

СИНТЕЗ СУЛЬФОАМИДОВ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВОГО ТИПА С ФРАГМЕНТАМИ ЭФИРОВ И ГИДРАЗИДОВ L-АМИНОКИСЛОТ

© 2023 г. Е. С. Измestьев^{a,*}, Д. В. Петухов^b, С. В. Пестова^a, С. А. Рубцова^a

^a Институт химии Коми НЦ УрО РАН (Коми НЦ УрО РАН),
Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

^b ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Россия, 610000 Киров, ул. Московская, 36
*e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Поступила в редакцию 18.03.2022 г.

После доработки 22.03.2022 г.

Принята к публикации 24.03.2022 г.

Взаимодействием этилового эфира 12-хлорсульфогидроабиетинового типа с метиловыми эфирами глицина, метионина, лейцина, глутаминовой кислоты, тирозина, пролина, гистидина впервые получены соответствующие сульфонамиды, сложноэфирную COOMe группу которых селективно перевели в гидразидную COONHNH₂, не затрагивая этильную группу, связанную с фрагментом дегидроабиетинового типа. В случае с глутаминовой кислотой впервые получены соответствующие дигидразиды. Реакция этилового эфира 12-хлорсульфогидроабиетинового типа с диметиловым эфиром цистина привела к образованию биссульфонамида в качестве единственного продукта, а проведение подобной реакции в среде, содержащей ацетон, сопровождалось разрывом дисульфидной связи фрагмента цистина и образованием тиокетала. Проведены реакции полученных биссульфонамида и тиокетала с диоксидом хлора, в результате которых в обоих случаях селективно получен сульфохлорид.

Ключевые слова: сульфонамиды, аминокислоты, гидразиды, сложные эфиры, сульфохлориды

DOI: 10.31857/S0514749223010093, **EDN:** PGADBV

ВВЕДЕНИЕ

Дегидроабиетиновая кислота – дитерпеновая смоляная кислота природного происхождения, которая, наряду с ее производными, проявляет широкий спектр биологической активности [1–4]. Особое место уделяют 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 [5–7]. Некоторые сульфонамидные производные дегидроабиетанового типа, содержащие фрагменты природных аминокислот, способны взаимодействовать с рецепторами мембран раковых клеток, подавляя их миграцию и пролиферацию [8]. 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 малоизученными. 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 [9] и противомаларийной [10] активностью.

Целью настоящей работы является получение новых сульфонамидных производных дегидроабиетинового типа, содержащих фрагменты эфиров и

гидразидов аминокислот в ароматическом кольце в положении C¹².

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ранее нами был описан способ получения сульфонамидов по реакции дегидроабиетан-18-сульфохлорида с различными алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами. При этом сульфонамиды вследствие низкой устойчивости сульфохлорида были получены с умеренными выходами [11]. Нами показан [12] синтез более устойчивого этилового эфира 12-хлорсульфодегидроабиетиновой кислоты **1**, в котором сульфохлоридная группа соединена с бензольным кольцом по атому C¹². Данный сульфохлорид **1** впервые использован для получения сульфонамидных производных, содержащих фрагмент лизина.

В настоящей работе изучено взаимодействие описанного нами ранее сульфохлорида **1** с метиловыми эфирами глицина (**2**), метионина (**3**), лейцина (**4**), глутаминовой кислоты (**5**), тирозина (**6**), пролина (**7**) и гистидина (**8**), которые предварительно синтезированы из L-аминокислот по их реакции с метанолом в присутствии SOCl₂. Так как реакция протекает в кислой среде, то эфиры образуются в виде гидрохлоридов.

Проведение реакции между сульфохлоридом **1** и аминокэфирами **2–8** осложняется их различной растворимостью. Так, сульфохлорид, содержащий объемный алкильный фрагмент, растворим преимущественно в неполярных или слабополярных растворителях, тогда как аминокэфиры **2–8** в них практически нерастворимы. Аминокэфиры, содержащие фрагменты таких аминокислот, как глутаминовая кислота, гистидин, глицин, тирозин, растворимы только в воде, тогда как аминокислоты с неполярными радикалами, например лейцин, метионин, пролин, умеренно растворимы в ацетоне.

Наши эксперименты показали, что проведение реакции сульфохлорида **1** с аминокэфирами **2–8** в хлороформе в присутствии Et₃N после кипячения (16 ч) гетерогенной смеси не привело к образованию целевых сульфонамидов **9–16**. Замена хлороформа на ацетон в аналогичных условиях позволила синтезировать с количественными выходами только сульфонамиды **13** и **14**, в то время как выход остальных сульфонамидов не превы-

шал 20%. Оптимальным растворителем для синтеза сульфонамидов **9–12** является смесь CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1), позволяющая проводить реакцию в гомогенной среде. Реакционные смеси в обозначенных условиях кипятили в течение 4–12 ч. Сульфонамиды **9–12** при этом были выделены с выходами 64–95% (схема 1).

