

# СИНТЕЗ 4-АМИНОПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

© 2021 г. Е. В. Салимова<sup>а</sup>, Л. В. Парфенова<sup>а</sup>, Д. С. Дятлов<sup>б</sup>,  
О. С. Куковинец<sup>б</sup>, Е. В. Третьякова<sup>с, \*</sup>

<sup>а</sup> Институт нефтехимии и катализа РАН – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450075 Уфа, просп. Октября, 141

<sup>б</sup> ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет», Россия, 450076 Уфа, ул. Заки Валиди, 32

<sup>с</sup> Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение  
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,  
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

\*e-mail: [treyakovaelv@gmail.com](mailto:treyakovaelv@gmail.com)

Поступила в редакцию авторам: 08.04.2021 г.

После доработки 20.04.2021 г.

Принята к публикации 21.04.2021 г.

В результате восстановления оксимов метилового эфира 1β-гидрокси-, 1β,13-эпокси-, 1-диоксолано-дигидрохинопимаровой кислоты, а также амидов 1β-гидрокси-дигидрохинопимаровой кислоты цианоборгидридом натрия в присутствии хлорида титана(III) и ацетата натрия осуществлен синтез новых 4α-аминопроизводных дигидрохинопимарата.

**Ключевые слова:** дитерпеноиды, дигидрохинопимаровая кислота, оксимы, амины, реакция восстановления,  $TiCl_3$ ,  $NaBH_3CN$

**DOI:** 10.31857/S0514749221090093

## ВВЕДЕНИЕ

Диеновые аддукты левопимаровой кислоты (основного компонента сосновой живицы) с 1,4-бензохинонами служат основой для синтеза соединений различных структурных типов благодаря простоте методов их получения и образованию конечных продуктов с количественными выходами [1]. Кроме того, такие диеновые аддукты (хинопимаровые кислоты) и их производные обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе противовоспалительными, противоязвенными, противовирусными свойствами [2–4]. Химические модификации дигидрохинопимаровой кислоты позволили получить производные с высокой антибактериальной и фунгицидной активностью *in vitro*, а также обладающие низкой токсичностью и высокой гемолитической селективностью [5]. Введение азотсодержащих за-

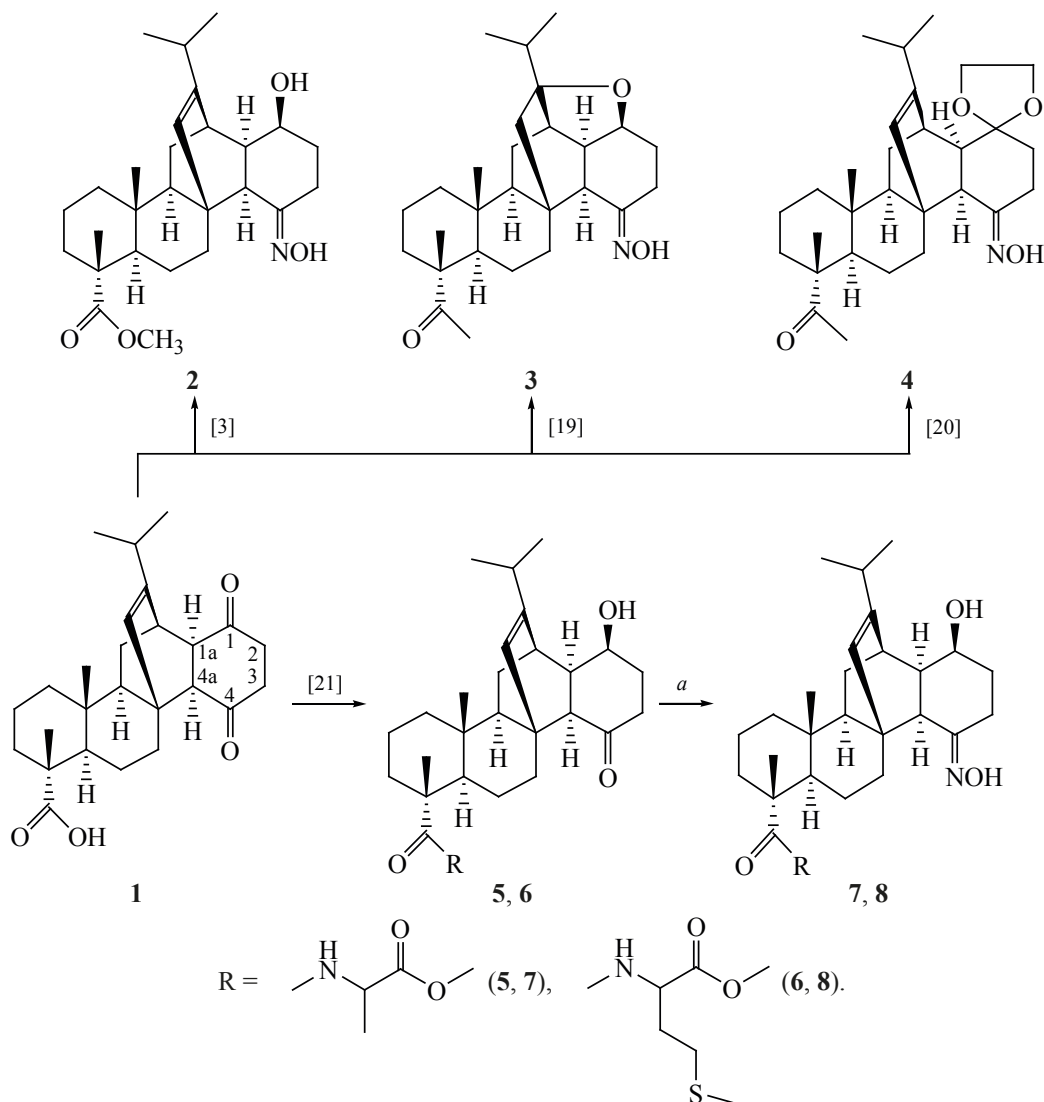
местителей (оксиминных, нитрильных и др.) в кольцо *E* молекулы дигидрохинопимаровой кислоты приводит к соединениям с широким спектром противоопухолевой активности *in vitro* и *in vivo*, выступающих эффективными индукторами апоптоза в опухолевых клеточных культурах Jurkat, K562, U937 и HeLa и способных оказывать дозозависимое влияние на S и G2 фазы клеточного цикла [6, 7].

