

# СЕЛЕКТИВНЫЙ СИНТЕЗ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

© 2023 г. Р. М. Султанова<sup>1\*</sup>, Н. С. Хуснутдинова<sup>2</sup>, Ю. Г. Борисова<sup>1</sup>, Г. З. Раскильдина<sup>1</sup>,  
С. А. Мещерякова<sup>2</sup>, А. В. Самородов<sup>2</sup>, С. С. Злотский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов 1, Уфа, 450064 Россия

<sup>2</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, 450008 Россия

\*e-mail: rimmams@yandex.ru

Поступило в редакцию 2 сентября 2022 г.

После доработки 14 октября 2022 г.

Принято к печати 17 октября 2022 г.

Осуществлен синтез сложных эфиров некоторых карбоновых кислот методом окислительной этерификации. Показано, что предложенный способ позволяет проводить селективную этерификацию с использованием кислот, имеющих стерически затрудненные карбоксильные группы. Синтезированные сложные эфиры обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты.

**Ключевые слова:** органические кислоты, спирты, формали глицерина, золькеталь, этерификация, сложные эфиры

**DOI:** 10.31857/S0044460X23010018, **EDN:** OXVMGZ

Сложные эфиры кислот и спиртов широко используются в медицинской химии [1–3]. Основным методом их получения является этерификация [4–11] в присутствии минеральных кислот (серная, соляная, борная, ортофосфорная и др.) при повышенных температурах, что часто приводит к нежелательным побочным продуктам [12, 13].

Мы осуществили синтез сложных эфиров селективной этерификацией ароматических карбоновых кислот спиртами в мягких условиях в присутствии трифенилфосфина, иода и имидазола (схема 1).

В качестве кислот были выбраны бензойная (1а), феноксиуксусная (1б), 2,4-дихлороксиуксусная (1в) и малеопимаровая (1г) кислоты; использовали первичные и вторичные спирты: бутанол 2а, изобутанол 2б, втор-бутиловый (2в) и тетрагидрофуруриловый (2г) спирты, золькеталь 2д, димерол 2е и смесь формалей глицерина 3а и 3б. Реакцию проводили в хлористом метиле в

течение 24 ч при мольном соотношении реагентов кислота:спирт:Ph<sub>3</sub>P:I<sub>2</sub>:Im = 1:1:1.5:1.5:3.3 при комнатной температуре (табл. 1).

Как следует из полученных результатов (табл. 1) в выбранных условиях этерификация первичных спиртов протекает с выходами 60–92%, тогда как 2-бутанол реагирует значительно хуже (выход эфира 3в составляет 20%, оп. № 3).

В изученных условиях малеопимаровая кислота 1г, содержащая стерически затрудненную карбоксильную группу, эффективно реагирует с тетрагидрофуруриловым спиртом (табл. 1, оп. № 12). Следует отметить, что этерификация терпе-

Схема 1.

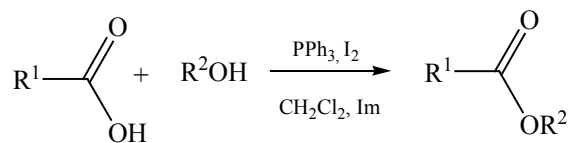


Таблица 1. Этерификация кислот **1а–г** спиртами **2а–е** (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 24 ч, PPh<sub>3</sub>, I<sub>2</sub>, Im)

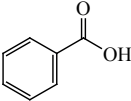
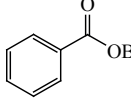
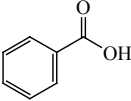
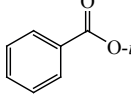
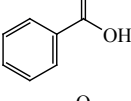
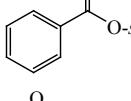
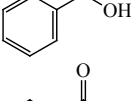
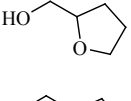
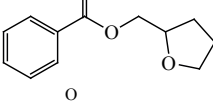
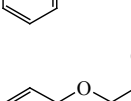
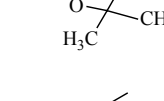
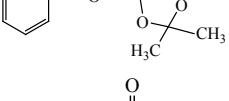
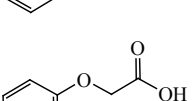
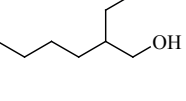
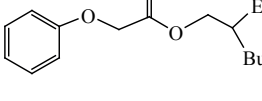
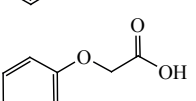
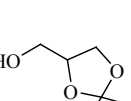
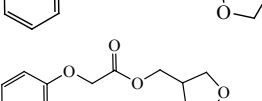
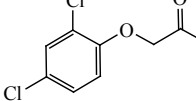
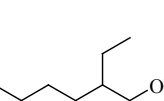
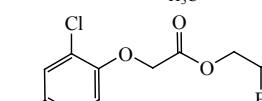
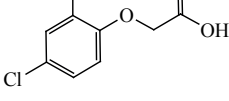
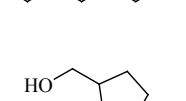
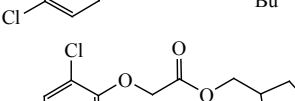
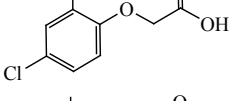
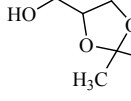
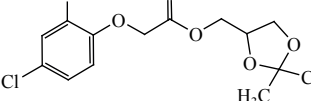
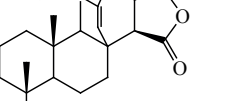
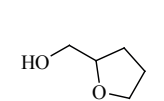
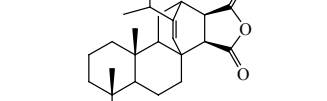

