

Синтез γ -сультонов на основе превращений олефинов адамантанового ряда

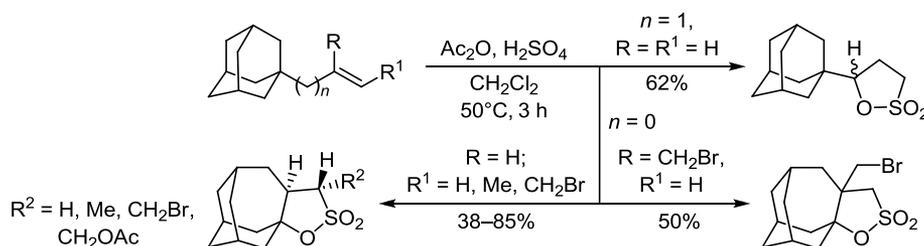
Марат Р. Баймуратов^{1*}, Марина В. Леонова¹, Виктор Б. Рыбаков², Юрий Н. Климошкин¹

¹ Самарский государственный технический университет,
ул. Молодогвардейская, 244, Самара 443100, Россия; e-mail: baymuratovmr@yandex.ru

² Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,
Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Москва 119991, Россия; e-mail: rybakov20021@yandex.ru

Поступило 14.05.2015

Принято 5.07.2015



Сульфированием (адамант-1-ил)замещенных олефинов синтезированы γ -сультоны, конденсированные с гомоадамантановым полициклом. Образование γ -сультонов, содержащих заместитель в α -положении к сульфогруппе, происходит стереоспецифично: данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают образование только одного диастереоизомера с *transo*-конфигурацией.

Ключевые слова: адамантан, аллилбромиды, гомоадамантан, сультоны, каркасные соединения, непредельные соединения.

Сультоны, или серосодержащие аналоги лактонов, являются ценными гетероциклическими интермедиатами.¹ Хиральные сультоны открывают новые возможности для стереоселективных превращений.² Благодаря расщеплению связи углерод–кислород под действием нуклеофилов, сультоны могут использоваться в качестве сульфоалкилирующих агентов для введения в молекулу фрагментов, содержащих сульфогруппу.^{1d,3} Сультоны находят широкое применение в качестве прекурсоров в синтезе многих природных соединений, например β -санталола, памамицина-607, ивангулина, эриоланина и др.^{2d,4}

Биологические исследования сультонов позволили выявить у них противовирусные свойства. Антивирусная активность сультонов была установлена в отношении цитомегаловируса, вируса варицелла-зостер, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса иммунодефицита человека.⁵

Сведения о сультонах, молекулы которых содержат объемные полиэдрические структуры (каркасные фрагменты), в литературе немногочисленны.⁶ Благодаря уникальному строению каркасных соединений, введение таких высоколипофильных фрагментов в структуру вещества может усиливать фармакологическое действие, а также придавать другие ценные свойства.^{6b}

Одним из наиболее распространенных и простых методов получения сультонов является сульфирование олефинов с использованием в качестве сульфорирующих

агентов триоксида серы или его комплексов с основаниями Льюиса.⁷ С целью расширения синтетических возможностей олефинов адамантанового ряда^{6c,8} и дальнейшего развития химии сультонов нами синтезирован ряд γ -сультонов, содержащих каркасный фрагмент.

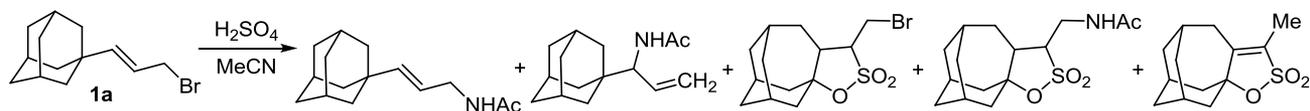
В качестве исходных субстратов мы использовали 1-[(1*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантан (**1a**), 1-[(1*E*)-проп-1-ен-1-ил]адамантан (**1b**), 1-этиниладамантан (**1c**), 1-(проп-2-ен-1-ил)адамантан (**1d**), 1-(проп-1-ен-2-ил)адамантан (**1e**) и 1-(3-бромпроп-1-ен-2-ил)адамантан (**1f**), полученные известными методами.^{8a,9}

Ранее нами было показано, что 1-[(1*E*)-3-бромпроп-1-ен-1-ил]адамантан (**1a**) в условиях реакции Риттера приводит к образованию как "классических" продуктов реакции – ацетиламинопроизводных, так и продуктов скелетной перегруппировки – γ -сультонов гомоадамантановой структуры (схема 1).^{6c}

Неожиданное образование тетрациклических γ -сультонов в этих условиях побудило нас к исследованию превращений и других непредельных соединений адамантанового ряда под действием серной кислоты для получения новых γ -сультонов в качестве основных продуктов и дальнейшего изучения их свойств.

