

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Вятский государственный университет»

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр
«Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук»
(ФИЦ Коми НЦ УрО РАН)

На правах рукописи



ПЕТУХОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ

**СИНТЕЗ НОВЫХ КИСЛОРОД-, АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ
СОЕДИНЕНИЙ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВОГО РЯДА**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
кандидат химических наук
Изместьев Евгений Сергеевич

Киров – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	3
Глава 1 АБИЕТИНОВАЯ И ДЕГИДРОАБИЕТИНОВАЯ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ	
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ	9
1.1 Окислительная функционализация абиетиновой кислоты и ее производных.	11
1.2 Синтез кислородсодержащих соединений дегидроабиетанового ряда и их активность.....	16
1.3 Общие подходы к синтезу азотсодержащих соединений, содержащих фрагмент дегидроабиетана	20
1.4 Серосодержащие соединения дегидроабиетанового ряда	28
1.5 Сульфонамидные производные дегидроабиетанового ряда	36
1.6 Производные смоляных кислот с аминокислотными фрагментами	39
1.7 Абиетаны: биологическая активность, перспективы применения.....	44
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ	49
Глава 2 МОДИФИКАЦИЯ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВЫХ СТРУКТУР ДЛЯ	
ПОЛУЧЕНИЯ КИСЛОРОД-, АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ.....	50
2.1 Разделение смоляных кислот канифоли и их модификация	50
2.2 Стереоселективное гидроксирование производных абиетана.....	54
2.3 Нуклеофильное замещение гидроксильных групп в бензильном положении серосодержащими реагентами	58
2.4 Синтез сульфонамидов дегидроабиетанового типа с фрагментами L-аминокислот.....	64
2.5 Сульфонамиды с фрагментами L-аминокислот, их гидразидов и гидроксиэтиламидов.....	70
2.6 Синтез сульфонамидов с фрагментами дегидроабиетана и L-лизина.....	77
2.7 Синтез и окисление сульфонамидов с фрагментами дегидроабиетана и L-цистина	82
2.8 Получение сульфонамидов с фрагментами β -аминоспиртов и N-сульфонил- азиридинов на их основе	85
2.9 Получение β -гидроксиэтиламидов и 2-оксазолинов на их основе.....	90
2.10 Синтез сульфанильных, дисульфанильных соединений дегидроабиетанового ряда и их применение для получения бис-сульфонов.....	95
2.11 Изучение биологической активности производных дегидроабиетиновой кислоты.....	98
Глава 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	101
ВЫВОДЫ	166
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	168
СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	169

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. В настоящее время природные соединения растительного происхождения продолжают привлекать внимание исследователей в области органической и медицинской химии. Интерес к их применению в синтезе связан прежде всего с разнообразным строением, позволяющим проводить химическую модификацию молекул с целью создания перспективных структур с новыми свойствами, а также наличием широкого спектра проявляемой ими биологической активности.

Из химических соединений, выделяемых из растительного сырья, достойны внимания дитерпеноиды абиетанового типа, на основе которых к настоящему моменту получено большое количество производных. Согласно проводимым исследованиям установлено, что некоторые из модифицированных соединений обладают противоязвенным, противомикробным, анксиолитическим, противовирусным, противоопухолевым и другими видами фармакологического действия. Наличие выявленной активности делает данные соединения перспективными для разработки лекарственных препаратов.

Большой практической значимостью в синтезе потенциальных фармакологических субстанций обладают коммерчески доступные абиетиновая и дегидроабиетиновая кислоты. Однако стоит отметить, что абиетиновая кислота вследствие низкой устойчивости, склонности к окислению и перегруппировкам реже применяется в химических превращениях. Дегидроабиетиновая кислота, напротив, обладает повышенной устойчивостью и более привлекательна для синтеза новых веществ, но способы ее селективной функционализации на сегодняшний день малоизучены.

В литературе достаточно внимания уделяется разработке путей синтеза и изучению свойств кислород- и азотсодержащих соединений дегидроабиетанового ряда, вместе с тем способы получения серосодержащих веществ практически не исследованы. Введение атома серы в структуру молекул способно не только расширить спектр проявляемой ими биологической активности, но и усилить ее. Одним из способов усиления противомикробной активности химических соединений также является их модификация новыми функциональными группами,

обладающими улучшенными механизмами связывания с клеточными мембранами патогенных бактерий и грибов. Применение данного подхода кажется перспективным и для решения проблемы резистентности микроорганизмов. С этой точки зрения интересно изучение конъюгатов, в которых неполярный дегидроабиетановый фрагмент связан с аминокислотой сульфонамидным линкером. Наличие остатков аминокислот также способно привести к появлению активности против грамотрицательных бактерий, в то время как большинство кислород- и азотсодержащих производных абиетанового типа против них неактивно.

Таким образом, отсутствие данных по синтезу серосодержащих дитерпеноидов абиетанового типа, содержащих сульфанильные, сульфонильные, сульфохлоридные и сульфонамидные (главным образом, с фрагментами аминокислот и их производных) группы, а также информации о проявляемой ими биологической активности определили актуальность настоящего исследования.

Целью диссертационного исследования является разработка методов синтеза новых кислород-, азот- и серосодержащих соединений дегидроабиетанового ряда, в том числе содержащих фрагменты L-аминокислот, β -аминоспиртов и их производных.

Для достижения поставленной цели диссертационного исследования в работе решались следующие задачи:

- 1) введение сульфанильной группы в бензильное положение дегидроабиетанового скелета и изучение стереохимии образования серосодержащих продуктов;
- 2) синтез сульфонамидных производных дегидроабиетанового ряда, содержащих фрагменты L-аминокислот, их гидразидов и амидов;
- 3) получение сульфонамидов дегидроабиетанового ряда с фрагментами β -аминоспиртов и *N*-сульфонилазиридинов на их основе;
- 4) синтез производных 2-оксазолина на основе хлорангидрида дегидроабиетиновой кислоты и β -аминоспиртов;
- 5) изучение процессов окисления серосодержащих фрагментов аминокислот в сульфонидах дегидроабиетанового типа диоксидом хлора для получения сульфохлоридов.

Научная новизна. Впервые осуществлено введение серосодержащих функциональных групп в положение C^7 дегидроабиетановой структуры путем прямого замещения гидроксильной группы спиртов, катализируемого $ZnCl_2$.

Синтезированы соответствующие тиацетаты, тиолы и дисульфиды, изучена стереоселективность их образования.

Предложен эффективный метод получения сульфонамидных производных дегидроабиетанового ряда, содержащих фрагменты L-аминокислот, их гидразидов и амидов. По реакции этилового эфира 12-хлоросульфодегидроабиетиновой кислоты с β -аминоспиртами осуществлен синтез *N*-сульфонилазиридинов.

Впервые разработан одностадийный метод синтеза дисульфидов дегидроабиетанового ряда из тозилатов по реакции с тиацетатом калия в присутствии каталитических количеств пиридина, предложен механизм данного превращения.

Обнаружена возможность образования тиокеталей при кипячении этилового эфира 12-хлоросульфодегидроабиетиновой кислоты с диметилцистинатом в среде, содержащей ацетон; проведено окисление цистиновых бис-сульфонамида и тиокетала диоксидом хлора до сульфохлорида. Впервые диоксид хлора использован для окисления тиацетатов дегидроабиетанового ряда, предложен механизм образования сульфохлоридов.

Изучен способ получения 2-оксазолиновых производных дегидроабиетанового ряда по реакции амидов, содержащих фрагменты β -аминоспиртов, с тозилхлоридом в пиридине.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в синтезе новых кислород-, азот- и серосодержащих производных дегидроабиетанового ряда. Исследован процесс прямого замещения гидроксильной группы в бензильном положении структуры дегидроабиетана тиауксусной кислотой, показано, что в зависимости от пространственного расположения гидроксильной группы возможно ее замещение как по механизму моно-, так и бимолекулярного замещения. Продемонстрировано, что тиацетаты являются ценными реагентами для получения дисульфидов и тиолов. Предложен метод определения конфигурации хирального центра C^7 на основе данных спектроскопии ЯМР по величине спин-спинового расщепления сигнала протона C^7H . Осуществлен синтез сульфонамидных производных дегидроабиетана по положению C^{12} с фрагментами аминокислот, их эфиров, гидразидов, β -аминоспиртов, азиридинов. Впервые проведено окисление органических тиацетатов диоксидом хлора, показано, что при окислении в дихлорметане, как и в случае дисульфидов, селективно образуются сульфохлориды.

Обнаружен новый способ синтеза дисульфидов напрямую из тозилатов по их реакции с тиацетатом калия в присутствии каталитических количеств пиридина.

Предложены новые направления использования аминокислот в синтезе сульфонамидов, обладающих потенциальной биологической активностью. Для ряда аминокислотных производных с дегидроабиетановым фрагментом обнаружена активность против *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. В общей сложности синтезировано около 100 новых соединений дегидроабиетанового ряда, которые могут быть рекомендованы для получения новых биологически активных соединений, лигандов и катализаторов.

Методология и методы исследования. Работа выполнена с применением современных методов анализа и установления структур химических соединений: ИК-, ЯМР-спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии, элементного анализа, поляриметрии. Основные результаты получены с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Положения, выносимые на защиту:

- 1) метод введения серосодержащих функциональных групп в бензильное положение дегидроабиетановой структуры;
- 2) синтез сульфонамидных производных дегидроабиетанового ряда с фрагментами L-аминокислот, их гидразидов, амидов;
- 3) синтез сульфонамидов с фрагментами амбидентных L-аминокислот (лизина, цистина);
- 4) получение сульфонамидов дегидроабиетанового ряда с остатками β -аминоспиртов и использование их в синтезе N-сульфонилилазиридинов, тиацетатов и дисульфидов;
- 5) новый одностадийный метод получения дисульфидов из тозилатов по их реакции с AcSK в присутствии пиридина;
- 6) окислительная трансформация тиацетатов и дисульфидов под действием диоксида хлора;
- 7) взаимодействие амидов, содержащих фрагменты β -аминоспиртов, с тозилхлоридом в пиридине для получения 2-оксазолиновых производных.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах научно-исследовательского процесса, включая постановку целей и задач,

планирование и выполнение экспериментов. Автором синтезированы многочисленные кислород-, серо- и азотсодержащие производные дегидроабитанового ряда, проведена обработка, обобщение всех полученных результатов и формулирование основных выводов по работе. ЯМР-спектры записаны Зайнуллиной Е.Н., Кузнецовым С.П.; ИК-спектры зарегистрированы Ипатовой Е.У. Элементный анализ осуществлен к.х.н. Кузивановым И.М., масс-спектры получены к.х.н. Патовым С.А. Все перечисленные являются сотрудниками Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

Автор выражает искреннюю благодарность всем коллегам, принимавшим участие в работе и обсуждении результатов, особенно своему научному руководителю доценту кафедры фундаментальной химии и методики обучения химии Вятского государственного университета, старшему научному сотруднику лаборатории медицинской химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.х.н. Евгению Сергеевичу Измestьеву за постоянную поддержку и неоценимый вклад, внесенный в данную работу, а также научному сотруднику лаборатории медицинской химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.х.н. Светлане Валерьевне Пестовой за всестороннюю помощь и участие в выполнении работы. Особую благодарность и признательность автор выражает директору Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, зав. лабораторией медицинской химии д.х.н. Светлане Альбертовне Рубцовой и заведующему кафедрой фундаментальной и прикладной химии Вятского государственного университета к.п.н. Михаилу Александровичу Зайцеву за предоставленную возможность получения научных результатов на базе Институтков.

Также автор выражает благодарность заведующему кафедрой генетики, руководителю научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета д.б.н. Айрату Рашитовичу Каюмову за исследование противомикробной активности соединений.

Степень достоверности и апробация работы. Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2021), V Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы

современности» (Донецк, 2021), VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2021), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым!» (Уфа, 2021), VII Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2021), 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022), XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2022).

Публикации по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы (239 наименований). Объем работы 194 страницы машинописного текста, включая список литературы, 77 схем, 8 рисунков. Первая глава посвящена обзору литературы по методам получения кислород-, азот- и серосодержащих соединений абиетанового типа, их биологической активности и практическому применению. Вторая глава посвящена изложению и обсуждению результатов собственных исследований. В третьей главе приведены экспериментальные данные и характеристики веществ.

Соответствие диссертации паспорту специальности. Изложенный материал и полученные результаты соответствуют паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 2 «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул» и п. 10 «Исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений».

Работа выполнена на кафедре фундаментальной химии и методики обучения химии Института химии и экологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» и в лаборатории медицинской химии Института химии ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук».

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований в рамках научного проекта № 19-316-90019.

ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

АБИЕТИНОВАЯ И ДЕГИДРОАБИЕТИНОВАЯ КИСЛОТЫ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Природные дитерпеноиды абиетанового типа представляют собой многочисленную и разнообразную группу кислородсодержащих органических соединений, которые встречаются во многих хвойных и цветковых растениях, а также некоторых грибах [1–3]. Как и прочие терпеноиды, данные соединения являются вторичными метаболитами, то есть синтезируются растениями, но не являются жизненно необходимыми для их существования и не принимают участие в их росте и развитии. В частности, дитерпены абиетанового типа и их функциональные производные выполняют защитную функцию, позволяющую растениям адаптироваться к условиям биотических и абиотических стрессов, возникающих при взаимодействии с окружающей средой [4].

Широкий спектр обнаруженных фитозащитных функций, например: инсектицидных, антибактериальных и противогрибковых, – позволяет рассматривать данные соединения в качестве потенциальных кандидатов при поиске новых лекарственных средств [5–10]. К настоящему моменту количество известных дитерпеноидов абиетанового типа растительного происхождения продолжает увеличиваться. Благодаря проводимым исследованиям стало известно, что многие природные соединения данной группы показывают положительные результаты при лечении различных патологических состояний, вызванных, в том числе, злокачественными новообразованиями, диабетом, ВИЧ, SARS-CoV-2 и вирусом Зика [11–21], а также проявляют широкий спектр антимикробного действия, включающий активность против грибов и грамположительных бактерий [22].

Выделение большинства биологически активных соединений абиетанового типа из растительного сырья трудоемко, а их выходы, как правило, не велики. Одним из возможных решений данной проблемы является полный синтез дитерпеновых производных из простых веществ [23–27]. Однако для такого подхода требуется наличие значительного числа реагентов и необходимость синтеза индивидуальных энантиомеров для хиральных молекул. Данный подход тем более затратен, чем

сложнее структура молекулы и с экономической точки зрения не всегда оправдан.

Более рациональным направлением для получения биологически активных соединений является функциональная модификация доступных дитерпеноидов абитанового типа. Наиболее распространенными и доступными для использования в органическом синтезе являются дитерпеновые смоляные кислоты абитанового типа [28, 29], содержащиеся в хвойных деревьях семейства Сосновые (*Pinaceae*). Их получают из живичной [30, 31], экстракционной [32, 33] и талловой [34, 35] канифоли, компонентный состав которой представлен в основном абитиновой, дегидроабитиновой и палюстровой кислотами в различном соотношении в зависимости от видовой принадлежности источника сырья [36–38].

Преимуществами применения данных соединений в качестве стартовых реагентов являются их энантиомерная чистота и высокое содержание в возобновляемых биологических ресурсах, простота выделения и, соответственно, коммерческая доступность [39, 40]. Кроме того, использование смоляных кислот абитанового типа, находящихся в талловой канифоли, промышленном отходе целлюлозно-бумажного производства, в органическом синтезе способно решить проблему ее утилизации.

На сегодняшний день наиболее изученными дитерпеноидами являются абитиновая и дегидроабитиновая кислоты, которые обладают широким спектром биологической активности, но, в большинстве случаев, активность их не велика [41–52]. Разработка способов получения полусинтетических аналогов смоляных кислот, содержащих дополнительные полярные функциональные группы, способные прочно связываться с рецепторами клеточных мембран микроорганизмов или ферментами, активно изучается с целью поиска новых лекарственных средств. К настоящему моменту составлена объемная библиотека из синтетически полученных соединений абитанового типа [53, 54], содержащих в своей структуре различные кислород- и азотсодержащие функциональные группы, благодаря которым они проявляют усиленную активность против патогенных бактерий, грибов, злокачественных новообразований и некоторых вирусов.

В обзоре рассмотрены пути синтеза как обнаруженных в природе, так и полусинтетических биологически активных соединений на основе абитиновой и дегидроабитиновой кислот.

1.1 Окислительная функционализация абиетиновой кислоты и ее производных

В природе дитерпеноиды абиетанового типа представлены в основном кислородсодержащими производными, многие из которых находятся в высоко окисленных формах. Наличие в составе их молекул полярных гидроксильных, карбонильных и карбоксильных групп приводит к появлению широкого спектра биологической активности данных соединений [55–58].

Способы окисления смоляных кислот абиетанового типа, главным образом абиетиновой (АК) **1** и дегидроабиетиновой **2** (ДАК) (схема 1.1), на сегодняшний день детально изучены. Описаны способы введения кислородсодержащих заместителей в различные положения колец **A**, **B** и **C**, однако, часто, подобные процессы не отличаются высокой селективностью, в том числе в связи со способностью абиетановых структур к перегруппировкам, особенно в случае АК [59].

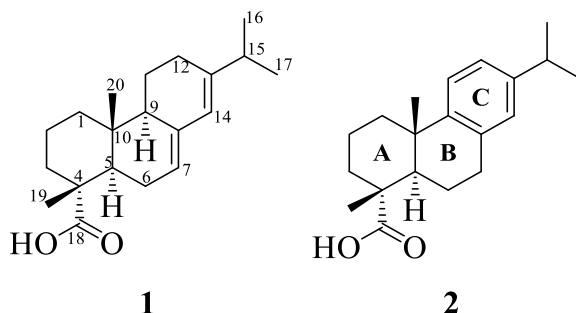


Схема 1.1

АК содержит две сопряженные двойные связи, способные окисляться с образованием эпоксидов. Тем не менее, данная реакция не получила должного распространения в органическом синтезе, так как протекает неселективно, образуя четыре диастереомерных диэпоксида. Так, в работе [60] описано получение диэпоксидов АК **3** с использованием *m*-CPBA в качестве окислителя и предложено их использование в синтезе супрамолекулярных и полимерных структур (схема 1.2). Предложен метод гидролиза эпоксидов до спиртов **4** путем их длительного кипячения в водном растворе этанола. Выходы диэпоксидов **3** и спиртов **4** в работе не приведены, как и отсутствует какая-либо информация о селективности описанных процессов.

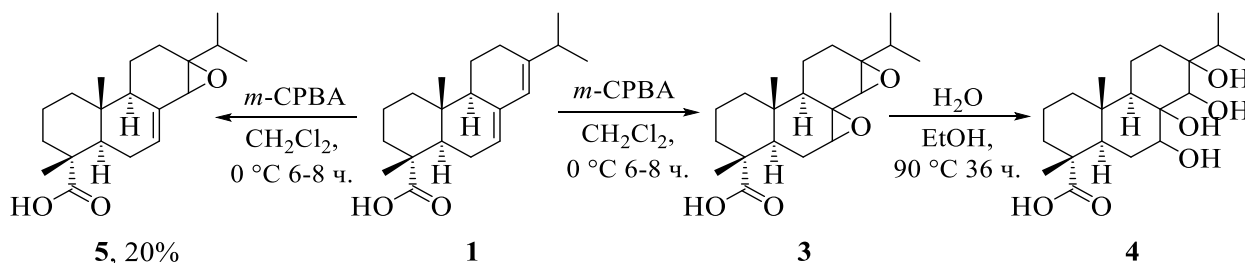


Схема 1.2

В более ранней работе [61] имеются сведения об окислении метилового эфира АК одним эквивалентом *m*-CPBA. Показано, что двойная связь в кольце **C** более чувствительна к действию окислителей по сравнению с аналогичной связью в кольце **B**, что позволило провести ее региоселективное окисление до эпоксида **5**, выход которого не превышал 20%. Образование указанного эпоксида, тем не менее, происходит нестереоселективно с образованием смеси диастереомеров, поэтому данная реакция не получила практического применения (схема 1.2).

Взаимодействие АК с OsO₄, напротив, протекает нерегиоселективно, однако с большей стереоселективностью [62]. В результате реакции происходит преимущественное гидроксилирование связи C¹³=C¹⁴ с образованием 13β,14β-диола **6** с выходом 42% (схема 1.3). Добавление в реакцию Me₃NO и проведение ее в *t*BuOH повышает выход диола **6** до 81%. Подобное усовершенствованное гидроксилирование в настоящее время часто используется для препаративного получения диола и последующего разрушения кольца **C** абиетанового фрагмента с помощью Pb(OAc)₄ [63] (схема 1.3).

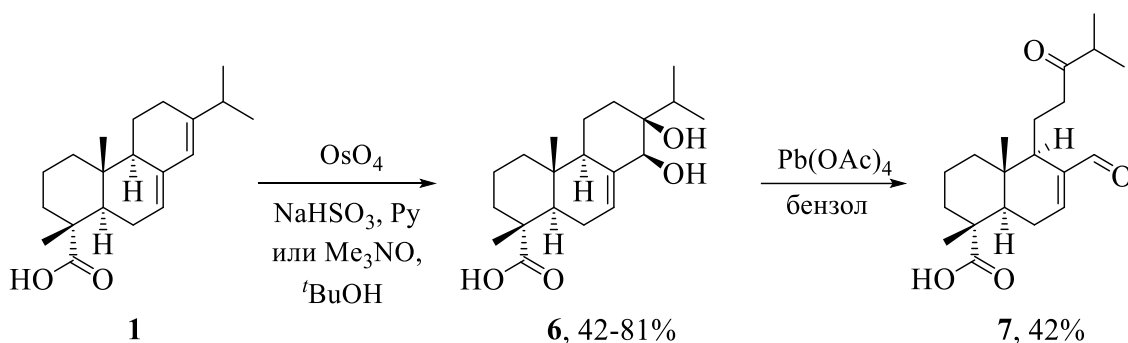


Схема 1.3

Озонирование АК по сравнению с эпоксидированием протекает с большей селективностью и позволяет получить соответствующий озонид **8** с выходом 82% [64] (схема 1.4). Изучение противоопухолевой активности *in vivo* озонида **8** показало наличие цитотоксической активности против клеток меланомы человека (MeWo) и

отсутствие таковой для клеток линий KB (эпидермальная карцинома), SK-LU-1 (аденокарцинома легких) и HepG2 (гепатоцеллюлярный рак). В исследованиях на противовоспалительную активность озонид **8** продемонстрировал активность сравнимую с диклофенаком.

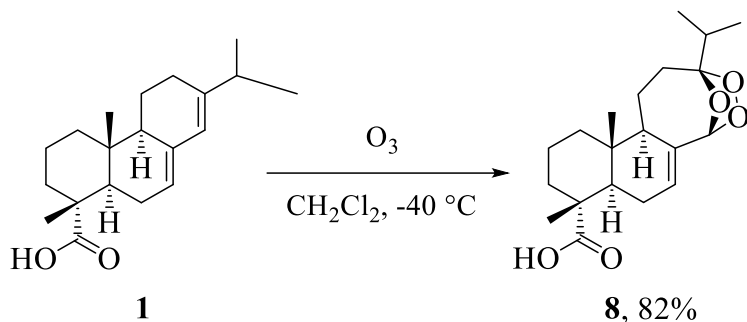


Схема 1.4

Наличие нескольких полярных кислородсодержащих функциональных групп в структуре увеличивает полярность молекул и приводит к уменьшению растворимости соединений, поэтому большинство методов окисления абиетиновой структуры исследовано на эфирах АК, так как введение сложноэфирной группы облегчает процесс хроматографического разделения и анализ смесей продуктов. Некоторые методы и приемы окислительных трансформаций метилового эфира АК **9** показаны в работе [65]. Метилловый эфир АК окислен до вицинального диола **10** при помощи OsO_4 и далее подвергнут действию системы $\text{Ph}_2\text{Se}_2/t\text{BuOOH}$. Установлено, что данный селенсодержащий реагент селективно окисляет одну из гидроксильных групп, находящуюся в положении C^{14} спирта **10**, не затрагивая двойную связь $\text{C}^7=\text{C}^8$. Выход гидроксикетона при кипячении реакционной смеси в течение 2 ч составил 92% (схема 1.5).

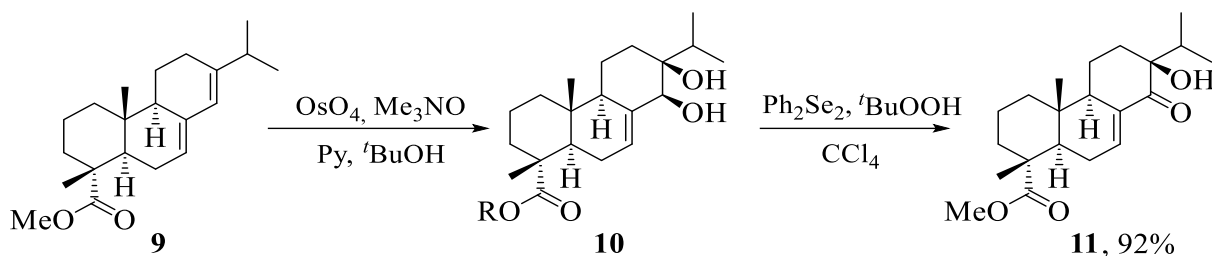


Схема 1.5

Интересно, что гидроксикетон **11** при действии на него *p*-TsCl отщепляет вторую гидроксильную группу и претерпевает перегруппировку, образуя фенол **12** (схема 1.6) [66]. Стоит отметить, что получение подобного фенола из производных ДАК затруднено в связи с пространственными эффектами, препятствующими

введению функциональных групп в положение C¹⁴ ароматического кольца, поэтому описанный способ синтеза фенола **12** является уникальным. Сложноэфирная группа фенола **12** далее может быть превращена в карбоксильную или гидроксильную, не затрагивая другие атомы. Действием RuCl₃/H₂O₂ на фенол **12** в AcOH осуществлен синтез хинона **13**, который исследован на активность против вируса простого герпеса (HSV-1), однако показал отрицательный результат. Также соединение **13** оказалось неактивно против *Aspergillus sp.* в испытаниях на противогрибковую активность, но продемонстрировало высокую активность против опухолевых клеточных линий Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия), HeLa (рак шейки матки) и Vero (рак почек) [66].

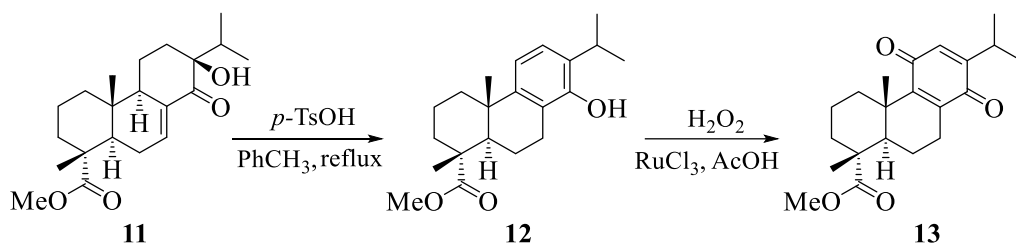


Схема 1.6

При обработке вицинального диола **10** уксусным ангидридом Ac₂O происходит селективное ацетилирование группы OH при C¹⁴, в то время как вторая гидроксильная группа остается нетронутой. Добавлении SOCl₂ к ацетильному производному **14** в среде Et₃N, как отмечено в работе [67], приводит к восстановлению исходной абиетиновой структуры. Образующийся в ходе реакции спирт аллильного типа **15** при окислении дихроматом пиридиния (PDC) превращается в непредельный кетон **16** (схема 1.7).

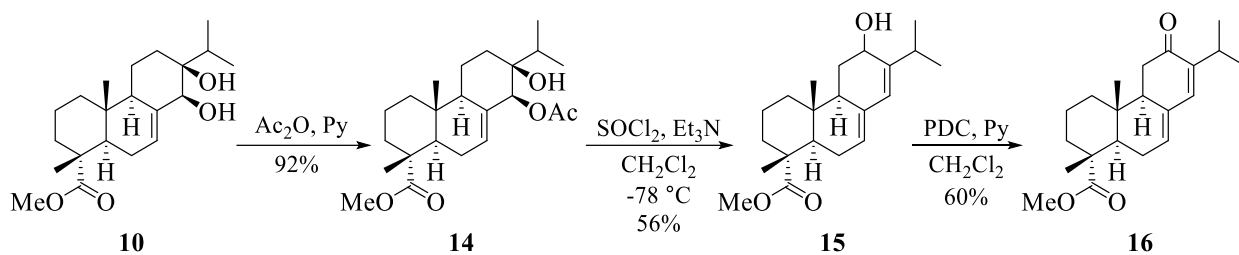


Схема 1.7

Енон **16** является важным соединением для синтеза 4-эпи-парвифлоронов **17**, у которых обнаружена высокая антипролиферативная активность против многих линий опухолевых клеток, ответственных за возникновение, например, карциномы легких, рака груди и шейного отдела позвоночника. Общая структура 4-эпи-парвифлоронов приведена в схеме 1.8. Их полный синтез, начиная с АК, представлен

в работе [67].

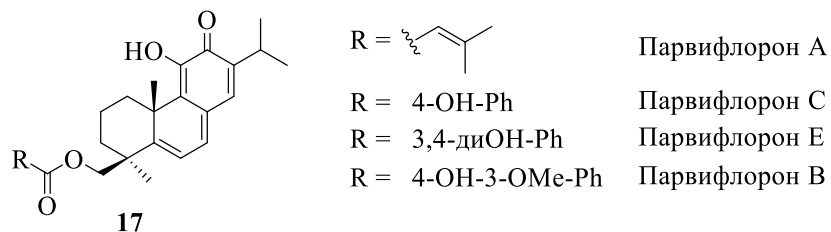


Схема 1.8

Кольцо **В** АК и ее производных также может быть подвергнуто селективному окислению, не сопровождающемуся ароматизацией кольца **С**, однако количество методов, позволяющих осуществить подобные превращения, ограничено. Например, известно [68], что при обработке АК или ее метилового эфира иодом в водном растворе KHCO_3 происходит образование кетона **18** (конфигурация хирального центра C^8 в работе не приведена). В этой же работе [68] исследовано дальнейшее окисление полученного кетона **18** кислородом воздуха в присутствии сильных оснований Et_3N и $t\text{BuONa}$. Показано, что при использовании Et_3N в качестве основания и ТГФ как растворителя основными продуктами окисления становятся пероксиды **19** и **20**, в то время как окисление в толуоле в присутствии $t\text{BuONa}$ сопровождается образованием диастереомерных спиртов **21–24** по положениям C^8 и C^{13} (схема 1.9).

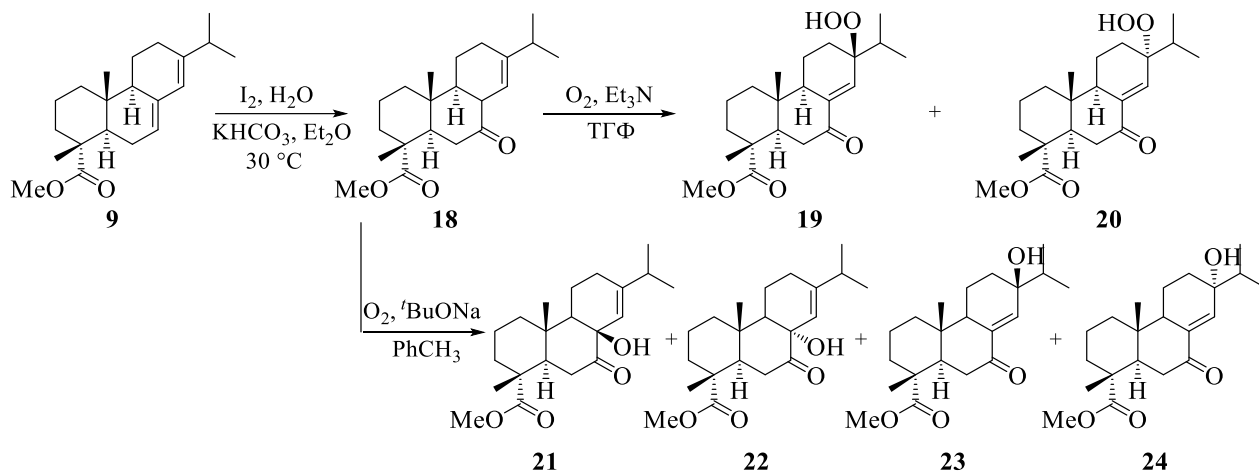


Схема 1.9

Таким образом, АК и ее производные являются ценными реагентами для синтеза полезных кислородсодержащих реагентов, которые перспективны для получения биологически активных соединений. Изучение способов селективного внедрения функциональных групп в структуру абиетиновой кислоты способно расширить ее синтетический потенциал.

1.2 Синтез кислородсодержащих соединений дегидроабиетанового ряда и их активность

Большая часть известных окислителей при действии на АК и ее производные вызывает ароматизацию кольца С. Образующиеся дегидроабиетановые структуры практически не подвержены действию окислителей на ароматическое кольцо, но его присутствие в молекуле облегчает протекание реакций окисления по бензильным положениям – более уязвимыми атомами становятся C^7 и C^{15} . Введение гидроксильной группы в положение C^{15} может быть также осуществлено из эфиров АК, однако данный подход многостадийен, и конечный выход гидроксильных производных в нем, как правило, не высок [69]. Наиболее оптимальный способ, позволяющий синтезировать гидроксильное производное по атому C^{15} **26** из АК с общим выходом 56%, включает в себя четыре стадии [70] (схема 1.10).

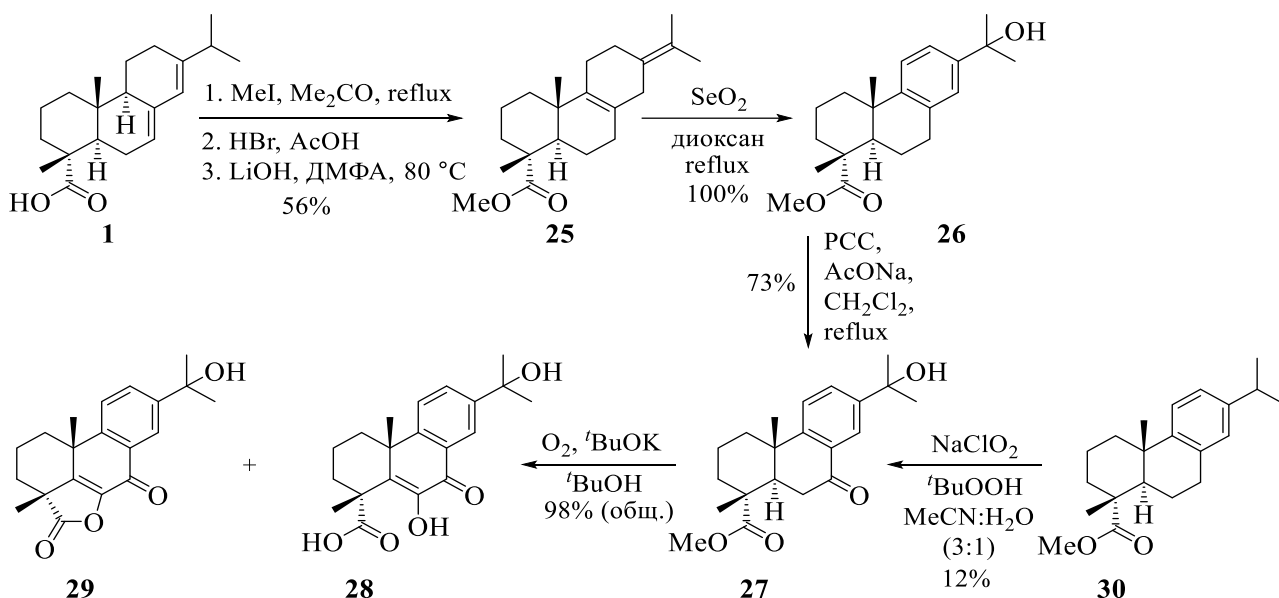


Схема 1.10

Спирт **26** может быть окислен по второму бензильному положению C^7 до кетона **27**, например хлорхроматом пиридиния (PCC). В образующемся кетоне активированная метиленовая группа C^6H_2 способна к дальнейшему окислению. Данное свойство широко используется для получения лактонов, например лактона **29** [69].

Альтернативный метод синтеза кетона **27** основан на окислении метилового эфира ДАК **30** смесью окислителей $NaClO_2$ и $tBuOOH$, однако данная реакция

протекает неселективно и приводит к образованию кетона в качестве побочного продукта (максимальный выход 12%) (схема 1.10). В качестве основного продукта при использовании данной окислительной системы образуется кетон **31** (39%) [71].

Для сокращения количества побочных продуктов и увеличения выхода кетона **27** может быть применена трехстадийная реакция, заключающаяся в ступенчатом окислении эфира **30** *t*-BuOOH в присутствии 5% Ru/C. Выход кетона **31** в этих условиях достигает 70%. При дальнейшем действии на кетон **31** кислородом в присутствии *N*-гидроксифталимида (NHPI) в 2,2'-азобис(4-метокси-2,4-диметилвалеронитриле) (V-70®) образуется пероксид **32**, общий выход которого с учетом всех стадий составляет 63%. Дальнейшее разложение пероксида триметоксифосфином (MeO)₃P приводит к кетону **27** с количественным выходом (схема 1.11) [72].

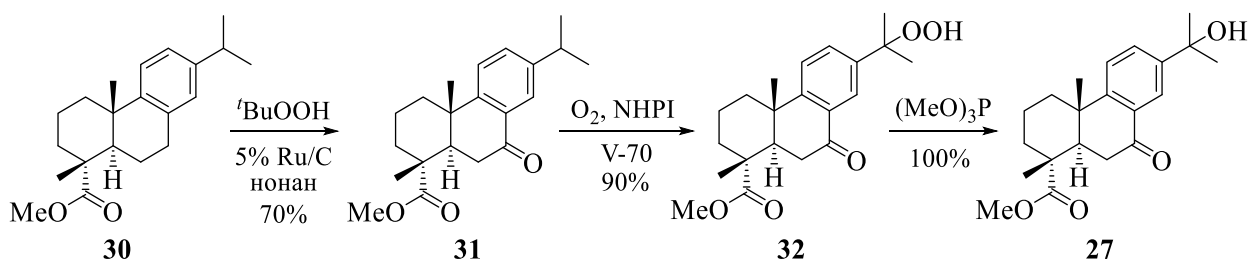


Схема 1.11

Для бензильного окисления дитерпеноидов абietenового типа в литературе широко описано применение хромсодержащих окислителей. Подчеркивается, что соединения хрома(VI) чрезвычайно токсичны для человека и окружающей среды в целом, однако отказаться от них для синтеза кетопроизводных сложно ввиду отсутствия альтернативных окислителей. Основным реагентом, применяемым для введения кетогруппы в положение C⁷ дегидроабietenового фрагмента, является CrO₃ в AcOH. Для повышения растворимости CrO₃ в реакционную смесь часто добавляют уксусный ангидрид. Другими хромсодержащими окислителями, используемыми для окисления, являются PCC [69, 73] и Na₂CrO₄ [65, 74, 75], а также CrO₃ как катализатор при окислении *трет*-бутилгидропероксидом [76]. Все указанные окислители в кислой среде образуют дихромовую кислоту H₂Cr₂O₇, которая ответственна за окисление. Хромсодержащие окислители, добавляемые в количестве 1–5 эквивалентов, приводят к образованию кетонов по положению C⁷ обычно с выходами 50–80%.

Прочие окислители не обладают высокой селективностью и, как правило, образуют смеси продуктов с низкими выходами. Так, например, фотоокисление

метилового эфира ДАК **30** кислородом воздуха в *t*BuOH в течение 38 ч приводит к кетону **31** и дикетону **33** с выходами 37 и 1% и конверсией метилдегидроабиетата **30** 53%. Окисление кетона **31** в тех же условиях в течение 73 ч сопровождается увеличением содержания в смеси дикетона **33** до 30%, а также к появлению спирта **27** (21%) и трикетона **34** (12%) (схема 1.12) [77]. Также имеются данные по бензильному фотоокислению метилдегидроабиетата **30** *N*-бромсукцинимидом (NBS), которое протекает практически полностью по положению C¹⁵, образуя спирт **27** с выходом 79% и незначительное количество кетона **31** (выход не приведен) [78].

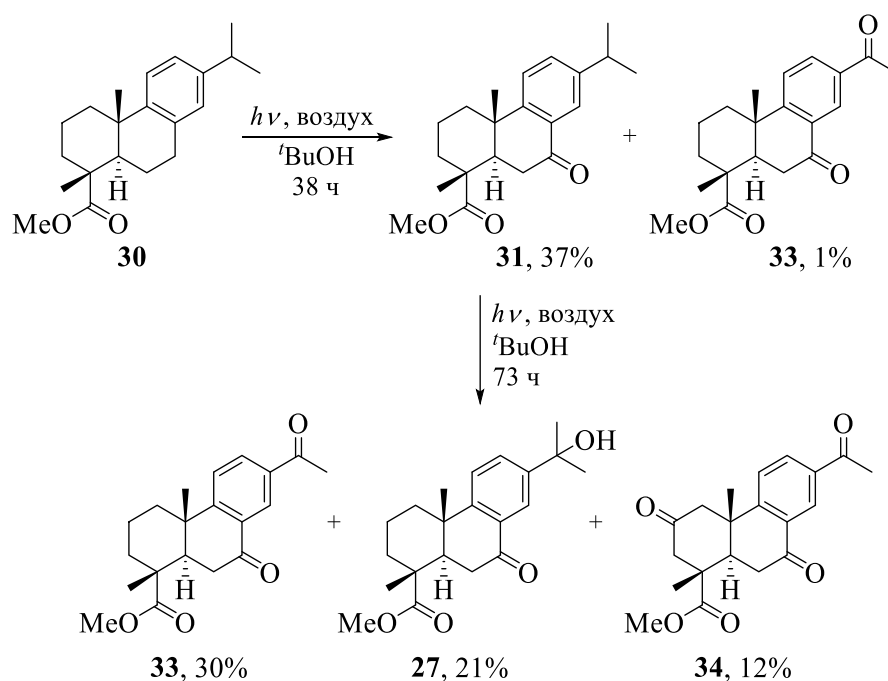


Схема 1.12

Введение гидроксильных групп в ароматическое кольцо дегидроабиетановой структуры методами окисления на сегодняшний день не описано. Подобные фенольные соединения синтезируются по реакции Фриделя-Крафтса через стадию промежуточного образования ацетильных производных. Данный подход описан в работе [79]. Для его реализации метиловый эфир ДАК **30** подвергается действию AcCl в присутствии AlCl₃. Образующееся ацетильное производное **35** далее вступает в реакцию Байера-Виллигера, превращаясь в эфир уксусной кислоты **36**, гидролиз которого приводит к фенолу **37** (схема 1.13). Данный метод позволяет ввести гидроксильную группу только в положение C¹², так как атомы C¹¹ и C¹³ вследствие стерических затруднений или электронных эффектов ацетилированию не подвергаются.

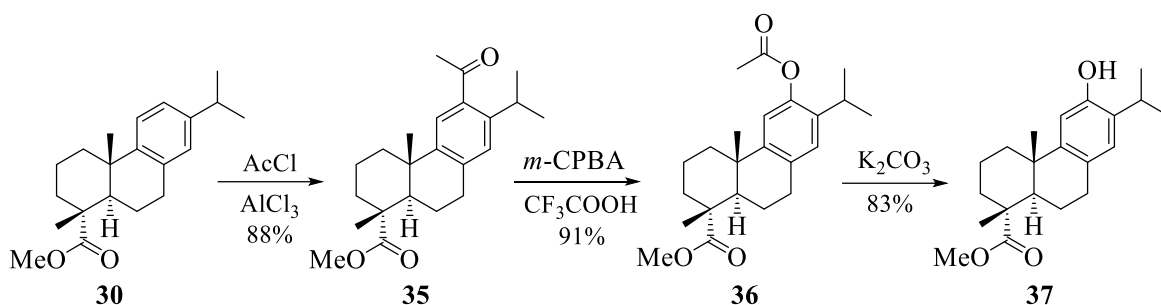


Схема 1.13

Введение кетогруппы в положение C^7 возможно осуществить через окисление метилового эфира АК диоксидом селена SeO_2 в присутствии $t\text{BuOOH}$. В результате реакции образуется эфир **38**, восстановление которого приводит к диолу **39**. При действии мягких окислителей, например MnO_2 , диол **39** селективно окисляется по вторичной гидроксильной группе, образуя гидроксикетон **40** (схема 1.14).

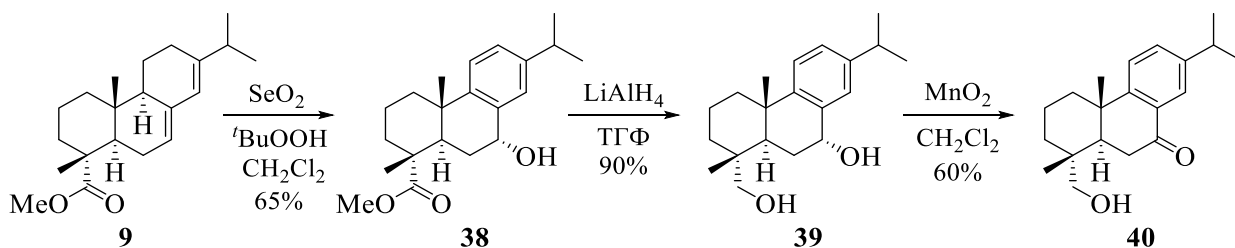


Схема 1.14

Практически все описанные соединения, содержащие дегидроабистановый фрагмент, обладают биологической активностью. Поэтому поиск методов синтеза новых производных на их основе является перспективным направлением в органическом синтезе для создания лекарственных препаратов, прежде всего антибиотиков широкого спектра действия и противоопухолевых субстанций, которые могут найти применение в химиотерапии раковых заболеваний [80]. В плане проявления антибактериальной активности лактон **29** и его производные рассматриваются как аналоги таксодиона **41** и сальвинолона **42**, обладающих повышенной активностью против метициллин-резистентных штаммов *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-резистентных штаммов *Enterococcus sp.* [81] (схема 1.15). Таксодион **41** также обладает высокой антибактериальной активностью против патогенных бактерий, таких как *Listeria monocytogenes*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* и *Enterobacter aerogenes* [82].

Кроме антибактериальной активности у таксодиона **41** и продукта его восстановления таксодона **43**, обнаружена высокая противоопухолевая активность

против карциномы Уокера-256 и карциномы носоглотки [83]. Родственный сальвинолону 6 α -гидроксисугиол **44**, содержащий в структуре две гидроксильные и одну кетогруппу, в исследованиях на различных линиях раковых клеток показал чрезвычайно высокие результаты [84]. ДАК **2** в исследованиях на раковых клетках различных органов (легких, груди, толстой кишки) в большинстве случаев показала относительно слабую активность по сравнению с этопозидом **45** (противораковый препарат, ингибирующий фермент топоизомеразу II) и цисплатином **46** (противораковый препарат интеркалирующего действия), используемых в качестве контроля. В экспериментах на клетках T-47D (рак груди) активность дегидроабиетиновой кислоты оказалась в одном ряду с активностью соединений **45** и **46** [79].

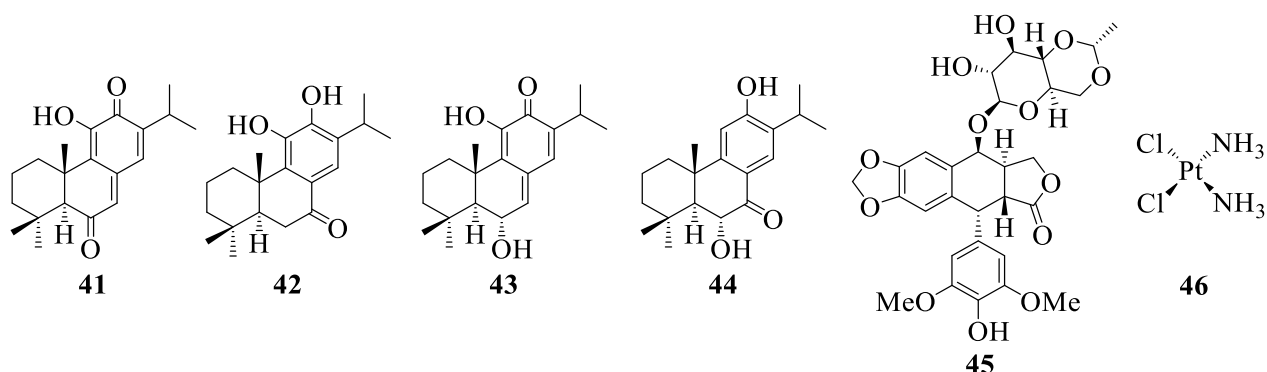


Схема 1.15

Таким образом, показано, что кислородсодержащие производные дегидроабиетанового ряда имеют огромные синтетические возможности. Большая селективность химических трансформаций дегидроабиетановых структур делает предпочтительным их выбор по сравнению с абиетиновыми для получения новых биологически активных веществ.

1.3 Общие подходы к синтезу азотсодержащих соединений, содержащих фрагмент дегидроабиетана

На сегодняшний день известна большая библиотека функциональных производных дегидроабиетана, содержащих в структуре атомы азота, свойства и биологическая активность которых не менее интересны, чем свойства

кислородсодержащих соединений. Способы введения атома азота в структуру дитерпена, как правило, многостадийны, но отличаются высокой селективностью, поэтому могут быть использованы для препаративного синтеза азотсодержащих производных.

Введение аминогруппы в структуру дегидроабистанового фрагмента может быть осуществлено в различные положения: C^4 , C^7 , C^{12} , C^{14} , C^{18} и даже C^{13} . В работе [85] описан метод синтеза простейшего амина **49** из хлорангидрида ДАК **47** через стадию образования промежуточного амида **48**, который при восстановлении приводит к первичному амину с группой NH_2 при C^{18} (схема 1.16). В этой же работе описан метод введения аминогруппы в положение C^4 через азид **50**, который при нагревании перегруппировывается в цианат **51**. Кислотный гидролиз соединения **51** приводит к амину **52**.

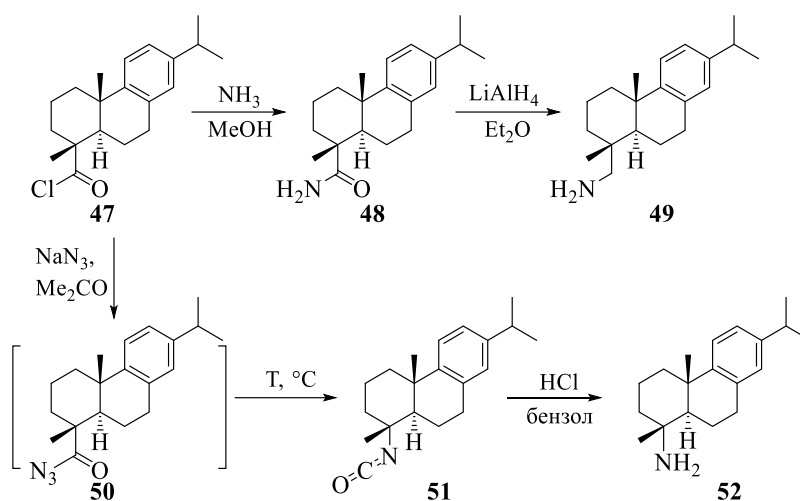
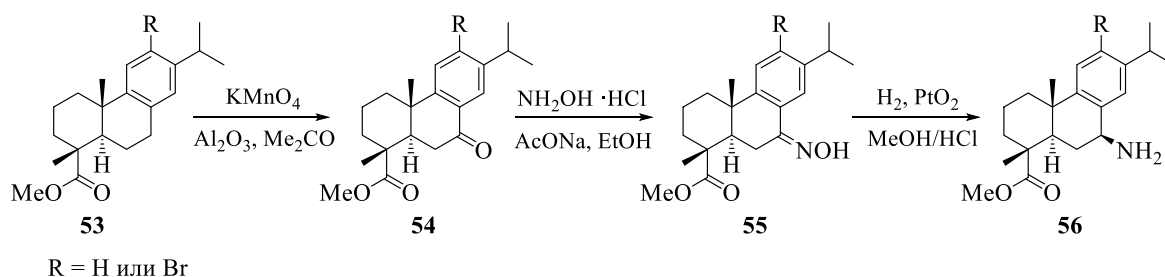


Схема 1.16

В работе [85] также продемонстрирован синтез аминов **56**, содержащих аминогруппу в положении C^7 . Для их получения эфиры **53** окисляли $KMnO_4$ в присутствии Al_2O_3 по методике [86]. Затем образующиеся кетоны **54** вовлекали в реакцию с NH_2OH , а полученный оксим **55** восстанавливали водородом на PtO_2 (схема 1.17).



R = H или Br

Схема 1.17

Обработкой соединений, содержащих дегидроабитановый фрагмент, азотной кислотой могут быть синтезированы как моно-, так и динитропроизводные по положениям C^{12} и C^{14} . При этом, если использовать дымящую HNO_3 с концентрацией выше 88% в смеси с Ac_2O , то образуется смесь моонитропроизводных по положениям C^{12} , C^{14} **57** и **58** в соотношении 3 : 2, как показано на примере нитрования метилового эфира ДАК **30** [87]. При использовании смеси $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ в качестве нитрующей смеси образуется динитропроизводное **59** с выходом 61% (схема 1.18) [88].

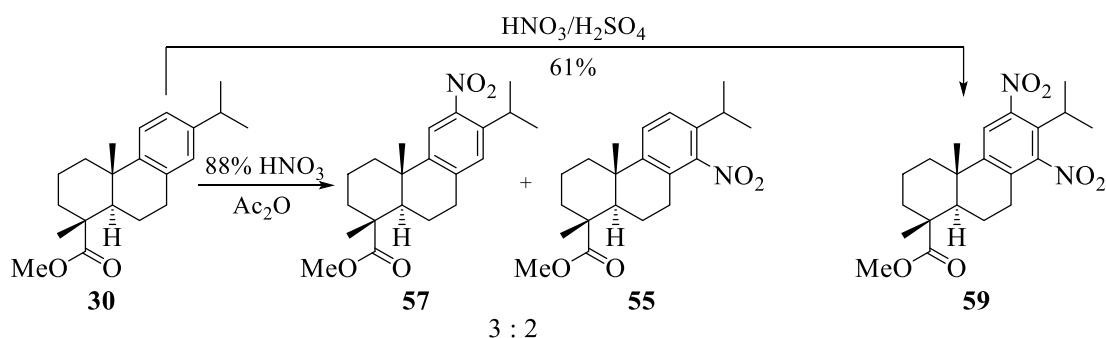


Схема 1.18

Амин **49** также может быть пронитрован смесью $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ до динитроамин **60** [89]. Последующее восстановление нитросоединения **60** в зависимости от восстановителя может проходить по группе $C^{12}\text{-NO}_2$ или по обеим из них. Так, восстановление гидразингидратом $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в присутствии метагидроксида железа $(\text{FeO})\text{OH}$ протекает мягко, исключительно по группе NO_2 при C^{12} до диамина **61**, тогда как в более жестких условиях, например при восстановлении водородом, образуется триамин **62** (схема 1.19).

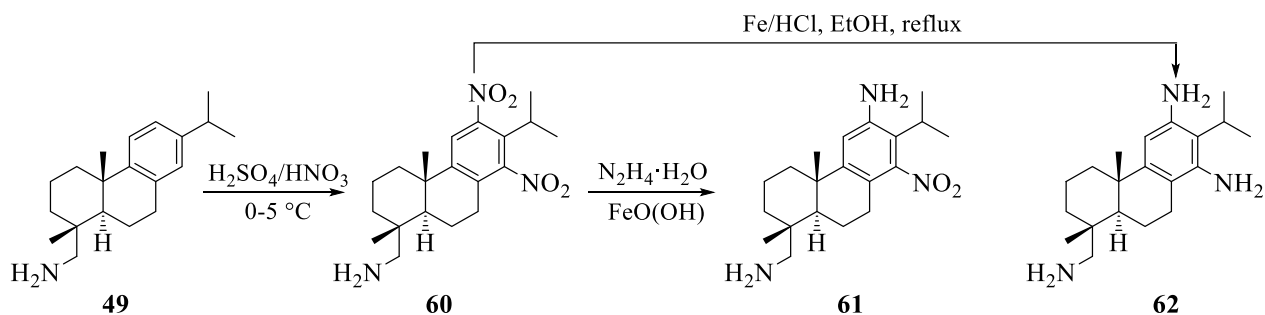


Схема 1.19

Различные пирокатехиновые производные диамина **63–65** (схема 1.20) исследованы на антиоксидантную и противоопухолевую активность. Уровень их антиоксидантной (антирадикальной) активности в тестах на DPPH (1,1-дифенил-2-пикрилгидразил), несмотря на наличие фрагмента пирокатехина, оказался низкий

(IC₅₀ 37–128 мг/л). Соединения **63–65** также показали низкую токсичность и умеренную противоопухолевую активность против клеток НерG2. Проявление противораковой активности связано со способностью данных соединений вызывать апоптоз раковых клеток [89].

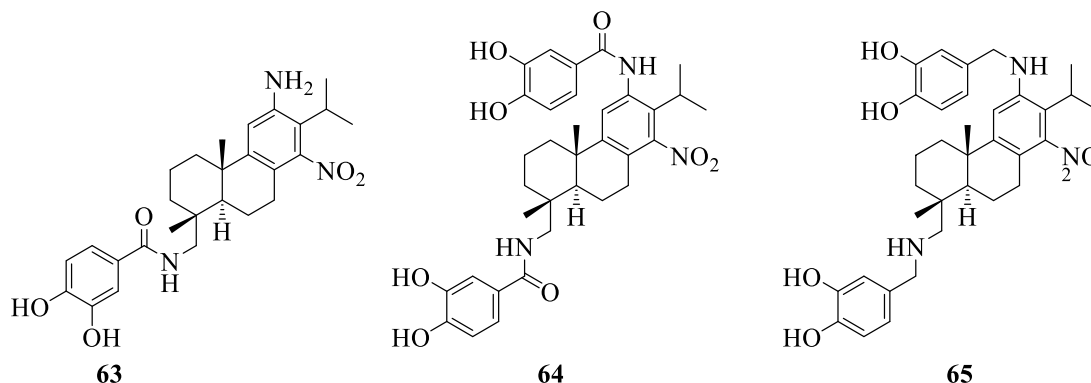


Схема 1.20

Введение аминогрупп в положения C¹² и C¹³ возможно провести также через нитросоединения с предварительным удалением изопропильной группы хлоридом алюминия. Особенностью этого метода является то, что AlCl₃ вызывает обращение конфигурации хирального центра C¹⁰ и приводит к *цис*-деизопропил-дегидроабиетиновым производным. Механизм данного обращения на сегодняшний день не известен. Подобная реакция на примере метилового эфира ДАК **30** для синтеза эфира **66** описана в работе [90]. Нитрование деизопропильного эфира **66** осуществляется мягким нитрующим реагентом, Cu(NO₃)₂, импрегнированным на монтмориллонитовой глине, но даже в этом случае введение нитрогруппы происходит неселективно. Основным является продукт нитрования по атому C¹² **67** (51%) (схема 1.21), с меньшими выходами образуются нитросоединения по атомам C¹³ (28%) и C¹⁴ (19%) (в схеме не показаны). Восстановление нитрогруппы эфира **67** осуществлено водородом на палладиевом катализаторе Pd/C до соответствующего амина **68**. Дальнейшее нитрование данного амина после предварительного введения защитной ацетильной группы привело к новому нитропроизводному **70**, а затем к *орто*-диамину **71** в аналогичных условиях, описанных для синтеза амина **68**.

Производные дегидроабиетиламина **49** обладают высоким потенциалом для синтеза соединений, обладающих антималярийной [91], противовоспалительной [92], антибактериальной [93], противовирусной [93] и противораковой [94–97] активностью.

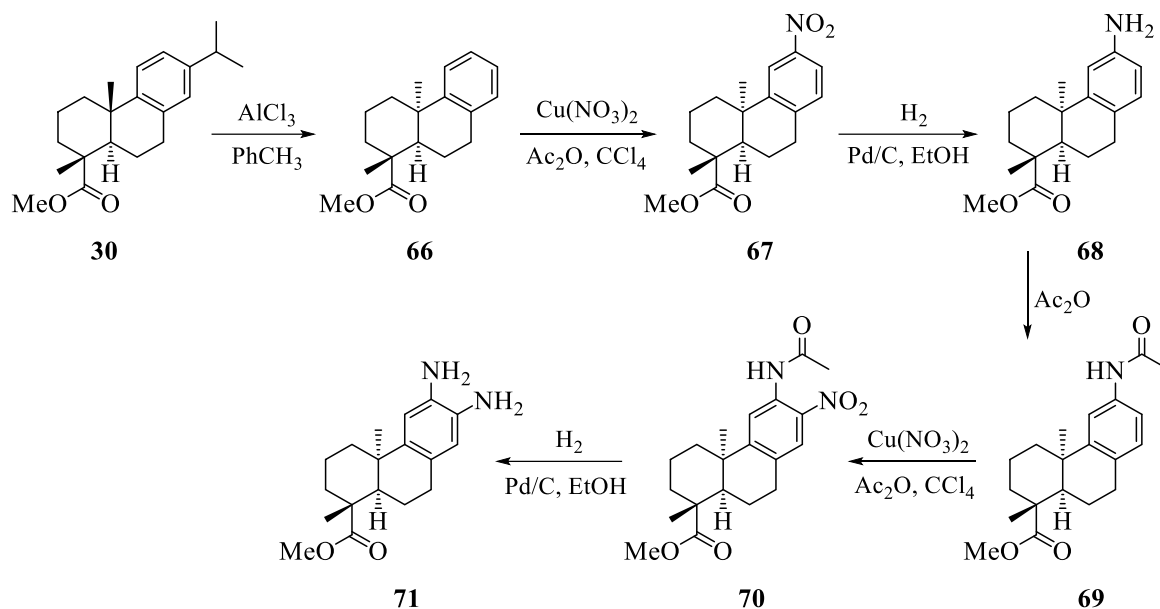
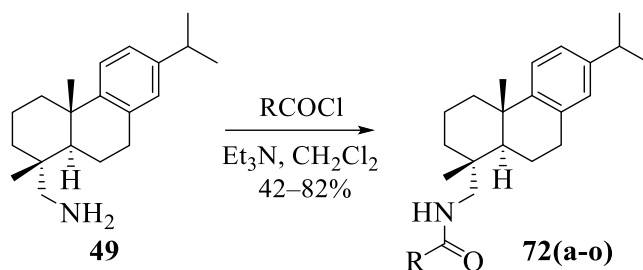


Схема 1.21

Изменение заместителей при атоме азота дегидроабетиламина **49** приводит в зависимости от наличия фармакофорных групп в них к появлению новых видов биологической активности, которые не проявлялись у исходного амина, или, наоборот, приводит к исчезновению имеющихся. Введение ацильных групп, например, вызывает резкий рост антиацетилхолинэстеразной активности, которая практически отсутствовала у амина **49**. Наиболее эффективным ингибитором ацетилхолинэстеразы, применяемым для лечения болезни Альцгеймера, на сегодняшний день является галантамин (степень ингибирования 97%). Активность большинства представленных в схеме 1.22 ацильных производных, оказалась соизмеримой с активностью галантамина. Соединения **72g**, **72h**, **72o** оказались более активны, чем галантамин (степень ингибирования 99%) [98].

Также на способность ингибировать фермент ацетилхолинэстеразу исследованы и фталимидные производные, содержащие в положении C^{12} ацетильную **74**, ацетатную **75** и гидроксильную **76** группы (их получение описано в работе [99]). Однако активность таких производных оказалась ниже по сравнению с галантамином (60–80%). Сам фталимид **73** показал при этом активность, лишь не много уступающую галантамину (96%) (схема 1.23) [98].



- | | | |
|--|------------------------------|----------------------------|
| a , R = Et | f , R = (4-OMe)-Ph | k , R = (3-Cl)-Ph |
| b , R = Ph | g , R = (4-Me)-Ph | l , R = (2-Cl)-Ph |
| c , R = (2,3-OH)-Ph | h , R = (4-пентил)-Ph | m , R = 4-пиридинил |
| d , R = (4-OH)-Ph | i , R = 1-нафтил | n , R = 3-пиридинил |
| e , R = (4-NO ₂)-Ph | j , R = (4-Cl)-Ph | o , R = 2-пиридинил |

Схема 1.22

Некоторые из представленных в схемах 1.22 и 1.23 соединений были исследованы на цитотоксичность в отношении раковых клеток FaDu (карцинома гипоталамуса), A2780 (рак яичника), HT29 (рак толстого кишечника), MCF7 (рак груди), SW1736 (рак щитовидной железы), NIH 3T3 (доброкачественные фибробласты мыши), но их активность в среднем в 3–5 раз уступала активности дегидроабиетилamina **49**. По уровню антипролиферативной активности производные амина **49** не показали значимых результатов [100].

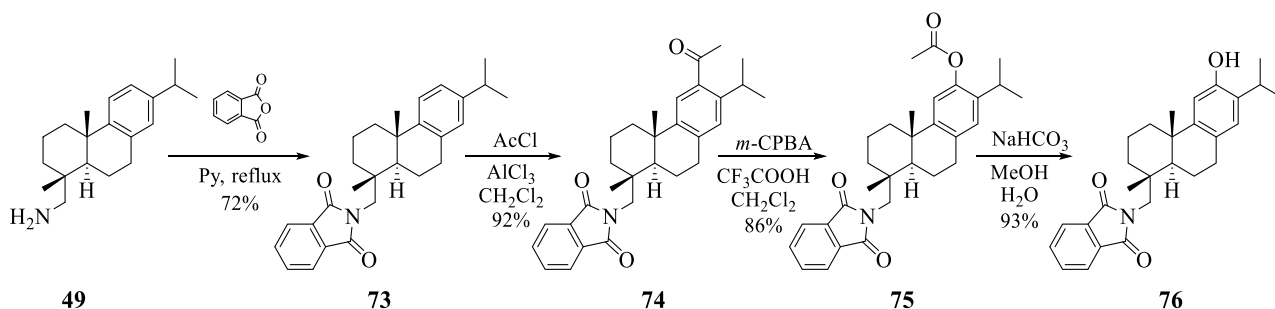


Схема 1.23

Уникальные химические свойства дегидроабиетановых производных на примере ацетилированного амина **77**, содержащего кетогруппу в положении C⁷, были продемонстрированы совсем недавно в работе [101]. Дж. Ли и Ч. Лиу показали возможность расширения кольца В оксима **78**, полученного из соединения **77** стандартными методами, до лактама **79** путем перегруппировки Бекмана. Восстановление лактама **79** LiAlH₄ привело к образованию циклического амина **80**. В этой же работе впервые описан процесс раскрытия цикла В амида **77** персульфатом калия K₂S₂O₈ при кипячении в растворе 40% H₂SO₄ до дикарбоновой кислоты **81**, выход которой составил 59%. Также обнаружено, что при бромировании соединения

77 бромом в уксусной кислоте происходит стереоселективное образование бромокетона **82** (схема 1.24). Все соединения были исследованы на противоопухолевую активность против раковых клеток HepG2 и L02, однако они не продемонстрировали значимой активности: уровень выживаемости раковых клеток лежал в диапазоне 70–80% по сравнению с контролем (ДМСО).

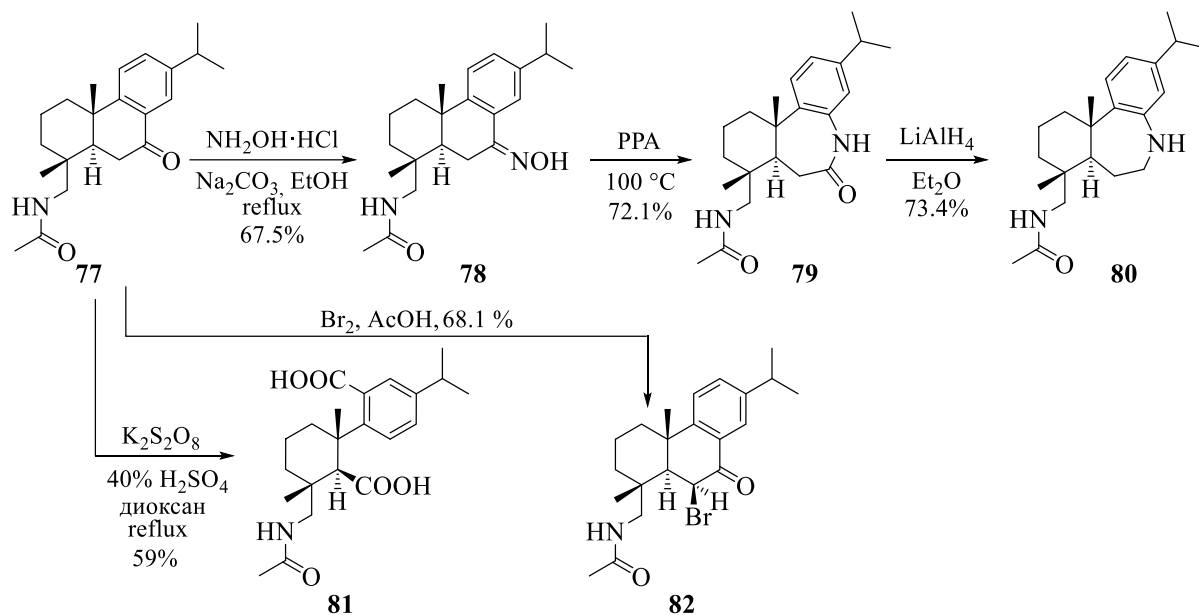


Схема 1.24

В работах [102, 103] показано, что кетопроизводные дегидроабьетана могут быть использованы для синтеза 1*H*-дibenzo[*a,c*]карбазолов **85**, являющихся потенциальными противомикробными агентами. Их синтез осуществлен кипячением кетона **31** с фенилгидразином в EtOH в присутствии HCl . Реакция сопровождается замыканием *орто*-углеродного атома фенилгидразина и атома C^6 дитерпенового фрагмента, а также отщеплением NH_2 -группы. Образующийся с выходом 61% амин **83** далее алкилирован 1,2-дibромэтаном, а полученный бромид **84** вовлечен в реакцию с различными аминами. В схеме 1.25 не показан весь набор использованных аминов, а только те, которые показали высокую противомикробную активность. Для изучения антибактериальной активности использованы следующие объекты: грамположительные бактерии (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens*) и грибки (*Aspergillus niger*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*). В качестве контроля для обнаружения антибактериальной активности применен амикацин (аминогликозидный антибиотик третьего поколения), МИК которого составляет 0.9 мг/мл. Соединение **85с** оказалось наиболее активно против *B. subtilis*, при этом его

активность не уступала амикацину (МИК 0.9 мг/мл). Это же соединение показало высокую активность против *S. aureus* (МИК 1.9 мг/мл). Все амины продемонстрировали умеренную активность против грамотрицательных бактерий. Выяснено, что только соединение **85b** обладает высокой противогрибковой активностью (МИК для всех грибов 7.8 мг/мл) в сравнении с кетоконазолом (МИК 7.8 мг/мл для *A. niger*, *C. albicans*; 3.9 мг/мл для *C. tropicalis*).

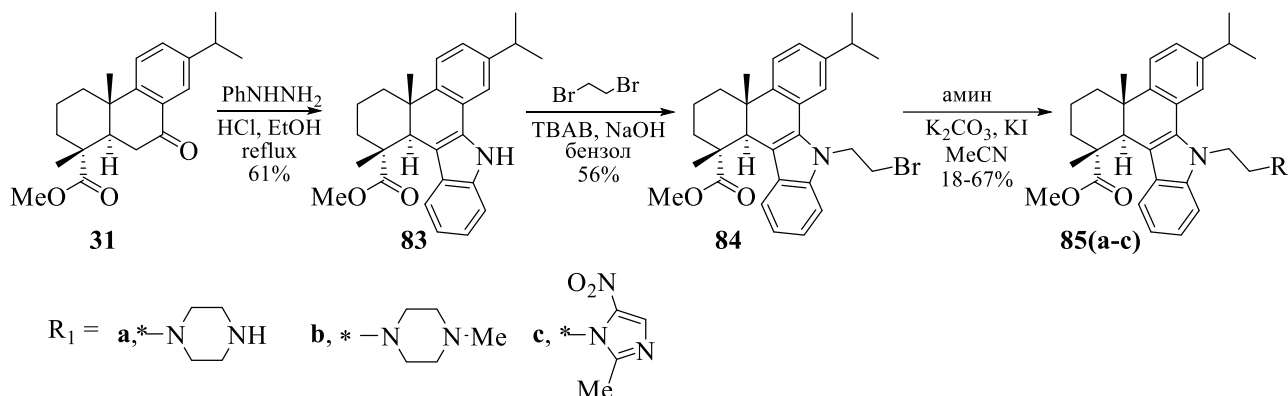


Схема 1.25

Некоторые алкил- и арилоксимы дегидроабиетанового ряда также изучены на предмет проявления ими различной биологической активности. В работе [104] описаны *O*-замещенные оксимы по положению C¹² **88**, у которых обнаружена активность против различных штаммов *S. aureus*, сравнивая с активностью ванкомицина и тетрациклина (схема 1.26). При замене ароматического заместителя R' на любой алкильный антибактериальная активность исчезает практически полностью.

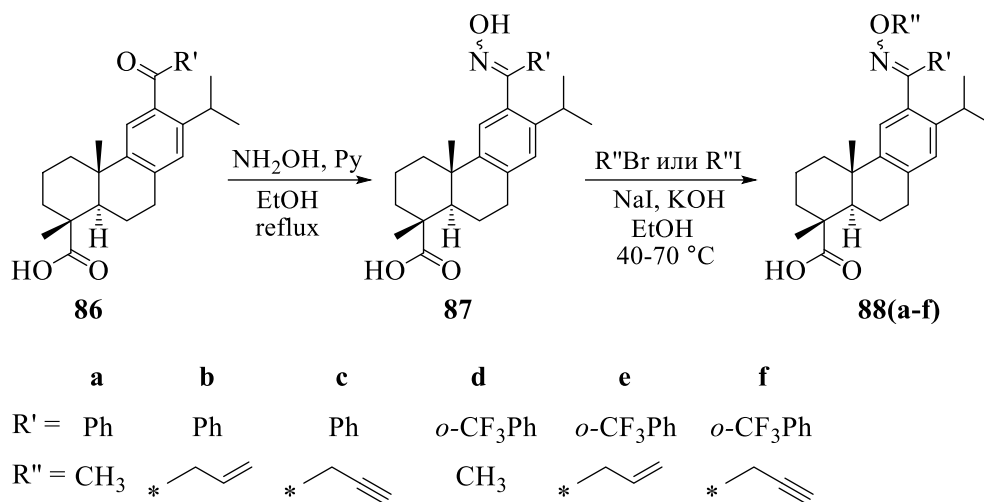


Схема 1.26

Некоторые оксимы оказались активны против роста раковых клеток поджелудочной железы, например соединения **89–91** (схема 1.27). При замене

протонов NOH в их структуре на алифатический или ароматический фрагмент эта активность исчезает [105].

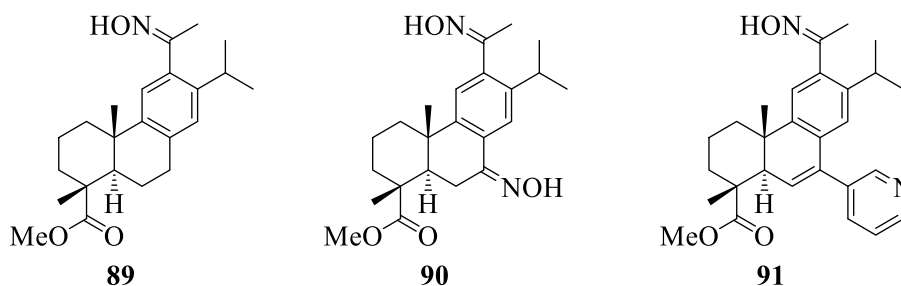


Схема 1.27

Таким образом, рассмотрены методы синтеза некоторых азотсодержащих соединений со структурой дегидроабиестана, которые перспективны для создания лекарственных средств на их основе, прежде всего обладающих противораковой, антимикробной и противовирусной активностью.

1.4 Серосодержащие соединения дегидроабиестанового ряда

На сегодняшний день не менее перспективным направлением в разработке лекарственных веществ являются исследования полусинтетических производных смоляных кислот абиестанового типа, содержащих в своем составе атомы серы. За последние десятилетия исследователями активно проводилось изучение их фармакологической активности, включающей в себя противоязвенную, антибактериальную и противоопухолевую.

Не многие из известных биологически активных производных абиестанового ряда нашли практическое применение. На текущий момент только натриевая соль 12-сульфодегидроабиестиновой кислоты **92**, известная под торговым названием «*Ecabet*», применяется для лечения язвенной болезни желудка. Данная кислота обладает высокой активностью против *Helicobacter pylori* и вызывает ее практически полную эрадикацию [106–110].

Единственным известным методом синтеза 12-сульфодегидроабиестиновой кислоты **92** является реакция ДАК **2** с олеумом. Выход сульфоновой кислоты при этом достигает 91%. Последующая нейтрализация кислоты **92** NaOH приводит к

пентагидрату натриевой соли 12-сульфогидроабетиновой кислоты **93** (схема 1.28) [111].

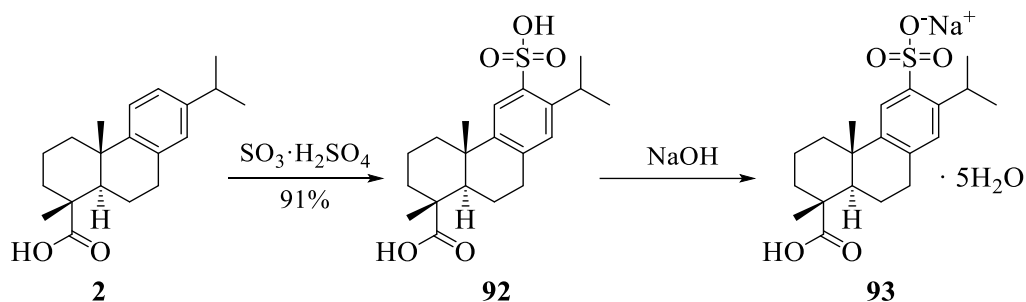


Схема 1.28

В поисках соединений, обладающих противоязвенной активностью, получена серия amino-, карбамоил- и сульфопроизводных ДАК. Исследована их антисекреторная и антипепсиногенная активности. Сама ДАК **2** в исследованиях не показала ни того, ни другого вида активности. Амиды ДАК, например **94–96** обладают только антисекреторной активностью, но не влияют на уменьшение концентрации пепсина в желудочном соке. Введение в структуру амидов **94–96** сульфогруппы приводит практически к полному исчезновению антисекреторной активности у соединений **97–99**. 12-Сульфонамидные производные ДАК, также как и сама ДАК, не обладают противоязвенной активностью, за исключением гликозидного производного **100**, показавшего умеренную антипепсиногенную активность (схема 1.29) [112].