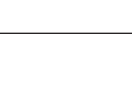
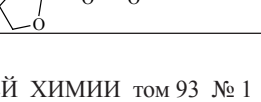
№ опыта	№	Формула	№	Формула	Продукт реакции (выход, %)	Формула
1	<b>1а</b>		<b>2а</b>	BuOH	<b>4а</b> (76%)	
2	<b>1а</b>		<b>2б</b>	<i>i</i> -BuOH	<b>4б</b> (60%)	
3	<b>1а</b>		<b>2в</b>	<i>s</i> -BuOH	<b>4в</b> (20%)	
4	<b>1а</b>		<b>2г</b>		<b>4г</b> (90%)	
5	<b>1а</b>		<b>2д</b>		<b>4д</b> (85%)	
6	<b>1б</b>		<b>2е</b>		<b>5а</b> (80%)	
7	<b>1б</b>		<b>2г</b>		<b>5б</b> (86%)	
8	<b>1б</b>		<b>2д</b>		<b>5в</b> (92%)	
9	<b>1в</b>		<b>2е</b>		<b>6а</b> (83%)	
10	<b>1в</b>		<b>2г</b>		<b>6б</b> (92%)	
11	<b>1в</b>		<b>2д</b>		<b>6в</b> (90%)	
12	<b>1г</b>		<b>2г</b>		<b>7</b> (60%)	

Схема 2.

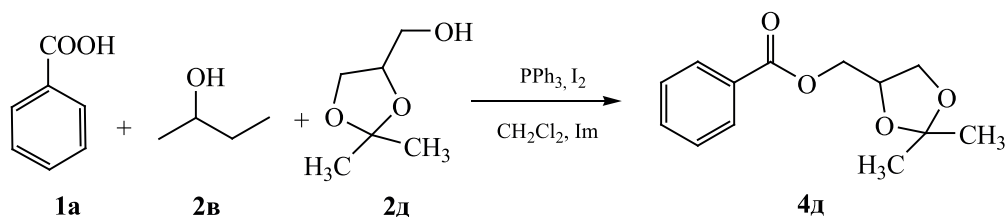


Схема 3.

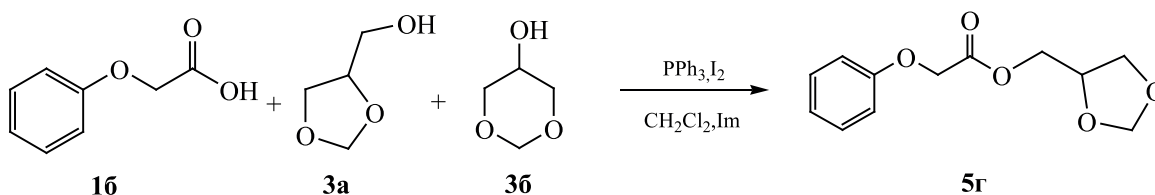
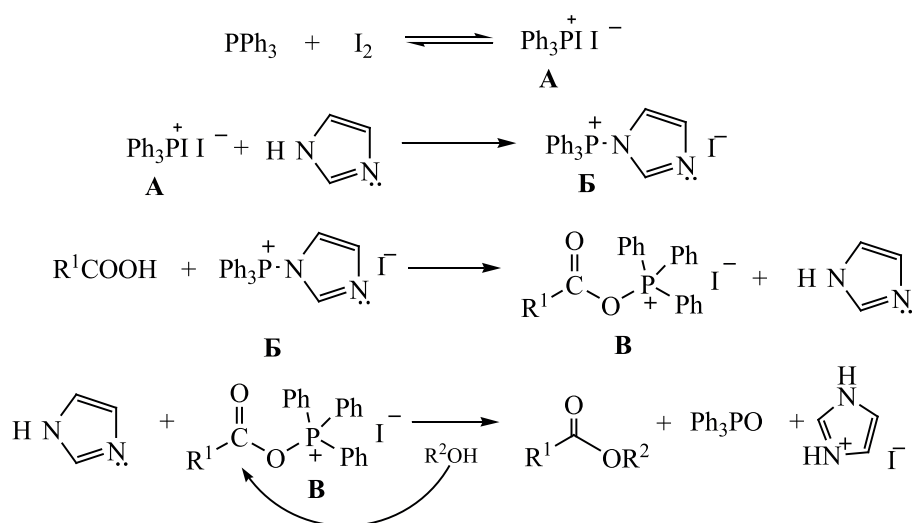


