

УДК 547.425.5

СИНТЕЗ НОВЫХ МИРТАНИЛСУЛЬФОАМИДОВ НА ОСНОВЕ β -ПИНЕНА

© 2020 г. О. Н. Гребенкина, О. М. Лезина*, Е. С. Измestьев, С. А. Рубцова, А. В. Кучин

Институт химии Коми научного центра УрО РАН – обособленное подразделение ФГБНУ «Коми научный центр УрО РАН»,
167000, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская 48

*e-mail: lezina-om@yandex.ru

Поступила в редакцию 30 сентября 2019 г.

После доработки 15 января 2020 г.

Принята к публикации 17 января 2020 г.

Реакцией миртанилсульфохлоридов с алкан-, арил- и гетериламинами с выходами до 92% получены новые хиральные сульфонамиды – потенциальные биологически активные соединения.

Ключевые слова: монотерпеноиды, β -пинен, тиол, сульфохлорид, сульфокислота, сульфонамид.

DOI: 10.31857/S0514749220030088

Синтез новых биологически активных веществ и создание на их основе лекарственных средств является одной из важнейших задач современной органической и медицинской химии. Перспективным подходом в их получении является использование доступных растительных субстратов в качестве исходных соединений, в первую очередь, терпенов. Химическая модификация терпенов позволяет получать продукты, в которых биологическая активность, обусловленная терпеновым фрагментом, сочетается со свойствами введенных фармакоформных групп [1].

Известно, что сульфонамиды – промежуточные продукты в производстве лекарственных препаратов, дезинфицирующих средств, красителей [2], однако синтез и использование монотерпеновых сульфонамидов практически не описаны. Создание библиотек монотерпеновых сульфонамидов позволит в дальнейшем проанализировать зависимость «структура – биологическая активность» для направленного поиска новых соединений с заданной биологической активностью.

Целью данной работы является синтез новых хиральных миртанилсульфонамидов взаимодействием соответствующих сульфохлоридов с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими аминами.

В качестве субстрата использовали *R*-миртан-сульфохлорид **1a**, полученный ранее [3] окис-

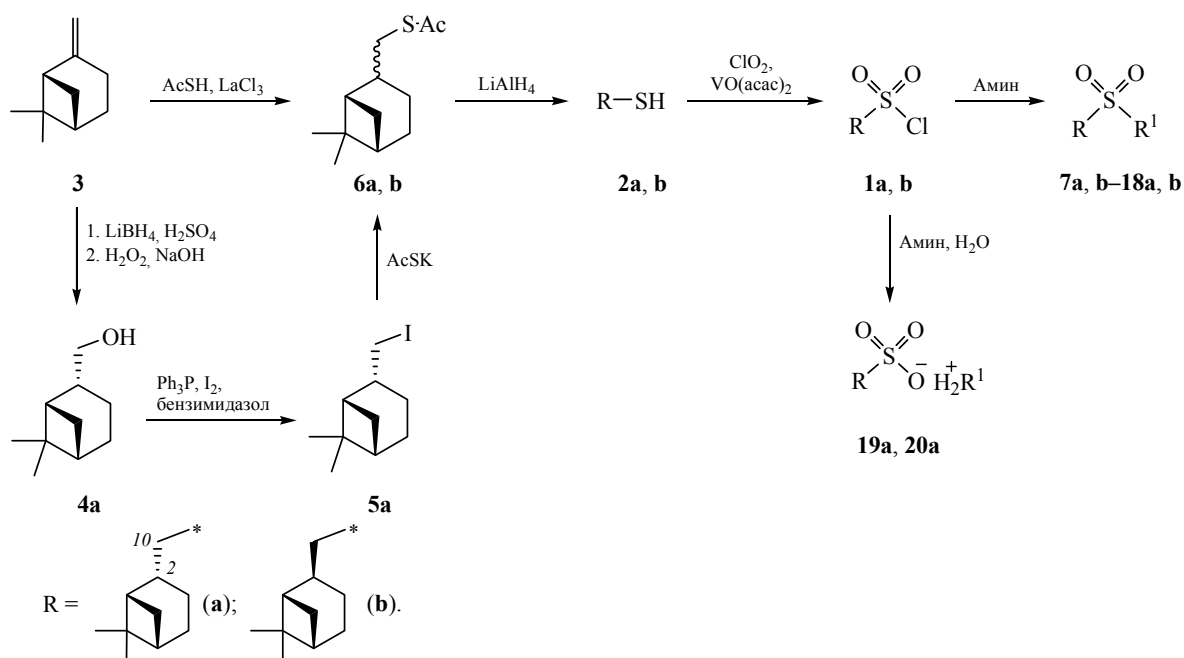
лительным хлорированием миртантиола **2a** диоксидом хлора (ClO_2) в присутствии катализатора ацетилацетоната ванадила $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ с количественным выходом (схема 1). Миртантиол **2a** синтезирован из β -пинена **3** через миртанол **4a** [4] – иодид **5a** [5] – тиацетат **6a** [6, 7] (схема 1).

Синтез сульфонамидов **7a–18a** проводили в хлороформе или без растворителя в соотношении сульфохлорид–амин, равном 1:1, согласно методике [8] (схема). Получение сульфонамидов **7–18** можно проводить без предварительного выделения сульфохлорида **1**, а амин добавлять непосредственно в реакционную смесь, полученную после окисления тиола **2**. Выходы сульфонамидов составляют 38–92%.