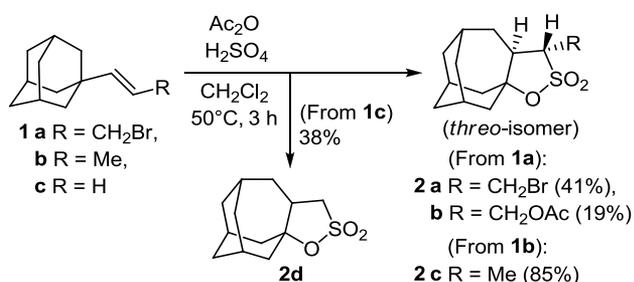
Реакция аллилбромиды **1a** со смесью серной кислоты и уксусного ангидрида приводит к γ -сультонам гомоадамантановой структуры – бромсультону **2a** и ацетоксисультону **2b** (схема 2). По данным спектра

Схема 1

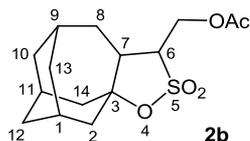


ЯМР ^1H соотношение продуктов реакции **2a** и **2b** составляет 2:1. Выделение бромсультона **2a** проводили кристаллизацией смеси продуктов из толуола, выделение ацетоксисультона **2b** – кристаллизацией из этанола.

Схема 2



В спектре ЯМР ^1H ацетоксисультона **2b** присутствуют сигналы протонов гомоадамантанового каркаса при 1.38–2.27 м. д., сигналы при 2.54–2.62 и 3.51 м. д. соответствуют протонам в положениях 7 и 6, а при 4.25 и 4.50 м. д. – диастереотопным протонам метиленовой группы, связанной с ацетоксигруппой. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы при 92.4 и 48.6 м. д., соответствующие атомам углерода в положениях 3 и 7 гомоадамантанового каркаса, сигнал при 62.3 м. д. соответствует атому углерода, связанному с атомом серы, сигнал при 170.6 м. д. – атому углерода карбонильной группы.



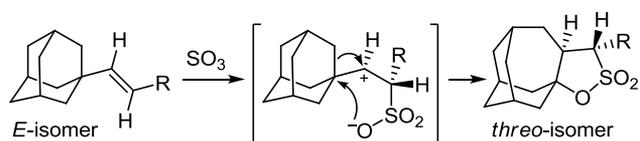
γ -Сультоны гомоадамантановой структуры **2c,d** получали сульфированием олефинов **1b,c** (схема 2).

Спектральные характеристики метилсультона **2c** полностью согласуются с данными спектра ЯМР ^1H и масс-спектра метилсультона, полученного из 1-(адамант-1-ил)пропан-1-ола Ковалевым и сотр.^{6a} Строение метилсультона **2c** было однозначно доказано методом РСА.^{6d}

Следует отметить, что образование γ -сультонов **2a–c** является стереоспецифичной реакцией.^{6d} Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C подтверждают образование только одного из двух возможных изомеров – диастереоизомера с *threo*-конфигурацией. Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **2b** вициальная константа взаимодействия протонов 6-СН и 7-СН составляет $^3J = 12.9$ Гц, что свидетельствует об их псевдоаксиальной ориентации относительно сультонового цикла. Подобная стерео-

специфичность в процессе скелетной перегруппировки характерна для превращений с участием "неклассических" карбокатионов, в том числе и в ряду каркасных соединений (схема 3).^{6d,10}

Схема 3



Сульфирование 1-аллиладамантана **1d** в тех же условиях приводит к адамантилсодержащему γ -сультону **2e**, который, вероятно, образуется в результате изомеризации менее стабильного промежуточного β -сультона (схема 4).

Известно, что сульфирование терминальных алкенов происходит через термически разрешенное согласованное циклоприсоединение на первом этапе сульфирования.^{7a,11} Последующая перегруппировка β -сультонов через цвиттер-ионный интермедиат приводит к γ - или δ -сультонам.^{12,7d}

В спектре ЯМР ^1H сультона **2e** присутствует сигнал метинового протона СН–О при 4.17 м. д. в виде дублета дублетов с КССВ 6.2 и 9.5 Гц, сигналы диастереотопных протонов при атоме углерода, связанном с серой, наблюдаются при 3.17–3.27 м. д. Соответствующие атомы углерода (СН–О и СН₂–S) в спектре ЯМР ^{13}C проявляются в виде сигналов при 90.2 и 45.9 м. д.

