

*На правах рукописи*



**ПЕТУХОВ ДМИТРИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ**

**СИНТЕЗ НОВЫХ КИСЛОРОД-, АЗОТ- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ  
СОЕДИНЕНИЙ ДЕГИДРОАБИЕТАНОВОГО РЯДА**

1.4.3. Органическая химия

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Киров – 2022

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» (г. Киров) и Институте химии – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральном исследовательском центре «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» (г. Сыктывкар).

**НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:** **Изместьев Евгений Сергеевич**  
кандидат химических наук, доцент кафедры фундаментальной химии и методики обучения химии Института химии и экологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН

**ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:** **Ишмуратов Гумер Юсупович**  
доктор химических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ и РБ, заведующий лабораторией биорегуляторов насекомых ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского ФИЦ РАН»

**Османов Владимир Кимович**  
доктор химических наук, доцент, профессор кафедры производственной безопасности, экологии и химии ФГБОУ ВО «Нижегородский государственный технический университет им. Р.Е. Алексеева»

**ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:** ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «14» декабря 2022 года в 14:00 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.0.041.02 на базе ННГУ им. Н.И. Лобачевского и Института металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, корп. 2.

С диссертацией можно ознакомиться на сайте <http://diss.unn.ru/1305> и в библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского.

Отзывы на автореферат просим направлять в двух экземплярах по адресу: 603022, г. Нижний Новгород, ГСП-20, пр. Гагарина, 23, ННГУ им. Н.И. Лобачевского, ученому секретарю диссертационного совета 99.0.041.02 А.В. Гущину, e-mail: [gushchin4@yandex.ru](mailto:gushchin4@yandex.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года

Ученый секретарь диссертационного совета

д.х.н., профессор

А.В. Гущин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В настоящее время природные соединения растительного происхождения продолжают привлекать внимание исследователей в области органической и медицинской химии. Интерес к их применению в синтезе связан прежде всего с разнообразным строением, позволяющим проводить химическую модификацию молекул с целью создания перспективных структур с новыми свойствами, а также наличием широкого спектра проявляемой ими биологической активности. Из химических соединений, выделяемых из растительного сырья, достойны внимания дитерпеноиды абиетанового типа, на основе которых к настоящему моменту получено большое количество производных. Согласно проводимым исследованиям установлено, что некоторые из них обладают противовоспалительным, противомикробным, анксиолитическим, противовирусным, противоопухолевым и другими видами фармакологического действия. Наличие выявленной активности делает данные соединения перспективными для разработки лекарственных препаратов.

Большой практической значимостью обладают коммерчески доступные абиетиновая и дегидроабиетиновая кислоты. Абиетиновая кислота вследствие низкой устойчивости, склонности к окислению и перегруппировкам реже применяется в химических превращениях, а дегидроабиетиновая кислота, напротив, обладает повышенной стабильностью и более привлекательна для синтеза новых веществ, однако способы ее селективной функционализации на сегодняшний день малоизучены.

В литературе достаточно внимания уделяется разработке путей синтеза и изучению свойств кислород- и азотсодержащих соединений дегидроабиетанового ряда, вместе с тем способы получения серосодержащих веществ практически не исследованы. Введение атома серы в структуру молекул способно не только расширить спектр проявляемой ими биологической активности, но и усилить ее. Одним из способов усиления противомикробной активности химических соединений также является их модификация новыми функциональными группами, обладающими улучшенными механизмами связывания с клеточными мембранами патогенных бактерий и грибов. С этой точки зрения интересно изучение конъюгатов, в которых неполярный дегидроабиетановый фрагмент связан с аминокислотой сульфонамидным линкером. Наличие остатков аминокислот способно привести к появлению активности против грамотрицательных бактерий, в то время как большинство кислород- и азотсодержащих производных абиетанового типа против них неактивно.

Таким образом, отсутствие данных по синтезу серосодержащих дитерпеноидов абиетанового типа, содержащих сульфанильные, сульфонильные сульфохлоридные и сульфонамидные (главным образом, с фрагментами аминокислот и их производных) группы, а также информации о проявляемой ими биологической активности определили актуальность настоящего исследования.

**Цель работы.** Разработка методов синтеза новых кислород-, азот- и серосодержащих соединений дегидроабиетанового ряда, в том числе содержащих фрагменты L-аминокислот,  $\beta$ -аминоспиртов и их производных.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- 1) введение сульфанильной группы в бензильное положение дегидроабиетанового скелета и изучение стереохимии образования серосодержащих продуктов;
- 2) синтез сульфонамидных производных дегидроабиетанового ряда, содержащих фрагменты L-аминокислот, их гидразидов и амидов;
- 3) получение сульфонамидов дегидроабиетанового ряда с фрагментами  $\beta$ -аминоспиртов и N-сульфонилазиридинов на их основе;
- 4) синтез производных 2-оксазолина на основе хлорангидрида дегидроабиетиновой кислоты и  $\beta$ -аминоспиртов;
- 5) изучение процессов окисления серосодержащих фрагментов аминокислот в сульфонидах дегидроабиетанового типа диоксидом хлора для получения сульфохлоридов.

**Научная новизна.** Впервые осуществлено введение серосодержащих функциональных групп в положение C<sup>7</sup> дегидроабиетановой структуры путем прямого замещения гидроксильной группы спиртов, катализируемого ZnCl<sub>2</sub>. Синтезированы соответствующие тиоацетаты, тиолы и дисульфиды, изучена стереоселективность их образования.

Предложен эффективный метод получения сульфонамидных производных дегидроабиетанового ряда, содержащих фрагменты L-аминокислот, их гидразидов и амидов. По реакции этилового эфира 12-хлоросульфидегидроабиетиновой кислоты с  $\beta$ -аминоспиртами осуществлен синтез N-сульфонилазиридинов.

Впервые разработан одностадийный метод синтеза дисульфидов дегидроабиетанового ряда из тозилатов по реакции с тиоацетатом калия в присутствии каталитических количеств пиридина, предложен механизм данного превращения.

Обнаружена возможность образования тиокеталей при кипячении этилового эфира 12-хлоросульфидегидроабиетиновой кислоты с диметилцистинатом в среде, содержащей ацетон; проведено окисление цистиновых бис-сульфонамида и тиокетала диоксидом хлора до сульфохлорида. Впервые диоксид хлора использован для окисления тиоацетатов дегидроабиетанового ряда, предложен механизм образования сульфохлоридов.

Изучен способ получения 2-оксазолиновых производных дегидроабиетанового ряда по реакции амидов, содержащих фрагменты  $\beta$ -аминоспиртов, с тозилхлоридом в пиридине.

**Теоретическая и практическая значимость.** Разработаны эффективные методы получения новых кислород-, азот- и серосодержащих производных дегидроабиетанового ряда. Изучены новые направления использования аминокислот в синтезе сульфонамидных производных. Обнаружена высокая активность некоторых соединений против *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Синтезировано около 100 новых соединений дегидроабиетанового ряда, которые могут быть рекомендованы для получения новых биологически активных соединений, лигандов и катализаторов.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнена с применением современных методов анализа и установления структур химических соединений: ИК-, ЯМР-спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии, элементного анализа, поляриметрии. Основные результаты получены с использованием оборудования

Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

**Положения, выносимые на защиту.**

- 1) метод введения серосодержащих функциональных групп в бензильное положение дегидроабиетановой структуры;
- 2) синтез сульфонамидных производных дегидроабиетанового ряда с фрагментами L-аминокислот, их гидразидов, амидов;
- 3) синтез сульфонамидов с фрагментами амбидентных L-аминокислот (лизина, цистина);
- 4) получение сульфонамидов дегидроабиетанового ряда с остатками  $\beta$ -аминоспиртов и использование их в синтезе N-сульфонилазиридинов, тиацетатов и дисульфидов;
- 5) новый одностадийный метод получения дисульфидов из тозилатов по их реакции с AcSK в присутствии пиридина;
- 6) окислительная трансформация тиацетатов и дисульфидов под действием диоксида хлора;
- 7) взаимодействие амидов, содержащих фрагменты  $\beta$ -аминоспиртов, с тозилхлоридом в пиридине для получения 2-оксазолиновых производных.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах научно-исследовательского процесса, включая постановку целей и задач, планировании и выполнении экспериментов. Автором синтезированы многочисленные кислород-, серо- и азотсодержащие производные дегидроабиетанового ряда, проведена обработка, обобщение всех полученных результатов и формулирование основных выводов по работе. ЯМР-спектры записаны Зайнуллиной Е.Н., Кузнецовым С.П.; ИК-спектры зарегистрированы Ипатовой Е.У. Элементный анализ осуществлен к.х.н. Кузивановым И.М., масс-спектры получены к.х.н. Патовым С.А.

**Апробация работы.** Результаты работы были представлены в виде докладов на следующих конференциях: XXII Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2021), V Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности» (Донецк, 2021), VI Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия: достижения и перспективы» (Ростов-на-Дону, 2021), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Вершины науки – покорять молодым!» (Уфа, 2021), VII Международной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2021), 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022), XXIII Международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2022).

**Публикации.** По основным результатам исследовательской работы опубликовано 3 статьи в рецензируемых научных журналах, 2 из которых индексируются в базах наукометрических данных Scopus и Web of Science, и 7 тезисов докладов на российских и международных конференциях.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из введения, 3-х глав, выводов и списка литературы (239 наименований). Объем работы 194 страницы машинописного текста, включая список литературы, 77 схем, 8 рисунков.

