

УДК 547.425.5

СИНТЕЗ НОВЫХ СУЛЬФОПРОИЗВОДНЫХ РЕАКЦИЕЙ *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-ДИМЕТИЛ-2-ФОРМИЛНОРПИНАН-3-ИЛ)]ТИОАЦЕТАТА С ДИОКСИДОМ ХЛОРА

© 2024 г. С. Н. Субботина^а, О. Н. Гребенкина^а, П. В. Грибков^а, Д. П. Герасимова^б, О. А. Лодочникова^б, И. Р. Гильфанов^с, Л. Е. Никитина^д, О. М. Лезина^{а,*}, С. А. Рубцова^а

^а Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук – обособленное подразделение ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН), Россия, 167000 Сыктывкар, ул. Первомайская, 48

^б Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова, ФИЦ Казанский научный центр РАН, Россия, 420088 Казань, ул. Ак. Арбузова, 8

^с Казанский национальный исследовательский технологический университет, Россия, 420015 Казань, ул. К. Маркса, 68

^д Казанский государственный медицинский университет, Россия, 420012 Казань, ул. Бутлерова, 49

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

Поступила в редакцию 30.05.2023 г.

После доработки 08.06.2023 г.

Принята к публикации 10.06.2023 г.

Впервые реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с диоксидом хлора получены новые полифункциональные производные пинановой структуры: 2-карбокси-3-тиоацетат, 2-карбокси-3-сульфохлорид и 2-карбокси-3-сульфоуксусная кислота – перспективные полупродукты для органического синтеза. В условиях малополярных растворителей в первую очередь реализуется направление реакции с окислением альдегидной группы до карбоксильной, а в случае высокополярных растворителей – окисляется атом серы с последующим деацетилированием. Выявлено влияние катализатора VO(асас)₂ на хемоселективность реакции в условиях малополярного Et₂O.

Ключевые слова: (–)-миртеналь, тиоацетат, диоксид хлора, окисление, сульфоуксусная кислота, сульфохлорид

DOI: 10.31857/S0514749224040079, **EDN:** RZBKIO

ВВЕДЕНИЕ

Природные терпены обладают хиральностью и проявляют биологическую активность [1]. Введение функциональных групп в молекулу терпена позволяет осуществлять направленную модификацию для создания новых субстанций с широким спектром биологической активности и новыми свойствами [2–4]. Так, например, наличие сульфогруппы увеличивает растворимость соединений в воде [5], что облегчает биологическое тестирование таких гидрофобных молекул, как терпены.

Ранее нами были синтезированы различные хиральные *N*-, *O*-, *S*-содержащие соединения пинановой структуры, отличающиеся положением двойной связи и функциональных групп, таких как кето-, гидроксигруппы, сульфогруппы и др. [5, 6]. Выявлено, что полученные нами пинановые гидрокситиосульфونات проявляют противомикробную активность в отношении штаммов *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans* [5]. Сульфохлориды и сульфоуксусные кислоты используются в качестве полупродуктов в органическом синтезе. Некоторые сульфоуксусные кислоты (в частности, сульфокамфорная)

находят применение в качестве кислотных катализаторов и лекарственных препаратов [7], а хиральные кислоты – для разделения рацемических аминов. Поэтому синтез новых полифункциональных соединений на основе доступных природных терпенов является актуальным для органической и медицинской химии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сульфохлориды и сульфокислоты пинанового ряда [8, 9] мы получали окислением соответствующих тиолов диоксидом хлора (ClO₂), которые предварительно синтезировали из тиоацетатов, полученных на основе β-пинена. Возможность использования непосредственно тиоацетатов для синтеза сульфопроизводных ранее нами не изучалась.

В литературе описаны способы получения сульфохлоридов из алкил- и арилтиоацетатов [10] окислением NCS в смеси соляной кислоты и ацетонитрила, NCS в уксусной кислоте [11], а также углеводов [12], гетероциклических

[13] или пептидных [14] сульфохлоридов окислением водным раствором оксона в уксусной кислоте в присутствии тионилхлорида или фосгена. Сведений об использовании ClO₂ для окисления тиоацетатов в литературе нами не найдено. Поэтому целью работы стало изучение реакций *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с ClO₂ как нового метода синтеза полифункциональных производных пинановой структуры.

Диоксид хлора представляет собой стабильный радикал, имеющий 2 реакционных центра (хлор и кислород), хорошо растворим как в воде, так и в органических растворителях, поэтому продукты реакции с ним отличаются разнообразием и зависят от строения субстрата и условий проведения реакции [5, 6].

В качестве исходного соединения был использован *S*-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил) тиоацетат (**1a**) (схема), полученный по методике [15] взаимодействием миртеналя **2** с тиоуксусной кислотой в пиридине. Для выявления зависимости

