

СИНТЕЗ И СПЕКТРАЛЬНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ХИНОЛИНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2023 г. Г. Ф. Вафина^{1,*}, О. В. Акчурина¹, А. Н. Лобов¹

¹ Уфимский институт химии, Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук,
пр. Октября 71, Уфа, 450054 Россия

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

Поступило в редакцию 6 июля 2023 г.

После доработки 18 июля 2023 г.

Принято к печати 29 июля 2023 г.

Взаимодействием малеопимаровой кислоты и ее хлорангидрида с 3-, 6- и 8-аминохинолинами с высокими выходами синтезированы хинолинсодержащие малеопимаримиды и карбоксамида соответственно. Методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC, COSY, NOESY, ^1H – ^{15}N HMBC определена структура синтезированных соединений.

Ключевые слова: малеопимаровая кислота, малеопимаримид, карбоксамида, хинолин

DOI: 10.31857/S0044460X23090044, **EDN:** WXSUTM

Синтетические трансформации соединений природного происхождения – одна из бурно развивающихся областей медицинской химии. Малеопимаровая кислота **1** – продукт диенового синтеза малеинового ангидрида и растительного метаболита левопимаровой кислоты, широко распространенной в живице хвойных деревьев. Среди производных малеопимаровой кислоты найдены соединения обладающие антивирусными (грипп A/PuertoRico/8/34, H1N1), противомикробными, противовоспалительными и противоязвенными свойствами [1–3].

Еще в средние века измельченную кору хинного дерева использовали для лечения малярии. Позднее из коры хинного дерева был выделен основной алкалоид – хинин, в структуре которого содержится хинолин. Этот алкалоид использовали в качестве основного лекарственного средства для лечения малярии до второй мировой войны, после которой начали использовать менее токсичные синтетические препараты на основе 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин) [4]. Позднее

для этих препаратов расширился спектр фармакологической активности: лечение артритов, кожных фотодерматитов, красной волчанки, системного склероза, астмы, амебиаза, аритмии, нарушений обмена порфирина и билирубина [5]. Другие препараты на основе 8-аминохинолина – примахин, хиноцид также используются в лечении малярии и для химиопрофилактики [5]. Следует также отметить оксихинолины – синтетические противомикробные средства широкого спектра действия (нитроксолин, хинозол, энтеросептол, хиниофон, оксолиновая кислота). Совокупность перечисленных данных показывает перспективность введения хинолинового цикла в молекулу малеопимаровой кислоты для последующего скрининга на биологическую активность.

Малеопимаровая кислота имеет две активные функциональные группы и поэтому введение фрагментов хинолина в ее молекулу возможно по двум направлениям: через карбоксильную группу с выходом на карбоксамида или через ангидридную часть молекулы с выходом на малеопимари-

Схема 1.

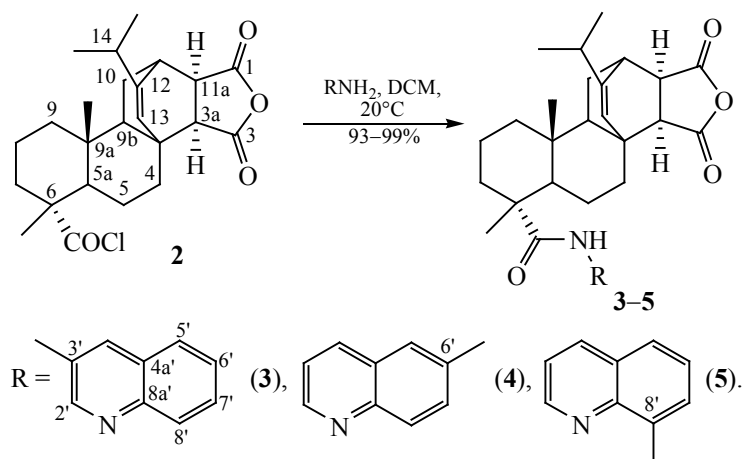
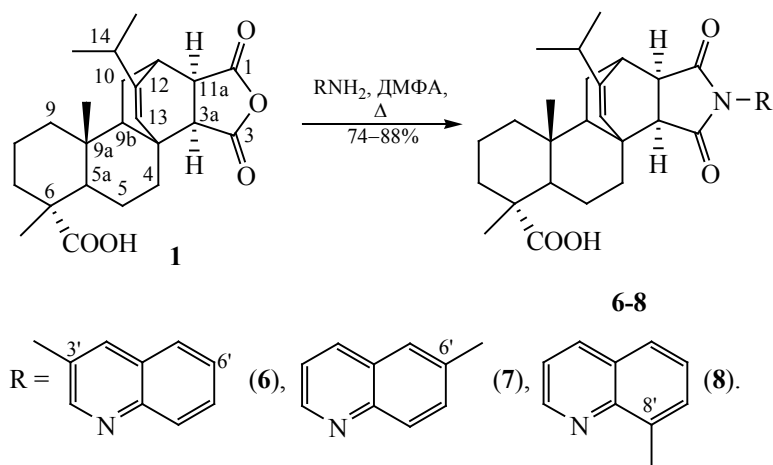


Схема 2.



миды. И в том, и в другом случае для решения этой проблемы мы использовали 3-, 6- и 8-аминохинолины.

Для получения карбоксамидов малеопимаровой кислоты использовали «хлорангидридный» метод: хлорангидрид малеопимаровой кислоты **2** [6] вводили в реакцию с аминопроизводными хинолина с получением соответствующих карбоксамидов **3–5** с выходами 93–99% (схема 1).