**Исследование выполнено** при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-316-90019.

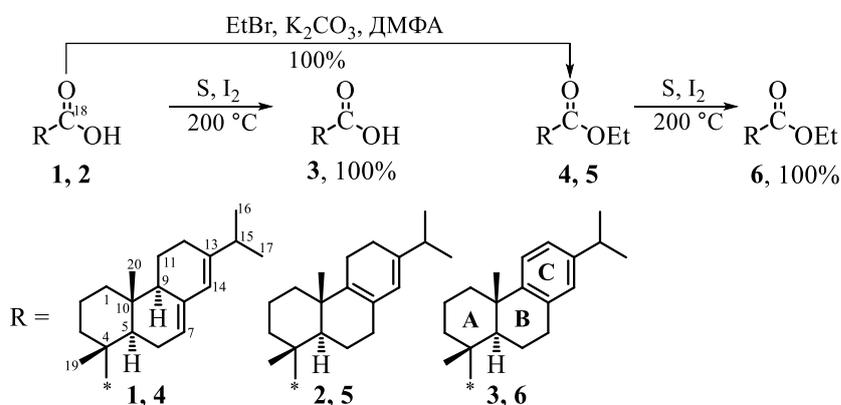
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснованы актуальность темы, выбор объектов исследования, сформулированы цели и задачи работы. В главе 1 (литературный обзор) собраны основные сведения о химических возможностях абиетиновой (АК) и дегидроабиетиновой кислот (ДАК) и получении биологически активных веществ на их основе. Глава 2 содержит описание и обсуждение полученных результатов. В главе 3 представлены основные методы исследования, методики синтеза новых соединений и данные их физико-химического анализа. Краткое содержание работы представлено ниже.

### 1. Синтез исходных субстратов

В работе использована живичная канифоль, содержащая АК **1** (~80%), ДАК **3** (15%) и палюстровую **2** (3%) кислоты (смоляные кислоты). АК **1** с чистотой 96% выделена кристаллизацией из канифоли в виде малорастворимой в этаноле кислой соли состава  $3C_{19}H_{29}COONa \cdot C_{19}H_{29}COOH$ . Для синтеза ДАК предложен метод дегидрирования смоляных кислот **1**, **2** серой в присутствии иода при 200 °С. Данный процесс также использован для получения этилдегидроабиетата **6** из смеси эфиров смоляных кислот **4**, **5**. В обоих случаях выход продукта количественный (схема 1).

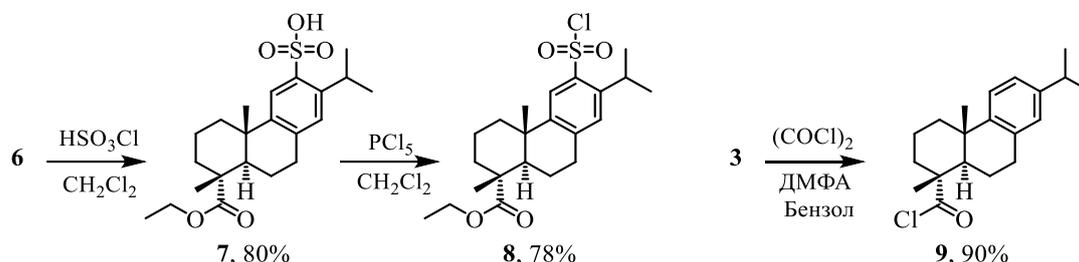
Схема 1



АК обладает низкой термодинамической устойчивостью и в химических реакциях стремится приобрести более выгодную дегидроабиетановую структуру. Лабильность системы двойных связей АК, особенно в кислых средах и в присутствии окислителей, делает ее малоприменимой для получения сероорганических соединений, тогда как более стабильная ДАК может быть использована для селективной функционализации ароматического фрагмента серосодержащими реагентами.

Впервые для введения сульфогруппы в положение  $C^{12}$  фрагмента дегидроабьетана применена хлорсульфоновая кислота  $\text{HSO}_3\text{Cl}$ . Добавление 1.5 эквивалентов  $\text{HSO}_3\text{Cl}$  к раствору эфира **6** в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  привело к селективному образованию сульфокислоты **7** с выходом 80%. Дальнейшее взаимодействие сульфокислоты **7** с  $\text{PCl}_5$  привело к образованию сульфохлорида **8** (78%). ДАК **3**, полученная дегирированием канифоли, использована для синтеза хлорангирида **9** (схема 2).

Схема 2



Сохранение этильной группы в субстратах **7**, **8** важно для возможности хроматографического разделения продуктов, полученных на их основе, так как кислота плохо подвергается разделению, особенно при наличии других полярных заместителей.

## 2. Стереоселективное гидрокселирование производных абьетана

Склонность производных АК **1** к окислению системой  $t\text{BuOOH}/\text{SeO}_2$ , сопровождающемуся ароматизацией, была использована для введения гидроксильной группы в положение  $C^7$  эфира **4** для получения спирта **10** (65%).

Предложен механизм окисления абьетановых производных системой  $\text{SeO}_2/t\text{BuOOH}$  (схема 3). На первом этапе реагенты, взаимодействуя друг с другом, образуют пероксидное производное селенистой кислоты, которое, в зависимости от задействованной двойной связи субстрата, приводит к продукту гидрокселирования, спирту **10**, (путь 1) или к продукту ароматизации – эфиру **5** (путь 2). Мы предполагаем, что координация атома селена осуществляется преимущественно по атому  $C^{14}$  с той же стороны плоскости молекулы, где расположена сложноэфирная группа и протон  $C^9\text{H}$  (**I**), так как именно эта сторона имеет большую полость между  $t\text{Pr}$  и  $\text{COOEt}$  группами, способную вместить объемную молекулу образующегося пероксида. Напротив, уменьшенный размер полости между  $t\text{Pr}$ ,  $C^{20}\text{H}_3$  и сонаправленной с ней  $C^{11}\text{H}_2$  группами препятствует образованию интермедиата с противоположной конфигурацией  $C^{14}$ .

Введение гидроксильной группы происходит с той же стороны плоскости, с которой располагается селенсодержащий фрагмент, через стадию 2,3-сигматропной перегруппировки, сопровождающейся отщеплением молекулы  $t\text{BuOH}$ . При этом из двух возможных для перегруппировки связей предпочтение отдается пространственно более доступной  $C^7=C^8$ , так как  $t\text{Pr}$  группа вызывает стерические затруднения для перегруппировки с участием связи  $C^{12}=C^{13}$ . Образующийся спирт **III** далее окисляется аналогичным образом, при этом новая гидроксильная группа вводится в положение  $C^9$ . Третичный спирт **VII** легко

теряет молекулу воды и переходит в более устойчивый ароматический спирт **10** (путь 1).

Присоединение пероксоселенистой кислоты с противоположной стороны плоскости структуры **4** приводит к появлению кресловидной конформации кольца **C** в переходном состоянии, что энергетически более выгодно, чем образование конформации «ванна» (рисунок 1).

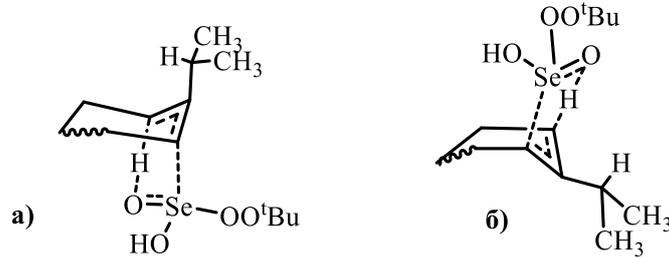
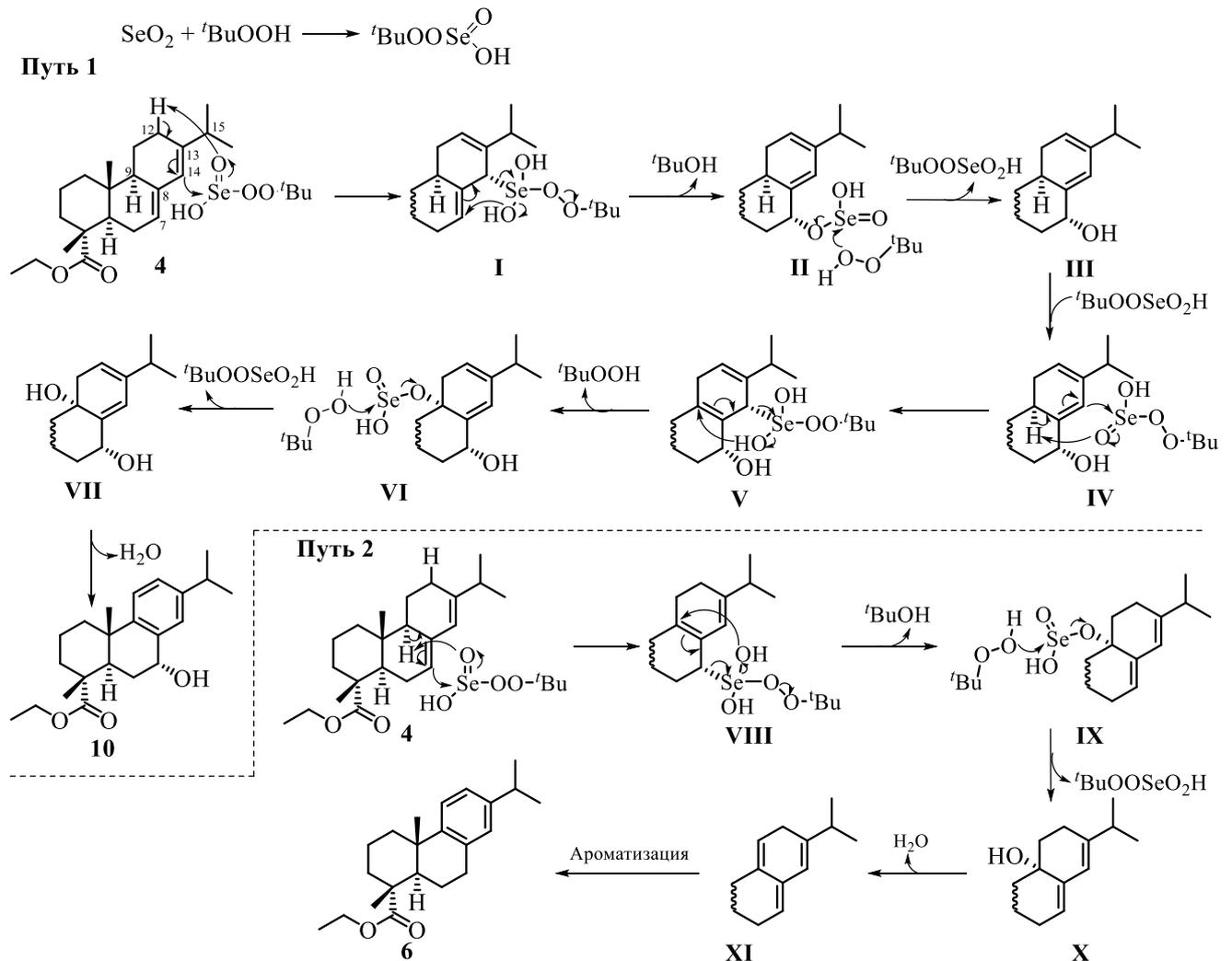


