

СИНТЕЗ И МОДИФИКАЦИЯ ИЗОТИОЦИАНАТНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МАЛЕОПИМАРОВОЙ И ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ

© 2021 г. Е. В. Третьякова*

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Уфа, просп. Октября, 71
*e-mail: tretiakovaelv@gmail.com

Поступила в редакцию 05.02.2021 г.

После доработки 18.02.2021 г.

Принята к публикации 23.02.2021 г.

Конденсацией хлорангидридов малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот с роданидом калия осуществлен синтез соответствующих изотиоцианатов, которые вовлекали в реакцию с первичными аминами и метиловыми эфирами L-аминокислот с получением новых дитерпеновых тиокарбамидных производных.

Ключевые слова: дитерпеноиды, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, дигидрохинопимаровая кислота, изотиоцианаты, тиокарбамиды

DOI: 10.31857/S0514749221060070

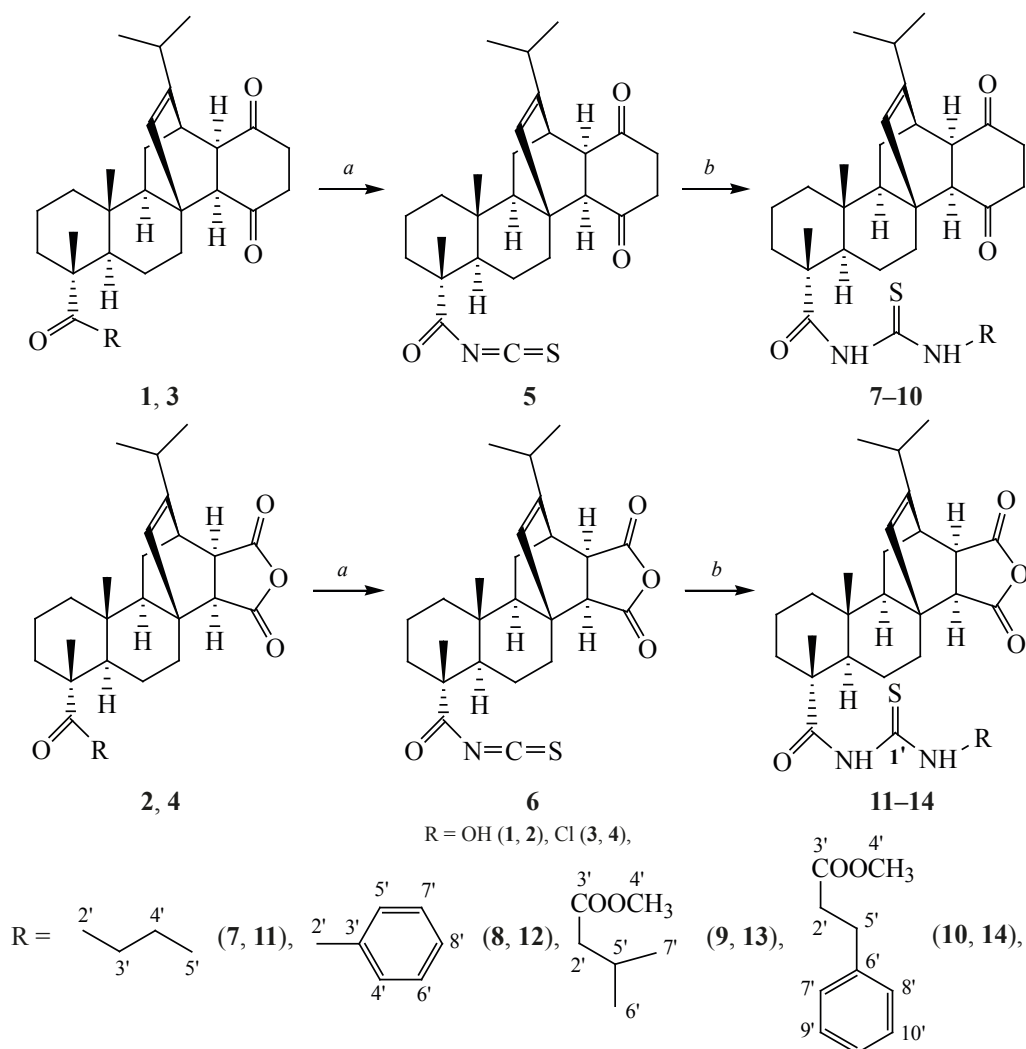
ВВЕДЕНИЕ

Дитерпеновые смоляные кислоты, продуцируемые хвойными деревьями семейства *Pinaceae*, проявляют большое разнообразие фармакологических свойств – противоопухолевых, антимикробных, противовирусных, противовоспалительных, антиоксидантных и др. [1–6]. Наиболее доступная среди них – левопимаровая кислота – основной компонент сосновой живицы (содержание в живице сосны обыкновенной *Pinus sylvestris* ~ 27%). Сопряженный диеновый фрагмент в молекуле левопимаровой кислоты широко используется в реакции Дильса-Альдера, которая часто выступает не только первой стадией модификации, но и одновременно способом выделения данной кислоты из сложной смеси продуктов сосновой живицы. Кроме того, дополнительное преимущество диеновых аддуктов – их большая стабильность по сравнению с исходной кислотой [7]. Так, данные о фармакологической активности производных левопимаровой кислоты, в основном,

касаются соединений, полученных диеновым синтезом. Диеновые аддукты левопимаровой кислоты с малеиновым ангидридом и *n*-бензохиноном – малеопимаровая и хинопимаровая кислоты, а также их производные обладают низкой токсичностью, противовоспалительными, антимикробными, противовирусными и др. свойствами [8–11], выступают перспективными противовоспалительными средствами [12]. Химические модификации дигидрохинопимаровой кислоты привели к производным, обладающим широким спектром цитотоксической активности *in vitro*, а также противоопухолевой активности *in vivo* [13].

