

На правах рукописи



НЕЧАЕВ МАКСИМ АНДРЕЕВИЧ

**НОВЫЕ РЕАКЦИИ ХАЛЬКОГЕНИРОВАНИЯ И
ГАЛОГЕНИРОВАНИЯ ЦИКЛОЛЕФИНОВ И
АЗАБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТЕНОВ**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

МОСКВА - 2016

Работа выполнена на кафедре органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Научный руководитель: кандидат химических наук
Гаврилова Анна Юрьевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Травень Валерий Федорович,
профессор кафедры органической химии
Факультета Естественных наук ФГБОУ ВО
«Российский химико-технологический
университет имени Д.И. Менделеева»

доктор химических наук, профессор
Грачев Михаил Константинович,
заведующий кафедрой органической химии
Института биологии и химии
ФГБОУ ВО «Московский педагогический
государственный университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита состоится «28» октября 2016 г. в 11 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 501.001.97 при Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова по адресу: 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3, Химический факультет МГУ, аудитория 446.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке МГУ имени М.В. Ломоносова по адресу: г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 27 и на сайте Химического факультета <http://www.chem.msu.ru>

Автореферат диссертации размещён на сайте ВАК Министерства образования и науки РФ: <http://vak.ed.gov.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2016 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 501.001.97
кандидат химических наук



Синикова Н.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакция электрофильного присоединения – один из основных инструментов современной органической химии, позволяющий вводить в структуру сразу два заместителя и открывающий путь к широкому спектру продуктов.

Галогенсульфенилирование непредельных соединений имеет большое значение для получения молекулярных строительных блоков и серосодержащих лекарственных препаратов. Образующиеся в результате присоединения β -галогенсульфида обладают рядом полезных синтетических качеств. Так, например, наличие галогена в β -положении к атому серы позволяет (благодаря анхимерному содействию) проводить реакции замещения галогена с сохранением конфигурации реакционного центра, а окисление тио-группы (в том числе стереоселективное) открывает возможность синтеза сульфоксидов и сульфонов. Особое место среди сульфенилирующих реагентов занимают производные сульфоксидовой кислоты, так как в электрофильном присоединении к $C=C$ -связи может участвовать как одна, так и две связи сера-гетероатом. На данный момент хорошо известными электрофильными реагентами - производными сульфоксидовой кислоты - являются аминосульфенгалогениды и дихлорид серы. Но при этом аминосульфенгалогениды имеют ограниченный срок хранения, а дихлорид серы хранится не более недели (следует отметить, что дибромид серы в чистом виде не выделялся). Поэтому целью нашей работы было создание новых сульфенилирующих систем на основе устойчивых производных сульфоксидовой кислоты - тиобисаминов и аминосульфенатов, являющихся слабыми электрофильными реагентами, синтетические возможности которых могут быть расширены за счет их активации кислотами Льюиса.

Применение сульфенилирования является особенно перспективным при использовании непредельных субстратов с потенциальной биологической активностью, таких, как азациклические и азабициклические структуры. На основе 2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-енового (2-азанорборненового) каркаса синтезируют бициклические аналоги аминокислот, применяющиеся для исследования структуры белка. Реакции с раскрытием цикла в производных 2-азанорборнена используют для синтеза хиральных пятичленных циклических структур, близких по строению к моносахаридам и являющихся потенциальными гликомиметиками. В то же время 7-азанорборнанный каркас входит в состав сильнейшего агониста никотиновых ацетилхолиновых рецепторов – эпibatидина. Кроме того, производные 7-азанорборнана, 7-азанорборнена и 7-азанорборнадиена широко используются для синтеза самых разных органических структур. Посредством разнообразных перегруппировок данные соединения можно

превращать в каиноиды, производные пирролидина, дигидроиндола, тетрагидроиндола, цис- и транс-замещенных дигидронафталинов, производных нафталина и т.д. При этом производные 2-азабицикло[2.2.1]гептена в реакциях электрофильного присоединения изучены мало, а 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена не изучены совсем. В связи с этим важной задачей является изучение поведения производных азанорборнена в реакциях электрофильного присоединения и проведение сравнительного анализа реакционной способности 7-азанорборнадиенов с производными норборнадиена на примере реакций сульфенилирования, селененирования и галогенирования.

Таким образом, актуальной задачей является разработка новых электрофильных сульфенилирующих реагентов и расширение синтетических возможностей халькогенирования и галогенирования за счет варьирования непредельными субстратами.

Цель работы. Целью данной работы является разработка новых сульфенилирующих систем на основе производных сульфоксиловой кислоты (тиобисаминаов, аминосульфенатов), изучение регио- и стереохимических особенностей присоединения, возможности дальнейшей модификации продуктов, а также расширение синтетического потенциала предлагаемых нами реагентов на примере взаимодействия с производными азанорборнена.

Научная новизна. Показано, что при взаимодействии алкенов, диенов и алкинов с тиобисаминами в присутствии тионилгалогенидов образуются ди-(β-галогеналкил)- и ди-(β-галогеналкенил)сульфиды. Впервые изучено взаимодействие алкенов с тиобисаминами и аминосульфенатами в присутствии триметилсилилгалогенидов, показана возможность постадийной активации связей S-N (S-O). Исследованы реакции электрофильного присоединения к этил N-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилату, впервые продемонстрирована зависимость направления присоединения и протекания перегруппировки Вагнера-Меервейна от положения заместителя в 2-азанорборненовом каркасе. Исследованы реакции халькогенирования и иодгалогенирования производных 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена, проведен сравнительный анализ поведения диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты и его 7-аза-аналогов в AdE-реакциях. Изучено взаимодействие продуктов электрофильного сульфенилирования алкенов с различными окислителями.

Теоретическая и практическая значимость. Разработан метод синтеза ди-β-галогенсульфидов путем электрофильного сульфенилирования непредельных соединений тиобисаминами в присутствии тионилгалогенидов. Предложен метод получения β-галогенсульфенамидов из алкенов путем их сульфенилирования тиобисаминами и аминосульфенатами в присутствии триметилсилилгалогенидов. Разработан метод синтеза

сульфонамидов из алкенов путем окисления продуктов электрофильного сульфенилирования алкенов. На основании данных, полученных при изучении реакций электрофильного присоединения к производным 2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ена и 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена, предложены возможные схемы протекания реакций.

Положения, выносимые на защиту:

Новые методы сульфенилирования непредельных соединений, основанные на использовании сульфенилирующих систем тиобисамин-тионилгалогенид, тиобисамин-триметилсилилгалогенид, аминосульфенат-триметилсилилгалогенид.

Изучение регио- и стереохимических особенностей халькогенирования и галогенирования производных азанорборнена и сравнение реакционной способности 7-азанорборнадиенов с производными норборнадиена.

Оптимизация условий двухстадийного синтеза β -галогенсульфонамидов из алкенов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как все полученные образцы проанализированы современными физико-химическими методами (спектроскопия ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ИК-спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), состав новых полученных соединений подтвержден данными элементного анализа.

Апробация работы: результаты работы докладывались на 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-23) (Moscow, 2008), XI Международной научно-технической конференции «Перспективы развития и практического применения алициклических соединений» (Волгоград, 2008), Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» (С.-Петербург, 2008), ASOC (Miskhor, 2010), Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» (Санкт-Петербург, 2014), Третьей всероссийской (с международным участием) научной конференции «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014), XXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов» (Москва, 2014).

Публикации по теме работы: материалы диссертации изложены в 4 статьях (из списка ВАК) и 7 тезисах докладов на российских и международных конференциях.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа изложена на 216 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой

литературы (250 наименований) и приложения. Содержит 41 таблицу, 8 схем и 6 рисунков.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (№ 15-03-04260).

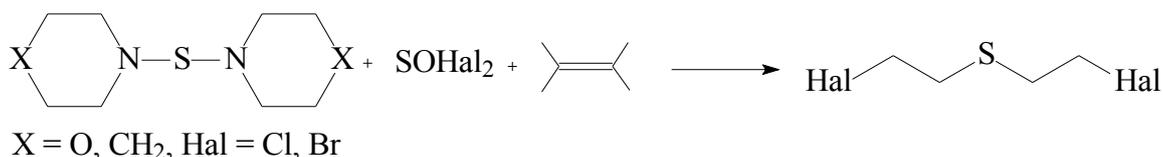
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Новые методы сульфенилирования непредельных соединений

1.1. Взаимодействие тиобисаминов с алкенами, диенами и алкинами в присутствии тионилгалогенидов

Ди(β -галогеналкил)сульфиды, являющиеся потенциально биологически активными соединениями, могут также использоваться в качестве полупродуктов в синтезе β -замещенных алкилсульфидов, сульфоксидов и сульфонов. Основным методом получения ди(β -хлоралкил)сульфидов – это электрофильное присоединение дихлорида серы (дихлорангидрида сульфоксиловой кислоты) к олефинам, однако, этот метод неудобен с препаративной точки зрения из-за необходимости работы со свежеполученным SCl_2 . Возможность синтеза ди(β -бромалкил)сульфидов путем прямого присоединения SBr_2 к олефинам не изучена в связи с крайне малой устойчивостью дибромида серы. Ранее в нашей лаборатории был разработан новый метод синтеза ди(β -галогеналкил)сульфидов путем взаимодействия алкенов с тиобисаминами в присутствии оксогалогенидов фосфора, и на одном примере была показана возможность использования в этих реакциях в качестве со-реагента хлористого тионила.

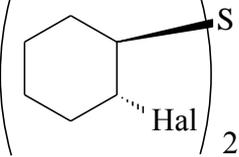
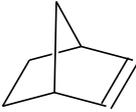
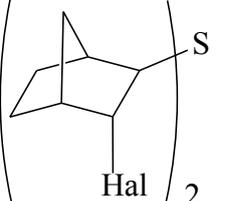
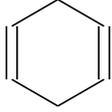
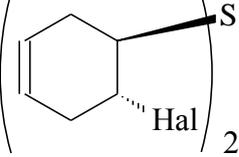
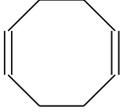
Нами найдено, что при взаимодействии циклогексена, норборнена, циклогексадиена-1,4 и циклооктадиена-1,5 с системами тиобисморфолин (ТБМ) - SOHal_2 ($\text{Hal}=\text{Cl}, \text{Br}$) и тиобиспиперидин (ТБП) - SOHal_2 ($\text{Hal}=\text{Cl}, \text{Br}$) с высокими выходами образуются *транс*-ди(β -галогеналкил)сульфиды.



