

**СИНТЕЗ И ЦИТОТОКСИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ
ДИТЕРПЕНОВЫХ КИСЛОТ, СОДЕРЖАЩИХ ЦИКЛОАЦЕТАЛЬНЫЙ ФРАГМЕНТ**

**Н.С. Хуснутдинова, Г.Н. Сахабутдинова, Г.З. Раскильдина,
С.А. Мещерякова, С.С. Злотский, Р.М. Султанова**

Римма Марсельевна Султанова*, Гульнур Назифулловна Сахабутдинова, Гульнара Зинуровна Раскильдина, Семен Соломонович Злотский

Кафедра общей, аналитической и прикладной химии, Уфимский государственный нефтяной технический университет, ул. Космонавтов, 1, Уфа, Российская Федерация, 450062

E-mail: rimmams@yandex.ru*, gulya06111992@mail.ru, graskildina444@mail.ru, nocturne@mail.ru

Наиля Сабитовна Хуснутдинова, Светлана Алексеевна Мещерякова

Кафедра общей химии, Башкирский государственный медицинский университет, ул. Ленина, 3, Уфа, Российская Федерация, 450008

E-mail: neilyhusnutdinova@yandex.ru, svetlanama@mail.ru

Получены новые сложные эфиры (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловые, (5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метиловые, (1,3-диоксолан-4-ил)метиловые и 1,3-диоксан-5-иловые эфиры абиеиновой и малеопимаровой кислот) и изучена их цитотоксическая активность. Показано, что применение натриевых солей соответствующих диоксациклоановых спиртов позволяет синтезировать сложные эфиры с высокой селективностью и выходами 75-80%, препятствуя образованию побочных продуктов, и облегчает протекание реакции. Исходные соединения (хлорангидриды и 1,3-диоксациклоалканы) получены согласно стандартным базовым методикам. Из формалей глицерина (1,3-диоксолан-4-илметанола и 1,3-диоксан-5-ола) синтезирована смесь соответствующих эфиров с преобладанием 5-звенного циклического производного (1,3-диоксолана) над 6-звенной структурой (1,3-диоксаном). Это связано с большей активностью в реакции этерификации алкоголята первичного спирта, чем вторичного. Общий выход продуктов реакции не превышает 70%. Цитотоксическую активность полученных соединений изучали на опухолевых культурах клеток A549 – карцинома легкого человека; MCF-7 – аденокарцинома молочной железы; НЕК293 – условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека и SH-SY5Y – линия клеток нейробластомы человека. Оценка влияния циклоацетальных эфиров на жизнеспособность клеток проведена с помощью витального красителя PrestoBlue® согласно протоколу изготовителя (Invitrogen, США) in vitro при концентрации вещества 1, 10 и 100 мкМ). Результаты тестирования показали, что полученный новый (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты не влияет на метаболическую активность клеток НЕК293 и не проявляет цитотоксические свойства, а 5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты оказался малотоксичным соединением по отношению ко всем клеточным линиям в используемой концентрации. Полученные данные обосновывают перспективность изучения и создания на основе полученных сложных эфиров биологически активных (противомикробных, антикоагуляционных, антиагрегационных и противовирусных) препаратов с широким спектром действия.

Ключевые слова: дитерпеновые кислоты, 1,3-диоксациклоалканы, сложные эфиры, химическая модификация, цитотоксичность

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL ACTIVITY OF DITERPENIC ACIDS ESTERS CONTAINING A CYCLOACETAL FRAGMENT

N.S. Khusnutdinova, G.N. Sakhabutdinova, G.Z. Raskil'dina,
S.A. Meshcheryakova, S.S. Zlotsky, R.M. Sultanova

Rimma M. Sultanova*, Gulnur N. Sakhabutdinova, Gul'nara Z. Raskil'dina, Simon S. Zlotsky
Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Ufa State Petroleum Technological University,
Kosmonavtov st., 1, Ufa, 450062, Russia
E-mail: rimmams@yandex.ru*, gulya06111992@mail.ru, graskildina444@mail.ru, nocturne@mail.ru

Nailya S. Khusnutdinova, Svetlana A. Meshcheryakova
Department of General Chemistry, Bashkir State Medical University, Lenina st., 3, Ufa, 450008, Russia
E-mail: neilyhusnutdinova@yandex.ru, svetlanama@mail.ru

New (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl esters, (5-ethyl-1,3-dioxan-5-yl)methyl, (1,3-dioxolan-4-yl)methyl and 1,3-dioxane-5-yl esters of abietic and maleopimaric acids) were synthesized and studied their cytotoxic activity. It was shown that the use of sodium salts of the corresponding dioxacyclane alcohols allows the synthesis of esters with high selectivity and yields of 75-80%, preventing the formation of by-products, and facilitates the reaction. The starting compounds (acid chlorides and 1,3-dioxacycloalkanes) were synthesized according to standard basic procedures. A mixture of the esters was obtained with the predominance of the 5-membered cyclic derivative (1,3-dioxolane) over the 6-membered structure (1,3-dioxane) from glycerol formals (1,3-dioxolan-4-ylmethanol and 1,3-dioxan-5-ol). This is due to the greater activity in the esterification reaction of the alcoholate of the primary alcohol than that of the secondary one. The total yield of the reaction products does not exceed 70%. The cytotoxic activity of the synthesized compounds was studied on tumor cell cultures A549 - human lung carcinoma; MCF-7, breast adenocarcinoma; HEK293 - conditionally normal embryonic human kidney cells and SH-SY5Y - human neuroblastoma cell line. Evaluation of the effect of cycloacetal esters on cell viability was carried out using the vital dye PrestoBlue® according to the manufacturer's protocol (Invitrogen, USA) in vitro at a substance concentration of 1, 10, and 100 μM). The test results showed that the obtained new (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl ester of maleopimaric acid does not affect the metabolic activity of HEK293 cells and does not exhibit cytotoxic properties, while 5-ethyl-1,3-dioxan-5-yl methyl ester of maleopimaric acid turned out to be a low-toxic compound in relation to all cell lines at the concentration used. The data obtained substantiate the prospects for studying and creating biologically active (antimicrobial, anticoagulant, antiaggregatory and antiviral) drugs with a wide spectrum of action on the basis of the obtained esters.