Сульфирование олефина **1e** не привело к ожидаемому результату. Олефин **1e** оказался устойчивым к действию таких сульфлирующих агентов, как пиридин-сульфотриоксид и серная кислота в различных условиях проведения реакции. В то же время при взаимодействии бромпроизводного **1f** с серной кислотой в смеси с уксусным ангидридом образуется γ -сультон гомоадамантановой структуры **2f** с умеренным выходом 50% (схема 5).

В спектре ЯМР ^1H сультона **2f** присутствуют сигналы протонов гомоадамантанового каркаса при 1.41–2.59 м. д., сигналы диастереотопных протонов метиленовой группы, связанной с атомом серы, наблюдаются при 3.39 м. д. в виде дублета дублетов ($^1J = 14.2$, $^4J = 2.3$ Гц) и 4.17 м. д. в виде дублета ($^1J = 14.2$ Гц), а сигналы при 3.86 м. д. (д. д., $^1J = 10.3$, $^4J = 2.3$ Гц) и 3.97 м. д. (д. д., $^1J = 10.3$, $^4J = 1.6$ Гц) соответствуют диастереотопным протонам бромметильной группы. В спектре ЯМР ^{13}C присутствуют сигналы при 95.2 и 53.6 м. д., соответствующие атомам углерода в

Схема 4

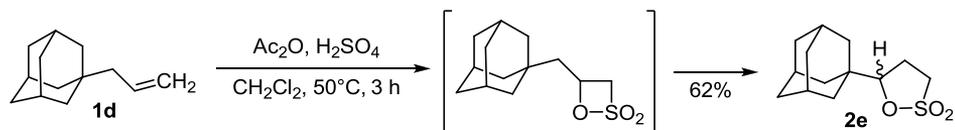
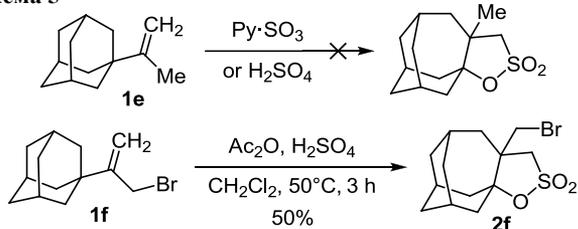


Схема 5



положениях 3 и 7 гомоадамантанового каркаса, сигнал при 58.0 м. д. принадлежит атому углерода, связанному с атомом серы, сигнал при 42.5 м. д. – атому углерода бромметильной группы. Также структура полученного бромсульфоната **2f** была доказана методом РСА (рис. 1).

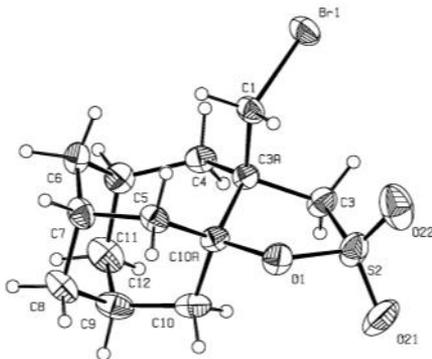
Отнесение сигналов ЯМР ^1H и ^{13}C для соединений **2a–f** проводилось на основе данных спектров ЯМР ^{13}C DEPT-135, а также двумерных экспериментов HMQC ^1H - ^{13}C и HMBC ^1H - ^{13}C .

Таким образом, сульфирование олефинов адамантанового ряда серной кислотой является удобным методом получения функционально замещенных γ -сультонов с полициклическими заместителями.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрофотометре Shimadzu IR Affinity-1 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также 2D HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре JEOL JNM ECX-400 в CDCl_3 , внутренний стандарт TMS. Масс-спектры записаны на хромато-масс-спектрометре Thermo Finnigan DSQ с масс-селективным детектором в режиме ионизации электронным ударом (70 эВ), кварцевая колонка В-5MS 30 м \times 0.32 мм, температура колонки 80–340 °С (скорость нагрева 20 °С/мин), температура испарителя 250 °С, газ-носитель – гелий. Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе EuroVector EA-3000 EA с использованием L-цистина в качестве стандарта. Температуры плавления определены на приборе ПТП-М капиллярным методом. Все растворители предварительно очищены согласно известным методикам. Контроль за ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil (проявление в парах иода).