Наилучшие выходы продуктов сульфенгалогенирования достигаются при прибавлении тионилгалогенидов к тиобисамину с последующим добавлением алкена при температуре не выше -40°C (таблица 1). При использовании в качестве со-реагента хлористого тионила оптимальным является соотношение $\text{R}_2\text{NSNR}_2 : \text{SOCl}_2 = 1:2$, а в случае бромистого тионила необходимо использовать эквимольные количества тиобисамина и SOBr_2 , так как использование избытка бромистого тионила приводит к образованию продуктов бромирования алкенов.

Таблица 1

Продукты взаимодействия циклогексена, норборнена, циклогексадиена-1,4 и циклооктадиена-1,5 с тиобисаминами (ТБМ и ТБП) в присутствии SOHal_2

Алкен	Формула продукта	SOHal_2	Соотношение реагентов $\text{C}=\text{C}:(\text{R}_2\text{N})_2\text{S}:\text{SOHal}_2$	$(\text{R}_2\text{N})_2\text{S}$	Продукт	Выход, %
		SOCl_2	2:1:2	ТБМ	1a	99 ^a
			2:1:2	ТБП	1a	95 ^a
		SOBr_2	2:1:1	ТБМ	1б	38 ^a
			2:1:1	ТБП	1б	56 ^a
		SOCl_2	2:1:2	ТБМ	2a	97 ^b
			2:1:2	ТБП	2a	99 ^b
		SOBr_2	2:1:1	ТБМ	2б	36 ^B
			2:1:1	ТБП	2б	85 ^B
		SOCl_2	2:1:2	ТБМ	3a	90 ^Г
			2:1:2	ТБП	3a	91 ^Г
		SOBr_2	2:1:1	ТБМ	3б	59 ^Г
			2:1:1	ТБП	3б	60 ^Г
		SOCl_2	1:1:2	ТБМ	4a	64
			1:1:2	ТБП	4б	99
		SOBr_2	1:1:1	ТБМ	4a	55
			1:1:1	ТБП	4б	65

Примечание: ^a Соотношение *dl* : *мезо* = 5:4. ^b Соотношение *dl* : *мезо* = 3:2. ^B Соотношение *dl* : *мезо* = 5:3. ^Г Соединения **3a** и **3б** получены в виде *dl*- и *мезо*-изомеров, однако определить их соотношение не удалось из-за близости значений сигналов протонов в спектре ЯМР ¹H.

На первый взгляд в системах тиобисамин - SOHal_2 генерируются дигалогениды серы (SHal_2), которые вступают в реакцию с $\text{C}=\text{C}$ -связью олефинов. Однако в ряде случаев были получены результаты, не согласующиеся с этим предположением. Во-первых, в то время как присоединение SCl_2 к 1,4-циклогексадиену в зависимости от условий реакции приводит к образованию либо 2,5-бис-эндо-хлор-7-тиабицикло[2.2.1]гептана, либо к полимерному продукту, нами были выделены ди(2-галогенциклогекс-4-енил)сульфиды **3a,b** независимо от вариации условий (таблица 1).

Во-вторых, известно, что при взаимодействии дихлорида серы с норборнадиеном образуется единственный продукт атаки электрофилом эндо-стороны диена - тиациклан

5а. При взаимодействии норборнадиена с тиобиспиперидином в присутствии тионилхлорида (ТБП:SOCl₂=1:2) и с тиобисморфолином в присутствии тионилбромаида (ТБМ:SOBr₂=1:1) наряду с тиацикланами **5а,б** было зафиксировано образование продуктов *экзо*-атаки С=C-связи - дисульфидов **6а,б** (таблица 2).

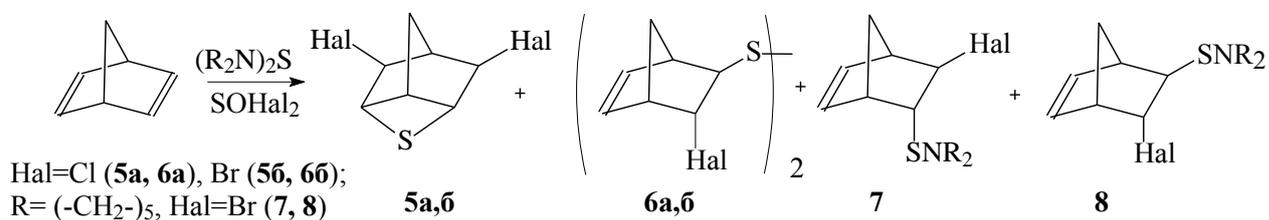


Таблица 2

Продукты взаимодействия норборнадиена с тиобисморфолином (ТБМ) и тиобиспиперидином (ТБП) в присутствии SOHal₂

SOHal ₂	тиоби самин	соотношение реагентов C=C:(R ₂ N) ₂ S:SOHal ₂	Продукты <i>эндо</i> -атаки		Продукты <i>экзо</i> -атаки	
			5	7	6	8
SOCl ₂	ТБМ	1:1:2	100	-	-	-
	ТБП	1:1:2	84	-	15	-
SOBr ₂	ТБМ	1:1:1	34	-	22	-
		1:1:2	67 ^а	-	-	-
	ТБП	1:1:1	56	3	-	31
		1:1:1 ^б	26	36	-	30
		1:1:2	61	-	16	13

Примечания. ^а Выделены продукты бромирования норборнадиена. ^б Реакцию проводили при большом разбавлении.

В реакции норборнадиена с тиобиспиперидином в присутствии тионилбромаида (ТБП:SOBr₂=1:1) кроме тиациклана **5б** были выделены *эндо*- и *экзо*-сульфенамиды **7** и **8**, при этом проведение реакции при большом разбавлении реакционной смеси ведет к росту выхода *эндо*-сульфенамида **7** с одновременным уменьшением выхода продукта **5б**. И наоборот, использование двукратного избытка SOBr₂ позволяет увеличить выход тиациклана **5б** за счет полного исчезновения *эндо*-сульфенамида **7** (таблица 2). При сульфенилировании норборнадиена системой тиобисморфолин : SOBr₂ =1:2 выход тиациклана также растет, но побочно образуются продукты бромирования норборнадиена.

Учитывая вышеизложенные факты, мы не исключаем возможности образования *in situ* дигалогенидов серы. Тем не менее, мы предполагаем, что при взаимодействии алкенов с системами тиобисамин - тионилгалогениды реализуется последовательная активация

S-N связей тиобисамина (схема 1): при взаимодействии тиобисамина с тионилгалогенидом образуется аминосульфенгалогенид (I), который вступает в реакцию с алкеном с образованием сульфенамида (III), последующее взаимодействие сульфенамида (III) с тионилгалогенидом или $(R_2N)_2S(O)Hal$ (для случая $Hal=Br$) приводит к сульфенгалогениду (IV), который может либо реагировать с алкеном, давая сульфид (V), либо превращаться в дисульфид (VI) (образованию дисульфида должно способствовать повышение температуры проведения реакции).

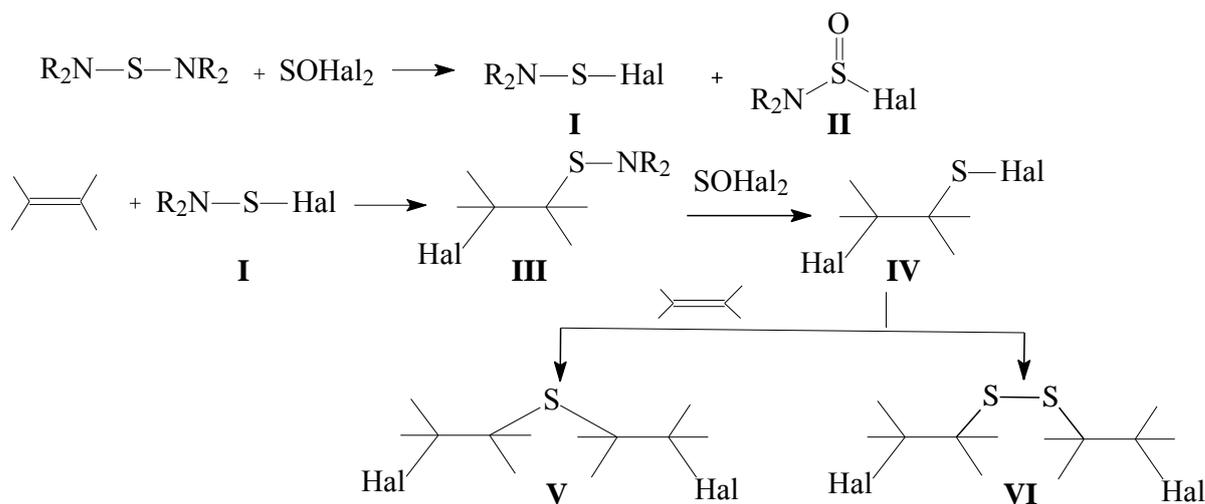
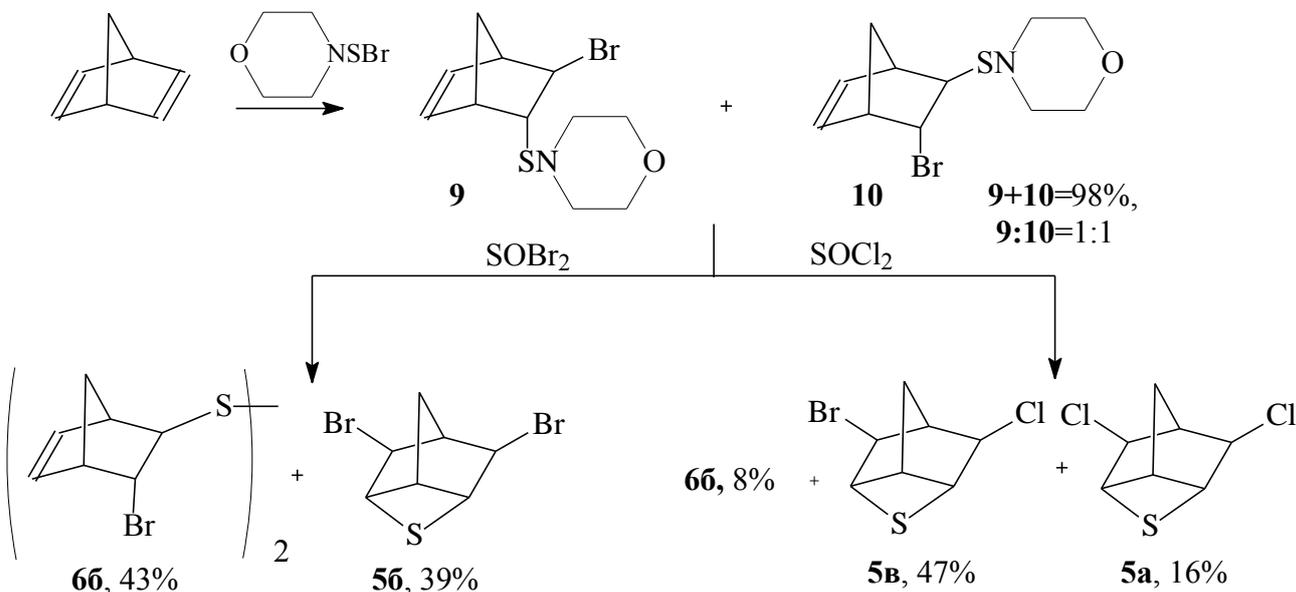