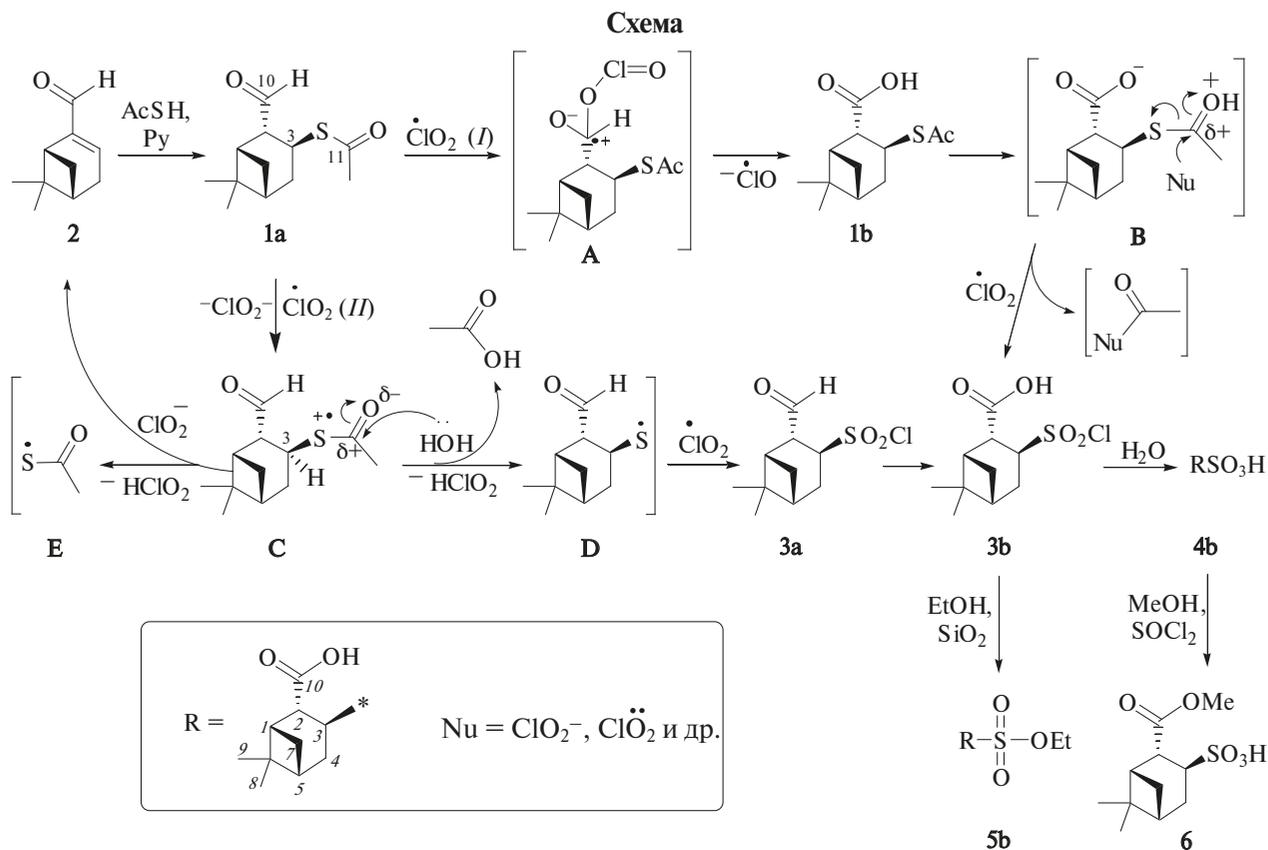


Таблица 1. Влияние условий реакции тиаоацетата **1a** с ClO_2 при мольном соотношении 1:4 на выход продуктов

Эксперимент	Растворитель	Наличие катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$	Время, ч	Соотношение продуктов в реакционной смеси ^a , %					
				1a	1b	2	3a	3b	4b
1	Et_2O	–	0.5	54	35	11	–	–	–
2	Et_2O	–	3	–	45	29	–	26	–
3	Et_2O	+	0.5	–	38	26	5	31	–
4	Et_2O	+	1	–	–	15	19	66	–
5	Et_2O	+	3	–	–	12	–	88	–
6	$\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	–	0.5	36	27	19	5	–	13
7	$\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$	–	3	9	20	13	12	13	33
8	$\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$	–	0.5	–	–	11	–	86	3
9	$\text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$	–	0.5	–	–	3	13	13	71
10	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	–	0.5	–	–	6	16	12	66
11	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	–	3	–	–	2	12	10	76
12	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	+	0.5	–	–	3	22	14	61
13	$\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$	+	3	–	–	12	–	20	68

^a Соотношение продуктов определяли методом ЯМР ^1H по интегральной интенсивности сигналов протонов $\text{H}(2)$ для соединений **3a**, **b**, сигналов протонов $\text{H}(3)$ – для соединений **2**, **4b**.

протекания реакции тиаоацетата **1a** с ClO_2 от условий варьировались такие параметры как природа растворителя, мольное соотношение реагирующих веществ, время синтеза и наличие катализатора. В качестве растворителей использовали диэтиловый эфир, хлороформ, ацетонитрил, ацетон, метанол и воду как соразтворитель. Установлено, что основными продуктами реакции тиаоацетата **1a** с ClO_2 являются тиаоацетат **1b**, сульфохлориды **3a**, **b** и сульфокислота **4b** (схема).

Выявлено, что оптимальным для гладкого протекания реакции и полной конверсии исходного тиаоацетата **1a** является 3–4-кратный избыток ClO_2 относительно субстрата. Основные результаты реакций при этом соотношении реагирующих веществ представлены в табл. 1.

Установлено, что в среде малополярных растворителей (диэтиловый эфир, хлороформ) в соединении **1a** в первую очередь окисляется альдегидная группа до карбоксильной с образованием тиаоацетата **1b** (схема, табл. 1, эксперимент 1). Окисление по атому серы, связанному с электроноакцепторной карбонильной группой, затруднено, и для превращения соединения **1a** в сульфохлорид **3b**

требуется около 3 ч, при этом содержание его не превышает 26% (табл. 1, эксперимент 2). Также наблюдается побочный процесс десульфуризации до исходного миртеналя **2** (содержание миртеналя **2** в среднем равно 21%) (схема, табл. 1, эксперименты 1–7).

В среде полярных растворителей (ацетон, метанол или ацетонитрил с добавлением воды как соразтворителя¹) скорость реакции резко возрастает. Наличие воды способствует отщеплению ацетильной группы (схема), после чего атом серы подвергается окислительному хлорированию с образованием сульфохлорида **3a**, затем сульфохлорида **3b** и сульфокислоты **4b**. Через 0.5 ч реакции в водном MeOH сульфохлорид **3b** является основным продуктом (88%) (табл. 1, эксперимент 8), а в Me_2CO и MeCN гидролизуется до кислоты **4b** (76%) (табл. 1, эксперименты 9, 10). Десульфуризация в данных условиях значительно ниже: содержание миртеналя **2** в реакционной смеси составляет в среднем 6% (табл. 1, эксперименты 8–13).

¹ Соотношение растворитель–вода варьировалось от 5:1 до 5:2 в зависимости от концентрации водного раствора ClO_2 и существенного влияния на результат не оказывало.