Конъюгацию аминохинолинов по ангидридной части молекулы малеопимаровой кислоты **1** проводили кипячением с соответствующими аминопроизводными хинолина в ДМФА. В результате реакции получены малеопимаримиды **6–8** с выхо-

дами 74–88% (схема 2). Соединения **6** и **7** выделены кристаллизацией из хлороформа.

Следует отметить, что в литературе уже описано получение малеопимаримида **8** и его метилового эфира. Так, в работе [7] описано получение N-(хинолин-8-ил)малеопимаримида **8** при кипячении канифольно-малеинового аддукта и 8-аминохинолина в растворе толуола в течении 35 ч. Согласно этой работе образуется смесь 2 атропоизомеров (в работе приведен спектр ЯМР ^1H только мажорного атропоизомера). В работе [8] описано получение метилового эфира N-(хинолин-8-ил)малеопимаримида при кипячении метилового эфира малеопимаровой кислоты и 8-аминохинолина в

растворе триэтиламина с эквимольным количеством ГМДС в течение 4 ч также с образованием смеси атропоизомеров. Однако в нашем случае мы не наблюдали образования атропоизомеров, что, возможно, связано с условиями проведения реакции малеопимаровой кислоты с 8-аминохинолином (кипячение в ДМФА). ДМФА был выбран в качестве растворителя из-за того, что в толуоле реакция идет очень медленно.

Строение и состав синтезированных соединений установлено на основании данных ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа. Для точного отнесения сигналов каркасных атомов зарегистрированы спектры в режимах ^1H , ^{13}C , ^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC, COSY, NOESY, а также ^1H – ^{15}N HSQC, ^1H – ^{15}N HMBC. На основании спектров HSQC установлены химические сдвиги протонов соответствующих углеродных атомов. Данные спектроскопии COSY подтверждают взаимодействие геминальных и вицинальных протонов, в спектрах HMBC наблюдается дальнейшее взаимодействие протонов с геминальными и вицинальными углеродными атомами азота.

Анализ спектров ЯМР ^{13}C карбоксамидов **3–5** показывает отсутствие сигнала карбоксильной группы (δ_{C} 185.00 м. д. для малеопимаровой кислоты) и появление карбоксамидных сигналов (δ_{C} 177 м. д.), 9 дополнительных сигналов в области ароматических атомов углерода (δ_{C} 124–145 м. д. для соединения **3**, δ_{C} 116–149 м. д. для соединения **4** и δ_{C} 116–148 м. д. для соединения **5**), а также наличие в спектрах ^1H – ^{15}N HMBC корреляций атома азота CONH-группы в области δ_{N} 120–125 м. д. с протонами в спектре ЯМР ^1H говорит об образовании карбоксамидов малеопимаровой кислоты.

Аналогичный анализ спектров ЯМР ^{13}C малеопимаримидов **6–8** показывает сдвиг сигналов C=O атомов углерода δ_{C} 170.82 (C^1) и 172.68 (C^3) м. д., характерных для малеопимаровой кислоты, в область слабого поля [δ_{C} 178–182 (C^1) и 176–179 (C^3) м. д.], характерного для имидного фрагмента. Помимо этого, в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **6–8** имеются 9 дополнительных сигналов в области ароматических атомов углерода (δ_{C} 121–145 м. д. для соединения **6**, δ_{C} 123–150 м. д. для соединения **7** и δ_{C} 122–151 м. д. для соединения **8**). Вышесказанное свидетельствует о присоединении амино-

производных хинолина к ангидридной части молекулы малеопимаровой кислоты.

Отдельно стоит рассмотреть вопрос отнесения сигналов атомов хинолиновой части синтезированных соединений в спектрах ЯМР. Так, для соединения **3** (схема 3) узловой атом углерода $\text{C}^{4a'}$ имеет химический сдвиг δ_{C} 128.24 м. д., что следует из наличия для него корреляций с протонами химических сдвигов $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 8.77 м. д.) и $\text{H}^{6'}$ (δ_{H} 7.54 м. д.). Отнесение сигнала при 145.04 м. д. ко второму узловому атому углерода $\text{C}^{8a'}$ следует из наличия для него корреляций с атомами $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 8.77 м. д.), $\text{H}^{5'}$ (δ_{H} 7.80 м. д.) и $\text{H}^{7'}$ (δ_{H} 7.63 м. д.) соответственно. От всех перечисленных протонов атом $\text{C}^{8a'}$ отстоит на 3 химические связи. Последний из неотнесенных сигналов четвертичных атомов углерода соответствует атому углерода $\text{C}^{3'}$, связанному с карбоксамидной группой. Это следует из наличия для него корреляции с протоном $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 8.77 м. д.), и протоном при азоте, имеющим химический сдвиг δ_{H} 7.93 м. д. Кроме того, между вышеперечисленными протонами есть ядерный эффект Оверхаузера, что позволяет точно отнести химический сдвиг δ_{H} 8.77 м. д. к протону $\text{H}^{2'}$.

В спектре ^1H – ^{13}C HMBC карбоксамиды **4** сигналу атома углерода $\text{C}^{4a'}$ соответствует химический сдвиг 128.88 м. д. что подтверждается наличием корреляции с протонами $\text{H}^{3'}$ (δ_{H} 7.41 м. д.), $\text{H}^{8'}$ (δ_{H} 8.07 м. д.) через три химические связи. О принадлежности атому углерода $\text{C}^{8a'}$ химического сдвига δ_{C} 145.01 м. д. говорит наличие его корреляций с протонами $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 8.84 м. д.), $\text{H}^{4'}$ (δ_{H} 8.15 м. д.), $\text{H}^{5'}$ (δ_{H} 8.44 м. д.) и $\text{H}^{7'}$ (δ_{H} 7.59 м. д.). Четвертичному атому углерода $\text{C}^{6'}$ соответствует химический сдвиг δ_{C} 135.91 м. д., о чем свидетельствует его корреляция с протоном при азоте (δ_{H} 7.88 м. д.). Дополнительным подтверждением структуры соединения **4** является наличие ядерного эффекта Оверхаузера в спектрах NOESY (схема 3).

