

СИНТЕЗ ДИСУЛЬФИДОВ АБИЕТАНОВОГО ТИПА С ФРАГМЕНТАМИ МОНОСАХАРИДОВ

© 2020 г. Е. С. Измestьев*, С. В. Пестова, С. А. Рубцова, А. В. Кучин

ФГБУН «Институт химии Коми НЦ УрО РАН (Коми НЦ УрО РАН)»,
167000, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская 48
*e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Поступила в редакцию 19 марта 2020 г.

После доработки 29 марта 2020 г.

Принята к публикации 31 марта 2020 г.

Получена серия несимметричных дисульфидов с выходами 38–50% при совместном окислении смеси дитерпеновых тиолов абиетанового ряда и тиолов, синтезированных на основе защищенных моносахаридов с фрагментами галакто-, фрукто-, глюкопиранозы и рибофуранозы. При снятии ацетильной защиты с дисульфида, содержащего 1,2,3,4-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопиранозный и дегидроабиетановый фрагменты, с выходом 94% получен дисульфид со свободными гидроксильными группами глюкозы.

Ключевые слова: дитерпеноиды, моносахариды, дисульфиды, тиолы, окисление.

DOI: 10.31857/S0514749220080091

Дисульфидная связь (S–S) – чрезвычайно ценная функциональная группа, входящая в состав различных биологически активных молекул, обладающих противораковой [1, 2], противогрибковой [3], антиоксидантной [4] активностями. Особую популярность в органическом синтезе приобретает синтез несимметричных устойчивых к гидролизу дисульфидов, в которых один из радикалов является мишенью для связывания с белковыми рецепторами клетки, а второй выполняет функцию биологически активного фрагмента. Например, фрагмент галактозы является специфичным по отношению к ASGT рецепторам клеток печени HepG2, активирующий эндоцитоз, в результате которого липофильный фрагмент молекулы приобретает способность проникать через мембрану внутрь клетки [5]. Наличие во внутриклеточной жидкости большого количества восстановленного глутатиона (GSH) неминуемо приводит к разрыву дисульфидной связи, тогда как во внеклеточной среде, где содержание GSH намного меньше, дисульфидная связь может существовать продолжительное время [6]. По этой причине дисульфиды редко обнаруживаются во внутриклеточном про-

странстве и не часто используются в фармакологии. В то же время применение моносахаридов в качестве одного из фрагментов несимметричных дисульфидов после доставки и освобождения биологически активной молекулы приводит к образованию свободных тиосахаров, которые часто не показывают острой токсичности.

Синтез и исследование свойств новых дисульфидов, содержащих два различных по полярности фрагмента, является актуальным и перспективным, в том числе для изучения антимикробной активности, проявление которой может быть связано с взаимодействием моносахаридного фрагмента со специфическими рецепторами, находящимися на поверхности мембраны патогенных микроорганизмов.

Ранее нами были получены несимметричные дисульфиды, содержащие фрагменты диизопропилидензащищенных галакто- и фруктопиранозы с одной стороны и монотерпеновый фрагмент ментанового, борнанового и пинанового ряда – с другой. Показано, что полученные производные в концентрации 10 мкмоль/л не проявляют гемо-

литическую активность и обладают умеренными антиоксидантными свойствами по отношению к эритроцитам лабораторных мышей в условиях H_2O_2 -индуцированного гемолиза [7, 8].

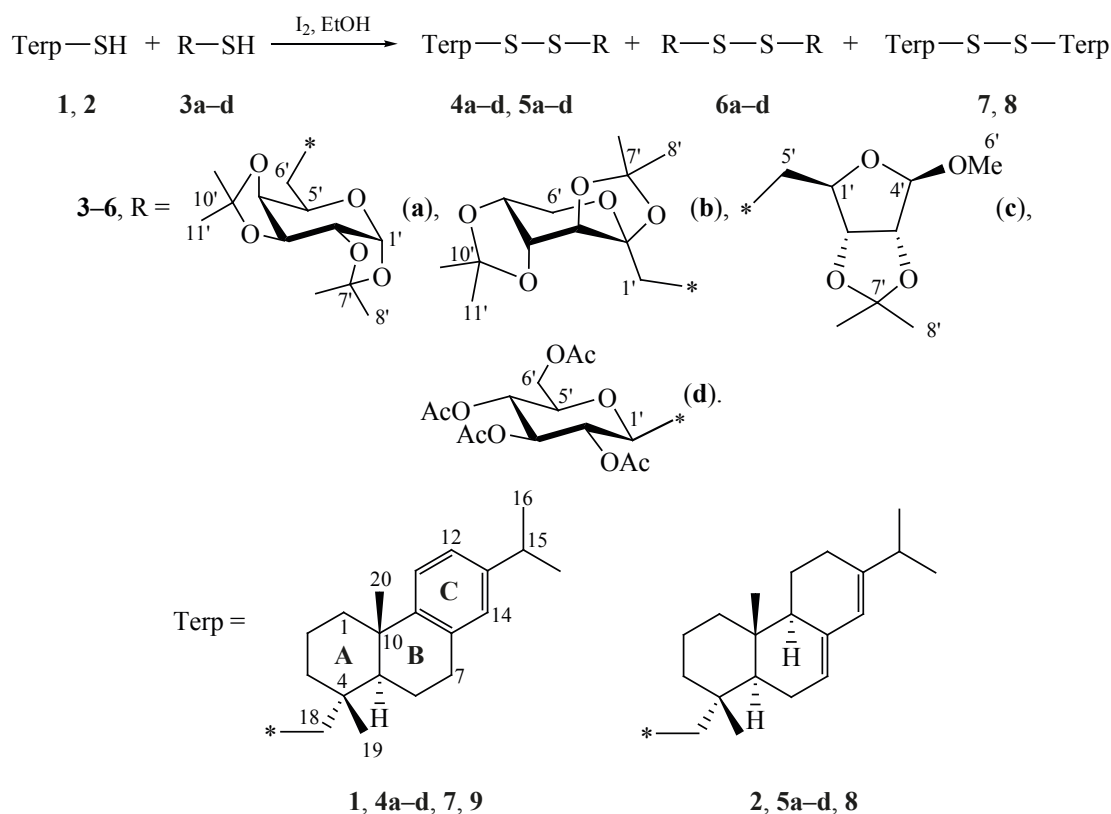
В продолжение серии работ по получению несимметричных дисульфидов, содержащих в одной молекуле одновременно терпеновый и моносахаридный фрагменты, нами осуществлен синтез дисульфидов на основе тиолов абиетанового типа **1** и **2**. Абиетановые производные были выбраны в качестве объектов изучения, так как они обладают широким спектром биологической активности [9, 10], однако серосодержащие соединения на их основе в литературе практически не описаны.

