УДК 547.824:542.91:548.737

СИНТЕЗ 1,2,3,4-ТЕТРАЗОЛЬНЫХ И 1,2,4-ОКСАДИАЗОЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МЕТИЛОВОГО ЭФИРА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Е. В. Третьякова*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
**e-mail: tretyakovaelv@gmail.com*

Поступила в редакцию 12.12.2020 г.
После доработки 26.12.2020 г.
Принята к публикации 29.12.2020 г.

На основе нитрильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты, синтезированных из имида и *N*-гидроксимида метил малеопимарата, с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам синтезированы новые 1,2,3,4-тетразольные производные. В результате амидоксимирования нитрильных производных метил малеопимарата получены амидоксимы, реакцией которых с ацетилом хлористым осуществлен синтез гетероциклических производных с фрагментом 1,2,4-оксадиазола.

Ключевые слова: дитерпеноиды, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, 1,2,3,4-тетразолы, 1,2,4-оксадиазолы

DOI: 10.31857/S0514749221030101

ВВЕДЕНИЕ

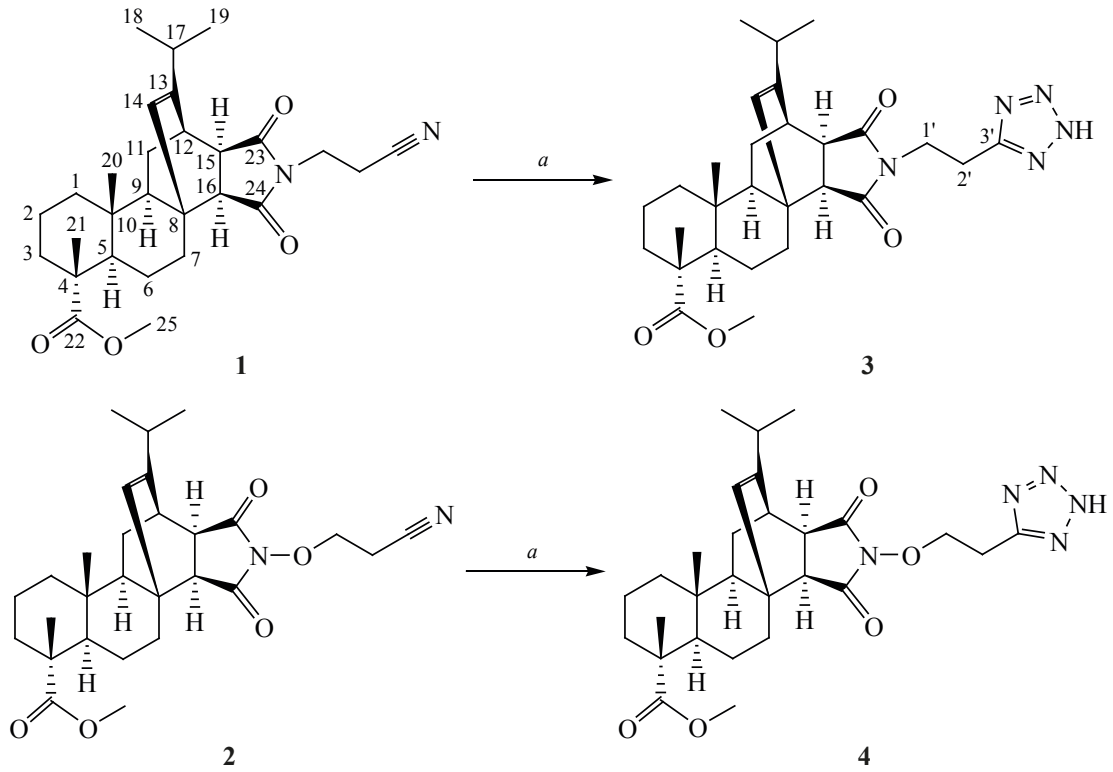
Диеновые аддукты левопимаровой кислоты, основного метаболита сосновой живицы *Pinus Silvestris*, с малеиновым ангидридом и *n*-бензохиноном (малеопимаровая и хинопимаровые кислоты) выступают удобными и доступными синтонами для получения на их основе различных производных с широким спектром биологических свойств и применения [1]. Малеопимаровая кислота, имеющая в своем составе ангидридную реакционноспособную группу, часто используется для получения различных гетероциклических производных, обладающих разнообразными фармакологическими свойствами [2–4]. Так, введение в ангидридное кольцо малеопимаровой кислоты азотсодержащих фрагментов приводит к производным с фунгицидной, нематоцидной, бактериальной, цитотоксической и другими видами активности [5–7].