Структура хинолиновой части соединения **5** также представлена на схеме 3. Основопологающими в определении значения химического сдвига 138.88 м. д. для узлового атома углерода $\text{C}^{8a'}$ являются наличие его корреляций с протонами $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 8.83 м. д.) и $\text{H}^{5'}$ (δ_{H} 7.52 м. д.). Корреляция протона $\text{H}^{3'}$ через три химические связи с узловым атомом углерода $\text{C}^{4a'}$ позволяет отнести к химическому сдвигу последнего значение δ_{C} 127.99 м. д.

Схема 3.

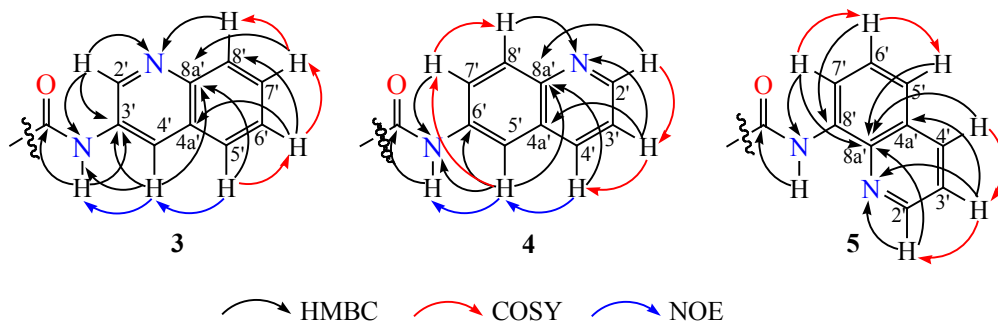
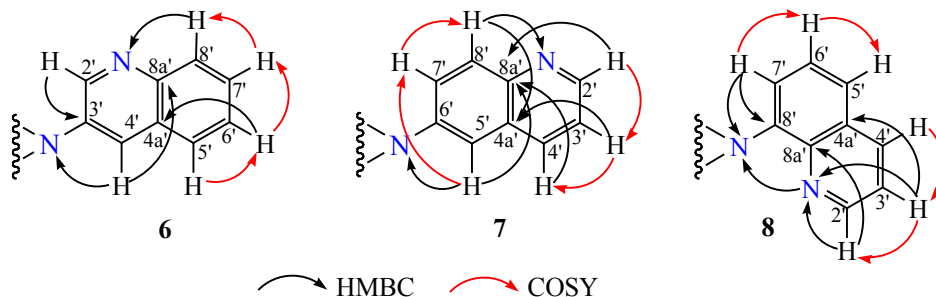


Схема 4.



Наибольший интерес и изменения наблюдаются в хинолиновой части малеопимаримидов **6–8** (схема 4). Кроме того, малеопимаримиды **6** и **7** выпадали из хлороформа, не растворялись даже в ДМСО, поэтому спектральные характеристики и углы оптического вращения сняты в трифторуксусной кислоте. Так, в спектре ЯМР ^{13}C соединения **6** наблюдаются сигналы 3 четвертичных атомов углерода ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{4a'}$, $\text{C}^{8a'}$), которые представляют спорный момент в интерпретации сигналов хинолинового фрагмента. В спектре ^1H – ^{13}C НМВС наблюдается корреляция протона $\text{H}^{8'}$ (δ_{H} 8.18 м. д.) с атомом углерода $\text{C}^{4a'}$ и наличие сигнала кросс-пики протона $\text{H}^{4'}$ (δ_{H} 8.93 м. д.) с атомом углерода $\text{C}^{8a'}$ через три химические связи, подтверждающие принадлежность сигнала при 130.68 м. д. к атому $\text{C}^{4a'}$ и 127.42 м. д. к атому $\text{C}^{8a'}$. В спектре ^1H – ^{15}N НМВС наблюдаются кросс-пики сигналов протона $\text{H}^{8'}$ с атомом азота $\text{N}^{1'}$ (δ_{N} 187.83 м. д.) и протона $\text{H}^{4'}$ с атомом азота $\text{N}^{2'}$ (δ_{N} 184.15 м. д.), что доказывает присоединение молекулы хинолина по положению 3' (схема 4).

В хинолиновом фрагменте соединения **7** (схема 4) в спектре ^1H – ^{13}C НМВС, наблюдаются кросс-пики протонов $\text{H}^{3'}$ (δ_{H} 8.23 м. д.), $\text{H}^{8'}$ (δ_{H} 8.49 м. д.) с атомом углерода $\text{C}^{4a'}$, что подтверждает значение химического сдвига, равное 131.15 м. д. Наличие корреляции протонов $\text{H}^{7'}$ (δ_{H} 8.07 м. д.), $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 9.30 м. д.), $\text{H}^{4'}$ (δ_{H} 9.26 м. д.) с четвертичным атомом углерода $\text{C}^{8a'}$ свидетельствует о принадлежности ему химического сдвига 138.55 м. д. В спектре ^1H – ^{15}N НМВС отмечены корреляции протонов $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{8'}$ с атомом азота $\text{N}^{1'}$ (δ_{N} 186.55 м. д.), что подтверждает присоединение хинолина к молекуле малеопимаровой кислоты в положение 6'.

