

# СИНТЕЗ СУЛЬФОАМИДОВ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВОГО ТИПА С ФРАГМЕНТОМ ЛИЗИНА

© 2022 г. С. В. Пестова<sup>а</sup>, Д. В. Петухов<sup>б</sup>, Е. С. Измestьев<sup>а,\*</sup>, С. А. Рубцова<sup>а</sup>

<sup>а</sup> Институт химии Коми научного центра УрО РАН – обособленное подразделение  
ФГБУН ФИЦ «Коми научный центр УрО РАН», Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

<sup>б</sup> ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», Россия, 610000 Киров, ул. Московская, 36

\*e-mail: evgeniyizmestev@rambler.ru

Поступила в редакцию 04.01.2022 г.

После доработки 12.02.2022 г.

Принята к публикации 14.02.2022 г.

Впервые получены моно- и бис-сульфонамидные производные L-лизина при взаимодействии метиллизината с этиловым эфиром 12-сульфодегидроабиетиновой кислоты. Вовлечением в реакцию камфора-10-сульfoxлорида, а также ацилхлоридов изоникотиновой, бензойной и  $\alpha$ -нафтилуксусной кислот синтезированы сульфонамиды, содержащие дополнительную сульфонамидную или амидную группы в  $\alpha$ -положении лизина. Модификацией сложноэфирной группы дегидроабиетанового производного метиллизината получены соответствующие гидразид и кислота.

**Ключевые слова:** дитерпеноиды, лизин, гидразиды, сульфонамиды, сульфокислоты, сульfoxлориды

**DOI:** 10.31857/S0514749222080134, **EDN:** IRLYOI

## ВВЕДЕНИЕ

Лизин – незаменимая диаминокислота, которой уделяется значительное внимание в поиске производных, обладающих антипролиферативной [1], противоопухолевой [2] и противомикробной [3] активностью, а также субстанций для лечения респираторных заболеваний [4]. Исследования в области изучения антимикробной активности *N*-ацетильных и *N*-метилсульфонильных производных лизина с фрагментом хиназолинона продемонстрировали их умеренную активность против *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas fluorescens* и некоторых иных видов бактерий – сульфонильные производные оказались менее активны, чем ацетильные. При этом отмечается, что серосодержащие производные лизина легче проникают сквозь мембрану клеточной стенки бактерий, поэтому разработка антимикробных субстанций на их основе по-прежнему остается перспективной [5].

Интерес вызывает синтез конъюгатов на основе терпеновых субстратов [6], так как они сами по себе часто обладают биологической активностью и способны встраиваться в метаболические пути живых организмов. На сегодняшний день способы получения терпеновых производных лизина и проявляемые ими виды биологической активности слабо изучены. Известно, что бетулиновые производные с фрагментом лизина перспективны для создания субстанций, обладающих противоопухолевой активностью в отношении раковых клеток кожи [7, 8] и поджелудочной железы [9].

В структуре бетулина можно выделить фрагмент дегидроабиетана, который является родоначальной структурой смоляных кислот, в частности наиболее изученной и распространенной в природе дегидроабиетиновой кислоты, различные кислород- и азотсодержащие производные которой обладают широким спектром биологической активности [10]. Серосодержащие производные

дегидроабиетанового ряда практически не изучены. Некоторые сульфонильные производные дегидроабиетана по положению C<sup>18</sup>, содержащие фрагменты алифатических и гетероциклических аминов, представлены в нашей ранней работе [11]. Известна также 12-сульфодегидроабиетиновая кислота, применяемая на практике для лечения язвенного эзофагита и эрадикации *Helicobacter pylori*, однако производные этой кислоты, в частности сульфонамидные, практически не изучены [12]. В связи с этим синтез новых серосодержащих производных дегидроабиетанового ряда и изучение их свойств являются актуальными задачами.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе для получения серии сульфонамидных производных лизина в качестве стартового реагента использован этиловый эфир дегидроабиетиновой кислоты **1**, полученный по методике [11] из технической канифоли, содержащей 85% абиетиновой кислоты. Сульфирование эфира **1** хлорсульфоновой кислотой позволило получить сульфокислоту **2** с выходом 80%. Сульфирование протекает в мягких условиях и не сопровождается гидролизом сложноэфирной группы, сохранение которой важно для повышения хроматографической подвижности продуктов и удобства их разделения, что с биологической точки зрения может быть не совсем оправдано. С другой стороны, при дальнейшем хлорировании сульфокислоты пентахлоридом фосфора (PCl<sub>5</sub>) до сульфохлорида **3** этильная группа выполняет защитную роль, предотвращая образование соответствующего ацилхлорида.