Введение тиомочевинного фрагмента в молекулу диеновых аддуктов левопимаровой кислоты представляет интерес в связи с интересными биологическими свойствами дитерпеноидов, содержащих данный заместитель. Так, тиомочевинные производные дегидроабетиламина – эффективные ингибиторы тирозил-ДНК фосфодиэстеразы 1 (TDP1), усиливают действие цитотоксиче-

Схема 1



Реагенты и условия: *a*, KSCN, CH₃CN, 81°C, 2 ч; *b*, R-NH₂·HCl, CH₂Cl₂, 40°C, 4–6 ч.

ского агента темозоломида [14]. На основе изотиоцианата дегидроабиетиновой кислоты синтезирован ряд новых производных с фрагментами α -аминофосфонатов и бифосфонатов, проявивших высокую противоопухолевую активность *in vitro* и превосходящие по активности известный противоопухолевый препарат 5-фторурацил [15]. Ацилтиомочевинные производные дегидроабиетиновой кислоты также рассматриваются в качестве высокоэффективных противоопухолевых средств [16, 17].

В развитие исследований по изучению и модификации растительных метаболитов [5, 8–13, 18], в настоящей работе представлены результаты

по синтезу и трансформациям изотиоцианатных производных малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот, а также показана возможность их использования для синтеза тиокарбамидных производных, содержащих фрагменты метиловых эфиров L-аминокислот, первичных линейных и ароматических аминов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез дитерпеновых изотиоцианатов **5**, **6** осуществляли взаимодействием хлорангидридов малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот **3**, **4**, легко получаемых из соответствующих кислот **1** и **2** [12, 19], с роданидом калия в сухом ацетонитриле при кипячении в течение 2 ч (схема 1).

Выходы соединений **5**, **6** после очистки методом колоночной хроматографии составили 73 и 63%, соответственно. Структура соединений **5**, **6** установлена с помощью ЯМР ^1H , ^{13}C спектроскопии. В спектрах ЯМР ^{13}C характерные сигналы атома углерода группы NCS обнаруживаются при δ 146.87 м.д. для соединения **5** и δ 146.13 м.д. для соединения **6**.

