

РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ОЛЕФИНОВЫХ ФУНКЦИЙ ДИЦИКЛОПЕНТАДИЕНА В РЕАКЦИИ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА С ТИОНИЛАНИЛИНОМ

© 2023 г. Е. К. Илюшкина¹, Я. В. Веремейчик^{1,*}, О. А. Лодочникова^{2,3}, **В. В. Племенков³**

¹ Высшая школа живых систем, Образовательно-научный кластер «Институт медицины и наук о жизни (МЕДБИО)», Балтийский федеральный университет имени И. Канта, ул. Университетская 2, Калининград, 236040 Россия

² Институт органической и физической химии имени А. Е. Арбузова, Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», Казань, 420088 Россия

³ Химический институт имени А. М. Бутлерова, Казанский федеральный (Приволжский) университет, Казань, 420008 Россия

*e-mail: verem_yana@mail.ru

Поступило в редакцию 13 февраля 2023 г.

После доработки 11 апреля 2023 г.

Принято к печати 20 апреля 2023 г.

Реакцией тиониланилина с дициклопентадиеном получен аддукт Дильса–Альдера, который был окислен до соответствующего сульфонида с бензотиазинным фрагментом. Молекулярная и кристаллическая структура сульфонида, полученного на основе аддукта тиониланилина с дициклопентадиеном, исследована методом РСА. Установлена более высокая реакционная способность олефиновой функции норборненового фрагмента и показано образование двух структурных изомеров.

Ключевые слова: сульфонида, реакция Дильса–Альдера, сокристаллизация

DOI: 10.31857/S0044460X23050013, **EDN:** DAMLHS

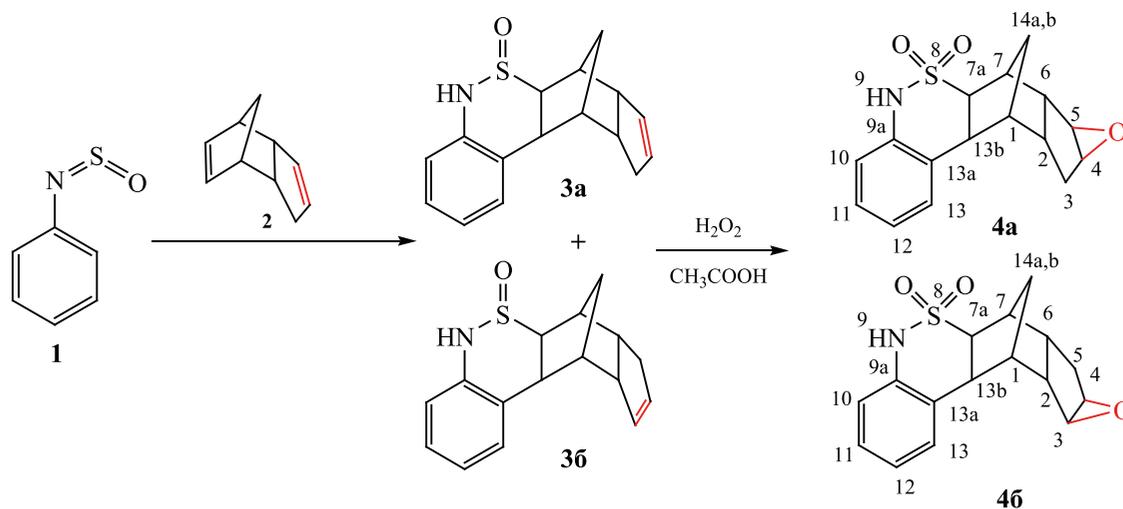
Соединения циклической структуры, такие как циклопентадиен и продукт его димеризации – дициклопентадиен – представляют большой научный интерес как реагенты, обладающие значительной реакционной вариативностью [1–4]. Известно, что данные соединения легко вступают в реакции Дильса–Альдера. Более того, для дициклопентадиена возможно образование различных структурных изомеров. С другой стороны, сульфонида функция является одной из ведущих фармакофорных групп. Соединения, комбинирующие в себе вышеуказанные циклические фрагменты и сульфонида группу могут выступать в качестве потенциальных субстратов для создания новых лекарственных веществ. Синтез соединений подобной структуры рассматривался нами

ранее с использованием в качестве диена тиониланилина и его различных производных, а в качестве диенофила – норборнена и норборнадиена [5, 6].