Ранее при получении несимметричных дисульфидов с монотерпеновыми тиолами, используя в качестве окислителя молекулярный йод, мы обнаружили необычно высокую селективность их образования от 51 до 91% от общего количества [7], поэтому при получении дисульфидов абиетанового типа был использован тот же окислитель. Так, реакцией дитерпеновых тиолов **1**, **2** с моно-

сахаридными тиолами **3a-d**, содержащих в своей структуре галакто-, фрукто-, глюкопиранозный и рибофуранозный фрагменты, взятых в эквимолярном соотношении, был синтезирован ряд дисульфидов, из которых на долю несимметричных **4a-d** и **5a-d** приходится 38–50% (схема 1, см. таблицу). Суммарный выход всех дисульфидов количественный.

В целом, соотношение несимметричных дисульфидов **4a-d**, **5a-d** (вне зависимости от типа терпенового и моносахаридного тиолов) и симметричных дисульфидов **6a-d** и **7**, **8** между собой отличается незначительно. Так, выходы симметричных дисульфидов с моносахаридными фрагментами **6a-d** меняются в пределах 9%, дитерпеновых **7**, **8** – 12 и 8% соответственно. Столь неясное отличие выходов продуктов говорит о незначительном влиянии структурных особенностей субстратов на протекание реакции. По-видимому, решающую роль в образовании конкретных дисульфидов играет скорость взаимодействия исходных тиолов между собой, которая выше при об-

Схема 1.



Результаты окисления смеси тиолов иодом.

№	Смесь тиолов	Продукты	Соотношение соответствующих дисульфидов ^a , %
1	1 + 3a	4a + 6a + 7	46:26:28
2	1 + 3b	4b + 6b + 7	50:24:26
3	1 + 3c	4c + 6c + 7	38:26:36
4	1 + 3d	4d + 6d + 7	46:30:24
5	2 + 3a	5a + 6a + 8	44:26:30
6	2 + 3b	5b + 6b + 8	46:25:29
7	2 + 3c	5c + 6c + 8	40:25:35
8	2 + 3d	5d + 6d + 8	40:33:27

^a Данные значения рассчитаны по массе продуктов реакции при мольном соотношении исходных тиолов **1:3a-d** – 1:1.

разовании несимметричных дисульфидов **4a-d**, **5a-d**.

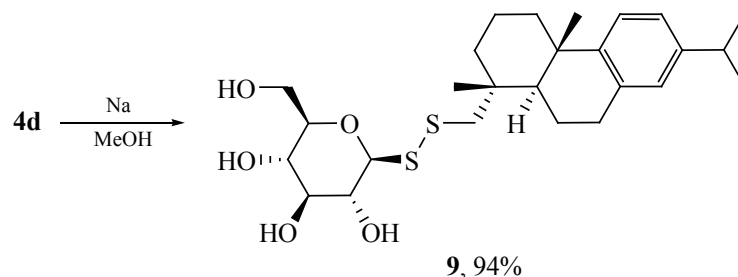
Для получения дисульфидов **4d** и **5d** использовали тиол с глюкопиранозным фрагментом **3d** в виде аномерной смеси, в которой соотношение α - и β -форм по данным ЯМР ^1H спектроскопии 1:3. Однако при соединении двух объемных фрагментов пространственно более выгодным оказывается образование дисульфидов **4d**, **5d** с β -конфигурацией аномерного центра (схема 1). Образование второго дисульфида – α -изомера – не происходит, о чем свидетельствует наличие только одного набора сигналов протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соответственно. В пользу образования β -аномера свидетельствует наличие уширенного дублета сигнала протона H^1 в спектре ЯМР ^1H при 4.50 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 8.8 Гц, характерной для пары соседних диаксиально расположенных протонов H^1 и $\text{H}^{2'}$.

Все полученные дисульфиды **4a-d**, **5a-d**, **6a-d**, **7**, **8** выделены в индивидуальном виде методом колоночной хроматографии и охарактеризованы спектральными методами анализа. В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C несимметричных дисульфидов **4a-d**, **5a-d** присутствуют сигналы протонов и атомов углерода как дитерпенового, так и моносахаридного фрагментов. По сравнению с исходными тиолами значения химических сдвигов атомов углерода терпеновых и моносахаридных фрагментов дисульфида практически не изменяются за исключением сдвига в слабое поле сигналов атомов углерода непосредственно связанных с атомом серы.

Так, в спектре ЯМР ^{13}C дисульфида **4a** происходит смещение сигналов атомов C^6 и C^{18} в область 38.55 и ~56.11 м.д., по сравнению с сигналами аналогичных атомов углерода исходных тиолов **1** и **3a**, находящихся при 24.41 и 38.75 м.д. соответственно. Для разных дисульфидов среднее значение δ прилегающих к атому серы атомов углерода моносахаридного фрагмента составляет 16 м.д. В спектрах ЯМР ^1H несимметричных дисульфидов **4a-d**, производных тиола **1**, присутствуют сигналы ароматических протонов в области 6.9–7.3 м.д., а в спектрах продуктов **5a-d**, полученных на основе тиола **2** – два дублета в слабом поле при 5.4 и 5.8 м.д., принадлежащих протонам H^7 и H^{14} соответственно.

