

УДК 547.914.2:542.05:547.305.1:661.725

СИНТЕЗ 2-МЕРКАПТОЭТИЛ-, 2-ГИДРОКСИЭТИЛ- И 3-ГИДРОКСИПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРИМИДА

© 2022 г. Г. Ф. Вафина*

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 29.12.2021 г.

После доработки 21.03.2022 г.

Принята к публикации 24.03.2022 г.

Конденсацией малеопимаровой кислоты с 2-меркаптоэтиламином или 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропиламином с высокими выходами осуществлен синтез новых малеопимаримидов, содержащих тиольную и гидроксильную группы. Методом ЯМР и масс-спектрологии установлена структура синтезированных соединений.

Ключевые слова: малеопимаровая кислота, малеопимаримиды, тиолы, спирты

DOI: 10.31857/S051474922210010X, **EDN:** JWFIMM

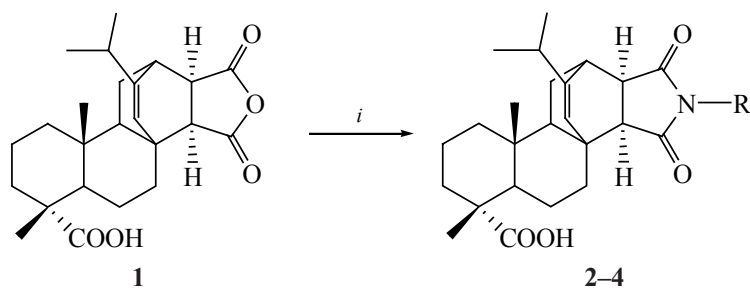
Левопимаровая кислота – оптически активный растительный метаболит содержится в смолах многих видов хвойных растений и в последние годы широко используется в качестве базового соединения для поиска биологически активных веществ. Значительный интерес представляют аддукты диенового синтеза левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом, обладающие противомикробными, противовоспалительными и противоязвенными свойствами [1, 2]. Введение тиольной или гидроксильной функции в структуру МПК значительно расширяет круг поиска новых биологически активных соединений на ее основе. Кроме того, серосодержащие соединения давно и успешно применяются в медицине в качестве антибактериальных, противотуберкулезных, противовоспалительных средств. Наличие атома серы, зачастую обуславливает высокую физиологическую активность соединений и приводит к снижению токсичности [3]. Показано, что некото-

рые серосодержащие производные левопимаровой кислоты (каркасные производные хинопимаровой кислоты) обладают антигипоксической активностью [4].

С целью расширения круга функциональных производных МПК **1** и поиска соединений с ценными фармакологическими свойствами нами синтезированы новые меркапто- и гидроксипроизводные МПК. Меркаптопроизводное МПК **2** получали с количественным выходом конденсацией МПК **1** с 2-меркаптоэтиламином при кипячении в толуоле с насадкой Дина–Старка (схема 1). В аналогичных условиях взаимодействием 2-этанол- и 3-пропаноламинов с **1** нами получены спирты **3**, **4** с выходами 95 и 88% соответственно.

Получение спирта **3** описано в нескольких работах [5–7]. Однако, в этих работах либо описаны не все физико-химические свойства этого соединения, либо нет доступа к данным. Кроме

Схема 1



2, R = (CH₂)₂SH; 3, R = (CH₂)₂OH; 4, R = (CH₂)₃OH.
Реагенты и условия: *i*, RNH₂, D-St, толуол, *t*^o.

того, нам удалось повысить выход спирта до 95%.

Строение синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР, масс-спектрографии и элементного анализа. Для точного отнесения сигналов атомов зарегистрированы спектры в режимах COSY, TOCSY, NOESY, а также ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC.

Исходная малеопимаровая кислота **1** синтезирована по [8]. Все физические и спектральные характеристики соединения **1** совпадают с литературными данными.

Общая методика синтеза меркаптан- или гидроксисодержащих производных малеопимаримида 2–4. Смесь 0.8 г (2 ммоль) МПК **1** и 2.05 ммоль 2-меркаптоэтиламина (2-гидроксиэтил- или 3-гидроксипропиламина) в 50 мл безводного толуола кипятили с насадкой Дина–Старка. Ход реакции контролировали по ТСХ. По окончании реакции отфильтровали осадок, фильтрат упарили.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-2-(2-меркаптоэтил)-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (2). Выход: 99%. *R*_f 0.63, т. пл. 100–104°С (C₆H₆), [α]_D²⁰ –25° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1772, 1696, 1399, 1377, 1340, 1160, 721. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.60 с (3H, CH₃), 0.90–0.98 м (1H, C⁹H_{eq}), 0.92 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 0.97 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.15 с (3H, CH₃), 1.20–1.30 м (2H, C^{8,10}H_{eq}), 1.30–1.58 м (5H, C^{5,8,9}H_{ax}, C⁵H_{eq}, H^{9b}), 1.58–1.83 м (5H, C^{4,7}H_{eq}, C^{7,10}H_{ax}, CH^{5a}), 2.18 септет (1H, CH¹⁴, *J* 6.8 Гц), 2.43 д (1H, CH^{3a}, *J*_{3a-11a} 8.0 Гц), 2.48–2.58 м (3H, C²H₂, C⁴H_{ax}), 2.79