Конденсацией полученных дитерпеновых изотиоцианатов **5**, **6** с *n*-бутиламином и бензиламином в хлористом метиле при нагревании до 40°C в течение 4 ч осуществлен синтез замещенных тиокарбамидов (**7**, **8**, **11**, **12**) с выходами 62–83% после очистки колоночной хроматографией. Реакция изотиоцианатов **5**, **6** с гидрохлоридами метиловых эфиров *L*-валина и *L*-фенилаланина в хлористом метиле в присутствии триэтиламина при нагревании до 40°C в течение 6 ч протекала с образованием тиокарбамидов (**9**, **10**, **13**, **14**), выделенными с выходами 67–78% после колоночной хроматографии (схема 1). Подтверждение строения замещенных тиокарбамидов (**7**–**14**) – наличие в спектрах ЯМР ^{13}C сигналов атомов углерода группы CONH в области δ 172.31–174.31 м.д., и группы $-\text{C}=\text{S}$ в области δ 180.28–186.55 м.д. соответственно, в спектрах ЯМР ^1H амидные и тиоамидные NH-протоны проявляются в слабом поле в виде уширенных сигналов в области δ 9.78–11.10 м.д. В спектрах ЯМР ^1H соединений (**8**, **10**, **12**, **14**) наблюдаются характерные сигналы протонов ароматического кольца в области δ 6.80–7.30 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений (**9**, **10**, **13**, **14**) сигналы углеродов кетогруппы аминокислотного остатка обнаруживаются при δ 168.76–171.98 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуры плавления определяли на микросталике «Voetius». Оптическое поглощение измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 MC» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ-этилацетат, 40:1. Вещества обнаруживали 10% раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили

на SiO_2 (Silica 60, Macherey-Nagel). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (^1H) и 125.47 (^{13}C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом PABBO при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Дигидрохинопимаровую, малеопимаровую кислоты **1**, **2** и их хлорангидриды **3**, **4** получали согласно методам, описанным в работах [12, 19–21].

Общая методика синтеза соединений **5** и **6**.

К 1 ммоль (0.43 г) свежеприготовленного хлорангидрида дигидрохинопимаровой кислоты **3** или 1 ммоль (0.42 г) хлорангидрида малеопимаровой кислоты **4** в 15 мл сухого ацетонитрила добавляли 1.2 ммоль (0.12 г) KSCN и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После реакции растворитель упаривали при пониженном давлении, и сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя последовательно системой петролейный эфир–этилацетат 4:1; 2:1.

13-Изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксогексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбонил изотиоцианат (5). Выход 0.33 г (73%), R_f 0.25, т.пл. 158–160°C, $[\alpha]_D^{20} +17.9^\circ$ (*c* 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H^{18}), 0.82–0.89 м (1H, H^{6e}), 1.02 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 1.04 д (3H, H^{17} , J 6.9 Гц), 1.19 с (3H, H^{19}), 1.22–1.75 м (15H, H^{6a} , H^{6b} , $\text{H}^{5a,e}$, $\text{H}^{9a,e}$, $\text{H}^{8a,e}$, $\text{H}^{10a,e}$, H^{10b} , $\text{H}^{11a,e}$, $\text{H}^{2a,e}$), 2.21–2.61 м (4H, H^{4a} , $\text{H}^{3a,e}$, H^{15}), 2.81 д (1H, H^{1a} , J 2.5 Гц), 3.21 уш.с (1H, H^{12}), 5.59 уш.с (1H, H^{14}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.12 (C^{18}), 16.52 (C^{19}), 16.75 (C^9), 19.89 (C^{17}), 20.78 (C^{16}), 21.77 (C^6), 27.79 (C^{11}), 32.92 (C^{4b}), 34.56 (C^{15}), 35.65 (C^5), 37.08 (C^{12}), 37.48 (C^2), 37.92 (C^3), 38.39 (C^8), 38.97 (C^{10}), 41.26 (C^{10a}), 48.89 (C^7), 50.74 (C^{1a}), 54.82 (C^{10b}), 55.92 (C^{6a}), 60.51 (C^{4a}), 125.24 (C^{14}), 146.87 ($\text{N}=\text{C}=\text{S}$), 149.81 (C^{13}), 174.97 (C^{20}), 208.69 (C^1), 209.83 (C^4). Найдено, %: С 71.38; Н 7.80; N 3.10; S 7.05. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 71.49; Н 7.78; N 3.09; S 7.07. M 453.64.