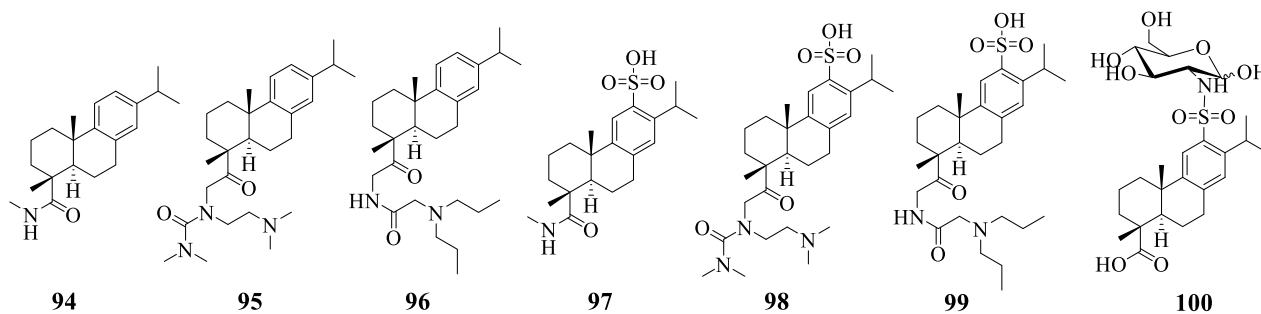
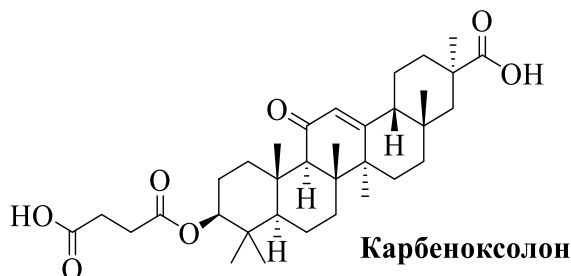


Схема 1.29

Поиск противоязвенных препаратов на основе ДАК осуществлялся для замены существующего препарата, тритерпеноида карбенексолона, который уменьшает скорость эксфолиации мукоцитов, увеличивает образование муцина, повышающего вязкость слизи, и гидрокарбонатов, нейтрализующих желудочный сок. Побочным эффектом карбенексолона является его способность выполнять функции альдостерона в организме, избыток которого вызывает гипокалиемию,

метаболический алкалоз, задержку ионов Na^+ , что проявляется артериальной гипертензией, судорогами и сердечной аритмией [113]. У натриевой, кальциевой, магниевой и алюминиевой солей сульфоновой кислоты **92** активность альдостерона обнаружена не была, кроме того, эти соединения показали более высокую противоязвенную активность по сравнению с карбеноксолоном [112].



Амидопроизводные кислоты **92** оказались перспективны для создания препаратов, ингибирующих матриксную металлопротеиназу, фермент, отвечающий за разрушение белков внеклеточного матрикса, способный инициировать или, напротив, подавлять метастазирование раковых опухолей [114]. В этом отношении амидопроизводные рассматриваются в качестве аналогов приномастата **104**, препарата, широко применяемого для химеотерапии начальных стадий немелкоклеточного рака [115]. Синтез амидопроизводных на основе фенилаланина описан в работе [116]. В качестве аминного компонента применены различные амиды D- и L-фенилаланина, которые по реакции с дихлоридом **101**, в зависимости от соотношения реагентов, образовывали амиды **102** или диамины **103** (схема 1.30). Исследования ингибирующей активности матриксных протеиназ данными соединениями показали, что амиды, содержащие фрагмент L-фенилаланина, оказались в 2–3 раза активнее. По сравнению с контролем, CGS-27023A **105**, тем не менее, ингибирующая активность соединений **102** и **103** оказалась недостаточной [116]. Изучение цитотоксичности данных веществ на клетках различных раковых линий, по сравнению с доксорубицином (противоопухолевый антибиотик антрациклинового ряда, интеркалирующего действия) показало, что соединения умеренно токсичны, при этом токсичность амидов L-ряда выше [116].

Еще одним перспективным классом соединений, содержащих фрагмент дегидроабьетана, являются ацилтиомочевины **108**, получаемые из хлорангидрида ДАК **106** через стадию образования ацилтиоцианата **107** (схема 1.31). В работе [117] проведено изучение противоопухолевой активности подобных соединений на

клетках SMMC7721 (гепатокарцинома человека) и A549 (карцинома легких). Среди исследуемых веществ, наиболее активными оказались те, у которых $R' = H$. Наибольшей активностью обладало тригидроксиметильное производное **109**, ингибирующее рост клеток SMMC7721 на 61.72%, A549 на 82.89%, при концентрации активного вещества 10 ммоль/л в течение 48 ч. Предложен механизм действия ацилмочевин на раковые клетки, заключающийся в понижении экспрессии антиапоптотического белка Bcl-2 [118], и, как следствие, падении потенциала митохондриальной мембраны и активации каспазы-3 [119], что приводит к образованию апоптотических телец и, наконец, к апоптозу [117, 120].

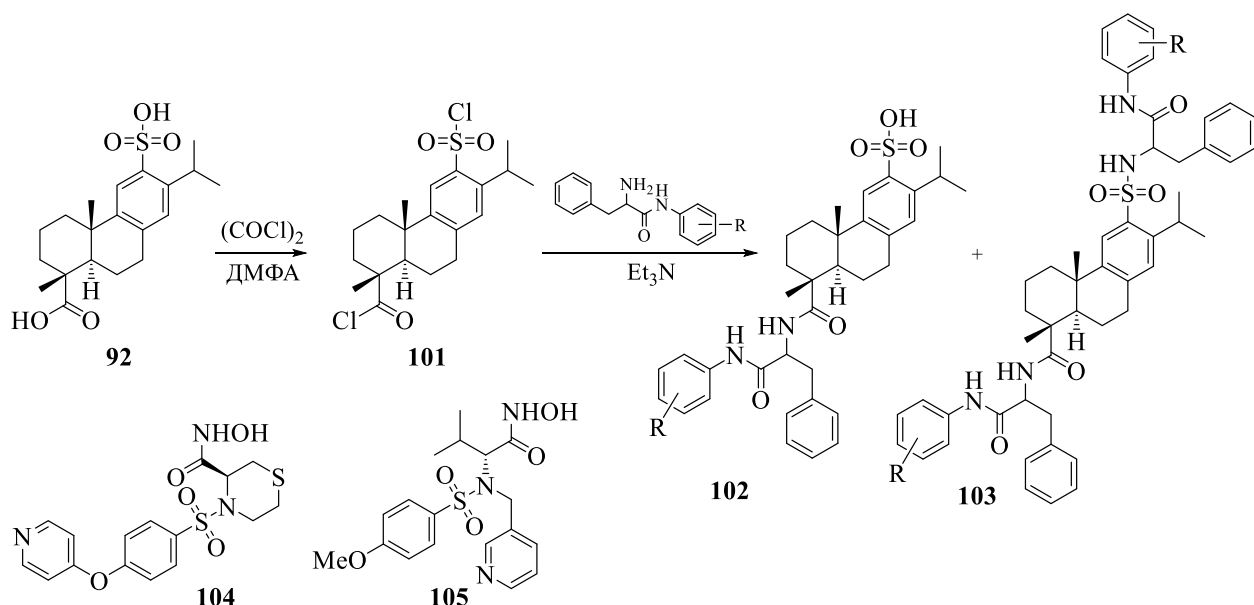


Схема 1.30

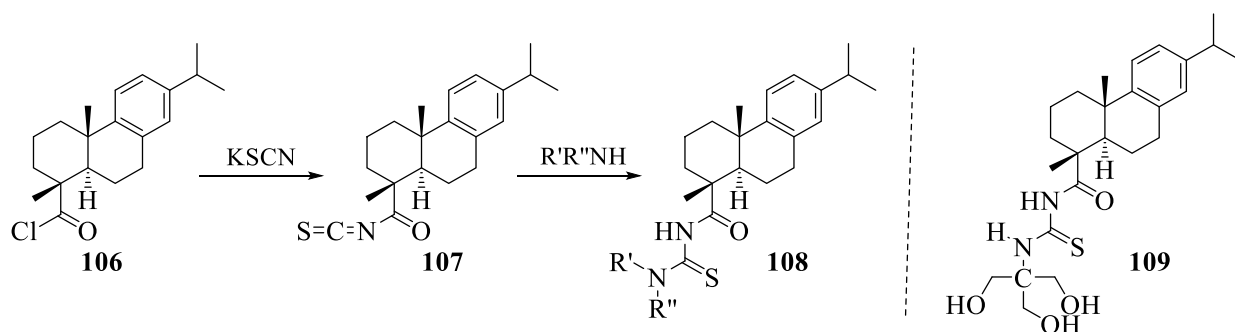


Схема 1.31

Аналогичные производные тиомочевины **112**, содержащие кетогруппу в положении C^7 дегидроабиетанового фрагмента и арилфосфонатный заместитель, связанный с остатком мочевины, описаны в работе [121] (схема 1.32). Для них и для их гидросиламинных производных **113** исследована противоопухолевая активность против раковых клеток NCI-H460 (быстро развивающийся рак легких), A549, HepG2,

SK-OV-3 (рак яичника). В качестве положительного контроля использован 5-фторурацил (5-FU). Исследования показали, что большинство соединений **112** и **113** продемонстрировало большую активность по сравнению с 5-FU в отношении клеток NCI-H460, A549. Оксимы **113**, в которых Ar = *o*-, *p*-MePh; *o*-, *m*-, *p*-FPh оказались активнее против клеток HepG2 и SK-OV-3, чем 5-FU и большая часть аналогичных кетопроизводных **112**.

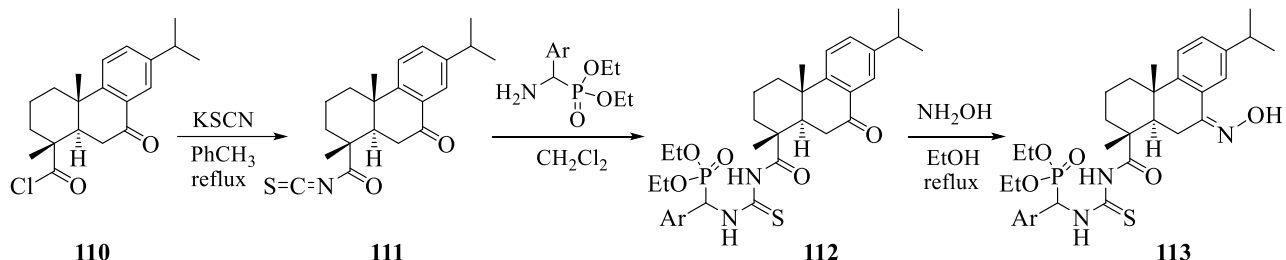


Схема 1.32

Дифосфонатные производные ДАК, в которых фосфорсодержащая часть отделена от терпеновой фрагментом ароматического диамина, также оказались активны против указанных клеточных линий рака (схема 1.33). При этом активность фторсодержащего *орто*-диамина **116** в 4–12 раз превышает активность 5-FU. Дополнительно, дифосфонаты **115** исследованы на активность против клеток BEL7404 (гепатокарцинома) и HCT116 (рак толстой кишки). В данных экспериментах большая часть соединений также показала активность, превышающую активность 5-FU. Интересно, что активность ДАК против клеток BEL7404 слегка превышает таковую для 5-FU – в остальных случаях активность отсутствовала [122].

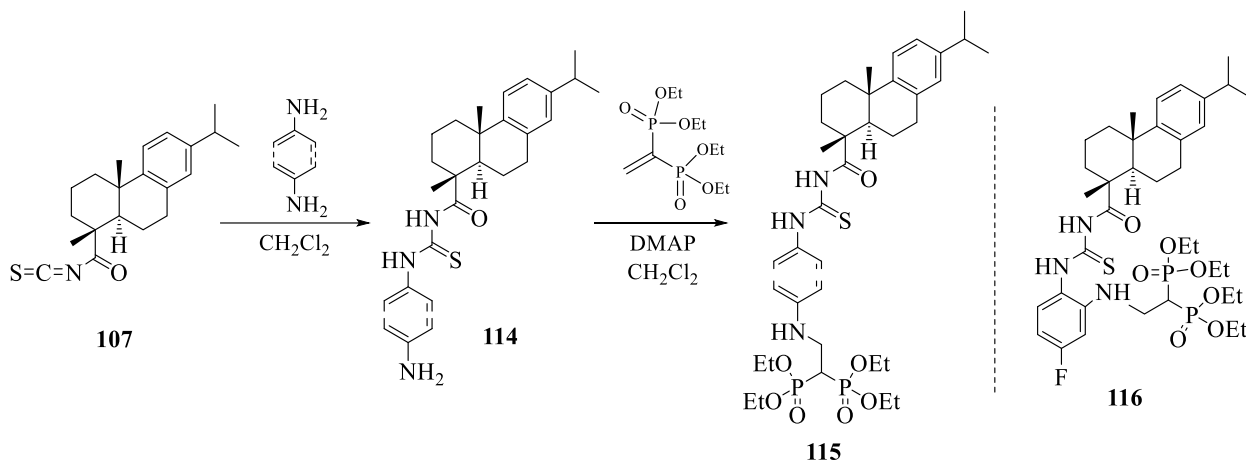


Схема 1.33

Вовлечение хлорангидрида ДАК **106** в реакцию с тиосемикарбазидом приводит к тиадиазолу **117**, перспективному субстрату для синтеза соединений с противоопухолевой активностью. В работе [123] осуществлен синтез тиадиазоловых производных с фрагментом никотиновой кислоты **118** и **119** (схема 1.34), которые исследованы на цитотоксичность и противоопухолевую активность в отношении клеточных линий HepG2, A549, MCF7, HeLa, A431. Сам тиадиазол **117** оказался активен только против клеток A549, тогда как амид **118** показал высокую активность против всех клеточных линий, за исключением A549. Диамид **119** неэффективен для борьбы с раковыми клетками и продемонстрировал умеренную активность только против MCF7. Ни одно из трех веществ не проявило активность против клеток HepG2. При определении цитотоксичности соединений для A431 обнаружено, что амид **116** более токсичен, чем цисплатин и оксалиплатин. Аналогичные исследования на линиях HeLa позволяют поставить амид **118** по уровню токсичности между цисплатином и оксалиплатином. Во всех экспериментах токсичность соединений **118** и **119** оказалась выше токсичности тиадиазола **117**.

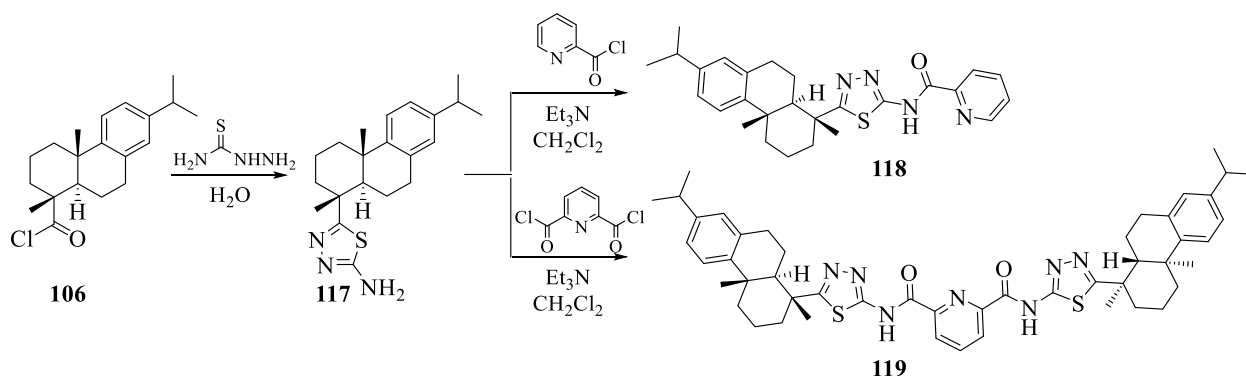


Схема 1.34

Авторами работы [124] на основе тиадиазола **117** по реакции его с алкильными производными тиофен-2-альдегида, бензойного альдегида, а также с тиенил и бензоилхлоридами получены альдимины **120**, **121** и амиды **122**, **123** (схема 1.35).

Проведен скрининг их антибактериальной активности *in vitro* и *in vivo* против фитопатогенных грибов: *Sclerotinia sclerotiorum*, *Botrytis cinerea*, *Fusarium oxysporum* и *Magnaporthe oryzae*, при котором установлено, что большая часть испытанных соединений обладает выраженной противогрибковой активностью против *F. oxysporum* и не активна в отношении других грибов. При этом более активными оказались амидные производные с фрагментом тиофена **122**, из которых амид **122e**, содержащий нитрогруппу в структуре тиофенового фрагмента,

продемонстрировал слегка большую активность (IC_{50} 0.612 мг/л), по сравнению с карбендазимом (IC_{50} 0.649 мг/л) (бензимидазольный фунгицид широкого спектра действия). Предложен механизм антибактериального действия, заключающийся в блокаде ферментов, отвечающих за синтез эргостерола. Анализ содержания последнего в образцах грибов по сравнению с контролем уменьшился на 37% при внесении минимальной ингибирующей концентрации амида **122e** [124].

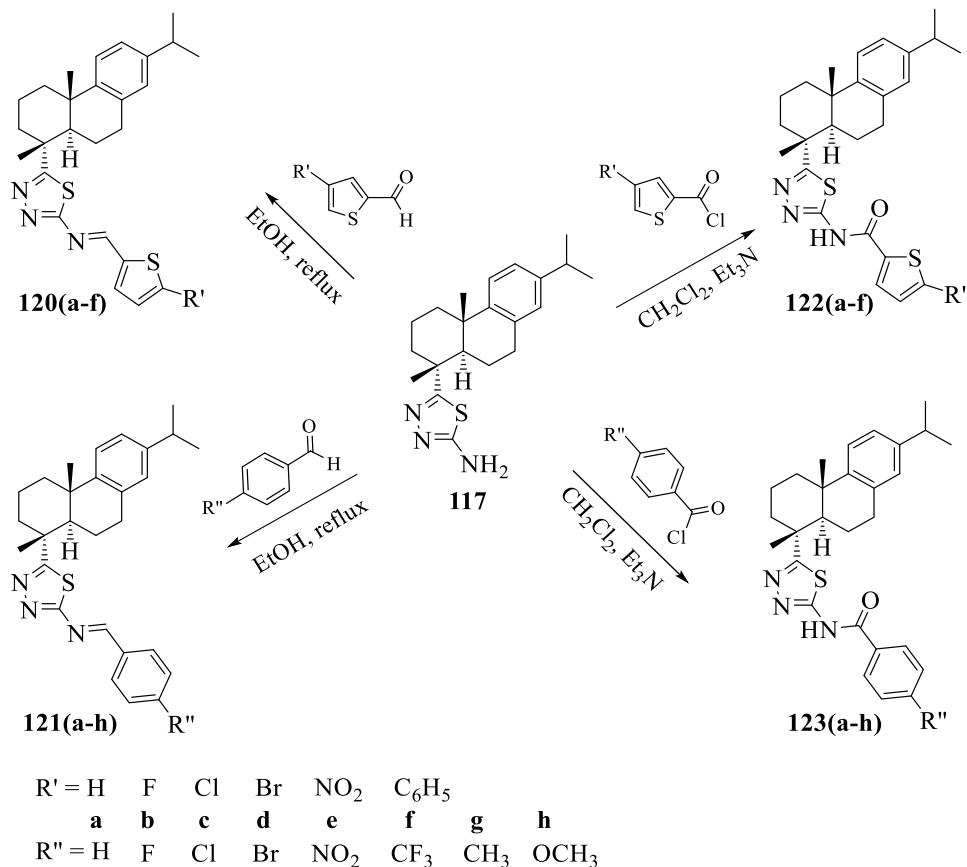


Схема 1.35

В работе [125] представлен двухстадийный синтез большой серии пиримидиновых производных **125**, в которых гетероциклический фармакофорный фрагмент отделен от остатка ДАК этановым мостиком. Их получение осуществлено кипячением ДАК **2** с 1,2-дибромэтаном и последующим замещением атома брома в эфире **124** пиримидин-2-тиолом (схема 1.36). Для эфиров **125** обнаружена высокая противоопухолевая активность против раковых клеток линий HerG2, MCF7, HCT116 и A549, во многих случаях превышающая активность 5-FU. Наиболее активным оказался эфир **125b**, показавший в два раза лучший результат, чем 5-FU во всех испытаниях. Кроме этого, у соединения **125b** дополнительно обнаружена способность индуцировать апоптоз раковых клеток MCF7.

Соединения, в которых атом серы был бы непосредственно связан со структурой дитерпеноида, на сегодняшний день практически неизвестны. Имеются сведения о получении сульфоновой кислоты по положению C^{12} , описанной ранее, сульфанильных и сульфопроизводных по C^{18} . В работе [126] описано введение сульфгидрильной группы (SH) в положение C^{18} в четыре стадии, исходя из этилового эфира ДАК **126** (схема 1.37). На первом этапе эфир **126** восстановлен до спирта **127**, который затем по реакции с I_2 превращен в иодид **128**. Взаимодействие иодида с AcSK при кипячении привело к тиацетату **129**, который при восстановлении образовал тиол **130**.

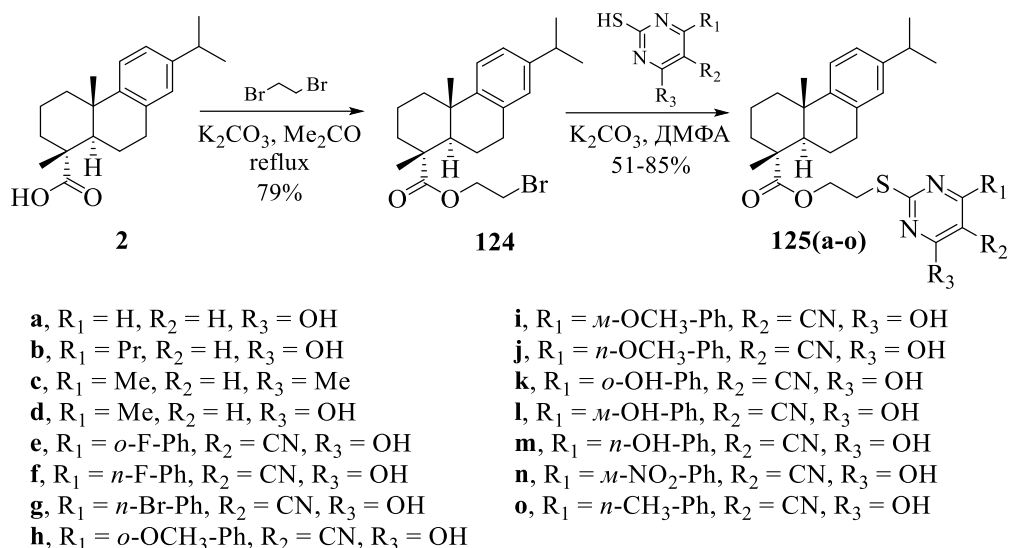


Схема 1.36

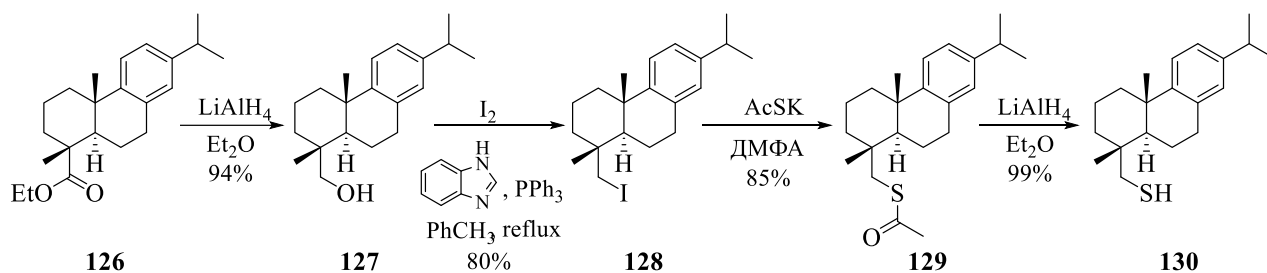


Схема 1.37

Таким образом, показано, что дегидроабистановые производные, содержащие в составе атомы серы, перспективны для создания препаратов, обладающих антибактериальной, противоязвенной, противогрибковой, противораковой, противовирусной и другими видами активностей.

1.5 Сульфонамидные производные дегидроабиетанового ряда

Сульфонамиды представляют собой важную группу органических соединений, интерес к которым проявляется как со стороны органического синтеза, так и медицинской химии. Введение сульфонамидной группы обуславливает появление новых фармакологических свойств молекул и перспективно для получения лекарственных средств [127, 128]. Среди широкого спектра биологической активности сульфонамидных соединений стоит отметить антибактериальную [129], противогрибковую [130], антиоксидантную [131], противовоспалительную [132], антидиабетическую [133] и противоопухолевую [134].

Способы введения серосодержащих функциональных групп в структуру дегидроабиетана на сегодняшний день плохо изучены. В работе [126] показан синтез тиола **130** и продемонстрированы некоторые его синтетические возможности. Так, взаимодействием тиола **130** с диоксидом хлора ClO_2 в AcOH получен дисульфид **131**, при действии на который тем же окислителем в водном растворе пиридина, образуется сульфоновая кислота **132** с выходом 99%. Окисление дисульфида водным раствором ClO_2 в дихлорметане в присутствии 10 мол.% $\text{VO}(\text{acac})_2$ привело к сульфохлориду **133** также практически с количественным выходом. По реакции 18-сульфохлорида **133** с различными алкил-, арил- и гетариламинами осуществлен синтез различных сульфонамидов **134(a-i)** (схема 1.38).

Синтетические возможности дегидроабиетановых структур для получения серосодержащих соединений по положению C^7 исследованы недостаточно. Описан одностадийный метод введения атома серы в структуру дегидроабиетана, исходя из редко встречающегося в природе дитерпеноида карнозола **135**, который содержит в структуре лактонный цикл и две гидроксильные группы в ароматическом кольце. Раскрытие лактонного цикла тиофенолом приводит к серосодержащему производному карнозиновой кислоты **136** с выходом 80.6% (схема 1.39). Данный сульфид при испытании его противораковой активности показал в 20 раз большую активность в отношении клеток HepG2, чем 6-меркаптопурин, используемый в качестве контроля. Активность сульфида **136** против клеток A549 также превышала активность 6-меркаптопурина, но это различие оказалось несущественным [135].

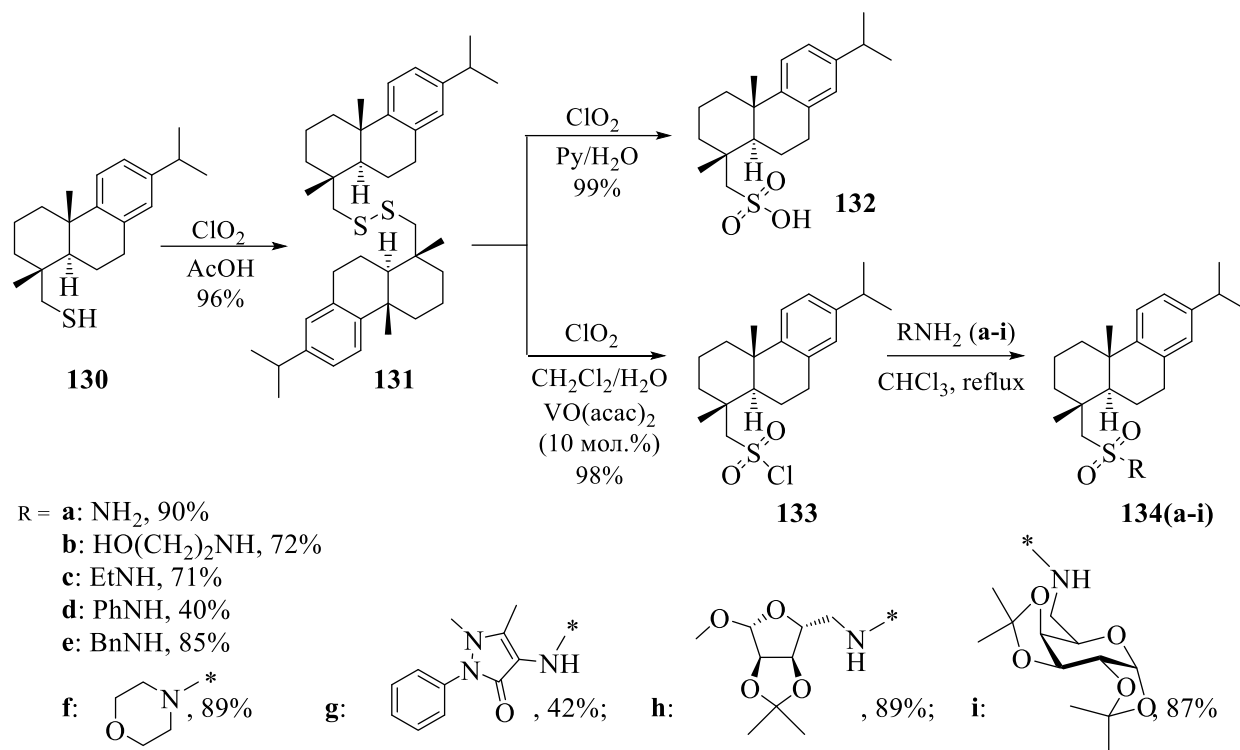


Схема 1.38

Сульфиды, производные карнозиновой кислоты, также обладают активностью против раковых клеток поджелудочной железы и способны ингибировать действие фермента фарнезилпирофосфатсинтазы, участвующего в мевалонатном пути синтеза холестерина. Однако ингибирование этого фермента, как оказалось, приводит к разрастанию остеоцитов из-за блокады сигнальных G-белков, отвечающих за функционирование остеокластов (многоядерные клетки, удаляющие костную ткань посредством ее деминерализации) [136].

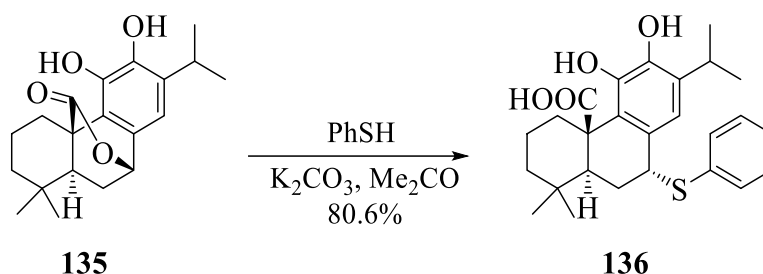


Схема 1.39

В литературе имеются сведения о функционализации гидразонов **137** для получения арилсульфонилгидразонов **138** (схема 1.40) [137]. Исследование антибактериальных свойств сульфонилгидразонов **138** на штаммах *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* показало, что ни одно из веществ по уровню ингибирования роста бактерий не превышало активность хлорамфеникола. Наиболее

активное из серии соединение **138d** в большей степени ингибирует рост *S. aureus* и *B. subtilis*, но его активность в 1.5 раза ниже, чем у хлорамфеникола [137].

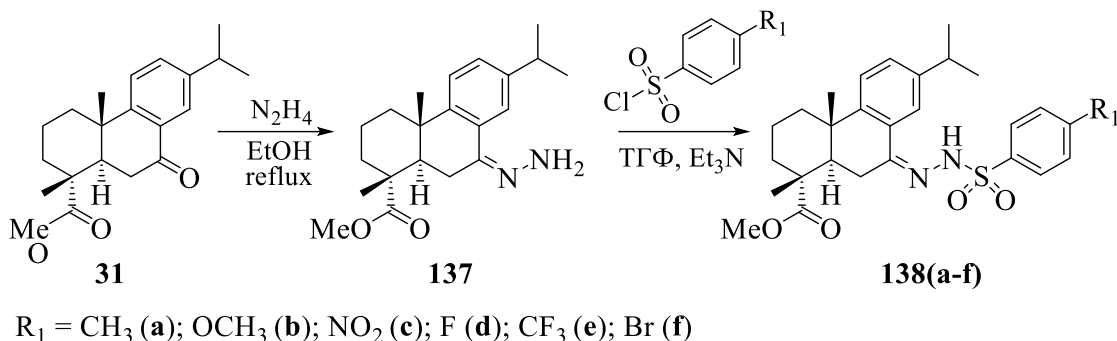


Схема 1.40

Описан синтез C^7 -алкилоксимов-12-бромдегидроабетиновой кислоты **139**, содержащих сульфонамидный фрагмент в структуре радикала, связанного с атомом кислорода альдоксимной группы (схема 1.41) [138]. Исследование активности против различных штаммов *S. aureus* показало, что практически все сульфонамиды, представленные в работе [138] (35 соединений), обладают активностью, сравнимой с активностью ванкомицина. В схеме 1.41 представлена выборка радикалов, присутствие которых в структуре сульфонамида **140** благоприятствовало проявлению антибактериальной активности.

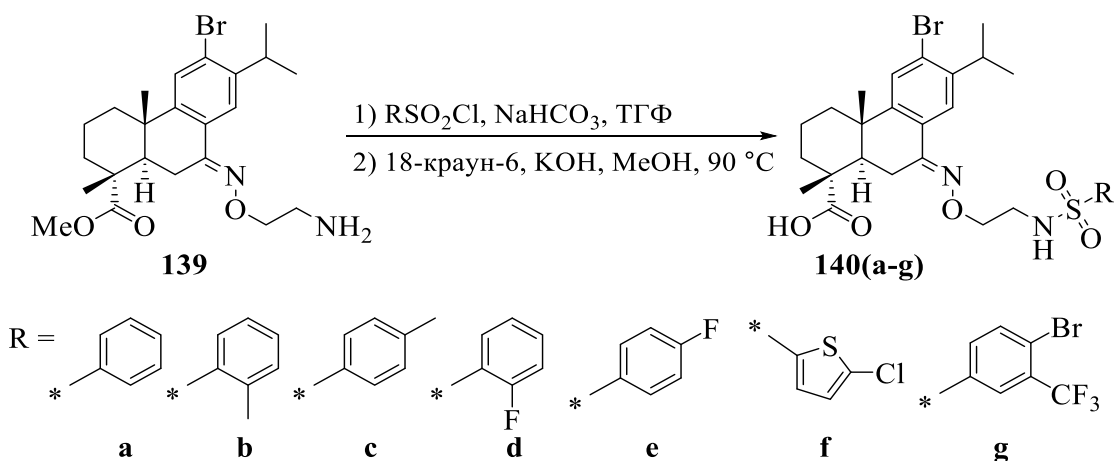


Схема 1.41

Из амина **49** были получены ароматические производные, арильный фрагмент в которых связан с дегидроабетиановой структурой сульфонамидным линкером в положении C^{18} (схема 1.42). Синтезированные производные исследованы на способность подавлять развитие раковых клеток MDA-MB-231, MA11, MCF7, Nek293, HepG2. Ни одно из веществ не показало активность против клеток MCF7, Nek293, HepG2. Сульфонамид **141j**, содержащий фрагмент пентафторбензола,

продemonстрировал высокую активность против клеток MDA-MB-231 ($EC_{50} < 9 \mu M$). Менее активным в отношении тех же клеток оказалось соединение **141c** ($EC_{50} < 35 \mu M$), у которого дополнительно обнаружена слабая активность против клеток MA11 ($EC_{50} < 45 \mu M$). Установлено, что сульфонамиды **141j** и **141c** активно ингибируют пролиферацию раковых клеток груди посредством остановки фазы G0/G1 и в дальнейшем вызывают их апоптоз посредством активации протеолитических ферментов каспазы-3 и каспазы-9 [139].

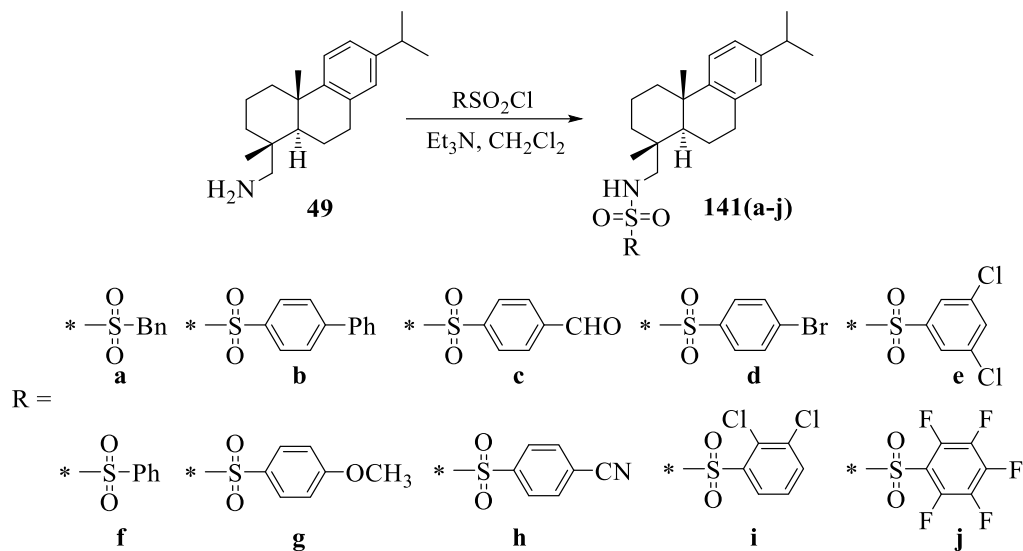


Схема 1.42

Таким образом, несмотря на слабую степень изученности сульфопроизводных дегидроабитанового ряда, продемонстрирован их высокий потенциал для получения субстанций, обладающих антибактериальной, противораковой и другими видами активностей.

1.6 Производные смоляных кислот с аминокислотными фрагментами

Природные L-аминокислоты все чаще используются в органическом синтезе для получения биологически активных веществ. Перспективность их применения связана со способностью встраиваться в метаболические пути живых организмов [140]. Данная возможность позволяет создавать на их основе новые лекарственные препараты с антибактериальной и противогрибковой активностями. В настоящее время активно изучаются свойства синтезируемых аминокислотных и пептидных

производных дегидроабиетановой кислоты против *Leishmania donovani*, *Trypanosoma cruzi*, а также *Staphylococcus aureus*.

Введение аминокислотных фрагментов в структуру дегидроабиетиновой кислоты приводит к повышению антимикробной активности терпеноидов, так как их присутствие облегчает распознавание молекулы рецепторами клеточной стенки бактерий, а фрагмент дитерпеноида в дальнейшем оказывает токсический эффект. При этом, если большинство производных дегидроабиетанового ряда не активно в отношении грамотрицательных бактерий, то содержащие фрагменты аминокислот одинаково активны как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных. Кроме того, известно, что аминокислотные производные дегидроабиетанового ряда обладают противовирусной, антипротозойной и антигельминтной активностями [141–143].

В исследовательских работах описаны синтезы амидных производных смоляных кислот, главным образом, содержащих фрагменты неполярных аминокислот, таких как лейцин, валин, метионин и некоторых других. Синтез амидных производных АК 1 и ДАК 2 с фрагментами метиловых эфиров L-аминокислот и D-фенилаланина (схема 1.43) подробно описан в работе [144].

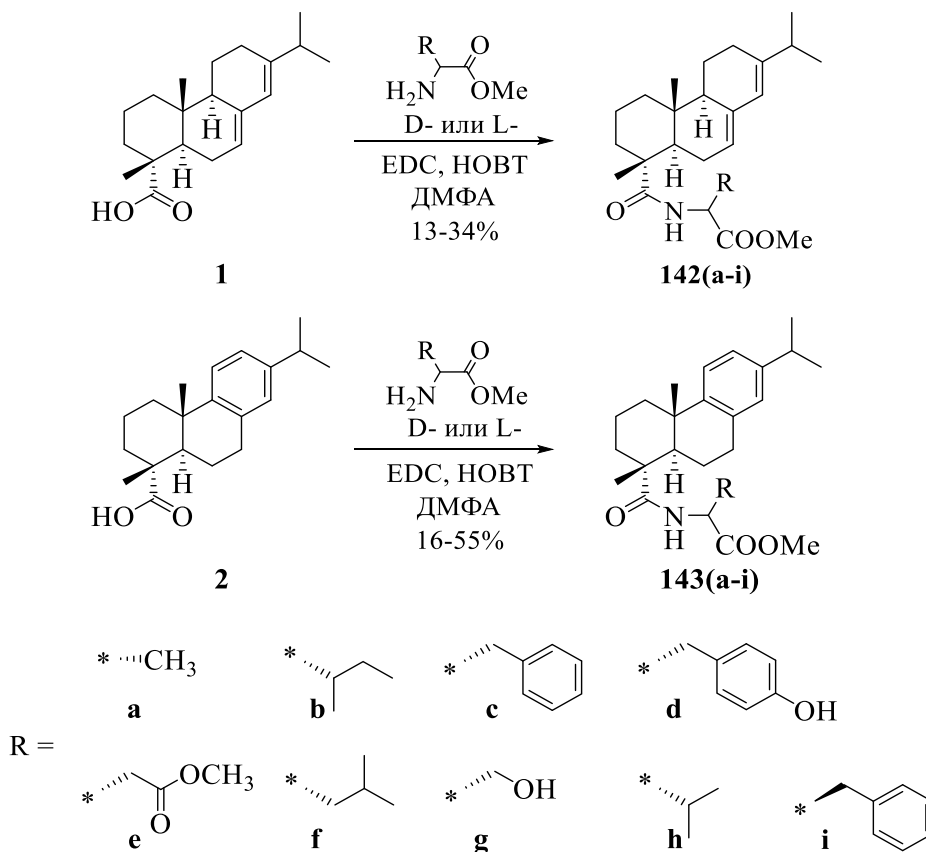


Схема 1.43

Авторами данной работы [144] установлено что практически все амиды **142** обладают большей противораковой активностью против опухолевых клеток HL60, A549, AZ521, SK-BR-3 по сравнению с АК **1**, их IC_{50} 3.6–37.3 μ M (для АК **1**: IC_{50} 37.5 μ M для SK-BR-3, для остальных клеток $IC_{50} > 100 \mu$ M). Из всех производных АК наибольшей активностью против HL60 обладают амиды с фрагментами ароматических аминокислот: D-фенилаланина **142i** (IC_{50} 3.6 μ M), L-фенилаланина **142c** (IC_{50} 5.9 μ M) и L-тирозина **142d** (IC_{50} 6.6 μ M). Для сравнения приведена концентрация полумаксимального ингибирования цисплатина IC_{50} 4.2 μ M.

Амиды **143** оказались более активны против большинства раковых клеток по сравнению с абиеиновыми **142**, но, тем не менее, минимальные значения IC_{50} также наблюдались только для клеток HL60 (IC_{50} 2.3–12.2 μ M). Наибольшая активность зафиксирована для производного L-тирозина **143d** (IC_{50} 2.3 μ M), метилового эфира L-аспарагиновой кислоты **143e** (IC_{50} 3.8 μ M), L-аланина **143a** и D-фенилаланина **143i** (IC_{50} 4.2 μ M). Активность амида **143d** оказалась выше активности цисплатина против всех исследованных клеточных линий [144].

При изучении амидов **142g** и **143g** (с фрагментом L- и D-серина) выявлено наличие у них умеренной антибактериальной активности против *S. aureus* и *S. epidermitis* [145].

Известно о синтезе серии дипептидных производных **146**, полученных по реакции хлорангидрида ДАК **106** с аминами **145**, содержащими фрагмент фенилаланина. Для защиты группы NH_2 аминокислоты от ацилирования и получения соединений **144** применен фталевый ангидрид, который легко удаляется гидразингидратом (схема 1.44). Амиды **146** исследованы на противоопухолевую активность против раковых клеток линий NCI-H460, HepG2, SK-OV-3, BEL7404, HeLa, HCT116. Оказалось, что противораковая активность данных соединений в большинстве случаев мало уступает контрольному препарату (5-FU). Все соединения **146(a-s)** более активны, чем 5-FU при ингибировании клеток NCI-H460, при чем в некоторых случаях, например для соединений **146(b,d,e,s)**, эта активность более чем в два раза выше. Амид **146b** также показал высокую активность против клеток HeLa, превышающую активность 5-FU в шестнадцать раз [146].

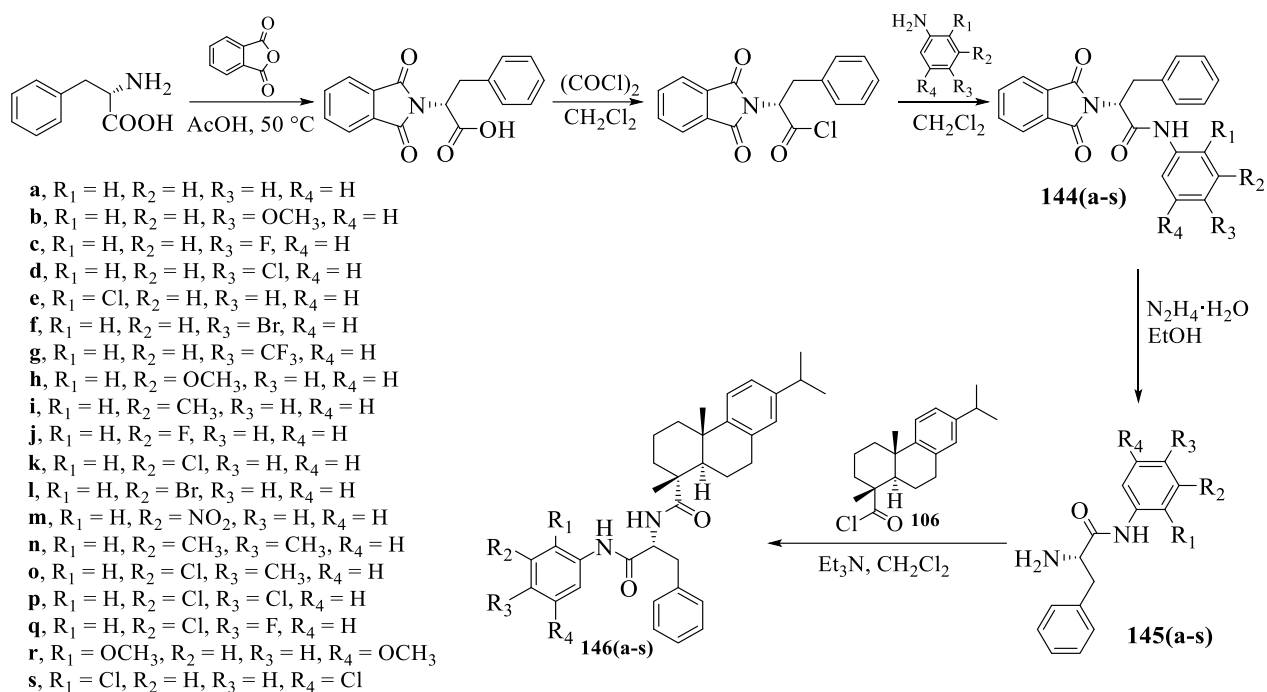


Схема 1.44

Другие амидные производные с фрагментом L- и D-фенилаланина, содержащие кето- или альдоксимную группу при C⁷ (схема 1.45), получены теми же авторами аналогичным образом с использованием фталевого ангидрида по пути, описанному в схеме 1.44 [147]. При изучении противораковой активности диастереомеров **147** на клетках HeLa, NCI-H460, MGC803, HL7702 обнаружено, что кетоны, содержащие фрагмент L-фенилаланина в большинстве случаев активнее, чем те, в состав которых входит остаток D-аминокислоты. Среди оксимов только соединения L-**148(a,c,h)** оказались более активны, чем их D-изомеры. Наибольшая активность соединений D- и L-**147, 148** проявляется против клеток HeLa и MGC803 – в большинстве случаев их активность больше, чем у 5-FU в 1.5–2 раза. Стоит отметить, что ДАК **2** также оказалась более активна, чем 5-FU на клетках HeLa [147].

Некоторые амидные производные ДАК **2**, содержащие фрагмент аминокислоты или ее метилового эфира, описаны детально в работе [148]. Амиды **150, 152** синтезированы адаптированным методом Штеглиха по реакции ДАК **2** с метиловыми эфирами как природных L-аминокислот (радикалы **a, c–e**, схема 1.46), так и синтетических, принадлежащих в большинстве случаев D-ряду (**f–k**) (**b** – синтетическая L-ряда). На примере амида **152a** с фрагментом метилглицината показано введение кетогруппы в положение C⁷ ранее описанным способом с использованием CrO₃ в AcOH в качестве окислителя. Кроме того, применение

этилового эфира дипептида из двух фрагментов глицина в качестве аминного компонента по его реакции с ДАК позволило получить амид **150**, щелочной гидролиз которого привел к соединению **151**.

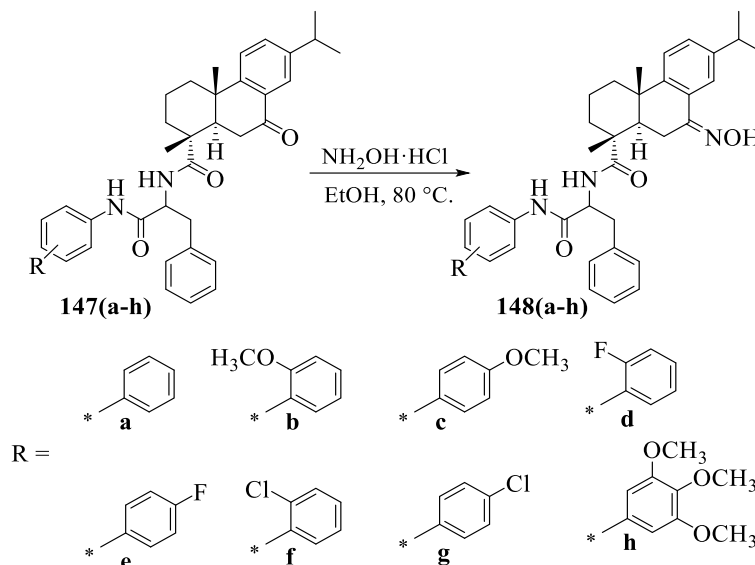


Схема 1.45

Исследована антибактериальная активность описанных в схеме 1.46 соединений против различных штаммов *S. aureus* и *E. coli*. Все амиды **152**, **153** оказались малоактивны против *S. aureus*, но соединения **153e** и **153h** проявили высокую активность против *E. coli* (IC_{50} 7.4 и 8.7 μM) в сравнении с пенициллином G (IC_{50} 9.6 μM) [148].

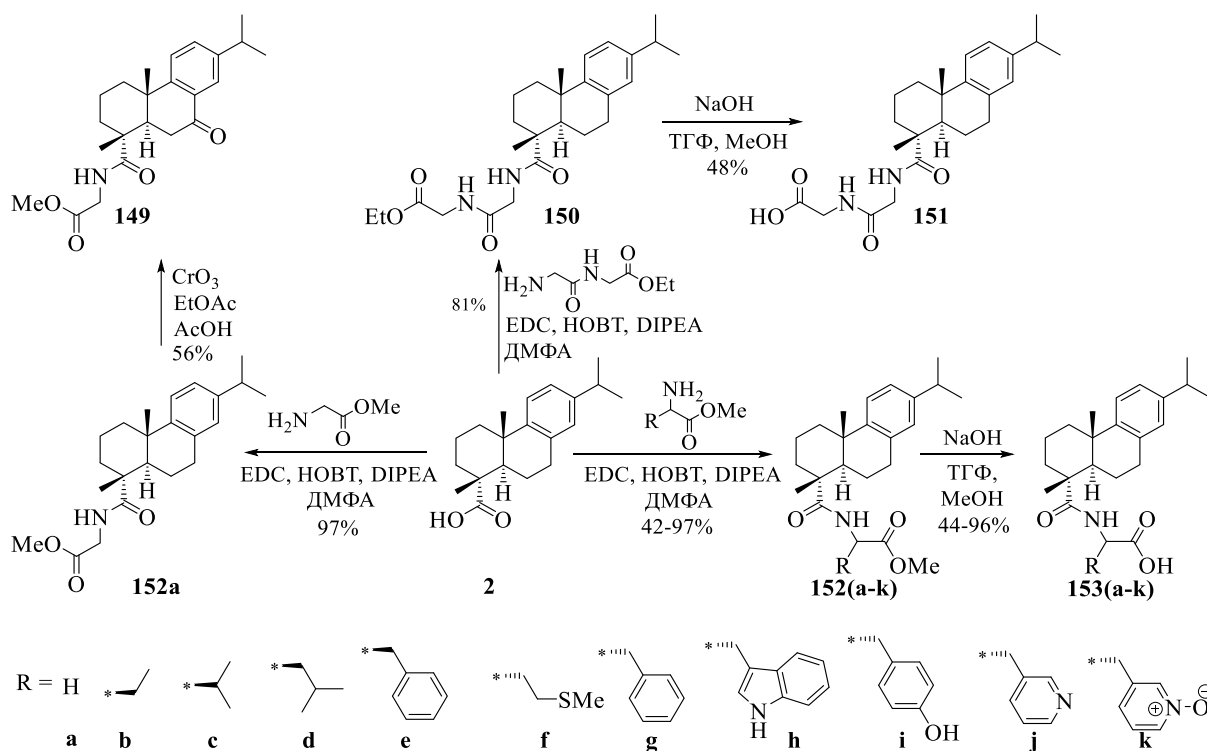


Схема 1.46

В целом химия конъюгатов дитерпеновых смоляных кислот с аминокислотами на сегодняшний день слабо изучена. Перспективность дальнейшего изучения данного направления вызвана тем, что среди немногочисленных примеров соединений, содержащих фрагмент аминокислоты, значительная часть соединений показала высокую антибактериальную, противогрибковую или противоопухолевую активность. Возможность усиления биологической активности за счет введения в структуру молекулы дополнительных фармакофорных групп, в том числе содержащих атомы серы, также требует дальнейшего изучения.

1.7 Абиетаны: биологическая активность, перспективы применения

Химии дитерпеновых соединений посвящено множество обзоров [149–162], которые демонстрируют высокую значимость этих соединений для растений и некоторых животных, однако большая часть описанных на сегодняшний день соединений остается недоступной для человека ввиду низкого содержания в природных объектах. Всего обнаружено несколько сотен представителей дитерпеноидов абиетанового типа, большая часть которых по-прежнему остается не исследованной. В данном разделе приведены основные сведения о биологической активности и потенциальных сферах применения в медицине наиболее распространенных природных производных трициклического углеводорода абиетана **154** (схема 1.47).

В природе большинство производных абиетанового типа представлены ароматическими соединениями (дегидроабиетанами) с различной степенью окисленности колец **B** и **C**. Дегидроабиетаны демонстрируют широкий спектр биологической активности и интересны с точки зрения разработки современных лекарств на их основе, обладающих антибактериальной, антилейшманической, антиплазмодической, противогрибковой, противоопухолевой, цитотоксической, противовирусной, противоязвенной, кардиоваскулярной, антиоксидантной и противовоспалительной активностями [39].

Из-за широкого разнообразия биологических свойств интерес к абиетановым структурам не угасает со стороны научного сообщества последние десятилетия. Большинство абиетанов является высокорекреационными соединениями, особенно в биологических системах, при чем исходная структура и ее метаболиты могут обладать противоположной активностью. Большинство метаболических путей абиетанов на сегодняшний день не исследованы, но известно, что в природе биосинтез абиетанового скелета происходит из геранилгеранилдифосфата [163].

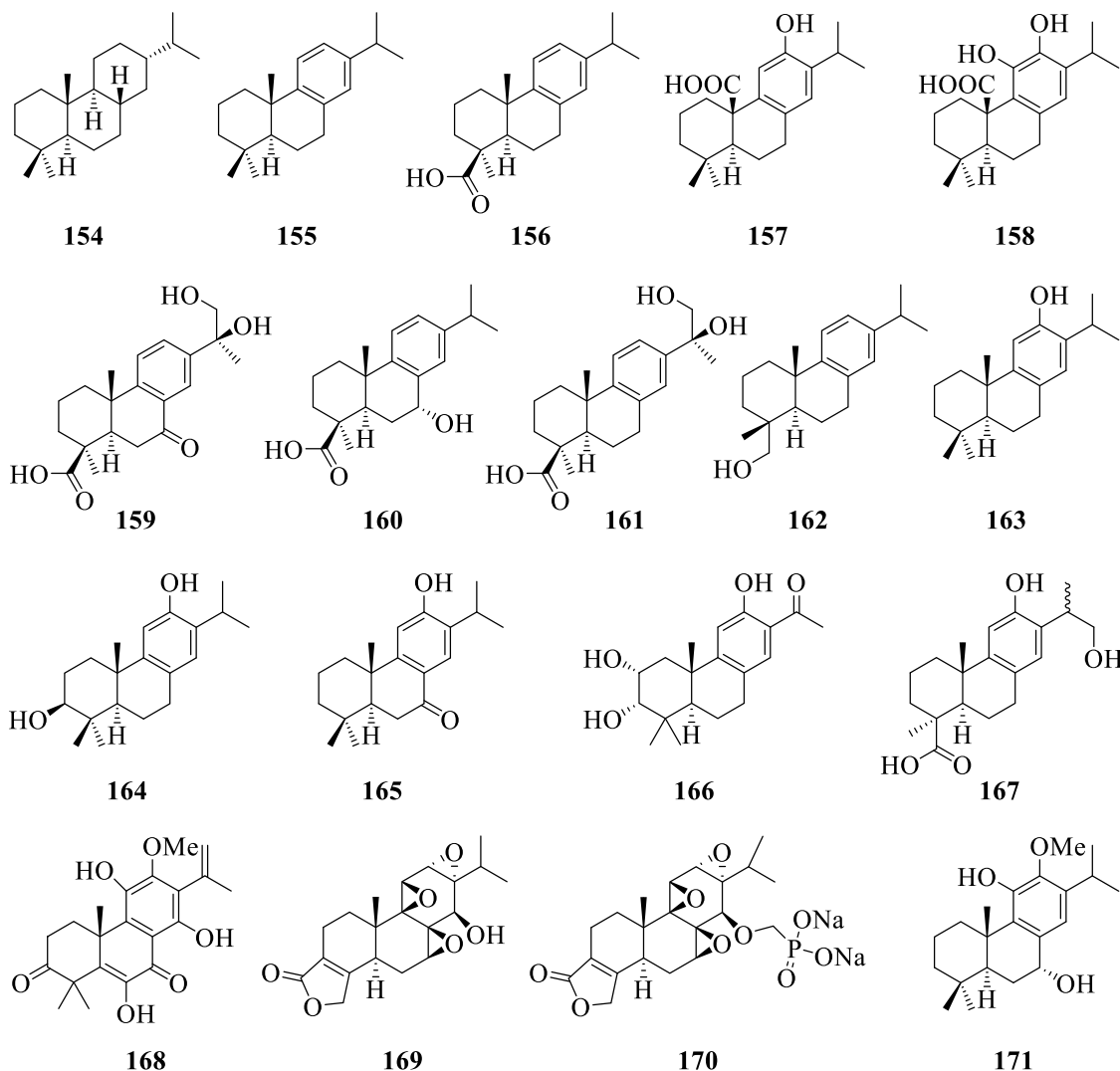


Схема 1.47

Сам абиетан **154** в природе не встречается, но вот дегидроабиетан, или абиетатриен **155**, был впервые обнаружен в *Podocarpus ferrugineus* и *Thujaopsis dolabrata* [164]. ДАК, являющаяся одним из простейших окисленных производных дегидроабиетана, помимо противоязвенной и антимикробной активности, также демонстрирует умеренный противоопухолевый эффект. Антимикробный эффект ДАК проявляется против метициллинрезистентных штаммов *S. aureus*, а также

против грамположительных бактерий, таких как *Salmonella sp.*, *B. subtilis* и *E. coli* [165]. Также ДАК оказалась высокоэффективной при ингибировании вируса Эпштейна-Барра, может использоваться для лечения болезней, вызванных ожирением [166].

Другими ароматическими кислотами абитанового типа являются каллитрисовая **156**, писиферовая **157** и карнозиновая **158** кислоты. Каллитрисовая кислота имеет родственное с ДАК строение, за исключением того, что карбоксильная группа в ней имеет аксиальное расположение, а не экваториальное как в ДАК. Сама кислота **156** и ее производные джиадифеновая D **159**, 7 α -гидроксикаллитрисовая, ангуастановая F **160** и маджусановая B **161** кислоты показали высокую активность против вируса Коксаки [167, 168]. Писиферовая кислота **157** проявляет противогрибковую активность против *Piricularia oryzae*, активна против грамположительных бактерий *S. aureus*, *B. subtilis*, а также некоторых грамотрицательных. Кислота ингибирует синтез ДНК в опухолевых клетках HeLa, вызывает апоптоз раковых клеток HL60 [169]. Карнозиновая кислота **158** обладает выраженной антиоксидантной активностью за счет наличия фрагмента пирокатехина в структуре молекулы, ингибирует HIV-1-протеазу (IC₉₀ 0.08 мкг/мл) [170] и репликацию респираторно-синцитиального вируса человека (HRSV) [171]. Данная кислота также способствует синтезу фактора роста нервов в клетках глиобластомы человека T98G, что делает ее потенциальным соединением для лечения болезни Альцгеймера [172].

Дегидроабитинол **162**, известный под названием помиферин А, также встречается в природе и впервые был выделен из листьев *Juniperus brevifolia*. Данный спирт показал значимую антипролиферативную активность против раковых клеточных линий HeLa, A549, MCF7, а также антибактериальную активность против *B. cereus* [173].

Ферругинол **163**, простейший фенольный дитерпеноид абитанового типа, является одним из лидеров по обнаруженным у него биологическим активностям. Так, данный фенол проявляет антимикробную, акарицидную, кардиоваскулярную, антиоксидантную, антилейшманическую и нематоцидную активности, показывает умеренный гастропротекторный эффект, ускоряет заживление язв благодаря способности увеличивать концентрацию желудочных простагландинов,

уберегающих мукозу от разрушения [174]. Ферругинол также индуцирует апоптоз раковых клеток предстательной железы [175], цитотоксичен для опухолевых клеток поджелудочной железы [176], лейкоцитов K562 и HL60 [177]. Обнаружена активность против коронавируса SARS-CoV, которая проявляется за счет блокирования SARS-CoV протеазы, играющей ключевую роль в процессинге вирусных полипротеинов и контроле активности репликазного комплекса [178, 179].

Производные ферругинола хинокиол **164** и сугиол **165** в целом обладают тем же набором биологической активности, включающим антиоксидантную, противовоспалительную, антималярийную и противоопухолевую [39].

В различных природных источниках были обнаружены также полиокисленные абиетаны. Например, нагиол А **166**, выделенный впервые из *Podocarpus nagi*, содержит три гидроксильные группы, при этом две из них локализованы в кольце А и занимают цисоидное положение. Нагиол А, несмотря на родственные структуры с ферругинолом, хинокиолом и сугиолом, не показал противоопухолевой активности, исследованной на раковых клетках HL60, SMMC7721, A549, MCF7, SW480 [180].

16-Гидроксиламбертова кислота **167**, выделенная из семян *Podocarpus nagi*, обладает противовоспалительной активностью против макрофагов подавляя MAPK и NF-κB-сигнальные пути [181].

Тейдеадион **168**, названный в честь растения *Nepeta teydea*, из корней которого он впервые был выделен, обладает ярко выраженной антифидантной активностью. Соединение интересно тем, что, несмотря на высокую степень окисленности, оно содержит терминальную двойную связь, подверженную дальнейшему окислению [182].

Еще одним многообещающим соединением абиетанового типа является триптолид **169**, на основе которого синтетическим путем получен миннелид **170**, обладающий высокой активностью против опухолевых клеток поджелудочной железы и печени и находящийся в данный момент на второй стадии клинических испытаний [183].

Фенол **171**, содержащий α-гидроксильную группу в положении C⁷, активен в отношении грамположительных бактерий и ингибирует прорастание спор *Cladosporium cucumerinum* [184].

Некоторые закономерности «структура-активность» в отношении дитерпеноидов абиетанового типа были предложены М. Гонсалесом [39]:

- наличие карбоксильной группы или гидроксиметильной группы в C^{18} положении благоприятствует проявлению противомикробной активности (например ДАК **2**, помиферин **A 162**);

- наличие гидроксильной группы в положении C^{12} в отсутствие карбоксильной при C^{18} или с ней (ферругинол **163**, сугиол **165**) также способствует появлению противомикробной активности;

- карбоксильная группа в положении C^{20} усиливает противомикробную активность (карнозиновая кислота **158** и ее производные, например карнозол **135**);

- изменение конфигурации хирального центра C^4 ДАК **2** на противоположную приводит к появлению противовирусной активности (каллитрисовая кислота **156** и ее производные: маджусановые **159**, джиадифеновые **160**, ангуастановые **161** кислоты;

- для проявления противораковой активности необходимо наличие в структуре молекулы карбоксильной или гидроксиметильной при C^{18} , фенольного гидроксила в положении C^{12} , кето- или гидроксильной группы при C^7 . Карбоксильная группа может находиться в положении C^{20} , но одновременно с группой ОН при C^{12} и/или C^{11} .

Таким образом, показано, что использование дитерпеноидов абиетанового типа для получения препаратов, обладающих широким спектром биологического действия, является актуальной задачей. Разработка методов выделения индивидуальных дитерпенов из растительного сырья и получение их синтетических или полусинтетических аналогов также перспективны для синтеза веществ для лечения социально значимых заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ

В обзоре рассмотрены возможности применения доступных абиединовой и дегидроабиединовой кислот в качестве стартовых реагентов в различных синтезах. Описаны методы получения кислород-, азот- и серосодержащих соединений на их основе. Показано, что данные смоляные кислоты абиедианового типа являются привлекательными прекурсорами в получении уже обнаруженных в природе, а также новых, полусинтетических биологически активных веществ.

Исходя из анализа литературных источников, можно заключить, что на сегодняшний день синтезу производных абиединовой и дегидроабиединовой кислот с функциональными группами, содержащими атом серы, уделяется недостаточно внимания. Возможно, это связано с тем, что пока не найдено доступных способов введения атома серы напрямую в структуру. Однако перспективность синтеза серосодержащих дитерпеноидов заключается в том, что они могут проявлять новые виды биологической активности или усиленные имеющиеся. Одним из решений данной проблемы является применение окислительной модификации, проводимой простыми реагентами в мягких условиях в реакционнодоступном бензильном положении C^7 дегидроабиедианового углеродного скелета, с последующим замещением, прямым или косвенным, кислородсодержащих групп на серосодержащие.

В литературе также уделяется внимание исследованиям по получению и изучению биологической активности соединений дегидроабиедианового ряда, содержащим аминокислотные фрагменты. Однако известные примеры в большинстве случаев ограничиваются амидными производными по карбоксильной группе C^{18} . Практически не изучены структуры, содержащие в своем составе сульфонамидную группу, в которой атом азота представлен фрагментом аминокислоты соответствующей аминокислоты.

Возможности решения обозначенных проблем были исследованы в настоящей работе.

ГЛАВА 2 МОДИФИКАЦИЯ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВЫХ СТРУКТУР ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КИСЛОРОД-, АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ

Получение новых азот-, кислород- и серосодержащих производных смоляных кислот, главным образом легкодоступных абиединовой и дегидроабиединовой, является одним из приоритетных направлений в изучении химии данного класса дитерпеноидов. Интерес к подобным производным прежде всего вызван наличием у них широкого спектра биологической активности, включающей противомикробную, противоопухолевую, противотуберкулезную, противомаларийную и антиоксидантную [84, 185–187].

Внедрение серосодержащих функциональных групп в структуру абиедана на сегодняшний день практически не изучено, хотя синтетический потенциал атома серы по сравнению с кислородом очевиден в плане способности его образовывать производные с нарастающей степенью окисления (тиолы – дисульфиды – сульфоксиды – сульфоны). Из немногочисленных данных известны методы введения сульфогруппы в положение C^{12} – образующаяся при этом сульфокислота проявляет высокую активность против *Helicobacter pylori* и используется для лечения язвенного эзофагита [107]. Введение сульфогруппы в положение C^{18} путем окисления сульфгидрильной группы диоксидом хлора ClO_2 в пиридине описано недавно в работе [126]. Интерес к химии серосодержащих производных дитерпеноидов и отсутствие достаточного уровня изученности данного направления побудило нас провести исследования с целью разработки новых методов введения серосодержащих групп, их модификации и получения новых, прежде всего содержащих сульфонамидную группу, соединений.

2.1 Разделение смоляных кислот канифоли и их модификация

В работе использована живичная канифоль, приближенный анализ состава которой осуществлен методом 1H ЯМР-спектроскопии по интегральной интенсивности сигналов протонов, расположенных в слабом поле, а также уточнен

интегрированием сигналов атомов углерода в ^{13}C ЯМР-спектре, снятом с развязкой от протонов. Основными компонентами применяемой канифоли являлись абиединовая (АК) **1**¹ (80%) и дегидроабиединовая (ДАК) **3** (15%) кислоты. Общее содержание прочих ненасыщенных смоляных кислот не превышало 5%, из которых на долю палюстровой кислоты **2** приходилось 3% (схема 2.1).

АК **1** с чистотой 96% была выделена из технической канифоли кристаллизацией в виде малорастворимой в этаноле кислой соли состава $3\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{COONa} \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{COOH}$. После подкисления раствором соляной кислоты и экстракции хлороформом кислота **1** получена с оптической активностью $[\alpha]_D^{22} -103.5$ (c 0.10, EtOH) (лит.: $[\alpha]_D^{24} -106.0$ (c 1.00, EtOH) [188]).

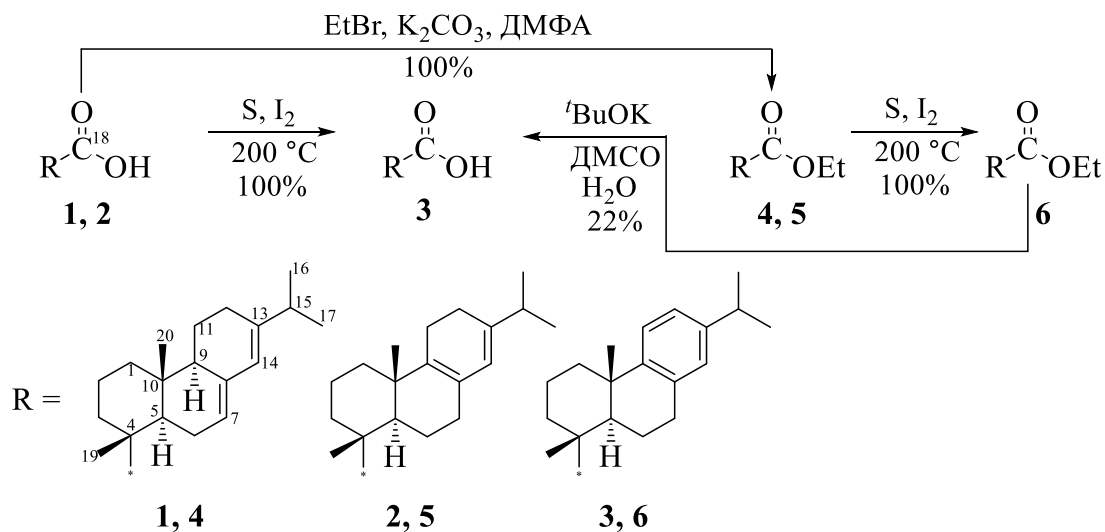
Для получения ДАК **3** предложен метод дегидрогенизации смоляных кислот серой в присутствии иода. Так, нагревание технической канифоли с серой и ~1 мол.% иода при 200 °С в течение 1–2 ч приводит к кислоте **3** с количественным выходом. Хроматографическое отделение кислоты **3** от примесей неорганического происхождения позволило получить продукт с максимальной температурой плавления 75 °С (лит.: 170–171.5 °С [189]) и углом оптического вращения $[\alpha]_D^{24} = +33.7$ (c 0.40, EtOH) (лит.: $[\alpha]_D^{20} +62.5$ (c 2.0, EtOH) [190], $[\alpha]_D^{30} +61.8$ (c 1.0, MeOH) [189]). Низкие температура плавления и величина оптического вращения связаны с присутствием растворенной серы или продуктов ее превращения в органических растворителях, используемых для элюирования (CHCl_3 : $i\text{-PrOH}$ 25 : 1).

Механизм дегидрогенизации смоляных кислот серой в присутствии иода детально не изучен, однако согласно квантово-химическим расчетам, описанным в литературе [191], превращение АК **1** в ДАК **3**, вероятно, осуществляется через стадию образования палюстровой кислоты **2**.

Так как карбоксильная группа не участвует в процессе ароматизации АК и палюстровой кислот, то мы предположили, что смесь этиловых эфиров этих кислот так же способна превращаться в этиловый эфир ДАК **6**. Для подтверждения этого техническая канифоль обработана этилбромидом в присутствии K_2CO_3 в ДМФА, а полученная смесь этиловых эфиров **4**, **5** подвергнута термической дегидрогенизации серой в присутствии иода в тех же условиях, что и смесь кислот **1**, **2**, описанная ранее. Реакция не сопровождалась образованием побочных продуктов – препаративный

¹ Соединения в главах 2 и 3 имеют самостоятельную нумерацию.

выход этилдегидроабистата **6** количественный (схема 2.1). Данный эфир был использован для синтеза ДАК **3** с высокой чистотой путем его длительного кипячения с $t\text{BuOK}$ в ДМСО. Физические характеристики полученной данным способом кислоты согласуются с литературными данными (т. пл. $169\text{ }^{\circ}\text{C}$, $[\alpha]_D^{26} +62.0$ (c 0.30, EtOH)) [189].



Лабильность системы двойных связей АК, особенно в кислых средах и в присутствии окислителей, делает ее малопригодной для получения серосодержащих производных. Напротив, более устойчивая ДАК может быть использована для селективной функционализации ароматического фрагмента, однако наличие достаточно объемной изопропильной группы часто затрудняет протекание реакций в положении C^{14} .

Химические трансформации ДАК на сегодняшний день изучены более детально, так как она обладает большей устойчивостью и вступает в химические взаимодействия, образуя продукты с наибольшей селективностью. АК, напротив, обладает меньшей термодинамической устойчивостью и в химических реакциях стремится приобрести более выгодную дегидроабистановую структуру путем перегруппировки. Данный процесс способен происходить при нагревании, на свету и при действии минеральных кислот, а в присутствии окислителей сопровождается введением гидроксильной, эпоксидной или кетогруппы преимущественно в бензильное положение (C^7 или C^{15}) образующейся дегидроабистановой структуры [192].

Наиболее изученным методом введения атома серы в структуру ароматического кольца ДАК **3** является ее сульфирование олеумом [111] или SO_3 [193]. Сульфогруппа при этом вводится селективно в положение C^{12} , но одновременное присутствие двух полярных групп в структуре дегидроабьетана, карбоксильной и сульфонильной, делает ее малопривлекательной для дальнейших трансформаций вследствие высокой полярности, низкой растворимости в органических растворителях и низкой хроматографической подвижности, препятствующей разделению производных.

В данной работе проведено сульфирование этилового эфира ДАК **6** эквимолярным количеством хлорсульфоновой кислоты HSO_3Cl при 0°C , в результате чего сульфокислота **7** получена с выходом 55%. Увеличение количества HSO_3Cl в 1.5 раза способствует росту выхода продукта до 80%. Добавление двух и более эквивалентов HSO_3Cl приводит к снижению выхода кислоты **7** до 45% за счет увеличения количества продуктов осмоления (схема 2.2).

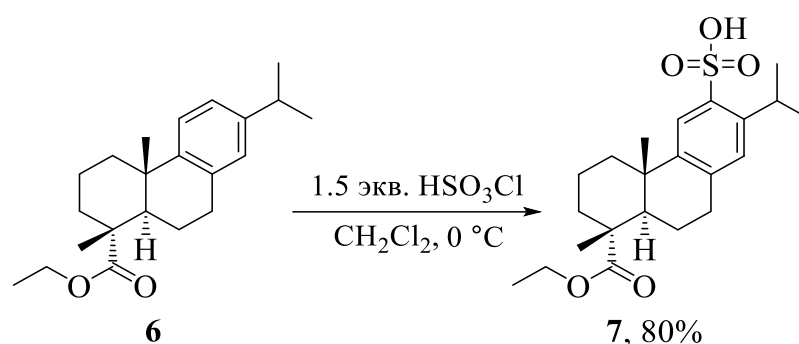


Схема 2.2

Таким образом, были получены удобные субстраты для изучения дальнейшей функционализации, в частности, этиловые эфиры дегидроабьетиновой кислоты и 12-сульфодегидроабьетиновой кислоты, обладающие повышенной устойчивостью, относительно низкой полярностью и хорошей растворимостью в большинстве доступных органических растворителей.

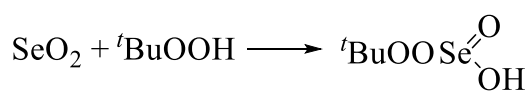
2.2 Стереоселективное гидроксирование производных абьетана

Из-за лабильности системы двойных связей АК методы ее селективного гидроксирования на сегодняшний день слабо изучены. Большинство методов ее прямого окисления приводят к дегидрированию до дегидроабьетановой структуры или сопровождаются образованием диеновых спиртов с низкими выходами [194]. Окисление ДАК, в отличие от АК, происходит с трудом и приводит к соответствующим продуктам бензильного окисления, например C^7 кетону или неустойчивому C^{15} спирту.

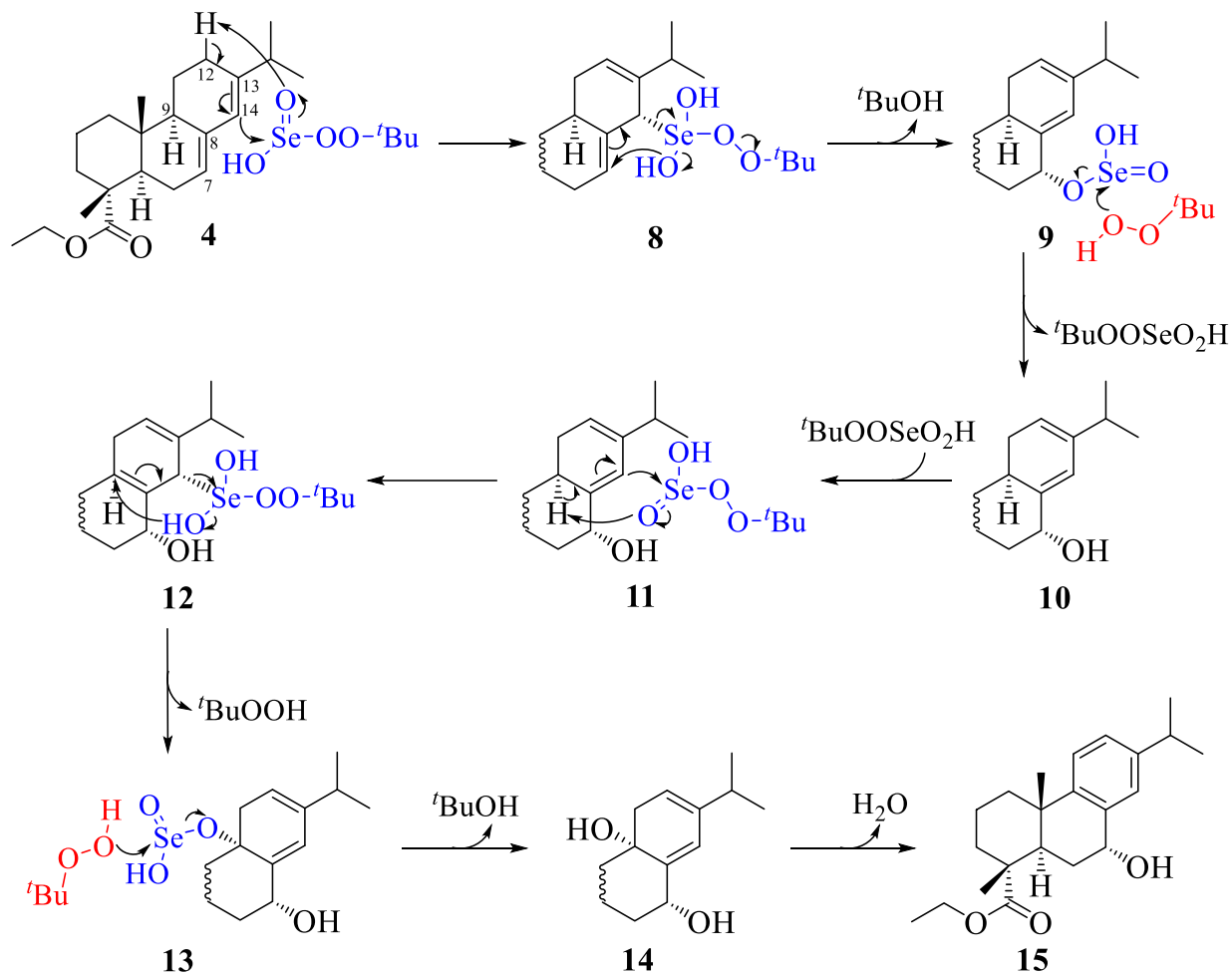
Склонность производных АК **1** к окислению системой $tBuOOH/SeO_2$ была использована для введения гидроксильной группы в положение C^7 . В качестве субстрата для окисления применен этиловый эфир АК **4**, который устойчив к гидролизу и не образует побочные продукты по карбоксильной группе. Наличие неполярной Et-группы также способствует увеличению растворимости образующихся производных в неполярных или слабополярных органических растворителях, что облегчает их хроматографическое разделение и анализ.

