

УДК 547.824:542.91:548.737

СИНТЕЗ ОСНОВАНИЙ МАННИХА НА ОСНОВЕ N-ИМИДА МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2022 г. А. А. Смирнова, Е. В. Третьякова*, О. Б. Казакова

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

Поступила в редакцию 04.02.2022 г.
После доработки 16.04.2022 г.
Принята к публикации 17.04.2022 г.

Реакцией Манниха под действием вторичных аминов и параформальдегида в присутствии катализатора CuCl осуществлен синтез новых, замещенных по ангидриднему кольцу, аминометильных производных имида метилового эфира малеопимаровой кислоты.

Ключевые слова: дитерпеноиды, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, имид, Реакция Манниха

DOI: 10.31857/S0514749222110131, **EDN:** LSWOZA

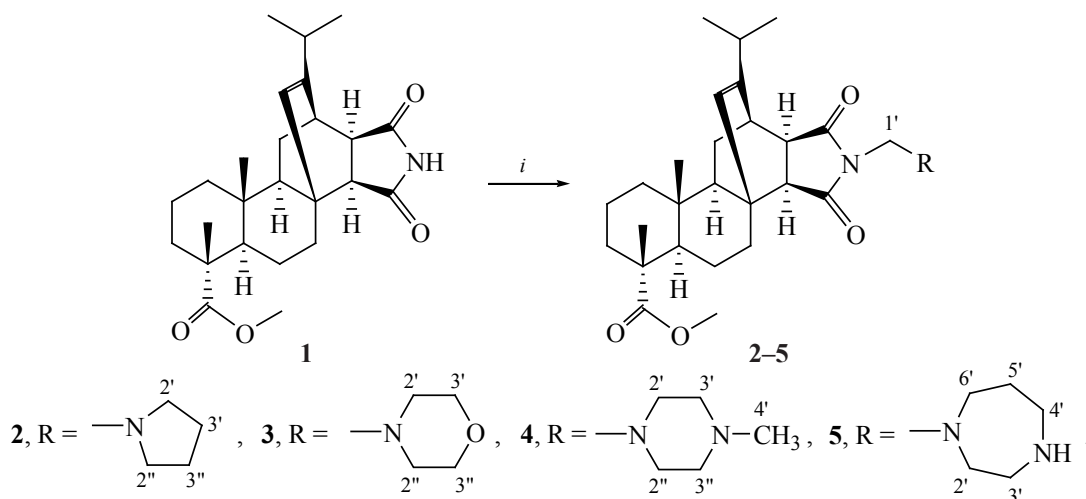
Интерес к функционально замещенным производным малеопимаровой кислоты (легкодоступного диенового аддукта левопимаровой кислоты, основного метаболита сосновой живицы *Pinus Silvestris*, и малеинового ангидрида) обусловлен широким спектром их биологической активности и высокой реакционной способностью [1–4]. Наличие нескольких реакционноспособных центров позволяет использовать данные соединения в синтезе полициклических структур, проявляющих противоязвенную, противовоспалительную, антимикробную, противовирусную и другие виды активности [5–9]. Известно также, что азотсодержащие производные малеопимаровой кислоты, модифицированные по ангидриднему кольцу, обладают фунгицидным, нематоцидным, антибактериальным и цитотоксическим действием [10–12].

Реакция α -аминотетирования (реакция Манниха), заключающаяся во введении аминотетильного фрагмента в органические соединения путем конденсации аминов (как правило, вторич-

ных) с формальдегидом и нуклеофильными реагентами, в настоящее время является одним из важнейших инструментов органического синтеза [13–15]. Одним из вариантов конденсации по Манниху является реакция аминотетирования имидов дикарбоновых кислот, представляющая собой удобный способ получения соединений, содержащих в своей структуре *N*-алкилимидный фрагмент [16]. Подобные соединения, входят в состав препаратов, используемых в лечении панкреатита [17], обладают антидепрессантными, антипсихотическими, анксиолитическими свойствами [18–21]. Продукты аминотетирования сукцинимиды и фталимида формальдегидом в сочетании с оксазолидинами показали свою активность, как диуретики, противовоспалительные, антибактериальные и противогрибковые средства [22].

В настоящей работе нами осуществлен синтез новых гетероциклических дитерпеновых производных на основе реакции аминотетирования имида метилмалеопимарата вторичными амина-

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, параформальдегид, 1,4-диоксан, CuCl, 22°C, 24 ч.

ми в присутствии параформальдегида и хлорида меди (I) в качестве катализатора.