Схема 4.



новых кислот является важным процессом модификации природных соединений и обычно протекает при высоких температурах [14, 15].

Данный подход оказался эффективным для синтеза 2-этилгексильных эфиров феноксиуксусной (5а) и 2,4-дихлорфеноксиуксусной (6а) кислот – промышленных пестицидов и гербицидов. Целевые эфиры выделены с выходами 80 и 83% соответственно (оп. №6, 9).

Конкурентная этерификация бензойной кислоты 1а 2-бутанолом 2в и золькеталем 2д показала, что на начальном этапе (1 ч) в реакционной мас-

се накапливался только (тетрагидрофуран-2-ил)-метилбензоат 4д (схема 2). Аналогично, при этерификации феноксиуксусной кислоты 1б смесью формальей глицерина 3а и 3б (1:1) через 1 ч в реакционной массе присутствовал только эфир 5г – продукт взаимодействия феноксиуксусной кислоты 1б и 4-гидроксиметил-1,3-диоксолана 3а (схема 3).

Вероятный механизм реакции включает на первом этапе окисление трифенилфосфина с образованием соли А, которая далее реагирует с имидазолом, приводя к комплексу Б. Дальнейшее

**Таблица 2.** Влияние синтезированных соединений и гепарина натрия на показатели плазменного звена гемостаза *in vitro*, Ме (0.25–0.75)<sup>а</sup>

Соединение	Изменение АПТВ, % <sup>б</sup>	Изменение ПВ, % <sup>б</sup>	Концентрация фибриногена, %
<b>4д</b>	+9.5 (8.2–11.8)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)
<b>4г</b>	+3.1 (2.7–5.2)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)
<b>5а</b>	+5.7 (4.5–8.2)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)
<b>6а</b>	+8.2 (6.9–10.2)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)
Гепарин натрия	+20.3 (19.7–21.4)	0.0 (0.0–0.0)	0.0 (0.0–0.0)

<sup>а</sup> Данные достоверны в сравнении с контролем и гепарином при  $p < 0.05$ ,  $n = 6$ .

<sup>б</sup> АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, ПВ – протромбиновое время.

**Таблица 3.** Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов, Ме (0.25–0.75)<sup>а</sup>

Соединение	Латентный период, % <sup>б</sup>	Максимальная амплитуда, %	Скорость агрегации, %	Время достижения МА, % <sup>в</sup>	Дезагрегация, %
<b>4г</b>	+13.7 (10.7–17.1) <sup>г,д,е</sup>	–1.8 (0.6–2.5) <sup>д,ж</sup>	–13.5 (11.3–17.6) <sup>г,д,е</sup>	+4.7 (2.3–7.5) <sup>д,ж</sup>	0.0 (0.0–0.0)
<b>4д</b>	+8.1 (5.4–10.3) <sup>г,д,е</sup>	–16.2 (14.5–20.9) <sup>з,и</sup>	–15.4 (10.1–19.3) <sup>г,д</sup>	+15.3 (10.7–16.1) <sup>г,и</sup>	0.0 (0.0–0.0)
<b>5а</b>	+8.4 (6.9–10.3) <sup>г,д,е</sup>	–8.3 (6.2–10.3) <sup>г,д,е</sup>	–11.8 (10.3–13.5) <sup>г,д</sup>	+9.6 (8.3–12.2) <sup>г,д</sup>	0.0 (0.0–0.0)
<b>6а</b>	+3.2 (2.5–4.7) <sup>д,е</sup>	–13.5 (12.1–15.3) <sup>г,д</sup>	–13.7 (11.4–15.9) <sup>г,д,е</sup>	+10.8 (8.7–11.3) <sup>г,д</sup>	0.0 (0.0–0.0)
Эуфиллин	+19.8 (16.3–23.1) <sup>г,д,е</sup>	–7.4 (5.6–9.3) <sup>г,д,ж</sup>	–21.4 (18.7–23.2) <sup>з,и,ж</sup>	+13.4 (11.2–16.7) <sup>г,д</sup>	0.0 (0.0–0.0)
Кофеинбензоат натрия	+23.1 (20.1–25.6) <sup>г,д,ж</sup>	–14.7 (10.3–17.9) <sup>г,д</sup>	–30.1 (26.4–34.2) <sup>з,ж</sup>	+16.9 (14.3–19.5) <sup>г,д</sup>	0.0 (0.0–0.0)
Ацетилсалициловая кислота	–2.1 (1.1–2.6) <sup>д</sup>	–13.7 (10.8–16.4) <sup>г,д</sup>	–10.5 (7.6–12.3) <sup>г,д</sup>	+10.5 (8.7–13.4) <sup>г,д</sup>	0.0 (0.0–0.0)
Пентоксифиллин	+32.4 (28.7–35.6) <sup>г</sup>	–48.4 (42.7–56.5) <sup>з</sup>	–34.9 (28.7–39.6) <sup>з</sup>	+32.1 (27.6–32.4) <sup>з</sup>	13.6 (11.2–16.8)

