Р. М. Султанова (д.х.н., проф.)¹, Л. Ф. Билалова (магистрант)²,
А. Ф. Мухаметьянова (асп.)¹

СИНТЕЗ И ФЛУОРЕСЦЕНЦИЯ НОВОГО ТИАЗОЛИПРОИЗВОДНОГО МАЛЕОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

¹ Уфимский Институт химии Уфимского Федерального исследовательского центра РАН,
лаборатория биоорганической химии и катализа
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; e-mail: sultanova_rm@anrb.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет,
кафедра общей, аналитической и прикладной химии
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел. (347)2420854

R. M. Sultanova¹, L. F. Bilalova², A. F. Mukhamet'yanova¹

SYNTHESIS AND FLUORESCENCE OF NEW TYAZOLYL DERIVATIVES MALEOPHYMIC ACID

¹ Ufa Institute of Chemistry RAS

71, Prospekt Oktyabrya Str., 450054, Ufa, Russia; e-mail: sultanova_rm@anrb.ru

² Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450062, Ufa, Russia; ph. (347) 2420854

На основе химических трансформаций малеопимаровой кислоты — аддукта диенового синтеза левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом, в три стадии получен α -бромкетон. Конденсацией полученного α -бромкетона с тиацетамидом по Ганчу синтезирован новый не описанный в литературе 1,3-тиазол, содержащий дитерпеновый фрагмент. Структура полученного соединения доказана совокупностью физико-химических методов анализа. Показано, что новое тиазольное производное проявляет флуоресцентные свойства и является перспективным для исследования оптических свойств и биологической активности.

Ключевые слова: α -галогенкетоны; α -диазокетон; малеопимаровая кислота; реакция Ганча; тиазолы; тиацетамид; флуоресценция; электронные спектры поглощения.

Работа выполнена по теме «Синтез биологически активных гетероциклических и терпеноидных соединений», проект № АААА-А17-117011910025-6 госзадания УФИХ УФИЦ РАН.

Тиазолы и их производные являются важными гетероциклическими флуорофорами. Они часто входят в состав соединений, обладающих выраженными фотофизическими свойствами^{1,2}. Тиазол является ключевым гетеро-

Based on chemical transformations of maleopimaric acid, a diene synthesis adduct of levopimaric acid with maleic anhydride, α -bromoketone was obtained in three stages. Condensation of the resulting α -bromoketone with thioacetamide according to Hantzsch a new 1,3-thiazole, not described in the literature, containing a diterpene fragment, was synthesized. The structure of the obtained compound is proved by a combination of physicochemical methods of analysis. It is shown that the new thiazole derivative exhibits fluorescent properties and is promising for the study of optical properties and biological activity.

Key words: α -diazoketone; α -halogen ketones; electronic absorption spectra; Hantzsch reaction; fluorescence; maleopimaric acid; thiazoles; thioacetamide.

The work was done on the theme of the government task «Synthesis of biologically active heterocyclic and terpenoid compounds», project No. АААА-А17-117011910025-6 UIC UFRS RAS.

циклом люцефирина — светоизлучающего биологического пигмента, обнаруженного в организмах светлячков³, а также цианинового красителя тиазола оранжевого, который используется в качестве ДНК-маркера в биологических исследованиях. Поэтому поиск и изучение но-

Дата поступления 02.04.18

вых производных этого гетероцикла представляет несомненный интерес для получения новых флуорофоров и исследования их оптических свойств.

Удобным методом конструирования тиазольного цикла является реакция Ганча, в основе которой лежит взаимодействие галогенкарбонильных соединений с тиамидами.

В настоящей работе мы ввели тиазольный цикл в молекулу малеопимаровой кислоты (МПК) с целью усиления или изменения биологических свойств и исследовали оптические свойства нового тиазольного производного.

Малеопимаровую кислоту (МПК) **1**, получали диеновым синтезом из сосновой живицы *Pinus Silvestris*, содержащей ~30% левопимаровой кислоты, и малеинового ангидрида по методу ⁴. Далее обработкой избытком хлористого тионила в сухом бензоле МПК **1** была переведена в хлорангидрид **2** с количественным выходом ⁵. Последующее взаимодействие **2** с диазометаном в безводном хлористом метиле привело к образованию α -диазокетона **3**, который был превращен в α -бромкетон **4** действием HBr (схема 1).