Ранее нами был разработан эффективный метод модификации ангидридного кольца метилового эфира малеопимаровой кислоты с помощью реакции цианэтилирования [4]. Продолжая исследования в области химических трансформаций и фармакологических свойств аддуктов левопимаровой кислоты [8-10], мы провели модификацию нитрильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты по ангидридному циклу и разработали удобные методы синтеза дитерпеновых гетероциклических производных с фрагментами 1,2,3,4-тетразола и 1,2,4-оксадиазола.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для синтеза производных абиетановых дитерпеноидов, содержащих 1,2,3,4-тетразольный и 1,2,4-оксадиазольный заместители в ангидридном цикле метилового эфира малеопимаровой

Схема 1



Реагенты и условия: *a*. NaN_3, NH_4Cl, ДМФА, 60°C, 153°C, 8 ч.

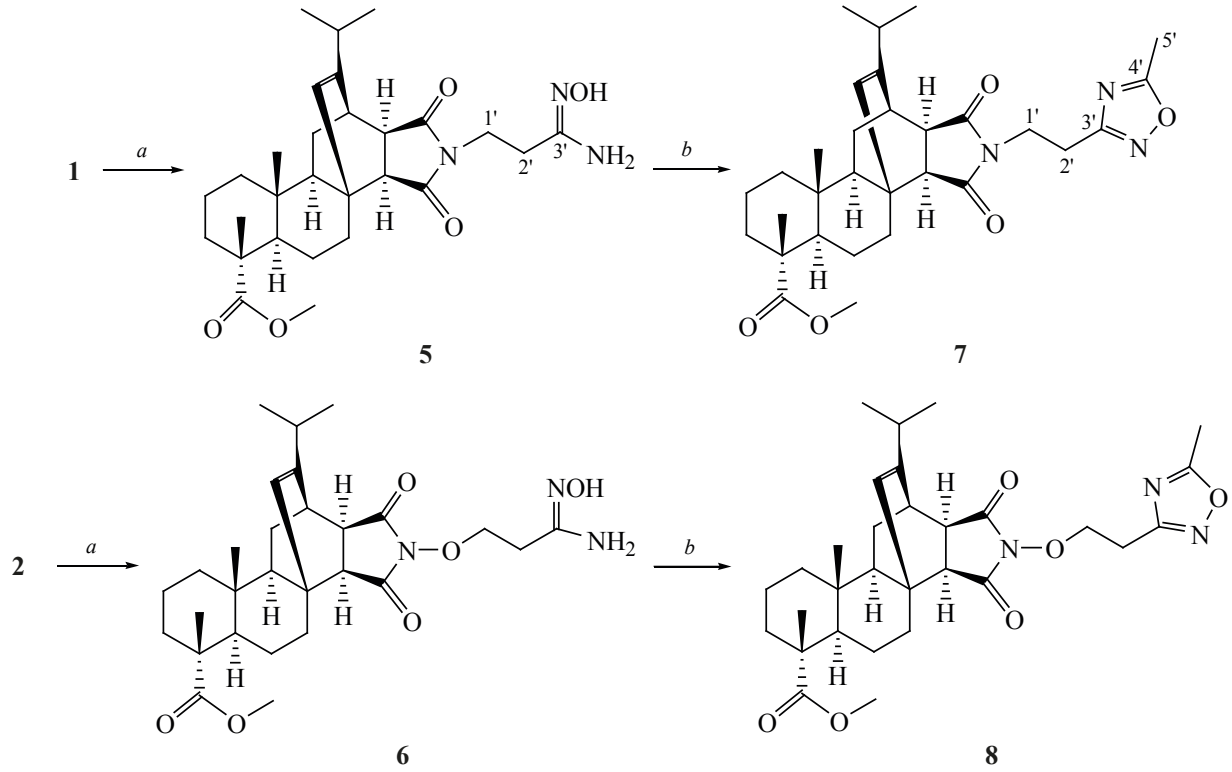
кислоты использовали нитрильные производные **1** и **2**, синтезированные нами ранее из имида и *N*-гидроксимида метил малеопимарата с хорошими выходами [4].