Таким образом, влияние роста полярности растворителя на увеличение скорости реакции свидетельствует о том, что реакция протекает через заряженный интермедиат. В зависимости от среды под атаку ClO_2 в первую очередь попадает либо карбонильный атом углерода C^{10} (схема, путь *I*), либо атом серы тиоацетата **1a** (схема, путь *II*). Первый путь реализуется в малополярных средах, вероятно, через интермедиат **A**. Образовавшаяся карбоновая кислота **1b** автокатализирует ацильное нуклеофильное замещение по карбонильному атому углерода тиоацетильной группы имеющимися в реакционной смеси анионами или другими молекулами с неподеленными парами электронов (Nu), вероятно, через интермедиат **B**. Уходящий терпеновый тиолят-ион (TerpS^-) далее подвергается окислительно-хлорированию до соединения **3b**.

Путь *II* (схема), представляющий собой одноэлектронное окисление, характерное для ClO_2 [16], затруднен вследствие электрооакцепторного влияния карбонильной группы. Образованию катион-радикала **C** способствует высокая полярность растворителя. При наличии в среде нуклеофилов, например воды, происходит деацелирование катион-радикала **C**, вероятно, с образованием радикала **D**, а при отсутствии нуклеофилов – миртеналя **2** и радикала **E**. Последний вариант наблюдается, в основном, в малополярных безводных средах (табл. 1, эксперименты 2, 3). Радикалы **D** и **E** далее могут участвовать в рекомбинации между собой, с радикалами ClO_2^\cdot , ClO^\cdot и др.

Исследовано влияние катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ на скорость и хемоселективность реакции тиоацетата **1a** с ClO_2 . Ранее катализатор зарекомендовал себя как эффективный в реакциях окисления терпеновых тиолов [5, 6, 8]. Выявлено, что через 0.5 ч реакции в Et_2O конверсия исходного тиоацетата **1a** составляет 46% (табл. 1, эксперимент 1), присутствие воды увеличивает конверсию до 64% (табл. 1, эксперимент 6), а при использовании катализатора – конверсия полная (табл. 1, эксперимент 3). При проведении каталитической реакции в течение 3 ч содержание сульфохлорида **3b** увеличивается с 26 до 88% (табл. 1, эксперименты 2, 5).

Выявлено влияние силикагеля на алкоголиз сульфохлорида **3b**. При выделении сульфохлорида **3b** методом колоночной хроматографии с ис-

пользованием в качестве соэлюента этанола среди продуктов реакции наблюдается этиловый эфир сульфоновой кислоты **5b**. Это было подтверждено дополнительным экспериментом, в котором добавление SiO_2 в раствор сульфохлорида **3b** в этаноле приводит к алкоголизу до эфира **5b**, в то время как без SiO_2 эфир **5b** не образуется.

Для дальнейших модификаций по атому C^{10} (схема) был получен метиловый эфир **6** реакцией кислоты **4b** с SOCl_2 в метаноле. Об образовании эфира **6** в ЯМР спектрах свидетельствуют сигналы атома углерода метоксигруппы в области 52.7 м.д. и сигналы соответствующих протонов в области 3.6 м.д. Об образовании метилового эфира карбоновой кислоты **6** свидетельствует кросс-пик в двумерном спектре НМВС между метоксипротонами H^{11} и четвертичным атомом углерода C^{10} , в отличие от эфира сульфоновой кислоты **5b**, у которого взаимодействие между протонами этоксигруппы и атомом углерода C^{10} отсутствует.

Соединения **1b**, **3b-5b**, **6** выделены в индивидуальном виде, их структура подтверждена методами ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа (РСА) и данными элементного анализа.

В спектрах ЯМР тиоацетата **1b** пропадают сигнал карбонильного атома углерода C^{10} (202.9 м.д.) и сигнал протона H^{10} в области 9.8 м.д., характерные для альдегидной группы исходного **1a**, но появляются сигнал четвертичного атома углерода C^{10} (179.4 м.д.) и синглет ОН-группы в области 2.1 м.д. В ИК спектре также присутствует полоса поглощения ОН-группы в области 3420 см^{-1} .

Соединение **3a** разлагается при выделении методом колоночной хроматографии, но об его образовании в реакционной смеси свидетельствуют сигналы в спектре ЯМР ^{13}C . Так, сигнал атома углерода C^3 сдвигается в область слабого поля (63.2 м.д.) относительно сигнала аналогичного атома исходного тиоацетата **1a** (30.8 м.д.). Наличие сигнала атома углерода C^{10} в области 197.9 м.д. и сигнала протона H^{10} в области 9.7 м.д. говорит о сохранении альдегидной группы.

В спектрах ЯМР сульфохлорида **3b**, в отличие от сульфохлорида **3a**, сигнал протона H^{10} отсутствует, а сигнал четвертичного атома углерода