Схема 1. Постадийная активация S-N - связей тиобисаминов

Для подтверждения предложенной нами схемы мы изучили взаимодействие образующихся в результате реакции норборнадиена с морфолиносульфенбромидом смеси изомерных сульфенамидов **9** и **10** (**9:10** = 1:1) с тионилгалогенидами. В результате были выделены: тиациклан **56** и дисульфид **66** (реакция с $SOBr_2$), тиацикланы **5a**, **5в** и дисульфид **66** (реакция с $SOCl_2$).



Очевидно, что тиациклан **5в** образуется из изомера **9**, а дисульфид **6б** - продукт димеризации сульфенгалогенидов **11а,б**, образующихся из изомера **10** (схема 2):

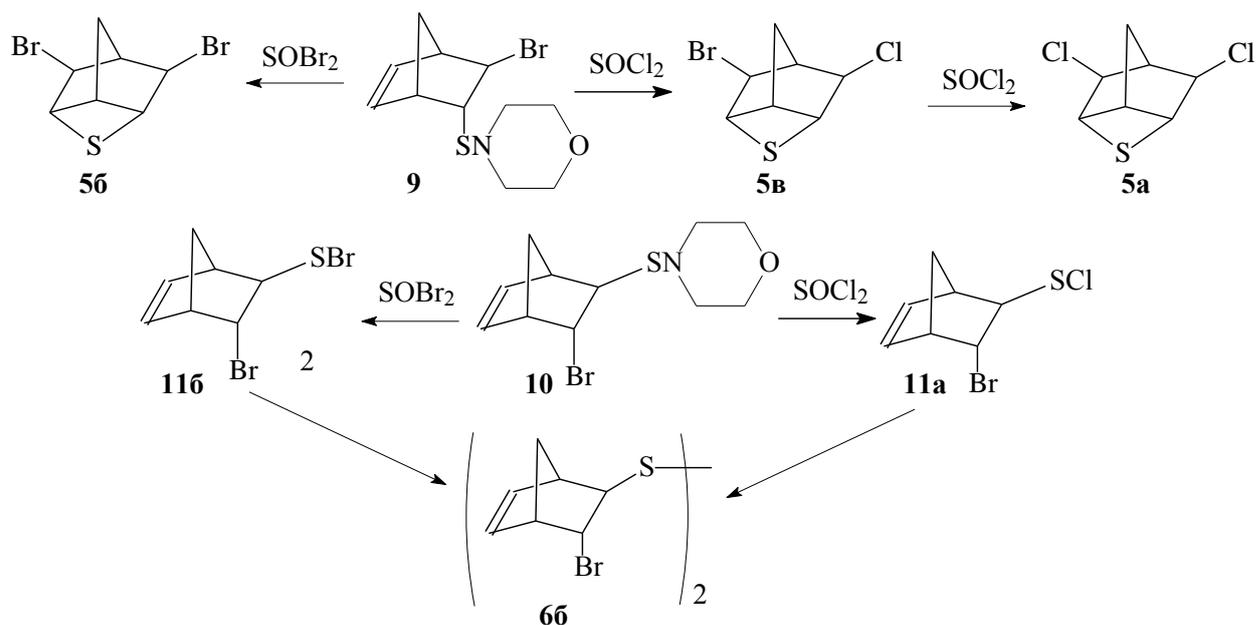
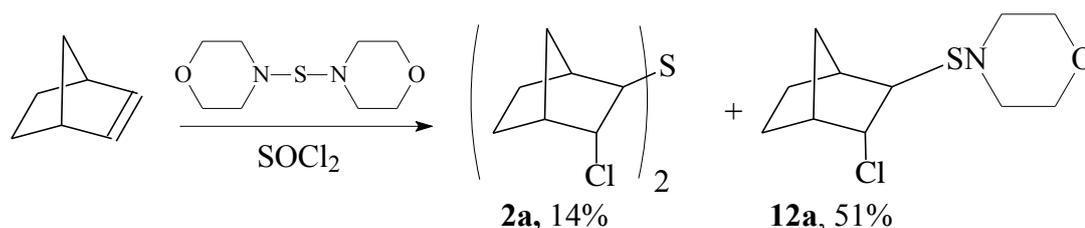


Схема 2. Взаимодействие сульфенамидов **9** и **10** с тионилгалогенидами

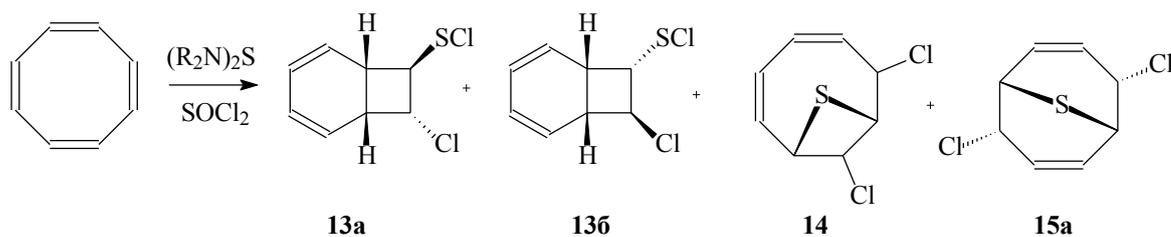
Тиациклан **5а**, образующийся в реакции сульфенамидов **9,10** с тионилхлоридом, - это продукт нуклеофильного замещения брома на хлор под действием SOCl_2 : так, при взаимодействии смеси тиацикланов **5в** и **5а** (**5в:5а** = 2.9:1) с избытком тионилхлорида было выделено исключительно соединение **5а**.

Также было найдено, что при взаимодействии норборнена с системой тиобисморфолин - $\text{SOCl}_2 = 1:1$ основным продуктом реакции является сульфенамид **12а**, что согласуется с постадийной активацией S-N-связей тиобисамина.



Для расширения модельного ряда и определения границ применимости предложенного нами метода сульфенилирования было изучено взаимодействие тиобисаминов с циклооктатетраеном (ЦОТ) в присутствии SOHal_2 . Циклооктатетраен менее реакционноспособен по сравнению с циклооктадиеном, поэтому оптимальное соотношение субстрата и реагентов в этой реакции - тетраен:тиобисамин: $\text{SOHal}_2 = 1:2:4$. Двукратный избыток реагентов не изменяет соотношения продуктов, однако, позволяет достичь 100%-ой конверсии ЦОТ. Было найдено, что результат взаимодействия циклооктатетраена с тиобисаминами в присутствии тионилхлорида существенно зависит

от времени проведения реакции. Так, при проведении реакции в течение 2 часов была получена сложная смесь продуктов **13-15a** (таблица 3).



При проведении реакции в течение 24-48 часов нами был выделен единственный продукт - тиациклан **15a**.

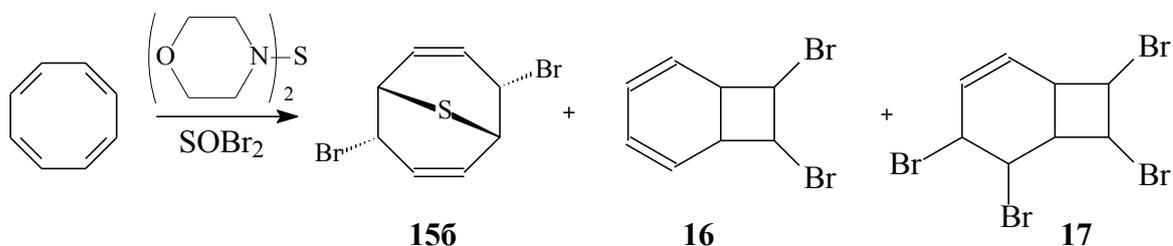
Таблица 3

Продукты взаимодействия циклооктатетраена (ЦОТ) с тиобисаминами в присутствии $SOCl_2^a$

Тио- бис- амин	Условия проведения реакции		Выходы продуктов, %		Соотношение продуктов, %			
	соотношение $C=C:(R_2N)_2S:SOCl_2$	Время, ч	ЦОТ	13,14, 15a	13a,б		14	15a
					основной	минорный		
ТБМ	1:2:4	24	-	65	-	-	-	100
ТБП	1:2:4	2	1.7	64	43	11	11	35
	1:2:4	48	-	70	4	2	4	90

