

СИНТЕЗ ДИПЕПТИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АБИЕТИНОВОЙ, МАЛЕОПИМАРОВОЙ И ДИГИДРОХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТ

© 2022 г. Е. В. Третьякова*

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

Поступила в редакцию 27.02.2022 г.

После доработки 11.03.2022 г.

Принята к публикации 13.03.2022 г.

Осуществлен синтез новых дипептидных производных абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот в результате их конъюгации с хиральными аминами, полученными конденсацией бензиламина с *N*-защищенными хлорангидридами L-аминокислот с последующим гидразинолизом.

Ключевые слова: дитерпеноиды, абиетиновая кислота, диеновые аддукты, малеопимаровая кислота, дигидрохинопимаровая кислота, дипептиды

DOI: 10.31857/S0514749222110088, **EDN:** LSQMNN

ВВЕДЕНИЕ

Смоляные (дитерпеновые) кислоты привлекают внимание как объекты трансформаций ввиду их доступности, а также высокой фармакологической активности их полусинтетических производных. Так, многие модифицированные по карбоксильной группе азотсодержащие производные абиетиновой и левопимаровой кислот и их диеновых аддуктов, легко выделяемых из сосновой живицы *Pinus Silvestris*, демонстрируют широкий спектр биологических свойств, включающих противоязвенную, противомикробную, противовоспалительную, противовирусную, противоопухолевую и цитотоксическую активность [1–3]. Амиды дигидрохинопимаровой и малеопимаровой кислот, содержащие фрагменты L-аминокислот, показали низкую токсичность и высокую активность в отношении репликации нуклеиновой кислоты HCV и вируса папилломы человека (штамм HPV-11) [4], а конъюгаты дигидрохинопимаровой кислоты с алифатическими алканполиаминами проявили выраженную антибактериальную активность в от-

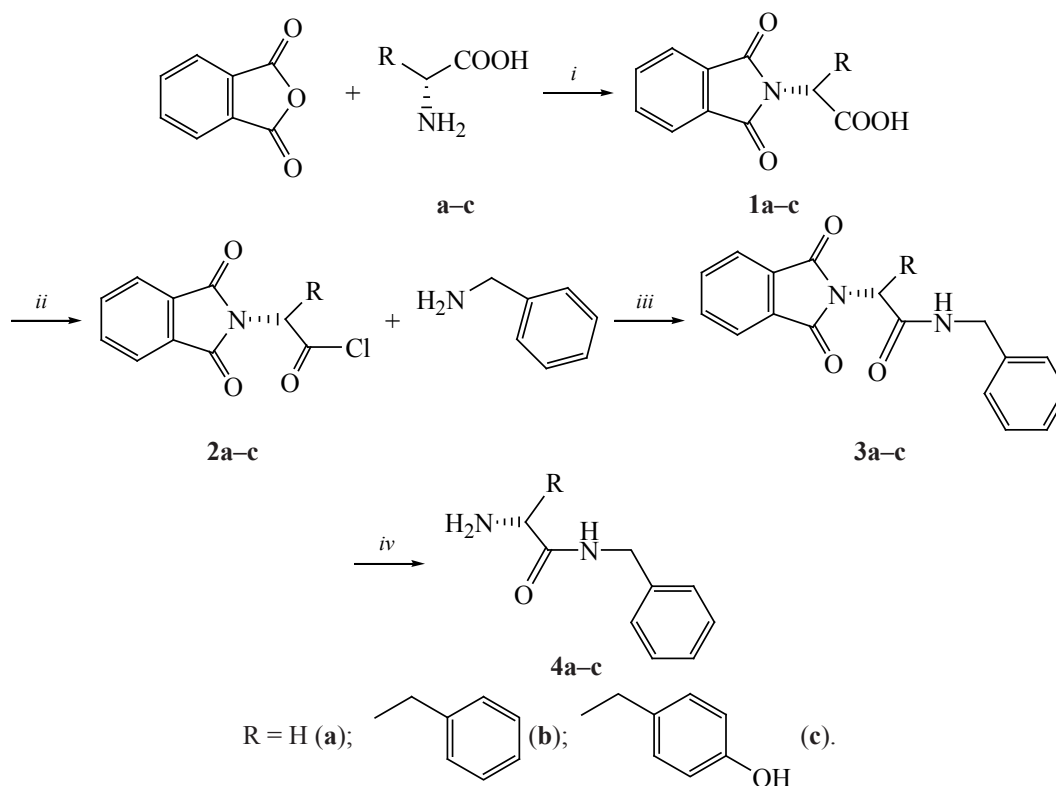
ношении метициллинрезистентного золотистого стафилококка и фунгицидные свойства [5].

