосибирск: Гео, 2011. – 395 с
11. Билалова Л. Ф., Сахаутдинов И. М., Султанова Р. М. Новые азотсодержащие гетероциклические производные малеопимаровой кислоты // *Материалы Всерос. конф. «Химия и технология гетероциклических соединений».* – Уфа: УГНТУ, 2017. – С.232-233.
12. Султанова Р. М., Билалова Л. Ф., Мухаметьянова А. Ф. Синтез и флуоресценция нового тиазолпроизводного малеопимаровой кислоты // *Баш. хим. ж.* – 2018. – Т.25, №2. – С.24-27.
13. Сахаутдинов И. М., Маликова Р. Н., Нугуманов Т. Р., Биглова Ю. Н., Атангулов А. Б., Юнусов М. С. Циклоприсоединение хлорметилкетон Н-малеопимаримидзамещенных аминокислот к фуллерену C<sub>60</sub> по Бингелю // *Химия природ. соед.* – 2018. – №3. – С.408-412.

## References

1. Men'schikova E. B., Lankin V. Z., Zenkov N. K., Bondar' I. A., Krugovykh N. F., Trufakin V. A. *Okislitel'nyi stress. Prooksidanty i antioksidanty* [Oxidative Stress. Prooxidants and Antioxidants]. Moscow, Slovo Publ., 2006, 556 pp.
2. Baell J., Walters M. A. [Chemistry: Chemical con artists foil drug discovery]. *Nature*, 2014, vol.513, pp.481-483. DOI:10.1038/513481a.
3. Wellington K. W. [Understanding cancer and the anticancer activities of naphthoquinones – a review]. *RSC Adv*, 2015, vol.5, pp.20309-20338. DOI: 10.1039/c4ra13547d.
4. Prachayasittikul V., Pingaew R., Worachartcheewan A., Nantasenamat C., Prachayasittikul S., Ruchirawat S., Prachayasittikul V. [Synthesis, anticancer activity and QSAR study of 1,4-naphthoquinone derivatives]. *Eur. J. Med. Chem.*, 2014, vol.84, pp.247-263. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.07.024.
5. Li Y.-Q., Li M.-G., Li W., Zhao J. Y., Ding Z. G., Cui X.-L., Wen M.-L. [Griseusin D, a New Pyranonaphthoquinone Derivative from a *Alkaphilic Nocardiosis sp.*]. *J. Antibiot.*, 2007, vol.60, pp.757-761. DOI: 10.1038/ja.2007.100.
6. Brimble M. A. [Synthetic studies toward pyranonaphthoquinone antibiotics]. *Pure Appl. Chem.*, 2000, vol.72, pp.1635-1639.
7. Sharma N., Shukla A. K., Das M., Dubey V. K. [Evaluation of plumbagin and its derivative as potential modulators of redox thiol metabolism of *Leishmania parasite*]. *Parasitol. Res.*, 2012, vol.110, pp.341-348. DOI: 10.1007/s00436-011-2498-x.
8. Sharma A., Santos O. I., Gaur P., Ferreira V. F., Garcia C. R., da Rocha D. R. [Addition of thiols to *o*-quinone methide: New 2-hydroxy-3-phenylsulfanylmethyl[1,4]naphthoquinones and their activity against the human malaria parasite *Plasmodium falciparum* (3D7)]. *Eur J. Med. Chem.*, 2013, vol.59, pp.48-53. DOI:10.1016/j.ejmech.2012.10.052.
9. Jardim G. A. M., Reis W. J., Ribeiro M. F., Ottoni F. M., Alves R. J., Silva T. L., Goulart M. O. F., Braga A. L., Menna-Barreto R. F. S., Salomao K., de Castro S. L., da Silva Junior E. N. [On the investigation of hybrid quinones: synthesis, electrochemical studies and evaluation of trypanocidal activity]. *RSC Adv*, 2015, vol.5, pp.78047-78060. DOI: 10.1039/C5RA16213K.
10. Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., Shul'ts E.E., Tolstikov S.E., Khvostov M.V. *Smolyanye kisloty khvoynykh Rossii. Khimiya, farmakologiya* [Resin Acids from Conifers of Russia. Chemistry and Pharmacology]. Novosibirsk, Geo Publ., 2011, 395 pp.
11. Bilalova L. F., Sakhautdinov I. M., Sultanova R. M. *Novye azotsoderzhashhie geterotsiklicheskie proizvodnye maleopimarovoi kisloty* [New nitrogen-containing heterocyclic derivatives of maleopimaric acid]. *Materialy Vseros. konf. «Khimiya i tekhnologiya geterotsiklicheskih soedinenii»* [Proc. of All-Russian Conf. «Chemistry and Technology of Heterocyclic Compounds»]. Ufa, UGNTU Publ., 2017, pp.232-233.
12. Sultanova R. M., Bilalova L. F., Muhkamet'yanova A. F. *Sintez i fluorestsentsiya novogo tiazolilproizvodnogo maleopimarovoy kisloty* [Synthe-