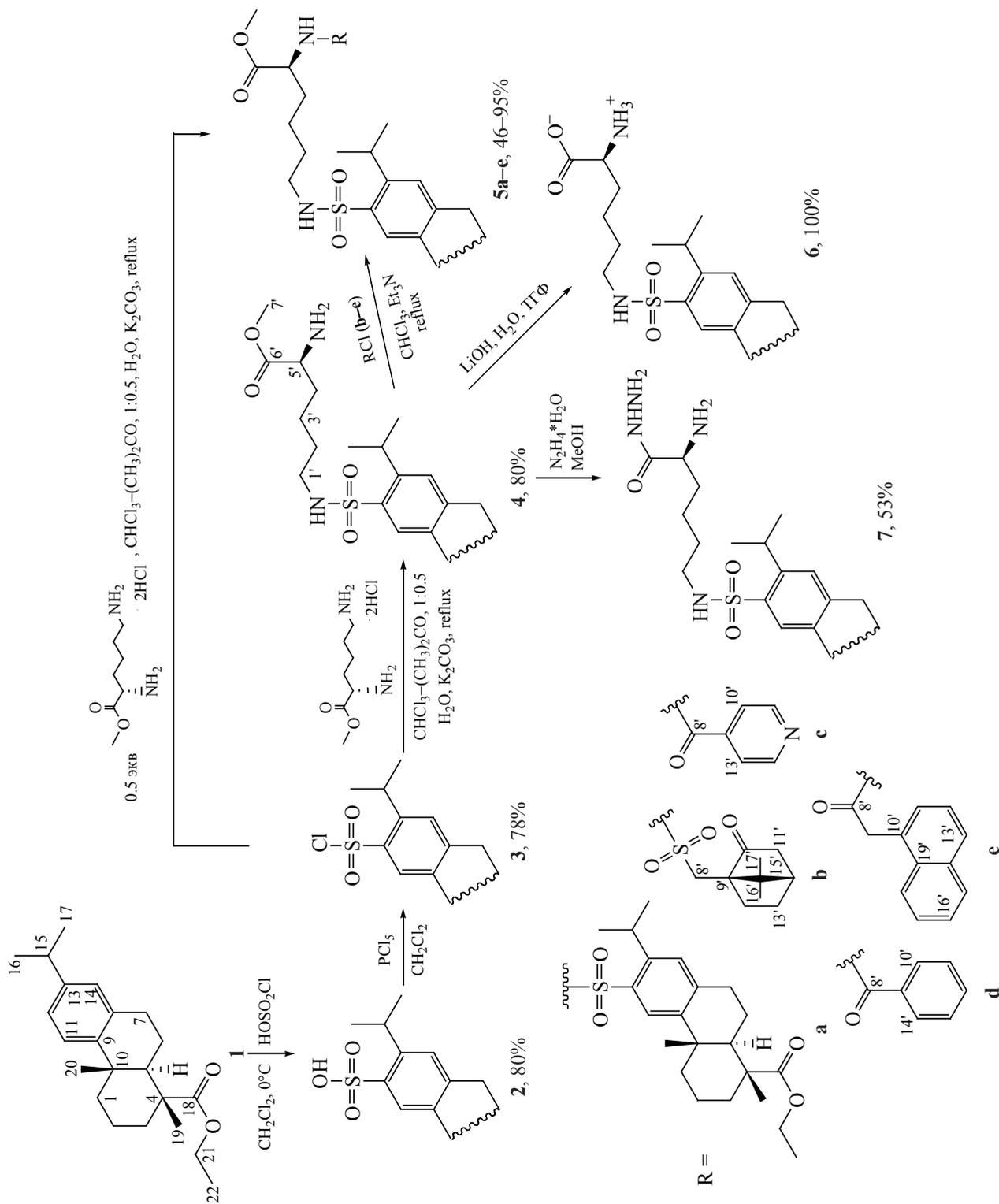
Прямое вовлечение сульфохлорида **3** в реакцию с лизином затруднено вследствие их различной растворимости: наличие лизина требует добавления избытка воды, которая вызывает осаждение сульфохлорида из органической фазы. С целью повышения растворимости лизина в органических растворителях он был переведен в соответствующий метиловый эфир, проведение реакции сульфохлорида **3** с которым не требует использования большого количества воды и позволяет добиться образования гомогенного раствора добавлением ацетона.

Метиловый эфир лизина содержит две реакционноспособные аминогруппы, однако примечательно, что реакция его с эквивалентным количеством сульфохлорида **3** в указанных условиях протекает региоселективно с образованием единственного сульфонамида **4** (выход 80%) по концевой аминогруппе с более высокой нуклеофильностью, чем у α-аминогруппы, у которой снижение нуклеофильности вызвано наличием электроноакцепторной сложноэфирной группы в соседнем положении (схема 1).

В пользу образования сульфонамида **4** говорят данные спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствует триплет (<sup>3</sup>J<sub>NH-CH<sub>2</sub></sub>) при 4.64 м.д., принадлежащий протону NH, связанному с группой C<sup>1</sup>H<sub>2</sub>. В случае образования сульфонамидной группы с α-аминогруппой метиллизината, граничащей с метиновым протоном, данный сигнал приобрел бы форму дублета. Действительно, при добавлении избытка сульфохлорида **3** к метиллизинату образуется бис-сульфонамид **5a** (выход 65%), в спектре ЯМР <sup>1</sup>H которого присутствует два сигнала протонов NH: триплет при 4.40 м.д. (J 5.9 Гц) и дублет в более слабом поле 5.16 м.д. (J 8.1 Гц). Так как биссульфонамид **5a** не является симметричным, то в спектре ЯМР <sup>13</sup>C наблюдается двойной набор сигналов терпеновых фрагментов, при этом наибольшая разница химсдвигов характерна для четвертичных атомов углерода ароматического кольца – максимальное значение Δδ для C<sup>9</sup> 0.33 м.д. В протонном спектре бис-сульфонамида **5a** расщепление сигналов терпеновых фрагментов несущественно. Интенсивность сигнала протонов группы ОСН<sub>3</sub> бис-сульфонамида **5a** менее выражена по сравнению с сульфонамидом **4**.

На основе соединения **4** по его реакции с (1R)-(-)-камфора-10-сульфохлоридом **b** осуществлен синтез бис-сульфонамида **5b** (выход 46%), в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C которого присутствуют сигналы как ди-, так и монотерпенового фрагмента. Как и в случае соединения **5a** в спектре ЯМР <sup>1</sup>H присутствуют сигналы двух групп NH: триплет при 4.75 м.д. (J 5.8 Гц) и дублет при 5.58 м.д. (J 8.3 Гц). Сделать выводы о взаимном расположении в пространстве камфорного и дегидроабиетанового заместителей, разделенных фрагментом лизина, по данным спектроскопии NOESY затруднительно.

Схема 1



но, ввиду отсутствия кросс-пиков, образованных протонами моно- и дитерпеноида.

В дополнение к бис-сульфонамидам соединение **4** было использовано для синтеза *N*-ацильных производных изоникотиновой **5c**, бензойной **5d** и  $\alpha$ -нафтилуксусной **5e** кислот с выходами 95, 80 и 55% соответственно. Используемые в реакции ацилхлориды **c** и **d** оказались более активны в отличие от ацилхлорида **e**, где группа  $-\text{COCl}$  отделена от ароматического кольца метиленовым фрагментом. Обнаружено, что природа арильного заместителя влияет на смещение сигнала протона  $\text{NHCS}^5\text{H}$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Так, если в сульфонамидах **5a** и **5b** сигнал данного протона в виде дублета наблюдается при 5.16 и 5.58 м.д. соответственно, то в сульфонамиде **5e** происходит его смещение в слабое поле до 5.98 м.д. Величина химического сдвига аналогичного NH-протона в соединении **5d** достигает 6.87 м.д., а у сульфонамида **5c** – 7.21 м.д.

Для соединения **4** предприняты попытки трансформации двух сложноэфирных групп в карбоксильные метилатом натрия и гидроксидом лития (схема 1). Применение данных реагентов не оказывало влияния на сложноэфирную группу терпенового фрагмента и способствовало селективному удалению метильной группы только с аминокислотного остатка. В случае применения LiOH выход аминокислоты **6** количественный, тогда как при использовании MeONa, помимо кислоты **6** (выход 74%), образовывалась серия неидентифицированных продуктов.