Синтез γ -сультонов **2a–f (общая методика).** К раствору 10 ммоль олефина **1a–d,f** в 8 мл CH_2Cl_2 добавляют Ac_2O (4.72 мл (50 ммоль) для соединений **2a,b**, 1.89 мл



(циклогексан). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2906, 2848 (C–H), 1450, 1352 (S=O), 1197 (C–O), 1164 (S=O), 945, 883, 850 (S–O), 800. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.53–1.75 (12H, м, 6CH₂ Ad); 2.02 (3H, уш. с, 3CH Ad); 2.28–2.37 (1H, м) и 2.44–2.55 (1H, м, 4-CH₂); 3.17–3.27 (2H, м, 3-CH₂); 4.17 (1H, д, д, $^3J = 9.5$, $^3J = 6.2$, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.2 (C-4); 27.8 (3CH Ad); 35.8 (C Ad); 36.8 (3CH₂ Ad); 37.3 (3CH₂ Ad); 45.9 (C-3); 90.2 (C-5). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 256 [*M*]⁺ (3), 174 (2), 149 [*C*₁₁*H*₁₇]⁺ (8), 135 [*C*₁₀*H*₁₅]⁺ (100), 93 (19), 79 (22), 67 (15), 41 (10). Найдено, %: C 61.04; H 7.69; S 12.36. *C*₁₃*H*₂₀*O*₃*S*. Вычислено, %: C 60.91; H 7.86; S 12.51.

7-Бромметил-4-окса-5 λ ,6-тиатетрацикло[7.3.1.1^{3,11}.0^{3,7}]-тетрадекан-5,5-диоксид (2f). Выход 50%, белые кристаллы, т. пл. 141–143 °С (PhMe). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2927, 2862 (C–H), 1454, 1342 (S=O), 1207 (C–O), 1161 (S=O), 825 (S–O), 790, 648, 497 (C–Br). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.41–2.02 (8H, м, 4CH₂ Ad); 2.16–2.59 (7H, м, 2CH₂ Ad, 3CH Ad); 3.39 (1H, д, д, $^1J = 14.2$, $^4J = 2.3$) и 4.17 (1H, д, $^1J = 14.2$, 6-CH₂); 3.86 (1H, д, д, $^1J = 10.3$, $^4J = 2.3$) и 3.97 (1H, д, д, $^1J = 10.3$, $^4J = 1.6$, CH₂Br). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.5, 28.5, 30.7 (3CH Ad); 31.2, 36.0, 37.0, 39.5, 40.8, 41.2 (6CH₂ Ad); 42.5 (CH₂Br); 53.6 (C-7); 58.0 (C-6); 95.2 (C-3). Найдено, %: C 46.39; H 5.89; S 9.44. *C*₁₃*H*₁₉*BrO*₃*S*. Вычислено, %: C 46.57; H 5.71; S 9.56.

Рентгеноструктурное исследование соединения 2f. Кристаллы, пригодные для РСА, получены из смеси MeOH–CH₂Cl₂ (1:1) медленным испарением растворителя при комнатной температуре. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **2f** проведено на дифрактометре Enraf-Nonius CAD-4 ($\lambda\text{CuK}\alpha$ -излучение). Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов. Все расчеты проведены с использованием программного комплекса SHELX-97.¹³ Изображение молекулы получено с использованием программы PLATON.¹⁴ Структурные параметры соединения **2f** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1410086).

Файл сопроводительных материалов, содержащий данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерных экспериментов НМРС ^1H – ^{13}C и НМВС ^1H – ^{13}C соединений **2a–f**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки РФ в рамках проектной части государственного задания № 4.1440.2014/К и при поддержке РФФИ (грант 15-43-02536 р_поволжье_a).

Список литературы

- (a) Erdmann, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1888**, 247, 306. (b) Mustafa, A. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 195. (c) Buglass, A. J.; Tillett, J. G. In *The Chemistry of Sulfonic Acids, Esters and their Derivatives*; Patai, S.; Rappoport, Z., Eds.; John Wiley & Sons: New York, 1991, p. 789. (d) Mondal, S. *Chem. Rev.* **2012**, 112, 5339.
- (a) Metz, P. *J. Prakt. Chem.* **1998**, 340, 1. (b) Bequette, J. P.; Jungong, C. S.; Novikov, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6963. (c) Enders, D.; Iffland, D. *Synthesis* **2007**, 12, 1837. (d) Ewas, A. M. M.; Dawood, K. M.; Spinde, K.; Wang, Y.; Jäger, A.; Metz, P. *Synlett* **2009**, 11, 1773. (e) Merten, J.; Hennig, A.; Schwab, P.; Fröhlich, R.; Tokalov, S. V.; Gutzeit, H. O.; Metz, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5, 1144.