Key words: diterpene acids, 1,3-dioxacycloalkanes, esters, chemical modification, cytotoxicity

Для цитирования:

Хуснутдинова Н.С., Сахабутидинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мещерякова С.А., Злотский С.С., Султанова Р.М. Синтез и цитотоксическая активность сложных эфиров дитерпеновых кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2022. Т. 65. Вып. 4. С. 6–12

For citation:

Khusnutdinova N.S., Sakhabutdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Zlotsky S.S., Sultanova R.M. Synthesis and biological activity of diterpenic acids esters containing a cycloacetal fragment. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2022. V. 65. N 4. P. 6–12

ВВЕДЕНИЕ

Сложные эфиры природных смоляных кислот используются в производстве синтетических смол, пластификаторов, лакокрасочных материалов, а также ряда ценных продуктов для фармацевтической, косметической промышленности и сельского хозяйства [1-3]. Однако этерификация смоляных кислот осложняется стерическим экранированием карбоксильной группы, расположенной у третичного атома углерода, и низкой кислотностью соединений этого класса [4]. Проведение реакции в жестких условиях (в присутствии сильных кислот и при повышенных температурах) вызывает нежелательные побочные превращения, такие как димеризация, диспропорционирование, окисление и др., что снижает выход целевого продукта, приводит к осмолению и затрудняет его выделение [5].

Описан ряд косвенных способов получения сложных эфиров смоляных кислот [6]. Например, взаимодействием абиетиновой кислоты с диазометаном [7] или иодистым метилом [8]. Реакцией резинатов щелочных металлов с алкилгалогенидами синтезированы сложные эфиры абиетиновой кислоты [9, 10].

Конденсация канифоли с этилен- и пропиленоксидом приводит к соответствующим моноэфирам [11].

Известно, что сложные эфиры спиртов 1,3-диоксацикланового ряда являются биологически активными соединениями [12, 13]. В этой связи, мы изучили синтез эфиров смоляных кислот и спиртов, содержащих циклоацетальные фрагменты, взаимодействием соответствующих алкоголятов натрия с хлорангидридами абиетиновой и малеопимаровой кислот.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре высокого разрешения Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500 МГц (^1H), 125,76 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в таблетках с KBr или в чистом виде. Масс-спектры записаны на масс-спектрометре «Shimadzu LCMS 2010 EV» в режиме ХИАД. Элементный анализ выполнен на C, H, N, S анализаторе «EURO EA 3000». Протекающие реакции и чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А, системы хлороформ-метанол 10 : 1.

Для проведения реакций применялись щелочи и растворители марки «о.с.ч.», «х.ч.». Для работы использовались 1,2,4-бутантриол – производства фирмы «Aldrich» чистотой > 98%; глицерин, бутанол-1, – производства фирм «ТехРесурс», «Реактив» и «Реторта». Используемые в работе растворители (ацетон, хлороформ, диэтиловый эфир, этанол, бензол, толуол, гексан) очищали и абсолютировали по стандартным методикам [14]. Все применяемые в экспериментах растворители и реактивы после очистки обладали характеристиками, соответствующими литературным данным. Спирты **5a,b** получены по известным методикам, и физико-химические свойства соответствуют литературным данным [15-17].

Формали триола **5c** и **5d** были получены при конденсации формальдегида глицерином. Согласно данным ГЖХ и ^1H ЯМР, соотношение 5- и 6-звенных структур в смеси **5c** и **5d** соответствует 1,5 : 1, как описано ранее в работе [18].

Общая методика синтеза сложных эфиров.

Алкоголяты натрия получали взаимодействием соответствующего спирта с металлическим натрием в толуоле или хлористом метиле.

К 16,5 ммоль хлорангидрида малеопимаровой кислоты (МПК) или абиетиновой кислоты (АБК) в 100 мл толуола при интенсивном перемешивании прибавляли суспензию 20,6 ммоль алкоголята натрия, полученных из спиртов **5a-d** при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 3-6 ч, отделяли осадок хлорида натрия, толуольный раствор промывали водой, сушили Na_2SO_4 , растворитель удаляли. Смолообразный некристаллизующийся остаток желто-коричневого цвета сушили в вакууме над P_2O_5 .

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый эфир абиетиновой кислоты (4a). Выход 51,4 г (75%). Т. пл. 44 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J, Гц: 0,83 (с, 3H, Me^{20}), 1,00 (д, 3H, H^{16} , J 4,0), 1,02 (д, 3H, H^{17} , J 3,2), 1,27 (с, 3H, Me^{19}), 1,21-1,81 (м, 12H, H^1 , H^2 , H^3 , H^6 , H^{11} , H^{12}), 1,32 (с, 3H, Me^{21}), 1,40 (с, 3H, Me^{22}), 3,55 (дд, $\text{H}_a^{6'}$, 2J 10,6, 3J 4,0), 3,66 (дд, 1H, $\text{H}_b^{6'}$, 2J 11,6, 3J 4,3), 3,73 (т, 1H, $\text{H}_a^{5'}$, 2J 6,7, 3J 14,5), 4,11 (т, 1H, $\text{H}_b^{5'}$, 2J 6,9, 3J 14,6), 4,17-4,23 (м, 1H, H^4), 5,39 (с, 1H, H^7), 5,77 (с, 1H, H^{14}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ_c , ppm: 14,02 (C^{20}), 16,81 (C^{19}), 18,05 (C^2), 20,97 (C^{16}), 21,40 (C^{17}), 22,53 (C^{11}), 25,64 (C^6), 26,58 (C^{21}), 27,40 (C^{12}), 40,51 (C^{22}), 34,56 (C^{10}), 34,94 (C^{15}), 37,20 (C^3), 38,34 (C^1), 44,91 (C^5), 46,38 (C^4), 50,90 (C^9), 62,91 ($\text{C}^{6'}$), 65,70 ($\text{C}^{5'}$), 76,18 (C^4), 109,31 (C^{21}), 120,52 (C^7), 122,44 (C^{14}), 135,82 (C^8), 145,10 (C^{13}), 177,91 (C^{18}). Найдено, %: C 74,92; H 9,65. $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74,96; H 9,68.