В продолжение работ по модификации и исследованию фармакологической активности диеновых аддуктов левопимаровой кислоты [5–10] в настоящей работе нами осуществлен синтез 4-аминопроизводных дигидрохинопимаровой кислоты восстановлением ее различных оксиминных производных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Восстановление оксиминной группировки до аминогруппы может осуществляться под дей-

Схема 1



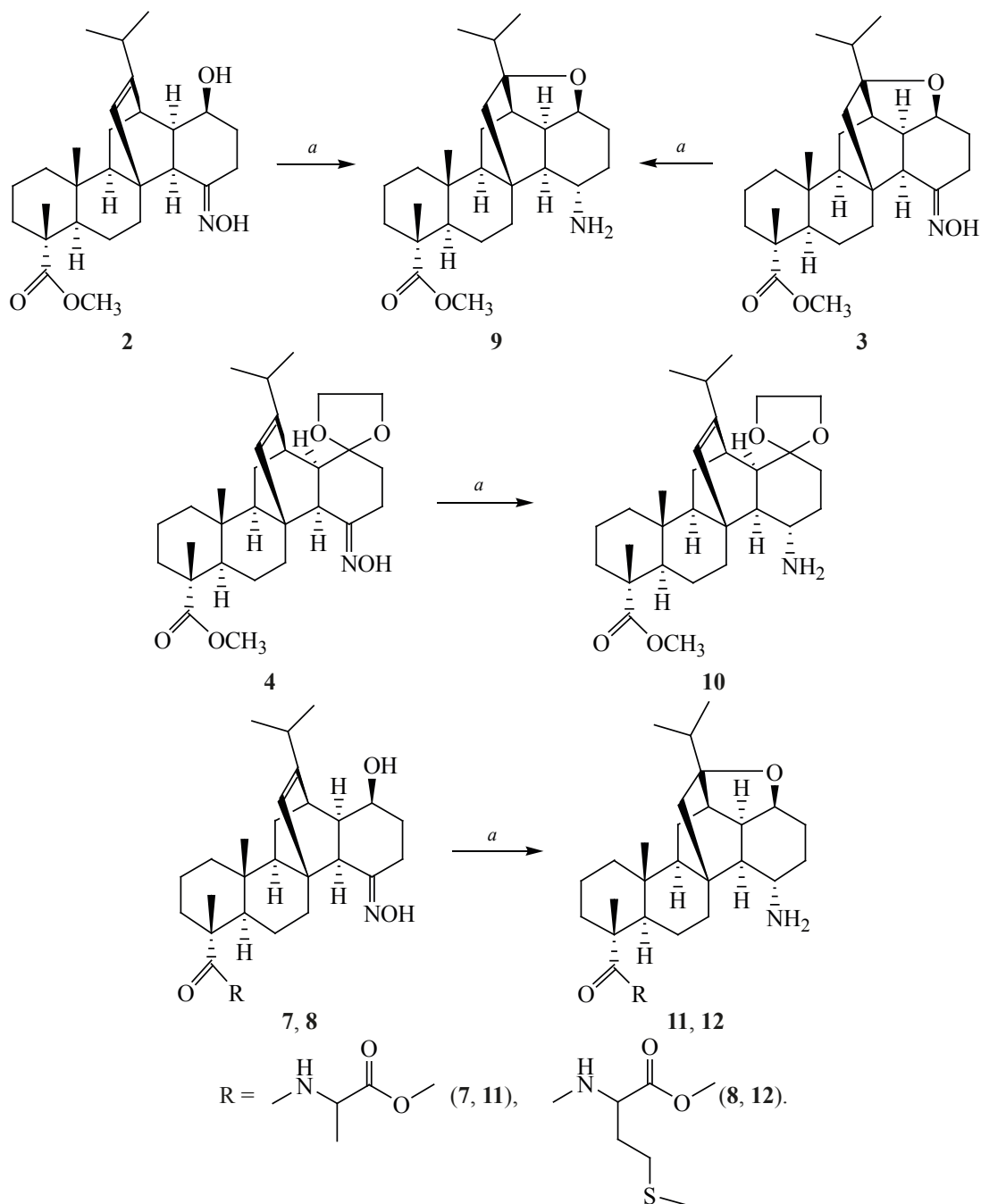
Реагенты и условия: *a.* NH<sub>2</sub>OH·HCl, EtOH, DMAP.