Синтез (тетразол-3'-ил)этил- и (тетразол-3'-ил)-этокси- производных **3** и **4** осуществляли с использованием реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилов к азидам [11]. В результате взаимодействия цианэтокси- и цианэтильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты **1** и **2** с азидом натрия в диметилформамиде в присутствии хлорида аммония синтезированы дитерпеновые тетразолы **3** и **4** с выходами 69 и 61% соответственно (схема 1).

Для синтеза гетероциклических дитерпеновых производных, содержащих 1,2,4-оксадиазольный цикл, использовали реакцию нитрилов с солянокислым гидроксиламином в присутствии основания с последующей замыканием полученных амидоксимов в оксадиазольный цикл при помощи ангидридов или хлорангидридов карбоновых кислот [12]. Оксимированием нитрильных производных метилового эфира малеопимаровой кислоты **1** или **2** с солянокислым гидроксиламином при кипячении в этаноле в присутствии $NaHCO_3$ синтезированы дитерпеновые амидоксимы **5** и **6** с выходами 73 и 65% соответственно. Реакцией амидоксимов **5** и **6** с хлористым ацетилом в хлористом метилене при комнатной температуре получены 1,2,4-оксадиазолы **7** и **8** с выходами 80 и 84% после колоночной хроматографии (схема 2).

Структура синтезированных соединений **3–8** установлена с помощью ЯМР ^{1}H, ^{13}C спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{13}C всех синтезированных соединений отсутствуют сигналы в области δ ~117 м.д., соответствующие атому углерода C≡N-группы. В спектрах ЯМР ^{1}H гетероциклических производных **3**, **4** наблюдается сигнал NH-группы тетразольного цикла в области δ 9.28 и 9.16 м.д., сигналы метиленовых протонов (тетразолил)-этильного и этоксильного фрагментов проявляются в виде мультиплетов в области (δ 2.87–2.90 и 2.45–2.63 м.д.) и (δ 3.77–3.79 и 3.76–3.79 м.д.), соответственно. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3**, **4** сигналы атомов углерода $C^{3'}$ обнаруживаются

Схема 2



Реагенты и условия: *a*. $NH_2OH{\cdot}HCl$, $NaHCO_3$, EtOH, 78°C, 6 ч; *b*. AcCl, CH_2Cl_2, 22°C, 24 ч.

в области δ 168.17 и 167.23 м.д. Спектры ЯМР ^{1}H амидоксимов **5** и **6** содержат сигналы NH_2 и NOH групп в области δ 6.12 и 6.04 м.д., в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются сигналы в области δ 154.06 и 155.31 м.д., соответствующие атому углерода $C^{3'}$ амидоксимов. В спектрах ЯМР ^{13}C гетероциклических производных **7** и **8** присутствуют характерные синглетные сигналы атомов углерода $C^{3'}$ (δ 170.83 и 170.13 м.д.) и $C^{4'}$ (δ 167.19 и 166.57 м.д.) соответственно, свидетельствующие об образовании 1,2,4-оксадиазольного цикла.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на микростолике «Boetius». Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuruEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO_2 (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C и зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (^{1}H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 K. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^{1}H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС).

Общая методика синтеза соединений 3 и 4. К смеси 10 ммоль (0.65 г) азида натрия и 10 ммоль (0.53 г) хлорида аммония в 20 мл ДМФА при перемешивании добавляли 1 ммоль (0.47 г) соединения **1** или 1 ммоль (0.48 г) соединения **2**. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч, затем разбавляли хлористым метиленом, промывали 10% водным раствором соляной кислоты и водой до нейтральной реакции, сушили над $CaCl_2$ и упаривали. Остаток очищали колоночной