Так, окисление этилового эфира АК **4** данной системой в условиях, описанных в работе [63] для окисления метилового эфира, позволило получить спирт **15** с (*R*)-конфигурацией центра C^7 , выход которого составил 65%. Конфигурация хирального центра C^7 , с которым непосредственно связана гидроксильная группа, определена в соответствии с литературными данными сравнением величин химических сдвигов δ протонов C^7H обоих изомеров [195] (схема 2.3).

Механизм окисления абьетиновых производных SeO_2 в присутствии $tBuOOH$ на сегодняшний день не изучен. Предполагается, что реагенты, взаимодействуя друг с другом, образуют пероксидное производное селенистой кислоты, которое в реакциях с алкенами более активно, чем SeO_2 , но в целом механизм их действия практически не отличается [196]. Наличие сопряженных двойных связей в структуре этилабьетата **4**, тем не менее затрудняет интерпретацию классического механизма окисления, так как координация атома селена пероксоэфира возможна по обоим кратным связям одновременно. Мы предполагаем, что координация атома селена осуществляется преимущественно по атому C^{14} (схема 2.3, путь 1) с той же стороны



Путь 1



Путь 2

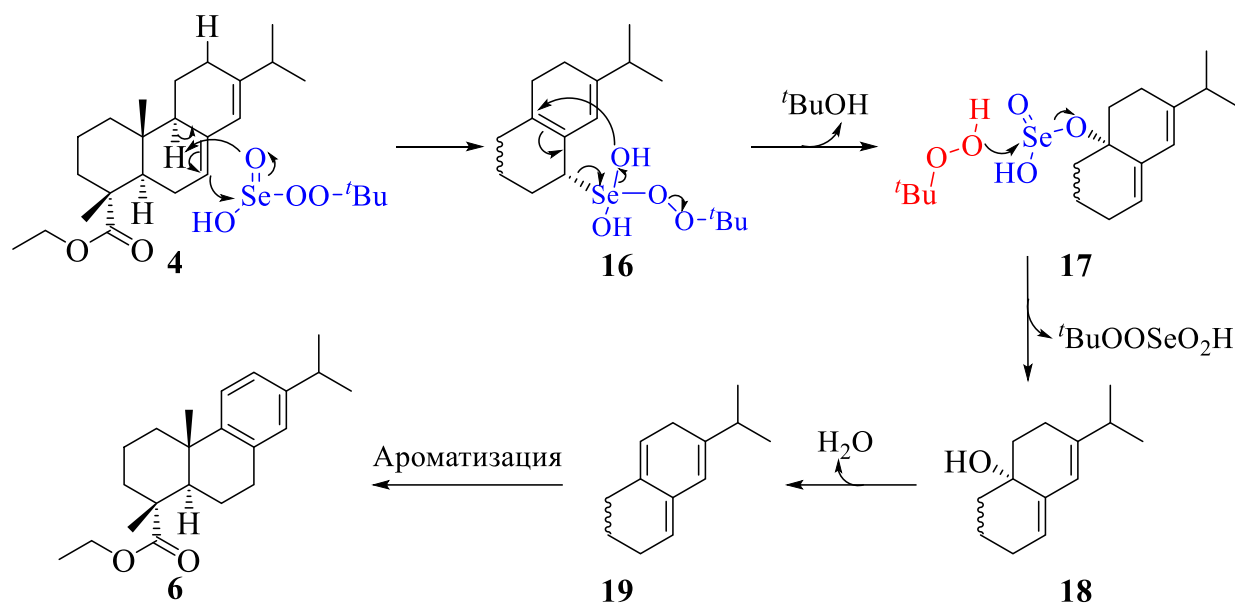


Схема 2.3

плоскости молекулы, где расположена сложноэфирная группа и протон C^9H (8), так как именно эта сторона имеет большую полость, образуемую между изопропильной и сложноэфирной группами, способную вместить объемную молекулу пероксидного производного селенистой кислоты. Напротив, уменьшенный размер полости между изопропильной, метильной (C^{20}) и сонаправленной с ней метиленовой $C^{11}H_2$ группами препятствует образованию интермедиата с противоположной конфигурацией центра C^{14} (рисунок 1).

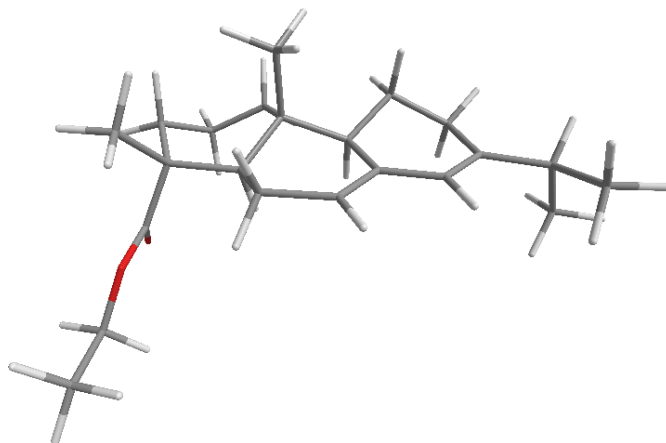


Рисунок 1. Общий вид молекулы этилового эфира абиединовой кислоты **4**

Введение гидроксильной группы происходит с той же стороны плоскости, с которой располагается селенсодержащий фрагмент, через стадию 2,3-сигматропной перегруппировки, сопровождающейся отщеплением молекулы *трет*-бутилового спирта. При этом из двух возможных для перегруппировки связей предпочтение отдается связи $C^7=C^8$, так как она пространственно более доступна, в то время как изопропильная группа вызывает стерические затруднения для перегруппировки с участием связи $C^{12}=C^{13}$. Образующийся спирт **10** далее окисляется аналогичным образом, при этом новая гидроксильная группа вводится в положение C^9 . Третичный спирт **14** легко теряет молекулу воды и переходит в более устойчивый ароматический спирт **15** [197] (схема 2.3, путь 1).

Присоединение пероксоселенистой кислоты с противоположной стороны плоскости структуры **4**, изображенной в схеме 2.3, приводит к появлению кресловидной конформации кольца **C** в переходном состоянии, что энергетически более выгодно, чем образование конформации «ванна» (рисунок 2).

Координация *трет*-бутилпероксоэфира селенистой кислоты по атому C^7 не приводит к гидроксилированию, а сопровождается образованием этилдегидро-

абиетата **6** (схема 2.3, путь 2). В работе [198] исследована реакция метилового эфира абиетиновой кислоты с SeO_2 в различных растворителях в отсутствие $t\text{BuOOH}$. Отмечено, что в апротонных, главным образом неполярных, растворителях протекает ароматизация без гидроксирования (путь 2), тогда как в полярных растворителях образуются преимущественно спирты по положению C^7 . Проведение реакции в уксусном ангидриде позволило зафиксировать интермедиат **18** в виде ацетата, который в ходе перегруппировки Кляйзена превращается в ацетат по положению C^7 . Однако в отсутствие уксусного ангидрида образование спиртов по положению C^7 , используя только путь 2, объяснить затруднительно.

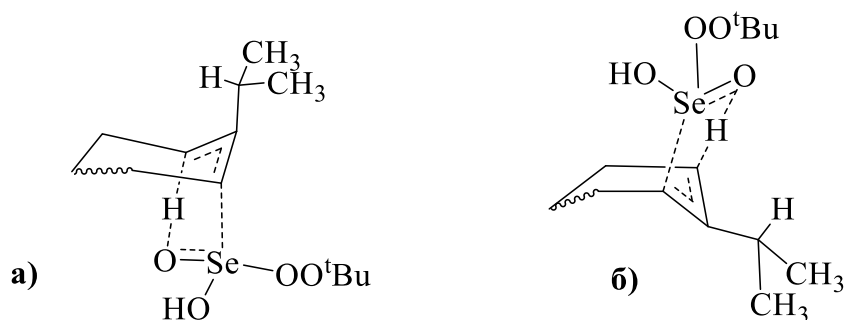


Рисунок 2. Структура переходного состояния в конформации «кресло» (а) и «ванна» (б)

Дегидроабиетановые производные, содержащие метиленовую группу в соседнем положении с ароматическим кольцом, подвержены окислению до соответствующих кетонов. Одним из окислителей, позволяющим селективно ввести кетогруппу в положение C^7 является CrO_3 . Так, добавление CrO_3 в раствор этилового эфира ДАК **6** в уксусной кислоте приводит к образованию кетона **20** с выходом 32%. Полученный кетон восстанавливали LiAlH_4 , но поскольку соединение содержит дополнительно сложноэфирную группу также способную к восстановлению, то в качестве основного продукта образовался диол **21**. Восстановление кетогруппы протекает стереоселективно с образованием единственного спирта с (*S*)-конфигурацией хирального центра C^7 , что подтверждается литературными данными [199] (схема 2.4).

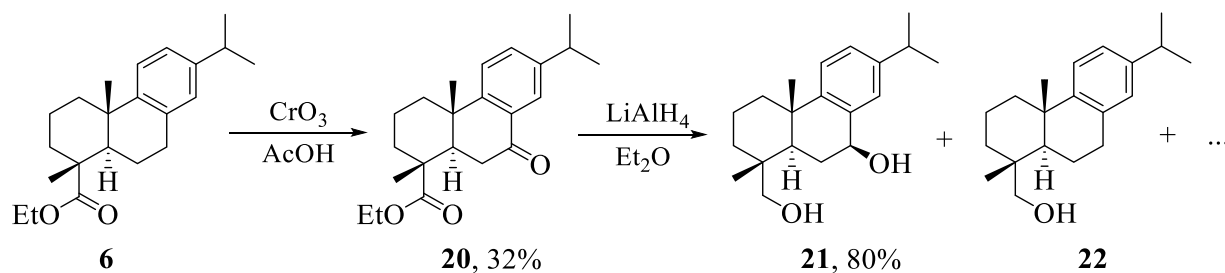


Схема 2.4

Стереоселективность образования диола **21** при восстановлении LiAlH_4 можно объяснить только пространственными эффектами, возникающими при координации восстановителя на субстрате, при этом исключается влияние сложноэфирной группы, так как восстановление 7-оксодегидроабьетана, где сложноэфирная группа отсутствует, согласно литературным данным [23] протекает также стереоселективно с образованием спирта с той же конфигурацией хирального центра C^7 .

Таким образом, гидроксилирование этилового эфира АК системой $\text{SeO}_2/t\text{BuOOH}$ привело к трансформации абиеинового скелета в дегидроабьетановый и сопровождалось стереоселективным введением группы OH в положение C^7 . Предложен механизм гидроксилирования АК системой $\text{SeO}_2/t\text{BuOOH}$, объясняющий стереоселективность образования (7*R*)-спирта и эфира. Также путем восстановления этилового эфира 7-оксодегидроабиеиновой кислоты синтезирован диол, в котором одна из гидроксильных групп также связана с атомом C^7 , но расположена с противоположной стороны плоскости кольца **B** ((7*S*)-спирт). Синтезированные спирты бензильного типа способны вступать в реакции с нуклеофильными реагентами, в том числе серосодержащими, и могут быть использованы для получения различных полифункциональных производных.

2.3 Нуклеофильное замещение гидроксильных групп в бензильном положении серосодержащими реагентами

Одним из удобных методов получения серосодержащих производных является химическая трансформация гидроксильной группы спиртов в сульфанильную или алкилсульфанильную через стадию образования тозилатов, мезилатов или галогенидов, которые содержат легко уходящие функциональные группы, например, как описано в работе [126] для получения 18-сульфанилдегидроабьетана и его производных. Подобные реакции протекают в несколько этапов, а конечный выход тиолов в них, как правило, не высок.

Гидроксильная группа полученного спирта **15** находится в бензильном положении, следовательно, ее замещение нуклеофилами должно быть облегчено,

особенно в кислых средах. Подобный тип реакций для аналогичных спиртов дегидроабитанового ряда ранее изучен не был, поэтому представляет как теоретический, так и практический интерес для получения широкого ряда производных. Нуклеофильное замещение группы ОН в спиртах бензильного типа в зависимости от условий способно протекать как по механизму S_N1 , так и S_N2 , но, чаще всего, является конкурирующим. Склонность к мономолекулярному замещению объясняется способностью образовывать устойчивый карбокатион, устойчивость которого увеличивается в полярных протонных средах. Напротив, замещение группы ОН в апротонных полярных или слабополярных растворителях, способствует протеканию бимолекулярного замещения, сопровождающемуся вальденовским обращением.

Для изучения процесса нуклеофильного замещения гидроксильной группы при C^7 спирта **15** в качестве нуклеофильного реагента использована тиоуксусная кислота AcSH. В роли катализатора применяли часто используемую для повышения нуклеофугности гидроксильной группы кислоту Льюиса $ZnCl_2$. Реакцию проводили в дихлорметане, который должен способствовать процессу бимолекулярного замещения, однако в результате взаимодействия спирта **15** с AcSH образовалась смесь тиацетатов **23** (общий выход 53%, *de* 20%) с преобладанием тиацетата **23a** с сохраненной конфигурацией исходного спирта. Сохранение конфигурации говорит о преимущественном или полном протекании замещения по S_N1 -механизму, при котором происходит образование плоского интермедиата (карбокатиона), атака которого тиацетат-ионом, по-видимому, вследствие пространственных затруднений, осуществляется с той же стороны плоскости, где располагалась уходящая гидроксильная группа [197] (схема 2.5).

Тиацетаты **23** удалось разделить методом колоночной хроматографии. Каждый из них подвергнут действию метилата натрия и восстановлен до соответствующего дисульфида **24**, имеющего ту же конфигурацию хирального центра C^7 . Данная реакция протекает, по-видимому, через стадию образования тиолов, которые в щелочной среде полностью димеризуются.

При анализе структур спирта **15**, тиацетата **23a** и дисульфида **24a** было обнаружено значительное сужение (в сравнении с **23b** и **24b**) сигнала протона C^7H в спектре ЯМР 1H вследствие уменьшения константы спин-спинового взаимодействия

до 0–4 Гц, возникающего при отсутствии больших торсионных углов, образованных в классическом понимании парой «аксиальных» протонов. Для структур **15**, **23**, **24** термины «аксиальный» и «экваториальный» неприменимы, так как наличие сочленения кольца **B** с плоским бензольным кольцом приводит к исчезновению его кресловидной конформации. Тем не менее, величина спин-спинового расщепления сигналов протонов будет увеличиваться с ростом торсионного угла, образованного единственным протоном C^7H и любым из протонов метиленовой C^6H_2 -группы.

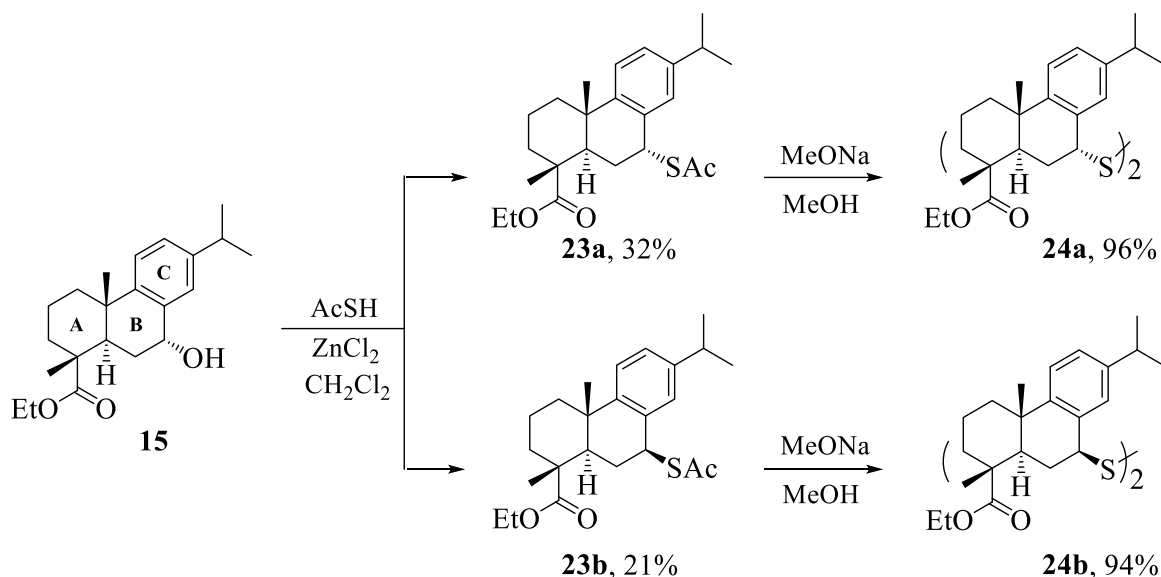


Схема 2.5

Так как атомы C^7 и C^{10} находятся в одной плоскости с бензольным кольцом, а восстановление угловой конформации наблюдается только на атомах C^5 и C^6 , при чем углы $C^{10}-C^5-C^6$ и $C^5-C^6-C^7$ ориентированы в противоположных направлениях, очевидно, в таком случае, что расположение функциональных групп вблизи плоскости бензольного кольца в соединениях **15**, **23a**, **24a** энергетически менее выгодно, чем удаленное, перпендикулярное, расположение. В этом случае при близком к экваториальному расположению протона C^7H не может существовать больших торсионных углов – это, в свою очередь, приводит к сужению мультиплета данного протона в спектре ЯМР 1H .

Напротив, в структурах **23b** и **24b** объемные функциональные группы занимают энергетически более невыгодное «псевдоэкваториальное» расположение, которое приводит к увеличению общей энергии молекулы, вследствие возрастания сил отталкивания между атомами. Тем не менее, для подобных структур, можно выделить торсионный угол, образованный парой протонов при C^7 и C^6 , близкий к

диаксиальному. Наличие подобных углов при сохранении кресловидной конформации циклогексана показывает величину константы спин-спинового взаимодействия в пределах 7–14 Гц. В случае тиацетата **23b** и дисульфида **24b** константы $^3J_{\text{H7-H6}}$ составляют 9.2 и 8.6 Гц соответственно (рисунок 3).

Дополнительно для структур **15**, **23**, **24** получены спектры ЯМР NOESY, которые позволяют определить пространственно сближенные протоны. Так, в соединениях **23b** и **24b** протоны C^7H и C^5H находятся по одну сторону плоскости кольца **B**, о чем свидетельствует появление кросс-пиков в их спектрах ЯМР NOESY. В случае тиацетата **23b** наблюдается дополнительный кросс-пик, показывающий пространственное сближение метильной группы CH_3COS -фрагмента и C^{20}H_3 протонов, что не наблюдается в случае тиацетата **23a**. В спектрах структур **15**, **23a**, **24a**, в которых протон C^7H расположен практически в плоскости бензольного кольца, наблюдаются кросс-пики, вызванные его сближением с протоном C^{14}H , отсутствующие при перпендикулярном расположении этих протонов в структурах **23b**, **24b** (рисунок 3).

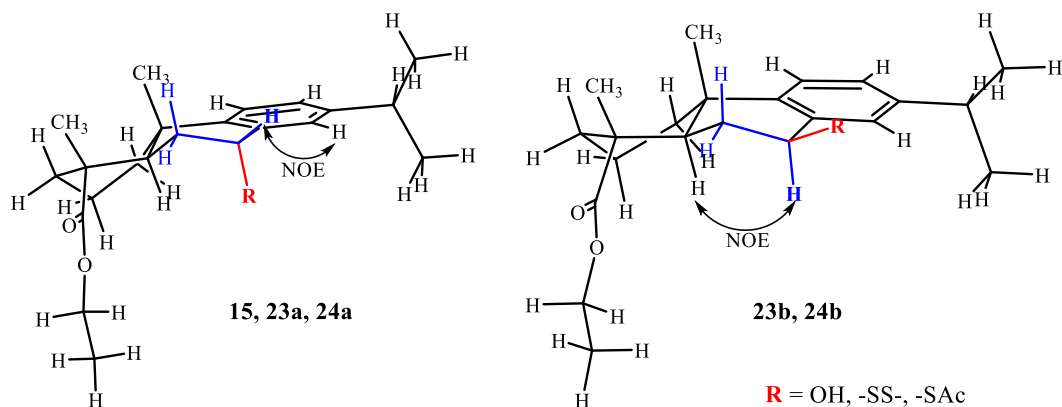


Рисунок 3. Пространственная структура дегидроабиетанового скелета, содержащего заместители при C^7 атоме

Повышенная склонность группы OH при C^7 диола **21** к замещению в восстановительной среде помимо основного продукта приводит к образованию побочных веществ, среди которых идентифицирован дегидроабиетанол **22** и смесь неопределенных соединений неуставленной структуры (схема 2.4).

Взаимодействие диола **21** с кислотой Льюиса (ZnCl_2) возможно по обеим гидроксильным группам, однако группа OH при вторичном атоме C^7 обладает большей нуклеофугностью (схема 2.6). Образование тиацетата **25**, в отличие от тиацетов **23**, по-видимому, протекает по механизму бимолекулярного замещения

ввиду полного обращения конфигурации C^7 . Изменение механизма реакции можно объяснить с позиции пространственного расположения гидроксильных групп. Известно, что заместители, расположенные экваториально, испытывают меньшие стерические затруднения по сравнению с аксиальными, которые часто имеют большие длины связей и, соответственно, требуют меньше энергии на их разрыв. В связи с чем отщепление «аксиальной» группы OH в спирте **15** протекает легче по сравнению с «экваториальной» спирта **21**, поэтому в первом случае при образовании тиацетатов реализуется преимущественно S_N1 механизм, а во втором – S_N2 . В качестве побочного продукта с выходом 21% образуется циклический димер **28**, продукт межмолекулярного замещения, при котором роль нуклеофила выполняет гидроксильная группа при атоме C^{18} . В случае отсутствия тиюксусной кислоты в реакционной смеси выход димера **28** количественный. При реализации механизма S_N1 образование циклического димера с β -расположением эфирных групп невозможно, так как атомы кислорода в этом случае будут располагаться по разные стороны плоскости дегидроабитанового скелета.

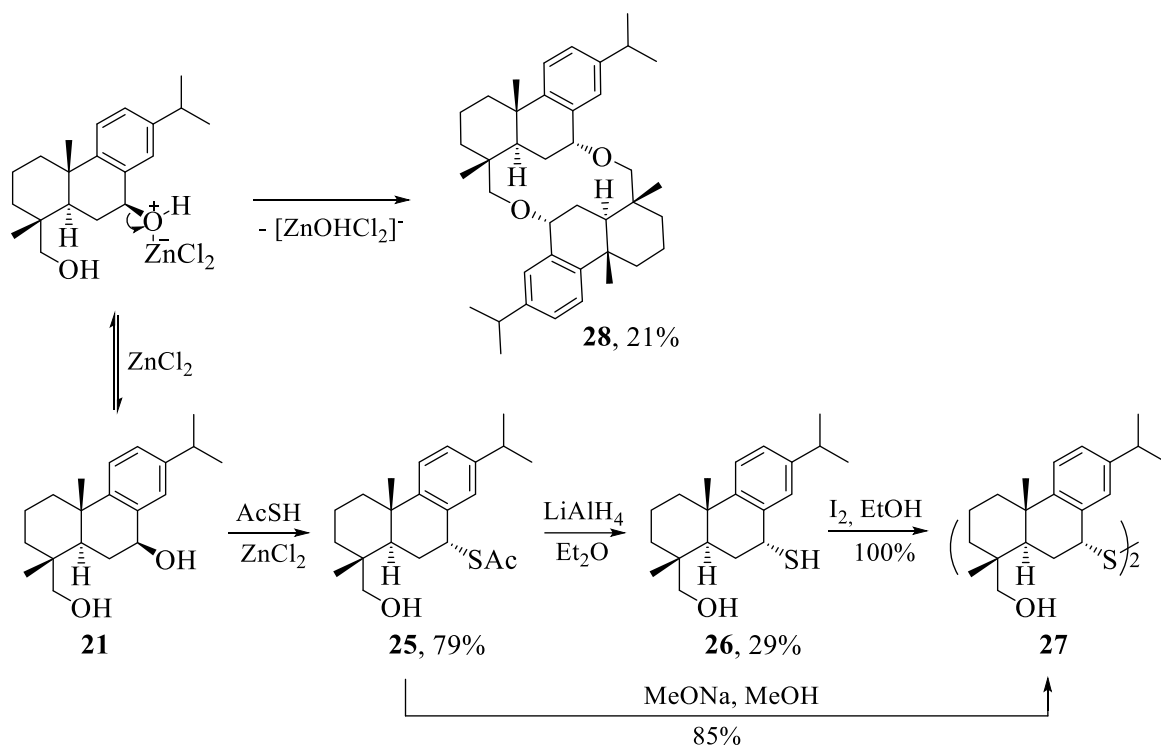


Схема 2.6

В пользу обращения конфигурации хирального центра C^7 свидетельствуют данные ЯМР-спектроскопии. Так, в спектре ЯМР 1H присутствует неразрешенный мультиплет (псевдосинглет) при 4.23 м.д., который подтверждает отсутствие больших торсионных углов между протонами C^7H и C^6H и расположение группы OH

близком к аксиальному. Увеличение концентрации тиоуксусной кислоты в той же самой реакции не способствует уменьшению выхода циклического димера **28** (схема 2.6).

Тиоацетат **25** был восстановлен LiAlH_4 до соответствующего тиола **26**. Восстановительная среда не позволила тиолу димеризоваться до дисульфида, однако выход тиола оказался незначительный (29%). Обработкой тиоацетата **25** метилатом натрия или тиола **26** иодом был получен дисульфид **27** с выходом 85 и 100% соответственно.

Сульфгидрильная группа более устойчива к отщеплению по сравнению с гидроксильной, но, тем не менее, ее присутствие в бензильном положении не исключает эту возможность, так как образование карбокатионов бензильного типа не требует затраты большого количества энергии. Синтезированный тиол **26** использован в качестве модельного субстрата для изучения селективности образования сульфида **29**. В качестве реагента использовали 2-бромэтанол. Реакцию проводили при кипячении в спирте в присутствии Cs_2CO_3 и $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{I}^-$ (схема 2.7). Выход сульфида **29** в этих условиях составил 43% (конверсия тиола полная).

В спектре ЯМР ^1H сульфида **29** присутствует суженный мультиплет (псевдосинглет) сигнала протона C^7H при 4.21 м.д., который указывает на сохранение (*R*)-конфигурации хирального центра C^7 . Величина химического сдвига сигнала атома C^7 в спектре ^{13}C ЯМР при 47.35 м.д. находится между значений δ дисульфида (~ 51 м.д.) и тиола (~ 40 м.д.) и соответствует сульфиду. Кроме того, в спектре ЯМР ^{13}C присутствуют два сигнала метиленовых групп, связанных с гидроксильной группой, при 71.08 и 60.86 м.д.

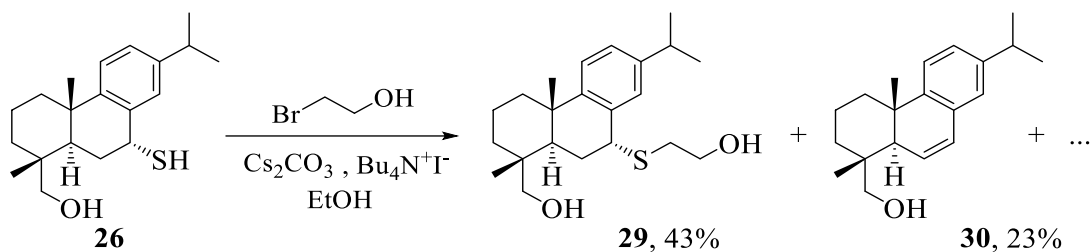


Схема 2.7

В дополнение к сульфиду **29** была также выделена смесь веществ, содержащая непредельный спирт **30** (23%) и ряд неидентифицированных соединений. Несмотря на то, что спирт **30** не был выделен в индивидуальном виде, его образование доказано методом спектроскопии ЯМР ^1H по наличию характерных для протонов при двойной

связи сигналов в слабом поле при 5.99 м.д. (д, J 9.4 Гц) и 6.56 м.д. (дд, J 9.6, 2.5 Гц). Присутствие в реакционной смеси значительного количества продуктов отщепления говорит об относительной неустойчивости дегидроабиетановых производных, содержащих сульфанильную группу в бензильном положении. Однако никаких продуктов замещения группы SH на кислородсодержащие функциональные группы обнаружено не было [197].

Таким образом, впервые предложен удобный синтез серосодержащих производных дегидроабиетанового ряда (тиолов, дисульфидов, тиацетатов) напрямую из спиртов бензильного типа. Установлены стереохимические особенности реакций, предложены механизмы их протекания. Полученные серосодержащие соединения являются удобными субстратами для получения широкого ряда сероорганических соединений с различной степенью окисления атома серы, которые могут быть использованы для синтеза биологически активных веществ.

2.4 Синтез сульфонамидов дегидроабиетанового типа с фрагментами L-аминокислот

ДАК, наряду с ее производными, как уже было упомянуто, проявляет широкий спектр биологической активности [39, 53, 200, 201]. Особое место выделяют изучению противораковой активности ее кислород- и азотсодержащих производных, так как известно, что многие из них способны ингибировать рост опухолевых клеток на разных этапах развития, вызывать их апоптоз [121, 122, 147]. Некоторые сульфонамидные производные дегидроабиетанового типа, содержащие фрагменты нативных аминокислот, способны взаимодействовать с рецепторами мембран раковых клеток, подавляя их миграцию и пролиферацию [116]. Классическим методом введения сульфонамидной группы является реакция сульфохлоридов с аминами, однако участие свободных аминокислот в качестве аминной компоненты ограничено их чрезвычайно низкой растворимостью в большинстве органических растворителей. Поэтому в целом сульфонамиды дегидроабиетанового типа,

содержащие фрагменты аминокислот, несмотря на проявляемый к ним интерес, остаются слабо изученными. Кроме того, является актуальным получение сульфонамидов с фрагментами модифицированных аминокислот, главным образом гидразидов, производные которых, например 1,3,4-оксадиазолы, используются для получения веществ, обладающих противогрибковой, анти-ВИЧ [202] и противомаларийной [203] активностью.

В качестве субстрата для получения сульфонамидных производных использован сульфохлорид **31**, содержащий сульфохлоридную группу в положении C¹². Его синтез осуществлен из сульфокислоты **7** по ее реакции с SOCl₂ или PCl₅. Реакция с PCl₅ требовала добавления двойного избытка реагента. Выход сульфохлорида **31** в данных условиях составил 78%. Максимальный выход сульфохлорида при использовании двойного количества SOCl₂ в аналогичных условиях не превышал 38% (схема 2.8).

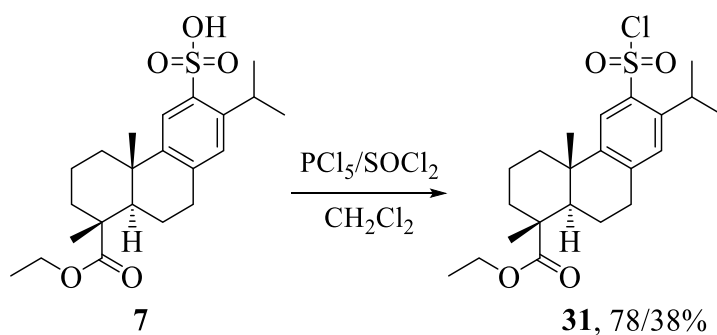


Схема 2.8

В качестве аминных компонент в реакцию с сульфохлоридом введены гидрохлориды метиловых эфиров глицина **44**, метионина **45**, лейцина **46**, глутаминовой кислоты **47**, тирозина **48**, серина **49**, аспарагиновой кислоты **50**, триптофана **51**, гистидина **52**, лизина **53**, пролина **54** и цистина **55**, которые предварительно синтезированы из соответствующих L-аминокислот (**32–43**) по их реакции с метанолом в присутствии SOCl₂ (схема 2.9). Образование всех эфиров, за исключением эфира **52**, протекает при комнатной температуре с количественным выходом. Ввиду плохой растворимости гистидина в метаноле образование его метилового эфира происходит медленно, максимальный выход эфира **52**, которого удалось достичь при кипячении реакционной смеси в течение 12 ч, составил 23%. Дикарбоновые кислоты (глутаминовая и аспарагиновая) образуют со спиртом диэфиры **47** и **50**.

Для синтеза диметилового эфира цистина **55** в качестве стартового реагента использован L-цистеин, который при окислении H_2O_2 в присутствии NaI димеризуется в цистин **43**. Все эфиры выделены в виде гидрохлоридов, представляют собой кристаллические вещества белого цвета, за исключением эфиров **47** и **54**, которые являются прозрачными маслянистыми жидкостями.

Проведение реакции между сульфохлоридом **31** и аминокэфирами **44–55** осложняется их различной растворимостью. Так, сульфохлорид, содержащий объемный алкильный фрагмент, растворим преимущественно в неполярных или слабополярных растворителях, тогда как аминокэфиры **44–55** в них практически нерастворимы. Аминокэфиры, содержащие фрагменты таких аминокислот как глутаминовая и аспарагиновая, гистидин, глицин, тирозин, серин, триптофан, растворимы только в воде, тогда как аминокислоты с неполярными радикалами, например лейцин, метионин, пролин, умеренно растворимы в ацетоне².

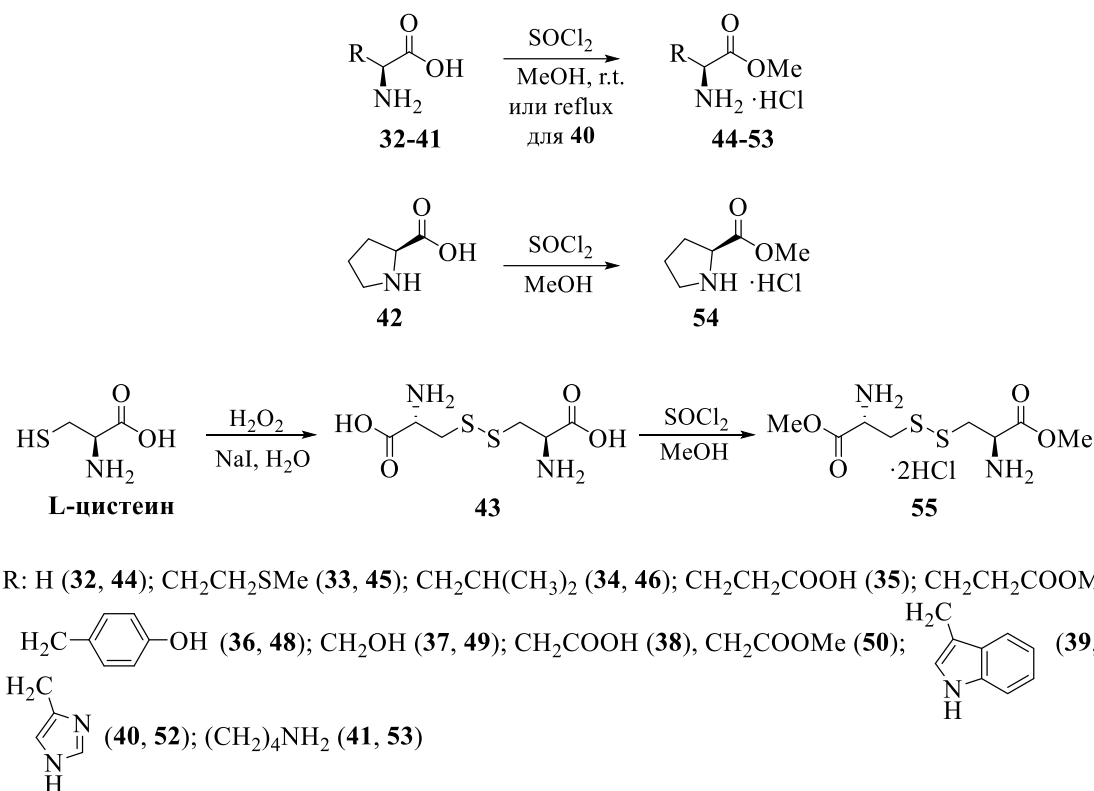
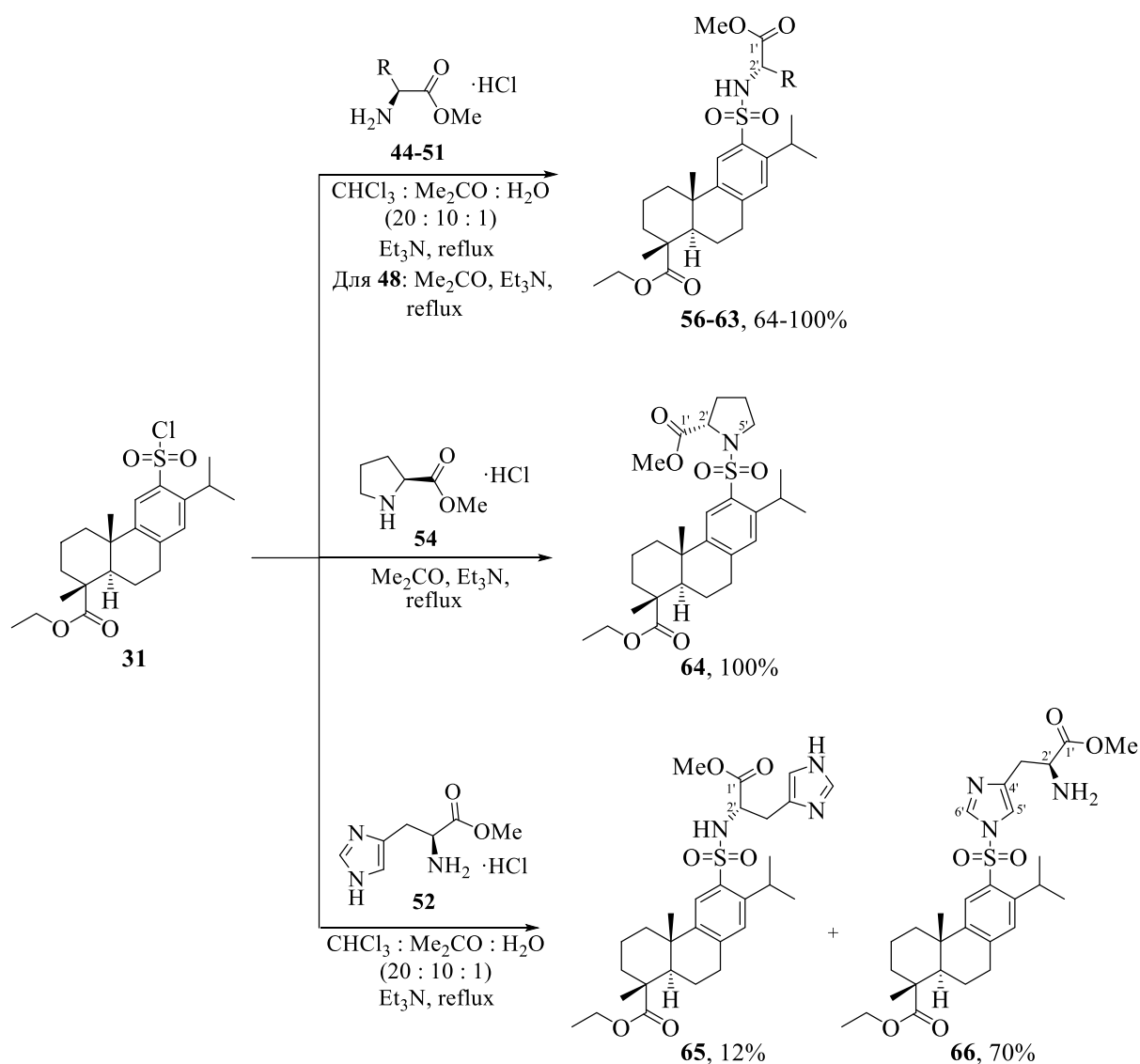


Схема 2.9

Проведение реакции сульфохлорида **31** с аминокэфирами в CHCl_3 в присутствии Et_3N при кипячении гетерогенной смеси в течение 16 ч не привело к образованию целевых сульфонамидов. Замена хлороформа на ацетон позволила

² Сульфонамидные производные лизина и цистина описаны отдельно в разделах 2.6 и 2.7.

синтезировать с количественными выходами только сульфонамиды **60** и **64**, в то время как выход остальных сульфонамидов не превышал 20%. Оптимальным растворителем для синтеза сульфонамидов **56–59**, **61–63**, позволяющим провести реакцию в гомогенной среде, является смесь $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$ (20 : 10 : 1). Реакционные смеси в обозначенной смеси растворителей кипятили в течение 4–12 ч. Сульфонамиды **56–59**, **61–63** при этом были выделены с выходами 64–98%. Получение сульфонамидов **60** и **64** в данной системе растворителей не проводилось (схема 2.10).



R : H (**44**, **56**[64%]); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ (**45**, **57**[88%]); $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**46**, **58**[95%]); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ (**47**, **59**[85%]);

$\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ (**48**, **60**[100%]); CH_2OH (**49**, **61**[82%]); CH_2COOMe (**50**, **62**[70%]); $\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ (**51**, **63**[98%])

Схема 2.10

Высокореакционные сульфохлориды легко гидролизуются, однако даже длительное кипячение сульфохлорида **31** с метиловыми эфирами аминокислот в присутствии воды в большинстве случаев не приводило к образованию соответствующей сульфокислоты в качестве побочного продукта. Исключением являлся метилглицинат **44**, который медленно взаимодействовал с сульфохлоридом в смеси растворителей $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$ (20 : 10 : 1) и требовал более длительного кипячения (12 ч). Выход сульфонамида **56** в данных условиях составил 64%, сульфокислоты – 25% (конверсия сульфохлорида – 95%). Низкую скорость образования сульфонамида **56** можно объяснить малой растворимостью эфира **44**, которая повышалась при добавлении двухкратного объема воды, однако это вызывало осаждение сульфохлорида и приводило к значительному снижению выхода сульфонамида до 39%. В этих условиях выход сульфокислоты уменьшался до 13% (конверсия сульфохлорида 53%).

Реакцию сульфохлорида **31** с метиловым эфиром гистидина **52** в смеси растворителей $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$ (20 : 10 : 1) привело к образованию сульфонамида **65** с низким выходом (12%). Реакция протекала преимущественно по NH-группе имидазольного фрагмента, поэтому основным продуктом являлся сульфонамид **66** (70%).

Структура сульфонамидов **56–66** подтверждена методами ЯМР-спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ^1H структур **57–63** и **65** присутствует характерный дублет протона NH-группы в области 4.98–5.80 м.д. (J 6.6–9.5 Гц). В случае сульфонамида **56**, где группа NH находится по соседству с протонами метиленовой группы, сигнал NH-протона наблюдается в виде триплета при 5.03 м.д. (J 4.8 Гц). В спектрах структур **64** и **66**, в которых сульфонильная группа связана с третичным атомом азота, отсутствуют какие-либо сигналы протонов аминогрупп в обозначенных выше областях. В спектрах ЯМР ^{13}C сульфонамидов **56–66** присутствуют сигналы атомов углерода, принадлежащие аминокислотному и дегидроабиетановому фрагментам. Кроме этого, в спектре каждого сульфонамида наблюдается сигнал атома CH_3 сложноэфирной группы в области 51.70–53.02 м.д.; в случае сульфонамидов **59**, **62** в спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют два сигнала метильных групп в том же интервале химических сдвигов (51.70, 52.64 м.д. для **59**; 52.01, 53.02 м.д. для **62**).

Образование сульфонида **61** происходит селективно несмотря на присутствие свободной гидроксильной группы в метиловом эфире серина, что связано с ее низкой нуклеофильностью по сравнению с группой NH_2 . В спектре ЯМР ^1H сульфонида **61** наблюдается один сигнал группы CH_3 в виде синглета при 3.68 м.д.

Структура сульфонида **64** и **66** также доказана с применением метода двумерной спектроскопии ЯМР NOESY. В спектре NOESY сульфонида **64**, содержащего фрагмент пролина, присутствуют кросс-пики между сигналами протонов $\text{H}^{2'}\text{--H}^{15}$, $\text{H}^{5'}\text{--H}^{15}$, $\text{H}^{2'}\text{--H}^{11}$, $\text{H}^{5'}\text{--H}^{11}$, при этом атомы $\text{H}^{2'}$ и $\text{H}^{5'}$ располагаются в α -положениях по разные стороны от атома азота, а протоны H^{15} и H^{11} по разные стороны от сульфогруппы, что указывает на способность беспрепятственного вращения пролинового фрагмента вокруг $\sigma(\text{S--N})$ -связи и перпендикулярное расположение изопропильной группы относительно плоскости бензольного кольца (рисунок 4). Аналогичные кросс-пики у α -протонов наблюдаются в NOESY-спектре сульфонида **66** для имидазольного фрагмента, однако ввиду близкого расположения сигналов протонов $\text{H}^{6'}$ (7.00 м.д.) и H^{11} (7.80 м.д.) в спектре ЯМР ^1H , кросс-пики, образованные ими, находятся в области главной диагонали и неразличимы (рисунок 4). В спектрах NOESY сульфонида **56–63** наблюдается единственный кросс-пик, образованный протонами аминокислотного ($\text{C}^{2'}\text{H}$) и дегидроабитанового (C^{11}H) фрагментов. Дополнительных пиков между протонами аминокислотного радикала R и протонами дитерпенового фрагмента в спектрах NOESY не наблюдалось, что указывает на их значительное удаление друг от друга.

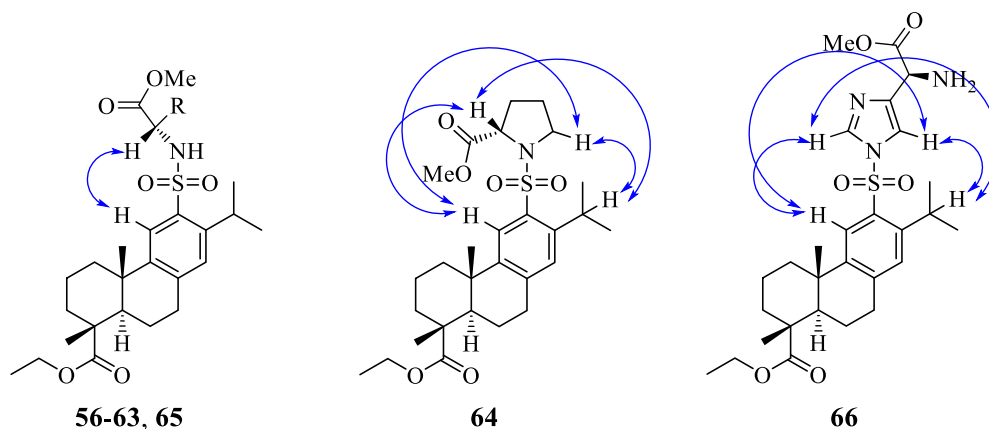


Рисунок 4. Наблюдаемые NOE-взаимодействия в спектрах NOESY сульфонида

Таким образом, подобраны условия для синтеза сульфонида на основе сульфохлорида дегидроабитанового типа и малорастворимых в органических

растворителях гидрохлоридов метиловых эфиров аминокислот. Присутствие сложноэфирной группы в структуре аминокислотного фрагмента открывает широкие возможности его дальнейшей функционализации, например, для синтеза амидных и гетероциклических производных.

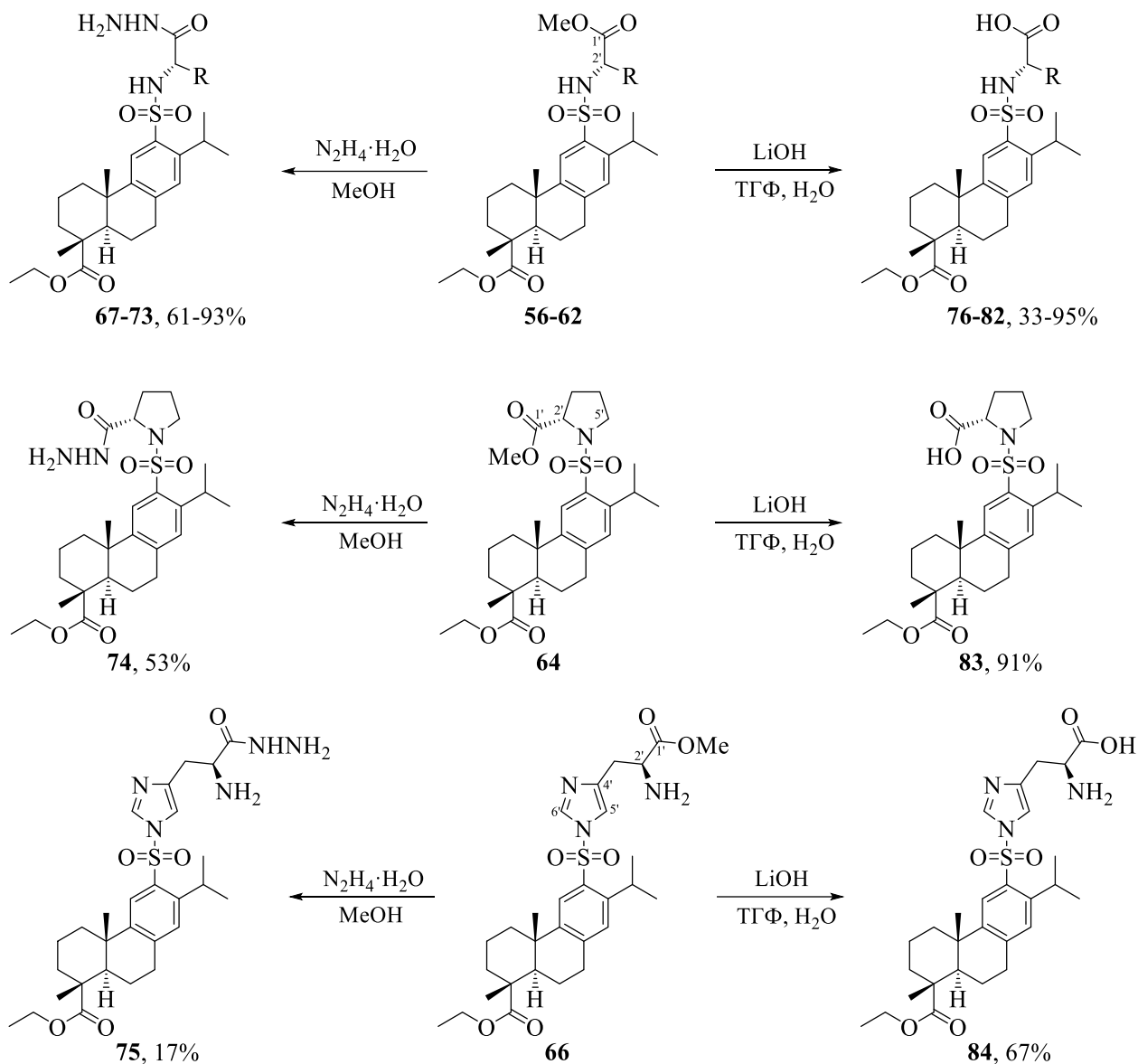
2.5 Сульфонамиды с фрагментами L-аминокислот, их гидразидов и гидроксиэтиламидов

Эфиры аминокислот привлекают значительное внимание к получению новых соединений на их основе, главным образом гидразидов, обладающих антимикробной, спазмолитической [204], а также туберкулостатической активностью [205].

Используя сульфонамиды с фрагментами эфиров аминокислот **56–62**, **64**, **66**, по их реакции с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ осуществлен синтез гидразидов **56–64** с выходами 17–93%. В случае сульфонамидов **48** и **51**, содержащих фрагменты глутаминовой и аспарагиновой кислот, синтезированы дигидразиды **59** и **62**. Минимальный выход гидразида **64** (17%) с фрагментом гистидина при полной конверсии исходного эфира **55** связан с его низкой устойчивостью и разрушением при хроматографировании на SiO_2 . Гидразиды **56**, **61**, **63** также частично разлагаются на SiO_2 , и их препаративные выходы составили 68, 61 и 53% соответственно. Более устойчивыми оказались гидразиды **57** и **58**, содержащие фрагменты неполярных аминокислот, – их выход с учетом частичного разложения составил 89 и 93% (схема 2.11).

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C гидразидов **56–64**, полученных в CDCl_3 , исчезают сигналы протонов и атомов углерода группы OCH_3 , присутствовавших у исходных эфиров. Кроме того, происходит исчезновение сигналов SO_2NH -протонов в спектрах ЯМР ^1H , связанное, по-видимому, с образованием внутри- и межмолекулярных ассоциатов, в которых данные протоны связаны водородной связью. Известно, что участие протона в образовании водородной связи обуславливает парамагнитный сдвиг соответствующего резонансного сигнала в слабое поле, и, как правило, чем прочнее водородная связь, тем сильнее наблюдаемый химический сдвиг [206]. Из-за

нестабильности данных взаимодействий, их постоянного образования и разрыва, сигнал подобных протонов в спектре ЯМР ^1H постоянно сдвигается то в сильное, то в слабое поле. Итогом такого смещения является усреднение сигнала, и, часто, он наблюдается в виде уширенного синглета или не наблюдается вовсе. Сигналы протонов гидразидной группы NHNH_2 также в большинстве случаев в хлороформе обнаружены не были.



$\text{R} = \text{H}$ (**56**, **67**[68%], **76**[64%]); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ (**57**, **68**[89%], **77**[33%]); $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**58**, **69**[93%], **78**[80%]);
 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$ (**59**, **79**[62%]); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$ (**70**[60%]); $\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ (**60**, **71**[90%], **80**[85%]);
 CH_2OH (**61**, **72**[61%], **81**[95%]); CH_2COOMe (**62**); $\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$ (**73**[66%]); CH_2COOH (**82**[82%])

Схема 2.11

Подобное явление можно объяснить и с точки зрения возможности образования устойчивой шестичленной структуры **85** (схема 2.12), в которой более

подвижный, кислотный, протон сульфонамидной группы образует водородную связь с атомом азота NH_2 -группы фрагмента гидразида. Атом азота сульфонамидной группы, предоставляя свой протон для реализации водородной связи, приобретает частичный отрицательный заряд, который компенсируется вторым протоном группы NH_2 . В результате такого взаимодействия два атома азота постоянно обмениваются протонами друг с другом. Данный процесс можно условно представить в виде структур **86** и **87** (схема 2.12). Амидный атом азота гидразидной группы, вероятно, не принимает участие в описанном обмене протонами, так как образование пятичленных циклов энергетически менее выгодно, однако, имея неподеленную пару электронов ($+M$), данный атом способен вступать в сопряжение с $\text{C}=\text{O}$ -группой ($-M$) и тем самым отдавать протон на атом кислорода (структура **88**). Следствием всего этого является феномен того, что NH -протоны принадлежат одновременно всей молекуле, а не конкретным атомам (структура **89**), поэтому их сигналы в ЯМР ^1H спектре не проявляются в CDCl_3 .

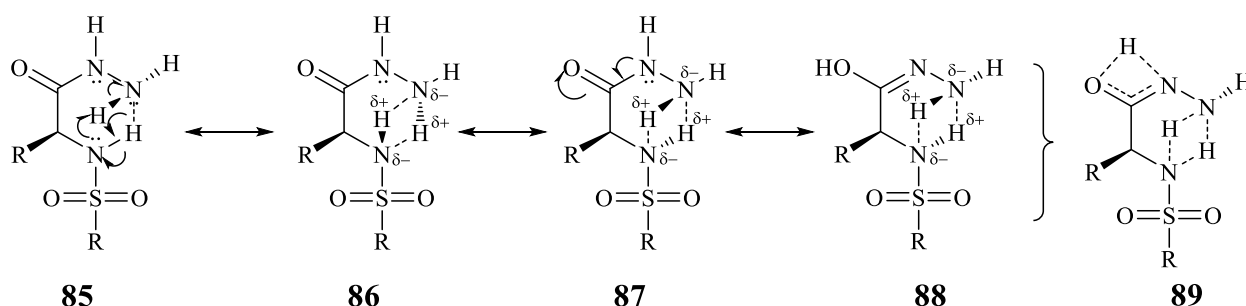


Схема 2.12

Регистрация спектров ЯМР ^1H в $\text{DMSO}-d_6$, который является хорошим акцептором протонов и способен прочно зафиксировать образующиеся водородные связи на атоме кислорода сульфоксидной группы, позволяет обнаруживать исчезающие в CDCl_3 сигналы NH -протонов. Молекулы $\text{DMSO}-d_6$ пространственно разделяют группы NH_2 и SO_2NH , и преимущественным типом водородных связей становятся связи типа $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}(\text{CD}_3)_2$.

Для примера получен спектр гидразида **71** в $\text{DMSO}-d_6$, в котором удалось зафиксировать три сигнала в виде синглетов при 9.05, 8.33 и 4.08 м.д., принадлежащие протонам NHNH_2 , NHSO_2 и NHNH_2 соответственно (рисунок 5). Спектры других гидразидов в $\text{DMSO}-d_6$ не регистрировали.

Образование водородных связей подтверждается и данными ИК-спектроскопии: в ИК-спектрах гидразидов присутствуют уширенные полосы поглощения при 3211–3296 см^{-1} .

У гидразида **74**, являющегося производным пролина, отсутствует SO_2NH -протон, поэтому образование внутримолекулярных водородных связей для него маловероятно, в том числе из-за конформационной жесткости пирролидинового фрагмента. Исходя из этого, единственный путь появления водородной связи – это образование классических димеров (рисунок 6). В подобном димере водородные связи относительно устойчивы, водородный обмен мал, или вовсе отсутствует, поэтому при регистрации спектра ЯМР ^1H в CDCl_3 можно наблюдать сигналы всех аминогрупп. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **74** сигнал протона CONH наблюдается в слабом поле в виде синглета при 7.92 м.д., а сигнал NH_2 -протонов в виде широкого перекрывающегося с сигналом протона C^{15}H мультиплета при 3.70–3.97 м.д.

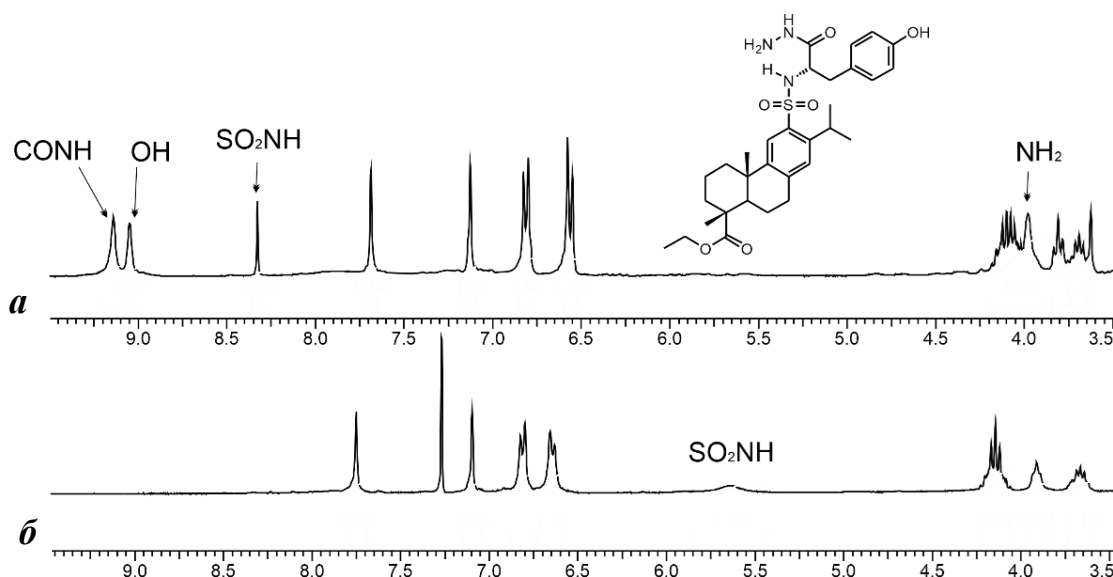


Рисунок 5. Фрагменты ЯМР ^1H спектров гидразида **71** в $\text{DMSO}-d_6$ (а) и CDCl_3 (б)

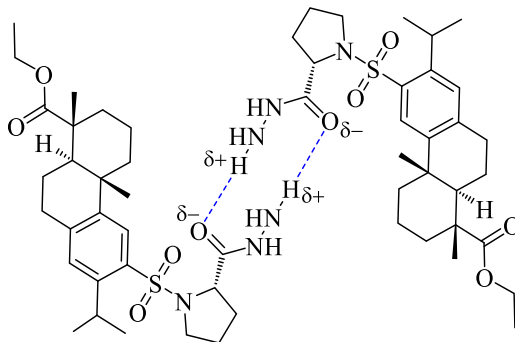


Рисунок 6. Водородные связи в структуре производного пролина **74**

У гистидинового производного **75** присутствует свободная NH_2 -группа аминокислотного фрагмента, которая также способна участвовать в образовании внутримолекулярных водородных связей. При реализации водородной связи по типу, описанному на рисунок 6 для пролинового производного, аминогруппа соединения **75** оказывается в благоприятном положении для образования водородной связи с атомом азота имидазольного фрагмента (рисунок 7, структура **75A**). Однако аналогичное связывание возможно и при реализации внутримолекулярной связи, описанной в схеме 2.12 (рисунок 7, структура **75B**). Вследствие уменьшения стерических препятствий протон CONH становится более доступен для образования дополнительных, по всей вероятности прочных, водородных связей, которые приводят к замедлению водородного обмена, вызванного явлением прототропии. В связи с этим, в спектре ЯМР ^1H гидразида **75**, зарегистрированном в CDCl_3 , наблюдается единственный сигнал протона CONH в слабом поле при 8.38 м.д., тогда как сигналы протонов обеих групп NH_2 отсутствуют.

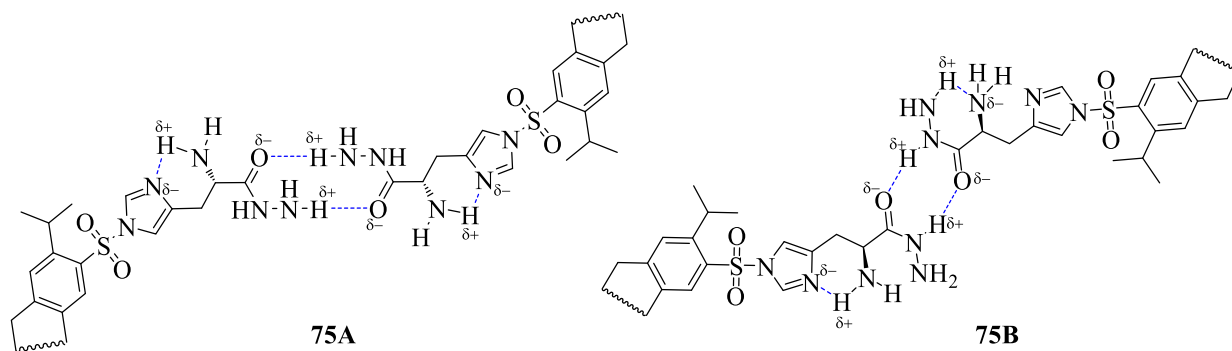


Рисунок 7. Внутри- и межмолекулярные водородные связи гидразида **75**

Замена гидразингидрата в реакции с эфирами на другие амины, содержащие атом азота с повышенной нуклеофильностью, приводит к амидам. Амидные производные часто используются в создании лекарственных препаратов с увеличенным периодом полувыведения, вызванным замедлением процессов гидролитического распада по сравнению со сложными эфирами. Кроме того, наличие двух атомов азота благоприятствует созданию координационных соединений, которые могут быть использованы для связывания тяжелых металлов.

Синтез амидных производных осуществляли на основе эфиров **60**, **61**, **63**, **64** по их реакции с этаноламином, который содержит два нуклеофильных центра, способных взаимодействовать со сложноэфирной группой. В первом случае, взаимодействие сложноэфирной группы с аминогруппой приводит к амидам, во

втором – к продуктам переэтерификации. Нуклеофильность группы NH_2 в этанолаmine выше нуклеофильности группы OH , поэтому эфиры **60**, **61**, **63**, **64** преимущественно образуют амиды, а не сложные эфиры. Кроме того, отсутствие факторов, увеличивающих нуклеофильность гидроксильной группы, например электронодонорных заместителей в соседнем положении, также не благоприятствует появлению продуктов переэтерификации в процессе реакции.

Взаимодействие эфира **60** с эквимольным количеством этаноламина протекало с трудом (кипение 12 ч) и привело к образованию смеси амида **90** и сложного эфира **93** (**90** : **93**, 75 : 25%) с общим выходом 42%. Сложный эфир **93** выделить в чистом виде не удалось. Увеличение количества этаноламина до 4 ммоль на 1 ммоль субстрата способствовало сокращению времени реакции до 4 ч и привело к практически полному исчезновению продуктов переэтерификации. Выход амидного производного **90** в этом случае увеличился незначительно и составил 58%. Реакцию серинового **61**, триптофанового **63** и пролинового **64** производных проводили только с избытком этаноламина. Соответствующие амиды **91**, **92** и **94** получены с выходами 85, 45 и 73%, при этом каких-либо продуктов переэтерификации обнаружено не было (схема 2.13).

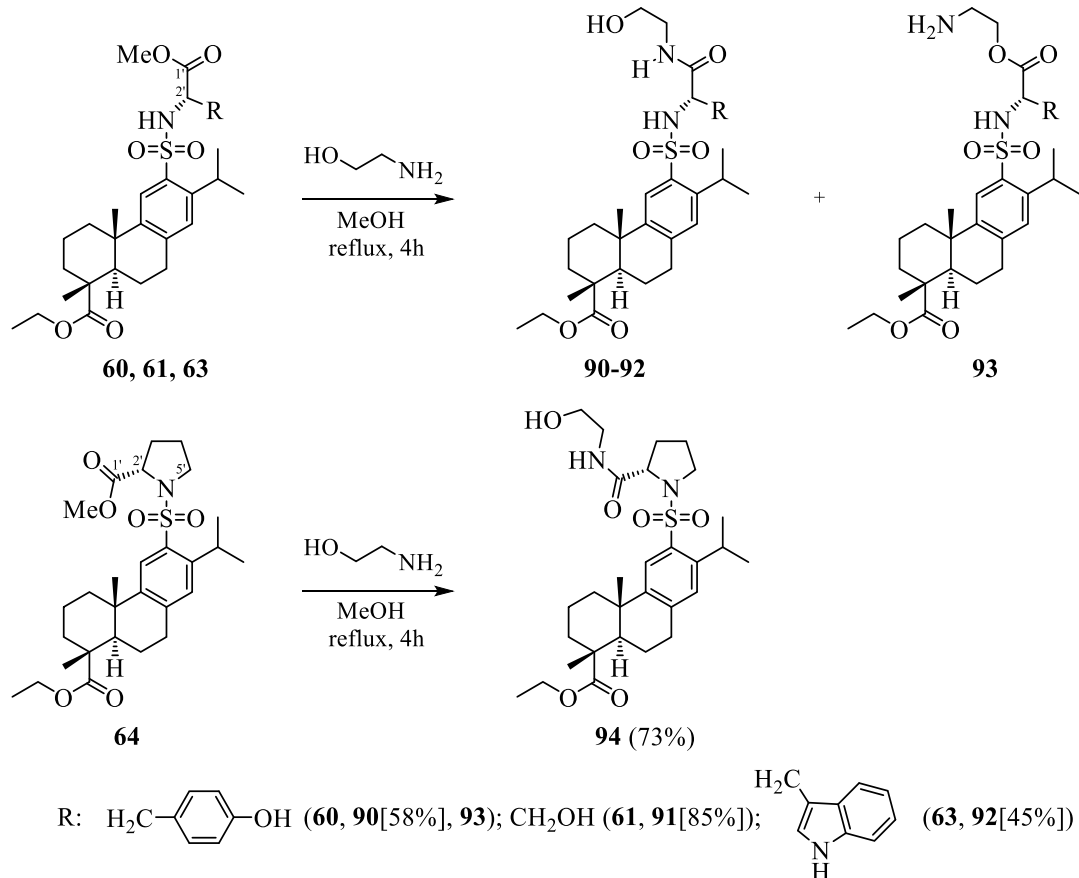


Схема 2.13

Анализ спектральных данных ЯМР ^1H показал наличие сигнала NH-протона амидного фрагмента в слабом поле при 6.92–7.37 м.д. в виде триплета. Сигналы протонов групп OH и SO_2NH в CDCl_3 обнаружены не были. В случае производного **91** зафиксирован сигнал протона группы OH серинового фрагмента, однако аналогичный сигнал аминоксаноэтанольного фрагмента также отсутствует. Причины такого поведения протонов в данных соединениях объяснить сложно ввиду большого числа атомов, способных принимать участие в образовании водородных связей и водородном обмене. Однако, очевидно, что данный процесс протекает быстрее с участием протонов сульфонамидной группы и гидроксильной группы аминоксаноэтанольного фрагмента.

Попытки прямого синтеза сульфонамидов по реакции сульфохлорида **31** с L-аминокислотами, как отмечалось ранее, не привели к успеху, однако данные сульфонамиды, содержащие фрагменты незамещенных по карбоксильной группе аминокислот, удалось получить путем гидролиза их эфирных производных **56–62**, **64**, **66**, применяя LiOH в водном ТГФ (схема 2.11). Выходы соответствующих кислот **65–73** составили от 33 до 95%, при этом минимальный выход наблюдался для метионинового производного. При гидролизе сульфонида **59**, содержащего фрагмент диметилглутамата, произошло удаление только одной CH_3 -группы, в результате чего получен моноэфир **79** с выходом 62%.

Анализ спектров ЯМР ^{13}C и ^1H кислот **76–84** показал отсутствие сигналов атомов группы CH_3 сложноэфирного фрагмента. В спектрах ЯМР ^1H кислот **76–78** сигнал NH-протона наблюдался в виде уширенного синглета с низкой интенсивностью в области 5.70–6.05 м.д., в остальных случаях данный сигнал обнаружен не был. Сигнал OH-протона в спектрах ЯМР ^1H всех кислот также не наблюдался. Подобное поведение можно, как и в случае гидразидов, объяснить способностью сульфонидамидной и карбоксильной групп образовывать межмолекулярные водородные связи (рисунок 8, структура **95**) и осуществлять эффективный обмен протонами. Возникновение внутримолекулярных связей по типу гидразидов, описанных выше, с образованием структур **96** и **97** маловероятно из-за большей напряженности пятичленного и семичленного циклов по сравнению с шестичленным.

Межмолекулярные водородные связи

Внутримолекулярные водородные связи

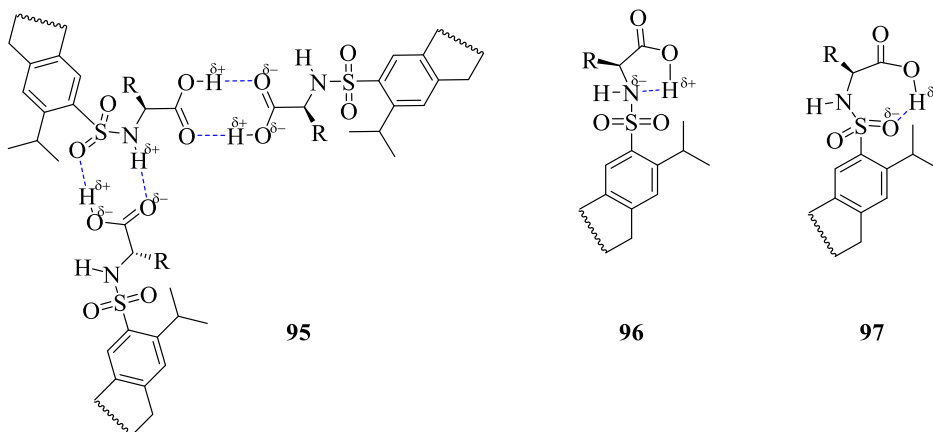


Рисунок 8. Примеры меж- и внутримолекулярных водородных связей в сульфонидах, содержащих фрагменты L-аминокислот

Таким образом, осуществлен синтез новых сульфонамидных производных дегидроабиетана, содержащих фрагменты L-аминокислот, их гидразидов и амидов с аминоктанольным фрагментом, являющихся потенциальными биологически активными веществами. Показано, что наличие стерически выгодной конформации ассоциатов, в которых реализуются внутри- и межмолекулярные водородные связи, способствует облегчению водородного обмена в слабополярном хлороформе.

2.6 Синтез сульфонамидов с фрагментами дегидроабиетана и L-лизина

Лизин – незаменимая диаминокислота, которой уделяется значительное внимание в поиске производных, обладающих антипролиферативной [207], противоопухолевой [208] и противомикробной [209] активностью, а также субстанций для лечения респираторных заболеваний [210]. Исследования антимикробной активности *N*-ацетильных и *N*-метилсульфонильных производных лизина с фрагментом хиназолинона продемонстрировали их умеренную активность против *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* и некоторых иных видов бактерий – сульфонильные производные оказались менее активны, чем ацетильные. При этом отмечается, что серосодержащие производные лизина легче проникают сквозь мембрану клеточной стенки бактерий, поэтому разработка

антимикробных субстанций на их основе по-прежнему остается перспективной [211].

На сегодняшний день способы получения терпеновых производных лизина и проявляемые ими виды биологической активности слабо изучены. Известно, что бетулиновые производные с фрагментом лизина перспективны для создания субстанций, обладающих противоопухолевой активностью в отношении раковых клеток кожи [212, 213] и поджелудочной железы [214].

Прямое вовлечение сульфохлорида **31** в реакцию с лизином затруднено вследствие их различной растворимости: наличие лизина требует добавления избытка воды, которая вызывает осаждение сульфохлорида из органической фазы. Лизин был переведен в более растворимый в органических растворителях метиловый эфир **53** (схема 2.9), который не требует добавления избытка воды для взаимодействия с сульфохлоридом **31** (схема 2.14).

Метиловый эфир лизина содержит две реакционноспособные аминогруппы, однако примечательно, что реакция его с эквимолярным количеством сульфохлорида **31** в указанных условиях протекает региоселективно с образованием единственного сульфонамида **98** (выход 80%) по концевой аминогруппе с более высокой нуклеофильностью, чем у α -аминогруппы, у которой снижение нуклеофильности вызвано наличием электроноакцепторной сложноэфирной группы в соседнем положении (схема 2.14).

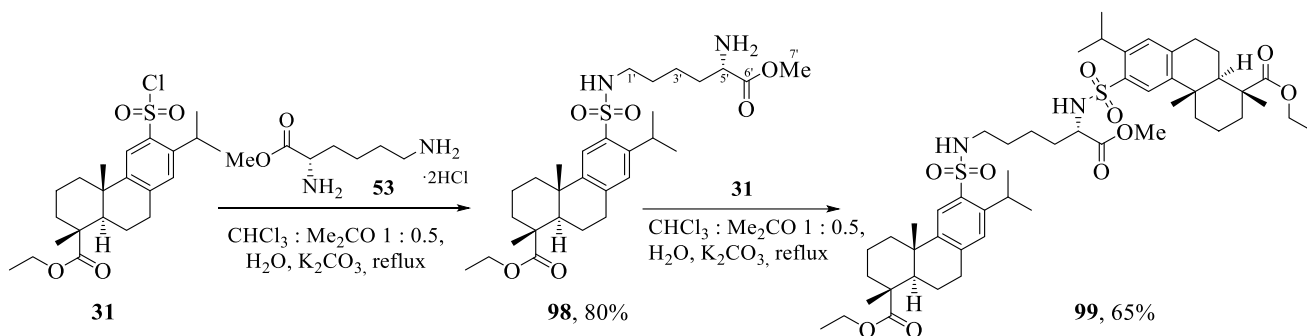


Схема 2.14

В пользу образования сульфонамида **98** свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР ¹H присутствует триплет (³J_{NH-CH₂}) при 4.64 м.д., принадлежащий протону NH, связанному с группой C^{1'}H₂. В случае образования сульфонамидной группы с α -аминогруппой метиллизината, граничащей с метиновым протоном, данный сигнал приобрел бы форму дублета. Действительно,

при добавлении избытка сульфохлорида **31** к метиллизинату образуется бис-сульфонамид **99** (выход 65%), в ЯМР ^1H спектре которого присутствует два сигнала протонов NH: триплет 4.40 м.д. (J 5.9 Гц) и дублет в более слабом поле 5.16 м.д. (J 8.1 Гц). Так как бис-сульфонамид **99** не является симметричным, то в спектре ^{13}C ЯМР наблюдается двойной набор сигналов терпеновых фрагментов, при этом наибольшая разница химических сдвигов δ характерна для четвертичных атомов углерода ароматического кольца – максимальное значение $\Delta\delta$ для C^9 0.33 м.д. В спектре ЯМР ^1H бис-сульфонамида **99** расщепление сигналов протонов терпеновых фрагментов несущественно. Интенсивность сигнала протонов группы OCH_3 бис-сульфонамида **99** менее выражена по сравнению с сульфонамидом **98**.

На основе соединения **98** по его реакции с (1*R*)-(-)-камфора-10-сульfoxлоридом **100** осуществлен синтез бис-сульфонамида **104** (выход 46%), в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C которого присутствуют сигналы как ди- так и монотерпенового фрагментов. Как и в случае соединения **99** в спектре ЯМР ^1H присутствуют сигналы двух групп NH: триплет 4.75 м.д. (J 5.8 Гц) и дублет 5.58 м.д. (J 8.3 Гц). Сделать выводы о взаимном расположении в пространстве камфорного и дегидроабиеганового заместителей, разделенных фрагментом лизина, по данным спектроскопии NOESY затруднительно, ввиду отсутствия NOE-взаимодействий между протонами моно- и дитерпеноида.

