

УДК 547.425.5

СИНТЕЗ И ОКИСЛЕНИЕ МИРТАНТИОЛА И ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИОКСИДОМ ХЛОРА

© 2019 г. О. Н. Гребенкина, О. М. Лезина*, Е. С. Измestьев, Л. Л. Фролова, С. А. Рубцова**, А. В. Кучин

ФГБУН «Институт химии Коми НЦ УрО РАН (Коми НЦ УрО РАН)»,
167000, Россия, Республика Коми, г. Сыктывкар, ул. Первомайская 48
e-mail: *lezina-om@yandex.ru, **rubtsova-sa@chemi.komisc.ru

Поступила в редакцию 28 марта 2019 г.
После доработки 10 августа 2019 г.
Принята к публикации 13 августа 2019 г.

На основе (–)-β-пинена синтезированы *цис*-миртанттиол и смесь диастереомерных миртанттиолов. Окислением их диоксидом хлора получен ряд производных: дисульфиды, тиолсульфонаты, сульфохлориды и сульфокислоты. Исследовано влияние условий реакции, таких как природа растворителя, мольное соотношение реагирующих веществ, время реакции, наличие катализатора и функциональных групп в молекуле субстрата, на реакционную способность *цис*-миртанттиола. Окислением тиолов в присутствии катализатора ацетилацетоната ванадила с количественным выходом получен миртансульфохлорид. Подобраны оптимальные условия для количественного получения миртансульфокислоты.

Ключевые слова: монотерпеноиды, селективное окисление, диоксид хлора, тиол, тиолсульфонат, сульфохлорид, сульфокислота, катализ, ацетилацетонат ванадила.

DOI: 10.1134/S0514749219100045

Терпены являются природными биологически активными соединениями, обладающими бактерицидной, анальгетической и муколитической активностью, используются в качестве фунгицидов и противовирусных средств [1]. Синтез новых соединений, сочетающих терпеновый фрагмент с различными серосодержащими фармакофорными группами, является перспективным направлением для получения биологически активных веществ [2]. Ранее нами было показано, что пинановые гидрокситиолсульфонаты проявили антимикробную активность в отношении *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus* и *Cryptococcus neoformans* [3]. Сульфокислоты и сульфохлориды, как известно, активно используются в качестве полупродуктов в органическом синтезе лекарственных препаратов [4].

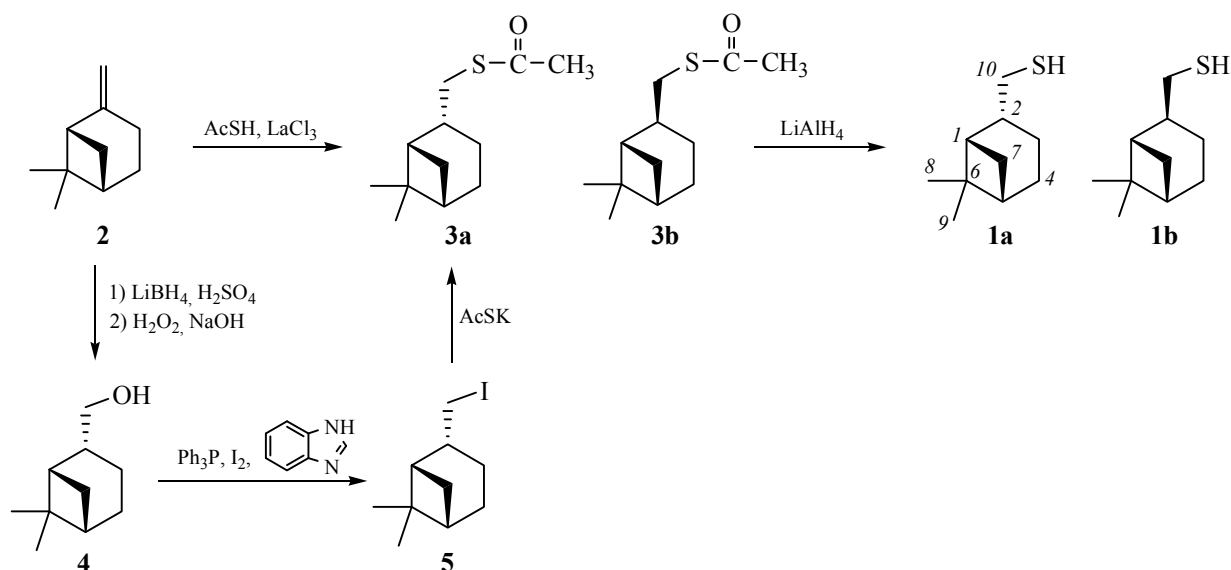
В данной работе окислением миртанттиола диоксидом хлора (ClO₂) синтезированы новые хиральные S-, O-содержащие терпеноиды пинановой структуры и исследовано влияние условий

реакции и функциональных групп в молекуле субстрата на его реакционную способность.

