

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ С ТИАЗОЛЬНЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2022 г. Г. Ф. Вафина*, А. И. Попцов

*Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
e-mail: vafina@anrb.ru; ms.vafina@mail.ru

Поступила в редакцию 16.08.2021 г.

После доработки 10.09.2021 г.

Принята к публикации 12.09.2021 г.

Конденсацией малеопимаровой кислоты (МПК) или ее хлорангидрида с 2-аминотиазолом или 2-аминобензолом осуществлен синтез новых малеопимаримидов и карбоксамидов МПК с фрагментами тиазола и бензотиазола. При взаимодействии хлорангидрида МПК и 2-аминотиазола при комнатной температуре в растворе безводного метилена хлористого наряду с образованием карбоксамида наблюдается продукт, содержащий два тиазольных цикла – в карбоксильной и ангидридной частях молекулы, в соотношении 7:2.

Ключевые слова: малеопимаровая кислота, малеопимаримид, тиазол, бензотиазол

DOI: 10.31857/S0514749222010062

ВВЕДЕНИЕ

Структурный анализ лекарственных средств показывает, что введение атомов азота и серы в молекулу максимально благоприятно при поиске биологической активности. Одним из путей такого введения является конъюгация с тиазолом – пятичленным циклом содержащим азот и серу. Тиазольный цикл входит в состав ряда медицинских препаратов, таких, например, как норсульфазол, фталазол [1]. Этот цикл входит в состав витамина В (тиамина) и кофермента кокарбоксилазы [1]. Полностью гидрированный тиазол – тиазолидиновый цикл является структурным фрагментом известного антибиотика пенициллина и его аналогов. Среди производных структурного аналога тиазола – бензотиазола можно отметить противомикробные средства (амиказол) [2].

Поиск биологически активных веществ среди производных нативных соединений – широко развивающаяся область медицинской химии и фармакологии. Малеоимаровая кислота (МПК), диеновый аддукт растительного метаболита ле-

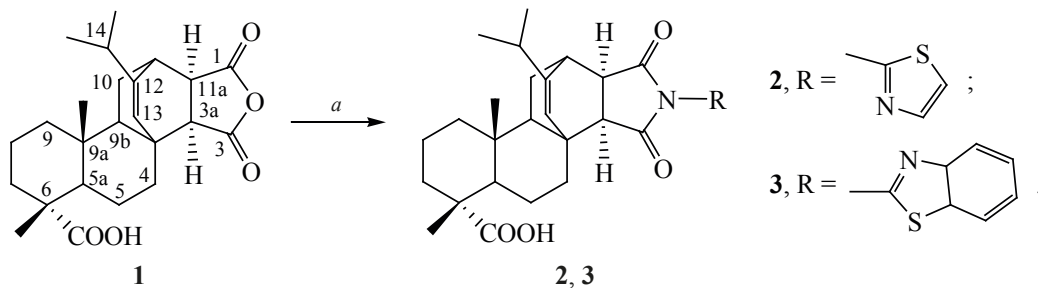
вопимаровой кислоты и малеинового ангидрида, является оптически активной матрицей перспективной для поиска новых лекарственных средств. Известно, что малеоимаровая кислота и ее производные обладают противоопухолевыми, противовирусными, анальгетическими, противовоспалительными и противоязвенными свойствами [3, 4]. Совокупность перечисленных данных показывает перспективность введения тиазольного цикла в молекулу малеоимаровой кислоты для дальнейшего скрининга на биологическую активность.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Введение тиазольного цикла в малеоимаровую кислоту возможно по двум направлениям: через ангидридную часть молекулы с выходом на малеоимаримиды или через карбоксильную группу с выходом на карбоксамиды МПК. И в том, и в другом случае, для решения этой проблемы мы использовали 2-аминотиазол и 2-аминобензотиазол.

Конъюгацию тиазола и бензотиазола по ангидридной части молекулы МПК **1** проводили кипячением с соответствующими 2-аминопро-

Схема 1



Реагенты и условия: *a*, RNH₂, C₆H₅Me, D-St, кипячение.

изводными в толуоле с использованием насадки Дина–Старка. В результате реакции получены малеопимаримиды **2** и **3** с выходами 84.5 и 97% соответственно (схема 1).