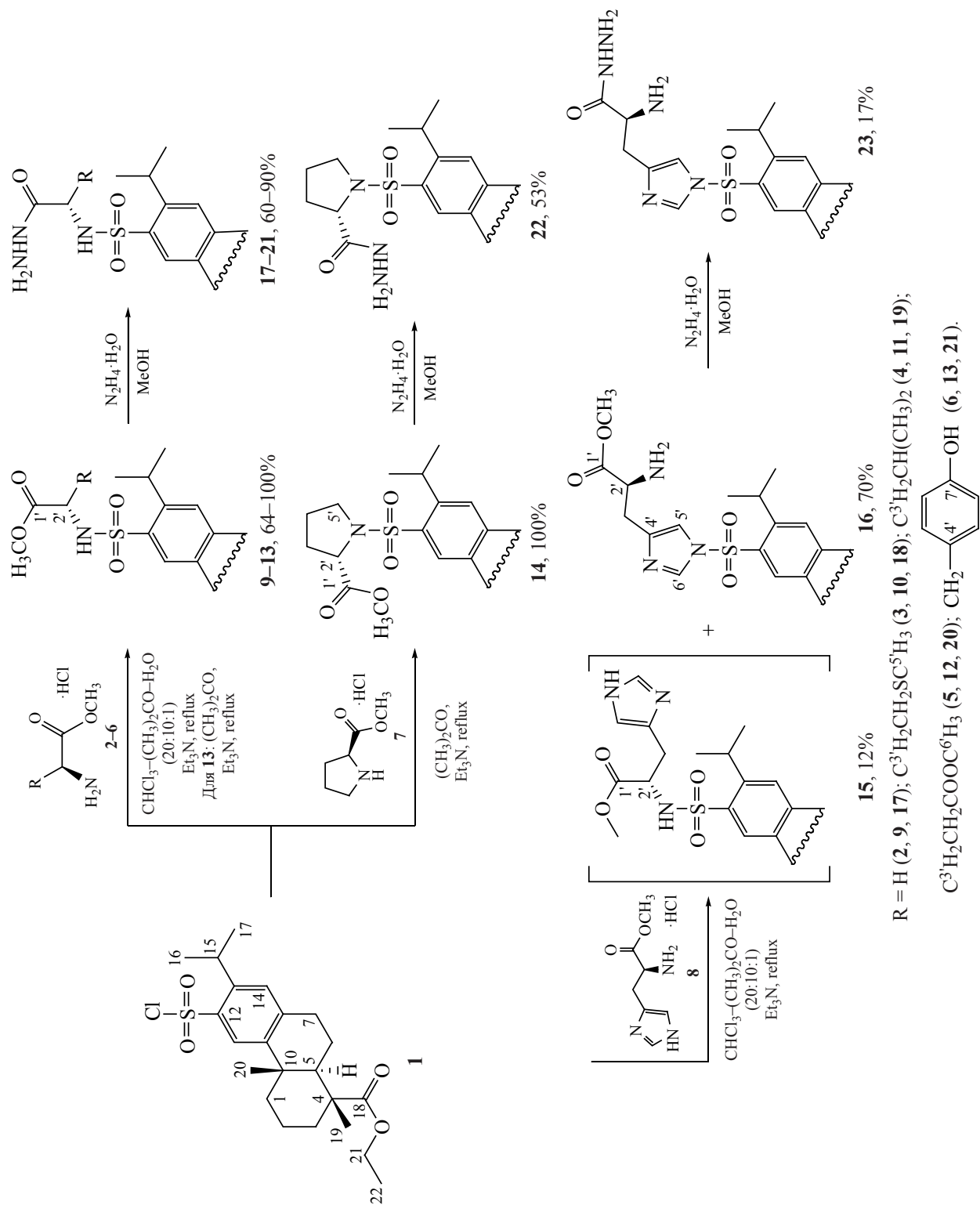
Высокорреакционные сульфохлориды легко гидролизуются, однако даже длительное кипячение сульфохлорида **1** с метиловыми эфирами аминокислот в присутствии воды в большинстве случаев не приводило к образованию соответствующей сульфокислоты в качестве побочного продукта. Исключением являлся аминокэфир **2**, который медленно взаимодействовал с сульфохлоридом в смеси растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1) и требовал более длительного кипячения (12 ч). Выход сульфонамида в данных условиях составил 64%, сульфокислоты – 25% (конверсия сульфохлорида 95%). Низкую скорость образования сульфонамида **9** можно объяснить малой растворимостью эфира **2**, которая повышалась при добавлении двукратного объема воды, однако это вызывало осаждение сульфохлорида и значительное снижение выхода сульфонамида до 39%. В этих условиях выход сульфокислоты уменьшался до 13% (конверсия сульфохлорида 53%).

Образование сульфонамидов **10–12** в системе растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1) протекало с высокими выходами (85–95%) в течение 4–5 ч с полной конверсией сульфохлорида. Сульфонамиды **13** и **14** в данной системе не получали.

Реакцию сульфохлорида **1** с метиловым эфиром гистидина (**8**) также проводили в смеси растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (20:10:1), однако в данных условиях сульфонамид **15** образовывался с низким выходом (12%). Реакция протекала преимущественно по NH-протону имидазольного фрагмента с образованием сульфонамида **16** (70%).

Структура сульфонамидов **9–16** подтверждена методами ЯМР спектроскопии. Так, в спектрах ЯМР ¹H структур **3–13** и **15** присутствует характерный дублет протона NH-группы в области 4.98–5.29 м.д. (*J* 8.0–9.5 Гц). В случае сульфонамида **9**, в котором группа NH находится по соседству

Схема 1



с протонами метиленовой группы, сигнал NH-протона наблюдается в виде триплета при 5.03 м.д. (J 4.8 Гц). В спектрах структур **14** и **16**, в которых сульфонильная группа связана с третичным атомом азота, отсутствуют какие-либо сигналы протонов аминогрупп в обозначенных выше областях. В спектрах ЯМР ^{13}C сульфоамидов **9–16** присутствуют сигналы атомов углерода, принадлежащие аминокислотному и дегидроабиетановому фрагментам. Кроме этого, в спектре каждого сульфоамида наблюдается сигнал атома CH_3 сложноэфирной группы в области 51.70–52.67 м.д.; в случае сульфоамида **12** в спектре ЯМР ^{13}C присутствует 2 сигнала метильных групп в том же интервале химических сдвигов (51.70, 52.64 м.д.).

Структура сульфоамидов **14** и **16** также доказана с применением метода двумерной спектроскопии ЯМР NOESY. В спектре NOESY сульфоамида **14**, содержащего фрагмент пролина, присутствуют кросс-пики между протонами $\text{H}^{2'}\text{--H}^{15}$, $\text{H}^{5'}\text{--H}^{15}$, $\text{H}^{2'}\text{--H}^{11}$, $\text{H}^{5'}\text{--H}^{11}$, 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 (схема 1). Аналогичные кросс-пики α -протонов наблюдаются в NOESY-спектре сульфоамида **16** для имидазольного фрагмента, однако ввиду близкого расположения сигналов протонов 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 (схема 1). В спектрах NOESY сульфоамидов **9–13** наблюдается единственный кросс-пик, образованный протонами аминокислотного ($\text{C}^{2'}\text{H}$) и дегидроабиетанового (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.

На основе полученных сульфоамидов **9–14**, **16** по их реакции с $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ осуществлен синтез гидразидов **17–23** с выходами 17–93%. В случае сульфоамида **12**, содержащего фрагмент глута-

миновой кислоты, синтезирован дигидразид **20**. Минимальный выход гидразида **23** (17%) с фрагментом гистидина при полной конверсии исходного эфира **16** связан с его низкой устойчивостью и разрушением при хроматографировании на SiO_2 . Гидразиды **17**, **22** также частично разлагаются на SiO_2 , их выходы составили 68 и 53%. Более устойчивыми оказались гидразиды **18** и **19**, содержащие фрагменты неполярных аминокислот, их выход с учетом частичного разложения составил 89 и 93% соответственно.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C гидразидов **17–21**, полученных в CDCl_3 , исчезают сигналы протонов и атомов углерода группы OCH_3 , присутствовавших у исходных эфиров. Кроме того, исчезают сигналы SO_2NH -протонов в спектрах ЯМР ^1H , по-видимому, из-за образования межмолекулярных ассоциатов невыясненной структуры, в которых данные протоны связаны водородной связью. Сигналы протонов гидразидной группы NHNH_2 также в большинстве случаев в хлороформе обнаружены не были. Подобное явление, известное из литературы [13], часто не наблюдается при регистрации спектров в $\text{DMSO-}d_6$. Действительно, в спектре гидразида **21** в $\text{DMSO-}d_6$ удалось дополнительно зафиксировать 3 сигнала в виде синглетов при 9.05, 8.33 и 4.08 м.д., принадлежащие протонам NHNH_2 , NHSO_2 и NHNH_2 , соответственно. Спектры других гидразидов в $\text{DMSO-}d_6$ не регистрировали. Образование ассоциатов подтверждается и данными ИК спектроскопии: в ИК спектрах гидразидов присутствуют уширенные полосы поглощения при 3211–3296 cm^{-1} , характерные для аминогрупп, участвующих в образовании водородных связей.