ствием различных восстанавливающих агентов. В качестве восстановителей широко используют натрий в жидком аммиаке [11], боран и его соединения [12, 13], а также комплексные гидриды металлов [14–17]. Ключевая стадия в данной реакции – перенос гидрид-иона или электрона на разрыхляющую орбиталь связи C=N с образованием *N*-аниона или анион-радикала [18].

Нами изучен подход к синтезу 4-аминоаналогов дигидрохинопимаровой кислоты, ключевая стадия которого – восстановление дитерпеновых оксиминопроизводных цианоборгидридом натрия в присутствии хлорида титана(III) и ацетата натрия.

В качестве исходных соединений использовали *E*-оксимины дигидрохинопимаровой кислоты **2–4**, синтезированные нами ранее [3, 19, 20], а также оксимины **7** и **8**, полученные впервые. Так, взаимодействие амидов 1β-гидрокси дигидрохинопимаровой кислоты **5, 6** [21] с солянокислым гидроксиламином при кипячении в этаноле в присутствии каталитического количества DMAP в течение 2 ч привело к образованию дитерпеновых оксимов **7, 8**, выделенных в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 3:1 (схема 1). Индивидуальные *E*-изомеры получали перекристаллизацией изомерной смеси из хлористого метилена с выходами 55 и 52%, соответственно. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C со-

Схема 2



Реагенты и условия: *a.*  $\text{NaBH}_3\text{CN-TiCl}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{COONa}$ ,  $0-20^\circ\text{C}$ .

единений **7** и **8** присутствовали сигналы с химическим сдвигом  $\delta$  158.95 и 159.11 м.д., соответствующие атомам углерода в составе группы  $\text{C}^4=\text{NOH}$ .

Для восстановления *E*-оксимов **2-4** и **7, 8** использовали цианоборгидрид натрия и раствор хлорида титана(III) в HCl, успешно применяемые

в синтезе различных аминопроизводных полициклических соединений [22, 23]. Взаимодействие оксима метилового эфира  $1\beta,13$ -эпосидигидрохинопимаровой кислоты (**2**) с  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  и  $\text{TiCl}_3$  в метаноле в присутствии  $\text{CH}_3\text{COONa}$  в течение 4 ч приводило к образованию амина **9** с выходом 59% после очистки методом колоночной хромато-

графии. Восстановление оксима метилового эфира 1 $\beta$ -гидроксидигидрохинопимаровой кислоты (**2**) в аналогичных условиях также приводило к амину **9** (выход 64%), что, по-видимому, связано с действием раствора хлорида титана в соляной кислоте, которое способствует образованию эфирной связи C<sup>1</sup>–O–C<sup>13</sup> (схема 2) [24].

Восстановление оксимов диоксоланового производного метилдигидрохинопимарата **4** и амидов **7**, **8** системой NaBH<sub>3</sub>CN–TiCl<sub>3</sub> протекало с образованием аминов **10–12** с выходами 59–74% после очистки колоночной хроматографией. Кроме того, при восстановлении оксимов **7**, **8**, так же как и в случае других 1 $\beta$ -гидроксипроизводных метилдигидрохинопимарата, наблюдалось образование связи C<sup>1</sup>–O–C<sup>13</sup> (схема 2).

Структуры синтезированных соединений подтверждены с помощью одно- и двумерной (COSY, NOESY, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HMBC) спектроскопии ЯМР. Так, в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C синтезированных аминов **4–12** отсутствуют характерные сигналы оксимной группы, на присутствие аминокетильной группы при атоме углерода C<sup>4</sup> указывает смещение сигнала этого атома в слабое поле. Сигнал углеродного атома C<sup>4</sup> в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C соединений **9–12** проявляется при  $\delta$  54.12–55.95 м.д. и коррелирует с сигналом протона H<sup>4</sup> в области  $\delta$  2.90–3.20 м.д. в спектре <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **9**, **11** и **12** характеристический сигнал протона H<sup>1</sup> проявляется в виде уширенного сигнала при  $\delta$  4.00–4.26 м.д., сигналы атомов углерода C<sup>1</sup> и C<sup>13</sup> в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C наблюдаются при  $\delta$  72.14–72.66 и 83.78–84.18 м.д., соответственно. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H диоксоланового производного **10** содержит также сигналы 2 метиленовых групп, которые коррелируют в спектре <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC с сигналами атомов углерода при  $\delta$  64.07 и 64.80 м.д. В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **9**, **10** наблюдаются уширенные сигналы группы NH<sub>2</sub> при  $\delta$  2.87 и 2.85 м.д., тогда как в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H соединений **11** и **12** сигналы протонов NH<sub>2</sub>- и NH-групп обнаруживаются в виде мультиплетов в области  $\delta$  3.82–3.89 м.д. Конфигурация аминокетильной группы в соединениях **9–12** установлена на основании двумерных экспериментов NOESY. Так, протоны NH<sub>2</sub> группы коррелируют с протонами H<sup>1</sup> и H<sup>4a</sup>, что однозначно указывает на ее  $\alpha$ -ориентацию.