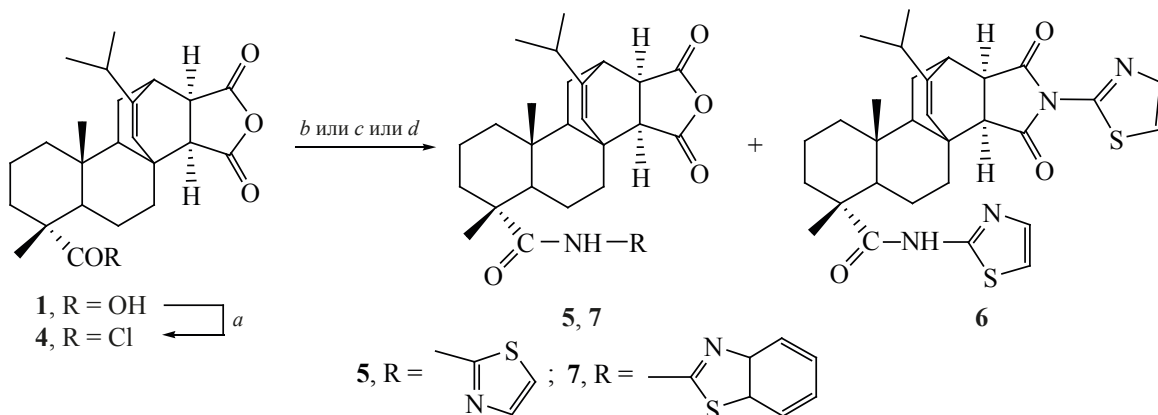
Для получения карбоксамидов МПК использовали «хлорангидридный» метод: по реакции МПК с хлористым тионилом получили хлорангидрид МПК **4**, который далее взаимодействовал с 2-аминопроизводными тиазола и бензотиазола (схема 2).

Взаимодействие хлорангидрида МПК **4** и 2-аминотиазола проводили при комнатной температуре в растворе безводного CH₂Cl₂. При введении тиазольного цикла в карбоксильную часть молекулы МПК хлорангидридным методом выяснилось, что при взаимодействии хлорангидрида МПК с 2-аминотиазолом в среде CH₂Cl₂ при комнатной температуре наряду с образованием карбоксамида **5** наблюдается продукт **6**, содержащий два тиазольных цикла – в карбоксильной и ангидридной частях молекулы, в соотношении

5:6 = 7:2 (схема 2). Образование продукта **6** тем удивительнее, что для получения малеопимаримидов всегда требовалась высокая температура или воздействие ультразвука [5–7]. Решить эту проблему удалось при замене растворителя на хлороформ и понижении температуры реакции до 0–5°C. В этих условиях выход карбоксамида МПК **4** с двумя эквивалентами 2-аминотиазола в хлороформе выход карбоксамида **6** составил 45%. Реакция хлорангидрида **4** с 2-аминобензотиазолом протекает стандартно с выходом на карбоксамид **7**.

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР, масс-спектрографии и элементного анализа. Для точного отнесения сигналов каркасных атомов зарегистрированы спектры в режимах COSY, TOCSY, NOESY, а также ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC. На основании спектров HSQC установлены хим. сдвиги протонов соответствующих углеродных атомов. В спектрах H–H COSY подтверждено взаимодей-

Схема 2



Реагенты и условия: *a*, SOCl₂, C₆H₆, 20°C; *b*, RNH₂, CH₂Cl₂, 20°C; *c*, RNH₂, CH₂Cl₂, 0–5°C; *d*, 2 моль RNH₂, CHCl₃, кипячение;

ствие геминальных и вицинальных протонов, а в спектрах НМВС подтверждено дальнейшее взаимодействие протонов с геминальными и вицинальными углеродными атомами.