<sup>а</sup> Данные представлены в сравнении с контролем. <sup>б</sup> Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. <sup>в</sup> МА – максимальная амплитуда агрегации. <sup>г</sup>  $p \leq 0.05$ , в сравнении с контролем. <sup>д</sup>  $p \leq 0.001$ , в сравнении с пентоксифиллином. <sup>е</sup>  $p \leq 0.05$ , в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. <sup>ж</sup>  $p \leq 0.001$ , в сравнении с ацетилсалициловой кислотой. <sup>з</sup>  $p \leq 0.001$ , в сравнении с контролем. <sup>и</sup>  $p \leq 0.05$ , в сравнении с пентоксифиллином.

взаимодействие соли **Б** с карбоновой кислотой приводит к интермедиату **В**, который реагирует со спиртом с образованием целевого сложного эфира (схема 4). Стерически затрудненный интермедиат **В** легче реагирует с первичными спиртами, и соответствующие эфиры получаются с высокими выходами. При использовании более стерически затрудненных вторичных спиртов имеет место отталкивание между лигандами фосфина и заместителями при ОН-группе, что затрудняет протекание нуклеофильного присоединения.

Ранее нами было показано, что сложные эфиры арилуксусных кислот, содержащие циклоацетальные фрагменты, обладают гербицидной и антибактериальной активностью [16, 17]. Продолжая эти исследования, мы определили антикоагуляционную и антиагрегационную активность полученных соединений на модели АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов *in vitro* по методу, предложенному в работе [18], который является удобным для оценки ингибирования процесса агрегации тромбоцитов различными биологически активными соединениями, в том числе лекарственными препаратами (табл. 2, 3).

Изученные соединения продемонстрировали различную степень влияния на плазменный компонент системы гемостаза, проявляющийся изменением показателя внутреннего пути свертывания крови – активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ). Данные соединения в указанной концентрации ( $5 \cdot 10^{-4}$  г/мл) не влияли на показатель концентрации фибриногена и протромбинового времени (ПВ). Было обнаружено, что полученные эфиры проявляют антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, эффективно подавляя реакцию высвобождения тромбоцитов (lag-период при коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов).

Таким образом, конденсация карбоновых кислот в присутствии трифенилфосфина, иода и имидазола является достаточно простым и эффективным методом синтеза сложных эфиров первичных спиртов. Активация карбоновой кислоты *in situ* позволяет исключить стадию получения хлорангидридов кислот, а также исключает использование неорганических кислот в качестве катализаторов, что позволяет вовлечь в реакцию чувствитель-

ные к кислой среде гетероциклические спирты. Установлено, что синтезированные сложные эфиры обладают антиагрегационной активностью на уровне ацетилсалициловой кислоты и могут рассматриваться как перспективные соединения для изучения биологической активности.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР регистрировали на спектрометре BrukerAM-300 с рабочей частотой 300.13 и 75.47 МГц соответственно, внутренний стандарт –  $\text{Me}_4\text{Si}$ . Исследования методом ГЖХ проводили на приборе Chrom-5 [длина колонки – 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на ChromatonN-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C, газ-носитель – гелий]. Хромато-масс-спектры регистрировали на приборе Кристалл-5000 М с масс-спектрометрическим детектором Finnigan DSQII при ионизирующем напряжении 70 эВ. Температура ионного источника – 200°C. Разделение на компоненты осуществляли на колонке ThermoTR-5MS длиной 30 м с внутренним диаметром 0.25 мм и толщиной неподвижной жидкой фазы 0.25 мкм при скорости потока 0.7 мл/мин. Газ-носитель – гелий. Масс-спектры электронного удара регистрировали при энергии ионизирующих электронов 70 эВ и температуре ионизационной камеры 200°C. ТСХ осуществляли на пластинах Sorbfil (Россия), элюент – петролейный эфир–этилацетат. Для колоночной хроматографии применяли  $\text{SiO}_2$  (70–230 меш, Lancaster, Великобритания).