13-Изопропил-4,10-диметил-23,24-диоксотетрадекагидро-1H-8,12-этенотетрафенантро[1,2-с]фуран-4-карбонил изотиоцианат (6). Выход 0.28 г (63%), R_f 0.20, т.пл. 169–171°C,

173.01 (C²³), 174.11 (C²⁴), 185.42 (C=S). Найдено, %: С 67.70; Н 8.25; N 5.45; S 6.25. C₂₉H₄₂N₂O₄S. Вычислено, %: С 67.67; Н 8.22; N 5.44; S 6.23. M 514.72.

N-[(Бензиламино)карбонотиоил]-12-изопротил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1H-3b,11-этенотетрадекантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (12). Выход 0.42 г (77%), R_f 0.50, т.пл. 128–130°C, [α]_D²⁰ +36.1° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.55 с (3H, H²⁰), 0.85–0.91 м (5H, H^{1a}, H^{2a,e}, H^{3a,e}), 1.05 д (3H, H¹⁸, J 6.9 Гц), 1.12 д (3H, H¹⁹, J 7.0 Гц), 1.16 с (3H, H²¹), 1.20–1.80 м (9H, H^{1e}, H⁵, H^{6a,e}, H^{7a,e}, H⁹, H^{11a,e}), 2.25 д (1H, H¹⁷, J 8.4 Гц), 2.45–2.51 м (1H, H¹⁶), 3.00–3.10 м (1H, H¹⁵), 3.30 д (1H, H¹², J 8.4 Гц), 4.48 уш.с (2H, H²), 5.62 с (1H, H¹⁴), 6.88–6.95 м (2H, H⁶, H⁷), 7.10–7.15 м (3H, H⁴, H⁵, H⁸), 9.80 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.22 (C²⁰), 16.88 (C¹⁹), 17.54 (C²), 20.40 (C¹⁸), 20.90 (C²¹), 21.66 (C⁶), 27.12 (C¹¹), 32.78 (C¹⁷), 34.60 (C⁷), 35.65 (C¹²), 36.40 (C³), 37.58 (C¹⁰), 37.62 (C¹), 40.40 (C⁸), 45.77 (C¹⁵), 47.05 (C⁴), 48.98 (C²), 50.22 (C⁵), 52.86 (C¹⁶), 53.93 (C⁹), 125.11 (C¹⁴), 128.05 (C⁴), 128.11 (C⁵), 128.55 (C⁶), 128.99 (C⁷), 130.05 (C⁸), 137.22 (C³), 148.62 (C¹³), 172.85 (C²²), 172.91 (C²³), 173.78 (C²⁴), 184.15 (C=S). Найдено, %: С 70.00; Н 7.40; N 5.15; S 5.81. C₃₂H₄₀N₂O₄S. Вычислено, %: С 70.04; Н 7.35; N 5.11; S 5.84. M 548.74.

Общая методика синтеза соединений 9, 10, 13, 14. К 1 ммоль соответствующего дитерпенового изотиоционата **5** или **6** в 15 мл сухого CH₂Cl₂ добавляли 1.2 ммоль (0.20 г) гидрохлорида метилового эфира L-валина или 1.2 ммоль (0.25 г) гидрохлорида метилового эфира L-фенилаланина, 0.25 мл Et₃N и перемешивали при 40°C в течение 6 ч. Реакционную смесь промывали 5%-ным раствором HCl (3×20 мл), водой (2×100 мл), сушили над CaCl₂. Растворитель упаривали при пониженном давлении, сырой продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя последовательно системой петролейный эфир–этилацетат 40:1; 2:1; 1:1.