В спектре НМВС малеопимаримида **8** наблюдаются кросс-пики протонов $\text{H}^{7'}$ (δ_{H} 7.27 м. д.), $\text{H}^{6'}$ (δ_{H} 7.59 м. д.), $\text{H}^{4'}$ (δ_{H} 8.27 м. д.), $\text{H}^{3'}$ (δ_{H} 7.52 м. д.), $\text{H}^{2'}$ (δ_{H} 9.40 м. д.) с четвертичным атомом углерода $\text{C}^{8a'}$, которому принадлежит химический сдвиг δ_{C} 142.79 м. д. (схема 4). Характеристичным в определении атома углерода $\text{C}^{4a'}$ является наличие кросс-пииков протонов $\text{H}^{3'}$ и $\text{H}^{5'}$, а для атома угле-

рода $C^{8'}$ (δ_C 129.10 м. д.) – наличие кросс-пиков с протонами $H^{7'}$ и $H^{6'}$. В спектре ^1H – ^{15}N НМВС наблюдается корреляция протона $H^{7'}$ с атомом азота N^2 (δ_N 188.9 м. д.) и протонов $H^{3'}$, $H^{2'}$ с атомом азота $N^{1'}$ (δ_N 277.6 м. д.), что также свидетельствует о присоединении молекулы хинолина по положению 8' к малеопимаровой кислоте.

Таким образом, с высокими выходами синтезированы хинолинсодержащие карбоксамиды малеопимаровой кислоты и малеопимаримиды. С помощью двумерной спектроскопии ЯМР доказано строение синтезированных соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C сняты на приборе Bruker Avance III 500 (500.13 и 125.75 М Гц), в 10–20%-ных растворах дейтерорастворителя, внутренний стандарт – сигнал дейтерорастворителя или ТМС. 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 проведен на анализаторе Euro EA 3000. Углы оптического вращения измерены на поляриметре PerkinElmer 341 (λ 589 нм) при 20°C. Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении 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 – 250°C, напряжение на капилляре интерфейса – 5÷–5 В соответственно, температура нагревателя – 200°C, температура испарителя – 230°C, скорость потока распыляющего газа (азот) – 2.5 л/мин]. Температуры плавления определяли на аппарате Boetius и не корректировали.

Контроль за ходом реакции осуществляли методом ТСХ на пластинках Сорбфил ПТСХ-АФ-А, вещества обнаруживали с помощью опрыскивания пластинок 5%-ным раствором H_2SO_4 с последующим нагреванием до 100–120°C. В качестве элюента использовали систему растворителей

хлороформ–метанол (10:1, 5:1). Колоночную хроматографию выполняли на стандартном силикагеле 60 (0.063–0.2 мм, 70–230 меш) (MACHEREY-NAGEL, Germany).

Исходная малеопимаровая кислота **1** [9] и ее хлорангидрид **2** [6] синтезирована по ранее описанному методу. Все физические и спектральные характеристики соединений **1** и **2** совпадали с литературными данными.

Общая методика синтеза карбоксамидов малеопимаровой кислоты 3–5. К раствору 0.28 г (1.9 ммоль) аминокхинолина в 25 мл безводного $CHCl_3$ при комнатной температуре прибавляли порциями 0.74 г (1.77 ммоль) хлорангидрида малеопимаровой кислоты **2**. Реакционную смесь перемешивали 10 ч. По окончании реакции отфильтровывали осадок, растворитель упаривали, остаток при необходимости очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 , элюент – хлороформ–MeOH, 50:1.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9a-диметил-1,3-диоксо-N-хинолин-3-илтетрадекагидро-1H-3b,11-этеноефнантро[1,2-c]фуран-6-карбоксамид (3). Выход 97%, т. пл. 238–240°C, $[\alpha]_D^{20}$ –77° (с 2.2, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3169, 3115, 1838, 1776, 1682, 1574, 1537, 1462, 1377, 1362, 1236, 1088, 947, 924, 907. Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ , м. д.: 0.63 с (3H, 9a- CH_3), 0.92–1.02 м (1H, 9- H_{ax}), 0.98 д (3H, 14- CH_3 , ^3J 6.8 Гц), 0.99 д (3H, 14- CH_3 , ^3J 6.8 Гц), 1.20–1.28 м (1H, 10- H_{exo}), 1.36 с (3H, 6- CH_3), 1.32–1.47 м (4H, 5,8,9- H_{eq} , 9b-H), 1.48–1.58 м (2H, 5,8- H_{ax}), 1.58–1.71 м (3H, 4,10- H_{ax} , 7- H_{eq}), 1.89 д (1H, 5a-H, J 11.2 Гц), 1.93 т. д (1H, 7- H_{ax} , ^2J 12.4, $^3J_{7ax-8eq}$ 6.4 Гц), 2.25 септет (1H, 14-H, ^3J 6.8 Гц), 2.49 д. т (1H, 4- H_{eq} , ^2J 13.5, $^3J_{4eq-5}$ 3.8 Гц), 2.67 д (1H, 3a-H, $^3J_{3a-11a}$ 8.6 Гц), 3.08 д. д (1H, 11a-H, $^3J_{11a-3a}$ 8.6, $^3J_{11a-11}$ 3.0 Гц), 3.10 уш. с (1H, 11-H), 5.51 с (1H, 13-H), 7.54 д. д (1H, 6'-H, $J_{6'-5'}$ 8.1, $J_{6'-7'}$ 7.1 Гц), 7.63 д. д (1H, 7'-H, $J_{7'-8'}$ 8.3, $J_{7'-6'}$ 7.1 Гц), 7.80 д (1H, 5'-H, $J_{5'-6'}$ 8.1 Гц), 7.93 с (1H, NH), 8.03 д (1H, 8'-H, $J_{8'-7'}$ 8.3 Гц), 8.77 д (1H, 2'-H, $J_{2'-4'}$ 2.2 Гц), 8.81 д (1H, 4'-H, $J_{4'-2'}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C , м. д.: 15.66 (9a- CH_3), 17.08 (6- CH_3), 17.10 (C^8), 19.97 (14- CH_3), 20.58 (14- CH_3), 21.37 (C^5), 27.21 (C^{10}), 32.77 (C^{14}), 34.77 (C^4), 35.67 (C^{11}), 37.10 (C^7), 37.71 (C^9), 37.77 (C^{9a}), 40.35 (C^{3b}), 45.63 (C^{11a}), 47.86 (C^6),