Анализ спектров ЯМР соединения **6** показал исчезновение сигналов метильной группы фрагмента  $-\text{COOCH}_3$ , присутствовавших в исходном сульфонамиде **4** при 3.71 ( $^1\text{H}$ ) и 51.95 ( $^{13}\text{C}$ ) м.д.. В ИК спектре при этом появляется полоса поглощения группы OH при  $3113\text{ см}^{-1}$ , и кроме этого, наблюдается сильно выраженная полоса поглощения при  $1632\text{ см}^{-1}$ , характерная для аммонийной группы, что указывает на существование соединения **6** в виде цвиттер-иона. Образование подобной равновесной структуры, где помимо группы  $\text{NH}_2$  кислотный протон способен взаимодействовать с атомом азота группы  $\text{SO}_2\text{NH}$ , приводит к «размыванию» сигналов аминогрупп в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  и смещению их в сильное поле (при  $\delta_{\text{H}}$  2.67 м.д. наблюдается уширенный синглет, триплет группы

NH, присутствовавший у исходного соединения при  $\delta_{\text{H}}$  4.64 м.д., исчезает).

При действии на соединение **4** гидразингидрата синтезирован соответствующий гидразид аминокислоты **7**, который при полной конверсии исходного эфира был выделен колоночной хроматографией на  $\text{SiO}_2$  с выходом 53%. Низкий выход связан с частичным разложением гидразида на силикагеле. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  гидразида **7** наблюдается отсутствие сигнала протонов метильной группы, присутствовавшего в спектре исходного эфира **4** (3.71 м.д.), и сохранение этильной группы, прежде всего в виде характерного сигнала фрагмента  $\text{CH}_2$  в области 4.02–4.22 м.д. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  гидразида **7** также присутствуют два сигнала этильной группы при 14.17 ( $\text{CH}_3$ ) и 60.50 ( $\text{CH}_2$ ) м.д.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в тонком слое или в таблетках KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallenkamp MPD350BM3.5 фирмы Sanyo. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (300.17 МГц для  $^1\text{H}$  и 75.48 МГц для  $^{13}\text{C}$ ) в растворе  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ , или  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ , внутренний стандарт – сигналы хлороформа или  $\text{DMSO}-d_6$ . Полное отнесение сигналов  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  выполняли с помощью двумерных гомо- ( $^1\text{H}-^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY) и гетероядерных экспериментов ( $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}-^{13}\text{C}$  HMBSC). Масс-спектры регистрировали на приборе TermoFinnigan LCQ Fleet, оснащенным MS детектором, диапазон сканируемых масс  $m/z$  50–2000 (ESI, 40 эВ). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре PolAAG 3001 (Великобритания). Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинах Sorbfil, используя систему растворителей  $\text{CHCl}_3$  и  $\text{CHCl}_3\text{--MeOH}$  в различных градиентных соотношениях; в качестве проявителя – раствор фосфорномолибденовой кислоты. Элементный анализ проводили с использованием автоматического анализатора марки EA 1110 CHNS-O. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм), используя те же системы растворителей, что и для тонкослойной хроматографии.

**Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат) (этиловый эфир дегидроабиетиновой кислоты) (1)** был получен по реакции дегидроабиетиновой кислоты с EtBr по методике, описанной нами ранее в работе [11]. Физические характеристики и спектральные данные эфира **1** приведены в той же работе.

**Этил(12-сульфо-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (2).** В 15 мл дихлорметана растворяли 1 г (3 ммоль) эфира дегидроабиетиновой кислоты **1**, охлаждали раствор до 0°C. К полученному раствору медленно в течение 0.5 ч прикапывали раствор хлорсульфоновой кислоты 0.7 мл (10 ммоль), растворенной в 5 мл дихлорметана. Образующийся раствор кирпично-красного цвета выдерживали на ледяной бане при перемешивании в течение 3 ч, после чего к содержимому колбы добавляли 30 мл воды, переносили смесь в делительную воронку, экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Использовали избыток этилацетата, так как сульфоновая кислота (**2**) частично растворима в воде и трудно переходит в органический слой. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 5:1. Выход 0.992 г (80%), белый порошок, т.пл. 269–271°C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +46.5 (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3435 (OH), 2933, 1722 (C=O), 1460, 1242 и 1180 (SO<sub>2</sub>), 1045. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 1.06–1.21 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.23–1.39 м (2H, H<sup>1a</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.62–1.86 м (5H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.03 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 12.3, 1.7 Гц), 2.24 д (1H, H<sup>1b</sup>, *J* 12.7 Гц), 2.64–2.89 м (3H, H<sup>7</sup>, H<sup>15</sup>), 3.93–4.17 м (2H, H<sup>21</sup>), 6.92 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.65 с (1H, H<sup>11</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ, м.д.: 14.02 (C<sup>22</sup>), 16.25 (C<sup>20</sup>), 17.98 (C<sup>2</sup>), 21.02 (C<sup>6</sup>), 23.98 (C<sup>16</sup>), 24.11 (C<sup>17</sup>), 24.73 (C<sup>19</sup>), 27.50 (C<sup>15</sup>), 29.15 (C<sup>7</sup>), 36.07 (C<sup>3</sup>), 36.42 (C<sup>10</sup>), 37.87 (C<sup>1</sup>), 44.81 (C<sup>5</sup>), 46.73 (C<sup>4</sup>), 60.05 (C<sup>21</sup>), 122.44 (C<sup>11</sup>), 126.16 (C<sup>14</sup>), 134.91 (C<sup>12</sup>), 143.01 (C<sup>8</sup>), 143.35 (C<sup>9</sup>), 145.03 (C<sup>13</sup>), 177.35 (C<sup>18</sup>). Найдено, %: С 64.60; Н 7.93; S 7.89. C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 64.68; Н 7.90; O 19.58; S 7.85.

**Этил(12-хлорсульфо-абиета-8,11,13-триен-18-оат) (3).** К 1 г сульфокислоты (**2**), растворенной в 15 мл дихлорметана, при охлаждении на ледяной бане добавляли 0.7 г PCl<sub>5</sub>. Перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в