Для всех полученных несимметричных дисульфидов **4a-d**, **5a-d** предприняты попытки снятия изопропилиденовой и ацетильной защиты. При действии трифторуксусной кислотой на дисульфиды **4a-c** и **5a-c** в хлороформе с добавлением небольшого количества воды или без нее происходит разрыв связи S–S и освобождение исходных тиолов. При этом скорость разрыва дисульфидной связи выше скорости гидролиза эфирных групп, о чем свидетельствует тот факт, что помимо свободного тиосахара в реакционной смеси наблюдается значительное количество исходного моносахаридного тиола с изопропилиденовой защитой. Исключением является гидролиз дисульфидов **4b** и **5b**, где изопропилиденовая защита гидроксильных групп с фрагмента фруктопиранозы снимается полностью, но происходит ароматизация фруктозного фрагмента в кислой среде, о чем сви-

Схема 2.



детельствует появление в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C сигналов протонов и атомов углерода в области 7.5 и 130 м.д. соответственно. При гидролизе дисульфидов **5a–c** происходит также частичное разрушение дитерпенового фрагмента. Продукты разложения идентифицированы не были.

Снятие ацетильной защиты удалось провести только для производного **4d**, действуя натрием на сильно разбавленный раствор соответствующего дисульфида в метаноле (схема 2).

В спектре ЯМР ^{13}C полученного данным способом соединения **9** исчезают сигналы всех ацетильных групп в области 20 и 170 м.д. Наличие свободных гидроксильных групп в структуре молекулы обычно способствует повышению/возникновению водорастворимости, однако полученный дисульфид оказался нерастворим в воде. Препаративный выход дисульфида **9** составляет 94%. Так как дисульфидная группа связана с аномерным атомом углерода C^1 глюкозы (β -конфигурация), то мутаротация моносахаридного фрагмента невозможна, поэтому дисульфиды **4d**, **5d** и **9** существуют в растворе в виде единственного изомера. Снятие ацетильной защиты с дисульфида **5d** происходит с образованием побочных продуктов, вероятно продуктов распада неустойчивого абиетинового фрагмента, поэтому выделить в чистом виде аналогичный дисульфид не удалось.

В настоящей работе изучено окисление дитерпеновых тиолов абиетанового ряда и тиолов изопропилиден-/ацетилзащищенных моносахаридов. Впервые получены перспективные в плане изучения биологической активности несимметричные дисульфиды, содержащие в структуре одновременно дитерпеновый и моносахаридный фрагменты.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония) в тонком слое или в таблетках КВг. 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 $\text{CDCl}_3 + \text{DMCO-}d_6$, внутренний стандарт – сигналы хлороформа. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли с помощью двумерных гомо- (^1H – ^1H COSY, ^1H – ^1H NOESY) и гетероядерных экспериментов (^1H – ^{13}C HSQC, ^1H – ^{13}C HMBC). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре PolAAG 3001 (Великобритания). Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Sorbfil, используя систему растворителей CHCl_3 – Et_2O в разных градиентных соотношениях; в качестве проявителя – раствор фосфорномолибденовой кислоты. Элементный анализ выполняли 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 тонкослойной хроматографии.

Абиета-8,11,13-триен-18-тиол (1) и абиета-7,13-диен-18-тиол (2). Синтез и характеристики описаны в работе [11].

1,2:3,4-Ди-*O*-изопропилиден-6-меркапто-6-дезоксид- α -D-галактопираноза (3a) получена согласно методике [12]. Желтоватое масло. Выход 91%, $[\alpha]_D^{22} -70.0$ (c 0.47, CHCl_3) {лит. [12]: выход 70%, $[\alpha]_D^{22} -88.7$ (CHCl_3)}.

2,3:4,5-Ди-*O*-изопропилиден-1-меркапто-1-дезоксид- β -D-фруктопираноза (3b) получена согласно методике [13]. Белый порошок. Выход 94%,

$[\alpha]_D^{22}$ –44.0 (*c* 0.40, CHCl₃) (лит. [13]: выход 65%, угол вращения не приведен).

1-О-Метил-2,3-О-изопропилиден-5-меркапто-5-дезоксид-β-D-рибофураноза (3с). Получали из коммерческой D-рибозы (Alfa Aesar) по аналогичным методикам, описанным в работах [12, 13]. Промежуточная метил-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофураноза получена по способу, описанному в работе [14]. Выход тиола **3с** 78%, $[\alpha]_D^{22}$ –77.4 (*c* 0.80, CHCl₃).

Тетра-О-ацетил-1-тио-D-глюкопираноза (3д). К 0.410 г (1 ммоль) коммерческого тетра-О-ацетил-α-D-глюкопиранозилбромида (Alfa Aesar) в 8 мл ацетона добавляли 0.167 г (2.2 ммоль) тиомочевин. Полученную смесь кипятили в течение 5 ч до исчезновения исходного бромида (контроль методом ТСХ). Под вакуумом удаляли из реакционной смеси растворитель, к остатку приливали 4 мл CH₂Cl₂ и 4 мл воды, затем добавляли 0.200 г Na₂S₂O₅. Полученную смесь кипятили 24 ч, после чего экстрагировали хлороформом. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток делили колоночной хроматографией на силикагеле, используя в качестве элюента CHCl₃–*i*-PrOH 10:1. Выход смеси тиолов 76%. Спектральные характеристики тиолов совпадают с описанными в работе [15].

Окисление тиолов йодом (общая методика). К смеси, содержащей 1 ммоль дитерпенового тиола и 1 ммоль углеводного тиола в 5 мл этанола, медленно при энергичном перемешивании прибавляли 0.127 г (0.5 ммоль) I₂ в 5 мл этанола до появления устойчивой слегка желтой окраски. Смесь перемешивали 1 ч, отгоняли растворитель под вакуумом. Остаток делили методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CHCl₃–Et₂O, 5:1).