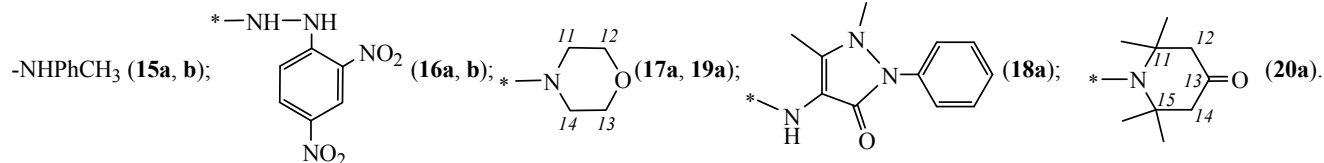
Выход целевого продукта снижается за счет образования соответствующей соли сульфоновой кислоты, если амин содержит воду, или невысокой конверсии. Например, использование гигроскопичного морфолина без предварительной осушки приводит к образованию смеси сульфонамид **17a**–соль **19a** в соотношении 1:1, в то время как сухой морфолин в реакции с сульфохлоридом полностью превращается в сульфонамид **17a** (схема 1). В реакции **6a** с тетраметилпиперидином селективно образуется соль **20** с выходом 79% из-за неполной конверсии.

Также в работе [3] была синтезирована смесь диастереомерных тиолов **2a**, **b** (*de* 75%) присое-

Схема 1.



$\text{R}^1 = -\text{NH}_2$ (7a, b); $-\text{N}(\text{Me})_2$ (8a, b); $-\text{NHEt}$ (9a, b); $-\text{NH}_2\text{OH}$ (10a, b); $-\text{N}(\text{Et})_2$ (11a); $-\text{N}(\text{Et})_2\text{NH}_2$ (12a); $-\text{NHBn}$ (13a, b); $-\text{NHPh}$ (14a, b);



динением тиоуксусной кислоты по двойной связи (–)-β-пинена **3** в присутствии кислоты Льюиса и последующим восстановлением полученных тиоацетатов **6a, b** (схема). Из тиолов **2a, b** окислением получены соответствующие сульфохлориды **1a, b**. Разделить диастереомеры **1a, b** соединений **1, 2, 6** хроматографически не удалось.

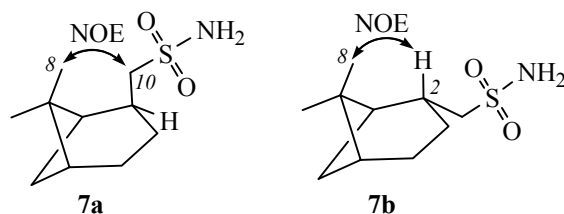
В настоящей работе смесь диастереомерных сульфохлоридов **1a, b** превратили в сульфонамиды **7a, b–18a, b**. Диастереомеры сульфонамидов образуются в том же соотношении (*de* 75%), что и исходные соединения, и имеют одинаковую хроматографическую подвижность.

Структура полученных соединений подтверждена методами ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК-спектроскопии, элементным анализом. Сигналы атомов C^{10} соединений **7–18** сдвигаются в сильное поле относительно аналогичных сигналов атомов углерода сульфохлоридов **6**. Так, значение химического сдвига атома C^{10} сульфохлоридов **6a**, равное 73.4 м.д., уменьшается до 55–63 м.д. у соединений **7a–18a**.

В ИК спектрах соединений **7a–18a** наблюдается сдвиг характерных полос поглощения группы SO_2 , соответствующих валентным симметричным и асимметричным колебаниям, в низкочастотную область относительно соответствующих полос сульфохлоридов **6a**. Так, в спектре сульфохлоридов **6a** полосы поглощения имеют значения 1168 и 1377 cm^{-1} , а у сульфонамидов **7a** – 1153 и 1321 cm^{-1} , появляется двойная полоса в области 3250 и 3339 cm^{-1} , соответствующая валентным колебаниям группы NH_2 .

Конфигурация хиральных центров полученных соединений определялась методом двумерной NOESY спектроскопии по наличию в спектре сульфонамидов **7a–18a** кросс-пиков между протонами метиленовой H^{10} и метильной H^8 групп, а у сульфонамидов **7b–18b** – между протонами H^2 и H^8 (см. рисунок).

Пространственное взаимодействие протонов H^2 и H^8 соединений **7b–18b** приводит к значительному сдвигу сигналов протонов и соответствующих атомов углерода в спектрах ЯМР в сильное поле


 Рис. 1. Пространственное взаимодействие протонов соединений **7a, b**.

относительно аналогичных сигналов атомов соединений **7a–18a**. Так, в спектре ЯМР ^{13}C сульфида **7b** химические сдвиги атомов C^2 и C^8 имеют значения 31.7 и 20.1 м.д. соответственно, а у сульфида **7a** – 36.2 и 23.1 м.д. соответственно, в то время как остальные сигналы аналогичных атомов имеют разницу значений, не превышающую 1.0–1.5 м.д.

Таким образом, на основе (–)-β-пинена получена серия новых перспективных биологически активных соединений – хиральных миртансульфонамидов *R*-конфигурации и смеси *R,S*-диастереомеров по атому C^2 с алифатическими, ароматическими и гетероциклическими фрагментами с выходами до 92%.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония) в тонком слое. 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 растворах CDCl_3 , $\text{DMCO-}d_6$ и D_2O с добавлением 4,4-диметил-4-силапентан сульфоната натрия (DSS) в качестве внутреннего стандарта. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли с помощью гетероядерных экспериментов ^1H - ^{13}C HSQC. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинках Sorbfil, растворитель – хлороформ; проявитель – раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH. Элементный анализ выполняли с использованием автоматического анализатора марки EA 1110 CHNS-O. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм).