течение 72 ч, после чего добавляли воду (20 мл) и экстрагировали хлороформом (3×15 мл). К образующейся эмульсии сульфохлорида добавляли изопропанол до появления границы раздела фаз. Объединенные органические слои сушили над безводным Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, растворитель удаляли при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl<sub>3</sub>. Выход 0.811 г (78%), желтый порошок, т.пл. 146–148°C, [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +55.5 (*c* 0.33, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2932, 1722 (C=O), 1463, 1384, 1240, 1145. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.21–1.37 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.44–1.59 м (2H, H<sup>1a</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.63–1.93 м (5H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.20 д.д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 12.5, 2.0 Гц), 2.35 д (1H, H<sup>1b</sup>, *J* 12.7 Гц), 2.92–3.02 м (2H, H<sup>7</sup>), 3.96 септет (1H, H<sup>15</sup>, *J* 6.7 Гц), 4.07–4.22 м (2H, H<sup>21</sup>), 7.22 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.89 с (1H, H<sup>11</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.21 (C<sup>22</sup>), 16.41 (C<sup>20</sup>), 18.26 (C<sup>2</sup>), 20.98 (C<sup>6</sup>), 23.73 (C<sup>16</sup>, C<sup>17</sup>), 24.97 (C<sup>19</sup>), 28.51 (C<sup>15</sup>), 30.09 (C<sup>7</sup>), 36.44 (C<sup>3</sup>), 37.31 (C<sup>10</sup>), 37.68 (C<sup>1</sup>), 44.27 (C<sup>5</sup>), 47.16 (C<sup>4</sup>), 60.58 (C<sup>21</sup>), 124.85 (C<sup>11</sup>), 129.42 (C<sup>14</sup>), 139.89 (C<sup>12</sup>), 144.12 (C<sup>8</sup>), 145.41 (C<sup>9</sup>), 148.25 (C<sup>13</sup>), 178.01 (C<sup>18</sup>). Найдено, %: С 61.92; Н 7.26; S 7.54. C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>ClO<sub>4</sub>S. Вычислено, %: С 61.88; Н 7.32; Cl 8.30; O 14.99; S 7.51.

**Метил-*N*<sup>6</sup>-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-*L*-лизинат (4).** В 4 мл хлороформа растворяли 0.427 г (1 ммоль) сульфохлорида **3**, затем прибавляли 0.255 г (1.3 ммоль) *L*-метиллизината в виде гидрохлорида (получен по методике [13]) и 0.138 г (1 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. К полученной суспензии приливали 2 мл ацетона. Смесь нагревали до кипения, добавляли воду (3–5 капель) до образования гомогенного раствора. Продолжали кипятить с обратным холодильником в течение 3 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl<sub>3</sub>. Выход 0.440 г (80%), желтое масло, [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +36.0 (*c* 0.79, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3300 (NH, NH<sub>2</sub>), 2934, 1722 (C=O), 1452, 1320 и 1176 (SO<sub>2</sub>N), 1246, 756. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.18–1.30 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.32–1.60 м (7H, H<sup>1a</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4a</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.62–1.93 м (6H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4b</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.19 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 11.7 Гц), 2.36 д (1H, H<sup>1b</sup>, *J* 11.7 Гц), 2.85–3.00 м (4H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3.40 т (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.2 Гц), 3.66–3.78 м (1H, H<sup>15</sup>), 3.71 с (3H, Me<sup>7</sup>), 4.03–4.24 м (2H, H<sup>21</sup>), 4.64 т (1H, NH, *J* 5.6 Гц), 7.10 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.81 с (1H, H<sup>11</sup>). Спектр

ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.18 ( $\text{C}^{22}$ ), 16.42 ( $\text{C}^{20}$ ), 18.36 ( $\text{C}^2$ ), 21.21 ( $\text{C}^6$ ), 22.71 ( $\text{C}^3$ ), 24.10 ( $\text{C}^{16}$ ), 24.20 ( $\text{C}^{17}$ ), 24.99 ( $\text{C}^{19}$ ), 28.74 ( $\text{C}^{15}$ ), 29.46 ( $\text{C}^2$ ), 29.93 ( $\text{C}^7$ ), 34.14 ( $\text{C}^4$ ), 36.49 ( $\text{C}^3$ ), 37.11 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.83 ( $\text{C}^1$ ), 42.84 ( $\text{C}^1$ ), 44.55 ( $\text{C}^5$ ), 47.28 ( $\text{C}^4$ ), 51.95 ( $\text{C}^7$ ), 54.13 ( $\text{C}^5$ ), 60.52 ( $\text{C}^{21}$ ), 125.80 ( $\text{C}^{11}$ ), 128.43 ( $\text{C}^{14}$ ), 134.12 ( $\text{C}^{12}$ ), 140.75 ( $\text{C}^8$ ), 144.71 ( $\text{C}^9$ ), 147.35 ( $\text{C}^{13}$ ), 176.26 ( $\text{C}^6$ ), 178.23 ( $\text{C}^{18}$ ). Найдено, %: С 63.30; Н 8.36; N 5.15; S 5.77.  $\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ . Вычислено, %: С 63.24; Н 8.42; N 5.09; O 17.43; S 5.82.

**Метил- $N,N'$ -ди(этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил)- $L$ -лизинат (5a).** Получали по аналогичной методике, описанной для синтеза сульфонида **4**, добавляя двойной избыток (2 ммоль, 0.854 г) сульфохлорида **3**. Выход 1.225 г (65%), желтый порошок, т.пл. 86–88°C,  $[\alpha]_D^{26} +47.0$  ( $c$  0.25,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3288 (NH), 2933, 1720 (C=O), 1450, 1323 и 1175 ( $\text{SO}_2\text{N}$ ), 1247. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.16–1.34 м (30H, 2Me<sup>16</sup>, 2Me<sup>17</sup>, 2Me<sup>19</sup>, 2Me<sup>20</sup>, 2Me<sup>22</sup>), 1.37–1.55 м (9H, 2H<sup>1a</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4a</sup>, 2H<sup>6a</sup>), 1.59–1.91 м (11H, 2H<sup>2</sup>, 2H<sup>3</sup>, H<sup>4b</sup>, 2H<sup>6b</sup>), 2.10–2.25 м (2H, 2H<sup>5</sup>), 2.30–2.41 м (2H, 2H<sup>1b</sup>), 2.81–3.00 м (6H, H<sup>1</sup>, 2H<sup>7</sup>), 3.54 с (3H, Me<sup>7</sup>), 3.56–3.77 м (2H, 2H<sup>15</sup>), 3.85 д (1H, H<sup>5</sup>,  $J$  6.6 Гц), 4.04–4.23 м (4H, 2H<sup>21</sup>), 4.40 т (1H, NH,  $J$  5.9 Гц), 5.16 д (1H, NH,  $J$  8.1 Гц), 7.10 и 7.11 оба с (по 1H, H<sup>14</sup>), 7.74 и 7.80 оба с (по 1H, H<sup>11</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.23 ( $\text{C}^{22}$ ), 16.41 и 16.44 ( $\text{C}^{20}$ ), 18.31 и 18.36 ( $\text{C}^2$ ), 21.16 и 21.21 ( $\text{C}^6$ ), 21.93 ( $\text{C}^3$ ), 23.51 и 24.10 ( $\text{C}^{16}$ ), 24.23 и 24.66 ( $\text{C}^{17}$ ), 24.86 и 25.02 ( $\text{C}^{19}$ ), 28.77 ( $\text{C}^{15}$ ), 29.84 ( $\text{C}^2$ ), 29.95 ( $\text{C}^7$ ), 32.89 ( $\text{C}^4$ ), 36.49 и 36.61 ( $\text{C}^3$ ), 37.07 и 37.11 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.74 и 37.83 ( $\text{C}^1$ ), 42.73 ( $\text{C}^1$ ), 44.55 и 44.68 ( $\text{C}^5$ ), 47.25 и 47.28 ( $\text{C}^4$ ), 52.55 ( $\text{C}^7$ ), 55.39 ( $\text{C}^5$ ), 60.53 ( $\text{C}^{21}$ ), 125.59 и 125.80 ( $\text{C}^{11}$ ), 128.49 ( $\text{C}^{14}$ ), 133.87 и 134.00 ( $\text{C}^{12}$ ), 140.84 и 141.08 ( $\text{C}^8$ ), 144.72 и 145.05 ( $\text{C}^9$ ), 147.39 ( $\text{C}^{13}$ ), 172.09 ( $\text{C}^6$ ), 178.23 ( $\text{C}^{18}$ ). Найдено, %: С 64.99; Н 8.21; N 3.02; S 6.73.  $\text{C}_{51}\text{H}_{76}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 65.08; Н 8.14; N 2.98; O 17.00; S 6.81. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 941.55 (27)  $[M+H]^+$ , 963.81 (55)  $[M+Na]^+$ , 549.48 (100), 649.57 (57).

