

НОВЫЕ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ N-ТЕРПЕНИЛ-4-АМИНОБЕНЗОЛСУЛЬФОАМИДЫ

© 2024 г. О. Н. Гребёнкина¹, П. А. Петрова¹, П. В. Грибков¹, Р. В. Румянцев²,
О. М. Лезина^{1,*}, Д. В. Судариков¹, С. А. Рубцова¹

¹ Институт химии, Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», Сыктывкар, 167000 Россия

² Институт металлоорганической химии имени Г. А. Разуваева Российской академии наук, Нижний Новгород, 603950 Россия
*e-mail: lezina-om@yandex.ru

Поступило в редакцию 3 мая 2024 г.
После доработки 21 июня 2024 г.
Принято к печати 24 июня 2024 г.

Реакцией полифункциональных пинановых и борнанового аминов, в том числе фторсодержащих, с N-ацетилсульфанилилхлоридом и последующим снятием терминальной ацильной группы тионил хлоридом получены новые оптически активные сульфоамиды с выходами 38–98%. Представлены данные рентгеноструктурного анализа фторсодержащего сульфоамида борнановой структуры. Показано, что полученные соединения проявляют слабую противомикробную активность.

Ключевые слова: (–)-β-пинен, фторсодержащий монотерпеноид, амины, сульфоамиды, стрептоцид, противомикробная активность

DOI: 10.31857/S00444460X24030104, **EDN:** FYSEJB

ВВЕДЕНИЕ

Сульфаниламиды являются первыми эффективными антимикробными средствами, внедренными в область фармакологии. 4-Аминобензолсульфоамид, как структурная единица, содержится также в известных лекарственных препаратах, которые используются в качестве диуретического, гипотензивного и сосудорасширяющего средства (фуросемид), противовирусного ингибитора протеазы ВИЧ (ампренавир), противоопухолевого средства и при болезни Альцгеймера [1].

Необходимость поиска новых сульфаниламидных производных вызвана приобретаемой микроорганизмами резистентностью к известным препаратам. Последние исследования [1, 2] по синтезу и биологической активности сульфоамидов на основе сульфаниловой кислоты (*n*-аминобензолсульфоамида) посвящены, в основном, арил- и

гетерилсульфоамидам, содержащим различные функциональные группы. Работ по сульфоамидам на основе терпеноидов крайне мало. При этом использование доступного растительного сырья для синтеза новых биоактивных веществ является перспективным, так как терпены обладают природной хиральностью и биологической активностью [3].

Известны сульфоамиды, полученные на основе (1*S*)-(+)-камфора-10-сульфоамида с фрагментами гетероциклических аминов [4, 5], которые показали ингибирующую активность в отношении вирусов Эбола и Марбург. В работах [6, 7] синтезированы сульфоамиды реакцией *cis*-миртанилсульфоамида с алкил-, арил- и гетероциклическими аминами. Было показано [8], что энантиомеры *cis*-миртанилсульфоамида с пиперазиновым и хлорбифенильным фрагментами, являющиеся липофильными биоизостерами активного вещества АВТ737, связывают

белки Bcl-2 (B-cell lymphoma 2), блокирующие апоптоз в опухолевых клетках. Работ по синтезу терпеновых сульфонамидов с фрагментом сульфаниловой кислоты в литературе не найдено.

Около 30% всех современных фармацевтических препаратов содержат атомы фтора [9], поскольку функционализация соединений фторсодержащими группами приводит к увеличению липофильности, мембранной проницаемости, а также повышению устойчивости к биодеградации относительно их нефторированных аналогов [10]. Фторирование соединений может изменить способ взаимодействия субстрат–рецептор по сравнению с углеводородными аналогами [11, 12] и, как следствие, их биологическую активность.

Целью данной работы является синтез оптически активных полифункциональных сульфонамидов взаимодействием пинановых и борнанового аминов, в том числе фторированных, с *N*-ацетилсульфанилилхлоридом, который является основой лекарственных сульфаниламидов, и оценка их противомикробной активности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве исходных субстратов использовали амины **1a–e** (схема 1). Соединения **1a**, **1b** описаны в работах [13, 14] соответственно, но в настоящей работе представлены новые методы их синтеза. Амин **1в** в литературе ранее не был описан, синтез его приводится впервые. Субстраты **1г–е** получали согласно методикам, описанным нами ранее [15].

Для получения (–)-миртениламина **1a** (схема 2) на первой стадии реакцией (–)-β-пинена **2** с *N*-бромсукцинимидом (NBS) и ди-*трет*-бутилпероксидом (DTBP) в CCl₄ по известной методике [16] синтезировали миртенилбромид **3**. Далее по методу

Габриэля из миртенилбромид **3** под действием фталимида калия при 90°C в диметилформамиде (ДМФА) получали *N*-миртенилфталимид **4**, из которого реакцией с гидразингидратом в этаноле образуется миртениламин **1a**. Гидрохлорид миртениламина **5** осаждали пропусканием газообразного HCl над раствором миртениламина **1a** в абсолютном диэтиловом эфире.

Для получения нопиламина **1b** из (–)-β-пинена **2** по методике [17] синтезировали нопол **6** (схема 2), далее по методике [18] переводили его в нопилбромид **7**. Следующие стадии – образование *N*-нопилфталимида **8** и нопиламина **1b** в виде гидрохлорида **9** – проводили аналогично синтезу миртениламина **1a**. Получение *N*-нопилфталимида **8** из нопилбромид **7** проводилось впервые.

транс-3-Гидрокси-*цис*-миртаниламин **1в** получали из миртенилбромид **3** согласно схеме 2. Миртенилбромид **3** путем гидроборирования-окисления по методике [16] превращали в 10-бромизопинокамфеол **10**. Азид **11** синтезировали из 10-бромизопинокамфеола **10** и азид натрия в ДМФА при 90°C в течение 10 ч. Далее из азид **11** под действием гидразингидрата в присутствии Ni Ренея в течение 4 ч получали целевой амин **1в**.

Спектр ЯМР ¹H аминспирта **1в** содержит уширенный синглет, характерный для OH- и NH₂-групп в области 2.12 м. д., мультиплет метиленовых протонов C¹⁰H₂, связанных с аминогруппой в области 2.69–2.85 м. д., дублет триплетов метинового протона C³H при гидроксильной группе при 4.25 м. д. В спектре ЯМР ¹³C сигналы C¹⁰ и C³ находятся при 47.4, 69.5 м. д. соответственно.

Реакцией терпеновых аминов **1a–e** с *N*-ацетилсульфанилилхлоридом синтезированы сульфонамиды **12a–e** (схема 3). Сульфонамиды **12a–в** получали

Схема 1.

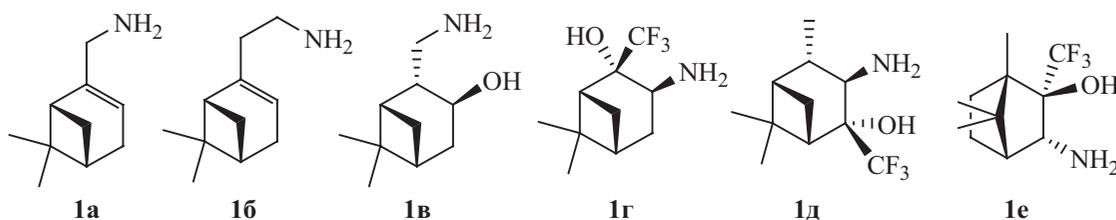
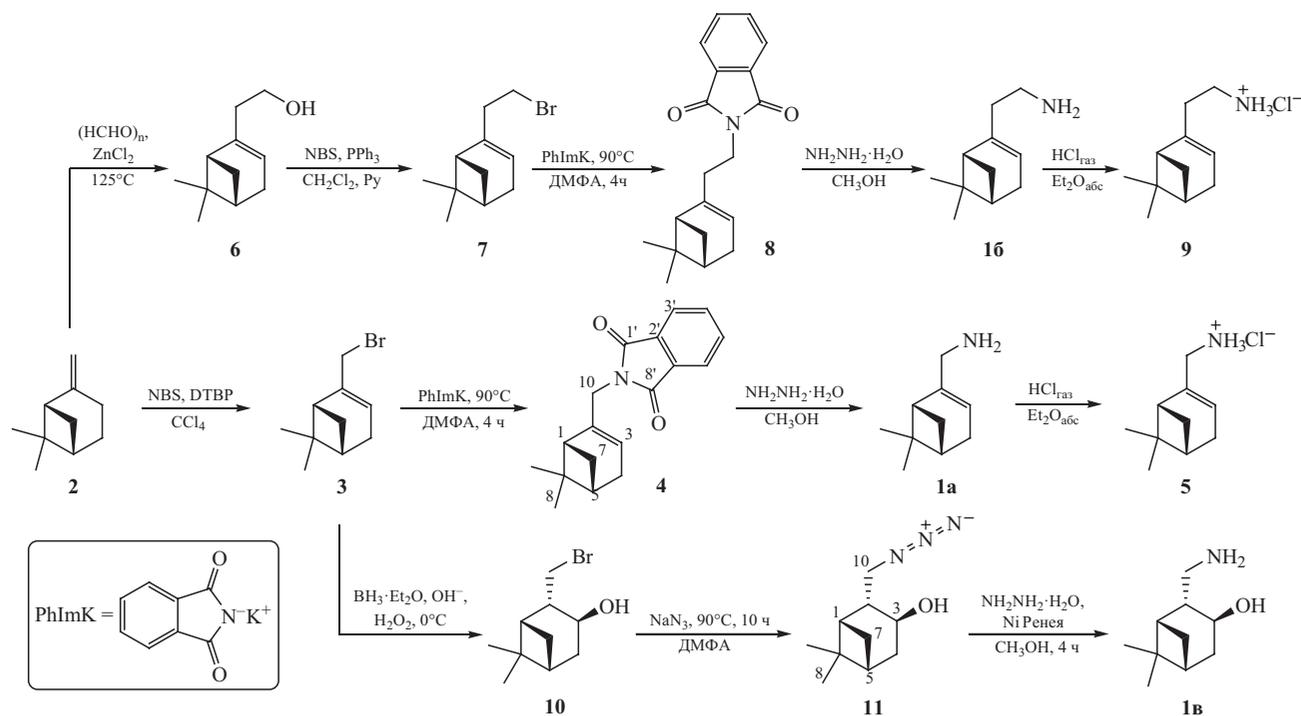