В продолжение работ по модификации карбоксильной группы дитерпеновых кислот в настоящей работе нами осуществлен синтез новых хиральных дипептидных производных в результате конъюгации абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот с аминами, полученными конденсацией бензиламина с *N*-защищенными хлорангидридами L-аминокислот с последующим гидразинолизом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дипептидные производные абиетиновой, малеопимаровой и дигидрохинопимаровой кислот получали их конъюгацией с предварительно синтезированными хиральными аминами по описанному в литературе методу в результате конденсации бензиламина с *N*-защищенными хлорангидридами L-аминокислот с последующим гидразинолизом [6]. Так, реакцией фталевого ангидрида с аминокислотами (глицином, L-фенилаланином и L-тиро-

Схема 1



Реагенты и условия: *i*, 180°C; *ii*, SOCl₂, петролейный эфир, 60°C, 3 ч; *iii*, Et₃N, CH₂Cl₂, 24ч; *iv*, N₂H₄·H₂O, EtOH, 24 ч.

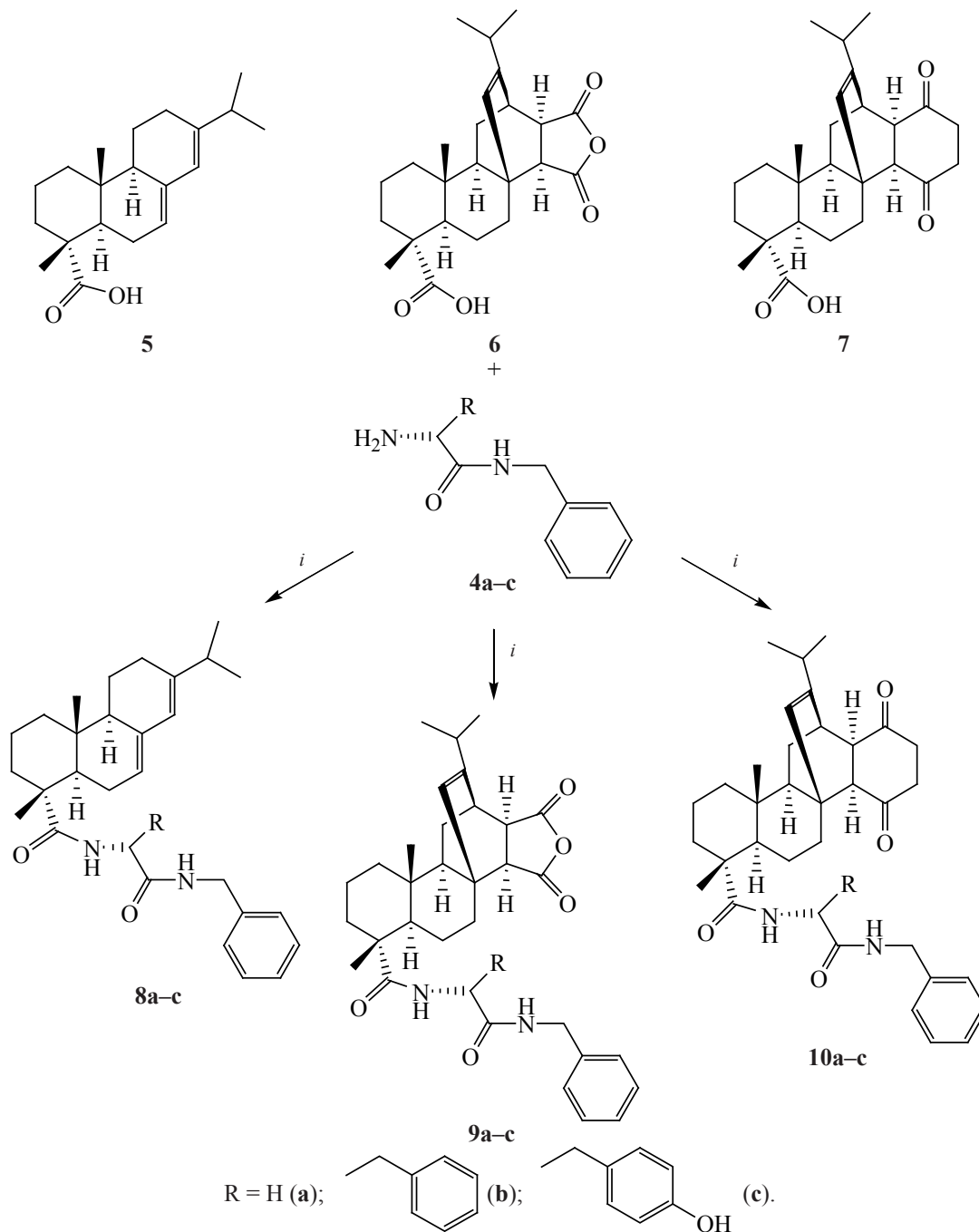
зином) без растворителя при 180°C осуществлен синтез промежуточных продуктов **1a–c**, реакцией которых с хлористым тиоилом при 60°C в течение 3 ч получены соответствующие хлорангидриды **2a–c**. Соединения **2a–c** сразу вводили в реакцию с бензиламином в среде хлористого метилена при комнатной температуре в присутствии каталитического количества триэтиламина. В результате после перекристаллизации из смеси хлористый метилен–диэтиловый эфир получены производные **3a–c**. Снятие фталильной защиты осуществляли взаимодействием соединений **3a–c** с гидразингидратом в этаноле при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакция протекала с образованием белого осадка фталевого ангидрида, который отфильтровывали, маточный раствор, содержащий целевые продукты **4a–c**, упаривали и остаток перекристаллизовывали из воды (схема 1).