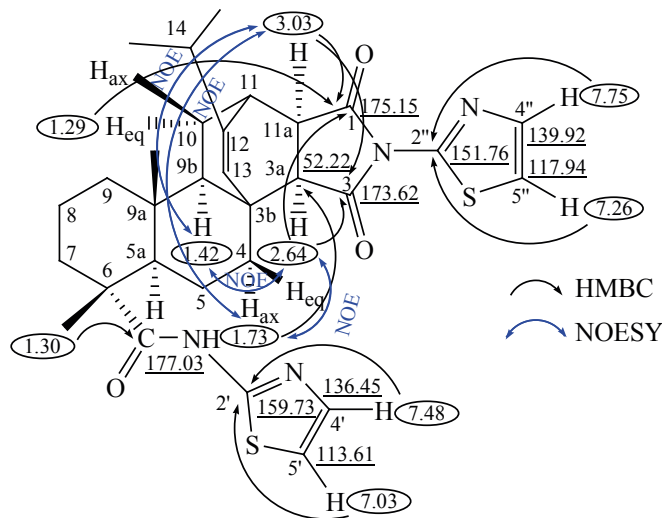
Анализ спектров ЯМР ^{13}C соединений **2–3** и **6** показывает отсутствие в спектрах карбоксильных сигналов δ_{C} 170.82 и 172.68 м.д., соответствующих ангидридной группировке. Вместо них в спектрах в области карбоксильных сигналов углерода (δ_{C} 173.50 и 175.00 м.д.) наблюдаются сигналы имидного фрагмента. Помимо этого, в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **2** и **6** были обнаружено 3 дополнительных сигнала в области ароматических атомов углерода (δ_{C} 151–1540, 137–140 и 117–118 м.д.), а для соединения **3** – 7 сигналов (δ_{C} 151.76, 149.24, 133.23, 126.40, 125.67, 123.60, 121.18 м.д.). Выше сказанное свидетельствует о присоединении 2-аминопроизводных тиазола и бензотиазола к ангидридной части молекулы МПК.

Аналогичный анализ спектров ЯМР ^{13}C был проведен и для соединений **5–7**. Отсутствие сигнала карбоксильной группы (δ_{C} 185.00 м.д.), появление карбоксамидного сигнала (δ_{C} 177.00 м.д.), 3-х дополнительных сигналов в области ароматических атомов углерода (δ_{C} 159.73, 136.55 и 113.64 м.д.) для соединений **5–6** и 7-ми для соединения **7**, а также наличие НМВС корреляций протонов метильной группы с химическим сдвигом δ_{H} 1.30 м.д. с появившимся карбоксамидным сигналом говорит об образовании карбоксамидов

МПК. Для соединения **6** наблюдаются сигналы 2 тиазольных фрагментов, сигналы имидного фрагмента С-1 (δ_{C} 175.15 м.д.) и С-3 (δ_{C} 173.62 м.д.), а также карбоксамидной группы (δ_{C} 177.03 м.д.) (см. рисунок). В спектре НМВС ^1H – ^{15}N соединения **6** имеются два кросс-пика взаимодействия -258.93 ($\text{N}^{3'}$) и -301.46 ($\text{N}^{3''}$).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Bruker Avance III 500 (500.13 и 125.75 МГц), в 10–20% растворах дейтерорастворителя, внутренний стандарт – сигнал дейтерорастворителя или ТМС. Химические сдвиги приводятся в шкале δ . Двумерные корреляционные спектры зарегистрированы с использованием стандартной библиотеки импульсных последовательностей прибора. ИК спектры сняты на приборе Shimadzu в тонком слое или в суспензии в нуйоле. Элементный анализ проводили на анализаторе Euro EA 3000. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ 589 нм) при 20°C. Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД) были получены на ВЭЖХ-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) (прямой шприцевой ввод образца, раствор образца в метаноле, подвижная фаза метанол–вода, 95:5) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при напряжении ионизирующего игольчатого электрода коронного разряда 4.5 и -3.5 кВ соответственно; скорость потока подвижной фазы 0.1 мл/мин; температура интерфейса и напряже-



Ключевые химические сдвиги, НМВС и NOESY корреляции соединения **6**

ние на капилляре интерфейса 250°C 5÷–5 В, соответственно; температура нагревателя 200°C, температура испарителя 230°C; скорость потока распыляющего газа (азот) 2.5 л/мин. Температура плавления не корректна и определена на аппарате «Voetius». Контроль за ходом реакции осуществлялся методом ТСХ на пластинках «Сорбфил ПТСХ-АФ-А», вещества обнаруживали с помощью опрыскивания пластинок 5%-ным раствором H₂SO₄ с последующим нагреванием до 100–120°C. В качестве элюента использовали систему растворителей – хлороформ:метанол (20:1, 10:1, 5:1). Колоночная хроматография выполнялась на стандартном силикагеле 60 (0.063–0.2 мм, 70–230 меш) (MACHEREY-NAGEL, Germany).