6-Дезокси-6-{{(4R,5R,10S)-абиекта-8,11,13-триен-18-ил}дисульфанил}-1,2:3,4-ди-О-изопропилиден-α-D-галактопираноза (4а). Бесцветное масло. Выход 46%, $[\alpha]_D^{24}$ –7.8° (*c* 0.63, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см^{–1}: 2918, 1377, 1169, 1074, 916, 832, 760. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 с (3H, H¹⁹), 1.23 с (3H, H²⁰), 1.25 д (6H, H¹⁶, H¹⁷, *J* 7.0 Гц), 1.35 с (3H, H⁸), 1.37 с (3H, H¹²), 1.36–1.60 м (3H, H^{1α}, H³), 1.47 с (3H, H¹¹), 1.55 с (3H, H⁹), 1.60–1.89 м (5H, H², H⁵, H⁶), 2.24–2.34

м (1H, H^{1β}), 2.85 д (1H, H^{18α}, *J* 12.5 Гц), 2.85–2.97 м (5H, H⁶, H⁷, H¹⁵), 3.07 д (1H, H^{18β}, *J* 12.7 Гц), 4.10 т (1H, H⁵, *J* 6.6 Гц), 4.31–4.39 м (2H, H², H³), 4.66 д.д (1H, H⁴, *J* 7.9, 2.0 Гц), 5.57 д (1H, H¹, *J* 5.0 Гц), 6.91 с (1H, H¹⁴), 7.01 д (1H, H¹², *J* 8.1 Гц), 7.19 д (1H, H¹¹, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.77 (C²), 18.96 (C⁶), 20.29 (C¹⁹), 23.93 (C¹⁶, C¹⁷), 24.42 (C¹²), 24.93 (C⁸), 25.21 (C²⁰), 25.93 (C¹¹), 25.99 (C⁹), 30.00 (C⁷), 33.37 (C¹⁵), 37.04 (C³), 37.51 (C¹⁰), 38.03 (C⁴), 38.27 (C¹), 38.55 (C⁶), 46.59 (C⁵), 56.11 (C¹⁸), 66.66 (C⁵), 70.54 (C²), 70.91 (C⁴), 71.57 (C³), 96.63 (C¹), 108.66 (C⁷), 109.23 (C¹⁰), 123.75 (C¹²), 124.16 (C¹¹), 126.78 (C¹⁴), 134.66 (C⁸), 145.43 (C¹³), 147.02 (C⁹). Найдено, %: С 66.56; Н 8.44; S 11.07. C₃₂H₄₈O₅S₂. Вычислено, %: С 66.63; Н 8.39; O 13.87, S 11.12

1-Дезокси-1-{{(4R,5R,10S)-абиекта-8,11,13-триен-18-ил}дисульфанил}-2,3:4,5-ди-О-изопропилиден-β-D-фруктопираноза (4б). Бесцветное масло. Выход 50%, $[\alpha]_D^{25}$ +26.3° (*c* 0.70, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см^{–1}: 2933, 1454, 1377, 1211, 1068, 987, 896, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.03 с (3H, H¹⁹), 1.21 с (3H, H²⁰), 1.24 д (6H, H¹⁶, H¹⁷, *J* 7.0 Гц), 1.36 с (3H, H¹²), 1.44 с (3H, H⁸), 1.45–1.59 м (3H, H^{1α}, H³), 1.51 с (3H, H¹¹), 1.55 с (3H, H⁹), 1.61–1.91 м (5H, H², H⁵, H⁶), 2.23–2.32 м (1H, H^{1β}), 2.78–2.95 м (4H, H⁷, H¹⁵, H^{18α}), 3.09 д (1H, H^{1α}, *J* 13.9 Гц), 3.12 д (1H, H^{18β}, *J* 12.7 Гц), 3.38 д (1H, H^{1β}, *J* 13.9 Гц), 3.77 д (1H, H^{6α}, *J* 13.0 Гц), 2.93 д (1H, H^{6β}, *J* 13.0 Гц), 4.24 д (1H, H⁵, *J* 7.9 Гц), 4.32 д (1H, H³, *J* 2.5 Гц), 4.62 д.д (1H, H⁴, *J* 7.7, 2.4 Гц), 6.90 с (1H, H¹⁴), 7.00 д (1H, H¹², *J* 8.0 Гц), 7.18 д (1H, H¹¹, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.81 (C²), 18.94 (C⁶), 20.28 (C¹⁹), 23.94 (C¹⁶, C¹⁷), 24.12 (C¹²), 25.27 (C⁸), 25.60 (C¹¹), 25.93 (C⁹), 26.56 (C²⁰), 30.11 (C⁷), 33.40 (C¹⁵), 37.08 (C³), 37.55 (C¹⁰), 37.99 (C⁴), 38.28 (C¹), 46.92 (C⁵), 49.66 (C¹), 56.20 (C¹⁸), 66.62 (C⁶), 70.38 (C⁴), 70.77 (C⁵), 72.21 (C³), 102.59 (C²), 108.56 (C⁷), 109.10 (C¹⁰), 123.81 (C¹²), 124.23 (C¹¹), 126.79 (C¹⁴), 134.72 (C⁸), 145.50 (C¹³), 147.08 (C⁹). Найдено, %: С 66.54; Н 8.42; S 11.20. C₃₂H₄₈O₅S₂. Вычислено, %: С 66.63; Н 8.39; O 13.87, S 11.12.