Амины – коммерческие препараты производства Sigma Aldrich и Alfa Aesar, чистота 99%.

Синтез сульфонамидов 7–18 проводили по методике [8]. Растворитель – CHCl_3 . Мольное соотношение сульфохлорид **6**-амин, 1:1. Очищали

экстракцией реакционной смеси от примесей водой (для **7–11**) или методом колоночной хроматографии (SiO_2 , CHCl_3 для **7**; EtOAc–петролейный эфир, 1:1 для **14**; EtOAc для остальных).

Спектры соединений *S*-конфигурации (**b**) получены вычитанием сигналов из спектров смеси с соединениями **7a–20a** с использованием спектра ^1H - ^{13}C HSQC.

{(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метансульфонамид (7a**). Выход 92%. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ –12.6° (*c* 0.2, CHCl_3). ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3250, 3339 (NH_2), 1321 (SO_2), 1153 (SO_2), 916 (S–N). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.02 с (3H, H^8), 0.95–1.08 м (1H, H^{7a}), 1.22 с (3H, H^9), 1.61–1.80 м (1H, H^{3a}), 1.83–2.03 м (3H, H^4 , H^5), 1.98–2.09 м (1H, H^1), 2.06–2.30 м (1H, H^{3b}), 2.30–2.45 м (1H, H^{7b}), 2.64–2.80 м (1H, H^2), 3.21–3.36 м (2H, H^{10}), 5.06 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.7 (C^3), 23.0 (C^8), 25.8 (C^4), 27.5 (C^9), 32.4 (C^7), 36.1 (C^2), 38.3 (C^6), 40.6 (C^5), 46.5 (C^1), 62.8 (C^{10}). Найдено, %: C 55.49; H 8.89; N 6.43; S 15.01. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.27; H 8.81; N 6.45; S 14.75.**

{(1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метансульфонамид (7b**). Выход смеси диастереомеров **7a, b** (7:1) 90%. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 916 (S–N), 1153, 1321 (SO_2), 3250, 3339 (NH_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.89 с (3H, H^8), 0.95–1.08 м (1H, H^{7a}), 1.24 с (3H, H^9), 1.27–1.34 м (1H, H^{3a}), 1.75–1.86 м (2H, H^4), 1.85–2.00 м (2H, H^1 , H^5), 2.05–2.17 м (1H, H^{3b}), 2.30–2.45 м (1H, H^{7b}), 2.56–2.68 м (1H, H^2), 3.05–3.14 м (2H, H^{10}), 5.06 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.05 (C^8), 23.05 (C^3), 24.13 (C^4), 26.54 (C^9), 32.46 (C^7), 31.66 (C^2), 38.36 (C^6), 40.28 (C^5), 45.47 (C^1), 61.73 (C^{10}). Найдено, %: C 55.51; H 8.74; N 6.43; S 15.00. $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 55.27; H 8.81; N 6.45; S 14.75.**

1-{(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}-*N,N*-диметилметансульфонамид (8a**). Выход 64%. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1322,**

1147 (SO₂), 958 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92–1.03 м (1H, H^{7a}), 0.99 с (3H, H⁸), 1.19 с (3H, H⁹), 1.59–1.72 м (1H, H^{3a}), 1.86–2.01 м (3H, H⁴, H⁵), 1.96–2.07 м (1H, H¹), 2.07–2.20 м (1H, H^{3b}), 2.30–2.41 м (1H, H^{7b}), 2.63–2.75 м (1H, H²), 2.84 с [6H, N(CH₃)₂], 2.92–3.00 м (2H, H¹⁰). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.73 (C³), 23.02 (C⁸), 25.80 (C⁴), 27.56 (C⁹), 32.49 (C⁷), 35.35 (C²), 37.29 [N(CH₃)₂], 38.28 (C⁶), 40.61 (C⁵), 46.40 (C¹), 54.79 (C¹⁰). Найдено, %: С 58.98; Н 9.41; N 5.65; S 13.67. C₁₂H₂₃NO₂S. Вычислено, %: С 58.74; Н 9.45; N 5.71; S 13.07.

1-{{(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]-гептан-2-ил}}-N,N-диметилметансульфонамид (8b). Выход смеси диастереомеров **8a**, **b** (7:1) 60%. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1322, 1147 (SO₂), 958 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.86 с (3H, H⁸), 0.89–0.92 м (1H, H^{7a}), 1.19 с (3H, H⁹), 1.28–1.33 м (1H, H^{3a}), 1.41–1.52 м (2H, H⁴), 1.72–1.90 м (2H, H⁵, H¹), 2.05–2.15 м (1H, H^{3b}), 2.30–2.41 м (1H, H^{7b}), 2.56–2.65 м (1H, H²), 2.69 с [6H, N(CH₃)₂], 2.75–2.80 м (2H, H¹⁰). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.94 (C⁸), 23.10 (C³), 24.07 (C⁴), 26.49 (C⁹), 30.71 (C²), 32.49 (C⁷), 37.29 [N(CH₃)₂], 38.28 (C⁶), 40.24 (C⁵), 45.39 (C¹), 53.15 (C¹⁰). Найдено, %: С 58.66; Н 9.49; N 5.59; S 13.13. C₁₂H₂₃NO₂S. Вычислено, %: С 58.74; Н 9.45; N 5.71; S 13.07.