- Roberts, D. W.; Williams, D. L. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1027.
- (a) Solas, D.; Wolinsky, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1988. (b) Wang, Y.; Bernsmann, H.; Gruner, M.; Metz, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7801. (c) Metz, P.; Stöling, J.; Läge, M.; Krebs, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 2195.
- (a) De Castro, S.; Lobatón, E.; Pérez-Pérez, M.-J.; San-Félix, A.; Cordeiro, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; De Clercq, E.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 1158. (b) De Castro, S.; García-Aparicio, C.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J.; Velázquez, S. *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1582. (c) De Castro, S.; Peromingo, M. T.; Naesens, L.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J.; Velázquez, S.; Camarasa, M.-J. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5823. (d) Rodríguez-Barrios, F.; Pérez, C.; Lobatón, E.; Velázquez, S.; Chamorro, C.; San-Félix, A.; Pérez-Pérez, M.-J.; Camarasa, M.-J.; Pelemans, H.; Balzarini, J.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 1853. (e) Velázquez, S.; Lobatón, E.; De Clercq, E.; Koontz, D. L.; Mellors, J. W.; Balzarini, J.; Camarasa, M.-J. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 3418. (f) Xu, H.-W.; Zhao, L.-J.; Liu, H.-F.; Zhao, D.; Luo, J.; Xie, X.-P.; Liu, W.-S.; Zheng, J.-X.; Dai, G.-F.; Liu, H.-M.; Liu, L.-H.; Liang, Y.-B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 2388.
- (a) Ковалев, В. В.; Шокова, Э. А. *Журн. орган. химии* **1988**, 24, 738. (b) Pérez-Pérez, M.-J.; Balzarini, J.; Hosoya, M.; De Clercq, E.; Camarasa, M.-J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1992**, 2, 647. (c) Leonova, M. V.; Baimuratov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 26. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 33.] (d) Aslanov, L. A.; Tafeenko, V. A.; Kovalev, V. V.; Shokova, E. A. *J. Struct. Chem. (USSR)* **1989**, 30, 933. [*Журн. структур. химии* **1989**, 30(6), 79.]
- (a) Roberts, D. W.; Jackson, P. S.; Saul, C. D.; Clemett, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3383. (b) Bordwell, F. G.; Chapman, R. D.; Osborne, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 2002. (c) Терентьев, А. П.; Потапов, В. М.; Демьянович, В. М. *Журн. общ. химии* **1959**, 29, 949. (d) Зык, Н. В.; Белоглазкина, Е. К.; Зефилов, Н. С. *Журн. орган. химии* **1995**, 31, 1283.
- (a) Leonova, M. V.; Baimuratov, M. R.; Golovin, E. V.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 183. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 194.] (b) Leonova, M. V.; Baimuratov, M. R.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1268. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 1285.] (c) Baimuratov, M. R.; Leonova, M. V.; Klimochkin, Yu. N. *Russ. J. Gen. Chem.* **2014**, 84, 632. [*Журн. общ. химии* **2014**, 84, 552.]
- (a) Klimochkin, Yu. N.; Korzhev, I. R.; Vologin, M. F.; Bagrii, E. I. *Petroleum Chemistry* **2001**, 41, 30. [*Нефтехимия* **2001**, 41, 30.] (b) Stetter, H.; Rauscher, E. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 2054. (c) Sai, M.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, 82, 1194.
- (a) Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1973**, 12, 173. (b) Lenoir, D.; Schleyer, P. von R. *Chem. Commun.* **1970**, 941. (c) Lenoir, D.; Schleyer, P. von R. *Angew. Chem.* **1971**, 83, 918. (d) Leonova, M. V.; Klimochkin, Yu. N.; Moiseev, I. K. *Russ. J. Org. Chem.* **1998**, 34, 494. [*Журн. орган. химии* **1998**, 34, 528.] (e) Krasutskii, P. A.; Semenova, I. G.; Safronova, E. E. *Russ. J. Org. Chem.* **1992**, 28, 1827. [*Журн. орган. химии* **1992**, 28, 2268.] (f) Lucchini, V.; Modena, G.; Pasquato, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6600. (g) Duddeck, H.; Rosenbaum, D. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1707. (h) Allen, A. D.; Krishnamurti, R.; Surya Prakash, G. K.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 1291.
- (a) Bakker, B. H.; Cerfontain, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1699. (b) Bakker, B. H.; Cerfontain, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 1703.
- Roberts, D. W. *Org. Proc. Res. Dev.* **1998**, 2, 194.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
- Spek, A. L. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1990**, A46, 34.