В данной работе также проведен синтез сульфоамидов на основе диметилового эфира цистина (**24**), который практически нерастворим в органических растворителях и воде. Кипячение эквивалентных количеств эфира **24** с сульфохлоридом **1** в хлороформе (гетерогенная смесь) в присутствии Et_3N привело к образованию симметричного бис-сульфоамида **25**, при этом продукт монозамещения обнаружен не был. Это можно объяснить тем, что взаимодействие неполярного сульфохлорида с одной аминогруппой приводит к существенному увеличению растворимости образующегося сульфоамида, который становится более доступным в

растворе для дальнейшего взаимодействия со второй молекулой сульфохлорида, чем эфир **24**. Выход биссульфонамида **25** при двукратном повышении количества сульфохлорида **1** в реакционной смеси также увеличивался в 2 раза и достигал 89%. При замене растворителя на $\text{CHCl}_3-(\text{CH}_3)_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$ (4:4:1) в присутствии Et_3N происходил разрыв дисульфидной связи цистинового фрагмента и образовывался тиокеталь **26** с выходом 57%. В этих условиях дисульфид **25** обнаружен не был (схема 2).

Молекулы соединений **25** и **26** симметричны, поэтому в их спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C присутствует один набор сигналов как терпенового, так и аминокислотного фрагментов. В спектре ЯМР ^1H дисульфида **25** 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 **26** также наблюдается сигнал метильной группы при 3.79 м.д. и неразрешенный мультиплет (псевдосинглет) NH-протона при 4.92 м.д. Кроме того, наблюдаются 2 сигнала метильных групп изопропилиденового фрагмента в сильном поле при 1.53 и 1.71 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C тиокетала **26**, в отличие от дисульфида **25**, дополнительно присутствуют 2 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 **25** получен сульфохлорид **27** (выход 80%). В спектре ЯМР ^{13}C полученного сульфохлорида по сравнению с исходным дисульфидом **25** 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 **27** присутствуют 2 полосы поглощения сульфохлоридной группы при 1169 и 1381 cm^{-1} . Окисление тиокетала **26** диоксидом хлора в аналогичных условиях приводит к тем же результатам, при этом выход сульфохлорида снижается незначительно (73%).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

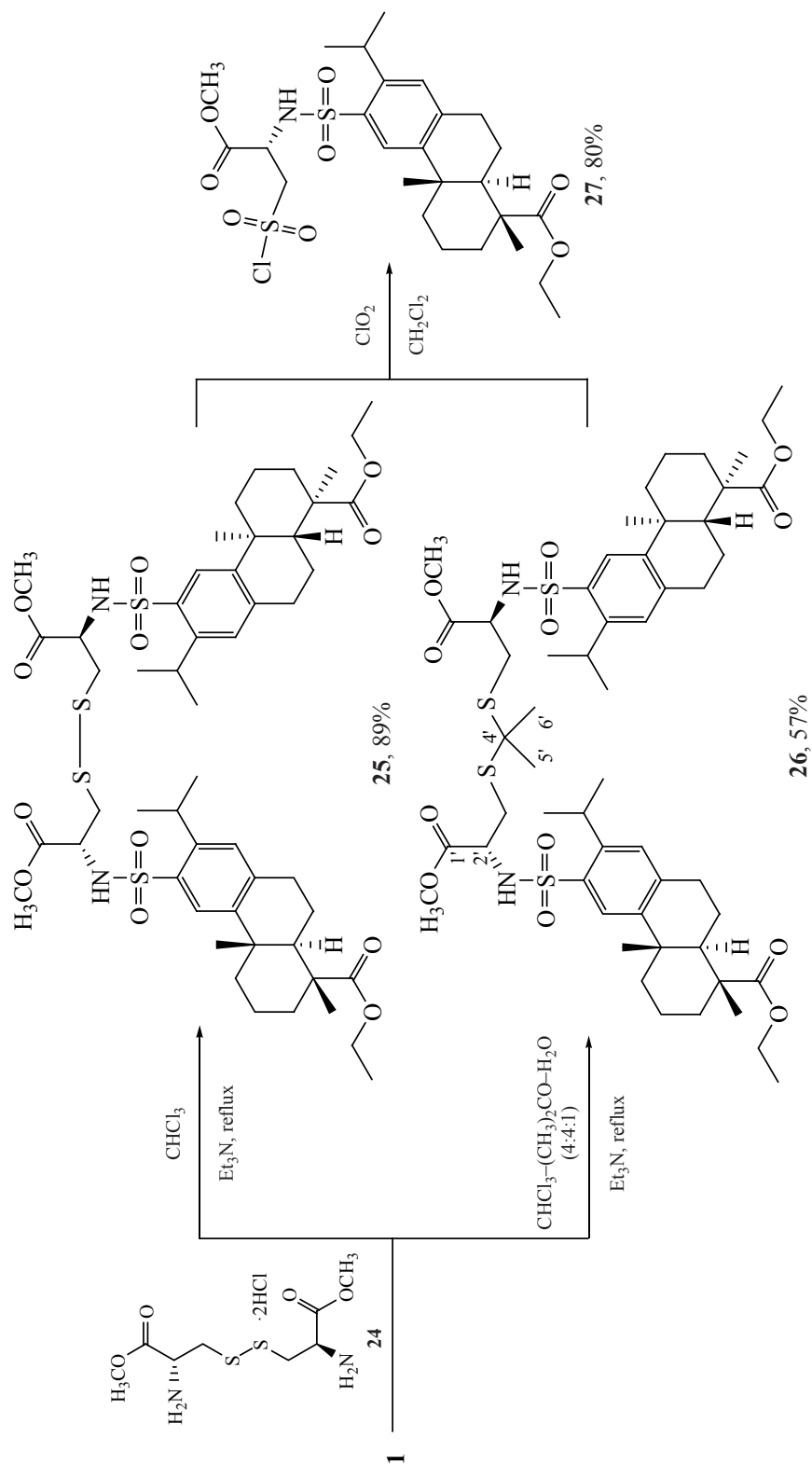
ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония)

в тонком слое или в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallenkamp MPD350BM3.5 фирмы Sanyo (Великобритания). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (Германия) (300.17 МГц для ^1H и 75.48 МГц для ^{13}C) в растворе CDCl_3 или CD_3OD , внутренний стандарт – сигналы хлороформа или метанола. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли 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). Масс-спектры регистрировали на приборе TermoFinnigan LCQ Fleet (США), оснащенным МС детектором, диапазон сканируемых масс m/z 50–2000 (ESI, 40 эВ). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре Optical activity PolAAR 3001 (Великобритания). ТСХ осуществляли на пластинах Sorbfil, используя в качестве растворителя CHCl_3 или $\text{CHCl}_3-\text{MeOH}$ в различных градиентных соотношениях; в качестве проявителя – раствор фосфорномолибденовой кислоты. Элементный анализ проводили с использованием автоматического анализатора марки EA 1110 CHNS-O (Италия). Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм), используя те же системы растворителей, что и для ТСХ.