хроматографией на SiO_2, используя хлористый метилен в качестве элюента.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-*N*-[2'-(2*H*-тетразол-3'-ил)этил]гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (3). Выход 0.35 г (69%). R_f 0.24, т.пл. 134–136°C. $[\alpha]_D^{20}$ +17.9° (*c* 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.60 с (3H, H^{20}), 0.65–0.90 м (5H, H^{1a}, $H^{2a,e}$, $H^{3a,e}$), 1.00 д (3H, H^{18}, *J* 6.9 Гц), 1.15 д (3H, H^{19}, *J* 7.0 Гц), 1.21–1.81 м (9H, H^{1e}, H^5, $H^{6a,e}$, $H^{7a,e}$, H^9, $H^{11a,e}$), 1.30 с (3H, H^{21}), 2.25 д (1H, H^{17}, *J* 8.4 Гц), 2.40–2.44 м (1H, H^{16}), 2.70–2.76 м (1H, H^{15}), 2.87–2.90 м (2H, $H^{2'}$), 3.08 д (1H, H^{12}, *J* 8.4 Гц), 3.66 с (3H, H^{25}), 3.77–3.79 м (2H, $H^{1'}$), 5.50 с (1H, H^{14}), 9.28 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.49 (C^{20}), 16.70 (C^{19}), 16.94 (C^2), 20.00 (C^{18}), 20.58 (C^{21}), 21.52 (C^6), 29.74 (C^{11}), 30.71 ($C^{1'}$), 32.77 (C^{17}), 34.61 (C^7), 35.64 (C^{12}), 36.42 (C^3), 37.58 (C^{10}), 37.86 (C^1), 40.33 (C^8), 45.63 (C^{15}), 46.95 (C^4), 47.70 ($C^{2'}$), 49.19 (C^5), 53.00 (C^{16}), 54.06 (C^9), 55.01 (C^{25}), 125.14 (C^{14}), 148.06 (C^{13}), 168.17 ($C^{3'}$), 171.18 (C^{23}), 172.90 (C^{24}), 178.27 (C^{22}). Найдено, %: C 65.72; H 7.89; N 13.93. $C_{28}H_{39}N_5O_4$. Вычислено, %: C 65.99; H 7.71; N 13.74. *M* 509.64.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-*N*-[2'-(2*H*-тетразол-3'-ил)этокси]гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (4). Выход 0.32 г (61%). R_f 0.22, т.пл. 114–116°C. $[\alpha]_D^{20}$ +27.1° (*c* 0.015, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.50 с (3H, H^{20}), 0.80–0.87 м (1H, H^{1a}), 0.89 д (3H, H^{18}, *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{19}, *J* 7.0 Гц), 1.11 с (3H, H^{21}), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, $H^{2a,e}$, $H^{3a,e}$, H^5, $H^{6a,e}$, H^{7a}, H^9, $H^{11a,e}$), 2.18–2.23 м (1H, H^{17}), 2.36 уш.с (1H, H^{16}), 2.45–2.63 м (3H, H^{7e}, $H^{2'}$), 2.75 уш.с (1H, H^{15}), 3.04 с (1H, H^{12}), 3.60 с (3H, H^{25}), 3.76–3.79 м (2H, $H^{1'}$), 5.45 с (1H, H^{14}), 9.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.75 (C^{20}), 16.82 (C^{19}), 16.91 (C^2), 19.94 (C^{18}), 20.51 (C^{21}), 21.57 (C^6), 25.71 ($C^{2'}$), 27.07 (C^{11}), 32.67 (C^{17}), 34.68 (C^7), 35.58 (C^{12}), 36.62 (C^3), 37.56 (C^{10}), 37.88 (C^1), 40.32 (C^8), 45.61 (C^{15}), 46.98 (C^4), 49.29 (C^5), 51.94 (C^{16}), 53.01 (C^9), 53.08 (C^{25}), 65.69 ($C^{1'}$), 124.11 (C^{14}), 148.03 (C^{13}), 167.23 ($C^{3'}$), 171.28 (C^{24}), 177.29 (C^{23}), 179.02 (C^{22}). Найдено, %: C 64.02; H 7.47; N 13.50. $C_{28}H_{39}N_5O_5$. Вычислено, %: C 63.98; H 7.48; N 13.32. *M* 525.64.

Общая методика синтеза соединений 5 и 6. К раствору 8.0 ммоль (0.56 г) $NH_2OH{\cdot}HCl$ в 10 мл этанола добавляли 4.0 ммоль (0.34 г) $NaHCO_3$ и раствор 1 ммоль (0.47 г) соединения **1** или 1 ммоль (0.48 г) соединения **2** в 20 мл этанола. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и выливали в 10% водный раствор соляной кислоты. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой до нейтрального значения pH и сушили на воздухе. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2, используя систему петролейный эфир–этилацетат 1:1.