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 57 № 9 2021

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометре «Bruker» Avance III (Германия) [500.13 (<sup>1</sup>H) и 125.47 (<sup>13</sup>C) МГц] в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт – тетраметилсилан. Температуры плавления определены на приборе Stuart SMP3 (Германия). ТСХ проводили на пластинах Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей гексан–этилацетат, 1:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при 100–120°C в течение 2–3 мин. В работе использовали реактивы марки «х.ч.» или «ч.д.а.» (Реахим, Россия). Дигидрохинопимаровая кислота **1** [25], оксимы **2–4** [3, 19, 20], амиды **5**, **6** [21] были получены по ранее описанным методикам.

**Соединения 7, 8 (общая методика).** К раствору 1 ммоль соединения **5** или **6** в 15 мл этанола добавляли 1.3 ммоль (0.94 г) NH<sub>2</sub>OH·HCl, реакционную смесь кипятили 3 ч, выливали в 20 мл 5%-ного раствора HCl, осадок фильтровали, промывали водой, сушили на воздухе. Индивидуальные *E*-оксимы **7**, **8** получали перекристаллизацией изомерной смеси из хлористого метилена.

**Метил-*N*-{[(4*E*)-1-гидрокси-4-(гидроксиимино)-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-1*H*-4*b*,12-этенохризен-7-ил]карбонил}-аланинат (7).** Получен из 0.49 г (1 ммоль) соединения **5**. Выход 0.28 г (55%). *R*<sub>f</sub> 0.25, т.пл. 111–118°C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +22.9 (*c* 0.01, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.59 с (3H, H<sup>18</sup>), 0.82–0.89 м (1H, H<sup>6e</sup>), 1.02 д (3H, H<sup>16</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.04 д (3H, H<sup>17</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.19 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.22 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.25–1.75 м (15H, H<sup>6a</sup>, H<sup>6b</sup>, H<sup>5a,e</sup>, H<sup>9a,e</sup>, H<sup>8a,e</sup>, H<sup>10a,e</sup>, H<sup>10b</sup>, H<sup>11a,e</sup>, H<sup>2a,e</sup>), 2.21–2.61 м (4H, H<sup>4a</sup>, H<sup>3a,e</sup>, H<sup>15</sup>), 2.81 д (1H, H<sup>1a</sup>, *J* 2.5 Гц), 3.06 уш.с (1H, H<sup>12</sup>), 3.45 уш.с (1H, H<sup>1</sup>), 3.68 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 4.58–4.63 м (1H, CH), 5.33 уш.с (1H, H<sup>14</sup>), 6.68 уш.с (3H, 2OH, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 16.12 (C<sup>18</sup>), 16.52 (C<sup>19</sup>), 16.75 (C<sup>9</sup>), 18.11 (CH<sub>3</sub>), 19.89 (C<sup>17</sup>), 20.78 (C<sup>16</sup>), 21.77 (C<sup>6</sup>), 27.79 (C<sup>11</sup>), 32.92 (C<sup>4b</sup>), 34.56 (C<sup>15</sup>), 35.65 (C<sup>5</sup>), 37.08 (C<sup>12</sup>), 37.48 (C<sup>2</sup>), 37.92 (C<sup>3</sup>), 38.39 (C<sup>8</sup>), 38.97 (C<sup>10</sup>), 41.26 (C<sup>10a</sup>), 48.89 (C<sup>7</sup>), 49.14 (CH), 50.74 (C<sup>1a</sup>), 52.45 (COOCH<sub>3</sub>), 54.82 (C<sup>10b</sup>), 55.92 (C<sup>6b</sup>), 60.51 (C<sup>4a</sup>), 67.83 (C<sup>1</sup>), 124.30 (C<sup>14</sup>), 147.78 (C<sup>13</sup>), 158.95 (C<sup>4</sup>), 172.77 (COOCH<sub>3</sub>), 178.83 (C<sup>20</sup>). Найдено, %: C 70.04; H 9.00; N 5.45.

$C_{30}H_{46}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 70.01; Н 9.01; N 5.44. *M* 514.69.