49.81 (C^{5a}), 53.04 (C^{3a}), 53.23 (C^{9b}), 124.77 (C^{4'}), 125.09 (C¹³), 127.36 (C^{6'}), 127.84 (C^{5'}), 128.24 (C^{4a}), 128.48 (C^{7'}), 128.69 (C^{8'}), 131.50 (C^{3'}), 144.29 (C^{2'}), 145.04 (C^{8a'}), 148.19 (C¹²), 170.95 (C³), 172.74 (C¹), 177.70 (CONH). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 120.63 (NH), 306.81 (N^{1'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 527.4 (100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 75.32; H 7.37; N 5.15. C₃₃H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: C 75.26; H 7.27; N 5.32.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-N-хинолин-6-илтетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (4). Выход 93%, т. пл. 135–138°C, [α]_D²⁰ –61° (с 1.017, CHCl₃). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3364, 1842, 1771, 1667, 1624, 1599, 1537, 1497, 1379, 1360, 1277, 1229, 1086, 1003, 947, 922, 907. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д.: 0.63 с (3H, 9a-CH₃), 0.96 д. д. (1H, 9-H_{ax}, ²J 13.2, ³J_{9ax-8ax} 9.7, ³J_{9ax-8eq} 7.4 Гц), 0.98 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.8 Гц), 0.99 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.8 Гц), 1.20–1.24 м (1H, 10-H_{exo}), 1.35 с (3H, 6-CH₃), 1.32–1.44 м (3H, 5,8,9-H_{eq}), 1.45–1.58 м (3H, 5,8-H_{ax}, 9b-H), 1.57–1.72 м (3H, 4-H_{ax}, 10-H_{endo}, 7-CH_{eq}), 1.89 д. д. (1H, 5a-H, ²J 12.0, ³J_{5a-5eq} 2.1 Гц), 1.93 д. д. д. (1H, 7-H_{ax}, ²J 11.9, ³J_{7ax-8ax} 12.3, ³J_{7ax-8eq} 6.6 Гц), 2.24 септет (1H, 14-H, ³J_{14-Me} 6.8 Гц), 2.49 д. т. (1H, 4-H_{eq}, ²J 13.7, ³J_{4eq-5ax} 3.2 Гц), 2.67 д (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.7 Гц), 3.08 д. д. (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.7, ³J_{11a-11} 3.0 Гц), 3.11 уш. с (1H, 11-H), 5.50 с (1H, 13-H), 7.41 д. д. (1H, 3'-H, ³J_{3'-4'} 8.3, ³J_{3'-2'} 4.3 Гц), 7.59 д. д. (1H, 7'-H, ³J_{7'-8'} 9.0, ⁴J_{7'-5'} 2.5 Гц), 7.88 с (1H, NH), 8.07 д (1H, 8'-H, ³J_{8'-7'} 9.0 Гц), 8.15 д (1H, 4'-H, ³J_{3'-4'} 8.4, ⁴J_{4'-2'} 1.8 Гц), 8.44 д (1H, 5'-H, ⁴J_{5'-7'} 2.5 Гц), 8.84 д. д. (1H, 2'-H, ³J_{2'-3'} 4.4, ⁴J_{2'-4'} 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.65 (9a-CH₃), 17.07 (C⁸), 17.13 (6-CH₃), 19.97 (14-CH₃), 20.58 (14-CH₃), 21.33 (C⁵), 27.20 (C¹⁰), 32.76 (C¹⁴), 34.79 (C⁴), 35.67 (C¹¹), 37.05 (C⁷), 37.77 (C⁹), 37.78 (C^{9a}), 40.36 (C^{3b}), 45.63 (C^{11a}), 47.78 (C⁶), 49.78 (C^{5a}), 53.06 (C^{3a}), 53.26 (C^{9b}), 116.79 (C^{5'}), 121.70 (C^{3'}), 124.04 (C^{7'}), 125.11 (C¹³), 128.88 (C^{4a'}), 129.51 (C^{8'}), 135.91 (C^{6'}), 136.42 (C^{4'}), 145.01 (C^{8a'}), 148.17 (C¹²), 149.04 (C^{2'}), 170.96 (C³), 172.75 (C¹), 177.31 (CONH). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м.д.: 126.21 (NH), 300.00 (N^{1'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 527.4(100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 75.27; H 7.31; N 5.26. C₃₃H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: C 75.26; H 7.27; N 5.32.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-N-хино-