Для синтеза тиола **1a** первоначально был выбран метод, основанный на присоединении тиоуксусной кислоты по двойной связи (–)-β-пинена (**2**) в присутствии кислоты Льюиса и последующем восстановлении полученного тиацетата **3a** до тиола **1a** (схема 1). Однако продуктом реакции оказалась смесь диастереомерных тиацетатов по атому C² (*R*)-**3a** и (*S*)-**3b**, которые не удалось разделить методом колоночной хроматографии. Для повышения стереоселективности образования тиацетата **3a** варьировались такие условия реакции, как температура (–10÷20°C), растворитель (дихлорметан, пиридин) и кислоты Льюиса (ZnCl₂, AlCl₃, LaCl₃). Выявлено, что максимальное содержание соединения **3a** (*de* 75%) наблюдается при проведении реакции при комнатной температуре в дихлорметане в присутствии LaCl₃ (схема 1).

Согласно [1], поляризованный комплекс «хлорид лантана – кислота» ориентируется около

Схема 1.

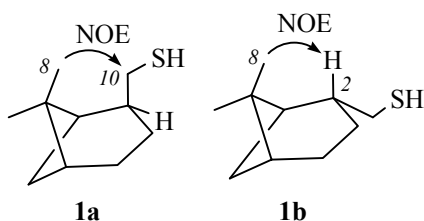


двойной связи с пространственно доступной стороны. Ввиду стерических затруднений, вызванных метильными группами, подход объемного тиоацетатного фрагмента к четвертичному атому углерода C^2 затруднен, поэтому на нем происходит координация менее объемного атома водорода. Присоединение комплекса происходит синхронно без образования карбкатионов, о чем свидетельствует сохранение пинановой структуры, так как реакции с участием частиц с локализованными зарядами обычно приводят к продуктам изомеризации.

При восстановлении смеси тиоацетатов **3a, b** эквимольным количеством $LiAlH_4$ [5] также образуется хроматографически неделимая смесь диастереомерных тиолов: (*R*)-**1a** и (*S*)-**1b** (7:1 соответственно, *de* 75%). Соотношение диастереомеров определяли методом ЯМР 1H по интегральным интенсивностям сигналов протонов H^{10} .

Конфигурация хиральных центров тиолов **1a** и **1b** доказана методом двумерной NOESY спектроскопии по наличию в спектре кросс-пиков у тиола **1a** между протонами метиленовой H^{10} и метильной H^8 групп, а у тиола **1b** – между протонами H^2 и H^8 (схема 2).

Схема 2.



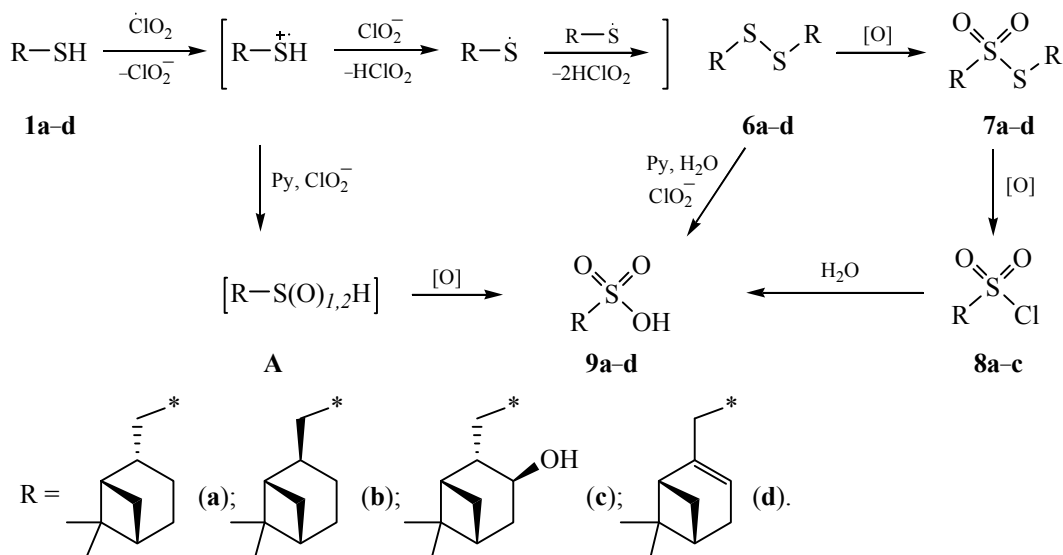
Пространственное взаимодействие протонов H^2 и H^8 в молекуле тиола **1b** приводит к значительному сдвигу сигналов протонов и атомов углерода в спектрах ЯМР в сильное поле относительно аналогичных сигналов соединения **1a**. Так, в спектре ЯМР ^{13}C тиола **1b** химические сдвиги атомов C^2 и C^8 имеют значения 38.8 и 20.1 м.д., а у тиола **1a** – 45.3 и 23.2 м.д. соответственно, в то время как остальные сигналы аналогичных атомов имеют разницу значений δ , не превышающую 1.0–1.5 м.д.

После неудачных попыток получения диастереомерно чистого миртантиола **1a** вышеописанным способом нами был осуществлен встречный синтез. Из (*-*)- β -пинена **2** реакцией гидроборирования–окисления был получен *cis*-миртанол **4** [6], далее по модифицированной методике [7] – йодид **5**, а затем – взаимодействием с AcSK [8] – тиоацетат **3a**, из которого по методике [5] – тиол **1a**.