**Общая методика синтеза сложных эфиров карбоновых кислот.** К раствору 1.5 ммоль иода в 20 мл хлористого метилена добавляли 1.5 ммоль трифенилфосфина и 3.3 ммоль имидазола, после чего добавляли 1 ммоль кислоты **1**–г. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 5 мин, затем добавляли 1.5 ммоль спирта. По окончании реакции (контроль по ТСХ, ГХ/МС) реакционную массу дважды промывали 2 н. раствором  $\text{HCl}$ , затем водой до нейтральной реакции и сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт выделяли колоночной хроматографией. Данные по выходам сложных эфиров приведены в табл. 1. Физико-химические константы и спектральные характеристики соеди-

нений **4а** [20], **4б** [21], **4в** [22], **4г** [23], **4д** [24], **5г** [16] совпадали с приведенными в литературе.

**(2-Этилгексил)феноксиацетат (5а).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.88 т и 0.99 т ( $2\times 3\text{H}$ , Et, Bu), 1.19–1.31 м ( $6\text{H}$ , Bu), 1.55 м ( $2\text{H}$ , Et), 4.24–4.94 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}_2$ ), 4.99 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^2\text{H}_2$ ), 6.80–7.40 м ( $5\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 11.6 ( $\text{C}^{2''}$ ), 14.1 ( $\text{C}^{6''}$ ), 23.0 ( $\text{C}^{5''}$ ), 23.70 ( $\text{C}^{1''}$ ), 29.30 ( $\text{C}^{4''}$ ), 30.80 ( $\text{C}^{3''}$ ), 39.60 ( $\text{C}^{2''}$ ), 65.30 ( $\text{C}^2$ ), 67.20 ( $\text{C}^{1''}$ ), 114.31 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ph), 121.0 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.72 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ph), (Ph), 158.10 ( $\text{C}^1$ , Ph), 169.20 (COO).

**[(Тетрагидрофуран-2-ил)метил]феноксиацетат (5б).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.50 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.70 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.6,  $^3J$  4.2), 4.00 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.2,  $^3J$  5.6), 4.23 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  6.4,  $^3J$  5.6), 4.60 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ,  $^2J$  17.4), 4.99 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^2$ ), 6.80–7.40 м ( $5\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.60 ( $\text{C}^4$ ), 27.60 ( $\text{C}^3$ ), 65.30 ( $\text{C}^2$ ), 67.60 ( $\text{C}^5$ ), 66.10 ( $\text{C}^{1''}$ ), 85.10 ( $\text{C}^2$ ), 114.30 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ph), 121.1 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.70 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ph), 158.10 (Ph), 130.10 ( $\text{C}^1$ , Ph), 165.90 (COO).

**[(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил]феноксиацетат (5в).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.50 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.70 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.6,  $^3J$  4.2), 4.00 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.2,  $^3J$  5.6), 4.25 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  6.4,  $^3J$  5.6), 4.60 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ,  $^2J$  17.4 Гц), 6.80–7.40 м ( $5\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.24 ( $\text{C}^7$ ), 26.61 ( $\text{C}^6$ ), 62.41 ( $\text{C}^8$ ), 63.14 ( $\text{C}^4$ ), 69.77 ( $\text{C}^{12}$ ), 71.12 ( $\text{C}^5$ ), 109.88 ( $\text{C}^2$ ), 114.30 ( $\text{C}^2$ ,  $\text{C}^6$ , Ph), 121.1 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.70 ( $\text{C}^3$ ,  $\text{C}^5$ , Ph), 157.64 ( $\text{C}^1$ , Ph), 168.79 (COO). Масс-спектр,  $m/e$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 266 (18) [ $\text{M}^+$ ], 251 (68), 117 (17), 107 (100), 101 (32), 79 (14), 77 (50), 72 (12), 59 (10), 51 (9).