**Метил-*N*-{[(4*E*)-1-гидрокси-4-(гидроксиимино)-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-1*H*-4*b*,12-этенохризен-7-ил]карбонил}-метионинат (8).** Получен из 0.56 г (1 ммоль) соединения **6**. Выход 0.29 г (52%).  $R_f$  0.25, т.пл. 131–133°C.  $[\alpha]_D^{20} +9.2$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.60 с (3H,  $H^{18}$ ), 0.81–0.86 м (1H,  $H^{6e}$ ), 1.00 д (3H,  $H^{16}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.02 д (3H,  $H^{17}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.15 с (3H,  $H^{19}$ ), 1.25–1.75 м (19H,  $H^{6a}$ ,  $H^{6b}$ ,  $H^{5a,e}$ ,  $H^{9a,e}$ ,  $H^{8a,e}$ ,  $H^{10a,e}$ ,  $H^{10b}$ ,  $H^{11a,e}$ ,  $H^{2a,e}$ , 2 $CH_2$ ), 1.99 с (3H,  $CH_3$ ), 2.21–2.61 м (4H,  $H^{4a}$ ,  $H^{3a,e}$ ,  $H^{15}$ ), 2.81 д (1H,  $H^{1a}$ ,  $J$  2.5 Гц), 3.06 уш.с (1H,  $H^{12}$ ), 3.46 уш.с (1H,  $H^1$ ), 3.65 с (3H,  $COOCH_3$ ), 4.60–4.65 м (1H, CH), 5.33 уш.с (1H,  $H^{14}$ ), 6.67 уш.с (3H, 2OH, NH). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.17 ( $CH_3$ ), 16.15 ( $C^{18}$ ), 17.02 ( $C^{19}$ ), 17.56 ( $C^9$ ), 20.01 ( $C^{17}$ ), 20.83 ( $C^{16}$ ), 21.79 ( $C^6$ ), 28.02 ( $C^{11}$ ), 29.52 ( $CH_2$ ), 30.91 ( $CH_2$ ), 33.14 ( $C^{4b}$ ), 34.65 ( $C^{15}$ ), 35.70 ( $C^5$ ), 37.10 ( $C^{12}$ ), 37.65 ( $C^2$ ), 38.02 ( $C^3$ ), 38.52 ( $C^8$ ), 39.11 ( $C^{10}$ ), 41.26 ( $C^{10a}$ ), 48.96 ( $C^7$ ), 50.78 ( $C^{1a}$ ), 52.11 ( $COOCH_3$ ), 54.44 (CH), 54.95 ( $C^{10b}$ ), 56.18 ( $C^{6b}$ ), 60.51 ( $C^{4a}$ ), 68.52 ( $C^1$ ), 123.75 ( $C^{14}$ ), 147.80 ( $C^{13}$ ), 159.11 ( $C^4$ ), 173.44 ( $COOCH_3$ ), 179.22 ( $C^{20}$ ). Найдено, %: С 66.85; Н 8.88; N 4.83; S 5.60.  $C_{32}H_{50}N_2O_5S$ . Вычислено, %: С 66.86; Н 8.77; N 4.87; S 5.58. *M* 574.82.

**Соединения 9–12 (общая методика).** К раствору 1 ммоль соответствующего дитерпенового оксима **2–4**, **7** или **8** в 10 мл метанола, охлажденному до 0–4°C, последовательно добавляли 1.26 ммоль (0.079 г)  $NaBH_3CN$ , 4.84 ммоль (0.37 г)  $CH_3COONa$  и перемешивали в течение 5 мин. Затем при охлаждении по каплям добавляли 2.9 мл  $TiCl_3$ , температуру реакционной массы постепенно доводили до комнатной и продолжали перемешивать в течение 4 ч. Растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1.

**Метил-4*a*-амино-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-12,4*b*-метанохризенo[1,12-*bc*]фуран-7-карбоксилат (9).** Получен из 0.44 г (1 ммоль) соединения **2**. Выход 0.25 г (59%). Или получен из 0.44 г (1 ммоль) соединения **3**. Выход 0.27 г (65%).  $R_f$  0.29, т.пл. 145–147°C.  $[\alpha]_D^{20} +63.2$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.86

с (3H,  $H^{18}$ ), 0.96 д (3H,  $H^{16}$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.98 д (3H,  $H^{17}$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.99–1.06 м (1H,  $H^{6e}$ ), 1.10 с (3H,  $H^{19}$ ), 1.15–1.75 м (17H,  $H^{6a}$ ,  $H^{6b}$ ,  $H^{5a,e}$ ,  $H^{9a,e}$ ,  $H^{8a,e}$ ,  $H^{10a,e}$ ,  $H^{10b}$ ,  $H^{11a,e}$ ,  $H^{2a,e}$ ,  $H^{14a,e}$ ), 2.21–2.61 м (4H,  $H^{4a}$ ,  $H^{3a,e}$ ,  $H^{15}$ ), 2.81 д (1H,  $H^{1a}$ ,  $J$  2.5 Гц), 2.87 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 3.10–3.15 м (2H,  $H^4$ ,  $H^{12}$ ), 3.67 с (3H,  $H^{21}$ ), 4.00 уш.с (1H,  $H^1$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.44 ( $C^{18}$ ), 16.11 ( $C^{19}$ ), 16.37 ( $C^9$ ), 16.55 ( $C^{17}$ ), 16.99 ( $C^{16}$ ), 18.14 ( $C^6$ ), 21.41 ( $C^{11}$ ), 28.37 ( $C^{4b}$ ), 28.97 ( $C^{15}$ ), 32.31 ( $C^5$ ), 35.96 ( $C^{12}$ ), 36.46 ( $C^2$ ), 38.06 ( $C^3$ ), 38.29 ( $C^8$ ), 38.96 ( $C^{10}$ ), 40.84 ( $C^{10a}$ ), 43.59 ( $C^{14}$ ), 46.98 ( $C^7$ ), 49.48 ( $C^{1a}$ ), 52.19 ( $C^{10b}$ ), 52.77 ( $C^{21}$ ), 53.98 ( $C^{6b}$ ), 54.12 ( $C^4$ ), 54.68 ( $C^{4a}$ ), 72.14 ( $C^1$ ), 84.18 ( $C^{13}$ ), 179.07 ( $C^{20}$ ). Найдено, %: С 75.50; Н 10.10; N 3.30.  $C_{27}H_{43}NO_3$ . Вычислено, %: С 75.48; Н 10.09; N 3.26. *M* 429.63.