5-Дезокси-5-{{(4R,5R,10S)-абиекта-8,11,13-триен-18-ил}дисульфанил}-1-О-метил-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофураноза (4с). Бесцветное масло. Выход 38%, $[\alpha]_D^{25}$ +9.3° (*c* 0.50,

CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2930, 1462, 1379, 1209, 1103, 871. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.05 с (3H, H¹⁹), 1.23 с (3H, H²⁰), 1.25 д (6H, H¹⁶, H¹⁷, *J* 7.1 Гц), 1.35 с (3H, H⁹), 1.42–1.61 м (3H, H^{1 α} , H³), 1.52 с (3H, H⁸), 1.59–1.90 м (5H, H², H⁵, H⁶), 2.23–2.35 м (1H, H^{1 β}), 2.75 д (1H, H^{5 α} , *J* 13.5, 9.2 Гц), 2.85 д (1H, H^{18 α} , *J* 12.9 Гц), 2.87–3.01 м (3H, H⁷, H^{5 β}), 3.08 д (1H, H^{18 β} , *J* 12.5 Гц), 3.36 с (3H, H⁶), 4.48 д.д (1H, H⁴, *J* 8.6, 6.7 Гц), 4.64 д (1H, H³, *J* 6.0 Гц), 4.78 д (1H, H², *J* 5.9 Гц), 5.01 с (1H, H¹), 6.92 с (1H, H¹⁴), 7.02 д (1H, H¹², *J* 8.1 Гц), 7.19 д (1H, H¹¹, *J* 8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 18.78 (C²), 18.97 (C⁶), 20.26 (C¹⁹), 23.94 (C¹⁶, C¹⁷), 24.99 (C⁹), 25.24 (C²⁰), 26.43 (C⁸), 30.08 (C⁷), 33.42 (C¹⁵), 37.02 (C³), 37.55 (C¹⁰), 38.22 (C⁴), 38.28 (C¹), 42.03 (C⁵), 46.69 (C⁵), 54.88 (C⁶), 56.46 (C¹⁸), 83.04 (C²), 85.32 (C³, C⁴), 109.54 (C¹), 112.42 (C⁷), 123.82 (C¹²), 124.22 (C¹¹), 126.78 (C¹⁴), 134.65 (C⁸), 145.52 (C¹³), 147.07 (C⁹). Найдено, %: С 66.79; Н 8.53; S 12.35. C₂₉H₄₄O₄S₂. Вычислено, %: С 66.88; Н 8.52; O 12.29, S 12.31.

1-Дезокси-1-{[(4*R*,5*R*,10*S*)-абиета-8,11,13-триен-18-ил]дисульфанил}-тетра-*O*-ацетил- β -D-глюкопираноза (4d). Бесцветное масло. Выход 46%, $[\alpha]_D^{23}$ –30.8° (*c* 0.60, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2932, 1755, 1371, 1222, 1040. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.02 с (3H, H¹⁹), 1.21 с (3H, H²⁰), 1.23 д (6H, H¹⁶, H¹⁷, *J* 6.9 Гц), 1.30–1.60 м (3H, H^{1 α} , H³), 1.60–1.87 м (5H, H², H⁵, H⁶), 2.03, 2.04, 2.05, 2.08 все с (4×3H, COCH₃), 2.22–2.33 м (1H, H^{1 β}), 2.77–2.97 м (4H, H⁷, H¹⁵, H^{18 α}), 3.14 д (1H, H^{18 β} , *J* 12.3 Гц), 3.75 д (1H, H⁵, *J* 8.0 Гц), 4.10–4.31 м (2H, H⁶), 4.51–4.59 м (1H, H¹), 5.06–5.18 м (1H, H²), 5.21–5.32 м (2H, H³, H⁴), 6.91 с (1H, H¹⁴), 6.99 д (1H, H¹², *J* 8.0 Гц), 7.13 д (1H, H¹¹, *J* 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 18.72 (C²), 18.93 (C⁶), 20.26 (C¹⁹), 20.54, 20.57, 20.63, 20.67 (4×COCH₃), 23.92 (C¹⁶, C¹⁷), 25.23 (C²⁰), 30.00 (C⁷), 33.39 (C¹⁵), 36.86 (C³), 37.49 (C¹⁰), 38.24 (C⁴), 38.33 (C¹), 46.49 (C⁵), 56.96 (C¹⁸), 61.98 (C⁶), 68.03 (C²), 69.13 (C⁴), 73.18 (C³), 76.08 (C⁵), 88.21 (C¹), 123.79 (C¹²), 124.17 (C¹¹), 126.82 (C¹⁴), 134.60 (C⁸), 145.53 (C¹³), 146.95 (C⁹), 169.07, 169.32, 170.17, 170.43 (COCH₃). Найдено, %: С 61.35; Н 7.36; S 9.70. C₃₄H₄₈O₉S₂. Вычислено, %: С 61.42; Н 7.28; O 21.66, S 9.64.

6-Дезокси-6-{[(4*R*,5*R*,9*S*,10*S*)-абиета-7,13-диен-18-ил]дисульфанил}-1,2:3,4-ди-*O*-изопро-

пилиден- α -D-галактопираноза (5a). Бесцветное масло. Выход 44%, $[\alpha]_D^{24}$ –41.3° (*c* 0.20, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2920, 1462, 1381, 1219, 1169, 1076, 912, 885. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.84 с (3H, H²⁰), 0.89–1.11 м (10H, H^{1 α} , H¹⁶, H¹⁷, H¹⁹), 1.14–1.30 м (1H, H^{11 α}), 1.34 с (3H, H⁸), 1.35 с (3H, H¹²), 1.45 с (3H, H¹¹), 1.57 с (3H, H⁹), 1.39–1.63 м (5H, H², H³, H⁵), 1.72–1.91 м (3H, H^{1 β} , H⁹, H^{11 β}), 1.94–2.14 м (4H, H⁶, H¹²), 2.22 к (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 2.75 д (1H, H^{18 α} , *J* 12.7 Гц), 2.82–2.97 м (3H, H^{18 β} , H⁶), 4.07 т (1H, H⁵, *J* 6.3 Гц), 4.27–4.39 м (2H, H², H³), 4.63 д.д (1H, H⁴, *J* 7.4 Гц), 5.39 уш.с (1H, H⁷), 5.54 д (1H, H¹, *J* 4.4 Гц), 5.78 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.04 (C²⁰), 18.33 (C²), 20.41 (C¹⁹), 20.83 (C¹⁶), 21.39 (C¹⁷), 22.62 (C¹¹), 23.84 (C⁶), 24.47 (C¹²), 24.99 (C⁸), 25.98 (C¹¹), 26.06 (C⁹), 27.46 (C¹²), 34.87 (C¹⁵), 34.93 (C¹⁰), 37.61 (C⁴), 37.86 (C³), 38.34 (C⁶), 38.71 (C¹), 46.97 (C⁵), 50.78 (C⁹), 56.23 (C¹⁸), 66.63 (C⁵), 70.58 (C²), 70.95 (C⁴), 71.52 (C³), 96.69 (C¹), 108.72 (C⁷), 109.27 (C¹⁰), 120.67 (C⁷), 122.44 (C¹⁴), 135.44 (C⁸), 145.15 (C¹³). Найдено, %: С 66.48; Н 8.64; S 11.01. C₃₂H₅₀O₅S₂. Вычислено, %: С 66.40; Н 8.71; O 13.82, S 11.08.