Для синтеза новых гетероциклических производных дитерпеноидов мы использовали трехкомпонентную конденсацию имида метил малеопимарата **1** с формальдегидом и вторичными аминами (пирролидин, морфолин, *N*-метилпиперазин и гомопиперазин) в присутствии в качестве катализатора CuCl. Реакция протекала в течение 24 ч при комнатной температуре в среде 1,4-диоксана с образованием продуктов *N*-аминоалкилирования **2–5** с выходами 70–82% после очистки методом колоночной хроматографии (схема 1).

Структура синтезированных соединений **2–5** установлена с помощью ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии. Во всех случаях, молекулярные ионные пики соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ¹H оснований Манниха **2–5** наблюдаются характерные синглеты метиленовых групп H^{1'} в области δ 3.60–4.20 м.д., сигналы пирролидинового фрагмента в соединении **2** – в области δ 1.62–1.90 и 2.73–2.80 м.д., морфолинового остатка в соединении **3** – в области δ 2.39–2.70 и 3.55–3.76 м.д. Спектры ЯМР ¹H оснований Манниха **4, 5** содержали также синглеты протона метильной группы в области δ 1.62–1.90 м.д. (соединение **4**), и аминогруппы гомопиперазинового цикла – в области слабых полей δ 8.30–8.35 м.д. (соединение **5**).

Общая методика синтеза соединений 2–5. К смеси 1.2 ммоль (0.5 г) соединения **1** и 1.2 ммоль (0.036 г) параформальдегида в 15 мл сухого 1,4-диоксана при перемешивании добавляли 2 ммоль циклического вторичного амина и 0.4 ммоль (0.04 г) хлорида меди (I). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч (контроль ТСХ), затем разбавляли 20 мл хлороформа, промывали последовательно 25%-ным водным раствором аммиака, 10%-ным водным раствором соляной кислоты и водой до нейтральной реакции, сушили над CaCl₂, упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂, используя смесь петролейный эфир–этилацетат в объемном соотношении от 3:1 до 1:1 в качестве элюента.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-*N*-[2'-(2*H*-пирролидин-3'-ил)метил]-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (2**).** Выход 0.35 г (70%). *R*_f 0.16, т.пл. 56–58°C. [α]_D²⁰ –24.9° (*c* 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.60 с (3H, H²⁰), 0.80–0.87 м (1H, H^{1a}), 0.89 д (3H, H¹⁸, *J* 6.7 Гц), 0.98 д (3H, H¹⁹, *J* 7.0 Гц), 1.11 с (3H, H²¹), 1.18–1.81 м (16H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}, H^{3'}, H^{3''}), 2.08–2.18 м (1H, H¹⁷), 2.41–2.49 м (1H, H^{7e}), 2.60 уш.с (1H, H¹⁶), 2.73–2.80 м (4H, H^{2'}, H^{2''}), 2.92–3.05 м (2H, H¹⁵, H¹²), 3.60 с (3H, H²⁵), 3.66–3.76 м (2H, H¹), 5.45 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.71 (C²⁰), 16.76 (C¹⁹), 17.05 (C²), 19.62 (C¹⁶), 20.70 (C¹⁷), 21.77 (C⁶), 23.37 (C^{3'}, C^{3''}), 27.57 (C¹¹),

32.73 (C¹⁵), 35.24 (C⁷), 35.55 (C¹²), 35.71 (C¹⁰), 36.71 (C³), 38.13 (C¹), 40.28 (C⁸), 45.29 (C⁵), 47.15 (C⁴), 49.54 (C², C^{2''}), 50.95 (C¹), 51.99 (C²¹), 52.44 (C²²), 53.99 (C²⁵), 54.31 (C⁹), 124.40 (C¹⁴), 147.12 (C¹³), 170.99 (C²⁴), 172.76 (C²³), 179.19 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 497.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 72.54; Н 8.95; N 5.64; O 12.87. C₃₀H₄₄N₂O₄. Вычислено, %: С 72.55; Н 8.93; N 5.64; O 12.88. *M* 496.7.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-*N*-[2'-(2*H*-морфолинометил)]-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (3). Выход 0.37 г (74%). R_f 0.17, т.пл. 63–65°C. $[\alpha]_D^{20}$ –53.4° (c 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H²⁰), 0.81–0.86 м (1H, H^{1a}), 0.87 д (3H, H¹⁸, J 6.9 Гц), 0.96 д (3H, H¹⁹, J 7.0 Гц), 1.13 с (3H, H²¹), 1.15–1.85 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.10–2.34 м (3H, H¹⁷, H^{7e}, H¹⁶), 2.39–2.70 м (4H, H², H^{2''}), 2.80 уш.с (1H, H¹⁵), 3.05 уш.с (1H, H¹², J 8.4 Гц), 3.54 с (3H, H²⁵), 3.55–3.76 м (4H, H³, H^{3''}), 4.25 д (2H, H¹), 5.40 уш.с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.73 (C²⁰), 16.73 (C¹⁹), 17.03 (C²), 19.56 (C¹⁶), 20.69 (C¹⁷), 21.76 (C⁶), 27.42 (C¹¹), 32.57 (C¹⁵), 35.25 (C⁷), 35.70 (C¹²), 36.70 (C¹⁰), 37.72 (C³), 38.12 (C¹), 40.72 (C⁸), 45.28 (C⁵), 47.13 (C⁴), 49.50 (C²¹), 50.73 (C², C^{2''}), 52.00 (C⁹), 52.33 (C²²), 54.42 (C²⁵), 59.51 (C¹), 66.60 (C³, C^{3''}), 125.14 (C¹⁴), 148.08 (C¹³), 170.99 (C²⁴), 172.70 (C²³), 179.05 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 513.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 70.26; Н 8.64; N 5.48; O 15.62. C₃₀H₄₄N₂O₅. Вычислено, %: С 70.28; Н 8.66; N 5.46; O 15.60. *M* 512.7.