14. Шульц Э. Э., Харитонов Ю. В., Тимошенко М. А., Липеева А. В.. Биологически активные гетероциклические системы и макроциклические соединения на основе селективных превращений производных растительных дитерпеноидов и кумаринов // Фармацевтический бюллетень.— 2015.— №1-2.— С.38-49.
15. Herz W., Blackstone R. C., Nair M. G. Resin acids. XI. Configuration and transformations of the levopimaric acid-*p*-benzoquinone adduct // *J. Org. Chem.*— 1967.— V.32.— Is.10.— Pp.2992-2998.
16. Бей М. П., Ювченко А. П., Пучкова Н. В. Эффективный метод синтеза *n*-арилмидов малеопимаровой кислоты // ЖОХ.— 2015.— Т.85.— Вып.5.— С.735-740.
17. Квантово-химические расчеты: Becke A. D. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange // *J. Chem. Phys.*— 1993.— V.98.— №7.— Pp.5648-5652; Lee C., Yang W., Parr R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density // *Phys. Rev. B.*— 1988.— V.37.— №2.— Pp.785-789; Ditchfield R., Hehre W. J., Pople J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 9. Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules // *J. Chem. Phys.*— 1971.— V.54.— №2.— Pp.724-728., Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 12. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular-Orbital Studies of Organic-Molecules // *J. Chem. Phys.*— 1972.— V.56.— №5.— Pp.2257-2261., Hariharan P. C., Pople J. A. Influence of Polarization Functions on Molecular-Orbital Hydrogenation Energies // *Theor. Chem. Acc.*— 1973.— V.28.— №3.— Pp.213-222.
18. Andrienko G. A. <http://www.chemcraftprog.com>.
13. Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Nugumanov T.R., Biglova Yu.N., Atangulov A.B., Yunusov M.S. *Tsikloprisoyedineniye khlormetilketonov N-maleopimarimidzameshchennykh aminokislot k fullerenu C<sub>60</sub> po Bingelyu* [Bingel cycloaddition of N-maleopimarimide-substituted amino-acid chloromethylketones to fullerene C<sub>60</sub>]. *Khimiya prirodnykh soyedineniy* [Chem. Nat. Compd.], 2018, vol.54, no.3, pp.481-486. DOI 10.1007/s10600-018-2384-1.
14. Shul'ts E.E., Kharitonov Yu.V., Timoshenko M.A., Lipeeva A.V. *Biologicheski aktivnye geterotsiklicheskie sistemy i makrotsiklicheskie soedineniya na osnove selektivnykh prevraschenii proizvodnykh rastitel'nykh diterpenoidov i kumarinov* [Biologically active heterocyclic systems and macrocyclic compounds based on selective transformations of derivatives of plant diterpenoids and coumarin]. *Farmatsevticheskiy byulleten'* [Pharmaceutical Bulletin], 2015, no.1-2, pp.38-49.
15. Herz W., Blackstone R. C., Nair M. G. [Resin acids. XI. Configuration and transformations of the levopimaric acid-*p*-benzoquinone adduct]. *J. Org. Chem.*, 1967, vol.32, is.10, pp.2992-2998.
16. Bei M.P., Yuvchenko A.P., Puchkova N.V. [Efficient synthesis of maleopimaric acid N-arylimides]. *Russian Journal of General Chemistry*, 2015, vol. 85, no. 5, pp.1034-1039. DOI: 10.1134/S1070363215050047.
17. Quantum-chemical calculations: Becke A. D. [Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange]. *J. Chem. Phys.*, 1993, vol.98, no.7, pp.5648-5652; Lee C., Yang W., Parr R. G. [Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density]. *Phys. Rev. B.*, 1988, vol.37, no.2, pp.785-789; Ditchfield R., Hehre W. J., Pople J. A. [Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 9. Extended Gaussian-Type Basis for Molecular-Orbital Studies of Organic Molecules]. *J. Chem. Phys.*, 1971, vol.54, no.2, pp.724-728; Hehre W. J., Ditchfield R., Pople J. A. [Self-Consistent Molecular Orbital Methods. 12. Further Extensions of Gaussian-Type Basis Sets for Use in Molecular-Orbital Studies of Organic-Molecules]. *J. Chem. Phys.*, 1972, vol.56, no.5, pp.2257-2261; Hariharan P. C., Pople J. A. [Influence of Polarization Functions on Molecular-Orbital Hydrogenation Energies]. *Theor. Chem. Acc.*, 1973, vol.28, np.3, pp.213-222.
18. Andrienko G. A. <http://www.chemcraftprog.com>.