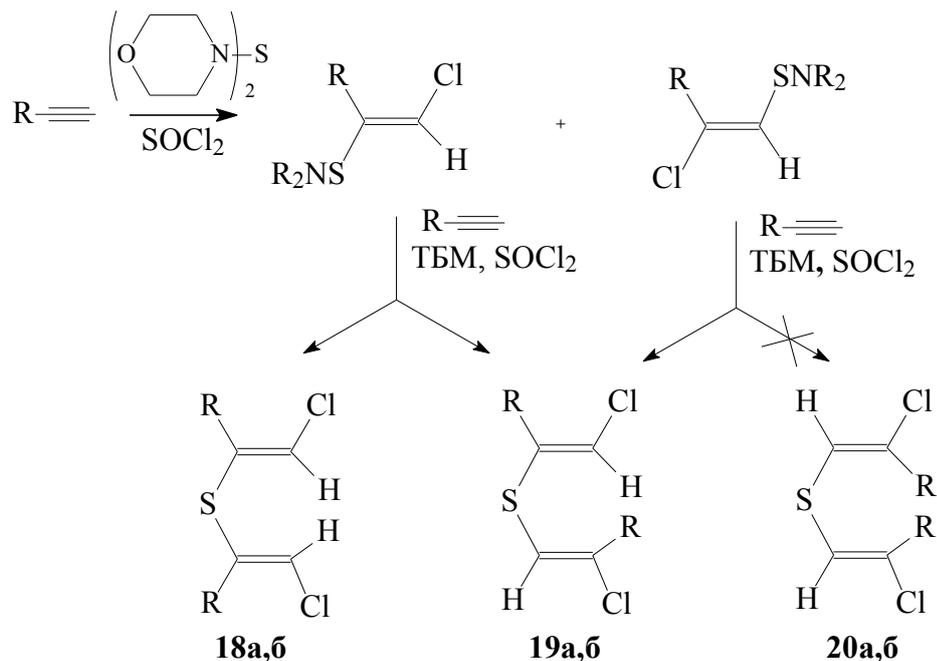
Примечание: ^aВыходы и соотношение продуктов определяли по данным спектроскопии ЯМР 1H .

При использовании в качестве со-реакта тионилбромида, образование тиациклана **15b** было зафиксировано в спектре ЯМР 1H в следовых количествах. Основными продуктами (в зависимости от соотношения тетраен:реагенты) являются бромиды **16,17** а также изомерные им бромиды и продукты ароматизации (выделить и идентифицировать которые не удалось).



Таким образом, взаимодействие циклооктатетраена с тиобисморфолином в присутствии тионилгалогенидов может рассматриваться как препаративный метод синтеза только тиациклана **15a**.

Известно, что алкины значительно менее реакционноспособны в реакциях электрофильного присоединения по сравнению с алкенами и диенами. Поэтому взаимодействие сульфенилирующих агентов с алкинами менее изучено, чем аналогичные реакции с олефинами, хотя образующиеся в этих реакциях продукты также имеют высокую синтетическую значимость. Поэтому мы изучили принципиальную возможность использования системы тиобисморфолин - тионилхлорид в реакциях сульфенилирования фенилацетилена и гептина-1. Нами найдено, что реакции проходят гладко, с хорошими выходами с образованием ди(β -хлорвинил)сульфидов **18** и **19**.



R=C₅H₁₁ (**18a**, **19a**) **18a+19a** = 52%, **18a:19a** = 2:1

R=Ph (**18б**, **19б**) **18б+19б** = 93%, **18б:19б** = 1:1

Таким образом, взаимодействие алкенов, диенов и алкинов с системой тиобисамин-SOHal₂ (Hal=Cl, Br) является удобным методом синтеза ди(β -галогеналкил)- и ди(β -хлорвинил)сульфидов, при этом реакция протекает по электрофильному механизму с образованием продуктов *транс*-присоединения.

1.2. Взаимодействие тиобисаминов и аминосульфенатов с алкенами в присутствии триметилсилилгалогенидов

β -Галогеналкилсульфенамиды представляют большой интерес с синтетической точки зрения, так как содержат две легко модифицируемые функциональные группы. С целью поиска новых методов их синтеза мы изучили взаимодействие алкенов с системами

тиобисамин-триметилсилилгалогенид (соотношение¹ $(R_2N)_2S : Me_3SiHal = 1:2$) и аминосульфенат-триметилсилилгалогенид (соотношение $R_2N-S-OR : Me_3SiHal = 1:1$).

Было найдено, что во всех случаях образовывались β -галогеналкилсульфенамиды т.е можно предположить, что реакции идут через образование *in situ* аминосульфенгалогенидов. Отметим, что в случае аминосульфенатов выходы возрастают при переходе от О-этиламиносульфенатов к О-метиламиносульфенатам (таблица 4).

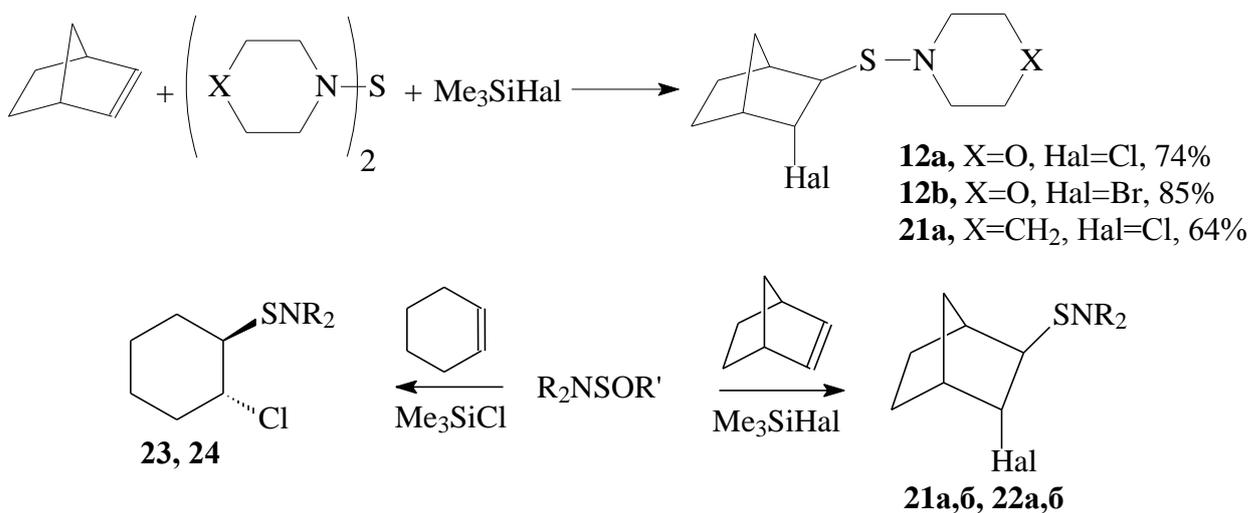


Таблица 4

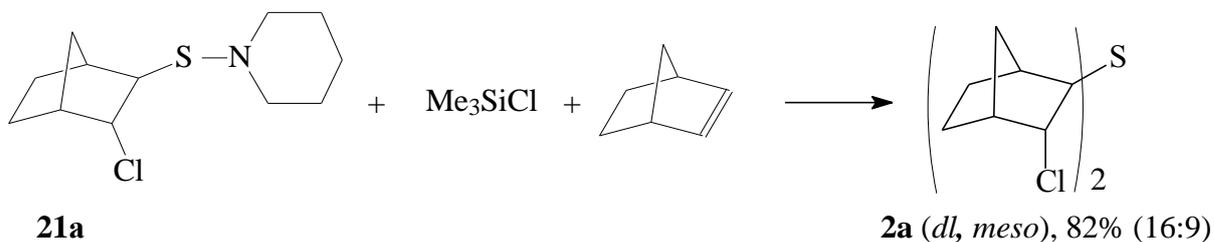
Выходы продуктов реакции алкенов с системой аминосульфенат - Me_3SiHal ($Hal = Cl, Br$)

Реагенты			Продукт			Выход,%
Алкен	Аминосульфенат	Me_3SiHal	SNR_2	Hal	№	
Норборнен		Me_3SiCl		Cl	21a	42
		Me_3SiBr		Br	21б	62
	$Et_2N-S-OEt$	Me_3SiCl	Et_2NS	Cl	22a	47
		Me_3SiBr		Br	22б	73
	$Et_2N-S-OMe$	Me_3SiCl	Et_2NS	Cl	22a	91
		Me_3SiBr		Br	22б	88
Циклогексен		Me_3SiCl		Cl	23	32
	$Et_2N-S-OEt$	Me_3SiCl	Et_2NS	Cl	24	37
	$Et_2N-S-OMe$	Me_3SiCl		Br	24	43

Синтез сульфенамидов **12**, **21-24** (без затрагивания их S-N-связи) становится возможен благодаря более низкой реакционной способности S-N-связи сульфенамидов по

¹ Приведено оптимальное соотношение реагентов.

сравнению с S-N-связью тиобисаминов и, тем более, S-O-связью аминосульфенатов. Так, сульфенамид **21a** реагирует с норборненом только при комнатной температуре в присутствии двукратного избытка триметилсилилхлорида:



Таким образом, использование триметилсилилгалогенидов в качестве со-реагентов в реакциях тиобисаминов и аминосульфенатов с алкенами позволяет проводить активацию только одной S-X-связи (где X=N,O), при этом в случае аминосульфенатов следует использовать O-метилпроизводные.

2. Производные азанорборнена в реакциях электрофильного присоединения

Синтетический потенциал реакций электрофильного присоединения (как сульфенилирования, так и селененирования и галогенирования) может быть существенно повышен за счет расширения круга используемых субстратов. Возросший в последнее время интерес к производными азанорборнена, вызван как биологической активностью самих азабициклических производных, так и возможностью их использования в качестве полупродуктов в синтезе биологически активных соединений. Однако в реакциях электрофильного присоединения они изучены незаслуженно мало, так как высокая регио- и стереоселективность AdE-реакций позволяет вводить функциональные группы с созданием оптически активных центров с известной конфигурацией, что может стать незаменимым инструментом в модификации как азабициклических структур, так и их производных.

В связи с этим мы исследовали поведение аза-аналогов норборнена и норборнадиена в реакциях халькогенирования (взаимодействие с фенилсульфенхлоридом, фенилселенбромидом, системами PhSOEt-Me₃SiHal (Hal=Cl, Br) и тиобисморфолин-тионилхлорид) и в реакциях галогенирования (взаимодействие с KHal₂ (Hal=Cl, Br)).

2.1. Производные 2-азабицикло[2.2.1]гептена

В качестве модельного 2-азанорборнена был выбран этил-2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-карбоксилат. Найдено, что в случае бромирования или иодгалогенирования (взаимодействие с KHal₂, Hal=Cl, Br) обоих изомеров наблюдается образование только продуктов перегруппировки Вагнера-Меервейна (**26-31**) (таблица 5).