Метил-13-изопропил-4,10-диметил-*N*-[2'-(2*H*-метилпиперазин-3'-ил)метил]-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (4). Выход 0.41 г (82%). R_f 0.17, т.пл. 66–68°C. $[\alpha]_D^{20}$ –9.8° (c 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.52 с (3H, H²⁰), 0.75 с (1H, H^{1a}), 0.96 д (3H, H¹⁸, J 6.8 Гц), 0.98 д (3H, H¹⁹, J 7.1 Гц), 1.12 с (3H, H²¹), 1.18–1.81 м (12H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}), 2.18–2.23 м (2H, H¹⁷, H^{7e}), 2.30–2.62 м (9H, H¹⁶, H², H^{2''}, H³, H^{3''}), 2.71 уш.с (1H, H¹⁵), 2.94 с (1H, H¹²), 3.58 с (3H, H²⁵), 3.60–3.70 д (3H, H⁴), 4.11–4.16 м (2H, H¹), 5.35 уш.с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.64 (C²⁰), 16.73 (C¹⁹), 17.03 (C²), 19.89 (C¹⁶), 20.66 (C¹⁷), 21.76 (C⁶), 27.51 (C¹¹), 32.62 (C¹⁵), 35.26 (C⁷), 35.47 (C¹²), 36.68 (C³), 37.69

(C¹⁰), 38.13 (C¹), 40.75 (C⁸), 45.10 (C⁵), 49.49 (C²⁵), 50.09 (C⁴), 51.91 (C²⁴), 51.95 (C⁴), 52.27 (C²²), 54.24 (C⁹), 54.75 (C², C^{2''}), 59.17 (C¹), 67.05 (C³, C^{3''}) 124.48 (C¹⁴), 147.09 (C¹³), 170.95 (C²⁴), 172.67 (C²³), 179.13 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 526.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 70.84; Н 9.02; N 7.96; O 12.18. C₃₁H₄₇N₃O₄. Вычислено, %: С 70.82; Н 9.01; N 7.99; O 12.18. *M* 525.7.

Метил-13-[2'-(3',6'-дiazепан-3'-ил)метил]-изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксо-гексадекагидро-8,12-этенонафто[2,1-*e*]изоиндол-4-карбоксилат (5). Выход 0.38 г (76%). R_f 0.16, т.пл. 61–63°C. $[\alpha]_D^{20}$ –55.5° (c 0.005, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.50 с (3H, H²⁰), 0.80–0.85 м (1H, H^{1a}), 0.86 д (3H, H¹⁸, J 6.9 Гц), 0.95 д (3H, H¹⁹, J 7.0 Гц), 1.11 с (3H, H²¹), 1.19–1.81 м (14H, H^{1e}, H^{2a,e}, H^{3a,e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a}, H⁹, H^{11a,e}, H^{5'}), 2.18–2.23 м (1H, H¹⁷), 2.46–2.54 м (6H, H^{7e}, H¹⁶, H³, H⁴), 2.65–2.69 м (2H, H²), 2.79 уш.с (1H, H¹⁵), 3.04 с (1H, H¹²), 3.10 д (2H, H⁶), 3.50–3.54 м (2H, H¹), 3.60 с (3H, H²⁵), 5.45 с (1H, H¹⁴), 8.31 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.53 (C²⁰), 16.72 (C¹⁹), 17.04 (C²), 19.95 (C¹⁶), 20.70 (C¹⁷), 21.75 (C⁶), 27.56 (C¹¹), 32.76 (C¹⁵), 34.78 (C⁷), 35.18 (C⁵), 35.52 (C¹⁰), 35.67 (C¹²), 36.69 (C³), 38.14 (C¹), 45.64 (C⁶), 45.66 (C⁸), 45.75 (C⁴), 46.51 (C⁵), 46.66 (C⁴), 49.15 (C³), 49.53 (C²¹), 51.98 (C²²), 53.29 (C²), 53.70 (C⁹), 53.98 (C²⁵), 67.06 (C¹), 124.54 (C¹⁴), 147.18 (C¹³), 170.99 (C²⁴), 173.27 (C²³), 179.12 (C¹⁸). Масс спектр, m/z : 526.4 [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 70.81; Н 9.02; N 7.97; O 12.20. C₃₁H₄₇N₃O₄. Вычислено, %: С 70.82; Н 9.01; N 7.99; O 12.18. *M* 525.7.