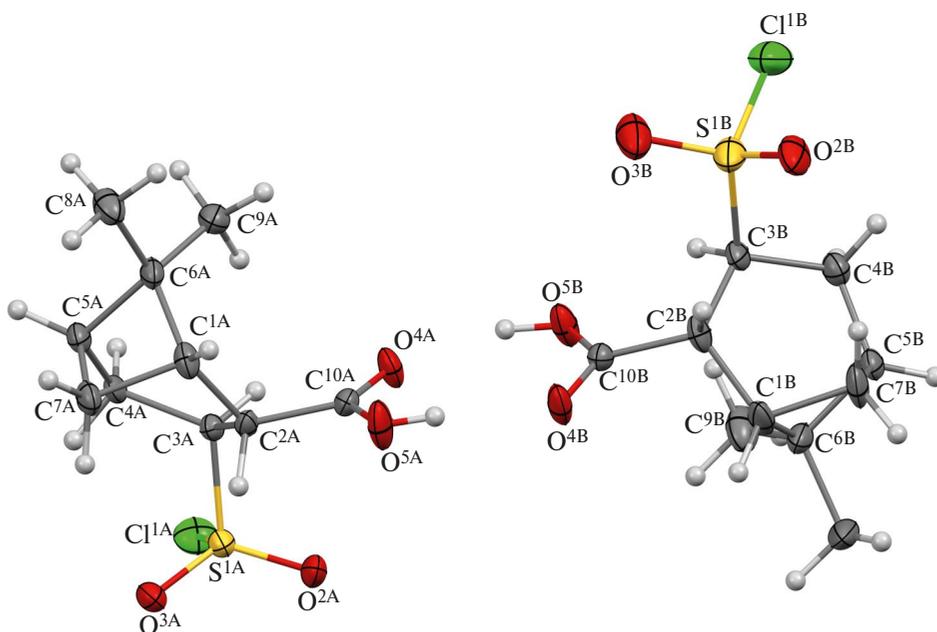


Рис. 1. Геометрия двух независимых молекул в кристалле сульфохлорида **3b** по данным РСА

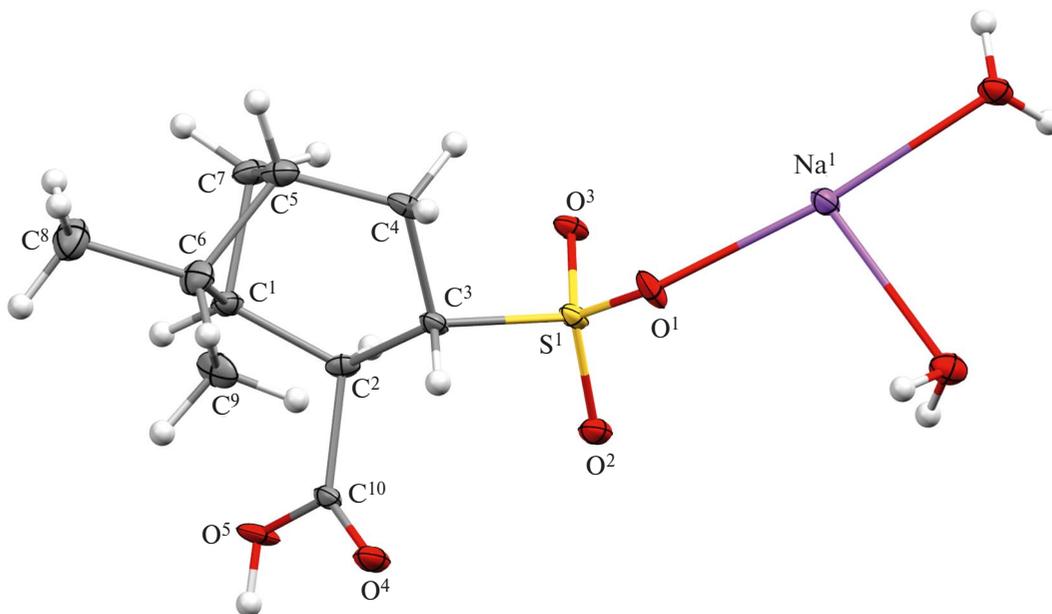


Рис. 2. Асимметрическая часть ячейки комплекса $(\text{Na}^+4\text{b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по данным РСА

C^{10} смещается в сторону сильного поля (178.0 м.д.) относительно аналогичного сигнала исходного соединения **1a** (202.9 м.д.). Сигнал атома углерода C^3 смещается в слабое поле относительно сигналов аналогичных атомов сульфохлорида **3a** (63.2 м.д.) и исходного тиацетата **1a** (30.8 м.д.). В спектрах обоих сульфохлоридов **3a, b** отсутствуют сигналы ацетильных групп. В ИК спектре наблюдаются ха-

рактерные полосы поглощения группы SO_2 в области 1165 и 1371 cm^{-1} .

Структура сульфохлорида **3b** подтверждена методом РСА (рис. 1). Монокристалл сульфохлорида **3b** получен кристаллизацией из гексана и Et_2O . Вещество в кристалле представлено 2 кристаллографически независимыми молекулами, форми-

ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 60 № 4 2024

рующими водородосвязанный димер. Геометрия независимых молекул различается разворотом карбоксильной группы относительно терпенового остова. Карбоксильная группа находится в *экзо*-положении по отношению к остову, хлорсульфонильная — в *эндо*-положении.

Структура сульфокислоты **4b** подтверждена данными РСА кристаллогидрата комплекса ее аниона с катионом натрия состава $(\text{Na}^+\mathbf{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$, полученного в результате взаимодействия соединения **4b** с 0.1 М раствором NaOH (рис. 2). Монокристалл комплекса получен кристаллизацией из этанола и воды. Катион натрия в составе комплекса является шестикоординированным — он координирует 2 аниона, причем различным образом: с одним из них он образует координационную связь с атомом кислорода карбонильной группы, с другим — 2 координационные связи с 2 атомами кислорода SO_3^- -группы, а также 3 молекулы воды (рис. 3).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре “Shimadzu IR Prestige 21” (Япония) в тонком слое или в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре “Bruker Avance-300” (Германия) (300.17 МГц для ^1H и 75.48 МГц для ^{13}C) в растворах CDCl_3 , D_2O . Химические сдвиги ЯМР ^1H приведены относительно остаточного сигнала CHCl_3 (δ_{H} 7.27 м.д.) для растворов в CDCl_3 , остаточного сигнала HOD (δ_{H} 4.75 м.д.) для растворов в D_2O . Химические сдвиги ЯМР ^{13}C приведены относительно центрального сигнала растворителя CDCl_3 (δ_{C} 77.0 м.д.). Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли методами спектроскопии HSQC, COSY, HMBC и NOESY. Для ТСХ использовали пластины Sorbfil; проявитель — раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH. Элементный анализ осуществляли на автоматическом анализаторе марки EA 1110 CHNS-O. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм). Угол оптического вращения измеряли на автоматизированном цифровом поляриметре “Optical Activity PolAaG 3001” (Великобритания). Удельное вращение выражено в $(\text{град}\cdot\text{мл})\cdot(\text{г}\cdot\text{дм})^{-1}$, а концентрация раствора — в $\text{г}\cdot(100\text{ мл})^{-1}$. Масс-спектры регистрировали на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором

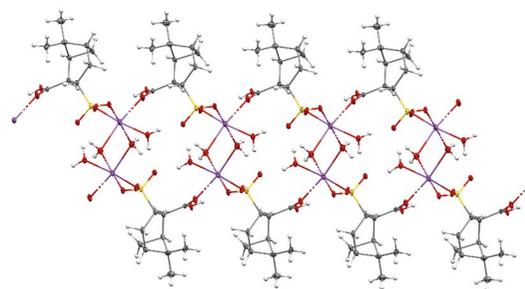


Рис. 3. Фрагмент кристаллической упаковки комплекса $(\text{Na}^+\mathbf{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$

Thermo Finnigan LCQ Fleet (США), способ ионизации — электроспрей (5 кВ) (растворители — H_2O , CH_3OH , CH_3CN). Детектирование проводили по отрицательным и положительным ионам. Температуру плавления определяли на приборе Gallencamp-Sanyo.

Монокристалльное рентгеноструктурное исследование выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Германия) с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой $\text{I}\mu\text{S DIAMOND}$ ($\lambda[\text{MoK}\alpha] = 0.71073 \text{ \AA}$) при $T = 100(2) \text{ K}$. Сбор и обработку дифракционных данных проводили с использованием пакета программ APEX3. Эмпирическая коррекция поглощения на основе формы кристалла, дополнительная сферическая коррекция поглощения и учет систематических ошибок проведены по программе SADABS [17]. Структуры расшифрованы прямым методом с помощью программы SHELXT [18] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 с использованием программы SHELXL [19] в пакете программы Olex2 [20]. Неводородные атомы уточнены в анизотропном приближении. Атомы водорода H(C) помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение на модели “наездник”, гидроксильные атомы водорода выявлены из разностных рядов Фурье и уточнены в изотропном приближении на финальной стадии уточнения. Абсолютная конфигурация молекул установлена по данным аномального рассеяния кристаллов и соответствует известной конфигурации (–)-миртеналя. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программ PLATON [21] и Mercury

Таблица 2. Кристаллографические характеристики структур **3b** и $(\text{Na}^+4\text{b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Параметр	Соединение	
	3b	$(\text{Na}^+4\text{b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$
Брутто-формула	$\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$	$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NaO}_7\text{S}$
Молекулярная масса	266.73	306.30
Кристаллографический класс	моноклинный	моноклинный
Пространственная группа	$P2_1$ (No. 4)	$C2$ (No. 5)
Параметры элементарной ячейки:		
$a, \text{Å}$	8.2384(5)	13.8401(18)
$b, \text{Å}$	10.9966(6)	5.6895(8)
$c, \text{Å}$	13.6088(8)	18.285(2)
$\alpha, \beta, \gamma, ^\circ$	103.019(2)	101.019(3)
Объем элементарной ячейки, Å^3	1201.19(12)	1413.3(3)
Z/Z'	4 / 2	4 / 1
Вычисленная плотность, г см^{-3}	1.475	1.440
Коэффициент поглощения, мм^{-1}	0.488	0.284
$F(000)$	560	648
Диапазон сбора отражений, $^\circ$	2.406–26.998	2.269–26.992
Диапазон индексов	$-10 \leq h \leq 10,$ $-14 \leq k \leq 14,$ $-17 \leq l \leq 17$	$-17 \leq h \leq 17,$ $-7 \leq k \leq 7,$ $-23 \leq l \leq 23$
Общее число / независимых отражений (R_{int})	22940 / 5234 (0.0790)	11175 / 3086 (0.0534)
$R\sigma$	0.0703	0.0577
$T_{\text{max}} / T_{\text{min}}$	0.7460 / 0.6800	0.7212 / 0.6619
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4207	2698
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	5234 / 1 / 301	3086 / 4 / 187
$GOOF$	1.039	1.055
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0479,$ $wR_2 = 0.0917$	$R_1 = 0.0447,$ $wR_2 = 0.0936$
R (по всем отражениям)	$R_1 = 0.0672,$ $wR_2 = 0.0985$	$R_1 = 0.0556,$ $wR_2 = 0.0973$
Параметр Флака	0.09(4)	0.07(5)
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e\text{-Å}^{-3}$	0.329 и -0.415	0.541 и -0.340
Номер депонента в КБСД	2259424	2259425

[22]. Кристаллографические данные структур **3b** и $(\text{Na}^+\mathbf{4b}^-)\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ депонированы в Кембриджском банке структурных данных (КБСД), регистрационные номера и основные характеристики приведены в табл. 2.

(–)-Миртеналь **2** – коммерческий продукт производства “Sigma Aldrich”, чистота 98% (чистый). Водный раствор ClO_2 – продукт производства АО “Монди СЛПК” (Россия). Органический раствор ClO_2 получали экстракцией водного раствора, сушили над Na_2SO_4 . Концентрацию раствора определяли титрованием по методике [23]. $\text{VO}(\text{acac})_2$ получали по методике [24]. Тиацетат **1a** получен по методике [15]. Физико-химические данные соединения **1a** идентичны приведенным ранее [15].

Методика окисления тиацетата 1a ClO_2 . Способ *a*. К раствору 0.226 г (1 ммоль) тиацетата **1a** в 20 мл органического растворителя при перемешивании прибавляли водный/органический раствор, содержащий 0.203 г (3 ммоль) ClO_2 . Время синтеза 0.2–3 ч. Реакционную смесь экстрагировали водой и хлороформом. Растворитель из фракций удаляли под вакуумом. Продукты из сухого остатка органической фракции выделяли методом колоночной хроматографии (SiO_2 , элюент – петролейный эфир– AcOEt , 5:1 для соединения **1b**, 10:1 для соединения **3b**). Сухой остаток водной фракции содержит сульфокислоту **4b**.