Метил *N*-[3'-амино-3'-(гидроксиимино)пропил]-13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (5). Выход 0.36 г (73%). R_f 0.54, т.пл. 166–168°C. $[\alpha]_D^{20}$ +33.9° (*c* 0.01, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.61 с (3H, H^{20}), 0.65–0.90 м (5H, H^{1a}, $H^{2a,e}$, $H^{3a,e}$), 1.02 д (3H, H^{18}, *J* 6.9 Гц), 1.17 д (3H, H^{19}, *J* 7.0 Гц), 1.21–1.81 м (9H, H^{1e}, H^5, $H^{6a,e}$, $H^{7a,e}$, H^9, $H^{11a,e}$), 1.30 с (3H, H^{21}), 2.25 д (1H, H^{17}, *J* 8.4 Гц), 2.40–2.44 м (1H, H^{16}), 2.70–2.76 м (1H, H^{15}), 2.85–2.87 м (2H, $H^{2'}$), 3.08 д (1H, H^{12}, *J* 8.4 Гц), 3.65 с (3H, H^{25}), 3.75–3.77 м (2H, $H^{1'}$), 5.48 с (1H, H^{14}), 6.12 уш.с (3H, NH_2, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 15.47 (C^{20}), 16.70 (C^{19}), 16.91 (C^2), 19.98 (C^{18}), 20.33 (C^{21}), 21.48 (C^6), 29.77 (C^{11}), 32.55 ($C^{1'}$), 32.77 (C^{17}), 34.10 ($C^{2'}$), 34.61 (C^7), 35.66 (C^{12}), 36.72 (C^3), 37.33 (C^{10}), 37.99 (C^1), 40.37 (C^8), 45.80 (C^{15}), 47.05 (C^4), 49.25 (C^5), 53.11 (C^{16}), 53.96 (C^9), 54.91 (C^{25}), 124.98 (C^{14}), 148.26 (C^{13}), 173.14 ($C^{3'}$), 173.28 (C^{23}), 173.94 (C^{24}), 179.11 (C^{22}). Найдено, %: C 67.32; H 8.37; N 8.93. $C_{28}H_{41}N_3O_5$. Вычислено, %: C 67.31; H 8.27; N 8.41. *M* 499.64.

Метил *N*-{[3'-амино-3'-(гидроксиимино)пропил]окси}-13-изопропил-4,10-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (6). Выход 0.33 г (65%). R_f 0.60, т.пл. 158–160°C. $[\alpha]_D^{20}$ +11.7° (*c* 0.01, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.55 с (3H, H^{20}), 0.82–0.89 м (1H, H^{1a}), 0.90 д (3H, H^{18}, *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{19}, *J* 7.0 Гц), 1.15 с (3H, H^{21}), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, $H^{2a,e}$, $H^{3a,e}$, H^5, $H^{6a,e}$, H^{7a}, H^9, $H^{11a,e}$), 2.18–2.23 м (1H, H^{17}), 2.39 уш.с (1H, H^{16}), 2.48–2.66 м (3H, H^{7e}, $H^{2'}$), 2.77 уш.с (1H, H^{15}), 3.02 с (1H, H^{12}), 3.59 с (3H, H^{25}), 3.91–4.03 м (2H, $H^{1'}$), 5.45 с

(1H, H^{14}), 6.04 уш.с (3H, NH_2, NOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.77 (C^{20}), 16.88 (C^{19}), 17.05 (C^2), 19.99 (C^{18}), 20.51 (C^{21}), 21.57 (C^6), 26.17 ($C^{2'}$), 27.08 (C^{11}), 32.67 (C^{17}), 34.66 (C^7), 35.58 (C^{12}), 36.62 (C^3), 37.56 (C^{10}), 37.88 (C^1), 40.32 (C^8), 45.60 (C^{15}), 47.02 (C^4), 49.33 (C^5), 51.72 (C^{16}), 52.95 (C^9), 53.00 (C^{25}), 65.14 ($C^{1'}$), 124.09 (C^{14}), 148.21 (C^{13}), 171.39 (C^{24}), 172.83 ($C^{3'}$), 176.13 (C^{23}), 179.02 (C^{22}). Найдено, %: C 65.30; H 8.00; N 8.20. $C_{28}H_{41}N_3O_6$. Вычислено, %: C 65.22; H 8.01; N 8.15. *M* 515.64.