Исходная малеопимаровая кислота **1** синтезирована по [8], хлорангидрид МПК по [9]. Все физические и спектральные характеристики соединений **1** и **4** совпадают с литературными данными.

Общая методика получения малеопимаримидов 2, 3. Смесь 0.7 г (1.74 ммоль) МПК **1** и 2 ммоль 2-аминотиазола (2-аминобензотиазола) в 50 мл безводного толуола кипятили с насадкой Дина–Старка. Ход реакции контролировали по ТСХ. По окончании реакции отфильтровали осадок, растворитель отогнали при пониженном давлении, при необходимости остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂, элюент хлороформ–MeOH, 200:1.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-N-1,3-тиазол-2-илгексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]-изоиндол-6-карбоновая кислота (2). Выход: 84.5%, т.пл. 320–323°C, $[\alpha]_D^{20}$ –133±1° (с 0.74, TFA). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1720, 1704, 1506, 1449, 1378, 1334, 1265, 1213, 1200, 1162, 1077, 1069. Спектр ЯМР ¹H [TFA + (CD₃)₂CO], δ , м.д.: 0.71 с (3H, CH₃), 0.93 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.96 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.02–1.12 м (1H, H^{9eq}), 1.26 с (3H, CH₃), 1.38–1.48 м (2H, H^{5eq,10eq}), 1.48–1.59 м (2H, H^{8eq,9ax}), 1.60–1.73 м (4H, H^{5ax,7eq,9b,8ax}), 1.74–1.88 м (4H, H^{5a,4ax,7ax,10ax}), 2.27 септет (1H, H¹⁴, *J* 6.7 Гц), 2.62 д (1H, H^{4eq}, *J* 13.4 Гц), 3.14 д (1H, H^{3a}, *J* 7.3 Гц), 3.33 уш.с (1H, H¹¹), 3.50 уш.с (1H, H^{11a}), 5.65 с (1H, H¹³), 7.95 д (1H, H⁴, *J* 3.5 Гц), 8.10 д (1H, H⁵, *J* 3.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 14.29 (CH₃), 15.11 (CH₃), 16.02 (C^{8H₂}), 18.68 (CH₃), 19.14