Полученный бромкетон был использован для получения тиазола **5** по реакции Ганча ⁶ (схема 2), которая протекает при нагревании в изопропанол, в результате чего целевой продукт **5** образуется с количественным выходом.

Строение полученного тиазола **5**, содержащего дитерпеновый фрагмент, подтверждено методами ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C. В ИК-

спектре отсутствует полоса поглощения группы C=O (1717 см⁻¹) и наблюдается характеристичная полоса поглощения группы C=N в области 1610 см⁻¹. В масс-спектре ХИАД тиазола **5** наблюдается интенсивный пик [M+1]⁺ (*m/z* 454). В спектре ЯМР ¹³C характерные сигналы углеродных атомов C(2), C(4) и C(5) тиазольного цикла проявляются в слабом поле при 168.74, 162.11 и 115.31 м.д. соответственно.

Тиазолы, содержащие дитерпеновый фрагмент, могут оказаться интересными люминесцирующими соединениями, в связи с чем было проведено первичное изучение электронных спектров поглощения и флуоресценции раствора полученного тиазола **5** в ДМСО.

На рис. 1 приведен спектр ФЛ полученного соединения **5**, которое, как выяснилось, излучает в широкой спектральной области 280–600 нм с максимумами λ_{em} = 356, 414 и 436 нм, характерными для тиазолов, что удовлетворительно коррелирует с данными работы ⁷.

Таким образом, на основе химических трансформаций малеопимаровой кислоты по карбоксильной группе предложен удобный метод синтеза тиазолов, содержащих дитерпеновый фрагмент — новых флуорофоров. На примере тиазолилпроизводного МПК показана перспективность исследования как оптических свойств так и биологической активности подобных соединений.

Схема 1. Реагенты и условия: а: SOCl_2 , C_6H_6 , 20–23 °С, 10 ч; б: CH_2Cl_2 , CH_2N_2 , –5–0 °С; в: CH_2Cl_2 , 20–23 °С.

Схема 2

Рис. 1. Спектр ФЛ **5** ($c(\mathbf{5}) = 1 \cdot 10^{-5}$ моль л⁻¹, ДМСО, 298 К)

Экспериментальная часть

В работе использовалось оборудование Центра коллективного пользования «Химия» УФИХ РАН. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре высокого разрешения Bruker Avance III 500 [рабочие частоты 500 МГц (¹H), 125.76 МГц (¹³C)] в CDCl₃, 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». Контроль методом ТСХ проводили на SiO₂ марки Sorbfil (Россия).

Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре «Shimadzu UV-1800» в области 265–600 нм в кварцевых кюветах толщиной $l = 1$ см. Концентрация раствора тиазола **5** в ДМСО составляла $1 \cdot 10^{-5}$ моль л⁻¹. Скорректированные спектры флуоресценции (ФЛ) регистрировали на спектрофлуориметре «СМ-2203» в кварцевой кювете ($l = 1$ см) при длине волны возбуждающего света $\lambda_{ex} = 265$ нм. Спектры ФЛ записаны в интервале длин волн эмиссии $\lambda_{em} = 280–600$ нм с разрешением 2 нм.

Малеопимаровую кислоту **1**⁴, хлорангидрид МПК **2**⁵ получали по описанным методикам.

6-(диазоацетил)-12-изопропил-6,9а-диметилдодекагидро-1H-3b,11-этенотенантро[1,2-с]фуран-1,3(3aH)-дион (3). К 180 мл эфирного раствора диазометана (из 18 г N-нитрозо-N-метилмочевины) прикапывали в течение 1 ч при постоянном перемешивании и тем-

пературе -5 °С раствор 3.925 г (0.06 моль) хлорангидрида МПК в 20 мл хлористого метилена, Затем реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 2 ч. Растворитель удалили при пониженном давлении. Полученный диазокетон **3** перекристаллизовали из петролейного эфира.