Исходный сульфохлорид – этил(12-хлорсульфоабита-8,11,13-триен-18-оат) (**1**) получен по методике, описанной ранее [12]. Спектральные характеристики и физико-химические свойства приведены в той же работе.

Гидрохлориды метиловых эфиров аминокислот 2–8 (общая методика). В 10 мл MeOH растворяли 5 ммоль L-аминокислоты, охлаждали суспензию на ледяной бане до 5–10°C, 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 **2–7** использовали без дополнительной очистки. Гистидин практически нерастворим в метаноле и плохо образует с ним эфир **8**, поэтому полученную суспензию после добавления SOCl_2 кипятили в течение 12 ч, после чего фильтровали. Фильтрат выпаривали при

Схема 2



пониженном давлении, остаток использовали без дополнительной очистки. Выход эфира **8** составил 23%. Спектральные характеристики различных эфиров приведены в литературе [14].

Сульфонамиды 9–12, 15, 16 (общая методика). В 4 мл хлороформа растворяли 0.427 г (1 ммоль) сульфохлорида **1**, затем прибавляли 1.2 ммоль метилового эфира соответствующей аминокислоты **2–5, 8** в виде солянокислой соли. Прибавляли 2 мл ацетона, 0.2 мл воды и 3 капли Et₃N. Смесь кипятили в течение 4–12 ч до завершения реакции по данным ТСХ. Удаляли растворитель при пониженном давлении, остаток разделяли колоночной хроматографией, используя элюенты, указанные в характеристике соответствующих соединений.

Синтез сульфонамидов **13** и **14** проводили аналогичным образом, используя в качестве растворителя хлороформ (7 мл на 1 ммоль сульфохлорида **1**) без добавления воды или ацетона.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]глицинат (9). Элюент – CHCl₃. Выход 0.307 г (64%). Белый порошок, т.пл. 175–177°C, [α]_D²⁶ +72.1 (с 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, OMe), 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, C¹⁹), 24.94 (C¹⁷), 29.05 (C¹⁵), 29.93 (C⁷), 36.52 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 43.97 (C^{2'}), 44.54 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.58 (OMe), 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, %: C 62.58; H 7.72; N 2.97; S 6.61. C₂₅H₃₇NO₆S. Вычислено, %: C 62.61; H 7.78; N 2.92; S 6.68.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-метионинат (10). Элюент – CHCl₃. Выход 0.487 г (88%). Желтое масло, [α]_D²⁶ +60.4 (с 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, H², H³, H^{6b}), 1.87–2.02 м (2H, H^{3'}), 2.03 с (3H, Me^{5'}), 2.16 д (1H, H⁵, *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, H⁷), 3.60 с (3H, OMe), 3.66 септет (1H, H¹⁵, *J* 6.6 Гц), 3.98–4.07 м (1H, H^{2'}), 4.08–4.21 м (2H, H²¹), 5.29 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 15.27 (C^{5'}), 16.41 (C²⁰), 18.33 (C²), 21.17 (C⁶), 23.68 (C¹⁹), 24.55 (C¹⁶), 24.85 (C¹⁷), 29.24 (C¹⁵), 29.54 (C^{4'}), 29.87 (C⁷), 32.64 (C^{3'}), 36.60 (C³), 37.08 (C¹⁰), 37.74 (C¹), 44.65 (C⁵), 47.25 (C⁴), 52.67 (OMe), 54.64 (C^{2'}), 60.53 (C²¹), 125.77 (C¹¹), 128.51 (C¹⁴), 133.75 (C¹²), 141.12 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.41 (C¹³), 171.99 (C^{1'}), 178.24 (C¹⁸). Найдено, %: C 60.69; H 7.79; N 2.57; S 11.52. C₂₈H₄₃NO₆S₂. Вычислено, %: C 60.73; H 7.83; N 2.53; S 11.58.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-лейцинат (11). Элюент – CHCl₃. Выход 0.508 г (95%). Желтое масло, [α]_D²⁷ +28.4 (с 0.98, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3281 (NH), 2935, 1746 и 1722 (C=O), 1452, 1336 и 1177 (SO₂), 1246, 901. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), 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, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.90 м (6H, H², H³, H^{4'}, H^{6b}), 2.15 д.д (1H, H⁵, *J* 12.5, 1.5 Гц), 2.38 д (1H, H^{1b}, *J* 12.5 Гц), 2.86–2.95 м (2H, H⁷), 3.51 с (3H, OMe), 3.66 д.т (1H, H¹⁵), 3.91 т.д (1H, H^{2'}, *J* 9.6, 7.3 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 4.98 д (1H, NH, *J* 9.5 Гц), 7.10 с (1H, H¹⁴), 7.79 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.33 (C²), 21.19 (C⁶), 21.58 (C^{6'}), 22.56 (C^{5'}), 23.66 (C¹⁹), 24.28 (C^{4'}), 24.48 (C¹⁶), 24.85 (C¹⁷), 29.27 (C¹⁵), 29.87 (C⁷), 36.63 (C³), 37.08 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 42.50 (C^{3'}), 44.74 (C⁵), 47.28 (C⁴), 52.32 (OMe), 54.34 (C^{2'}), 60.53 (C²¹), 125.77 (C¹¹), 128.39 (C¹⁴), 134.03 (C¹²), 140.93 (C⁸), 145.13 (C⁹), 147.30 (C¹³), 170.95 (C^{1'}), 178.26 (C¹⁸). Найдено, %: C 64.98; H 8.44; N 2.70; S 6.03. C₂₉H₄₅NO₆S. Вычислено, %: C 65.02; H 8.47; N 2.61; S 5.98.

Диметил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-глутамат (12). Элюент – CHCl₃–MeOH, 10:1. Выход 0.480 г (85%). Желтое масло, [α]_D²⁵ +42.0 (с 0.84, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3283 (NH), 2949, 1780 (C=O), 1441, 1337 и