д.д (1H, H^{11a}, *J*_{11a-3a} 8.0, *J*_{11a-11} 2.8 Гц), 3.06 уш.с (1H, H¹¹), 3.52 д.д (2H, C¹H₂, *J* 6.6, 8.2 Гц), 5.40 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.65 (C^{9a}H₃), 16.51 (C⁶H₃), 17.02 (C⁸H₂), 20.00 (CH₃), 20.69 (CH₃), 21.81 (C²H₂), 21.88 (C⁵H₂), 27.55 (C¹⁰H₂), 32.64 (C¹⁴H), 35.24 (C⁴H₂), 35.63 (C¹¹H), 36.82 (C⁷H₂), 37.61 (C^{9a}), 38.11 (C⁹H₂), 40.77 (C^{3b}), 41.23 (C¹H₂), 44.98 (C^{11a}H), 46.87 (C⁶), 49.22 (C^{5a}H), 52.32 (C^{3a}H), 54.24 (C^{9b}H), 124.46 (C¹³H), 147.05 (C¹²), 177.27 (C³), 178.40 (C¹), 184.74 (COO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 458.3 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 68.01; Н 7.96; N 2.91; S 6.88. C₂₆H₃₇NO₄S. Вычислено, %: С 67.94; Н 8.11; N 3.05; S 6.98.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-(2-Гидроксиэтил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонафто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (3). Выход: 99%. *R*_f 0.4, т.пл. 182–184°С, [α]_D²⁰ –59° (с 1.1, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3500, 3300, 3149, 1760, 1690, 1638, 1539, 1464, 1377, 1333, 1239, 1165, 1074, 1058. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.55 с (3H, CH₃), 0.87–0.95 м (1H, H^{9ax}), 0.92 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 0.95 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.15 с (3H, CH₃), 1.23 д.д (1H, H^{10eq}, *J* 13.0, 4.8 Гц), 1.33 д (1H, H^{5eq}, *J* 13.0 Гц), 1.35–1.57 м (5H, H^{5a,8ax,8eq,9eq,9b}), 1.57–1.78 м (5H, H^{4ax,5a,7ax,7eq,10ax}), 2.17 септет (1H, H¹⁴, *J* 6.6 Гц), 2.46 д (1H, H^{3a}, *J*_{3a-11a} 8.0 Гц), 2.50 д.т (1H, H^{4eq}, *J* 13.7, 3.2 Гц), 2.83 д.д (1H, H^{11a}, *J*_{11a-3a} 8.0, *J*_{11a-11} 2.6 Гц), 3.04 уш.с (1H, H¹¹), 3.54 т (2H, H¹, *J* 6.5 Гц), 3.62 т (2H, H², *J* 6.5 Гц), 5.39 с (1H, H¹³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 15.63 (C^{9a}H₃), 16.51 (C⁶H₃), 17.00 (C⁸H₂), 19.96 (CH₃), 20.74 (CH₃), 21.79 (C⁵H₂), 27.56 (C¹⁰H₂), 32.72 (C¹⁴H), 35.25 (C⁴H₂), 35.77 (C¹¹H), 36.79 (C⁷H₂), 37.62 (C^{9a}), 38.13 (C⁹H₂), 40.80 (C^{3b}), 41.37 (C¹H₂), 45.02 (C^{11a}H), 46.84 (C⁶), 49.24 (C^{5a}H), 52.42 (C^{3a}H),

54.14 ($C^{9b}H$), 60.88 ($C^{21}H_2$), 124.41 ($C^{13}H$), 147.14 (C^{12}), 178.22 (C^3), 179.46 (C^1), 184.64 (COO). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: -183.285. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 444.3 [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 70.23; H 8.67; N 3.01. $C_{26}H_{37}NO_5$. Вычислено, %: C 70.40; H 8.41; N 3.16.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-2-(3-Гидроксипропил)-12-изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксогексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-e]изоиндол-6-карбоновая кислота (4). Выход: 88%. R_f 0.22, т.пл. 299–303°C (C_6H_6), $[\alpha]_D^{20}$ -36.4° (c 1.029, $CHCl_3 + MeOH$, 1:0.4). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3441, 1766, 1718, 1679, 1408, 1377, 1347, 1267, 1166, 1054, 901. Спектр ЯМР 1H ($MeOD$), δ , м.д.: 0.63 с (3H, CH_3), 0.96 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.99 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 0.95–1.02 м (1H, H^{9eq}), 1.14 с (3H, CH_3), 1.24–1.32 м (2H, $H^{5eq,10eq}$), 1.41–1.84 м (12H, $H^{8eq,9ax,9b,5ax,8ax,7eq,2^1,4eq,10ax,7ax,5a}$), 2.17 септет (1H, H^{14} , J 6.2 Гц), 2.48 д.т (1H, H^{4ax} , J 2.9, 13.8 Гц), 2.53 д (1H, H^{3a} , J_{3a-11a} 8.0 Гц), 2.88 д.д (1H, H^{11a} , J_{11a-3a} 8.0, J_{11a-11} 2.9 Гц), 3.02 уш.с (1H, H^{11}), 3.41 т (2H, H^1 , J 7.1 Гц), 3.48 т (2H, $H^{3'}$, J 6.4 Гц), 5.38 с (1H, H^{13}). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 15.53 ($C^{9a}H_3$), 16.55 (C^6H_3), 17.00 (C^8H_2), 19.71 (CH_3), 20.50 (CH_3), 21.65 (C^5H_2), 27.46 ($C^{10}H_2$), 30.43 ($C^{21}H_2$), 32.57 ($C^{14}H$), 34.97 ($C^{11}H_2$), 35.19 (C^4H_2), 35.66 ($C^{11}H$), 36.74 (C^7H_2), 37.57 (C^{9a}), 38.13 (C^9H_2), 40.77 (C^{3b}), 45.01 ($C^{11a}H$), 46.68 (C^6), 49.27 ($C^{5a}H$), 52.30 ($C^{3a}H$), 54.19 ($C^{9b}H$), 58.64 (C^3H_2), 124.34 ($C^{13}H$), 147.01 (C^{12}), 178.39 (C^3), 179.43 (C^1), 181.73 (COO). Спектр ЯМР ^{15}N , δ , м.д.: -185.35 (N^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 458.4 [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: C 71.01; H 8.77; N 2.94. $C_{27}H_{39}NO_5$. Вычислено, %: C 70.87; H 8.59; N 3.06.