Способ *b*. К раствору 0.226 г (1 ммоль) тиацетата **1a** в 20 мл Et_2O при перемешивании прибавляли 0.027 г (0.1 ммоль) $\text{VO}(\text{acac})_2$, затем раствор ClO_2 в Et_2O , содержащий 0.203 г (3 ммоль) ClO_2 . Время синтеза 0.5–3 ч. Растворитель отгоняли под вакуумом. Продукты **1b**, **3b** из сухого остатка выделяли методом колоночной хроматографии аналогично способу *a*.

Нумерация атомов соединений **1–6** аналогичная, представлена на схеме для **R**.

(1S,2R,3S,5R)-3-Ацетилсульфанил-6,6-диметилнорпинан-2-карбоновая кислота (1b). Способ *a*. Растворитель Et_2O . Время реакции 0.5 ч. Выход 0.085 г (35%), вязкая жидкость, (0.2, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3420 уш.ср (ОН), 1722 о.с ($\text{C}^{10}=\text{O}$), 1693 о.с ($\text{C}^{11}=\text{O}$), 1126 с (C–O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.93 с (3H, H^8), 1.23 с (3H, H^9),

1.23–1.28 м (1H, H^{7a}), 1.90–2.00 м (2H, H^{4a} , H^5), 2.05 с (1H, ОН), 2.31 с (3H, H^{12}), 2.38–2.49 м (1H, H^{7b}), 2.49–2.57 м (1H, H^1), 2.71–2.84 м (1H, H^{4b}), 2.96 д.д (1H, H^2 , J 4.7, 2.9 Гц), 4.53 квин. (1H, H^3 , J 4.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.9 (C^8), 26.6 (C^9), 30.0 (C^{12}), 30.2 (C^7), 32.5 (C^3), 36.6 (C^4), 38.0 (C^6), 40.7 (C^5), 43.6 (C^1), 51.4 (C^2), 179.4 (C^{10}), 195.3 (C^{11}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265 (11) $[\text{M}+23]^+$, 242 (100) $[\text{M}]^+$, 224 (74) $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$. Найдено, %: С 59.67; Н 7.51; S 13.03. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 59.47; Н 7.49; S 13.23.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-формилнорпинан-3-сульфонилхлорид (3a). Способ *b*. Растворитель $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, 5:1. Время реакции 0.5 ч. Содержание в реакционной смеси с соединениями **2**, **3b** 22%. Отнесение сигналов сульфонила хлорида **3a** выполнено по спектрам смеси с соединениями **2**, **3b**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1732 о.с (C=O), 1371 с ($\text{SO}_2^{\text{ас}}$), 1167 с ($\text{SO}_2^{\text{с}}$), 588 с (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.68 с (3H, H^8), 1.28 с (3H, H^9), 1.55 д (1H, H^{7a} , J 11.2 Гц), 2.09–2.17 м (1H, H^5), 2.49–2.62 м (3H, H^{7b} , H^4), 2.62–2.69 м (1H, H^1), 3.43 д.д (1H, H^2 , J 5.3, 2.4 Гц), 4.52 м (1H, H^3), 9.66 с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.4 (C^8), 26.2 (C^9), 27.7 (C^4), 29.1 (C^7), 38.9 (C^6), 39.8 (C^5), 40.6 (C^1), 53.9 (C^2), 63.1 (C^3), 198.0 (C^{10}). Найдено, %: С 48.05; Н 6.08; S 12.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 47.90; Н 6.03; S 12.79.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-хлорсульфонилнорпинан-2-карбоновая кислота (3b). Способ *a*. Растворитель $\text{MeOH}-\text{H}_2\text{O}$, 5:1. Время реакции 0.5 ч. Выход 0.216 г (81%), белый порошок, т.пл. 124–126°C, (0.4, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2663 уш.с (ОН), 1707 о.с (C=O), 1371 с ($\text{SO}_2^{\text{ас}}$), 1165 с ($\text{SO}_2^{\text{с}}$), 590 с (C–S). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.87 с (3H, H^8), 1.28 с (3H, H^9), 1.45 д (1H, H^{7a} , J 10.6 Гц), 2.09–2.17 м (1H, H^5), 2.49 д.д (1H, H^{7b} , J 10.6, 5.3 Гц), 2.54–2.62 м (2H, H^4), 2.63–2.70 м (1H, H^1), 3.53 д.д (1H, H^2 , J 5.9, 2.9 Гц), 5.00 квин (1H, H^3 , J 5.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.5 (C^8), 26.3 (C^9), 27.9 (C^4), 28.8 (C^7), 38.6 (C^6), 39.5 (C^5), 43.4 (C^1), 46.1 (C^2), 65.9 (C^3), 177.9 (C^{10}). Найдено, %: С 47.56; Н 5.72; S 12.15. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{ClO}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 47.03; Н 5.67; S 12.02.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-сульфонорпинан-2-карбоновая кислота (4b). Способ *a*. Растворитель $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$, 5:1. Время реакции 3 ч. Выход 0.188 г (76%), порошок кремового цвета, (0.3,