**Общая методика синтеза сульфонида 5b–e.** К 0.551 г (1 ммоль) сульфонида **4**, растворенному в 10 мл хлороформа, добавляли 1.2 ммоль сульфохлорида **b** или ацилхлоридов **c–e** и 3 капли  $\text{Et}_3\text{N}$ . Кипятили полученную смесь в течение 3 ч,

после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Элюент  $\text{CHCl}_3$ –MeOH в различных градиентных соотношениях. Сульфохлорид **b** и ацилхлориды **c–e** получали путем кипячения соответствующих кислот с  $\text{SOCl}_2$  в отсутствие растворителя по методикам [14] и [15] соответственно.

**Метил- $N^2$ -[ $\{(1R,4S)$ -7,7-диметил-2-оксобинцикло[2.2.1]гепт-1-ил}метил]сульфонил]- $N^6$ -[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]- $L$ -лизинат (5b).** Выход 0.352 г (46%), желтое масло,  $[\alpha]_D^{28} +19.8$  ( $c$  0.65,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3291 (NH), 2951, 1743 и 1722 (C=O), 1450, 1327 и 1150 ( $\text{SO}_2\text{N}$ ), 1246. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 0.88 с (3H, H<sup>17</sup>), 1.06 с (3H, H<sup>16</sup>), 1.15–1.30 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.35–1.57 м (7H, H<sup>1a</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>6a</sup>, H<sup>14a</sup>), 1.60–1.89 м (8H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>13a</sup>, H<sup>6b</sup>), 1.90–2.14 м (3H, H<sup>11a</sup>, H<sup>12</sup>, H<sup>14b</sup>), 2.19 д (1H, H<sup>5</sup>,  $J$  12.1 Гц), 2.27–2.46 м (3H, H<sup>1b</sup>, H<sup>11b</sup>, H<sup>13b</sup>), 2.82–3.00 м (5H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>, H<sup>8a</sup>), 3.45 д (1H, H<sup>8b</sup>,  $J$  14.9 Гц), 3.64–3.80 м (1H, H<sup>15</sup>), 3.77 с (3H, Me<sup>7</sup>), 4.03–4.23 м (3H, H<sup>5</sup>, H<sup>21</sup>), 4.75 т (1H, NH,  $J$  5.8 Гц), 5.58 д (1H, NH,  $J$  8.3 Гц), 7.10 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.79 с (1H, H<sup>11</sup>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 14.18 ( $\text{C}^{22}$ ), 16.40 ( $\text{C}^{20}$ ), 18.31 ( $\text{C}^2$ ), 19.62 ( $\text{C}^{17}$ ), 19.78 ( $\text{C}^{16}$ ), 21.19 ( $\text{C}^6$ ), 22.09 ( $\text{C}^3$ ), 22.09 ( $\text{C}^{16}$ ), 24.22 ( $\text{C}^{17}$ ), 24.98 ( $\text{C}^{19}$ ), 25.67 ( $\text{C}^{13}$ ), 26.85 ( $\text{C}^{14}$ ), 28.66 ( $\text{C}^{15}$ ), 29.08 ( $\text{C}^2$ ), 29.90 ( $\text{C}^7$ ), 32.67 ( $\text{C}^4$ ), 36.45 ( $\text{C}^3$ ), 37.07 ( $\text{C}^{10}$ ), 37.77 ( $\text{C}^1$ ), 42.65 ( $\text{C}^{11}$ ), 42.68 ( $\text{C}^1$ ), 42.71 ( $\text{C}^{12}$ ), 44.51 ( $\text{C}^5$ ), 47.23 ( $\text{C}^4$ ), 48.32 ( $\text{C}^{15}$ ), 50.87 ( $\text{C}^8$ ), 52.65 ( $\text{C}^7$ ), 55.45 ( $\text{C}^5$ ), 58.78 ( $\text{C}^9$ ), 60.48 ( $\text{C}^{21}$ ), 125.71 ( $\text{C}^{11}$ ), 128.40 ( $\text{C}^{14}$ ), 134.07 ( $\text{C}^{12}$ ), 140.67 ( $\text{C}^8$ ), 144.67 ( $\text{C}^9$ ), 147.29 ( $\text{C}^{13}$ ), 172.60 ( $\text{C}^6$ ), 178.20 ( $\text{C}^{18}$ ), 215.99 ( $\text{C}^{10}$ ). Найдено, %: С 61.29; Н 7.85; N 3.72; S 8.44.  $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 61.23; Н 7.91; N 3.66; O 18.82; S 8.38.