Рисунок 1. Структура переходного состояния в конформации а) «кресло»; б) «ванна»

Координация пероксоэфира по связи  $C^7=C^8$  происходит аналогичным образом с образованием третичного спирта **X**, дегидратация которого приводит к эфиру **5** (схема 3, путь 2).

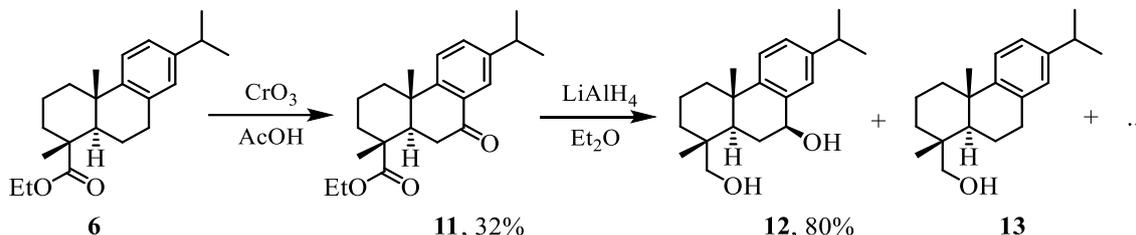
### Схема 3



Этилдегидроабиеат **6** окислен до соответствующего кетона **11** (32%)  $CrO_3$  в  $AcOH$ , который затем восстановлен  $LiAlH_4$  до диола **12**. Восстановление

кетогруппы протекало стереоселективно с образованием единственного спирта с (*S*)-конфигурацией хирального центра  $C^7$ . Повышенная склонность группы OH при  $C^7$  диола **12** к замещению в восстановительной среде помимо основного продукта привела к образованию дегидроабитанола **13** и ряда непредельных соединений неустановленной структуры с общим выходом 20% (схема 4).

Схема 4



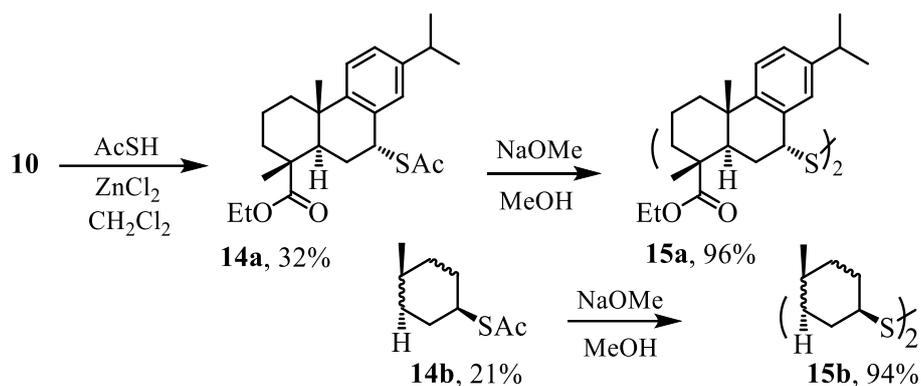
Таким образом, проведено гидроксирование этилабиетата системой  $t\text{BuOOH}/\text{SeO}_2$ , предложен механизм стереоселективного введения гидроксильной группы, сопровождающегося ароматизацией кольца С.

### 3. Нуклеофильное замещение гидроксильных групп в бензильном положении тиоуксусной кислотой

Гидроксильная группа спирта **10** находится в бензильном положении, и ее замещение нуклеофилами должно быть облегчено, особенно в кислых средах. Подобный тип реакций для спиртов дегидроабитанового ряда ранее изучен не был, поэтому представляет практический интерес для получения широкого ряда производных.

Изучен процесс нуклеофильного замещения OH-группы при  $C^7$  спирта **10** на тиоацетатную тиоуксусной кислотой в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии  $\text{ZnCl}_2$ . Вероятно, что замещение протекает преимущественно по механизму  $S_N1$ , так как преобладающий продукт, тиоацетат **14a**, имеет ту же конфигурацию хирального центра  $C^7$ , что и исходный спирт. После разделения диастереомеров тиоацетаты **14a** и **14b** подвергнуты действию  $\text{MeONa}$  и переведены в соответствующие дисульфиды **15a** и **15b**. Данная реакция протекает через промежуточное образование тиолов, которые в щелочной среде полностью димеризуются (схема 5).

Схема 5



При анализе структур спирта **10**, тиоацетата **14a** и дисульфида **15a** было обнаружено значительное сужение сигнала протона  $C^7\text{H}$  в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  вследствие уменьшения константы  $^3J$ , возникающего при отсутствии больших

торсионных углов, образованных в классическом понимании парой соседних «аксиальных» протонов. В структурах **14b** и **15b** наличие подобных углов между протонами C<sup>7</sup>H и C<sup>6</sup>H показывает величину константы  $^3J_{H^7-H^6}$  9.2 и 8.6 Гц соответственно, тогда как для соединений **10**, **14a** и **15a** аналогичная величина  $^3J$  находится в диапазоне 0–4 Гц (рисунок 2).

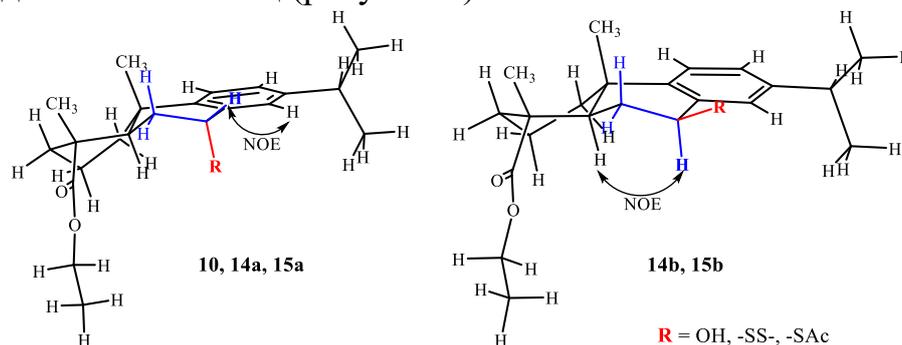
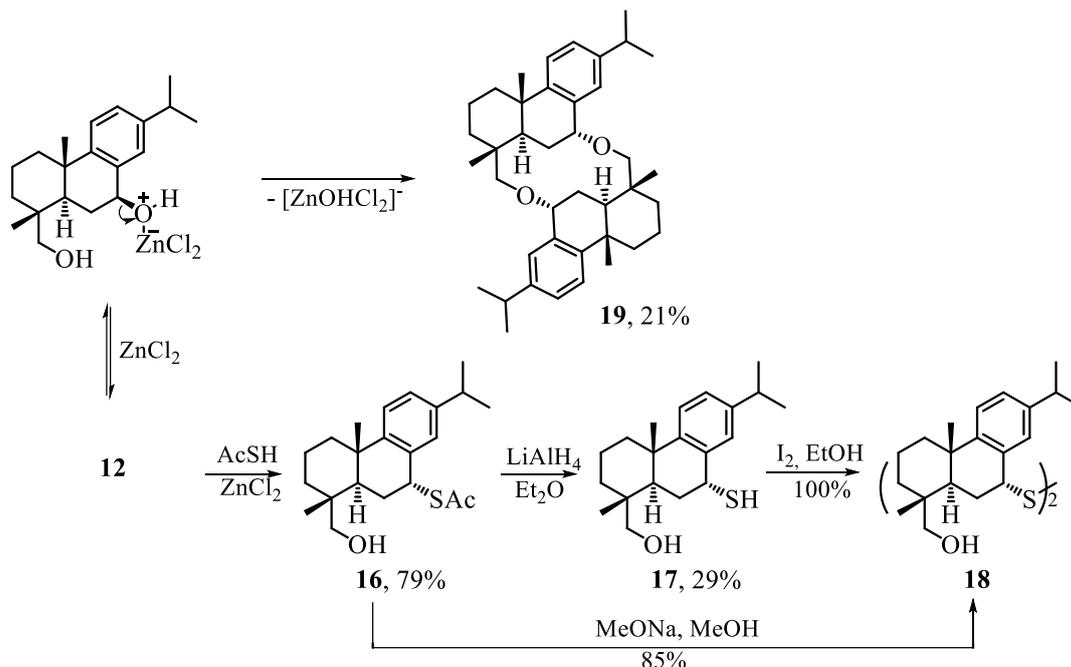