H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3394 с (ОН), 2511 (ОН), 1718 с (C=O), 1220, 1174, 1151 с (SO₂), 1040 с (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (D₂O), δ , м.д.: 0.70 с (3H, H⁸), 1.06–1.15 м (4H, H^{7a}, H⁹), 1.84–1.92 м (1H, H⁵), 2.02 д.т (1H, H^{4a}, *J* 14.1, 4.1 Гц), 2.21–2.39 м (3H, H¹, H^{7b}, H^{4b}), 3.07 д.д (1H, H², *J* 6.2, 2.6 Гц), 3.93 д.д.д (1H, H³, *J* 11.0, 5.4, 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O), δ , м.д.: 20.8 (C⁸), 26.1 (C⁹), 27.7 (C⁴), 28.9 (C⁷), 37.7 (C⁶), 39.6 (C⁵), 43.4 (C¹), 46.8 (C²), 50.5 (C³), 178.1 (C¹⁰). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 247 (100) [M–1][–]. Найдено, %: C 48.78; H 6.58; S 12.85. C₁₀H₁₆O₅S. Вычислено, %: C 48.37; H 6.50; S 12.91.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-3-этоксисульфони-норпинан-2-карбоновая кислота (5b). К раствору 0.267 г (1 ммоль) сульфохлорида **3b** в 20 мл этанола прибавляли силикагель объемом 10 мл, перемешивали 1 ч, затем отфильтровывали. Этанол удаляли под вакуумом. Продукты из сухого остатка выделяли методом колоночной хроматографии (SiO₂, элюент – петролейный эфир–Et₂O, 5:1). Выход 0.138 г (50%), вязкая прозрачная жидкость, (0.2, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3242 с (ОН), 1708 с (C=O), 1134 (SO₂^{ас}), 1170 с (SO₂^с), 1002 с (C–O), 918 с (S–O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.85 с (3H, H⁸), 1.26 с (3H, H⁹), 1.38 т (3H, H^{Et}, *J* 7.3 Гц), 1.45 д (1H, H^{7a}, *J* 10.6 Гц), 2.00–2.09 м (1H, H⁵), 2.37–2.50 м (3H, H^{7b}, H⁴), 2.54–2.62 м (1H, H¹), 3.42 д.д (1H, H², *J* 5.3, 2.9 Гц), 4.28–4.47 м (3H, H³, H^{Et}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.0 (C^{Et}), 21.3 (C⁸), 26.5 (C⁹), 26.9 (C⁴), 28.8 (C⁷), 38.3 (C⁶), 39.3 (C⁵), 43.0 (C¹), 45.7 (C²), 49.9 (C³), 67.1 (C^{Et}), 178.6 (C¹⁰). Масс-спектр, m/z (*I*_{отн.}, %): 276 (100) [M]⁺, 552 (10) [2M]⁺. Найдено, %: C 52.26; H 7.39; S 11.71. C₁₂H₂₀O₅S. Вычислено, %: C 52.15; H 7.29; S 11.60.

(1S,2R,3S,5R)-6,6-Диметил-2-метоксикарбонил-норпинан-3-сульфоная кислота (6). Получен по методике [25]. Выход 0.223 г (85%), вязкая прозрачная жидкость. (0.2, H₂O). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3429 уш.с (ОН), 1728 с (C=O), 1220 (SO₂^{ас}), 1043 с (SO₂^с), 1014 с (C–O). Спектр ЯМР ¹H (D₂O, δ , м.д.): 0.67 с (3H, H⁸), 1.08 с (3H, H⁹), 1.12 д (1H, H^{7a}, *J* 9.9 Гц), 1.84–1.92 м (1H, H⁵), 1.98–2.08 м (1H, H^{4a}), 2.20–3.39 м (3H, H^{7b}, H¹, H⁴), 3.10 д (1H, H², *J* 3.3 Гц), 3.61 с (3H, H^{Me}), 3.98 д.д.д (1H, H³, *J* 10.4, 5.1, 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (D₂O, δ , м.д.): 20.7 (C⁸), 26.0 (C⁹), 27.7 (C⁴), 28.9 (C⁷), 37.7 (C⁶), 39.6 (C⁵), 43.4 (C¹), 46.9 (C²), 50.5 (C³), 52.7 (C^{Me}), 177.1 (C¹⁰). Найдено, %:

C 50.15; H 7.00; S 12.60. C₁₁H₁₈O₅S. Вычислено, %: C 50.36; H 6.92; S 12.22.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, реакцией *S*-[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-диметил-2-формилнорпинан-3-ил)]тиоацетата с диоксидом хлора получены новые полифункциональные сульфанил- и сульфонилопроизводные, в том числе водорастворимые сульфоновые кислоты, с высокими выходами. Показано, что в условиях малополярных растворителей в первую очередь реализуется направление реакции с окислением альдегидной группы до карбоксильной, а в случае высокополярных растворителей – окисляется атом серы с последующим деацетилизацией. Выявлено влияние катализатора VO(асас)₂ на хемоселективность реакции в условиях малополярного Et₂O. Содержание карбоксисульфохлорида в присутствии катализатора увеличивается с 26 до 88%.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (государственное задание № 122040600073–3) и научно-образовательного центра мирового уровня “Российская Арктика: новые материалы, технологии и методы исследования” с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) “Химия” Института химии Коми НЦ УрО РАН. Рентгеноструктурные исследования выполнены в ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН за счет государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют о соблюдении этических стандартов и об отсутствии конфликта интересов.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Субботина Светлана Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0512-3478>

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

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

Герасимова Дарья Павловна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9770-196X>

Лодочникова Ольга Александровна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-9614-5092>

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

Гильфанов Ильмир Рафисович, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-4351-3378>

Никитина Лилия Евгеньевна, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0003-2113-5732>