В дополнение к бис-сульфонамидам соединение **98** было использовано для синтеза *N*-ацильных производных изоникотиновой **105**, бензойной **106** и α -нафтилуксусной **107** кислот с выходами 95, 80 и 55% соответственно. Используемые в реакции ацилхлориды **101** и **102** оказались более активны в отличие от ацилхлорида **103**, где группа $-\text{COCl}$ отделена от ароматического кольца метиленовым фрагментом. Обнаружено, что природа арильного заместителя влияет на смещение сигнала протона $\text{NH}\text{C}^5\text{H}$ в ЯМР ^1H спектре. Так, если в сульфонамидах **99** и **104** сигнал данного протона в виде дублета наблюдается при 5.16 и 5.58 м.д. соответственно, то в сульфонамиде **106** происходит его смещение в слабое поле до 5.98 м.д. Величина химического сдвига аналогичного NH-протона в соединении **106** достигает 6.87 м.д., а у сульфонамида **105** – 7.21 м.д. (схема 2.15) [215].

Для соединения **98** проведена трансформация двух сложноэфирных групп в карбоксильные по реакции с метилатом натрия и гидроксидом лития (схема 2.16).

Применение данных реагентов не оказывает влияния на сложноэфирную группу терпенового фрагмента и способствует селективному удалению метильной группы только с аминокислотного остатка. В случае применения LiOH выход аминокислоты **108** количественный, тогда как при использовании MeONa помимо кислоты **108** (выход 74%) образуется серия неидентифицированных продуктов.

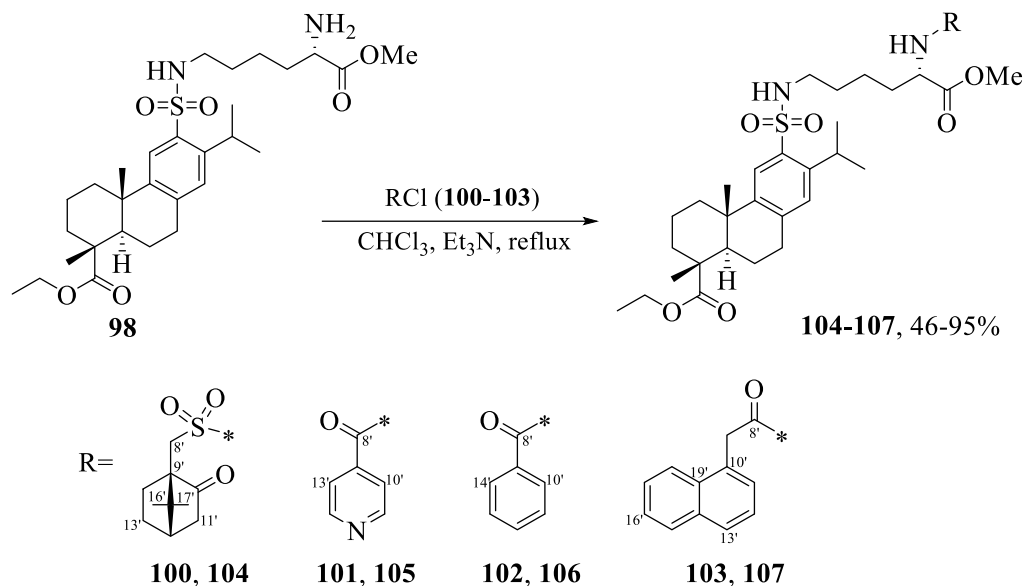


Схема 2.15

В спектрах ЯМР соединения **108** исчезают сигналы метильной группы сложноэфирного фрагмента, присутствовавшие в исходном сульфонамиде **98**: протоны при 3.71 м.д. (^1H) и атом углерода при 51.95 м.д. (^{13}C). В ИК-спектре при этом появляется полоса поглощения группы OH при 3113 см^{-1} , и, кроме этого, наблюдается сильно выраженная полоса поглощения при 1632 см^{-1} , характерная для аммонийной группы, что указывает на существование соединения **108** в виде цвиттер-иона.

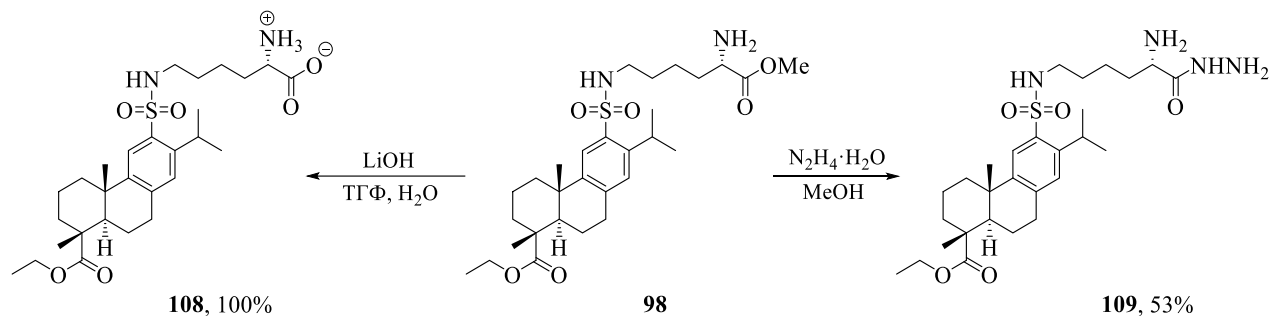


Схема 2.16

Действием на соединение **98** гидразингидратом синтезирован соответствующий гидразид аминокислоты **109**, который при полной конверсии

исходного эфира был выделен колоночной хроматографией на SiO₂ с выходом 53%. Относительно низкий выход связан с частичным разложением гидразида на силикагеле. В спектре ЯМР ¹H гидразида **109** не наблюдается сигнал протонов метильной группы, присутствовавший в спектре исходного эфира **98** (3.71 м.д.). Сохранение этильной группы подтверждается наличием в спектре ЯМР ¹H характерного сигнала метиленовой группы CH₂ в области 4.02–4.22 м.д. В спектре ЯМР ¹³C гидразида **109** также присутствуют два сигнала этильной группы при 14.17 (CH₃) и 60.50 (CH₂) м.д.

Удаление сложноэфирной метильной группы также проведено с соединения **105**, в результате чего кислота **110** выделена с препаративным выходом 58% (схема 2.17). Наличие фрагмента пиридина в структуре кислоты **110**, вероятно, приводит к установлению кислотно-основного равновесия в растворе, как показано в схеме 2.17, при этом протонирование групп NH не происходит, так как оно приводит к потере сопряжения и энергетически не выгодно.

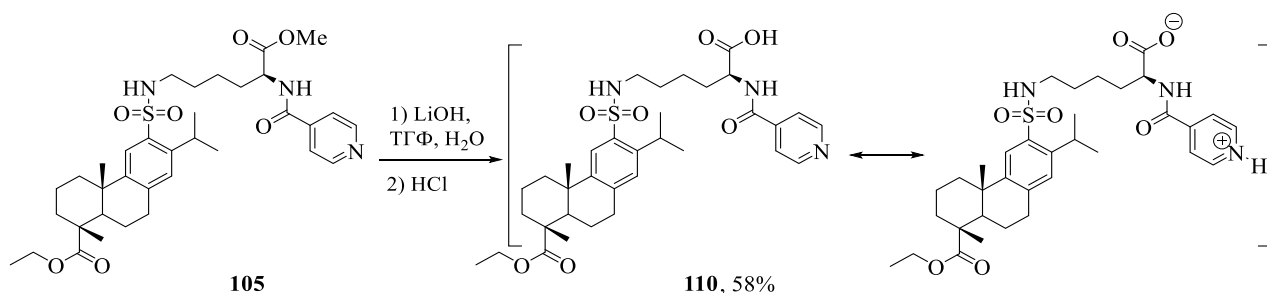


Схема 2.17

Таким образом, впервые осуществлен синтез сульфонамидов дегидроабитановой структуры с фрагментом лизина. Установлено, что метиловый эфир лизина взаимодействует с сульфохлоридами селективно, образуя сульфонамиды по концевой аминогруппе, а при избытке сульфохлорида по обеим аминогруппам. Синтезированы бис-сульфонамиды, *N*-ацильные производные, а также сульфонамид с фрагментом лизина и его гидразид. Все синтезированные соединения являются потенциальными биологически активными веществами и могут найти применение в разработке антимикробных препаратов.

2.7 Синтез и окисление сульфонамидов с фрагментами дегидроабистана и L-цистина

Осуществлен синтез сульфонамидов на основе диметилового эфира цистина **55**, который практически нерастворим в органических растворителях и воде. Кипячение эквимольных количеств эфира **55** с сульфохлоридом **31** в хлороформе (гетерогенная смесь) в присутствии Et_3N привело к образованию симметричного бис-сульфонамида **111**, при этом продукт монозамещения обнаружен не был. Это можно объяснить тем, что взаимодействие неполярного сульфохлорида с одной аминогруппой приводит к существенному увеличению растворимости образующегося сульфонамида, который становится более доступным в растворе для дальнейшего взаимодействия со второй молекулой сульфохлорида, чем эфир **55**. Выход бис-сульфонамида **111** при двукратном повышении количества сульфохлорида **31** в реакционной смеси также увеличивался в два раза и достигал 89%. При замене растворителя на $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$ (4 : 4 : 1) в присутствии Et_3N происходил разрыв дисульфидной связи цистинового фрагмента и образовывался тиокеталь **112** с выходом 57%. В этих условиях дисульфид **111** обнаружен не был (схема 2.18).

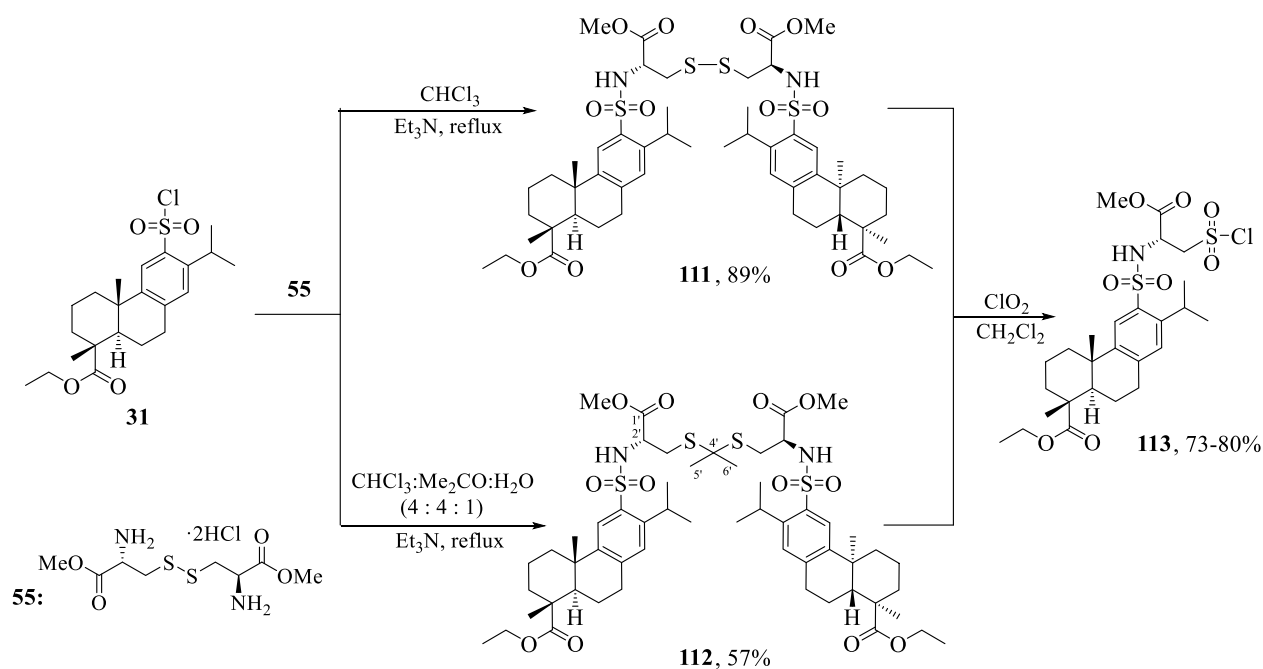


Схема 2.18

Образование тиокетала **112** объясняется способностью цистиновых производных к гидролитическому разрыву дисульфидной связи, при этом внедрение изопропилиденового фрагмента происходит, вероятно, в структуру эфира **55**, но не дисульфида **111**, так как кипячение последнего в смеси растворителей $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$ в присутствии Et_3N не привело к бис-сульфиду **112**.

Молекулы соединений **111** и **112** симметричны, поэтому в их спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C присутствует один набор сигналов терпенового и аминокислотного фрагментов. В спектре ЯМР ^1H дисульфида **111** присутствует сигнал NH-протона в виде дублета при 5.49 м.д. (J 8.0 Гц) и сохраняется сигнал сложноэфирной метильной группы при 3.63 м.д. В спектре тиокетала **112** также наблюдается сигнал метильной группы при 3.79 м.д. и неразрешенный мультиплет (псевдосинглет) NH-протона при 4.92 м.д. Кроме того, наблюдаются два сигнала метильных групп изопропилиденового фрагмента в сильном поле при 1.53 и 1.71 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C тиокетала **112** в отличие от дисульфида **111** дополнительно присутствуют два сигнала атомов углерода метильных групп при 30.43 и 32.57 м.д.

Склонность дисульфидных производных к окислению позволяет получать из них продукты с различной степенью окисления атома серы. Так, при действии диоксидом хлора (ClO_2) на дисульфид **111** получен сульфохлорид **113** (выход 80%). В спектре ЯМР ^{13}C полученного сульфохлорида по сравнению с исходным дисульфидом **111** происходит смещение сигнала атома углерода метиленовой группы, связанной с атомом серы, в слабое поле с 42.49 м.д. (регистрация в CDCl_3) до 67.18 м.д. (регистрация в CD_3OD). В спектре ИК сульфохлорида **113** присутствуют две полосы поглощения сульфохлоридной группы при 1169 и 1381 cm^{-1} . Окисление тиокетала **112** диоксидом хлора в аналогичных условиях приводит к тем же результатам, при этом выход сульфохлорида снижается незначительно (73%).

Предпринята попытка синтеза сульфохлорида **113** на основе сульфонида, содержащего фрагмент L-серина **61** по схеме 2.19, включающей в себя взаимодействие спиртовой группы серина с $p\text{-TsCl}$ и дальнейшее замещение легко уходящего *пара*-толуолсульфонатного фрагмента тиацетат-ионом. Далее органический тиацетат предполагалось окислить диоксидом хлора ClO_2 до соответствующего сульфохлорида **113**.

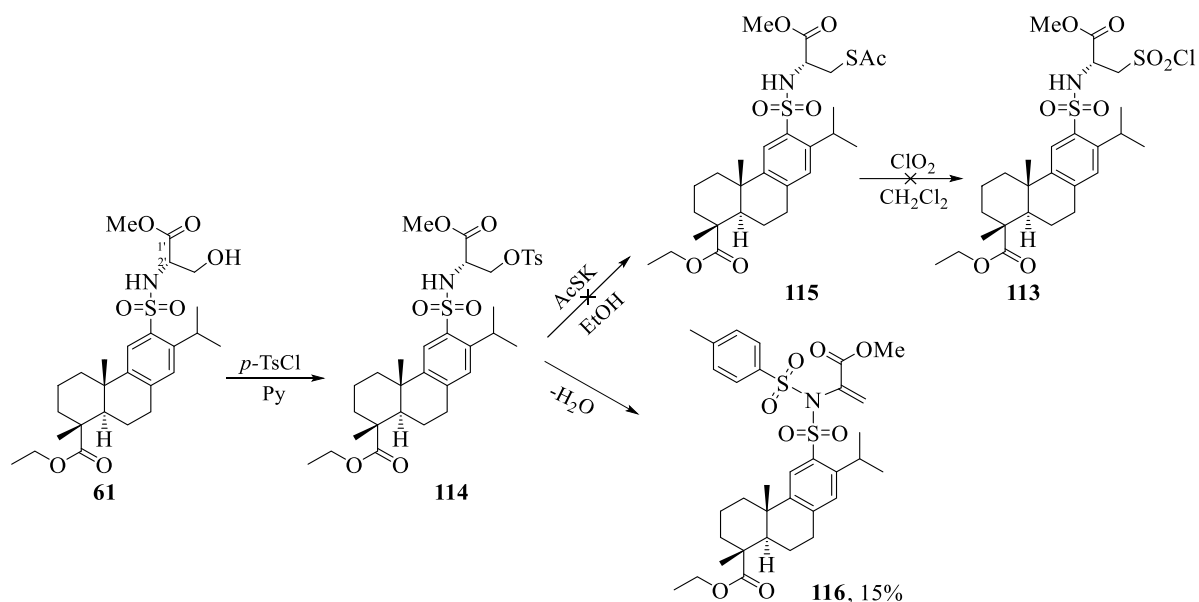


Схема 2.19

Взаимодействие сульфонида **61** с *p*-TsCl по данным ТСХ протекает с полной конверсией, вероятно, с образованием тозилата **114**. Удаление растворителя при пониженном давлении как при нагревании, так и при комнатной температуре сопровождается отщеплением *para*-толуолсульфонатной группы и образованием бис-сульфонида **116**.

Отщепление *para*-толуолсульфонатной группы не характерно для первичных спиртов, однако присутствие сильных электроакцепторных сульфонида и сложноэфирной групп в соединении **114** увеличивает кислотность протона C²H и облегчает его отрыв. Отщепившаяся кислота *p*-TsOH далее взаимодействует с сульфонидами, образуя неустойчивый продукт **116**, который практически полностью разлагается при хроматографировании на SiO₂. Частично его удалось выделить на нейтральном Al₂O₃ с выходом 15%.

Нестабильность бис-сульфонида **116** связана с тем, что положительный заряд на атоме азота всех образующихся резонансных структур дестабилизирован соседними электроакцепторными заместителями, поэтому среди них нет устойчивых (схема 2.20) [216].

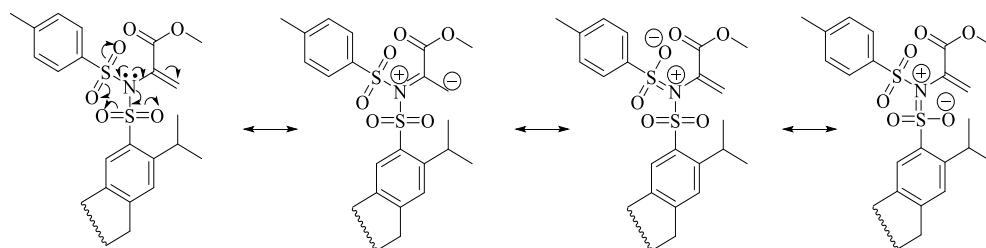


Схема 2.20

В спектре ЯМР ^1H соединения **116** присутствуют два синглета при 5.44 и 5.53 м.д., принадлежащие геминальным $\text{C}=\text{CH}_2$ протонам. В действительности, каждый синглет представляет собой дублет с $^2J_{\text{HH}} = 0$ Гц, что согласуется с теоретическими данными: величина $^2J_{\text{HH}}$ геминальных протонов лежит в диапазоне 0–5 Гц. Кроме этого, в спектре ЯМР исчезает сигнал NH-протона, наблюдаемый в исходном сульфонамиде **61** в виде дублета при 5.58 м.д. (J 6.6 Гц), а также сигнал протона $\text{C}^2'\text{H}$. Сохранение сложноэфирной группы установлено по присутствию синглета при 3.78 м.д., принадлежащего протонам группы OCH_3 . Также имеется дополнительный сигнал CH_3 -группы в виде синглета в сильном поле (δ 2.44 м.д.), принадлежащий *p*-Ts-фрагменту. В спектре ЯМР ^{13}C присутствует сигнал метилиденовой группы в слабом поле при 104.98 м.д. и сигнал четвертичного атома углерода при 154.01 м.д., принадлежащий атому углерода $\text{C}^{2'}$.

Таким образом, изучено взаимодействие диметилцистината с сульфохлоридом дегидроабьетанового типа в хлороформе и смеси $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$. Показано, что в ацетонсодержащей среде происходит образование тиокетала – продукта присоединения тиола к ацетону, тогда как в хлороформе селективно образуется дисульфид. Окислением полученных дисульфида и тиокетала диоксидом хлора синтезирован сульфохлорид, являющийся ценным реагентом для получения сульфонамидов, сульфокислоты и ее эфиров.

2.8 Получение сульфонамидов с фрагментами β -аминоспиртов и *N*-сульфонилазиридинов на их основе

Синтез сульфонамидов на основе β -аминоспиртов, полученных восстановлением аминокислот, перспективно в плане получения азот-, серо-, фосфор- и галогенсодержащих соединений, обладающих биологической активностью или являющихся ценными прекурсорами для получения биологически активных веществ.

Методы восстановления аминокислот, позволяющие проводить синтез β -аминоспиртов с высокими выходами, на сегодняшний день детально не

разработаны. Например, полярные аминокислоты, такие как глутаминовая и аспарагиновая, практически нерастворимы в органических растворителях, и их восстановление до аминокодиолов проводят преимущественно в виде эфиров. Неполярные аминокислоты восстанавливаются LiAlH_4 в ТГФ путем длительного кипячения и требуют добавления большого количества восстановителя.

Оптимальным способом восстановления аминокислот является метод гидроборирования-восстановления, заключающийся в использовании LiBH_4 или NaBH_4 и I_2 в ТГФ в качестве восстановителя и кипячении образующегося раствора в течение 18–24 ч [217]. Механизм гидроборирования в присутствии иода на сегодняшний день детально изучен [218]. NaBH_4 по реакции с I_2 способствует выделению борана BH_3 , который взаимодействует с карбоксильной группой аминокислоты и приводит к получению более растворимых борорганических продуктов, дальнейший щелочной гидролиз которых позволяет получать β -аминоспирты с высокими выходами.

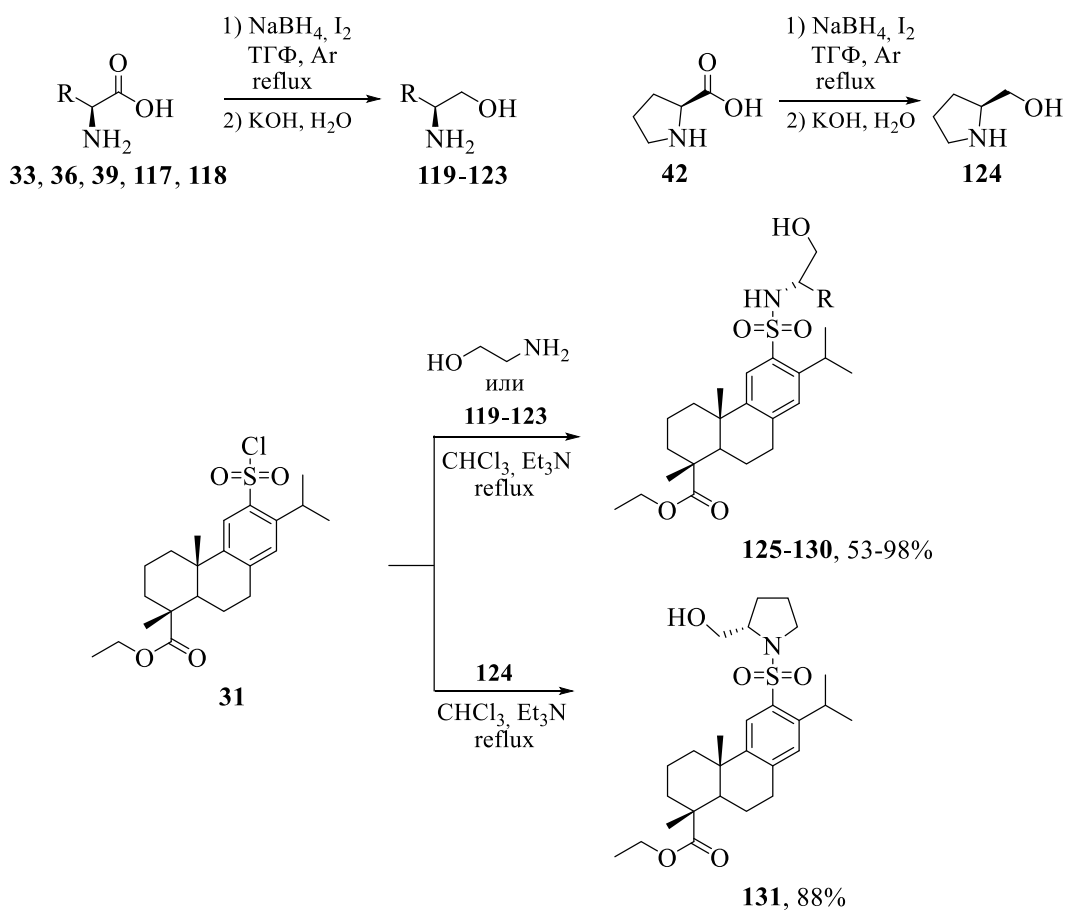
В настоящей работе проведено восстановление метионина **33**, тирозина **36**, триптофана **39**, пролина **42**, фенилаланина **117** и валина **118**, используя упомянутый метод гидроборирования-восстановления. Восстановление глицина не проводили, использовали коммерчески доступный этаноламин.

Указанные β -аминоспирты **119–123** вовлечены в реакцию с сульфохлоридом **31** и получены соответствующие сульфонамиды **125–131**, содержащие гидроксильную группу доступную для дальнейших модификаций (схема 2.21).

Реакция сульфохлорида **31** с β -аминоспиртами в присутствии Et_3N в качестве основания протекает исключительно по атому азота. При избытке аминок спирта добавление Et_3N не требуется, так как роль основания для связывания образующихся в ходе реакции протонов выполняет сам аминок спирт. В случае с метионинолом **119** реакция сопровождалась значительным осмолением реакционной смеси с образованием серии неидентифицированных продуктов деметилирования, поэтому выход целевого сульфонамида **126** составил 53%. При использовании этаноламина и фенилаланинола **122** в качестве аминов выходы сульфонамидов **125** и **129** составили 98 и 95% соответственно.

Структура сульфонамидов **125–131** подтверждена спектральными методами анализа. В спектрах ЯМР ^1H всех сульфонамидов, за исключением соединений **125** и

131, наблюдается сигнал NH-протона в виде дублета в диапазоне δ 4.91–5.09 м.д. с J 3.0–8.8 Гц. В спектре ЯМР ^1H сульфонамида **125**, у которого NH-группа связана с метиленовой группой, сигнал данного протона наблюдается в виде триплета при 5.21 м.д. (J 5.4 Гц). Сигналы протонов OH-групп в спектрах ^1H ЯМР, зарегистрированных в CDCl_3 , в большинстве случаев для соединений, содержащих NH-протон, обнаружены не были. Для пролинового производного **131** сигнал протона группы OH наблюдается в виде уширенного синглета в сильном поле при 2.57 м.д.



R: H (**125**[98%]); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ (**33**, **119**, **126**[53%]); $\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$ (**36**, **120**, **127**[77%]);

$\text{H}_2\text{C}-\text{Indol-3-yl}$ (**39**, **121**, **128**[98%]); $\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$ (**117**, **122**, **129**[95%]), $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (**118**, **123**, **130**[86%])

Схема 2.21

В спектрах ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы как дитерпенового, так и аминоспиртового фрагментов. Сигнал атома углерода, непосредственно связанного с гидроксильной группой, наблюдается в интервале химических сдвигов 61.37–65.47 м.д. Присутствие сульфонамидной группы подтверждается присутствием в ИК-

спектрах трех полос поглощения: NH (3191–3302 cm^{-1}), SO_2 (*st as*, 1309–1323 cm^{-1}), SO_2 (*sy*, 1148–1179 cm^{-1}). Интенсивные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям группы OH, в ИК-спектрах находятся в области 3431–3530 cm^{-1} .

Сульфонамиды **125**, **128–130** вовлечены в реакцию с тозилхлоридом *p*-TsCl, в результате чего синтезированы соответствующие эфиры *para*-толуолсульфоновой кислоты **132–135** с выходами 61–75%. Известно, что подобные производные β -аминоспиртов в присутствии оснований способны образовывать азиридины – продукты внутримолекулярной циклизации [219], являющиеся ценными реагентами в синтезе полимеров [220]. Действительно, при добавлении к раствору тозилата **132–135** в смеси толуол/ТГФ водного раствора KOH происходит внутримолекулярное замещение *para*-толуолсульфатной группы и образование соответствующих *N*-сульфонилазиридинов **136–139** практически с количественным выходом (97–98%) (схема 2.22). Образование пиперазиновых производных, продуктов межмолекулярного нуклеофильного замещения, обнаружено не было.

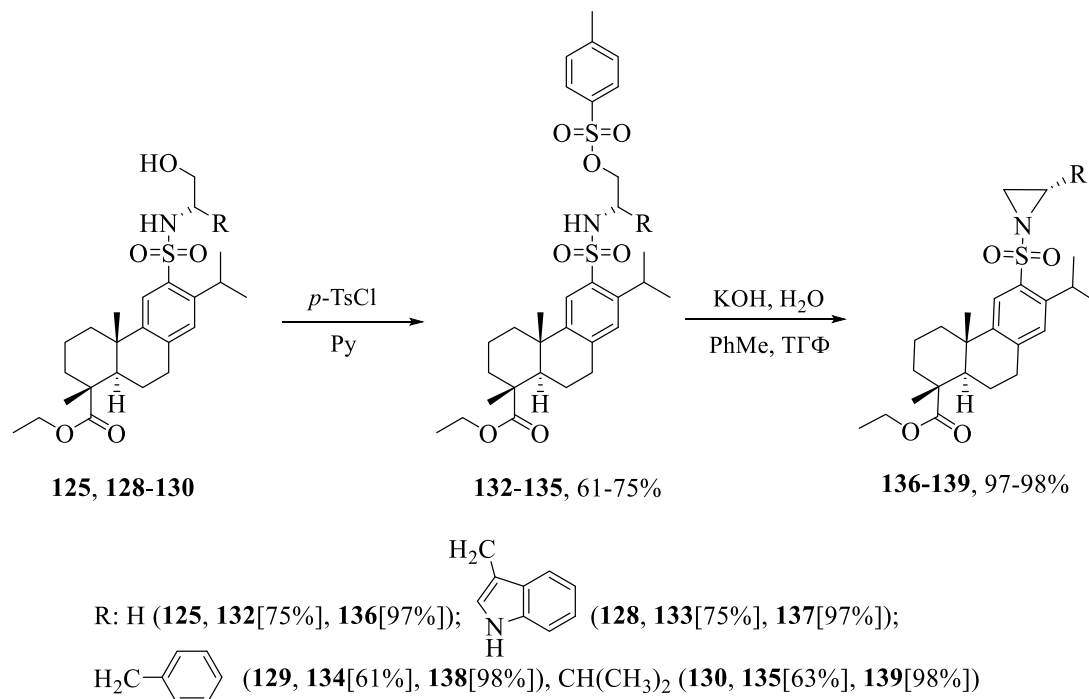


Схема 2.22

Протон сульфонамидной группы вследствие $-M$ - и $-I$ -эффектов группы SO_2 обладает кислотными свойствами, а его отрыв приводит к повышению нуклеофильности атома азота за счет возникновения на нем полного отрицательного заряда. Сульфонамидный анион относительно устойчив за счет резонансной

стабилизации, при которой происходит перераспределение отрицательного заряда между атомом азота и атомами кислорода SO_2 -группы (схема 2.23).

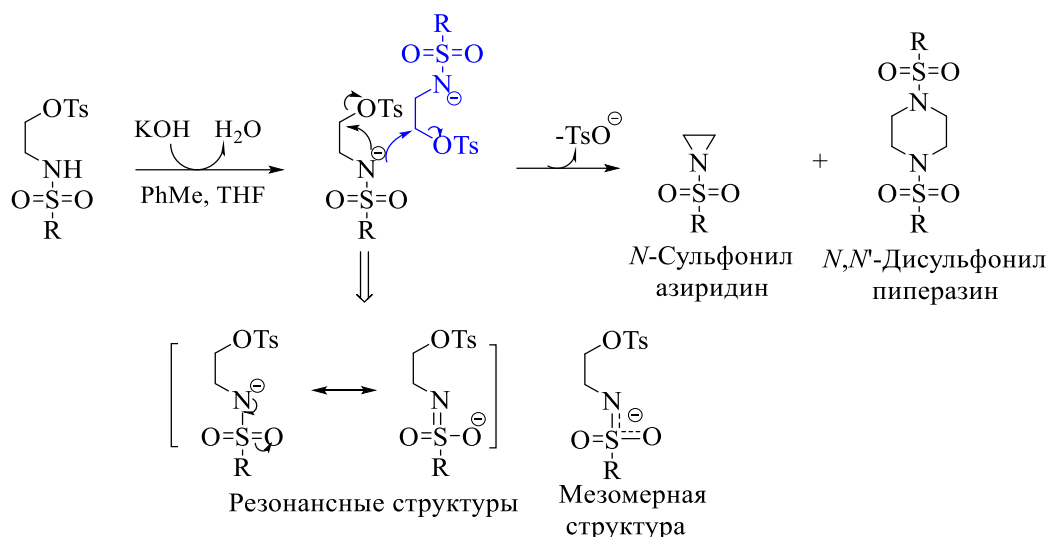


Схема 2.23

Доказательство образования именно азиридиновых производных, а не пиперазиновых оказалось затруднено, так как их спектральные характеристики (ИК и ЯМР) практически идентичны. Также идентичен и элементный состав, не позволяющий различить соединения по данным элементного анализа. С одной стороны, данные масс-спектрометрии свидетельствуют об образовании *N,N'*-дисульфонилпиперазинов – в масс-спектрах присутствуют молекулярные ионы, характерные для пиперазиновых производных $[M_{(пипер.)} + \text{Na}^+]$ (100%), а интенсивность пиков молекулярных ионов азиридинов ($M_{(азир.)} + \text{H}^+$) (18–20%) значительно ниже. С другой стороны, способность азиридиновых производных образовывать димеры и полимеры не позволяет однозначно интерпретировать данные масс-спектрометрии, так как димеризация может происходить и в условиях детектирования [216].

Проведя поиск литературы и сравнив данные полученных ЯМР-спектров со спектрами известных азиридинов и пиперазинов, мы установили, что реакция тозилатов **132–135** с KOH протекает с образованием именно азиридиновых производных. Так, из литературных данных известно, что сигналы атомов углерода метиленовых групп пиперазинового фрагмента наблюдаются в более слабом поле (45–50 м.д.) [221], чем сигналы азиридинового фрагмента (25–45 м.д.) [222]. Аналогичная закономерность наблюдается и для протонов группы CH_2 : в азиридинах химический сдвиг данных протонов не превышает величину 3 м.д., в пиперазинах

находится в диапазоне 3–5 м.д. [222, 223]. В спектрах ЯМР ^1H соединений **136–139** химический сдвиг протонов CH_2 -группы азиридинового фрагмента находится в диапазоне 2.07–2.85 м.д. Сигналы атомов углерода той же группы в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются при 27.43–37.71 м.д. Таким образом, исходя из полученных нами данных ЯМР, можно сказать, что в масс-спектрах молекулярному иону соответствует пик с низкой интенсивностью, соответствующий *N*-сульфонилазиридинам, которые в условиях электронного удара образуют димеры.

Таким образом, впервые синтезированы *N*-сульфонилазиридины, содержащие фрагмент дегидроабьетана. Продемонстрирована возможность их получения на основе сульфонамидов с фрагментами β -аминоспиртов (этанолamina, валинола, фенилаланинола, триптофанола). Синтезированные азиридины могут найти применение в разработке стратегий синтеза полимерных композиций, а также использованы для получения соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

2.9 Получение β -гидроксиэтиламидов и 2-оксазолинов на их основе

Интерес к 2-оксазолиновым производным связан прежде всего с проявляемыми ими видами биологической активности. Так, например, изучена способность 2-оксазолиновых производных [17(20)*E*]-21-норпрегнена ингибировать фермент CYP17A1, являющийся ключевым в синтезе дегидроэпиандростерона, и их возможность применения в химиотерапии рака предстательной железы [224, 225]. Некоторые 2-оксазолиновые производные продемонстрировали хорошую антибактериальную и противогрибковую активность, сравнимую с активностью ципрофлоксацина и кетоконазола [226].

Удобными субстратами для синтеза производных 2-оксазолина являются ациламиды полученные из β -аминоспиртов. β -Аминоспирты (метионинол **119**, триптофанол **121**, фенилаланинол **122**, валинол **123**, пролинол **124**), полученные восстановлением соответствующих L-аминокислот, вовлечены в реакцию с хлорангидридом ДАК **140**, в результате чего синтезированы ациламиды **141–146**,

содержащие гидроксильную группу доступную для дальнейших модификаций (схема 2.24).

Реакция ацилхлорида **140** с β -аминоспиртами протекает селективно по аминогруппе и приводит к соответствующим амидам **141–146** с выходами 51–99%. Максимальный выход 99% наблюдался в реакции ацилхлорида **140** с этаноламином и валинолом **123** (90%), в остальных случаях выход не превышал 64%. Относительно низкие выходы некоторых ациламидов связаны с неполной конверсией ацилхлорида **140**. В случае получения метионинового производного **142** происходит его частичное разложение в процессе удаления растворителя. При образовании амида **144**, содержащего фрагмент фенилаланинола, наблюдался минимальный выход 51%, связанный с образованием побочного продукта – спирта **22** (выход 25%). Механизм восстановления ацилхлорида спиртом **122** не ясен и требует детального изучения, в частности, установления источника протонов, участвующих в восстановлении карбонильной группы. Также не установлено, происходит ли образование спирта **22** из амида **144**, или же происходит иное превращение, заключающееся в непосредственном восстановлении карбонильной группы аминоспиртом и последующем удалении атома хлора.

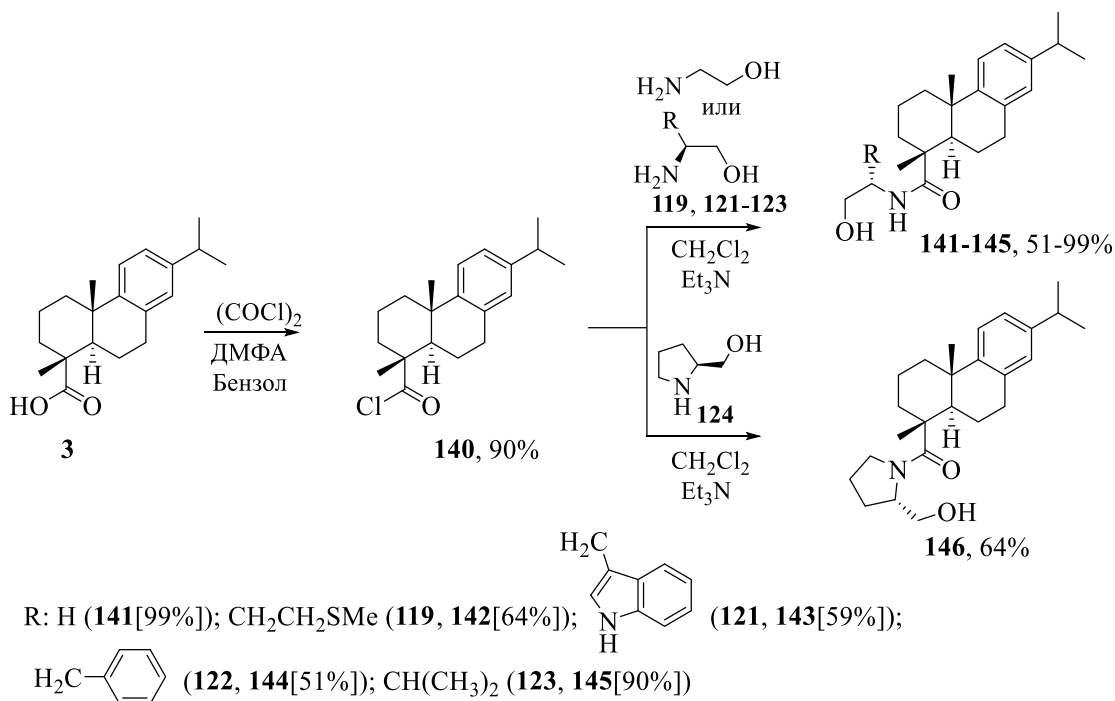


Схема 2.24

Структуры всех амидов установлены с применением методов ЯМР- и ИК-спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ^1H амидов **142–145** наблюдаются сигналы

протонов группы NH сульфонамидного фрагмента в виде дублета в слабом поле в интервале химических сдвигов 5.98–6.22 м.д (J 6.6–7.9 Гц). В случае амида **141**, содержащего фрагмент этаноламина, аналогичный сигнал протона NH наблюдается в виде триплета при 6.35 м.д. (J 5.7 Гц). Присутствие гидроксильной группы установлено по наличию в спектрах ЯМР ^1H сигналов в виде уширенных синглетов в сильном поле в интервале химических сдвигов 3.00–4.75 м.д.

Присутствие основных функциональных групп в структурах амидов **141–146** подтверждается также наличием характеристических полос поглощения в ИК-спектрах. Сильные полосы поглощения групп OH и NH, соответствующие валентным колебаниям, наблюдаются в интервале 3323–3410 см^{-1} . В области карбонильного поглощения у всех амидов, за исключением производного пролина **146**, присутствуют две полосы поглощения: первая в интервале 1611–1636 см^{-1} соответствует валентным колебаниям группы C=O, вторая 1510–1534 см^{-1} – связана с деформационными колебаниями группы NH вторичных амидов. В третичном амиде **146** в области карбонильного поглощения присутствует только одна полоса поглощения при 1596 см^{-1} .

Спирты **141–145** планировалось использовать для синтеза ацилазиридинов по маршруту, описанному для получения сульфонилазиридинов **136–139**, однако добавление тозилхлорида к спиртам, неожиданно, привело в большинстве случаев к производным 2-оксазолина (схема 2.25). Механизм реакции включает в себя образование тозилатов, которые далее циклизуются в 2-оксазолины без промежуточного образования азиридинов. Возможность такого превращения может быть объяснена с позиции классического механизма реакции Гайне, заключающейся в перегруппировке ацилазиридинов в ацетоне в присутствии иодидов (схема 2.25). Иодид-ион как нуклеофил приводит к раскрытию азиридинового цикла и образованию интермедиата, который представляет собой продукт таутомерного превращения вторичного амида с отрицательным зарядом на атоме кислорода. Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное замещение приводит к 2-оксазолину. Перегруппировка ацилазиридина сопровождается двойной инверсией хирального центра (если таковой имеется) и не приводит к изменению относительной конфигурации заместителей в молекуле.

Используемые спирты **141–145** по реакции с *p*-TsCl превращаются в тозилаты **I**, которые в ходе обратимого таутомерного превращения трансформируются в структуры **II**. Данные структуры являются аналогичными той, что участвуют в реакции Гайне, и содержат легко уходящую *para*-толуолсульфонатную группу, при удалении которой образуются 2-оксазолиновые производные **147–149**. Так как гидроксильная группа исходных спиртов связана с первичным атомом углерода, то образование 2-оксазолиновых производных не сопровождается изменением конфигурации каких-либо хиральных центров в молекуле (схема 2.25).

В большинстве случаев 2-оксазолины образуются с умеренными выходами до 63%. В случае спирта **142**, содержащего фрагмент метионинола, соответствующий 2-оксазолин в чистом виде данным способом получить не удалось вследствие разложения промежуточного тозилата. Среди продуктов разложения присутствуют продукты деметилирования и непредельные соединения, разделить и идентифицировать которые не удалось.

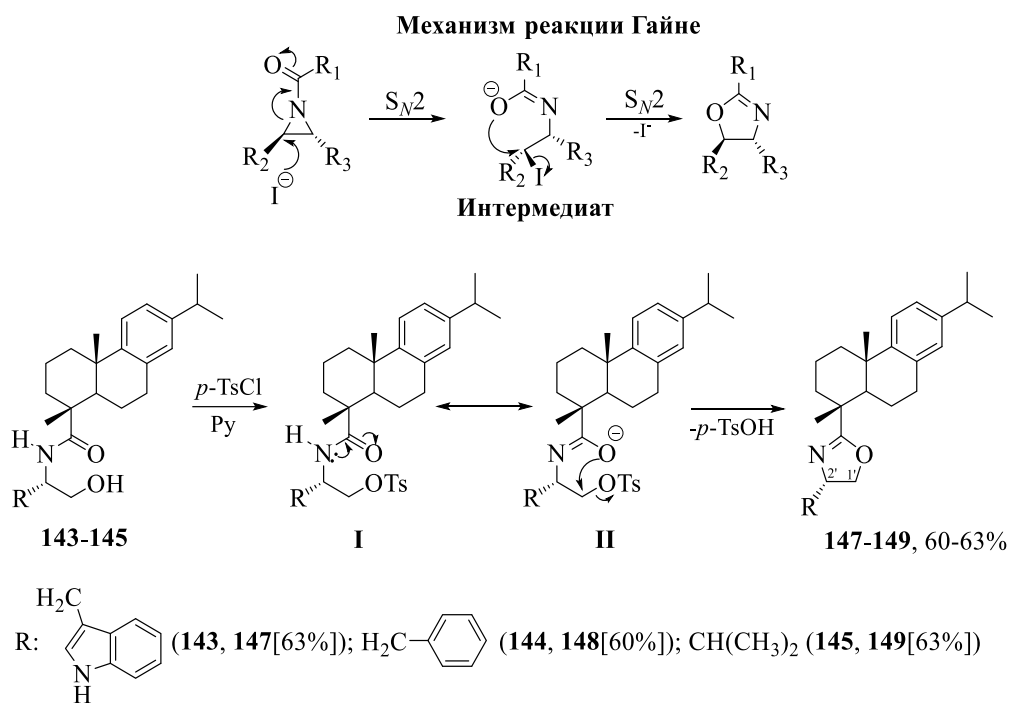


Схема 2.25

В спектрах ЯМР ^{13}C 2-оксазолиновых производных присутствуют два сигнала атомов углерода $\text{C}^{1'}$ и $\text{C}^{2'}$ в интервале химических сдвигов 66.09–71.84 м.д. В случае азиридиновых производных аналогичные сигналы располагаются в более сильном поле и их химический сдвиг не превышает величину 30 м.д. Сигналы четвертичных атомов углерода $\text{C}^{18'}$ незначительно смещены в сильное поле (173.89–174.63 м.д.) по сравнению с сигналами аналогичных атомов, принадлежащих карбонильной группе исходных амидов (179.34–179.75 м.д.). В спектре ЯМР ^1H отсутствуют сигналы

протонов NH. Отсутствие амидных NH-протонов также регистрируется и методом ИК-спектроскопии: во всех 2-оксазолинах, за исключением соединения **147**, отсутствует полоса поглощения NH-группы в области $3200\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, у оксазолина **147** присутствует узкая полоса поглощения NH-группы индольного фрагмента при 3415 см^{-1} . Кроме этого, в ИК-спектрах всех полученных 2-оксазолинов присутствуют полосы поглощения группы C=N при $1641\text{--}1651\text{ см}^{-1}$.

Использование этаноламинного производного **141** в реакции с *p*-TsCl в пиридине неожиданно привело к образованию хлорида **150**, выход которого достигает 60%. Реакция протекала с трудом и требовала добавления тройного избытка реагента *p*-TsCl. На первом этапе, вероятно, все же происходит образование тозилата, который далее замещается хлорид-ионами. Сам тозилат при этом выделить и обнаружить в реакционной смеси не удалось. Также не зафиксировано образование 2-оксазолинового производного.

В ЯМР спектре ^{13}C соединения **150** присутствуют два сигнала атомов C^{1'} и C^{2'} в области 41.49 и 44.19 м.д. соответственно. У производных 2-оксазолинов **147–149** сигналы аналогичных атомов углерода находились в более слабом поле (66.09–71.84 м.д.). В спектре ЯМР ^1H амида **150** присутствует сигнал амидного протона в виде триплета при 6.25 м.д. ($J\ 5.9\ \text{Гц}$). Об образовании хлорида также свидетельствуют и данные ИК-спектроскопии. Так, в ИК-спектре хлорида **150** присутствуют полосы поглощения групп NH (3362 см^{-1}), CONH (1641 и 1518 см^{-1}).

Анализ хлорида **150** проведен также методом масс-спектрометрии. В MS-спектре присутствует пик низкой интенсивности ($I_{\text{rel.}}\ 10\%$), соответствующий молекулярному иону хлорида **150** [$M + \text{H}^+$], а также пик ($I_{\text{rel.}}\ 100\%$) азиридина **151** [$M_{\text{азир.}} + \text{H}^+$] – продукта внутримолекулярной циклизации хлорида, вызванной электронным ударом (схема 2.26).

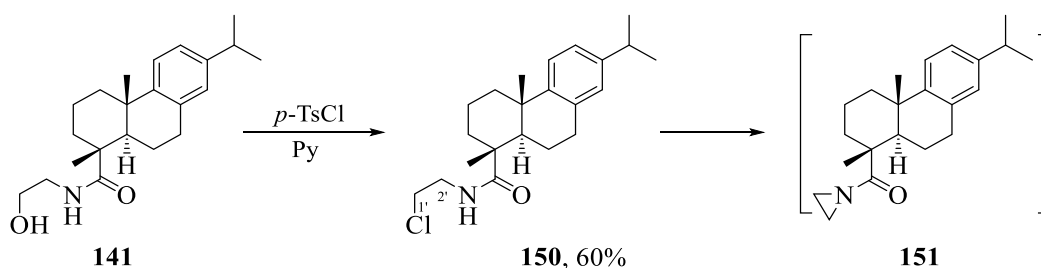


Схема 2.26

Таким образом, проведено изучение реакций получения 2-оксазолиновых производных дегидроабиетанового типа, предложен механизм их образования из соответствующих амидоспиртов через стадию образования тозилатов.

2.10 Синтез сульфанильных, дисульфанильных соединений дегидроабиетанового ряда и их применение для получения бис-сульфонов

Применение соединений дегидроабиетанового ряда для синтеза серосодержащих соединений представляет интерес для получения биологически активных веществ различного спектра действия, однако пути их синтеза на сегодняшний день практически не изучены.

Синтезированные тозилаты **132** и **134** использованы в качестве модельных соединений для получения дисульфидов, тиолов, тиацетатов, сульфохлоридов и бис-сульфонамидов. Кипячение тозилата **132** или **134** с AcSK в спирте приводит к образованию соответствующих тиацетатов **152** и **153** с выходами 93 и 95% соответственно. Однако присутствие даже незначительных следов пиридина в реакционной смеси приводит к образованию дисульфидов **154** и **155** с близкими выходами (94 и 91%) (схема 2.27).

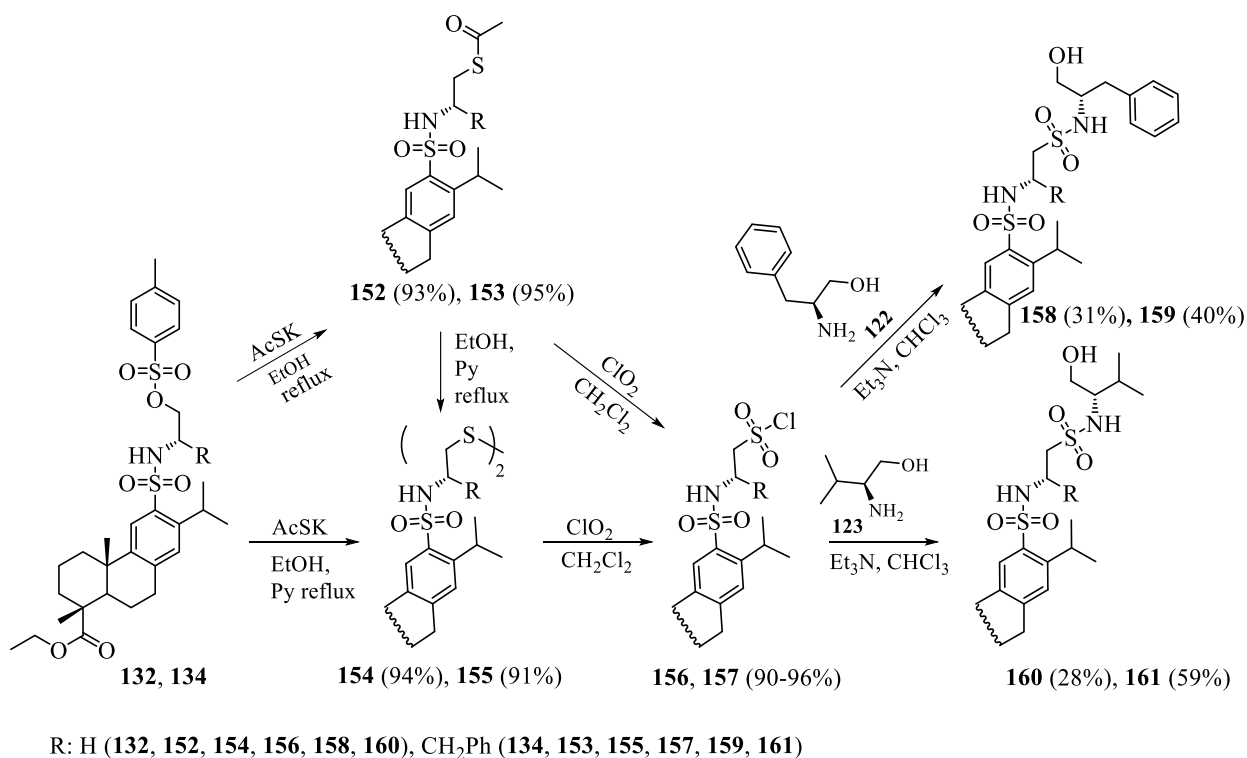


Схема 2.27

Реакция образования дисульфидов из тозилатов с применением реагента AcSK в присутствии пиридина в спирте на сегодняшний день в литературе не описана.

Механизм данной реакции, вероятно, включает образование тиацетата **162** и последующее вытеснение фрагмента RS^- (**163**) в результате нуклеофильной атаки пиридином. Образующийся *N*-ацетилпиридиний взаимодействует с молекулой этилового спирта, генерируя катион пиридиния PuH^+ , который, являясь BH^+ кислотой, отдает протон основанию RS^- и приводит к тиолу **164**. Последний, в свою очередь, окисляется кислородом воздуха до дисульфида **165** (схема 2.28). Проведение данной реакции в среде аргона не позволило выделить промежуточный тиол, так как в процессе обработки реакционной смеси он также окисляется кислородом воздуха в дисульфид.

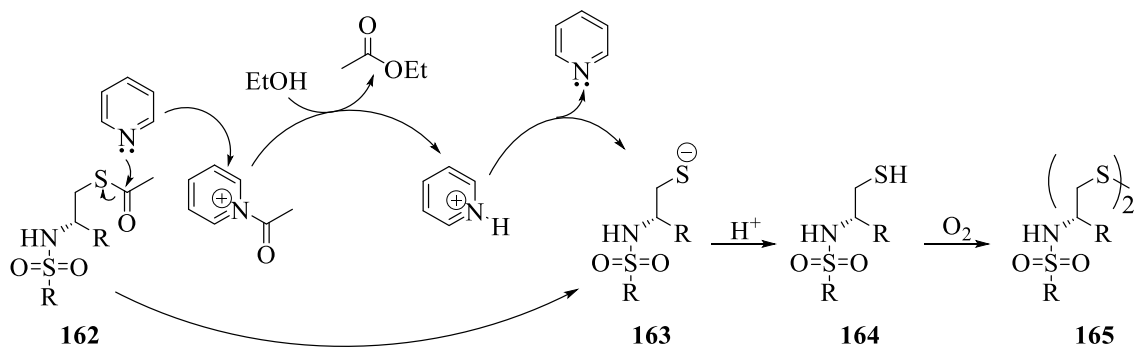


Схема 2.28

Доказательством того, что тиацетаты являются промежуточными продуктами на пути к дисульфидам, служит тот факт, что кипячение тиацетата **152** или **153** в $EtOH$ с добавлением каталитического количества пиридина также приводит к образованию дисульфидов **154** и **155** с количественными выходами.

Дисульфиды, как и тиацетаты, являются удобными реагентами для синтеза сульфонильных производных, однако тиацетаты для этой цели используются реже, так как их окисление протекает сложнее из-за низкой нуклеофильности атома серы вследствие $-M$ -эффекта соседней карбонильной группы. Наибольший интерес вызывает синтез сульфохлоридов на их основе, так как они являются высокореакционными соединениями, которые позволяют получить серию новых серосодержащих соединений: сульфонамиды, эфиры сульфоновых кислот, тиосульфаты. Одним из реагентов, позволяющим селективно получить сульфохлориды из сульфанильных производных является диоксид хлора ClO_2 .

Окисление дисульфидов **154** и **155** диоксидом хлора в CH_2Cl_2 позволило получить сульфохлориды **156** и **157** с выходами 90–96%. В работе [227] предложен катион-радикальный механизм окисления дисульфидов диоксидом хлора, который

включает в себя промежуточное образование тиосульфатов и их последующее превращение в сульфохлориды по реакции с радикалом $\bullet\text{Cl}$ (схема 2.29).

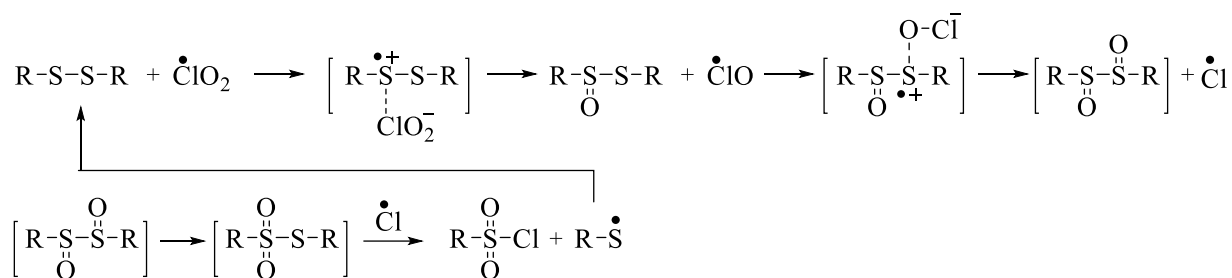


Схема 2.29

Обнаружено, что тиацетаты **152** и **153** также селективно окисляются диоксидом хлора в аналогичных условиях. Механизм их окисления диоксидом хлора на сегодняшний день не известен и требует детального изучения. Мы предполагаем, что реакция также протекает по катион-радикальному механизму с образованием в качестве промежуточного соединения α -кетосульфоксида **166** (схема 2.30), который далее перегруппировывается в неустойчивый тиопероксид **167**. Тиопероксид, в свою очередь, претерпевает дальнейший гомолитический разрыв связи S–O, образуя два радикала. Димеризация тиильного радикала сопровождается образованием дисульфида, который вступает далее в реакцию с ClO_2 по пути, указанному в схеме 2.29. Окисление тиацетатов протекает медленнее, чем дисульфидов и требует добавления большого избытка диоксида хлора. Тем не менее, выходы сульфохлоридов **156** и **157** в обоих случаях отличаются незначительно.

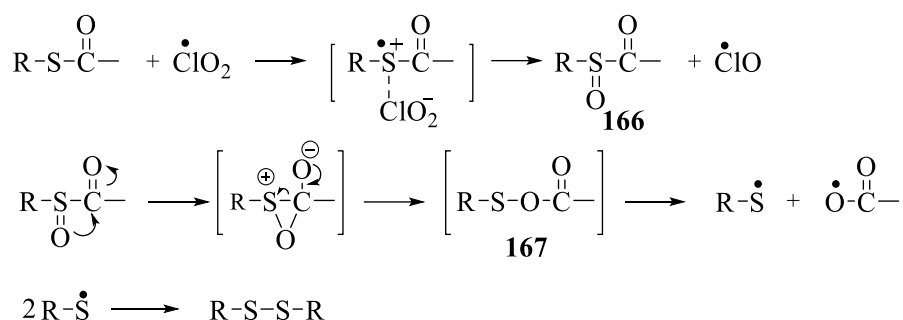


Схема 2.30

Полученные сульфохлориды **156** и **157** вовлечены в реакцию с фенилаланинолом **122** и валинолом **123**, в результате чего синтезированы бис-сульфонамиды содержащие открытую гидроксильную группу для дальнейших модификаций, позволяющую ввести дополнительные сульфонамидные фрагменты. Бис-сульфонамиды **158–161** плохо растворимы в хлороформе, образуя стойкие коллоидные растворы, но растворимы в ДМСО. Проведены попытки дальнейшего

наращивания боковой цепи для получения полисульфонамидов, однако высокая полярность данных соединений не позволила провести хроматографическое разделение уже на стадии тозилата, который образуется с низким выходом.

Таким образом, обнаружен новый метод получения дисульфидов напрямую из тозилатов по их реакции с AcSK в присутствии пиридина, предложен механизм протекания данной реакции. Впервые изучено окисление тиацетатов диоксидом хлора, предложен механизм образования сульфохлоридов. Продемонстрирован пример синтеза бис-сульфонамидов на основе полученных сульфохлоридов.

2.11 Изучение биологической активности производных дегидроабиетиновой кислоты

Оценку противомикробного действия соединений **62, 63, 67, 68, 70, 71, 74, 75, 80, 84, 98, 99, 104–109, 125, 127** проводили на штаммах *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA), *Staphylococcus aureus* MRSA (клинический изолят), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* 703 (клинический изолят). Оценку мутагенного действия оценивали на штаммах *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102. В качестве положительного контроля использовали бензалкония хлорид (BAC), отрицательного – ДМСО.

Культивирование штаммов проводили на питательной среде Мюллера-Хинтон. Минимальную подавляющую концентрацию (МПК)³ образцов определяли методом микроразведений в жидкой питательной среде LB согласно рекомендациям МУК 4.2.1890-04 [228] и работе [229]. Измерения проводили в пяти повторностях, среднее значение МПК для разных культур представлено в таблице 1.

Наличие микробного роста оценивали путем добавления красителя резазурина в качестве окислительно-восстановительного индикатора (Alamar Blue test). Активные бактериальные клетки восстанавливают нефлуоресцентный резазурин (синий) до флуоресцентного резорурфина (розовый), который может быть

³ Минимальная подавляющая концентрация (МПК) – это показатель действия вещества на бактериальную культуру, равный его минимальной концентрации, при которой происходит полное угнетение роста бактерий в течение 24 ч инкубации.

дополнительно восстановлен до гидрорезорифина [230], что дает прямую количественную оценку метаболической активности бактерий.

Из всех тестируемых образцов только соединения **80** и **98** показали значимую активность одновременно против нескольких штаммов микроорганизмов. Сульфонамид **98** продемонстрировал большую активность против *S. aureus* ATCC (MSSA) (МПК 32 мкг/мл), соединение **80** оказалось активнее в отношении гриба *C. albicans* 703 (МПК 32 мкг/мл). Замещение метоксильной группы сложного эфира в лизиновом производном **98** на гидразидную в соединении **109** приводит к уменьшению активности. Освобождение карбоксильной группы лизинового фрагмента приводит к полному исчезновению антимикробной активности у соединения **108**. Спирт **127**, формально являющийся продуктом восстановления вещества **80**, показал слабую активность в отношении *C. albicans* (МПК 128 мкг/мл), но оказался не активен против бактерий, в отличие от кислоты **80**.

Таблица 1. Минимальные подавляющие концентрации веществ в отношении применяемых бактерий и грибов

Соединение	МПК, мкг/мл			
	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA)	<i>S. aureus</i> MRSA (клин. изолят)	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>C. albicans</i> 703 (клин. изолят)
62	>1856	>1856	>1856	>1856
63	>1682	>1682	>1682	>1682
67	>1024	>1024	>1024	>1024
68	>1024	>1024	>1024	>1024
70	>1024	>1024	>1024	>1024
71	>1024	>1024	>1024	>1024
74	128	1024	>1024	>1024
75	>1024	>1024	>1024	>1024
80	64	256	64	32
84	>1024	>1024	>1024	>1024
98	32	128	64	64
99	>1024	>1024	>1024	>1024
104	>1024	>1024	>1024	>1024
105	>1024	>1024	>1024	>1024
106	>1024	>1024	>1024	>1024
107	>1024	>1024	>1024	>1024
108	>1024	>1024	>1024	>1024
109	128	256	128	128
125	>1024	>1024	>1024	>1024
127	>1024	>1024	>1024	128
Бензалкония хлорид	8	8	8	8

Сульфонамиды **80** и **98**, показавшие более высокую активность в отношении бактерий и грибов, исследованы на мутагенность в тесте Эймса. Тест на мутагенность веществ заключается в том, что ауксотрофные по гистидину штаммы *Salmonella typhimurium* под действием мутагенов способны ревертировать к прототрофности [231]. В качестве положительного контроля использовали известные мутагены: 4-нитро-*o*-фенилендиамин (ТА98), метилметансульфонат (ТА100) и азид натрия (ТА102). Исследуемые сульфонамиды оказались не мутагенными.

Для соединений-лидеров был проведен МТТ-анализ, позволяющий определить цитотоксичность соединений. Этот метод основан на реакции восстановления желтой соли тетразолия (МТТ) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до пурпурных кристаллов формазана, которые нерастворимы в водной среде. При добавлении цитотоксической дозы соединений клетки погибают и образование формазана не происходит. В качестве живых клеток для изучения цитотоксичности использованы клетки легкого эмбриона коровы (ЛЭК). Сульфонамид с фрагментом метилового эфира лизина **98** показал высокую токсичность против ЛЭК (IC_{50} 14.73 мкг/мл), **80** – умеренно токсичен (131.7 мкг/мл).

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

3.1 Методы анализа

Идентификация и установление структур продуктов реакций проведены методами тонкослойной хроматографии, элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Сравнение всех уже известных соединений доказано сравнением их физико-химических параметров (температуры плавления, ЯМР ^1H , ^{13}C , ИК) с характеристиками, описанными в литературе.

Спектральный анализ. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре «Bruker Avance-II-300» (300.17 для ^1H , 75.42 МГц для ^{13}C) в CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$, CD_3OD , D_2O или их смесях. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы дейтерированных растворителей. Константы спин-спинового взаимодействия приведены в Гц. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполнено с помощью двумерных гомо- ($^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY) и гетероядерных экспериментов ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC).

ИК-спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в тонком слое или в таблетках KBr в области длин волн 400–4000 cm^{-1} .

Масс-спектры регистрировали на приборе TermoFinnigan LCQ Fleet, оснащенным МС детектором, диапазон сканируемых масс m/z 50–2000 (ESI, 40 эВ).

Элементный анализ выполняли с использованием автоматического анализатора EA 1110 CHNS-O.

Тонкослойная хроматография. Анализ и выделение продуктов методами ТСХ проводили по стандартным методикам [232]. Использовали ТСХ пластины Sorbfil фирмы ООО «Имид» (Россия). В качестве элюентов применяли чистые растворители или их смеси (указаны в характеристике отдельных соединений).

Проявляли хроматограммы 5%-ным раствором KMnO_4 или спиртовым 5%-ным раствором фосфорномолибденовой кислоты.

Для колоночной хроматографии использовали Silicagel 70/230 μ фирмы «Alfa Aesar» при градиентном элюировании растворителями или их смесями, указанными

ниже (наполнение «мокрым» способом). Вещества, неустойчивые на SiO_2 , выделяли на нейтральном Al_2O_3 .

Углы оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре PolAArg 3001 (Великобритания), объем кюветы 10 мл, растворитель – хлороформ.

Для определения температуры плавления использовали анализатор Gallenkamp MPD350BM3.5 фирмы Sanyo с цифровым термометром.

3.2 Общие методики синтеза соединений

3.2.1 Выделение абиетиновой кислоты из технической канифоли

В работе использована техническая канифоль, практически не содержащая нейтральных компонентов, поэтому их предварительное удаление не проводили. Содержание абиетиновой кислоты в канифоли по данным спектроскопии ЯМР составляет 80%. Растворяли при нагревании на водяной бане 100 г канифоли в 500 мл EtOH, при необходимости добавляя дополнительное количество спирта до полного растворения. Отдельно растворяли при нагревании 3.3 г NaOH в 100 мл EtOH. Образующуюся суспензию переливали к нагретому до 50 °C раствору канифоли, продолжали нагревание смеси до тех пор, пока взвешенный осадок NaOH полностью не растворялся (10 мин). После этого оставляли содержимое колбы на 24 ч, выпавший творожистый осадок отфильтровывали. Масса выделенной кислой натриевой соли абиетиновой кислоты состава $3\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{COONa} \cdot \text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{COOH}$ после первой кристаллизации составила 25 г, чистота соли 96%. При использовании недостаточного количества спирта или при увеличении времени кристаллизации смесь «цементируется», поэтому необходимо добавление дополнительного количества спирта и повторное растворение, которое протекает с трудом.

Маточный раствор упаривали, удаляя примерно 10% от объема растворителя. Проводили повторную кристаллизацию. Если кристаллизация не начиналась в течение 24 ч, то процедуру упаривания повторяли. В результате повторной кристаллизации удалось выделить дополнительно 20–35 г натриевой соли

абиетиновой кислоты, содержащей 10% примесей, главным образом дегидроабиеат натрия.

Для изучения физических характеристик абиетиновой кислоты 0.5 г соли растворяли в 30 мл хлороформа, приливали 10 мл 5%-ного раствора HCl, тщательно перемешивали, промывали органический слой водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, удаляли растворитель при пониженном давлении. Абиетиновая кислота выделена с оптической чистотой $[\alpha]_D^{22} = -103.5$ (*c* 0.10, EtOH) (лит.: $[\alpha]_D^{24} = -106.0$ (*c* 1.00, EtOH) [188]). Спектральные характеристики абиетиновой кислоты совпадают с представленными в литературе [233].

3.2.2 Синтез дегидроабиеиновой кислоты и ее эфиров

Дегидрирование канифоли. В тигель помещали 5 г технической канифоли, 0.25 г серы и 0.05 г кристаллического иода. Содержимое закрывали крышкой и нагревали до 200 °С в течение 1 ч, периодически помешивая медной палочкой. При увеличении количества канифоли до 10 г увеличивали время нагревания до 2 ч. После окончания реакции черный плав разделяли методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент CHCl₃ : i-PrOH, 25 : 1). Выход кислоты 100%. Анализ плава методом спектроскопии ЯМР указывает на присутствие в образце дегидроабиеиновой кислоты и отсутствие каких-либо примесей, однако кристаллизацию дегидроабиеиновой кислоты в виде натриевых солей из спирта осуществить не удалось. Полученная таким способом дегидроабиеиновая кислота **3** имеет температуру плавления 75 °С (лит.: 170.0–171.5 °С [189]) и оптическое вращение $[\alpha]_D^{24} +33.7$ (*c* 0.40; EtOH) (лит.: $[\alpha]_D^{20} +62.5$ (*c* 2.0; EtOH) [190], $[\alpha]_D^{30} +61.8$ (*c* 1.0; MeOH) [189]). Спектральные данные дегидроабиеиновой кислоты **3** согласуются с литературными данными [41].

Синтез этиловых эфиров смоляных кислот канифоли. В 80 мл ДМФА растворяли 30 г канифоли, добавляли 30 г K₂CO₃ и 35 мл EtBr. Перемешивали реакционную смесь в течение 96 ч, после чего фильтровали раствор, фильтрат упаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в 300 мл петролейного эфира, промывали водой от остатков ДМФА (3×50 мл). Органический слой сушили над Na₂SO₄, удаляли растворитель при пониженном давлении, получили 35 г смеси

этиловых эфиров смоляных кислот, которые использовали для получения этилдегидроабиетата **6** без дополнительной очистки.

Получение этилдегидроабиетата 6. Смесь этиловых эфиров смоляных кислот 10 г помещали в тигель, добавляли в него 0.5 г серы и 0.1 г иода. Полученную смесь нагревали при 200 °С под неплотно закрытой крышкой, периодически помешивая содержимое медной палочкой. Продолжали нагревание в течение 0.5 ч после окончания выделения водорода (общее время 1–2 ч). Полученная маслянистая жидкость коричневого цвета представляет собой по данным ЯМР чистый эфир дегидроабиеетиновой кислоты **6**. Хроматографическое отделение эфира от неорганических серосодержащих компонентов проводили на SiO₂, используя в качестве элюента смесь петролейный эфир : Et₂O, 25 : 1. Выход эфира **6** 99%.

Физико-химические характеристики этилового эфира дегидроабиеетиновой кислоты **6** описаны в работе [126].

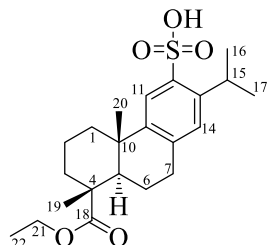
Гидролиз этилдегидроабиетата 6. Этиловый эфир дегидроабиеетиновой кислоты **6** гидролизуется с трудом. Его гидролиз удалось осуществить только ^tBuOK в ДМСО. Для этого растворяли 0.5 г (1.5 ммоль) эфира **6** в 5 мл ДМСО, прибавляли 0.336 г (3 ммоль) ^tBuOK, полученную смесь кипятили в течение 48 ч. После этого в реакционную колбу добавляли 20 мл 5%-ного раствора HCl, 50 мл хлороформа и переносили в делительную воронку. Промывали раствор водой (3×15 мл), органический слой упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂: сначала хлороформом для выделения непрореагировавшего эфира, затем смесью CHCl₃ : MeOH 25 : 1 для выделения дегидроабиеетиновой кислоты **3**. Выход 22%, т. пл. 169 °С, [α]_D²⁶ +62.0 (с 0.30; EtOH).

3.2.3 Сульфирование этилового эфира дегидроабиеетиновой кислоты

В 15 мл дихлорметана растворяли 1 г (3 ммоль) эфира дегидроабиеетиновой кислоты **6**, охлаждали раствор до 0 °С. К полученному раствору медленно в течение 0.5 ч прикапывали раствор хлорсульфоновой кислоты 0.7 мл (10 ммоль), растворенной в 5 мл дихлорметана. Образующийся раствор кирпично-красного цвета выдерживали на ледяной бане при перемешивании в течение 3 ч, после чего к содержимому колбы добавляли 30 мл воды, переносили смесь в делительную

воронку, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Использовали избыток этилацетата, так как сульфоновая кислота **7** частично растворима в воде и трудно переходит в органический слой. Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃ : MeOH, 5:1. Выход 80% (0.992 г).

Этил(12-сульфо-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (7). Белый порошок, т. пл.

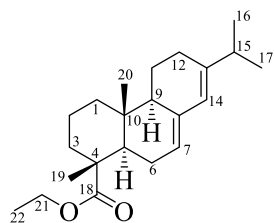


269–271 °C, $[\alpha]_D^{25} +46.5$ (с 0.23; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3435 (ОН), 2933, 1722 (C=O), 1460, 1242 и 1180 (SO₂), 1045. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.06–1.21 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.23–1.39 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.03 дд (1H, H⁵, *J* 12.3, 1.7 Гц), 2.24 д (1H, H^{1b}, *J* 12.7 Гц), 2.64–2.89 м (3H, H⁷, H¹⁵), 3.93–4.17 м (2H, H²¹), 6.92 с (1H, H¹⁴), 7.65 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.02 (C²²), 16.25 (C²⁰), 17.98 (C²), 21.02 (C⁶), 23.98 (C¹⁶), 24.11 (C¹⁷), 24.73 (C¹⁹), 27.50 (C¹⁵), 29.15 (C⁷), 36.07 (C³), 36.42 (C¹⁰), 37.87 (C¹), 44.81 (C⁵), 46.73 (C⁴), 60.05 (C²¹), 122.44 (C¹¹), 126.16 (C¹⁴), 134.91 (C¹²), 143.01 (C⁸), 143.35 (C⁹), 145.03 (C¹³), 177.35 (C¹⁸). Найдено, %: С 64.60; Н 7.93; S 7.89. C₂₂H₃₂O₅S. Вычислено, %: С 64.68; Н 7.90; О 19.58; S 7.85.

3.2.4 Синтез этилабиетата и его гидроксирование системой SeO₂/tBuOOH

Получение этилабиетата **4** проводили по реакции кислой соли абиетиновой кислоты 3C₁₉H₂₉COONa·C₁₉H₂₉COOH с EtBr в ДМФА по методике, описанной выше для синтеза этилдегидроабиетата **6**. Выход эфира **4** 85%.

Этил(абиета-7,13-диен-18-оат) (4). Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{26} -51.4$ (с 0.35;

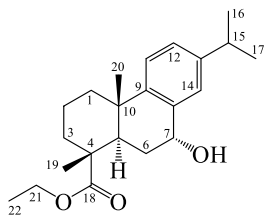


CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2957, 1755 (C=O), 1381, 1250, 887. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.83 с (3H, Me²⁰), 1.01 и 1.03 (2×3H, оба д с *J* 6.6 Гц, Me¹⁵ и Me¹⁶), 1.08–1.31 м (8H, H^{1a}, H^{11a}, Me¹⁹, Me²²), 1.50–1.66 м (3H, H², H^{3a}), 1.68–1.88 м (3H, H^{3b}, H^{6a}, H^{11b}), 1.87–2.02 м (2H, H^{1b}, H⁹), 2.02–2.15 м (4H, H⁵, H^{6b}, H¹²), 2.24 тд (1H, H¹⁵, *J* 13.2, 6.5 Гц), 4.02–4.17 м (2H, H²¹), 5.37 д (1H, H⁷, *J* 3.1 Гц), 5.78 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.02 (C²²), 14.21 (C²⁰), 16.97 (C¹⁹), 18.17 (C²), 20.82 (C¹⁶), 21.38 (C¹⁷), 22.47 (C¹¹), 25.60 (C⁶), 27.46 (C¹²), 34.53 (C¹⁰), 34.87 (C¹⁵), 37.12 (C³), 38.34 (C¹),

45.05 (C^5), 46.41 (C^4), 50.91 (C^9), 60.39 (C^{21}), 120.73 (C^7), 122.43 (C^{12}), 135.47 (C^8), 145.22 (C^{13}), 178.44 (C^{18}). Найдено, %: С 80.12; Н 10.26. $C_{22}H_{34}O_2$. Вычислено, %: С 79.95; Н 10.37; О 9.68.

Общая методика окисления эфира 4 системой $SeO_2/tBuOOH$. Этиловый эфир абиетиновой кислоты **4** (1 г, 3 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). К полученному раствору добавляли 3 ммоль (0.237 г) SeO_2 и 2 мл $tBuOOH$ (70%-ный водный раствор). Перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли методом тонкослойной хроматографии, используя в качестве элюента смесь петролейного эфира и EtOAc (4 : 1). По окончании реакции в реакционную смесь добавляли 30 мл воды, экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент петролейный эфир : EtOAc, 4 : 1). Выход спирта **15** 65% (0.676 г) [197].