Метил N-[(13-изопротил-7,10а-диметил-1,4-диоксогексадекагидро-1H-4b,12-этенотетрадекантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид)]аминокарбонотиоил]валлилат (9). Выход 0.45 г (77%), R_f 0.62, т.пл. 101–103°C, [α]_D²⁰ +6.1° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР

¹H (CDCl₃), д, м.д.: 0.60 с (3H, H¹⁸), 0.80–0.85 м (1H, H^{6e}), 0.85 с (3H, H⁶), 0.92 с (3H, H⁷), 1.04 д (3H, H¹⁶, J 6.9 Гц), 1.08 д (3H, H¹⁷, J 6.9 Гц), 1.22 с (3H, H¹⁹), 1.25–1.80 м (16H, H^{6a}, H^{6b}, H^{5a,e}, H^{9a,e}, H^{8a,e}, H^{10a,e}, H^{10b}, H^{11a,e}, H^{2a,e}, H⁵), 2.20–2.60 м (4H, H^{4a}, H^{3a,e}, H¹⁵), 2.81 д (1H, H^{1a}, J 2.5 Гц), 3.20 уш.с (1H, H¹²), 3.60 с (3H, H⁴), 4.10 с (1H, H²), 5.55 уш.с (1H, H¹⁴), 10.00 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.25 (C¹⁸), 16.55 (C¹⁹), 16.81 (C⁹), 18.02 (C⁶), 20.02 (C⁷), 20.15 (C¹⁷), 20.88 (C¹⁶), 21.69 (C⁶), 27.92 (C¹¹), 29.29 (C⁵), 32.55 (C^{4b}), 34.88 (C¹⁵), 36.01 (C⁵), 37.28 (C¹²), 37.48 (C²), 38.55 (C³), 38.89 (C⁸), 39.55 (C¹⁰), 41.40 (C^{10a}), 48.93 (C⁷), 50.89 (C^{1a}), 53.60 (C⁴), 54.15 (C^{10b}), 55.98 (C^{6a}), 60.33 (C^{4a}), 62.00 (C²), 123.88 (C¹⁴), 148.55 (C¹³), 170.22 (C³), 173.17 (C²⁰), 182.03 (C=S), 207.69 (C¹), 208.66 (C⁴). Найдено, %: С 67.68; Н 8.30; N 4.80; S 5.45. C₃₃H₄₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 67.77; Н 8.27; N 4.79; S 5.48. M 584.81.