(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)метилловый эфир абиетиновой кислоты (4b). Выход 53,9 г (76%), желтое аморфное вещество. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 0,62 (т, 3H, Me^9 , 3J 7,6), 0,83 (с, 3H, Me^{20}), 1,00 (д, 3H, H^{16} , J 4,0), 1,02 (д, 3H, H^{17} , J 3,2), 1,06-1,17 (м, 2H, H^8), 1,27 (с, 3H, Me^{19}), 1,21-1,81 (м, 12H, H^1 , H^2 , H^3 , H^6 , H^{11} , H^{12}), 3,39 (д, 2H, H^7), 3,57 (с, H^2), 3,61 (с, 4H, H^4 , H^6), 3,66 (дд, 1H, H_b^6 , 2J 11,6, 3J 4,3), 5,39 (с, 1H, H^7), 5,77 (с, 1H, H^{14}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ_c , ppm: 6,86 (C^9), 14,01 (C^{20}), 16,83 (C^{19}), 18,01 (C^2), 20,18 (C^8), 20,93 (C^{16}), 21,40 (C^{17}), 22,52 (C^{11}), 23,59 (C^5), 25,65 (C^6), 27,03 (C^2), 27,47 (C^{12}), 36,81 (C^5), 34,50 (C^{10}), 34,93 (C^{15}), 37,24 (C^3), 38,34 (C^1), 44,91 (C^5), 46,37 (C^4), 50,90 (C^9), 62,15 (C^7), 64,96 ($\text{C}^4 + \text{C}^6$), 98,01 (C^2), 120,55 (C^7), 122,44 (C^{14}), 135,80 (C^8), 145,14 (C^{13}), 177,91 (C^{18}). Найдено, %: C 75,34; H 9,87. $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75,31; H 9,83.

(1,3-Диоксолан-4-ил)метилловый эфир абиетиновой кислоты (4c). Выход 32,6 г (51%), желтое аморфное вещество. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 0,83 (с, 3H, Me^{20}), 1,00 (д, 3H, H^{16} , J 4,0), 1,02 (д, 3H, H^{17} , J 3,2), 1,27 (с, 3H, Me^{19}), 1,21-1,81 (м, 12H, H^1 , H^2 , H^3 , H^6 , H^{11} , H^{12}), 3,55 (дд, H_a^6 , 2J 10,6, 3J 4,0), 3,66 (дд, 1H, H_b^6 , 2J 11,6, 3J 4,3), 3,73 (т, 1H, H_a^5 , 2J 6,7, 3J 14,5), 4,11 (т, 1H, H_b^5 , 2J 6,9, 3J 14,6), 4,17-4,23 (м, 1H, H^4), 5,39 (с, 1H, H^7), 5,77 (с, 1H, H^{14}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ_c , ppm: 14,01 (C^{20}), 16,80 (C^{19}), 18,03 (C^2), 20,90 (C^{16}), 21,40 (C^{17}), 22,54 (C^{11}), 25,65 (C^6), 27,47 (C^{12}), 40,51 (C^2), 34,50 (C^{10}), 34,94 (C^{15}), 37,26 (C^3), 38,31 (C^1), 44,92 (C^5), 46,34 (C^4), 50,94 (C^9), 62,91 (C^6), 65,70 (C^5), 76,18 (C^4), 109,31 (C^2), 120,51 (C^7), 122,45 (C^{14}), 135,85 (C^8), 145,10 (C^{13}), 177,97 (C^{18}). Найдено, %: C 74,10; H 9,30. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74,16; H 9,34.

1,3-Диоксан-5-иловый эфир абиетиновой кислоты (4d). Выход 10,8 г (17%), желтое аморфное вещество. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 0,83 (с, 3H, Me^{20}), 1,00 (д, 3H, H^{16} , J 4,0), 1,02 (д, 3H, H^{17} , J 3,2), 1,27 (с, 3H, Me^{19}), 1,21-1,81 (м, 12H, H^1 , H^2 , H^3 , H^6 , H^{11} , H^{12}), 3,66 (дд, 1H, H_b^6 , 2J 11,6, 3J 4,3), 4,11 (д, 4H, H^4 , H^6 , 2J 3,3), 4,99 (д, 2H, H^2 , 2J 3,3), 4,91 (д, 1H, H^5 , 2J 6,3, 3J 2,8), 5,39 (с, 1H, H^7), 5,77 (с, 1H, H^{14}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ_c , ppm: 14,07 (C^{20}), 16,88 (C^{19}), 18,00 (C^2), 20,91 (C^{16}), 21,45 (C^{17}), 22,53 (C^{11}), 25,64 (C^6), 27,45 (C^{12}), 36,81 (C^5), 34,53 (C^{10}), 34,97 (C^{15}), 37,21 (C^3), 38,35 (C^1), 44,93 (C^5), 46,37 (C^4), 50,95 (C^9), 66,12 (C^5), 66,74 ($\text{C}^4 + \text{C}^6$), 76,18 (C^4), 95,51 (C^2), 120,55 (C^7), 122,47 (C^{14}), 135,88 (C^8), 145,10 (C^{13}), 177,98 (C^{18}). Найдено, %: C 74,10; H 9,30. $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$. Вычислено, %: C 74,16; H 9,34.