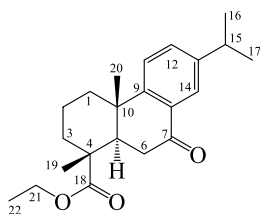
Этил(7 α -гидрокси-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (15). Прозрачная вязкая жидкость, $[\alpha]_D^{26} -5.2$ (c 0.27; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3482 (ОН), 2957, 1720 ($C=O$), 1464 ($C=C$), 1385, 1249, 1047, 732. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.18 с (3H, Me^{19}), 1.20–1.31 м (12H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{20} , Me^{22}), 1.48–1.68 м (3H, H^{1a} , H^{2a} , H^{6a}), 1.69–1.90 м (3H, H^{2b} , H^3), 2.05–2.17 м (1H, H^{6b}), 2.30 д (1H, H^{1b} , J 12.3 Гц), 2.52 д (1H, H^5 , J 12.9 Гц), 2.88 спт (1H, H^{15} , J 7.0 Гц), 4.07–4.24 м (2H, H^{21}), 4.74 с (1H, H^7), 7.14 д (1H, H^{11} , J 8.3 Гц), 7.20 д (1H, H^{12} , J 8.1 Гц), 7.22 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.15 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.58 (C^2), 23.76 (C^{19}), 23.97 (C^{16}), 24.12 (C^{17}), 31.04 (C^6), 33.48 (C^{15}), 36.44 (C^3), 37.40 (C^{10}), 37.70 (C^1), 39.63 (C^5), 46.97 (C^4), 60.72 (C^{21}), 68.15 (C^7), 124.17 (C^{12}), 126.49 (C^{11}), 128.14 (C^{14}), 136.15 (C^8), 146.53 (C^9 , C^{13}), 178.14 (C^{18}). Найдено, %: С 76.72; Н 9.33. $C_{22}H_{32}O_3$. Вычислено, %: С 76.70; Н 9.36; О 13.93.



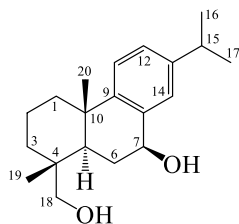
3.2.5 Методика синтеза этилового эфира 7-оксодегидроабиединовой кислоты и его восстановление

Окисление этилдегидроабиедтата 6 оксидом хрома(VI) CrO_3 . Этиловый эфир дегидроабиединовой кислоты **6** (0.5 г, 1.52 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (8 мл), затем к полученному раствору добавляли при охлаждении CrO_3 (0.6 г, 6 ммоль) в 8 мл водного раствора уксусной кислоты ($\text{AcOH} : \text{H}_2\text{O}$, 4 : 1). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч, затем добавляли 20 мл воды и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным раствором Na_2CO_3 , затем водой, после чего сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент петролейный эфир : EtOAc , 4 : 1). Выход 32% (0.167 г).

Этил(7-оксо-абиедта-8,11,13-триен-18-оат) (20). Бесцветная жидкость, $[\alpha]_D^{28} +18.0$ (c 0.3; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2957, 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1681 ($\text{C}=\text{O}$), 1607, 1462, 1248, 1177, 1115, 1030, 732. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.15–1.31 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.54–1.84 м (5H, H^1 , H^2 , H^{3a}), 2.27–2.38 м (2H, H^{3b} , H^{6a}), 2.67 д (1H, H^{6b} , J 8.5 Гц), 2.68 д (1H, H^5 , J 5.9 Гц), 2.88 спт (1H, H^{15} , J 6.9 Гц), 4.07 к (1H, H^{21} , J 7.0 Гц), 7.23 д (1H, H^{11} , J 4.9 Гц), 7.35 д (1H, H^{12} , J 2.1 Гц), 7.83 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.12 (C^{22}), 16.29 (C^{20}), 18.15 (C^2), 23.65 (C^{19}), 23.69 (C^{16}), 23.75 (C^{17}), 33.54 (C^{15}), 37.08 (C^6), 36.48 (C^3), 37.27 (C^{10}), 37.75 (C^1), 43.70 (C^5), 46.47 (C^4), 60.81 (C^{21}), 123.44 (C^{11}), 124.99 (C^{12}), 130.68 (C^8), 132.49 (C^{14}), 146.85 (C^{13}), 153.00 (C^9), 177.20 (C^{18}), 198.49 (C^7). Найдено, %: C 77.27; H 8.76. $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$. Вычислено, %: C 77.16; H 8.83; O 14.01.



7β-Гидроксиабиедта-8,11,13-триен-18-ол (21). Кетон **20** (1 г, 2.9 ммоль) растворяли в 35 мл сухого Et_2O . К полученному раствору под аргоном добавляли LiAlH_4 (0.35 г, 9.21 ммоль). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. По завершении реакции осторожно при охлаждении добавляли воду до прекращения выделения газа. Полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, удаляли растворитель при пониженном давлении, из остатка выделяли продукт методом колоночной

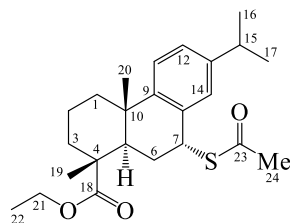


хроматографии (SiO_2 , элюент EtOAc). Выделены спирты **21** (0.733 г), **22** (0.055 г) и 0.060 г смеси неидентифицированных спиртов. Выход диола **21** 80%. Белый порошок, т. пл. 136–138 °C, $[\alpha]_D^{20} +64.6$ (c 0.20; CHCl_3) (лит.: $[\alpha]_D^{20} +38$ (c 0.20; EtOH)) [199]. Спектральные характеристики совпадают с литературными данными [199]. Абиета-8,11,13-триен-18-ол **22** описан в работе [126].

3.2.6 Общая методика синтеза тиацетатов дегидроабиетанового ряда из спиртов бензильного типа

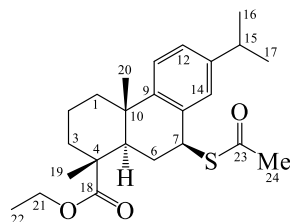
Спирт **15** или **21** (0.9 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), к полученному раствору добавляли AcSH (0.076 г, 1 ммоль) и 5 мол.% ZnCl_2 (0.006 г). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали (SiO_2 , элюент петролейный эфир : EtOAc , 10 : 1 – для тиацетатов **23**; 2 : 3 – для тиацетата **25**).

Этил(7 α -ацетилтио-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (23a). Выход 32%



(0.112 г). Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{20} +1.9$ (c 0.68; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2957, 1715 ($\text{C}=\text{O}$), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1462, 1244, 1126, 635. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.17–1.33 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.44–1.69 м (3H, H^{1a} , H^{3a} , H^{6a}), 1.70–1.94 м (3H, H^2 , H^{3b}), 2.25–2.44 м (3H, H^{1b} , H^{6b} , H^5), 2.32 с (3H, Me^{24}), 2.83 спт (1H, H^{15} , J 7.0 Гц), 3.97–4.22 м (2H, H^{21}), 5.02 д (1H, H^7 , J 3.0 Гц), 7.04 с (1H, H^{14}), 7.07 д (1H, H^{11} , J 8.4 Гц), 7.17 д (1H, H^{12} , J 8.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.11 (C^{22}), 16.48 (C^{20}), 18.49 (C^2), 23.72 (C^{16}), 23.87 (C^{17}), 25.26 (C^{19}), 29.43 (C^6), 30.19 (C^{24}), 33.37 (C^{15}), 36.00 (C^3), 37.12 (C^{10}), 37.58 (C^1), 42.25 (C^5), 44.65 (C^7), 47.25 (C^4), 60.58 (C^{21}), 124.38 (C^{12}), 125.98 (C^{11}), 128.32 (C^{14}), 132.52 (C^8), 146.29 (C^{13}), 147.17 (C^9), 177.70 (C^{18}), 195.44 (C^{23}). Найдено, %: C 71.58; H 8.56; S 7.93. $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 71.60; H 8.51; O 11.92; S 7.96.

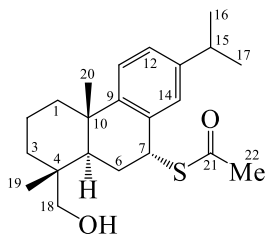
Этил(7 β -ацетилтио-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (23b). Выход 21%



(0.074 г). Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{27} +6.9$ (c 0.68; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2956, 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1689 ($\text{C}=\text{O}$), 1462, 1244, 1128, 632. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.17–1.34 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.46–1.70 м (2H, H^{1a} , H^{3a}), 1.70–1.87 м

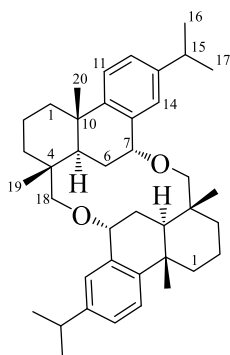
(3H, H², H^{3b}), 1.95–2.04 м (2H, H⁶), 2.28–2.39 м (2H, H^{1b}, H⁵), 2.40 с (3H, Me²⁴), 2.84 спт (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 4.03–4.30 м (2H, H²¹), 4.97 т (1H, H⁷, *J* 9.2 Гц), 7.06 д (1H, H¹¹, *J* 8.0 Гц), 7.15–7.20 м (2H, H¹¹, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.18 (C²²), 16.34 (C²⁰), 18.20 (C²), 23.79 (C¹⁶), 23.91 (C¹⁷), 25.01 (C¹⁹), 30.43 (C²⁴), 30.91 (C⁶), 33.48 (C¹⁵), 36.42 (C³), 36.90 (C¹⁰), 37.97 (C¹), 43.53 (C⁵), 44.71 (C⁷), 47.00 (C⁴), 60.72 (C²¹), 124.07 (C¹²), 125.20 (C¹¹), 127.28 (C¹⁴), 133.22 (C⁸), 146.20 (C¹³), 148.04 (C⁹), 177.83 (C¹⁸), 195.28 (C²³). Найдено, %: С 71.65; Н 8.59; S 7.91. C₂₄H₃₄O₃S. Вычислено, %: 71.60; Н 8.51; О 11.92; S 7.96.

7α-Ацетилтио-абиета-8,11,13-триен-18-ол (25). Выход 79% (0.272 г).



Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} +17.6$ (с 0.30; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3431 (ОН), 1685 (C=O), 1662, 1128, 1051. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.82 с (3H, Me¹⁹), 1.14–1.45 м (11H, H^{1a}, H^{3a}, Me¹⁶, Me¹⁷, Me²⁰), 1.56–1.95 м (3H, H², H^{3b}), 2.14–2.50 м (4H, H^{1b}, H⁵, H⁶), 2.37 с (3H, Me²²), 2.83 спт (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 3.07 д (1H, H^{18a}, *J* 11.6 Гц), 3.52 д (1H, H^{18b}, *J* 11.6 Гц), 5.02 уш.с. (1H, H⁷), 7.01 с (1H, H¹⁴), 7.07 д (1H, H¹¹, *J* 8.0 Гц), 7.18 д (1H, H¹², *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.48 (C¹⁹), 18.56 (C²), 23.75 (C¹⁶), 23.90 (C¹⁷), 25.26 (C²⁰), 27.13 (C⁶), 30.55 (C²²), 33.39 (C¹⁵), 34.25 (C³), 37.45 (C¹⁰), 37.62 (C⁴), 38.22 (C¹), 40.93 (C⁵), 45.90 (C⁷), 71.32 (C¹⁸), 124.87 (C¹²), 126.02 (C¹¹), 128.32 (C¹⁴), 132.10 (C⁸), 146.25 (C¹³), 147.76 (C⁹), 195.35 (C²¹). Найдено, %: С 73.32; Н 8.97; S 8.86. C₂₂H₃₂O₂S. Вычислено, %: С 73.29; Н 8.95; О 8.87; S 8.89.

Диэфир 28. Образуется как побочный продукт при синтезе тиацетата **25**.



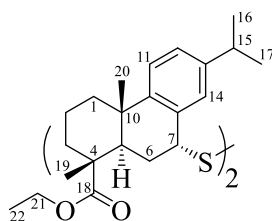
Выход 21% (0.054 г). Белый порошок, т. пл. 181–183 °С, $[\alpha]_D^{25} -98.1$ (с 0.21; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 2957, 1467, 1085 (C–O–C), 823, 632. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.90 с (3H, Me¹⁹), 1.17–1.38 м (10H, H^{3a}, Me¹⁶, Me¹⁷, Me²⁰), 1.42 д (1H, H^{1a}, *J* 10.7 Гц), 1.54–1.76 м (2H, H^{2a}, H^{6a}), 1.81 д (1H, H^{2b}, *J* 13.5 Гц), 1.91–2.22 м (3H, H^{1b}, H^{3b}, H^{6b}), 2.40 д (1H, H⁵, *J* 12.4 Гц), 2.87 спт (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 3.00 д (1H, H^{18a}, *J* 8.5 Гц), 3.71 д (1H, H^{18b}, *J* 8.3 Гц), 4.23 с (1H, H⁷), 7.03 с (1H, H¹⁴), 7.08 д (1H, H¹¹, *J* 8.3 Гц), 7.18 д (1H, H¹², *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.30 (C²⁰), 18.74 (C²), 22.59 (C⁶), 23.95 (C¹⁶, C¹⁷), 24.34 (C¹⁹), 33.37 (C¹⁵), 34.60 (C³), 36.64 (C⁵), 36.71 (C¹⁰), 37.39 (C⁴), 37.70 (C¹), 74.36 (C⁷), 76.44 (C¹⁸), 124.08 (C¹²), 125.69 (C¹¹), 128.82 (C¹⁴), 135.07 (C⁸), 145.30 (C¹³), 147.65 (C⁹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 569.09

(36) $[M+H]^+$, 586.49 (100) $[M+H_2O]^+$. Найдено, %: С 84.51; Н 9.84. $C_{40}H_{56}O_2$. Вычислено, %: С 84.45; Н 9.92; О 5.62.

3.2.7 Синтез тиолов, сульфидов и дисульфидов дегидроабиетанового типа

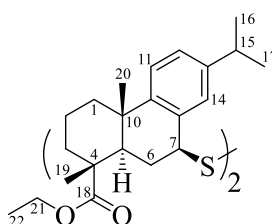
Общая методика синтеза дисульфидов 24, 27. Тиоацетат **23a**, **23b** или **25** (1 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), к полученному раствору добавляли MeONa (0.076 г, 1.4 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре 0.5 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент петролейный эфир : EtOAc, 15 : 1 – для дисульфидов **24**, 2 : 1 – для дисульфида **27**).

1,2-Бис(этил-абиекта-8,11,13-триен-18-оат-7 α -ил)дисульфид (24a). Выход



96% (0.686 г). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{28} -108.5$ (c 0.30; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2956, 1714 ($C=O$), 1460, 1247, 1178, 1056, 1032. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.13–1.27 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.63 м (2H, H^{1a} , H^{3a}), 1.64–1.79 м (2H, H^2), 1.81–1.95 м (1H, H^{3b}), 2.00 д (1H, H^{6a} , J 14.5 Гц), 2.11–2.31 м (2H, H^{1b} , H^{6b}), 2.55 д (1H, H^5 , J 11.9 Гц), 2.84 спт (1H, H^{15} , J 7.0 Гц), 3.89–4.22 м (2H, H^{21}), 4.49 д (1H, H^7 , J 4.0 Гц), 7.06 с (1H, H^{12}), 7.15 д (1H, H^{11} , J 1.5 Гц), 7.19 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.05 (C^{22}), 16.59 (C^{19}), 18.39 (C^2), 23.69 (C^{16}), 23.85 (C^{17}), 25.33 (C^{20}), 25.93 (C^6), 33.37 (C^{15}), 35.75 (C^3), 37.23 (C^1), 37.30 (C^{10}), 40.49 (C^5), 47.13 (C^4), 50.15 (C^7), 60.72 (C^{21}), 124.52 (C^{12}), 125.94 (C^{11}), 129.49 (C^{14}), 131.23 (C^8), 145.84 (C^{13}), 147.79 (C^9), 177.72 (C^{18}). Найдено, %: С 73.46; Н 8.72; S 8.95. $C_{44}H_{62}O_4S_2$. Вычислено, %: 73.49; Н 8.69; О 8.90; S 8.92.

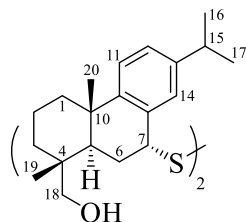
1,2-Бис(этил-абиекта-8,11,13-триен-18-оат-7 β -ил)дисульфид (24b). Выход



94% (0.672 г). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{27} +26.6$ (c 0.21; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2959, 1722 ($C=O$), 1462, 1244, 1178, 1124. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.17–1.40 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.41–1.61 м (1H, H^{1a}), 1.63–1.86 м (4H, H^2 , H^3), 1.89–2.06 м (1H, H^{6a}), 2.14 тд (1H, H^{6b} , J 12.9, 9.2 Гц), 2.18–2.39 м (2H, H^{1b} , H^5), 2.88 спт (1H, H^{15} , J 7.0 Гц), 4.06–4.22 м (2H, H^{21}), 4.26 т (1H, H^7 , J 8.6 Гц), 7.08 д (1H, H^{11} , J 7.9 Гц), 7.18 д (1H, H^{12} , J 8.2 Гц), 7.27 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.31 (C^{22}),

16.38 (C²⁰), 18.34 (C²), 23.84 (C¹⁶), 23.95 (C¹⁷), 25.16 (C¹⁹), 30.19 (C⁶), 33.52 (C¹⁵), 35.71 (C³), 36.99 (C¹⁰), 38.08 (C¹), 44.33 (C⁵), 46.98 (C⁴), 49.91 (C⁷), 60.45 (C²¹), 123.82 (C¹²), 125.31 (C¹¹), 127.67 (C¹⁴), 134.21 (C⁸), 145.97 (C¹³), 148.15 (C⁹), 177.89 (C¹⁸). Найдено, %: С 73.53; Н 8.74; S 8.89. С₄₄Н₆₂О₄С₂. Вычислено, %: 73.49; Н 8.69; О 8.90; S 8.92.

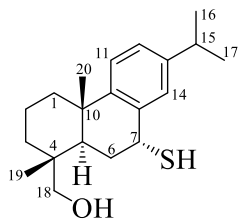
1,2-Бис(абиета-8,11,13-триен-18-ол-7α-ил)дисульфид (27). Выход 85%



(0.539 г). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{26} -185.0$ (*c* 0.25; СНСl₃), ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3445 (ОН), 2957, 1462, 1381, 1049. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 0.90 с (3Н, Н¹⁹), 1.15–1.45 м (11Н, Н^{1a}, Н^{3a}, Н¹⁶, Н¹⁷, Н²⁰), 1.57–1.95 м (3Н, Н², Н^{3b}), 1.98–2.20 м (2Н, Н⁵, Н^{6a}), 2.27 д (1Н, Н^{1b}, *J* 12.7 Гц), 2.46 д (1Н, Н^{6b}, *J* 13.2 Гц), 2.90 спт (1Н, Н¹⁵, *J* 7.0 Гц), 3.09 д (1Н, Н^{18a}, *J* 11.6 Гц), 3.62 д (1Н, Н^{18b}, *J* 11.3 Гц), 4.35 уш.с. (1Н, Н⁷), 7.08 с (1Н, Н¹⁴), 7.12 д (1Н, Н¹¹, *J* 8.3 Гц), 7.23 д (1Н, Н¹², *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 17.71 (C²⁰), 18.56 (C²), 23.30 (C⁶), 23.90 (C¹⁶, C¹⁷), 25.46 (C¹⁹), 33.39 (C¹⁵), 34.22 (C³), 37.51 (C¹), 37.94 (C¹⁰), 38.06 (C⁴), 38.65 (C⁵), 51.63 (C⁷), 71.32 (C¹⁸), 125.05 (C¹²), 126.31 (C¹¹), 129.23 (C¹⁴), 131.32 (C⁸), 145.88 (C¹³), 148.20 (C⁹). Найдено, %: С 75.69; Н 9.17; S 10.14. С₄₀Н₅₈О₂С₂. Вычислено, %: С 75.66; Н 9.21; О 5.04; S 10.10.

7α-Сульфанил-абиета-8,11,13-триен-18-ол (26). Тиоацетат **25** (0.150 г, 0.42

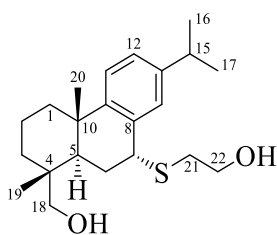
ммоль) растворяли в 6 мл сухого диэтилового эфира. К полученному раствору под аргоном добавляли LiAlH₄ (0.017 г, 0.45 ммоль). Перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч, затем прикапывали воду до прекращения выделения газа. Полученную массу экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель удаляли под вакуумом. Продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент петролейный эфир : EtOAc, 2:1). Выход 29% (0.039 г). Белый порошок, т. пл. 100–102 °С, $[\alpha]_D^{26} -113.6$ (*c* 0.06; СНСl₃). ИК-



спектр, ν , см⁻¹: 3431 (ОН), 2930, 1460, 1051 825. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 0.82 с (3Н, Me¹⁹), 1.16–1.48 м (11Н, Н^{1a}, Н^{3a}, Me¹⁶, Me¹⁷, Me²⁰), 1.65–1.95 м (4Н, Н², Н^{3b}, Н^{6a}), 2.05–2.32 м (3Н, Н^{1b}, Н⁵, Н^{6b}), 2.86 спт (1Н, Н¹⁵, *J* 7.0 Гц), 3.06 д (1Н, Н^{18a}, *J* 11.8 Гц), 3.67 д (1Н, Н^{18b}, *J* 11.8 Гц), 4.57 д (1Н, Н⁷, *J* 3.9 Гц), 7.07 д (1Н, Н¹¹, *J* 8.0 Гц), 7.14 с (1Н, Н¹⁴), 7.18 д (1Н, Н¹², *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 17.74 (C²⁰), 18.65 (C²), 23.79 (C¹⁶), 23.91 (C¹⁷), 25.14 (C¹⁹), 29.59 (C⁶), 33.40 (C¹⁵), 34.15 (C³), 37.33 (C¹⁰), 37.71 (C⁴), 38.24 (C⁵), 38.37 (C¹), 40.45 (C⁷), 70.96 (C¹⁸), 124.98 (C¹²), 125.80 (C¹¹), 128.38 (C¹⁴),

135.60 (C⁸), 146.13 (C¹³), 146.67 (C⁹). Найдено, %: С 75.45; Н 0.54; S 10.00. C₂₀H₃₀OS. Вычислено, %: С 75.42; Н 9.49; О 5.02; S 10.07.

7α-(2-Гидроксиэтилтио)абиета-8,11,13-триен-18-ол (29). В 10 мл EtOH растворяли тиол **26** (0.120 г, 0.38 ммоль), добавляли Cs₂CO₃ (0.160 г, 0.49 ммоль), Bu₄N⁺I⁻ (0.180 г, 0.49 ммоль). Перемешивали полученную смесь в течение 10 мин, после чего добавляли 2-бромэтанол (0.049 г, 0.39 ммоль) и кипятили в течение 2 ч в атмосфере аргона. По завершении реакции (контроль методом ТСХ) удаляли растворитель при пониженном давлении, к остатку добавляли 20 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, удаляли растворитель, остаток делили методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент петролейный эфир : EtOAc, 2 : 1). Выход 43% (0.059 г).



Белый порошок, т. пл. 110–111 °С, $[\alpha]_D^{24} -43.3$ (с 0.29; CHCl₃).

ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3291 (ОН), 2945, 1454, 1381, 1232, 1064, 1040, 1003, 823, 607. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.82 с (3H, Me¹⁹), 1.13–1.46 м (11H, H^{1a}, H^{3a}, Me¹⁶, Me¹⁷, Me²⁰), 1.63–1.88 м (3H, H², H^{3b}), 1.91–2.18 м (3H, H⁵, H⁶), 2.39 д (1H, H^{1'}, *J* 12.7 Гц), 2.73–2.93

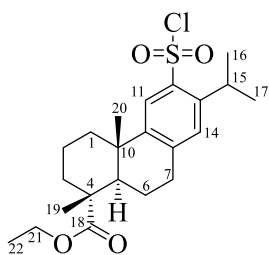
м (2H, H¹⁵, H^{21a}), 2.95–3.09 м (2H, H^{18a}, H^{21b}), 3.66 д (1H, H^{18b}, *J* 11.6 Гц), 3.75–3.93 м (2H, H²²), 4.21 с (1H, H⁷), 7.06 д (1H, H¹⁴, *J* 8.0 Гц), 7.16 с (1H, H¹¹), 7.18 д (1H, H¹², *J* 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 17.80 (C¹⁹), 18.64 (C²), 23.78 (C¹⁶), 23.92 (C¹⁷), 25.11 (C²⁰), 25.56 (C⁶), 33.39 (C¹⁵), 34.16 (C³), 36.05 (C²¹), 37.39 (C¹⁰), 37.74 (C⁴), 38.35 (C¹), 39.07 (C⁵), 47.35 (C⁷), 60.86 (C²²), 71.08 (C¹⁸), 124.90 (C¹²), 125.71 (C¹¹), 129.12 (C¹⁴), 133.33 (C⁸), 145.82 (C¹³), 147.61 (C⁹). Найдено, %: С 72.91; Н 9.34; S 8.86. C₂₂H₃₄O₂S. Вычислено, %: С 72.88; Н 9.45; О 8.83; S 8.84.

3.2.8 Получение этил(12-хлорсульфо-абиета-8,11,13-триен-18-оата)

К 1 г (2.5 ммоль) сульфокислоты **7**, растворенной в 15 мл дихлорметана, при охлаждении на ледяной бане добавляли 0.7 г (3.3 ммоль) PCl₅. Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 72 ч, после чего добавляли воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). К образующейся эмульсии сульфохлорида добавляли изопропанол до появления границы раздела фаз. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, растворитель

удаляли при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl_3 . Выход сульфохлорида **31** 78% (0.811 г).

Этил(12-хлоросульфо-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (31). Желтый порошок,



т. пл. 146–148 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +55.5$ (с 0.33, CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2932, 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1463, 1384, 1240, 1145. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.21–1.37 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.44–1.59 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.63–1.93 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.20 дд (1H, H^5 , J 12.5, 2.0 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b} , J 12.7 Гц), 2.92–3.02 м (2H, H^7), 3.96 спт (1H, H^{15} , J 6.7 Гц), 4.07–4.22 м (2H, H^{21}), 7.22 с (1H, H^{14}), 7.89 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.26 (C^2), 20.98 (C^6), 23.73 (C^{16} , C^{17}), 24.97 (C^{19}), 28.51 (C^{15}), 30.09 (C^7), 36.44 (C^3), 37.31 (C^{10}), 37.68 (C^1), 44.27 (C^5), 47.16 (C^4), 60.58 (C^{18}), 124.85 (C^{11}), 129.42 (C^{14}), 139.89 (C^{12}), 144.12 (C^8), 145.41 (C^9), 148.25 (C^{13}), 178.01 (C^{18}). Найдено, %: С 61.92; Н 7.26; S 7.54. $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{ClO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 61.88; Н 7.32; Cl 8.30; O 14.99; S 7.51.

3.2.9 Синтез метиловых эфиров L-аминокислот и сульфонамидов на их основе

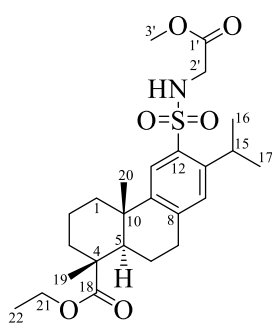
Общая методика синтеза гидрохлоридов метиловых эфиров аминокислот 44–55. В 10 мл MeOH растворяли 5 ммоль L-аминокислоты **32–43** охлаждали суспензию на ледяной бане до 5–10 °С, затем медленно прикапывали 1 мл SOCl_2 . Доводили смесь до комнатной температуры, наблюдали растворение осадка. Продолжали перемешивание в течение 8 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Образовавшиеся эфиры **44–55** использовали без дополнительной очистки. Гистидин практически нерастворим в метаноле и плохо образует с ним эфир **52**, поэтому полученную суспензию после добавления SOCl_2 кипятили в течение 12 ч, после чего фильтровали. Удаляли растворитель из фильтрата при пониженном давлении, остаток использовали без дополнительной очистки. Выход эфира **52** составил 23%. Спектральные характеристики различных эфиров приведены в работе [234].

L-Цистин **43** предварительно синтезирован из L-цистеина окислением H_2O_2 . Для этого в 40 мл ледяной воды растворяли 5 г (41.3 ммоль) L-цистеина, добавляли 0.310 г (2.1 ммоль) NaI и медленно прикапывали водный раствор 30%-ного H_2O_2

(4.2 мл, 41.3 ммоль). Доводили температуру реакционной смеси до комнатной, продолжали перемешивать в течение 1 ч. Образовавшуюся желтую суспензию отфильтровывали при пониженном давлении, промывали 10 мл ледяной воды. Выход L-цистина **43** количественный.

Общая методика синтеза сульфонамидов 56–66. В 4 мл хлороформа растворяли 0.427 г (1 ммоль) сульфохлорида **31**, затем добавляли 1.2 ммоль гидрохлорида метилового эфира соответствующей аминокислоты **44–52**, **54**. Прибавляли 2 мл ацетона, 0.2 мл воды и 3 кап. Et₃N (в реакционные смеси с участием эфиров **48**, **54** ацетон и воду не добавляли). Смесь кипятили в течение 4–12 ч до завершения реакции по данным ТСХ. Выпаривали растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией, используя элюенты, указанные в характеристике соответствующих соединений.

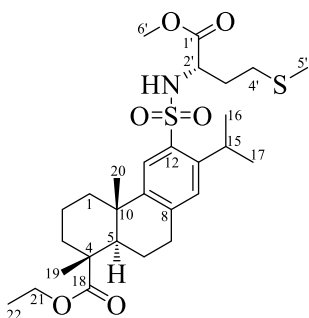
Метил-N-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-глицинат (56). Элюент CHCl₃. Выход 64% (0.307 г). Белый порошок, т. пл. 175–177 °С, $[\alpha]_D^{26}$



+72.1 (*c* 0.20; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3368 (NH), 2932, 1734 и 1715 (C=O), 1454, 1341 и 1175 (SO₂), 1219, 569. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.17–1.38 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.40–1.57 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.91 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, *J* 12.5 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.88–2.98 м (2H, H⁷), 3.68 с (3H, Me³), 3.64–3.81 м (3H, H^{2'}, H¹⁵), 4.04–4.24 м (2H, H²¹), 5.03 т (1H, NH, *J* 4.8 Гц), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.80 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃), δ , м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.34 (C²), 21.19 (C⁶), 24.10 (C¹⁶, C¹⁷), 24.94 (C¹⁹), 29.05 (C¹⁵), 29.93 (C⁷), 36.52 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 43.97 (C²), 44.54 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.58 (C^{3'}), 60.53 (C²¹), 125.75 (C¹¹), 128.65 (C¹⁴), 133.34 (C¹²), 141.22 (C⁸), 145.09 (C⁹), 147.45 (C¹³), 169.38 (C¹), 178.20 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.58; Н 7.72; N 2.97; S 6.61. C₂₅H₃₇NO₆S. Вычислено, %: С 62.61; Н 7.78; N 2.92; O 20.01; S 6.68.

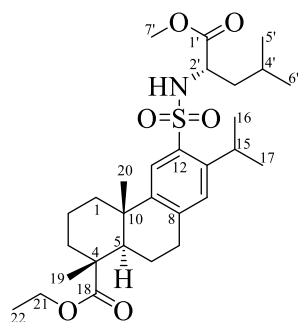
Метил-N-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-



метионинат (57). Элюент CHCl₃. Выход 88% (0.487 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{26}$ +60.4 (*c* 0.73; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3282 (NH), 2932, 1745 и 1721 (C=O), 1437, 1338 и 1176 (SO₂), 1043. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.16–1.32 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.37–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H,

H^2 , H^3 , H^{6b}), 1.87–2.02 м (2H, H^3), 2.03 с (3H, Me^5), 2.16 д (1H, H^5 , J 12.5 Гц), 2.37 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.51 т (2H, $H^{4'}$, J 7.3 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H^7), 3.60 с (3H, Me^6), 3.66 спт (1H, H^{15} , J 6.6 Гц), 3.98–4.07 м (1H, $H^{2'}$), 4.08–4.21 м (2H, H^{2I}), 5.29 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.78 с (1H, H^{1I}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 15.27 (C^5), 16.41 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.17 (C^6), 23.68 (C^{16}), 24.55 (C^{17}), 24.85 (C^{19}), 29.24 (C^{15}), 29.54 ($C^{4'}$), 29.87 (C^7), 32.64 (C^3), 36.60 (C^3), 37.08 (C^{10}), 37.74 (C^1), 44.65 (C^5), 47.25 (C^4), 52.67 ($C^{6'}$), 54.64 ($C^{2'}$), 60.53 (C^{2I}), 125.77 (C^{1I}), 128.51 (C^{14}), 133.75 (C^{12}), 141.12 (C^8), 145.03 (C^9), 147.41 (C^{13}), 171.99 ($C^{1'}$), 178.24 (C^{18}). Найдено, %: С 60.69; Н 7.79; N 2.57; S 11.52. $C_{28}H_{43}NO_6S_2$. Вычислено, %: С 60.73; Н 7.83; N 2.53; O 17.33; S 11.58.

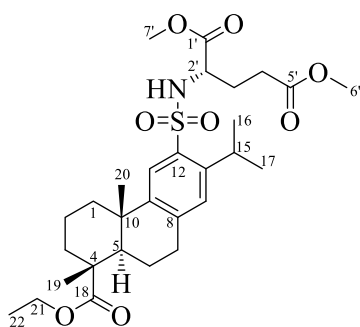
Метил-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-лейцинат (58). Элюент $CHCl_3$. Выход 95% (0.508 г). Жёлтое масло, $[\alpha]_D^{27} +28.4$ (с



0.98; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3281 (NH), 2935, 1746 и 1722 ($C=O$), 1452, 1336 и 1177 (SO_2), 1246, 901. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.81 д (3H, $Me^{6'}$, J 6.6 Гц), 0.87 д (3H, Me^5 , J 6.6 Гц), 1.17–1.32 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.90 м (6H, H^2 , H^3 , $H^{4'}$, H^{6b}), 2.15 дд (1H, H^5 , J 12.5, 1.5 Гц), 2.38 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.86–2.95 м (2H, H^7), 3.51 с (3H, Me^7), 3.66 спт (1H, H^{15} , J 6.6 Гц), 3.91 тд (1H, $H^{2'}$, J 9.6, 7.3 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H^{2I}), 4.98 д (1H, NH, J 9.5 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.79 с (1H, H^{1I}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.19 (C^6), 21.58 ($C^{6'}$), 22.56 (C^5), 23.66 (C^{16}), 24.28 ($C^{4'}$), 24.48 (C^{17}), 24.85 (C^{19}), 29.27 (C^{15}), 29.87 (C^7), 36.63 (C^3), 37.08 (C^{10}), 37.71 (C^1), 42.50 ($C^{3'}$), 44.74 (C^5), 47.28 (C^4), 52.32 (C^7), 54.34 ($C^{2'}$), 60.53 (C^{2I}), 125.77 (C^{1I}), 128.39 (C^{14}), 134.03 (C^{12}), 140.93 (C^8), 145.13 (C^9), 147.30 (C^{13}), 170.95 ($C^{1'}$), 178.26 (C^{18}). Найдено, %: С 64.98; Н 8.44; N 2.70; S 6.03. $C_{29}H_{45}NO_6S$.

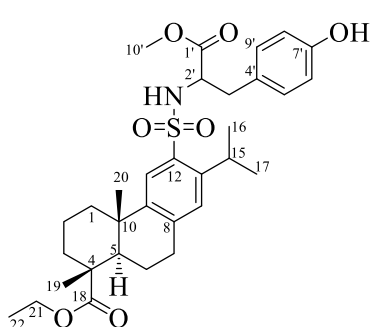
Вычислено, %: С 65.02; Н 8.47; N 2.61; O 17.92; S 5.98.

Диметил-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-глутамат (59). Элюент $CHCl_3$: MeOH, 10 : 1. Выход 85% (0.480 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{25} +42.0$ (с 0.84; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3283 (NH), 2949, 1780 ($C=O$), 1441, 1337 и 1175 (SO_2), 1248. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.14–1.35 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.36–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.59–1.88 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 1.88–2.00 м (1H, $H^{3'a}$), 2.01–2.13 (1H, $H^{3'b}$), 2.14 д (1H, H^5 , J 12.4 Гц), 2.29–2.57 м (3H, H^{1b} , $H^{4'}$),



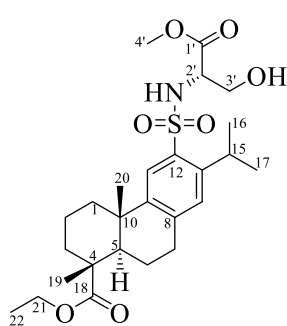
2.84–2.96 м (2H, H⁷), 3.56 с (3H, Me^{6'}), 3.66 с (3H, Me^{7'}), 3.61–3.72 м (1H, H¹⁵), 3.95 дд (1H, H^{2'}, J 13.2, 8.2 Гц), 4.05–4.24 м (2H, H²¹), 5.28 д (1H, NH, J 9.2 Гц), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.74 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.20 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.30 (C²), 21.16 (C⁶), 23.51 (C¹⁶), 24.61 (C¹⁷), 24.79 (C¹⁹), 28.33 (C^{3'}), 29.24 (C¹⁵), 29.37 (C^{4'}), 29.84 (C⁷), 36.60 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 44.65 (C⁵), 47.23 (C⁴), 51.70 (C^{7'}), 52.64 (C^{6'}), 54.89 (C²), 60.53 (C²¹), 125.62 (C¹¹), 128.48 (C¹⁴), 133.77 (C¹²), 141.03 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.39 (C¹³), 171.84 (C^{5'}), 172.90 (C^{1'}), 178.26 (C¹⁸). Найдено, %: С 61.48; Н 7.73; N 2.44; S 5.73. C₂₉H₄₃NO₈S. Вычислено, %: С 61.57; Н 7.66; N 2.48; O 22.62; S 5.67.

Метил-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-тирозинат (60). Элюент CHCl₃ : MeOH, 20 : 1. Выход 100% (0.556 г). Желтое масло,



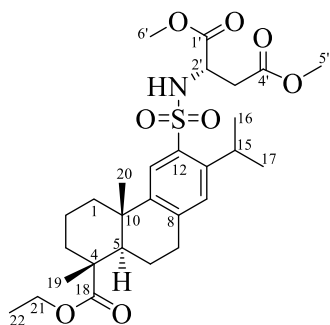
$[\alpha]_D^{26} +35.3$ (с 0.36; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3431 (ОН), 3294 (NH), 2935, 1740 и 1715 (C=O), 1516, 1445, 1337 и 1176 (SO₂), 1217, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.16–1.32 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.63–1.94 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.14–2.23 м (1H, H⁵), 2.34 д (1H, H^{1b}, J 11.7 Гц), 2.88–2.98 м (2H, H⁷), 3.00 д (2H, H^{3'}, J 5.9 Гц), 3.53 с (3H, Me^{10'}), 3.56–3.79 м (1H, H¹⁵), 4.05–4.24 м (3H, H^{2'}, H²¹), 5.11 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 6.71 д (2H, H^{6'}, H^{8'}, J 8.8 Гц), 6.94 д (2H, H^{5'}, H^{9'}, J 8.1 Гц), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.76 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.18 (C²²), 16.40 (C²⁰), 18.30 (C²), 21.17 (C⁶), 23.59 (C¹⁶), 24.53 (C¹⁷), 24.83 (C¹⁹), 29.14 (C¹⁵), 29.80 (C⁷), 33.61 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.68 (C¹), 38.69 (C^{3'}), 44.61 (C⁵), 47.31 (C⁴), 52.36 (C^{10'}), 56.71 (C²), 60.68 (C²¹), 115.48 (C^{6'}, C^{8'}), 125.46 (C¹¹), 126.57 (C^{4'}), 128.49 (C¹⁴), 130.53 (C^{5'}, C^{9'}), 134.00 (C¹²), 141.03 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.38 (C¹³), 155.21 (C^{7'}), 171.50 (C^{1'}), 178.56 (C¹⁸). Найдено, %: С 65.69; Н 7.34; N 2.47; S 5.43. C₃₂H₄₃NO₇S. Вычислено, %: С 65.62; Н 7.40; N 2.39; O 19.12; S 5.47.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-серинат (61). Элюент CHCl₃ : MeOH, 25 : 1. Выход 82% (0.417 г). Жёлтое масло, $[\alpha]_D^{26} +29.1$ (с 0.22; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3501 (ОН), 3283 (NH), 2934, 1747 (C=O), 1721 (C=O), 1447, 1332 и 1176 (SO₂), 1248, 756, 569. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.16–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.55 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.92 м (5H, H², H³,



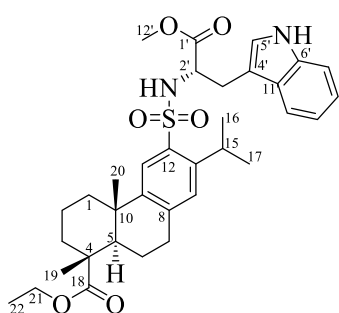
H^{6b}), 2.16 д (1H, H⁵, *J* 11.0 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, *J* 8.8 Гц), 2.86–2.98 м (2H, H⁷), 3.60–3.79 м (1H, H¹⁵), 3.68 с (3H, Me⁴), 3.86–4.00 м (3H, H^{2'}, H^{3'}), 4.04–4.24 м (2H, H^{2l}), 5.58 д (1H, NH, *J* 6.6 Гц), 7.17 с (1H, H¹⁴), 7.77 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.33 (C²), 21.17 (C⁶), 23.63 (C¹⁶), 24.60 (C¹⁷), 24.89 (C¹⁹), 29.24 (C¹⁵), 29.90 (C⁷), 36.58 (C³), 37.09 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 44.60 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.99 (C^{4'}), 57.66 (C^{2'}), 60.58 (C^{2l}), 63.82 (C^{3'}), 125.58 (C^{1l}), 128.74 (C¹⁴), 133.53 (C¹²), 141.34 (C⁸), 145.08 (C⁹), 147.55 (C¹³), 170.21 (C^{1'}), 178.27 (C¹⁸). Найдено, %: С 61.32; Н 7.68; N 2.81; S 6.30. C₂₆H₃₉NO₇S. Вычислено, %: С 61.27; Н 7.71; N 2.75; O 21.97; S 6.29.

Диметил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-аспаргат (62). Элюент CHCl₃. Выход 70% (0.386 г). Бесцветное масло, [α]_D²⁷ +41.0 (с



0.98; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3289 (NH), 2951, 1748 и 1730 (C=O), 1440, 1339 и 1177 (SO₂), 1246, 756, 569. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.16–1.33 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.58 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.59–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.18 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.37 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.80–3.03 м (4H, H^{3'}, H⁷), 3.54–3.78 м (1H, H¹⁵), 3.66 с (3H, Me⁵), 3.67 с (3H, Me⁶), 4.05–4.24 м (3H, H^{2'}, H^{2l}), 5.61 д (1H, NH, *J* 7.3 Гц), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.81 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.20 (C⁶), 23.72 (C¹⁶), 24.39 (C¹⁷), 24.89 (C¹⁹), 29.21 (C¹⁵), 29.93 (C⁷), 36.57 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.67 (C^{3'}), 37.78 (C¹), 44.60 (C⁵), 47.28 (C⁴), 52.01 (C^{5'}), 52.10 (C^{2'}), 53.02 (C^{6'}), 60.65 (C^{2l}), 125.50 (C^{1l}), 128.64 (C¹⁴), 134.03 (C¹²), 141.11 (C⁸), 145.08 (C⁹), 147.43 (C¹³), 170.51 (C^{4'}), 170.68 (C^{1'}), 178.24 (C¹⁸). Найдено %, С 60.90; Н 7.53; N 2.48; S 5.83. C₂₈H₄₁NO₈S. Вычислено, %: С 60.96; Н 7.49; N 2.54; O 23.20; S 5.81.

Метил-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-триптофанат (63). Элюент CHCl₃ : MeOH, 50 : 1. Выход 98% (0.597 г). Желтый

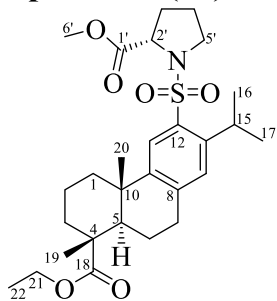


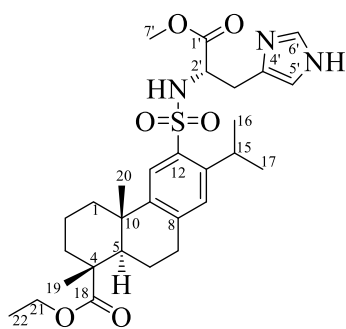
порошок, т. пл. 82–83 °С, [α]_D²⁹ +43.9 (с 0.65; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3393 (NH), 2934, 1741 (C=O), 1722 (C=O), 1454, 1334 и 1176 (SO₂), 1248, 1105, 745. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.15–1.33 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.91 м (5H, H², H³, H^{6b}),

2.16 д (1H, H⁵, *J* 12.3 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, *J* 12.8 Гц), 2.84–2.95 м (2H, H⁷), 3.22–3.39 м (2H, H^{3'}), 3.45 с (3H, Me^{12'}), 3.64 квин (1H, H¹⁵, *J* 6.8 Гц), 4.06–4.29 м (3H, H^{2'}, H²¹), 5.17 д (1H, NH, *J* 8.5 Гц), 7.03–7.13 м (3H, H^{5'}, H^{9'}, H¹⁴), 7.18 т (1H, H^{8'}, *J* 7.3 Гц), 7.34 д (1H, H^{7'}, *J* 7.7 Гц), 7.50 д (1H, H^{10'}, *J* 7.4 Гц), 7.81 с (1H, H¹¹), 8.17 с (1H, CHNHС). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.22 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.32 (C²), 21.19 (C⁶), 23.61 (C¹⁶), 24.46 (C¹⁷), 24.87 (C¹⁹), 29.15 (C¹⁵), 29.60 (C³), 29.88 (C⁷), 36.57 (C³), 37.08 (C¹⁰), 37.73 (C¹), 44.64 (C⁵), 47.27 (C⁴), 52.34 (C^{12'}), 56.11 (C^{2'}), 60.55 (C²¹), 109.14 (C^{4'}), 111.18 (C^{7'}), 118.59 (C^{10'}), 119.62 (C^{9'}), 122.16 (C^{8'}), 123.32 (C^{5'}), 125.54 (C¹¹), 127.36 (C^{11'}), 128.49 (C¹⁴), 134.15 (C¹²), 136.08 (C^{6'}), 140.94 (C⁸), 145.00 (C⁹), 147.36 (C¹³), 171.70 (C^{1'}), 178.30 (C¹⁸). Найдено, %: С 67.26; Н 7.45; N 6.96; S 5.32. C₃₄H₄₅N₃O₅S. Вычислено, %: С 67.19; Н 7.46; N 6.91; O 13.16; S 5.27.

Метил-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-

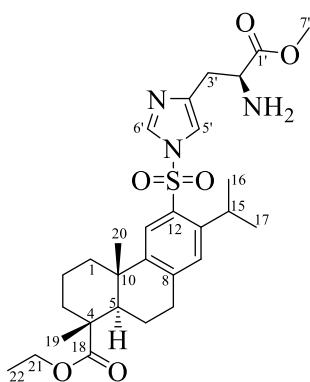
пролинат (64). Элюент CHCl₃. Выход 100% (0.519 г). Желтоватое масло, [α]_D²⁶ +11.9





2.16 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, *J* 11.4 Гц), 2.88–3.06 м (4H, H^{3'}, H⁷), 3.51 с (3H, Me^{7'}), 3.56–3.69 м (2H, H^{2'}, H¹⁵), 4.04–4.26 м (2H, H^{2l}), 5.80 д (1H, NH, *J* 8.1 Гц), 6.92 с (1H, H^{5'}), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H^{1l}), 7.85 с (1H, H^{6'}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.44 (C²⁰), 18.31 (C²), 21.00 (C⁶), 23.81 (C¹⁶), 23.84 (C¹⁷), 25.13 (C¹⁹), 28.57 (C¹⁵), 29.67 (C⁷), 30.05 (C^{3'}), 36.46 (C³), 37.27 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 44.29 (C⁵), 47.19 (C⁴), 52.45 (C^{7'}), 55.00 (C^{2'}), 60.59 (C^{2l}), 115.25 (C^{5'}), 125.71 (C^{1l}), 129.27 (C¹⁴), 132.48 (C¹²), 139.44 (C^{6'}), 140.87 (C⁸), 143.98 (C⁹), 145.81 (C^{4'}), 148.68 (C¹³), 171.03 (C^{1'}), 178.01 (C¹⁸).

Метил-*N*'-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-гистидинат (66). Элюент CHCl₃:MeOH, 40:1. Выход 70% (0.391 г). Желтый порошок, т. пл. 102–104 °С, [α]_D²⁶ +28.6 (с 0.83; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3381 и 3136 (NH), 2933, 1737 и 1721 (C=O), 1477, 1361 и 1180 (SO₂), 1247, 1076. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.06 д (3H, Me¹⁶, *J* 7.3 Гц), 1.11 д (3H, Me¹⁷, *J* 6.6 Гц), 1.18–1.31 м (9H, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.57 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.62–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.77–3.04 м (4H, H^{3'}, H⁷), 3.56–3.70 м (1H, H¹⁵), 3.68 с (3H, Me^{7'}), 3.80 дд (1H, H^{2'}, *J* 7.3, 5.1 Гц), 4.03–4.23 м (2H, H^{2l}), 7.00 с (1H, H^{5'}), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.80 с (1H, H^{1l}), 7.92 с (1H, H^{6'}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.28 (C²), 20.98 (C⁶), 23.78 (C¹⁶), 23.82 (C¹⁷), 25.07 (C¹⁹), 28.54 (C¹⁵), 30.00 (C⁷), 33.11 (C^{3'}), 36.44 (C³), 37.23 (C¹⁰), 37.72 (C¹), 44.27 (C⁵), 47.16 (C⁴), 51.98 (C^{7'}), 53.93 (C^{2'}), 60.58 (C^{2l}), 114.87 (C^{5'}), 125.56 (C^{1l}), 129.20 (C¹⁴), 130.53 (C^{6'}), 132.45 (C¹²), 140.53 (C⁸), 143.82 (C⁹), 145.75 (C^{4'}), 148.62 (C¹³), 175.08 (C^{1'}), 177.99 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.17; Н 7.33; N 7.59; S 5.70. C₂₉H₄₁N₃O₆S. Вычислено, %: С 62.23; Н 7.38; N 7.51; O 17.15; S 5.73.



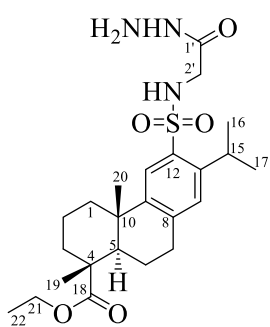
3.2.10 Синтез гидразидов и 2-гидроксиэтиламидов сульфонамидов

L-аминокислот

Общая методика синтеза гидразидов. Растворяли 1 ммоль эфира **56–62, 64, 66** в 10 мл MeOH. Затем добавляли 0.35 мл (7 ммоль) гидразингидрата. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре 72 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO₂.

N-(Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)глицингидразид

(**67**). Элюент CHCl₃ : MeOH, 10 : 1. Выход 68% (0.326 г). Белый порошок, т. пл. 86–

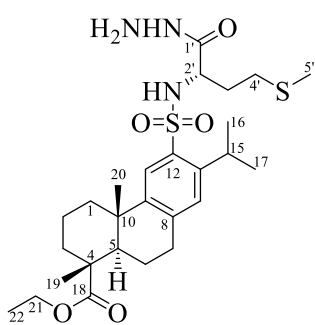


88 °C, $[\alpha]_D^{24} +51.2$ (*c* 0.40; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3279 (NH, NH₂), 2932, 1720 (C=O), 1686 (C=O), 1454, 1323 и 1150 (SO₂), 1246. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.13–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.91 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 11.7 Гц), 2.85–2.99 м (2H, H⁷), 3.55–3.77 м (3H, H^{2'}, H¹⁵), 4.03–4.22 м

(2H, H²¹), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.74 с (1H, H¹¹), 8.20 уш. с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.20 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.31 (C²), 21.13 (C⁶), 24.13 (C¹⁶), 24.17 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.94 (C¹⁵), 29.90 (C⁷), 36.45 (C³), 37.09 (C¹⁰), 37.77 (C¹), 44.46 (C⁵), 44.74 (C^{2'}), 47.23 (C⁴), 60.55 (C²¹), 125.61 (C¹¹), 128.76 (C¹⁴), 133.02 (C¹²), 141.41 (C⁸), 144.83 (C⁹), 147.61 (C¹³), 168.85 (C¹), 178.20 (C¹⁸). Найдено, %: C 60.16; H 7.80; N 8.69; S 6.71. C₂₄H₃₇N₃O₅S. Вычислено, %: C 60.10; H 7.78; N 8.76; O 16.68; S 6.68.

N-(Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-

метионингидразид (**68**). Элюент CHCl₃ : MeOH, 25 : 2. Выход 89% (0.492 г). Белый

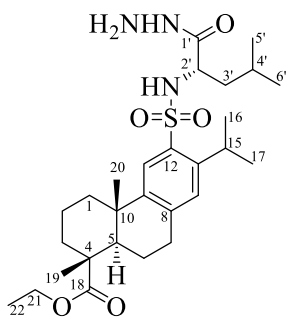


порошок, т. пл. 80–82 °C, $[\alpha]_D^{24} +30.6$ (*c* 0.90; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3278 (NH, NH₂), 2934, 1720 (C=O), 1674 (C=O), 1443, 1319 и 1177 (SO₂), 1246, 1149. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.16–1.33 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.39–1.55 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.87–2.00 м (2H, H^{3'}), 1.97 с (3H, Me^{5'}), 2.18 д (1H, H⁵, *J* 11.0 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, *J* 13.0 Гц), 2.41 т (2H, H^{4'}, *J* 7.0 Гц), 2.86–2.97 м (2H, H⁷), 3.64 квин (1H, H¹⁵, *J* 6.7 Гц), 3.81–3.96 м (1H, H^{2'}), 4.04–4.24 м (2H, H²¹), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.61 с (1H, NHNH₂), 7.79 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.21 (C²²), 15.03 (C^{5'}), 16.42 (C²⁰),

18.34 (C²), 21.16 (C⁶), 24.03 (C¹⁶), 24.32 (C¹⁷), 24.99 (C¹⁹), 29.20 (C¹⁵), 29.80 (C⁴), 29.93 (C⁷), 31.82 (C^{3'}), 36.49 (C³), 37.15 (C¹⁰), 37.77 (C¹), 44.57 (C⁵), 47.25 (C⁴), 54.26 (C^{2'}), 60.56 (C²¹), 125.69 (C¹¹), 128.62 (C¹⁴), 133.90 (C¹²), 141.40 (C⁸), 144.90 (C⁹), 147.57 (C¹³), 171.23 (C¹), 178.20 (C¹⁸). Найдено, %: С 58.48; Н 7.90; N 7.65; S 11.51. C₂₇H₄₃N₃O₅S₂. Вычислено, %: С 58.56; Н 7.83; N 7.59; O 14.45; S 11.58.

N-(Этил(абисета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-

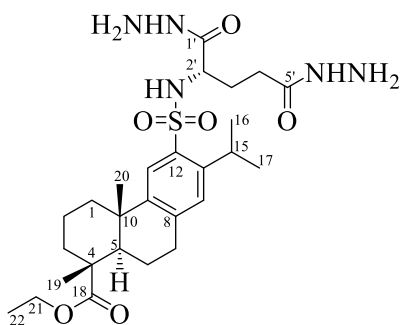
лейцингидразид (69). Элюент CHCl₃ : MeOH, 17 : 1. Выход 93% (0.497 г).



Желтоватый порошок, т. пл. 96–98 °С, $[\alpha]_D^{26} +59.7$ (с 0.59; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3275 (NH, NH₂), 2953, 1722 и 1676 (C=O), 1462, 1390, 1365 и 1175 (SO₂), 1246. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.58 д (3H, Me^{5'}, *J* 5.1 Гц), 0.76 д (3H, Me^{6'}, *J* 5.1 Гц), 1.13–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.59 м (5H, H^{1a}, H^{3'}, H^{4'}, H^{6a}), 1.60–1.86 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, *J* 11.0 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, *J* 11.7 Гц), 2.85–2.95 м (2H, H⁷), 3.57–3.73 м (2H, H^{2'}, H¹⁵), 4.01–4.22 м (2H, H²¹), 5.89 уш. с (1H, NH), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹), 8.03 уш. с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.15 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.28 (C²), 21.13 (C⁶), 21.29 (C^{5'}), 22.56 (C^{6'}), 23.51 (C¹⁶), 24.13 (C¹⁷), 24.61 (C⁴), 24.95 (C¹⁹), 29.11 (C¹⁵), 29.86 (C⁷), 36.42 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.62 (C¹), 41.97 (C^{3'}), 44.51 (C⁵), 47.20 (C⁴), 54.13 (C^{2'}), 60.50 (C²¹), 125.52 (C¹¹), 128.45 (C¹⁴), 134.21 (C¹²), 141.06 (C⁸), 144.86 (C⁹), 147.33 (C¹³), 172.40 (C¹), 178.18 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.69; Н 8.42; N 8.01; S 5.95. C₂₈H₄₅N₃O₅S. Вычислено, %: С 62.77; Н 8.47; N 7.84; O 14.93; S 5.98.

N-(Этил(абисета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-дигидразид L-

глутаминовой кислоты (70). Элюент CHCl₃ : MeOH, 4 : 1. Выход 60% (0.339 г).

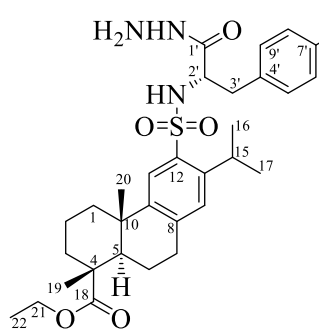


Белый порошок, т. пл. 135–137 °С, $[\alpha]_D^{23} +115.3$ (с 0.10; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3262 (NH, NH₂), 2940, 1721 и 1682 (C=O), 1443, 1369 и 1174 (SO₂), 1246. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.10–1.31 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.52 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.57–1.85 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.97 спт (1H, H^{3'}, *J* 7.0 Гц), 2.16 д (1H, H⁵, *J* 12.5 Гц), 2.21–2.38 м (3H, H^{1b}, H^{4'}), 2.84–2.95 м (2H, H⁷), 3.54–3.78 м (1H, H¹⁵), 3.66 спт (1H, H¹⁵, *J* 6.5 Гц), 3.81 т (1H, H^{2'}, *J* 5.9 Гц), 4.01–4.24 м (2H, H²¹), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.72 с (1H, H¹¹), 8.05, 8.60 2×с (2×1H, 2NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.:

14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.17 (C⁶), 24.14 (C¹⁶), 24.23 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.61 (C^{3'}), 29.08 (C¹⁵), 29.74 (C^{4'}), 29.98 (C⁷), 36.49 (C³), 37.12 (C¹⁰), 37.70 (C¹), 44.58 (C⁵), 47.25 (C⁴), 54.97 (C^{2'}), 60.56 (C²¹), 125.34 (C¹¹), 128.61 (C¹⁴), 134.06 (C¹²), 141.14 (C⁸), 144.91 (C⁹), 147.51 (C¹³), 171.09 (C^{1'}), 173.19 (C^{5'}), 178.21 (C¹⁸). Найдено, %: С 57.27; Н 7.68; N 12.40; S 5.60. C₂₇H₄₃N₅O₆S. Вычислено, %: С 57.32; Н 7.66; N 12.38; O 16.97; S 5.67.

N-(Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-

тирозингидразид (71). Элюент CHCl₃ : MeOH, 10 : 1. Выход 90% (0.527 г). Белый

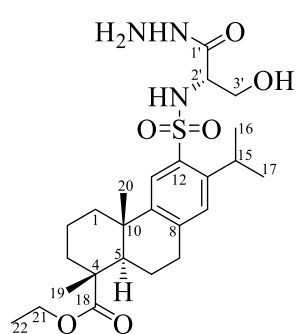


порошок, т. пл. 134–136 °С, $[\alpha]_D^{25} +40.5$ (с 0.22; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3296 (NH, NH₂), 2930, 1720 и 1672 (C=O), 1516, 1449, 1319 и 1150 (SO₂), 1250. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.13–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.58–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.16 д (1H, H⁵, *J* 12.5 Гц), 2.29 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5

Гц), 2.81–2.98 м (4H, H^{3'}, H⁷), 3.67 спт (1H, H¹⁵, *J* 6.6 Гц), 3.91 т (1H, H^{2'}, *J* 5.5 Гц), 4.05–4.24 м (2H, H²¹), 5.64 уш. с (1H, NH), 6.64 д (2H, H^{6'}, H^{8'}, *J* 7.3 Гц), 6.81 д (2H, H^{5'}, H^{9'}, *J* 8.1 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.75 с (1H, H¹¹), 7.82 с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.20 (C²²), 16.40 (C²⁰), 18.27 (C²), 21.17 (C⁶), 24.16 (C¹⁶), 24.25 (C¹⁷), 24.92 (C¹⁹), 29.05 (C¹⁵), 29.76 (C⁷), 36.65 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.59 (C¹), 38.13 (C^{3'}), 44.42 (C⁵), 47.29 (C⁴), 56.94 (C^{2'}), 60.77 (C²¹), 115.81 (C^{6'}, C^{8'}), 125.33 (C¹¹), 126.53 (C^{4'}), 128.58 (C¹⁴), 130.24 (C^{5'}, C^{9'}), 133.80 (C¹²), 141.41 (C⁸), 144.97 (C⁹), 147.65 (C¹³), 155.45 (C^{7'}), 171.05 (C^{1'}), 178.71 (C¹⁸). Найдено, %: С 63.69; Н 7.45; N 7.10; S 5.50. C₃₁H₄₃N₃O₆S. Вычислено, %: С 63.57; Н 7.40; N 7.17; O 16.39; S 5.47.

Метил-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-

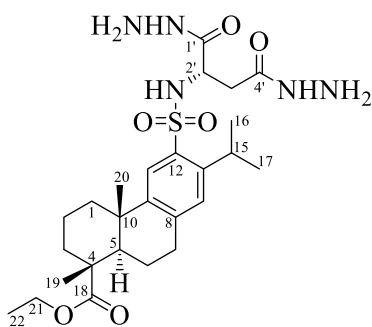
серингидразид (72). Элюент CHCl₃ : MeOH, 5 : 1. Выход 61% (0.310 г). Белый



порошок, т. пл. 117–118 °С, $[\alpha]_D^{27} +26.7$ (с 0.17; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3306 (NH, OH), 2932, 1722 и 1678 (C=O), 1544 (NH), 1460, 1321 и 1175 (SO₂), 1246, 1149, 569. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.12–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.55 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.59–1.89 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 11.0 Гц), 2.85–2.97 м (2H, H⁷), 3.38–3.50 м (1H, H^{3'a}), 3.46 с (2H, NH₂), 3.59–3.80 м (2H, H^{2'}, H¹⁵), 3.95 дд (1H,

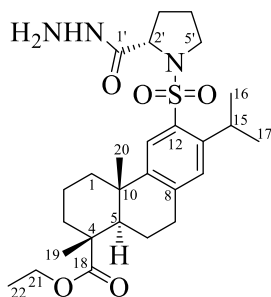
H^{3b} , J 10.8, 2.2 Гц), 4.04–4.23 м (1H, H^{2l}), 7.11 с (1H, H^{14}), 7.76 с (1H, H^{1l}), 8.51 уш.с (1H, $NHNH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.20 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.32 (C^2), 21.16 (C^6), 23.76 (C^{16}), 24.48 (C^{17}), 254.02 (C^{19}), 29.04 (C^{15}), 29.98 (C^7), 36.46 (C^3), 37.12 (C^{10}), 37.68 (C^1), 44.48 (C^5), 47.26 (C^4), 50.67 (C^4), 56.92 ($C^{2'}$), 60.56 (C^{2l}), 62.12 ($C^{3'}$), 125.58 (C^{1l}), 128.79 (C^{14}), 133.63 (C^{12}), 141.44 (C^8), 144.91 (C^9), 147.65 (C^{13}), 70.32 ($C^{1'}$), 178.23 (C^{18}). Найдено, %: С 59.12; Н 7.90; N 10.95; S 6.23. $C_{25}H_{40}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 59.03; Н 7.93; N 11.01; O 15.73; S 6.30.

***N*-(Этил(абиста-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-дигидразид *L*-аспарагиновой кислоты (73).** Элюент $CHCl_3$: MeOH, 4 : 1. Выход 66% (0.354 г).



Белый порошок, т. пл. 151–152 °С, $[\alpha]_D^{23} +110.3$ (с 0.12; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3263 (NH, NH_2), 2935, 1722 и 1682 (C=O), 1445, 1364 и 1175 (SO_2), 1239. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.11–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.37–1.56 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.57–1.90 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.38–2.48 м (2H, H^3), 2.86–3.00 м (2H, H^7), 3.53–3.80 м (1H, H^{15}), 3.83 т (1H, $H^{2'}$, J 6.0 Гц), 4.03–4.23 м (2H, H^{2l}), 7.08 с (1H, H^{14}), 7.74 с (1H, H^{1l}), 8.07, 8.62 2×с (2×1H, 2 $NHNH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.22 (C^{22}), 16.40 (C^{20}), 18.37 (C^2), 21.21 (C^6), 23.80 (C^{16}), 24.45 (C^{17}), 24.91 (C^{19}), 29.05 (C^{15}), 30.10 (C^7), 36.46 (C^3), 37.15 (C^{10}), 37.78 (C^1), 37.96 ($C^{3'}$), 44.53 (C^5), 47.27 (C^4), 52.16 ($C^{2'}$), 60.68 (C^{2l}), 125.21 (C^{1l}), 128.77 (C^{14}), 134.32 (C^{12}), 141.22 (C^8), 145.00 (C^9), 147.56 (C^{13}), 172.48 ($C^{1'}$), 170.49 ($C^{1'}$), 178.21 (C^{18}). Найдено, %: С 56.69; Н 7.40; N 12.74; S 5.86. $C_{26}H_{41}N_5O_6S$. Вычислено, %: С 56.60; Н 7.49; N 12.69; O 17.40; S 5.81.

***N*-(Этил(абиста-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-*L*-пролингидразид (74).** Элюент $CHCl_3$: MeOH, 25 : 1. Выход 53% (0.275 г).

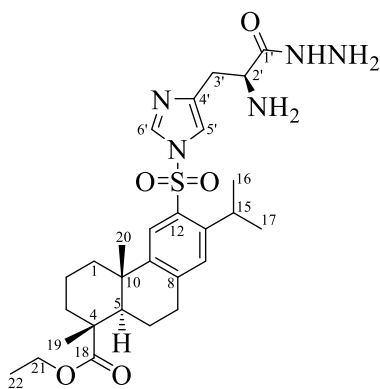


Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{23} -22.5$ (с 0.50; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3212 (NH, NH_2), 2934, 1721 и 1681 (C=O), 1553, 1452, 1317 и 1141 (SO_2), 1244, 731. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.16–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.37–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.61–1.96 м (8H, H^2 , H^3 , $H^{3'a}$, $H^{4'}$, H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 12.5 Гц), 2.22–2.29 м (1H, H^{3b}), 2.33 д (1H, H^{1b} , J 13.2 Гц), 2.86–2.95 м (2H, H^7), 3.16–3.30 м (1H, $H^{5'a}$), 3.34–3.45 м (1H, $H^{5'b}$), 3.70–3.97 м (3H, H^{15} , NH_2), 4.02–4.22 м (2H, H^{2l}), 4.27 д

(1H, H^{2'}, *J* 7.3 Гц), 7.13 с (1H, H¹⁴), 7.73 с (1H, H¹¹), 7.92 уш. с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.18 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.30 (C²), 21.10 (C⁶), 24.20 (C¹⁶), 24.39 (C¹⁷), 24.66 (C⁴), 25.01 (C¹⁹), 28.85 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 30.21 (C³), 36.42 (C³), 37.07 (C¹⁰), 37.72 (C¹), 44.46 (C⁵), 47.19 (C⁴), 49.05 (C⁵), 60.52 (C²¹), 60.77 (C²), 126.25 (C¹¹), 128.74 (C¹⁴), 131.73 (C¹²), 141.60 (C⁸), 145.53 (C⁹), 147.84 (C¹³), 171.59 (C¹), 178.11 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.46; Н 7.93; N 8.15; S 6.11. C₂₇H₄₁N₃O₅S. Вычислено, %: С 62.40; Н 7.95; N 8.09; O 15.39; S 6.17.

N^ε-(Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил)-L-

гистидингидразид (75). Элюент CHCl₃ : MeOH, 5 : 1. Выход 17% (0.095 г). Желтое

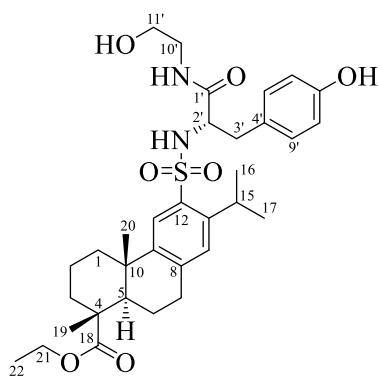


масло, $[\alpha]_D^{27} +6.4$ (с 0.16; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3296 (NH, NH₂), 2928, 1721 и 1695 (C=O), 1468, 1366 и 1180 (SO₂), 1246, 1074. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 д (3H, Me¹⁶, *J* 6.6 Гц), 1.10 д (3H, Me¹⁷, *J* 6.6 Гц), 1.19–1.32 м (9H, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.42–1.58 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.64–1.92 (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.33 д (1H, H^{1b}, *J* 13.2 Гц), 2.78 дд (1H, H^{3'a}, *J* 14.7, 8.1 Гц), 2.88–3.00

м (2H, H⁷), 3.05 дд (1H, H^{3'b}, *J* 14.7, 3.7 Гц), 3.56–3.76 м (2H, H^{2'}, H¹⁵), 4.05–4.23 м (2H, H²¹), 6.98 с (1H, H^{5'}), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.87 с (1H, H¹¹), 7.94 с (1H, H^{6'}), 8.38 уш. с (1H, NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.28 (C²), 20.98 (C⁶), 23.76 (C¹⁶, C¹⁷), 25.10 (C¹⁹), 28.51 (C¹⁵), 30.03 (C⁷), 32.73 (C³), 36.44 (C³), 37.26 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 44.26 (C⁵), 47.17 (C⁴), 54.41 (C²), 60.61 (C²¹), 114.93 (C^{5'}), 125.74 (C¹¹), 129.24 (C¹⁴), 132.21 (C¹²), 134.00 (C^{6'}), 140.96 (C⁸), 144.01 (C⁹), 145.74 (C^{4'}), 148.69 (C¹³), 174.01 (C¹), 178.01 (C¹⁸). Найдено, %: С 59.91; Н 7.34; N 12.61; S 5.69. C₂₈H₄₁N₅O₅S. Вычислено, %: С 60.08; Н 7.38; N 12.51; O 14.29; S 5.73.

Общая методика синтеза 2-гидроксиэтиламидов. К раствору, содержащему 0.5 ммоль эфира **60**, **61**, **63**, **64** в 5 мл MeOH, добавляли 0.122 г (2 ммоль) моноэтаноламина. Нагревали полученную смесь в течение 4 ч при перемешивании, после удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток разделяли колоночной хроматографией.

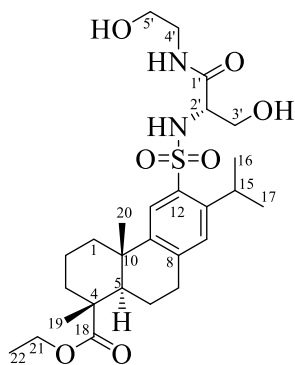
(S)-N-(2-Гидроксиэтил)-3-(4-гидроксифенил)-2-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонамидо)пропанамид (90). Элюент CHCl₃ : MeOH, 20 : 1. Выход 58% (0.178 г). Желтоватый порошок, т. пл. 99–100 °С. ИК-спектр, ν , см⁻¹:



3364 (OH, NH), 2936, 1722 и 1648 (C=O), 1547 (C=O), 1454, 1332 и 1175 (SO₂), 1244, 1141, 1071, 566. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.07–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.58–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.14 д (1H, H⁵, *J* 11.8 Гц), 2.30 д (1H, H^{1b}, *J* 11.8 Гц), 2.75–3.02 м (4H, H^{3'}, H⁷), 3.12–3.36 м (2H, H^{10'}), 3.44–3.72 м (3H, H^{11'}, H¹⁵), 3.80–3.95 (1H, H^{2'}), 4.06–4.26 м (2H, H²¹), 6.64 д (2H, H^{6'}, H^{8'}, *J* 7.7 Гц), 6.84 д (2H, H^{5'}, H^{9'}, *J* 7.4 Гц), 6.92 т (1H, CONH, *J* 5.2 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.74 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.15 (C²²), 16.35 (C²⁰), 18.24 (C²), 21.11 (C⁶), 24.07 (C¹⁶), 24.26 (C¹⁷), 24.79 (C¹⁹), 29.13 (C¹⁵), 29.65 (C⁷), 36.58 (C³), 36.98 (C¹⁰), 37.59 (C¹), 38.30 (C^{3'}), 42.10 (C^{10'}), 44.40 (C⁵), 47.29 (C⁴), 58.10 (C^{2'}), 60.81 (C²¹), 62.18 (C^{11'}), 115.73 (C^{6'}, C^{8'}), 125.31 (C¹¹), 126.59 (C^{4'}), 128.55 (C¹⁴), 130.25 (C^{5'}, C^{9'}), 133.53 (C¹²), 141.38 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.65 (C¹³), 155.57 (C^{7'}), 171.42 (C¹), 178.84 (C¹⁸). Найдено, %: С 64.54; Н 7.61; N 4.47; S 5.19. C₃₃H₄₆N₂O₇S. Вычислено, %: С 64.47; Н 7.54; N 4.56; O 18.22; S 5.21.

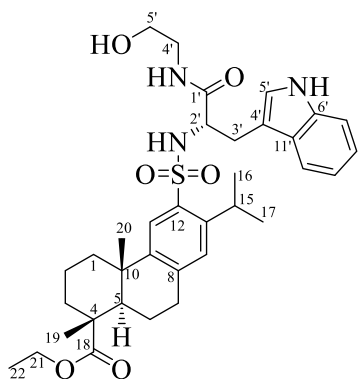
(S)-3-Гидрокси-N-(2-гидроксиэтил)-2-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-

12-ил-сульфонамидо)пропанамид (91). Элюент CHCl₃ : MeOH, 5 : 1. Выход 85%



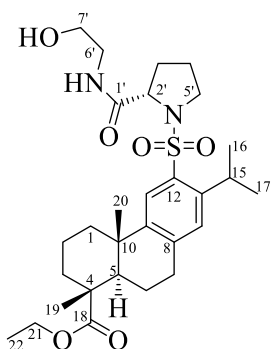
(0.229 г). Белый порошок, т. пл. 205–206 °С, [α]_D²⁶ +33.5 (с 0.16; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3362 (OH, NH), 2934, 1720 (C=O), 1645 (C=O), 1549 (C=O), 1454, 1321 и 1176 (SO₂), 1246, 1149, 1072, 565. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CD₃OD), δ, м.д.: 1.12–1.32 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.34–1.51 м (3H, H^{1a}, H^{6a}), 1.58–1.89 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.14 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.30 д (1H, H^{1b}, *J* 12.3 Гц), 2.41 уш. с (1H, OH), 2.83–2.94 (2H, H⁷), 3.23–3.47 м (3H, H^{4'}, H^{5'a}), 3.55–3.72 м (4H, H^{2'}, H^{3'}, H¹⁵), 3.83–3.93 м (1H, H^{5'b}), 4.00–4.21 м (1H, H²¹), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.37 т (1H, CONH, *J* 5.9 Гц), 7.73 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+CD₃OD), δ, м.д.: 14.11 (C²²), 16.32 (C²⁰), 18.26 (C²), 21.08 (C⁶), 23.72 (C¹⁶), 24.36 (C¹⁷), 24.88 (C¹⁹), 29.02 (C¹⁵), 29.86 (C⁷), 36.44 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.61 (C¹), 42.12 (C^{4'}), 44.43 (C⁵), 47.22 (C⁴), 57.87 (C^{2'}), 60.59 (C²¹), 60.99 (C^{3'}), 62.16 (C^{5'}), 125.45 (C¹¹), 128.73 (C¹⁴), 133.49 (C¹²), 141.37 (C⁸), 144.91 (C⁹), 147.60 (C¹³), 170.89 (C¹), 178.39 (C¹⁸). Найдено, %: С 60.29; Н 7.76; N 5.24; S 7.02. C₂₇H₄₂N₂O₇S. Вычислено, %: С 60.20; Н 7.86; N 5.20; O 20.79, S 5.95.

(S)-N-(2-Гидроксиэтил)-3-(1H-индол-3-ил)-2-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонамидо)пропанамид (92). Элюент CHCl_3 : MeOH , 25 : 2.



Выход 45% (0.287 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{27} +40.7$ (с 0.51; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3375 (ОН, NH), 2934, 1721 ($\text{C}=\text{O}$), 1665 ($\text{C}=\text{O}$), 1545 ($\text{C}=\text{O}$), 1456, 1323 и 1177 (SO_2), 1250, 1150, 1045, 742, 567. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12–1.33 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.36–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.92 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.14 д (1H, H^5 , J 12.5 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.83–2.96 м (2H, H^7), 3.00–3.46 м (6H, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{12'}$, $\text{H}^{13'}$), 3.61 квин (1H, H^{15} , J 6.8 Гц), 3.89–4.02 м (1H, H^2), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 5.71 д (1H, NH, J 7.3 Гц), 6.28 т (1H, NH, J 6.28 Гц), 6.95–7.10 м (3H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{9'}$, H^{14}), 7.13 т (1H, $\text{H}^{8'}$, J 7.3 Гц), 7.31 д (1H, $\text{H}^{7'}$, J 8.1 Гц), 7.42 д (1H, $\text{H}^{10'}$, J 8.1 Гц), 7.80 с (1H, H^{11}), 8.75 с (1H, CHNHС). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.15 (C^{22}), 16.35 (C^{20}), 18.24 (C^2), 21.10 (C^6), 24.03 (C^{16}), 24.10 (C^{17}), 24.83 (C^{19}), 29.08 (C^{15}), 29.59 ($\text{C}^{3'}$), 29.76 (C^7), 36.49 (C^3), 36.99 (C^{10}), 37.65 (C^1), 42.10 ($\text{C}^{12'}$), 44.40 (C^5), 47.22 (C^4), 57.11 (C^2), 60.61 (C^{21}), 61.09 ($\text{C}^{13'}$), 109.27 (C^4), 111.38 (C^7), 118.44 ($\text{C}^{10'}$), 119.54 ($\text{C}^{9'}$), 122.15 ($\text{C}^{8'}$), 123.63 (C^5), 125.58 (C^{11}), 126.95 ($\text{C}^{11'}$), 128.54 (C^{14}), 133.39 (C^{12}), 136.26 ($\text{C}^{6'}$), 141.25 (C^8), 144.93 (C^9), 147.51 (C^{13}), 171.46 ($\text{C}^{1'}$), 178.45 (C^{18}). Найдено, %: С 66.04; Н 7.39; N 6.52; S 5.00. $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.43; N 6.59; O 15.05; S 5.03.