1-{{(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]-гептан-2-ил}}метил-N-этилметансульфонамид (9a). Выход 80 %. [α]_D²⁵ –11.0° (с 0.18, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3275 (NH), 1315, 1149 (SO₂), 948 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.99–1.05 м (4H, H⁸, H^{7a}), 1.18–1.29 м (6H, H⁹, NCH₂CH₃), 1.68 д.д.д (1H, H^{3a}, J 15.5, 10.6, 5.0 Гц), 1.87–2.00 м (3H, H⁴, H⁵), 2.00–2.06 м (1H, H¹), 2.13–2.24 м (1H, H^{3b}), 2.22–2.42 м (1H, H^{7b}), 2.64–2.75 м (1H, H²), 3.09–3.22 м (4H, H¹⁰, NCH₂CH₃), 4.26–4.40 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.85 (NCH₂CH₃), 21.90 (C³), 23.13 (C⁸), 25.92 (C⁴), 27.66 (C⁹), 32.55 (C⁷), 36.07 (C²), 38.19 (NCH₂CH₃), 38.41 (C⁶), 40.77 (C⁵), 46.62 (C¹), 60.20 (C¹⁰). Найдено, %: С 59.14; Н 9.23; N 5.66; S 12.89. C₁₂H₂₃NO₂S. Вычислено, %: С 58.74; Н 9.45; N 5.71; S 13.07.

1-{{(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]-гептан-2-ил}}метил-N-этилметансульфонамид (9b). Выход смеси диастереомеров **9a**, **b** (7:1) 80%. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3275 (NH), 1315, 1124 (SO₂), 916 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.88 с (3H, H⁸), 0.99–1.05 м (1H, H^{7a}), 1.10–1.18 м (3H, NCH₂CH₃), 1.25 с (3H, H⁹), 1.30–1.36 м (1H,

H^{3a}), 1.75–1.86 (2H, H⁴), 1.86–2.00 м (2H, H¹, H⁵), 2.10–2.17 м (1H, H^{3b}), 2.22–2.42 м (1H, H^{7b}), 2.56–2.64 м (1H, H²), 2.95 д (2H, H¹⁰, J 6.61 Гц), 3.03–3.09 м (2H, NCH₂CH₃), 4.3 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.78 (NCH₂CH₃), 20.01 (C⁸), 23.24 (C³), 24.16 (C⁴), 26.56 (C⁹), 31.37 (C²), 32.49 (C⁷), 38.12 (NCH₂CH₃), 38.35 (C⁶), 40.32 (C⁵), 45.50 (C¹), 58.95 (C¹⁰). Найдено, %: С 59.10; Н 9.53; N 5.69; S 12.92. C₁₂H₂₃NO₂S. Вычислено, %: С 58.74; Н 9.45; N 5.71; S 13.07.

1-{{(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]-гептан-2-ил}}-N-(2-гидроксиэтил)метансульфонамид (10a). Выход 82%. [α]_D²⁴ –16.2° (с 0.2, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3287 (NH, OH), 1315 (SO₂), 1148 (SO₂), 1065 (C–O), 950 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95–1.06 с (4H, H^{7a}, H⁸), 1.23 с (3H, H⁹), 1.61–1.76 м (1H, H^{3a}), 1.85–2.00 м (3H, H⁴, H⁵), 2.01–2.08 м (1H, H¹), 2.11–2.28 м (1H, H^{3b}), 2.33–2.45 м (1H, H^{7b}), 2.65–2.82 м (1H, H²), 3.10–3.22 м (2H, H¹⁰), 3.22–3.33 м (2H, NCH₂), 3.78 т (2H, CH₂OH, J 4.6 Гц), 5.07–5.21 м (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.83 (C³), 23.12 (C⁸), 25.90 (C⁴), 27.65 (C⁹), 32.54 (C⁷), 35.98 (C²), 38.40 (C⁶), 40.74 (C⁵), 45.30 (NCH₂), 46.59 (C¹), 60.09 (C¹⁰), 61.78 (CH₂OH). Найдено, %: С 55.48; Н 8.69; N 5.46; S 12.68. C₁₂H₂₃NO₃S. Вычислено, %: С 55.14; Н 8.87; N 5.36; S 12.27.

1-{{(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]-гептан-2-ил}}-N-(2-гидроксиэтил)метансульфонамид (10b). Выход смеси диастереомеров **10a**, **b** (7:1) 76%. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3287 (NH, OH), 1315 (SO₂), 1145 (SO₂), 1041 (C–O), 918 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.89 с (3H, H⁸), 0.95–1.01 м (1H, H^{7a}), 1.28 с (3H, H⁹), 1.29–1.53 м (1H, H^{3a}), 1.79–1.88 м (2H, H⁴), 1.88–2.01 м (1H, H¹), 2.01–2.10 м (1H, H⁵), 2.10–2.16 м (1H, H^{3b}), 2.28–2.42 м (1H, H^{7b}), 2.60–2.78 м (1H, H²), 3.00 д (2H, H¹⁰, J 6.6 Гц), 3.42–3.50 м (2H, NCH₂), 3.67–3.77 (2H, CH₂OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.07 (C⁸), 23.28 (C³), 24.19 (C⁴), 26.61 (C⁹), 31.41 (C²), 32.54 (C⁷), 38.40 (C⁶), 40.36 (C⁵), 42.52 (NCH₂), 45.53 (C¹), 58.98 (C¹⁰), 60.84 (CH₂OH). Найдено, %: С 55.60; Н 8.81; N 5.51; S 12.38. C₁₂H₂₃NO₃S. Вычислено, %: С 55.14; Н 8.87; N 5.36; S 12.27.