Конъюгацию дитерпеновых кислот с аминами **4a–c** осуществляли карбодиимидным методом при взаимодействии абиетиновой (**5**), малеопимаровой (**6**) и дигидрохинопимаровой (**7**) кислот с соответ-

ствующими аминами **4a–c** в среде сухого хлористого метилена при комнатной температуре в присутствии триэтиламина. В качестве дегидратирующего средства при образовании пептидной связи использовали *N,N*-дициклогексилкарбодиимид (DCC) и 1-гидроксибензотриазол (HOBT). В результате синтезированы соответствующие дипептидные производные абиетиновой **8a–c**, малеопимаровой **9a–c** и дигидрохинопимаровой **10a–c** кислот с выходами 63–85% после очистки колоночной хроматографией (схема 2).

Строение синтезированных соединений **8a–c**, **9a–c** и **10a–c** подтверждали комплексом спектральных исследований, включая спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию. Молекулярные ионные пики соответствовали молекулярным массам синтезированных соединений. В спектрах ЯМР ¹H соединений **8a–c** и **10a–c** наблюдаются сигналы двух NH-групп в виде уширенных сигналов в области δ 7.88–8.08 м.д. В спектрах ЯМР ¹³C сигналы C=O групп концевых аминокислотных остатков дипептидной цепи находятся в области δ

Схема 2



Реагенты и условия: *i*, DCC, НОВт, CH_2Cl_2 (сух), Et_3N , 0°C , 8–10 ч.

168.01–171.12 м.д., групп CONH – при δ 174.51–178.72 м.д. Сигналы протонов ароматических остатков резонируют в области δ 6.69–7.90 м.д.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Температуру плавления определяли на микросталике «Voetius». Оптическое поглощение

измеряли на поляриметре «Perkin-Elmer 241 МС» (Германия) в трубке длиной 1 дм. ТСХ-анализ проводили на пластинках Сорбфил (ЗАО Сорбполимер, Россия), используя систему растворителей хлороформ–этилацетат, 1:1. Вещества обнаруживали 10%-ным раствором серной кислоты с последующим нагреванием при $100\text{--}120^\circ\text{C}$ в тече-

ние 2–3 мин. Элементный анализ осуществляли на CHNS-анализаторе EuroEA-3000, основной стандарт ацетанилид. Колоночную хроматографию проводили на SiO₂ (Silica 60, Macherey-Nagel). Масс-спектры соединений снимали на приборе Thermo Finnigan MAT 95 XP. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на импульсном спектрометре «Bruker» Avance III с рабочей частотой 500.13 (¹H) и 125.47 (¹³C) МГц с использованием 5 мм датчика с Z-градиентом РАВВО при постоянной температуре образца 298 К. Химические сдвиги в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C приведены в м.д. относительно сигнала внутреннего стандарта тетраметилсилана (ТМС). Синтез хиральных аминов **4a–c** для пептидной конъюгации осуществляли согласно методу [6]. Абиетиновую (**5**), малеопимаровую (**6**) и дигидрохинопимаровую (**7**) кислоты получали согласно методам [7–9].

Дипептидные производные дитерпеновых кислот 8a–c–10a–c (общая методика). К охлажденному до 0°C раствору 1 ммоль дитерпеновой кислоты **5–7** (0.30 г абиетиновой кислоты **5** или 0.40 г малеопимаровой кислоты **6** или 0.41 г дигидрохинопимаровой кислоты **7**) в 10 мл сухого CH₂Cl₂ добавляли 1.2 ммоль соответствующего хирального амина **4a–c** (0.20 г для **4a**, 0.31 г для **4b**, 0.32 г для **4c**), 0.2 мл (2 ммоль) Et₃N, 0.3 г (1.43 ммоль) *N,N*-дициклогексилкарбодиимида и 0.18 г (1.2 ммоль) 1-гидроксibenзотриазола. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем 8–10 ч при комнатной температуре, убирали в холодильник на 6–8 ч, выпавший осадок *N,N*-дициклогексилмочевины отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя последовательно системой растворителей петролейный эфир–этилацетат, 40:1, 20:1, 4:1.