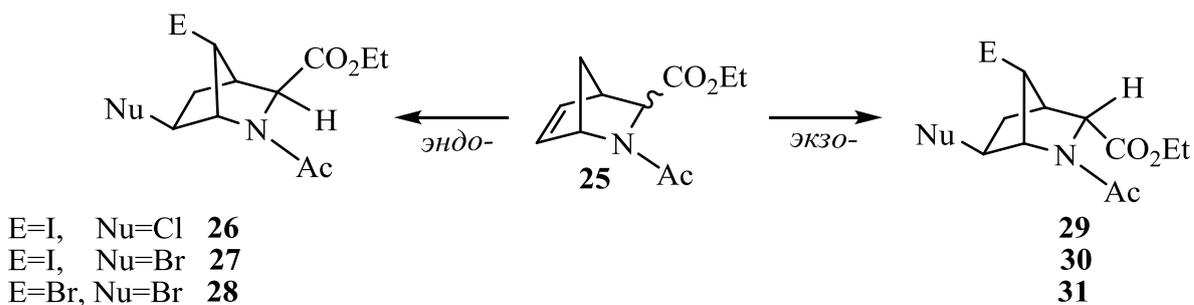


Таблица 5.

Выходы продуктов галогенирования алкена **25**

Изомер	Реагент	Продукт	Выход, %	Изомер	Реагент	Продукт	Выход, %
<i>эндо</i>	KICl ₂	26	73	<i>экзо</i>	KICl ₂	29	71
	KIBr ₂	27	59		KIBr ₂	30	39
	Br ₂	28	67		Br ₂	31	56

Следует заметить, что в ЯМР-спектрах всех полученных соединений присутствует два набора сигналов, что является результатом заторможенного вращения вокруг амидной связи N-CO из-за взаимодействия p_N орбитали атома азота с вакантной p -разрыхляющей орбиталью карбонильной группы. Строение полученных соединений устанавливали на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H с использованием критериев, существующих для производных норборнана (по набору КССВ). Для проведения отнесения сигналов H(7) и H(3) использовали корреляционную δ -спектроскопию (COSY) на примере соединения **27**. Строение соединения **27** было также подтверждено методом PCA (рис. 1).

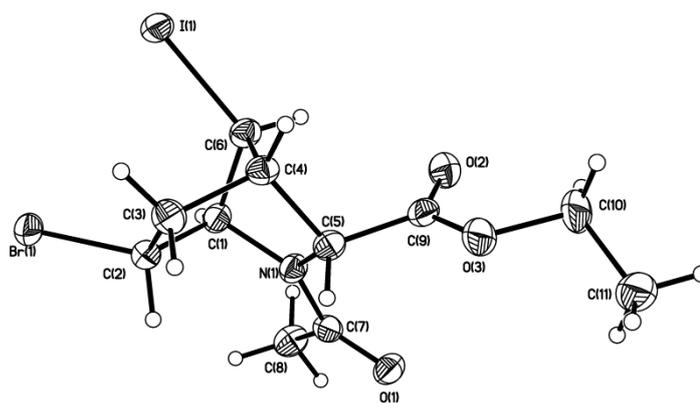
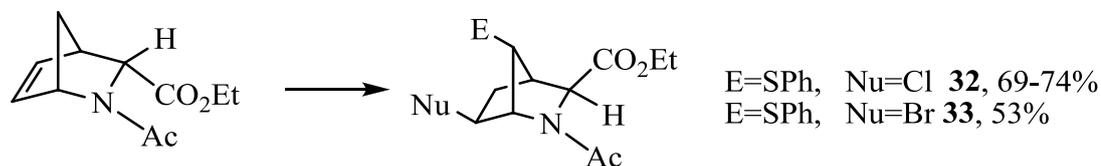


Рис. 1. Молекулярная структура этил 2-ацетил-экзо-6-бром-анти-7-иод-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-экзо-3-карбоксилата **27**

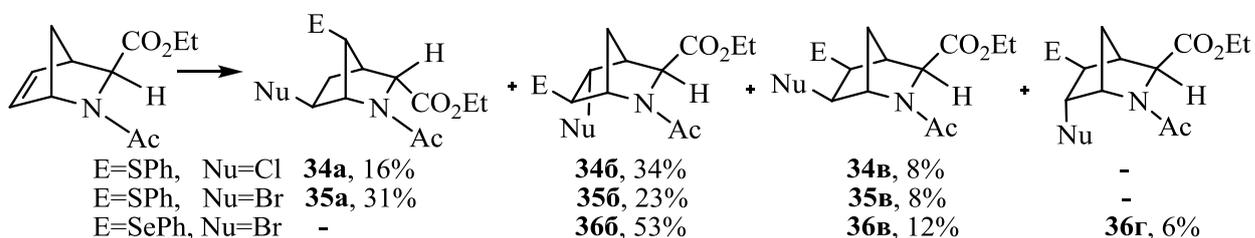
При сульфенировании обоих изомеров 2-азанорборнена **25** системой тиобисморфолин: SOCl_2 образуется смесь соединений, однако, разделить и идентифицировать их не удалось, так как при попытке их очистки методом колоночной

хроматографии были выделены сложные смеси новых продуктов (сигналы их протонов отсутствовали в ПМР-спектрах реакционных смесей).

Взаимодействие *эндо*-изомера **25** с PhSCl, и системами PhSOEt-Me₃SiHal (Hal = Cl, Br) приводит только к перегруппированным сульфидам **32,33**.



Однако в результате реакции *экзо*-изомера **25** с указанными выше сульфенилирующими реагентами и фенилселенбромидом наряду с перегруппированными продуктами (**34а, 35а**) наблюдается образование продуктов 1,2-*цис*- и 1,2-*транс*-присоединения (**34б,в-36б,в, 36г**), причем последние в ряде случаев являются основными.



Цис-диэкзо-расположение заместителей в соединениях **34в-36в** следует из значения КССВ $J_{5,6} \sim 7.0$ Гц. Взаимное расположение заместителей было установлено на основании рентгеноструктурного анализа соединения **35в** (рис. 2).

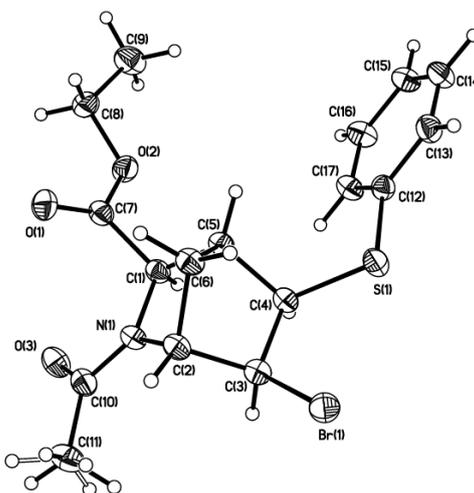


Рис.2. Молекулярная структура этил 2-ацетил-диэкзо-6-бром-5-фенилтио-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-экзо-3-карбоксилата **35в**

2.2. Производные 7-азабicyclo[2.2.1]гептадиена

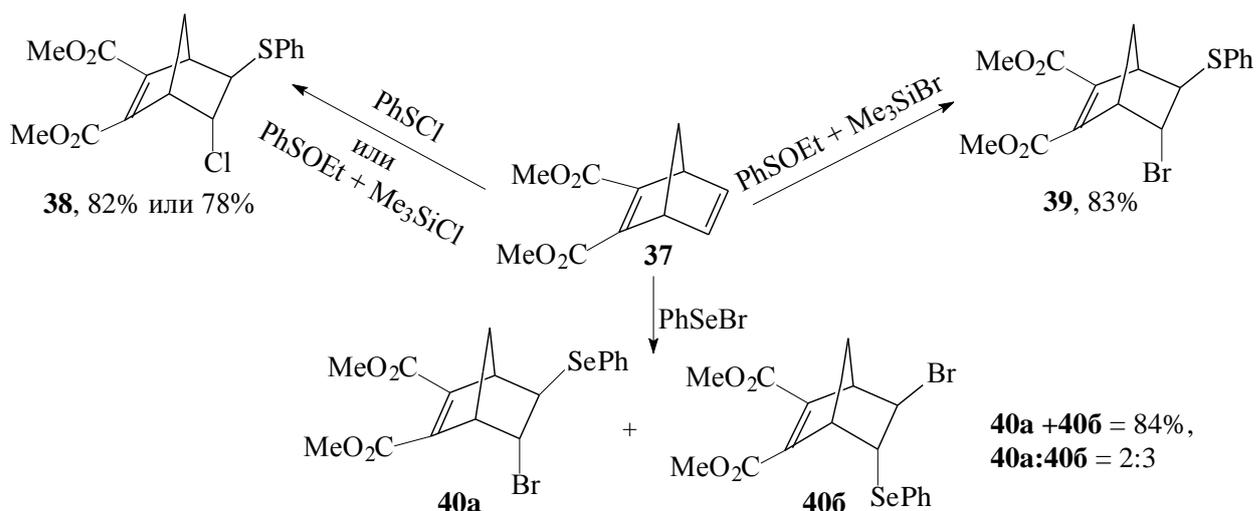
Изучение реакций электрофильного присоединения к производным 7-азанорборнадиена проводилось на примере доступных производных, содержащих

электроноакцепторные заместители у одной из C=C-связей, и проведен сравнительный анализ их поведения в AdE-реакциях с поведением карбоциклических аналогов.

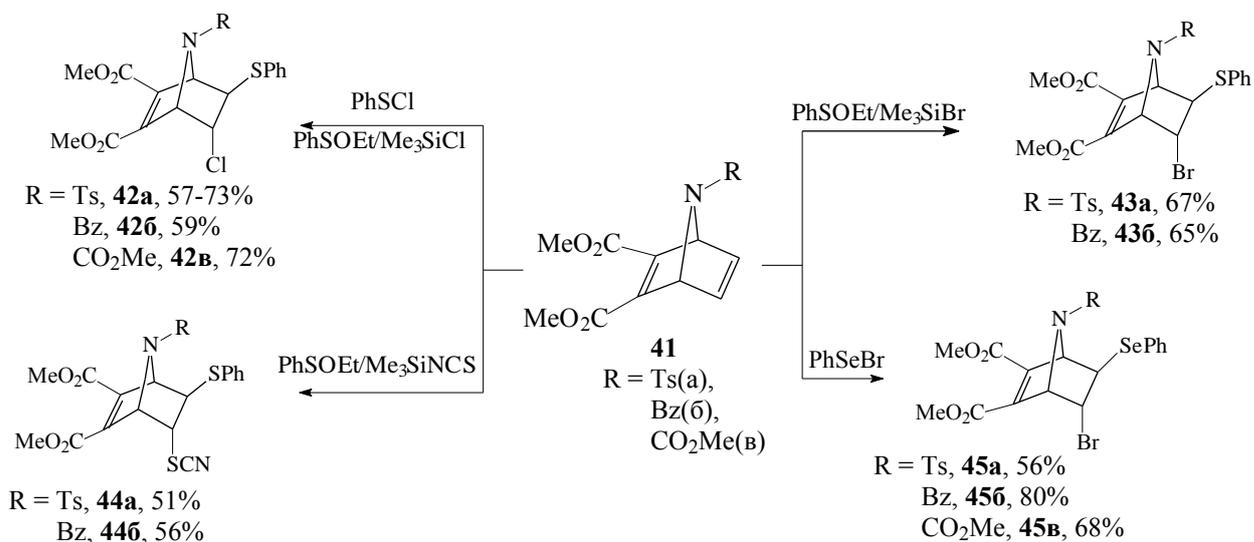
Сульфенилирование и селененирование

Известно, что двойные связи норборнадиена, формально изолированные, могут совместно реагировать при стабилизации промежуточно образующегося карбокатиона. Однако введение электроноакцепторных заместителей к одной из двойных связей норборнадиена должно уменьшить влияние электронного фактора и способствовать атаке электрофильной частицы с *экзо*-стороны.

Действительно, в отличие от норборнадиена галогенсульфенилирование диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты (**37**) приводит к образованию сульфидов **38**, **39** с *экзо*-расположением фенилтио-группы. Однако бромселененирование диена **37** приводит к смеси изомеров **40a** и **40б** с преобладанием последнего.



При сульфенилировании и селененировании аза-аналогов диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты - 7-азабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилатов (**41a-в**) - осуществляется исключительно *экзо*-атака электрофильных частиц и образуются соединения **42-45**. Отметим, что реакция протекает без участия второй двойной связи.



Структура соединения **42a** была подтверждена данными рентгеноструктурного анализа:

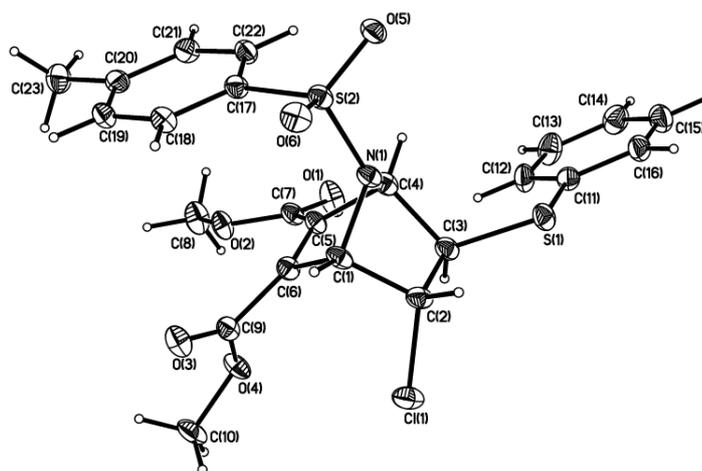
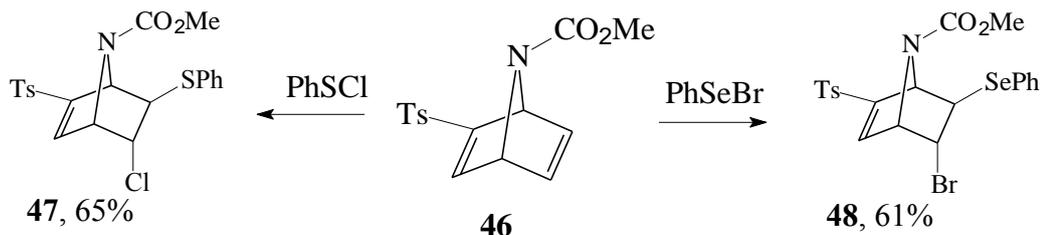
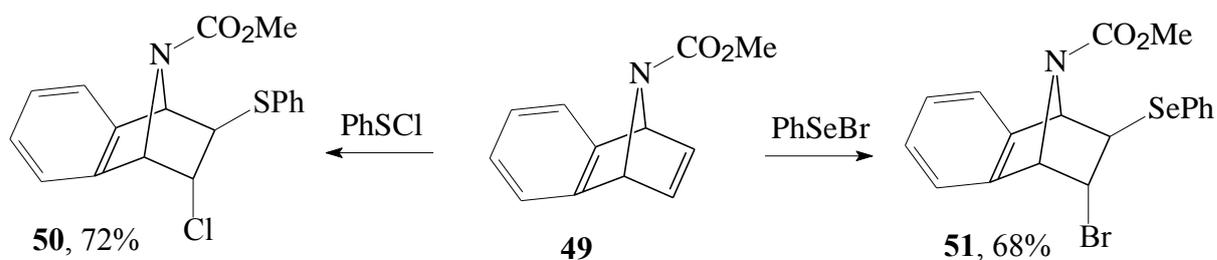


Рис.3. Молекулярная структура диметилового эфира 7-[(4-метилфенил)сульфонил]-5-хлоро-6-(фенилтио)-7-азабicyclo[2.2.1]гепт-2-ен-2,3-дикарбоновой кислоты **42a**

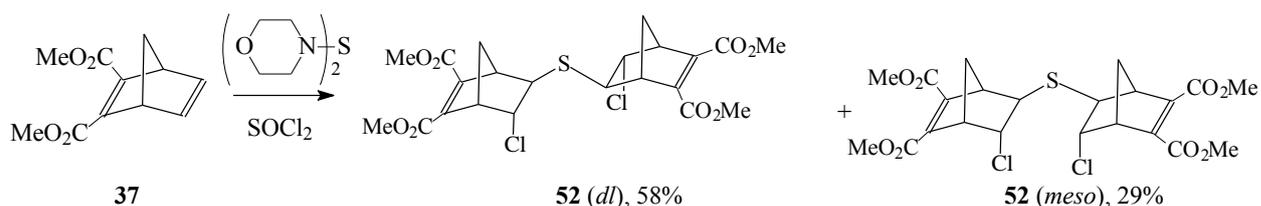
2-Тозилнорборнадиен **46** реагирует с фенилсульфенхлоридом и фенилселенбромидом региоспецифично с образованием продуктов **47** и **48** (соответственно).



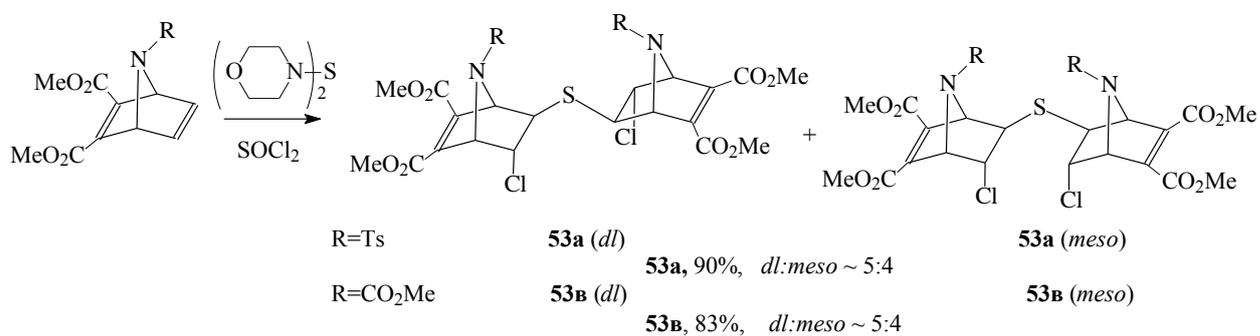
Сульфенилирование и селенирование диена **49** также приводит к образованию только неперегруженных соединений **50** и **51**.



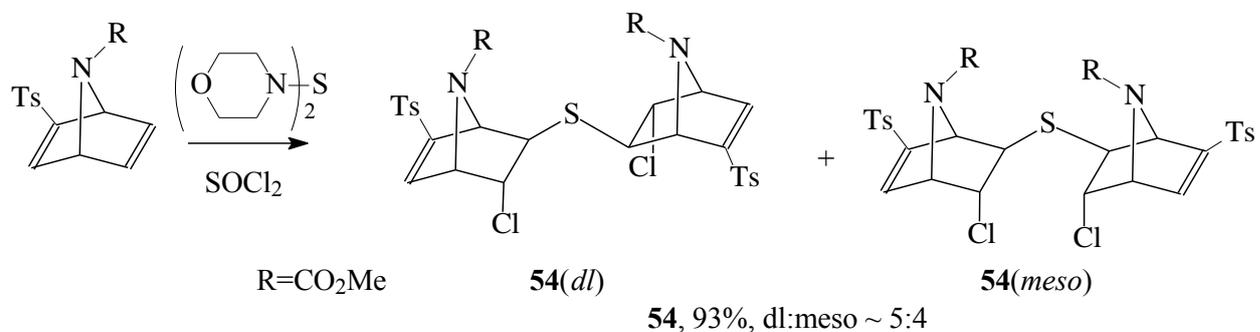
В результате взаимодействия диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты (**37**) с предложенной нами системой тиобисморфолин - SOCl_2 образуется ди(хлоралкил)сульфид в виде пары *d,l*- и *мезо*-изомеров с *экзо*-расположением серы и *эндо*-расположением хлора.



Аналогичным образом ведут себя аза-аналоги диена **37** - диметил N-[(4-метилфенил)сульфонил]-7-азабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат (**41a**) и диметил N-карбометокси-7-азабицикло[2.2.1]гепта-2,5-диен-2,3-дикарбоксилат (**41b**):

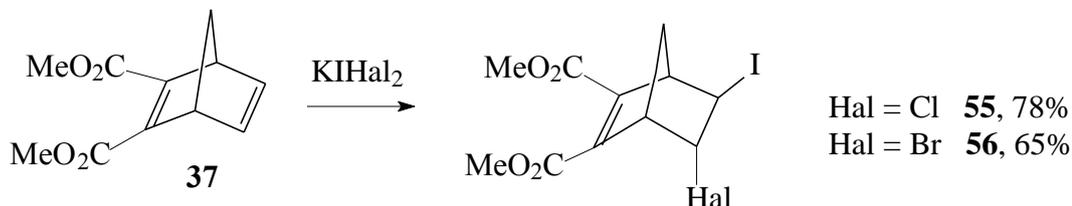


Взаимодействие 2-тозилнорборнадиена с тиобисморфолином в присутствии SOCl_2 как и в реакции с фенилсульфенхлоридом проходит стерео- и региоспецифично с образованием сульфида **54** (соотношение *dl* и *мезо*-изомеров составляет 5:4).

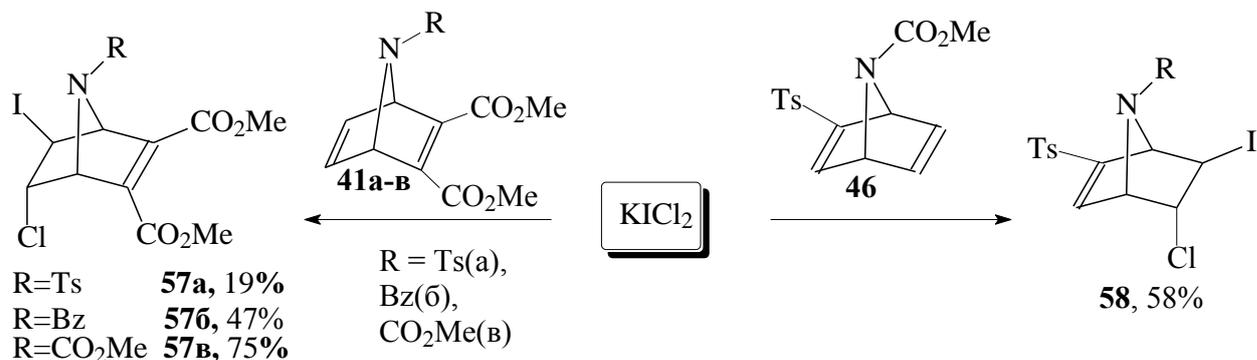


Иодгалогенирование

Иодгалогенирование диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты (**37**) (как и сульфенилирование) приводит к образованию продуктов *транс*-присоединения по двойной связи **55** и **56**. Продукты перегруппировки Вагнера-Меервейна или продукты гомоаллильного участия второй двойной связи зафиксированы не были.



Взаимодействие аза-аналогов диена **37** - диенов **41а-в**, а также диена **46** с дихлоридом калия протекает гладко, с образованием продуктов *транс*-присоединения по двойной связи с *экзо*-атакой электрофильной частицы (**57а-в**, **58**).



При взаимодействии дибромидата калия с азанорборнадиенами **41а-в** и **46** наряду с продуктами иодбромирования С=C-связи (**59а-в**, **61**) были выделены продукты раскрытия связи С-N - анилины **60а-в**, **62**. Выход последних возрастает с ростом температуры проведения реакции (таблица б).

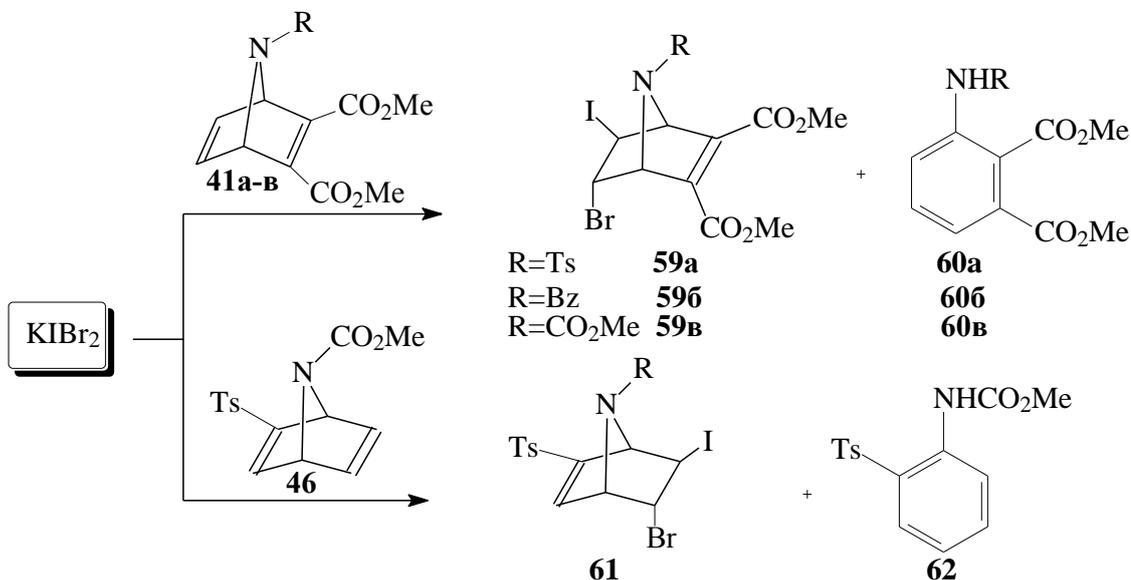
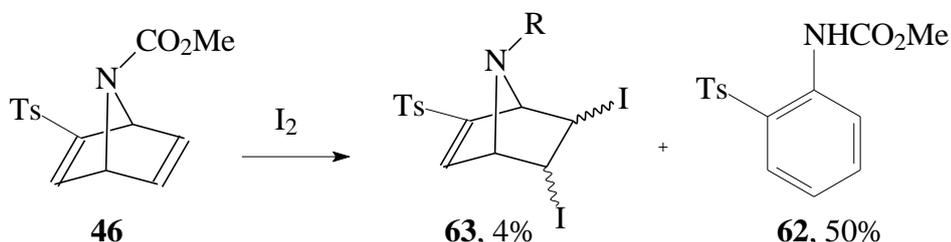


Таблица 6.

Соотношение продуктов присоединения $KIBr_2$ и продуктов раскрытия цикла

диен	реагент	Температура, °С	Продукты (выход, %)	Соотношение
41a	$KIBr_2$	0	59a (51) : 60a (15)	77:23
	$KIBr_2$	20	59a (32) : 60a (32)	50:50
41б	$KIBr_2$	0	59б (22) : 60б (9)	71:29
41в	$KIBr_2$	-20	59в (31) : 60в (69)	31:69
	$KIBr_2$	0	59в (26) : 60в (69)	27:73
	$KIBr_2$	20	59в (14) : 60в (75)	16:84
46	$KIBr_2$	-20	61 (40) : 62 (20)	67:33
	$KIBr_2$	20	61 (24) : 62 (38)	38:62

Увеличение выхода ароматического продукта при переходе от хлора к брому позволило предположить, что при взаимодействии азанорборнадиена с иодом реакция пойдет преимущественно по пути ароматизации. Действительно, при взаимодействии диена **46** с иодом при комнатной температуре основным продуктом реакции является карбамат **62**:



3. Продукты сульфенилирования алкенов в синтезе сульфамидов и сульфонов

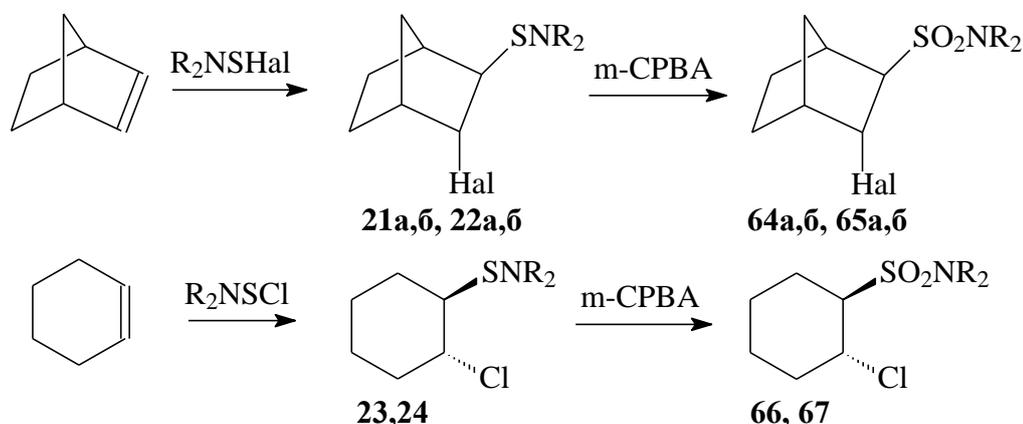
3.1. Двухстадийное получение β-галогенсульфонамидов из алкенов

Известно, что ароматические сульфонамиды давно и успешно применяются в медицине в качестве антибактериальных, диуретических, гипогликемических препаратов. Недавно было найдено, что алифатические сульфонамиды также обладают противомикробной активностью².

В связи с этим на примере циклогексена и норборнена в качестве субстратов, и использованием диэтиламино- и пиперидинсульфенгалогенидов в качестве сульфенилирующих реагентов был разработан двухстадийный метод синтеза

² Özbek N., Katircioğlu H., Karacan N., Baykal T. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of new aliphatic sulfonamide // Bioorg. Med. Chem. 2007. V. 15. P. 5105-5109.

сульфонамидов из алкенов, представляющий собой последовательные реакции электрофильного сульфенилирования алкенов и окисление образующегося β-галогеналкилсульфенамида. Отметим, что эти две стадии можно проводить без выделения промежуточного продукта, так как первая стадия протекает гладко и приводит к искомому продукту с выходами 94-99% (таблица 7).



С целью оптимизации условий второй стадии (окисление) мы изучили взаимодействия сульфенамида **22a** с рядом окислителей (пероксид водорода, дихлороидат калия, N-хлорсукцинимид, оксон, *мета*-хлорпероксибензойная кислота), и нашли, что наибольшие выходы сульфонамидов достигаются при использовании в качестве окислителя *мета*-хлорпероксибензойной кислоты.

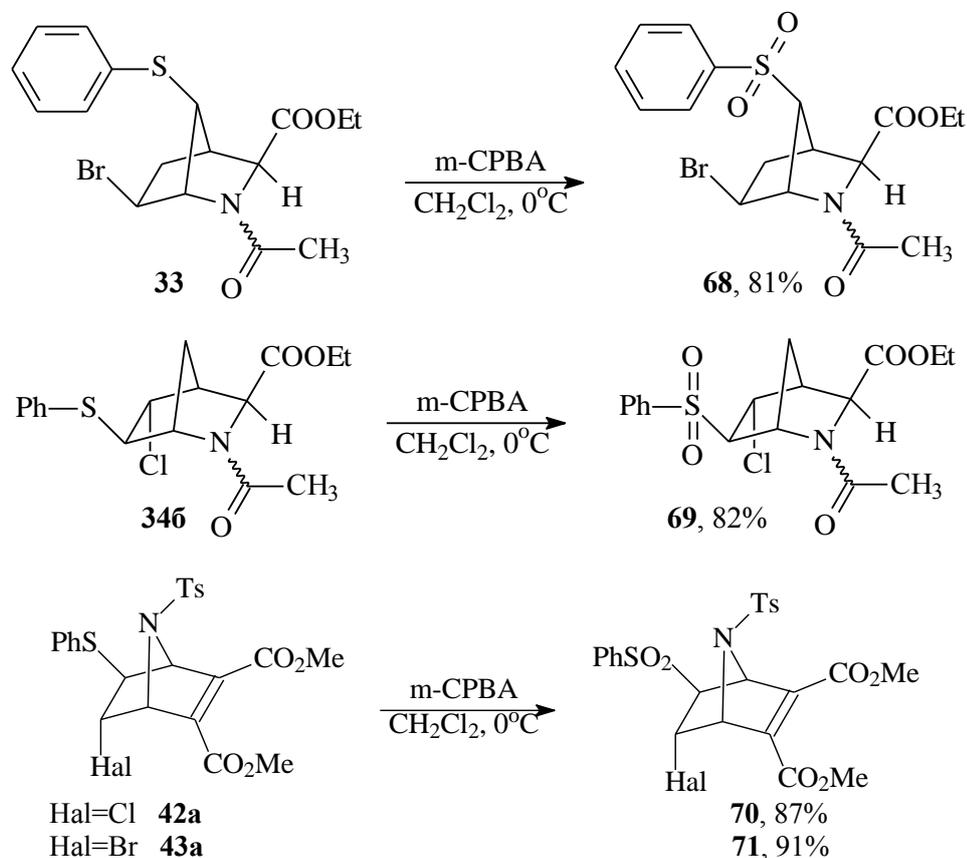
Таблица 7

Выходы продуктов реакции алкенов с аминсульфенгалогенидами (первая стадия) и выходы продуктов реакции окисления β-галогеналкилсульфенамидов мета-хлорпероксибензойной кислотой (вторая стадия)

Алкен	Аминсульфенгалогенид	Продукты первой стадии		Продукты второй стадии	
		Соединение	Выход, %	Соединение	Выход, %
Норборнен	 NSCl	21a	97	64a	75
	 NSBr	21b	99	64b	58
	Et ₂ NSCl	22a	98	65a	71
	Et ₂ NSBr	22b	95	65b	55
Циклогексен	 NSCl	23	94	66	28
	Et ₂ NSCl	24	99	67	34

3.2. Окисление фенилтио-азанорборненов мета-хлорпербензойной кислотой

При окислении *мета*-хлорпербензойной кислотой сульфидов **33**, **346**, **42a** и **43a**, полученных при сульфенилировании 2-азанорборненов и 7-азанорборнадиенов, были выделены сульфоны **68** - **71** с хорошими выходами.



Сульфоны являются биологически активными соединениями и применяются в качестве полупродуктов в синтезе разнообразных соединений. Мы использовали реакцию окисления сульфидов с целью отнесения химических сдвигов протонов в исходных сульфидах. Так, в спектрах ЯМР ¹H наибольшее изменение положения химических сдвигов относительно исходных хлор- и бромсульфенилированных продуктов претерпевают протоны, расположенные стерически наиболее близко к фенилтио-группе, окислившейся до сульфона в ходе реакции. В то же время, химический сдвиг протона HCS в спектре ЯМР ¹H сохраняется.

ВЫВОДЫ

1. Разработан удобный метод синтеза ди(β-галогеналкил)сульфидов на основе взаимодействия непредельных соединений с системой тиобисамин-SOHal₂ (Hal=Cl, Br). Реакция протекает по электрофильному механизму с образованием продуктов *транс*-присоединения. Взаимодействие с алкинами приводит к образованию смеси региоизомерных дивинилсульфидов.

2. Показано, что использование триметилсилилгалогенидов в качестве со-реагентов в реакциях тиобисаминов и аминосульфенатов с алкенами позволяет проводить активацию только одной S-X-связи (где X=N,O).

3. Разработан метод синтеза алкилсульфонамидов путем сульфенилирования алкенов аминосульфенгалогенидами с последующим окислением *мета*-хлорпербензойной кислотой.

4. Изучено поведение производных 2-азабицикло[2.2.1]гептена в реакциях сульфенилирования и селененирования. Продемонстрирована зависимость направления реакции (протекание перегруппировки Вагнера-Меервейна, 1,2-*транс*-присоединение или 1,2-*цис*-присоединение) от *экзо/эндо*-положения карбоксильного заместителя в третьем положении норборнанового каркаса.

5. Показано, что сульфенилирование и селененирование производных 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена с электроноакцепторными заместителями при атоме азота и двойной связи протекает *транс*-стереоспецифично с образованием продуктов 1,2-присоединения в результате *экзо*-атаки электрофила. В случае 2-тозил-7-азанорборнадиена реакция протекает региоспецифично: образуются исключительно продукты атаки электрофильной частицей шестого атома углерода.

6. Изучено взаимодействие производных 7-азабицикло[2.2.1]гептадиена с дигалогенидкатами калия. Найдено, что при иодбромировании 7-азанорборнадиенов наряду с продуктами электрофильного присоединения образуются N-замещенные анилины (продукты раскрытия C-N-связи, сопровождающегося ароматизацией).

7. Проведен сравнительный анализ поведения диметилового эфира бицикло[2.2.1]гептадиен-2,3-дикарбоновой кислоты и его 7-аза-аналогов в AdE-реакциях.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ИЗЛОЖЕНЫ В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Зык Н.В., Гаврилова А.Ю., Нечаев М.А., Бондаренко О.Б., Зефирова Н.С. Реакции N,N'-тиобисаминов с норборненом в присутствии Me₃SiCl // Изв. АН. Сер. хим. 2009. № 12. С. 2435-2436.
2. Зык Н.В., Гаврилова А.Ю., Нечаев М.А., Мухина О.А., Бондаренко О.Б., Зефирова Н.С. Аминосульфенаты в реакциях электрофильного присоединения // Журн.общ.химии. 2012. Т. 82. № 11. С.1829-1831.
3. Зык Н.В., Гаврилова А.Ю., Нечаев М.А., Мухина О.А., Бондаренко О.Б., Зефирова Н.С. Двухстадийное получение β-галогеналкилсульфонамидов из алкенов // Журн.орг.химии. 2013. Т. 49. вып.12. С.1846-1848.

4. Зык Н.В., Гаврилова А.Ю., Нечаев М.А., Бондаренко О.Б., Зефирова Н.С. Взаимодействие непредельных соединений с системой тобисамин-SOHal₂ // Вестн. МГУ. Сер. 2. Химия. 2014. Т. 55. № 6. С. 337-350.
5. Zyk N.V., Beloglazkina E.K., Gavrilova A.Yu, Antipin R.L., Muhina O.A., Nechaev M.A., Zefirov N.S. Novel galogenating systems in the reactions with unsaturated compounds // Тезисы докладов 23rd International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-23), Moscow. 2008. P. 155.
6. Нечаев М.А., Гаврилова А.Ю., Бондаренко О.Б., Зык Н.В. Изучение взаимодействия тиобисаминов с циклическими алкенами и диенами в присутствии SOHal₂ и Me₃SiHal (Hal = Cl, Br) // Тезисы докладов XI Международной научнотехнической конференции «Перспективы развития и практического применения алициклических соединений», Волгоград. 2008. С. 93.
7. Нечаев М.А., Гаврилова А.Ю., Бондаренко О.Б., Зык Н.В. Сульфенилирование олефинов и ацетиленов тиобисаминами // Тезисы докладов Международной конференции «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями», С.-Петербург. 2008. С. 153.
8. Нечаев М.А., Мухина О.А., Гаврилова А.Ю. Зык Н.В. Синтез β-галогеналкилсульфенамидов и их поведение в реакциях окисления. // Материалы Международного симпозиума “Advanced Science in Organic Chemistry” (ASOC–Crimea 2010), Мисхор, Крым. 2010. С-159.
9. Нечаев М.А., Апаршов Д.А., Архипенко С.Ю., Гаврилова А.Ю., Бондаренко О.Б., Зык Н.В., Зефирова Н.С. Сульфенилирование, селененирование и галогенирование производных 7-азанорборнадиена // Тезисы докладов Всероссийской конференции с международным участием «Современные достижения химии непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», Санкт-Петербург. 2014. С. 131.
10. Нечаев М.А., Кузнецова О.А., Гаврилова А.Ю., Бондаренко О.Б., Зык Н.В. Изомеры этил-2-ацетил-2-азабицикло[2.2.1]гепт-5-ена в реакциях электрофильного присоединения //Тезисы докладов в сборнике Третья всероссийская (с международным участием) научная конференция «Успехи синтеза и комплексообразования», часть 1, Москва. 2014. С. 243.
11. Нечаев М.А. Новые реакции электрофильного сульфенилирования, селененирования и галогенирования аза- и карбоциклических олефинов// Материалы Международного молодежного научного форума «Ломоносов-2014» [Электронный ресурс]. — М.: МАКС Пресс, 2014. — 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). 2014. Москва, Россия.
http://lomonosov-msu.ru/archive/Lomonosov_2014/data/section_30_2744.htm