**(Тетрагидрофуран-2-ил)метил(2,4-дихлорфенокси)ацетат (6б).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.20 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.50 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.72 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.6,  $^3J$  4.2), 3.99 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.2,  $^3J$  5.6), 4.22 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  6.4,  $^3J$  5.6), 4.60 д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ,  $^2J$  17.4), 4.99 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{H}^2$ ), 6.80–7.40 м ( $3\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.60 ( $\text{C}^4$ ), 27.60 ( $\text{C}^3$ ), 65.30 ( $\text{C}^2$ ), 67.60 ( $\text{C}^5$ ), 66.10 ( $\text{C}^{1''}$ ), 85.10 ( $\text{C}^2$ ), 114.70 ( $\text{C}^6$ , Ph), 121.5 ( $\text{C}^2$ , Ph), 128.0 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.0 ( $\text{C}^5$ , Ph), 130.36 ( $\text{C}^3$ , Ph), 152.70 ( $\text{C}^1$ , Ph), 169.20 (COO).

**(2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метил(2,4-дихлорфенокси)ацетат (6в).** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$

( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.34 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^7\text{H}_3$ ), 1.42 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^6\text{H}_3$ ), 3.72 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}$ ,  $^2J$  5.7,  $^3J$  7.2), 4.19 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $^2J$  7.2,  $^3J$  5.7), 4.25 д. д ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $^2J$  4.9,  $^3J$  5.7), 4.75 с ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^{12}\text{H}_2$ ), 6.75–7.45 м ( $3\text{H}$ , Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 25.25 ( $\text{C}^7$ ), 26.62 ( $\text{C}^6$ ), 63.13 ( $\text{C}^8$ ), 66.02 ( $\text{C}^5$ ), 66.26 ( $\text{C}^{12}$ ), 73.22 ( $\text{C}^4$ ), 109.99 ( $\text{C}^2$ ), 114.70 ( $\text{C}^6$ , Ph), 121.5 ( $\text{C}^2$ , Ph), 128.0 ( $\text{C}^4$ , Ph), 129.0 ( $\text{C}^5$ , Ph), 131.4 ( $\text{C}^3$ , Ph), 152.25 ( $\text{C}^1$ , Ph), 167.88 (COO), 152.25 ( $\text{C}^{14}$ ), 167.88 ( $\text{C}^{10}$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 334/336/338 (10/6/2), 319/321/323 (100/72/8), 175/177/179 (66/38/8), 145/147/149 (14/9/2), 133/135/137 (8/14/2), 109/111/113 (8/14/2), 101 (44), 73 (28), 57 (14), 43 (96).

**(Тетрагидрофуран-2-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты (7).** Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 0.60 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{17}\text{H}_3$ ), 1.00 д ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{15}\text{H}_3$ ,  $J$  6.9), 0.96 д ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{16}\text{H}_3$ ,  $^3J$  6.4), 1.17 с ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{18}\text{H}_3$ ), 1.21–1.91 м ( $16\text{H}$ ,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ,  $\text{C}^7\text{H}_2$ ,  $\text{C}^8\text{H}_2$ ,  $\text{C}^9\text{H}_2$ ,  $\text{C}^{10}\text{H}_2$ ,  $\text{C}^4\text{H}_2$ ,  $\text{C}^5\text{H}_2$ ), 1.25 т ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^{23}\text{H}_3$ ,  $^3J$  7.1), 2.26 квинтет ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^5\text{aH}$ ,  $^3J$  6.7), 2.54 д. т ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{9\text{b}}\text{H}$ ,  $^3J$  3.0,  $^3J$  13.8), 2.73 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{aH}$ ,  $^3J$  8.7), 3.09 д. д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{11}\text{H}$ ,  $^3J$  8.6,  $^3J$  3.0), 3.98 д ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{11\text{a}}\text{H}$ ,  $^3J$  9.0 Гц), 3.73–3.76 м ( $2\text{H}$ ,  $\text{C}^3\text{H}_2$ ), 4.30–4.34 м ( $3\text{H}$ ,  $\text{C}^1\text{H}$ ,  $\text{OCH}_2$ ), 5.54 с ( $1\text{H}$ ,  $\text{C}^{13}\text{H}$ ). Спектр  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 14.28 ( $\text{C}^{17}$ ), 15.56 ( $\text{C}^{18}$ ), 16.71 ( $\text{C}^{24}$ ), 17.02 ( $\text{C}^8$ ), 19.77 ( $\text{C}^{23}$ ), 19.96 ( $\text{C}^{16}$ ), 20.57 ( $\text{C}^{15}$ ), 21.56 ( $\text{C}^5$ ), 25.6 ( $\text{C}^4$ ), 27.23 ( $\text{C}^{10}$ ), 27.6 ( $\text{C}^5$ ), 32.77 ( $\text{C}^{14}$ ), 34.83 ( $\text{C}^4$ ), 35.68 ( $\text{C}^{11}$ ), 36.64 ( $\text{C}^7$ ), 36.94 ( $\text{C}^{9\text{a}}$ ), 37.68 ( $\text{C}^{22}$ ), 38.04 ( $\text{C}^9$ ), 40.48 ( $\text{C}^{3\text{b}}$ ), 45.67 ( $\text{C}^{11\text{a}}$ ), 46.87 ( $\text{C}^6$ ), 49.38 ( $\text{C}^{5\text{a}}$ ), 53.07 ( $\text{C}^{3\text{a}}$ ), 53.28 ( $\text{C}^{9\text{a}}$ ), 65.31 ( $\text{OCH}_2$ ), 66.32 ( $\text{C}^{21}$ ), 85.11 ( $\text{C}^1$ ), 124.77 ( $\text{C}^{13}$ ), 148.31 ( $\text{C}^{12}$ ), 171.00 ( $\text{C}^1$ ), 172.78 ( $\text{C}^3$ ), 178.20 ( $\text{C}^{19}$ ).