(CH₃), 21.02 (C^{5H₂}), 26.66 (C^{10H₂}), 32.30 (C^{14H}), 34.16 (C^{4H₂}), 35.83 (C^{11H}), 36.18 (C^{7H₂}), 37.18 (C^{9a}), 37.19 (C^{9H₂}), 41.12 (C^{3bH}), 45.18 (C^{11aH}), 46.77 (C^{6H}), 48.69 (C^{5aH}), 52.65 (C^{3aH}), 53.33 (C^{9bH}), 117.76 (C^{4H}), 124.79 (C^{5H}), 127.91 (C^{13H}), 148.06 (C¹²), 155.40 (C²), 173.27 (C³), 174.71 (C¹), 185.21 (COO). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ , м.д.: –176.32 (N³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 483.4 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 67.25; Н 7.28; N 5.77; S 6.73. C₂₇H₃₄N₂O₄S. Вычислено, %: С 67.19; Н 7.10; N 5.80; S 6.64.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2'-(1',3'-Бензотиазол-2'-ил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (3). Выход: 97%, т.пл. 285–289°C, $[\alpha]_D^{20}$ –47° (с 0.153, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3292, 3172, 1857, 1844, 1777, 1723, 1691, 1624, 1533, 1506, 1456, 1377, 1341, 1279, 1252, 1162, 1084, 947, 923, 907. Спектр ЯМР ¹H, CDCl₃, δ , м.д.: 0.63 с (3H, CH₃), 0.94 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 0.97 д (3H, Me, *J* 6.4 Гц), 1.00 т.д (1H, H^{9ax}, *J* 13.1, 4.9 Гц), 1.19 с (3H, Me), 1.31 д.д.д (1H, H^{10eq}, *J* 13.1, 5.4, 3.1 Гц), 1.41–1.46 м (1H, H^{5eq}), 1.44–1.48 м (1H, H^{9eq}), 1.47–1.52 м (1H, H^{9b,8eq}), 1.47–1.58 м (1H, H^{8ax}), 1.55 т.д.д (1H, H^{5ax}, *J* 13.0, 13.0, 9.5, 3.1 Гц), 1.64 д.д.д (1H, H^{7eq}, *J* 13.0, 3.2, 3.2 Гц), 1.84 т.д (1H, H^{10ax}, *J* 13.1, 13.1, 3.4 Гц), 1.77–1.83 м (1H, H^{7ax}), 1.78–1.84 м (1H, H^{4ax}), 1.80–1.84 м (1H, H^{5a}), 2.26 септет (1H, H¹⁴, *J* 6.7 Гц), 2.71 д.т (1H, H^{4eq}, *J* 14.1, 3.1, 3.1 Гц), 2.74 д (1H, H^{3a}, *J*_{3a-11a} 8.3 Гц), 3.08 д.д (1H, H^{11a}, *J*_{11a-3a} 8.3, 3.1 Гц), 3.22 уш.с (1H, H¹¹), 5.56 с (1H, H¹³), 7.39 т (1H, H⁶, *J* 8.2, 8.2 Гц), 7.48 т (1H, H⁵, *J* 8.2, 8.2 Гц), 7.84 д (1H, H⁷, *J* 8.2 Гц), 8.08 д (1H, H⁴, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.63 (C^{9aH₃}), 16.62 (C^{6H₃}), 17.05 (C^{8H₂}), 20.33 (CH₃), 20.86 (CH₃), 21.79 (C^{5H₂}), 27.74 (C^{10H₂}), 32.92 (C^{14H}), 35.21 (C^{4H₂}), 36.22 (C^{11H}), 36.77 (C^{7H₂}), 37.76 (C^{9a}), 38.16 (C^{9H₂}), 41.22 (C^{3b}), 45.01 (C^{11aH}), 46.83 (C⁶), 49.41 (C^{5aH}), 52.58 (C^{3aH}), 53.86 (C^{9bH}), 121.18 (C^{7H}), 123.60 (C^{4H}), 125.22 (C^{13H}), 125.67 (C^{6H}), 126.40 (C^{5H}), 133.23 (C^{7a}), 147.59 (C¹²), 149.24 (C^{3a}), 151.76 (C^{2a}), 173.55 (C³), 175.47 (C¹), 183.91 (COO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 533.4 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 70.21; Н 7.03; N 5.35; S 5.88. C₃₁H₃₆N₂O₄S. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.81; N 5.26; S 6.02.