В данной работе нами предложен синтез соединения, содержащего сульфонида фрагмент, ключевой стадией которого является реакция Дильса–Альдера с использованием дициклопентадиена в качестве диенофила и тиониланилина в качестве диеновой компоненты по отработанной ранее методике с последующим окислением формирующейся в ходе реакции сульфонида функции [7].

Реакцию Дильса–Альдера проводили с использованием тиониланилина **1** и дициклопентадиена **2**

Схема 1.



в соотношении диен:диенофил = 1:1.2 без растворителя в запаянной ампуле при комнатной температуре (схема 1).

Строение полученного аддукта **3** подтверждено данными ИК и ЯМР ¹H спектроскопии. В ИК спектрах полученного аддукта наблюдаются характеристические полосы поглощения связей S=O (1036 см⁻¹) и N–H (3165 см⁻¹). Спектр ЯМР ¹H полученного аддукта аналогичен спектрам подобных аддуктов, полученных с использованием норборнадиена и норборнена в качестве диенофилов в реакциях с тиониланилином и его производными, и имеет отличие только в области, соответствующей сигналам трициклического фрагмента [7]. Также следует отметить, что все сигналы представлены двойным набором, что соответствует образованию структурных изомеров **3a** и **3b**, различающихся расположением кратной связи в циклопентеновом фрагменте. Соотношение изомеров (1:1) определено по отношению интегральной интенсивности сигналов протонов олефинового фрагмента в области 5.6–5.9 м. д. В спектрах ЯМР ¹H присутствуют синглетный сигнал протона группы NH (8.89 м. д.), система сигналов ароматических протонов в области 6.70–7.11 м. д., представленная двумя дублетами и двумя триплетами, и система сигналов в области 1.18–5.85 м. д., соответствующая трициклическому фрагменту.

Дальнейшее окисление полученного аддукта **3** в

виде смеси структурных изомеров проводили с использованием избытка перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте при комнатной температуре (схема 1). Структура полученного сульфонида подтверждается данными ИК, ЯМР спектроскопии и РСА. В ИК спектре полученного соединения присутствуют характеристические полосы поглощения колебаний групп SO₂ (1136, 1308 см⁻¹), NH (3191 см⁻¹). Сигнал NH-группы сдвинут в область более высоких частот по сравнению с соответствующим сигналом исходного аддукта.

Спектр ЯМР ¹H полученного сульфонида **4** также содержит удвоенный набор сигналов, что аналогичным образом свидетельствует о наличии двух структурных изомеров **4a** и **4b** (соотношение изомеров 2:1, определено по соотношению интегральной интенсивности сигналов протонов ароматического фрагмента в области 6.7–7.4 м. д.) и аналогичен спектрам подобных соединений, полученных с использованием норборнадиена в качестве диенофила, и имеет отличие только в области, соответствующей сигналам трициклического фрагмента [Веремейчик Я.В. и др., ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 8, с. 1343; Veremeichik Ya.V. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2012, vol. 82, no. 8, p. 1416. doi 10.1134/S1070363212080130].

Надежное подтверждение структуры полученного сульфонида производного **4** получено методом РСА (рис. 1). Данные РСА аддукта **4**

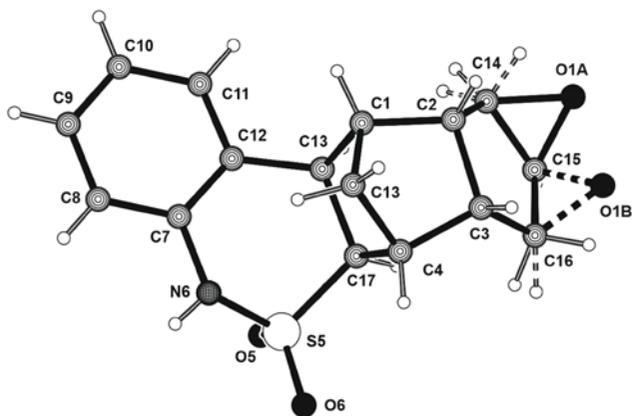


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **4** в кристалле. Оксидный цикл минорного структурного изомера показан пунктиром.