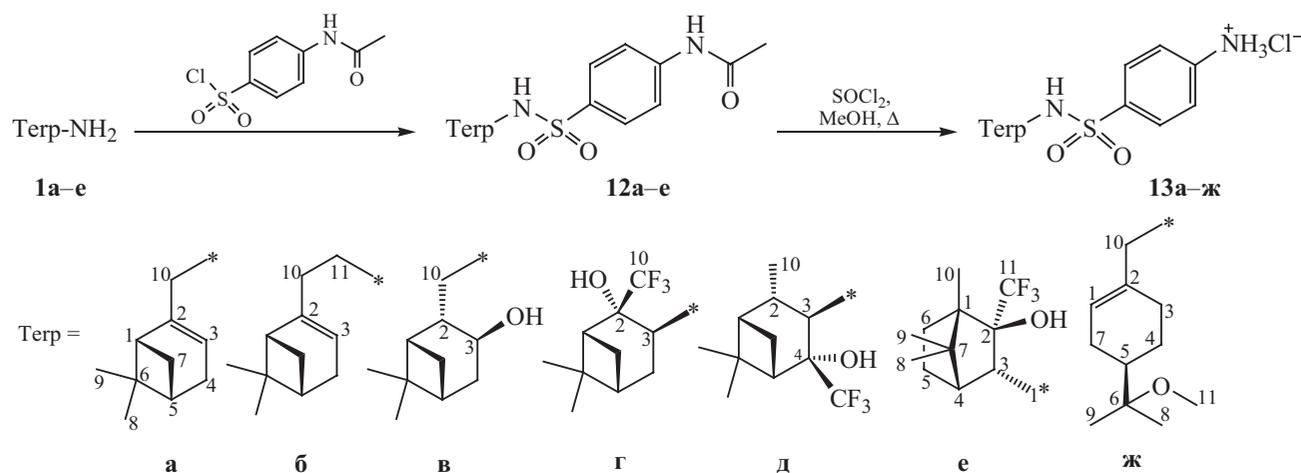
Схема 2.



в Pr^iOH при охлаждении до 0°C , время синтеза составляло 2 ч в присутствии триэтиламина, выходы составили 74–98%. В данных условиях реакции CF_3 -аминов **1г–е** с N-ацетилсульфанилилхлоридом протекали менее селективно, поэтому условия син-

теза были оптимизированы: реакции проводили в атмосфере аргона в сухом пиридине в присутствии катализатора диметиламинопиридина (DMAP) в течение суток. Выходы CF_3 -сульфонамидов **12г–е** составили 38–45%.

Схема 3.



Реакцией сульфонамидов **12a–e** с тионилхлоридом в метаноле получены сульфонамиды **13a–ж**, содержащие фрагмент 4-аминобензолсульфонамида, с выходами 85–87%.

В реакции сульфонамида **12a** с SOCl_2 в метаноле наряду с соответствующим сульфонамидом **13a** выделен и идентифицирован побочный продукт *n*-ментановой структуры **13ж** (схемы 3, 4). Вероятно, протон, высвобождающийся при взаимодействии SOCl_2 с метанолом, присоединяется по двойной связи соединения **13a** с образованием интермедиатов **A**, **B**. Последний, вступая в реакцию с MeOH , превращается в соединение **13ж** (схема 4). Известно, что пинены в присутствии кислотных катализаторов претерпевают раскрытие цикла с образованием промежуточного карбкатиона **A** с *n*-ментановым остовом [19].

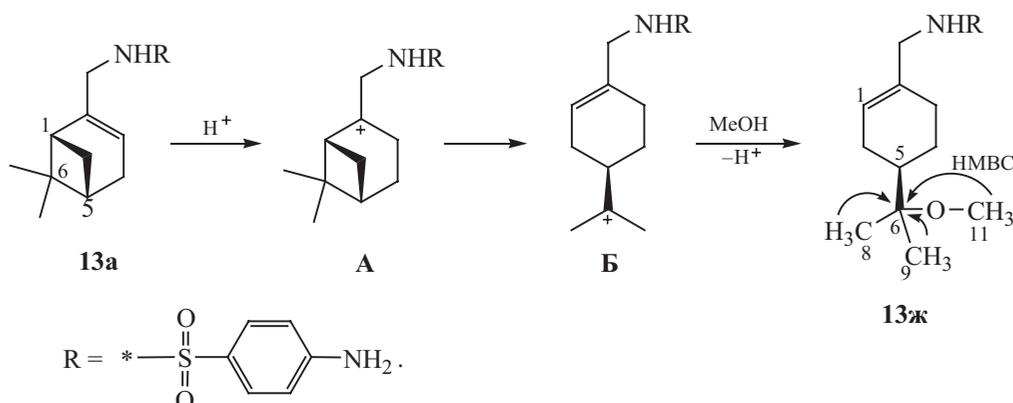
Структура и состав сульфонамидов **12a–e**, **13a–ж** доказаны методами ЯМР, ИК спектроскопии и подтверждены элементарным анализом. В спектрах ЯМР соединений **12**, **13** наблюдаются сигналы, соответствующие терпеновому и арильному фрагментам. Сигналы атомов углерода в спектре ЯМР ^{13}C , связанных с SO_2 -группой сульфонамидов **12**, **13** сдвигаются в сильное поле относительно аналогичных сигналов атомов углерода сульфохлорида. Так, значение δ_{C} атома углерода, связанного с SO_2Cl -группой, у исходного сульфохлорида, равное 142 м. д., снижается до $\delta_{\text{C}} \sim 137$ м. д. у соединений **12a–e**, **13d–e** и до $\delta_{\text{C}} \sim 128$ м. д. – у соединений **13a–в**, **ж**. В спектрах ЯМР ^{13}C сульфонамидов **13** отсутствуют сигналы ацетильной группы.

В спектре ЯМР ^{13}C сульфонамида **13ж** появляются дополнительные сигналы метоксигруппы (δ_{C} 48.9 м. д.) и метиленовой группы C^3 (δ_{C} 28.2 м. д.), а сигнал четвертичного атома C^6 смещается в область слабого поля (δ_{C} 78.3 м. д.) относительно исходного сигнала атома C^6 в спектре сульфонамида **13a** (δ_{C} 39.1 м. д.). В спектре ^1H ЯМР присутствует синглет метоксигруппы (δ_{H} 3.18 м. д.). В спектре НМВС сульфонамида **13ж** наблюдаются кросс-пики атомов H^{11} , H^8 , H^9 с атомом C^6 (схема 4).

В ИК спектрах соединений **12**, **13** наблюдается сдвиг характерных полос поглощения группы SO_2 , соответствующих валентным симметричным и асимметричным колебаниям, в низкочастотную область относительно аналогичных полос сульфохлоридов. Так, в спектре сульфохлорида полосы поглощения группы SO_2 имеют значения 1377 и 1168 cm^{-1} , у сульфонамидов **12** смещаются до 1315–1321 и 1155–1159 cm^{-1} , у сульфонамидов **13** – 1298–1310 и 1145–1155 cm^{-1} соответственно. В ИК спектрах сульфонамидов **12** присутствует полоса поглощения, соответствующая группе $\text{C}=\text{O}$, в области ~ 1680 – 1707 cm^{-1} , которая исчезает в спектрах соединений **13**.

Структура и конфигурация соединения **12e** подтверждена методом PCA (рис. 1, табл. 1). По данным рентгеноструктурного анализа, в кристалле присутствуют две симметрически независимые молекулы **12e** (**A** и **B**). Основные геометрические характеристики в молекулах **A** и **B** находятся в хорошем соответствии между собой (табл. 2). Расстояние $\text{C}^{18}=\text{O}^3$ [1.187(6), 1.242(6) Å] соответс-

Схема 4.