1-{{(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]-гептан-2-ил}}-N,N-диэтилметансульфонамид (11a). Выход 79%. [α]_D²⁵ –7.6° (с 0.17, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1325, 1144 (SO₂), 934 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.95–1.11 м (4H, H^{7a}, H⁸), 1.14–1.27 м [9H, N(CH₂CH₃)₂, H⁹], 1.63–

1.75 м (1H, H^{3a}), 1.79–1.96 м (3H, H⁴, H⁵), 1.96–2.12 м (1H, H¹), 2.08–2.25 м (1H, H^{3b}), 2.30–2.41 м (1H, H^{7b}), 2.59–2.76 м (1H, H²), 2.97–3.09 м (2H, H¹⁰), 3.30 к [4H, N(CH₂CH₃)₂, *J* 6.8 Гц]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 14.48 [N(CH₂CH₃)₂], 21.92 (C³), 23.12 (C⁸), 25.92 (C⁴), 27.66 (C⁹), 32.58 (C⁷), 35.85 (C²), 38.38 (C⁶), 40.74 (C⁵), 41.46 [N(CH₂CH₃)₂], 46.56 (C¹), 59.44 (C¹⁰). Найдено, %: С 61.90; Н 9.85; N 5.31; S 12.32. C₁₄H₂₇NO₂S. Вычислено, %: С 61.50; Н 9.95; N 5.12; S 11.72.

***N*-(2-Аминоэтил)-1-{(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метансульфонамид (12a).** Выход 38%. $[\alpha]_D^{25}$ –5.2° (*c* 0.1, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3288 (NH), 1317, 1148 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.03 с (3H, H⁸), 1.03–1.07 м (1H, H^{7a}), 1.23 с (3H, H⁹), 1.27–1.35 м (2H, NH₂CH₂), 1.51–1.75 м (1H, H^{3a}), 1.79–2.10 м (6H, H¹, H⁴, H⁵, NH₂), 2.26–2.30 м (1H, H^{3b}), 2.40–2.49 м (1H, H^{7b}), 2.51–2.75 м (1H, H²), 3.09–3.25 м (2H, H¹⁰), 3.25–3.40 м (2H, SO₂NHCH₂), 5.15–5.25 м (1H, NH₂SO₂). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.8 (C³), 23.1 (C⁸), 25.9 (C⁴), 27.6 (C⁹), 29.7 (NH₂CH₂), 32.5 (C⁷), 35.9 (C²), 38.4 (C⁶), 40.7 (C⁵), 43.7 (SO₂NHCH₂), 46.6 (C¹), 60.3 (C¹⁰). Найдено, %: С 55.60; Н 9.25; N 10.31; S 12.32. C₁₂H₂₄N₂O₂S. Вычислено, %: С 55.35, Н 9.29, N 10.76, S 12.31.

Смесь диастереомеров (7:1) *N*-бензил-1-{(1*S*,2(*R,S*),5*S*)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метансульфонамида (13a, b). Выход смеси 89%. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3302 (NH), 1317, 1145 (SO₂). Найдено, %: С 66.49; Н 8.32; N 4.55; S 10.64. C₁₇H₂₅NO₂S. Вычислено, %: С 66.41; Н 8.20; N 4.56; S 10.43.

Соединение 13a. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.94 с (3H, H⁸), 0.99 д (1H, H^{7a}, *J* 9.9 Гц), 1.20 с (3H, H⁹), 1.62 д.д.д (1H, H^{3a}, *J* 15.2, 10.6, 4.6 Гц), 1.87–1.99 м (4H, H⁴, H⁵, H¹), 2.06–2.20 м (1H, H^{3b}), 2.31–2.40 м (1H, H^{7b}), 2.60–2.73 м (1H, H²), 3.00–3.10 м (2H, H¹⁰), 4.30 д (2H, NCH₂), 4.86–4.99 м (1H, NH), 7.30–7.50 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.76 (C³), 22.99 (C⁸), 25.83 (C⁴), 27.57 (C⁹), 32.44 (C⁷), 35.86 (C²), 38.27 (C⁶), 40.67 (C⁵), 46.47 (C¹), 47.09 (NCH₂), 60.86 (C¹⁰), 127.91, 127.97, 128.74 (C_{аром}), 137.03 (NCH₂C_{аром}).

Соединение 13b. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3302 (NH), 1317, 1145 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.87 с (3H, H⁸), 0.92 д (1H, H^{7a}, *J* 9.9 Гц), 1.16–1.27 м (4H, H⁹, H^{3a}), 1.74–1.89 м (3H, H⁴, H¹), 2.06–2.20 м (1H, H^{3b}), 2.31–2.40 м (1H, H^{7b}), 2.50–2.60 м (1H, H²), 2.87 д (2H, H¹⁰, *J* 9.9 Гц), 4.30 д (2H,

NCH₂), 4.86–4.99 м (1H, NH), 7.55–7.70 м (5H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.00 (C⁸), 23.19 (C³), 24.12 (C⁴), 26.52 (C⁹), 31.35 (C²), 32.44 (C⁷), 38.28 (C⁶), 40.27 (C⁵), 45.40 (C¹), 59.57 (C¹⁰), 128.20, 128.92, 129.66 (C_{аром}), 137.03 (NCH₂C_{аром}).