(2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты (5a). Выход 63,6 г (75%). Т. пл. 60 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 0,60 (с, 3H, Me^{17}), 1,00 (д, 3H, H^{15} , J 6,9), 0,96 (д, 3H, H^{16} , J 6,4), 1,17 (с, 3H, Me^{18}), 1,21-1,91 (м, 12H, H^4 , H^5 , H^7 , H^8 , H^9 , H^{10}), 1,25 (т, 3H, H^{23} , J 7,1), 1,32 (с, 3H, Me^2), 1,40 (с, 3H, Me^2), 2,26 (к, 1H, H_a^5 , J 6,7), 2,54 (дт, 1H, H_b^9 , 2J 3,0, 3J 13,8), 2,73 (д, 1H, H_a^3 , J 8,7), 3,09 (дд, 1H, H^{11} , 2J 8,6, 3J 3,0), 3,98 (д, 1H, H_a^{11} , J 9,0), 3,73 (т, 1H, H_a^5 , 2J 6,7, 3J 14,5), 4,11 (т, 1H, H_b^5 , 2J 6,9, 3J 14,6), 4,17-4,23 (м, 1H, H^4), 4,15 (к, 2H, CH_2 , J 7,1), 5,54 (с, 1H, H^{13}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ_c , ppm: 14,28 (C^{17}), 15,56 (C^{18}), 16,71 (C^{24}), 17,02 (C^8), 19,77 (C^{23}), 19,96 (C^{16}), 20,57 (C^{15}), 21,56 (C^5), 26,58 (C^{21}), 27,23 (C^{10}), 32,77 (C^{14}), 34,83 (C^4), 35,68 (C^{11}), 36,64 (C^7), 36,94 (C^{9a}), 37,68 (C^{22}), 38,04 (C^9), 40,5 (C^2), 40,48 (C^{3b}), 45,67 (C^{11a}), 46,87 (C^6), 49,38 (C^{5a}), 53,07 (C^{3a}), 53,28 (C^{9a}), 62,91 (C^6), 65,70 (C^5), 66,32 (C^{21}), 76,18 (C^4), 109,31 (C^2), 124,77 (C^{13}), 148,31 (C^{12}), 171,00 (C^1), 172,78 (C^3), 178,20 (C^{19}). Найдено, %: C 70,00; H 8,29. $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 70,01; H 8,23.

(5-Этил-1,3-диоксан-5-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты (5b). Выход 69,7 г (80%). Т. пл. 60 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 0,60 (с, 3H, Me^{17}), 0,62 (т, 3H, Me^9 , 3J 7,6), 1,00 (д, 3H, H^{15} , J 6,9), 0,96 (д, 3H, H^{16} , J 6,4), 1,06-1,17 (м, 2H, H^8), 1,17 (с, 3H, Me^{18}), 1,21-1,91 (м, 12H, H^2 , H^3 , H^4 , H^5 , H^7 , H^8 , H^9 , H^{10}), 1,25 (т, 3H, H^{23} , J 7,1), 2,26 (к, 1H, H_a^5 , J 6,7), 2,54 (дт, 1H, H_b^9 , 2J 3,0, 3J 13,8), 2,73 (д, 1H, H_a^3 , J 8,7), 3,09 (дд, 1H, H^{11} , 2J 8,6, 3J 3,0), 3,57 (с, 1H, H^2), 3,61 (с, 4H, H^4 , H^6), 3,98 (д, 1H, H_a^{11} , J 9,0), 4,15 (к, 2H, CH_2 , J 7,1), 5,54 (с, 1H, H^{13}). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3), δ_c , ppm: 6,86 (C^9), 14,28 (C^{17}), 15,56 (C^{18}), 16,71 (C^{24}), 17,02 (C^8), 19,77 (C^{23}), 19,96 (C^{16}), 20,18 (C^8), 23,59 (C^5), 20,57 (C^{15}), 21,56 (C^5), 27,23 (C^{10}), 32,77 (C^{14}), 34,83 (C^4), 35,68 (C^{11}), 36,64 (C^7), 36,94 (C^{9a}), 37,68 (C^{22}), 38,04 (C^9), 40,5 (C^2), 40,48 (C^{3b}), 45,67 (C^{11a}), 46,87 (C^6), 49,38 (C^{5a}), 53,07 (C^{3a}), 53,28 (C^{9a}), 62,15 (C^7), 64,96 ($\text{C}^4 + \text{C}^6$), 98,01 (C^2), 66,32 (C^{21}), 124,77 (C^{13}), 148,31 (C^{12}), 171,00 (C^1), 172,78 (C^3), 178,20 (C^{19}). Найдено, %: C 70,48; H 8,41. $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 70,43; H 8,39.