Окисление тиолов **1** диоксидом хлора проводили аналогично нашим работам [3, 9, 10], в которых описаны реакции ClO_2 с функциональными производными миртантиола **1c, d**. Диоксид хлора использовали в виде промышленного водного раствора или переводили в органические растворители.

Окислению подвергались как индивидуальный миртантиол **1a**, так и смесь диастереомеров **1a, b** с целью разделения их в виде производных методом колоночной хроматографии. Основными продуктами окисления тиолов **1a, b** в зависимости от

Схема 3.



условий реакции являются соответствующие дисульфиды **6**, тиолсульфонаты **7**, сульфохлориды **8** и сульфокислоты **9** (схема 3). Однако разделить (*R*)- и (*S*)-диастереомеры производных **6–9** колоночной хроматографией также не удалось ввиду их близкой хроматографической подвижности. Соотношение диастереомерных продуктов окисления **6–9** такое же, как и в исходных тиолах, 7:1.

Строение и элементный состав соединений подтверждены методами ЯМР и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы атомов C^{10} соединений **6–9** сдвигаются в слабое поле относительно аналогичных сигналов атомов углерода тиолов **1**. Так, значение химического сдвига для атома C^{10} тиола **1a** 31.4 м.д. увеличивается до 46.2, 70.4, 73.4, 59.1 м.д. для соединений **4a–9a** соответственно. В ИК спектрах соединений **7a–9a** наблюдаются характерные полосы поглощения группы SO_2 , соответствующие валентным симметричным и асимметричным колебаниям (1128 и 1321 cm^{-1} для **7a**; 1168 и 1377 cm^{-1} для **8a**; 1002, 1028, 1051 и 1167, 1215 cm^{-1} для **9a**).

Исследовано влияние условий реакции на реакционную способность миргантиола **1a** с ClO_2 , таких как природа растворителя, молярное соотношение реагирующих веществ, время реакции, наличие катализатора, а также влияние функциональных групп в молекуле субстрата, с использованием результатов, полученных ранее для тиолов **1c, d** [3, 9].

Реакции тиола **1a** проводили в безводных гексане, дихлорметане, ацетонитриле и пиридине, а также с участием воды как соразтворителя при использовании водного раствора ClO_2 . Выявлено влияние полярности и природы растворителя на скорость реакции. При окислении тиола **1a** двукратным избытком ClO_2 в течение 0.5 ч в системах гексан–вода и дихлорметан–вода в реакционной смеси остается 6–10% исходного тиола (см. таблицу, №№ 3, 10), при этом основным продуктом является дисульфид **6a** (57–59%), в то время как в полярном водном ацетонитриле реакции тиола **1a** с ClO_2 приводят к образованию продуктов глубокого окисления **8a, 9a** (38 и 62% соответственно) (см. таблицу, « 6). Увеличение скорости реакции в зависимости от полярности среды свидетельствует об образовании полярных интермедиатов.

В водном пиридине в аналогичных условиях продуктами реакции являются дисульфид **6a** и кислота **9a** с содержанием в смеси 18 и 82% соответственно, а в безводном – 38 и 62% соответственно (см. таблицу, №№ 16, 19). Увеличение времени синтеза до 2 ч приводит к количественному образованию сульфокислоты **9a** (см. таблицу, №№ 17, 20). Сульфохлорид **8a** в пиридине не образуется из-за связывания хлорсодержащих ионов (продуктов восстановления ClO_2) растворителем, и диоксид хлора, таким образом, проявляет лишь окислительные свойства.

Результаты окисления тиола **1a** диоксидом хлора в зависимости от условий реакции.

№	Растворитель	Мольное соотношение тиол:ClO ₂	Время синтеза, ч	Соотношение продуктов реакции, % (по спектрам ЯМР ¹ H)				
				Соединение				
				1	6	7	8	9
1	C ₆ H ₆	1:0.5	0.5	–	70	11	14	5
2	C ₆ H ₆ –H ₂ O	1:0.5	0.5	29	48	10	4	9
3	C ₆ H ₆ –H ₂ O	1:2	0.5	10	57	15	8	10
4	C ₆ H ₆ –H ₂ O	1:2	1	–	53	21	4	22
5	CH ₃ CN–H ₂ O	1:1	0.5	–	–	21	54	25
6	CH ₃ CN–H ₂ O	1:2	0.5	–	–	–	38	62
7	CH ₃ CN–H ₂ O	1:1	1	–	–	14	48	38
8	CH ₃ CN–H ₂ O	1:2	1	–	–	–	33	67
9	CH ₂ Cl ₂	1:2	0.5	–	–	26	33	41
10	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O	1:2	0.5	6	59	16	10	9
11	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O	1:2	2	–	–	49	29	22
12	CH ₂ Cl ₂ ^a	1:2	0.5	–	–	18	82	–
13	CH ₂ Cl ₂ ^a	1:2	2	–	–	–	98	2
14	CH ₂ Cl ₂ –H ₂ O ^a	1:2	2	–	–	41	45	14
15	C ₅ H ₅ N	1:0.5	0.5	–	47	6	–	47
16	C ₅ H ₅ N	1:2	0.5	–	38	–	–	62
17	C ₅ H ₅ N	1:2	2	–	–	–	–	98
18	C ₅ H ₅ N–H ₂ O	1:0.5	0.5	–	33	–	–	67
19	C ₅ H ₅ N–H ₂ O	1:2	0.5	–	18	–	–	82
20	C ₅ H ₅ N–H ₂ O	1:2	2	–	–	–	–	98

^a В присутствии катализатора VO(acac)₂.

Вероятно, окисление в пиридине протекает, в основном, через образование сульфеновой и сульффиновой кислот **A**, так как данные продукты устойчивы в основной среде пиридина. Нуклеофильный характер растворителя также препятствует сольватации аниона ClO₂⁻, который образуется на первой стадии окисления (схема 3), и делает его более активным, способствуя увеличению скорости реакции.

На состав продуктов оказывает также влияние мольное соотношение исходных веществ и время реакции. Так, в водном ацетонитриле увеличение мольного соотношения тиол:окислитель от 1:1 до

1:2 и времени реакции от 0.5 до 1 ч способствуют гидролизу сульфохлорида **8a** до сульфокислоты **9a**, что подтверждается увеличением содержания кислоты **9a** с 25 до 67% и снижением содержания сульфохлорида **8a** с 54 до 33% (см. таблицу, №№ 5–8).

При сравнении результатов окисления тиола **1a** и его функциональных аналогов **1c** [3], **1d** [9] ClO₂ установлено, что реакционная способность убывает в ряду соединений **1c** > **1a** > **1d**. При окислении тиолов в среде гексан–вода в соотношении тиол:ClO₂, равном 1:0.5, в течение 0.5 ч конверсия гидрокситиола **1c** – полная, а тиолов **1a** и **1d** – 71 и 39% соответственно (таблица, № 2).

Наличие двойной связи у тиола **1d** снижает скорость окисления промежуточных соединений **6d**, **7d**, что способствует увеличению селективности их образования. При окислении тиола **1d** двукратным избытком ClO_2 в течение 1 ч в водном ацетонитриле выход тиолсульфоната **7d** достигает 85% [9], а при окислении тиола **1a** основными продуктами являются соединения **8a**, **9a**, а тиолсульфоната **7a** не обнаружено (см. таблицу, строка 8).

В среде гексан–вода при окислении тиола **1d** с количественным выходом образуется соответствующий дисульфид **6d**, в то время как выходы соединения **6a** (см. таблицу, № 4) и **6c** [3] составляют около 50%.

Установлено влияние растворителя и структуры тиола на устойчивость продуктов. Так, при окислении тиола **1d** в дихлорметане двукратным избытком ClO_2 образуются неидентифицированные продукты десульфуризации и раскрытия цикла, в то время как окисление тиолов **1a**, **c** в дихлорметане протекает с образованием продуктов **7a**, **c–9a**, **c**, а десульфуризации не наблюдается (см. таблицу, № 9).

Ранее было показано, что использование $\text{VO}(\text{acac})_2$ в качестве катализатора при окислении гидроксикарановых тиолов [3] и дифенилдисульфида [11] увеличивает селективность образования соответствующих сульфохлоридов, поэтому нами проведено каталитическое окисление тиолов **1a**, **d**. При взаимодействии тиола **1a** с двукратным избытком ClO_2 в дихлорметане в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ в течение 0.5 ч выход сульфохлорида **8a** увеличивается с 33 до 82%, в течение 2 ч – до 98% (см. таблицу, №№ 9, 12, 13). При этом выявлено, что в реакционной среде дихлорметан–вода действие катализатора исчезает (выход **8a** – 45%) (см. таблицу, № 14). В случае окисления тиола **1d** в дихлорметане влияние катализатора отсутствует, что связано, вероятно, с неустойчивостью интермедиатов в среде растворителя.

Реакции тиолов **1a–c** в пиридине приводят к количественному образованию сульфоновых кислот **9a–c**. Выход кислоты **9d** снижается до 74% [9], что обусловлено образованием соответствующей соли пиридиния.

Таким образом, синтезированы индивидуальные *цис*-миртантиол и смесь диастереомерных миртантиолов, в результате окисления которых диоксидом хлора получены соответствующие

дисульфиды, тиолсульфонаты, сульфохлориды и сульфокислоты. Выявлено влияние среды на состав и соотношение продуктов и подобраны оптимальные условия для их получения. Дисульфид с выходом 68% получен в малополярном гексане. В среде дихлорметан–вода отмечается максимальное содержание тиолсульфоната – 49%. Реакция в пиридине позволяет количественно получить сульфокислоту, а использование катализатора $\text{VO}(\text{acac})_2$ в дихлорметане – сульфохлорид. Показано, что наличие воды при окислении в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ препятствует каталитическому влиянию. В пиридине, напротив, вода ускоряет реакцию и участвует в образовании сульфокислоты.

Установлено влияние функциональных групп в молекуле субстрата на реакционную способность, которая уменьшается в ряду гидроксимиртантиол–миртантиол–миртентиол. Снижение активности миртентиола способствует селективному образованию промежуточных продуктов по сравнению с миртан- и гидроксимиртантиолами: дисульфида – 98% в среде гексан–вода и тиолсульфоната – 85% в ацетонитриле. В дихлорметане реакции миртентиола сопровождаются десульфуризацией и раскрытием цикла, в то время как другие тиолы легко окисляются до сульфопроизводных с сохранением пинановой структуры.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры регистрировали на ИК-Фурье-спектрометре Shimadzu IR Prestige 21 (Япония) в тонком слое. 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 и $\text{DMCO}-d_6$. Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C выполняли с помощью двумерных гомо- ($^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^1\text{H}$ NOESY) и гетероядерных экспериментов ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC, HMBSC). Масс-спектры регистрировали на высокоэффективном жидкостном хроматографе с масс-селективным детектором Thermo Finnigan LCQ Fleet (США) (растворители – H_2O , CH_3OH , CH_3CN). Детектирование проводили по отрицательным ионам. Тонкослойную хроматографию выполняли на пластинах Sorbfil, используя системы растворителей: петролейный эфир–диэтиловый эфир, 9:1 (для производных **1a**, **b**, **6a**, **b–8a**, **b**); в качестве проявителей – раствор фосфорномолибденовой кислоты в EtOH и водный раствор KMnO_4 , для **8a**, **b–9a**, **b** – 0.2% раствор бромкрезолового желе-

ного в EtOH. Элементный анализ выполняли с использованием автоматического анализатора марки EA 1110 CHNS-O. Все реакции проводили с использованием свежеперегранных растворителей. Колоночную хроматографию выполняли на силикагеле Alfa Aesar (0.06–0.2 мм), используя те же системы растворителей, что и для ТСХ; для сульфокислот **9a**, **b** – метанол. Соотношение продуктов определяли методом спектроскопии ЯМР ^1H по величинам интегральных интенсивностей сигналов соответствующих протонов H^{10} .

(–)- β -Пинен (**2**) – коммерческий продукт производства «Sigma Aldrich», чистота 99%, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -22^\circ$. 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 [12].

(1S,2R,5S)-2-(Иодометил)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан (5). В 7 мл толуола растворяли 0.154 г (1 ммоль) *цис*-миртанолола **4**, затем при перемешивании добавляли 0.314 г (1.2 ммоль) трифенилфосфина, 0.236 г (2 ммоль) бензимидазола и 0.305 г (1.2 ммоль) йода. Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, после чего добавляли порциями насыщенный раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ до исчезновения окраски йода. Экстрагировали полученную смесь хлороформом, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Далее отфильтровывали раствор и удаляли растворитель. Остаток хроматографировали на силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир. Выход 90%, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -42.8^\circ$ (*c* 0.2, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.92 д (1H, H^{7a} , J 9.3 Гц), 1.01 с (3H, H^8), 1.24 с (3H, H^9), 1.43–1.60 м (1H, H^{3a}), 1.85–2.00 м (3H, H^4 , H^5), 2.01–2.17 м (2H, H^1 , H^{3b}), 2.33–2.54 м (2H, H^2 , H^{7b}), 2.29 д.д (2H, H^{10} , J 7.9, 4.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 15.33 (C^{10}), 23.09 (C^8), 23.38 (C^3), 25.87 (C^4), 27.84 (C^9), 33.17 (C^7), 38.59 (C^6), 41.20 (C^5), 44.30 (C^2), 46.81 (C^1).

Методика синтеза миртантиоацетатов из β -пинена. К 0.136 г (1 ммоль) β -пинена в 5 мл дихлорметана при перемешивании добавляли 0.076 г (1 ммоль) тиоуксусной кислоты, затем прибавляли 0.021 г (0.1 ммоль) LaCl_3 . Смесь перемешивали 2 ч, добавляли 20 мл воды, экстрагировали хлороформом (3×15). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток делили на

силикагеле, используя в качестве элюента петролейный эфир. Целевой продукт содержит смесь диастереомеров по атому C^2 (*R*)-**3a** и (*S*)-**3b** тиоацетатов в соотношении 7:1 соответственно.

S-[(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метилэтантиоат (3a). Выход 78%, $[\alpha]_{\text{D}}^{24} -22.3^\circ$ (*c* 0.4, CHCl_3). Спектральные данные тиоацетата **3a** идентичны данным, приведенным в литературе [5].

S-[(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метилэтантиоат (3b). Спектральные данные получены из спектра смеси с тиоацетатом **3a**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.80 с (3H, H^8), 0.84–0.93 м (1H, H^{7a}), 1.20 с (3H, H^9), 1.33–1.40 м (1H, H^{3a}), 1.74–1.79 м (2H, H^4), 1.78–1.85 м (1H, H^1), 1.87–1.94 м (1H, H^5), 2.05–2.16 м (2H, H^2 , H^{3b}), 2.31–2.42 м (1H, H^{7b}), 2.33 с (3H, COCH_3), 2.80 д.д (2H, H^{10} , J 17.6, 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.04 (C^8), 23.22 (C^3), 24.19 (C^4), 26.64 (C^9), 30.61 (COCH_3), 33.30 (C^7), 34.95 (C^{10}), 35.14 (C^2), 38.65 (C^6), 40.74 (C^5), 45.00 (C^1), 196.00 (COCH_3). Найдено, %: C 67.91; H 9.41; S 15.16. $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{OS}$. Вычислено, %: C 67.87; H 9.49; S 15.10.

Миртантиолы **1a**, **b** получены по методике [5]. Спектральные характеристики тиола **1a** идентичны приведенным в литературе [5], $[\alpha]_{\text{D}}^{22} -38.5^\circ$ (*c* 0.2, CHCl_3). Выход 72%.

(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метантиол (1b). Спектральные данные получены из спектра смеси с тиолом **1a**. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.83 с (3H, H^8), 0.87–0.95 м (1H, H^{7a}), 1.22 с (3H, H^9), 1.26–1.36 м (2H, SH, H^{3a}), 1.72–1.84 м (2H, H^4), 1.86–1.99 м (2H, H^1 , H^5), 2.01–2.14 м (2H, H^2 , H^{3b}), 2.33–2.43 м (1H, H^{7b}), 2.39–2.46 м (2H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.09 (C^8), 23.27 (C^3), 24.20 (C^4), 26.65 (C^9), 30.56 (C^{10}), 33.27 (C^7), 38.63 (C^6), 38.82 (C^2), 40.89 (C^5), 44.65 (C^1).

Методика окисления тиолов ClO_2 . Общий объем реакционной среды рассчитывали для мольной концентрации тиола 0.02 моль/л. Контроль за ходом реакции проводили методом ТСХ.

a. К водному/органическому раствору 0.135 г (2 ммоль) ClO_2 добавляли при перемешивании органический раствор 0.17 г (1 ммоль) тиола **1a** или смеси тиолов **1a**, **b**. Время синтеза 0.5–2 ч. Водную и органическую фазы разделяли. Растворители отгоняли при пониженном давлении. Остаток органической фазы, содержащий соеди-

нения **6–8**, хроматографировали на силикагеле. Сульфокислоты **9** извлекали из водной фазы выпариванием воды.

б. К раствору 0.17 г (1 ммоль) тиола **1а** или смеси тиолов **1а**, **б** в дихлорметане при перемешивании добавляли 0.027 г (0.1 ммоль) VO(асас)₂, затем раствор 0.135 г (2 ммоль) ClO₂ в дихлорметане. Время синтеза 2 ч. Растворитель отгоняли. Сухой остаток органической фазы хроматографировали на силикагеле.

1,2-бис(1S,2R,5S)-(6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метилдисульфид (6а). *а.* Соотношение **1а**:ClO₂ = 1:0.5. Растворитель гексан. Время синтеза 0.5 ч. Выход 68%. Спектральные характеристики дисульфида **6а** аналогичны приведенным в литературе [13].

1,2-бис(1S,2S,5S)-(6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метилдисульфид (6б). *а.* Соотношение смесь диастереомеров **1а**, **б**:ClO₂ = 1:0.5. Растворитель гексан. Время синтеза 0.5 ч. Выход смеси диастереомеров **6а**, **б** (7:1) 68%. Спектральные данные получены из спектров смеси с диастереомером **6а**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87 с (6H, H^δ), 1.02–1.09 м (2H, H^{7а}), 1.24 с (6H, H⁹), 1.28–1.36 м (2H, H^{3а}), 1.76–1.87 м (4H, H⁴), 1.87–2.06 м (6H, H¹, H², H⁵), 2.04–2.13 м (2H, H^{3б}), 2.37–2.45 м (2H, H^{7б}), 2.63 д.д. (4H, H¹⁰, J 6.9, 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.12 (C⁸), 23.41 (C³), 24.26 (C⁴), 26.66 (C⁹), 32.58 (C⁷), 38.66 (C⁶), 40.29 (C²), 40.86 (C⁵), 44.61 (C¹), 45.83 (C¹⁰). Найдено, %: С 71.03; Н 10.04; S 18.90. C₂₀H₃₄S₂. Вычислено, %: С 70.94; Н 10.12; S 18.94.

S-{[(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метил}-((1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил)метансульфонотиоат (7а). *а.* Соотношение **1а**:ClO₂ = 1:2. Растворитель дихлорметан–вода. Время синтеза 2 ч. Выход 45%. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1321 (SO₂)^а, 1128 (SO₂)^с. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.87–0.96 м (1H, H^{7а}), 1.00–1.09 м (1H, H^{7а}), 1.03 с (3H, H⁸), 1.06 с (3H, H⁸), 1.23 с (3H, H⁹), 1.25 с (3H, H⁹), 1.47–1.59 м (1H, H^{3а}), 1.62–1.74 м (1H, H^{3а}), 1.81–2.14 м (9H, H¹, H¹, H^{3б}, H⁴, H⁴, H⁵, H⁵), 2.15–2.30 м (1H, H^{3б}), 2.33–2.50 м (2H, H^{7б}, H^{7б}), 2.75–2.98 м (2H, H², H²), 3.22 д (2H, H¹⁰, J 7.9 Гц), 3.40–3.51 м (2H, H¹⁰). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.70 (C³), 21.87 (C³), 23.13 (C⁸, C⁸), 25.80 (C⁴), 25.89 (C⁴), 27.53 (C⁹), 27.79 (C⁹), 32.47 (C⁷), 33.18 (C⁷), 35.29 (C²), 36.00 (C²), 37.07 (C⁶), 37.36 (C⁶), 40.64 (C⁵), 41.05 (C⁵), 42.68 (C¹⁰), 45.14 (C¹), 46.50 (C¹), 70.28 (C¹⁰).

Найдено, %: С 64.91; Н 9.19; S 17.34. C₂₀H₃₄O₂S₂. Вычислено, %: С 64.82; Н 9.25; S 17.30.

[(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метансульфохлорид (8а). *б.* Соотношение **1а**:ClO₂ = 1:2. Растворитель дихлорметан. Время синтеза 2 ч. Выход 96%, прозрачная вязкая жидкость, [α]_D²³ –28.3° (с 0.5, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1377 (SO₂)^а, 1168 (SO₂)^с. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.01–1.12 м (1H, H^{7а}), 1.05 с (3H, H⁸), 1.26 с (3H, H⁹), 1.64–1.81 м (1H, H^{3а}), 1.90–2.08 м (3H, H⁴, H⁵), 2.06–2.17 м (1H, H¹), 2.18–2.35 м (1H, H^{3б}), 2.39–2.51 м (1H, H^{7б}), 2.89–3.03 м (1H, H²), 3.85 д (2H, H¹⁰, J 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.37 (C³), 23.09 (C⁸), 25.61 (C⁴), 27.42 (C⁹), 32.31 (C⁷), 36.60 (C²), 38.36 (C⁶), 40.52 (C⁵), 46.09 (C¹), 73.38 (C¹⁰). Найдено, %: С 50.79; Н 7.19; S 13.61. C₁₀H₁₇ClO₂S. Вычислено, %: С 50.73; Н 7.24; S 13.54.

[(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метансульфохлорид (8б). *б.* Соотношение смесь диастереомеров **1а**, **б**:ClO₂ = 1:2. Растворитель дихлорметан. Выход смеси диастереомеров **8а**, **б** (7:1) 96%. Время синтеза 2 ч. ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1377 (SO₂)^а, 1168 (SO₂)^с. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.92 с (3H, H⁸), 0.98–1.10 м (1H, H^{7а}), 1.11 с (3H, H⁹), 1.60–1.78 м (1H, H^{3а}), 1.80–1.91 м (2H, H⁴), 1.94–2.03 м (3H, H¹, H^{3б}, H⁵), 2.36–2.48 м (1H, H^{7б}), 2.83–2.91 м (1H, H²), 3.70 д (2H, H¹⁰, J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.01 (C⁸), 23.20 (C³), 25.61 (C⁴), 26.50 (C⁹), 32.30 (C⁷), 32.62 (C²), 39.74 (C⁶), 40.20 (C⁵), 45.08 (C¹), 72.53 (C¹⁰). Найдено, %: С 50.79; Н 7.19; S 13.61. C₁₀H₁₇ClO₂S. Вычислено, %: С 50.73; Н 7.24; S 13.54.

[(1S,2R,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метансульфоновая кислота (9а). *а.* Соотношение **1а**:ClO₂ = 1:2. Растворитель пиридин–вода. Время синтеза 2 ч. Выход 98%, прозрачная вязкая жидкость, [α]_D²³ –9.6° (с 0.3, CHCl₃). ИК спектр (KBr), ν, см⁻¹: 1215, 1167 (SO₂)^а, 1051, 1028, 1002 (SO₂)^с. Спектр ЯМР ¹H (DMCO-d₆), δ, м.д.: 0.85–0.94 м (1H, H^{7а}), 0.94 с (3H, H⁸), 1.14 с (3H, H⁹), 1.48–1.67 м (1H, H^{3а}), 1.75–1.95 м (3H, H⁴, H⁵), 1.91–2.01 м (2H, H^{3б}, H¹), 2.20–2.38 м (1H, H^{7б}), 2.41–2.53 м (1H, H²), 2.75 д (2H, H¹⁰, J 6.6 Гц), 7.18 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (DMCO-d₆), δ, м.д.: 22.12 (C³), 23.34 (C⁸), 26.22 (C⁴), 28.13 (C⁹), 32.66 (C⁷), 36.83 (C²), 38.46 (C⁶), 40.88 (C⁵), 46.27 (C¹), 59.51 (C¹⁰). Масс-спектр (ESI, 5 кВ), m/z (I_{отн}, %): 217.29 (100) [M – H]⁻, 97.00 (48) [C₇H₁₃]. Найдено,

%, С 55.47; Н 8.36; S 14.55. $C_{10}H_{18}O_3S$. Вычислено, %: С 55.05; Н 8.26; S 14.68.

[(1S,2S,5S)-6,6-Диметилбицикло[3.1.1]гептан-2-ил]метансульфоновая кислота (9b). *a.* Соотношение смесь диастереомеров **1a**, **b**: $ClO_2 = 1:2$. Растворитель пиридин–вода. Выход смеси диастереомеров **9a**, **b** (7:1) 98%. ИК спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 1215, 1167 (SO_2)^a, 1051, 1028, 1002 (SO_2)^s. Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.81 с (3H, H^8), 0.93–1.02 м (1H, H^{7a}), 1.16 с (3H, H^9), 1.55–1.65 м (1H, H^{3a}), 1.65–1.73 м (2H, H^4), 1.76–1.85 м (1H, H^{3b}), 1.92–1.99 м (1H, H^1), 2.20–2.38 м (2H, H^5 , H^{7b}), 2.35–2.41 м (1H, H^2), 2.59 д (2H, H^{10} , J 6.6 Гц), 7.18 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 20.45 (C^8), 23.30 (C^3), 24.49 (C^4), 27.03 (C^9), 31.94 (C^2), 32.66 (C^7), 38.69 (C^6), 40.66 (C^5), 45.15 (C^1), 58.00 (C^{10}). Масс-спектр (ESI, 5 кВ), m/z ($I_{отн}$, %): 217.29 (100) [$M - H$]⁻, 97.00 (48) [C_7H_{13}]. Найдено, %: С 55.55; Н 8.41; S 14.61. $C_{10}H_{18}O_3S$. Вычислено, %: С 55.05; Н 8.26; S 14.68.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке проекта УрО РАН № 18-3-3-17 с использованием оборудования Центра коллективного пользования (ЦКП) «Химия» Института химии Коми НЦ УрО РАН.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Paduch R., Kandefler-Szerszen M., Trytek M., Fiedurek J. *Arch. Immun. Ther. Exp.* **2007**, *55*, 315. doi 10.1007/s00005-007-0039-1
2. Nikitina L.E., Artemova N.P., Startseva V.A., Fedyunina I.V., Klochkov V.V. *Chem. Nat. Comp.* **2017**, *53*, 811. doi 10.1007/s10600-017-2131-z
3. 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. [Grebyonkina O.N., Lezina O.M., Izmet's'ev E.S., Sudarikov D.V., Pestova S.V., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 860.] doi 10.1134/S1070428017060082
4. Котегов Н.А., Белогурова Н.В., Зырянов В.А., Тупкина В.Г., Петров А.Ю. Пат. 2119332 (**1995**). РФ. *Б.И.* **1998**, № 27.
5. Banach A., Scianowski Ja., Ozimek P. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Rel. Elements.* **2014**, *189*, 274. doi 10.1080/10426507.2013.819867
6. Кучин А.В., Фролова Л.Л. *Изв. АН. Сер. хим.* **2000**, *9*, 1658. [Kutchin A.V., Frolova L.L. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2000**, *49*, 1647.] doi 10.1007/BF02495177
7. Garegg P.J., Samuelsson B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1980**, 2866. doi 10.1039/P19800002866
8. Zheng T.-C., Burkart M., Richardson D.E. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 603. doi 10.1016/s0040-4039(98)02545-3
9. Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Судариков Д.В., Крымская Ю.В., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 1391. [Lezina O.M., Grebenkina O.N., Sudarikov D.V., Krymskaya Yu.V., Rubtsova S. A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 1359.] doi 10.1134/S1070428015100012
10. Измest'ев Е.С., Лезина О.М., Гребенкина О.Н., Патов С.А., Рубцова С.А., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2014**, *9*, 2067. [Izmet's'ev E.S., Lezina O.M., Grebyonkina O.N., Patov S.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2014**, *63*, 2067.] doi 10.1007/s11172-014-0702-8
11. Лезина О.М., Рубцова С.А., Кучин А.В. *ЖОрХ.* **2011**, *47*, 1230. [Lezina O.M., Rubtsova S. A., Kutchin A.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2011**, *47*, 1249.] doi 10.1134/S1070428011080239
12. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В. *Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки.* Одесса: Оптимум, **2005**, 371.
13. Пестова С.В., Измest'ев Е.С., Шевченко О.Г., Рубцова С.А., Кучин А.В. *Изв. АН. Сер. Хим.* **2015**, *64*, 723. [Pestova S.V., Izmet's'ev E.S., Shevchenko O.G., Rubtsova S.A., Kuchin A.V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2015**, *64*, 723.] doi 10.1007/s11172-015-0926-2

Synthesis and Oxidation of Myrthanyl Thiol and Its Functional Derivatives by Chlorine Dioxide

O. N. Grebyonkina, O. M. Lezina*, E. S. Izmet'sev, L. L. Frolova,
S. A. Rubtova**, and A. V. Kutchin

*Institute of Chemistry of Komi SC UB of the RAS of FSBIS FRC "Komi SC UB of the RAS",
167000, Russia, Republic of Komi, Syktyvkar, Pervomaiskaya 48
e-mail: *lezina-om@yandex.ru, **rubtsova-sa@chemi.komisc.ru*

Received March 28, 2019; revised August 10, 2019; accepted August 13, 2019

Proceeding from (–)-β-pinene, we synthesized *cis*-myrthanethiol as well as a mixture of diastereomeric myrthanethiols. A number of their derivatives: disulfides, thiosulfonates, sulfochlorides, and sulfonic acids were obtained by oxidation with chlorine dioxide. The effect of reaction conditions, such as the nature of a solvent, a molar ratio of reactants, the reaction time, the presence of a catalyst and functional groups in the substrate molecule, on the reactivity of *cis*-myrthanethiol was investigated. Myrthane sulfochloride was produced in quantitative yield by the oxidation of thiols with ClO₂ in the presence of a vanadyl acetylacetonate catalyst. Optimal conditions for quantitative transformation of thiols into myrthane sulfonic acid were matched.

Keywords: monoterpenoids, selective oxidation, chlorine dioxide, thiol, thiosulfonate, sulfochloride, sulfonic acid, catalyze, vanadyl acetylacetonate