**Метил-4*a*-амино-13-изопропил-7,10а-диметил-гексадекагидроспиро([1,3]диоксолано-1-[4*b*,12]этенохризен)-7-карбоксилат (10).** Получен из 0.49 г (1 ммоль) соединения **4**. Выход 0.35 г (74%).  $R_f$  0.30, т.пл. 168–170°C.  $[\alpha]_D^{20} +17.2$  (*c* 0.01,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.90 с (3H,  $H^{18}$ ), 0.95 д (3H,  $H^{16}$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.98 д (3H,  $H^{17}$ ,  $J$  6.9 Гц), 0.99–1.06 м (1H,  $H^{6e}$ ), 1.11 с (3H,  $H^{19}$ ), 1.15–1.75 м (15H,  $H^{6a}$ ,  $H^{6b}$ ,  $H^{5a,e}$ ,  $H^{9a,e}$ ,  $H^{8a,e}$ ,  $H^{10a,e}$ ,  $H^{10b}$ ,  $H^{11a,e}$ ,  $H^{2a,e}$ ), 2.21–2.61 м (4H,  $H^{4a}$ ,  $H^{3a,e}$ ,  $H^{15}$ ), 2.79 д (1H,  $H^{1a}$ ,  $J$  2.5 Гц), 2.85 уш.с (2H,  $NH_2$ ), 2.90–3.05 м (2H,  $H^4$ ,  $H^{12}$ ), 3.65 с (3H,  $H^{21}$ ), 3.87–3.95 м (4H, 2 $CH_2$ ), 5.50 с (1H,  $H^{14}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 15.44 ( $C^{18}$ ), 16.11 ( $C^{19}$ ), 16.74 ( $C^9$ ), 16.83 ( $C^{17}$ ), 17.09 ( $C^{16}$ ), 19.06 ( $C^6$ ), 20.72 ( $C^{11}$ ), 27.03 ( $C^{4b}$ ), 29.33 ( $C^{15}$ ), 33.31 ( $C^5$ ), 35.68 ( $C^{12}$ ), 36.17 ( $C^2$ ), 37.85 ( $C^3$ ), 37.94 ( $C^8$ ), 38.04 ( $C^{10}$ ), 40.84 ( $C^{10a}$ ), 47.24 ( $C^7$ ), 49.15 ( $C^{1a}$ ), 51.96 ( $C^{10b}$ ), 52.77 ( $C^{21}$ ), 53.98 ( $C^{6b}$ ), 53.57 ( $C^4$ ), 55.56 ( $C^{4a}$ ), 64.07 ( $CH_2$ ), 64.80 ( $CH_2$ ), 109.95 ( $C^1$ ), 123.95 ( $C^{14}$ ), 146.97 ( $C^{13}$ ), 179.40 ( $C^{20}$ ). Найдено, %: С 73.88; Н 9.70; N 3.00.  $C_{29}H_{45}NO_4$ . Вычислено, %: С 73.85; Н 9.62; N 2.97. *M* 471.67.

**Метил-*N*-{[4*a*-амино-13-изопропил-7,10а-диметилгексадекагидро-12,4*b*-метанохризенo[1,12-*bc*]фуран-7-ил]карбонил}аланинат (11).** Получен из 0.51 г (1 ммоль) соединения **7**. Выход 0.32 г (64%).  $R_f$  0.30, т.пл. 155–157°C.  $[\alpha]_D^{20} +89.9$  (*c* 0.025,  $CHCl_3$ ). Спектр ЯМР  $^1H$  ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.65 с (3H,  $H^{18}$ ), 0.80–0.90 м (1H,  $H^{6e}$ ), 1.02 д (3H,  $H^{16}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.05 д (3H,  $H^{17}$ ,  $J$  6.9 Гц), 1.15 с (3H,  $H^{19}$ ), 1.25 с (3H,  $CH_3$ ), 1.25–1.75 м (17H,  $H^{6a}$ ,  $H^{6b}$ ,



H<sup>5a,e</sup>, H<sup>9a,e</sup>, H<sup>8a,e</sup>, H<sup>10a,e</sup>, H<sup>10b</sup>, H<sup>11a,e</sup>, H<sup>2a,e</sup>, H<sup>14</sup>), 2.21–2.60 м (4H, H<sup>4a</sup>, H<sup>3a,e</sup>, H<sup>15</sup>), 2.79 д (1H, H<sup>1a</sup>, *J* 2.5 Гц), 3.17–3.20 м (2H, H<sup>4</sup>, H<sup>12</sup>), 3.66 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.87–3.89 м (3H, NH, NH<sub>2</sub>), 4.18 уш.с. (2H, CH, H<sup>1</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 16.35 (C<sup>18</sup>), 16.76 (C<sup>19</sup>), 16.97 (C<sup>9</sup>), 18.23 (CH<sub>3</sub>), 20.01 (C<sup>17</sup>), 20.80 (C<sup>16</sup>), 21.88 (C<sup>6</sup>), 27.86 (C<sup>11</sup>), 33.15 (C<sup>4b</sup>), 34.56 (C<sup>15</sup>), 35.65 (C<sup>5</sup>), 37.08 (C<sup>12</sup>), 37.48 (C<sup>2</sup>), 37.92 (C<sup>3</sup>), 38.39 (C<sup>8</sup>), 38.97 (C<sup>10</sup>), 41.26 (C<sup>10a</sup>), 48.89 (C<sup>7</sup>), 49.64 (CH), 44.77 (C<sup>14</sup>), 50.74 (C<sup>1a</sup>), 52.45 (COOCH<sub>3</sub>), 53.82 (C<sup>10b</sup>), 54.92 (C<sup>6b</sup>), 55.11 (C<sup>4a</sup>), 55.95 (C<sup>4</sup>), 72.66 (C<sup>1</sup>), 83.78 (C<sup>13</sup>), 172.31 (COOCH<sub>3</sub>), 177.99 (C<sup>20</sup>). Найдено, %: C 72.00; H 9.70; N 5.62. C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 71.96; H 9.66; N 5.59. *M* 500.71.