**Антиагрегационная и антикоагуляционная активность.** Эксперименты выполнены в соответствии с требованиями Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств. Оценку антиагрегационной и антикоагуляционной активности проводили в условиях *in vitro* на крови 27 здоровых доноров-мужчин в возрасте 18–24 лет. Исследование было одобрено этическим комитетом Башкирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения России (№ 1 от 20.02.2019). Информированное согласие было получено у всех участников исследования до забора у них крови. Влияние соединений на агрегацию тромбоцитов изучали по методу,

описанному в работе [18], на агрегометре АТ-02 (НПФ «Медтех», Россия). Антиагрегационную активность исследуемых веществ и препаратов сравнения оценивали в конечной концентрации  $2 \times 10^{-3}$  моль/л при инкубации в течение 5 мин. В качестве индукторов агрегации использовали аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (Технология-Стандарт, Россия). Изучали влияние соединений на максимальную амплитуду агрегации, скорость агрегации и время достижения максимальной амплитуды агрегации при агрегации тромбоцитов, индуцированной АДФ. В тесте коллаген-индуцированной агрегации тромбоцитов оценивали латентный период агрегации, что соответствует реакции высвобождения тромбоцитов. В качестве препаратов сравнения использовали ацетилсалициловую кислоту (субстанция-порошок, Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко. ЛТД, Китай) [19]. Определение антикоагуляционной активности проводили клоттинговыми тестами [19] натурбидиметрическом гемокоагулометре Solar CGL 2110 (ЗАО «СОЛАР», Беларусь), конечная концентрация исследуемых веществ и препарата сравнения составила  $5 \times 10^{-4}$  г/мл. Изучали показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбинового времени (ПВ) и концентрации фибриногена. В качестве препарата сравнения использовали гепарин натрия (гепарин натрия, 5000 МЕ/мл раствор для инъекций, ампулы 1 мл, ОАО «Синтез», Россия). Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 10 (StatSoftInc, США). Проверку на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для описания вариационных рядов рассчитывали медиану, 25 и 75 проценти, минимум и максимум значений. Проводили однофакторный дисперсионный анализ (если совокупность данных подчинялась законам нормального распределения и дисперсии всех выборок были равны; F-критерий) или тест Краскела – Уоллиса (если совокупность данных не подчинялась законам нормального распределения; A-критерий). Критический уровень значимости  $p$  для статистических критериев принимали равным 0.05.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Султанова Римма Марсельевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6719-2359>

Борисова Юлианна Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6452-9454>

Раскильдина Гульнара Зинуровна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-5434>

Мещерякова Светлана Алексеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0501-6474>