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paduch R., Kandefér-Szerszen M., Trytek M., Fiedurek J. *Arch. Immun. Ther. Exp.* **2007**, *55*, 315–327. doi 10.1007/s00005-007-0039-1
2. Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* **2021**, *90*, 488–510. [Yarovaia O. I., Salakhutdinov N. F. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 488–510.] doi 10.1070/RCR4969
3. Соколова А.С., Баранова Д.В., Яровая О.И., Баев Д.С., Полежаева О.А., Зыбкина А.В., Шербак-ков Д.Н., Толстикова Т.Г., Салахутдинов Н.Ф. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2019**, *68*, 1041–1046. [Sokolova A.S., Baranova D.V., Yarovaia O.I., Baev D.S., Polezhaeva O.A., Zybkina A.V., Shcherbakov D.N., Tolstikova T.G., Salakhutdinov N. F. *Russ. Chem. Bull.* **2019**, *68*, 1041–1046.] doi 10.1007/s11172-019-2517-0
4. Никитина Л.Е., Киселев С.В., Старцева В.А., Лодочникова О.А., Рахматуллина А.А., Федюнина И.В., Гильфанов И.Р., *Изв. АН. Сер. Хим.* **2019**, *68*, 1031–1035. [Nikitina L. E., Kiselev S. V., Startseva V. A., Lodochnikova O. A., Rakhmatullina A. A., Fedyunina I. V., Gilfanov I. R., *Russ. Chem. Bull.*, **2019**, *68*, 1031–1035.] doi 10.1007/s11172-019-2515-2
5. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ев Е.С., Судариков Д.В., Пестова С.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2017**, *53*, 844–852. [Grebyonkina O. N., Lezina O. M., Izmest'ev E. S., Sudarikov D. V., Pestova S. V., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 860–868.] doi 10.1134/S1070428017060082
6. Lezina O.M., Subbotina S.N., Frolova L.L., Rubtsova S.A., Sudarikov D.V. *Molecules.* **2021**, *26*, 5245–5259. doi 10.3390/molecules26175245
7. Котегов Н.А., Белогурова Н.В., Зырянов В.А., Тупикина В.Г., Петров А.Ю. Пат. 2119332. (1995) РФ. *Б.И.* **1998**, № 27.
8. Гребенкина О.Н., Лезина О.М., Измest'ев Е.С., Фролова Л.Л., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2019**, *55*, 1510–1519. [Grebyonkina O. N., Lezina O. M., Izmest'ev E. S., Frolova L. L., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1469–1475.] doi 10.1134/S0514749219100045
9. Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Судариков Д.В., Крымская Ю.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1391–1398. [Lezina O. M., Grebyonkina O. N., Sudarikov D. V., Krymskaya Yu. V., Rubtsova S. A., Kutchin A. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1359–1367.] doi 10.1134/S1070428015100012
10. Nishiguchi A., Maeda K., S. Miki. *Synthesis.* **2006**, *24*, 4131–4134. doi 10.1055/s-2006-950353
11. Kim D.W., Ko Y.K., Kim S.H. *Synthesis.* **1992**, *12*, 1203–1204. doi 10.1055/s-1992-26333
12. Kværnø L., Werder M., Hauser H., Carreira E. M. *Organic Lett.* **2005**, *7*, 1145–1148. doi 10.1021/ol0502127
13. Humljana J., Gobec S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4069–4072. doi 10.1016/j.tetlet.2005.04.011
14. Monnee M.C.F., Marijine M.F., Brouwer A.J., Liskamp R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7991–7995. doi 10.1016/S0040-403901387-3
15. Martínez-Ramos F., Vargas-Díaz M.E., Chacón-García L., Tamariz J., Joseph-Nathan P., Zepeda L. G. *Tetrahedron Asym.* **2001**, *12*, 3095–3103. doi 10.1016/S0957-416600545-6
16. Якупов М.З., Ляпина Н.К., Шерешовец В.В., Имашев У.Б. *Кинет. Катал.* **2001**, *42*, 673–676. [Yakupov M. Z., Lyapina N. K., Shereshovets V. V., Imashev U. B. *Kinet. Catal.* **2001**, *42*, 609.] doi 10.1023/A:1012307311387
17. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G. M., Stalke D. *J. Appl. Crystallogr.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/s1600576714022985
18. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370
19. Sheldrick G. M. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053229614024218
20. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.J. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341. doi 10.1107/S0021889808042726
21. Spek A. L. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* **2009**, *65*, 148.
22. Macrae C.F., Sovago I., Cottrell S.J., Galek P.T.A., McCabe P., Pidcock E., Platings M., Shields G.P., Stevens J.S., Towler M., Wood P.A. *J. Appl. Crystallogr.* **2020**, *53*, 226–235. doi 10.1107/S1600576719014092
23. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В. *Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки.* Одесса: Optimum. **2005**, 371.
24. Rowe P.A., Jones M. M. *Inorganic Syntheses.* Ed. Th. Moeller. N.Y.–Toronto–London: McGraw-Hill Book Company, Inc. **1957**, *5*, 113–116. doi 10.1002/9780470132364.ch30
25. Измest'ев Е.С., Петухов Д.В., Пестова С.В., Рубцова С.А. *ЖОрХ.* **2023**, *59*, 106–118. [Izmest'ev E. S., Petukhov D. V., Pestova S. V., Rubtsova S. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2023**, *59*, 67–77.] doi 10.31857/S0514749223010093

Synthesis of New Sulfonic Acid Derivatives by the Reaction of *S*-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-2-Formyl-6,6-dimethylnorpinan-3-yl Thioacetate with Chlorine Dioxide

S. N. Subbotina^a, O. N. Grebyonkina^a, P. V. Gribkov^a, D. P. Gerasimova^b,
O. A. Lodochnikova^b, I. R. Gilfanov^c, L. E. Nikitina^d, O. M. Lezina^{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,*

ul. Pervomayskaya, 48, Syktyvkar, 167000 Russia

^b*Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences,*

ul. Arbuzova, 8, Kazan, 420088 Russia

^c*Kazan National Research Technological University,*

ul. K. Marksa, 68, Kazan, 420015 Russia

^d*Kazan State Medical University,*

ul. Butlerova, 49, Kazan, 420012 Russia

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

Received May 30, 2023; revised June 8, 2023; accepted June 10, 2023

New polyfunctional compounds of the pinane series, 2-carboxy-3-thioacetate, 2-carboxy-3-sulfonyl chloride, and 2-carboxy-3-sulfonic acid that are promising intermediate products in organic synthesis, were synthesized for the first time by the reaction of *S*-(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-(6,6-dimethyl-2-formylnorpinan-3-yl) thioacetate with chlorine dioxide. The major reaction pathway in nonpolar solvents involves oxidation of the aldehyde group to carboxy, whereas oxidation of the sulfur atom, followed by deacetylation, occurs in highly polar solvents. The effect of VO(acac)₂ as catalyst on the reaction chemoselectivity in weakly polar diethyl ether was revealed.

Keywords: (–)-myrtenal, thioacetate, chlorine dioxide, oxidation, sulfonyl acid, sulfonic chloride