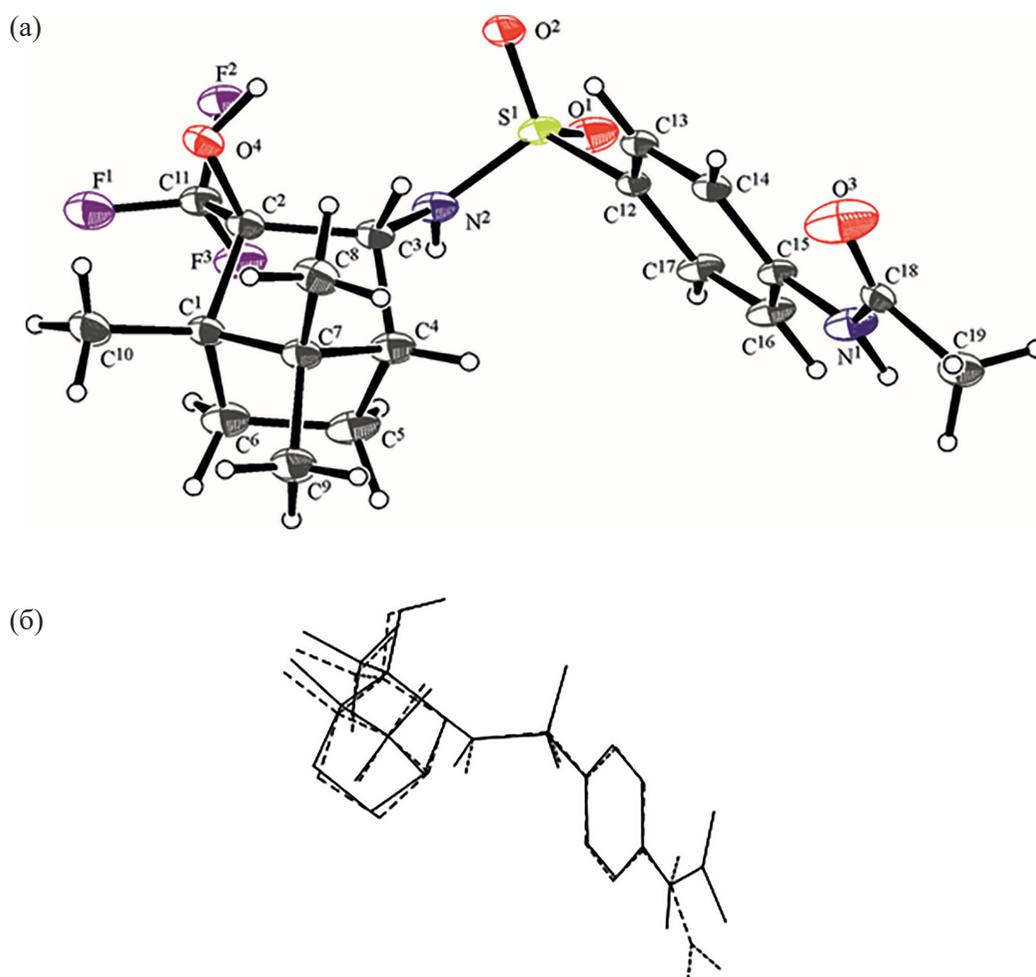


Рис. 1. Структура независимой молекулы **A** соединения **12e** по данным РСА (а) и наложение двух независимых молекул **A** (сплошная линия) и **B** (пунктирная линия) (б). Приведены эллипсоиды 20%-ной вероятности. Атомы водорода за исключением N^1 , N^2 и N^3 не показаны.

твует двойной $C=O$ -связи. В целом, распределение длин связей и углов в сульфониамиде **12e** хорошо согласуется с ранее опубликованными данными по родственным соединениям [20, 21]. Основное различие между молекулами **A** и **B** заключается в положении заместителей [H и $CH_3C(O)$ -группы] при атоме азота N^1 (рис. 1б). Кроме того, различается угол разворота $CH_3C(O)$ -группы относительно плоскости ароматического кольца. Если в молекуле **A** атомы $CH_3C(O)$ -группы находятся практически в одной плоскости с атомами ароматического кольца (двугранный угол между плоскостями $C^{12}-C^{17}N^1$ и $C^{19}C^{18}O^3N^1$ составляет 6.22°), то в молекуле **B** атомы

$CH_3C(O)$ -группы значительно отклоняются от этой плоскости (двугранный угол между соответствующими плоскостями составляет 21.37°).

В кристалле соседние молекулы **12e** формируют 2D-сеть (рис. 2) за счет реализации межмолекулярных $O-H\cdots O$ и $N-H\cdots O$ взаимодействий (табл. 3).

Проведена оценка антимикробной активности полученных сульфониамидов **12**, **13** и исходных аминов **1a**, **б** в отношении грамположительных бактерий [*S. aureus* ATCC 29213 (MSSA) и клинического изолята *S. aureus*, устойчивого к метициллину (MRSA)], грамотрицательной бактерии *P. aeruginosa* ATCC 27853 и чувствительного к флуконазолу

Таблица 1. Кристаллографические данные и параметры РСА для соединения **12e**.

Параметр	Значение
Брутто-формула	$C_{19}H_{25}F_3N_2O_4S \cdot 0.5H_2O$
Молекулярная масса	443.48
T , К	100(2)
Кристаллическая система	Моноклинная
Пространственная группа	$P2_1$
a , Å	11.2876(9)
b , Å	12.8324(10)
c , Å	15.2299(12)
β , град	107.000(2)
V , Å ³	2109.6(3)
Z	4
d , г/см ³	1.396
μ , мм ⁻¹	0.210
$F(000)$	932
Размер кристалла, мм	0.30×0.24×0.12
Область измерений, град	1.993–25.026
Индексы областей h, k, l	$-13 \leq h \leq 13,$ $-15 \leq k \leq 15,$ $-18 \leq l \leq 18$
Число измеренных отражений	26080
Число независимых отражений (R_{int})	7454 (0.0562)
$S (F^2)$	1.043
$R_1/wR_2 [I > 2\sigma(I)]$	0.0459/0.1015
R_1/wR_2 (по всем параметрам)	0.0612/0.1065
Параметр абсолютной структуры (Flack)	0.02(5)
Остаточная электронная плотность, $e\text{Å}^{-3}$, ρ_{max}/ρ_{min}	0.350/–0.272

грибка *C. albicans* 703 (клинический изолят). В результате исследования значимых результатов выявлено не было: минимальные подавляющие концентрации (МПК) полученных соединений составляли 512–1024 мкг/мл и более, тогда как МПК референсных антимикробных препаратов (ампициллин, бензалкония хлорид) составляли 1–32 мкг/мл.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе пинановых и борнано-вого аминов, в том числе CF_3 -содержащих, получены

Таблица 2. Избранные длины связей и углы в соединении **12e**.

Связь	Длина связи, Å	
	молекула A	молекула B
S^1-O^1	1.435(4)	1.442(3)
S^1-O^2	1.432(3)	1.430(4)
S^1-N^2	1.592(4)	1.610(4)
S^1-C^{12}	1.758(4)	1.755(4)
O^3-C^{18}	1.187(6)	1.242(6)
O^4-C^2	1.407(5)	1.390(6)
N^1-C^{15}	1.411(5)	1.400(5)
N^1-C^{18}	1.350(6)	1.307(6)
N^2-C^3	1.476(6)	1.480(5)
Угол	ω , град	
	молекула A	молекула B
$O^1S^1O^2$	119.1(2)	119.1(2)
$O^1S^1N^2$	105.6(2)	104.8(2)
$O^1S^1C^{12}$	108.14(19)	108.93(19)
$O^2S^1N^2$	108.7(2)	108.8(2)
$O^2S^1C^{12}$	107.1(2)	106.7(2)
$N^2S^1C^{12}$	107.9(2)	108.0(2)
$C^4N^1C^{18}$	128.8(4)	128.8(4)
$S^1N^2C^3$	119.7(3)	119.5(3)

новые полифункциональные оптически активные сульфонамиды с фрагментом 4-аминобензолсульфонамида. Разработан способ получения ранее неизвестного 10-аминоизопинокамфеола на основе (–)- β -пинена. В результате тестирования полученных сульфонамидов выявлено, что они не проявляют противомикробную активность в отношении штаммов *S. aureus*, *P. aeruginosa* и *C. albicans* 703.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 в таблетках с KBr. Температуры плавления определяли на приборе Gallenkamp MPD350BM3.5 (Sanyo). Спектры ЯМР 1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance-300 (300.17 и 75.48 МГц соответственно) в растворе $CDCl_3$. Химические сдвиги ЯМР 1H приведены относительно остаточного сигнала $CHCl_3$ и CHD_2OD . Химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены относительно сигнала растворителя ($CDCl_3$ или CD_3OD). Полное отнесение сигналов 1H и ^{13}C выполняли с помощью двумерных гомо- ($^1H-^1H$ COSY,