**Метил- $N^2$ -изоникотиноил- $N^6$ -[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]- $L$ -лизинат (5c).** Выход 0.623 г (95%), желтое масло,  $[\alpha]_D^{28} +38.6$  ( $c$  0.58,  $\text{CHCl}_3$ ). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3298 (NH), 2943, 1741 (C=O), 1724 (C=O), 1668 (C=O), 1533, 1456, 1320 и 1176 ( $\text{SO}_2\text{N}$ ), 1247. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м.д.: 1.13–1.34 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.36–1.61 м (6H, H<sup>1a</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.62–2.01 м (7H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.18 д (1H, H<sup>5</sup>,  $J$  12.1 Гц), 2.32 д (1H, H<sup>1b</sup>,  $J$  11.6 Гц), 2.84–3.03 м (4H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3.71 т (1H, H<sup>15</sup>,  $J$  9.8 Гц), 3.78 с (3H, Me<sup>7</sup>), 4.04–4.23 м (2H, H<sup>21</sup>), 4.70–4.87 м (2H,

H<sup>5</sup>, NH), 7.10 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.21 д (1H, NH, *J* 6.9 Гц), 7.71 д (2H, H<sup>10</sup>, H<sup>13</sup>, *J* 5.0 Гц), 7.77 с (1H, H<sup>11</sup>), 8.74 д (2H, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup>, *J* 4.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.21 (C<sup>22</sup>), 16.41 (C<sup>20</sup>), 18.34 (C<sup>2</sup>), 21.20 (C<sup>6</sup>), 22.08 (C<sup>3</sup>), 24.10 (C<sup>16</sup>), 24.29 (C<sup>17</sup>), 25.01 (C<sup>19</sup>), 28.76 (C<sup>15</sup>), 29.07 (C<sup>2</sup>), 29.90 (C<sup>7</sup>), 31.53 (C<sup>4</sup>), 36.49 (C<sup>3</sup>), 37.09 (C<sup>10</sup>), 37.81 (C<sup>1</sup>), 42.35 (C<sup>1</sup>), 44.54 (C<sup>5</sup>), 47.25 (C<sup>4</sup>), 52.58 (C<sup>7</sup>), 52.62 (C<sup>5</sup>), 60.53 (C<sup>21</sup>), 121.05 (C<sup>10</sup>, C<sup>13</sup>), 125.50 (C<sup>11</sup>), 128.51 (C<sup>14</sup>), 134.07 (C<sup>12</sup>), 140.74 (C<sup>8</sup>), 140.86 (C<sup>9</sup>), 144.67 (C<sup>9</sup>), 147.41 (C<sup>13</sup>), 150.55 (C<sup>11</sup>, C<sup>12</sup>), 165.42 (C<sup>8</sup>), 172.54 (C<sup>6</sup>), 178.23 (C<sup>18</sup>). Найдено, %: С 63.96; Н 7.50; N 6.46; S 4.81. C<sub>35</sub>H<sub>49</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 64.10; Н 7.53; N 6.41; O 17.08; S 4.89.

**Метил-N<sup>2</sup>-бензоил-N<sup>6</sup>-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (5d).** Выход 0.524 г (80%), желтый порошок, т.пл. 72–74°C, [α]<sub>D</sub><sup>27</sup> +42.1 (с 0.23, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3383 (NH), 2934, 1722 (C=O), 1647 (C=O), 1527, 1442, 1317 и 1176 (SO<sub>2</sub>N), 1247. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.14–1.33 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.35–1.60 м (6H, H<sup>1a</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.62–2.00 м (7H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.18 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 12.1 Гц), 2.32 д (1H, H<sup>1b</sup>, *J* 12.4 Гц), 2.84–3.01 м (4H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3.71 т (1H, H<sup>15</sup>, *J* 7.0 Гц), 3.76 с (3H, Me<sup>7</sup>), 4.04–4.23 м (2H, H<sup>21</sup>), 4.72–4.81 м (2H, H<sup>5</sup>), 4.84 т (1H, NH, *J* 5.9 Гц), 6.87 д (1H, NH, *J* 7.4 Гц), 7.09 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.37–7.56 м (3H, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup>, H<sup>13</sup>), 7.78 с (1H, H<sup>11</sup>), 7.82 д (2H, H<sup>10</sup>, H<sup>14</sup>, *J* 7.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.20 (C<sup>22</sup>), 16.38 (C<sup>20</sup>), 18.31 (C<sup>2</sup>), 21.19 (C<sup>6</sup>), 22.24 (C<sup>3</sup>), 24.06 (C<sup>16</sup>), 24.19 (C<sup>17</sup>), 24.97 (C<sup>19</sup>), 28.69 (C<sup>15</sup>), 29.10 (C<sup>2</sup>), 29.89 (C<sup>7</sup>), 32.01 (C<sup>4</sup>), 36.45 (C<sup>3</sup>), 37.05 (C<sup>10</sup>), 37.75 (C<sup>1</sup>), 42.56 (C<sup>1</sup>), 44.51 (C<sup>5</sup>), 47.23 (C<sup>4</sup>), 52.26 (C<sup>5</sup>), 52.46 (C<sup>7</sup>), 60.49 (C<sup>21</sup>), 125.62 (C<sup>11</sup>), 127.12 (C<sup>10</sup>, C<sup>14</sup>), 128.42 (C<sup>14</sup>), 128.52 (C<sup>11</sup>, C<sup>13</sup>), 133.65 (C<sup>9</sup>), 134.09 (C<sup>12</sup>), 140.70 (C<sup>8</sup>), 144.68 (C<sup>9</sup>), 147.29 (C<sup>13</sup>), 167.18 (C<sup>8</sup>), 172.94 (C<sup>6</sup>), 178.21 (C<sup>18</sup>). Найдено, %: С 65.94; Н 7.62; N 4.36; S 4.96. C<sub>36</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 66.03; Н 7.70; N 4.28; O 17.10; S 4.90.

**Метил-N<sup>2</sup>-[2-(нафт-1-ил)ацетил]-N<sup>6</sup>-[этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизинат (5e).** Выход 0.395 г (55%), белый порошок, т.пл. 78–79°C, [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +41.1 (с 0.29, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3302 (NH), 2943, 1742 (C=O), 1722 (C=O), 1661 (C=O), 1525, 1442, 1319 и 1176 (SO<sub>2</sub>N), 1247. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.03 к (2H,