Рисунок 2. Пространственная структура дегидроабитанового скелета, содержащего заместителя при атоме C<sup>7</sup>

Взаимодействие диола **12** с AcSH в присутствии ZnCl<sub>2</sub> протекает с обращением конфигурации центра C<sup>7</sup> образуя единственный тиацетат **16** и циклический димер **19**. Проведено восстановление тиацетата **16** LiAlH<sub>4</sub> до соответствующего тиола **17**. Восстановительная среда не позволила тиолу димеризоваться до дисульфида, однако выход тиола оказался незначительный (29%). При обработке тиацетата **16** метилатом натрия или тиола **17** иодом синтезирован дисульфид **18** с выходом 85 и 100% соответственно (схема 6).

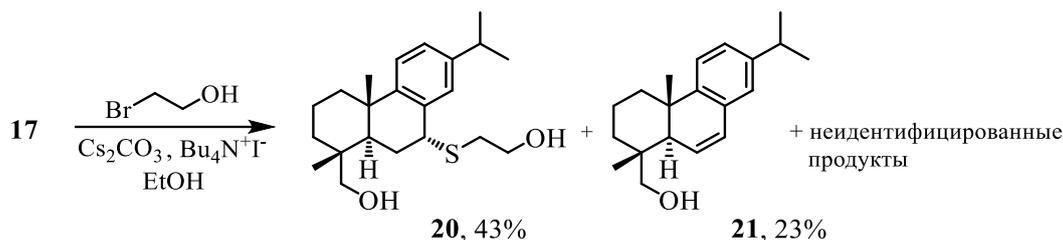
Схема 6



На основе тиола **17** проведен синтез сульфида **20**. Реакцию проводили путем кипячения реагентов в EtOH в присутствии Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>I<sup>-</sup>. Установлено, что группа SH, находящаяся в бензильном положении, также имеет тенденцию к отщеплению, поэтому выход соответствующего сульфида **20** не превышал 43%. Среди прочих продуктов идентифицирован непредельный спирт **21**, продукт десульфуризации, на долю которого приходилось 23% (схема 7).

Несмотря на то, что спирт **21** не был выделен в индивидуальном виде, его образование доказано методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  по наличию характерных для протонов при двойной связи сигналов в слабом поле при 5.99 м.д. (д,  $J$  9.4 Гц) и 6.56 м.д. (дд,  $J$  9.6, 2.5 Гц).

Схема 7



Таким образом, в зависимости от пространственного расположения гидроксильной группы в бензильном положении дегидроабиетановой структуры, ее замещение тиоуксусной кислотой может проходить как по механизму  $S_N1$ , так и  $S_N2$ .

#### 4. Синтез сульфонамидов дегидроабиетанового ряда с фрагментами L-аминокислот

В качестве субстрата для получения сульфонамидных производных использован сульфохлорид **8**. В качестве аминных компонент в реакцию с сульфохлоридом введены гидрохлориды метиловых эфиров глицина **22**, метионина **23**, лейцина **24**, глутаминовой кислоты **25**, тирозина **26**, серина **27**, аспарагиновой кислоты **28**, триптофана **29**, гистидина **30** и пролина **31**, которые предварительно синтезированы из соответствующих L-аминокислот по их реакции с MeOH в присутствии  $\text{SOCl}_2$ .

Оптимальным растворителем для синтеза сульфонамидов **32–35**, **37–39** является смесь  $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$  (20 : 10 : 1), позволяющая проводить реакцию в гомогенной среде. Реакционные смеси кипятили в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  в течение 4–12 ч. Сульфонамиды **32–35**, **37–39** при этом были выделены с выходами 64–98%. Сульфонамиды с фрагментами эфиров тирозина **36** и пролина **40** образуются с количественными выходами при использовании одного  $\text{Me}_2\text{CO}$  в качестве растворителя (схема 8).

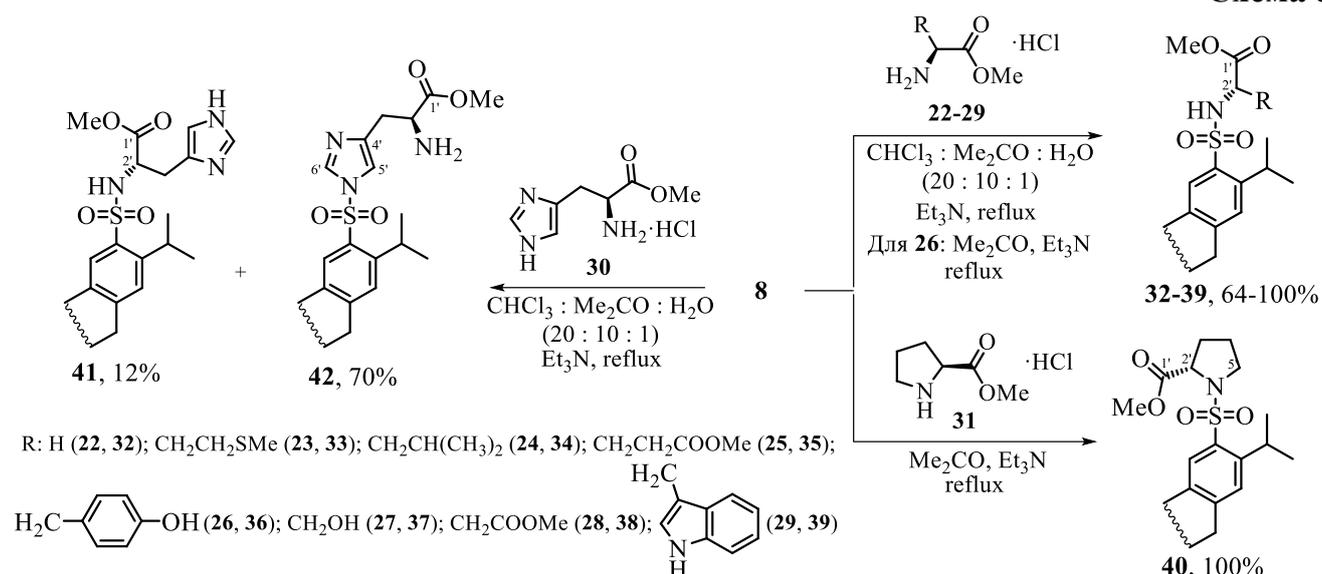
Реакцию сульфохлорида **8** с метиловым эфиром гистидина **30** также проводили в смеси растворителей  $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$  (20 : 10 : 1), однако в данных условиях сульфонамид **41** образовывался с низким выходом (12%). Реакция протекала преимущественно по NH-группе имидазольного фрагмента с образованием сульфонамида **42** (70%).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  структур **33–39** и **41** присутствует характерный дублет протона NH-группы в области 4.98–5.80 м.д. У сульфонамида **32**, где группа NH находится по соседству с протонами группы  $\text{CH}_2$ , сигнал NH-протона наблюдается в виде триплета (5.03 м.д.,  $J$  4.8 Гц). В спектрах сульфонамидов **40** и **42** сигналы протонов аминогрупп в обозначенных выше областях отсутствуют.

Образование сульфонамида **37** происходит селективно, несмотря на присутствие свободной гидроксильной группы в метиловом эфире серина, что

связано с ее низкой нуклеофильностью по сравнению с группой  $\text{NH}_2$ .

Схема 8



Таким образом, показано, что реакция дегидрабиетанового сульфохлорида с метиловыми эфирами аминокислот протекает селективно по  $\alpha$ -аминогруппе, за исключением метилгистидината, который преимущественно образует сульфонамид по атому азота имидазольного фрагмента.