1-{(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}-*N*-фенилметансульфонамид (14a). Выход 85%. $[\alpha]_D^{25}$ –6.4° (*c* 0.17, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3259 (NH), 1321, 1151 (SO₂), 924 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.91 с (3H, H⁸), 0.99 д (1H, H^{7a}, *J* 9.9 Гц), 1.15 с (3H, H⁹), 1.62 д.т (1H, H^{3a}, *J* 10.6, 5.3 Гц), 1.83–1.95 м (3H, H⁴, H⁵), 1.96–2.03 м (1H, H¹), 2.08–2.25 м (1H, H^{3b}), 2.34 д (1H, H^{7b}, *J* 6.6 Гц), 2.20–2.85 м (1H, H²), 3.20–3.28 м (2H, H¹⁰), 7.10–7.31 м (3H_{аром}), 7.32–7.41 м (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.67 (C³), 22.93 (C⁸), 25.79 (C⁴), 27.47 (C⁹), 32.45 (C⁷), 35.85 (C²), 38.27 (C⁶), 40.61 (C⁵), 46.15 (C¹), 58.73 (C¹⁰), 119.95, 124.74, 129.56 (C_{аром}), 136.99 (NC_{аром}). Найдено, %: С 65.78; Н 7.99; N 4.88; S 11.33. C₁₆H₂₃NO₂S. Вычислено, %: С 65.49; Н 7.90; N 4.77; S 10.93.

1-{(1*S*,2*S*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}-*N*-фенилметансульфонамид (14b). Выход смеси диастереомеров 14a, b (7:1) 85%. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3259 (NH), 1321, 1151 (SO₂), 924 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.85 с (3H, H⁸), 0.89–0.92 м (1H, H^{7a}), 1.18 с (3H, H⁹), 1.21–1.33 м (1H, H^{3a}), 1.72–1.83 м (2H, H⁴), 1.83–1.93 м (1H, H¹), 1.96–2.03 м (1H, H⁵), 2.02–2.10 м (1H, H^{3b}), 2.27–2.39 м (1H, H^{7b}), 2.60–2.70 м (1H, H²), 3.05 д (2H, H¹⁰, *J* 6.6 Гц), 7.10–7.31 м (2H_{аром}), 7.32–7.41 м (3H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.94 (C⁸), 23.13 (C³), 24.07 (C⁴), 26.44 (C⁹), 31.28 (C²), 32.45 (C⁷), 38.27 (C⁶), 40.20 (C⁵), 45.28 (C¹), 57.96 (C¹⁰), 120.77, 124.89, 129.56 (C_{аром}), 136.99 (NC_{аром}). Найдено, %: С 65.38; Н 7.79; N 4.78; S 11.22. C₁₆H₂₃NO₂S. Вычислено, %: С 65.49; Н 7.90; N 4.77; S 10.93.

1-{(1*S*,2*R*,5*S*)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метил)-*N*-(*n*-толил)метансульфонамид (15a). Выход 87%. $[\alpha]_D^{25}$ –18.0° (*c* 0.2, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3259 (NH), 1327, 1149 (SO₂), 918 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.93 с (3H, H⁸), 1.00 д (1H, H^{7a}, *J* 9.9 Гц), 1.17 с (3H, H⁹), 1.56–1.71 м (1H, H^{3a}), 1.83–1.96 м (3H, H⁴, H⁵), 1.96–2.03 м (1H, H¹), 2.11–2.22 м (1H, H^{3b}), 2.28–2.42 м (1H, H^{7b}), 2.36 с (3H, CH₃C_{аром}), 2.69–2.82 м (1H, H²), 3.18–3.23 м (2H, H¹⁰), 6.83 с (1H, NH), 7.12–7.20 м (4H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.76 (CH₃C_{аром}), 21.73 (C³), 22.97 (C⁸), 25.83

(C⁴), 27.53 (C⁹), 32.51 (C⁷), 35.92 (C²), 38.31 (C⁶), 40.68 (C⁵), 46.24 (C¹), 58.63 (C¹⁰), 120.83, 130.10 (C_{аром}), 134.22, 134.87 (NC_{аром}, CH₃C_{аром}). Найдено, %: C 66.41; H 8.38; N 4.34; S 10.27. C₁₇H₂₆NO₂S. Вычислено, %: C 66.20; H 8.50; N 4.54; S 10.39.

1-((1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)-N-(*n*-толил)метансульфонамид (15b). Выход смеси диастереомеров **15a**, **b** (7:1) 83%. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3260 (NH), 1330, 1150 (SO₂), 916 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.84 с (3H, H⁸), 1.00–1.09 м (1H, H^{7a}), 1.17 с (3H, H⁹), 1.56–1.66 м (1H, H^{3a}), 1.60–1.77 м (2H, H⁴), 1.83–1.94 м (3H, H¹), 1.94–2.00 м (1H, H⁵), 2.07 с (3H, CH₃C_{аром}), 2.10–2.20 м (1H, H^{3b}), 2.37–2.46 м (1H, H^{7b}), 2.58–2.68 м (1H, H²), 2.99–3.03 м (2H, H¹⁰), 6.9–7.02 м (2H_{аром}), 7.14–7.22 м (2H_{аром}), 7.38 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.85, 20.92 (CH₃C_{аром}, C⁸), 23.06 (C³), 24.01 (C⁴), 26.39 (C⁹), 31.15 (C²), 32.44 (C⁷), 38.28 (C⁶), 40.13 (C⁵), 45.21 (C¹), 57.47 (C¹⁰), 120.96, 129.64 (C_{аром}), 134.48, 134.65 (NC_{аром}, CH₃C_{аром}). Найдено, %: C 66.50; H 8.32; N 4.62; S 10.31. C₁₇H₂₆NO₂S. Вычислено, %: C 66.20; H 8.50; N 4.54; S 10.39.