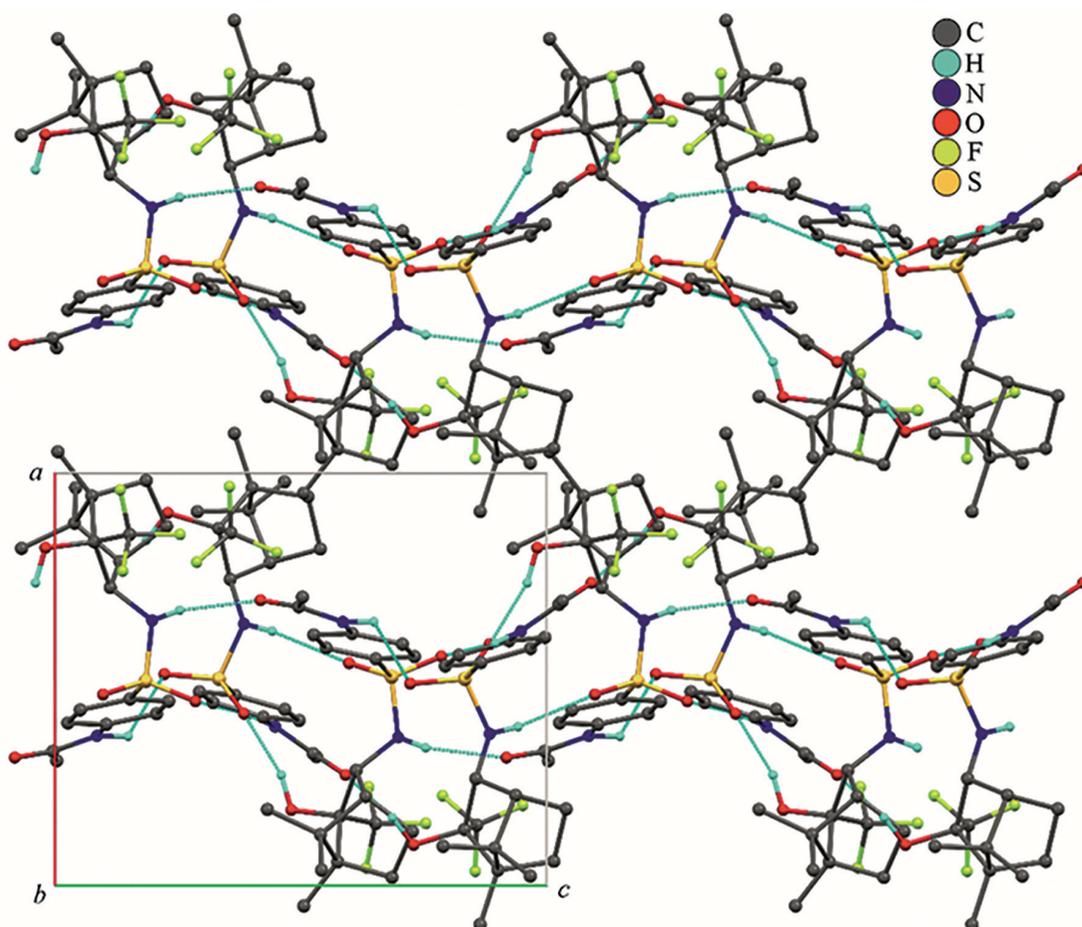

 Рис. 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **12e**.

Таблица 3. Геометрические характеристики, соответствующие взаимодействиям O–H \cdots O и N–H \cdots O в кристалле соединения **12e**^a.

D–H \cdots A	D–H, Å	H \cdots A, Å	D \cdots A, Å	\angle DHA, град
O ^{4A} –H ^{1A} \cdots O ^{1B} _\$1^*\$	0.95(4)	1.89(4)	2.806(4)	162(4)
N ^{1A} –H ^{2A} \cdots O ^{2B}	0.93(4)	2.34(5)	3.016(5)	130(4)
N ^{2A} –H ^{3A} \cdots O ^{3A} _\$2	0.77(4)	2.13(4)	2.879(6)	166(5)
O ^{4B} –H ^{1B} \cdots O ^{3B} _\$3	0.95(4)	1.72(4)	2.667(5)	170(5)
N ^{1B} –H ^{2B} \cdots O ^{1A} _\$4	0.93(4)	1.94(4)	2.852(5)	170(4)
N ^{2B} –H ^{3B} \cdots O ^{2A} _\$2	0.77(4)	2.24(4)	3.002(5)	171(5)

^a Операции симметрии, используемые для генерации эквивалентных атомов в кристалле соединения **12e** (\$1): $-x+1, y-1/2, -z+1$; (\$2): $-x+1, y+1/2, -z+1$; (\$3) $-x+1, y-1/2, -z+2$; (\$4) $x, y, z+1$.

¹H–¹H NOESY) и гетероядерных (¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC) экспериментов. Спектры ЯМР ¹⁹F записаны на спектрометре Spinsolve 60 HF Ultra (58 МГц) в CDCl₃, используя сигнал CF₃COOH в

качестве внешнего стандарта. Элементный анализ проводили на автоматическом анализаторе марки EA 1110 CHNS-O. Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поля-

риметре Optical Activity polAAr 3001. Удельное вращение выражено в (град·мл)/(г·дм), а концентрация раствора в г/100 мл. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Sorbfil (ООО «ИМИД», Россия); проявитель – раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH.

Рентгеноструктурное исследование проведено на автоматическом дифрактометре Bruker D8 Quest (MoK α -излучение, $\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$, ω -сканирование). Экспериментальные наборы интенсивностей были интегрированы с помощью программы SAINT [22]. Структура решена методом «dual-space» с помощью программы SHELXT [23] и уточнена полноматричным методом наименьших квадратов по F^2_{hkl} в анизотропном приближении для всех неводородных атомов с использованием программного пакета SHELXTL [24]. Водородные атомы, за исключением атомов H¹, H² и H³, помещены в геометрически рассчитанные положения и уточнены изотропно [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{eq}}(\text{C})$ для CH₃-групп, $U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{C})$ для остальных групп]. В свою очередь, атомы водорода H¹, H² и H³ локализованы объективно из разностного Фурье-синтеза и уточнены в изотропном приближении [$U_{\text{iso}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{eq}}(\text{N}, \text{O})$] с использованием инструкции SADI. Учет поглощения произведен в программе SADABS [25]. Вклад сольватных молекул воды учтен с помощью процедуры SQUEEZE (Platon) [26]. В кристалле на каждые две молекулы соединения **12e** приходится одна молекула воды. Кристаллографические данные и параметры рентгеноструктурного эксперимента приведены в табл. 1. Структура зарегистрирована в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2348565).

(–)- β -Пинен – коммерческий продукт (98.98%, $[\alpha]_D^{25} -22$, $ee = 97\%$, Angro-line). N-Ацетилсульфанилилхлорид – коммерческий продукт производства «Sigma Aldrich», чистота 98%.

Нумерация атомов соединения **4**, **11** в спектрах ЯМР приведена на схеме 1, соединений **1в**, **12а–е**, **13а–ж** – на схеме 3. Нумерация атомов соединения **13ж** для удобства интерпретации сохранена относительно исходного амина **1а**.

Миртенилбромид **3** получали из (–)- β -пинена **2** с выходом 59% согласно методике [16].

2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (4). Миртенилбромид **3** (4.861 г, 22.6 ммоль, 1 экв.) растворяли

в ДМФА (15 мл), затем добавляли фталимид калия (5.022 г, 27.1 ммоль, 1.2 экв.). Суспензию перемешивали на водяной бане при 90°C 6 ч до исчезновения миртенилбромид по ТСХ. Затем ДМФА отгоняли (10 мбар, 55°C), к смеси добавляли воду (30 мл) и экстрагировали Et₂O (3×30 мл), объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), сушили над Na₂SO₄. После отгонки растворителя при пониженном давлении остаток разделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир, затем петролейный эфир–Et₂O, 10:1). Выход 84%, белый порошок, т. пл. 97°C, $[\alpha]_D^{25} -38.9$ ($c = 1.0$, CHCl₃), R_f 0.23 (петролейный эфир–EtOAc, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1715 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.77 с (3H, C⁸H₃), 1.17 д (1H, C⁷H ^{α}), 1.24 с (3H, C⁹H₃), 2.03–2.39 м (5H, C⁵H, C¹H, C⁴H ^{α} , C⁴H ^{β} , C⁷H ^{β}), 4.13–4.25 м (2H, C¹⁰H ^{α} , C¹⁰H ^{β}), 5.42–5.46 м (1H, C³H), 7.69–7.74 м (2H, C⁴H, C⁵H), 7.82–7.88 м (2H, C³H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_C , м. д.: 20.9 (C⁸), 26.1 (C⁹), 31.1 (C⁷), 31.4 (C⁴), 38.1 (C⁶), 40.7 (C⁵), 42.4 (C¹⁰), 44.0 (C¹), 119.8 (C³), 123.2 (C^{3'}, C^{6'}), 132.1 (C^{2'}, C^{7'}), 133.8 (C^{4'}, C^{5'}), 142.2 (C²), 168.1 (C^{1'}, C^{8'}). Найдено, %: C 76.79; H 6.87; N 5.02. C₁₈H₁₉NO₂. Вычислено, %: C 76.84; H 6.81; N 4.98.

Синтез миртениламина 1а. N-Миртенилфталимид **4** (5.212 г, 18.5 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл), затем добавляли гидразингидрат (1.8 мл, 37 ммоль). Смесь кипятили 2 ч, охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали и промывали 10–15 мл Et₂O. Растворители отгоняли (не ниже 100 мбар, миртениламин летучий), к остатку добавляли воду (40 мл), экстрагировали Et₂O (2×30 мл), объединенные эфирные слои промывали насыщенным раствором NaCl (2×30 мл), сушили Na₂SO₄. К полученному неочищенному амину в абс. Et₂O при перемешивании и охлаждении на ледяной бане над поверхностью растворителя подавали сухой HCl. Подачу газа прекращали, когда суспензия начинала желтеть. Эфир и избыток HCl отгоняли при пониженном давлении, затем к осадку прибавляли гексан (40 мл). Полученный гидрохлорид отфильтровывали и промывали гексаном (40 мл). Выход 87%. Чистый миртениламин **1а** получали щелочной экстракцией Et₂O гидрохлорида **5**. Спектральные данные соответствуют литературным [13].

Нопол **6** получали из (–)- β -пинена **2** по методике [17] с выходом 57%.

Нопилбромид **7** синтезировали из нопола **6** в соответствии с работой [18] с выходом 87%.