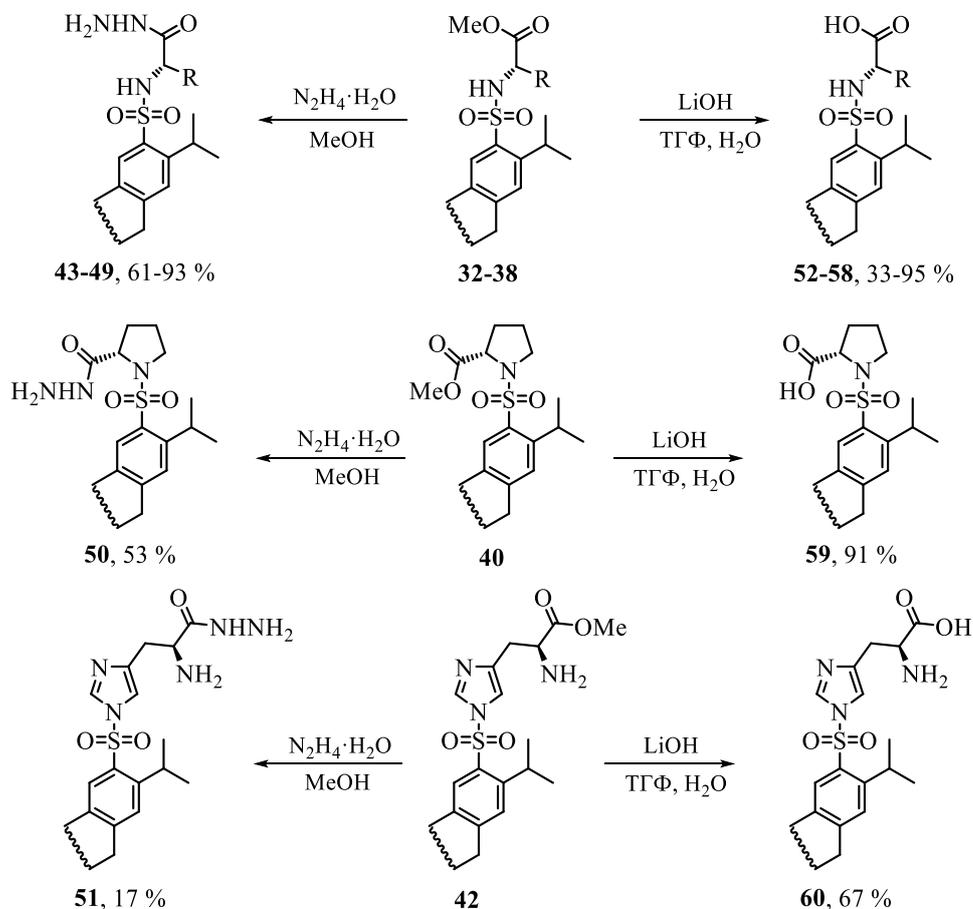
### 5. Сульфонамиды с фрагментами L-аминокислот, их гидразидов и $\beta$ -гидроксиэтиламидов

Используя сульфонамиды с фрагментами эфиров аминокислот **32–38**, **40**, **42** по их реакции с  $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , осуществлен синтез гидразидов **43–51** с выходами 17–93%. В случае сульфонамидов **35** и **38**, содержащих фрагменты глутаминовой и аспарагиновой кислот, получены дигидразиды **46** и **49**. Минимальный выход гидразида **51** (17%) с фрагментом гистидина при полной конверсии исходного эфира **42** связан с его низкой устойчивостью и разрушением при хроматографировании на  $\text{SiO}_2$ . Гидразиды **43**, **48**, **50** также частично разлагаются на  $\text{SiO}_2$ , их препаративные выходы составили 68, 61 и 53% соответственно. Более устойчивыми оказались гидразиды **44** и **45**, содержащие фрагменты неполярных аминокислот, – их выход с учетом частичного разложения 89 и 93% (схема 9).

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  гидразидов **43–49**, полученных в  $\text{CDCl}_3$ , отсутствуют сигналы протонов групп  $\text{SO}_2\text{NH}$  и  $\text{NHNH}_2$ . Подобное явление можно объяснить с точки зрения образования устойчивой шестичленной структуры **I** (схема 10), в которой более подвижный, кислотный, протон сульфонамидной группы образует водородную связь с атомом азота  $\text{NH}_2$ -группы фрагмента гидразида. Атом азота сульфонамидной группы, предоставляя свой протон для реализации водородной связи, приобретает частичный отрицательный заряд, который компенсируется вторым протоном группы  $\text{NH}_2$ . В результате такого взаимодействия два атома азота постоянно обмениваются протонами друг с другом. Данный процесс можно условно представить в виде структур **II** и **III**. Амидный атом азота гидразидной группы, вероятно, не принимает участие в описанном обмене протонами, так как образование пятичленных циклов энергетически менее выгодно, однако, имея

неподеленную пару электронов (+M), данный атом способен вступать в сопряжение с C=O-группой (-M) и тем самым отдавать протон на атом кислорода (структура IV). Следствием всего этого является феномен того, что NH-протоны принадлежат одновременно всей молекуле, а не конкретным атомам (структура V), поэтому их сигналы в ЯМР  $^1\text{H}$  спектрах не проявляются.

Схема 9

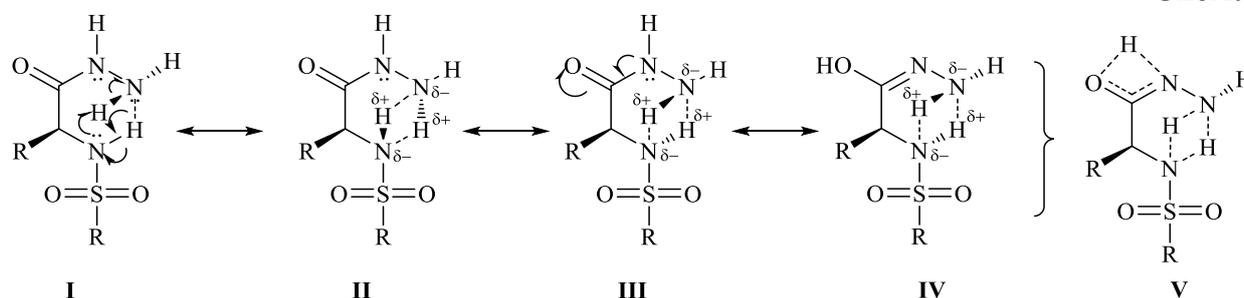


R = H (32, 43, 52);  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$  (33, 44, 53);  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  (34, 45, 54);  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOMe}$  (35, 55);  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$  (46);

$\text{H}_2\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH}$  (36, 47, 56);  $\text{CH}_2\text{OH}$  (37, 48, 57);  $\text{CH}_2\text{COOMe}$  (38);  $\text{CH}_2\text{CONHNH}_2$  (49);  $\text{CH}_2\text{COOH}$  (58)

Регистрация спектров ЯМР  $^1\text{H}$  в  $\text{DMCO}-d_6$ , который является хорошим акцептором протонов и способен прочно зафиксировать образующиеся водородные связи на атоме кислорода сульфоксидной группы, позволяет обнаруживать исчезающие в  $\text{CDCl}_3$  сигналы NH-протонов. Молекулы  $\text{DMCO}-d_6$  пространственно разделяют группы  $\text{NH}_2$  и  $\text{SO}_2\text{NH}$ , и преимущественным типом водородных связей становятся связи типа  $-\text{NH}\cdots\text{O}=\text{S}(\text{CD}_3)_2$ .

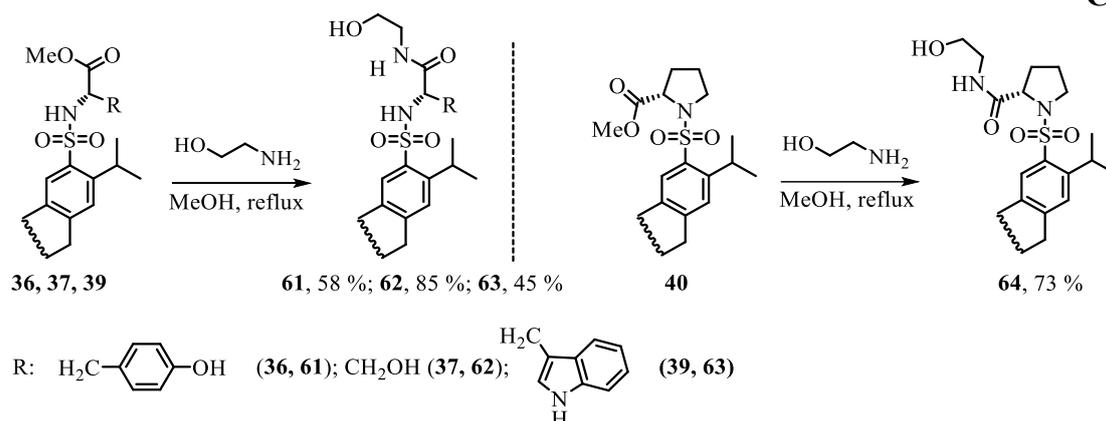
Схема 10



Попытки прямого синтеза сульфонамидов по реакции сульфохлорида **8** с L-аминокислотами оказались безуспешными ввиду чрезвычайно низкой растворимости последних в органических растворителях. Данные сульфонамиды, содержащие фрагменты незамещенных по карбоксильной группе аминокислот, удалось получить путем гидролиза их эфирных производных **32–38**, **40**, **42**, применяя LiOH в водном ТГФ. Выходы соответствующих кислот **52–60** составили от 33 до 95%. При гидролизе сульфонида **35**, содержащего фрагмент диметилглутамата, удалось провести удаление только одной  $\text{CH}_3$ -группы, в результате чего получен моноэфир **55** (62%) (схема 9).

Осуществлено получение амидных производных **61–64** на основе эфиров **36**, **37**, **39**, **40** по их реакции с избытком этаноламина, предотвращающим образование продуктов переэтерификации (схема 11). Выходы амидных производных составили 45–73%.