Общая методика синтеза соединений 7 и 8. К раствору 1.0 ммоль (0.47 г) соединения **1** или 1.0 ммоль (0.48 г) соединения **2** в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 1.3 ммоль (0.18 мл) хлористого ацетила. Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре в течение 24 ч, затем промывали 10% раствором соляной кислоты и водой, сушили над $CaCl_2$ и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2, используя хлористый метилен в качестве элюента.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-*N*-[2'-(4'-метил-1,2,4-оксадиазол-3'-ил)этил]-1,3-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (7). Выход 0.42 г (80%). R_f 0.40, т.пл. 122–124°C. $[\alpha]_D^{20}$ +30.1° (*c* 0.025, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.60 с (3H, H^{20}), 0.66–0.90 м (5H, H^{1a}, $H^{2a,e}$, $H^{3a,e}$), 1.01 д (3H, H^{18}, *J* 6.9 Гц), 1.17 д (3H, H^{19}, *J* 7.0 Гц), 1.21–1.81 м (9H, H^{1e}, H^5, $H^{6a,e}$, $H^{7a,e}$, H^9, $H^{11a,e}$), 1.30 с (3H, H^{21}), 2.25 д (1H, H^{17}, *J* 8.4 Гц), 2.33 с (3H, $H^{5'}$), 2.40–2.45 м (1H, H^{16}), 2.70–2.76 м (1H, H^{15}), 2.85–2.87 м (2H, $H^{2'}$), 3.08 д (1H, H^{12}, *J* 8.4 Гц), 3.65 с (3H, H^{25}), 3.75–3.77 м (2H, $H^{1'}$), 5.40 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), д, м.д.: 15.69 (C^{20}), 16.55 (C^{19}), 16.77 ($C^{5'}$), 17.21 (C^2), 20.01 (C^{18}), 20.33 (C^{21}), 21.48 (C^6), 23.77 ($C^{2'}$), 29.77 (C^{11}), 32.88 ($C^{1'}$), 33.07 (C^{17}), 34.61 (C^7), 35.66 (C^{12}), 36.72 (C^3), 37.33 (C^{10}), 37.99 (C^1), 40.37 (C^8), 45.80 (C^{15}), 47.05 (C^4), 49.25 (C^5), 53.11 (C^{16}), 53.96 (C^9), 54.91 (C^{25}), 124.42 (C^{14}), 147.99 (C^{13}), 167.19 ($C^{4'}$), 170.83 ($C^{3'}$), 174.28 (C^{23}), 176.55 (C^{24}), 179.22 (C^{22}). Найдено, %: C 68.85; H 7.90; N 8.00. $C_{30}H_{41}N_3O_5$. Вычислено, %: C 68.81; H 7.89; N 8.02. *M* 523.66.

Метил 13-изопропил-4,10-диметил-*N*-[2'-(4'-метил-1,2,4-оксадиазол-3'-ил)этокси]-1,3-диоксогексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (8). Выход 0.45 г (84%). R_f 0.44, т.пл. 118–120°C. $[\alpha]_D^{20}$ +20.3° (*c* 0.015, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д.: 0.56 с (3H, H^{20}), 0.82–0.89 м (1H, H^{1a}); 0.90 д (3H, H^{18}, *J* 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{19}, *J* 7.0 Гц), 1.15 с (3H, H^{21}), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, $H^{2a,e}$, $H^{3a,e}$, H^5, $H^{6a,e}$, H^{7a}, H^9, $H^{11a,e}$), 2.18–2.23 м (1H, H^{17}), 2.30 с (3H, $H^{5'}$), 2.41 уш.с (1H, H^{16}), 2.48–2.66 м (3H, H^{7e}, $H^{2'}$), 2.78 уш.с (1H, H^{15}), 3.02 с (1H, H^{12}), 3.60 с (3H, H^{25}), 4.01–4.08 м (2H, $H^{1'}$), 5.45 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 16.66 (C^{20}), 16.92 ($C^{5'}$), 17.08 (C^{19}), 17.11 (C^2), 20.15 (C^{18}), 20.51 (C^{21}), 21.57 (C^6), 26.17 ($C^{2'}$), 27.08 (C^{11}), 32.67 (C^{17}), 34.66 (C^7), 35.58 (C^{12}), 36.62 (C^3), 37.56 (C^{10}), 37.88 (C^1), 40.32 (C^8), 45.60 (C^{15}), 47.02 (C^4), 49.33 (C^5), 51.72 (C^{16}), 52.95 (C^9), 53.00 (C^{25}), 65.39 ($C^{1'}$), 124.52 (C^{14}), 148.31 (C^{13}), 166.57 ($C^{4'}$), 170.13 ($C^{3'}$), 171.22 (C^{24}), 175.99 (C^{23}), 179.09 (C^{22}). Найдено, %: C 66.75; H 7.68; N 7.82. $C_{30}H_{41}N_3O_6$. Вычислено, %: C 66.77; H 7.66; N 7.79. *M* 539.66.