Синтез N-нопилфталимида 8 из нопилбромида **7** проводили аналогично синтезу миртенилфталимида **4**. Выход 81%. Спектральные данные соответствуют литературным [14, 18].

Нопиламин **16** получали из нопилфталимида **8** в соответствии с методикой [27] с выходом 96%. Очищали через гидрохлорид **9**, как описано выше для миртениламина **1а**. Спектральные данные соответствуют литературным [14].

10-Бромоизопинокамфеол **10** синтезировали по методике [16] с выходом 69%.

(1S,2R,3S,5R)-2-(Азидометил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (11). 10-Бромоизопинокамфеол **10** (1 ммоль, 0.233 г) нагревали на водяной бане с азидом натрия (5 ммоль, 0.325 г) при 90°C в течение 10 ч в ДМФА (3 мл). После окончания реакции (контроль по ТСХ) к реакционной смеси добавляли воду (10 мл) и экстрагировали Et₂O (3·15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Азид **11** выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир–Et₂O, 7:1). Выход 95%, бесцветная масляная жидкость, $[\alpha]_D^{25} -0.1$ ($c = 1$, CHCl₃), R_f 0.32 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3381 (ОН), 2100, 1277 (–N=N+=N⁻). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.89 с (3H, C⁸H₃), 1.12 д (1H, C⁷H ^{α} , J 10.0), 1.22 с (3H, C⁹H₃), 1.76 д. д. (1H, C⁴H ^{α} , J 13.8, 4.4, 2.4), 1.91–2.01 м (2H, C⁵H, C¹H), 2.08–2.16 м (2H, C²H, ОН), 2.39–2.58 м (2H, C⁷H ^{β} , C⁴H ^{β}), 3.33–3.50 м (2H, C¹⁰H ^{α} , C¹⁰H ^{β}), 4.18 д. т (1H, C³H, J 9.5, 4.9). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c , м. д.: 23.7 (C⁸), 27.2 (C⁹), 33.6 (C⁷), 37.9 (C⁴), 38.0 (C⁶), 41.6 (C⁵), 43.8 (C¹), 52.6 (C²), 55.9 (C¹⁰), 67.8 (C³). Найдено, %: С 61.46; Н 8.82; N 21.55. C₁₀H₁₇N₃O. Вычислено, %: С 61.51; Н 8.78; N 21.52.

(1S,2R,3S,5R)-2-Аминометил-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-3-ол (1в). Азид **11** (1 ммоль, 0.195 г) растворяли в MeOH (5 мл), затем добавляли суспензию Ni Ренея в воде (60 мг) и гидразингидрат (10 ммоль, 0.487 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч (ТСХ). Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом (2–3 мл). Растворитель отгоняли при пониженном

давлении, к остатку добавляли воду (20 мл) и экстрагировали Et₂O (3×15 мл), сушили Na₂SO₄. Выход 89%, желтоватая масляная жидкость, $[\alpha]_D^{25} +2.3$ ($c = 1$, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν , см⁻¹: 3381 (ОН). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 0.88 с (3H, C⁸H₃), 1.07 д (1H, C⁷H ^{α} , J 9.4), 1.20 с (3H, C⁹H₃), 1.73 д. д. (1H, C⁴H ^{α} , J 13.9, 5.4, 2.4), 1.81–1.99 м (3H, C⁵H, C¹H, C²H), 2.12 уш. с (3H, ОН, NH₂), 2.36–2.54 м (2H, C⁷H ^{β} , C⁴H ^{β}), 2.69–2.85 м (2H, C¹⁰H ^{α}), 4.25 д. т (1H, C³H, J 9.4, 5.4). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ_c , м. д.: 23.8 (C⁸), 27.7 (C⁹), 34.7 (C⁷), 37.5 (C⁴), 38.2 (C⁶), 41.9 (C⁵), 44.5 (C¹), 47.4 (C¹⁰), 56.1 (C²), 69.5 (C³). Найдено, %: С 70.88; Н 11.38; N 8.33. C₁₀H₁₉NO. Вычислено, %: С 70.96; Н 11.31; N 8.28.

Трифторметилированные аминспирты **1г–е** получены по описанной нами ранее методике [15].

Общая методика получения сульфонамидов 12а–в. В 5 мл *i*-PrOH при охлаждении до 0°C растворяли 1 ммоль амина **1а–в**, добавляли 1.2 ммоль Et₃N, затем 1.1 ммоль N-ацетилсульфанилилхлорида. Перемешивали в течение 3 ч до полного растворения N-ацетилсульфанилилхлорида. Растворитель отгоняли в вакууме. Из сухого остатка методом колоночной хроматографии выделяли сульфонамиды **12а–в** (SiO₂; бензол : CH₃CN, 2:1).

Общая методика получения сульфонамидов 12г–е. В атмосфере аргона к смеси 0.57 ммоль соответствующего амина **1г–е** в 5 мл безводного пиридина при охлаждении на ледяной бане при перемешивании добавляли диметиламинопиридин (0.011 ммоль, 2 мг), затем N-ацетилсульфанилилхлорид (0.86 ммоль, 0.199 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение суток. Реакцию контролировали методом ТСХ (элюент – Et₂O–хлороформ, 1:1). Растворитель отгоняли в вакууме, к остатку приливали 30 мл H₂O, экстрагировали Et₂O (3×15мл), органический слой промывали насыщенным раствором NaCl и сушили Na₂SO₄. Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Продукты реакции выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – Et₂O–хлороформ, 1:2).

N-{4-[N-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил]сульфамоил}фенил}ацетамид (12а). Выход 85%, белый порошок, т. пл. 145–147°C, $[\alpha]_D^{25} -25.1$ ($c = 0.4$, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3336 ср (NH), 3261 ср (NH), 2920 ср, 1707 ср

(C=O), 1683 cm^{-1} (C=C), 1593 cm^{-1} , 1530 cm^{-1} , 1315 cm^{-1} (SO_2), 1157 cm^{-1} (SO_2), 729, 615. Спектр ЯМР ^1H ($\text{MeOD-}d_4$), δ , м. д. (J , Гц): 0.78 с (3H, C^8H_3), 1.01 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^\alpha$, J 8.6), 1.25 с (3H, C^9H_3), 1.99–2.07 м (2H, C^5H , C^1H), 2.15 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 2.16–2.21 м (2H, C^4H), 2.33 д.т (1H, C^7H^β , J_1 8.6, 5.6), 3.35–3.39 м (2H, C^{10}H), 4.88 с (2H, NH), 5.31–5.37 м (1H, C^3H), 7.71–7.79 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{MeOD-}d_4$), δ_{C} , м. д.: 21.5 (C^8), 24.2 (C^{18}), 26.7 (C^9), 32.2, 32.4 (C^7 , C^4), 39.1 (C^6), 42.1 (C^5), 45.2 (C^1), 49.0 (C^{10}), 120.5, 120.6 (C^3 , 2C^{Ar}), 129.2 (2C^{Ar}), 136.7 (C^{ArS}), 144.0 (C^{ArN}), 145.3 (C^2), 170.6 (C^{Ac}). Найдено, %: C 62.09; H 6.92; N 8.07; S 9.15. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.04; H 6.94; N 8.04; S 9.20.

N-[4-[N-(2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метил)сульфамоил]фенил]ацетамид (12б). Выход 98%, белый порошок, т. пл. 124–126°C, $[\alpha]_D^{26} -17.7$ ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3335 cm^{-1} (NH), 3236 cm^{-1} (NH), 2917 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} (C=O), 1595 cm^{-1} , 1531 cm^{-1} , 1400, 1369, 1315 cm^{-1} (SO_2), 1261, 1155 cm^{-1} (SO_2), 1095, 617. Спектр ЯМР ^1H ($\text{MeOD-}d_4$), δ , м. д. (J , Гц): 0.79 с (3H, C^8H_3), 1.10 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^\alpha$, J 8.5), 1.25 с (3H, C^9H_3), 1.93 т (1H, C^1H , J 5.5), 2.00–2.11 м (3H, C^5H , C^{10}H), 2.16 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 2.17–2.23 м (2H, C^4H), 2.35 д.т (1H, C^7H^β , J 8.5, 5.6), 2.83 т (2H, C^7H , J 7.6), 4.87 с (2H, NH), 5.17–5.23 м (1H, C^3H), 7.33 с (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{MeOD-}d_4$), δ_{C} , м. д.: 21.7 (C^8), 24.2 (C^{Ac}), 26.8 (C^9), 32.4, 32.6 (C^4), (C^7), 38.0 (C^{10}), 39.1 (C^6), 42.2 (C^5), 42.6 (C^{11}), 47.1 (C^1), 119.4 (C^3), 120.7 (2C^{Ar}), 129.2 (2C^{Ar}), 136.4, 144.1 (C^{ArS} , C^{ArN}), 146.4 (C^2), 172.1 (C^{Ac}). Найдено, %: C 62.90; H 7.26; N 7.77; S 8.78. $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 62.96; H 7.23; N 7.73; S 8.84.