(S)-2-((1-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)пирролидин-2-ил)амино)этан-1-ол (94). Элюент CHCl_3 : MeOH , 50 : 1. Выход 73% (0.200 г).



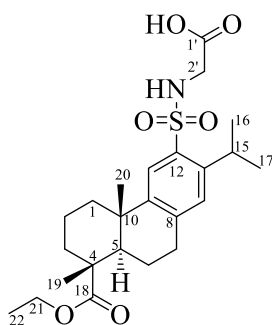
Белый порошок, т. пл. 68–69 °С, $[\alpha]_D^{26} -37.1$ (с 0.11; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (ОН, NH), 2936, 1721 ($\text{C}=\text{O}$), 1667 ($\text{C}=\text{O}$), 1533 ($\text{C}=\text{O}$), 1454, 1321 и 1177 (SO_2), 1247, 1147, 1088, 914, 733, 650, 558. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–1.36 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.56 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.63–2.03 м (8H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{3'a}$, $\text{H}^{4'}$, H^{6b}), 2.18 дд (1H, H^5 , J 12.3, 1.8 Гц), 2.21–2.29 м (1H, H^5), 2.34 д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 12.3 Гц), 2.86–2.98 м (2H, H^7), 3.21 к (1H, $\text{H}^{5'a}$, J 8.0 Гц), 3.28–3.39 м (1H, $\text{H}^{6'a}$), 3.44–3.58 м (2H, $\text{H}^{5'b}$, $\text{H}^{6'b}$), 3.64–3.75 м (1H, $\text{H}^{7'}$), 3.81 квин (1H, H^{15} , J 7.0 Гц), 4.05–4.24 м (3H, $\text{H}^{7'}$, H^{21}), 7.06 т (1H, CONH, J 5.6 Гц), 7.15 с (1H, H^{14}), 7.73 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}),

16.41 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.13 (C^6), 24.32 (C^{16}), 24.39 (C^{17}), 24.61 (C^4), 24.99 (C^{19}), 28.91 (C^{15}), 29.93 (C^7), 30.56 (C^3), 36.51 (C^3), 37.09 (C^{10}), 37.81 (C^1), 42.60 (C^6), 47.23 (C^4), 49.37 (C^5), 60.58 (C^{21}), 61.96 (C^7), 61.98 (C^2), 126.24 (C^{11}), 128.83 (C^{14}), 131.44 (C^{12}), 141.72 (C^8), 145.68 (C^9), 147.96 (C^{13}), 172.44 (C^{11}), 178.20 (C^{18}). Найдено, %: С 63.44; Н 8.03; N 5.01; S 5.95. $C_{29}H_{44}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 63.48; Н 8.08; N 5.11; O 17.49; S 5.84.

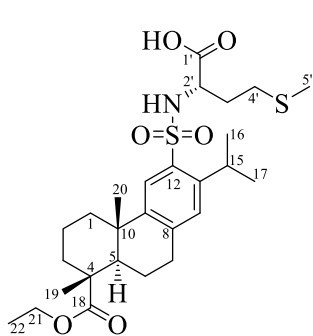
3.2.11 Синтез сульфонамидов с фрагментами L-аминокислот

Общая методика синтеза сульфонамидов L-аминокислот. Растворяли 1 ммоль эфира **56–62**, **64**, **66** в 10 мл ТГФ. Затем добавляли 0.0264 г (1.1 ммоль) LiOH, растворенного в 2 мл воды (в случае эфиров **59** и **62** добавляли 0.0528 г (2.2 ммоль) LiOH). Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1–24 ч (контроль методом ТСХ), после чего добавляли несколько капель 1%-ного раствора HCl до нейтральной реакции среды. Удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией на SiO_2 .

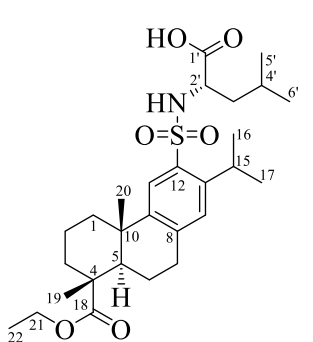
N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]глицин (**76**).



Элюент $CHCl_3$: MeOH, 3 : 1. Выход 64% (0.297 г). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{26} +55.5$ (с 0.23; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3417 (NH), 3296, 2932, 1722 и 1620 ($C=O$), 1448, 1317 и 1175 (SO_2), 1244, 567. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.02–1.31 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.34–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.53–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.15 д (1H, H⁵, J 12.3 Гц), 2.30 д (1H, H^{1b}, J 9.4 Гц), 2.81–2.95 м (2H, H⁷), 3.58–3.79 м (3H, H^{2'}, H¹⁵), 4.02–4.24 м (2H, H²¹), 5.91 уш. с (1H, NH), 7.06 с (1H, H¹⁴), 7.77 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.23 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.23 (C^6), 24.04 (C^{16}), 24.13 (C^{17}), 24.92 (C^{19}), 28.74 (C^{15}), 29.98 (C^7), 36.48 (C^3), 37.07 (C^{10}), 37.71 (C^1), 44.54 (C^2), 44.54 (C^5), 47.28 (C^4), 60.50 (C^{21}), 125.53 (C^{11}), 128.54 (C^{14}), 134.89 (C^{12}), 140.84 (C^8), 145.03 (C^9), 147.26 (C^{13}), 166.32 (C^{11}), 178.27 (C^{18}). Найдено, %: С 62.03; Н 7.51; N 3.06; S 6.91. $C_{24}H_{35}NO_6S$. Вычислено, %: С 61.91; Н 7.58; N 3.01; O 20.62; S 6.89.

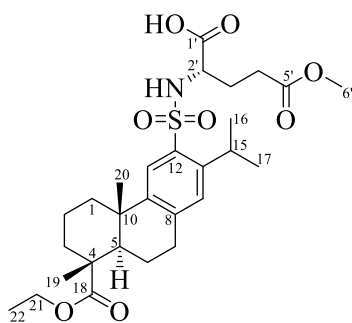
N-[Этил(абиста-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-метионин (77).

Элюент CHCl_3 . Выход 33% (0.178 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{27} +67.6$ (c 0.17; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3264 (ОН, NH), 2928, 1722 и 1647 ($\text{C}=\text{O}$), 1447, 1389 и 1174 (SO_2), 1319, 1246, 1138, 1042, 569. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.96–1.36 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.57 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.58–2.11 м (7H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{3'}$, H^{6b}), 1.91 с (3H, $\text{Me}^{5'}$), 2.18 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 2.26–2.49 м (3H, H^{1b} , $\text{H}^{4'}$), 2.83–2.98 м (2H, H^7), 3.64–3.80 м (1H, H^{15}), 3.92–4.04 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 6.05 уш. с (1H, NH), 7.09 с (1H, H^{14}), 7.80 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.17 (C^{22}), 14.89 ($\text{C}^{5'}$), 16.37 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.19 (C^6), 23.78 (C^{16}), 24.54 (C^{17}), 24.94 (C^{19}), 28.91 (C^{15}), 29.62 ($\text{C}^{4'}$), 29.89 (C^7), 32.00 ($\text{C}^{3'}$), 36.51 (C^3), 37.07 (C^{10}), 37.61 (C^1), 44.45 (C^5), 47.28 (C^4), 55.19 (C^2), 60.58 (C^{21}), 125.75 (C^{11}), 128.43 (C^{14}), 134.15 (C^{12}), 140.97 (C^8), 144.91 (C^9), 147.26 (C^{13}), 165.23 ($\text{C}^{1'}$), 178.45 (C^{18}). Найдено, %: С 60.15; Н 7.59; N 2.58; S 11.94. $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{NO}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: С 60.08; Н 7.66; N 2.60; O 17.79; S 11.88.

N-[Этил(абиста-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-лейцин (78).

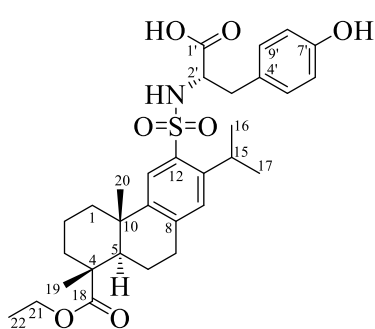
Элюент CHCl_3 : MeOH, 6 : 1 Выход 80% (0.416 г). Белый порошок, т. пл. 100–101 °С, $[\alpha]_D^{26} +38.5$ (c 0.25; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3264 (ОН, NH), 2955, 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1462, 1388, 1328 и 1175 (SO_2), 1248, 1147, 910, 571. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.66 д (3H, $\text{Me}^{6'}$, J 3.7 Гц), 0.84 д (3H, $\text{Me}^{5'}$, J 5.9 Гц), 1.16–1.31 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.58 м (4H, H^{1a} , $\text{H}^{3'}$, H^{6a}), 1.58–1.91 м (6H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{4'}$, H^{6b}), 2.22 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.84–2.96 м (2H, H^7), 3.61–3.76 м (1H, H^{15}), 3.76–3.92 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 5.70 уш. с (1H, NH), 7.08 с (1H, H^{14}), 7.81 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (C^{22}), 16.35 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.11 ($\text{C}^{6'}$), 21.26 (C^6), 22.68 ($\text{C}^{5'}$), 24.95 ($\text{C}^{4'}$), 24.32 (C^{16} , C^{17}), 24.98 (C^{19}), 29.08 (C^{15}), 29.90 (C^7), 36.66 (C^3), 37.05 (C^{10}), 37.48 (C^1), 41.80 ($\text{C}^{3'}$), 44.32 (C^5), 47.36 (C^4), 54.41 (C^2), 60.77 (C^{21}), 125.81 (C^{11}), 128.35 (C^{14}), 134.24 (C^{12}), 140.89 (C^8), 145.03 (C^9), 147.19 (C^{13}), 168.76 ($\text{C}^{1'}$), 178.86 (C^{18}). Найдено, %: С 64.51; Н 8.29; N 2.71; S 6.09. $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 64.46; Н 8.31; N 2.68; O 18.40; S 6.15.

N-(Этил(абисета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-глутаминовая кислота (79). Элюент CHCl_3 : MeOH , 7 : 1. Выход 62% (0.342 г). Белый порошок,



т. пл. 60–61 °С, $[\alpha]_D^{26} +43.1$ (c 0.35; CHCl_3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3421 (OH), 3277 (NH), 2936, 1719 ($\text{C}=\text{O}$), 1443, 1333 и 1174 (SO_2), 1249, 569. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13–1.36 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.37–1.53 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.59–1.88 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 1.89–2.01 м (1H, $\text{H}^{3'a}$), 2.02–2.21 (2H, $\text{H}^{3'b}$, H^5), 2.35 д (1H, H^{1b} , J 12.1 Гц), 2.43–2.54 м (2H, H^4), 2.85–2.96 м (2H, H^7), 3.56 с (3H, Me^6), 3.57–3.70 м (1H, H^{15}), 3.89–4.01 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.05–4.23 м (2H, H^{21}), 5.43 д (1H, NH, J 7.4 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.74 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (C^{22}), 16.40 (C^{20}), 18.30 (C^2), 21.14 (C^6), 23.51 (C^{16}), 24.63 (C^{17}), 24.79 (C^{19}), 28.09 ($\text{C}^{3'}$), 29.24 (C^{15}), 29.40 (C^4), 29.84 (C^7), 36.60 (C^3), 37.05 (C^{10}), 37.70 (C^1), 44.67 (C^5), 47.25 (C^4), 52.68 (C^6), 54.84 (C^2), 60.58 (C^{21}), 125.58 (C^{11}), 128.52 (C^{14}), 133.74 (C^{12}), 141.11 (C^8), 145.02 (C^9), 147.43 (C^{13}), 171.81 (C^5), 177.54 ($\text{C}^{1'}$), 178.33 (C^{18}). Найдено, %: С 61.04; Н 7.52; N 2.45; S 5.78. $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{NO}_8\text{S}$. Вычислено, %: С 60.96; Н 7.49; N 2.54; O 23.20; S 5.81.

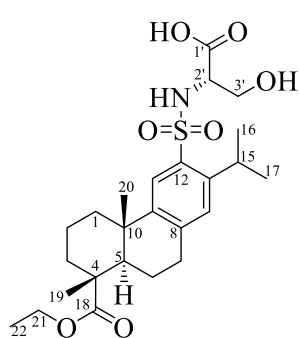
N-[Этил(абисета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-тирозин (80).



Элюент CHCl_3 : MeOH , 5 : 1. Выход 85% (0.485 г). Желтоватый порошок, т. пл. 63–64 °С, $[\alpha]_D^{28} +26.9$ (c 0.52; CHCl_3). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 3429 (OH), 3279 (NH), 2930, 1722, 1514, 1445, 1321 и 1176 (SO_2), 1219, 1109. Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.: 1.03–1.32 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.33–1.48 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.56–1.89 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.12 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.29 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.81–2.92 м (2H, H^7), 2.95 д (2H, $\text{H}^{3'}$, J 4.5 Гц), 3.54–3.71 м (1H, H^{15}), 3.97–4.26 м (3H, $\text{H}^{2'}$, H^{21}), 6.64 д (2H, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{8'}$, J 7.3 Гц), 6.93 д (2H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{9'}$, J 8.1 Гц), 7.05 с (1H, H^{14}), 7.75 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$), δ , м.д.: 14.07 (C^{22}), 16.28 (C^{20}), 18.23 (C^2), 21.13 (C^6), 23.79 (C^{16}), 24.12 (C^{17}), 24.75 (C^{19}), 28.95 (C^{15}), 29.74 (C^7), 33.51 (C^3), 36.98 (C^{10}), 37.55 (C^1), 38.18 (C^3), 44.49 (C^5), 47.28 (C^4), 52.36 ($\text{C}^{2'}$), 60.68 (C^{21}), 115.18 ($\text{C}^{6'}$, $\text{C}^{8'}$), 125.31 (C^{11}), 126.72 ($\text{C}^{4'}$), 128.45 (C^{14}), 130.54 ($\text{C}^{5'}$, $\text{C}^{9'}$), 134.10 (C^{12}), 140.83 (C^8), 144.93 (C^9), 147.21 (C^{13}), 155.35 (C^7), 166.35 ($\text{C}^{1'}$), 178.76 (C^{18}). Найдено, %: С 65.05;

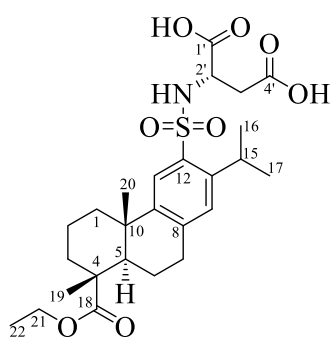
H 7.28; N 2.37; S 5.78. C₃₁H₄₁NO₇S. Вычислено, %: C 65.13; H 7.23; N 2.45; O 19.59; S 5.61.

N-[Этил(абиегта-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-серин (81).



Элюент CHCl₃ : MeOH, 5 : 1. Выход 95% (0.471 г). Белый порошок, т. пл. 203–204 °С, $[\alpha]_D^{26} +48.6$ (с 0.28; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3429 (ОН), 3292 (NH), 2938, 1722 (C=O), 1608 (C=O), 1441, 1317 и 1174 (SO₂), 1246, 1148, 569. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.03–1.25 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.26–1.39 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.49–1.86 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.03 д (1H, H⁵, *J* 11.8 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, *J* 11.8 Гц), 2.69–2.99 м (2H, H⁷), 3.05–3.19 м (1H, H^{2'}), 3.18–3.49 м (3H, H^{3'a}, 2ОН), 3.52–3.74 м (2H, H^{3'a}, H¹⁵), 3.95–4.18 м (2H, H²¹), 6.63 уш.с (1H, NH), 7.19 с (1H, H¹⁴), 7.73 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.03 (C²²), 16.23 (C²⁰), 17.95 (C²), 20.70 (C⁶), 23.59 (C¹⁶), 24.23 (C¹⁷), 24.68 (C¹⁹), 28.42 (C¹⁵), 29.26 (C⁷), 35.99 (C³), 36.67 (C¹⁰), 37.36 (C¹), 44.46 (C⁵), 46.69 (C⁴), 56.91 (C^{2'}), 60.12 (C²¹), 63.37 (C^{3'}), 123.95 (C¹¹), 128.39 (C¹⁴), 134.98 (C¹²), 139.57 (C⁸), 144.22 (C⁹), 146.74 (C¹³), 171.68 (C¹), 177.21 (C¹⁸). Найдено, %: C 60.62; H 7.48; N 2.91; S 6.40. C₂₅H₃₇NO₇S. Вычислено, %: C 60.58; H 7.52; N 2.83; O 22.60; S 6.47.

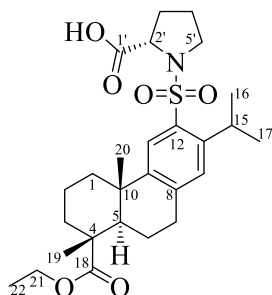
N-[Этил(абиегта-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-аспарагиновая кислота (82). Элюент CHCl₃ : MeOH, 5 : 2. Выход 82% (0.428 г). Белый порошок, т.



пл. 271–272 °С (с разл.), $[\alpha]_D^{25} +28.9$ (с 0.17; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3399 (ОН, NH), 2936, 1720 и 1601 (C=O), 1438, 1321 и 1176 (SO₂), 1244, 1105, 573. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 1.11–1.29 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.32–1.48 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.53–1.91 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.11 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.40 д (1H, H^{1b}, *J* 13.2 Гц), 2.48 дд (1H, H^{3'a}, *J* 16.2, 6.5 Гц), 2.48 дд (1H, H^{3'b}, *J* 16.3, 4.3 Гц), 2.76–2.90 м (2H, H⁷), 3.71 дд (1H, H^{2'}, *J* 6.2, 4.0 Гц), 3.80 квин (1H, H¹⁵, *J* 6.8 Гц), 3.99–4.19 м (2H, H²¹), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.79 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ , м.д.: 14.69 (C²²), 17.10 (C²⁰), 19.60 (C²), 22.63 (C⁶), 24.79 (C¹⁶), 24.83 (C¹⁷), 25.61 (C¹⁹), 30.02 (C¹⁵), 31.01 (C⁷), 37.91 (C³), 38.41 (C¹⁰), 39.14 (C¹), 43.74 (C^{3'}), 46.40 (C⁵), 48.30 (C⁴), 57.60 (C^{2'}), 61.92 (C²¹), 126.12 (C¹¹), 129.53 (C¹⁴), 138.20 (C¹²), 140.58 (C⁸), 146.45 (C⁹), 148.24 (C¹³), 179.88 (C¹⁸), 180.10 (C^{4'}),

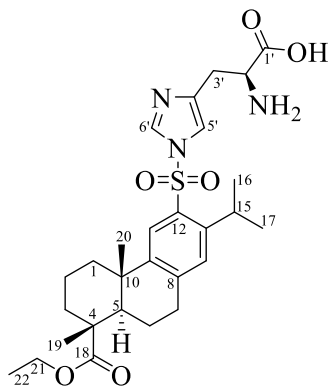
180.32 ($C^{1'}$). Найдено, %: С 59.71; Н 7.07; N 2.59; S 6.18. $C_{26}H_{37}NO_8S$. Вычислено, %: С 59.64; Н 7.12; N 2.67; O 24.44; S 6.12.

***N*-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-пролин (83).**



Элюент $CHCl_3$: MeOH, 5 : 1. Выход 91% (0.459 г). Бесцветное масло, ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3428 (OH), 3259 (NH), 2930, 1721 ($C=O$), 1648 ($C=O$), 1444, 1321 и 1175 (SO_2), 1246, 755. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.17–1.31 м (15H, Me 16 , Me 17 , Me 19 , Me 20 , Me 22), 1.38–1.56 м (2H, H 1a , H 6a), 1.61–1.88 м (5H, H 2 , H 3 , H 6b), 1.89–2.13 м (3H, H $^{3'a}$, H 4), 2.14–2.31 м (2H, H $^{3'b}$, H 5), 2.37 д (1H, H 1b , J 11.7 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H 7), 3.38–3.50 м (2H, H 5), 3.61 с (3H, Me 6), 3.80 спт (1H, H 15 , J 6.7 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H 21), 4.46 дд (1H, H $^{2'}$, J 8.4, 3.3 Гц), 7.11 с (1H, H 14), 7.85 с (1H, H 11). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.40 (C^2), 21.23 (C^6), 23.93 (C^{16}), 24.36 (C^{17}), 24.85 (C^4), 24.88 (C^{19}), 28.57 (C^{15}), 29.92 (C^7), 31.16 ($C^{3'}$), 36.55 (C^3), 37.09 (C^{10}), 37.78 ($C^{1'}$), 44.67 (C^5), 47.26 (C^4), 48.39 (C^5), 52.13 (C^6), 59.64 ($C^{2'}$), 60.50 (C^{21}), 125.91 (C^{11}), 128.43 (C^{14}), 133.97 (C^{12}), 140.75 (C^8), 145.63 (C^9), 147.23 (C^{13}), 172.57 ($C^{1'}$), 178.24 (C^{18}). Найдено, %: С 64.66; Н 8.01; N 2.73; S 6.14. $C_{28}H_{41}NO_6S$. Вычислено, %: С 64.71; Н 7.95; N 2.70; O 18.47; S 6.17.

***N*-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-гистидин (84).**



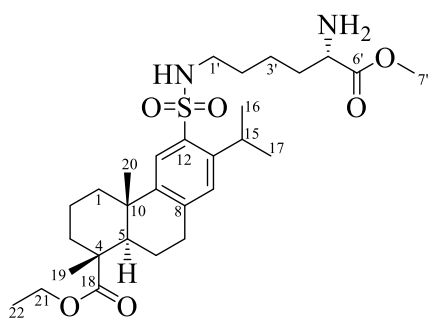
Элюент $CHCl_3$: MeOH, 30 : 1. Выход 67% (0.365 г). Белый порошок, при 186 °С разл. без плавл., $[\alpha]_D^{26} +34.8$ (с 0.14; ДМСО). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (OH), 3123 (NH_2), 2932, 1720 и 1630 ($C=O$), 1479, 1363 и 1180 (SO_2), 1246, 1080, 590. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3+CD_3OD$), δ , м.д.: 0.96–1.08 м (6H, Me 16 , Me 19), 1.12–1.30 м (9H, Me 17 , Me 20 , Me 22), 1.37–1.56 м (2H, H 1a , H 6a), 1.57–1.89 м (5H, H 2 , H 3 , H 6b), 2.15 д (1H, H 5 , J 12.1 Гц), 2.30 д (1H, H 1b , J 11.8 Гц), 2.80–3.01 м (3H, H $^{3'a}$, H 7), 3.18 д (H $^{3'b}$, J 14.6 Гц), 3.49–3.68 м (1H, H 15), 3.78 д (1H, H $^{2'}$, J 7.7 Гц), 3.99–4.21 м (2H, H 21), 7.08 с (1H, H 5), 7.10 с (1H, H 14), 7.86 с (1H, H 11), 7.93 с (1H, H 6). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3+CD_3OD$), δ , м.д.: 14.11 (C^{22}), 16.34 (C^{20}), 18.21 (C^2), 20.92 (C^6), 23.63 (C^{16}), 23.76 (C^{17}), 25.01 (C^{19}), 28.14 ($C^{3'}$), 28.45 (C^{15}), 29.99 (C^7), 36.33 (C^3), 37.20 (C^{10}), 37.61 ($C^{1'}$), 44.20 (C^5), 47.14 (C^4), 54.72 ($C^{2'}$), 60.58 (C^{21}), 114.97 (C^5), 125.94 (C^{11}), 129.24 (C^{14}), 131.94 (C^{12}), 135.98 (C^6), 139.96 (C^8), 144.04 (C^9), 145.79 (C^4), 148.61 (C^{13}), 172.99 ($C^{1'}$), 178.13 (C^{18}).

Найдено, %: С 61.69; Н 7.33; N 10.36; S 5.85. $C_{28}H_{40}N_4O_5S$. Вычислено, %: С 61.74; Н 7.40; N 10.29; O 14.69; S 5.89.

3.2.12 Сульфонамидные и бис-сульфонамидные производные лизина

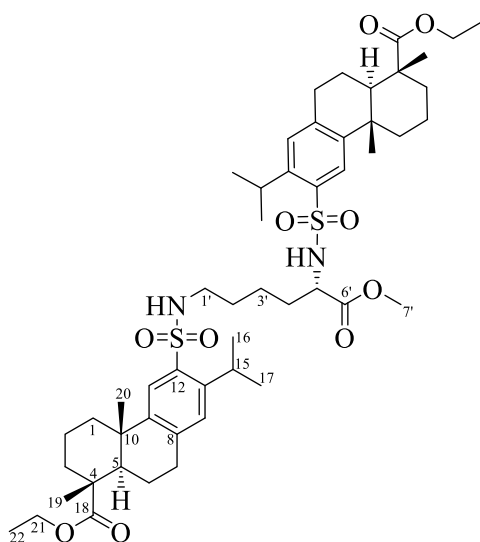
Метил-*N*⁶-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-L-лизинат

(98). В 4 мл хлороформа растворяли 0.427 г (1 ммоль) сульфохлорида **31**, затем прибавляли 0.255 г (1.3 ммоль) L-метиллизината **53** в виде гидрохлорида (получен по методике [235]) и 0.138 г (1 ммоль) K_2CO_3 . К полученной суспензии приливали 2 мл ацетона. Смесь нагревали до кипения, добавляли воду (3–5 капель) до образования гомогенного раствора. Продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент $CHCl_3$. Выход 80% (0.440 г) [215]. Желтое



масло, $[\alpha]_D^{26} +36.0$ (c 0.79; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (NH, NH_2), 2934, 1722 ($C=O$), 1452, 1320 и 1176 (SO_2), 1246, 756. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.18–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.32–1.60 м (7H, H^{1a} , $H^{2'}$, $H^{3'}$, H^{4a} , H^{6a}), 1.62–1.93 м (6H, H^2 , H^3 , H^{4b} , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.85–3.00 м (4H, $H^{1'}$, H^7), 3.40 т (1H, $H^{5'}$, J 6.2 Гц), 3.66–3.78 м (1H, H^{15}), 3.71 с (3H, Me^7), 4.03–4.24 м (2H, H^{21}), 4.64 т (1H, NH, J 5.6 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.81 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.18 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.36 (C^2), 21.21 (C^6), 22.71 (C^3), 24.10 (C^{16}), 24.20 (C^{17}), 24.99 (C^{19}), 28.74 (C^{15}), 29.46 ($C^{2'}$), 29.93 (C^7), 34.14 ($C^{4'}$), 36.49 (C^3), 37.11 (C^{10}), 37.83 (C^1), 42.84 ($C^{1'}$), 44.55 (C^5), 47.28 (C^4), 51.95 ($C^{7'}$), 54.13 (C^5), 60.52 (C^{21}), 125.80 (C^{11}), 128.43 (C^{14}), 134.12 (C^{12}), 140.75 (C^8), 144.71 (C^9), 147.35 (C^{13}), 176.26 (C^6), 178.23 (C^{18}). Найдено, %: С 63.30; Н 8.36; N 5.15; S 5.77. $C_{29}H_{46}N_2O_6S$. Вычислено, %: С 63.24; Н 8.42; N 5.09; O 17.43; S 5.82.

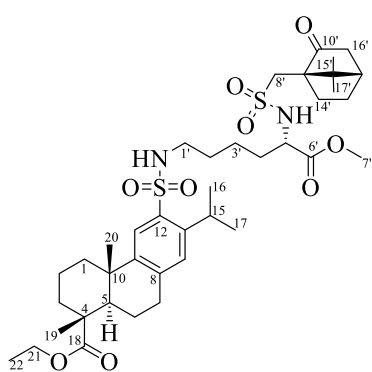
Метил-*N,N'*-ди(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-L-лизинат (99). Получали по аналогичной методике, описанной для синтеза сульфонамида **98**, добавляя двойной избыток (0.854 г, 2 ммоль) сульфохлорида **31**. Выход 65% (1.225 г). Желтый порошок, т. пл. 86–88 °С, $[\alpha]_D^{26} +47.0$ (c 0.25; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3288 (NH), 2933, 1720 ($C=O$), 1450, 1323 и 1175 (SO_2), 1247.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–1.34 м (30H, 2Me^{16} , 2Me^{17} , 2Me^{19} , 2Me^{20} , 2Me^{22}), 1.37–1.55 м (9H, 2H^{1a} , $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{4'a}$, 2H^{6a}), 1.59–1.91 м (11H, 2H^2 , 2H^3 , $\text{H}^{4'b}$, 2H^{6b}), 2.10–2.25 м (2H, 2H^5), 2.30–2.41 м (2H, 2H^{1b}), 2.81–3.00 м (6H, $\text{H}^{1'}$, 2H^7), 3.54 с (3H, Me^7), 3.56–3.77 м (2H, 2H^{15}), 3.85 д (1H, $\text{H}^{5'}$, J 6.6 Гц), 4.04–4.23 м (4H, 2H^{21}), 4.40 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 5.16 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 7.10 и 7.11 оба с (по 1H, $\text{H}^{4'}$), 7.74 и 7.80 оба с (по 1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.23 (2C^{22}), 16.41 и 16.44 (C^{20}), 18.31 и 18.36 (C^2), 21.16 и 21.21 (C^6), 21.93 (C^3), 23.51 и 24.10 (C^{16}), 24.23 и 24.66 (C^{17}), 24.86 и 25.02 (C^{19}), 28.77 (2C^{15}), 29.84 ($\text{C}^{2'}$), 29.95 (2C^7), 32.89 ($\text{C}^{4'}$), 36.49 и 36.61 (C^3), 37.07 и 37.11 (C^{10}), 37.74 и 37.83 ($\text{C}^{1'}$), 42.73 ($\text{C}^{1'}$), 44.55 и 44.68 (C^5), 47.25 и 47.28 (C^4), 52.55 (C^7), 55.39 (C^5), 60.53 (2C^{21}), 125.59 и 125.80 (C^{11}), 128.49 (2C^{14}), 133.87 и 134.00 (C^{12}), 140.84 и 141.08 (C^8), 144.72 и 145.05 (C^9), 147.39 (2C^{13}), 172.09 ($\text{C}^{6'}$), 178.23 (2C^{18}). Найдено, %: C 64.99; H 8.21; N 3.02; S 6.73. $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$. Вычислено, %: C 65.08; H 8.14; N 2.98; O 17.00; S 6.81. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 941.55 [$M+\text{H}^+$] (27), 963.81 [$M+\text{Na}^+$] (55), 549.48 (100), 649.57 (57).

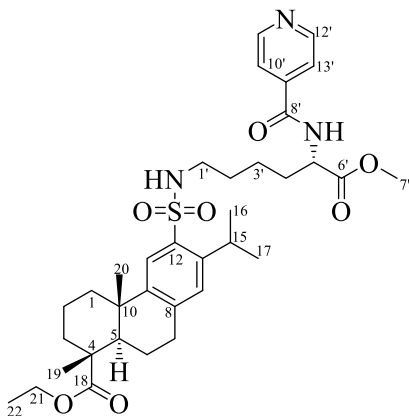
Общая методика синтеза сульфонамидов 104–107. К 0.551 г (1 ммоль) сульфонамида **98**, растворенному в 10 мл хлороформа, добавляли 1.2 ммоль сульфохлорида **100** или ацилхлоридов **101–103** и 3 капли Et_3N . Кипятили полученную смесь в течение 3 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Сульфохлорид **100** и ацилхлориды **101–103** получали путем кипячения соответствующих кислот с SOCl_2 в отсутствие растворителя по методикам [236] и [237] соответственно.

Метил- N^2 -(1*R*,4*S*)-7,7-диметил-2-оксобицикло[2.2.1]гепт-1-ил)метил)-сульфонил)- N^6 -(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-L-лизинат (104**).** Элюент CHCl_3 : MeOH, 50 : 1. Выход 46% (0.352 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{28} +19.8$ (c 0.65; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3291 (NH), 2951, 1743 и 1722 ($\text{C}=\text{O}$), 1450, 1327 и 1150 (SO_2), 1246. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.88 с (3H, $\text{H}^{17'}$), 1.06 с (3H, $\text{H}^{16'}$), 1.15–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.35–1.57 м (7H, H^{1a} , $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'}$, H^{6a} , $\text{H}^{14'a}$), 1.60–1.89 м (8H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{4'}$, $\text{H}^{13'a}$, H^{6b}), 1.90–2.14 м (3H, $\text{H}^{11'a}$, $\text{H}^{12'}$, $\text{H}^{14'b}$), 2.19 д



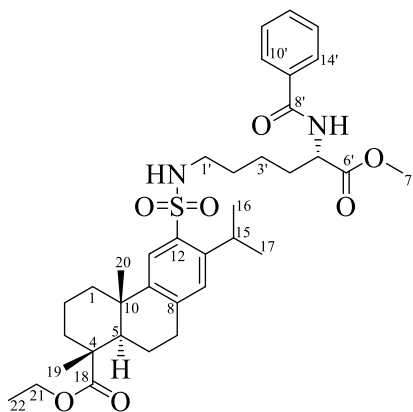
(1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.27–2.46 м (3H, H^{1b} , H^{11b} , H^{13b}), 2.82–3.00 м (5H, $H^{1'}$, H^7 , $H^{8'a}$), 3.45 д (1H, $H^{8'b}$, J 14.9 Гц), 3.64–3.80 м (1H, H^{15}), 3.77 с (3H, $Me^{7'}$), 4.03–4.23 м (3H, $H^{5'}$, H^{21}), 4.75 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 5.58 д (1H, NH, J 8.3 Гц), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.79 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.18 (C^{22}), 16.40 (C^{20}), 18.31 (C^2), 19.62 (C^{17}), 19.78 (C^{16}), 21.19 (C^6), 22.09 ($C^{3'}$), 22.09 (C^{16}), 24.22 (C^{17}), 24.98 (C^{19}), 25.67 (C^{13}), 26.85 (C^{14}), 28.66 (C^{15}), 29.08 (C^2), 29.90 (C^7), 32.67 (C^4), 36.45 (C^3), 37.07 (C^{10}), 37.77 (C^1), 42.65 (C^{11}), 42.68 (C^1), 42.71 (C^{12}), 44.51 (C^5), 47.23 (C^4), 48.32 (C^{15}), 50.87 (C^8), 52.65 (C^7), 55.45 (C^5), 58.78 (C^9), 60.48 (C^{21}), 125.71 (C^{11}), 128.40 (C^{14}), 134.07 (C^{12}), 140.67 (C^8), 144.67 (C^9), 147.29 (C^{13}), 172.60 (C^6), 178.20 (C^{18}), 215.99 (C^{10}). Найдено, %: С 61.29; Н 7.85; N 3.72; S 8.44. $C_{39}H_{60}N_2O_9S_2$. Вычислено, %: С 61.23; Н 7.91; N 3.66; O 18.82; S 8.38.

Метил- N^2 -изоникотиноил- N^6 -(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-L-лизинат (105). Элюент $CHCl_3$: MeOH, 20 : 1. Выход 95% (0.623 г).



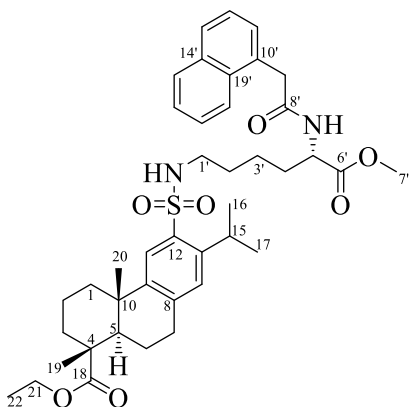
Желтое масло, $[\alpha]_D^{28} +38.6$ (c 0.58; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3298 (NH), 2943, 1741 ($C=O$), 1724 ($C=O$), 1668 (CONH), 1533 (CONH), 1456, 1320 и 1176 (SO_2), 1247. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.13–1.34 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.36–1.61 м (6H, H^{1a} , $H^{2'}$, $H^{3'}$, H^{6a}), 1.62–2.01 м (7H, H^2 , H^3 , $H^{4'}$, H^{6b}), 2.18 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b} , J 11.6 Гц), 2.84–3.03 м (4H, $H^{1'}$, H^7), 3.71 т (1H, H^{15} , J 9.8 Гц), 3.78 с (3H, $Me^{7'}$), 4.04–4.23 м (2H, H^{21}), 4.70–4.87 м (2H, $H^{5'}$, NH), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.21 д (1H, NH, J 6.9 Гц), 7.71 д (2H, $H^{10'}$, $H^{13'}$, J 5.0 Гц), 7.77 с (1H, H^{11}), 8.74 д (2H, $H^{11'}$, $H^{12'}$, J 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.20 (C^6), 22.08 ($C^{3'}$), 24.10 (C^{16}), 24.29 (C^{17}), 25.01 (C^{19}), 28.76 (C^{15}), 29.07 (C^2), 29.90 (C^7), 31.53 (C^4), 36.49 (C^3), 37.09 (C^{10}), 37.81 (C^1), 42.35 (C^1), 44.54 (C^5), 47.25 (C^4), 52.58 (C^7), 52.62 (C^5), 60.53 (C^{21}), 121.05 ($C^{10'}$, $C^{13'}$), 125.50 (C^{11}), 128.51 (C^{14}), 134.07 (C^{12}), 140.74 (C^8), 140.86 (C^9), 144.67 (C^9), 147.41 (C^{13}), 150.55 ($C^{11'}$, $C^{12'}$), 165.42 (C^8), 172.54 (C^6), 178.23 (C^{18}). Найдено, %: С 63.96; Н 7.50; N 6.46; S 4.81. $C_{35}H_{49}N_3O_7S$. Вычислено, %: С 64.10; Н 7.53; N 6.41; O 17.08; S 4.89.

Метил-*N*²-бензоил-*N*⁶-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-*L*-лизинат (106). Элюент CHCl₃ : MeOH, 30 : 1. Выход 80% (0.524 г). Желтый



порошок, т. пл. 72–74 °С, $[\alpha]_D^{27} +42.1$ (с 0.23; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3383 (NH), 2934, 1722 (C=O), 1647 (CONH), 1527 (CONH), 1442, 1317 и 1176 (SO₂), 1247. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.14–1.33 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.35–1.60 м (6H, H^{1a}, H^{2'}, H^{3'}, H^{6a}), 1.62–2.00 м (7H, H², H³, H^{4'}, H^{6b}), 2.18 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 12.4 Гц), 2.84–3.01 м (4H, H^{1'}, H⁷), 3.71 т (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 3.76 с (3H, Me^{7'}), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 4.72–4.81 м (2H, H^{5'}), 4.84 т (1H, NH, *J* 5.9 Гц), 6.87 д (1H, NH, *J* 7.4 Гц), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.37–7.56 м (3H, H^{11'}, H^{12'}, H^{13'}), 7.78 с (1H, H¹¹), 7.82 д (2H, H^{10'}, H^{14'}, *J* 7.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.20 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.31 (C²), 21.19 (C⁶), 22.24 (C^{3'}), 24.06 (C¹⁶), 24.19 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.69 (C¹⁵), 29.10 (C²), 29.89 (C⁷), 32.01 (C^{4'}), 36.45 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 42.56 (C¹), 44.51 (C⁵), 47.23 (C⁴), 52.26 (C^{5'}), 52.46 (C^{7'}), 60.49 (C²¹), 125.62 (C¹¹), 127.12 (C^{10'}, C^{14'}), 128.42 (C¹⁴), 128.52 (C^{11'}, C^{13'}), 133.65 (C⁹), 134.09 (C¹²), 140.70 (C⁸), 144.68 (C⁹), 147.29 (C¹³), 167.18 (C⁸), 172.94 (C⁶), 178.21 (C¹⁸). Найдено, %: С 65.94; Н 7.62; N 4.36; S 4.96. C₃₆H₅₀N₂O₇S. Вычислено, %: С 66.03; Н 7.70; N 4.28; О 17.10; S 4.90.

Метил-*N*²-(2-(нафт-1-ил)ацетил)-*N*⁶-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-*L*-лизинат (107). Элюент CHCl₃ : MeOH, 60 : 1. Выход 55% (0.395 г).

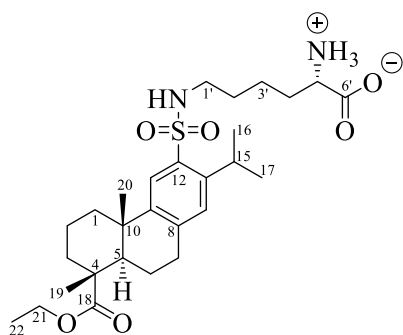


Белый порошок, т. пл. 78–79 °С, $[\alpha]_D^{26} +41.1$ (с 0.29; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3302 (NH), 2943, 1742 (C=O), 1722 (C=O), 1661 (CONH), 1525 (CONH), 1442, 1319 и 1176 (SO₂), 1247. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.03 к (2H, H^{3'}, *J* 7.4 Гц), 1.12–1.38 м (17H, H^{2'}, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.56 м (3H, H^{1a}, H^{4'a}, H^{6a}), 1.58–1.92 м (6H, H², H³, H^{4'b}, H^{6b}), 2.20 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, *J* 12.1 Гц), 2.73 спт (2H, H^{1'}, *J* 5.6 Гц), 2.86–2.98 м (2H, H⁷), 3.59 с (3H, Me^{7'}), 3.71 квт (1H, H¹⁵, *J* 6.3 Гц), 3.99 д (1H, H^{9'a}, *J* 16.2 Гц), 4.07–4.22 м (3H, H^{9'b}, H²¹), 4.53 к (1H, H^{5'}, *J* 6.0 Гц), 4.69 т (1H, NH, *J* 5.5 Гц), 5.98 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.40–7.56 м (3H, H^{13'}, H^{16'}, H^{17'}), 7.76–7.90 м (4H, H¹¹, H^{11'}, H^{12'}, H^{15'}), 7.97

д (1H, H^{18'}, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.15 (C²²), 16.37 (C²⁰), 18.28 (C²), 21.16 (C⁶), 21.87 (C^{3'}), 24.07 (C¹⁶), 24.16 (C¹⁷), 24.95 (C¹⁹), 28.63 (C¹⁵), 28.89 (C^{2'}), 29.87 (C⁷), 31.47 (C^{4'}), 36.42 (C³), 37.02 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 41.46 (C⁹), 42.52 (C^{1'}), 44.48 (C⁵), 47.20 (C⁴), 51.64 (C^{5'}), 52.20 (C^{7'}), 60.48 (C²¹), 123.75 (C¹⁸), 125.61 (C¹¹, C^{16'}), 126.02 (C^{17'}), 126.50 (C^{13'}), 128.23 (C^{15'}), 128.39 (C^{12'}, C¹⁴), 128.70 (C^{11'}), 130.84 (C^{10'}), 131.92 (C^{19'}), 133.81 (C^{14'}), 134.03 (C¹²), 140.67 (C⁸), 144.67 (C⁹), 147.26 (C¹³), 170.79 (C^{8'}), 172.28 (C^{6'}), 178.18 (C¹⁸). Найдено, %: С 68.41; Н 7.62; N 4.02; S 4.44. C₄₁H₅₄N₂O₇S. Вычислено, %: С 68.50; Н 7.57; N 3.90; O 15.58; S 4.46.

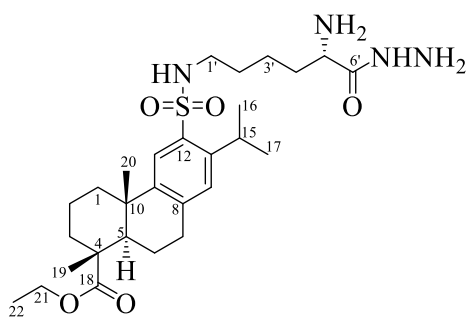
N⁶-(Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-L-лизин (108).

Растворяли 0.537 г (1 ммоль) сульфонида **98** в 8 мл ТГФ, затем прибавляли 1.5 мл водного раствора, содержащего 27 мг (1.1 ммоль) LiОН. Перемешивали в течение 1 ч, затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃ : MeOH, 3 : 1. Выход 100% (0.536 г). Желтый порошок, т.



пл. 183–184 °С, [α]_D²⁶ +51.3 (с 0.73; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3113 (NH), 3062 (OH), 1722 (C=O), 1632, 1458, 1320 и 1145 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃+CD₃OD), δ, м.д.: 1.10–1.27 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.31–1.48 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.49–2.00 м (11H, H², H^{2'}, H³, H^{3'}, H^{4'}, H^{6a}), 2.14 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.29 д (1H, H^{1b}, *J* 11.7 Гц), 2.67 уш. с (3H, NH₃⁺), 2.80–2.92 м (4H, H^{1'}, H⁷), 3.59–3.78 м (2H, H^{5'}, H¹⁵), 4.00–4.19 м (2H, H²¹), 7.04 с (1H, H¹⁴), 7.70 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃+CD₃OD), δ, м.д.: 14.10 (C²²), 16.32 (C²⁰), 18.28 (C²), 21.19 (C⁶), 22.15 (C^{3'}), 24.04 (C¹⁶), 24.16 (C¹⁷), 24.89 (C¹⁹), 28.44 (C¹⁵), 29.02 (C^{2'}), 29.86 (C⁷), 30.40 (C^{4'}), 36.42 (C³), 37.01 (C¹⁰), 37.68 (C¹), 42.21 (C^{1'}), 44.52 (C⁵), 47.25 (C⁴), 54.79 (C^{5'}), 60.53 (C²¹), 125.30 (C¹¹), 128.36 (C¹⁴), 134.28 (C¹²), 140.31 (C⁸), 144.80 (C⁹), 147.07 (C¹³), 174.49 (C^{6'}), 178.40 (C¹⁸). Найдено, %: С 62.73; Н 8.30; N 5.19; S 5.91. C₂₈H₄₄N₂O₆S. Вычислено, %: С 62.66; Н 8.26; N 5.22; O 17.89; S 5.97.

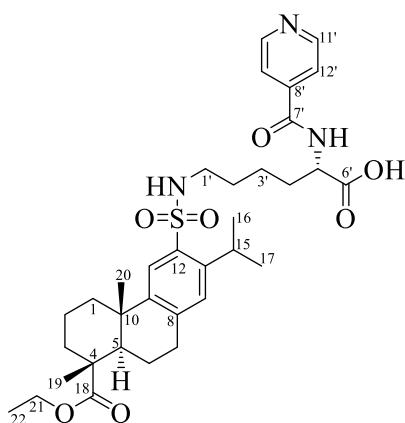
N⁶-(Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-L-лизингидразид (109). Растворяли 0.551 г (1 ммоль) эфира **98** в 10 мл MeOH, затем добавляли 0.35 мл (7 ммоль) гидразингидрата. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 72 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl₃ : MeOH, 3 : 1. Выход 53%



(0.292 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{26} -3.6$ (c 0.49; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3381 (NHNH_2), 2932, 1719 (C=O), 1686 (C=O), 1456, 1381 и 1175 (SO_2), 1319, 1244, 1147. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.14–1.32 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.33–1.60 м (7H, H^{1a} , $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{4'a}$, H^4 , H^{6a}), 1.61–1.88 м (6H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{4'b}$, H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.83–3.00 м (6H, NHNH_2), 3.39 т (1H, $\text{H}^{5'}$, J 5.9 Гц), 3.64–3.77 м (1H, H^{15}), 4.02–4.22 м (2H, H^{21}), 5.48 уш. с (1H, NHNH_2), 7.09 с (1H, H^{14}), 7.76 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.17 (C^{22}), 16.37 (C^{20}), 18.30 (C^2), 21.17 (C^6), 22.45 (C^3), 24.09 (C^{16}), 24.17 (C^{17}), 24.97 (C^{19}), 28.61 (C^{15}), 29.35 ($\text{C}^{2'}$), 29.86 (C^7), 34.33 ($\text{C}^{4'}$), 36.45 (C^3), 37.04 (C^{10}), 37.75 (C^1), 42.63 ($\text{C}^{1'}$), 44.51 (C^5), 47.22 (C^4), 51.95 (C^7), 54.04 ($\text{C}^{5'}$), 60.50 (C^{21}), 125.53 (C^{11}), 128.39 (C^{14}), 134.13 (C^{12}), 140.64 (C^8), 144.67 (C^9), 147.27 (C^{13}), 174.89 (C^6), 178.24 (C^{18}). Найдено, %: С 61.00; Н 8.45; N 10.22; S 5.83. $\text{C}_{28}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 61.06; Н 8.42; N 10.17; O 14.52; S 5.82.

***N*²-Изоникотиноил-*N*⁶-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)-**

Л-лизин (110). Растворили 0.5 ммоль (0.328 г) эфира **105** в 8 мл MeOH, добавляли 1



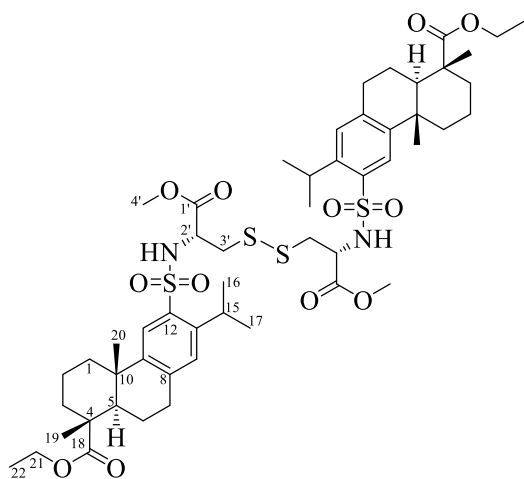
мл раствора, содержащего 0.0144 г LiOH. Перемешивали полученную смесь в течение 1 ч. После удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографировали, используя в качестве элюента CHCl_3 : MeOH, 3 : 1. Выход 58% (0.186 г). Белый порошок, т. пл. 144–145 °С. $[\alpha]_D^{27} +36.5$ (c 0.15; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3287 (NH), 2934, 1722 (C=O), 1656 (CONH), 1549 (CONH), 1456, 1412, 1315 и 1148 (SO_2), 1246, 569. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.03–1.17 м (9H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19}), 1.17–1.31 м (6H, Me^{20} , Me^{22}), 1.33–1.56 м (6H, H^{1a} , $\text{H}^{2'}$, $\text{H}^{3'}$, H^{6a}), 1.56–2.00 м (7H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{4'}$, H^{6b}), 2.14 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.26 д (1H, H^{1b} , J 9.5 Гц), 2.75–2.97 м (4H, $\text{H}^{1'}$, H^7), 3.67 т (1H, H^{15} , J 6.5 Гц), 4.01–4.21 м (2H, H^{21}), 4.46–4.59 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 6.24 с (1H, NH), 7.05 с (1H, H^{14}), 7.62–7.80 м (3H, H^{11} , $\text{H}^{9'}$, $\text{H}^{12'}$), 8.07 с (1H, NH), 8.55 д (2H, $\text{H}^{10'}$, $\text{H}^{11'}$, J 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (C^{22}), 16.38 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.20 (C^6), 22.80 (C^3), 24.09 (C^{16}), 24.17 (C^{17}), 24.98 (C^{19}), 28.54 (C^{15}), 29.08 ($\text{C}^{2'}$), 29.64

(C^{4'}), 29.89 (C⁷), 36.45 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.74(C¹), 42.59 (C^{1'}), 44.52 (C⁵), 47.23 (C⁴), 54.53 (C^{5'}), 60.53 (C²¹), 121.81 (C^{9'}, C^{12'}), 125.33 (C¹¹), 128.45 (C¹⁴), 134.16 (C¹²), 140.58 (C⁸), 141.57 (C^{8'}), 144.70 (C⁹), 147.23 (C¹³), 149.41 (C^{10'}, C^{11'}), 165.92 (C^{7'}), 176.88 (C^{6'}), 178.24 (C¹⁸). Найдено, %: С 63.58; Н 7.43; N 6.56; S 5.10. С₃₄Н₄₇Н₃О₇С. Вычислено, %: С 63.63; Н 7.38; N 6.55; О 17.45; S 5.00.

3.2.13 Получение сульфонамидов с фрагментом дегидроабистана на основе цистина и их окисление диоксидом хлора

Общая методика синтеза дисульфида 111 и бис-сульфида 112. Растворили 1 ммоль (0.427 г) сульфохлорида **31** и 0.5 ммоль (0.341 г) солянокислого диметилового эфира цистина **55** в 15 мл СНСl₃, затем добавляли 0.5 мл Et₃N. Полученную смесь кипятили в течение 16 ч, после чего отгоняли растворитель, а остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент СНСl₃ : MeOH, 100 : 1). Выход дисульфида **111** в этих условиях составил 89% (0.468 г). Бис-сульфид **112** получали аналогичным образом, используя смесь растворителей СНСl₃ : Me₂CO : H₂O (4 : 4 : 1). Выход бис-сульфида **112** 57% (0.311 г).

Диметил-*N,N'*-бис(этил(абиста-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-L-цистинат (111). Желтый порошок, т. пл. 97–99 °С, [α]_D²⁹ +106.5 (с 0.22; СНСl₃). ИК-

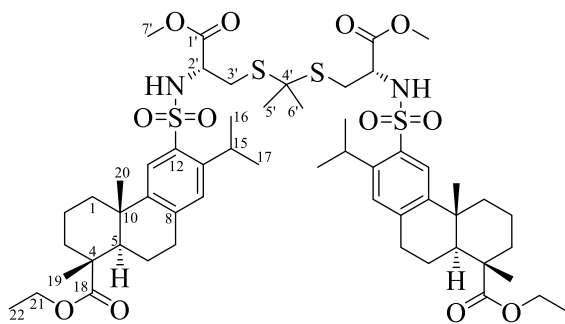


спектр, ν, см⁻¹: 3376 (NH), 2947, 1746 и 1721 (C=O), 1443, 1339 и 1174 (SO₂), 1247. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: (указаны сигналы одной половины симметричной молекулы) 1.17–1.36 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, *J* 11.5 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, *J* 12.1 Гц), 2.92 уш. с (2H, H⁷), 3.09 дд (1H, H^{3'a}, *J* 13.9, 5.4 Гц), 3.24 дд (1H, H^{3'b}, *J* 14.4, 4.3

Гц), 3.63 с (3H, Me⁴), 3.57–3.73 м (1H, H¹⁵), 4.04–4.29 м (3H, H^{2'}, H²¹), 5.49 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.33 (C²), 21.19 (C⁶), 23.69 (C¹⁶), 24.55 (C¹⁷), 24.91 (C¹⁹), 29.24 (C¹⁵), 29.90 (C⁷), 36.60 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.80 (C¹), 42.49 (C^{3'}), 44.64 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.92 (C^{4'}),

54.73 (C^2), 60.56 (C^{2I}), 125.56 (C^{II}), 128.64 (C^{I4}), 133.85 (C^{I2}), 141.24 (C^8), 145.11 (C^9), 147.45 (C^{I3}), 170.21 ($C^{I'}$), 178.26 (C^{I8}). Найдено, %: С 59.61; Н 7.26; N 2.62; S 12.28. $C_{52}H_{76}N_2O_{12}S_4$. Вычислено, %: С 59.52; Н 7.30; N 2.67; O 18.29; S 12.22. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 1083.07 [$M-2H^++2H_2O$] (100), 1047.16 [$M-2H^+$] (84), 690.41 (70), 654.61 (55), 556.21 (64), 490.42 (96), 423.51 (57).

***N,N'*-Бис(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-*S,S'*-изопропилиден-ди(*O*-метил)цистеин (112).** Желтое масло, $[\alpha]_D^{29} +6.4$ (c 0.20; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3366 (NH), 2949,



1741 и 1724 ($C=O$), 1441, 1333 и 1177 (SO_2), 1248. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: (указаны сигналы одной половины симметричной молекулы) 1.14–1.35 м (15H, Me^{I6} , Me^{I7} , Me^{I9} , Me^{20} , Me^{22}), 1.41–1.56 м

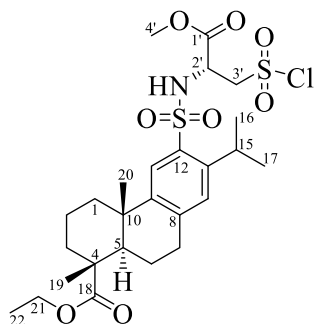
(2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.53 с (3H, $H^{5'}$), 1.71 с (3H, $H^{6'}$), 1.60–1.90 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.35 д (1H, H^{Ib} , J 12.9 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H^7), 3.03 т (1H, $H^{3'a}$, J 9.9 Гц), 3.44 дд (1H, $H^{3'b}$, J 10.4, 4.7 Гц), 3.65–3.84 м (1H, H^{I5}), 3.79 с (3H, C^7), 4.05–4.20 м (3H, $H^{2'}$, H^{2I}), 4.92 с (1H, NH), 7.12 с (1H, H^{I4}), 7.87 с (1H, H^{II}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.19 (C^6), 24.03 (C^{I6}), 24.09 (C^{I7}), 24.94 (C^{I9}), 29.08 (C^{I5}), 29.92 (C^7), 30.43 ($C^{6'}$), 32.57 ($C^{5'}$), 36.48 (C^3), 37.14 (C^{I0}), 37.78 (C^{I1}), 39.09 ($C^{4'}$), 40.19 ($C^{3'}$), 44.52 (C^5), 47.26 ($C^{4'}$), 52.48 ($C^{7'}$), 60.52 (C^{2I}), 64.39 (C^2), 124.45 (C^{II}), 128.42 (C^{I4}), 136.32 (C^{I2}), 140.90 (C^8), 144.37 (C^9), 147.45 (C^{I3}), 170.21 ($C^{I'}$), 178.21 (C^{I8}). Найдено, %: С 60.47; Н 7.51; N 2.61; S 11.81. $C_{55}H_{82}N_2O_{12}S_4$. Вычислено, %: С 60.52; Н 7.57; N 2.57; O 17.59; S 11.75.

Метил-3-хлоросульфо-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-*L*-аланинат (113). К 0.5 ммоль дисульфида **111** или бис-сульфида **112** при перемешивании приливали 2 ммоль (20 мл) раствора ClO_2 в дихлорметане (концентрация 0.1 моль/л). Перемешивали образующийся раствор в течение 2 ч, после удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток содержал 73–80% сульфохлорида (по данным спектроскопии ЯМР 1H).

Диоксид хлора – промышленный продукт, используемый для отбеливания целлюлозы, производства Монди СЛПК. Поставляется в виде водного раствора с

концентрацией 7–10 г/л. Раствор ClO_2 в дихлорметане получен простой экстракцией, с последующим осушением над Na_2SO_4 .

Метил-3-хлоросульфо-*N*-(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил)-*L*-аланинат (113). Выход 80%. Желтый порошок. ИК-спектр, ν , см^{-1} :



3295 (NH), 2937, 1719 ($\text{C}=\text{O}$), 1458, 1381 и 1169 (SO_2), 1248.

Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.11–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.32–1.50 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.55–1.93 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.12 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.79–2.94 м (2H, H^7), 3.63–3.94 м (5H, $\text{H}^{3'a}$, $\text{Me}^{4'}$, H^{15}), 4.01–4.17 м (2H, H^{2l}), 4.25 дд (1H, $\text{H}^{2'}$, J 14.5, 5.8 Гц), 4.44 дд (1H, $\text{H}^{3'b}$, J 20.4, 7.5 Гц), 5.76 д (1H, NH, J 7.9 Гц), 7.18 с (1H, H^{14}), 7.77 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 14.64 (C^{22}), 17.04 (C^{20}), 19.48 (C^2), 22.43 (C^6), 24.26 (C^{16}), 24.91 (C^{17}), 25.42 (C^{19}), 30.18 (C^{15}), 30.88 (C^7), 37.91 (C^3), 38.40 (C^{10}), 39.22 (C^1), 46.37 (C^5), 50.34 (C^4), 51.45 ($\text{C}^{4'}$), 53.62 ($\text{C}^{2'}$), 61.98 (C^{2l}), 67.18 (C^3), 126.67 (C^{1l}), 129.88 (C^{14}), 136.05 (C^{12}), 142.45 (C^8), 146.70 (C^9), 148.69 (C^{13}), 169.64 ($\text{C}^{1'}$), 179.98 (C^{18}).

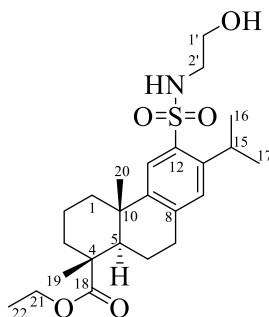
3.2.14 Синтез β -аминоспиртов восстановлением *L*-аминокислот и их использование в синтезе сульфонамидов

Восстановление аминокислот (метионин, тирозин, триптофан, фенилаланин, валин, пролин) до спиртов проводили согласно методике, описанной в работе [217]. Полученные спирты экстрагировали дихлорметаном и от примесей не отделяли. Содержание спиртов **119–124** в полученных смесях превышало 80%.

Общая методика синтеза сульфонамидов 126–131 с фрагментом аминоспирта. В 5 мл CHCl_3 растворяли 1 ммоль (0.427 г) сульфохлорида **31**, затем добавляли 1.5 ммоль соответствующего аминоспирта **119–124** и 2 капли Et_3N . Полученную реакционную смесь кипятили в течение 4–24 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После окончания реакции отгоняли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли методом колоночной хроматографии. Элюенты, используемые для хроматографирования, указаны в характеристике отдельных соединений.

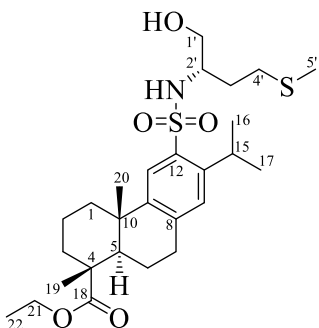
Для получения спирта **125** к 1 ммоль сульфохлорида, растворенному в 5 мл CHCl_3 , прибавляли 2 ммоль (0.122 г) этаноламина. Кипятили смесь в течение 20 мин, после чего производили выделение согласно процедуре, описанной для сульфонамидов **126–131**.

Этил 12-[N-(2-гидроксиэтан-1-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (125). Элюент CHCl_3 : MeOH , 40 : 1. Выход 98% (0.443 г). Белый порошок, т. пл. 211–



212°C, $[\alpha]_D^{28} +51.9$ (c 0.35; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3530 (OH), 3298 (NH), 2936, 1721 (C=O), 1456, 1386, 1309 и 1177 (SO_2), 1246, 1146, 1105, 1049, 954, 570. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.17–1.36 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.42–1.58 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.63–1.94 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.22 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.39 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.47 уш. с (1H, OH), 2.88–2.99 м (2H, H^7), 3.10 к (2H, $\text{H}^{2'}$, J 4.8 Гц), 3.68–3.82 м (3H, $\text{H}^{1'}$, H^{15}), 4.07–4.27 м (2H, H^{21}), 5.21 т (1H, NH, J 5.4 Гц), 7.15 с (1H, H^{11}), 7.84 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.20 (C^6), 24.12 (C^{16}), 24.17 (C^{17}), 24.98 (C^{19}), 28.85 (C^{15}), 29.93 (C^7), 36.49 (C^3), 37.11 (C^{10}), 37.80 (C^1), 44.54 (C^5), 45.18 (C^2), 47.28 (C^4), 60.56 (C^{21}), 61.37 ($\text{C}^{1'}$), 125.72 (C^{11}), 128.58 (C^{14}), 133.78 (C^{12}), 140.97 (C^8), 144.84 (C^9), 147.43 (C^{13}), 178.32 (C^{18}). Найдено, %: С 64.06; Н 8.47; N 6.28; S 7.04. $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 63.97; Н 8.50; N 6.22; O 14.20; S 7.11.

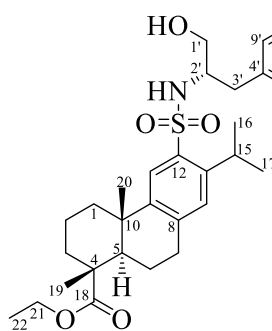
Этил 12-[N-((S)-1-гидрокси-4-метилсульфанилбутан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (126). Элюент CHCl_3 : MeOH , 50 : 1.



Выход 53% (0.279 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{26} +53.2$ (c 0.36; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3505 (OH), 3287 (NH), 2932, 1722 (C=O), 1445, 1388, 1318 и 1177 (SO_2), 1247, 1148, 1107, 1092, 1045, 983, 908, 735, 694, 650, 619, 569. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–1.35 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.40–1.56 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.92 м (7H, H^2 , H^3 , $\text{H}^{4'}$, H^{6b}), 1.96 с (3H, $\text{Me}^{5'}$), 2.19 д (1H, H^5 , J 10.3 Гц), 2.27–2.48 м (3H, H^{1b} , H^3), 2.87–2.99 м (2H, H^7), 3.36–3.49 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 3.50–3.75 м (3H, $\text{H}^{1'}$, H^{15}), 4.05–4.24 м (2H, H^{21}), 5.09 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 7.11 с (1H, H^{14}), 7.85 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.23 (C^{22}), 15.18 ($\text{C}^{5'}$), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.21 (C^6), 23.98 (C^{16}), 24.41 (C^{17}), 24.99 (C^{19}), 29.01 (C^{15}), 29.95 (C^3), 30.27 (C^4), 31.09 (C^7), 36.51 (C^3), 37.12 (C^{10}), 37.78 (C^1),

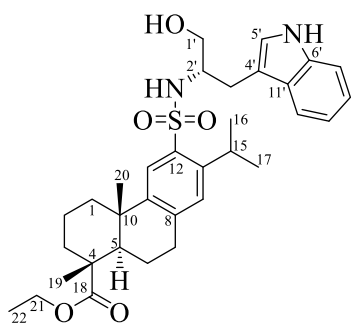
44.55 (C⁵), 47.29 (C⁴), 54.34 (C²), 60.58 (C²¹), 64.21 (C¹), 125.86 (C¹¹), 128.49 (C¹⁴), 132.70 (C¹²), 141.02 (C⁸), 144.70 (C⁹), 147.48 (C¹³), 178.29 (C¹⁸). Найдено, %: С 61.61; Н 8.28; N 2.52; S 12.12. C₂₇H₄₃NO₅S₂. Вычислено, %: С 61.68; Н 8.24; N 2.66; O 15.22; S 12.20.

Этил 12-[N-((S)-1-гидрокси-3-(4-гидроксифенил)пропан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (127). Элюент CHCl₃ : MeOH, 40 : 1.



Выход 77% (0.429 г). Желтый порошок, т. пл. 73–74 °С, $[\alpha]_D^{28} +17.4$ (с 0.33; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3431 (ОН), 3302 (NH), 2926, 1721, 1514, 1448, 1319 и 1148 (SO₂), 129, 1040, 756, 569. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.12–1.38 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.62–1.96 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, J 11.5 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, J 12.1 Гц), 2.63–2.72 м (2H, H^{3'}), 2.89–2.98 м (2H, H⁷), 3.37–3.52 м (2H, H^{2'}, H^{1'a}), 3.55–3.64 м (1H, H^{1'b}), 3.70 дт (1H, H¹⁵, J 13.1, 6.7 Гц), 4.07–4.25 м (2H, H²¹), 4.93 д (1H, NH, J 6.9 Гц), 6.66 д (2H, H^{6'}, H^{8'}, J 8.0 Гц), 6.83 д (2H, H^{5'}, H^{9'}, J 8.0 Гц), 7.10 с (1H, H¹¹), 7.84 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.20 (C²²), 16.40 (C²⁰), 18.31 (C²), 21.21 (C⁶), 24.16 (C¹⁶), 24.22 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 28.96 (C¹⁵), 29.78 (C⁷), 36.57 (C³), 37.02 (C¹⁰), 37.07 (C^{3'}), 37.68 (C¹), 44.46 (C⁵), 47.35 (C⁴), 56.40 (C^{2'}), 60.78 (C²¹), 63.17 (C¹), 115.54 (C^{6'}, C^{8'}), 125.61 (C¹¹), 128.43 (C^{4'}), 128.51 (C¹⁴), 130.18 (C^{5'}, C^{9'}), 134.37 (C¹²), 141.06 (C⁸), 144.83 (C⁹), 147.51 (C¹³), 154.79 (C^{7'}), 178.78 (C¹⁸). Найдено, %: С 66.71; Н 7.85; N 2.56; S 5.68. C₃₁H₄₃NO₆S. Вычислено, %: С 66.76; Н 7.77; N 2.51; O 17.21; S 5.75.

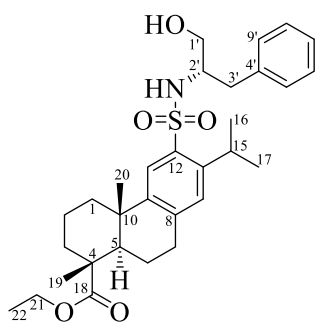
Этил 12-[N-((S)-1-гидрокси-3-(1H-индол-3-ил)пропан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (128). Элюент CHCl₃ : MeOH, 20 : 1.



Выход 98% (0.569 г). Желтый порошок, т. пл. 94–95 °С, $[\alpha]_D^{29} +41.1$ (с 0.72; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3394 (ОН, NH), 2934, 1719 (C=O), 1456, 1319 и 1177 (SO₂), 1250, 1148, 1092, 1038, 743, 567. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.16–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.39–1.55 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.92 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.20 д (1H, H⁵, J 11.2 Гц), 2.38 д (1H, H^{1b}, J 12.3 Гц), 2.87–2.97 м (2H, H⁷), 2.97–3.05 м (2H, H^{3'}), 3.44–3.62 м (3H, H^{1'}, H^{2'}), 3.69 квин (1H, H¹⁵, J 6.8 Гц), 4.05–4.25 м (2H, H²¹), 4.91 д (1H, NH, J 6.5

Гц), 6.99 д (1H, H^{5'}, *J* 1.2 Гц), 7.05 т (1H, H^{9'}, *J* 7.3 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.18 т (1H, H^{8'}, *J* 7.6 Гц), 7.34 д (1H, H^{7'}, *J* 7.6 Гц), 7.40 д (1H, H^{10'}, *J* 7.6 Гц), 7.94 с (1H, H¹¹), 8.13 уш. с (1H, CHNHС). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.26 (C²²), 16.45 (C²⁰), 18.37 (C²), 21.24 (C⁶), 24.03 (C¹⁶), 24.26 (C¹⁷), 25.07 (C¹⁹), 27.87 (C^{3'}), 29.02 (C¹⁵), 29.98 (C⁷), 36.51 (C³), 37.15 (C¹⁰), 37.81 (C¹), 44.55 (C⁵), 47.32 (C⁴), 55.11 (C^{2'}), 60.59 (C²¹), 63.29 (C^{1'}), 110.97 (C^{4'}), 111.24 (C^{7'}), 118.60 (C^{10'}), 119.64 (C^{9'}), 122.25 (C^{8'}), 122.98 (C^{5'}), 126.00 (C¹¹), 127.29 (C^{11'}), 128.55 (C¹⁴), 134.34 (C¹²), 136.30 (C^{6'}), 141.08 (C⁸), 144.86 (C⁹), 147.52 (C¹³), 178.33 (C¹⁸). Найдено, %: С 68.31; Н 7.65; N 4.77; S 5.60. С₃₃Н₄₄Н₂О₅S. Вычислено, %: С 68.25; Н 7.64; N 4.82; O 13.77; S 5.52.

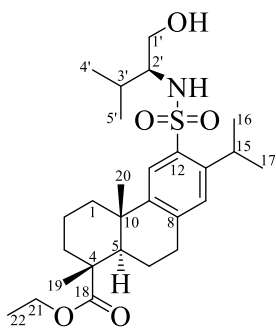
Этил 12-[N-((S)-1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)сульфамонил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (129). Элюент CHCl₃ : MeOH, 100 : 1. Выход 95% (0.515 г).



Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{25} +32.3$ (с 0.29; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3512 (ОН), 3287 (NH), 2934, 1721 (C=O), 1452, 1323 и 1176 (SO₂), 1248, 1039, 912, 713, 569. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.19–1.34 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.40–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.71–1.94 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.21 д (1H, H⁵, *J* 11.0 Гц), 2.40 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.78 д (2H, H^{3'}, *J* 6.6 Гц), 2.88–2.98 м (2H, H⁷), 3.40–3.60 м (3H, H^{1'}, H^{2'}), 3.68 квин (1H, H¹⁵, *J* 7.3 Гц) 4.05–4.25 м (2H, H²¹), 5.09 д (1H, NH, *J* 3.0 Гц), 7.03 д (2H, H^{5'}, H^{9'}, *J* 7.3 Гц), 7.11 с (1H, H¹¹), 7.16–7.25 м (3H, H^{6'}, H^{7'}, H^{8'}), 7.91 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.:

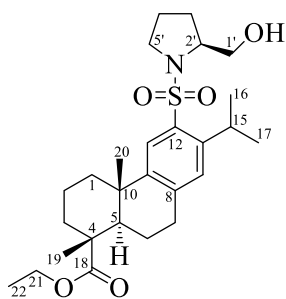
14.23 (C²²), 16.44 (C²⁰), 18.37 (C²), 21.21 (C⁶), 23.88 (C¹⁶), 24.41 (C¹⁷), 25.08 (C¹⁹), 28.99 (C¹⁵), 29.98 (C⁷), 36.48 (C³), 37.14 (C¹⁰), 37.80 (C¹), 37.96 (C^{3'}), 44.54 (C⁵), 47.29 (C⁴), 56.31 (C^{2'}), 60.58 (C²¹), 62.83 (C^{1'}), 125.84 (C¹¹), 126.66 (C¹⁴), 128.57 (C^{5'}, C^{7'}, C^{9'}), 129.15 (C^{6'}, C⁸), 134.50 (C¹²), 137.05 (C⁴), 141.05 (C⁸), 144.83 (C⁹), 147.45 (C¹³), 178.29 (C¹⁸). Найдено, %: С 68.70; Н 8.07; N 2.63; S 5.85. С₃₁Н₄₃NO₅S. Вычислено, %: С 68.73; Н 8.00; N 2.59; O 14.77; S 5.92.

Этил 12-[N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)сульфамонил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (130). Элюент CHCl₃ : MeOH, 30 : 1. Выход 86% (0.425 г). Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{24} +34.9$ (с 0.21; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3509 (ОН), 3291 (NH), 2959, 1721 (C=O), 1463, 1389, 1319 и 1176 (SO₂), 1247, 1150, 1045, 756, 569. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 0.78 д (3H, Me^{4'}, *J* 6.8 Гц), 0.80 д (3H, Me^{5'}, *J* 6.8 Гц), 1.19 с (3H, Me²²), 1.21–1.31 м (12H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰), 1.39–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}),



1.63–1.90 м (6H, H², H³, H^{6b}, H^{3'}), 2.20 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.37 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.87–2.95 м (2H, H⁷), 3.07 дд (1H, H^{2'}, *J* 8.4, 4.8 Гц), 3.56–3.64 м (2H, H^{1'}), 3.68–3.77 м (1H, H¹⁵), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 4.91 д (1H, NH, *J* 8.8 Гц), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.83 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.34 (C²), 18.56 (C^{4'}), 18.90 (C^{5'}), 21.23 (C⁶), 23.76 (C¹⁶), 24.60 (C¹⁷), 25.05 (C¹⁹), 29.08 (C¹⁵), 29.61 (C^{3'}), 30.00 (C⁷), 36.48 (C³), 37.09 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 44.55 (C⁵), 47.29 (C⁴), 60.55 (C²¹), 60.87 (C^{2'}), 62.76 (C^{1'}), 125.72 (C¹¹), 128.39 (C¹⁴), 134.94 (C¹²), 140.81 (C⁸), 144.68 (C⁹), 147.39 (C¹³), 178.29 (C¹⁸). Найдено, %: С 65.61; Н 8.89; N 2.91; S 6.47. C₂₇H₄₃NO₅S. Вычислено, %: С 65.69; Н 8.78; N 2.84; O 16.20; S 6.49.

Этил 12-[[*(S)*-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил]сульфонил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (131). Элюент CHCl₃. Выход 88% (0.432 г). Бесцветное масло,



$[\alpha]_D^{26} +27.9$ (с 0.25; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3516 (ОН), 2947, 1721 (C=O), 1452, 1317 и 1176 (SO₂), 1247, 1215, 1145, 1107, 1045, 909, 756, 586. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.15–1.32 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.39–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–2.04 м (9H, H², H³, H^{3'}, H^{4'}, H^{6b}), 2.20 д (1H, H⁵, *J* 12.5 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.57 уш. с (1H, ОН), 2.87–2.96 м (2H, H⁷), 3.21–3.36 м (2H, H^{5'}), 3.58–3.70 м (2H, H^{1'}), 3.81–3.95 м (2H, H^{2'}, H¹⁵), 4.04–4.24 м (2H, H²¹), 7.13 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.19 (C⁶), 24.25 (C¹⁶, C¹⁷), 24.55 (C^{4'}), 25.07 (C¹⁹), 28.58 (C¹⁵), 29.18 (C^{3'}), 29.96 (C⁷), 36.45 (C³), 37.08 (C¹⁰), 37.81 (C¹), 44.52 (C⁵), 47.25 (C⁴), 49.44 (C^{5'}), 60.55 (C²¹), 61.08 (C^{2'}), 65.47 (C^{1'}), 126.03 (C¹¹), 128.67 (C¹⁴), 132.98 (C¹²), 141.09 (C⁸), 145.53 (C⁹), 147.51 (C¹³), 178.20 (C¹⁸). Найдено, %: С 65.59; Н 8.47; N 2.90; S 6.49. C₂₇H₄₁NO₅S. Вычислено, %: С 65.96; Н 8.41; N 2.85; O 16.27; S 6.52.

3.2.15 Получение *N*-сульфонилазиридинов

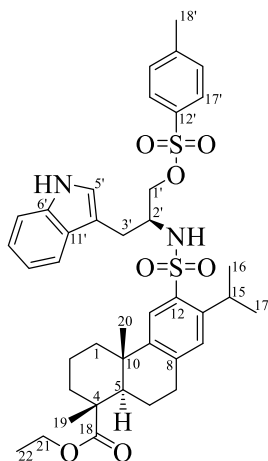
N-Сульфонилазиридины получены через стадию образования соответствующих тозилатов.

Общая методика синтеза тозилатов 132–135. В 5 мл пиридина растворяли 1 ммоль спирта **125**, **128–130**, добавляли 1.1 ммоль (0.210 г) тозилхлорида, полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. После этого удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток, содержащий следы пиридина, разделяли колоночной хроматографией на SiO₂.

Вовлечение в подобную реакцию сульфонида **61** привело к неустойчивому бис-сульфону **116**, который удалось частично выделить хроматографически на нейтральном Al₂O₃ с препаративным выходом 15% [216].