Выход (89%). ¹H ЯМР спектр (CDCl₃), δ , ppm: 0.60 s (3H, C¹⁷H₃), 1.00 d (3H, C¹⁵H₃, $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C¹⁶H₃, $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C¹⁸H₃), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 5.29 s (1H, 13-H), 5.3 s (1H, CHN₂). ¹³C ЯМР спектр (CDCl₃), δ_C , ppm: 15.23 (C17), 16.67 (C18), 17.05 (C8), 19.91 (C16), 20.52 (C15), 21.10 (C5), 27.19 (C10), 32.70 (C14), 34.61 (C4), 35.54 (C11), 36.64 (C7), 37.83 (C9a), 37.94 (C9), 40.35 (C3b), 45.59 (C11a), 48.50 (C5a), 49.36 (C6), 53.04 (C3a), 53.25 (C9b), 53.53 (C20), 125.14 (C13), 148.03 (C12), 170.90 (C1), 172.74 (C3), 201.92 (C19).

ИК спектр (KBr, ν , cm⁻¹): 2104 (C=N=N), 1843 ((CO)₂O), 1778 (CO), 1622 (COCHN₂), 1459 (C=C). Найдено, %: C 70.77; H 7.65; N, 6.23. C₂₅H₃₂N₂O₄. Вычислено, %: C, 70.73; H, 7.60; N, 6.60.

6-(бромацетил)-12-изопропил-6,9а-диметилдодекагидро-1H-3b,11-этенотенантро[1,2-с]фуран-1,3(3aH)-дион (4). К раствору 1 ммолья диазокетона **3** в 10 мл CH₂Cl₂ при перемешивании прибавляли 1 мл 48%-ного водного раствора HBr. После окончания выделения газа раствор перемешивали 1 ч, затем

органический слой отделяли, промывали 5%-ным раствором соды и сушили над MgSO_4 . После отгонки растворителя сырой продукт промыли диэтиловым эфиром.

Выход (80%). т.пл 162 °С. ^1H ЯМР спектр (CDCl_3), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d.d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 4.16 к (2H, 20-H), 5.53 s (1H, 13-H). ^{13}C ЯМР спектр (CDCl_3), δ_{C} , ppm: 15.66 (C17), 16.3 (C18), 16.79 (C8), 19.91 (C16), 20.53 (C15), 21.71 (C5), 27.17 (C10), 32.19 (C20), 32.71 (C14), 34.60 (C4), 35.57 (C11), 36.33 (C7), 37.72 (C9a), 40.33 (C3b), 45.59 (C11a), 48.52 (C5a), 52.63 (C6), 52.96 (C3a), 53.25 (C9b), 125.04 (C13), 148.16 (C12), 170.91 (C1), 172.68 (C3), 206.75 (C19). Масс-спектр (ХИ), m/z : 478 $[\text{M} + \text{H}]^+$, (вычислено m/z : 477 для $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{BrO}_4$).

12-изопропил-6,9а-диметил-6-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)додекагидро-1H-3b,11-этеннофенантро[1,2-с]фуран-1,3(3aH)-дион (5).

Тиоацетамид 0.075 г (1 ммоль) растворяли при нагревании в 10 мл PrOH , добавляли 0.527 г 1 ммоль бромкетона 4 в 10 мл бензола. Раствор кипятили 1 ч и охлаждали. Выпавший осадок отфильтровали и промыли бензолом.

Выход (75%). т.пл 263 °С. ^1H ЯМР спектр (DMSO-d_6), δ , ppm: 0.60 s (3H, C^{17}H_3), 1.00 d (3H, C^{15}H_3 , $J = 6.9$ Hz), 0.96 d (3H, C^{16}H_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.17 s (3H, C^{18}H_3), 1.21–1.91 m (12H, 4-H, 5-H, 7-H, 8-H, 9-H, 10-H), 2.26 квинт (1H, 5a-H, $J = 6.7$ Hz), 2.54 d.t (1H, 9b-H, $J = 3.0, 13.8$ Hz), 2.70 s (3H, C^6H_3), 2.73 d (1H, 3a-H, $J = 8.7$ Hz), 3.09 d.d. (1H, 11-H, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 3.98 d (1H, 11a-H, $J = 9$ Hz), 4.36 c (2H, 20-H), 5.52 s (1H, 13-H), 7.20 s (1H, C5H). ^{13}C ЯМР спектр (DMSO-d_6), δ_{C} , ppm: 15.82 (C6), 17.60 (C8'), 18.19 (C17'), 19.15 (C18'), 19.95 (C5'), 20.38 (C16'), 20.84 (C15'), 27.12 (C10'), 32.63 (C14'), 34.75 (C4'), 35.60 (C11'), 37.76 (C9'), 39.22 (C7'), 41.60 (C3b'), 45.88 (C11a'), 50.91 (C5a'), 51.95 (C6), 52.75 (C3a), 53.25 (C9b'), 115.31 (C5), 125.47 (C13'), 147.83 (C12'), 162.11 (C4), 168.74 (C2), 172.38 (C1'), 174.07 (C3'). Масс-спектр (ХИ), m/z : 454 $[\text{M} + \text{H}]^+$, (вычислено m/z : 453 для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$).