подтверждают, что в реакции Дильса–Альдера дициклопентадиен, как диенофил, предоставляет двойную связь в норборненовом фрагменте, а при последующем окислении в качестве дополнительного структурного фрагмента образуется оксидный цикл на месте двойной связи циклопентенового фрагмента. Поскольку в результате реакции диенового синтеза образуется смесь двух структурных изомеров, отличающихся положением двойной связи в циклопентеновом фрагменте, при их окислении образуются два изомера с различным расположением эпоксидного цикла.

По данным РСА, в исследованном кристалле обнаружены оба структурных изомера с относительной заселенностью 3:1 (преобладает изомер с атомом O^{1A} в эпоксидном фрагменте). Факт сокристаллизации структурных изомеров не нов, примеры такого рода встречаются в литературе [8]. В случае изомеров соединения **4** сопутствующим

фактором такого явления явилась возможность реализации основного водородносвязанного мотива с участием как основного, так и минорного изомеров (рис. 2).

Таким образом, методом РСА подтверждена более высокая реакционная способность олефиновой функции норборненового фрагмента дициклопентадиена в реакции Дильса–Альдера с тиониланилином. Установлено образование двух структурных изомеров, отличающихся положением двойной связи в циклопентеновом фрагменте. Дальнейшее окисление полученного аддукта приводит к образованию обоих структурных изомеров с относительной заселенностью 3:1.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовали дициклопентадиен **2** торговой марки «Sigma-Aldrich» (чистота 96.0%, CAS 77-73-6). N-Сульфанилилин **1** получали реакцией анилина с хлористым тионилем согласно ранее разработанной методике [7]. Сульфенамид **4** получали взаимодействием N-сульфиниланилина с дициклопентадиеном (соотношение 1:1.2) в запаянной ампуле при комнатной температуре согласно ранее разработанной методике [Веремейчик Я.В. и др., ЖОХ, 2012, т. 82, вып. 8, с. 1343; Veremeichik Ya.V. et al., Russ. J. Gen. Chem., 2012, vol. 82, no. 8, p. 1416. doi 10.1134/S1070363212080130].

Элементный анализ выполнен на элементном CHNS анализаторе EuroEA 3000. ИК спектры записаны на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 в таблетках с KBr. Спектры ЯМР ¹H измерены на спектрометре Bruker Avance 400 на рабочей частоте 400 МГц. Химические сдвиги определяли относительно сигналов остаточных протонов дейтерированного растворителя. Температуры плав-

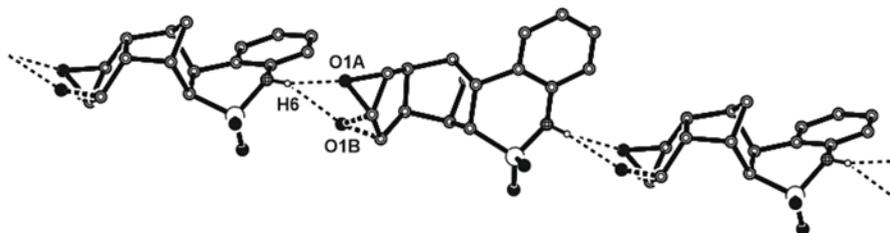


Рис. 2. Система водородных связей в кристалле соединения **4** по данным РСА.

ления измерены с помощью цифрового анализатора Dignal Mel-Temp 3.0.

Рентгеноструктурный анализ кристаллов соединения **4** проведен на автоматическом дифрактометре Bruker Карра APEX II CCD [графитовый монокроматор, $\lambda(\text{MoK}_\alpha)$ 0.71073 Å, ω -сканирование, 293 K]. Структуры расшифрованы прямым методом по программе SHELXS и уточнены вначале в изотропном, затем в анизотропном приближении по программе SHELXL-2017 [9]. Проведен полуэмпирический учет поглощения с использованием программы SADABS. Н(С) атомы водорода помещены в геометрически рассчитанные положения и включены в уточнение по модели *наездника*, положение Н(Н) атома водорода установлено из разностных рядов Фурье и уточнялось изотропно. Все расчеты проведены с помощью программ WinGX [10] и APEX2 [11]. Рисунки и анализ межмолекулярных взаимодействий выполнен с помощью программы PLATON [12].

Кристаллы соединения **4**, $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$, моноклинные. Параметры элементарной ячейки при 293 К: a 7.9952(10), b 11.5041(15), c 15.529(2) Å, β 102.323(9)°, V 1395.4(3) Å³, Z 4, $d_{\text{выч}}$ 1.444 г/см³, пространственная группа $P2_1/n$, μ_{Mo} 2.42 см⁻¹. Измерены интенсивности 13557 отражений, 2500 из которых с $I > 2\sigma$. Окончательные значения факторов расходимости: R 0.0482, R_w 0.1239. Данные РСА структуры **4** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (CCDC 2152219).