Метил N-[(13-изопротил-7,10а-диметил-1,4-диоксогексадекагидро-1H-4b,12-этенотетрадекантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид)]аминокарбонотиоил]фенилаланилат (10). Выход 0.49 г (78%), R_f 0.60, т.пл. 127–129°C, [α]_D²⁰ +3.5° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), д, м.д.: 0.60 с (3H, H¹⁸), 0.80–0.85 м (1H, H^{6e}), 1.04 д (3H, H¹⁶, J 6.9 Гц), 1.08 д (3H, H¹⁷, J 6.9 Гц), 1.22 с (3H, H¹⁹), 1.25–1.80 м (15H, H^{6a}, H^{6b}, H^{5a,e}, H^{9a,e}, H^{8a,e}, H^{10a,e}, H^{10b}, H^{11a,e}, H^{2a,e}), 2.20–2.60 м (6H, H^{4a}, H^{3a,e}, H¹⁵, H⁵), 2.80 д (1H, H^{1a}, J 2.5 Гц), 3.15 уш.с (1H, H¹²), 3.66 с (3H, H⁴), 4.08–4.11 м (1H, H²), 5.55 уш.с (1H, H¹⁴), 7.01–7.08 м (2H, H⁹, H¹⁰), 7.11–7.30 м (3H, H⁷, H⁸, H¹¹), 11.10 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.45 (C¹⁸), 16.14 (C¹⁹), 17.09 (C⁹), 20.02 (C¹⁷), 20.88 (C¹⁶), 21.69 (C⁶), 27.92 (C¹¹), 32.77 (C^{4b}), 34.90 (C¹⁵), 36.01 (C⁵), 37.28 (C¹²), 37.50 (C²), 38.17 (C⁵), 38.55 (C³), 38.89 (C⁸), 39.55 (C¹⁰), 41.35 (C^{10a}), 48.93 (C⁷), 50.77 (C^{1a}), 51.30 (C⁴), 54.13 (C^{10b}), 55.98 (C^{6a}), 59.19 (C²), 60.55 (C^{4a}), 124.81 (C¹⁴), 127.33 (C¹¹), 128.18 (C⁹), 128.22 (C¹⁰), 132.33 (C⁷), 132.44 (C⁸), 132.77 (C⁶), 146.12 (C¹³), 168.76 (C³), 172.31 (C²⁰), 180.28 (C=S), 208.12 (C¹), 209.55 (C⁴). Найдено, %: С 70.25; Н 7.65; N 4.45; S 5.12. C₃₇H₄₈N₂O₅S. Вычислено, %: С 70.22; Н 7.64; N 4.43; S 5.07. M 632.85.

Метил N-[(12-изопротил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1H-3b,11-этенотетрадекантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид)]аминокарбонотиоил]фенилаланилат (11). Выход 0.45 г (77%), R_f 0.62, т.пл. 101–103°C, [α]_D²⁰ +6.1° (с 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР

нантро[1,2-с[фуран-6-ил]карбонил}амино)карбонотиоил]валинат (13). Выход 0.38 г (67%), R_f 0.70, т.пл. 115–117°C, $[\alpha]_D^{20} +32.0^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), д, м.д.: 0.55 с (3H, H^{20}), 0.80 с (3H, H^6), 0.85–0.90 м (5H, H^{1a} , $\text{H}^{2a,e}$, $\text{H}^{3a,e}$), 0.92 с (3H, H^7), 1.00 д (3H, H^{18} , J 6.9 Гц), 1.07 д (3H, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.10 с (3H, H^{21}), 1.20–1.80 м (10H, H^{1e} , H^5 , $\text{H}^{6a,e}$, $\text{H}^{7a,e}$, H^9 , $\text{H}^{11a,e}$, H^5), 2.22 д (1H, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.42–2.49 м (1H, H^{16}), 3.05–3.11 м (1H, H^{15}), 3.30 д (1H, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.66 с (3H, H^4), 4.10 с (1H, H^2), 5.59 с (1H, H^{14}), 10.15 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.99 (C^{20}), 16.80 (C^{19}), 17.12 (C^2), 17.92 (C^6), 20.05 (C^7), 20.46 (C^{18}), 21.36 (C^{21}), 21.74 (C^6), 27.12 (C^{11}), 30.33 (C^5), 32.86 (C^{17}), 34.60 (C^7), 35.72 (C^{12}), 36.40 (C^3), 37.58 (C^{10}), 37.62 (C^1), 40.40 (C^8), 45.77 (C^{15}), 47.05 (C^4), 50.22 (C^5), 52.86 (C^{16}), 53.03 (C^4), 53.93 (C^9), 61.75 (C^2), 125.11 (C^{14}), 148.01 (C^{13}), 171.98 (C^3), 172.85 (C^{22}), 172.77 (C^{23}), 173.99 (C^{24}), 184.01 (C=S). Найдено, %: С 65.00; Н 7.75; N 4.95; S 5.65. $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 65.01; Н 7.74; N 4.89; S 5.60. M 572.76.