***N*-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-карбоксамид (8a).** Выход 0.32 г (71%). *R*_f 0.51, т.пл. 119–120°C. [α]_D²⁰ +10.0° (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95 с (3H, H¹⁸), 1.04 д (3H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 1.06 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.15–1.30 м (4H, H¹, H³), 1.40 с (3H, H¹⁹), 1.55–2.10 м (9H, H², H⁵, H⁶, H¹¹, H¹²), 2.28–2.34 м (2H, H⁹, H¹⁴), 3.80 уш.с (2H, H¹), 4.62 уш.с (2H, H³), 5.25 с (1H, H⁷), 5.70 с (1H, H¹⁷),

7.30–7.42 м (5H, H^{5'}, H^{5''}, H^{6'}, H^{6''}, H^{7'}), 7.88 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), д, м.д.: 16.69 (C¹⁸), 18.91 (C²), 19.55 (C¹⁹), 21.07 (C¹⁵), 22.41 (C¹⁶), 23.35 (C¹¹), 27.46 (C⁶), 34.20 (C¹²), 34.85 (C¹⁴), 37.73 (C³), 40.23 (C¹), 41.99 (C⁴), 44.75 (C^{3'}), 47.03 (C⁹), 50.05 (C^{1'}), 53.11 (C¹⁰), 55.05 (C⁵), 119.47 (C⁷), 121.12 (C¹⁷), 126.88 (C^{5'}, C^{5''}), 127.15 (C^{7'}), 128.92 (C^{6'}, C^{6''}), 134.68 (C⁸), 136.99 (C^{4'}), 145.21 (C¹³), 170.02 (C^{2'}), 177.31 (C²⁰). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 449.4 [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 77.64; H 8.99; N 6.24. C₂₉H₄₀N₂O₂. Вычислено, %: C 77.86; H 8.85; N 6.35. *M* 448.6.

***N*-[1-(Бензиламино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-карбоксамид (8b).** Выход 0.37 г (68%). *R*_f 0.51, т.пл. 131–133°C. [α]_D²⁰ +43.0° (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93 с (3H, H¹⁸), 1.06 д (3H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 1.07 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.10–1.31 м (4H, H¹, H³), 1.45 с (3H, H¹⁹), 1.55–2.12 м (9H, H², H⁵, H⁶, H¹¹, H¹²), 2.28–2.40 м (2H, H⁹, H¹⁴), 3.68–3.71 м (2H, H⁸), 4.74 уш.с (3H, H¹, H³), 5.30 с (1H, H⁷), 5.75 с (1H, H¹⁷), 7.30–7.42 м (5H, H^{10'}, H^{10''}, H^{11'}, H^{11''}, H^{12'}), 7.70–7.90 м (5H, H^{5'}, H^{5''}, H^{6'}, H^{6''}, H^{7'}), 8.00 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), д, м.д.: 16.77 (C¹⁸), 18.91 (C²), 19.55 (C¹⁹), 21.07 (C¹⁵), 22.41 (C¹⁶), 23.32 (C¹¹), 27.46 (C⁶), 34.20 (C¹²), 34.85 (C¹⁴), 37.73 (C³), 38.01 (H⁸), 40.23 (C¹), 41.99 (C⁴), 45.13 (C^{3'}), 47.03 (C⁹), 53.69 (C¹⁰), 57.05 (C⁵), 65.15 (C^{1'}), 120.11 (C⁷), 122.51 (C¹⁷), 125.99 (C^{12'}), 126.74 (C^{5'}, C^{5''}), 127.15 (C^{7'}), 127.65 (C^{11'}, C^{11''}), 128.92 (C^{6'}, C^{6''}), 129.05 (C^{10'}, C^{10''}), 133.78 (C⁸), 136.09 (C^{9'}), 136.77 (C^{4'}), 145.20 (C¹³), 168.18 (C^{2'}), 177.35 (C²⁰). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 539.5 [*M* + H]⁺. Найдено, %: C 80.14; H 8.60; N 5.25. C₃₆H₄₆N₂O₂. Вычислено, %: C 80.26; H 8.61; N 5.20. *M* 538.8.