1175 (SO₂), 1248. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.14–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.36–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.59–1.88 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.88–2.00 м (1H, H^{3a}), 2.01–2.13 м (1H, H^{3b}), 2.14 д (1H, H⁵, *J* 12.4 Гц), 2.29–2.57 м (3H, H^{1b}, H⁴), 2.84–2.96 м (2H, H⁷), 3.56 с (3H, Me⁶), 3.66 с (3H, C¹OOCH₃), 3.61–3.72 м (1H, H¹⁵), 3.95 д.д (1H, H², *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 (C¹⁹), 24.61 (C¹⁶), 24.79 (C¹⁷), 28.33 (C³), 29.24 (C¹⁵), 29.37 (C⁴), 29.84 (C⁷), 36.60 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.71 (C¹), 44.65 (C⁵), 47.23 (C⁴), 51.70 (C¹OOCH₃), 52.64 (C⁶), 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 (C⁵), 172.90 (C¹), 178.26 (C¹⁸). Найдено, %: C 61.48; H 7.73; N 2.44; S 5.73. C₂₉H₄₃NO₈S. Вычислено, %: C 61.57; H 7.66; N 2.48; S 5.67.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-тирозинат (13). Элюент – CHCl₃–MeOH, 20:1. Выход 0.556 г (100%). Желтое масло, [α]_D²⁶ +35.3 (с 0.36, CHCl₃). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3431 (OH), 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, H³, *J* 5.9 Гц), 3.53 с (3H, OMe), 3.56–3.79 м (1H, H¹⁵), 4.05–4.24 м (3H, H², H²¹), 5.11 д (1H, NH, *J* 8.1 Гц), 6.71 д (2H, H⁶, H⁸, *J* 8.8 Гц), 6.94 д (2H, H⁵, H⁹, *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 (C¹⁹), 24.53 (C¹⁶), 24.83 (C¹⁷), 29.14 (C¹⁵), 29.80 (C⁷), 33.61 (C³), 37.05 (C¹⁰), 37.68 (C¹), 38.69 (C³), 44.61 (C⁵), 47.31 (C⁴), 52.36 (OMe), 56.71 (C²), 60.68 (C²¹), 115.48 (C⁶, C⁸), 125.46 (C¹¹), 126.57 (C⁴), 128.49 (C¹⁴), 130.53 (C⁵, C⁹), 134.00 (C¹²), 141.03 (C⁸), 145.03 (C⁹), 147.38 (C¹³), 155.21 (C⁷), 171.50 (C¹), 178.56 (C¹⁸). Найдено, %: C 65.69; H 7.34; N 2.47; S 5.43. C₃₂H₄₃NO₇S. Вычислено, %: C 65.62; H 7.40; N 2.39; S 5.47.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-пролилат (14). Элюент – CHCl₃. Выход 0.519 г (100%). Желтоватое масло,

[α]_D²⁶ +11.9 (с 0.79, CHCl₃). ИК спектр, ν, см^{–1}: 2949, 1734 (C=O), 1721 (C=O), 1452, 1323 и 1175 (SO₂), 1246, 757. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.17–1.31 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.38–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.88 м (5H, H², H³, H^{6b}), 1.89–2.13 м (3H, H^{3a}, H⁴), 2.14–2.31 м (2H, H^{3b}, H⁵), 2.37 д (1H, H^{1b}, *J* 11.7 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H⁷), 3.38–3.50 м (2H, H⁵), 3.61 с (3H, OMe), 3.80 септет (1H, H¹⁵, *J* 6.7 Гц), 4.04–4.23 м (2H, H²¹), 4.46 д.д (1H, H², *J* 8.4, 3.3 Гц), 7.11 с (1H, H¹⁴), 7.85 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.41 (C²⁰), 18.40 (C²), 21.23 (C⁶), 23.93 (C¹⁹), 24.36 (C¹⁶), 24.85 (C⁴), 24.88 (C¹⁷), 28.57 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 31.16 (C³), 36.55 (C³), 37.09 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 44.67 (C⁵), 47.26 (C⁴), 48.39 (C⁵), 52.13 (OMe), 59.64 (C²), 60.50 (C²¹), 125.91 (C¹¹), 128.43 (C¹⁴), 133.97 (C¹²), 140.75 (C⁸), 145.63 (C⁹), 147.23 (C¹³), 172.57 (C¹), 178.24 (C¹⁸). Найдено, %: C 64.63; H 8.04; N 2.76; S 6.10. C₂₈H₄₁NO₆S. Вычислено, %: C 64.71; H 7.95; N 2.70; S 6.17.

Метил-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-гистидинат (15). Элюент – CHCl₃–MeOH, 40:1. Выделено в виде смеси с соединением **16** (соотношение **16**:**15** = 5.8:1). В чистом виде выделить не удалось, сигналы атомов в спектрах ЯМР вычленены из сигналов компонентов смеси. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.06 д (3H, Me¹⁶, *J* 6.6 Гц), 1.10 д (3H, Me¹⁷, *J* 4.4 Гц), 1.17–1.33 м (9H, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.41–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.60–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 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, H³, H⁷), 3.51 с (3H, OMe), 3.56–3.69 м (2H, H², H¹⁵), 4.04–4.26 м (2H, H²¹), 5.80 д (1H, NH, *J* 8.1 Гц), 6.92 с (1H, H⁵), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.78 с (1H, H¹¹), 7.85 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.44 (C²⁰), 18.31 (C²), 21.00 (C⁶), 23.81 (C¹⁹), 23.84 (C¹⁶), 25.13 (C¹⁷), 28.57 (C¹⁵), 29.67 (C⁷), 30.05 (C³), 36.46 (C³), 37.27 (C¹⁰), 37.75 (C¹), 44.29 (C⁵), 47.19 (C⁴), 52.45 (OMe), 55.00 (C²), 60.59 (C²¹), 115.25 (C⁵), 125.71 (C¹¹), 129.27 (C¹⁴), 132.48 (C¹²), 139.44 (C⁶), 140.87 (C⁸), 143.98 (C⁹), 145.81 (C⁴), 148.68 (C¹³), 171.03 (C¹), 178.01 (C¹⁸).

Метил-*N*⁺-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*L*-гистидинат (16). Элюент – CHCl₃–MeOH, 40:1. Выход 0.391 г (70%). Желтый порошок, т.пл. 102–104°C, [α]_D²⁶ +28.6 (с

0.83, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3381 и 3136 (NH), 2933, 1737 и 1721 (C=O), 1477, 1361 и 1180 (SO_2), 1247, 1076. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.06 д (3H, Me^{16} , J 7.3 Гц), 1.11 д (3H, Me^{17} , J 6.6 Гц), 1.18–1.31 м (9H, Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.57 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.90 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.31 д (1H, H^{1b} , J 12.5 Гц), 2.77–3.04 м (4H, $\text{H}^{3'}$, H^7), 3.56–3.70 м (1H, H^{15}), 3.68 с (3H, OMe), 3.80 д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 7.3, 5.1 Гц), 4.03–4.23 м (2H, H^{21}), 7.00 с (1H, H^5), 7.11 с (1H, H^{14}), 7.80 с (1H, H^{11}), 7.92 с (1H, $\text{H}^{6'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.28 (C^2), 20.98 (C^6), 23.78 (C^{19}), 23.82 (C^{16}), 25.07 (C^{17}), 28.54 (C^{15}), 30.00 (C^7), 33.11 ($\text{C}^{3'}$), 36.44 (C^3), 37.23 (C^{10}), 37.72 (C^1), 44.27 (C^5), 47.16 (C^4), 51.98 (OMe), 53.93 ($\text{C}^{2'}$), 60.58 (C^{21}), 114.87 ($\text{C}^{5'}$), 125.56 (C^{11}), 129.20 (C^{14}), 130.53 ($\text{C}^{6'}$), 132.45 (C^{12}), 140.53 (C^8), 143.82 (C^9), 145.75 (C^4), 148.62 (C^{13}), 175.08 ($\text{C}^{1'}$), 177.99 (C^{18}). Найдено, %: C 62.17; H 7.33; N 7.59; S 5.70. $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: C 62.23; H 7.38; N 7.51; S 5.73.

Гидразиды 17–23 (общая методика). Растворяли 1 ммоль эфира **9–14**, **16** в 10 мл MeOH. Затем прибавляли 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 SiO_2 .