лин-8-илтетрадекагидро-1H-3b,11-этенотенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (5). Выход 99%. ИК спектр, ν, см^{–1}: 3362, 3213, 1841, 1778, 1715, 1669, 1632, 1596, 1554, 1528, 1464, 1379, 1325, 1232, 1146, 1086, 947. Спектр ЯМР ¹H, (CDCl₃), δ, м. д.: 0.68 с (3H, 9a-CH₃), 1.00 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.4 Гц), 1.01 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.4 Гц), 1.07 т. д. (1H, 9-H_{ax}, ²J 12.9, ³J 4.3 Гц), 1.29 д. д. д. (1H, 10-H_{exo}, ²J 13.4, ³J 5.2, ³J 3.1 Гц), 1.42–1.50 м (3H, 5-H_{ax}, 9-H_{eq}, 9b-H), 1.49 с (3H, 6-CH₃), 1.52–1.64 м (3H, 8-H_{ax}, 5,8-CH_{eq}), 1.65–1.77 м (3H, 10-H_{endo}, 4-H_{ax}, 7-H_{eq}), 1.96 д. д. (1H, 5a-H, ²J 11.7, ³J 2.1 Гц), 2.00 т. д. (1H, 7-H_{ax}, ²J 13.1, ³J 4.9 Гц), 2.26 септет (1H, 14-H, ³J 6.4 Гц), 2.48 д. т. (1H, 4-H_{eq}, ²J 13.9, ³J_{4eq-5} 3.1 Гц), 2.72 д (1H, 3a-H, ³J_{3a-11a} 8.6 Гц), 3.11 д. д. (1H, 11a-H, ³J_{11a-3a} 8.6, ³J_{11a-11} 3.1 Гц), 3.13 уш. с (1H, 11-H), 5.53 с (1H, 13-H), 7.47 д. д. (1H, 3'-H, ³J_{3'-4'} 8.3, ³J_{3'-2'} 4.2 Гц), 7.52 д. д. (1H, 5'-H, ³J_{5'-6'} 8.2, ³J_{5'-7'} 1.4 Гц), 7.56 д. д. (1H, 6'-H, ³J_{6'-5'} 8.2, ³J_{6'-7'} 7.6 Гц), 8.18 д. д. (1H, 4'-H, ³J_{4'-3'} 8.3, ³J_{4'-2'} 1.6 Гц), 8.81 д. д. (1H, 7'-CH, ³J_{7'-6'} 7.6, ³J_{7'-5'} 1.4 Гц), 8.83 д. д. (1H, 2'-H, ³J_{2'-3'} 4.2, ³J_{2'-4'} 1.6 Гц), 10.43 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C, м. д.: 15.72 (9a-CH₃), 17.10 (6-CH₃), 17.26 (C⁸), 19.97 (14-CH₃), 20.58 (14-CH₃), 21.30 (C⁵), 27.28 (C¹⁰), 32.77 (C¹⁴), 34.84 (C⁴), 35.73 (C¹¹), 37.14 (C⁷), 37.91 (C^{9a}), 37.97 (C⁹), 40.46 (C^{3b}), 45.67 (C^{11a}), 48.32 (C⁶), 49.94 (C^{5a}), 53.12 (C^{3a}), 53.39 (C^{9b}), 116.51 (C^{7'}), 121.50 (C^{5'}), 121.58 (C^{3'}), 125.28 (C¹³), 127.51 (C^{6'}), 127.99 (C^{4a'}), 134.45 (C^{8'}), 136.49 (C^{4'}), 138.88 (C^{8a'}), 148.03 (C¹²), 148.22 (C^{2'}), 170.88 (C³), 172.81 (C¹), 177.26 (CONH). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N, м. д.: 120.60 (NH), 289.78 (N^{1'}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 527.4(100) [*M* + 1]⁺. Найдено, %: C 75.30; H 7.22; N 5.46. C₃₃H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: C 75.26; H 7.27; N 5.32.

Общая методика получения малеопимаримидов 6–8. Смесь 0.7 г (1.74 ммоль) малеопимаровой кислоты **1** и 0.29 г (2 ммоль) аминокхинолина кипятили в 50 мл безводного ДМФА. Ход реакции контролировали методом ТСХ. По окончании реакции растворитель отгоняли 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-6,9а-диметил-1,3-диоксо-2-хинолин-3-илгексадекагидро-3b,11-этенотенантро[2,1-с]изоиндол-6-карбоновая кислота (6).