Литература

1. Tauscher E., Weib D., Beckert R., Fabian J., Assumpcao A., Gorls H. Classical heterocycles with surprising properties: the 4-hydroxy-1,3-thiazoles // *Tetrahedron Letters*.— 2011.— V.52, Pp.2292-2294.
2. Stippich K., Weiss D., Guether A., Beckert R., Gorls H. Novel Luminescence Dyes And Ligands Based On 4-Hydroxythiazole // *Journal of Sulfur Chemistry*.— 2009.— V.30.— Pp.109-118.
3. Tauscher E., Calderon-Ortiz L., Weib D., Beckert R., Gorls H. Bis(4-hydroxythiazoles): Novel Functional and Switchable Fluorophores // *Synthesis*.— 2011.— No.14.— Pp.2334-2339.
4. Herz W., Blackstone R. C., Nair M. G. Resin acids. XI. Configuration and transformations of the levopimaric acid-*p*-benzoquinone adduct // *J. Org. Chem.*— 1967— V.32, Iss.10.— Pp.2992-2998.
5. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Bei M. P., Yuvchenko A.P. Synthesis of maleopimaric and citraconopimaric acidsN-[3-(pyrimidin-2-yl)aryl]amides // *Rus. J. Org. Chem.*— 2012.— V.48, Iss.8.— Pp.1121-1125.
6. Metzger J. V. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees).— Oxford: Pergamon, 1984.— V.6.— P.236.
7. Karabaeva L. K., Platonova I. A., Zavarzin I. V., Luiksaar S. I., Yarovenko V. N., Nabatov B. V., Krayushkin M. M., Barachevski V. A. Synthesis, photochromic and fluorescent properties of hybrid compounds of fulgimides and benzothiazolylthienothiophene // *Chem. Heterocycl. Compd. Chem. Heterocycl. Compd.*— 2011.— V.47, №2.— Pp. 229-236.

References

1. Tauscher E., Weib D., Beckert R., Fabian J., Assumpcao A., Gorls H. [Classical heterocycles with surprising properties: the 4-hydroxy-1,3-thiazoles]. *Tetrahedron Letters*, 2011, vol.52, pp.2292-2294.
2. Stippich K., Weiss D., Guether A., Beckert R., Gorls H. [Novel Luminescence Dyes And Ligands Based On 4-Hydroxythiazole]. *Journal Of Sulfur Chemistry*, 2009, vol.30, pp.109-118.
3. Tauscher E., Calderon-Ortiz L., Weib D., Beckert R., Gorls H. [Bis(4-hydroxythiazoles): Novel Functional and Switchable Fluorophores]. *Synthesis*, 2011, no.14, pp.2334-2339.
4. Herz W., Blackstone R. C., Nair M. G. [Resin acids. XI. Configuration and transformations of the levopimaric acid-*p*-benzoquinone adduct]. *J. Org. Chem.*, 1967, vol.32, iss.10, pp.2992-2998.
5. Koroleva E. V., Gusak K. N., Ignatovich Zh. V., Ermolinskaya A. L., Bei M. P., Yuvchenko A.P. [Synthesis of maleopimaric and citraconopimaric acidsN-[3-(pyrimidin-2-yl)aryl]amides]. *Rus. J. Org. Chem.*, 2012, vol.48, iss.8, pp.1121-1125.
6. Metzger J. V. [Comprehensive Heterocyclic Chemistry], ed. A. R. Katritzky and C. W. Rees. Oxford, Pergamon Publ., 1984, vol.6, p.236.
7. Karabaeva L. K., Platonova I. A., Zavarzin I. V., Luiksaar S. I., Yarovenko V. N., Nabatov B. V., Krayushkin M. M., Barachevski V. A. [Synthesis, photochromic and fluorescent properties of hybrid compounds of fulgimides and benzothiazolylthienothiophene]. *Chem. Heterocycl. Compd. Chem. Heterocycl. Compd.*, 2011, vol.47, no.2, pp. 229-236.