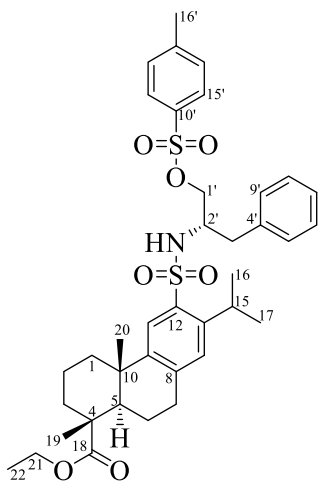
Этил 12-[*N*-(2-(тозилокси)этил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (132). Элюент CHCl₃ : MeOH, 40 : 1. Выход 75% (0.455 г). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.15–1.28 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.52 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, *J* 11.0 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b}, *J* 11.0 Гц), 2.43 с (3H, Me⁹), 2.85–2.95 м (2H, H⁷), 3.21 к (2H, H^{2'}, *J* 5.4 Гц), 3.65 квин (1H, H¹⁵, *J* 6.7 Гц), 4.04–4.20 м (4H, H^{1'}, H²¹), 5.40 т (1H, NH, *J* 6.3 Гц), 7.09 с (1H, H¹¹), 7.33 д (2H, H^{5'}, H^{7'}, *J* 8.1 Гц), 7.74 д (2H, H^{4'}, H^{8'}, *J* 8.1 Гц), 7.75 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.15 (C²²), 16.35 (C²⁰), 18.26 (C²), 21.11 (C⁶), 21.55 (C⁹), 24.00 (C¹⁶), 24.06 (C¹⁷), 24.91 (C¹⁹), 28.74 (C¹⁵), 29.84 (C⁷), 36.41 (C³), 37.01 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 41.99 (C^{2'}), 44.43 (C⁵), 47.17 (C⁴), 60.48 (C²¹), 68.87 (C^{1'}), 125.43 (C¹¹), 127.85 (C^{4'}, C⁸), 128.60 (C¹⁴), 129.93 (C^{5'}, C⁷), 132.32 (C¹²), 133.77 (C^{3'}), 141.03 (C⁸), 144.77 (C⁹), 145.16 (C^{6'}), 147.38 (C¹³), 178.14 (C¹⁸).

Этил 12-[*N*-(*S*)-1-(1*H*-индол-3-ил)-3-(тозилокси)пропан-2-ил]сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (133). Элюент CHCl₃ : MeOH, 30 : 1. Выход 75% (0.551 г). Бесцветное масло. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.10–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.55 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.59–1.94 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.18 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.31–2.45 м (2H, H^{1b}, H^{3'a}), 2.42 с (3H, Me¹⁸), 2.86–2.97 м (2H, H⁷), 3.02 д (1H, H^{3'b}), 3.40–3.46 м (1H, H²), 3.67 квин (1H, H¹⁵, *J* 6.3 Гц), 3.80 дд (1H, H^{1'a}, *J* 9.5, 3.2 Гц), 3.99 д (1H, H^{1'b}, *J* 8.5 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 5.45 д (1H, NH, *J*



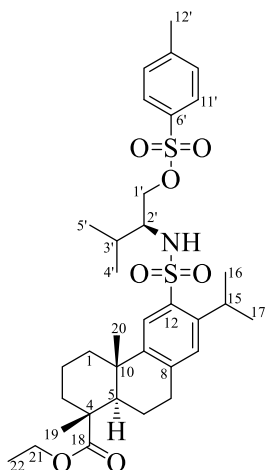
8.5 Гц), 6.89 с (1H, H^{5'}), 6.98 т (1H, H^{9'}, *J* 7.3 Гц), 7.09 с (1H, H¹⁴), 7.10–7.18 м (1H, H^{8'}), 7.24–7.37 м (5H, H^{7'}, H^{13'}, H^{14'}, H^{16'}, H^{17'}), 7.69 д (1H, H^{10'}, *J* 7.4 Гц), 7.91 с (1H, H¹¹), 8.69 уш. с (1H, CHNHС). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.15 (C²²), 16.38 (C²⁰), 18.28 (C²), 21.14 (C⁶), 21.54 (C^{18'}), 23.91 (C¹⁶), 24.14 (C¹⁷), 24.97 (C¹⁹), 27.59 (C^{3'}), 28.77 (C¹⁵), 29.87 (C⁷), 36.41 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.70 (C¹), 44.43 (C⁵), 47.22 (C⁴), 52.01 (C^{2'}), 60.50 (C²¹), 69.92 (C^{1'}), 109.55 (C^{4'}), 111.27 (C^{7'}), 118.25 (C^{10'}), 119.41 (C⁹), 121.97 (C⁸), 123.75 (C^{5'}), 125.89 (C¹¹), 126.87 (C^{11'}), 127.85 (C^{13'}, C^{17'}), 128.54 (C¹⁴), 129.86 (C^{14'}, C^{16'}), 132.21 (C^{12'}), 134.15 (C¹²), 136.29 (C^{6'}), 141.08 (C⁸), 144.84 (C⁹), 145.03 (C^{15'}), 147.39 (C¹³), 178.26 (C¹⁸).

Этил 12-[N-(2-(тозилокси)-1S-(фенилметил)этил)сульфамонил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (134). Элюент CHCl₃ : MeOH, 40 : 1. Выход 61% (0.425 г).



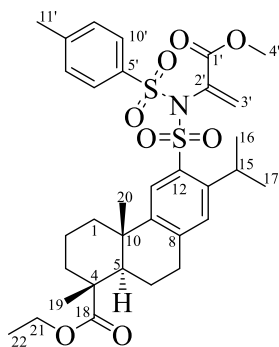
Желтоватое масло. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.11–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.58 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.59–1.94 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.20 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.37 д (1H, H^{1b}, *J* 11.8 Гц), 2.46 с (3H, Me⁹), 2.77 д (2H, *J* 7.1 Гц), 2.83–2.98 м (2H, H⁷), 3.61 квин (1H, H^{2'}, *J* 6.3 Гц), 3.63–3.70 м (1H, H^{1'a}), 3.85–3.92 м (1H, H^{1'b}), 4.05–4.24 м (3H, H¹⁵, H²¹), 4.97 д (1H, NH, *J* 8.5 Гц), 6.88 д (1H, H^{7'}, *J* 3.9 Гц), 7.08 с (1H, H¹¹), 7.10–7.18 м (2H, H^{5'}, H⁹), 7.20–7.30 м (2H, H^{6'}, H⁸), 7.30–7.38 м (2H, H^{12'}, H^{14'}), 7.75 д (2H, H^{11'}, H^{15'}, *J* 8.0 Гц), 7.85 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.20 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.17 (C⁶), 21.60 (C⁹), 23.76 (C¹⁶), 24.35 (C¹⁷), 25.05 (C¹⁹), 28.91 (C¹⁵), 29.93 (C⁷), 36.45 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.51 (C^{3'}), 37.75 (C¹), 44.49 (C⁵), 47.23 (C⁴), 53.44 (C^{2'}), 60.52 (C²¹), 69.66 (C^{1'}), 125.68 (C¹¹), 126.87 (C^{7'}), 127.99 (C^{5'}, C^{9'}), 128.62 (C^{6'}, C^{8'}, C¹⁴), 129.06 (C^{11'}, C^{15'}), 129.96 (C^{12'}, C^{14'}), 132.21 (C^{2'}), 134.37 (C^{10'}), 135.86 (C¹²), 141.16 (C⁸), 144.81 (C⁹), 145.18 (C^{13'}), 147.43 (C¹³), 178.15 (C¹⁸).

Этил 12-[N-(2-(тозилокси)-1S-(пропан-2-ил)этил)сульфамонил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (135). Элюент $\text{CHCl}_3 : \text{MeOH}$, 50 : 1. Выход 63% (0.408 г).



Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.71 д (3H, $\text{Me}^{4'}$, J 7.0 Гц), 0.75 д (3H, $\text{Me}^{5'}$, J 7.0 Гц), 1.18 с (3H, Me^{22}), 1.20–1.32 м (12H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20}), 1.40–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.92 м (6H, H^2 , H^3 , H^{6b} , H^3'), 2.21 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b} , J 12.3 Гц), 2.46 с (3H, $\text{Me}^{12'}$), 2.87–2.96 м (2H, H^7), 3.12–3.24 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 3.61 спт (1H, H^{15} , J 6.8 Гц), 3.90 к (1H, $\text{H}^{1'a}$, J 5.0 Гц), 4.04–4.24 м (3H, $\text{H}^{1'b}$, $\text{H}^{2'l}$), 4.60 д (1H, NH, J 9.4 Гц), 7.09 с (1H, H^{14}), 7.36 д (2H, $\text{H}^{8'}$, $\text{H}^{10'}$, J 8.2 Гц), 7.76 д (2H, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{11'}$, J 8.2 Гц), 7.77 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 17.99 ($\text{C}^{4'}$), 18.34 (C^2), 18.87 ($\text{C}^{5'}$), 21.20 (C^6), 21.63 ($\text{C}^{12'}$), 23.72 (C^{16}), 24.54 (C^{17}), 25.05 (C^{19}), 29.83 ($\text{C}^{3'}$), 29.10 (C^{15}), 29.98 (C^7), 36.46 (C^3), 37.08 (C^{10}), 37.68 (C^1), 44.51 (C^5), 47.26 (C^4), 57.65 ($\text{C}^{2'}$), 60.53 (C^{2l}), 69.63 ($\text{C}^{1'}$), 125.59 (C^{1l}), 127.97 ($\text{C}^{7'}$, $\text{C}^{11'}$), 128.45 (C^{14}), 127.97 ($\text{C}^{8'}$, $\text{C}^{10'}$), 132.30 (C^9), 134.72 (C^{12}), 140.97 (C^8), 144.58 (C^9), 145.13 ($\text{C}^{6'}$), 147.42 (C^{13}), 178.21 (C^{18}).

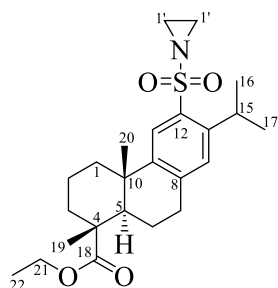
Этил 12-(N-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-2-ил)-N-тозилсульфамонил)абиета-8,11,13-триен-18-оат (116). Элюент петролейный эфир : Et_2O , 2 : 1. Выход 15% (0.097 г).



Бесцветное масло. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12–1.34 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.36–1.52 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.61–1.90 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.18 д (1H, H^5 , J 11.2 Гц), 2.33 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.44 с (3H, $\text{Me}^{11'}$), 2.85–2.95 м (2H, H^7), 3.60–3.80 м (1H, H^{15}), 3.78 с (3H, $\text{Me}^{4'}$), 4.03–4.22 м (2H, $\text{H}^{2'l}$), 5.44 с (1H, $\text{H}^{3a'}$), 5.53 с (1H, $\text{H}^{3b'}$), 7.17 с (1H, H^{14}), 7.35 д (2H, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{9'}$, J 8.2 Гц), 7.79 д (2H, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{10'}$, J 8.8 Гц), 8.81 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.17 (C^{22}), 16.35 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.11 (C^6), 21.51 ($\text{C}^{11'}$), 23.98 (C^{16}), 24.01 (C^{17}), 24.88 (C^{19}), 28.98 (C^{15}), 29.93 (C^7), 36.44 (C^3), 36.98 (C^{10}), 37.70 (C^1), 44.45 (C^5), 47.19 (C^4), 53.08 ($\text{C}^{4'}$), 60.48 (C^{2l}), 104.98 ($\text{C}^{3'}$), 126.95 (C^{1l}), 127.97 ($\text{C}^{6'}$, $\text{C}^{10'}$), 128.78 ($\text{C}^{7'}$, C^9), 129.78 (C^{14}), 130.81 (C^{12}), 132.29 ($\text{C}^{5'}$), 141.66 (C^8), 144.81 ($\text{C}^{8'}$), 145.06 (C^9), 147.16 (C^{13}), 154.01 ($\text{C}^{2'}$), 163.61 ($\text{C}^{1'}$), 178.08 (C^{18}). Найдено, %: С 61.43; Н 6.84; N 2.06; S 9.81. $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_8\text{S}_2$. Вычислено, %: С 61.37; Н 6.71; N 2.17; O 19.82; S 9.93.

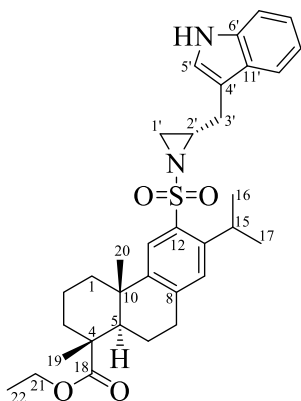
Общая методика синтеза *N*-сульфонилазиридинов 136–139. В 6 мл толуола растворяли 1 ммоль тозилата **132–135**, к полученной суспензии по каплям прибавляли ТГФ до растворения тозилата. Отдельно растворяли 3.5 ммоль (0.196 г) КОН в 1 мл воды, и данный раствор прикапывали в реакционную смесь. Полученную гетерогенную смесь интенсивно перемешивали в течение 4–6 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂.

***N*-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]азиридин (136).**



Элюент CHCl₃ : MeOH, 100 : 1. Выход 97% (0.841 г). Белый порошок, т. пл. 146–147 °С, $[\alpha]_D^{24} +53.5$ (*c* 0.17; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2970, 1719 (C=O), 1464, 1384, 1312 и 1175 (SO₂), 1244, 1152, 1089, 907, 721, 573. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.20 м (3H, Me¹⁷), 1.22–1.30 м (12H, Me¹⁶, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.39–1.53 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.91 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 дд (1H, H⁵, *J* 12.5, 1.5 Гц), 2.28–2.42 м (3H, H^{1b}, H^{1'}), 2.88–2.96 м (2H, H⁷), 4.01–4.23 м (3H, H¹⁵, H²¹), 7.16 с (1H, H¹¹), 7.76 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.15 (C²²), 16.37 (C²⁰), 18.28 (C²), 21.13 (C⁶), 24.12 (C¹⁶), 24.16 (C¹⁷), 24.94 (C¹⁹), 27.43 (C^{1'}), 29.01 (C¹⁵), 29.95 (C⁷), 36.45 (C³), 37.08 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 44.43 (C⁵), 47.23 (C⁴), 60.55 (C²¹), 125.46 (C¹¹), 128.62 (C¹⁴), 132.65 (C¹²), 141.81 (C⁸), 146.44 (C⁹), 147.39 (C¹³), 178.29 (C¹⁸). Найдено, %: С 66.53; Н 8.20; N 3.18; S 7.32. C₂₄H₃₅NO₄S. Вычислено, %: С 66.48; Н 8.14; N 3.23; O 14.76; S 7.39. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 890.18 [2M+Na⁺] (100), 434.50 [M+H⁺] (21).

(2S)-(1H-Индол-3-ил)метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]азиридин (137). Элюент CHCl₃ : MeOH, 50 : 1. Выход 97% (0.546 г).

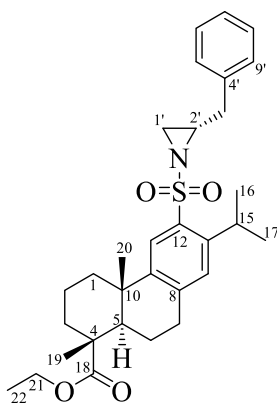


Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{24} +50.2$ (*c* 0.34; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3256 (NH), 2936, 1721 (C=O), 1461, 1381, 1321 и 1175 (SO₂), 1241, 1149, 1110, 1045, 911, 733. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.12–1.36 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.41–1.55 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.94 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.11 д (1H, H^{1'a}, *J* 4.1 Гц), 2.21 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 12.3 Гц), 2.61 д (1H, H^{1'b}, *J* 7.0 Гц), 2.90–3.08 м (4H, H^{3'}, H⁷), 3.18 квин (1H, H^{2'}, *J* 5.4 Гц), 4.05–4.25 м (3H, H¹⁵, H²¹), 7.02 с (1H, H^{5'}), 7.09 т (1H, H^{9'}, *J* 7.3 Гц), 7.16 с (1H, H¹⁴), 7.19 т (1H, H^{8'}, *J* 7.0 Гц), 7.34 д (1H, H^{7'}, *J* 8.2 Гц), 7.50 д (1H, H^{10'}, *J* 8.2 Гц), 7.77 с (1H, H¹¹), 8.14 уш. с (1H, CHNHC). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ ,

м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.28 (C^2), 21.17 (C^6), 24.10 (C^{16}), 24.22 (C^{17}), 24.92 (C^{19}), 27.09 ($C^{3'}$), 28.98 (C^{15}), 29.98 (C^7), 33.59 ($C^{1'}$), 36.46 (C^3), 37.05 (C^{10}), 37.68 (C^1), 39.82 ($C^{2'}$), 44.43 (C^5), 47.25 (C^4), 60.53 (C^{21}), 110.94 (C^4), 111.12 (C^7), 118.40 ($C^{10'}$), 119.38 (C^9), 122.00 (C^8), 122.24 ($C^{5'}$), 125.43 (C^{11}), 127.29 ($C^{11'}$), 128.60 (C^{14}), 132.92 (C^{12}), 136.04 ($C^{6'}$), 141.59 (C^8), 146.41 (C^9), 147.33 (C^{13}), 178.26 (C^{18}). Найдено, %: С 70.47; Н 7.59; N 4.89; S 5.74. $C_{33}H_{42}N_2O_4S$. Вычислено, %: С 70.43; Н 7.52; N 4.98; O 11.37; S 5.70. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 1147.80 [$2M+Na^+$] (100), 563.31 [$M+H^+$] (20).

(2S)-Фенилметил-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-

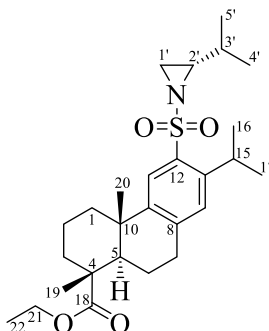
сульфонил]азиридин (138). Элюент $CHCl_3$. Выход 98% (1.027 г). Желтоватое масло,



$[\alpha]_D^{24} +53.5$ (c 0.23; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2930, 1722 ($C=O$), 1456, 1389, 1319 и 1174 (SO_2), 1246, 1152, 1109, 1043, 912, 735, 573. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.15 м (3H, Me^{17}), 1.20–1.34 м (12H, Me^{16} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.55 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.93 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.07 д (1H, $H^{3'a}$, J 4.4 Гц), 2.19 дд (1H, H^5 , J 12.5, 1.5 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.65 д (1H, $H^{3'b}$, J 6.6 Гц), 2.82 д (2H, $H^{1'}$, J 5.9 Гц), 2.90–2.98 м (2H, H^7), 3.02 квин (1H, $H^{2'}$, J 5.7 Гц), 4.05–4.24 м (3H, H^{15} , H^{21}), 7.06 д (2H, $H^{5'}$, $H^{9'}$, J 7.3 Гц), 7.14 с (1H, H^{11}), 7.15–7.20 м (3H, $H^{6'}$, $H^{7'}$, $H^{8'}$), 7.71 с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.23 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.30 (C^2), 21.19 (C^6), 23.90 (C^{16}), 24.51 (C^{17}), 24.97 (C^{19}), 28.96 (C^{15}), 30.02 (C^7), 32.83 ($C^{3'}$), 36.45 (C^3), 37.05 (C^{10}), 37.71 ($C^{1'}$), 37.72 (C^1), 40.27 ($C^{2'}$), 44.45 (C^5), 47.25 (C^4), 60.53 (C^{21}), 125.59 (C^{11}), 126.56 (C^{14}), 128.35 ($C^{5'}$, C^9), 128.55 (C^7), 128.71 ($C^{6'}$, C^8), 132.74 (C^{12}), 136.71 (C^4), 141.69 (C^8), 146.62 (C^9), 147.30 (C^{13}), 178.21 (C^{18}). Найдено, %: С 71.13; Н 7.91; N 2.68; S 6.00. $C_{31}H_{41}NO_4S$. Вычислено, %: С 71.09; Н 7.89; N 2.67; O 12.22; S 6.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 1069.17 [$2M+Na^+$] (100), 524.10 [$M+H^+$] (18).

(2S)-Пропан-2-ил-N-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-

сульфонил]азиридин (139). Элюент $CHCl_3$. Выход 98% (0.466 г). Желтое масло,



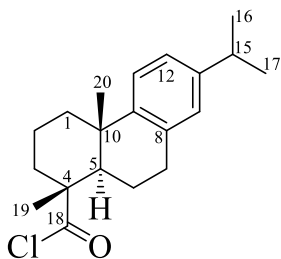
$[\alpha]_D^{24} +41.8$ (c 0.30; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2963, 1713 ($C=O$), 1469, 1396, 1314 и 1155 (SO_2), 1242, 1136, 1105, 1045, 885, 723, 579. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.73 д (3H, $Me^{4'}$, J 7.0 Гц), 0.87 д (3H, $Me^{5'}$, J 7.0 Гц), 1.19 с (3H, Me^{22}), 1.21–1.33 м (12H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20}), 1.40–1.57 м (3H, H^{1a} , $H^{3'}$, H^{6a}), 1.62–1.92

м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.07 д (1H, H^{1'a}, *J* 4.1 Гц), 2.22 д (1H, H⁵, *J* 11.7 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.53 к (1H, H^{2'}, *J* 6.2 Гц), 2.61 д (1H, H^{1'b}, *J* 7.0 Гц), 2.89–3.00 м (2H, H⁷), 4.04–4.23 м (3H, H¹⁵, H²¹), 7.16 с (1H, H¹⁴), 7.75 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.44 (C²⁰), 18.34 (C²), 19.03 (C^{4'}), 19.16 (C^{5'}), 21.21 (C⁶), 23.79 (C¹⁶), 24.54 (C¹⁷), 25.08 (C¹⁹), 28.94 (C¹⁵), 29.71 (C^{3'}), 30.05 (C⁷), 32.29 (C^{1'}), 36.48 (C³), 37.07 (C¹⁰), 37.70 (C¹), 44.46 (C⁵), 45.99 (C^{2'}), 47.28 (C⁴), 60.53 (C²¹), 125.50 (C¹¹), 128.58 (C¹⁴), 133.00 (C¹²), 141.53 (C⁸), 146.57 (C⁹), 147.24 (C¹³), 178.21 (C¹⁸). Найдено, %: С 68.22; Н 8.63; N 3.02; S 6.70. C₂₇H₄₁NO₄S. Вычислено, %: С 68.17; Н 8.69; N 2.94; O 13.45; S 6.74. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 973.68 [2M+Na⁺] (100), 476.34 [M+H⁺] (20).

3.2.16 Получение амидных производных дегидроабиединовой кислоты на основе аминоспиртов

Методика синтеза хлорангирида дегидроабиединовой кислоты **140**. В

8 мл сухого бензола растворяли 0.320 г (1 ммоль) ДАК, добавляли 1 кап. ДМФА,



затем медленно прикапывали 0.5 мл (6 ммоль) оксалилхлорида (COCl)₂. Перемешивали полученный раствор в течение 8 ч,

затем удаляли растворитель при пониженном давлении.

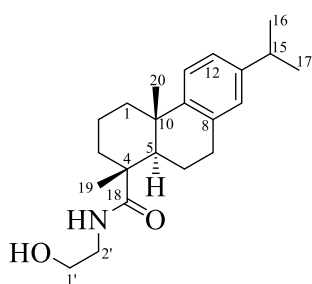
Маслянистый остаток черного цвета использовали без дополнительной очистки. Содержание хлорангирида **140** в

смеси по данным ЯМР ¹H > 90%. Спектральные характеристики соединения полностью совпадают с литературными данными [238].

Общая методика синтеза гидроксиамидов 141–146. В 10 мл дихлорметана растворяли 1.2 ммоль аминоспирта **119**, **121–124**, затем добавляли 0.319 г (1 ммоль) хлорангирида дегидроабиединовой кислоты **140** и 2 капли Et₃N. Проведение реакции с этаноламином осуществляли без добавления Et₃N, используя избыток аминоспирта (2.2 ммоль, 0.122 г). По завершении реакции (1–4 ч, контроль методом ТСХ) удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂, используя системы элюентов, указанные в характеристике отдельных продуктов. Выходы гидроксиамидов составили 51–99%.

***N*-(Этан-1-ол-2-ил)абиета-8,11,13-триен-18-амид (141).**

Элюент

CHCl₃ : MeOH, 35 : 1. Выход 99 % (0.341 г). Желтое масло,[α]_D²⁷ +31.0 (*c* 0.31; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3366 (ОН, NH),

2955, 1634 (C=O), 1522 (CONH), 1460, 1385, 1269, 1065, 737.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.19–1.26 м (9H, Me¹⁶, Me¹⁷,Me¹⁹), 1.24–1.28 м (1H, H^{6a}), 1.29 с (3H, Me²⁰), 1.45–1.63 м (3H,H^{1a}, H^{3a}, H^{6b}), 1.68–1.88 м (3H, H², H^{3b}), 2.15 д (1H, H⁵, *J* 10.4Гц), 2.31 д (1H, H^{1b}, *J* 13.2 Гц), 2.76–2.92 м (3H, H⁷, H¹⁵), 3.02 уш. с (1H, ОН), 3.43 к(2H, H^{2'}, *J* 5.2 Гц), 3.71 т (2H, H^{1'}, *J* 5.0 Гц), 6.35 т (1H, NH, *J* 5.7 Гц), 6.87 с (1H, H¹⁴),7.00 д (1H, H¹², *J* 8.2 Гц), 7.17 д (1H, H¹¹, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д:16.50 (C²⁰), 18.69 (C²), 21.10 (C⁶), 23.94 (C¹⁶, C¹⁷), 25.14 (C¹⁹), 29.96 (C⁷), 33.43 (C¹⁵),37.03 (C¹⁰), 37.23 (C³), 37.97 (C¹), 42.69 (C^{2'}), 45.58 (C⁵), 47.30 (C⁴), 62.72 (C^{1'}), 123.86(C¹²), 124.01 (C¹¹), 126.85 (C¹⁴), 134.57 (C⁸), 145.72 (C⁹), 146.91 (C¹³), 179.94 (C¹⁸).Найдено, %: С 76.85; Н 9.74; N 3.98. C₂₂H₃₃NO₂. Вычислено, %: С 76.92; Н 9.68; N

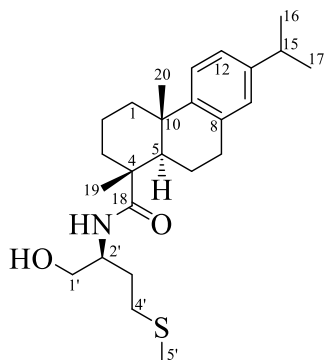
4.08; О 9.31.

***N*-(*(S)*-1-Гидрокси-4-(метилсульфанил)бутан-2-ил)абиета-8,11,13-триен-18-амид (142).**Элюент CHCl₃ : MeOH, 80 : 1. Выход 64% (0.268 г). Желтое масло, [α]_D²⁷+8.5 (*c* 0.39; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3366 (ОН, NH), 2955,

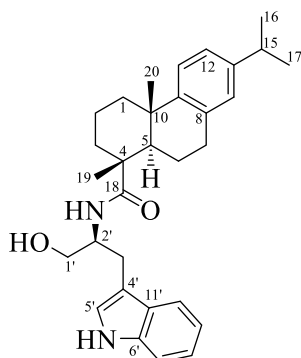
1634 (C=O), 1534 (CONH), 1445, 1382, 1290, 1057, 733.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.19–1.25 м (9H, Me¹⁶, Me¹⁷,Me¹⁹), 1.29 с (3H, Me²⁰), 1.45–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.57–1.65м (1H, H^{3a}), 1.67–1.97 м (6H, H², H^{3b}, H³, H^{6b}), 2.10 д (1H, H⁵, *J*11.0 Гц), 2.12 с (3H, Me^{5'}), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.55 т(2H, H^{4'}, *J* 7.2 Гц), 2.75–2.95 м (3H, H⁷, H¹⁵), 3.00 уш. с (1H, ОН), 3.58–3.70 м (2H, H^{1'}),4.05–4.15 м (2H, H^{2'}), 6.22 д (1H, NH, *J* 7.9 Гц), 6.88 с (1H, H¹⁴), 7.00 д (1H, H¹², *J* 8.2Гц), 7.17 д (1H, H¹¹, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д: 15.56 (C^{5'}), 16.48 (C²⁰),18.72 (C²), 21.19 (C⁶), 23.91 (C¹⁶, C¹⁷), 25.17 (C¹⁹), 29.98 (C⁷), 30.37 (C^{4'}), 30.83 (C^{3'}),33.41 (C¹⁵), 37.09 (C¹⁰), 37.41 (C³), 38.00 (C¹), 45.68 (C⁵), 47.37 (C⁴), 51.31 (C^{2'}), 65.31(C^{1'}), 123.89 (C¹²), 124.01 (C¹¹), 126.87 (C¹⁴), 134.51 (C⁸), 145.73 (C⁹), 146.88 (C¹³),179.29 (C¹⁸). Найдено, %: 71.81; Н 9.36; N 3.41; S 7.71. C₂₅H₃₉NO₂S. Вычислено, %:

71.90; Н 9.41; N 3.35; О 7.66; S 7.68.

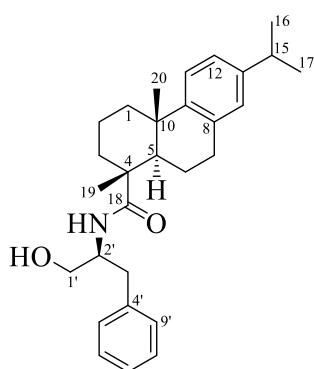


***N*-((*S*)-1-Гидрокси-3-(1*H*-индол-3-ил)пропан-2-ил)абиета-8,11,13-триен-18-амид (143).** Элюент CHCl_3 : MeOH , 25 : 1. Выход 59% (0.279 г). Белый порошок, т.



пл. 102–103 °С, $[\alpha]_D^{26} +19.3$ (c 1.76; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3323 (ОН), 3288 (NH), 2928, 1636 (C=O), 1510 (CONH), 1452, 1382, 1232, 1105, 1038, 910, 738. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.11 с (3H, Me^{20}), 1.10–1.17 м (1H, H^{6a}), 1.15 с (3H, Me^{19}), 1.24 д (6H, Me^{16} , Me^{17} , J 6.9 Гц), 1.34–1.57 м (3H, H^{1a} , H^{3a} , H^{6b}), 1.59–1.77 м (3H, H^2 , H^{3b}), 1.95 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.25 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.68 дд (2H, H^7 , J 9.2, 4.6 Гц), 2.83 квин (1H, H^{15} , J 6.9 Гц), 2.91–3.13 м (2H, $\text{H}^{3'}$), 3.40 уш. с (1H, ОН), 3.58–3.77 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 4.27–4.38 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 6.12 д (1H, NH, J 6.8 Гц), 6.84 с (1H, H^{14}), 6.95–7.24 м (5H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{8'}$, $\text{H}^{9'}$, H^{11} , H^{12}), 7.35 д (1H, $\text{H}^{7'}$, J 8.0 Гц), 7.67 д (1H, $\text{H}^{10'}$, J 7.8 Гц), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.23 (C^{20}), 18.62 (C^2), 20.63 (C^6), 23.97 (C^{16} , C^{17}), 25.05 (C^{19}), 26.43 ($\text{C}^{3'}$), 29.86 (C^7), 33.43 (C^{15}), 36.98 (C^3 , C^{10}), 37.90 (C^1), 45.53 (C^5), 47.25 (C^4), 52.57 ($\text{C}^{2'}$), 65.66 ($\text{C}^{1'}$), 111.25 ($\text{C}^{7'}$), 111.50 ($\text{C}^{4'}$), 118.64 ($\text{C}^{10'}$), 119.70 ($\text{C}^{9'}$), 122.31 ($\text{C}^{8'}$), 122.68 ($\text{C}^{5'}$), 123.80 (C^{12}), 123.99 (C^{11}), 126.79 (C^{14}), 127.52 ($\text{C}^{11'}$), 134.56 (C^8), 136.36 (C^6), 145.64 (C^9), 146.87 (C^{13}), 179.75 (C^{18}). Найдено, %: С 78.69; Н 8.46; N 6.02. $\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 78.77; Н 8.53; N 5.93; О 6.77.

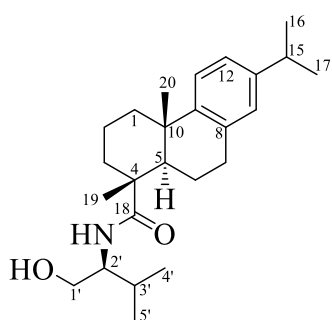
***N*-((*S*)-1-Гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)абиета-8,11,13-триен-18-амид (144).**



Элюент CHCl_3 : MeOH , 50 : 1. Выход 51% (0.221 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{26} +16.6$ (c 0.34; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (ОН), 3343 (NH), 2926, 1611 (C=O), 1520 (CONH), 1413, 1381, 1364, 1276, 1226, 1078, 1037, 912, 735, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.09–1.35 м (16H, H^{6a} , Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.41–1.61 м (3H, H^{1a} , H^{3a} , H^{6b}), 1.62–1.80 м (3H, H^2 , H^{3b}), 2.00 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.28 д (1H, H^{1b} , J 12.1 Гц), 2.69–2.79 м (2H, H^7), 2.79–2.89 м (2H, $\text{H}^{3'a}$, H^{15}), 2.90–3.03 м (1H, $\text{H}^{3'b}$), 3.20 уш. с (1H, ОН), 3.55–3.65 м (1H, $\text{H}^{1'a}$), 3.65–3.74 м (1H, $\text{H}^{1'b}$), 4.16–4.31 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 5.98 д (1H, NH, J 6.6 Гц), 6.85 с (1H, H^{14}), 6.99 д (1H, H^{12} , J 7.7 Гц), 7.14 д (1H, H^{11} , J 8.2 Гц), 7.20–7.36 м (5H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{8'}$, $\text{H}^{9'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.31 (C^{20}), 18.65 (C^2), 20.69 (C^6), 23.94 (C^{16} , C^{17}), 25.10 (C^{19}), 29.95 (C^7), 33.42 (C^{15}), 36.99 (C^3 , $\text{C}^{3'}$, C^{10}), 37.94 (C^1), 45.52 (C^5), 47.31 (C^4), 53.02 ($\text{C}^{2'}$), 65.15 ($\text{C}^{1'}$), 123.82 (C^{12}), 123.97 (C^{11}), 126.71 ($\text{C}^{7'}$),

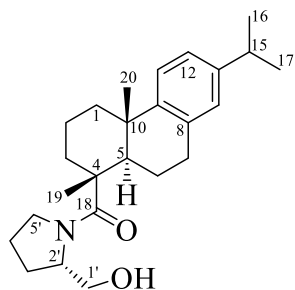
126.82 (C^{14}), 128.65 ($C^{5'}$, $C^{9'}$), 129.15 ($C^{6'}$, $C^{8'}$), 134.59 (C^8), 137.69 ($C^{4'}$), 145.66 (C^9), 146.88 (C^{13}), 179.34 (C^{18}). Найдено, %: С 80.29; Н 9.12; N 3.29. $C_{29}H_{39}NO_2$. Вычислено, %: С 80.33; Н 9.07; N 3.23; O 7.38.

***N*-((*S*)-1-Гидрокси-3-метилбутан-2-ил)абиета-8,11,13-триен-18-амид (145).**



Элюент $CHCl_3$: MeOH, 50 : 1. Выход 90% (0.367 г). Желтоватый порошок, т. пл. 60–61 °С, $[\alpha]_D^{24} +33.8$ (c 0.33; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3415 (OH), 3281 (NH), 2935, 1624 ($C=O$), 1524 (CONH), 1411, 1380, 1366, 1275, 1220, 1081, 1037, 705. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.94 д (3H, $Me^{4'}$, J 6.7 Гц), 0.98 д (3H, $Me^{5'}$, J 6.6 Гц), 1.19–1.26 м (9H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19}), 1.30 с (3H, Me^{20}), 1.46–1.60 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.59 – 1.69 м (1H, H^{3a}), 1.67–1.83 м (6H, H^2 , H^{3b} , H^{6b}), 1.83–2.00 м (1H, H^3), 2.12 дд (1H, H^5 , J 12.4, 2.2 Гц), 2.33 д (1H, H^{1b} , J 12.1 Гц), 2.73–3.03 м (3H, H^7 , H^{15}), 3.17 уш. с (1H, OH), 3.57–3.82 м (3H, $H^{1'}$, H^2), 6.00 д (1H, NH, J 7.9 Гц), 6.88 с (1H, H^{14}), 7.00 д (1H, H^{12} , J 8.2 Гц), 7.18 д (1H, H^{11} , J 8.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.50 (C^{20}), 18.77 (C^2), 18.86 ($C^{4'}$), 19.65 ($C^{5'}$), 21.21 (C^6), 23.91 (C^{16}), 23.94 (C^{17}), 25.24 (C^{19}), 28.97 ($C^{3'}$), 30.03 (C^7), 33.42 (C^{15}), 37.12 (C^{10}), 37.64 (C^3), 38.01 ($C^{1'}$), 45.64 (C^5), 47.51 ($C^{4'}$), 57.16 ($C^{2'}$), 64.41 ($C^{1'}$), 123.89 (C^{12}), 124.03 (C^{11}), 126.90 (C^{14}), 134.58 (C^8), 145.72 (C^9), 146.91 (C^{13}), 179.44 (C^{18}). Найдено, %: С 77.81; Н 10.27; N 3.65; S 8.36. $C_{25}H_{39}NO_2$. Вычислено, %: С 77.87; Н 10.20; N 3.63; O 8.30.

***N*-Абиета-8,11,13-триен-18-оил-(2*S*)-гидроксиметилпирролидин (146).**



Элюент $CHCl_3$: MeOH, 50 : 1. Выход 64% (0.246 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{27} -7.1$ (c 0.44; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3406 (OH), 2957, 1595 ($C=O$), 1460, 1384, 1220, 1051, 1045, 754. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.12–1.29 м (9H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19}), 1.35 с (3H, Me^{20}), 1.37–1.51 м (2H, H^{1a} , $H^{3'a}$), 1.52–1.61 м (1H, H^{6a}), 1.65–1.93 м (7H, H^2 , H^3 , $H^{4'}$, H^{6b}), 1.93–2.07 м (1H, $H^{3'b}$), 2.26–2.39 м (2H, H^{1b} , H^5), 2.77–2.97 м (3H, H^7 , H^{15}), 3.34–3.47 м (1H, $H^{5'a}$), 3.51–3.70 м (2H, $H^{1'}$), 3.92–4.05 м (1H, $H^{5'b}$), 4.33–4.50 м (1H, H^2), 4.75 уш. с (1H, OH), 6.89 с (1H, H^{14}), 7.00 д (1H, H^{12} , J 7.6 Гц), 8.00 д (1H, H^{11} , J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 18.58 (C^{20}), 18.70 (C^2), 21.63 (C^6), 23.88 (C^{16}), 23.95 (C^{17}), 25.27 (C^{19}), 25.54 ($C^{4'}$), 27.05 ($C^{3'}$), 30.22 (C^7), 33.39 (C^{15}), 34.22 (C^3), 37.24 (C^{10}), 37.64 ($C^{1'}$), 43.94 (C^5), 47.82 ($C^{4'}$), 49.28 ($C^{5'}$), 62.48 ($C^{2'}$), 68.09

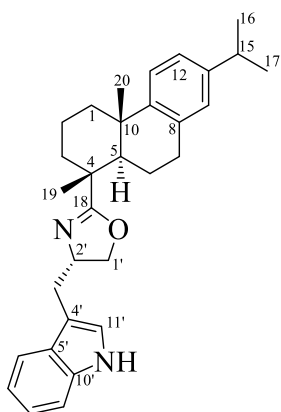
(C^{1'}), 123.82 (C¹²), 124.00 (C¹¹), 126.98 (C¹⁴), 134.66 (C⁸), 145.65 (C⁹), 147.01 (C¹³), 179.40 (C¹⁸). Найдено, %: С 78.25; Н 9.81; N 3.71. C₂₅H₃₇NO₂. Вычислено, %: С 78.28; Н 9.72; N 3.65; O 8.34.

3.2.17 Синтез 2-оксазолиновых производных на основе гидроксиамидов с фрагментом дегидроабисетана

Общая методика синтеза 2-оксазолинов 147–149. В 5 мл пиридина растворяли 1 ммоль аминспирта **143–145**, затем добавляли 1.2 ммоль (0.229 г) *пара*-толуолсульфохлорида (*p*-TsCl), перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 8 ч. В случае неполной конверсии аминспирта (контроль по данным ТСХ) добавляли дополнительно 0.5 ммоль (0.100 г) *p*-TsCl и продолжали перемешивание 4 ч. После этого удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO₂. Выходы 2-оксазолиновых производных **147–149** составили 60–63%.

Проведение аналогичной реакции с гидроксиламидом **141** привело к хлориду **150** с выходом 60 %.

(S)-4-((1*H*-Индол-3-ил)метил)-2-((1*R*,4*aS*,10*aR*)-7-изопропил-1,4*a*-диметил-1,2,3,4,4*a*,9,10,10*a*-октагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (147**).** Элюент

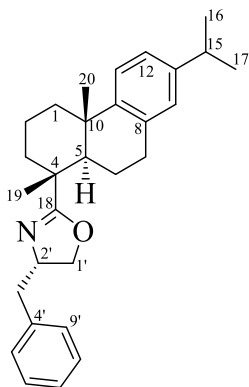


CHCl₃ : MeOH, 50 : 1. Выход 63% (0.287 г). Белый порошок, т. пл. 89–90 °С, [α]_D²⁸ +34.4 (с 0.32; CHCl₃). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3215 (NH), 2955, 1724, 1641 (C=N), 1497, 1456, 1354, 1236, 1170, 1099, 976, 908, 737. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.22–1.29 м (9H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹), 1.39 с (3H, Me²⁰), 1.42–1.65 м (3H, H^{1a}, H^{3a}, H^{6a}), 1.66–1.91 м (4H, H², H^{3b}, H^{6b}), 2.18 д (1H, H⁵, *J* 12.0 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b}, *J* 12.3 Гц), 2.70–2.96 (4H, H^{3'a}, H⁷, H¹⁵), 3.26 дд (1H, H^{3'b}, *J* 14.4, 4.4 Гц), 4.01 т (1H, H^{1'a}, *J* 8.0 Гц), 4.13 т (1H, H^{1'b}, *J* 8.6 Гц), 4.49–4.61 м (1H, H^{2'}), 6.90 с (1H, H¹⁴), 6.97–7.25 м (5H, H^{5'}, H^{8'}, H^{9'}, H¹¹, H¹²), 7.35 д (1H, H^{7'}, *J* 8.2 Гц), 7.68 д (1H, H^{10'}, *J* 7.6 Гц), 8.32 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.57 (C²⁰), 18.49 (C²), 20.92 (C⁶), 23.95 (C¹⁶, C¹⁷), 25.10 (C¹⁹), 30.00 (C⁷), 31.29 (C^{3'}), 33.42 (C¹⁵), 36.36 (C³), 36.99 (C¹⁰), 38.06 (C¹), 41.58 (C⁴), 45.11 (C⁵), 66.09 (C^{2'}), 71.84 (C^{1'}), 111.05 (C^{7'}), 111.95 (C^{4'}), 118.96 (C^{10'}), 119.26 (C^{9'}), 121.94 (C^{8'}), 122.33 (C^{5'}), 123.78

(C¹²), 124.07 (C¹¹), 126.78 (C¹⁴), 127.70 (C^{11'}), 134.72 (C⁸), 136.24 (C^{6'}), 145.54 (C⁹), 147.04 (C¹³), 174.51 (C¹⁸). Найдено, %: С 81.95; Н 8.37; N 6.14. С₃₁Н₃₈Н₂О. Вычислено, %: С 81.89; Н 8.42; N 6.16; О 3.52. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 455.81 [М+Н⁺] (100).

(S)-4-Бензил-2-((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-

1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (148). Элюент

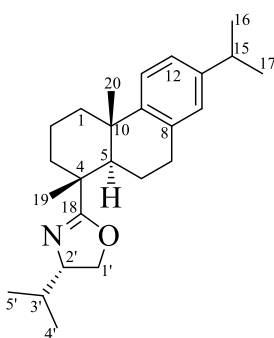


CHCl₃ : MeOH, 50 : 1. Выход 60% (0.250 г). Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{28} +14.7$ (*c* 0.54; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2944, 1648 (C=N), 1479, 1371, 1235, 1171, 1099, 938, 735. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.15–1.30 м (9H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹), 1.35 с (3H, Me²⁰), 1.40–1.61 м (3H, H^{1a}, H^{3a}, H^{6a}), 1.63–1.93 м (4H, H², H^{3b}, H^{6b}), 2.13 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.30 д (1H, H^{1b}, *J* 12.4 Гц), 2.62 дд (1H, H^{3'a}, *J* 13.3, 8.7 Гц), 2.77–2.92 (3H, H⁷, H¹⁵), 3.09 дд (1H, H^{3'b}, *J* 13.6, 4.0 Гц), 3.96 т

(1H, H^{1'a}, *J* 7.2 Гц), 4.10 т (1H, H^{1'b}, *J* 8.8 Гц), 4.33–4.46 м (1H, H^{2'}), 6.90 с (1H, H⁴), 7.02 д (1H, H¹², *J* 8.0 Гц), 7.15–7.38 м (6H, H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}, H^{8'}, H^{9'}, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 17.55 (C²⁰), 18.50 (C²), 20.94 (C⁶), 23.94 (C¹⁶), 23.97 (C¹⁷), 25.13 (C¹⁹), 30.02 (C⁷), 33.43 (C¹⁵), 36.42 (C³), 37.01 (C¹⁰), 38.06 (C¹), 41.55 (C⁴), 41.64 (C^{3'}), 45.05 (C⁵), 66.86 (C^{2'}), 71.33 (C^{1'}), 123.78 (C¹²), 124.07 (C¹¹), 126.37 (C⁷), 126.79 (C¹⁴), 123.38 (C^{5'}, C^{9'}), 129.40 (C^{6'}, C^{8'}), 134.73 (C⁸), 137.88 (C^{4'}), 145.56 (C⁹), 147.02 (C¹³), 174.58 (C¹⁸). Найдено, %: С 83.89; Н 8.91; N 3.35. С₂₉Н₃₇NO. Вычислено, %: С 83.81; Н 8.97; N 3.37; О 3.85.

(S)-4-Изопропил-2-((1R,4aS,10aR)-7-изопропил-1,4а-диметил-

1,2,3,4,4а,9,10,10а-октагидрофенантрен-1-ил)-4,5-дигидрооксазол (149). Элюент

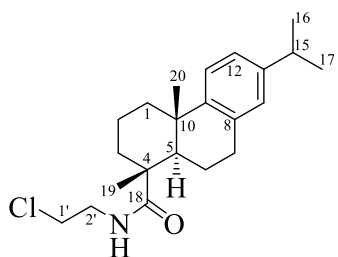


CHCl₃ : MeOH, 50 : 1. Выход 63% (0.232 г). Желтоватое масло, $[\alpha]_D^{26} +6.4$ (*c* 0.37; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 2930, 1651 (C=N), 1464, 1382, 1234, 1172, 1101, 1034, 978, 916, 821, 733. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.87 д (3H, Me^{4'}, *J* 6.6 Гц), 0.93 д (3H, Me^{5'}, *J* 6.6 Гц), 1.20–1.28 м (9H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹), 1.35 с (3H, Me²⁰), 1.41–1.55 (1H, H^{1'a}), 1.55–1.66 м (2H, H^{3a}, H^{6a}), 1.67–1.92 м

(5H, H², H^{3'}, H^{3b}, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, *J* 11.0 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.77–2.93 м (3H, H⁷, H¹⁵), 3.90–4.03 м (2H, H^{1'a}, H^{2'}), 4.15 т (1H, H^{1'b}, *J* 10.6 Гц), 6.89 с (1H, H⁴), 7.00 дд (1H, H¹², *J* 8.1 Гц), 7.18 д (1H, H¹¹, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 17.46 (C^{4'}, C^{5'}), 18.45 (C²⁰), 18.53 (C²), 21.04 (C⁶), 23.92 (C¹⁶, C¹⁷), 25.18 (C¹⁹), 30.06 (C⁷),

32.30 ($C^{3'}$), 33.40 (C^{15}), 36.95 (C^3), 37.02 (C^{10}), 38.06 (C^1), 41.59 (C^4), 45.24 (C^5), 69.32 ($C^{1'}$), 71.27 ($C^{2'}$), 123.75 (C^{12}), 124.07 (C^{11}), 126.76 (C^{14}), 134.75 (C^8), 145.49 (C^9), 147.04 (C^{13}), 173.89 (C^{18}). Найдено, %: С 81.74; Н 10.07; N 3.88. $C_{25}H_{37}NO$. Вычислено, %: С 81.69; Н 10.15; N 3.81; О 4.35. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 368.47 [$M+H^+$] (100).

***N*-(2-Хлорэтан-1-ил)абиета-8,11,13-триен-18-амид (150).** Элюент



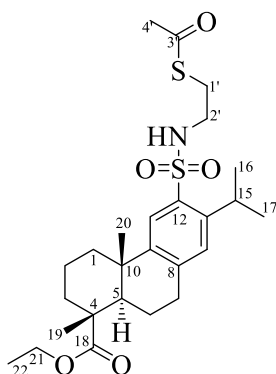
$CHCl_3$: $MeOH$, 35 : 1. Выход 60% (0.217 г). Желтое масло, $[\alpha]_D^{26} +24.2$ (c 0.22; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3362 (NH), 2957, 1641 (CONH), 1518 (CONH), 1458, 1382, 1258, 731. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.15–1.28 м (9H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19}), 1.31 с (3H, Me^{20}), 1.44–1.66 м (3H, H^{1a} , H^{3a} , H^{6a}), 1.67–1.91 м (4H, H^2 , H^{3b} , H^{6b}), 2.13 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 2.33 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.75–2.95 (4H, H^7 , H^{15}), 3.51–3.72 м (4H, $H^{1'}$, $H^{2'}$), 6.25 т (1H, NH, J 5.9 Гц), 6.88 с (1H, H^{14}), 7.00 д (1H, H^{12} , J 8.0 Гц), 7.18 д (1H, H^{11} , J 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 16.38 (C^{20}), 18.70 (C^2), 21.13 (C^6), 23.92 (C^{16} , C^{17}), 25.18 (C^{19}), 29.93 (C^7), 33.42 (C^{15}), 37.07 (C^{10}), 37.30 (C^3), 37.97 (C^1), 41.49 ($C^{1'}$), 44.19 ($C^{2'}$), 45.64 (C^5), 47.35 (C^4), 123.88 (C^{12}), 124.01 (C^{11}), 126.87 (C^{14}), 134.57 (C^8), 145.72 (C^9), 146.86 (C^{13}), 178.65 (C^{18}). Найдено, %: С 73.12; Н 8.87; N 3.80. $C_{22}H_{32}ClNO$. Вычислено, %: С 73.00; Н 8.91; Cl 9.79; N 3.87; О 4.42. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 326.47 [$M_{азир.} + H^+$] (100), 362.42 [$M+H^+$] (10).

3.2.18 Сульфанильные и ацетилсульфанильные соединения дегидроабиетанового ряда

Общая методика синтеза тиацетатов 152, 153 и дисульфидов 154, 155. Для получения тиацетатов **152, 153** растворяли 1 ммоль тозилата **132** или **134** в 8 мл этилового спирта, затем прибавляли 0.137 г (1.2 ммоль) $AcSK$ и кипятили полученную смесь в течение 1–2 ч. Дисульфиды **154, 155** получены по аналогичной методике с добавлением 1 капли пиридина в реакционную смесь до начала кипячения или во время него. Выделение продуктов осуществляли путем удаления растворителя при пониженном давлении и последующего хроматографирования на SiO_2 .

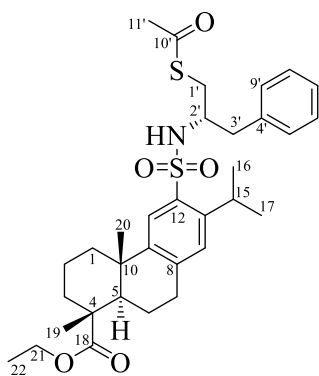
Этил 12-(N-(2-(ацетилтио)этил)сульфамоил)абиета-8,11,13-триен-18-оат

(152). Элюент CHCl_3 : MeOH , 100 : 1. Выход 93% (0.474 г). Белый порошок, т. пл.



161–162 °C, $[\alpha]_D^{26} +47.5$ (c 0.26; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3292 (NH), 2932, 1721 (C=O), 1697 (C=O), 1452, 1323 и 1175 (SO_2), 1246, 1148, 1107, 1042, 621. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–1.32 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{22}), 1.41–1.54 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.91 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 12.6 Гц), 2.32 с (3H, Me^4), 2.85–2.95 м (2H, H^7), 2.99 т (2H, $\text{H}^{1'}$, J 6.1 Гц), 3.12 т (2H, $\text{H}^{2'}$, J 5.8 Гц), 3.69 квин (1H, H^{15} , J 6.4 Гц), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 4.81 т (1H, NH, J 5.4 Гц), 7.11 с (1H, H^{14}), 7.81 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.20 (C^6), 24.12 (C^{16}), 24.19 (C^{17}), 24.98 (C^{19}), 28.86 (C^{15}), 29.32 ($\text{C}^{1'}$), 29.93 (C^7), 30.53 (C^4), 36.49 (C^3), 37.11 (C^{10}), 37.80 (C^1), 42.72 (C^2), 44.52 (C^5), 47.26 (C^4), 60.52 (C^{12}), 125.75 (C^{11}), 128.54 (C^{14}), 133.99 (C^{12}), 140.99 (C^8), 144.75 (C^9), 147.45 (C^{13}), 178.21 (C^{18}), 195.38 (C^3). Найдено, %: C 61.30; H 7.69; N 2.74; 12.60. $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{NO}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: C 61.27; H 7.71; N 2.75; O 15.69; S 12.58.

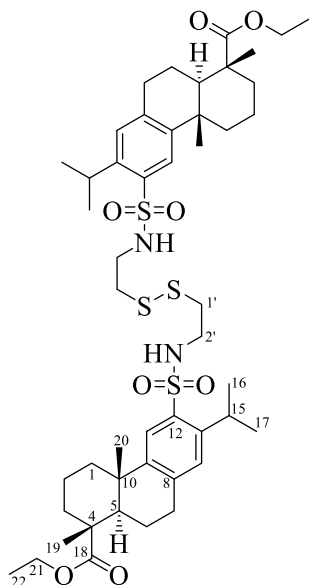
Этил 12-[(N-((S)-1-ацетилтио)-3-фенилпропан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (153). Элюент CHCl_3 : MeOH , 40 : 1. Выход 95% (0.570 г).



Желтое масло, $[\alpha]_D^{26} +57.4$ (c 0.25; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3286 (NH), 2932, 1714 (C=O), 1697 (C=O), 1450, 1391, 1327, 1248, 1175, 1150, 1109, 1045, 957, 912, 733, 623, 571. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.08–1.35 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.58 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.61–1.93 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.28 с (3H, $\text{Me}^{11'}$), 2.42 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.70–3.04 м (3H, $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{3'}$, H^7), 3.57–3.73 м (2H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 4.05–4.24 м (2H, H^{21}), 4.77 д (1H, NH, J 7.1 Гц), 7.03–7.13 м (3H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{9'}$, H^{14}), 7.20–7.29 м (3H, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{8'}$), 7.90 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.39 (C^2), 21.21 (C^6), 24.09 (C^{16}), 24.29 (C^{17}), 24.99 (C^{19}), 29.04 (C^{15}), 29.98 (C^7), 30.49 ($\text{Me}^{11'}$), 32.80 ($\text{C}^{1'}$), 36.51 (C^3), 37.12 (C^{10}), 37.78 (C^1), 40.71 (C^3), 44.60 (C^5), 47.28 (C^4), 54.60 ($\text{C}^{2'}$), 60.52 (C^{21}), 125.89 (C^{11}), 126.87 (C^7), 128.42 (C^{14}), 128.64 ($\text{C}^{5'}$, $\text{C}^{9'}$), 129.34 ($\text{C}^{6'}$, $\text{C}^{8'}$), 134.81 (C^{12}), 136.39 (C^4), 140.84 (C^8), 144.83 (C^9), 147.33

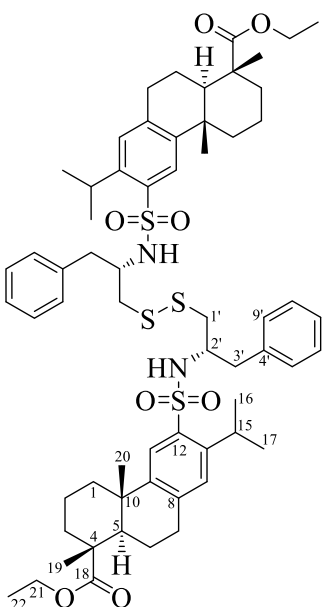
(C^{13}), 178.23 (C^{18}), 195.65 ($C^{10'}$). Найдено, %: С 65.97; Н 7.62; N 2.29; S 10.67. $C_{33}H_{45}NO_5S_2$. Вычислено, %: С 66.08; Н 7.56; N 2.34; O 13.34; S 10.69.

N,N' -(Дисульфандиилбис(этан-2,1-диил))бис(12-сульфамоил(этилабиета-8,11,13-триен-18-оат)) (154). Элюент $CHCl_3$: MeOH, 50 : 1. Выход 94% (0.877 г).



Желтоватый порошок, т. пл. 94–95 °С, $[\alpha]_D^{25} +40.3$ (с 0.57; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3291 (NH), 2934, 1722 (C=O), 1449, 1390, 1321 и 1175 (SO_2), 1246, 1150, 1107, 1043, 569. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.11–1.37 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.57 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.61–1.92 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 2.37 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.68–2.80 м (2H, $H^{1'}$), 2.85–2.98 м (2H, H^7), 3.19–3.35 м (2H, H^2), 3.63–3.78 м (1H, H^{15}), 4.03–4.23 м (2H, H^{2l}), 5.13 т (1H, NH, J 5.8 Гц), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.81 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.33 (C^2), 21.19 (C^6), 24.17 (C^{16}), 24.20 (C^{17}), 24.99 (C^{19}), 28.85 (C^{15}), 29.90 (C^7), 36.51 (C^3), 37.09 (C^{10}), 37.83 (C^1 , $C^{1'}$), 41.52 ($C^{2'}$), 44.54 (C^5), 47.26 (C^4), 60.55 (C^{2l}), 125.69 (C^{1l}), 128.58 (C^{14}), 133.99 (C^{12}), 141.05 (C^8), 144.80 (C^9), 147.46 (C^{13}), 178.26 (C^{18}). Найдено, %: С 61.69; Н 7.82; N 3.04; S 13.69. $C_{62}H_{84}N_2O_8S_4$. Вычислено, %: С 61.77; Н 7.78; N 3.00; O 13.71; S 13.74. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 957.26 [$M+2H^++Na^+$] (100), 933.53 [$M+H^+$] (100).

N,N' -($(2S,2S')$ -Дисульфандиилбис(3-фенилпропан-1,2-диил))бис(12-сульфамоил(этилабиета-8,11,13-триен-18-оат)) (155). Элюент $CHCl_3$. Выход 91% (1.014 г).



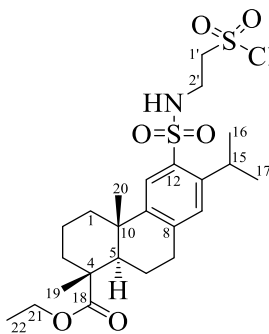
(1.014 г). Желтый порошок, т. пл. 97–99 °С, $[\alpha]_D^{27} -1.8$ (с 0.54; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3285 (NH), 2930, 1714 (C=O), 1452, 1388, 1327, 1248, 1174, 1149, 1107, 1043, 910, 733, 570. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.12–1.37 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.42–1.58 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.93 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 11.5 Гц), 2.38 д (1H, H^{1b} , J 11.5 Гц), 2.59–2.72 м (1H, $H^{1'a}$), 2.75–2.88 м (3H, $H^{1'b}$, H^3), 2.89–2.99 м (2H, H^7), 3.60–3.71 м (1H, H^{15}), 3.61–3.83 м (1H, $H^{2'}$), 4.04–4.24 м (2H, H^{2l}), 5.11 д (1H, NH, J 7.4 Гц), 6.96–7.13 м (3H, $H^{5'}$, $H^{9'}$, H^{14}), 7.13–7.30 м (3H, $H^{6'}$, $H^{7'}$, $H^{8'}$), 7.90 с (1H, H^{1l}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.40 (C^{20}), 18.31 (C^2),

21.19 (C^6), 23.91 (C^{16}), 24.47 (C^{17}), 24.98 (C^{19}), 28.94 (C^{15}), 29.76 (C^7), 36.58 (C^3), 37.07 (C^{10}), 37.80 (C^1), 39.06 (C^3), 42.03 (C^{11}), 44.54 (C^5), 47.25 (C^4), 53.53 (C^{21}), 60.59 (C^{21}), 125.69 (C^{11}), 126.72 (C^7), 128.58 (C^{14} , $C^{5'}$, $C^{9'}$), 129.28 ($C^{6'}$, $C^{8'}$), 134.60 (C^{12}), 136.39 (C^4), 140.90 (C^8), 144.80 (C^9), 147.20 (C^{13}), 178.33 (C^{18}). Найдено, %: С 66.82; Н 7.65; N 2.54; S 11.61. $C_{62}H_{84}N_2O_8S_4$. Вычислено, %: С 66.87; Н 7.60; N 2.52; O 11.49; S 11.52. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 1137.63 [$M+2H^++Na^+$] (90), 1113.24 [$M+H^+$] (100).

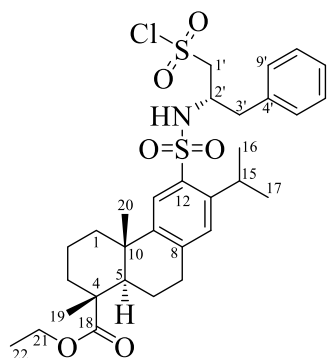
3.2.19 Синтез сульфохлоридов и бис-сульфонов

Общая методика получения сульфохлоридов 156, 157. Растворяли в 15 мл дихлорметана 1 ммоль дисульфида **154** или **155**, затем приливали 30 мл раствора ClO_2 , растворенному в дихлорметане (3 ммоль, С = 6.8 г/л). Для окисления тиацетатов **152**, **153** добавляли 50 мл ClO_2 той же концентрации (5 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем отгоняли растворитель при пониженном давлении. Содержание сульфохлорида в полученном остатке 90–96%.

Этил 12-[(N-(1-хлоросульфонил)этан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (156). Выход 96% (1.025 г). Желтый порошок, т. пл. 67–68 °С, $[\alpha]_D^{26} +36.4$ (с 0.30; $CHCl_3$). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3294 (NH), 2936, 1721 ($C=O$), 1456, 1381 и 1169 (SO_2Cl), 1325 и 1155 (SO_2NH), 1248, 1092, 1042, 910, 735, 567. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.11–1.38 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.57 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.58–1.93 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.85–3.02 м (2H, H^7), 3.51–3.73 м (3H, $H^{2'}$, H^{15}), 3.93 т (2H, $H^{1'}$, J 5.36 Гц), 4.06–4.24 м (2H, H^{21}), 5.30 с (1H, NH), 7.15 с (1H, H^{14}), 7.82 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.14 (C^6), 24.10 (C^{16}), 24.17 (C^{17}), 25.02 (C^{19}), 28.98 (C^{15}), 29.96 (C^7), 36.48 (C^3), 37.14 (C^{10}), 37.81 (C^1), 37.90 ($C^{2'}$), 44.48 (C^5), 47.26 (C^4), 60.62 (C^{21}), 64.80 ($C^{1'}$), 125.80 (C^{11}), 128.93 (C^{14}), 133.05 (C^{12}), 141.81 (C^8), 144.96 (C^9), 147.79 (C^{13}), 178.27 (C^{18}). Найдено, %: С 54.06; Н 6.69; N 2.66; S 11.94. $C_{24}H_{36}ClNO_6S_2$. Вычислено, %: С 53.97; Н 6.79; Cl 6.64; N 2.62; O 17.97; S 12.00.



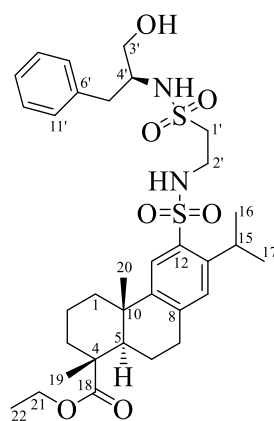
Этил 12-[*N*-((*S*)-1-хлоросульфонил)-3-фенилпропан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (157). Выход 90% (1.123 г). Желтый



порошок, $[\alpha]_D^{26} +12.6$ (c 0.30; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3283 (NH), 2936, 1721 ($\text{C}=\text{O}$), 1454, 1379 и 1172 (SO_2), 1328, 1250, 1153, 1087, 910, 735, 570. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.99–1.38 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.59 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.57–1.98 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 8.8 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b} , J 12.3 Гц), 2.72–3.10 м (3H, $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{3'}$, H^7), 3.48–3.76 м (2H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 3.98–4.26 м (2H, H^{21}), 5.28 с (1H, NH), 6.90–7.10 м (3H, $\text{H}^{5'}$, $\text{H}^{9'}$, H^{14}), 7.15–7.33 м (3H, $\text{H}^{6'}$, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{8'}$), 7.86 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.05 (C^{22}), 16.29 (C^{20}), 18.23 (C^2), 21.04 (C^6), 23.59 (C^{16}), 24.35 (C^{17}), 24.88 (C^{19}), 28.88 (C^{15}), 29.81 (C^7), 36.33 (C^3), 36.99 (C^{10}), 37.62 (C^1), 39.47 ($\text{C}^{3'}$), 44.39 (C^5), 47.13 (C^4), 51.03 (C^2), 60.50 (C^{21}), 67.99 (C^1), 125.75 (C^{11}), 127.28 (C^7), 128.57 (C^{14}), 128.84 ($\text{C}^{5'}$, $\text{C}^{9'}$), 129.01 ($\text{C}^{6'}$, $\text{C}^{8'}$), 133.72 (C^{12}), 134.79 ($\text{C}^{4'}$), 141.40 (C^8), 144.77 (C^9), 147.46 (C^{13}), 178.21 (C^{18}). Найдено, %: C 59.58; H 6.82; N 2.28; S 10.36. $\text{C}_{31}\text{H}_{42}\text{ClNO}_6\text{S}_2$. Вычислено, %: C 59.65; H 6.78; Cl 5.68; N 2.24; O 15.38; S 10.27.

Получение бис-сульфонамидов проводили по аналогичной методике, описанной для синтеза сульфонамидов **125–131** с фрагментом аминоспирта, используя соотношение реагентов сульфохлорид : аминоспирт, 1 : 1.5. Кипячение реакционных смесей проводили в течение 24 ч.

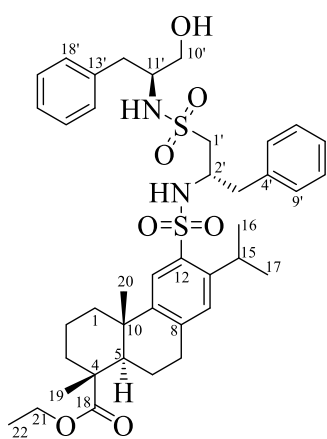
Этил 12-[*N*-(2-(*N*-((*S*)-1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)сульфамоил)этил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (158). Элюент CHCl_3 : MeOH , 30 : 1.



Выход 31% (0.201 г). Желтоватый порошок, т. пл. 73–74 °С, $[\alpha]_D^{28} +20.7$ (c 0.36; CHCl_3). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3530 (OH), 3339 (NH), 2970, 1721 ($\text{C}=\text{O}$), 1450, 1325 и 1143 (SO_2), 1303 и 1176 (SO_2), 1232, 1064, 1040, 1003, 823, 607. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.12–1.37 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.56 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.61–1.91 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.19 д (1H, H^5 , J 12.1 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.65–3.01 м (6H, $\text{H}^{1'}$, $\text{H}^{5'}$, H^7), 3.05–3.23 м (2H, $\text{H}^{2'}$), 3.49–3.80 м (4H, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{4'}$, H^{15}), 4.03–4.26 м (2H, H^{21}), 5.50 уш. с (2H, 2×NH), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.18–7.35 м (5H, $\text{H}^{7'}$, $\text{H}^{8'}$, $\text{H}^{9'}$, $\text{H}^{10'}$, $\text{H}^{11'}$), 7.76 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.17 (C^6), 24.16

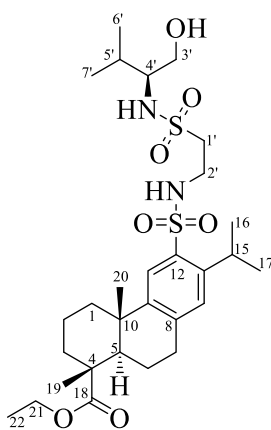
(C¹⁶), 24.17 (C¹⁷), 24.98 (C¹⁹), 28.82 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 36.49 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.78 (C¹, C²), 38.72 (C⁵'), 44.52 (C⁵), 47.28 (C⁴), 52.83 (C^{1'}), 57.74 (C^{4'}), 60.58 (C²¹), 64.39 (C^{3'}), 125.58 (C¹¹), 126.88 (C^{9'}), 128.66 (C¹⁴), 128.71 (C^{7'}, C^{11'}), 129.50 (C^{8'}, C^{10'}), 133.53 (C^{6'}), 137.49 (C¹²), 141.24 (C⁸), 144.93 (C⁹), 147.54 (C¹³), 178.26 (C¹⁸). Найдено, %: С 61.14; Н 7.39; N 4.30; S 9.96. C₃₃H₄₈N₂O₇S₂. Вычислено, %: С 61.08; Н 7.46; N 4.32; O 17.26; S 9.88.

Этил 12-[N-((S)-1-(N-((S)-1-гидрокси-3-фенилпропан-2-ил)сульфамоил)-3-фенилпропан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (159). Элюент



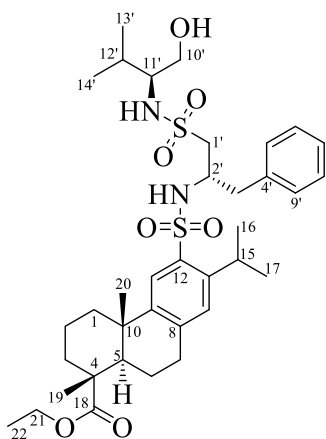
CHCl₃ : MeOH, 30 : 1. Выход 40% (0.296 г). Белый порошок, т. пл. 123–124 °С, $[\alpha]_D^{27} +30.3$ (с 0.30; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3533 (OH), 3336 (NH), 2965, 1722 (C=O), 1456, 1329 и 1148 (SO₂), 1306 и 1175 (SO₂), 1230, 1061, 1038, 998, 834. Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 1.07–1.28 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.30–1.45 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.56–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.07 д (1H, H⁵, *J* 12.0 Гц), 2.50–2.99 м (6H, H^{1'}, H⁷, H^{12'}), 3.43–3.75 м (5H, H^{2'}, H^{3'}, H^{11'}, H¹⁵), 3.96–4.16 м (2H, H²¹), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.08–7.34 м (10H, H^{5'}, H^{6'}, H^{7'}, H^{8'}, H^{9'}, H^{14'}, H^{15'}, H^{16'}, H^{17'}, H^{18'}), 7.58 с (1H, NH), 7.76 с (1H, H¹¹), 8.33 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 14.01 (C²²), 16.22 (C²⁰), 17.83 (C²), 20.66 (C⁶), 23.77 (C¹⁶), 24.04 (C¹⁷), 24.72 (C¹⁹), 28.06 (C¹⁵), 29.20 (C⁷), 36.05 (C³), 36.61 (C¹⁰), 37.45 (C¹), 38.52 (C^{3'}), 38.60 (C^{12'}), 44.46 (C⁵), 45.75 (C^{1'}), 46.68 (C⁴), 52.49 (C^{2'}), 52.03 (C^{11'}), 52.62 (C^{10'}), 60.11 (C²¹), 124.68 (C¹¹), 125.90 (C^{7'}), 125.94 (C^{16'}), 127.90 (C^{5'}, C^{9'}), 128.00 (C^{14'}, C^{18'}), 128.20 (C¹⁴), 129.31 (C^{6'}, C^{8'}), 129.42 (C^{15'}, C^{17'}), 135.63 (C¹²), 138.24 (C^{4'}), 138.31 (C^{13'}), 139.71 (C⁸), 144.38 (C⁹), 146.55 (C¹³), 177.20 (C¹⁸). Найдено, %: С 65.10; Н 7.45; N 3.68; S 8.57. C₄₀H₅₄N₂O₇S₂. Вычислено, %: С 65.01; Н 7.37; N 3.79; O 15.15; S 8.68.

Этил 12-[N-(2-(N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)сульфамоил)этил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (160). Элюент CHCl₃ : MeOH, 30 : 1. Выход 28% (0.168 г). Бесцветное масло, $[\alpha]_D^{27} +35.2$ (с 0.30; CHCl₃). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3514 (OH), 3294 (NH), 2955, 1722 (C=O), 1460, 1323 и 1176 (SO₂), 1247, 1086, 569. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.79–1.03 м (6H, Me^{6'}, Me^{7'}), 1.13–1.38 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.40–1.55 (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.94 м (6H, H², H³, H^{6b}, H^{5'}), 2.19 д (1H, H⁵, *J* 12.1 Гц), 2.36 д (1H, H^{1b}, *J* 12.4 Гц), 2.86–3.01 м (2H, H⁷), 3.21–3.50 м (5H,



$H^{1'}$, $H^{2'}$, $H^{4'}$), 3.56–3.83 м (3H, $H^{3'}$, H^{15}), 4.03–4.24 м (2H, H^{21}), 5.11 д (1H, $NHC^{4'}H$, J 8.8 Гц), 5.96 т (1H, $NHC^{2'}H_2$, J 6.0 Гц), 7.13 с (1H, H^{14}), 7.78 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 18.50 и 19.11 ($C^{6'}$ и $C^{7'}$), 21.17 (C^6), 24.12 (C^{16}), 24.22 (C^{17}), 24.99 (C^{19}), 28.86 (C^{15}), 29.92 (C^7), 30.24 ($C^{5'}$), 36.49 (C^3), 37.11 (C^{10}), 37.80 (C^1), 38.13 ($C^{2'}$), 44.49 (C^5), 47.26 (C^4), 53.27 ($C^{1'}$), 60.56 (C^{21}), 61.62 ($C^{4'}$), 63.16 ($C^{3'}$), 125.58 (C^{11}), 128.74 (C^{14}), 133.46 (C^{12}), 141.30 (C^8), 144.96 (C^9), 147.58 (C^{13}), 178.26 (C^{18}). Найдено, %: С 58.06; Н 8.00; N 4.71; S 10.59. $C_{29}H_{48}N_2O_7S_2$. Вычислено, %: С 57.97; Н 8.05; N 4.66; O 18.64; S 10.67.

Этил 12-[N-((S)-1-(N-((S)-1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)сульфамоил)-3-фенилпропан-2-ил)сульфамоил]абиета-8,11,13-триен-18-оат (161). Элюент



$CHCl_3$: MeOH, 5 : 1. Выход 59% (0.407 г). Белый порошок, т. пл. 140–141 °С. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3518 (OH), 3107 (NH), 2932, 1722 ($C=O$), 1458, 1319 и 1151 (SO_2), 1363 и 1178 (SO_2), 1240, 1042, 750, 571. Спектр ЯМР 1H ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.79–1.01 м (6H, $Me^{13'}$, $Me^{14'}$), 1.05–1.27 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.27–1.42 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.50–1.91 м (6H, H^2 , H^3 , H^{6b} , $H^{12'}$), 2.05 д (1H, H^5 , J 11.8 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b} , J 12.4 Гц), 2.39–2.59 м (2H, H^{10}), 2.70–2.95 м (3H, $H^{3'a}$, H^7), 2.98–3.13 м (3H, $H^{1'}$, $H^{3'b}$), 3.49–3.73 м (2H, $H^{2'}$, H^{15}), 3.98–4.19 м (2H, H^{21}), 7.09 с (1H, H^{14}), 7.12–7.28 м (5H, $H^{5'}$, $H^{6'}$, $H^{7'}$, $H^{8'}$, $H^{9'}$), 7.61 с (1H, NH), 7.75 с (1H, H^{11}), 8.31 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMCO-d_6$), δ , м.д.: 14.01 (C^{22}), 16.20 (C^{20}), 17.89 (C^2), 18.22 и 18.58 ($C^{13'}$ и $C^{14'}$), 20.64 (C^6), 23.79 (C^{16}), 24.05 (C^{17}), 24.61 (C^{19}), 27.42 (C^{12}), 28.04 (C^{15}), 29.14 (C^7), 35.95 (C^3), 36.57 (C^{10}), 37.47 (C^1), 38.47 ($C^{3'}$), 44.37 (C^5), 45.69 ($C^{1'}$), 46.64 (C^4), 52.45 ($C^{2'}$), 51.82 ($C^{11'}$), 52.56 ($C^{10'}$), 60.09 (C^{21}), 124.64 (C^{11}), 125.90 (C^7), 127.90 ($C^{5'}$, C^9), 128.18 (C^{14}), 129.31 ($C^{6'}$, $C^{8'}$), 135.61 (C^{12}), 138.23 ($C^{4'}$), 139.71 (C^8), 144.37 (C^9), 146.57 (C^{13}), 177.17 (C^{18}). Найдено, %: С 62.69; Н 7.80; N 3.94; S 9.13. $C_{36}H_{54}N_2O_7S_2$. Вычислено, %: С 62.58; Н 7.88; N 4.05; O 16.21; S 9.28.

3.3 Определение биологических показателей, исследуемых тест-объектов

Культивирование штаммов проводили на питательной среде Мюллера-Хинтон (Sigma, США), которую получают смешиванием 300.0 г вытяжки из говядины, 17.5 г кислотного гидролизата казеина, 1.5 г крахмала, 17 г агара. Сухую готовую среду (38 г) суспендировали в 1 л дистиллированной воды, кипятили до полного растворения, затем стерилизовали в автоклаве при 121 °С в течение 20 мин. Полученная среда имеет pH 7.3 ± 0.1 .

Приготовление питательных сред по Эймсу [239].

Нижний агар с концентрацией 2% готовили растворением 20 г «голодного» агара в 1 л дистиллированной воды; pH 7.2.

Солевой концентрат готовили растворением в 1 л дистиллированной воды 2 г трехзамещенного цитрата натрия, 42 г $K_2HPO_3 \cdot 3H_2O$, 18 г KH_2PO_3 , 4 г $(NH_4)_2SO_4$, 0.2 г $MgSO_4 \cdot 7H_2O$.

Верхний агар получали растворением 6 г агара, 5 г NaCl в 1 л воды. После автоклавирования добавляли в него раствор гистидина-биотина.

Раствор гистидина-биотина: в 10 мл растворяли 0.0012 г L-гистидина, 0.0001 г биотина. Раствор стерилизовали на водяной бане 20 мин при температуре 100 °С.

Определение МПК веществ методом серийных разведений.

Значение МПК определяли методом серийных разведений на среде LB с использованием 96-луночных стерильных планшетов. Готовили двукратные разведения исследуемых веществ в питательной среде, так чтобы их концентрации составляли 10^{24} –1 мкг/мл.

В первую лунку вносили испытуемое вещество в концентрации в 2 раза превышающей максимальную в объеме 100 мкл. Затем в каждую лунку вносили приготовленный инокулом – 100 мкл ночной культуры с плотностью бактериальной суспензии с концентрацией 10^6 КОЕ/мл, тем самым разводя вдвое концентрацию изучаемых соединений. Для приготовления инокулюма суспензию $1.5 \cdot 10^8$ КОЕ/мл (при визуальном контроле соответствует стандарту мутности 0.5 по МакФарланду) разводили в 100 раз. В качестве положительного контроля включали лунки с

добавление бензалкония хлорида, отрицательного – лунки с ДМСО без добавления тестируемых соединений. Планшеты инкубировали в термостате при 37 °С в течение 24 ч.