1-Дезокси-1-{[(4*R*,5*R*,9*S*,10*S*)-абиета-7,13-диен-18-ил]дисульфанил}-2,3:4,5-ди-*O*-изопропилиден- β -D-фруктопираноза (5b). Бесцветное масло. Выход 46%, $[\alpha]_D^{25}$ –12.9° (*c* 0.50, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 2929, 1454, 1379, 1211, 1067, 988, 895, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.81 с (3H, H²⁰), 0.91–1.07 м (10H, H^{1 α} , H¹⁶, H¹⁷, H¹⁹), 1.17–1.35 м (1H, H^{11 α}), 1.35 с (3H, H¹²), 1.35–1.62 м (5H, H², H³, H⁵), 1.43 с (3H, H⁸), 1.50 с (3H, H¹¹), 1.53 с (3H, H⁹), 1.71–1.95 м (3H, H^{1 β} , H⁹, H^{11 β}), 1.96–2.20 м (4H, H⁶, H¹²), 2.22 к (1H, H¹⁵, *J* 7.0 Гц), 2.79 д (1H, H^{18 α} , *J* 12.5 Гц), 2.96 д (1H, H^{18 β} , *J* 12.5 Гц), 3.08 д (1H, H^{1 α} , *J* 13.8 Гц), 3.34 д (1H, H^{1 β} , *J* 13.8 Гц), 3.76 д (1H, H^{6 α} , *J* 13.0 Гц), 3.90 д (1H, H^{6 β} , *J* 13.0 Гц), 4.23 д (1H, H⁵, *J* 7.9 Гц), 4.30 д (1H, H³, *J* 2.1 Гц), 4.60 д.д (1H, H⁴, *J* 7.8, 2.0 Гц), 5.40 уш.с (1H, H⁷), 5.78 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.01 (C²⁰), 18.31 (C²), 20.42 (C¹⁹), 20.79 (C¹⁶), 21.36 (C¹⁷), 22.59 (C¹¹), 23.79 (C⁶), 24.12 (C¹²), 25.57 (C⁸), 25.92 (C¹¹), 26.55 (C⁹), 27.44 (C¹²), 34.84 (C¹⁵), 34.90 (C¹⁰), 37.53 (C⁴), 37.86 (C³), 38.69 (C¹), 47.03 (C⁵), 49.75 (C¹), 50.75 (C⁹), 56.29 (C¹⁸), 61.57 (C⁶), 70.36 (C⁴), 70.76 (C⁵), 72.24 (C³), 102.58 (C²), 108.53 (C⁷),

109.08 (C¹⁰), 120.73 (C⁷), 122.41 (C¹⁴), 135.39 (C⁸), 145.16 (C¹³). Найдено, %: С 66.48; Н 8.66; S 13.78. C₃₂H₅₀O₅S₂. Вычислено, %: С 66.40; Н 8.71; O 13.82, S 11.08.

5-Дезокси-5-[(4*R*,5*R*,9*S*,10*S*)-абиета-7,13-диен-18-ил]дисульфанил}-1-*O*-метил-2,3-*O*-изопропилиден-β-*D*-рибофураноза (5c). Бесцветное масло. Выход 40%, [α]_D²⁵ +9.3° (с 0.50, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2930, 1462, 1379, 1103, 872. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.82 с (3H, H²⁰), 0.88–1.11 м (10H, H^{1α}, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁹), 1.17–1.39 м (1H, H^{11α}), 1.33 с (3H, H⁹), 1.50 с (3H, H⁸), 1.40–1.64 м (5H, H², H³, H⁵), 1.75–1.98 м (3H, H^{1β}, H⁹, H^{11β}), 1.99–2.26 м (4H, H⁶, H¹²), 2.23 к (1H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 2.64–2.99 м (4H, H⁵, H¹⁸), 3.34 с (3H, H⁶), 4.44 д.д (1H, H⁴, *J* 8.5, 6.6 Гц), 4.61 д (1H, H³, *J* 5.8 Гц), 4.74 д (1H, H², *J* 5.8 Гц), 4.97 с (1H, H¹), 5.41 уш.с (1H, H⁷), 5.78 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.05 (C²⁰), 18.34 (C²), 20.47 (C¹⁹), 20.82 (C¹⁶), 21.39 (C¹⁷), 22.65 (C¹¹), 23.87 (C⁶), 25.01 (C⁹), 26.44 (C⁸), 27.46 (C¹²), 34.88 (C¹⁵), 34.94 (C¹⁰), 37.62 (C⁴), 37.81 (C³), 38.72 (C¹), 42.02 (C⁵), 46.88 (C⁵), 50.79 (C⁹), 54.92 (C⁶), 56.71 (C¹⁸), 83.08 (C²), 85.34 (C³, C⁴), 109.57 (C¹), 112.44 (C⁷), 120.63 (C⁷), 122.46 (C¹⁴), 135.54 (C⁸), 145.22 (C¹³). Найдено, %: С 66.72; Н 8.82; S 12.19. C₂₉H₄₆O₄S₂. Вычислено, %: С 66.63; Н 8.87; O 12.24, S 12.26.