***N*-[1-(Бензиламино)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-7-изопропил-1,4a-диметил-1,2,3,4,4a,4b,5,6,10,10a-декагидрофенантрен-1-карбоксамид (8c).** Выход 0.35 г (63%). *R*_f 0.51, т.пл. 127–129°C. [α]_D²⁰ +6.7° (*c* 0.01, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.93 с (3H, H¹⁸), 1.05 д (3H, H¹⁵, *J* 6.9 Гц), 1.07 д (3H, H¹⁶, *J* 6.9 Гц), 1.12–1.31 м (4H, H¹, H³), 1.43 с (3H, H¹⁹), 1.55–2.12 м (9H, H², H⁵, H⁶, H¹¹, H¹²), 2.28–2.38 м (2H, H⁹, H¹⁴), 3.73–3.75 м (2H, H⁸), 4.83 уш.с (3H, H¹, H³), 5.28 с (1H, H⁷), 5.74 с (1H, H¹⁷), 7.28–7.42 м (4H,

$H^{10'}$, $H^{10''}$, $H^{11'}$, $H^{11''}$), 7.68–7.89 м ($5H$, H^5 , $H^{5''}$, H^6 , $H^{6''}$, H^7), 8.00 уш.с ($3H$, $2NH$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), д, м.д.: 16.88 (C^{18}), 18.89 (C^2), 19.64 (C^{19}), 21.07 (C^{15}), 22.44 (C^{16}), 23.27 (C^{11}), 27.46 (C^6), 34.18 (C^{12}), 34.83 (C^{14}), 37.72 (C^3), 37.89 (H^8), 40.09 (C^1), 41.64 (C^4), 42.28 (C^3'), 46.67 (C^9), 53.74 (C^{10}), 57.12 (C^5), 66.73 (C^1'), 116.21 ($C^{11'}$, $C^{11''}$), 120.55 (C^7), 122.47 (C^{17}), 123.32 (C^5' , C^5''), 127.79 (C^7'), 128.64 (C^6' , C^6''), 132.09 (C^8), 133.99 ($C^{10'}$, $C^{10''}$), 135.45 (C^9'), 136.34 (C^4'), 145.03 (C^{13}), 149.99 (C^{12}), 168.01 (C^2'), 177.29 (C^{20}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 555.7 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 77.94; Н 8.36; N 5.05. $C_{36}H_{46}N_2O_3$. Вычислено, %: С 77.96; Н 8.40; N 5.15. M 554.8.

***N*-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1*H*-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (9а)**. Выход 0.42 г (77%). R_f 0.65, т.пл. 112–114°C. $[\alpha]_D^{20} +32.3^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.59 с ($3H$, H^{20}), 0.65–0.90 м ($3H$, H^{1ax} , H^2), 0.93 д ($3H$, H^{18} , J 6.9 Гц), 0.98 д ($3H$, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.23 с ($3H$, H^{21}), 1.20–1.81 м ($11H$, H^{1eq} , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^9 , H^{11}), 2.25 д ($1H$, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.43 д.т ($1H$, H^{16} , J 3.0, 14.0 Гц), 2.69 д ($1H$, H^{15} , J 8.4 Гц), 3.08 д ($1H$, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.77 с ($2H$, H^1), 4.42 уш.с ($2H$, H^3'), 5.53 с ($1H$, H^{14}), 7.05–7.32 м ($5H$, H^5' , $H^{5''}$, H^6' , $H^{6''}$, H^7'), 7.95 уш.с ($2H$, $2NH$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.6 (C^{20}), 18.89 (C^{21}), 19.58 (C^2), 19.64 (C^{18}), 20.61 (C^{19}), 21.81 (C^6), 27.00 (C^{11}), 27.16 (C^{17}), 33.96 (C^7), 34.18 (C^{12}), 35.95 (C^3), 37.79 (C^1), 38.38 (C^{10}), 40.78 (C^8), 40.89 (C^{15}), 42.26 (C^3'), 42.50 (C^4), 48.32 (C^9), 49.85 (C^1'), 51.30 (C^5), 53.16 (C^{16}), 120.44 (C^{14}), 124.91 (C^6' , C^6''), 128.56 (C^7'), 128.94 (C^5' , C^5''), 143.33 (C^4'), 148.39 (C^{13}), 171.12 (C^2'), 172.77 (C^{23}), 172.92 (C^{24}), 174.57 (C^{22}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 547.1 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 72.50; Н 7.74; N 5.12. $C_{33}H_{42}N_2O_5$. Вычислено, %: С 72.35; Н 7.64; N 5.03. M 546.7.

***N*-[1-(Бензиламино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1*H*-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (9б)**. Выход 0.53 г (83%). R_f 0.68, т.пл. 117–119°C. $[\alpha]_D^{20} +6.1^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.60 с ($3H$, H^{20}), 0.65–0.90 м ($3H$, H^{1ax} , H^2), 0.93 д ($3H$, H^{18} , J 6.9 Гц), 0.98 д