Самородов Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9302-499X>

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Otera J.* Esterification: Methods, Reactions and Applications. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2003. 303 p.
2. *Carey J.S., Laffan D., Thomson C., Williams M.T.* // *Org. Biomol. Chem.* 2006. Vol. 4. P. 2337. doi 10.1039/B602413K
3. *Dugger R.W., Ragan J.A., Ripin D.H.B.* // *Org. Proc. Res. Dev.* 2005. Vol. 9. P. 253. doi 10.1021/op050021j
4. *Greene T.W. Wuts P.G.M.* Protective Groups in Organic Synthesis. Wiley: New York. 1999. 779 p.
5. *Ishihara K., Ohara S., Yamamoto H.* // *Tetrahedron.* 2002. Vol. 58. P. 8179. doi 10.1016/S0040-4020(02)00966-3
6. *Bhatt N., Patel A., Selvam P., Sidhpuria K.* // *J. Mol. Catal.* 2007. Vol. 275. P. 14. doi 10.1016/j.molcata.2007.05.019
7. *Swamy K.C.K., Kumar N.N.B., Balaraman E., Kumar K.V.P.P.* // *Chem. Rev.* 2009. Vol. 109. P. 2551. doi 10.1021/cr800278z
8. *Yuen T., Sze But S., Toy P.H.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. Vol. 128. P. 9636. doi 10.1021/ja063141v
9. *Veliz E.A., Beal P.A.* // *Tetrahedron Lett.* 2006. Vol. 47. P. 3153. doi 10.1016/j.tetlet.2006.02.138
10. *Szabo D., Bonto A.M., Kovessi I., Gomory A., Rabai J.* // *J. Fluor. Chem.* 2005. Vol. 126. P. 639. doi 10.1016/j.jfluchem.2005.01.017
11. *Harned A.M., He H.S., Toy P.H., Flynn D.L., Hanson P.R.* // *J. Am. Chem. Soc.* 2005. Vol. 127. P. 52. doi 10.1021/ja045188r
12. *Houston T.A., Wilkinson B.L., Blanchfield J.T.* // *Org. Lett.* 2004. Vol. 6. P. 679. doi 10.1021/ol036123g

13. *Chen Z., Iizuka T., Tanabe K.* // *Chem. Lett.* 1984. Vol. 13. P. 1085. doi 10.1246/cl.1984.1085
14. *Alvarez-Manzaneda E., Chahboun R., Bentaleb F., Alvarez E., Escobar M.A., Sad-Diki S., Cano M.J., Messouri I.* // *Tetrahedron.* 2007. Vol. 63. P. 11204. doi 10.1016/j.tet.2007.07.088
15. *Baran P.S., Maimone T.J., Richter J.M.* // *Nature.* 2007. Vol. 446. P. 404. doi 10.1038/nature05569
16. *Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л.М., Злотский С.С.* // *Изв. вузов. Сер. хим. и хим. технол.* 2019. Т. 62. Вып. 1. С. 91; *Raskil'dina G., Yakovenko E., Mryasova L., Zlotskii S.* // *ChemChemTech.* Vol. 62. N 1. P. 91. doi 10.6060/ivkkt.20196201.5753
17. *Яковенко Е.А., Баймурзина Ю.Л., Раскильдина Г.З., Злотский С.С.* // *ЖПХ.* 2020. Т. 93. Вып. 5. С. 705; *Yakovenko E.A., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S., Baimurzina Y.L.* // *Russ. J. Appl. Chem.* 2020. Vol. 93. N 5. P. 712. doi 10.31857/S0044461820050126
18. *Born G.V.R.* // *J. Physiol.* 1962. Vol. 162. P. 67. doi 10.1113/jphysiol.1962.sp006954
19. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / Под ред. А. Н. Миронова.* М.: Гриф и К, 2013. Ч. 1. 944 с.
20. *Iwasaki T.* // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73. N 13. P. 5147. doi 10.1021/jo800625v
21. *Liu Ch.* // *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011. Vol. 50. P. 5144. doi 10.1002/anie.201008073
22. *Audier H.E., Milliet A., Tabet J.C.* // *Tetrahedron Lett.* 1980. Vol. 21. P. 1231. doi 10.1016/S0040-4039(00)71379-7
23. *Chen L.* // *Chem. Eur. J.* 2011. Vol. 17. P. 4085. doi 10.1002/chem.201100192
24. *Chen Ch.-T.* // *J. Org. Chem.* 2005. Vol. 70. P. 8625. doi 10.1021/jo051337s

## Selective Synthesis of Some Carboxylic Acids Esters

R. M. Sultanova<sup>a,\*</sup>, N. S. Khusnutdinova<sup>b</sup>, Yu. G. Borisova<sup>a</sup>, G. Z. Raskildina<sup>a</sup>,  
S. A. Meshcheryakova<sup>b</sup>, A. V. Samorodov<sup>b</sup>, and S. S. Zlotsky<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ufa State Petroleum Technological University, Ufa, 450064 Russia

<sup>b</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, 450008 Russia

\*e-mail: rimmams@yandex.ru

Received September 2, 2022; revised October 14, 2022; accepted October 17, 2022

The synthesis of esters of some carboxylic acids by the method of oxidative esterification was carried out. It was shown that the proposed method allows the selective esterification of carboxylic acids with hindered carboxyl groups. It was found that the synthesized esters have anti-aggregation activity at the level of acetylsalicylic acid.

**Keywords:** organic acids, alcohols, glycerol formals, solketal, esterification, esters