H<sup>3</sup>, *J* 7.4 Гц), 1.12–1.38 м (17H, H<sup>2</sup>, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.38–1.56 м (3H, H<sup>1a</sup>, H<sup>4a</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.58–1.92 м (6H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4b</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.20 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 12.1 Гц), 2.35 д (1H, H<sup>1b</sup>, *J* 12.1 Гц), 2.73 септет (2H, H<sup>1</sup>, *J* 5.6 Гц), 2.86–2.98 м (2H, H<sup>7</sup>), 3.59 с (3H, Me<sup>7</sup>), 3.71 к (1H, H<sup>15</sup>, *J* 6.3 Гц), 3.99 д (1H, H<sup>9a</sup>, *J* 16.2 Гц), 4.07–4.22 м (3H, H<sup>9b</sup>, H<sup>21</sup>), 4.53 к (1H, H<sup>5</sup>, *J* 6.0 Гц), 4.69 т (1H, NH, *J* 5.5 Гц), 5.98 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.12 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.40–7.56 м (3H, H<sup>13</sup>, H<sup>16</sup>, H<sup>17</sup>), 7.76–7.90 м (4H, H<sup>11</sup>, H<sup>11</sup>, H<sup>12</sup>, H<sup>15</sup>), 7.97 д (1H, H<sup>18</sup>, *J* 7.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.15 (C<sup>22</sup>), 16.37 (C<sup>20</sup>), 18.28 (C<sup>2</sup>), 21.16 (C<sup>6</sup>), 21.87 (C<sup>3</sup>), 24.07 (C<sup>16</sup>), 24.16 (C<sup>17</sup>), 24.95 (C<sup>19</sup>), 28.63 (C<sup>15</sup>), 28.89 (C<sup>2</sup>), 29.87 (C<sup>7</sup>), 31.47 (C<sup>4</sup>), 36.42 (C<sup>3</sup>), 37.02 (C<sup>10</sup>), 37.75 (C<sup>1</sup>), 41.46 (C<sup>9</sup>), 42.52 (C<sup>1</sup>), 44.48 (C<sup>5</sup>), 47.20 (C<sup>4</sup>), 51.64 (C<sup>5</sup>), 52.20 (C<sup>7</sup>), 60.48 (C<sup>21</sup>), 123.75 (C<sup>18</sup>), 125.61 (C<sup>11</sup>, C<sup>16</sup>), 126.02 (C<sup>17</sup>), 126.50 (C<sup>13</sup>), 128.23 (C<sup>15</sup>), 128.39 (C<sup>12</sup>, C<sup>14</sup>), 128.70 (C<sup>11</sup>), 130.84 (C<sup>10</sup>), 131.92 (C<sup>19</sup>), 133.81 (C<sup>14</sup>), 134.03 (C<sup>12</sup>), 140.67 (C<sup>8</sup>), 144.67 (C<sup>9</sup>), 147.26 (C<sup>13</sup>), 170.79 (C<sup>8</sup>), 172.28 (C<sup>6</sup>), 178.18 (C<sup>18</sup>). Найдено, %: С 68.41; Н 7.62; N 4.02; S 4.44. C<sub>41</sub>H<sub>54</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S. Вычислено, %: С 68.50; Н 7.57; N 3.90; O 15.58; S 4.46.

**N<sup>6</sup>-[Этил(абиета-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизин (6).** Растворяли 0.537 г (1 ммоль) сульфонида **4** в 8 мл ТГФ, затем прибавляли 1.5 мл водного раствора, содержащего 27 мг (1.1 ммоль) LiOH. Перемешивали в течение 1 ч, затем удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 3:1. Выход 0.536 г (100%), желтый порошок, т.пл. 183–184°C, [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> +51.3 (с 0.73, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3113 (NH), 3062 (OH), 1722 (C=O), 1632, 1458, 1320 и 1145 (SO<sub>2</sub>N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD), δ, м.д.: 1.10–1.27 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.31–1.48 м (2H, H<sup>1a</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.49–2.00 м (11H, H<sup>2</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6a</sup>), 2.14 д (1H, H<sup>5</sup>, *J* 11.7 Гц), 2.29 д (1H, H<sup>1b</sup>, *J* 11.7 Гц), 2.67 уш.с (3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>), 2.80–2.92 м (4H, H<sup>1</sup>, H<sup>7</sup>), 3.59–3.78 м (2H, H<sup>5</sup>, H<sup>15</sup>), 4.00–4.19 м (2H, H<sup>21</sup>), 7.04 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.70 с (1H, H<sup>11</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD), δ, м.д.: 14.10 (C<sup>22</sup>), 16.32 (C<sup>20</sup>), 18.28 (C<sup>2</sup>), 21.19 (C<sup>6</sup>), 22.15 (C<sup>3</sup>), 24.04 (C<sup>16</sup>), 24.16 (C<sup>17</sup>), 24.89 (C<sup>19</sup>), 28.44 (C<sup>15</sup>), 29.02 (C<sup>2</sup>), 29.86 (C<sup>7</sup>), 30.40 (C<sup>4</sup>), 36.42 (C<sup>3</sup>), 37.01 (C<sup>10</sup>), 37.68 (C<sup>1</sup>), 42.21 (C<sup>1</sup>), 44.52 (C<sup>5</sup>), 47.25 (C<sup>4</sup>), 54.79 (C<sup>5</sup>), 60.53 (C<sup>21</sup>), 125.30 (C<sup>11</sup>), 128.36 (C<sup>14</sup>), 134.28

(C<sup>12</sup>), 140.31 (C<sup>8</sup>), 144.80 (C<sup>9</sup>), 147.07 (C<sup>13</sup>), 174.49 (C<sup>6</sup>), 178.40 (C<sup>18</sup>). Найдено, %: С 62.73; Н 8.30; N 5.19; S 5.91. C<sub>28</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S. Вычислено, %: С 62.66; Н 8.26; N 5.22; O 17.89; S 5.97.