Выход 76%, т. пл. 269–270°C (CHCl₃), $[\alpha]_D^{20}$ –92.2° (с 0.95, CF₃COOH). ИК спектр, ν , см^{–1}: 3216, 1775, 1715, 1694, 1603, 1499, 1462, 1375, 1325, 1254, 1190, 1167, 1071. Спектр ЯМР ¹H, (CF₃COOH + C₆D₆), м. д.: 0.67 с (3H, 9a-CH₃), 0.97–1.04 м (1H, 9-H_{ax}), 1.03 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.7 Гц), 1.05 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.7 Гц), 1.26 с (3H, 6-CH₃), 1.34–1.42 м (2H, 5-H_{eq}, 10-H_{exo}), 1.44–1.50 м (2H, 9b-H, 9-H_{eq}), 1.51–1.86 м (6H, 8-H_{eq}, 4,5,7,8-H_{ax}, 10-H_{endo}), 1.71 д. т (1H, 7-H_{eq}, ²J 13.5, ³J 3.5 Гц), 1.89 д. д (1H, 5a-H, ²J 1.5 Гц), 2.29 септет (1H, 14-H, ²J 6.7 Гц), 2.57 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 13.4, ³J_{4eq-5} 3.5 Гц), 2.82 д (1H, 3a-H, ²J_{3a-11a} 7.0 Гц), 3.21–3.27 м (2H, 11, 11a-H), 5.65 с (1H, 13-H), 7.86 т (1H, 6'-H, ³J_{6'-7'} 7.8, ³J_{6'-5'} 7.8 Гц), 8.05 д (1H, 5'-H, ³J_{5'-6'} 7.8 Гц), 8.06 д. д (1H, 7'-H, ³J_{7'-6'} 7.8, ³J_{7'-8'} 8.6 Гц), 8.18 д (1H, 8'-H, ³J_{8'-7'} 8.6 Гц), 8.93 уш. с (1H, 4'-H), 9.11 уш. с (1H, 2'-H). Спектр ЯМР ¹³C (CF₃COOH + C₆D₆), δ_C , м. д.: 16.54 (9a-CH₃), 17.13 (6-CH₃), 18.14 (C⁸), 20.96 (14-CH₃), 21.48 (14-CH₃), 23.32 (C⁵), 28.91 (C¹⁰), 34.73 (C¹⁴), 36.65 (C⁴), 38.35 (C¹¹), 38.45 (C⁷), 39.38 (C⁹), 39.41 (C^{9a}), 43.37 (C^{3b}), 47.48 (C^{11a}), 49.26 (C⁶), 50.85 (C^{5a}), 54.90 (C^{3a}), 55.76 (C^{9b}), 121.91 (C⁸), 126.55 (C¹³), 127.42 (C^{8a}), 130.68 (C^{4a}), 131.23 (C⁵), 133.43 (C⁶), 138.31 (C³), 138.97 (C⁷), 142.97 (C²), 145.51 (C⁴), 150.15 (C¹²), 179.38 (C³), 182.09 (C¹), 189.23 (COOH). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N , м. д.: 184.15 (N²), 187.83 (N¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 527.4 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 75.31; H 7.29; N 5.40. C₃₃H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: C 75.26; H 7.27; N 5.32.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-2-хинолин-6-илгексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоновая кислота (7). Выход 74%, т. пл. 180–182°C (CHCl₃), $[\alpha]_D^{20}$ –77.1° (с 0.82, CF₃COOH). ИК спектр, ν , см^{–1}: 1771, 1699, 1506, 1456, 1387, 1375, 1246, 1177. Спектр ЯМР ¹H [CF₃COOH + (CD₃)₂CO], δ , м. д.: 0.77 с (3H, 9a-CH₃), 1.06–1.13 м (1H, 9-H_{ax}), 1.07 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.4 Гц), 1.08 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.4 Гц), 1.29 с (3H, 6-CH₃), 1.42 д. т (1H, 5-H_{ax}, ²J 12.6, ³J 3.7 Гц), 1.48 д. д. д (1H, 10-H_{exo}, ²J 13.2, ³J 5.4, ³J 3.4 Гц), 1.53–1.61 м (1H, 9-H_{eq}), 1.63–1.78 м (5H, 7,8-H_{eq}, 5,8-H_{ax}, 9b-H), 1.82–1.92 м (3H, 4,7-H_{ax}, 10-H_{endo}), 1.95 д (1H, 11-H, ²J 11.7 Гц), 2.37 септет (1H, 14-H, ²J 6.4 Гц), 2.65 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 13.6, ³J_{4eq-5} 3.0 Гц), 3.00 д (1H, 3a-H, ²J_{3a-11a} 7.6 Гц), 3.30 уш. с (1H, 11-H), 3.41 д. д (1H, 11a-H, ²J_{11a-3a} 7.6, ²J_{11a-11} 2.4 Гц), 5.74 с (1H,

13-H), 8.07 д. д (1H, 7'-H, ³J_{7'-8'} 9.1, ³J_{7'-5'} 1.3 Гц), 8.23 д. д (1H, 3'-H, ³J_{3'-4'} 8.4, ³J_{3'-2'} 5.4 Гц), 8.31 уш. с (1H, 5'-H), 8.49 д (1H, 8'-H, ³J_{8'-7'} 9.1 Гц), 9.27 д (1H, 4'-H, ³J_{4'-3'} 8.4 Гц), 9.30 д (1H, 2'-H, ³J_{2'-3'} 5.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C [CF₃COOH + (CD₃)₂CO], δ_C , м. д.: 16.50 (9a-CH₃), 17.13 (6-CH₃), 18.12 (C⁸), 20.79 (14-CH₃), 21.39 (14-CH₃), 23.24 (C⁵), 28.84 (C¹⁰), 34.51 (C¹⁴), 36.65 (C⁴), 38.19 (C⁷), 38.30 (C¹¹), 39.30 (C^{9a}), 39.39 (C⁹), 43.13 (C^{3b}), 47.20 (C^{11a}), 48.94 (C⁶), 50.86 (C^{5a}), 54.62 (C^{3a}), 55.81 (C^{9b}), 123.44 (C⁸), 124.19 (C³), 126.34 (C¹³), 128.67 (C⁵), 131.15 (C^{4a}), 134.95 (C⁶), 135.55 (C⁷), 138.55 (C^{8a}), 146.99 (C²), 149.76 (C¹²), 150.36 (C⁴), 179.90 (C³), 182.36 (C¹), 187.98 (COOH). Спектр ЯМР ¹⁵N, δ_N , м. д.: 183.60 (N²), 186.55 (N¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 527.3 (100) [$M + 1$]⁺. Найдено, %: C 75.41; H 7.44; N 5.27. C₃₃H₃₈N₂O₄. Вычислено, %: C 75.26; H 7.27; N 5.32.