ИК спектры записаны на приборе Shimadzu в суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на приборе Bruker Avance III 500 (500 и 125 МГц соответственно) в 10–20% растворах дейтерорастворителя, внутренний стандарт – сигнал ТМС. Двумерные корреляционные спектры (1H – 1H COSY, 1H – 1H NOESY, 1H – ^{13}C HSQC, 1H – ^{13}C HMBC, DEPT90, DEPT135) зарегистрированы с использованием стандартной библиотеки импульсных последовательностей прибора. Масс-спектры с химической ионизацией при атмосферном давлении записаны на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV (прямой шпри-

цевой 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. Элементный анализ выполнен на анализаторе Euro EA 3000. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer 341 (λ 589 нм) при 20°C. Температура плавления не корректна и определена на аппарате Voetius. Контроль за ходом реакций осуществлялся методом ТСХ на пластинах «Сорбфил ПТСХ-АФ-А», вещества обнаруживали с помощью опрыскивания пластинок 5%-ным раствором H_2SO_4 с последующим нагреванием до 100–120°C.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По реакции МПК с 2-меркаптоэтиламином впервые синтезирован малеопимаримид содержащий тиольную группу.

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 № 122031400260-7 «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АТВОРАХ

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

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: Гео, **2011**, 330–334.
2. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Мещерякова С.А., Булгаков А.К. *ХПС*. **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

3. Бартон Д., Оллис У.Д. *Общая органическая химия*. Ред. Н.К. Кочетков. М.: Химия, **1985**, 9, 253–256. [Comprehensive Organic Chemistry: the Synthesis and Reactions of Organic Compounds. Sulphur, Selenium, Silicon, Boron, Organometallic Compounds. Ed. D. Neville Jones. Oxford: Pergamon Press, **1979**, 3.]
4. Вафина Г.Ф., Узбекиев А.Р., Габдрахманова С.Ф., Макара Н.С., Зарудий Ф.С., Галин Ф.З. *XPC*. **2016**, 52, 77–79. [Vafina G.F., Uzbekov A.R., Gabdrakhmanova S.F., Makara N.S., Zarudii F.S., Galin F.Z. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 82–85.] doi 10.1007/s10600-016-1552-4.218.15
5. Xu X., Song Zh.-Q., Shang Sh.-B., Wang H.-X., Rao X.-P. *Acta Crystallogr., Sect. E*. **2009**, 65, o2443. doi 10.1107/S1600536809032954
6. Malikova R.N., Sakhautdinov 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
7. Penczek P. *Roczniki Chemii*. **1970**, 44, 1815–1818.
8. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстикова С.Е., Толстикова Г.А. *Препаративная химия терпеноидов. Ч. 2(3). Смоляные кислоты: абиетиновая, дегидроабиетиновая, ламбертиановая, пимаровая, изопимаровая, левопимаровая*. Новосибирск: Академиздат, **2013**.

Synthesis of 2-mercaptoethyl-, 2-hydroxyethyl- and 3-hydroxypropyl Derivatives of Maleopimarimide

G. F. Vafina*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre, of the Russian Academy of Sciences (UFRC RAS),
prosp. Oktabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: vafina@anrb.ru; ms.vafina@mail.ru*

Received December 29 2021; revised March 21, 2022; accepted March 24, 2022

New maleopimarimides containing thiol and hydroxyl groups synthesized condensation of maleopimaric acid with 2-mercaptoethylamine or 2-hydroxyethyl-, 3-hydroxypropylamine in high yields. The structure of products is proved by means of a NMR and mass-spectroscopy.

Keywords: maleopimaric acid, maleopimarimide, thiols, alcohols