N-[4-[N-((1S,2R,3S,5R)-3-Гидрокси-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метил)сульфамоил]фенил]ацетамид (12в). Выход 74%, белый порошок, т. пл. 219–222°C, $[\alpha]_D^{27} 13.2$ ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3502 cm^{-1} (OH), 3473 cm^{-1} (NH), 3280 (NH), 2918 cm^{-1} , 1701 cm^{-1} (C=O), 1593 cm^{-1} , 1533 cm^{-1} , 1402, 1369, 1315 cm^{-1} (SO_2), 1263, 1159 cm^{-1} (SO_2), 1093 (C–O), 617. Спектр ЯМР ^1H ($\text{MeOD-}d_4$), δ , м. д. (J , Гц): 0.80 с (3H, C^8H_3), 1.03 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^\alpha$, J 9.8), 1.15 с (3H, C^9H_3), 1.63–1.76 м (2H, $\text{C}^4\text{H}^\alpha$), 1.83–2.06 м (3H, C^1H , C^2H , C^5H), 2.16 с (3H, C^{18}H_3), 2.30–2.52 м (2H, C^4H^β , C^7H^β), 2.78–2.89 м (1H, $\text{C}^{10}\text{H}^\alpha$), 3.02 д.д (1H, $\text{C}^{10}\text{H}^\beta$, J_1 12.1, 5.9), 3.91 д.д (1H, C^3H , J 9.4, 4.9, 4.8), 2.83 т (2H, C^{11}H , J 7.6), 4.89 с (2H, NH), 7.77 м

(4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{MeOD-}d_4$), δ_{C} , м. д.: 24.0, 24.2 (C^8 , C^{19}), 27.9 (C^9), 34.3 (C^7), 39.3 (C^6), 39.5 (C^4), 43.2, 43.9 (C^1 , C^5), 47.8 (C^{10}), 53.7 (C^2), 68.0 (C^3), 120.7 (2C^{Ar}), 129.3 (2C^{Ar}), 136.3, 144.1 (C^{ArN} , C^{ArS}), 172.1 (C^{Ac}). Найдено, %: C 59.03; H 7.16; N, 7.69; S 8.68. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 58.99; H 7.15; N, 7.64; S 8.75.

N-[4-(N-((1R,2S,3S,5R)-2-Гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-сульфамоил)фенил]ацетамид (12г). Выход 40%, бежевый порошок, т. разл. 218°C, $[\alpha]_D^{25} -64.2$ ($c = 0.69$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3525 ($\text{NH}=\text{O}$), 3393 (OH), 3287 ($\text{NH}=\text{SO}_2$), 1691 (CONH), 1320, 1155 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ , м. д. (J , Гц): 0.95 с (3H, C^8H_3), 1.20 с (3H, C^9H_3), 1.26 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^\alpha$, J 11.0), 1.37 д.д (1H, $\text{C}^4\text{H}^\alpha$, J 12.8, 8.7), 1.75–1.92 м (2H, C^5H , C^4H^β), 2.09 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 1.75–1.92 м (2H, C^1H , C^7H^β), 3.95 т (1H, C^3H , J 9.1), 7.63–7.73 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$), δ_{C} , м. д.: 22.7 (C^8), 23.7 (C^{Ac}), 27.2 (C^7), 27.8 (C^9), 34.5 (C^4), 38.8 (C^6), 39.6 (C^5), 48.1 (C^1), 54.3 (C^3), 80.6 к (C^2 , J_{F} 24.3), 119.2 (2C^{Ar}), 125.3 к (C^{10} , J_{F} 280.9), 127.7 (2C^{Ar}), 134.5 (C^{ArS}), 142.6 (C^{ArN}), 170.1 (C^{Ac}). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ_{F} , м. д.: -71.0 (CF_3). Найдено, %: C 51.48; H 5.50; N 6.69; S 7.60. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 51.42; H 5.51; N 6.66; S 7.63.

N-[4-(N-((1S,2R,3R,4S,5S)-2-Гидрокси-4,6,6-триметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-сульфамоил)фенил]ацетамид (12д). Выход 38%, бежевый порошок, т. разл. 235°C, $[\alpha]_D^{26} -78.2$ ($c = 1.0$, MeOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3503 ($\text{NH}=\text{O}$), 3401 (OH), 3282 ($\text{NH}=\text{SO}_2$), 1680 (CONH), 1321, 1157 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.52 д (3H, C^{10}H_3 , J 6.9), 1.17 с (3H, C^8H_3), 1.33 с (3H, C^9H_3), 1.35 д (1H, $\text{C}^7\text{H}^\alpha$, J 10.0), 1.75–1.86 м (2H, C^5H , C^2H), 2.17 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 2.23 т (1H, C^1H , J 5.5), 2.33–2.40 м (1H, C^7H^β), 3.84 т (1H, C^3H , J 9.4), 7.77–7.87 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 19.0 (C^{10}), 24.2 (C^{Ac}), 24.8 (C^8), 29.5 (C^7), 29.8 (C^9), 40.9 (C^6), 42.9 (C^2), 48.5 (C^5), 50.6 (C^1), 63.3 (C^3), 82.1 к (C^4 , J_{F} 23.2), 120.5 (2C^{Ar}), 127.5 к (C^{10} , J_{F} 290.7), 129.4 (2C^{Ar}), 136.8 (C^{ArS}), 144.3 (C^{ArN}), 172.1 (C^{Ac}). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ_{F} , м. д.: -71.3 (CF_3). Найдено, %: C 52.48; H 5.75; N 6.40; S 7.34. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 52.53; H 5.80; N 6.45; S 7.38.

N-[4-(N-((1R,2R,3R,4S)-3-Гидрокси-4,7,7-триметил-3-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)сульфамоил)фенил]ацетамид (12e). Выход 45%, желтоватые кристаллы, т. разл. 242°C, $[\alpha]_D^{26}$ 24.6 ($c = 0.7$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3534 ($\text{NH}=\text{O}$), 3329 (OH), 3306 ($\text{NH}=\text{SO}_2$), 1690 (CONH), 1317, 1155 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.84 с (3H, C^8H_3), 0.97 с (3H, C^{10}H_3), 1.14 с (3H, C^9H_3), 1.14–1.20 м (1H, C^4H), 1.46–1.73 м (4H, C^5H^a , C^5H^b , C^6H^a , C^6H^b), 2.21 с (3H, $\text{C}^{\text{Ac}}\text{H}_3$), 4.03 д (1H, C^3H , J 3.0), 7.78–7.88 м (4H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ_{C} , м. д.: 11.6 (C^{10}), 19.7 (C^5), 20.5 (C^8), 21.1 (C^9), 24.2 (C^{Ac}), 29.8 (C^6), 43.5 (C^7), 50.2 (C^4), 53.9 (C^1), 65.1 (C^3), 83.6 к (C^2 , J_{F} 24.3), 120.5 (2C^{Ar}), 127.5 к (C^{10} , J_{F} 288.6), 129.2 (2C^{Ar}), 137.4 (C^{ArS}), 144.2 (C^{ArN}), 172.1 (C^{Ac}). Спектр ЯМР ^{19}F (CD_3OD), δ_{F} , м. д.: –68.2 (CF_3). Найдено, %: С 52.59; Н 5.81; N 6.48; S 7.31. $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 52.53; Н 5.80; N 6.45; S 7.38.

Общая методика деацетилирования ацетамидов 13a–e основана на методике, описанной в работе [28]. В атмосфере аргона к смеси 0.34 ммоль соответствующего ацетамида 4–6 в 2.5 мл метанола при перемешивании добавляли 0.17 ммоль SOCl_2 , предварительно растворенного в 1 мл MeOH. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение 6 ч, за ходом реакции следили методом ТСХ (элюент – хлороформ–EtOAc, 1:1). Растворитель отгоняли при пониженном давлении. Полученные гидрохлориды промывали смесью гексан–Et₂O (1:1).

4-Амино-N-((1R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)метилсульфамоил]бензоламмония хлорид (13a). Выход 85%, порошок кремового цвета, т. пл. 126–129°C, $[\alpha]_D^{26}$ –24.5 ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3340 уш. с (NH), 3261 ср (NH), 2914 с, 1629 с, 1595 с (C=C), 1500, 1436, 1303 с (SO_2), 1145 с (SO_2), 833, 682. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.76 с (3H, C^8H_3), 1.03 д (1H, C^7H^a , J 8.7), 1.22 с (3H, C^9H_3), 1.96–2.03 м (2H, C^5H , C^1H), 2.12–2.20 м (2H, C^4H), 2.31 д. т (1H, C^7H^b , J 8.6, 5.6), 3.26 д (2H, C^{10}H , J 8.7), 4.80 с (3H, NH), 5.28–5.34 м (1H, C^3H), 6.65 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.5), 7.47 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.5). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ_{C} , м. д.: 21.5 (C^8), 26.7 (C^9), 32.2, 32.4 (C^7 , C^4), 39.1 (C^6), 42.4 (C^5), 45.3 (C^1), 49.0 (C^{10}), 114.6 (2C^{Ar}), 120.3 (C^3), 128.0 (C^{ArS}), 130.1 (2C^{Ar}), 145.5 (C^2), 154.1 (C^{ArN}). Найдено, %: С 62.45; Н 7.53; N 9.16; S 10.38. $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 62.51; Н 7.54; N 9.11; S 10.43.