1-Дезокси-1-[(4*R*,5*R*,9*S*,10*S*)-абиета-7,13-диен-18-ил]дисульфанил}-тетра-*O*-ацетил-β-*D*-глюкопираноза (5d). Бесцветное масло. Выход 40%, [α]_D²³ –65.6° (с 0.77, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2933, 1753, 1369, 1234, 1035. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.80 с (3H, H²⁰), 0.88–1.08 м (10H, H^{1α}, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁹), 1.15–1.31 м (1H, H^{11α}), 1.35–1.62 м (5H, H², H³, H⁵), 1.70–1.94 м (3H, H^{1β}, H⁹, H^{11β}), 1.90–2.16 м (4H, H⁶, H¹²), 2.00, 2.02, 2.03, 2.07 все с (4×3H, COCH₃), 2.14–2.31 м (1H, H¹⁵), 2.81 д (1H, H^{18α}, *J* 13.0 Гц), 2.95 д (1H, H^{18β}, *J* 13.0 Гц), 3.70 д (1H, H⁵, *J* 9.1 Гц), 4.06–4.29 м (2H, H⁶), 4.50 д (1H, H¹, *J* 8.8 Гц), 5.08 т (1H, H², *J* 9.1 Гц), 5.14–5.28 м (2H, H³, H⁴), 5.40 уш.с (1H, H⁷), 5.79 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.01 (C²⁰), 18.21 (C²), 20.37 (C¹⁹), 20.48, 20.53, 20.60, 20.64 (4×COCH₃), 20.76 (C¹⁶), 21.35 (C¹⁷), 22.56 (C¹¹), 23.72 (C⁶), 27.38 (C¹²), 34.81 (C¹⁵), 34.84 (C¹⁰), 37.65 (C⁴), 37.77 (C³), 38.66 (C¹), 46.53 (C⁵), 50.84 (C⁹), 57.43 (C¹⁸), 61.96 (C⁶), 68.02

(C²), 69.21 (C⁴), 73.79 (C³), 76.00 (C⁵), 87.91 (C¹), 120.49 (C⁷), 122.35 (C¹⁴), 135.55 (C⁸), 145.22 (C¹³), 169.03, 169.26, 170.10, 170.42 (COCH₃). Найдено, %: С 61.31; Н 7.52; S 9.66. C₃₄H₅₀O₉S₂. Вычислено, %: С 61.24; Н 7.56; O 21.59, S 9.61.

Симметричные дисульфиды **6a** и **6b** ранее были описаны нами в работе [7]. Характеристики и свойства дисульфидов **6c** и **6d** идентичны описанным в работах [16] и [17] соответственно.

1,2-Бис[(4*R*,5*R*,10*S*)-абиета-8,11,13-триен-18-ил]дисульфидан (7). Бесцветное масло. Выход 24–36%, [α]_D²⁴ +79.1° (с 0.2, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2928, 1497, 1462, 1379, 1219, 912, 823, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.04 с (3H, H¹⁹), 1.23 с (3H, H²⁰), 1.25 д (6H, H¹⁶, H¹⁷, *J* 7.4 Гц), 1.34–1.62 м (3H, H^{1α}, H³), 1.58–1.88 м (5H, H², H⁵, H⁶), 2.24–2.34 м (1H, H^{1β}), 2.76 д (1H, H^{18α}, *J* 12.6 Гц), 2.80–2.98 м (3H, H⁷, H¹⁵), 3.03 д (1H, H^{18β}, *J* 12.5 Гц), 6.91 с (1H, H¹⁴), 7.01 д (1H, H¹², *J* 8.1 Гц), 7.19 д (1H, H¹¹, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.83 (C²), 19.02 (C⁶), 20.47 (C¹⁹), 23.97 (C¹⁶, C¹⁷), 25.27 (C²⁰), 30.06 (C⁷), 33.43 (C¹⁵), 37.09 (C³), 37.55 (C¹⁰), 38.09 (C⁴), 38.31 (C¹), 46.51 (C⁵), 56.23 (C¹⁸), 123.81 (C¹²), 124.24 (C¹¹), 126.82 (C¹⁴), 134.73 (C⁸), 145.53 (C¹³), 147.14 (C⁹). Найдено, %: С 79.75; Н 9.64; S 10.58. C₄₀H₅₈S₂. Вычислено, %: С 79.67; Н 9.70; S 10.63.

1,2-Бис[(4*R*,5*R*,9*S*,10*S*)-абиета-7,13-диен-18-ил]дисульфидан (8). Бесцветное масло. Выход 27–35%, [α]_D²⁴ 0° (с 0.62, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 2926, 1460, 1381, 887, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.82 с (3H, H²⁰), 0.90–1.10 м (10H, H^{1α}, H¹⁶, H¹⁷, H¹⁹), 1.15–1.33 м (1H, H^{11α}), 1.38–1.61 м (5H, H², H³, H⁵), 1.73–1.95 м (3H, H^{1β}, H⁹, H^{11β}), 2.00–2.16 м (4H, H⁶, H¹²), 2.23 к (1H, H¹⁵, *J* 6.7 Гц), 2.67 д (1H, H^{18α}, *J* 12.6 Гц), 2.88 д (1H, H^{18β}, *J* 12.6 Гц), 5.41 уш.с. (1H, H⁷), 5.78 с (1H, H¹⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.05 (C²⁰), 18.33 (C²), 20.58 (C¹⁹), 20.83 (C¹⁶), 21.38 (C¹⁷), 22.62 (C¹¹), 23.81 (C⁶), 27.46 (C¹²), 34.82 (C¹⁵), 34.87 (C¹⁰), 37.58 (C⁴), 37.77 (C³), 38.72 (C¹), 46.59 (C⁵), 50.78 (C⁹), 56.48 (C¹⁸), 120.76 (C⁷), 122.44 (C¹⁴), 135.44 (C⁸), 145.08 (C¹³). Найдено, %: С 79.11; Н 10.35; S 10.51. C₄₀H₆₂S₂. Вычислено, %: С 79.14; Н 10.29; S 10.56.