(3aR,3bS,5aR,6R,9aR,9bR,11R,11aR)-12-Изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-2-хинолин-8-илгексадекагидро-3b,11-этенонифто[2,1-е]изоиндол-6-карбоновая кислота (8). Выход 99%, $[\alpha]_D^{20}$ –61° (с 1.02, CHCl₃). ИК спектр, ν , см^{–1}: 3327, 1842, 1778, 1653, 1516, 1456, 1377, 1231, 1086, 1001, 947, 922. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ + MeOD), δ , м. д.: 0.69 с (3H, 9a-CH₃), 0.87–0.98 м (1H, 9-H_{ax}), 1.07 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.8 Гц), 1.11 д (3H, 14-CH₃, ³J 6.8 Гц), 1.18 с (3H, 6-CH₃), 1.37 д (1H, 5-H_{eq}, ³J 13.6 Гц), 1.45 т. д (1H, 10-H_{exo}, ²J 13.5, ³J_{10exo-9b} 4.3 Гц), 1.52–1.68 м (6H, 7,8,9-H_{eq}, 5,8-H_{ax}, 9b-CH), 1.72–1.92 м (3H, 7-H_{ax}, 10-H_{endo}, 5a-H), 2.37 септет (1H, 14-H, ²J 6.8 Гц), 2.70 д. т (1H, 4-H_{eq}, ²J 14.2 Гц, ³J_{4eq-5} 2.7 Гц), 3.06 д (1H, 3a-H, ²J_{3a-11a} 8.0 Гц), 3.29 уш. с (1H, 11-H), 3.48 д. д (1H, 11a-H, ²J_{11a-3a} 8.0, ²J_{11a-11} 2.8 Гц), 5.65 с (1H, 13-H), 7.27 д. д (1H, 7'-H, ³J_{7'-6'} 7.5, ³J_{7'-5'} 1.2 Гц), 7.52 д. д (1H, 3'-H, ³J_{3'-4'} 8.2, ³J_{3'-2'} 4.6 Гц), 7.59 д. д (1H, 6'-H, ³J_{6'-5'} 8.2, ³J_{6'-7'} 7.5 Гц), 7.91 д. д (1H, 5'-H, ³J_{5'-6'} 8.2, ³J_{5'-7'} 1.2 Гц), 8.18 д. д (1H, 4'-H, ³J_{4'-3'} 8.2, ³J_{4'-2'} 1.5 Гц), 9.40 д. д (1H, 2'-H, ³J_{2'-3'} 4.6, ³J_{2'-4'} 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃ + MeOD), δ_C , м. д.: 15.85 (9a-CH₃), 16.94 (6-CH₃), 17.23 (C⁸), 20.09 (14-CH₃), 20.69 (14-CH₃), 21.77 (C⁵), 27.90 (C¹⁰), 32.80 (C¹⁴), 35.80 (C⁴), 35.97 (C¹¹), 37.02 (C⁷), 37.98 (C^{9a}), 39.48 (C⁹), 41.55 (C^{3b}), 46.55 (C^{11a}), 47.01 (C⁶), 50.28 (C^{5a}), 53.44 (C^{3a}), 55.74 (C^{9b}), 122.22 (C³), 124.60 (C¹³), 126.63 (C⁶), 129.10 (C⁸), 129.56 (C^{4a}), 129.99 (C⁵), 130.61 (C⁷), 138.08 (C⁴), 142.79 (C^{8a}), 147.36 (C¹²), 151.32 (C²), 176.62 (C¹), 178.22 (C³), 180.49 (COOH). Спектр

ЯМР ^{15}N , δ_{N} , м. д.: 188.67 (N^2), 277.60 (N^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 527.4 (100) [$M + 1$] $^+$. Найдено, %: С 76.32; Н 8.11; N 2.96. $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 75.26; Н 7.27; N 5.32.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Акчурина Оксана Владиковна, ORCID: <http://doi.org/0000-0002-8605-1532>

Лобов Александр Николаевич, ORCID: <http://doi.org/0000-0002-9223-508X>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 1021062311395-6-1.4.1, «Синтез биологически активных веществ на основе природных соединений. Создание экологически чистых материалов и технологий»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют 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. 395 с.
2. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Мещереякова С.А., Булгаков А.К. // ХПС. 2019. Т. 55. № 5. С. 746; Vafina G.F., Khanova M.D., Meshcheryakova S.A., Bulgakov A.K. // Chem. Nat. Compd. 2019. Vol. 55. P. 868. doi 10.1007/s10600-019-02835-z
3. Вафина Г.Ф., Ханова М.Д., Есаулкова Я.Л., Синегубова Е.О., Слита А.В., Зарубаев В.В. // ХПС. 2021. Т. 57. № 2. С. 276; Vafina G.F., Khanova M.D., Esaulkova Ya.L., Sinegubova E.O., Slita A.V., Zarubaev V.V. // Chem. Nat. Compd. 2021. Vol. 57. N 2. P. 323. doi 10.1007/s10600-021-03341-x
4. Wallace D.J. // Lupus. 1996. Vol. 5 (suppl. 1). P. S2.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. С. 897, 901
6. Schuller W.H., Lawrence R.V. // J. Chem. Eng. Data. 1967. Vol. 12. P. 267. doi 10.1021/je60033a030
7. Бей М.П., Ювченко А.П., Поткин В.И., Петкевич С.К. // Весці Нац. акад. навук Беларусі. Сер. хім. навук. 2021. Т. 57. № 4. С. 423. doi 10.29235/1561-8331-2021-57-4-424-430.
8. Yao G., Li Y., Zhu Y., Pan Y., Huang F., Wang H., Liao Zh. // New J. Chem. 2014. Vol. 38. P. 693. doi 10.1039/c3nj01194a.
9. Рогоза Л.Н., Салахутдинов Н.Ф., Толстиков С.Е., Толстиков Г.А. Препаративная химия терпеноидов. Новосибирск: Академиздат, 2013. С. 277.

Synthesis and Spectral Characteristics of Quinoline Derivatives of Maleopimaric Acid

G. F. Vafina^{a,*}, O. V. Akchurina^a, and A. N. Lobov^a

^a Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: vafina@anrb.ru

Received July 6, 2023; revised July 18, 2023; accepted July 29 2023

The reaction of maleopimaric acid and its acid chloride with 3-, 6-, and 8-aminoquinolines afforded quinoline containing maleopimarimides and carboxamides, respectively. Structure of the synthesized compounds was determined by ^1H , ^{13}C , ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, COSY, NOESY, and ^1H - ^{15}N HMBC NMR spectroscopy methods.

Keywords: maleopimaric acid, maleopimarimide, carboxamide, quinoline