Схема 11

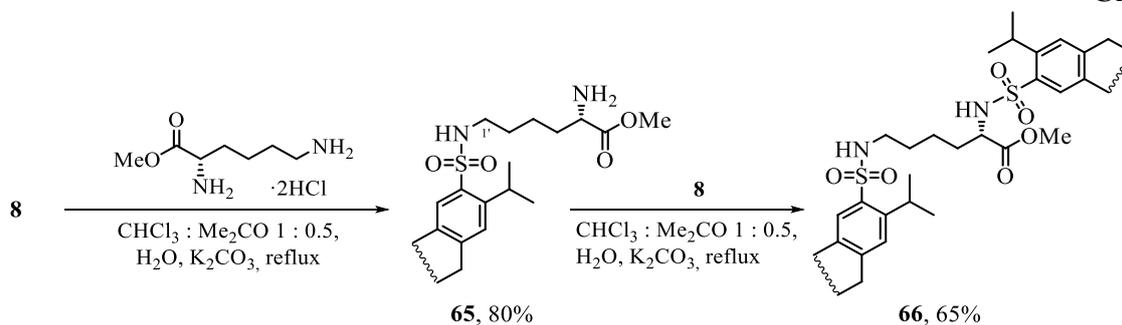


Полученные амиды могут быть использованы в синтезе координационных соединений, так как содержат несколько электронодонорных центров, способных связываться с катионами металлов.

## 6. Синтез сульфонамидов с фрагментами дегидроабиетана и L-лизина

Метилловый эфир лизина содержит две реакционноспособные аминогруппы, однако реакция его с эквимолярным количеством сульфохлорида **8** в  $\text{CHCl}_3$  в присутствии  $\text{K}_2\text{CO}_3$  протекает региоселективно с образованием единственного сульфонида **65** (80%) по концевой аминогруппе с более высокой нуклеофильностью, чем у  $\alpha$ -аминогруппы, у которой снижение нуклеофильности вызвано наличием электроноакцепторной сложноэфирной группы в соседнем положении (схема 12).

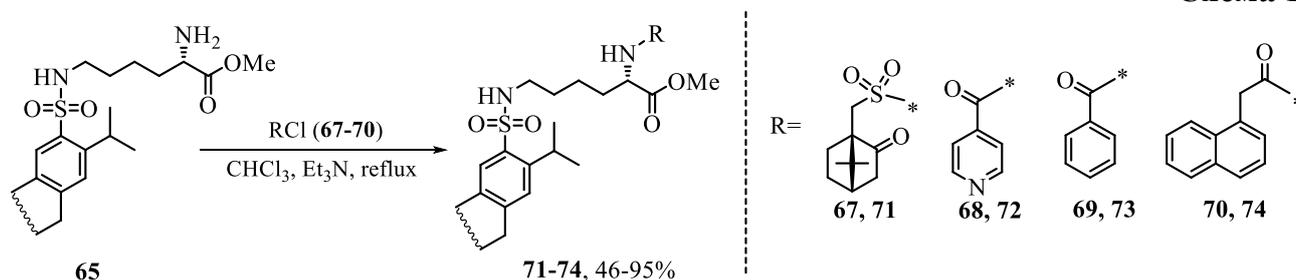
Схема 12



В пользу образования сульфонида **65** говорят данные спектроскопии ЯМР. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  присутствует триплет при 4.64 м.д., принадлежащий протону NH, связанному с группой  $\text{C}'\text{H}_2$ . В случае образования сульфонида группы с  $\alpha$ -аминогруппой метиллизината, граничащей с метиновым протоном, данный сигнал приобрел бы форму дублета. Действительно, при добавлении избытка сульфохлорида **8** к метиллизинату образуется бис-сульфонида **66** (65%), в ЯМР  $^1\text{H}$  спектре которого присутствуют два сигнала протонов NH: триплет при 4.40 м.д. ( $J$  5.9 Гц) и дублет при 5.16 м.д. ( $J$  8.1 Гц).

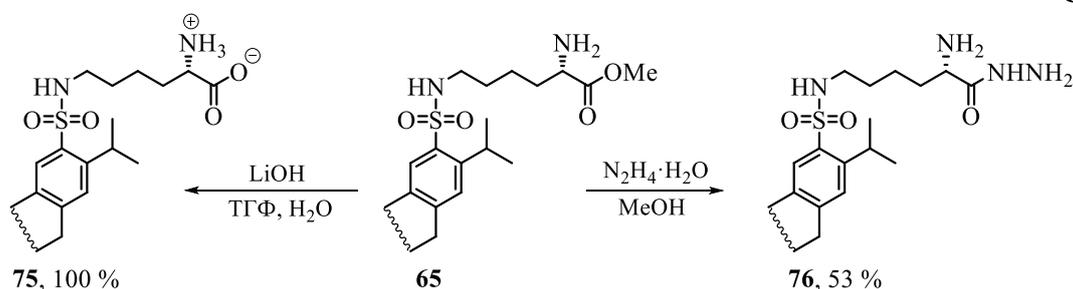
На основе соединения **65** по его реакции с (1*R*)-(-)-камфора-10-сульфохлоридом **67** осуществлен синтез дисульфонида **71** (46%). Также соединение **65** было использовано для синтеза *N*-ацильных производных изоникотиновой **72**, бензойной **73** и  $\alpha$ -нафтилуксусной **74** кислот с выходами 95, 80 и 55% соответственно. Используемые в реакции ацилхлориды **68** и **69** оказались более активны в отличие от ацилхлорида **70**, где группа  $-\text{COCl}$  отделена от ароматического кольца метиленовым фрагментом (схема 13).

Схема 13



Для соединения **65** проведено удаление  $\text{CH}_3$ -группы сложноэфирного фрагмента, используя  $\text{LiOH}$ , а также осуществлено ее замещение гидразин-гидратом, в результате синтезированы кислота **75** (100%) и гидразид **76** (53%) (схема 14).

Схема 14



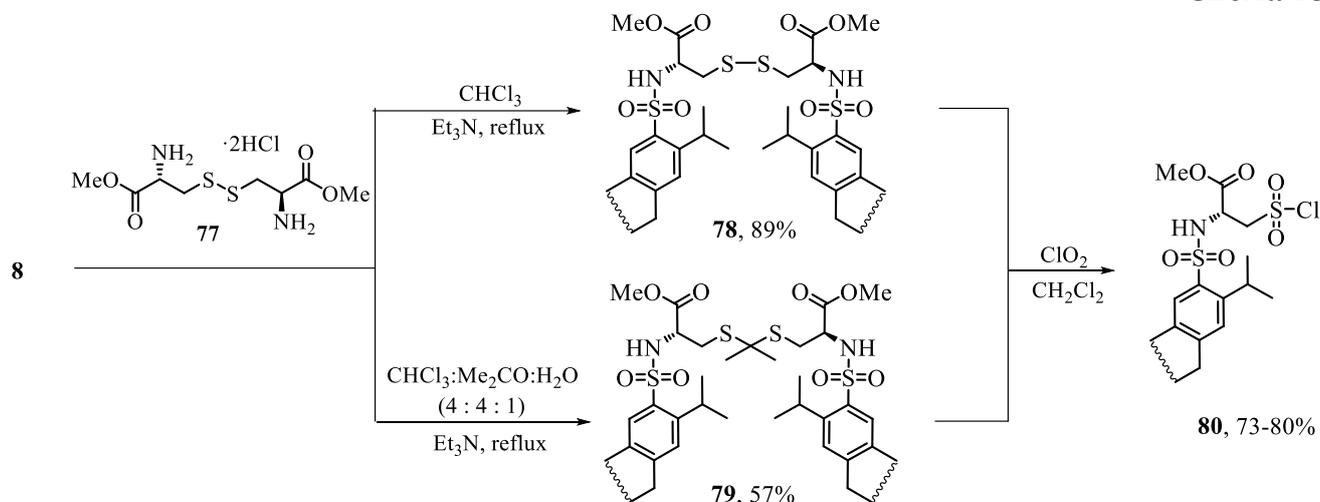
В ИК-спектре соединения **75** появляется полоса поглощения группы OH при  $3113\text{ см}^{-1}$  и наблюдается сильно выраженная полоса поглощения при  $1632\text{ см}^{-1}$ , характерная для аммонийной группы, что указывает на существование соединения **75** в виде цвиттер-иона.

Таким образом, реакция дегидроабиеганового сульфохлорида с метиллизинатом, взятых в соотношении 1:1, протекает по концевой более нуклеофильной группе  $\text{NH}_2$ . Добавление второго эквивалента сульфохлорида или ациламида позволило ввести дополнительные фрагменты и по  $\alpha$ -аминогруппе.

## 7. Синтез и окисление сульфонамидов с фрагментами дегидроабиетана и L-цистина

Осуществлен синтез сульфонамидов на основе диметилового эфира цистина **77**, нерастворимого в органических растворителях и воде. Кипячение эквимольных количеств эфира **77** с сульфохлоридом **8** в  $\text{CHCl}_3$  (гетерогенная смесь) в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  привело к образованию симметричного бис-сульфонамида **78**, при этом продукт монозамещения обнаружен не был. Это можно объяснить тем, что взаимодействие неполярного сульфохлорида с одной аминогруппой приводит к существенному увеличению растворимости образующегося сульфонамида, который становится более доступным в растворе для дальнейшего взаимодействия со второй молекулой сульфохлорида, чем эфир **77**. При замене растворителя на  $\text{CHCl}_3 : \text{Me}_2\text{CO} : \text{H}_2\text{O}$  (4 : 4 : 1) в присутствии  $\text{Et}_3\text{N}$  происходил разрыв дисульфидной связи цистинового фрагмента и образовывался тиокеталь **79** (57%). В этих условиях дисульфид **78** обнаружен не был (схема 15).