**N<sup>6</sup>-[Этил(абиста-8,11,13-триен-18-оат)-12-сульфонил]-L-лизингидразид (7).** Растворяли 0.551 г (1 ммоль) эфира **4** в 10 мл MeOH, затем добавляли 0.35 мл (7 ммоль) гидразингидрата. Перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 72 ч, после чего удаляли растворитель при пониженном давлении. Хроматографировали, используя элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH 3:1. Выход 0.292 г (53%), желтое масло, [α]<sub>D</sub><sup>26</sup> –3.6 (с 0.49, CHCl<sub>3</sub>). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3381 (NHNH<sub>2</sub>), 2932, 1719 (C=O), 1686 (C=O), 1456, 1381 и 1175 (SO<sub>2</sub>N), 1319, 1244, 1147. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.14–1.32 м (15H, Me<sup>16</sup>, Me<sup>17</sup>, Me<sup>19</sup>, Me<sup>20</sup>, Me<sup>22</sup>), 1.33–1.60 м (7H, H<sup>1a</sup>, H<sup>2</sup>, H<sup>4a</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>6a</sup>), 1.61–1.88 м (6H, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>4b</sup>, H<sup>6b</sup>), 2.17 д (1H, H<sup>5</sup>, J 11.7 Гц), 2.34 д (1H, H<sup>1b</sup>, J 12.5 Гц), 2.83–3.00 м (6H, NHNH<sub>2</sub>), 3.39 т (1H, H<sup>5</sup>, J 5.9 Гц), 3.64–3.77 м (1H, H<sup>15</sup>), 4.02–4.22 м (2H, H<sup>21</sup>), 5.48 уш.с (1H, NHNH<sub>2</sub>), 7.09 с (1H, H<sup>14</sup>), 7.76 с (1H, H<sup>11</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.17 (C<sup>22</sup>), 16.37 (C<sup>20</sup>), 18.30 (C<sup>2</sup>), 21.17 (C<sup>6</sup>), 22.45 (C<sup>3</sup>), 24.09 (C<sup>16</sup>), 24.17 (C<sup>17</sup>), 24.97 (C<sup>19</sup>), 28.61 (C<sup>15</sup>), 29.35 (C<sup>2</sup>), 29.86 (C<sup>7</sup>), 34.33 (C<sup>4</sup>), 36.45 (C<sup>3</sup>), 37.04 (C<sup>10</sup>), 37.75 (C<sup>1</sup>), 42.63 (C<sup>1</sup>), 44.51 (C<sup>5</sup>), 47.22 (C<sup>4</sup>), 51.95 (C<sup>7</sup>), 54.04 (C<sup>5</sup>), 60.50 (C<sup>21</sup>), 125.53 (C<sup>11</sup>), 128.39 (C<sup>14</sup>), 134.13 (C<sup>12</sup>), 140.64 (C<sup>8</sup>), 144.67 (C<sup>9</sup>), 147.27 (C<sup>13</sup>), 174.89 (C<sup>6</sup>), 178.24 (C<sup>18</sup>). Найдено %, С 61.00; Н 8.45; N 10.22; S 5.83. C<sub>28</sub>H<sub>46</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 61.06; Н 8.42; N 10.17; O 14.52; S 5.82.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые осуществлен синтез сульфонамидов дегидроабистановой структуры с фрагментом лизина. Установлено, что метиловый эфир лизина взаимодействует с сульфохлоридами селективно, образуя сульфонамиды по концевой аминогруппе, а при избытке сульфохлорида – по обеим аминогруппам. Так, синтезированы бис-сульфонамиды, N-ацильные производные ароматических кислот, а также сульфонамид лизина и его гидразид. Все синтезированные соединения являются потенциальными биологически активными веществами и могут найти применение в разработке антимикробных препаратов.

#### БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования» с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

#### ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073-3)

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Пестова Светлана Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8791-5996>

Петухов Дмитрий Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7733-5250>

Измествьев Евгений Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5698-6292>

Рубцова Светлана Альбертовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1224-8751>

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pedatella S., Cerchia C., Manfra M., Cioce A., Bolognese A., Lavecchia A. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *187*, 111960. doi 10.1016/j.ejmech.2019.111960
- Debnath S., Mukherjee A., Karan S., Chatterjee T.K. *Int. J. Biol. Pharm. Allied Sci.* **2020**, *9*, 3218–3247. doi 10.31032/IJBPA/2020/9.12.5181
- Kumari V.G., Mathavan T., Srinivasan R., Rajan J.M.A. *Adv. Sci. Eng. Med.* **2019**, *11*, 789–795.
- Cappella L., Guerra A., Laudizi L., Cavazzutti G.B. *Drugs.* **1993**, *46*, 222–225. doi. 10.2165/00003495-199300461-00057
- Suresha G.P., Suhas R., Kapfo W., Channe Gowda D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2530–2540. doi:10.1016/j.ejmech.2011.03.041
- Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* 2021, *90*, 488–510. [Yarovaia O.I., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 488–510.] doi 10.1070/RCR4969

7. Drag-Zalesinska M., Wysocka T., Borska S., Drag M., Poreba M., Choromanska A., Kulbacka J., Saczko J. *Biomed. Pharmacother.* **2015**, *72*, 91–97. doi 10.1016/j.biopha.2015.04.003
8. Drag-Zalesinska M., Kulbacka J., Saczko J., Wysoc-ka T., Zabel M., Surowiak P., Drag M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4814–4817. doi 10.1016/j.bmcl.2009.06.046
9. Grymel M., Zawojak M., Adamek J. *J. Nat. Prod.* **2019**, *82*, 1719–1730. doi 10.1021/acs.jnatprod.8b00830
10. Gonzalez M.A. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 684–704. doi 10.1039/C4NP00110A
11. Izmet'sev Ye.S., Pestova S.V., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *ChemistrySelect.* **2019**, *4*, 11034–11037. doi 10.1002/slct.201902600
12. Kagaya H., Kato M., Komatsu Y., Mizushima T., Sukegawa M., Nishikawa K., Hokari K., Takeda H., Sugiyama T., Asaka M. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2000**, *14*, 1523–1527. doi 10.1046/j.1365-2036.2000.00852.x
13. Deng H., Yin Z., Jiang T., Liu H., Fan X., Wang M., Ma X., Fan Zh., Zheng Ch., Deng K. *Colloid. Polym. Sci.* **2015**, *293*, 2341–2348. doi 10.1007/s00396-015-3606-8
14. Huynh U., McDonald S.L., Lim D., Uddin M.N., Wengryniuk S.E., Dey S., Coltart D. M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 12951–12964. doi 10.1021/acs.joc.8b00655
15. Jones J.W., Price T.L., Huang F., Zakharov L., Rheingold A.L., Sleboznick C., Gibson H.W. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 823–834. doi 10.1021/acs.joc.7b02812

## Synthesis of Dehydroabietane-derived Sulfonamides with a Lysine Fragment

S. V. Pestova<sup>a</sup>, D. V. Petukhov<sup>b</sup>, E. S. Izmet'sev<sup>a, \*</sup>, and S. A. Rubtsova<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Institute of Chemistry FRC Komi SC UB RAS, ul. Pervomaiskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia

<sup>b</sup> Vyatka State University, ul. Moskovskaya, 36, Kirov, 610000 Russia

\*e-mail: evgeniyizmetsev@rambler.ru

Received January 4, 2022; revised February 12, 2022; accepted February 14, 2022

For the first time, mono- and bis-sulfonamide derivatives of L-lysine were obtained by the interaction of methyl lysinate with 12-sulfodehydroabietic acid ethyl ester. By involving camphor-10-sulfochloride, as well as isonicotinoyl, benzoyl, and  $\alpha$ -naphthoyl chlorides in the reaction, sulfonamides containing an additional sulfonamide or amide group in the  $\alpha$ -position of lysine were synthesized. A corresponding hydrazide and acid were also obtained by modification of the ester group of the N-dehydroabietane-derived methyl lysinate.

**Keywords:** diterpenoids, lysine, hydrazides, sulfonamides, sulfonic acids, sulfochlorides