($3H$, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.25 с ($3H$, H^{21}), 1.28–1.80 м ($11H$, H^{1eq} , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^9 , H^{11}), 2.25 д ($1H$, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.45 д.т ($1H$, H^{16} , J 3.0, 14.0 Гц), 2.70 д ($1H$, H^{15} , J 8.4 Гц), 3.18 д ($1H$, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.63 с ($2H$, H^8), 4.85 уш.с ($3H$, H^1 , H^3'), 5.56 с ($1H$, H^{14}), 7.33–7.35 м ($5H$, H^5' , $H^{5''}$, H^6' , $H^{6''}$, H^7'), 7.42–7.45 м ($3H$, $H^{10'}$, $H^{10''}$, $H^{12'}$), 7.55–7.57 м ($2H$, $H^{11'}$, $H^{11''}$), 8.05 уш.с ($2H$, $2NH$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.87 (C^{20}), 16.73 (C^{21}), 16.80 (C^2), 19.97 (C^{18}), 20.58 (C^{19}), 22.22 (C^6), 27.21 (C^{11}), 29.69 (C^{17}), 32.79 (C^7), 34.59 (C^{12}), 35.61 (C^3), 36.73 (C^1), 37.65 (C^{10}), 37.83 (C^8), 40.39 (C^8), 40.45 (C^{15}), 45.56 (C^3'), 47.64 (C^4), 49.27 (C^9), 52.95 (C^5), 53.12 (C^{16}), 65.85 (C^1), 120.59 (C^{14}), 123.33 ($C^{12'}$), 124.86 (C^5' , C^5''), 124.93 ($C^{11'}$, $C^{11''}$), 128.61 (C^7'), 128.67 (C^6' , C^6''), 128.86 ($C^{10'}$, $C^{10''}$), 134.01 (C^9'), 143.57 (C^4'), 148.47 (C^{13}), 168.92 (C^2'), 170.95 (C^{23}), 172.60 (C^{24}), 174.51 (C^{22}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 637.5 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.44; Н 7.60; N 4.40. $C_{40}H_{48}N_2O_5$. Вычислено, %: С 75.43; Н 7.55; N 4.44. M 636.8.

***N*-[1-(Бензиламино)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-12-изопропил-6,9а-диметил-1,3-диоксо-3,3а,4,5,5а,6,7,8,9,9а,9б,10,11,11а-тетрадекагидро-1*H*-3б,11-этенотенофенантро[1,2-с]фуран-6-карбоксамид (9с)**. Выход 0.55 г (85%). R_f 0.68, т.пл. 109–111°C. $[\alpha]_D^{20} +55.9^\circ$ (c 0.01, $CHCl_3$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), д, м.д.: 0.61 с ($3H$, H^{20}), 0.65–0.90 м ($3H$, H^{1ax} , H^2), 0.93 д ($3H$, H^{18} , J 6.9 Гц), 0.99 д ($3H$, H^{19} , J 7.0 Гц), 1.21 с ($3H$, H^{21}), 1.25–1.80 м ($11H$, H^{1eq} , H^3 , H^5 , H^6 , H^7 , H^9 , H^{11}), 2.25 д ($1H$, H^{17} , J 8.4 Гц), 2.45 д.т ($1H$, H^{16} , J 3.0, 14.0 Гц), 2.70 д ($1H$, H^{15} , J 8.4 Гц), 3.20 д ($1H$, H^{12} , J 8.4 Гц), 3.60 с ($2H$, H^8), 4.80 уш.с ($3H$, H^1 , H^3'), 5.59 с ($1H$, H^{14}), 6.69–6.72 м ($2H$, $H^{11'}$, $H^{11''}$), 6.99–7.01 м ($2H$, $H^{10'}$, $H^{10''}$), 7.33–7.35 м ($5H$, H^5' , $H^{5''}$, H^6' , $H^{6''}$, H^7'), 8.08 уш.с ($3H$, $2NH$, OH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 15.90 (C^{20}), 16.80 (C^{21}), 16.95 (C^2), 20.01 (C^{18}), 20.61 (C^{19}), 22.25 (C^6), 27.21 (C^{11}), 29.71 (C^{17}), 32.90 (C^7), 34.77 (C^{12}), 35.61 (C^3), 36.73 (C^1), 37.65 (C^{10}), 37.89 (C^8), 40.40 (C^8), 40.45 (C^{15}), 44.56 (C^3'), 47.64 (C^4), 49.27 (C^9), 52.95 (C^5), 53.12 (C^{16}), 66.05 (C^1), 118.22 ($C^{11'}$, $C^{11''}$), 121.19 (C^{14}), 125.02 (C^5' , C^5''), 128.00 (C^7'), 128.88 (C^6' , C^6''), 129.97 ($C^{10'}$, $C^{10''}$), 136.27 (C^4'), 138.58 (C^9'), 148.56 (C^{13}), 151.33 ($C^{12'}$), 169.11 (C^2'), 172.05 (C^{23}), 172.60 (C^{24}), 175.55 (C^{22}). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 653.3 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 73.59; Н 7.41; N 2.49. $C_{40}H_{48}N_2O_6$. Вычислено, %: С 73.63; Н 7.48; N 2.50. M 652.8.