1-((1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)-N-(2,4-динитрофенил)метансульфонгидразид (16a). Выход 60%. Красный порошок. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3327 (NH), 1516 (NO₂), 1337 (NO₂, SO₂), 1136 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 0.77–1.01 м (4H, H^{7a}, H⁸), 1.14 с (3H, H⁹), 1.40–1.66 м (1H, H^{3a}), 1.69–1.87 м (3H, H⁴, H⁵), 1.89–2.01 м (2H, H¹, H^{3b}), 2.16–2.25 м (1H, H^{7b}), 2.38–2.51 м (1H, H²), 2.53–2.67 м (2H, H¹⁰), 6.02, 10.11 уш.с (2H, NH), 7.51, 8.42 д (2H_{аром}, *J* 7.93 Гц), 8.85 с (1H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 21.89 (C³), 22.91 (C⁸), 25.86 (C⁴), 27.73 (C⁹), 32.30 (C⁷), 36.64 (C²), 38.03 (C⁶), 40.41 (C⁵), 46.01 (C¹), 59.26 (C¹⁰), 115.51, 122.98, 129.84 (C_{аром}), 129.96 (NC_{аром}), 136.72, 146.47 (NO₂C_{аром}). Найдено, %: C 48.53; H 5.67; N 14.36; S 8.41. C₁₆H₂₂N₄O₆S. Вычислено, %: C 48.23; H 5.57; N 14.06; S 8.05.

4-((1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метилсульфонилморфолин (17a). Выход 78%. $[\alpha]_D^{23}$ –15.1° (*c* 0.4, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1336, 1151 (SO₂), 1114 (C–O), 945 (S–N). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.01 с (3H, H⁸), 0.98–1.05 м (1H, H^{7a}), 1.22 с (3H, H⁹), 1.69 дд (1H, H^{3a}, *J* 10.2, 5.6 Гц), 1.86–1.96 м (3H, H⁴, H⁵), 1.98–2.08 м (1H, H¹), 2.15–2.27 м (1H, H^{3b}), 2.32–2.42 м (1H, H^{7b}), 2.67–2.80 м (1H, H²), 2.92–3.02 м

(2H, H¹⁰), 3.21–3.28 м (4H, H^{11,14}), 3.77–3.80 м (4H, H^{12,13}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.80 (C³), 23.03 (C⁸), 25.77 (C⁴), 27.53 (C⁹), 32.38 (C⁷), 35.28 (C²), 38.28 (C⁶), 40.59 (C⁵), 45.62 (C^{11,14}), 46.38 (C¹), 55.49 (C¹⁰), 66.44 (C^{12,13}). Найдено, %: C 58.64; H 8.79; N 4.77; S 11.65. C₁₄H₂₅NO₃S. Вычислено, %: C 58.51; H 8.77; N 4.87; S 11.15.

N-(1,5-Диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4-ил)-1-((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метилсульфонамид (18a). Выход 39%. $[\alpha]_D^{24}$ –17.9° (*c* 0.2, CHCl₃). Желтый порошок, т.пл. 140°С с разл. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1649, 1591 (C=N), 1302 (SO₂), 1151 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.86–0.92 (1H, H^{7a}), 0.93 с (3H, H⁸), 1.15 с (3H, H⁹), 1.59–1.77 м (1H, H^{3a}), 1.77–1.93 м (3H, H⁴, H⁵), 2.01–2.16 м (2H, H¹, H^{3b}), 2.25–2.35 м (1H, H^{7b}), 2.38 с (3H, CH₃^{Ht}), 2.68–2.80 м (1H, H²), 3.18 с (3H, NCH₃), 3.25 д (2H, H¹⁰, *J* 6.6 Гц), 7.24 с (1H, NH), 7.35–7.44 м (3H_{аром}), 7.51 т (2H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 10.9 (CH₃^{Ht}), 21.5 (C³), 22.9 (C⁸), 25.9 (C⁴), 27.6 (C⁹), 32.7 (C⁷), 35.2 (NCH₃^{Ht}), 36.0 (C²), 38.3 (C⁶), 40.8 (C⁵), 46.1 (C¹), 60.2 (C¹⁰), 105.9 (C¹³), 124.9 (C_{аром}), 127.5 (C_{аром}), 129.4 (C_{аром}), 134.0 (C¹¹), 154.2 (C_{аром}), 162.2 (C=O). Найдено, %: C 62.36; H 7.30; N 10.24; S 7.80. C₂₁H₂₉N₃O₃S. Вычислено, %: C 62.50; H 7.24; N 10.41; S 7.94.

{(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метилсульфонат морфолин-4-ия (19a). Порошок кремового цвета. Выход 50%, т.пл. 110°С с разл. $[\alpha]_D^{24}$ –12.9° (*c* 0.3, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3421, 3282, 2262 (N⁺H), 1195 (SO₂), 1080 (C–O), 1045 (SO₂), 870. Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м.д.: 0.98 с (3H, H⁸), 0.99–1.3 м (1H, H^{7a}), 1.18 с (3H, H⁹), 1.53–1.69 м (1H, H^{3a}), 1.85–2.14 м (5H, H¹, H^{3b}, H⁴, H⁵), 2.29–2.40 м (1H, H^{7b}), 2.50–2.62 м (1H, H²), 2.97–3.05 м (2H, H¹⁰), 3.25–3.32 м (5H, NH, H^{11,14}), 3.90–3.98 м (4H, NH, H^{12,13}). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м.д.: 21.5 (C³), 22.5 (C⁸), 25.6 (C⁴), 27.2 (C⁹), 31.9 (C²), 36.6 (C⁷), 37.9 (C⁶), 40.6 (C⁵), 43.2 (C^{11,14}), 46.2 (C¹), 58.9 (C¹⁰), 63.6 (C^{12,13}). Найдено, %: C 55.64; H 8.89; N 4.57; S 10.65. C₁₄H₂₅NO₃S. Вычислено, %: C 55.05; H 8.91; N 4.59; S 10.50.