Наличие микробного роста оценивали путем добавления красителя резазурина в качестве окислительно-восстановительного индикатора. Резазурин готовили в виде 0.01% раствора в воде и хранили при 4 °С в течение максимум 2 недель после приготовления.

После инкубации в течение 24 ч во все лунки добавляли резазурин (0.01%) (20 мкл на лунку) и далее инкубировали в течение 15–30 мин для наблюдения за изменением цвета. Лунки без изменения цвета (синий цвет резазурина остался неизменным) были оценены как равные или превышающие значение МПК. В качестве МПК соединения принимали его медианное значение, полученное в 5 независимых экспериментах (биологические повторности).

Тест Эймса.

5 мл ночной культуры *Salmonella typhimurium* TA98, TA100 и TA102 переносили в 20 мл LB с ампициллином (25 мкг/мл) и инкубировали при 37 °С с качанием в течении 2 ч до достижения культурой экспоненциальной фазы роста. Затем клетки собирали центрифугированием в течение 15 мин при 4000 об/мин. Осадок ресуспендировали в однократном растворе солевой основы.

В качестве позитивного контроля использовали известные мутагены: 4-нитро-*o*-фенилендиамин (для TA98), метилметансульфонат (TA100) и азид натрия (TA102).

В стерильные чашки Петри заливали нижний агар. В 3 мл верхнего агара вносили 100 мкл культуры, 100 мкл биотин-гистидинового раствора. Содержимое перемешивали и наслаивали на нижний селективный агар. После того как верхний агар застывал, в середину чашки выкладывали диск и наносили 3 мкл раствора исследуемых соединений. Чашки инкубировали при 37 °С.

После 48 ч инкубации проводили учет результатов по индукции обратных мутаций к прототрофности по гистидину. Тестируемое вещество считали мутагенным, если вокруг диска наблюдалось число колоний-ревертантов, достоверно превышающее таковое у краев чашки более чем в два раза.

МТТ-анализ.

МТТ-анализ основан на реакции восстановления желтой соли тетразолия (МТТ) митохондриальными дегидрогеназами живых клеток до пурпурных кристаллов формазана, которые нерастворимы в водной среде.

Для анализа клетки культивируют в среде α -МЕМ/DMEM с добавлением 10%-ной эмбриональной телячьей сыворотки, L-глутамина и 1% пенициллина-стрептомицина в атмосфере 5%-го CO_2 при 37 °C до образования монослоя. Для осуществления теста в лунки 96-ти луночного планшета в зависимости от пролиферативного потенциала вносили 1000÷3000 клеток в 200 мкл культуральной среды. Перед внесением в планшет клетки тщательно суспендировали. Клеточную суспензию вносили в лунки планшета с помощью многоканального дозатора и стерильных наконечников. Далее планшеты с клетками инкубировали 24 ч в CO_2 инкубаторе для адгезии клеток к субстрату. С использованием многоканального дозатора и стерильных наконечников в лунки планшета с клетками вносили аликвоты приготовленных растворов соединений в исследуемых концентрациях. После внесения веществ клетки культивировали в CO_2 инкубаторе в стандартных условиях в течение 24 ч. По истечении времени инкубации культуральную среду с исследуемыми веществами удаляли из планшета. В ванночке для многоканального дозатора готовили смесь: 9 мл культуральной среды + 1 мл МТТ-реагента (5 мг/мл в растворе Хэнкса) на один 96-луночный планшет. Приготовленную реакционную смесь вносили в объеме 100 мкл в каждую лунку планшета и инкубировали в CO_2 инкубаторе 3.5 ч.

По истечении времени инкубации культуральную среду с исследуемыми соединениями с осторожностью, стараясь не задевать клетки, удаляли, в каждую лунку планшета вносили по 100 мкл ДМСО и инкубировали 5–10 минут. Появившееся фиолетовое окрашивание детектировали при длине волны 550 нм на микропланшетном ридере Tecan infinite 200 Pro (Швейцария).

ВЫВОДЫ

1. Разработан новый способ синтеза тиацетатов дегидроабиетанового ряда методом прямого нуклеофильного замещения гидроксильной группы, находящейся в бензильном положении (C^7), тиюксусной кислотой при катализе $ZnCl_2$. Установлено, что данная реакция, в зависимости от пространственного расположения гидроксильной группы, протекает по механизму S_N1 (для аксиальной) или S_N2 (для экваториальной) и приводит или к стереоселективному образованию тиацетата с обращенной конфигурацией (S_N2) (выход 79%), или смеси диастереомеров (S_N1) (выход 53%, *dr* 3:2).

2. Предложена эффективная стратегия синтеза сульфонамидов дегидроабиетанового типа с фрагментами метиловых эфиров аминокислот, выход которых составил 64–100%. Установлено, что взаимодействие этилового эфира 12-хлорсульфодегидроабиеотиновой кислоты с метиловым эфиром гистидина в системе растворителей $CHCl_3 : Me_2CO : H_2O$ (20 : 10 : 1) протекает преимущественно по атому азота имидазольного фрагмента (выход 70%), с метиловым эфиром лизина – по концевой аминогруппе (80%), а с диметилцистинатом образуется кеталь (57%).

3. Продемонстрировано использование дегидроабиетановых сульфонамидов с фрагментами метиловых эфиров аминокислот в синтезе гидразидов (17–100%), амидов, содержащих аминоэтанольный фрагмент (45–85%), и карбоновых кислот (33–95%).

4. Впервые синтезированы сульфонамидные производные, содержащие фрагменты β -аминоспиртов. На их основе получены тиацетаты и дисульфиды, окисление которых диоксидом хлора в дихлорметане привело к селективному образованию сульфохлоридов с выходами 90–96%. Сульфохлориды применены для получения бис-сульфонамидов, которые выделены с выходами 28–59%.

5. Разработан одностадийный метод получения дисульфидов дегидроабиетанового типа по реакции тозилатов с $AcSK$ в этаноле в присутствии каталитического количества пиридина. Предложен механизм данного превращения, заключающийся в нуклеофильном вытеснении тиола пиридином и его последующей димеризации в

присутствии кислорода воздуха. Выходы дисульфидов, полученных данным способом, составили 91–94%.

6. На основе хлорангидрида дегидроабиетиновой кислоты и β -аминоспиртов осуществлен синтез β -гидроксиэтиламидов, которые по реакции с *пара*-толуолсульfoxлоридом в пиридине обнаружили способность образовывать производные 2-оксазолина (60–63%). Установлено, что сульфонамидные производные с фрагментами β -гидроксиэтилмидов по реакции с *пара*-толуолсульfoxлоридом в тех же условиях приводят к *N*-сульфонилиазиридинам с выходами, близкими к количественным (97–98%).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

δ – химический сдвиг

J – константа спин-спинового взаимодействия

Ac – ацетил

acac – ацетилацетонат

Bu – *n*-бутил

*t*Bu – *трет*-бутил

COSY – корреляционная спектроскопия

m-CPBA – *мета*-хлорпероксибензойная кислота

DIPEA – *N,N*-диизопропилэтиламин

DMAP – 4-диметиламинопиридин

EDC – 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид

Et – этил

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

HOBT – гидроксibenзотриазол

HSQC – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия

IC₅₀ – концентрация полумаксимального ингибирования

LB – лизогенная питательная среда для роста культур бактерий

Me – метил

NOESY – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

PCC – хлорхромат пиридиния

PDC – дихромат пиридиния

Ph – фенил

PPA – полифосфорная кислота

Pu – пиридин

reflux – кипячение с обратным холодильником

TBAV – бромид тетрабутиламмония

p-Ts – *пара*-толуолсульфонил

AK – абиетиновая кислота

ДАК – дегидроабиетиновая кислота

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ИК – инфракрасный

ТГФ – тетрагидрофуран

ТСХ – тонкослойная хроматография

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson, T. Nichols, Y. Mukhrish, M.C. Bagley // *Nat. Prod. Rep.* – 2019. – V. 36. – № 11. – P. 1499–1512.
2. Kuhnert, E. Botryane, noreudesmane and abietane terpenoids from the ascomycete *Hypoxylon rickii* / E. Kuhnert, F. Surup, V. Wiebach, S. Bernecker, M. Stadler // *Phytochemistry*. – 2015. – V. 117. – P. 116–122.
3. Lin, S. A new abietane-type diterpenoid and a new long-chain alkenone from fungus *Daldinia* sp. TJ403-LS1 / S. Lin, X. Zhang, L. Shen, S. Mo, J. Liu, J. Wang, Z. Hu, Y. Zhang // *Nat. Prod. Res.* – 2022. – V. 36. – № 2. – P. 531–538.
4. Guerriero, G. Production of plant secondary metabolites: Examples, tips and suggestions for biotechnologists / G. Guerriero, R. Berni, J.A. Muñoz-Sanchez, F. Apone, E.M. Abdel-Salam, A.A. Qahtan, A.A. Alatar, C. Cantini, G. Cai, J.-F. Hausman, K.S. Siddiqui, S.M.T. Hernández-Sotomayor, M. Faisal // *Genes*. – 2018. – V. 9. – № 6. – P. 309–331.
5. Zhang, L. The strategies and techniques of drug discovery from natural products / L. Zhang, J. Song, L. Kong, T. Yuan, W. Li, W. Zhang, B. Hou, Y. Lu, G. Du // *Pharmacol. Ther.* – 2020. – P. 107686–107739.
6. Qiu, X. From natural products to HDAC inhibitors: An overview of drug discovery and design strategy / X. Qiu, L. Zhu, H. Wang, Y. Tan, Z. Yang, L. Yang, L. Wan // *Bioorg. Med. Chem.* – 2021. – V. 52. – P. 116510–116537.
7. Bai, R. Discovery of natural anti-inflammatory alkaloids: potential leads for the drug discovery for the treatment of inflammation / R. Bai, C. Yao, Z. Zhong, J. Ge, Z. Bai, X. Ye, T. Xie, Y. Xie // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 213. – P. 113165–113187.
8. Gehrtz, P. Electrophilic natural products as drug discovery tools / P. Gehrtz, N. London // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2021. – V. 42. – № 6. – P. 434–447.
9. Anand, U. A review on antimicrobial botanicals, phytochemicals and natural resistance modifying agents from *Apocynaceae* family: Possible therapeutic approaches against multidrug resistance in pathogenic microorganisms / U. Anand, S. Nandy, A. Mundhra, N. Das, D.K. Pandey, A. Dey // *Drug Resist. Updat.* – 2020. – V. 51. – P. 100695–100725.

10. Wardana, A.P. Potential of diterpene compounds as antivirals, a review / A. P. Wardana, N. S. Aminah, M. Rosyda, M.I. Abdjan, A.N. Kristanti, K.N. Win Tun, M.I. Choudhary, Y. Takaya // *Heliyon*. – 2021. – V. 7. – № 8. – e07777.
11. Vaccaro, M.C. Boosting the synthesis of pharmaceutically active abietane diterpenes in *S. sclarea* hairy roots by engineering the GGPPS and CPPS genes / M.C. Vaccaro, M. Alfieri, N. De Tommasi, T. Moses, A. Goossens, A. Leone // *Front. Plant Sci.* – 2020. – V. 11. – P. 924–939.
12. Sousa, F.T.G. Anti-Zika virus activity of several abietane-type ferruginol analogues / F.T.G. Sousa, C. Nunes, C.M. Romano, E.C. Sabino, M.A. González-Cardenete // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2020. – V. 62. – e97.
13. Ni, L. Novel rearranged and highly oxygenated abietane diterpenoids from the leaves of *Tripterygium wilfordii* / L. Ni, J. Ma, C. Li, L. Li, J. Guo, S. Yuan, Q. Hou, Y. Guo, D. Zhang // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 10. – P. 1239–1243.
14. Liu, G.L. Two new abietane diterpenoids from the leaves of *Rabdosia serra* / G.L. Liu, W. Xu, X.J. Liu, X.L. Yan, J. Chen // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2020. – V. 22. – № 1. – P. 47–51.
15. Nie, L. Abietane diterpenoids from *Dracocephalum moldavica* L. and their anti-inflammatory activities *in vitro* / L. Nie, R. Li, J. Huang, L. Wang, M. Ma, C. Huang, T. Wu, R. Yan, X. Hu // *Phytochemistry*. – 2021. – V. 184. – P. 112680–112688.
16. Zeng, D.-L. A new abietane diterpene and anti-complementary constituents from *Juniperus tibetica* / D.L. Zeng, C.Y. Wang, H.Q. Gao, D.F. Chen, Y. Lu // *Nat. Prod. Res.* – 2021. – V. 35. – № 20. – P. 3452–3459.
17. Phong, N.V. SARS-CoV-2 main protease and papain-like protease inhibition by abietane-type diterpenes isolated from the branches of *Glyptostrobos pensilis* using molecular docking studies / N.V. Phong, N.M. Trang, C.T. Quyen, H.L.T. Anh, L.B. Vinh // *Nat. Prod. Res.* – 2022. – V. 36. – № 5. – P. 1–8.
18. Gáborová, M. Abietane Diterpenes of the Genus *Plectranthus sensu lato* / M. Gáborová, K. Šmejkal, R. Kubínová // *Molecules*. – 2022. – V. 27. – № 1. – P. 166–230.
19. Lee, T.K. 7 α ,15-Dihydroxydehydroabietic acid from *Pinus koraiensis* inhibits the promotion of angiogenesis through downregulation of VEGF, p-Akt and p-ERK in

- HUVECs / T.K. Lee, J.Y. Park, J.S. Yu, T.S. Jang, S.T. Oh, C. Pang, Y.J. Ko, K.S. Kang, K.H. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – № 6. – P. 1084–1089.
20. Jiang, C. Abietane diterpenes from the twigs and leaves of *Cephalotaxus oliveri* Mast. with antitumor activity / C. Jiang, M. Yang, C. Zhao, F. Liu, H. Yang, Z. Li, T. Han, B. Lin, D. Li, H. Hua // *Phytochemistry*. – 2022. – P. 113187–113211.
 21. Mohammed, A. Potential of diterpenes as antidiabetic agents: Evidence from clinical and pre-clinical studies / A. Mohammed, N. Tajuddeen, M.A. Ibrahim, M.B. Isah, A.B. Aliyu, M.S. Islam // *Pharmacol. Res.* – 2022. – V. 179. – P. 106158–106270.
 22. Feio, S.S. Antimicrobial activity of diterpene resin acid derivatives / S.S. Feio, B. Gigante, J.C. Roseiro, M.J. Marcelo-Curto // *J. Microbiol. Methods*. – 1999. – V. 35. – № 3. – P. 201–206.
 23. Zhang, C.L. Total Synthesis of (±)-Abieta-8,11,13-trien-7β-ol / C.L. Zhang, P.Y. Bie, X.J. Peng, X.F. Pan // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2003. – V. 50. – № 3A. – P. 429–432.
 24. Vrubliauskas, D. Stereocontrolled radical bicyclizations of oxygenated precursors enable short syntheses of oxidized abietane diterpenoids / D. Vrubliauskas, B.M. Gross, C.D. Vanderwal // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – V. 143. – № 7. – P. 2944–2952.
 25. Lv, S.D. Total synthesis of (±)-scrodentoid A / S.D. Lv, T. Tian, L.Q. Zhang, S.Y. Xu, D.H. Zhao, J.J. Wang, J.G. Fu, Y.M. Li, C.G. Feng // *Tetrahedron*. – 2019. – V. 75. – № 52. – P. 130774–130780.
 26. Li, X. Total syntheses of aromatic abietane diterpenoids utilizing advances in the pummerer rearrangement / X. Li, R.G. Carter // *Org. Lett.* – 2018. – V. 20. – № 18. – P. 5546–5549.
 27. Shi, X. Asymmetric total synthesis of (+)-isocryptotanshinone and formal synthesis of (–)-cryptotanshinone / X. Shi, X. Liu, F. Yang, Y. Wang, Z. Wang, X. Jiao, P. Xie // *Tetrahedron*. – 2019. – V. 75. – № 30. – P. 3962–3967.
 28. Kugler, S. Advances in rosin-based chemicals: the latest recipes, applications and future trends / S. Kugler, P. Ossowicz, K. Malarczyk-Matusiak, E. Wierzbicka // *Molecules*. – 2019. – V. 24. – № 9. – P. 1651–1703.
 29. Jia, P. High-value utilization of forest resources: Dehydroabietic acid as a chemical platform for producing non-toxic and environment-friendly polymer materials / P. Jia, Y. Ma, G. Feng, L. Hu, Y. Zhou // *J. Clean. Prod.* – 2019. – V. 227. – P. 662–674.

30. Zeng, W. Modeling compatible single-tree aboveground biomass equations for masson pine (*Pinus massoniana*) in southern China / W. Zeng, S. Tang // *J. For. Res.* – 2012. – V. 23. – P. 593–598.
31. Cabaret, T. Measuring interactions between rosin and turpentine during the drying process for a better understanding of exudation in maritime pine wood used as outdoor siding / T. Cabaret, Y. Gardere, M. Frances, L. Leroyer, B. Charrier // *Ind. Crops Prod.* – 2019. – V. 130. – P. 325–331.
32. Pavon, C. Comparative characterization of gum rosins for their use as sustainable additives in polymeric matrices / C. Pavon, M. Aldas, J. Hernández-Fernández, J. López-Martínez // *J. Appl. Polym. Sci.* – 2022. – V. 139. – № 9. – P. 51734–51834.
33. Zhang, X. Antimicrobial and improved performance of biodegradable thermoplastic starch by using natural rosin to replace part of glycerol / X. Zhang, H. Ma, W. Qin, B. Guo, P. Li // *Ind. Crops Prod.* – 2022. – V. 178. – P. 114613–114623.
34. Aro, T. Tall oil production from black liquor: Challenges and opportunities / T. Aro, P. Fatehi // *Sep. Purif. Technol.* – 2017. – V. 175. – P. 469–480.
35. Balo, F. Feasibility study of «green» insulation materials including tall oil: environmental, economical and thermal properties / F. Balo // *Energy Build.* – 2015. – V. 86. – P. 161–175.
36. Ioannidis, K. High-Throughput ¹H-Nuclear magnetic resonance-based screening for the identification and quantification of heartwood diterpenic acids in four Black pine (*Pinus nigra* Arn.) marginal provenances in Greece / K. Ioannidis, E. Melliou, P. Magiatis // *Molecules.* – 2019. – V. 24. – № 19. – P. 3603–3616.
37. Rubini, M. Comparison of the performances of handheld and benchtop near infrared spectrometers: Application on the quantification of chemical components in maritime pine (*Pinus Pinaster*) resin / M. Rubini, L. Feuillerat, T. Cabaret, L. Leroyer, L. Leneveu, B. Charrier // *Talanta.* – 2021. – V. 221. – P. 121454–121463.
38. Li, Y. Measurement and prediction of isothermal vapor-liquid equilibrium of α -pinene + camphene/longifolene + abietic acid + palustric acid + neoabietic acid systems / Y. Li, X. Chen, L. Wang, X. Wei, W. Nong, X. Wei, J. Liang // *Chin. J. Chem. Eng.* – 2022. – doi: 10.1016/j.cjche.2021.12.030
39. Gonzalez, M.A. Aromatic abietane diterpenoids: their biological activity and synthesis / M.A. González // *Nat. Prod. Rep.* – 2015. – V. 32. – № 5. – P. 684–704.

40. Yadav, B.K. Rosin: Recent advances and potential applications in novel drug delivery system / B.K. Yadav, B. Gidwani, A. Vyas // *J. Bioact. Compat. Polym.* – 2016. – V. 31. – № 2. – P. 111–126.
41. Gonçalves, M.D. Dehydroabietic acid isolated from *Pinus elliottii* exerts in vitro antileishmanial action by pro-oxidant effect, inducing ROS production in promastigote and downregulating Nrf2/ferritin expression in amastigote forms of *Leishmania amazonensis* / M.D. Gonçalves, B.T.S. Bortoleti, F. Tomiotto-Pellissier, M.M. Miranda-Sapla, J.P. Assolini, A.C.M. Carloto, P.G.C. Carvalho, E.T. Tudisco, A. Urbano, S.R. Ambrósio, E.Y. Hirooka, A.N.C. Simão, I.N. Costa, W.R. Pavanelli, I. Conchon-Costa, N.S. Arakawa // *Fitoterapia.* – 2018. – V. 128. – P. 224–232.
42. Fallarero, A. (+)-Dehydroabietic acid, an abietane-type diterpene, inhibits *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro / A. Fallarero, M. Skogman, J. Kujala, M. Rajaratnam, V.M. Moreira, J. Yli-Kauhaluoma, P. Vuorela // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – V. 14. – № 6. – P. 12054–12072.
43. Da Silva, K.R. Antibacterial and cytotoxic activities of *Pinus tropicalis* and *Pinus elliottii* resins and of the diterpene dehydroabietic acid against bacteria that cause dental caries / K.R. da Silva, J.L. Damasceno, M. de Oliveira Inácio, F. Abrão, N.H. Ferreira, D.C. Tavares, S.R. Ambrosio, R.C.S. Veneziani, C.H.G. Martins // *Front. Microbiol.* – 2019. – V. 10. – P. 987–996.
44. Da Silva, S.D.C. Antibacterial activity of *Pinus elliottii* against anaerobic bacteria present in primary endodontic infections / S.D.C da Silva, M.G.M. de Souza, M.J.O. Cardoso, T. da Silva Moraes, S.R. Ambrósio, R.C.S. Veneziani, C.H.G. Martins // *Anaerobe.* – 2014. – V. 30. – P. 146–152.
45. Jun, H. Screening of pyroptosis-related genes influencing the therapeutic effect of dehydroabietic acid in liver cancer and construction of a survival nomogram / H. Jun, Z. ZeXin // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2021. – V. 585. – P. 103–110.
46. Nachar, A. Regulation of liver cell glucose homeostasis by dehydroabietic acid, abietic acid and squalene isolated from balsam fir (*Abies balsamea* (L.) Mill.) a plant of the Eastern James Bay Cree traditional pharmacopeia / A. Nachar, A. Saleem, J.T. Arnason, P.S. Haddad // *Phytochemistry.* – 2015. – V. 117. – P. 373–379.
47. Kim, J. The natural phytochemical dehydroabietic acid is an anti-aging reagent that mediates the direct activation of SIRT1 / J. Kim, Y.G. Kang, J.Y. Lee, D.H. Choi, Y.U.

- Cho, J.M. Shin, J.S. Park, J.H. Lee, W.G. Kim, D.B. Seo, T.R. Lee, Y. Miyamoto, K.T. No // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2015. – V. 412. – P. 216–225.
48. Haffez, H. Growth inhibition and apoptotic effect of pine extract and abietic acid on MCF-7 breast cancer cells via alteration of multiple gene expressions using *in vitro* approach / H. Haffez, S. Osman, H.Y. Ebrahim, Z.A. Hassan // *Molecules.* – 2022. – V. 27. – № 1. – P. 293–312.
49. Park, J.Y. Abietic acid isolated from pine resin (Resina Pini) enhances angiogenesis in HUVECs and accelerates cutaneous wound healing in mice / J.Y. Park, Y.K. Lee, D.S. Lee, J.E. Yoo, M.S. Shin, N. Yamabe, S.N. Kim, S. Lee, K.H. Kim, H.J. Lee, S.S. Roh, K.S. Kang // *J. Ethnopharmacol.* – 2017. – V. 203. – P. 279–287.
50. Li, X.Q. Abietic acid ameliorates psoriasis-like inflammation and modulates gut microbiota in mice / X.Q. Li, Y. Chen, G.C. Dai, B.B. Zhou, X.N. Yan, R.X. Tan // *J. Ethnopharmacol.* – 2021. – V. 272. – P. 113934.
51. Jung, T.W. Abietic acid alleviates endoplasmic reticulum stress and lipid accumulation in human primary hepatocytes through the AMPK/ORP150 signaling / T.W. Jung, J.C. Jeong, S.Y. Park, W. Cho, H. Oh, H.J. Lee, A. Hacimuftuoglu, A.M. Abd El-Aty, J.S. Bang, J.H. Jeong // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2022. – V. 608. – P. 142–148.
52. Kang, S. Abietic acid attenuates IL-1 β -induced inflammation in human osteoarthritis chondrocytes / S. Kang, J. Zhang, Y. Yuan // *Int. Immunopharmacol.* – 2018. – V. 64. – P. 110–115.
53. Gonzalez, M.A. Synthetic derivatives of aromatic abietane diterpenoids and their biological activities / M.A. González // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 87. – P. 834–842.
54. Hou, W. Identification of a diverse synthetic abietane diterpenoid library and insight into the structure-activity relationships for antibacterial activity / W. Hou, G. Zhang, Z. Luo, D. Li, H. Ruan, B.H. Ruan, L. Su, H. Xu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – № 24. – P. 5382–5386.
55. Fronza, M. Abietane diterpenes induce cytotoxic effects in human pancreatic cancer cell line MIA PaCa-2 through different modes of action / M. Fronza, E. Lamy, S. Günther, B. Heinzmann, S. Laufer, I. Merfort // *Phytochemistry.* – 2012. – V. 78. – P. 107–119.

56. Akaberi, M. Multiple pro-apoptotic targets of abietane diterpenoids from *Salvia* species / M. Akaberi, S. Mehri, M. Iranshahi // *Fitoterapia*. – 2015. – V. 100. – P. 118–132.
57. Wei, J.C. Euphorfinoids EL: Diterpenoids from the roots of *Euphorbia fischeriana* with acetylcholinesterase inhibitory activity / J.C. Wei, X.Y. Zhang, Y.N. Gao, D.D. Wang, X.L. He, X.X. Gao, G.S. Hu, A.H. Wang, J.M. Jia // *Phytochemistry*. – 2021. – V. 190. – P. 112867–112876.
58. Sikorsky, T.V. Mini Review: Anticancer activity of diterpenoid peroxides / T.V. Sikorsky, E.V. Ermolenko, T.A. Gloriovova, V.M. Dembitsky // *Vietnam J. Chem.* – 2020. – V. 58. – № 3. – P. 273–280.
59. González, M.A. Aromatic abietane diterpenoids: total syntheses and synthetic studies / M.A. González // *Tetrahedron*. – 2015. – V. 13. – № 71. – P. 1883–1908.
60. Brocas, A.L. Epoxidized rosin acids as co-precursors for epoxy resins / A.L. Brocas, A. Llevot, C. Mantzaridis, G. Cendejas, R. Auvergne, S. Caillol, S. Carlotti, H. Cramail // *Des. Monomers Polym.* – 2014. – V. 17. – № 4. – P. 301–310.
61. Valverde, S. Reactions of abietic acid methyl ester with *m*-chloroperbenzoic acid / S. Valverde, J.C. Lopez, R.M. Rabanal, J. Escudero // *Tetrahedron*. – 1986. – V. 42. – № 2. – P. 573–582.
62. Cross, B.E. The osmylation of abietic acid / B.E. Cross, P.L. Myers // *J. Chem. Soc. C: Org.* – 1969. – № 5. – P. 711–713.
63. Rafferty, R.J. Synthesis of complex and diverse compounds through ring distortion of abietic acid / R.J. Rafferty, R.W. Hicklin, K.A. Maloof, P.J. Hergenrother // *Angew. Chem.* – 2014. – V. 126. – № 1. – P. 224–228.
64. Kazakova, O. B. Synthesis, structure, and pharmacological activity of (7R, 8S)-epoxy-(13R, 17R)-trioxolane abietic acid / O.B. Kazakova, I.E. Smirnova, H.D.T. Tkhu, T.T. Nguen, G.N. Apryshko, O.S. Zhukova, N.I. Medvedeva, T.I. Nazyrov, E.V. Tret'yakova, I.V. Chudov, A.F. Ismagilova, K.Yu. Suponitsky, D.V. Kazakov, F.E. Safarov, G.A. Tolstikov // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2013. – V. 39. – № 2. – P. 202–210.
65. Alvarez-Manzaneda, E. Regioselective routes towards 14-hydroxyabietane diterpenes. A formal synthesis of immunosuppressant (–)-triptolide from (+)-abietic acid / E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, F. Bentaleb, E. Alvarez, M.A. Escobar, S. Sad-

- Diki, M.J. Cano, I. Messouri // *Tetrahedron*. – 2007. – V. 63. – № 45. – P. 11204–11212.
66. Zapata, B. Cytotoxic, immunomodulatory, antimycotic, and antiviral activities of semisynthetic 14-hydroxyabietane derivatives and triptoquinone C-4 epimers / B. Zapata, M. Rojas, L. Betancur-Galvis, A.C. Mesa-Arango, D. Pérez-Guaita, M.A. González // *MedChemComm*. – 2013. – V. 4. – № 9. – P. 1239–1246.
67. Miyajima, Y. Synthesis of 4-*epi*-parviflorons A, C, and E: structure–activity relationship study of antiproliferative abietane derivatives / Y. Miyajima, Y. Saito, M. Takeya, M. Goto, K. Nakagawa-Goto // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – № 6. – P. 3239–3248.
68. Masnyk, M. Research into the oxidation of abietic acid–derived enone with atmospheric oxygen / M. Masnyk, D. Kusmirek, D. Trzybinski, J. Frelek // *Chirality*. – 2020. – V. 32. – № 4. – P. 437–445.
69. Alvarez-Manzaneda, E.J. New route to 15-hydroxydehydroabietic acid derivatives: application to the first synthesis of some bioactive abietane and nor-abietane type terpenoids / E.J. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, J.J. Guardia, M. Lachkar, A. Dahdouh, A. Lara, I. Messouri // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 15. – P. 2577–2580.
70. Abad, A. Synthesis of (+)-podocarp-8(14)-en-13-one and methyl-(+)-13-oxo-podocarp-8(14)-en-18-oate from abietic acid / A. Abad, M. Arno, L.R. Domingo, R.J. Zaragoza // *Tetrahedron*. – 1985. – V. 41. – № 21. – P. 4937–4940.
71. Kolsi, L.E. Regioselective benzylic oxidation of aromatic abietanes: application to the semisynthesis of the naturally occurring picealactones A, B and C / L.E. Kolsi, S. Krogerus, V. Brito, T. Rufer, H. Lang, J. Yli-Kauhaluoma, S.M. Silvestre, V.M. Moreira // *ChemistrySelect*. – 2017. – V. 2. – № 24. – P. 7008–7012.
72. Matsushita, Y. Aerobic oxidation of 8, 11, 13-abietatrienes catalyzed by *N*-hydroxyphthalimide combined with 2, 2'-azobis (4-methoxy-2, 4-dimethylvaleronitrile) and its application to synthesis of naturally occurring diterpenes / Y. Matsushita, K. Sugamoto, Y. Iwakiri, S. Yoshida, T. Chaen // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – № 30. – P. 3931–3934.

73. Su, W.-C. Synthesis and structure determination of cryptomanhydride, an uncommon natural terpenic anhydride / W.C. Su, J.M. Fang, Y.S. Cheng // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36. – № 30. – P. 5367–5370.
74. Zhou, B. Total synthesis of novel D-ring-modified triptolide analogues: structure–cytotoxic activity relationship studies on the D-ring of triptolide / B. Zhou, X. Li, H. Tang, Z. Miao, H. Fenga, Y. Li // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – № 9. – P. 3176–3179.
75. Marcos, I.S. Lateral lithiation in terpenes: synthesis of (+)-ferruginol and (+)-sugiol / I.S. Marcos, A. Beneitez, R.F. Moro, P. Basabe, D. Díez, J.G. Urones // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – № 39. – P. 7773–7780.
76. Gonzalez, M.A. Antimalarial activity of abietane ferruginol analogues possessing a phthalimide group / M.A. González, J. Clark, M. Connelly, F. Rivas // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – № 22. – P. 5234–5237.
77. Gigante, B. Photooxidation of resin acids / B. Gigante, M.J. Marcelo-Curto, M. Lobo, Sundaresan Prabhakar, Alexandra Slawin, Henry Rzepa, and David Williams // *J. Nat. Prod.* – 1989. – V. 52. – № 1. – P. 85–94.
78. Li, W.-S. Preparation of potential anti-inflammatory agents from dehydroabietic acid / W.S. Li, J.D. McChesney // *J. Pharm. Sci.* – 1992. – V. 81. – № 7. – P. 646–651.
79. Hamulic, D. Synthesis and biological studies of (+)-liquiditerpenoic acid A (abietopinoic acid) and representative analogues: SAR studies / D. Hamulić, M. Stadler, S. Hering, J.M. Padrón, R. Bassett, F. Rivas, M.A. Loza-Mejía, M.A. Dea-Ayuela, M.A. González-Cardenete // *J. Nat. Prod.* – 2019. – V. 82. – № 4. – P. 823–831.
80. Xu, H. Identification of a diverse synthetic abietane diterpenoid library for anticancer activity / H. Xu, L. Liu, X. Fan, G. Zhang, Y. Li, B. Jiang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – № 3. – P. 505–510.
81. Alvarez-Manzaneda, E. First synthesis of picealactone C. A new route toward taxodione-related terpenoids from abietic acid / E. Alvarez-Manzaneda, R. Chahboun, E. Cabrera, E. Alvarez, R. Alvarez-Manzaneda, M. Lachkar, I. Messouri // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 989–992.
82. Bajpai V.K. Antibacterial abietane-type diterpenoid, taxodone from *Metasequoia glyptostroboides* Miki ex Hu / V.K. Bajpai, S.C. Kang // *J. Biosci.* – 2010. – V. 35. – № 4. – P. 533–538.

83. Kupchan, S.M. Tumor inhibitors. XXXIV. Taxodione and taxodone, two novel diterpenoid quinone methide tumor inhibitors from *Taxodium distichum* / S.M. Kupchan, A. Karim, C. Marcks // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 90. – № 21. – P. 5923–5924.
84. Son, K.-H. Anti-tumor abietane diterpenes from the cones of *Sequoia sempervirens* / K.-H. Son, H.-M. Oh, S.-K. Choi, D.C. Han, B.-M. Kwon // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – № 8. – P. 2019–2021.
85. Tolstikov, A.G. Synthesis of tetracoordinated Rh(I) complexes with chiral Schiff bases prepared from dehydroabietic acid / A.G. Tolstikov, N.N. Karpyshev, Y.I. Amosov, O.V. Tolstikova, T.B. Khlebnikova, G.A. Tolstikov, V.I. Mamatyuk, G.E. Salnikov // *Mendeleev Commun.* – 1998. – V. 8. – № 2. – P. 60–62.
86. Chernenko, G. F. Reactions of diterpenoids on solid supports II. Behavior of di- and tricyclic diterpenoids on alumina containing oxidants / G.F. Chernenko, E.N. Shmidt, B.A. Radbil' // *Chem. Nat. Compound.* – 2015. – V.31. – № 2. – P. 187–191.
87. Cui, Y.M. Novel BK channel openers containing dehydroabietic acid skeleton: Structure–activity relationship for peripheral substituents on ring C / Y.M. Cui, E. Yasutomi, Y. Otani, T. Yoshinaga, K. Ido, K. Sawada, T. Ohwada // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2008. – V. 18. – № 19. – P. 5201–5205.
88. Matsushita, Y. Synthesis of 12-deoxyroyleanone, cryptoquinone, 11, 14-dihydroxy-8, 11, 13-abietatrien-7-one, and related derivatives from dehydroabietic acid / Y.I. Matsushita, Y. Iwakiri, S. Yoshida, K. Sugamoto, T. Matsui // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – № 21. – P. 3629–3632.
89. Liu, C.X. Antitumor and scavenging radicals activities of some polyphenols related to dehydroabietylamine derivatives / C.X. Liu, Z.X. Lin, Z. Lu, Y.M. Wang, Y.L. Bao // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2013. – V. 15. – № 8. – P. 819–827.
90. Fonseca, T.A. short synthesis of phenanthro [2,3-*d*] imidazoles from dehydroabietic acid. Application of the methodology as a convenient route to benzimidazoles / T. Fonseca, B. Gigante, T.L. Gilchrist // *Tetrahedron.* – 2001. – V. 57. – № 9. – P. 1793–1799.
91. Sadashiva, M.P. A non-cytotoxic *N*-dehydroabietylamine derivative with potent antimalarial activity / M.P. Sadashiva, R. Gowda, X. Wu, G.S. Inamdar, O.F. Kuzu,

- K.S. Rangappa, G.P. Robertson, D.C. Gowda // *Exp. Parasitol.* – 2015. – V. 155. – P. 68–73.
92. Wilkerson, W.W. Topical antiinflammatory dehydroabietylamine derivatives. IV / W.W. Wilkerson, W. Galbraith, I. DeLucca, R.R. Harris // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 1993. – V. 3. – № 10. – P. 2087–2092.
 93. Kovaleva, K.S. Synthesis of new heterocyclic dehydroabietylamine derivatives and their biological activity / K.S. Kovaleva, O.I. Yarovaya, A.V. Shernyukov, V.V. Zarubaev, A.A. Shtro, Y.R. Orshanskaya, N.F. Salakhutdinov // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2017. – V. 53. – № 3. – P. 364–370.
 94. Gowda, R. Targeting multiple key signaling pathways in melanoma using leelamine / R. Gowda, S.R.V. Madhunapantula, O.F. Kuzu, A. Sharma, G.P. Robertson // *Mol. Cancer Ther.* – 2014. – V. 13. – № 7. – P. 1679–1689.
 95. Chen, Y.-C. Targeting cholesterol transport in circulating melanoma cells to inhibit metastasis / Y.-Ch. Chen, R. Gowda, R.K. Newswanger, P. Leibich, B. Fell, G. Rosenberg, G.P. Robertson // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2017. – V. 30. – № 6. – P. 541–552.
 96. Sehrawat, A. Cancer-selective death of human breast cancer cells by leelamine is mediated by bax and bak activation / A. Sehrawat, S.H. Kim, E.R. Hahm, J.A. Arlotti, J. Eiseman, S.S. Shiva, L.H. Rigatti, S.V. Singh // *Mol. Carcinog.* – 2017. – V. 56. – № 2. – P. 337–348.
 97. Kuzu, O.F. Leelamine mediates cancer cell death through inhibition of intracellular cholesterol transport / O.F. Kuzu, R. Gowda, A. Sharma, G.P. Robertson // *Mol. Cancer Ther.* – 2014. – V. 13. – № 7. – P. 1690–1703.
 98. Wiemann, J. Novel dehydroabietylamine derivatives as potent inhibitors of acetylcholinesterase / J. Wiemann, A. Loesche, R. Csuk // *Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 74. – P. 145–157.
 99. Gonzalez, M.A. Short syntheses of (+)-ferruginol from (+)-dehydroabietylamine / M.A. González, D. Pérez-Guaita // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – № 47. – P. 9612–9615.
 100. Wiemann, J. Syntheses of C-ring modified dehydroabietylamides and their cytotoxic activity / J. Wiemann, L. Fischer, M. Rohmer, R. Csuk // *Eur. J. Med. Chem.* – 2018. – V. 156. – P. 861–870.

101. Li, J. Synthesis, antitumor and DNA cleavage activities of a novel class of dehydroabietylamine derivatives / J. Li, C. Liu // *Heliyon*. – 2020. – V. 6. – № 2. – P. e03390.
102. Gu, W. Synthesis and biological evaluation of novel *N*-substituted 1*H*-dibenzo[*a,c*]carbazole derivatives of dehydroabietic acid as potential antimicrobial agents / W. Gu, C. Qiao, S-F. Wang, Y. Hao, T.T. Miao // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – № 1. – P. 328–331.
103. Gu, W. Synthesis and antimicrobial activities of novel 1*H*-dibenzo[*a,c*]carbazoles from dehydroabietic acid / W. Gu, S. Wang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – V. 45. – № 10. – P. 4692–4696.
104. Liu, M.L. The synthesis and antistaphylococcal activity of dehydroabietic acid derivatives: Modifications at C-12 / M.L. Liu, X.Y. Pan, T. Yang, W.M. Zhang, T.Q. Wang, H.Y. Wang, H.X. Lin, C.G. Yang, Y.M. Cui // *Bioor. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – № 22. – P. 5492–5496.
105. Kolsi, L.E. Dehydroabietic oximes halt pancreatic cancer cell growth in the G1 phase through induction of p27 and downregulation of cyclin D1 / L.E. Kolsi, A.S. Leal, J. Yli-Kauhaluoma, K.T. Liby, V.M. Moreira // *Sci. Rep.* – 2018. – V. 8. – № 1. – P. 1–13.
106. Hayashi, S. Effect of ecabet sodium on *Helicobacter pylori* adhesion to gastric epithelial cells / S. Hayashi, T. Sugiyama, A. Yachi, K. Yokota, Y. Hirai, K. Oguma, N. Fujii // *J. Gastroenterol.* – 1997. – V. 32. – №5. – P. 593–597.
107. Ito, Y. Ecabet sodium, a locally acting antiulcer drug, inhibits urease activity of *Helicobacter pylori* / Y. Ito, K. Shibata, A. Hongo, M. Kinoshita // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – V. 345. – № 2. – P. 193–198.
108. Kagaya, H. High-dose Ecabet sodium improves the eradication rate of *Helicobacter pylori* in dual therapy with lansoprazole and amoxicillin / H. Kagaya, M. Kato, Y. Komatsu, T. Mizushima, M. Sukegawa, K. Nishikawa, K. Hokari, H. Takeda, T. Sugiyama, M. Asaka // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2000. – V. 14. – № 11. – P. 1523–1527.
109. Lee, J.H. Efficacy and safety of Ecabet sodium on functional dyspepsia: a prospective, double-blinded, randomized, multi-center controlled trial / J.H. Lee, J.J. Kim, K.B. Hahm, D.H. Lee, N. Kim, S.K. Kim, J.J. Park, S.R. Choi, J.H. Lee, S.T. Lee,

- E.H. Lee, J.C. Rhee // *World J. Gastroenterol.* –2006. – V. 12. – № 17. – P. 2756–2761.
110. Shibata, K. Bactericidal activity of a new antiulcer agent, Ecabet sodium against *Helicobacter pylori* under acidic conditions / K. Shibata, Y. Ito, A. Hongo, A. Yasoshima, T. Endo, M. Ohashi // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1995. – V. 39. – № 6. – P. 1295–1299
 111. Zhang, Y. Method for preparation of Ecabet sodium pentahydrate with dehydroabietic acid / Y. Zhang, Z. Zha, Y. Liu, Y. Zhang, X. Li, J. Yang, Z. Cai, Y. Wang // Patent CN104086465. – 08 Oct 2014.
 112. Wada, H. Antiulcer activity of dehydroabietic acid derivatives / H. Wada, S.I. Kodato, M. Kawamori, T. Morikawa, H. Nakai, M. Takeda, S. Saito, Y. Onoda, H. Tamaki // *Chem. Pharm. Bull.* – 1985. – V. 33. – № 4. – P. 1472–1487.
 113. Davies, G.J. Complications of carbenoxolone therapy / G.J. Davies, J. Rhodes, B.L. Calcraft // *Br. Med. J.* – 1974. – V. 3. – № 5927. – P. 400–402.
 114. Friedl, P. Tumour-cell invasion and migration: diversity and escape mechanisms / P. Friedl, K. Wolf // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – V. 3. – P. 362–374.
 115. Bisset, D. Phase III study of matrix metalloproteinase inhibitor prinomastat in non-small-cell lung cancer / D. Bisset, K.J. O’Byrne, J. von Pawel, U. Gatzemeier, A. Price, M. Nicolson, R. Mercier, E. Mazabel, C. Penning, M.H. Zhang, M.A. Collier, F.A. Shepherd // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23. – № 4. – P. 842–849.
 116. Huang, R.Z. Discovery of dehydroabietic acid sulfonamide based derivatives as selective matrix metalloproteinases inactivators that inhibit cell migration and proliferation / R.Z. Huang, G.-B Liang, X.C. Huang, B. Zhang, M.M. Zhou, Z.X. Liao, H.S. Wang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2017. – V. 138. – P. 979–992.
 117. Rao, X.P. Synthesis and antitumor activities of unsymmetrically disubstituted acylthioureas fused with hydrophenanthrene structure / X.P. Rao, Y. Wu, Z.Q. Song, S.B. Shang, Z.D. Wang // *Med. Chem. Res.* – 2010. – V. 20. – № 3. – P. 333–338.
 118. Chao, D.T. BCL-2 FAMILY: regulators of cell death / D.T. Chao, S.J. Korsmeyer // *Annu. Rev. Immunol.* – 1998. – V. 16. – P. 395–419.
 119. Porter, A.G. Emerging roles of caspase-3 in apoptosis / A.G. Porter, R.U. Jänicke // *Cell Death Differ.* – 1999. – V. 6. – № 2. – P. 99–104.

120. Li, F. Cytotoxic effects and pro-apoptotic mechanism of TBIDOM, a novel dehydroabietylamine derivative, on human hepatocellular carcinoma SMMC-7721 cells / F. Li, L. He, Z.Q. Song, J.C. Yao, X.P. Rao, H.T. Li // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2008. – V. 60. – P. 205–211.
121. Huang, X.C. Synthesis and antitumor activities of novel thiourea α -aminophosphonates from dehydroabietic acid / X.C. Huang, M. Wang, Y.M. Pan, G.Y. Yao, H.S. Wang, X.Y. Tian, J.K. Qin, Y. Zhang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 69. – P. 508–520.
122. Huang, X. Synthesis and pharmacological evaluation of dehydroabietic acid thiourea derivatives containing bisphosphonate moiety as an inducer of apoptosis / X. Huang, R. Huang, Z. Liao, Y. Pan, S. Gou, H. Wang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – V. 108. – P. 381–391.
123. Li, L.Y. Discovery of novel dehydroabietic acid derivatives as DNA/BSA binding and anticancer agents / L.Y. Li, B.L. Fei, P. Wang, L.Y. Kong, J.Y. Long // *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* – 2021. – V. 246. – P. 118944–118950.
124. Mao, S. Pine Rosin as a Valuable Natural Resource in the Synthesis of Fungicide Candidates for Controlling *Fusarium oxysporum* on Cucumber / S. Mao, C. Wu, Y. Gao, J. Hao, X. He, P. Tao, J. Li, S. Shang, Z. Song, J. Song // *J. Agric. Food Chem.* – 2021. – V. 69. – № 23. – P. 6475–6484.
125. Huang, L. Synthesis and biological evaluation of dehydroabietic acid-pyrimidine hybrids as antitumor agents / L. Huang, R. Huang, F. Pang, A. Li, G. Huang, X. Zhou, Q. Li, F. Li, X. Maa // *RSC Adv.* – 2020. – V. 10. – № 31. – P. 18008–18015.
126. Izmet'ev, Y.S. Synthesis of Novel Chiral 18-Sulfanyl and Sulfonyl Dehydroabietane Derivatives / Y.S. Izmet'ev, S.V. Pestova, O.M. Lezina, S.A. Rubtsova, A.V. Kutchin // *ChemistrySelect.* – 2019. – V. 4. – № 37. – P. 11034–11037.
127. Mondal, S. Synthesis of sulfonamide and their synthetic and therapeutic applications: Recent advances / S. Mondal, S. Malakar // *Tetrahedron.* – 2020. – V. 76. – № 48. – P. 131662–131740.
128. Wan, Y. Sulfonamide derivatives as potential anti-cancer agents and their SARs elucidation / Y. Wan, G. Fang, H. Chen, X. Deng, Z. Tang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2021. – V. 226. – P. 113837–113857.

129. Durgun, M. Synthesis, characterization, in vitro cytotoxicity and antimicrobial investigation and evaluation of physicochemical properties of novel 4-(2-methylacetamide)benzenesulfonamide derivatives / M. Durgun, H. Turkmen, G. Zengin, H. Zengin, M. Koyunsever, I. Koyuncu // *Bioorg. Chem.* – 2017. – V. 70. – P. 163–172.
130. Lal, J. Biological activity, design, synthesis and structure activity relationship of some novel derivatives of curcumin containing sulfonamides / J. Lal, S.K. Gupta, D. Thavaselvam, D.D. Agarwal // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 64. – P. 579–588.
131. Abbas, A. Synthesis, antioxidant, enzyme inhibition and DNA binding studies of novel *N*-benzylated derivatives of sulfonamide / S.A. Abbas, S. Murtaza, M.N. Tahir, S. Shamim, M. Sirajuddin, U.A. Rana, K. Naseem, H. Rafique // *J. Mol. Struct.* – 2016. – V. 1117. – P. 269–275.
132. Lu, X.Y. Coumarin sulfonamides derivatives as potent and selective COX-2 inhibitors with efficacy in suppressing cancer proliferation and metastasis / X.Y. Lu, Z.C. Wang, S.Z. Ren, F.Q. Shen, R.J. Man, H.L. Zhu // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2016. – V. 26. – № 15. – P. 3491–3498.
133. Naim, M.J. Design, synthesis and molecular docking of thiazolidinedione based benzene sulphonamide derivatives containing pyrazole core as potential anti-diabetic agents / M.J. Naim, O. Alam, M.J. Alam, M.Q. Hassan, N. Siddiqui, V.G.M. Naidu, M.I. Alam // *Bioorg. Chem.* – 2018. – V. 76. – P. 98–112.
134. Alaoui, S. Synthesis and anti-cancer activities of new sulfonamides 4-substituted-triazolyl nucleosides / S. Alaoui, M. Dufies, M. Driowya, L. Demange, K. Bougrin, G. Robert, P. Auberger, G. Pagès, R. Benhida // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – № 9. – P. 1989–1992.
135. Marrero, J.G. Semisynthesis and biological evaluation of abietane-type diterpenes. Revision of the structure of rosmaquinone / J.G. Marrero, L. Moujir, L.S. Andrés, N.P. Montaña, L. Araujo, J.G. Luis // *J. Nat. Prod.* – 2009. – V. 72. – № 8. – P. 1385–1389.
136. Han, S. Farnesyl pyrophosphate synthase as a target for drug development: Discovery of natural-product-derived inhibitors and their activity in pancreatic cancer cells / S. Han, X. Li, Y. Xia, Z. Yu, N. Cai, S.R. Malwal, X. Han, E. Oldfield, Y. Zhang // *J. Med. Chem.* – 2019. – V. 62. – № 23. – P. 10867–10896.

137. Zhou, Z. Synthesis and antibacterial activity of benzenesulfonylhydrazone derivatives of methyl dehydroabietate / Z. Zhou, X. Wang, T. Zhou // *Russ. J. Gen. Chem.* – 2019. – V. 89. – № 4. – P. 819–823.
138. Zhang, W.M. The synthesis and antistaphylococcal activity of N-sulfonaminoethyloxime derivatives of dehydroabietic acid / W.M. Zhang, Y. Yao, T. Yang, X.Y. Wang, Z.Y. Zhu, W.T. Xu, H.X. Lin, Z.B. Gao, H. Zhou, C.G. Yang, Y.M. Cui // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – № 10. – P. 1943–1948.
139. Ling, T. (+)-Dehydroabietylamine derivatives target triple-negative breast cancer / T. Ling, M. Tran, M.A. Gonzalez, L.N. Gautam, M. Connelly, R.K. Wood, I. Fatima, G. Miranda-Carboni, F. Rivas // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 9–13.
140. Zasloff, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms / M. Zasloff // *Nature*. – 2002. – V. 415. – № 6870. – P. 389–395.
141. Vahermo, M. Antiprotozoal activity of dehydroabietic acid derivatives against *Leishmania donovani* and *Trypanosoma cruzi* / M. Vahermo, S. Krogerus, A. Nasereddin, M. Kaiser, R. Brun, C.L. Jaffe, J. Yli-Kauhaluoma, V.M. Moreira // *MedChemComm.* – 2016. – V. 7. – № 3. – P. 457–463.
142. Reigada, I. Strategies to prevent biofilm infections on biomaterials: Effect of novel naturally-derived biofilm inhibitors on a competitive colonization model of titanium by *Staphylococcus aureus* and SaOS-2 cells / I. Reigada, R. Perez-Tanoira, J.Z. Patel, K. Savijoki, J. Yli-Kauhaluoma, T.J. Kinnari, A. Fallarero // *Microorganisms*. – 2020. – V. 8. – № 3. – P. 345–364.
143. Goodson, B. Characterization of novel antimicrobial peptoids / B. Goodson, A. Ehrhardt, S. Ng, J. Nuss, K. Johnson, M. Giedlin, R. Yamamoto, W.H. Moos, A. Krebber, M. Ladner, M.B. Giacona, C. Vitt, J. Winter // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1999. – V. 43. – № 6. – P. 1429–1434.
144. Ukiya, M. Cytotoxic activities of amino acid-conjugate derivatives of abietane-type diterpenoids against human cancer cell lines / M. Ukiya, T. Kawaguchi, K. Ishii, E. Ogihara, Y. Tachi, M. Kurita, Y. Ezaki, M. Fukatsu, Y. Kushi, T. Akihisa // *Chem. Biodivers.* – 2013. – V. 10. – № 7. – P. 1260–1268.
145. Helfenstein, A. Antibacterial profiling of abietane-type diterpenoids / A. Helfenstein, M. Vahermo, D.A. Nawrot, F. Demirci, G. Iscan, S. Krogerus, J. Yli-Kauhaluoma,

- V.M. Moreira, P. Tammela // *Bioorg. Med. Chem.* – 2017. – V. 25. – № 1. – P. 132–137.
146. Huang, X.C. Synthesis and antitumor activities of novel dipeptide derivatives derived from dehydroabietic acid / X.C. Huang, M. Wang, H.S. Wang, Z.F. Chen, Y. Zhang, Y.M. Pan // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2014. – V. 24. – № 6. – P. 1511–1518.
147. Huang X.C. Design, synthesis and in vitro evaluation of novel dehydroabietic acid derivatives containing a dipeptide moiety as potential anticancer agents / X.C. Huang, L. Jin, M. Wang, D. Liang, Z.F. Chen, Y. Zhang, Y.M. Pan, H.S. Wang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 89. – P. 370–385.
148. Manner, S. New derivatives of dehydroabietic acid target planktonic and biofilm bacteria in *Staphylococcus aureus* and effectively disrupt bacterial membrane integrity / S. Manner, M. Vahermo, M.E. Skogman, S. Krogerus, P.M. Vuorela, J. Yli-Kauhaluoma, A. Fallarero, V.M. Moreira // *Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – V. 102. – P. 68–79.
149. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2012. – V. 29. – № 8. – P. 890–898.
150. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2013. – V. 30. – № 10. – P. 1346–1356.
151. Hanson, J. R. Diterpenoids of terrestrial origin // *Nat. Prod. Rep.* – 2015. – V. 32. – № 1. – P. 76–87.
152. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2015. – V. 32. – № 12. – P. 1654–1663.
153. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2016. – V. 33. – P. 1227–1238.
154. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2017. – V. 34. – № 10. – P. 1233–1243.
155. Hanson, J.R. Diterpenoids of terrestrial origin / J.R. Hanson, T. Nichols, Y. Mukhrisha, M.C. Bagley // *Nat. Prod. Rep.* – 2019. – V. 36. – № 11. – P. 1499–1512.
156. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2001. – V. 19. – № 2. – P. 125–132.
157. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2002. – V. 20. – № 1. – P. 70–78.

158. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2004. – V. 21. – № 6. – P. 785–793.
159. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2005. – V. 22. – № 5. – P. 594–602.
160. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2006. – V. 23. – № 6. – P. 875–885.
161. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2007. – V. 24. – № 6. – P. 1332–1341.
162. Hanson, J.R. Diterpenoids / J.R. Hanson // *Nat. Prod. Rep.* – 2009. – V. 26. – № 9. – P. 1156–1171.
163. Trapp, S. Defensive resin biosynthesis in conifers / S. Trapp, R. Croteau // *Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol.* – 2001. – V. 52. – № 1. – P. 689–724.
164. Kitadani, M. Natural ar-abietatriene / M. Kitadani, A. Yoshikoshi, Y. Kitahara, J. De Paiva Campello, J.D. McChesney, D.J. Watts, E. Wenkert // *Chem. Pharm. Bull.* – 1970. – V. 18. – № 2. – P. 402–405.
165. Tapia, A.A. Hydroxylation of dehydroabietic acid by *Fusarium* species / A.A. Tapia, M.D. Vallejo, S.C. Gouiric, G.E. Feresin, P.C. Rossomando, D.A. Bustos // *Phytochemistry*. – 1997. – V. 46. – № 1. – P. 131–133.
166. Takahashi, N. Dehydroabietic acid activates peroxisome proliferator-activated receptor- γ and stimulates insulin-dependent glucose uptake into 3T3-L1 adipocytes / N. Takahashi, R. Yao, M.-S. Kang, M. Senda, C. Ando, K. Nishimura, T. Goto, S. Hirai, Y. Ezaki, T. Kawada // *BioFactors*. – 2011. – V. 37. – № 4. – P. 309–314.
167. Zhang, G.J. Diterpenes and sesquiterpenes with anti-Coxsackie virus B3 activity from the stems of *Illicium jiadifengpi* / G.J. Zhang, Y.H. Li, J.D. Jiang, S.S. Yu, X.J. Wang, P.Y. Zhuang, Y. Zhang, J. Qu, S.G. Ma, Y. Li, Y.B. Liu, D.Q. Yu // *Tetrahedron*. – 2014. – V. 70. – № 30. – P. 4494–4499.
168. Wang, Y.D. Diterpenoids and sesquiterpenoids from the roots of *Illicium majus* / Y.D. Wang, G.J. Zhang, J. Qu, Y.H. Li, J.D. Jiang, Y.B. Liu, S.G. Ma, Y. Li, H.N. Lv, S.S. Yu // *J. Nat. Prod.* – 2013. – V. 76. – № 10. – P. 1976–1983.
169. Aburai, N. Pisiferdiol and pisiferic acid isolated from *Chamaecyparis pisifera* activate protein phosphatase 2C in vitro and induce caspase-3/7-dependent apoptosis via

- dephosphorylation of Bad in HL60 cells / N. Aburai, M. Yoshida, M. Ohnishi, K. Kimura // *Phytomedicine*. – 2010. – V. 17. – № 10. – P. 782–788.
170. Pariš, A. Inhibitory effect of carnosolic acid on HIV-1 protease in cell-free assays / A. Pariš, B. Štrukelj, M. Renko, V. Turk, M. Pukl, A. Umek, B.D. Korant // *J. Nat. Prod.* – 1993. – V. 56. – № 8. – P. 1426–1430.
 171. Shin, H.B. Antiviral activity of carnosic acid against respiratory syncytial virus / H.-B. Shin, M.S. Choi, B. Ryu, N.R. Lee, H.I. Kim, H.E. Choi, J. Chang, K.T. Lee, D.S. Jang, K.S. Inn // *Viol. J.* – 2013. – V. 10. – № 1. – P. 1–11.
 172. Kosaka, K. Carnosic acid, a component of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.), promotes synthesis of nerve growth factor in T98G human glioblastoma cells / K. Kosaka, T. Yokoi // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – V. 26. – № 11. – P. 1620–1622.
 173. Moujir, L.M. A new natural spiro heterocyclic compound and the cytotoxic activity of the secondary metabolites from *Juniperus brevifolia* leaves / L.M. Moujir, A.M.L. Seca, L. Araujo, A.M.S. Silva, M.C. Barreto // *Fitoterapia*. – 2011. – V. 82. – № 2. – P. 225–229.
 174. Areche, C. Gastroprotective activity of ferruginol in mice and rats: effects on gastric secretion, endogenous prostaglandins and non-protein sulfhydryls / C. Areche, C. Theoduloz, T. Yáñez, A.R.M. Souza-Brito, V. Barbastefano, D. de Paula, A.L. Ferreira, G. Schmeda-Hirschmann, J.A. Rodríguez // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2008. – V. 60. – № 2. – P. 245–251.
 175. Bispo de Jesus, M. Ferruginol suppresses survival signaling pathways in androgen-independent human prostate cancer cells / M. Bispo de Jesus, W.F. Zambuzzi, R.R. Ruela de Sousa, C. Areche, A.C. Santos de Souza, H. Aoyama, G. Schmeda-Hirschmann, J.A. Rodríguez, A.R. Monteiro de Souza Brito, M.P. Peppelenbosch, J. den Hertog, E. de Paula, C.V. Ferreira // *Biochimie*. – 2008. – V. 90. – № 6. – P. 843–854.
 176. Fronza, M. In vitro cytotoxic activity of abietane diterpenes from *Peltodon longipes* as well as *Salvia miltiorrhiza* and *Salvia sahendica* / M. Fronza, R. Murillo, S. Ślusarczyk, M. Adams, M. Hamburger, B. Heinzmann, S. Laufer, I. Merfort // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – V. 19. – № 16. – P. 4876–4881.
 177. Tayarani-Najaran, Z. Cytotoxic and apoptogenic properties of three isolated diterpenoids from *Salvia chorassanica* through bioassay-guided fractionation / Z.

- Tayarani-Najaran, S.H. Mousavi, F. Tajfard, J. Asili, S. Soltani, M. Hatamipour, S.A. Emami // *Food Chem. Toxicol.* – 2013. – V. 57. – P. 346–351.
178. Wen, C.C. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus / C.C. Wen, Y.H. Kuo, J.T. Jan, P.H. Liang, S.Y. Wang, H.G. Liu, C.K. Lee, S.T. Chang, C.J. Kuo, S.S. Lee, C.C. Hou, P.W. Hsiao, S.C. Chien, L.F. Shyur, N.S. Yang // *J. Med. Chem.* – 2007. – V. 50. – № 17. – P. 4087–4095.
 179. Ryu, Y.B. Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition / Y.B. Ryu, H.J. Jeong, J.H. Kim, Y.M. Kim, J.-Y. Park, D. Kim, T.T.H. Nguyen, S.J. Park, J.S. Chang, K.H. Park, M.C. Rho, W.S. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – T. 18. – № 22. – C. 7940–7947.
 180. Zhao, H. A new abietane mono-norditerpenoid from *Podocarpus nagi* / H. Zhao, H. Li, G. Huang, Y. Chen // *Nat. Prod. Res.* – 2017. – V. 31. – № 7. – P. 844–848.
 181. Feng, Z.L. Anti-inflammatory abietane diterpenoids from the seeds of *Podocarpus nagi* / Z.L. Feng, D. Li, Q.Y. Liu, J.X. Liu, L. Huang, Q.W. Zhang, Y.T. Wang, L.G. Lin // *Phytochem. Lett.* – 2017. – V. 21. – P. 260–263.
 182. Fraga, B.M. Bioactive constituents from transformed root cultures of *Nepeta teydea* / B.M. Fraga, A. Gonzalez-Coloma, S. Alegre-Gomez, M. Lopez-Rodriguez, L.J. Amador, C.E. Diaz // *Phytochemistry.* – 2017. – V. 133. – P. 59–68.
 183. Banerjee, S. Minnelide, a novel drug for pancreatic and liver cancer / S. Banerjee, A. Saluja // *Pancreatology.* – 2015. – V. 15. – № 4. – P. 39–43.
 184. Dellar, J.E. Antimicrobial abietane diterpenoids from *Plectranthus elegans* / J.E. Dellar, M.D. Cole, P.G. Waterman // *Phytochemistry.* – 1996. – V. 41. – № 3. – P. 735–738.
 185. Politi, M. Antimicrobial diterpenes from the seeds of *Cephalotaxus harringtonia* var. *drupacea* / M. Politi, A. Braca, N. De Tommasi, I. Morelli, A. Manunta, L. Battinelli, G. Mazzanti // *Planta Med.* – 2003. – V. 69. – № 5. – P. 468–470.
 186. Iwamoto, M. Potential antitumor promoting diterpenoids from the stem bark of *Thuja standishii* / M. Iwamoto, T. Minami, H. Tokuda, H. Ohtsu, R. Tanaka // *Planta Med.* – 2003. – V. 69. – № 1. – P. 69–72.

187. Ulubelen, A. Norditerpenoids and Diterpenoids from *Salvia multicaulis* with Antituberculous Activity / A. Ulubelen, G. Topcu, C.B. Johansson // *J. Nat. Prod.* – 1997. – V. 60. – № 12. – P. 1275–1280.
188. Harris, G.C., Sanderson T.F. Abietic acid / G.C. Harris, T.F. Sanderson // *Organic Synth.* – 1952. – V. 32. – P. 1–4.
189. Shitara, H. Dehydroabietic acid esters as chiral dopants for nematic liquid crystals / H. Shitara, M. Aruga, E. Odagiri, K. Taniguchi, M. Yasutake, T. Hirose // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2007. – V. 80. – № 3. – P. 589–593.
190. Shitara, H. Synthesis of optically active 2-methylchroman derivatives and application to chiral dopants for nematic liquid crystals / H. Shitara, Y. Aoki, T. Hirose, H. Nohira // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2000. – V. 73. – № 1. – P. 259–265.
191. Marchand-Geneste, N. Theoretical study of the thermal degradation pathways of abietane skeleton diterpenoids: aromatization to retene / N. Marchand-Geneste, A. Carpy // *J. Mol. Struct. THEOCHEM.* – 2003. – V. 635. – № 1–3. – P. 55–82.
192. Prinz, S. Oxidation products of abietic acid and its methyl ester / S. Prinz, U. Müllner, J. Heilmann, K. Winkelmann, O. Sticher, E. Haslinger, A. Hüfner // *J. Nat. Prod.* – 2002. – V. 65. – № 11. – P. 1530–1534. doi: 10.1021/np010656l
193. Tang, Z. Sulfonation preparation method of ecabet by using halohydrocarbon solution of sulfur trioxide / Z. Tang, Y. Zhang, Z. Cai, D. Guo, C. Zhang, W. Fei, H. Tang, J. Yang // Patent CN107628972. – 26 Jan 2018.
194. Banerjee, A.K. Synthesis of Bioactive Diterpenes / A.K. Banerjee, P.S.P. Ng, M.S. Laya // *Stud. Nat. Prod. Chem.* – 2003. – V. 29. – P. 169–221.
195. Krohn, K. Investigation of the Allergenic Principles from Colophony: Autoxidation, Synthesis, and Sensitization / K. Krohn, E. Budianto, U. Flörke, B.M. Hausen // *Liebigs Ann. Chem.* – 1992. – V. 1992. – № 9. – P. 911–919.
196. Macias, F.A. Synthesis of melampolides and cis,cis-germacranolides as natural herbicide models / F.A. Macias, R.F. Velasco, J.A. Alvarez, D. Castellano, J.C.G. Galindo // *Tetrahedron.* – 2004. – V. 60. – № 38. – P. 8477–8488.
197. Izmet'sev, E.S. Benzylic functionalization of dehydroabietane derivatives as a convenient way to sulfur compounds / E.S. Izmet'sev, S.V. Pestova, D.V. Petukhov, S.A. Rubtsova // *Chemical Papers.* – 2022. – V. 76. – P. 5033–5042

198. Suryawanshi, S.N. Studies on Allylic Oxidation Reactions of Methyl Abietate+ / S.N. Suryawanshi, A. Rani, T.S. Dharmi, D.S. Bhakuni // *Synth. Commun.* – 1989. – V. 19. – № 17. – P. 2927–2937.
199. Ohmoto, T. Constituents of pollen. XIV. Constituents of *Cedrus deodara* LOUD. (3) / T. Ohmoto, M. Saito, K. Yamaguchi // *Chem. Pharm. Bull.* – 1987. – V. 35. – № 6. – P. 2443–2447.
200. Gu, W. Synthesis and in vitro cytotoxic evaluation of new 1H-benzo[d]imidazole derivatives of dehydroabietic acid / W. Gu, T.-T. Miao, D.W. Hua, X.Y. Jin, X.B. Tao, C.B. Huang, S.F. Wang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2017. – V. 27. – № 5. – P. 1296–1300.
201. Pertino, M.W. Synthesis and antiproliferative activity of some novel triazole derivatives from dehydroabietic acid / M.W. Pertino, V. Verdugo, C. Theoduloz, G. Schmeda-Hirschmann // *Molecules.* – 2014. – V. 19. – № 2. – P. 2523–2535.
202. Zareef, M. Synthesis, anti-HIV, and antifungal activity of new benzensulfonamides bearing the 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazole moiety / M. Zareef, R. Iqbal, N.A. Al-Masoudi, J.H. Zaidi, M. Arfan, S.A. Shahzad // *Phosphorus, Sulfur. Silicon Relat. Elem.* – 2007. – V. 182. – № 2. – P. 281–298.
203. Zareef, M. Synthesis and antimalarial activity of novel chiral and achiral benzenesulfonamides bearing 1, 3, 4-oxadiazole moieties / M. Zareef, R. Iqbal, N.G. De Dominguez, J. Rodrigues, J.H. Zaidi, M. Arfan, C.T. Supuran // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2007. – V. 22. – № 3. – P. 301–308.
204. Berillo, D.A. Synthesis of hydrazides of heterocyclic amines and their antimicrobial and spasmolytic activity / D.A. Berillo, M.A. Dyusebaeva // *Saudi Pharm. J.* – 2022. doi: 10.1016/j.jsps.2022.04.009
205. Brown, A.K. Identification of substituted amino acid hydrazides as novel anti-tubercular agents, using a scaffold hopping approach / A.K. Brown, A.K.B. Aljohani, F.M.A. Alsalem, J.L. Broadhead, J.H. Gill, Y. Lu, J.D. Sellars // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – № 10. – P. 2387.
206. Райхардт, К. Растворители и эффекты среды в органической химии / К. Райхардт. – Москва: Мир, 1991. – 475 с.
207. Pedatella, S. Antitumor agents 7. Synthesis, antiproliferative activity and molecular modeling of new L-lysine-conjugated pyridophenoxazinones as potent DNA-binding

- ligands and topoisomerase II α inhibitors / S. Pedatella, C. Cerchia, M. Manfra, A. Cioce, A. Bolognese, A. Lavecchia // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 187. – P. 111960.
208. Debnath, S. The therapeutic value of lysine against cancer: a comprehensive review / S. Debnath, A. Mukherjee, S. Karan, T.K. Chatterjee // *IJBPAS.* – 2020. – V. 9. – P. 3218–3247.
209. Kumari, V.G. Antimicrobial effects of lysine conjugated starch functionalized silver nanoparticles / V.G. Kumari, T. Mathavan, R. Srinivasan, J. Rajan // *Adv. Sci. Eng. Med.* – 2019. – V. 11. – № 9. – P. 789–795.
210. Cappella, L. Efficacy and tolerability of nimesulide and lysine-acetylsalicylate in the treatment of paediatric acute upper respiratory tract inflammation / L. Cappella, A. Guerra, L. Laudizi, G.B. Cavazzuti // *Drugs.* – 1993. – V. 46. – № 1. – P. 222–225.
211. Suresha, G.P. Urea/thiourea derivatives of quinazolinone–lysine conjugates: Synthesis and structure–activity relationships of a new series of antimicrobials / G.P. Suresha, R. Suhas, W. Kapfo, D.C. Gowda // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – V. 46. – № 6. – P. 2530–2540.
212. Drag-Zalesinska, M. The new esters derivatives of betulin and betulinic acid in epidermoid squamous carcinoma treatment – in vitro studies / M. Drag-Zalesinska, T. Wysocka, S. Borska, M. Drąg, M. Poręba, A. Choromanska, J. Kulbacka, J. Saczko // *Biomed. Pharmacother.* – 2015. – V. 72. – P. 91–97.
213. Drag-Zalesinska, M. Esters of betulin and betulinic acid with amino acids have improved water solubility and are selectively cytotoxic toward cancer cells / M. Drag-Zalesinska, J. Kulbacka, J. Saczko, T. Wysocka, M. Zabel, P. Surowiak, M. Drag // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – V. 19. – № 16. – P. 4814–4817.
214. Grymel, M. Triphenylphosphonium analogues of betulin and betulinic acid with biological activity: a comprehensive review / M. Grymel, M. Zawojak, J. Adamek // *J. Nat. Prod.* – 2019. – V. 82. – № 6. – P. 1719–1730.
215. Пестова, С.В. Синтез сульфонамидов дегидроабитанового типа с фрагментом лизина / С.В. Пестова, Д.В. Петухов, Е.С. Измestьев, С.А. Рубцова // *Журнал органической химии.* – 2022. – Т. 58. – № 8. – С. 897–905

216. Петухов, Д.В. Синтез хиральных N-сульфонилазиридиновых производных дегидроабиетанового ряда / Д.В. Петухов, С.В. Пестова, Е.С. Измestьев, С.А. Рубцова // *Бутлеровские сообщения*. – 2022. – Т. 71. – № 7. – С. 69–79.
217. McKennon, M.J. A convenient reduction of amino acids and their derivatives / M.J. McKennon, A.I. Meyers, K. Drauz, M. Schwarm // *J. Org. Chem.* – 1993. – V. 58. – № 13. – P. 3568–3571.
218. Yoon, N.M. Selective reductions. XIX. Rapid reaction of carboxylic acids with borane-tetrahydrofuran. Remarkably convenient procedure for the selective conversion of carboxylic acids to the corresponding alcohols in the presence of other functional groups / N.M. Yoon, C.S. Pak, C.H. Brown, S. Krishnamurthy, T.P. Stocky // *J. Org. Chem.* – 1973. – V. 38. – № 16. – P. 2786–2792.
219. Albanese, D. Synthesis of N-sulfonyl aziridines through regioselective opening of epoxides under solid-liquid PTC conditions / D. Albanese, D. Landini, M. Penso, S. Petricci // *Tetrahedron*. – 1999. – V. 55. – № 20. – P. 6387–6394.
220. Gleede, T. Aziridines and azetidines: building blocks for polyamines by anionic and cationic ring-opening polymerization / T. Gleede, L. Reisman, E. Rieger, P.C. Mbarushimana, P.A. Rupa, F.R. Wurm // *Polym. Chem.* – 2019. – V. 10. – № 24. – P. 3257–3283.
221. Aretz, C. Further SAR on the (phenylsulfonyl) piperazine scaffold as inhibitors of the *Aedes aegypti* Kir1 (Ae Kir) channel and larvicides / C.D. Aretz, S.V. Kharade, K. Chronister, R.R. Trigueros, E.J. Martinez Rodriguez, P.M. Piermarini, J.S. Denton, C.R. Hopkins // *ChemMedChem*. – 2021. – V. 16. – № 2. – P. 319–327.
222. Keniche, A. NMR Investigation of the complexation of (S)-2-isopropyl-1-(o-nitrophenyl)sulfonyl)aziridine with β -cyclodextrin / A. Keniche, M.Z. Slimani, J.I. Miranda, J.M. Aizpurua, J.K. Mulengi // *Mediterr. J. Chem.* – 2014. – V. 2. – № 5. – P. 620–631.
223. Xu, H. One-pot and microwave-assisted synthesis of N-sulfonylaziridines / H. Xu, H. Tian, L. Zheng, Q. Liu, L. Wang, S. Zhang // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 22. – P. 2873–2875.
224. Kostin, V. A. Oxazoline derivatives of [17(20)E]-21-norpregnene – inhibitors of CYP17A1 activity and proliferation of prostate carcinoma cells / V.A. Kostin, A.S. Latysheva, V.A. Zolottsev, Ya.V. Tkachev, V.P. Timofeev, A.V. Kuzikov, V.V.

- Shumyantseva, G.E. Morozevich, A.Yu. Misharin // *Russ. Chem. Bull.* – 2018. – V. 67. – № 4. – P. 682–687.
225. Bendif, B. Recent syntheses of steroidal oxazoles, oxazolines and oxazolidines / B. Bendif, M. Ibrahim-Ouali, F. Dumur // *ARKIVOC* – 2021. – V. 2021. – № 1. – C. 471–490.
226. Barakat, A. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel pharmacophores incorporating imidazoline-oxazoline scaffold / A. Barakat, A.M. Al-Majid, M.S. Islam // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2014. – V. 35. – № 2. – P. 562–568.
227. Kutchin, A.V. Studies on oxidative transformations of thiols, sulfides and alcohols in the presence of chlorine dioxide / A.V. Kutchin, S.A. Rubtsova, O.M. Lezina, D.V. Sudarikov, L.L. Frolova, I.V. Loginova, A.V. Popov, O.N. Grebyonkina // *Pure Appl. Chem.* – 2017. – V. 89. – № 10. – P. 1379–1401.
228. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Утверждены и введены в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 04.03.2004 г.
229. Leclercq, R. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing / R. Leclercq, R. Cantón, D.F.J. Brown, C.G. Giske, P. Heisig, A.P. MacGowan, J.W. Mouton, P. Nordmann, A.C. Rodloff, G.M. Rossolini, C.-J. Soussy, M. Steinbakk, T.G. Winstanley, G. Kahlmeter. // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2013. – V. 19. – № 2. – P. 141–160.
230. O'Brien, J. Investigation of the Alamar Blue (resazurin) fluorescent dye for the assessment of mammalian cell cytotoxicity / J. O'Brien, I. Wilson, T. Orton, F. Pognan // *Eur. J. Biochem.* – 2000. – V. 267. – № 17. – P. 5421–5426.
231. Mortelmans, K. The Ames *Salmonella*/microsome mutagenicity assay / K. Mortelmans, E. Zeiger // *Mut. Res.* – 2000. – V. 455. – № 1–2. – P. 29–60.
232. Кирхнер, Ю. Тонкослойная хроматография: в 2-х т. // Ю. Кирхнер; перевод с английского Д.Н. Соколова; под редакцией В.Г. Березкина. – Москва: Мир, 1981. – Т. 1. – 616 с., Т. 2. – 523 с.
233. Smith, W.B. The ^{13}C NMR spectrum of abietic acid and its methyl ester / W.B. Smith // *Org. Magn. Reson.* – 1978. – V. 11. № 8. – P. 427–428.

234. Li, J. A convenient synthesis of amino acid methyl esters / J. Li, Y. Sha // *Molecules*. – 2008. – V. 13. – № 5. – P. 1111–1119.
235. Deng, H. Fabrication of a thermo-sensitive poly (*N*-acetyl-L-glutamic acid-*co*-lysine ester) with excellent biocompatibility / H. Deng, Z. Yin, T. Jiang, H. Liu, X. Fan, M. Wang, X. Ma, Z. Fan, C. Zheng, K. Deng // *Colloid Polym. Sci.* – 2015. – V. 293. – № 8. – P. 2341–2348.
236. Huynh, U. Formation, Alkylation, and hydrolysis of chiral nonracemic *N*-amino cyclic carbamate hydrazones: an approach to the enantioselective α -alkylation of ketones / U. Huynh, S.L. McDonald, D. Lim, M.N. Uddin, S.E. Wengryniuk, S. Dey, D.M. Coltart // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – № 21. – P. 12951–12964.
237. Jones, J.W. Pseudocryptand hosts for paraquats and diquats / J.W. Jones, T.L. Price, Jr., F. Huang, L. Zakharov, A.L. Rheingold, C. Slebodnick, H.W. Gibson // *J. Org. Chem.* – 2018. – V. 83. – № 2. – P. 823–834.
238. Kushnir, S.R. Synthesis of dehydroabiatic chloride / S.R. Kushnir, N.V. Borisova, A.B. Radbil', E.N. Shmidt, I.N. Iosilevich, B.A. Radbil' // *Russ. J. Appl. Chem.* – 2003. – V. 76. – № 11. – P. 1795–1797.
239. Ames, B.N. Methods for detecting carcinogens and mutagens with the *salmonella*/mammalian-microsome mutagenicity test / B.N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki // *Mut. Res.* – 1975. – V. 31. – № 6. – P. 347–363.