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]глицингидразид (17). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 10:1. Выход 0.326 г (68%). Белый порошок, т.пл. 86–88°C, $[\alpha]_D^{24} +51.2$ (c 0.40, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3279 (NH, NH_2), 2932, 1720 (C=O), 1686 (C=O), 1454, 1323 и 1150 (SO_2), 1246. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13–1.35 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.38–1.53 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.60–1.91 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.7 Гц), 2.32 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.85–2.99 м (2H, H^7), 3.55–3.77 м (3H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 4.03–4.22 м (2H, H^{21}), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.74 с (1H, H^{11}), 8.20 уш.с (1H, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.20 (C^{22}), 16.41 (C^{20}), 18.31 (C^2), 21.13 (C^6), 24.13 (C^{19}), 24.17 (C^{16}), 24.97 (C^{17}), 28.94 (C^{15}), 29.90 (C^7), 36.45 (C^3), 37.09 (C^{10}), 37.77 (C^1), 44.46 (C^5), 44.74 ($\text{C}^{2'}$), 47.23 (C^4), 60.55 (C^{21}), 125.61 (C^{11}), 128.76 (C^{14}), 133.02 (C^{12}), 141.41 (C^8), 144.83 (C^9), 147.61 (C^{13}), 168.85 ($\text{C}^{1'}$), 178.20

(C^{18}). Найдено, %: C 60.16; H 7.80; N 8.69; S 6.71. $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 60.10; H 7.78; N 8.76; S 6.68.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-метионингидразид (18). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 25:2. Выход 0.492 г (89%). Белый порошок, т.пл. 80–82°C, $[\alpha]_D^{24} +30.6$ (c 0.90, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3278 (NH, NH_2), 2934, 1720 (C=O), 1674 (C=O), 1443, 1319 и 1177 (SO_2), 1246, 1149. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.16–1.33 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.39–1.55 м (2H, H^{1a} , H^{6a}), 1.62–1.86 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 1.87–2.00 м (2H, $\text{H}^{3'}$), 1.97 с (3H, $\text{Me}^{5'}$), 2.18 д (1H, H^5 , 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, H^7), 3.64 септет (1H, H^{15} , J 6.7 Гц), 3.81–3.96 м (1H, $\text{H}^{2'}$), 4.04–4.24 м (2H, H^{21}), 7.12 с (1H, H^{14}), 7.61 с (1H, NHNH_2), 7.79 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.21 (C^{22}), 15.03 ($\text{C}^{5'}$), 16.42 (C^{20}), 18.34 (C^2), 21.16 (C^6), 24.03 (C^{19}), 24.32 (C^{16}), 24.99 (C^{17}), 29.20 (C^{15}), 29.80 (C^4), 29.93 (C^7), 31.82 ($\text{C}^{3'}$), 36.49 (C^3), 37.15 (C^{10}), 37.77 (C^1), 44.57 (C^5), 47.25 (C^4), 54.26 ($\text{C}^{2'}$), 60.56 (C^{21}), 125.69 (C^{11}), 128.62 (C^{14}), 133.90 (C^{12}), 141.40 (C^8), 144.90 (C^9), 147.57 (C^{13}), 171.23 ($\text{C}^{1'}$), 178.20 (C^{18}). Найдено, %: C 58.48; H 7.90; N 7.65; S 11.51. $\text{C}_{27}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2$. Вычислено, %: C 58.56; H 7.83; N 7.59; S 11.58.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-лейцингидразид (19). Элюент – CHCl_3 –MeOH, 17:1. Выход 0.497 г (93%). Желтоватый порошок, т.пл. 96–98°C, $[\alpha]_D^{26} +59.7$ (c 0.59, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3275 (NH, NH_2), 2953, 1722 и 1676 (C=O), 1462, 1390, 1365 и 1175 (SO_2), 1246. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.58 д (3H, $\text{Me}^{5'}$, J 5.1 Гц), 0.76 д (3H, $\text{Me}^{6'}$, J 5.1 Гц), 1.13–1.30 м (15H, Me^{16} , Me^{17} , Me^{19} , Me^{20} , Me^{22}), 1.35–1.59 м (5H, H^{1a} , $\text{H}^{3'}$, H^4 , H^{6a}), 1.60–1.86 м (5H, H^2 , H^3 , H^{6b}), 2.17 д (1H, H^5 , J 11.0 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b} , J 11.7 Гц), 2.85–2.95 м (2H, H^7), 3.57–3.73 м (2H, $\text{H}^{2'}$, H^{15}), 4.01–4.22 м (2H, H^{21}), 5.89 уш.с (1H, NH), 7.10 с (1H, H^{14}), 7.78 с (1H, H^{11}), 8.03 уш.с (1H, NHNH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.15 (C^{22}), 16.38 (C^{20}), 18.28 (C^2), 21.13 (C^6), 21.29 ($\text{C}^{5'}$), 22.56 ($\text{C}^{6'}$), 23.51 (C^{19}), 24.13 (C^{16}), 24.61 (C^4), 24.95 (C^{17}), 29.11 (C^{15}), 29.86 (C^7), 36.42 (C^3), 37.05 (C^{10}), 37.62 (C^1), 41.97 ($\text{C}^{3'}$), 44.51 (C^5), 47.20 (C^4), 54.13 ($\text{C}^{2'}$), 60.50 (C^{21}), 125.52 (C^{11}), 128.45 (C^{14}), 134.21 (C^{12}), 141.06 (C^8), 144.86 (C^9), 147.33 (C^{13}),

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; S 5.98.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]дигидразид L-глутаминовой кислоты (20). Элюент – CHCl₃–MeOH, 4:1. Выход 0.339 г (60%). Белый порошок, т.пл. 135–137°C, [α]_D²³ +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 септет (1H, H^{3'}, J 7.0 Гц), 2.16 д (1H, H⁵, J 12.5 Гц), 2.21–2.38 м (3H, H^{1b}, H⁴), 2.84–2.95 м (2H, H⁷), 3.54–3.78 м (1H, H¹⁵), 3.66 септет (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 оба с (2H, 2NHNH₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.23 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.36 (C²), 21.17 (C⁶), 24.14 (C¹⁹), 24.23 (C¹⁶), 24.97 (C¹⁷), 28.61 (C³), 29.08 (C¹⁵), 29.74 (C⁴), 29.98 (C⁷), 36.49 (C³), 37.12 (C¹⁰), 37.70 (C¹), 44.58 (C⁵), 47.25 (C⁴), 54.97 (C²), 60.56 (C²¹), 125.34 (C¹¹), 128.61 (C¹⁴), 134.06 (C¹²), 141.14 (C⁸), 144.91 (C⁹), 147.51 (C¹³), 171.09 (C¹), 173.19 (C⁵), 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; S 5.67.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-ил-сульфонил]-L-тирозингидразид (21). Элюент – CHCl₃–MeOH, 10:1. Выход 0.527 г (90%). Белый порошок, т.пл. 134–136°C, [α]_D²⁵ +40.5 (с 0.22, CHCl₃). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3296 (NH, NH₂), 2930, 1720 (C=O), 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 септет (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'}, H⁸, J 7.3 Гц), 6.81 д (2H, H^{5'}, H⁹, 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 (C¹⁹), 24.25 (C¹⁶), 24.92 (C¹⁷), 29.05 (C¹⁵), 29.76 (C⁷), 36.65 (C³), 37.04 (C¹⁰), 37.59 (C¹), 38.13 (C³), 44.42 (C⁵), 47.29 (C⁴), 56.94 (C²), 60.77 (C²¹), 115.81 (C⁶, C⁸), 125.33 (C¹¹), 126.53 (C⁴), 128.58 (C¹⁴), 130.24 (C^{5'}, C⁹), 133.80 (C¹²),

141.41 (C⁸), 144.97 (C⁹), 147.65 (C¹³), 155.45 (C⁷), 171.05 (C¹), 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; S 5.47.