Температуры плавления определяли на микростоліке «Voetius». 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, 1:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP. Спектры ЯМР ¹H и

¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с *Z*-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Имид метилового эфира малеопимаровой кислоты **1** получали по ранее описанной методике [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе реакции аминоалкилирования имида метилмалеопимарата вторичными аминами в присутствии параформальдегида и CuCl в качестве катализатора осуществлен синтез новых гетероциклических дитерпеновых производных с пирролидиновым, морфолиновым, *N*-метилпиперазиновым и гомопиперазиновым фрагментами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № 1021062311392-9-1.4.1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Третьякова Е.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 420–425. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 391–395.] doi 10.1134/S1070428021030106
2. Третьякова Е.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 852–859. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 930–935.] doi 10.1134/S1070428021060075
3. Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Nat. Prod. Res.* **2020**, doi 10.1080/14786419.2020.1762187
4. Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Baev D.S., Kazakova O.B. *Nat. Prod. Res.* **2021**. doi 10.1080/14786419.2021.1969566
5. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Чудов И.В., Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф. *Биорг. хим.* **2010**, *36*, 277–282. [Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A., Chudov I.V., Bazekin G.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 257–262.] doi 10.1134/S1068162010020160
6. Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Салимова Е.В., Пашкова Т.М., Карташова О.Л., Одинокоев В.Н., Парфенова Л.В. *Биорг. хим.* **2017**, *43*, 317–323. [Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Odinokov V.N., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 317–322.] doi 10.1134/S1068162017020169
7. Tret'yakova 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
8. Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V., Yunusbaeva M.M., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.V., Dzhemilev U.M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2019**, *19*, 1172–1183. doi 10.2174/187152061966619040410846
9. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Толстиков Г.А., Назыров Т.И., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф. *Биорг. хим.* **2010**, *36*, 832–840. [Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Nazyrov T.I., Chudov I.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 762–770.] doi 10.1134/S1068162010060130
10. Schuller W.H., Minor J.C., Block S.S., Lawrence R.V. *Pat. US3636215A* (1972). США.
11. 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
12. 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
13. Arend M, Westermann B, Risch N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044–1070. doi 10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8<1044::AID-ANIE1044>3.0.CO;2-E
14. Tramontini M., Angiolini L. *Mannich-Bases, Chemistry and Uses*. Boca Raton: CRC, **1994**.
15. Aboraia A.S., Abdel-Rahman H.M., Mahfouz N.M., El-Gendy M.A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1236–1246. doi: 10.1016/j.bmc.2005.09.053
16. Bundgaard H., Johansen M. *J. Pharm. Sci.* **1980**, *69*, 44–46. doi 10.1002/jps.2600690112
17. Prous J., Castacer J. *Drugs Future.* **1988**, *13*, 613.
18. Ishizumi K., Kojima A., Antoku F. *Chem Pharm Bull.* **1991**, *39*, 2288. doi 10.1248/cpb.39.2288

19. Silvestre J., Graul J., Castacer J. *Drugs Future*. **1998**, 23, 161. doi 10.1358/dof.1998.023.02.445830
20. Abou-Gharbia M., Moyer J.A., Haskins J.T. *Drugs Future*. **1989**, 14, 442–443.
21. Prous, J., Castacer J. *Drugs Future*. **1991**, 16, 122.
22. Kalm M.J. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 1929–1937. doi 10.1021/jo01081a026
23. Maciejewski C., Gastambide B. *Helv. Chim. Acta*. **1977**, 60, 524–536.

Synthesis of Mannich Bases on the Basis of *N*-Imide Maleopimaric Acid

A. A. Smirnova, E. V. Tret'yakova*, and O. B. Kazakova

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

Received February 4, 2022; revised April 16, 2022; accepted April 17, 2022

The Mannich reaction under the action of secondary amines and paraformaldehyde in the presence of a CuCl catalyst was used to synthesize new aminomethyl derivatives of maleopimaric acid methyl ester imide substituted at the anhydride ring.

Keywords: diterpenoids, diene adducts, maleopimaric acid, imide, Mannich reaction