Методика получения карбоксиамида малеопимаровой кислоты (5). К раствору 0.7 г (1.67 ммоль) хлорангидрида МПК 4 в 25 мл безводного CHCl_3 при 0–5°C прибавили порциями 0.21 г (2.1 ммоль) 2-аминотиазола. Реакционную смесь перемешивали при 0–5°C 4 ч, подняли температуру до комнатной и перемешивали 10 ч. По окончании реакции растворитель упарили, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент хлороформ–MeOH, 200:1.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-N,1,3-тиазол-2-илтетрадекагидро-1H-3b,11-этенотетрагидро-1,2-с]фуран-6-карбоксамид (5). Выход: 73%, т.пл. 156–158°C, $[\alpha]_D^{20}$ –42° (*c* 0.99, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3183, 1857, 1842, 1778, 1721, 1673, 1533, 1464, 1377, 1320, 1277, 1231, 1162, 1086, 1002, 947, 926, 854, 759, 722. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.63 с (3H, CH_3), 0.90–1.03 м (1H, $\text{H}^{9\text{eq}}$), 1.00 д (3H, CH_3 , *J* 6.8 Гц), 1.02 д (3H, CH_3 , *J* 6.8 Гц), 1.18–1.32 м (4H, $\text{H}^{5\text{eq},8\text{eq},9\text{b},10\text{eq}}$), 1.30 с (3H, CH_3), 1.37–1.46 м (1H, $\text{H}^{9\text{ax}}$), 1.47–1.73 м (5H, $\text{H}^{4\text{ax},5\text{ax},7\text{eq},8\text{ax},10\text{ax}}$), 1.76 д (1H, $\text{H}^{5\text{a}}$, *J* 12.3 Гц), 1.77–1.86 м (1H, $\text{H}^{7\text{ax}}$), 2.25 септет (1H, H^{14} , *J* 6.8 Гц), 2.49 д.т (1H, $\text{H}^{4\text{eq}}$, *J* 13.5, 3.0 Гц), 2.72 д (1H, $\text{H}^{3\text{a}}$, *J* 8.5 Гц), 3.07–3.16 м (2H, $\text{H}^{11,11\text{a}}$), 5.52 с (1H, H^{13}), 7.02 д (1H, $\text{H}^{5'}$, *J* 3.5 Гц), 7.47 д (1H, $\text{H}^{4'}$, *J* 3.5 Гц), 10.68 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.59 (CH_3), 16.50 (CH_3), 16.96 (C^8H_2), 19.89 (CH_3), 20.52 (CH_3), 21.70 (C^5H_2), 27.12 (C^{10}H_2), 32.69 (C^{14}H), 34.77 (C^4H_2), 35.58 (C^{11}H), 36.72 (C^7H_2), 37.47 ($\text{C}^{9\text{a}}$), 37.69 (C^9H_2), 40.25 ($\text{C}^{3\text{b}}$), 45.55 ($\text{C}^{11\text{a}}\text{H}$), 47.27 (C^6), 49.52 ($\text{C}^{5\text{a}}$), 52.97 ($\text{C}^{3\text{a}}\text{H}$), 53.16 ($\text{C}^{9\text{b}}\text{H}$), 113.66 (C^5H), 124.94 (C^{13}H), 136.61 (C^4H), 148.15 (C^{12}), 159.73 ($\text{C}^{2'}$), 170.81 (C^1), 172.70 (C^3), 177.00 (CON). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –259.22 ($\text{N}^{3'}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 483.3 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 67.22; Н 7.19; N 5.74; S 6.82. $\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 67.19; Н 7.10; N 5.80; S 6.64.

Методика синтеза карбоксиамида малеопимаримида (5). Смесь 0.7 г (1.67 ммоль) хлорангидрида МПК 3 и 0.33 г (3.3 ммоль) 2-аминотиазола в 50 мл безводного CHCl_3 кипятили 15 ч. По окончании реакции растворитель упарили, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент хлороформ–MeOH, 200:1. Получили

0.27 г (33%) карбоксиамида 5 и 0.43 г карбоксиамида 6.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-N,2-ди-1,3-тиазол-2-илгексадекагидро-3b,11-этенонафто-[2,1-е]изоиндол-6-карбоксамид (6). Выход 45%, т.пл. 275–280°C, $[\alpha]_D^{20}$ –94.8±0.2° (*c* 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3086, 1780, 1718, 1666, 1531, 1503, 1464, 1377, 1339, 1317, 1279, 1211, 1174, 1162, 1076, 1002, 939, 925, 848, 807, 760, 722. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.66 с (3H, CH_3), 0.92 д (3H, CH_3 , *J* 6.8 Гц), 0.95 д (3H, CH_3 , *J* 6.8 Гц), 1.04 т.д (1H, $\text{H}^{9\text{eq}}$, *J* 13.0, 4.6 Гц), 1.20–1.33 м (3H, $\text{H}^{5\text{eq},8\text{eq},10\text{eq}}$), 1.30 с (3H, CH_3), 1.41 д.д (1H, $\text{H}^{9\text{b}}$, *J* 15.4, 6.1 Гц), 1.46–1.78 м (6H, $\text{H}^{4\text{ax},5\text{ax},7\text{eq},8\text{ax},9\text{ax},10\text{ax}}$), 1.82 д (1H, $\text{H}^{5\text{a}}$, *J* 10.6 Гц), 1.78–1.89 м (1H, $\text{H}^{7\text{ax}}$), 2.24 септет (1H, H^{14} , *J* 6.8 Гц), 2.60 д.т (1H, $\text{H}^{4\text{eq}}$, *J* 13.9, 3.0 Гц), 2.64 д (1H, $\text{H}^{3\text{a}}$, *J* 8.3 Гц), 3.03 д.д (1H, $\text{H}^{11\text{a}}$, *J* 8.3, 2.8 Гц), 5.50 с (1H, H^{13}), 7.03 д (1H, $\text{H}^{5'}$, *J* 3.5 Гц), 7.26 д (1H, $\text{H}^{5''}$, *J* 3.5 Гц), 7.48 д (1H, $\text{H}^{4'}$, *J* 3.5 Гц), 7.75 д (1H, $\text{H}^{4''}$, *J* 3.5 Гц), 10.55 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.67 (CH_3), 16.56 (CH_3), 17.01 (C^8H_2), 20.19 (CH_3), 20.75 (CH_3), 21.44 (C^5H_2), 27.57 (C^{10}H_2), 32.79 (C^{14}H), 35.05 (C^4H_2), 36.00 (C^{11}H), 36.72 (C^7H_2), 37.60 ($\text{C}^{9\text{a}}$), 37.80 (C^9H_2), 40.94 ($\text{C}^{3\text{b}}$), 44.82 ($\text{C}^{11\text{a}}\text{H}$), 47.30 (C^6), 49.56 ($\text{C}^{5\text{a}}$), 52.22 ($\text{C}^{3\text{a}}\text{H}$), 53.68 ($\text{C}^{9\text{b}}\text{H}$), 113.61 (C^5H), 117.94 ($\text{C}^{5''}\text{H}$), 124.77 (C^{13}H), 136.45 (C^4H), 139.92 ($\text{C}^{4''}$), 147.54 (C^{12}), 151.76 ($\text{C}^{2''}$), 159.73 ($\text{C}^{2'}$), 173.62 (C^3), 175.15 (C^1), 177.03 (CON). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: –258.93 ($\text{N}^{3'}$), –301.46 ($\text{N}^{3''}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 565.3 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: С 64.01; Н 6.59; N 10.04; S 31.32. $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 63.80; Н 6.42; N 9.92; S 31.36.