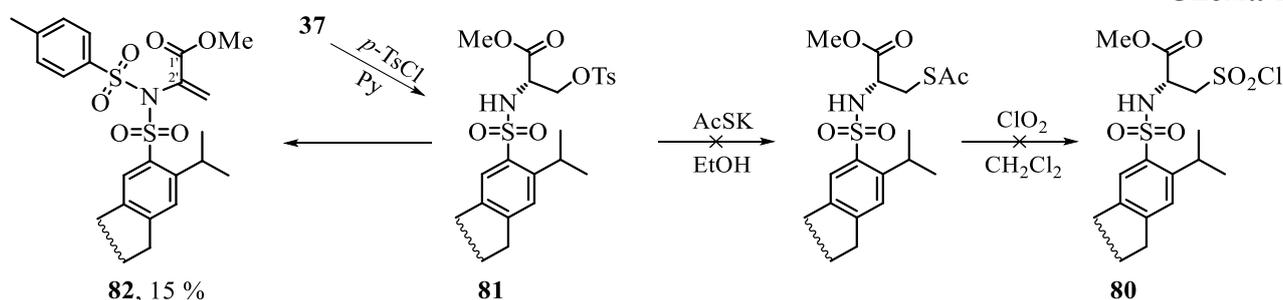
Схема 15



При действии раствором  $\text{ClO}_2$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  на дисульфид **78** или тиокеталь **79** в обоих случаях образовывался сульфохлорид **80** (73–80%).

Предпринята попытка синтеза сульфохлорида **80** на основе сульфонамида **37**, содержащего фрагмент L-серина, по реакции его тозилата **81** с  $\text{AcSK}$  и дальнейшем окислении образующегося тиоацетата  $\text{ClO}_2$  (схема 16). Однако попытки синтеза тозилата **81** привели к образованию неустойчивого бис-сульфонамида **82**, который удалось частично выделить на нейтральном  $\text{Al}_2\text{O}_3$  с выходом 15%.

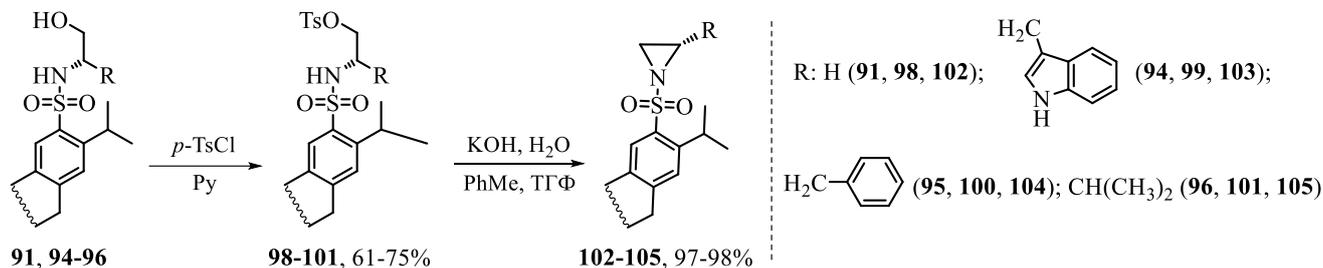
Схема 16





Действительно, при добавлении к раствору тозилатов **98–101** в смеси толуол/ТГФ водного раствора KOH, происходит внутримолекулярная циклизация и образование соответствующих *N*-сульфонилазиридинов **102–105** практически с количественными выходами (97–98%) (схема 18).

Схема 18



Таким образом, на основе сульфонамидов, содержащих фрагменты β-аминоспиртов, через стадию образования соответствующих тозилатов получены *N*-сульфонилазиридины, которые могут найти применение в качестве электрофильных реагентов.

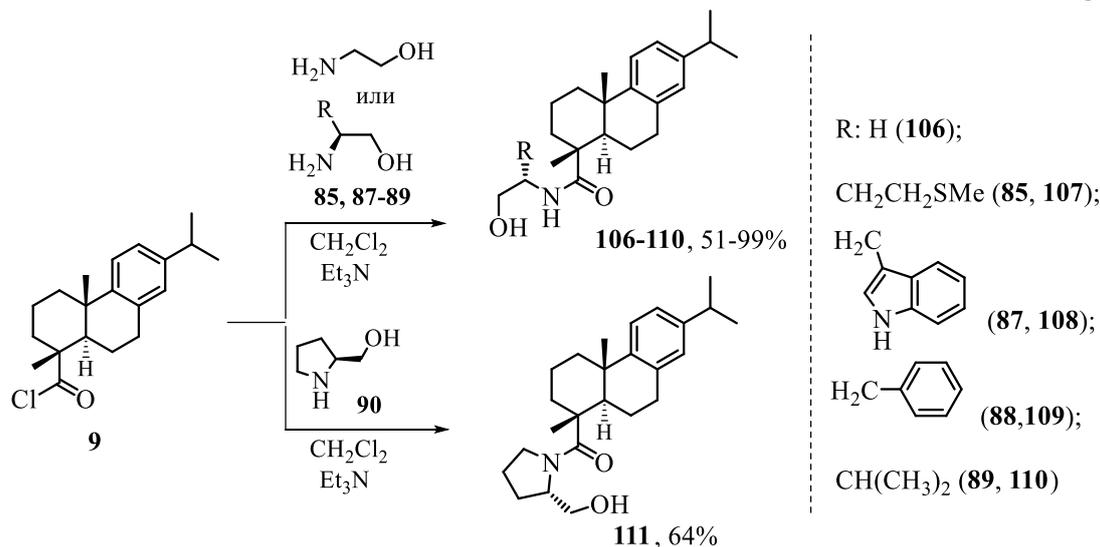
## 9. Получение β-гидроксиэтиламидов и 2-оксазолинов на их основе

Этаноламин и β-аминоспирты **85, 87–89** вовлечены в реакцию с хлорангидридом ДАК, в результате чего получены вторичные амиды **106–110**, содержащие гидроксильную группу, доступную для дальнейших модификаций (схема 19).

Реакция ацилхлорида **9** с β-аминоспиртами протекает селективно по аминогруппе и приводит к соответствующим амидам (51–99%). Максимальный выход наблюдался в реакции ацилхлорида **9** с этаноламином (99%) и валинолом **89** (90%). В остальных случаях выход не превышал 64%.

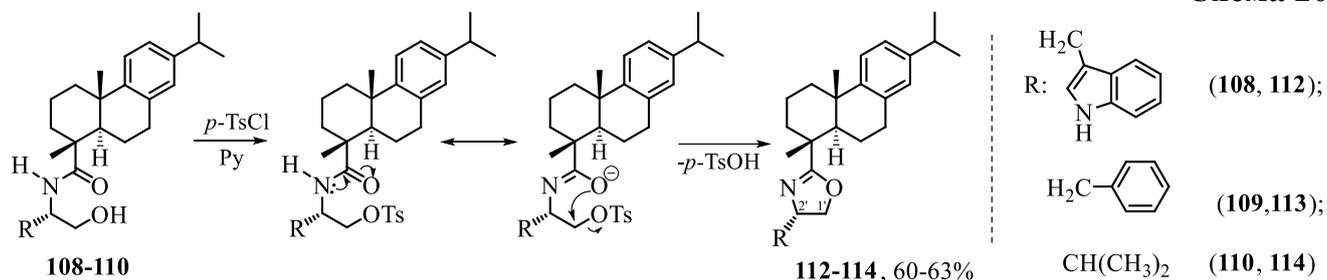
В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H амидов **107–110** наблюдаются сигналы протонов группы NH сульфонамидного фрагмента в виде дублета в слабом поле в интервале химических сдвигов 5.98–6.22 м.д (*J* 6.6–7.9 Гц). В случае амида **106**, содержащего фрагмент этаноламина, аналогичный сигнал протона NH наблюдается в виде триплета при 6.35 м.д (*J* 5.7 Гц).

Схема 19



Добавление *p*-TsCl к соединениям **106–110** в большинстве случаев приводило к производным 2-оксазолина **112–114**. Механизм реакции включает в себя образование тозилатов, которые далее циклизируются с участием карбонильного атома кислорода. Механизм подобного превращения предложен в схеме 20. В случае спирта **107**, содержащего фрагмент метионинола, соответствующий 2-оксазолин в чистом виде данным способом получить не удалось.

Схема 20



В спектрах ЯМР <sup>13</sup>C 2-оксазолиновых производных **112–114** присутствуют два сигнала атомов углерода C<sup>1'</sup> и C<sup>2'</sup> в интервале химических сдвигов 66.09–71.84 м.д. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H отсутствуют сигналы протонов NH. Отсутствие амидных NH-протонов также регистрируется и методом ИК-спектроскопии: во всех 2-оксазолинах, за исключением соединения **112**, отсутствует полоса поглощения NH-группы в области 3200–3500 см<sup>-1</sup>, у оксазолина **112** присутствует узкая полоса поглощения NH-группы индольного фрагмента при 3415 см<sup>-1</sup>. Кроме этого, в ИК-спектрах всех полученных 2-оксазолинов присутствуют полосы поглощения группы C=N при 1641–1651 см<sup>-1</sup>.

## 10. Синтез сульфанильных, дисульфанильных соединений дегидроабиетанового ряда и их применение для получения бис-сульфонов

Синтезированные тозилаты **98** и **100** использованы в качестве модельных соединений для получения дисульфидов, тиолов, тиацетатов, сульфохлоридов и бис-сульфонамидов. Кипячение тозилата **98** или **100** с AcSK в спирте привело к образованию соответствующих тиацетатов **115** и **116**, однако присутствие даже незначительных следов пиридина в реакционной смеси неожиданно способствовало образованию дисульфидов **117** и **118** с близкими выходами (94 и 91%) (схема 21).