Метил N-[(12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксотетрадекагидро-1H-3b,11-этенотифенантро[1,2-с[фуран-6-ил]карбонил}амино)карбонотиоил]фенилаланинат (14). Выход 0.43 г (70%), R_f 0.60, т.пл. 101–103°C, $[\alpha]_D^{20} +11.1^\circ$ (с 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.55 с (3H, H^{20}), 0.85–0.91 м (5H, H^{1a} , $\text{H}^{2a,e}$, $\text{H}^{3a,e}$), 1.10 д (3H, H^{18} , J 6.9 Гц), 1.15 д (3H, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.18 с (3H, H^{21}), 1.22–1.80 м (9H, H^{1e} , H^5 , $\text{H}^{6a,e}$, $\text{H}^{7a,e}$, H^9 , $\text{H}^{11a,e}$), 2.25 д (1H, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.44–2.45 м (3H, H^{16} , H^5), 3.00–3.05 м (1H, H^{15}), 3.30 д (1H, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.60 с (3H, H^4), 4.05–4.10 м (1H, H^2), 5.60 с (1H, H^{14}), 7.00–7.10 м (2H, H^9 , H^{10}), 7.15–7.30 м (3H, H^7 , H^8 , H^{11}), 10.90 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.16 (C^{20}), 15.96 (C^{19}), 17.02 (C^2), 20.24 (C^{18}), 20.90 (C^{21}), 21.66 (C^6), 27.12 (C^{11}), 32.78 (C^{17}), 34.60 (C^7), 35.65 (C^{12}), 36.40 (C^3), 37.58 (C^{10}), 37.77 (C^1), 39.55 (C^5), 40.22 (C^8), 46.06 (C^{15}), 47.09 (C^4), 50.22 (C^5), 51.72 (C^4), 53.00 (C^{16}), 53.95 (C^9), 60.22 (C^2), 124.77 (C^{14}), 126.77 (C^{11}), 128.33 (C^9), 128.42 (C^{10}), 132.33 (C^7), 132.44 (C^8), 133.99 (C^6), 148.62 (C^{13}), 170.11 (C^3), 172.85 (C^{22}), 172.95 (C^{23}), 173.45 (C^{24}), 180.88 (C=S). Найдено, %: С 67.75; Н 7.10; N 4.50; S 5.20. $\text{C}_{35}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 67.71; Н 7.14; N 4.51; S 5.17. M 620.79.

ВЫВОДЫ

На основе дитерпеновых изотиоцианатов предложен простой и удобный метод синтеза замещенных тиокарбамидов, содержащих фрагменты первичных аминов и метиловых эфиров L-аминокислот.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А20-120012090023-8.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Faustino C., Neto I., Fonte P., Macedo A. *Curr. Pharm. Des.* **2018**, *24*, 4362–4375. doi 10.2174/1381612825666190112162817
2. Hou W., Zhang G., Luo Zhi, Li Di, Ruan H., Ruan B.H., Su L., Xu H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 5382–5386. doi 10.1016/j.bmcl.2017.11.014
3. González M.A., Correa-Royero J., Agudelo L., Mesa A., Betancur-Galvis L. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2468–2472. doi 10.1016/j.ejmech.2009.10.010
4. Sepúlveda B., Astudillo L., Rodríguez J.A., Yáñez T., Theoduloz C., Schmeda-Hirschmann G. *Pharm. Res.* **2005**, *52*, 429–437. doi 10.1016/j.phrs.2005.06.004
5. Казакова О.Б., Смирнова И.Е., До Тхи Тху Х., Тханх Тра Нгуен, Апрышко Г.Н., Жукова О.С., Медведева Н.И., Назыров Т.И., Третьякова Е.В., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф., Супоницкий К.Ю., Казаков Д.В., Сафаров Ф.Э., Толстиков Г.А. *Биоорг. хим.* **2013**, *39*, 230–240. [Kazakova O.B., Smirnova I.E., Tkhu H.D.T., Nguen T.T., Apryshko G.N., Zhukova O.S., Medvedeva N.I., Nazyrov T.I., Tret'yakova E.V., Chudov I.V., Ismagilova A.F., Suponitsky K.Yu., Kazakov D.V., Safarov F.E., Tolstikov G.A. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2013**, *39*, 202–210.] doi 10.1134/S1068162013020088
6. Justino G.A.C., Correia C.F., Mira L., Dos Santos R.M.B., Simones J.A.M., Silva A.M., Santos C.L., Gigante B.R. *J. Agric. Food Chem.* **2006**, *54*, 342–348. doi 10.1021/jf052062k
7. Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Толстиков С.Е., Хвостов М.В. *Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология.* Новосибирск: Академическое изд-во «ГЕО», **2011**.
8. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Чудов И.В., Базекин Г.В., Исмагилова А.Ф. *Биоорг. хим.* **2010**, *39*,