9H-Бензотрицикло[5.2.1.0^{2,6}]децен-3(4)-[c,h]-8,9-тиазин-8-оксид (3). В ампулу для запаивания помещали дициклопентадиен (26.4 г, 0.24 моль) и тиониланилин (27.8 г, 0.20 моль). Ампулу запаивали и нагревали на водяной бане при температуре около 80–90°C в течение 24 ч до образования первых кристаллов. Полноту прохождения реакции определяли по прекращению увеличения кристаллической фракции и исчезновению жидкой фракции. Полученный продукт несколько раз промывали петролейным эфиром, фильтровали и сушили. Полученный осадок имел мелкокристаллическую структуру светло-коричневого цвета. Кристаллы перекристаллизовывали из этанола. Выход 38.5 г (71%), т. пл. 208–209°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1036 (S=O), 3165 (N–H). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: **изомер 3a**, 1.26 д (1H, ³J_{HH} 10.0 Гц), 1.88 д

(1H, ³J_{HH} 9.8 Гц), 2.04 с (1H), 2.25–2.33 м (3H), 2.31 с (1H), 2.51 с (1H), 2.91 д (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 3.21 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц), 5.64 д (1H, ³J_{HH} 7.7 Гц), 5.85 д (1H, ³J_{HH} 7.4 Гц), 6.77 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 6.96 т (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.07 т (1H, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.11 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.89 с (1H); **изомер 3b**, 1.18 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц), 1.67 д (1H, ³J_{HH} 10.1 Гц), 2.04 с (1H), 2.57–2.67 м (5H), 2.73 д (1H, ³J_{HH} 8.3 Гц), 3.08 д (1H, ³J_{HH} 10.5 Гц), 5.77 д (1H, ³J_{HH} 6.0 Гц), 5.82 д (1H, ³J_{HH} 5.7 Гц), 6.77 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 6.96 т (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.07 т (1H, ³J_{HH} 8.4 Гц), 7.11 д (1H, ³J_{HH} 7.8 Гц), 8.89 с (1H). Найдено, %: С 70.21; Н 6.32; N 5.56; S 11.43. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NSO}$. Вычислено, %: С 70.85; Н 6.27; N 5.17; S 11.81.

4,5-Эпокси-9H-бензотрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан[c,h]-8,9-тиазин-8,8-диоксид (4a) и 3,4-эпокси-9H-бензотрицикло[5.2.1.0^{2,6}]декан[c,h]-8,9-тиазин-8,8-диоксид (4b). 5.42 г (0.02 моль) аддукта **3** растворяли при нагревании в минимальном количестве ледяной уксусной кислоты, затем добавляли 2-кратный избыток 30%-ой H₂O₂ и после охлаждения наблюдали образование кристаллов, которые отфильтровывали и перекристаллизовывали из этанола. Выход 3.64 г (60%), т. пл. 268–269°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3191 (N–H), 1136, 1308 (SO₂). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: **изомер 4a (основной)**, 1.34 д (1H, ³J_{HH} 10.4 Гц), 1.75–1.85 м (2H), 1.95 д (1H, ³J_{HH} 10.5 Гц), 2.39–2.42 м (3H), 2.43 с (1H), 2.58 с (1H), 3.50 д (1H, ³J_{HH} 9.3 Гц), 3.6 с (1H), 3.65 д (1H, ³J_{HH} 9.7 Гц), 6.79 д (1H, ³J_{HH} 7.9 Гц), 7.03 т (1H, ³J_{HH} 8.9 Гц), 7.13 т (1H, ³J_{HH} 7.5 Гц), 7.33 д (1H, ³J_{HH} 6.9 Гц), 9.93 с (1H); **изомер 4b (минорный)**, 1.90 с (1H), 2.00–2.02 м (2H), 2.18 с (1H), 2.31–2.39 м (5H), 2.85 д (1H, ³J_{HH} 4.3 Гц), 3.38 д (1H, ³J_{HH} 9.3 Гц), 3.78 д (1H, ³J_{HH} 9.2 Гц), 7.00 д (1H, ³J_{HH} 7.5 Гц), 6.96 т (1H, ³J_{HH} 8.6 Гц), 7.12 т (1H, ³J_{HH} 6.8 Гц), 7.20 д (1H, ³J_{HH} 7.7 Гц), 9.93 с (1H). Найдено, %: С 63.58; Н 5.62; N 4.75; S 10.45. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 63.37; Н 5.61; N 4.62; S 10.56.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Рентгеноструктурный анализ выполнен О.А. Лодочниковой при финансовой поддержке

Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (Приоритет-2030) с использованием оборудования Центра коллективного пользования Спектро-аналитического центра Федерального исследовательского центра «Казанский научный центр РАН» в рамках государственного задания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kotha S., Rao N.N., Ravikumar O., Sreevani G. // *Tetrahedron Lett.* 2017. Vol. 58. N 13. P. 1283 doi 10.1016/j.tetlet.2017.02.039
2. Chernysheva G.N., Katerinich M.D., Ushakov I.A., Rozentsveig I.B. // *Mendeleev Commun.* 2020. Vol. 30. N 5. P. 618. doi 10.1016/j.mencom.2020.09.022
3. Meng F.Q., Feng X.J., Wang W.H., Bao M. // *Chin. Chem. Lett.* 2017. Vol. 28. N 4. P. 900. doi 10.1016/j.ccllet.2016.12.018
4. Borsato G., De Lucchi O., Fabris F., Lucchini V., Frascella P., Zambon A. // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44. N 17. P. 3517. doi 10.1016/S0040-4039(03)00664-6
5. Веремейчик Я.В., Шурпик Д.Н., Лодочникова О.А., Племенков В.В. // *ЖОрХ.* 2016. Т. 52. Вып. 1. С. 99; Veremeichik Y.V., Plemenkov V.V., Shurpik D.N., Lodochnikova O.A. // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. Vol. 52. N 1. P. 92. doi 10.1134/S1070428016010176
6. Тевс О.А., Веремейчик Я.В., Лодочникова О.А., Племенков В.В. // *ЖОХ.* 2018. Т. 88. Вып. 11. С. 1915; Tavs O.A., Veremeychik Y.V., Lodochnikova O.A., Litvinov I.A., Plemenkov V.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2018. Vol. 88. N 11. P. 2438. doi 10.1134/S0044460X18110239
7. Kresze G., Maschke A., Albrecht R., Bederke K., Patschke H.P., Smalla H., Trede A. // *Angew. Chem.* 1962. Vol. 74. N 4. P. 135. doi: 10.1002/ange.19620740403
8. Deolka S., Tarannam N., Fayzullin R.R., Kozuch S., Khaskin E. // *Chem. Commun.* 2019. Vol. 55. P. 11350. doi 10.1039/C9CC06024C
9. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
10. Farrugia L.J. // *J. Appl. Crystallogr.* 1999. Vol. 32. P. 837. doi 10.1107/S0021889899006020
11. APEX2 (Version 2.1), SAINTPlus. Data Reduction and Correction Program, Version 7.31A, Bruker Advanced X-ray Solutions, Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, 2006.
12. Spek A.L. // *Acta Crystallogr. (D).* 2009. Vol. 65. P. 148. doi 10.1107/S090744490804362X

Reactivity of Olefin Functions of Dicyclopentadiene in the Diels–Alder Reaction with Thionylaniline

E. K. Ilyushkina^a, Ya. V. Veremeychik^{a,*}, O. A. Lodochnikova^b, and V. V. Plemenkov^c

^a I. Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, 236040 Russia

^b A. E. Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Federal Research Center “Kazan Scientific Center of the Russian Academy of Sciences”, Kazan, 420088 Russia

^c A. M. Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal (Volga Region) University, Kazan, 420008 Russia

*e-mail: verem_yana@mail.ru

Received February 13, 2023; revised April 11, 2023; accepted April 20, 2023

The sulfonamide with a benzothiazine moiety was synthesized by a Diels–Alder reaction of thionylaniline with dicyclopentadiene. The prepared adduct was oxidized to the appropriate sulfonamide with a benzothiazine moiety. The molecular and crystal structure of the sulfonamide obtained was determined by the single crystal X-ray diffraction analysis. A higher reactivity of the olefin function of the norbornene fragment was found; and the formation of two structural isomers was revealed.

Keywords: sulfonamides, Diels–Alder reaction, co-crystallization