Методика синтеза карбоксиамида малеопимаровой кислоты (7). К смеси 0.7 г (1.6 ммоль) хлорангидрида МПК 4 в 20 мл безводного CH_2Cl_2 прибавили при перемешивании и комнатной температуре последовательно 0.27 г (1.8 ммоль) 2-аминобензотиазола, 0.17 мл Et_3N . По окончании реакции растворитель упарили, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент хлороформ–MeOH, 20:1.

N-1,3-Бензотиазол-2-ил-(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1H-3b,11-этенотетрагидро-1,2-с]фуран-6-карбоксамид (7). Выход

98%, т.пл. 170–173°C, $[\alpha]_D^{20} -22^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3200, 1845, 1780, 1719, 1685, 1534, 1462, 1377, 1275, 1234, 1087, 947, 921. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.59 с (3H, CH₃), 0.75–0.87 м (1H, H^{9eq}), 0.97 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 0.99 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.07–1.29 м (2H, H^{5eq,10eq}), 1.30 с (3H, CH₃), 1.44–1.57 м (3H, H^{5ax,8eq,8ax}), 1.57–1.72 м (3H, H^{4ax,7eq,10ax}), 1.76 д (1H, H^{5a}, *J* 12.6 Гц), 1.78–1.91 м (1H, H^{7ax}), 2.24 септет (1H, H¹⁴, *J* 6.8 Гц), 2.48 д (1H, H^{4eq}, *J* 13.7 Гц), 2.73 д (1H, H^{3a}, *J*_{3a-11a} 8.7 Гц), 3.05–3.15 м (2H, H^{11,11a}), 5.50 с (1H, H¹³), 7.33 т (1H, H⁶, *J* 7.9, 7.9 Гц), 7.44 т (1H, H⁵, *J* 7.9, 7.9 Гц), 7.75 д (1H, H⁴, *J* 7.9 Гц), 7.83 д (1H, H⁷, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 15.66 (CH₃), 16.56 (CH₃), 17.07 (C^{8H₂}), 19.98 (CH₃), 20.61 (CH₃), 21.48 (C^{5H₂}), 27.30 (C^{10H₂}), 32.81 (C^{14H}), 34.70 (C^{4H₂}), 35.69 (C^{11H}), 36.58 (C^{7H₂}), 37.54 (C^{9H₂}), 37.89 (C^{9a}), 40.41 (C^{3b}), 45.66 (C^{11aH}), 47.84 (C⁶), 49.33 (C^{5aH}), 53.05 (C^{3aH}), 53.20 (C^{9bH}), 119.58 (C^{7H}), 121.72 (C^{4H}), 124.62 (C^{6H}), 125.09 (C^{13H}), 126.96 (C^{5H}), 130.56 (C^{7a}), 145.16 (C^{3a}), 148.29 (C¹²), 160.57 (C²), 170.84 (C¹), 172.67 (C³), 177.79 (CON). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 533.4 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: С 71.07; Н 7.11; N 5.14; S 5.99. С₃₁Н₃₆Н₂О₄S. Вычислено, %: С 69.90; Н 6.81; N 5.26; S 6.02.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По реакции МПК с 2-аминотиазолом (2-аминобензотиазолом) в условиях кипячения в толуоле с насадкой Дина–Старка с высокими выходами синтезированы новые тиазольные производные малеопимаримида. При взаимодействии хлорангидрида МПК с 2-аминотиазолом при комнатной температуре в среде CH₂Cl₂ наряду с образованием соответствующего карбоксиамида МПК наблюдается продукт дизамещения - по карбоксильной и ангидридной части молекулы МПК.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры (ЯМР, ИК, масс) записаны на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме гос. задания № АААА-А20-120012090026-9 «Синтез биологи-