Реакция образования дисульфидов из тозилатов с применением AcSK в присутствии пиридина в спирте на сегодняшний день в литературе не описана. Механизм данной реакции, вероятно, включает образование тиацетата **I** (схема 22) и последующее вытеснение фрагмента RS<sup>-</sup> (**II**) в результате нуклеофильной атаки пиридином. Образующийся *N*-ацетилпиридиний взаимодействует с молекулой этилового спирта, генерируя катион пиридиния PyH<sup>+</sup>, который, являясь VH<sup>+</sup> кислотой, отдает протон основанию RS<sup>-</sup> и приводит к тиолу **III**. Последний, в свою очередь, окисляется кислородом воздуха до дисульфида **IV**.



## 11. Биологическая активность

Антимикробную активность соединений **38**, **39**, **43**, **44**, **46**, **47**, **50**, **51**, **56**, **60**, **65**, **66**, **71–76**, **91**, **93** исследовали на штаммах *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 (MSSA), *Staphylococcus aureus* MRSA (клинический изолят), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* 703 (клинический изолят). Бензалкония хлорид использован в качестве препарата сравнения. Минимальная подавляющая концентрация (МПК) в мкг/мл определена резазуриновым тестом. Среди представленных соединений только **56** и **65** показали выраженную способность подавлять рост *S. aureus* и *C. albicans*, **76** показал умеренную активность против всех исследуемых штаммов (таблица).

**Таблица.** Результаты испытания антимикробной активности

Соединение	<i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA) МПК, мкг/мл	<i>S. aureus</i> MRSA (клин. изол.) МПК, мкг/мл	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853 МПК, мкг/мл	<i>C. albicans</i> 703 (клин. изол.) МПК, мкг/мл	IC <sub>50</sub> ЛЭК (мкг/мл)
<b>56</b>	64	256	64	32	131.70
<b>65</b>	32	128	64	64	14.73
<b>76</b>	128	256	128	128	–
Бензалкония хлорид	8	8	8	8	–

Проведена оценка мутагенного действия кислоты **56** и эфира **65** в тесте Эймса на штаммах *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA102 (тест Эймса). В качестве положительного контроля использовали мутагены: 4-нитро-о-фенилендиамин (ТА98), метилметансульфонат (ТА100) и азид натрия (ТА102).

Соединений **56** и **65** не проявляют мутагенных свойств, однако сульфонамид **65** показал довольно высокую цитотоксичность в отношении клеток эпителия легкого эмбриона коровы (ЛЭК).

### Выводы

1. Разработан новый способ синтеза тиоацетатов дегидроабиетанового ряда методом прямого нуклеофильного замещения гидроксильной группы, находящейся в бензильном положении (C<sup>7</sup>), тиоуксусной кислотой при катализе ZnCl<sub>2</sub>. Установлено, что данная реакция, в зависимости от пространственного расположения гидроксильной группы, протекает по механизму S<sub>N</sub>1 (для аксиальной) или S<sub>N</sub>2 (для экваториальной) и приводит или к стереоселективному образованию тиоацетата с обращенной конфигурацией (S<sub>N</sub>2) (выход 79%), или смеси диастереомеров (S<sub>N</sub>1) (выход 53%, *dr* 3:2).

2. Предложена эффективная стратегия синтеза сульфонамидов дегидроабиетанового типа с фрагментами метиловых эфиров аминокислот, выход которых составил 64–100%. Установлено, что взаимодействие этилового эфира 12-хлоросульфодегидроабиетиновой кислоты с метиловым эфиром гистидина в системе растворителей CHCl<sub>3</sub> : Me<sub>2</sub>CO : H<sub>2</sub>O (20 : 10 : 1) протекает преимущественно по атому азота имидазольного фрагмента (выход 70%), с метиловым эфиром лизина

– по концевой аминогруппе (80%), а с диметилцистинатом образуется кеталь (57%).

3. Продемонстрировано использование дегидроабиетановых сульфонамидов с фрагментами метиловых эфиров аминокислот в синтезе гидразидов (17–100%), амидов, содержащих аминоэтанольный фрагмент (45–85%), и карбоновых кислот (33–95%).

4. Впервые синтезированы сульфонамидные производные, содержащие фрагменты  $\beta$ -аминоспиртов. На их основе получены тиацетаты и дисульфиды, окисление которых диоксидом хлора в дихлорметане привело к селективному образованию сульфохлоридов с выходами 90–96%. Сульфохлориды применены для получения бис-сульфонамидов, которые выделены с выходами 28–59%.

5. Разработан одностадийный метод получения дисульфидов дегидроабиетанового типа по реакции тозилатов с AcSK в этаноле в присутствии каталитического количества пиридина. Предложен механизм данного превращения, заключающийся в нуклеофильном вытеснении тиола пиридином и его последующей димеризации в присутствии кислорода воздуха. Выходы дисульфидов, полученных данным способом, составили 91–94%.

6. На основе хлорангирида дегидроабиетиновой кислоты и  $\beta$ -аминоспиртов осуществлен синтез  $\beta$ -гидроксиэтиламидов, которые по реакции с *para*-толуолсульфохлоридом в пиридине обнаружили способность образовывать производные 2-оксазолина (60–63%). Установлено, что сульфонамидные производные с фрагментами  $\beta$ -гидроксиэтиламидов по реакции с *para*-толуолсульфохлоридом в тех же условиях приводят к *N*-сульфонилазиридинам с выходами, близкими к количественным (97–98%).

### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

#### *Статьи в рецензируемых научных изданиях:*

1. Izmet'sev, E.S. Benzylic functionalization of dehydroabietane derivatives as a convenient way to sulfur compounds / E.S. Izmet'sev, S.V. Pestova, D.V. Petukhov, S.A. Rubtsova // Chemical Papers. – 2022. – V. 76. – P. 5033–5042.

2. Петухов, Д.В. Синтез хиральных *N*-сульфонилазиридиновых производных дегидроабиетанового ряда / Д.В. Петухов, С.В. Пестова, Е.С. Изместьев, С.А. Рубцова // Бутлеровские сообщения. – 2022. – Т. 71. – № 7. – С. 69–79.

3. Пестова, С.В. Синтез сульфонамидов дегидроабиетанового типа с фрагментом лизина / С.В. Пестова, Д.В. Петухов, Е.С. Изместьев, С.А. Рубцова // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – № 8. – С. 897–905.

#### *Материалы конференций:*

1. Петухов, Д.В. Синтез сульфонамидов дегидроабиетанового ряда с фрагментами гидразидов  $\alpha$ -аминокислот / Д.В. Петухов // XXII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых «Химия и химическая технология в XXI веке»: материалы конференции, Томск, 2021. – С. 226–227.

2. Петухов, Д.В. Лизин и цистин в синтезе сульфонамидов с дегидроабиетановым фрагментом / Д.В. Петухов, С.В. Пестова, Е.С. Изместьев // V Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Химические проблемы современности»: сборник материалов конференции, Донецк, 2021. – С. 138–140.

3. Петухов, Д.В. Аминокислоты в синтезе сульфонамидов дегидроабиетанового ряда / Д.В. Петухов, С.В. Пестова, Е.С. Изместьев // VI Всероссийская научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия: достижения и перспективы»: сборник научных статей по материалам конференции, Ростов-на-Дону, 2021. – С. 647–649.

4. Пестова, С.В. Дегидроабиетановые сульфонамиды гидразидов природных L-аминокислот / С.В. Пестова, Д.В. Петухов, Е.С. Изместьев // II Всероссийская молодежная научно-практическая конференция «Вершины науки – покорять молодым!»: материалы конференции, Уфа, 2021. – С. 58–59.

5. Izmet's'ev, E.S. Synthesis of dehydroabietane derived sulfonamides as potential antimicrobial agents / E.S. Izmet's'ev, S.V. Pestova, D.V. Petukhov, S.A. Rubtsova // VII International conference on chemistry, structure and function of biomolecules: books of abstracts, Минск, 2021. – С. 90.

6. Petukhov, D.V. Synthesis of sulfonamide dehydroabietane derivatives of amino acids / D.V. Petukhov, S.V. Pestova, E.S. Izmet's'ev // 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021»: материалы конференции, Волгоград, 2022. – С. 452.

7. Петухов, Д.В. Синтез новых серосодержащих производных дегидроабиетанового ряда / Д.В. Петухов, С.В. Пестова // XXIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых учёных «Химия и химическая технология в XXI веке»: материалы конференции, Томск, 2022. – С. 269–270.

*Автор выражает глубокую благодарность своему научному руководителю доценту кафедры фундаментальной химии и методики обучения химии Вятского государственного университета, старшему научному сотруднику лаборатории медицинской химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.х.н. **Евгению Сергеевичу Изместьеву** за постоянную поддержку и неоценимый вклад, внесенный в данную работу, а также научному сотруднику лаборатории медицинской химии Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН к.х.н. **Светлане Валерьевне Пестовой** за всестороннюю помощь и участие в выполнении работы.*

*Особую благодарность и признательность автор выражает директору Института химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, зав. лабораторией медицинской химии д.х.н. **Рубцовой Светлане Альбертовне** и заведующему кафедрой ФХМО Вятского государственного университета к.п.н. **Зайцеву Михаилу Александровичу** за предоставленную возможность получения результатов на базах научных учреждений.*

*Также автор выражает благодарность заведующему кафедрой генетики, руководителю научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная генетика микроорганизмов» Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета д.б.н. **Айрату Рашитовичу Каюмову** за исследование противомикробной активности соединений.*