1-Дезокси-1-[(4*R*,5*R*,10*S*)-абиета-8,11,13-триен-18-ил]дисульфанил}-β-*D*-глюкопираноза

(9). К 0.332 г (0.5 ммоль) дисульфида **4d** в 10 мл метанола добавляли в среде аргона 0.0115 г (0.5 ммоль) натрия. Перемешивали в течение 1 ч, после чего выпаривали растворитель под вакуумом, остаток хроматографировали на SiO₂, используя в качестве элюента смесь CHCl₃–MeOH в соотношении 1:1. Белый порошок. Выход 96%. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 910, 1040, 1222, 1375, 2957, 3483. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃ + DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 0.90 с (3H, H¹⁹), 1.09 с (3H, H²⁰), 1.11 д (6H, H¹⁶, H¹⁷, *J* 7.0 Гц), 1.19–1.47 м (3H, H^{1a}, H³), 1.47–1.84 м (5H, H², H⁵, H⁶), 2.08–2.24 м (1H, H^{1b}), 2.62–2.93 м (4H, H⁷, H¹⁵, H^{18a}), 3.05 д (1H, H^{18b}, *J* 11.8 Гц), 3.20–3.75 м (1H, H⁵), 3.34–3.57 м (3H, H², H³, H⁴), 3.60–3.84 м (2H, H⁶), 4.06–4.39 м (2H, H¹), 6.77 с (1H, H¹⁴), 6.87 д (1H, H¹², *J* 7.4 Гц), 7.05 д (1H, H¹¹, *J* 7.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃ + DMSO-*d*₆), δ , м.д.: 18.46 (C²), 18.62 (C⁶), 20.12 (C¹⁹), 23.66 (C¹⁶, C¹⁷), 24.97 (C²⁰), 29.80 (C⁷), 33.07 (C¹⁵), 36.64 (C³), 36.73 (C¹⁰), 37.20 (C⁴), 38.00 (C¹), 46.19 (C⁵), 56.51 (C¹⁸), 62.35 (C⁶), 70.36 (C²), 71.15 (C⁴), 77.88 (C³), 79.77 (C⁵), 90.21 (C¹), 123.48 (C¹²), 123.91 (C¹¹), 126.47 (C¹⁴), 134.40 (C⁸), 145.15 (C¹³), 146.80 (C⁹). Найдено, %: C 62.94; H 8.06; S 12.98. C₂₆H₄₀O₅S₂. Вычислено, %: C 62.87; H 8.12; O 16.10, S 12.91.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-33-00486 мол_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ojima I. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 108–119. doi 10.1021/ar700093f
- Wang J., Li S., Luo T., Wang C., Zhao J. *Curr. Med. Chem.* **2012**, *19*, 2976–2983. doi 10.2174/092986712800672030
- Scharf D.H., Remme N., Heinekamp Th., Hortschansky P., Brakhage A.A., Hertweck Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10136–10141. doi 10.1021/ja103262m
- Güngör N., Özyürek M., Güçlü K., Demirci Çekiç S., Apak R. *Talanta*. **2011**, *83*, 1650–1658. doi 10.1016/j.talanta.2010.11.048
- Spiess M. *Biochemistry*. **1990**, *29*, 10009–10018. doi 10.1021/bi00495a001
- Hwang C., Sinskey A.J., Lodish H.F. *Science*. **1992**, *257*, 1496–1502. doi 10.1126/science.1523409
- Пестова С.В., Измestъев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2015**, *64*, 723–731. [Pestova S.V., Izmet'ev E.S., Shevchenko O.G., Rubtsova S.A., Kuchin A.V. *Russ. Chem. Bull.* **2015**, *64*, 723–731.] doi 10.1007/s11172-015-0926-2
- Пестова С.В., Измestъев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. *Биоорган. химия*. **2017**, *43*, 301–310. [Pestova S.V., Izmet'ev E.S., Shevchenko O.G., Rubtsova S.A., Kuchin A.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 302–310.] doi 10.1134/S1068162017030141
- San Feliciano A., Gordaliza M., Salinero M.A., Miguel del Corral J.M. *Planta. Med.* **1993**, *59*, 485–490. doi 10.1055/s-2006-959744
- González M.A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 684–704. doi 10.1039/c4np00110a
- Измestъев Е.С., Пестова С.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. Пат. 2689131 (2018). РФ. *БИ.* **2019**, № 15.
- Martins Alho M.A., D'Accorso N.B., Thiel I.M.E. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, *33*, 1339–1343. doi 10.1002/jhet.5570330455
- Garchon G., Chrétien F., Chapleur Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5715–5718. doi 10.1016/S0040-4039(03)01305-4
- Leonard N.J., Carraway K.L. *J. Heterocycl. Chem.* **1966**, *3*, 485–489. doi 10.1002/jhet.5570030420
- Fujihira T., Arakawa G., Kamijo J., Takido T., Seno M. *J. Carbohydr. Chem.* **2003**, *22*, 73–78. doi 10.1081/CAR-120020478
- Pakulski Z., Pierożyński D., Zamojski A. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 2975–2992. doi 10.1016/S0040-4020(01)87009-5
- Adinolfi M., Capasso D., Di Gaetano S., Iadonisi A., Leone L., Pastorea A. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6278–6283. doi 10.1039/c1ob05619k

Synthesis of Abietane-Derived Disulfides with Monosaccharide Fragments

E. S. Izmet'sev*, S. V. Pestova, S. A. Rubtsova, and A. V. Kutchin

Institute of Chemistry of FRC Komi SC UB of the RAS, 167000, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, ul. Pervomaiskaya 48

**e-mail: evgeniyizmetsev@rambler.ru*

Received March 19, 2020; revised March 29, 2020; accepted March 31, 2020

A series of asymmetric disulfides was obtained with yields of 38–50% upon the co-oxidation of a mixture of diterpene abietane-derived thiols and of thiols that were synthesized on the basis of protected monosaccharides with fragments of galacto-, fructo-, glucopyranose, and ribofuranose. When removing the acetyl protection from a disulfide containing 1,2,3,4-tetra-*O*-acetyl- β -D-glucopyranose and dehydroabietane moieties, a disulfide with free hydroxyl groups of glucose was obtained in 94% yield.

Keywords: diterpenoids, monosaccharides, disulfides, thiols, oxidation