2,2,6,6-Тетраметил-4-оксопиперидин-1-ия {(1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метилсульфонат (20a). Выход 79%. $[\alpha]_D^{25}$ –6.3° (*c* 0.4, CHCl₃). Желтоватый порошок, т.пл. 173°С с разл. ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 1726 (C=O), 1209, 1149 (SO₂), 1037 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.95 (1H, H^{7a}, *J* 6.6 Гц), 0.98 с (3H, H⁸), 1.16 с

(3H, H⁹), 1.64 с (12H, CH₃^{Ht}), 1.66–1.70 м (1H, H^{3a}), 1.80–1.95 м (3H, H⁴, H⁵), 2.01–2.16 м (2H, H¹, H^{3b}), 2.26–2.36 м (1H, H^{7b}), 2.56–2.67 м (1H, H²), 2.71 с (4H, H^{12,14}), 2.98 д (2H, H¹⁰, *J* 6.6 Гц), 9.36 с (2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 22.30 (C³), 23.10 (C⁸), 26.06 (C⁴), 27.76 (C⁹), 27.91 (CH₃^{Ht}), 32.63 (C⁷), 37.15 (C²), 38.37 (C⁶), 40.89 (C⁵), 46.49 (C¹), 50.54 (C^{12,14}), 59.67 (C^{11,15}), 60.30 (C¹⁰), 203.42 (C¹³). Найдено, %: С 61.36; Н 9.33; N 3.84; S 8.40. C₁₉H₃₅NO₄S. Вычислено, %: С 61.09; Н 9.44; N 3.75; S 8.58.

2,2,6,6-Тетраметил-4-оксопиперидин-1-ия **{(1S,2S,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил}метилсульфонат (20b)**. Выход смеси **20a, b** (7:1) 69%. Желтоватый порошок. ИК спектр (КВг), ν , см⁻¹: 1726 (C=O), 1209, 1149 (SO₂), 1037 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.80 с (3H, H⁸), 0.92 (1H, H^{7a}, *J* 6.6 Гц), 1.18 с (3H, H⁹), 1.26–1.40 м (1H, H^{3a}), 1.58 с (12H, CH₃^{Ht}), 1.68–1.75 м (3H, H⁴, H⁵), 1.95–2.04 м (2H, H¹, H^{3b}), 2.20–2.35 м (1H, H^{7b}), 2.51–2.63 м (1H, H²), 2.67 с (4H, H^{12,14}), 2.77 д (2H, H¹⁰, *J* 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.98 (C⁸), 23.08 (C³), 24.20 (C⁴), 26.53 (C⁹), 27.68 (CH₃^{Ht}), 32.03 (C²), 32.55 (C⁷), 38.28 (C⁶), 40.33 (C⁵), 45.18 (C¹), 50.47 (C^{12,14}), 57.60 (C^{11,15}), 58.12 (C¹⁰), 204.83 (C¹³). Найдено, %: С 61.36; Н 9.33; N 3.84; S 8.40. C₁₉H₃₅NO₄S. Вычислено, %: С 61.09; Н 9.44; N 3.75; S 8.58.

БЛАГОДАРНОСТИ

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта УрО РАН № 18-3-3-17.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Fedyunina I.V., Klochkov V.V. *Chem. Nat. Comp.* **2017**, *53*, 811–819. doi 10.1007/s10600-017-2131-z
2. Чекалин М.А., Пассет Б.В., Иоффе Б.А. *Технология органических красителей и промежуточных продуктов*. Л.: Химия, **1980**. 472 с.
3. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ev Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1510–1518. [Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'ev E.S., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1469–1475.] doi 10.1134/S0514749219100045
4. Кучин А.В., Фролова Л.Л. *Изв. АН. Сер хим.* **2000**, *49*, 1658–1659. [Kutchin A.V., Frolova L.L. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2000**, *49*, 1647–1648.] doi 10.1007/BF02495177
5. Garegg P.J., Samuelsson B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1980**, 2866–2869. doi 10.1039/P19800002866
6. Zheng T.-C., Burkart M., Richardson D.E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 603–606. doi 10.1016/s0040-4039(98)02545-3
7. Banach A., Ścianowski Ja., Ozimek P. *Phosphorus, Sulfur Silicon Rel. Elem.* **2014**, *189*, 274–284. doi 10.1080/10426507.2013.819867
8. Губен-Вейль. *Методы органической химии*. М.: Химия, **1967**, *2*, 612.

Synthesis of Novel Sulfonamide Derivatives Proceeding from β -Pinene

O. N. Grebyonkina, O. M. Lezina*, E. S. Izmet'ev, 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: lezina-om@yandex.ru

Received September 30, 2019; revised January 15, 2020; accepted January 17, 2020

Novel chiral sulfonamides being potential biologically active compounds are formed with yields for up to 92% by reacting myrthanlyl sulfochlorides with alkyl-, aryl-, and hetaryl amines.

Keywords: monoterpenoids, β -pinene, thiol, sulfochloride, sulfonic acid, sulfonamide