ВЫВОДЫ

На основе химических трансформаций метилового эфира малеопимаровой кислоты по ангидридному циклу предложен удобный метод синтеза дитерпеновых гетероциклов, содержащих в своем составе тетразольный и оксадиазольный циклы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А20-120012090023-8.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология*. Новосибирск: Академическое изд-во «ГЕО», **2011**.

2. Хабибуллина Г.Р., Федотова Е.С., Третьякова Е.В., Тюмкина Т.В., Парфенова Л.В., Ибрагимов А.Г. *ЖОХ*. **2019**, *89*, 29–36. [Khabibullina G.R., Fedotova E.S., Tretyakova E.V., Tyumkina T.V., Parfenova L.V., Ibragimov A.G. *Russ. J. Gen. Chem*. **2019**, *89*, 25–31.] doi 10.1134/S1070363219010055

3. Rakhimova E.B., Kirsanov V.Yu., Tret'yakova E.V., Khalilov L.M., Ibragimov A.G., Dzhemileva L.U.,

D'yakonov V.A., Dzhemilev U.M. *RSC Adv*. **2020**, *10*, 21039–21048. doi 10.1039/d0ra03209c

4. Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Парфенова Л.В. *Биоорг. хим*. **2018**, *44*, 554–559. [Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem*. **2018**, *44*, 547–552.] doi 10.1134/S1068162018050175
5. Schuller W.H., Minor J.C., Block S.S., Lawrence R.V. Пат. US3636215A, **1972**. США.
6. Wang J., Chen Y.P., Yao K., Wilbon P.A., Zhang W., Ren L., Zhou J., Nagarkatti M., Wang Ch., Chu F., He X., Decho A.W., Tang Ch. *Chem. Commun*. **2012**, *48*, 916–918. doi 10.1039/C1CC16432E
7. Yao G.-Y., Ye M.-Y., Huang R.-Zh., Li Y.-J., Zhu Y.-T., Pan Y.-M., Liao Zh.-X., Wang H.-Sh. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2013**, *23*, 6755–6758. doi 10.1016/j.bmcl.2013.10.028
8. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. *Bioorg. Med. Chem*. **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
9. Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Шакурова Э.Р., Парфенова Л.В., Одиноков В.Н. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 1664–1667. [Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Shakurova E.R., Parfenova L.V., Odinokov V.N. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 1701–1704.] doi 10.1134/S1070428017110161
10. Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Nat. Prod. Res*. **2020**, doi 10.1080/14786419.2020.1762187
11. Malik M.A., Wani M.Y., Al-Thabaiti Sh.A., Shiekh R.A. *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem*. **2014**, *78*, 15–37. doi 10.1007/s10847-013-0334-x
12. Baykov S., Semenov A., Tarasenko M., Boyarskiy V.P. *Tetrahedron Lett*. **2020**, *61*, 152403. doi 10.1016/j.tetlet.2020.152403

Synthesis of Maleopimaric Acid Methyl Ether 1,2,3,4-Tetrazole and 1,2,4-Oxadiazole Derivatives

E. V. Tret'yakova*

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
**e-mail: tretyakovaelv@gmail.com*

Received December 12, 2020; revised December 26, 2020; accepted December 29, 2020

On the basis of methyl maleopimaric acid methyl ester nitrile derivatives, synthesized from methyl maleopimarate imide and *N*-hydroxyimide, using the 1,3-dipolar cycloaddition of nitriles to azides new 1,2,3,4-tetrazole derivatives were synthesized. As a result of amidoximation of methyl maleopimarate nitrile derivatives, amidoximes were obtained, the reaction of which with acetyl chloride carried out the synthesis of heterocyclic derivatives with a 1,2,4-oxadiazole fragment.

Keywords: diterpenoids, diene adducts, maleopimaric acid, 1,2,3,4-tetrazoles, 1,2,4-oxadiazoles