- 277–282. [Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Spirikhin L.V., Tolstikov G.A., Chudov I.V., Bazekin G.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 257–262.] doi 10.1134/S1068162010020160
9. Третьякова Е.В., Смирнова И.Е., Салимова Е.В., Пашкова Т.М., Каргашова О.Л., Одинокоев В.Н., Парфенова Л.В. *Биорг. хим.* **2017**, *43*, 317–323. [Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Pashkova T.M., Kartashova O.L., Odnokov V.N., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2017**, *43*, 317–322.] doi 10.1134/S1068162017020169
10. Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odnokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
11. Tret'yakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V., Yunusbaeva M.M., Dzhemileva L.U., D'yakonov V.V., Dzhemilev U.M. *Anticancer Agents Med. Chem.* **2019**, *19*, 1172–1183. doi 10.2174/1871520619666190404100846
12. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Толстиков Г.А., Назыров Т.И., Чудов И.В., Исмагилова А.Ф., *Биорг. хим.* **2010**, *36*, 832–840. [Kazakova O.B., Tret'yakova E.V., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Nazarov T.I., Chudov I.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 762–770.] doi 10.1134/S1068162010060130
13. Tret'yakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Zhukova O.S., Pugacheva R.B., Apyrshko G.N., Poroikov V.V. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6481–6489. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.030
14. Kovaleva K., Oleshko O., Mamontova E., Yarovaya O., Zakharova O., Zakharenko A., Kononova A., Dyrkheeva N., Cheresiz S., Pokrovsky A., Lavrik O., Salakhutdinov N. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 2443–2450. doi 10.1021/acs.jnatprod.8b01095
15. Huang X.-Ch., Wang M., Pan Y.-M., Tian X.-Y., Wang H.-Sh., Zhang Y., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 5283–5289. doi 10.1016/j.bmcl.2013.08.005
16. 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
17. Huang X., Huang R., Liao Z., Pan Y., Gou Sh., Wang H. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *108*, 381–391. doi 10.1016/j.ejmech.2015.12.008
18. Третьякова Е.В. *ЖОрХ.* **2021**, *57*, 420–425. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *57*, 391–395.] doi 10.1134/S1070428021030106
19. Флехтер О.Б., Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Толстиков Г.А., Савинова О.В., Бореко Е.И. *Биорг. хим.* **2009**, *35*, 424–430. [Flekhter O.B., Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Tolstikov G.A., Savinova O.V., Boreko E.I. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 385–390.] doi 10.1134/S1068162009030157
20. Herz W., Blakstone R.C., Nair M.G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2292–2298.
21. Zalkov L.U., Ford R.A., Cutney J.P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3535–3539.

Synthesis and Modification of Maleopimaric and Dihydroquinopimaric Acid's Isothiocyanate Derivatives

E. V. Tret'yakova*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
e-mail: tret'yakovaelv@gmail.com

Received February 5, 2021; revised February 18, 2021; accepted February 23, 2021

Condensation of maleopimaric and dihydroquinopimaric acid's chlorides with potassium thiocyanide were synthesized the corresponding isothiocyanates, which were involved in the reaction with primary amines and methyl esters of L-amino acids to obtain new diterpene thiocarbamide derivatives.

Keywords: diterpenoids, diene adducts, maleopimaric acid, dihydroquinopimaric acid, isothiocyanates, thiocarbamides