4-[N-(2-((1R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ен-2-ил)этил)сульфамоил]бензоламмония хлорид (13б). Выход 86%, белый порошок, т. пл. 92–95°C, $[\alpha]_D^{26}$ –24.2 ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3475 ср (NH), 3379 ср (NH), 2916 ср, 1630 с (C=C), 1595 с (C=C), 1500, 1437, 1303 с (SO_2), 1145 с (SO_2), 1092, 831, 682, 551. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.75 с (3H, C^8H_3), 1.06 д (1H, C^7H^a , J 8.5), 1.22 с (3H, C^9H_3), 1.89 т (1H, C^1H , J 5.4), 2.00–2.03 м (3H, C^5H , C^{10}H), 2.13–2.20 м (2H, C^4H), 2.31 д. т (1H, C^7H^b , J 8.4, 5.6), 2.75 т (2H, C^{11}H , J 7.6), 4.78 уш. с (4H, NH, NH_2 , HCl), 5.14–5.19 м (2H, C^3H), 6.66 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6), 7.47 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ_{C} , м. д.: 21.7 (C^8), 26.8 (C^9), 32.4, 32.6 (C^4 , C^7), 37.9 (C^{10}), 39.1 (C^6), 42.2 (C^5), 42.5 (C^{11}), 47.1 (C^1), 114.6 (2C^{Ar}), 119.3 (C^3), 127.5 (C^{ArS}), 130.1 (2C^{Ar}), 146.6 (C^2), 154.2 (C^{ArN}). Найдено, %: С 63.49; Н 7.83; N 8.68; S 9.90. $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 63.52; Н 7.84; N 8.71; S 9.97.

4-Амино-N-((1S,2R,3S,5R)-3-гидрокси-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил)метилсульфамоил]бензоламмония хлорид (13в). Выход 84%, белый порошок, т. пл. 140–142°C, $[\alpha]_D^{27}$ 15.3 ($c = 0.2$, MeOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3471 с (OH), 3375 с (NH), 3250 (NH), 2924 с, 1629 ср, 1597 с, 1307 с (SO_2), 1147 с (SO_2), 1091 (C–O), 555. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м. д. (J , Гц): 0.79 с (3H, C^8H_3), 1.04 д (1H, C^7H^a , J 9.7), 1.16 с (3H, C^9H_3), 1.7 д. д. д (1H, C^4H^a , J 13.8, 4.2, 2.7), 1.84–1.98 м (2H, C^2H , C^5H), 2.00–2.02 м (1H, C^1H), 2.32–2.51 м (2H, C^4H^b , C^7H^b), 2.74–2.85 м (1H, C^{10}H^a), 2.97 д. д (1H, C^{10}H^b , J 12.3, 6.4), 3.92 д. д. д (1H, C^3H , J 9.5, 5.0, 4.8), 4.85 с (3H, NH), 6.70 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6), 7.52 д (2H, $\text{C}^{\text{Ar}}\text{H}$, J 8.6). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ_{C} , м. д.: 24.0 (C^8), 27.9 (C^9), 34.3 (C^7), 39.3 (C^6), 39.5 (C^4), 43.2, 44.0 (C^1 , C^5), 47.9 (C^{10}), 53.6 (C^2), 68.1 (C^3), 114.6 (2C^{Ar}), 127.5 (C^{ArS}), 130.2 (2C^{Ar}), 154.1 (C^{ArN}). Найдено, %: С 59.09; Н 7.72; N 8.55; S 9.80. $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}\cdot\text{HCl}$. Вычислено, %: С 59.05; Н 7.74; N 8.61; S 9.85.

4-(N-((1R,2S,3S,5R)-2-Гидрокси-6,6-диметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-сульфамоил)бензоламмония хлорид (13г). Выход 88%, бежевый порошок, $[\alpha]_D^{26}$ –57.8 ($c = 0.7$, MeOH), т. разл. 216°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3493 (NH_2), 3391 (OH), 3275 ($\text{NH}=\text{SO}_2$), 1628 (CONH), 1310, 1150 (SO_2). Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 0.98 с (3H, C^8H_3), 1.22 с (3H, C^9H_3), 1.34 д (1H, C^7H , J

11.0), 1.44 д.д. (1H, C^{4α}H, *J* 13.6, 6.7), 1.72–1.80 м (1H, C⁵H), 1.95–2.06 м (1H, C^{4β}H), 2.15–2.30 м (2H, C¹H, C^{7β}H), 4.02 д.д. (1H, C³H, *J* 9.9, 6.9), 7.46 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.3), 7.97 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.3). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C, м. д.: 23.7 (C⁸), 27.8 (C⁷), 28.2 (C⁹), 36.6 (C⁴), 40.1 (C⁶), 41.1 (C⁵), 49.5 (C¹), 55.4 (C³), 82.3 к (C², *J*_F 24.3), 124.0 (2C^{Ar}), 127.3 к (C¹⁰, *J*_F 287.5), 130.3 (2C^{Ar}), 138.1 (C^{ArS}), 142.3 (C^{ArN}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃OD), δ_F, м. д.: –71.6 (CF₃). Найдено, %: С 46.36; Н 5.34; N 6.77; S 7.70. C₁₆H₂₁F₃N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 46.32; Н 5.35; N 6.75; S 7.73.

4-(N-((1S,2R,3R,4S,5S)-2-Гидрокси-4,6,6-триметил-2-(трифторметил)бицикло[3.1.1]гептан-3-ил)сульфамонил)бензоламмония хлорид (13д). Выход 87%, бежевый порошок, [α]_D²⁶ –101.0 (*c* = 0.8, MeOH), т. разл. 227°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3478 (NHС=O), 3387 (OH), 3235 (NHСO₂), 1632 (CONH), 1304, 1155 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.52 д (3H, C¹⁰H₃, *J* 7.2), 1.16 с (3H, C⁸H₃), 1.33 с (3H, C⁹H₃), 1.35 д (1H, C^{7α}H, *J* 11.0), 1.74–1.84 м (2H, C⁵H, C²H), 2.22 т (1H, C¹H, *J* 5.9), 2.32–2.39 м (1H, C^{7β}H), 3.76 т (1H, C³H, *J* 9.6), 6.71 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.5), 7.57 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.5). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C, м. д.: 18.8 (C¹⁰), 24.7 (C⁸), 29.5 (C⁷), 29.9 (C⁹), 40.9 (C⁶), 42.6 (C²), 48.5 (C⁵), 50.5 (C¹), 62.9 (C³), 82.1 к (C⁴, *J*_F 24.3), 114.6 (2C^{Ar}), 127.4 к (C¹⁰, *J*_F 288.6), 130.3 (2C^{Ar}), 136.8 (C^{ArS}), 154.5 (C^{ArN}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃OD), δ_F, м. д.: –71.1 (CF₃). Найдено, %: С 47.58; Н 5.62; N 6.50; S 7.41. C₁₇H₂₃F₃N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 47.61; Н 5.64; N 6.53; S 7.48.

4-(N-((1R,2R,3R,4S)-3-Гидрокси-4,7,7-триметил-3-(трифторметил)бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)сульфамонил)бензоламмония хлорид (13е). Выход 87%, бежевый порошок, [α]_D²⁶ 62.7 (*c* = 1.0, MeOH), т. разл. 225°C. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3536 (NHС=O), 3408 (OH), 3294 (NHСO₂), 1626 (CONH), 1298, 1150 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.69 с (3H, C⁸H₃), 0.82 с (3H, C¹⁰H₃), 0.99 с (3H, C⁹H₃), 1.06–1.14 м (1H, C⁴H), 1.33–1.59 м (4H, C^{5α}H, C^{5β}H, C^{6α}H, C^{6β}H), 3.92 д (1H, C³H, *J* 4.1), 7.44 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.0), 7.90 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.0). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ_C, м. д.: 11.5 (C¹⁰), 19.7 (C⁵), 20.5 (C⁸), 21.1 (C⁹), 29.8 (C⁶), 48.5 (C⁷), 50.5 (C⁴), 53.9 (C¹), 65.0 (C³), 83.6 к (C², *J*_F 24.3), 124.3 (2C^{Ar}), 127.4 к (C¹⁰, *J*_F 288.6), 129.2 (2C^{Ar}), 137.8 (C^{ArS}), 142.4 (C^{ArN}). Спектр ЯМР ¹⁹F (CD₃OD), δ_F, м. д.: –69.5 (CF₃). Найдено, %: С 47.65; Н 5.66; N

6.50; S 7.52. C₁₇H₂₃F₃N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 47.61; Н 5.64; N 6.53; S 7.48.

4-Амино-N-([4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогекс-1-ен-1-ил]метил)сульфамонил)бензоламмония хлорид (13ж)¹. Выход 9%, вязкая бесцветная жидкость, [α]_D²⁷ –26.7 (*c* = 0.1, MeOH). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3466 ш. ср (NH), 3273 ср (NH), 2924 с, 1629 с, 1597 с (C=C), 1502, 1460, 1309 с (SO₂), 1149 с (SO₂), 1091 ср (C–O), 831, 680. Спектр ЯМР ¹H (MeOD-*d*₄), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.99–1.05 м (1H, C⁷H^α), 1.11 с (6H, C⁸H₃, C⁹H₃), 1.49–1.62 м (1H, C⁵H), 1.66–1.82 м (2H, C⁴H^α, C⁷H^β), 1.82–2.02 м (3H, C⁴H^β, C³H), 3.18 с (3H, OC¹¹H₃), 3.30–3.42 м (2H, C¹⁰H), 4.87 с (3H, NH, NH₂), 5.47–5.56 м (1H, C¹H), 6.70 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.6), 7.51 д (2H, C^{Ar}H, *J* 8.6). Спектр ЯМР ¹³C (MeOD-*d*₄), δ_C, м. д.: 22.4, 22.8 (C⁸, C⁹), 24.6 (C⁷), 27.8 (C⁴), 28.2 (C³), 42.7 (C⁵), 48.9 (OC¹¹H₃), 50.3 (C¹⁰), 78.3 (C⁶), 114.4 (2C^{Ar}), 125.7 (C¹), 128.5 (C^{ArS}), 130.3 (2C^{Ar}), 134.8 (C²), 154.0 (C^{ArN}). Найдено, %: С 60.19; Н 8.05; N 8.29; S 9.39. C₁₇H₂₆N₂O₃S·HCl. Вычислено, %: С 60.15; Н 8.02; N 8.25; S 9.44.