N-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-пролингидразид (22). Элюент – CHCl₃–MeOH, 25:1. Выход 0.275 г (53%). Желтоватое масло, [α]_D²³ –22.5 (с 0.50, CHCl₃). ИК спектр, ν, см^{–1}: 3212 (NH, NH₂), 2934, 1721 (C=O), 1681 (C=O), 1553, 1452, 1317 и 1141 (SO₂), 1244, 731. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.16–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.37–1.54 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.61–1.96 м (8H, H², H³, H^{3'a}, H⁴, H^{6b}), 2.17 д (1H, H⁵, J 12.5 Гц), 2.22–2.29 м (1H, H^{3'b}), 2.33 д (1H, H^{1b}, J 13.2 Гц), 2.86–2.95 м (2H, H⁷), 3.16–3.30 м (1H, H^{5'a}), 3.34–3.45 м (1H, H^{5'b}), 3.81 септет (1H, H¹⁵, J 6.8 Гц), 4.02–4.22 м (2H, H²¹), 4.27 д (1H, H², 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 (C¹⁹), 24.39 (C¹⁶), 24.66 (C⁴), 25.01 (C¹⁷), 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; S 6.17.

N^ε-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-гистидингидразид (23). Элюент – CHCl₃–MeOH, 5:1. Выход 0.095 г (17%). Желтое масло, [α]_D²⁷ +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 м (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 д.д (1H, H^{3'a}, J 14.7, 8.1 Гц), 2.88–3.00 м (2H, H⁷), 3.05 д.д (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 (C¹⁹, C¹⁶), 25.10 (C¹⁷), 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 (C⁶), 140.96 (C⁸), 144.01 (C⁹), 145.74 (C⁴), 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; S 5.73.

Дисульфид 25 и бисульфид 26 (общая методика). Растворяли 1 ммоль (0.427 г) сульфохлорида **1** и 0.5 ммоль (0.341 г) солянокислого диметилового эфира цистина **24** в 15 мл CHCl₃, затем прибавляли 0.5 мл Et₃N. Полученную смесь кипятили в течение 16 ч, после чего отгоняли растворитель, а остаток разделяли колоночной хроматографией (элюент – CHCl₃–MeOH, 100:1). Выход дисульфида **25** в этих условиях составил 89%. Бисульфид **26** получали аналогичным образом, используя смесь растворителей CHCl₃–(CH₃)₂CO–H₂O (4:4:1). Выход бисульфида 57%.

Диметил-*N,N'*-бис[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-цистинат (25). Элюент – CHCl₃–MeOH, 100:1. Выход 0.468 г (89%). Желтый порошок, т.пл. 97–99°C, [α]_D²⁹ +106.5 (с 0.22, CHCl₃). 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 д.д (1H, H^{3a}, J 13.9, 5.4 Гц), 3.24 д.д (1H, H^{3b}, J 14.4, 4.3 Гц), 3.63 с (3H, OMe), 3.57–3.73 м (1H, H¹⁵), 4.04–4.29 м (3H, H², 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 (C¹⁹), 24.55 (C¹⁶), 24.91 (C¹⁷), 29.24 (C¹⁵), 29.90 (C⁷), 36.60 (C³), 37.11 (C¹⁰), 37.80 (C¹), 42.49 (C³), 44.64 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.92 (OMe), 54.73 (C²), 60.56 (C²¹), 125.56 (C¹¹), 128.64 (C¹⁴), 133.85 (C¹²), 141.24 (C⁸), 145.11 (C⁹), 147.45 (C¹³), 170.21 (C¹), 178.26 (C¹⁸). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 1083.07 (100) [*M* – 2H⁺ + 2H₂O], 1047.16 (84) [*M* – 2H]⁺, 690.41 (70), 654.61 (55), 556.21 (64), 490.42 (96), 423.51 (57). Найдено, %: С 59.61; Н 7.26; N 2.62; S 12.28. C₅₂H₇₆N₂O₁₂S₄. Вычислено, %: С 59.52; Н 7.30; N 2.67; S 12.22.

***N,N'*-Бис[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-*S,S'*-изопропилиденди(*O*-метил)цистеин (26).** Элюент – CHCl₃–MeOH,

100:1. Выход 0.311 г (57%). Желтое масло, [α]_D²⁹ +6.4 (с 0.20, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3366 (NH), 2949, 1741 и 1724 (C=O), 1441, 1333 и 1177 (SO₂), 1248. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д. (указаны сигналы одной половины симметричной молекулы): 1.14–1.35 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.41–1.56 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.53 с (3H, H⁵), 1.71 с (3H, H⁶), 1.60–1.90 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.19 д (1H, H⁵, J 12.1 Гц), 2.35 д (1H, H^{1b}, J 12.9 Гц), 2.86–2.96 м (2H, H⁷), 3.03 т (1H, H^{3a}, J 9.9 Гц), 3.44 д.д (1H, H^{3b}, J 10.4, 4.7 Гц), 3.65–3.84 м (1H, H¹⁵), 3.79 с (3H, OMe), 4.05–4.20 м (3H, H², H²¹), 4.92 с (1H, NH), 7.12 с (1H, H¹⁴), 7.87 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.21 (C²²), 16.42 (C²⁰), 18.34 (C²), 21.19 (C⁶), 24.03 (C¹⁹), 24.09 (C¹⁶), 24.94 (C¹⁷), 29.08 (C¹⁵), 29.92 (C⁷), 30.43 (C⁶), 32.57 (C⁵), 36.48 (C³), 37.14 (C¹⁰), 37.78 (C¹), 39.09 (C⁴), 40.19 (C³), 44.52 (C⁵), 47.26 (C⁴), 52.48 (OMe), 60.52 (C²¹), 64.39 (C²), 124.45 (C¹¹), 128.42 (C¹⁴), 136.32 (C¹²), 140.90 (C⁸), 144.37 (C⁹), 147.45 (C¹³), 170.21 (C¹), 178.21 (C¹⁸). Найдено, %: С 60.47; Н 7.51; N 2.61; S 11.81. C₅₅H₈₂N₂O₁₂S₄. Вычислено, %: С 60.52; Н 7.57; N 2.57; S 11.75.