чески активных гетероциклических и терпеноидных соединений».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Вафина Гузэль Фагимовна, ORCID: <http://doi.org/0000-0002-9985-7711>

Попцов Александр Иванович, ORCID: <http://doi.org/0000-0002-5193-7931>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **1988**, 2, 277–278, 291–292.
2. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. М.: Новая волна, **1988**, 2, 358–359.
3. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстикова С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология*. Новосибирск: Гео, **2011**, 330–334.
4. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Мешчерякова С.А., Булгаков А.К. *XPC*. **2019**, 55, 746–748. [Vafina G.F., Khanova M.D., Meshcheryakova S.A., Bulgakov A.K. *Chem. Nat. Compd.* **2019**, 55, 868–870.] doi 10.1007/s10600-019-02835-z
5. Бей М.П., Ювченко А.П., Сокол О.В., Пучкова Н.В. *ЖОХ*. **2016**, 86, 634–638. [Bei M.P., Yuvchenko A.P., Sokol O.V., Puchkova N.V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2016**, 86, 821–825.] doi 10.1134/S1070363216040101
6. Li Sh., Zou T., Liu X., Tao M. *Design. Monom. Polym.* **2013**. doi 10.1080/15685551.2013.771317
7. Маликова Р.Н., Сахаутдинов И.М., Терентьева Е.О., Хашимова З.С., Юнусов М.С., Азимова Ш.С. *XPC*. **2020**, 56, 91–93. [Malikova R.N., Cakhautdinov I.M., Terent'eva E.O., Khashimova Z.S., Yunusov M.S., Azimova Sh.S. *Chem. Nat. Compd.* **2020**, 56, 101–104.] doi 10.1007/s10600-020-02953-z
8. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова С.Е., Толстикова Г.А. *Препаративная химия терпеноидов. Ч. 2. Смоляные кислоты: абиетиновая, дегидроабиетиновая, ламбертиановая, тимаровая, изопимаровая, левопимаровая*. Новосибирск: Академиздат, **2013**. 277.
9. Schuller W.H., Lawrence R.V. *J. Chem. Eng. Data.* **1967**, 12, 267–269. doi 10.1021/je60033a030

Synthesis of New Derivatives of Maleopimaric Acids with Thiazole Fragments

G. F. Vafina* and A. I. Poptsov

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre, of the Russian Academy of Sciences (UIC UFRC RAS),
prosp. Oktabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: vafina@anrb.ru; ms.vafina@mail.ru

Received August 16, 2021; revised September 10, 2021; accepted September 12, 2021

The condensation of maleopimaric acid (MPA) or its acid chloride with 2-aminothiazole or 2-aminobenzothiazole was used to synthesize new MPA maleopimarimides and carboxamides with thiazole and benzothiazole fragments. In the reaction of MPA acid chloride and 2-aminothiazole at room temperature in anhydrous CH_2Cl_2 solution, along with the formation of carboxamide, a product is observed containing two thiazole rings - in the carboxyl and anhydride parts of the molecule, in a ratio of 7:2.

Keywords: maleopimaric acid, maleopimarimide, thiazole, benzothiazole