**Метил-*N*-[(4α-амино-13-изопропил-7,10α-диметил-октадекагидро-12,4β-метанохризо-*[1,12-*bc*]*фуран-7-ил)карбонил]метионинат (12).** Получен из 0.57 г (1 ммоль) соединения **8**. Выход 0.34 г (60%). *R*<sub>f</sub> 0.20, т.пл. 179–181°C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +99.2 (*c* 0.025, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.62 с (3H, H<sup>18</sup>), 0.83–0.90 м (1H, H<sup>6e</sup>), 1.00 д (3H, H<sup>16</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.05 д (3H, H<sup>17</sup>, *J* 6.9 Гц), 1.15 с (3H, H<sup>19</sup>), 1.25–1.75 м (21H, H<sup>6a</sup>, H<sup>6b</sup>, H<sup>5a,e</sup>, H<sup>9a,e</sup>, H<sup>8a,e</sup>, H<sup>10a,e</sup>, H<sup>10b</sup>, H<sup>11a,e</sup>, H<sup>2a,e</sup>, H<sup>14</sup>, 2CH<sub>2</sub>), 1.99 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.21–2.61 м (4H, H<sup>4a</sup>, H<sup>3a,e</sup>, H<sup>15</sup>), 2.81 д (1H, H<sup>1a</sup>, *J* 2.5 Гц), 3.06–3.10 уш.с (2H, H<sup>4</sup>, H<sup>12</sup>), 3.60 с (3H, COOCH<sub>3</sub>), 3.82–3.85 м (3H, NH, NH<sub>2</sub>), 4.26–4.32 уш.с (2H, CH, H<sup>1</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 15.25 (CH<sub>3</sub>), 16.22 (C<sup>18</sup>), 17.14 (C<sup>19</sup>), 17.61 (C<sup>9</sup>), 20.23 (C<sup>17</sup>), 20.89 (C<sup>16</sup>), 21.92 (C<sup>6</sup>), 28.18 (C<sup>11</sup>), 29.55 (CH<sub>2</sub>), 31.01 (CH<sub>2</sub>), 33.14 (C<sup>4b</sup>), 34.65 (C<sup>15</sup>), 35.70 (C<sup>5</sup>), 37.10 (C<sup>12</sup>), 37.65 (C<sup>2</sup>), 38.02 (C<sup>3</sup>), 38.52 (C<sup>8</sup>), 39.11 (C<sup>10</sup>), 41.26 (C<sup>10a</sup>), 43.15 (C<sup>14</sup>), 48.96 (C<sup>7</sup>), 50.78 (C<sup>1a</sup>), 52.33 (COOCH<sub>3</sub>), 54.02 (CH), 54.95 (C<sup>10b</sup>), 55.01 (C<sup>6b</sup>), 55.51 (C<sup>4a</sup>), 55.87 (C<sup>4</sup>), 72.44 (C<sup>1</sup>), 84.02 (C<sup>13</sup>), 174.65 (COOCH<sub>3</sub>), 179.01 (C<sup>20</sup>). Найдено, %: C 68.57; H 9.35; N 5.00; S 5.71. C<sub>32</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S. Вычислено, %: C 68.53; H 9.35; N 4.99; S 5.72. *M* 560.83.

### ВЫВОДЫ

Предложена эффективная система восстановления оксимов метилового эфира 1β-гидрокси-, 1β,13-эпокси-, 1-диоксоланодигидрохинопимаровой кислоты и амидов 1β-гидрокси-дигидрохинопимаровой кислоты в системе NaBH<sub>3</sub>CN–TiCl<sub>3</sub> до их 4α-аминопроизводных, представляющих инте-

рес для изучения противоопухолевой активности.

### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № АААА-А19-119022290012-3. Результаты получены при финансовой поддержке РФ в лице Минобрнауки России Грантом ФЦП № 019-05-595-000-058.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Салимова Елена Викторовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4328-5080>

Парфенова Людмила Вячеславовна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2816-2178>

Дятлов Данил Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7745-1625>

Куковинец Ольга Сергеевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3047-9502>

Третьякова Елена Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0693-220X>

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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**.
2. Казакова О.Б., Смирнова И.Е., До Тхи Тху Н., Нгуен Тханх Тра, 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 N.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
3. Казакова О.Б., Третьякова Е.В., Куковинец О.С., Толстиков Г.А., Назыров Т.И., Чудов И.В., Исмаги-