Исследование антимикробной активности. Минимальные подавляющие концентрации (МПК) соединений определяли методом микроразведения среды в 96-луночных планшетах (Eppendorf, Гамбург, Германия) в соответствии с правилами EUCAST для тестирования чувствительности к противомикробным препаратам [29] в среде Мюллера–Хинтон (МХ) для бактерий и в среде RPMI в соответствии с рекомендациями протокола CLSI M27-A3 [30] для клеток дрожжей. Концентрации противомикробных препаратов представляли двухкратные разведения от максимальной концентрации к минимальной – от 2048 до 1 мкг/мл. МПК определяли как наименьшую концентрацию антибиотика, при которой не наблюдалось видимого роста бактерий через 24 ч инкубации.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Гребёнкина Ольга Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1982-104X>

Грибков Павел Владимирович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2923-4620>

¹ Нумерация атомов соединения **13ж** при описании спектров ЯМР для удобства интерпретации сохранена относительно исходного амина **1а** и не совпадает с нумерацией, рекомендованной IUPAC.

Румянцев Роман Валерьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0198-3806>

Лезина Ольга Михайловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6105-5641>

Судариков Денис Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5640-6956>

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность А. Р. Каюмову, Д. Р. Байдамшиной и А. И. Колесниковой (Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета) за проведение исследований по биологической активности соединений.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена в рамках государственного задания (№ 122040600073-3) и при поддержке Научно-образовательного центра мирового уровня «Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования» с использованием оборудования Центра коллективного пользования «Химия» Института химии Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения РАН». Рентгеноструктурное исследование проведено на оборудовании Аналитического центра коллективного пользования Института металлоорганических соединений им. Г. А. Разуваева РАН. Исследование антимикробной активности выполнено в Институте фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azevedo-Barbosa H., Dias D.F., Franco L.L., Hawkes J.A., Carvalho D.T. // *Mini-Rev. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 19. P. 2052–2066. doi 10.2174/1389557520666200905125738
2. Mondal S., Malakar S. // *Tetrahedron.* 2020. Vol. 76. N 48. P. 131662. doi 10.1016/j.tet.2020.131662
3. Paduch R., Kandefers-Szerszeń M., Trytek M., Fiedurek J. // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2007. Vol. 55. N 5. P. 315. doi 10.1007/s00005-007-0039-1
4. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Зыбкина А.В., Мордвинова Е.Д., Зайковская А.В., Баев Д.С., Толстикова Т.Г., Щербачков Д.Н., Пьянков О.В., Максюттов Р.А., Салахутдинов Н.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2023. Т. 72. № 10. С. 2536; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Zybikina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Ryankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2023. Vol. 72. N 10. P. 2536. doi 10.1007/s11172-023-4056-y
5. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбкина А.В., Щербачков Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 68. С. 1041; Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaya O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybikina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N.F. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 5. P. 1041. doi 10.1007/s11172-019-2517-0
6. Гребёнкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ев Е.С., Рубцова С.А., Кучин А.В. // *ЖОрХ.* 2020. № 3. С. 395; Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet'ev E.S., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // *Russ. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 56. N 3. P. 405. doi 10.1134/s1070428020030070
7. Гребёнкина О.Н., Субботина С.Н., Лезина О.М., Рубцова С.А., Кучин А.В. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2022. Т. 71. № 1. С. 173; Grebyonkina O.N., Subbotina S.N., Lezina O.M., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // *Russ. Chem. Bull.* 2022. Vol. 71. N 1. P. 173. doi 10.1007/s11172-022-3393-6
8. Yusuff N., Doré M., Joud C., Visser M., Springer C., Xie X., Herlihy K., Porter D., Touré B.B. // *ACS Med. Chem. Lett.* 2012. Vol. 3. N 7. P. 579. doi 10.1021/ml300095a
9. Johnson B.M., Shu Y.-Z., Zhuo X., Meanwell N.A. // *J. Med. Chem.* 2020. Vol. 63. N 12. P. 6315. doi 10.1021/acs.jmedchem.9b01877
10. Gupta S.P. // *Lett. Drug Des. Discov.* 2019. Vol. 16. N 10. P. 1089. doi 10.2174/1570180816666190130154726
11. Isanbor C., O'Hagan D. // *J. Fluor. Chem.* 2006. Vol. 127. N 3. P. 303. doi 10.1016/j.jfluchem.2006.01.011
12. Hagmann W.K. // *J. Med. Chem.* 2008. Vol. 51. N 15. P. 4359. doi 10.1021/jm800219f
13. Senthamarai T., Murugesan K., Schneidewind J., Kalavaru N.V., Baumann W., Neumann H., Kamer P.C.J., Beller M., Jagadeesh R.V. // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9. N 1. P. 4123. doi 10.1038/s41467-018-06416-6
14. Abraham R.J., Jones-Parry R., Giddings R.M., Guy J., Whittaker D. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* 1998. N 4. P. 643. doi 10.1039/a707911g
15. Petrova P.A., Sudarikov D.V., Frolova L.L., Rumyantsev R.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. // *Molecules.* 2022. Vol. 27. N 20. P. 7068. doi 10.3390/molecules27207068

16. Банина О.А., Сударииков Д.В., Крымская Ю.В., Фролова Л.Л., Кучин А.В. // ХПС. 2015. № 2. С. 231; Bani-na O.A., Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Frolova L.L., Kuchin A.V. // Chem. Nat. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 261. doi 10.1007/s10600-015-1257-0
17. Bain J.P. // J. Am. Chem. Soc. 1946. Vol. 68. N 4. P. 638. doi 10.1021/ja01208a032
18. Akgun B., Hall D.G. // Angew. Chem. Int. Ed. 2016. Vol. 55. N 12. P. 3909. doi 10.1002/anie.201510321
19. Дырхеева Н.С., Ильина И.В., Волчо К.П., Салахутдинов Н.Ф., Лаврик О.И. // Изв. АН. Сер. хим. 2023. Т. 72. № 10. С. 2525; Dyrkheeva N.S., Ilyina I.V., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. // Russ Chem Bull. 2023. Vol. 72. N 10. P. 2525. doi 10.1007/s11172-023-4055-z
20. Grošelj U., Meden A., Stanovnik B., Svete J. // Tetrahedron: Asym. 2007. Vol. 18. N 23. P. 2746. doi 10.1016/j.tetasy.2007.11.012
21. Danish M., Raza M.A., Rani H., Akhtar A., Arshad M.N., Asiri A.M. // J. Mol. Struct. 2021. Vol. 1241. P. 130608. doi 10.1016/j.molstruc.2021.130608
22. SAINT, Data Reduction and Correction Program; Bruker AXS: Madison, WI, 2012
23. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (A). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
24. Sheldrick G.M. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218
25. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. // J. Appl. Crystallogr. 2015. Vol. 48. N 1. P. 3. doi 10.1107/S1600576714022985
26. Spek A.L. // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. N 1. P. 9. doi 10.1107/S2053229614024929
27. Schreib B.S., Carreira E.M. // J. Am. Chem. Soc. 2019. Vol. 141. N 22. P. 8758. doi 10.1021/jacs.9b03998
28. Wang G.-B., Wang L.-F., Li C.-Z., Sun J., Zhou G.-M., Yang D.-C. // Res. Chem. Intermed. 2012. Vol. 38. N 1. P. 77. doi 10.1007/s11164-011-0327-6
29. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., MacGowan A.P., Mouton J.W., Nordmann P., Rodloff A.C., Rossolini G.M., Soussy C.-J., Steinbakk M., Winstanley T.G., Kahlmeter G. // Clin. Microbiol. Infect. 2013. Vol. 19. N 2. P. 141. doi 10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x
30. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Approved Standard / Ed. J.H. Rex. Wayne: CLSI, 2008.

New Polyfunctional *N*-Terpenyl-4-aminobenzenesulfonamides

O. N. Grebyonkina^a, P. A. Petrova^a, P. V. Gribkov^a, R. V. Rumyantsev^b,
O. M. Lezina^{a,*}, D. V. Sudarikov^a, and S. A. Rubtsova^a

^a *Institute of Chemistry, Federal Research Center
“Komi Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”,
Syktyvkar, 167000 Russia*

^b *G. A. Razuvaev Institute of Organometallic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Nizhny Novgorod, 603950 Russia
e-mail: lezina-om@yandex.ru

Received May 3, 2024; revised June 21, 2024; accepted June 24, 2024

By the reaction of polyfunctional pinane and bornane amines, including fluorine-containing ones, with *N*-acetyl-sulfanyl chloride and subsequent removal of the terminal acyl group with thionyl chloride, new optically active sulfonamides were obtained in yields of 38–98%. Data from X-ray diffraction analysis of fluorine-containing sulfonamide with bornane structure are presented. It was shown that the resulting compounds exhibit weak antimicrobial activity.

Keywords: (–)-β-pinene, fluorine-containing monoterpenoid, amines, sulfonamide, streptocide, antimicrobial activity