***N*-[2-(Бензиламино)-2-оксоэтил]-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (10а).** Выход 0.41 г (73%). R_f 0.65, т.пл. 115–117°C. $[\alpha]_D^{20} +81.0^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.59 с (3H, H^{18}), 0.81–0.98 м (2H, H^6), 0.95 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 0.97 д (3H, H^{17} , J 6.8 Гц), 1.23 с (3H, H^{19}), 1.18–1.69 м (12H, H^5 , H^{6b} , H^8 , H^9 , H^{10} , H^{10b} , H^{11}), 2.39–2.60 м (5H, H^2 , H^3 , H^{15}), 2.80 д (1H, H^{1a} , J 2.2 Гц), 3.18–3.20 м (2H, H^{4a} , H^{12}), 3.80 с (2H, H^1), 4.45 уш.с (2H, H^3), 5.53 с (1H, H^{14}), 7.05–7.32 м (5H, H^5 , H^6 , H^7), 8.02 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.11 (C^{17}), 17.94 (C^{16}), 17.97 (C^{18}), 18.75 (C^9), 19.93 (C^6), 20.78 (C^{19}), 20.81 (C^{11}), 21.87 (C^{15}), 27.58 (C^5), 32.89 (C^8), 33.42 (C^{4b}), 34.02 (C^{10}), 37.30 (C^{10a}), 38.51 (C^{12}), 38.89 (C^7), 41.32 (C^{6b}), 41.37 (C^{10b}), 44.77 (C^3), 46.60 (C^{1a}), 49.34 (C^2), 50.01 (C^1), 54.97 (C^3), 56.19 (C^{4a}), 125.64 (C^{14}), 126.90 (C^5 , C^{5b}), 127.28 (C^7), 129.12 (C^6 , C^{6b}), 137.03 (C^{4c}), 149.49 (C^{13}), 169.02 (C^2), 178.48 (C^{20}), 209.27 (C^4), 210.59 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 559.7 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 75.23; H 8.30; N 5.01. $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 75.25; H 8.35; N 5.02. M 558.8.

***N*-[1-(Бензиламино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил]-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (10b).** Выход 0.51 г (79%). R_f 0.65, т.пл. 106–108°C. $[\alpha]_D^{20} +3.0^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.60 с (3H, H^{18}), 0.80–0.95 м (2H, H^6), 0.95 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 0.98 д (3H, H^{17} , J 6.8 Гц), 1.20 с (3H, H^{19}), 1.23–1.69 м (12H, H^5 , H^{6b} , H^8 , H^9 , H^{10} , H^{10b} , H^{11}), 2.40–2.60 м (5H, H^2 , H^3 , H^{15}), 2.80 д (1H, H^{1a} , J 2.2 Гц), 3.18–3.20 м (2H, H^{4a} , H^{12}), 3.65 уш.с (2H, H^8), 4.80 уш.с (3H, H^1 , H^3), 5.56 с (1H, H^{14}), 7.35–7.37 м (5H, H^5 , H^6 , H^7), 7.40–7.43 м (3H, H^{10c} , H^{10d} , H^{12c}), 7.55–7.58 м (2H, H^{11c} , H^{11d}), 8.02 уш.с (2H, 2NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.02 (C^{17}), 17.35 (C^{16}), 17.88 (C^{18}), 18.70 (C^9), 20.02 (C^6), 20.78 (C^{19}), 20.81 (C^{11}), 21.87 (C^{15}), 27.58 (C^5), 32.89 (C^8), 33.42 (C^{4b}), 34.02 (C^{10}), 37.30 (C^{10a}), 37.55 (C^8), 38.51 (C^{12}), 38.89 (C^7), 41.32 (C^{6b}), 41.37 (C^{10b}), 45.99 (C^3), 46.63 (C^{1a}), 49.12 (C^2), 55.06 (C^3), 56.20 (C^{4a}), 66.81 (C^1), 123.40 (C^{12c}), 124.90 (C^5 , C^{5b}), 124.95 (C^{11c} , C^{11d}), 125.74 (C^{14}), 128.65 (C^7), 128.89 (C^6 , C^{6b}),

129.18 (C^{10c} , C^{10d}), 134.55 (C^9), 143.60 (C^4), 148.50 (C^{13}), 169.12 (C^2), 178.11 (C^{20}), 209.40 (C^4), 210.09 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 649.3 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 77.74; H 8.08; N 4.32. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 77.70; H 8.05; N 4.30. M 648.9.