- лова А.Ф. *Биоорг. хим.* **2010**, *36*, 832–840. [Kazakova O.B., Tretyakova E.V., Kukovinets O.S., Tolstikov G.A., Nazyrov T.I., Chudov I.V., Ismagilova A.F. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2010**, *36*, 762–770.] doi 10.1134/S1068162010060130
4. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Salimova E.V., Odinokov V.N. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 6543–6550. doi 10.1016/j.bmc.2015.09.006
5. Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Nat. Prod. Res.* **2020**. doi 10.1080/14786419.2020.1762187
6. Tretyakova E.V., Smirnova I.E., Kazakova O.B., Yavorskaya N.P., Golubeva I.S., Zhukova O.S., Pugacheva R.B., Apryshko G.N., Poroikov V.V. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6481–6489. doi 10.1016/j.bmc.2014.09.030
7. Tretyakova 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
8. Третьякова Е.В. *ЖОрХ.* **2021**, *3*, 420–425. [Tret'yakova E.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2021**, *3*, 391–395.] doi 10.1134/S1070428021030106
9. Tretyakova E.V., Yarmukhametova L.R., Salimova E.V., Kukovinets O.S., Parfenova L.V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 1366–1369. doi 10.1007/s10593-020-02824-z
10. Третьякова Е.В., Салимова Е.В., Парфенова Л.В. *Биоорг. хим.* **2019**, *45*, 650–657. [Tretyakova E.V., Salimova E.V., Parfenova L.V. *Russ. J. Bioorg. Chem.* **2019**, *45*, 545–551.] doi 10.1134/S1068162019050121
11. Терентьев А.П., Гусарь Н.И. *ЖОХ.* **1965**, *35*, 125–126.
12. Ghosh A.K., McKee S.P., Sanders W.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 711–714. doi 10.1016/s0040-4039(00)74864-7
13. Ono A., Uchiyama K., Hayashi J., Narasaka K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 437–438. doi 10.1246/cl.1998.437
14. Hodosan F., Ciurduaru V. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1997–1998. doi 10.1016/s0040-4039(01)96763-2
15. Periasamy M., Sivakumar S., Reddy M.N. *Synthesis.* **2003**, *13*, 1965–1966. doi 10.1055/s-2003-41046
16. Ono A., Uchiyama K., Hayashi J., Narasaka K. *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 437–438. doi 10.1246/cl.1998.437
17. Borch R.F., Bernstein M.D., Durst H.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2897–2904. doi 10.1021/ja00741a013
18. Михалева А.И., Зайцев А.Б., Трофимов Б.А. *Усп. хим.* **2006**, *75*, 884–912. [Mikhaleva A.I., Zaitsev A.B., Trofimov B.A. *Russ. Chem. Rev.* **2006**, *75*, 797–823.] doi 10.1070/RC2006v075n09ABEH003594
19. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Супоницкий К.Ю. *ЖСХ.* **2010**, *51*, 1242–1244. [Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Suponitsky K.Y. *J. Struct. Chem.* **2010**, *51*, 1208–1210.] doi 10.1007/s10947-010-0183-z
20. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Старикова З.А. *ЖСХ.* **2009**, *50*, 379–381. [Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Starikova Z.A. *J. Struct. Chem.* **2009**, *50*, 381–383.] doi 10.1007/s10947-009-0056-5
21. Флехтер О.Б., Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Толстиков Г.А., Савинова О.В., Бореко Е.И. *Биоорг. хим.* **2009**, *35*, 424–430. [Flekhter O.B., Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Tolstikov G.A., Savinov O.V., Boreko E.I. *Rus. J. Bioorg. Chem.* **2009**, *35*, 385–390.] doi 10.1134/S1068162009030157
22. Davis A.P., Perez Payan M.N. *Synlett.* **1999**, 991–993. doi 10.1055/s-1999-3114
23. Zhou X.T., Rehman A., Li C., Savage P.B. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3015–3018. doi 10.1021/ol006336v
24. Смирнова И.Е., Третьякова Е.В., Казакова О.Б., Старикова З.А., Федянин И.В. *ЖСХ.* **2009**, *50*, 377–378. [Smirnova I.E., Tret'yakova E.V., Kazakova O.B., Starikova Z.A., Fedyanin I.V. *J. Struct. Chem.* **2009**, *50*, 378–380.] doi 10.1007/s10947-009-0055-6
25. Herz W., Blakstone R.C., Nair M.G. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2292–2998.

## Synthesis of Dihydroquinopimaric Acid 4-Aminoderivatives

E. V. Salimova<sup>a</sup>, L. V. Parfenova<sup>a</sup>, D. S. Dyatlov<sup>b</sup>, O. S. Kukovinets<sup>b</sup>, and E. B. Tret'yakova<sup>c</sup>, \*

<sup>a</sup> *Institute of Petrochemistry and Catalysis, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 141, Ufa, 450075 Russia*

<sup>b</sup> *Bashkir State University, ul. Zaki Validi, 32, Ufa, 450076 Russia*

<sup>c</sup> *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 April 8, 2021; revised April 20, 2021; accepted April 21, 2021

The new 4 $\alpha$ -amino derivatives of dihydroquinopimarate were synthesized as a result of the reduction of 1 $\beta$ -hydroxy-, 1 $\beta$ ,13-epoxy-, 1-dioxolanodihydroquinopimaric acid methyl ester oximes, as well as 1 $\beta$ -hydroxy-dihydroquinopimaric acid amides with sodium cyanoborohydride in the presence of titanium(III) chloride and sodium acetate.

**Keywords:** diterpenoids, dihydroquinopimaric acid, oximes, amines, reduction reaction, TiCl<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN