

УДК 547.892; 538.27

## Синтез изомерных гидроксисульфидов (сульфонов) на основе 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана]

Р. С. ПАВЕЛЬЕВ<sup>1</sup>, Е. Н. КЛИМОВИЦКИЙ<sup>2</sup>, Л. Е. НИКИТИНА<sup>1</sup><sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,  
ул. Бутлерова, 49, Казань 420012 (Россия)

E-mail: paveliev.r.s@mail.ru

<sup>2</sup>Химический институт им. А. М. Бутлерова Казанского (Приволжского) федерального университета,  
Казань 420111, а/я 115 (Россия)

(Поступила 20.05.10; после доработки 24.06.10)

### Аннотация

Получены пяти-семичленные циклические кетали 3-фенилсульфанилбутан-1,2,4-триола тиолизом 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] тиофенолом с последующей изомеризацией. Синтезы проводились с использованием методов “зеленой” химии (реакции в воде и без использования растворителя). Тиолиз в основной среде проходит селективно, формируя исключительно кеталь 1,3-диоксапанового ряда. В горячей воде, напротив, образуется смесь изомерных спироацеталей. Полученные  $\beta$ -гидроксисульфиды и их ацетаты окислены до соответствующих сульфонов. Строение изомерных продуктов подтверждено методами 1D и 2D ЯМР-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** тиолиз, ацилирование, окисление, изомеризация, эпоксиацетали, “зеленая” химия

### ВВЕДЕНИЕ

Известно что в результате конденсации бутан-1,2,4-триола с ацетоном [1, 2], циклогексаноном [2], диметилацеталем бензофенона [3, 4] в условиях термодинамического контроля реакции образуется смесь изомерных кеталей – диоксолана и диоксана – со значительным доминированием пятичленного производного. Важно отметить, что азотсодержащие производные 2,2-дизамещенных-1,3-диоксоланов (дексоксадрол, этоксадрол) являются лекарственными средствами [3, 4].

Серосодержащие спирты служат удобными синтонами для получения разнообразных объектов [5–7]. Так,  $\beta$ -гидроксисульфиды используются в синтезе аллиловых спиртов [8], циклических сульфидов [9], тиокетонов [10], природных соединений [11], а также соединений, обладающих фармакологической и (или) биологической активностью [12]. Диани-

оны  $\beta$ -гидроксисульфонов [13] служат основой для приготовления лактонов [14], 2,5-дизамещенных тетрагидрофуранов [15]. Из анионов получают винилсульфоны [16], а также продукты восстановительного элиминирования [17]. Наконец, фенилсульфонильный фрагмент также широко востребован в органическом синтезе [18].

Настоящая работа на первом этапе включает тиолиз 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] **I** тиофенолом, приводящий к образованию скрытого 3-фенилсульфанилпроизводного бутан-1,2,4-триола [19]. Проведены реакции, включающие сокращение семичленного ацетального цикла (соединения **III** и **IV**) и функционализацию гидроксильной и сульфидной групп. Структура соединений доказана методами одно- и двумерной ЯМР-спектроскопии (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HETCOR, APT, DEPT), хромато-масс-спектрометрии, элементного анализа и PCA.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Bruker Avance 400 (рабочая частота 400.13 и 100.61 МГц для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соответственно) при 25 °С, растворитель  $\text{CDCl}_3$ , внутренний эталон – ГМДС.

Хромато-масс-спектрометрическое исследование проводилось на приборе DFS Thermo Electron Corporation (США). Метод ионизации: электронный удар. Энергия ионизирующих электронов составляла 70 эВ, температура источника ионов 280 °С. Использовалась капиллярная колонка DB-5MS фирмы Agilent длиной 30 м, диаметром 0.254 мм. Газ-носитель – гелий. Поток газа-носителя через колонку составлял 1 мл/мин. Обработка масс-спектральных данных проводилась с использованием программы Xcalibur. Пробу исследуемого образца перед вводом в прибор разводили в хроматографически чистом бензоле в концентрации около  $10^{-6}$ /мкл. Объем пробы 1 мкл.

Анализ кристаллов проведен в лаборатории дифракционных методов исследования Института органической и физической химии им. А. Е. Арбузова Казанского научно-го центра РАН на дифрактометре Smart Apex II CCD ( $\lambda\text{MoK}_\alpha$ ).

Кристаллы соединения **IIc** бесцветные, призмовидные, моноклинные.  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{S}$ .  $M$  368.44.  $a$  12.378(5),  $b$  21.210(8),  $c$  6.987(3) Å,  $\beta$  91.745(5)°,  $V$  1833.5(13) Å<sup>3</sup>,  $d_c$  1.335,  $Z$  4, пространственная группа  $P2_1/c$ ;  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование, измерено 19 758 независимых отражения, для 2429 из которых  $I > 2\sigma(I)$ .

Кристаллы соединения **IIIa** бесцветные, призмовидные, тетрагональные.  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{S}$ .  $M$  326.41.  $a$  23.566(10),  $b$  23.566(10),  $c$  5.908(3) Å,  $V$  3281(3) Å<sup>3</sup>,  $d_c$  1.322,  $Z$  8, пространственная группа  $P4_2/n$ ;  $\varphi$ - и  $\omega$ -сканирование, измерено 52 602 независимых отражения, для 645 из которых  $I > 2\sigma(I)$ .

Для очистки продуктов реакций применялся метод адсорбционной хроматографии на силикагеле "L" (100/160 м). В качестве элюентов использовалась смесь петролейный эфир (40–70) – этилацетат с варьируемым соотношением компонентов. Контроль за ходом реакций и качеством разделения реакционных смесей осуществлялся методом ТСХ на пластинах Silufol (проявитель – смесь этанола, серной

кислоты и анисового альдегида с соотношением компонентов 90 : 5 : 5 соответственно). В работе использовались тиофенол и оксон фирмы Acros Organics. Очистка и сушка растворителей проводилась по методикам, описанным в работе [20]. Расчет спектров ЯМР  $^1\text{H}$  проводился с помощью программы SpinWorks 2.5.5.

**3,5,8-Триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексан] (I).** К 1.7 г (10 ммоль) 7,12-диоксаспиро[5,6]додец-9-ена в 30 мл ацетона и 4 г (47.6 ммоль)  $\text{NaHCO}_3$  при комнатной температуре добавляли по каплям при перемешивании раствор 8 г (13 ммоль) оксона в 30 мл воды. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 1.5 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Продукт экстрагировали хлористым метиленом (2×40 мл). Воду насыщали хлоридом натрия и вновь производили экстракцию. Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом магния. Вакуумной перегонкой получена жидкость. Т. кип. 147–149 °С (90 мм рт. ст.), выход 83.5 %, лит. [21] – 133 °С (15 мм рт. ст.).

**10-(Фенилсульфанил)-7,12-диоксаспиро[5.6]додекан-9-ол (II).** 1) К раствору 0.13 г (1.2 ммоль) тиофенола и 0.05 г (1.33 ммоль) гидроксида натрия в метаноле (3 мл) добавляли 0.3 г (1.63 ммоль) эпоксида **I**. Смесью кипятили с обратным холодильником 1.5 ч, ход реакции контролировали методом ТСХ. После удаления метанола в вакууме остаток золотистого цвета растворяли в диэтиловом эфире, выпавшую щелочь отфильтровывали. Органическую фазу промывали раствором 2 М NaOH (3×2 мл), сушили над сульфатом магния. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 4 : 1). Получено 0.26 г бесцветных кристаллов с т. пл. 61–62 °С (выход 74.3 %).

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 1.34–1.64 м (10 H,  $\text{C}_5\text{H}_{10}$ ); 3.04 д (1H, OH,  $^3J(\text{H}^9\text{OH}) = 4.5$  Гц); 3.16 м (1H, H<sup>10</sup>,  $^3J(\text{H}^{10}\text{H}^9) = 7.0$  Гц,  $^3J(\text{H}^{10}\text{H}^{11}_A) = 6.4$  Гц,  $^3J(\text{H}^{10}\text{H}^{11}_B) = 2.5$  Гц); 3.63 м (1H, H<sup>9</sup>,  $^3J(\text{H}^9\text{H}^8_A) = 6.5$  Гц,  $^3J(\text{H}^9\text{H}^8_B) = 0$  Гц); 3.65 м (1H, H<sup>8</sup><sub>A</sub>,  $^2J(\text{H}^8_A\text{H}^8_B) = -10.8$  Гц); 3.77 м (1H, H<sup>11</sup><sub>A</sub>,  $^2J(\text{H}^{11}_A\text{H}^{11}_B) = -12.7$  Гц); 4.01 м (1H, H<sup>11</sup><sub>B</sub>); 4.07 м (1H, H<sup>8</sup><sub>B</sub>); 7.18–7.45 м (5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 22.95, 22.97, 25.45, 33.51 ( $\text{C}^2\text{--}\text{C}^6$ ), 54.95 ( $\text{C}^{10}$ ), 60.07 ( $\text{C}^{11}$ ), 61.56 ( $\text{C}^8$ ), 71.12 ( $\text{C}^9$ ), 101.75 ( $\text{C}^1$ ), 127.24, 129.10, 131.67,

133.74 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Найдено, %: С 65.38, Н 7.69. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 65.28, Н 7.53.

2) Смесь 0.19 г (1.73 ммоль) тиофенола, 0.01 г (0.09 ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 0.3 г (1.63 ммоль) эпоксида **I** нагревали до появления первых пузырьков, затем нагрев прекращали. Происходило кратковременное (<1 мин) вскипание смеси с резким повышением температуры. Массу охлаждали, продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 4 : 1). Получено 0.43 г бесцветных кристаллов с т. пл. 61–62 °С (выход 90 %).

3) Смесь 0.52 г (2.82 ммоль) эпоксида **I**, 0.35 г (3.11 ммоль) тиофенола, 0.005 г DABCO (0.03 ммоль) и 6 мл H<sub>2</sub>O нагревали 90 мин на водяной бане (80–90 °С) при перемешивании с обратным холодильником. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл), сушили над сульфатом магния. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 4 : 1). Получено 0.79 г бесцветных кристаллов с т. пл. 61–62 °С (выход 95.2 %).

**2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-2-ил)-2-(Фенилсульфанил)этанол (III).** Раствор 1 г (3.4 ммоль) диоксепана **II** в хлороформе кипятили с обратным холодильником в течение 20 мин в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты. Продукт очищали колоночной хроматографией (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 7 : 1). Получили 0.85 г бесцветного маслообразного вещества **III** (выход 85 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.32–1.73 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 2.60–2.86 с (1H, OH); 3.37 м (1H, CHS, <sup>3</sup>J(H<sup>2</sup>CHS) = 4.57 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>CHS) = 5.45 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>B</sub>CHS) = 6.61 Гц); 3.77 м (1H, H<sup>1</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>H<sup>1</sup><sub>B</sub>) = –11.6 Гц); 3.87 м (1H, H<sup>1</sup><sub>B</sub>); 3.98 м (1H, H<sup>3</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>3</sup><sub>B</sub>) = –8.4 Гц), <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>2</sup>) = 7.0 Гц); 4.07 м (1H, H<sup>3</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>B</sub>H<sup>2</sup>) = 6.45 Гц); 4.45 м (1H, H<sup>2</sup>); 7.24–7.49 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 23.66, 23.88, 25.01, 34.49, 35.73 (C<sup>6</sup>-C<sup>10</sup>), 53.21 (CHS), 62.32 (CH<sub>2</sub>OH), 66.20 (C<sup>3</sup>), 75.40 (CHO), 110.23 (C<sup>5</sup>), 127.29, 129.05, 131.88, 134.07 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Хромато-масс-спектр (EI): *m/z* (%) = 294 (M<sup>+</sup>, 46), 265 (9), 251 (51), 207 (6), 179 (55), 161 (14), 151 (18), 141 (100), 123 (32), 110 (77), 98 (12), 83 (26), 81 (35), 69 (46), 55 (31).

**Методика получения кеталей III и IV в воде в присутствии DABCO.** Смесь 0.49 г (2.66 ммоль) эпоксида **I**, 0.33 г (3.03 ммоль) тиофенола, 0.005 г DABCO (0.03 ммоль) и 6 мл H<sub>2</sub>O нагревали на водяной бане (80–90 °С) при перемешивании с обратным холодильником в течение 3 ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ. Экстрагировали хлористым метиленом (3×15 мл), сушили над сульфатом магния. Продукты выделяли методом колоночной хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 6 : 1). Получено 0.59 г кетала **III** (выход 75 %) и 0.15 г маслообразного вещества **IV** бледно-желтого цвета (выход 19 %).

**[3-(Фенилсульфанил)-1,5-диоксаспиро[5.5]ундец-2-ил]метанол (IV).**

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.29–1.82 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 3.25 м (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup>H<sup>2</sup>) = 3.83 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup>H<sup>4</sup><sub>A</sub>) = 8.71 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup>H<sup>4</sup><sub>B</sub>) = 5.26 Гц); 3.95 м (1H, H<sup>4</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>4</sup><sub>A</sub>H<sup>4</sup><sub>B</sub>) = –9.39 Гц); 3.99 м (1H, H<sup>4</sup><sub>B</sub>); 4.03 м (1H, CH<sub>A</sub>OH, <sup>2</sup>J(CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>OH) = –7.86 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>2</sup>CH<sub>A</sub>OH) = 7.05 Гц); 4.06 м (1H, CH<sub>B</sub>OH, <sup>3</sup>J(H<sup>2</sup>CH<sub>B</sub>OH) = 6.42 Гц); 4.49 м (1H, H<sup>2</sup>); 7.16–7.54 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 51.48 (C<sup>3</sup>), 61.93 (C<sup>4</sup>), 66.95 (CH<sub>2</sub>OH), 74.79 (C<sup>2</sup>), 109.87 (C<sup>6</sup>). Сигналы шестичленных карбоциклов опущены.

**10-(Фенилсульфонил)-7,12-диоксаспиро[5.6]додекан-9-ол (IIIa).** К раствору 1.2 г (4.08 ммоль) диоксепана **II** в 20 мл водного ацетона (1 : 1) и 1.63 г (19.4 ммоль) NaHCO<sub>3</sub> при комнатной температуре добавляли по порциям 3.26 г (5.3 ммоль) оксона. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 1 ч, добавляли хлороформ. Воду отделяли, насыщали хлоридом натрия, экстрагировали хлороформом. Органические фазы объединяли и сушили над сульфатом магния. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 2 : 1). Получено 1.13 г бесцветных кристаллов с т. пл. 103–104 °С (выход 85 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.3–1.6 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 3.19 м (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>9</sup>) = 7.63 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>11</sup><sub>A</sub>) = 3.15 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>11</sup><sub>B</sub>) = 8.7 Гц); 3.68 м (1H, H<sup>8</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>8</sup><sub>A</sub>H<sup>8</sup><sub>B</sub>) = –12.25 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>8</sup><sub>A</sub>H<sup>9</sup>) = 8.35 Гц); 3.73 м (1H, H<sup>11</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>11</sup><sub>A</sub>H<sup>11</sup><sub>B</sub>) = –12.95 Гц); 3.82 м (1H, H<sup>8</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>8</sup><sub>B</sub>H<sup>9</sup>) = 3.65 Гц); 3.84 м (1H, H<sup>11</sup><sub>B</sub>); 4.21 м (1H, H<sup>9</sup>); 7.56–7.92 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.:

22.79, 22.81, 25.27, 32.89, 33.10 (C<sup>2</sup>-C<sup>6</sup>), 55.51 (C<sup>11(8)</sup>), 62.56 (C<sup>8(11)</sup>), 67.49 (C<sup>9</sup>), 69.48 (C<sup>10</sup>), 102.00 (C<sup>1</sup>) 128.67, 129.41, 134.33, 137.61 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Масс-спектр (EI):  $m/z$  (%) = 326 (M<sup>+</sup>, 6), 284 (3), 283 (18), 265 (3), 211 (5), 168 (7), 143 (9), 141 (13), 125 (91), 99 (50), 98 (33), 94 (20), 78 (25), 77 (72), 69 (34), 55 (100).

**10-(Фенилсульфанил)-7,12-диоксаспиро-[5,6]додекан-9-илацетат (IIb).** К перемешиваемому раствору 0.51 г (1.73 ммоль) диоксепана II в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли поочередно 0.26 г (2.59 ммоль) As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 0.26 г (2.59 ммоль) Et<sub>3</sub>N и 0.005 г (0.017 ммоль) ДМАР. Через 3 ч реакционную смесь промывали насыщенными водными растворами NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) и NaCl (2×10 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния. Продукт очищали методом колоночной хроматографии (элюент – смесь петролейного эфира и этилацетата в соотношении 7 : 1). Получено 0.51 г бесцветного маслообразного вещества (выход 87.5 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.36–1.71 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 2.08 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3.29 м (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>9</sup>) = 6.5 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>11</sup><sub>A</sub>) = 7.1 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>11</sup><sub>B</sub>) = 2.65); 3.74 м (1H, H<sup>8</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>8</sup><sub>A</sub>H<sup>8</sup><sub>B</sub>) = -12.6 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>8</sup><sub>A</sub>H<sup>9</sup>) = 6.55 Гц); 3.78 м (1H, H<sup>11</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>11</sup><sub>A</sub>H<sup>11</sup><sub>B</sub>) = -12.45 Гц); 4.01 м (1H, H<sup>8</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>8</sup><sub>B</sub>H<sup>9</sup>) = 2.55 Гц); 4.04 м (1H, H<sup>11</sup><sub>B</sub>); 4.87 (1H, H<sup>9</sup>); 7.22–7.54 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.90 (CH<sub>3</sub>), 22.82, 22.87, 26.37, 33.08, 33.61 (C<sup>2</sup>-C<sup>6</sup>), 51.88 (C<sup>10</sup>), 59.77 (C<sup>11</sup>), 60.44 (C<sup>8</sup>), 73.42 (C<sup>9</sup>), 101.01 (C<sup>1</sup>), 127.11, 128.01, 131.01, 133.80 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.98 (CO). Хромато-масс-спектр (EI):  $m/z$  (%) = 336 (M<sup>+</sup>, 4), 307 (6), 293 (87), 276 (52), 208 (9), 178 (97), 165 (77), 149 (27), 137 (96), 110 (100), 99 (74), 81 (16), 69 (44).

**10-(Фенилсульфанил)-7,12-диоксаспиро-[5,6]додекан-9-илацетат (IIc).** Получен по методике, аналогичной синтезу сульфана IIa из 0.14 г (0.42 ммоль) диоксепана IIb. Получено 0.13 г бесцветных кристаллов с т. пл. 133–134 °С (выход 87 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.32–1.61 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 1.86 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3.33 м (1H, H<sup>10</sup>, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>9</sup>) = 5.9 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>11</sup><sub>A</sub>) = 6.55 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>10</sup>H<sup>11</sup><sub>B</sub>) = 3.05 Гц); 3.65 м (1H, H<sup>8</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>8</sup><sub>A</sub>H<sup>8</sup><sub>B</sub>) = -12.75 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>8</sup><sub>A</sub>H<sup>9</sup>) = 6.4 Гц); 3.79 м (1H, H<sup>8</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>8</sup><sub>B</sub>H<sup>9</sup>) = 2.9 Гц); 4.09 м (1H, H<sup>11</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>11</sup><sub>A</sub>H<sup>11</sup><sub>B</sub>) = -12.9 Гц); 4.16 м (1H, H<sup>11</sup><sub>B</sub>); 5.25 м (1H, H<sup>9</sup>); 7.53–7.96 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр

ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.79 (CH<sub>3</sub>), 22.81, 22.85, 25.33, 32.78, 32.97 (C<sup>2</sup>-C<sup>6</sup>), 55.58 (C<sup>11</sup>), 60.33 (C<sup>8</sup>), 67.27 (C<sup>10</sup>), 68.95 (C<sup>9</sup>), 102.36 (C<sup>1</sup>), 128.95, 129.18, 134.02, 138.79 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 169.61 (CO). Хромато-масс-спектр (EI):  $m/z$  (%) = 368 (M<sup>+</sup>, 14), 339 (12), 326 (14), 325 (86), 312 (6), 253 (10), 211 (5), 143 (29), 141 (46), 125 (89), 99 (89), 77 (85), 55 (100).

**2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-2-ил)-2-(фенилсульфонил)этанол (IIIa).** Получен по методике, аналогичной синтезу сульфана IIa из 0.62 г (2.1 ммоль) диоксолана III. Получено 0.6 г белых кристаллов с т. пл. 66–67 °С (выход 87.2 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.13–1.54 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 2.95 м (1H, OH, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>OH) = 7.4 Гц, <sup>3</sup>J(OHH<sup>1</sup><sub>B</sub>) = 6.8 Гц); 3.47 м (1H, CHS, <sup>3</sup>J(H<sup>2</sup>CHS) = 6.85 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>CHS) = 3.3 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>B</sub>CHS) = 6.45 Гц); 3.84 м (1H, H<sup>3</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>3</sup><sub>B</sub>) = -8.9 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>2</sup>) = 7.05 Гц); 4.08 м (1H, H<sup>1</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>H<sup>1</sup><sub>B</sub>) = -13.00 Гц); 4.12 м (1H, H<sup>3</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>B</sub>H<sup>2</sup>) = 6.3 Гц); 4.13 м (1H, H<sup>1</sup><sub>A</sub>); 4.43 м (1H, H<sup>2</sup>); 7.55–7.96 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 23.52, 24.80, 34.32, 35.68 (C<sup>6</sup>-C<sup>10</sup>), 57.75 (CH<sub>2</sub>OH), 65.94 (C<sup>3</sup>), 68.90 (CHS), 71.72 (C<sup>2</sup>), 110.21 (C<sup>5</sup>), 128.71, 129.10, 134.01, 139.13 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Хромато-масс-спектр (EI):  $m/z$  (%): 326 (M<sup>+</sup>, 5), 297 (9), 283 (38), 265 (15), 211 (7), 143 (59), 141 (22), 125 (35), 110 (14), 98 (25), 81 (14), 78 (19), 77 (58), 69 (78), 55 (100).

**2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-2-ил)-2-(фенилсульфанил)этилацетат (IIIb).** Получен по методике, аналогичной синтезу ацетата IIb из 0.62 г (2.11 ммоль) диоксолана III. Получено 0.64 г бесцветного маслообразного вещества (выход 90.7 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.34–1.75 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 2.02 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3.39 м (1H, CHS, <sup>3</sup>J(H<sup>2</sup>CHS) = 4.0 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>CHS) = 7.75 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>B</sub>CHS) = 6.0 Гц); 3.99 м (1H, H<sup>3</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>3</sup><sub>B</sub>) = -8.25 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>2</sup>) = 6.85 Гц); 4.08 м (1H, H<sup>3</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>B</sub>H<sup>2</sup>) = 6.47 Гц); 4.27 м (1H, H<sup>1</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>H<sup>1</sup><sub>B</sub>) = -11.45 Гц); 4.36 м (1H, H<sup>1</sup><sub>B</sub>); 4.38 м (1H, H<sup>2</sup>); 7.22–7.50 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.64 (CH<sub>3</sub>), 23.64, 23.79, 25.00, 34.50, 35.58 (C<sup>6</sup>-C<sup>10</sup>), 49.82 (CHS), 64.17 (C<sup>1</sup>), 66.41 (C<sup>3</sup>), 74.28 (C<sup>2</sup>), 110.11 (C<sup>5</sup>), 127.12, 128.92, 131.70, 134.22 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 170.46 (CO). Хромато-масс-спектр (EI):  $m/z$  (%) = 336 (M<sup>+</sup>, 42), 307 (19), 294 (32), 293 (100), 276 (10), 233 (4), 196 (3), 179 (40), 161 (23), 141 (94), 123 (35), 110 (52), 97 (8), 83 (29), 81 (35), 69 (37), 55 (40).

**2-(1,4-Диоксаспиро[4,5]дец-2-ил)-2-(фенилсульфонил)этилацетат (IIIc).** Получен по методике, аналогичной синтезу сульфона **IIc** из 0.5 г (1.49 ммоль) диоксолана **IIIb**. Получено 0.41 г бесцветных кристаллов с т. пл. 68–69 °С (выход 75.5 %).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 1.28–1.57 м (10H, C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>); 1.85 с (3H, CH<sub>3</sub>); 3.64 м (1H, CHS, <sup>3</sup>J(H<sup>2</sup>CHS) = 6.0 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>CHS) = 3.5 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>1</sup><sub>B</sub>CHS) = 6.4 Гц); 3.88 м (1H, H<sup>3</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>3</sup><sub>B</sub>) = -9.1 Гц, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>A</sub>H<sup>2</sup>) = 6.6 Гц); 4.12 м (1H, H<sup>3</sup><sub>B</sub>, <sup>3</sup>J(H<sup>3</sup><sub>B</sub>H<sup>2</sup>) = 6.4 Гц); 4.51 м (1H, H<sup>1</sup><sub>A</sub>, <sup>2</sup>J(H<sup>1</sup><sub>A</sub>H<sup>1</sup><sub>B</sub>) = -12.54 Гц); 4.55 м (1H, H<sup>1</sup><sub>B</sub>); 4.66 м (1H, H<sup>2</sup>); 7.38–8.12 м (5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 20.44 (CH<sub>3</sub>), 23.60, 23.64, 24.90, 34.20, 35.66 (C<sup>6</sup>–C<sup>10</sup>), 58.64 (C<sup>1</sup>), 65.62 (CHS), 65.69 (C<sup>3</sup>), 71.35 (C<sup>2</sup>), 110.15 (C<sup>5</sup>), 128.79, 129.02, 133.89, 139.62 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 170.06 (CO). Масс-спектр (MALDI TOF): m/z = 391 (M + Na)<sup>+</sup>, 407 (M + K)<sup>+</sup>. Хромато-масс-спектр (EI): m/z (%): 308 (8), 279 (16), 265 (83), 194 (3), 137 (6), 125 (37), 97 (7), 81 (9), 78 (14), 77 (42), 69 (17), 55 (100).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

При тиолизе эпоксида **I** тиолят-анионом, полученным из тиофенола и NaOH в метаноле, образуется 1,3-диоксепан **II** с выходом 74 %, что согласуется с данными работы [22].