(1,3-Диоксолан-4-ил)метилловый эфир малеопимаровой кислоты (5c). Выход 42,5 г (53%). Т. пл. 131 °С. Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3), δ , м.д., J , Гц: 0,60 (с, 3H, Me^{17}), 1,00 (д, 3H, H^{15} , J 6,9), 0,96 (д, 3H, H^{16} , J 6,4), 1,17 (с, 3H, Me^{18}), 1,21-1,91 (м, 12H, H^4 , H^5 , H^7 , H^8 , H^9 , H^{10}), 1,25 (т, 3H, H^{23} , J 7,1), 2,26 (к, 1H, H_a^5 , J 6,7), 2,54 (дт, 1H, H_b^9 , 2J 3,0, 3J 13,8), 2,73 (д, 1H, H_a^3 , J 8,7), 3,09 (дд, 1H, H^{11} , 2J 8,6, 3J 3,0), 3,98 (д, 1H, H_a^{11} , J 9,0), 3,73 (т, 1H, H_a^5 , 2J 6,7, 3J

14,5), 4,11 (т, 1H, H_b⁵, ²J 6,9, ³J 14,6), 4,17-4,23 (м, 1H, H⁴), 4,15 (к, 2H, CH₂, J 7,1), 5,54 (с, 1H, H¹³). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃), δ_c, ppm: 14,28 (C¹⁷), 15,56 (C¹⁸), 16,71 (C²⁴), 17,02 (C⁸), 19,77 (C²³), 19,96 (C¹⁶), 20,57 (C¹⁵), 21,56 (C⁵), 27,23 (C¹⁰), 32,77 (C¹⁴), 34,83 (C⁴), 35,68 (C¹¹), 36,64 (C⁷), 36,94 (C^{9a}), 37,68 (C²²), 38,04 (C⁹), 40,5 (C²), 40,48 (C^{3b}), 45,67 (C^{11a}), 46,87 (C⁶), 49,38 (C^{5a}), 53,07 (C^{3a}), 53,28 (C^{9a}), 62,91 (C⁶), 65,70 (C⁵), 66,32 (C²¹), 76,18 (C⁴), 109,31 (C²), 124,77 (C¹³), 148,31 (C¹²), 171,00 (C¹), 172,78 (C³), 178,20 (C¹⁹). Найдено, %: С 69,05; Н 7,81. C₂₈H₃₈O₇. Вычислено, %: С 69,11; Н 7,87.

(1,3-Диоксан-5-ил)овый эфир малеопимаровой кислоты (5d). Выход 13,6 г (17%). Т. пл. 131 °С. Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃), δ, м.д., J, Гц: 0,60 (с, 3H, Me¹⁷), 1,00 (д, 3H, H¹⁵, J 6,9), 0,96 (д, 3H, H¹⁶, J 6,4), 1,17 (с, 3H, Me¹⁸), 1,21-1,91 (м, 12H, H², H³, H⁴, H⁵, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰), 1,25 (т, 3H, H²³, J 7,1), 2,26 (к, 1H, H_a⁵, J 6,7), 2,54 (дт, 1H, H_b⁹, ²J 3,0, ³J 13,8), 2,73 (д, 1H, H_a³, J 8,7), 3,09 (дд, 1H, H¹¹, ²J 8,6, ³J 3,0), 3,57 (с, 1H, H²), 3,61 (с, 4H, H⁴, H⁶), 3,98 (д, 1H, H_a¹¹, J 9,0), 4,15 (к, 2H, CH₂, J 7,1), 5,54 (с, 1H, H¹³). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃), δ_c, ppm: 14,28 (C¹⁷), 15,56 (C¹⁸), 16,71 (C²⁴), 17,02 (C⁸), 19,77 (C²³), 19,96 (C¹⁶), 23,59 (C⁵), 20,57 (C¹⁵), 21,56 (C⁵), 27,23 (C¹⁰), 32,77 (C¹⁴), 34,83 (C⁴), 35,68 (C¹¹), 36,64 (C⁷), 36,94 (C^{9a}), 37,68 (C²²), 38,04 (C⁹), 40,5 (C²), 40,48 (C^{3b}), 45,67 (C^{11a}), 46,87 (C⁶), 49,38 (C^{5a}), 53,07 (C^{3a}), 53,28 (C^{9a}), 64,96 (C⁴ + C⁶), 98,01 (C²), 66,32 (C²¹), 124,77 (C¹³), 148,31 (C¹²), 171,00 (C¹), 172,78 (C³), 178,20 (C¹⁹). Найдено, %: С 69,05; Н 7,81. C₂₈H₃₈O₇. Вычислено, %: С 69,11; Н 7,87.

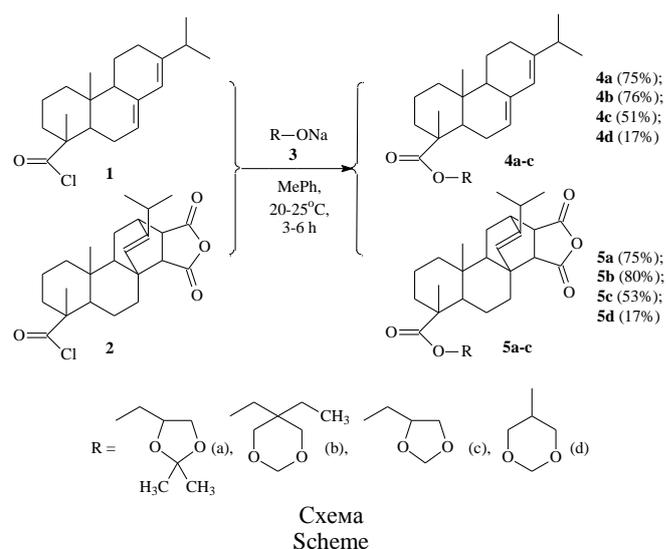
РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сложные эфиры абиетиновой и малеопимаровой кислот получали реакцией хлорангидридов **1**, **2** и натриевых солей соответствующих спиртов **3a-d**.

Реакцию алкоголятов с хлорангидридом проводили в толуоле в течение 3-6 ч при мольном соотношении реагентов 1:1,25. В этом случае реакция протекала быстрее и второй продукт (хлорид натрия), который нерастворим в толуоле, был легко удален из реакционной смеси, упрощая выделение целевого продукта. Полученные соединения представляли собой кристаллические вещества (схема).

Этерификация хлорангидридов **1** и **2** 2,2-диметил-4-оксиметил-1,3-диоксоланилатом натрия **3a** и 5-этил-5-оксиметил-1,3-диоксоланилатом натрия **3b** протекает с высокими выходами (75-80%), в случае реакции с неразделимой смесью формалей глицерина **3c** + **3d** (**3c** : **3d** = 1 : 3), общий выход продуктов реакции не превышает 70% и приводит к смеси

эфиров **4c** + **4d** и **5c** + **5d**, соответственно, где содержание эфира **4c** или **5c** в три раза выше, чем эфира **4d** или **5d**. Соотношение изомеров образующихся эфиров **4c** и **4d** (**5c** и **5d**) определяли по интегральной интенсивности протонов, находящихся при C-4' атоме 1,3-диоксоланового фрагмента для соединений **4c** и **5c** и при C-5' 1,3-диоксанового фрагмента – для соединений **4d** и **5d**. Вероятно, это связано с большей активностью первичной гидроксильной группы формали **3c** по сравнению с вторичной OH-группой формали **3d**, которая менее активна.



Строение полученных сложных эфиров **4a-c** и **5a-c**, содержащих дитерпеновый фрагмент, подтверждено методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ¹H, ¹³C ЯМР. Для ИК спектров полученных соединений характерны полосы валентных колебаний C-H связей в области 3027-2535 см⁻¹, а также колебаний карбонильной группы C=O при 1738-1730 и 1694-1696 см⁻¹.

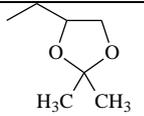
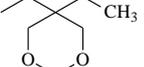
Цитотоксическую активность некоторых новых синтезированных соединений (**5a**, **5b**) изучали на опухолевых культурах клеток A549 – карцинома легкого человека; MCF-7 – аденокарцинома молочной железы; НЕК293 – условно-нормальные эмбриональные клетки почки человека и SH-SY5Y – линия клеток нейробластомы человека. Согласно литературным данным, метиловый эфир малеопимаровой кислоты обладает выраженной цитотоксичностью по отношению к условно-нормальным эмбриональным клеткам почки человека (НЕК293) по сравнению с МПК (табл. 1) [19]. Полученный новый (2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты **5a** не влияет на метаболическую активность клеток НЕК293 и не проявляет цитотоксические свойства, а 5-этил-1,3-диоксан-5-ил)метиловый эфир малеопимаровой кислоты **5b** оказался малотоксичным соединением

по отношению ко всем клеточным линиям в используемой концентрации ($IC_{50} > 100$ мкМ, где IC_{50} – концентрация соединения, необходимая для 50% ингибирования жизнеспособности клеток *in vitro*).

Таблица

***In vitro* цитотоксическая активность производных малеопимаровой кислоты в клеточных линиях человека**

Table. Cytotoxic activity of maleopimaric acid derivatives in human cell lines *in vitro*

	R	IC_{50} , мкМ			
		HEK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
1	H [19]	195,5±9,8			
2	Me [19]	21,1±3,9			
3		105,80 ± 8,12	>100	>100	>100
4		42,15 ± 8,84	43,96 ± 1,64	65,81 ± 2,00	42,15 ± 8,84

Значения IC_{50} (мкМ) получены из анализов монтмориллонита (МТТ). Клетки инкубировали с соединениями в течение 48 ч. Значения представляли \pm SD из двух независимых экспериментов, выполненных в трех вариантах.

Экспериментальные данные хорошо согласуются с полученными ранее результатами, что сложные эфиры монохлор- и феноксиуксусных кислот и 1,3-диоксоциклоалкановых спиртов также не являются токсичными соединениями [20]. Низкая токсичность в отношении раковых клеток является хорошим показателем для дальнейшего изучения противомикробной, антикоагуляционной, антиагрегационной и противовирусной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толстикова Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстикова С.Е., Хвостов М.В. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. Новосибирск: Академ. изд-во Гео. 2011. 394 с.
2. Ключев А.Ю., Козлов Н.Г., Прокопчук Н.Р., Ламоткин А.И., Проневич А.Н., Скаковский Е.Д., Латышевич И.А. Получение, свойства и применение терпеноидномалеиновых аддуктов. *Изв. НАН Беларуси. Сер. хим. наук.* 2016. № 4. С. 110-120.
3. Флейшер В.Л., Черная Н.В. Модифицированная канифоль: получение, свойства и применение. Минск: БГТУ. 2019. 305 с.
4. Попова Л.М., Курзин А.В., Вершилов С.В., Евдокимов А.Н. Химия и технология органических веществ на основе побочных продуктов ЦБП. СПб.: ВШТЭ СПб ГУПТД. 2016. 61 с.
5. Llevot A., Grau E., Carlotti S., Grelier S., Cramail H. Dimerization of Abietic Acid for the Design of Renewable Polymers by ADMET. *Eur. Polym. J.* 2015. V. 67. P. 409-417. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2014.10.021.

ВЫВОД

Нами изучена реакция этерификации хлорангидридов абиединовой и малеопимаровой кислот натриевыми солями спиртов, содержащих 1,3-диоксоциклоалкановый фрагмент, и синтезирован ряд их новых гетероциклических производных. Показано, что при использовании алкоколятов натрия соответствующих спиртов реакция протекает в мягких условиях с высокими выходами и селективностью. Для производных малеопимаровой кислоты определена цитотоксическая активность на опухолевых культурах клеток карциномы легкого человека; аденокарциномы молочной железы; условно-нормальных эмбриональных клетках почки человека и клеток нейробластомы человека. Обнаружено, что новые сложные эфиры дитерпеновых кислот, содержащие циклоацетальный фрагмент, не обладают выраженным цитотоксическим действием и являются перспективными гибридными соединениями для изучения и создания на их основе противомикробных, антикоагуляционных, антиагрегационных и противовирусных препаратов.

Исследования выполнены при финансовой поддержке конкурса лидерских проектов ФГБОУ ВО УГНТУ 2022 года № 15-2-22.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The research was carried out with the financial support of the competition of leadership projects of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education UGNTU 2022 No. 15-2-22.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

REFERENCES

1. Tolstikov G.A., Tolstikova T.G., Shultz E.E., Tolstikova S.E., Khvostov M.V. Resin Acids of Coniferous Russia. Chemistry, Pharmacology. Novosibirsk: Academ. Izd. Geo. 2011. 394 p. (in Russian).
2. Klyuev A.Yu., Kozlov N.G., Prokopchuk N.R., Lamotkin A.I., Pronevich A.N., Skakovsky E.D., Latyshevich I.A. Preparation and use of Terpenoid Maleic Adducts. *Izv. NAN Belarusi. Ser. Khim. Nauk.* 2016. N 4. P. 110-120 (in Russian).
3. Fleischer V.L., Chernaya N.V. Modified Rosin: Preparation, Properties and Application: Monograph. Minsk: BG TU. 2019. 305 p. (in Russian).
4. Popova L.M., Kurzin A.V., Vershilov S.V., Evdokimov A.N. Chemistry and technology of organic substances based on pulp and paper by-products. SPb.: VShTE SPb GUPTD. 2016. 61 p. (in Russian).
5. Llevot A., Grau E., Carlotti S., Grelier S., Cramail H. Dimerization of Abietic Acid for the Design of Renewable Polymers by ADMET. *Eur. Polym. J.* 2015. V. 67. P. 409-417. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2014.10.021.
6. Evdokimov A.N., Kurzin A.V., Davydova I.L. Obtaining and application of esters based on carbohydrates and higher carboxylic, resin and hydroxy acids. Abstracts. report V All-Russia. conf.