Метил-3-хлорсульфо-*N*-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-илсульфонил]-L-аланинат (27). К 0.5 ммоль соединения **25** (0.524 г) или **26** (0.545 г) при перемешивании приливали 2 ммоль (20 мл) раствора ClO₂ в дихлорметане (концентрация 0.1 моль/л). Перемешивали образующийся раствор в течение 2 ч, после удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток содержал 80% сульфохлорида (по данным ЯМР ¹H спектроскопии).

Диоксид хлора – промышленный продукт, используемый для отбелки целлюлозы, производства Монди СЛПК. Поставляется в виде водного раствора с концентрацией 7–10 г/л. Раствор ClO₂ в дихлорметане получен простой экстракцией с последующим осушением над Na₂SO₄.

ИК спектр, ν, см⁻¹: 3295 (NH), 2937, 1719 (C=O), 1458, 1381 и 1169 (SO₂), 1248. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 1.11–1.30 м (15H, Me¹⁶, Me¹⁷, Me¹⁹, Me²⁰, Me²²), 1.32–1.50 м (2H, H^{1a}, H^{6a}), 1.55–1.93 м (5H, H², H³, H^{6b}), 2.12 д (1H, H⁵, J 12.1 Гц), 2.34 д (1H, H^{1b}, J 12.4 Гц), 2.79–2.94 м (2H, H⁷), 3.63–3.94 м (5H, H^{3a}, Me⁴, H¹⁵), 4.01–4.17 м (2H, H²¹), 4.25 д.д (1H, H², J 14.5, 5.8 Гц), 4.44 д.д (1H, H^{3b}, J 20.4, 7.5 Гц), 5.76 д (1H, NH, J

7.9 Гц), 7.18 с (1H, H¹⁴), 7.77 с (1H, H¹¹). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 14.64 (C²²), 17.04 (C²⁰), 19.48 (C²), 22.43 (C⁶), 24.26 (C¹⁹), 24.91 (C¹⁶), 25.42 (C¹⁷), 30.18 (C¹⁵), 30.88 (C⁷), 37.91 (C³), 38.40 (C¹⁰), 39.22 (C¹), 46.37 (C⁵), 50.34 (C⁴), 51.45 (C^{4'}), 53.62 (C^{2'}), 61.98 (C²¹), 67.18 (C^{3'}), 126.67 (C¹¹), 129.88 (C¹⁴), 136.05 (C¹²), 142.45 (C⁸), 146.70 (C⁹), 148.69 (C¹³), 169.64 (C^{1'}), 179.98 (C¹⁸).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез сульфоамидов по реакции этилового эфира 12-сульфохлордегидроабиединовой кислоты с метиловыми эфирами аминокислот: глицина, метионина, лейцина, аспарагиновой кислоты, тирозина, цистина, пролина и гистидина. Показано, что во всех случаях, кроме гистидина, реакция протекала по α-аминогруппе. В случае применения метилового эфира гистидина реакция протекала преимущественно по NH-группе имидазольного фрагмента. При наличии нескольких аминогрупп в структуре диметилового эфира цистина образовывался соответствующий биссульфоамид. Окислением дитерпеновых производных цистина диоксидом хлора впервые синтезирован сульфохлорид, являющийся перспективным в химическом синтезе реагентом.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3) и при поддержке научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования». Анализ синтезированных соединений выполнен с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Изместьев Евгений Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5698-6292>

Петухов Дмитрий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7733-5250>

Пестова Светлана Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-5996>

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-8751>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Gu W., Miao T.-T., Hua D.-W., Jin X.-Y., Tao X.-B., Huang Ch.-B., Wang Sh.-F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 1296–1300. doi 10.1016/j.bmcl.2017.01.028
- Gonzalez M.A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 684–704. doi 10.1039/C4NP00110A
- Gonzalez M.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 87, 834–842. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.023
- Pertino M.W., Verdugo V., Theoduloz C., Schmeda-Hirschmann G. *Molecules.* **2014**, 19, 2523–2535. doi 10.3390/molecules19022523
- Huang X.-Ch., Wang M., Pan Y.-M., Yao G.-Y., Wang H.-Sh., Tian X.-Y., Qin J.-K., Zhang Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 508–520. doi 10.1016/j.ejmech.2013.08.055
- Huang X.-Ch., Jin L., Wang M., Liang D., Chen Zh.-F., Zhang Y., Pan Y.-M., Wang H.-Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 89, 370–385. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.060
- Huang X., Huang R., Liao Zh., Pan Y., Gou Sh., Wang H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 108, 381–391. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.008
- Huang R.-Zh., Liang G.-B., Huang X.-Ch., Zhang B., Zhou M.-M., Liao Zh.-X., Wang H.-Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 138, 979–992. doi 10.1016/j.ejmech.2017.07.020
- Zareef M., Iqbal R., Al-Masoudi N.A., Zaidi J.H., Arfan M., Shahzad S.A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, 182, 281–298. doi 10.1080/10426500600919074
- Zareef M., Iqbal R., De Dominguez N.G., Rodrigues J., Zaidi J.H., Arfan M., Supuran C.T. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, 22, 301–308. doi 10.1080/14756360601114569
- Izmest'ev Ye.S., Pestova S.V., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *ChemistrySelect.* **2019**, 4, 11034–11037. doi 10.1002/slct.201902600
- Пестова С.В., Петухов Д.В., Изместьев Е.С., Рубцова С.А. *ЖОрХ.* **2022**, 58, 897–905. doi 10.31857/S0514749222080134
- Райхардт К. *Растворители и эффекты среды в органической химии.* М.: Мир, **1991**.
- Li J., Sha Y. *Molecules.* **2008**, 13, 1111–1119. doi 10.3390/molecules13051111

Synthesis of Dehydroabietane-Derived Sulfonamides with Fragments of L-Amino Acid Esters and Hydrazides

E. S. Izmet'sev^{a,*}, D. V. Petukhov^b, S. V. Pestova^a, and S. A. Rubtsova^a

^a *Institute of Chemistry, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences
ul. Pervomaiskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia*

^b *Vyatka State University, ul. Moskovskaya, 36, Kirov, 610000 Russia
e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Received March 18, 2022; revised March 22, 2022; accepted March 24, 2022

Ethyl ester of 12-chlorosulfodehydroabietic acid, when reacted with the methyl esters of glycine, methionine, leucine, glutamic acid, tyrosine, proline, histidine, for the first time yielded the corresponding sulfonamides, the ester group (–COOMe) of which was selectively transferred to the hydrazide (–COONHNH₂) without affecting the ethyl group bounded with the dehydroabietic acid fragment. In the case of glutamic acid, the corresponding dihydrazides were obtained. The reaction of 12-chlorosulfodehydroabietic acid ethyl ester with cystine dimethyl ester led to the selective formation of bis-sulfonamide, while carrying out the same reaction in an acetone-contained solution was accompanied by the cleavage of the disulfide bond of the cystine fragment to give thioketal. The obtained bis-sulfonamide and thioketal were oxidized with chlorine dioxide to afford in both cases sulfochloride.

Keywords: diterpenoids, sulfonamides, amino acids, hydrazides, ethers, sulfochlorides