Более высоких выходов (>90 %) удалось добиться при проведении реакции в воде и без растворителя в присутствии поташа. В последнем случае с целью повышения выхода продукта и сокращения времени реак-

ции нами модифицирована известная методика, описанная в работе [23], путем нагревания реакционной смеси. Два последних метода отвечают требованиям современной стратегии так называемой Green chemistry, основная задача которой состоит в разработке экологически чистых подходов к синтетическим процессам. Один из таких приемов – замена органических растворителей на воду [23–27], жидкий CO<sub>2</sub> или проведение реакций без растворителя.

Оказалось, что спирокеталь **II** при комнатной температуре в растворе хлороформа, содержащем каталитическое количество паратолуолсульфокислоты, подвергается изомеризации, и через 3 ч доминирующим компонентом (~9 : 1) является пятичленный кеталь **III** (рис. 1). Полученный факт согласуется с данными [28] об относительной термодинамической выгодности пятичленных кеталей полиолов.

Гидроксильная и сульфидная функции полученных изомеров **II** и **III** трансформированы в ацетатную и сульфонную (рис. 2, 3). Это позволило получить кристаллические образцы, пригодные для привлечения метода РСА. Так, структура семичленного кетала подтверждена через его производное **IIIc**, а изомерного пятичленного – через гидроксисульфон **IIIa**.

Проведение тиолиза эпоксикетала **I** в условиях синтеза кетала **II** в горячей воде в течение более продолжительного времени (3 ч) драматически изменяет состав продуктов реакции. Вместо полученного ранее почти с количественным выходом диоксепана **II** хроматографией на колонке с силикагелем вы-

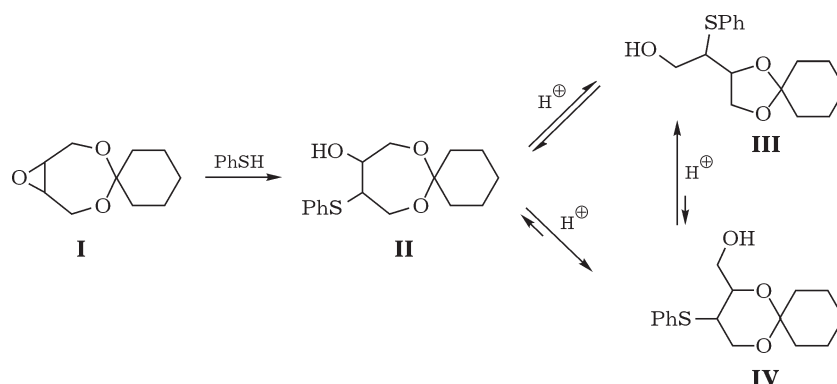


Рис. 1. Образование изомерных спирокеталей **II–IV**.

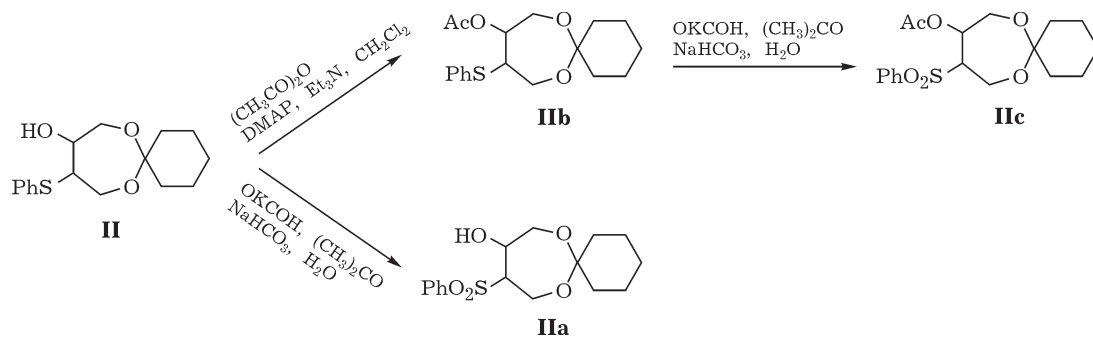


Рис. 2. Синтез ацетокси- и сульфониловых производных кетала II.

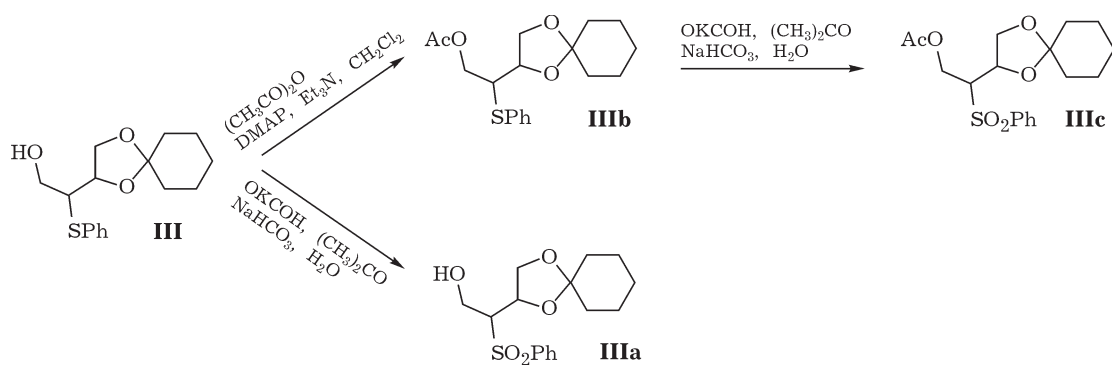
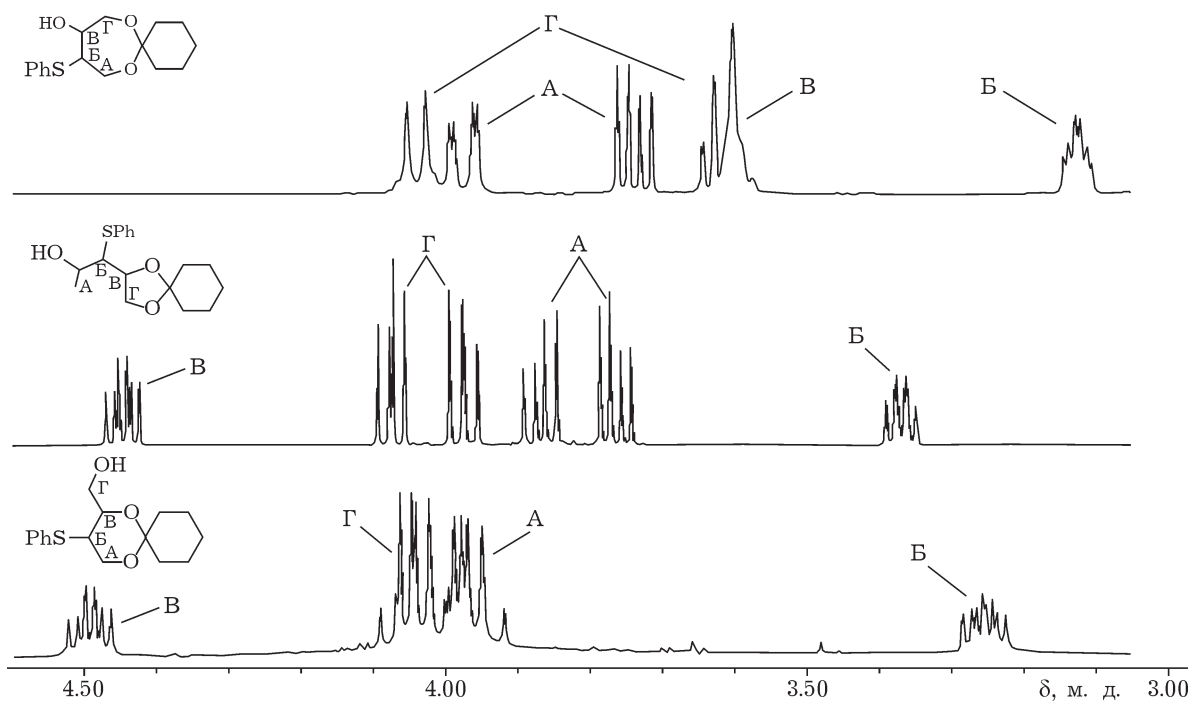


Рис. 3. Синтез ацетокси- и сульфониловых производных кетала III.

Рис. 4. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  изомерных кеталей II–IV.

делены два продукта: полученный ранее изомеризацией диоксолан **III** и маслообразное вещество **IV** (выходы после элюирования 75 и 19 % соответственно).

На рис. 4 представлены спектры ЯМР  $^1\text{H}$  изомеров **II–IV** (сигналы фенильного и циклогексанового колец не приведены), характерной особенностью которых являются мультиплетные сигналы в области 3–4.5 м. д., соответствующие бутановому фрагменту молекул. Наличие сигналов ацетальных и бутановых углеродных атомов в области ~100 и 50–77 м. д. соответственно позволяет отнести соединение **IV** к классу циклических ацеталей. Кроме того, при комнатной температуре при хранении в ампуле с дейтерохлороформом в течение двух недель кеталь **IV** нацело переходит в кеталь **III**. Последний факт также служит доказательством циклической ацетальной, а именно 1,3-диоксановой, структуры соединения **IV**, наличие аксиального заместителя у ацетального атома которой приводит к существенному напряжению цикла. К примеру, величина  $\Delta G^\circ$  2-метильного заместителя в 1,3-диоксане составляет 3.98 ккал/моль [29], поэтому кресловидный 2,2-дизамещенный 1,3-диоксан **IV** трансформируется в 1,3-диоксолан **III**, избегая тем самым невыгодные 1,3-синаксиальные взаимодействия  $\text{CH}_2 \cdots \text{H}$ .

Содержание катионов водорода  $\text{H}^+$  в горячей воде заметно выше по сравнению с таковым при комнатной температуре [30–32], что способствует каталитическому процессу раскрытия ацетальных циклов.

Необходимо отметить, что предложенный нами препаративный метод получения пятичленных кеталей открывает возможности для направленного синтеза перспективных в плане биологической активности соединений, базируясь на перспективной функционализации гидроксильной группы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методами “зеленой” химии в реакции 3,5,8-триоксаспиро[бицикло[5.1.0]октан-4,1'-циклогексана] с тиофенолом получены три возможных циклических спирокетала 3-фенилсульфанилбутан-1,2,4-триола.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Börjesson L., Welch C. J. // *Tetrahedron*. 1992. Vol. 48, No. 30. P. 6325–6334.
- 2 Hanessian S., Ugolini A., Dube D., Glamyan A. // *Can. J. Chem.* 1984. Vol. 62, No. 11. P. 2146–2147.
- 3 Aepkers M., Wunsch B. // *Arch. Pharm.* 2004. Vol. 337, No. 2. P. 67–75.
- 4 Sax M., Fröhlich R., Schepmann D., Wunsch B. // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. Vol. 2008, No. 35. P. 6015–6028.
- 5 Pironti V., Colonna S. // *Green Chem.* 2005. Vol. 7, No. 1. P. 43–45.
- 6 Chen Q., Wang K., Yuan C. // *New J. Chem.* 2009. Vol. 33, No. 5. P. 972–975.
- 7 Concellon J. M., del Solar V., Suarez J. R., Blanco E. G. // *Tetrahedron*. 2007. Vol. 63, No. 13. P. 2805–2810.
- 8 Kesavan V., Bonnet-Delpon D., Bégué J.-P. // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41, No. 16. P. 2895–2898.
- 9 Ozaki S., Matsui E., Yoshinaga H., Kitagawa S. // *Tetrahedron Lett.* 2000. Vol. 41, No. 15. P. 2621–2624.
- 10 Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., Kornilov A. // *Synthesis*. 1996. No. 4. P. 529–532.
- 11 Adams H., Bell R., Cheung Y.-Y., Jones D. N., Tomkinson N. C. O. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1999. Vol. 10, No. 21. P. 4129–4142.
- 12 Furutani T., Imashiro R., Hatsuda M., Seki M. // *J. Org. Chem.* 2002. Vol. 67, No. 13. P. 4599–4601.
- 13 Murthy S. N., Madhav B., Reddy V. P., Rao K. R., Nageswar Y. V. D. // *Tetrahedron Lett.* 2009. Vol. 50, No. 35. P. 5009–5011.
- 14 Sato T., Okumura Y., Itai J., Fujisawa T. // *Chem. Lett.* 1988. Vol. 17, No. 9. P. 1537–1540.
- 15 Tanikaga R., Hosoya K., Kaji A. // *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1. 1987. P. 1799–1803.
- 16 Otera J., Misawa H., Sugimoto K. // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51, No. 20. P. 3830–3833.
- 17 Achmatowicz B., Baranowska E., Daniewski A. R., Pankowski J., Wicha J. // *Tetrahedron*. 1988. Vol. 44, No. 15. P. 4989–4998.
- 18 El-Awa A., Noshi M. N., du Jourdin X. M., Fuchs Ph. L. // *Chem. Rev.* 2009. Vol. 109, No. 6. P. 2315–2349.
- 19 Yamada O., Ogasawara K. // *Synthesis* 1995. No. 10. P. 1291–1294.
- 20 Weissberger A., Proskauer E. S., Riddick J. A., Toops E. E. *Organic solvents: physical properties and methods of application, technique of organic chemistry*. New York: Intersci. Publ. Inc., 1955. 365 p.
- 21 Soulier M. J., Farines M., Bonafos-Bastouill A., Leguerre A. // *Bull. Soc. Chim. France*. 1975. No. 7–8. P. 1763–1766.
- 22 Lambert J. B., Beadle B. M., Kuang K. // *J. Org. Chem.* 1999. Vol. 64, No. 25. P. 9241–9246.
- 23 Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. // *Adv. Synth. Catal.* 2002. Vol. 344, No. 3–4. P. 379–384.
- 24 Fan R.-H., Hou X.-L. // *J. Org. Chem.* 2003. Vol. 68, No. 3. P. 726–730.
- 25 Wu J., Xia H.-G. // *Green Chem.* 2005. Vol. 7, No. 10. P. 708–710.
- 26 Fringuelli F., Pizzo F., Tortoioli S., Vaccaro L. // *Tetrahedron Lett.* 2003. Vol. 44, No. 35. P. 6785–6787.
- 27 Gao P., Xu P.-F., Zhai H. // *Tetrahedron Lett.* 2008. Vol. 49, No. 46. P. 6536–6538.
- 28 Meyers A. I., Lawson J. P., Walker D. G., Linderman R. J. // *J. Org. Chem.* 1986. Vol. 51, No. 26. P. 5111–5123.
- 29 Nader F. W., Eliel E. L. // *J. Am. Chem. Soc.* 1970. Vol. 92, No. 10. P. 3050–3055.
- 30 Katritzky A. R., Nichols D. A., Siskin M., Murugan R., Balasubramanian M. // *Chem. Rev.* 2001. Vol. 101, No. 4. P. 837–892.
- 31 Akiya N., Savage P. E. // *Chem. Rev.* 2002. Vol. 102, No. 8. P. 2725–2750.
- 32 Wang Z., Cui Y.-T., Xu Z.-B., Qu J. // *J. Org. Chem.* 2008. Vol. 73, No. 6. P. 2270–2274.