6. **Евдокимов А.Н., Курзин А.В., Давыдова И.Л.** Получение и применение сложных эфиров на основе углеводов и высших карбоновых, смоляных и гидроксикислот. Тез. докл. V Всерос. конф. «Химия и химическая технология: достижения и перспективы». Кемерово: КузГТУ. 2020. С. 37.1-37.2.
7. **Lee H.J., Ravn M.M., Coates R.M.** Synthesis and Characterization of Abietadiene, Levopimaradiene, Palustradiene, and Neoabietadiene: Hydrocarbon Precursors of the Abietane Diterpene Resin Acids. *Tetrahedron*. 2001. V. 57. P. 6155-6167. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00605-6.
8. **Liu X., Xin W., Zhang J.** Rosin-Based Acid Anhydrides as Alternatives to Petrochemical Curing Agents. *Green Chem*. 2009. V. 11. P. 1018-1025. DOI: 10.1039/b903955d.
9. **Nyanikova G.G., Popova L.M., Gaidukov I.N., Shabrina O.P., Vershilov S.V.** Biocidal Activity of the Esterification Products of Polyfluoroalkyl Alcohols and Pentafluorophenol with Resin Acids. *Russ. J. Gen. Chem.* 2013. V. 83. P. 2738-2744. DOI: 10.1134/S1070363213130203.
10. **Popova L.M., Vershilov S.V.** The Etherification of the Alcohol-Telomers (n = 3 and 4) with Abietic Acid. *J. Fluorine Notes*. 2012. V. 2. N 81. P. 7-8.
11. **Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Парфенова Л.В.** Синтез, антимикробная и противогрибковая активность ацетиленовых производных смоляных кислот. *Биоорг. хим.* 2019. Т. 45. № 6. С. 650-657. DOI: 10.1134/S0132342319050154.
12. **Раскильдина Г.З., Яковенко Е.А., Мрясова Л.М., Злотский С.С.** Синтез и гербицидная активность эфиров и амидов арилоксиуксусных кислот, содержащих циклоацетальный фрагмент. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 1. С. 91-97. DOI: 10.6060/ivkkt.20196201.5753.
13. **Сахабутдинова Г.Н., Раскильдина Г.З., Мещерякова С.А., Шумадалова А.В., Борцова Ю.Л., Кузьмина У.Ш., Злотский С.С., Султанова Р.М.** Антиоксидантная и цитотоксическая активность ряда О- и S-содержащих макроциклов. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2020. Т. 63. Вып. 3. С. 82-87. DOI: 10.6060/ivkkt.20206303.6118.
14. **Теренин В.И., Ливанцов М.В., Ливанцова Л.И.** Практикум по органической химии. М.: Лаборатория знаний. 2020. 571 с.
15. **Раскильдина Г.З., Борисова Ю.Г., Михайлова Н.Н., Мрясова Л.М., Кузнецов В.М., Злотский С.С.** Регуляторы роста растений на основе циклических кеталей и их производных. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2017. Т. 60. Вып. 1. С. 95-101. DOI: 10.6060/tcct.2017601.5475.
16. **Тугарова А.В., Казакова А.Н., Камнев А.А., Злотский С.С.** Синтез и бактерицидная активность замещенных циклических ацеталей. *ЖОХ*. 2014. Т. 84. № 10. С. 1652-1655.
17. **Раскильдина Г.З., Валиев В.Ф., Султанова Р.М., Злотский С.С.** Получение, строение и превращения циклических формалей глицирина. *Изв. АН. Сер. хим.* 2015. Т. 64. № 9. С. 2095-2099.
18. **Богомазова, А.А., Михайлова Н.Н., Злотский С.С.** Современная химия циклических ацеталей. Получение. Реакции. Свойства. Saarbrucken, Germany: LAP LAMBERT Acad. Publ. 2012. P. 87.
19. **Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Khasanova D.V., Zainulina L.F., Vakhitov V.A., Lobov A.N., Vakhitova Y.V., Yunusov M.S.** Effective Synthesis and Cytotoxic Activity of Methyl Maleopimarate Imides. *Lett. Org. Chem*. 2018. V. 15. N 10. P. 854-862. DOI: 10.2174/1570178615666180212154722.
20. **Яковенко Е.А., Баймурзина Ю.Л., Раскильдина Г.З., Злотский С.С.** Синтез, гербицидная и антиокислительная активность ряда гетеро- и карбоциклических производных монохлоруксусной кислоты. *ЖПХ*. 2020. Т. 93. № 5. С. 708-713. DOI: 10.31857/S0044461820050126.
- "Chemistry and Chemical Technology: Achievements and Prospects". Кемерово: КузГТУ. 2020. P. 37.1-37.2 (in Russian).
7. **Lee H.J., Ravn M.M., Coates R.M.** Synthesis and Characterization of Abietadiene, Levopimaradiene, Palustradiene, and Neoabietadiene: Hydrocarbon Precursors of the Abietane Diterpene Resin Acids. *Tetrahedron*. 2001. V. 57. P. 6155-6167. DOI: 10.1016/S0040-4020(01)00605-6.
8. **Liu X., Xin W., Zhang J.** Rosin-Based Acid Anhydrides as Alternatives to Petrochemical Curing Agents. *Green Chem*. 2009. V. 11. P. 1018-1025. DOI: 10.1039/b903955d.
9. **Nyanikova G.G., Popova L.M., Gaidukov I.N., Shabrina O.P., Vershilov S.V.** Biocidal Activity of the Esterification Products of Polyfluoroalkyl Alcohols and Pentafluorophenol with Resin Acids. *Russ. J. Gen. Chem.* 2013. V. 83. P. 2738-2744. DOI: 10.1134/S1070363213130203.
10. **Popova L.M., Vershilov S.V.** The Etherification of the Alcohol-Telomers (n = 3 and 4) with Abietic Acid. *J. Fluorine Notes*. 2012. V. 2. N 81. P. 7-8.
11. **Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V.** Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of acetylene derivatives of resin acids. *Bioorg. Khim.* 2019. V. 45. N 6. P. 650-657 (in Russian). DOI: 10.1134/S0132342319050154.
12. **Raskil'dina G.Z., Yakovenko E.A., Mryasova L.M., Zlotskii S.S.** Synthesis and Herbicidal Activity of Aryloxyacetic Acids and Amides of Aryloxy Acetic Acids Containing Cycloacetal Fragment. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2019. V. 62. N 1. P. 91-97 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20196201.5753.
13. **Sakhautdinova G.N., Raskil'dina G.Z., Meshcheryakova S.A., Shumadalova A.V., Bortsova Yu.L., Kuzmina U.Sh., Zlotsky S.S., Sultanova R.M.** Antioxidant and Cytotoxic Activity of a Series of O- and S-containing Macrocycles. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2020. V. 63. N 3. P. 82-87 (in Russian). DOI: 10.6060/ivkkt.20206303.6118.
14. **Terenin V.I., Livantsov M.V., Livantsova L.I.** Workshop on Organic Chemistry. 4th ed., Electron. M.: Laboratoriya znaniy. 2020. 571 p. (in Russian).
15. **Raskil'dina G.Z., Borisov Yu.G., Mikhailova N.N., Mryasova L.M., Kuznetsov V.M., Zlotskii S.S.** Plant Growth Regulators Based on Cyclic Ketals and Their Derivatives. *ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]*. 2017. V. 60. N 1. P. 95-101 (in Russian). DOI: 10.6060/tcct.2017601.5475.
16. **Tugarova A.V., Kazakova A.N., Kamnev A.A., Zlotkiy S.S.** Synthesis and bactericidal activity of substituted cyclic acetals. *Russ. J. Gen. Chem.* 2014. V. 84. N 10. P. 1930-1933. DOI: 10.1134/S1070363214100119.
17. **Raskildina G.Z., Valiev V.F., Sultanova R.M., Zlotkii S.S.** Synthesis, Structure, and Transformations of Cyclic Glycerol Formals. *Izv. AN Ser. Khim.* 2015. V. 64. N 9. P. 2095-2099 (in Russian).
18. **Bogomazova, A.A., Mikhailova N.N., Zlotsky S.S.** Modern Chemistry of Cyclic Acetals. Receipt. Reactions Properties. Saarbrucken, Germany: LAP LAMBERT Acad. Publ. 2012. P. 87 (in Russian).
19. **Sakhautdinov I.M., Malikova R.N., Khasanova D.V., Zainulina L.F., Vakhitov V.A., Lobov A.N., Vakhitova Y.V., Yunusov M.S.** Effective Synthesis and Cytotoxic Activity of Methyl Maleopimarate Imides. *Lett. Org. Chem*. 2018. V. 15. N 10. P. 854-862. DOI: 10.2174/1570178615666180212154722.
20. **Yakovenko E.A., Baimurzina Y.L., Raskil'dina G.Z., Zlotskii S.S.** Synthesis and Herbicidal and Antioxidant Activity of a Series of Hetero- and Carbocyclic Derivatives of Monochloroacetic Acid. *Russ. J. Appl. Chem.* 2020. V. 93. N 5. P. 712-720. DOI: 10.1134/S1070427220050122.

Поступила в редакцию (Received) 15.09.2021
 Принята к опубликованию (Accepted) 21.02.2022