***N*-[1-(Бензиламино)-3-(4-гидроксифенил)-1-оксопропан-2-ил]-13-изопропил-7,10а-диметил-1,4-диоксо-2,3,4,4а,5,6,6а,7,8,9,10,10а,10b,11,12,12а-гексадекагидро-1H-4b,12-этенохризен-7-карбоксамид (10с).** Выход 0.54 г (81%). R_f 0.65, т.пл. 121–123°C. $[\alpha]_D^{20} +11.0^\circ$ (c 0.01, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.60 с (3H, H^{18}), 0.80–0.95 м (2H, H^6), 0.95 д (3H, H^{16} , J 6.9 Гц), 0.99 д (3H, H^{17} , J 6.8 Гц), 1.16 с (3H, H^{19}), 1.20–1.65 м (12H, H^5 , H^{6b} , H^8 , H^9 , H^{10} , H^{10b} , H^{11}), 2.35–2.56 м (5H, H^2 , H^3 , H^{15}), 2.76 д (1H, H^{1a} , J 2.2 Гц), 3.20–3.24 м (2H, H^{4a} , H^{12}), 3.68–3.70 м (2H, H^8), 4.77 уш.с (3H, H^1 , H^3), 5.58 с (1H, H^{14}), 7.30–7.40 м (4H, H^{10c} , H^{10d} , H^{11c} , H^{11d}), 7.70–7.90 м (5H, H^5 , H^6 , H^7), 8.00 уш.с (3H, 2NH, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.76 (C^{17}), 17.01 (C^{16}), 17.88 (C^{18}), 18.70 (C^9), 20.02 (C^6), 20.78 (C^{19}), 20.81 (C^{11}), 21.87 (C^{15}), 27.58 (C^5), 32.89 (C^8), 33.42 (C^{4b}), 34.02 (C^{10}), 37.30 (C^{10a}), 37.33 (H^8), 38.51 (C^{12}), 39.02 (C^7), 41.32 (C^{6b}), 41.65 (C^{10b}), 42.78 (C^3), 46.97 (C^{1a}), 50.12 (C^2), 55.06 (C^3), 56.21 (C^{4a}), 64.25 (C^1), 119.03 (C^{11c} , C^{11d}), 123.77 (C^5 , C^{5b}), 125.80 (C^{14}), 128.01 (C^7), 128.88 (C^6 , C^{6b}), 134.13 (C^{10c} , C^{10d}), 135.80 (C^9), 136.99 (C^4), 148.65 (C^{13}), 151.22 (C^{12c}), 168.77 (C^2), 178.72 (C^{20}), 208.20 (C^4), 209.99 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 665.7 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 75.87; H 7.88; N 4.21. $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: C 75.85; H 7.88; N 4.20. M 664.9.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработан способ синтеза дипептидных производных дитерпеновых кислот абиетанового ряда с использованием предварительно синтезированных хиральных аминов.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме Госзадания № 1021062311392-9-1.4.1.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ge J., Liu Z., Zhong Z., Wang L., Zhuo X., Li J., Jiang X., Ye X.-Y., Xie T., Bai R. *Bioorg. Chem.* **2022**, *124*, 105817. doi 10.1016/j.bioorg.2022.105817
2. Wardana A.P., Aminah N.S., Rosyda M., Abdjan M.I., Kristanti A.N., Tun K.N.W., Choudhary M.I., Takaya Y. *Heliyon.* **2021**, *7*, e07777. doi 10.1016/j.heliyon.2021.e07777
3. Wiemann J., Al-Harrasi A., Csuk R. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2020**, *20*, 1756–1767. doi 10.2174/1871520620666200317110010
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. Smirnova I.E., Tretyakova E.V., Baev D.S., Kazakova O.B. *Nat. Prod. Res.* **2021**, *5*. doi 10.1080/14786419.2021.1969566
6. Al-Hazimi H.M., El-Faham A., Ghazzali M., Al-Farhan Kh. *Arab. J. Chem.* **2012**, *5*, 285–289. doi 10.1016/j.arabjc.2010.06.020
7. Harris G.C., Sanderson T.F. *Org. Synth.* **1952**, *32*, 1–4. doi 10.15227/orgsyn.032.0001
8. Herz W., Blakstone R.C., Nair M.G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2992–2998. doi 10.1021/jo01285a014
9. Zalkov L.U., Ford R.A., Cutney J.P. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3535–3539. doi 10.1021/jo01057a031

Synthesis of Abietic, Maleopimaric, and Dihydroquinopimaric Acids Dipeptide Derivatives

E. V. Tretyakova*

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia*

**e-mail: tretyakovaelv@gmail.ru*

Received February 27, 2022; revised March 11, 2022; accepted March 13, 2022

The synthesis of new dipeptide derivatives of abietic, maleopimaric and dihydroquinopimaric acids was carried out as a result of their conjugation with chiral amines obtained by condensation of benzylamine with *N*-protected L-amino acid chlorides followed by hydrazinolysis.

Keywords: diterpenoids, abietic acid, diene adducts, maleopimaric acid, dihydroquinopimaric acid, dipeptides