

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ имени Н. Д. ЗЕЛИНСКОГО

На правах рукописи

Смоленцев Алексей Александрович

Синтез и свойства функционально замещенных 1,2-дитиолов

Специальность 02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2005

Работа выполнена в лаборатории полисераазотистых гетероциклов
Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

Доктор химических наук,
Ракитин Олег Алексеевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

Доктор химических наук, профессор
Шевелев Святослав Аркадьевич

Кандидат химических наук,
Шастин Алексей Владимирович

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Новосибирский Институт органической
химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Защита диссертации состоится 23 сентября 2005 года в 10 часов на заседании диссертационного совета К 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН по адресу Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан 1 июля 2005 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета
К 002.222.01 при ИОХ РАН
доктор химических наук



Родиновская Людмила Александровна

2006-4
9705**Введение**

Актуальность проблемы. 1,2-Дитиол-3-тионы обладают различными видами биологической активности, включая антибактериальную, противораковую, противоревматическую и другие. 1,2-Дитиол-3-тионы и -3-оны являются полезными исходными для синтеза других соединений, содержащих 1,2-дитиольную систему, например, 1,6,6a⁴-триптапенталенов, а также других гетероциклических соединений, как содержащих атомы серы, например, 1,3-дитиолов, 1,4-дитионов и др., так и гетероциклов, в которых атомы серы отсутствуют, например, пирроло[1,2-*a*]пипразинов.

Сложная химия этих соединений, выступающих в качестве электрофилов и 1,3-диполей, позволяет получить широкий ряд производных, как с сохранением 1,2-дитиольного цикла, так и с трансформацией в другие гетероциклические системы и ациклические производные. С 1980 гт. наблюдается постоянно растущий интерес к 1,2-дитиол-3-тионам, поскольку найдено, что 4-метил-5-(2-пипразинил)-1,2-дитиол-3-тион, Ольтипраз, является одним из потенциальных противораковых средств. Также растет интерес и к такому соединению, как 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-он, поскольку он является бактерицидом для нейтрализации слизи при производстве бумаги.

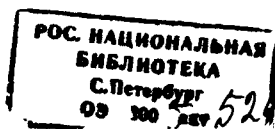
Однако, несмотря на постоянное внимание химиков к соединениям данного класса, можно утверждать, что синтетические возможности 1,2-дитиол-3-тионов исследованы далеко не полностью. В частности, мало исследованы соединения, содержащие функциональные и замещаемые группы в четвертом и пятом положениях цикла. Таким образом, изучение химии 1,2-дитиолов является актуальной задачей, поскольку позволяет расширить спектр потенциальных биологически активных соединений.

Цель работы. Основная цель работы заключалась в исследовании химических свойств 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона в реакциях нуклеофильного замещения атомов хлора и тионной группы, и в реакциях 1,3-диполярного присоединения, где дитиолтион может выступать как в качестве диполярофила, так и в качестве 1,3-диполя, а также в изучении возможности создания на его основе новых гетероциклических систем.

Научная новизна. Систематически исследованы превращения 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона в реакциях замещения и 1,3-диполярного циклоприсоединения. На основе полученных результатов:

-впервые, с помощью метода РСА, показано, что при реакциях с нуклеофилами в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе замещается атом хлора в положении 5;

-реакцией 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона и активированных алкинов синтезированы 2-[1,2-дихлор-2-тиоксоэтилиден]-1,3-дитиолы (ТИХА). Показано, что стабильность этих соединений является следствием взаимодействия атомов серы тиокарбонильной группы и 1,3-дитиольного цикла;



-изучена реакционная способность ТИХА и показано, что они легко реагируют с такими нуклеофилами, как ароматические амины, фенолы, тиофенолы, с образованием амидов и эфиров тио- и дитиокарбонных кислот. При взаимодействии ТИХА с такими бис-нуклеофилами, как *o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол и *o*-фенилендиамин, получены производные бензоксазола, бензотиазола и бензимидазола;

-показано, что реакция ТИХА с электронодефицитными алкинами приводит к образованию бициклических систем тиено[2,3-с]тиопирантиона и тиено[3,2-с]тиопирантиона путем новой молекулярной перегруппировки;

-показано, что при взаимодействии 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона с нитрилоксидами происходит замена тионной группы на кетонную группу, а при взаимодействии *O*- и *S*-фенилзамещенных 1,2-дитиол-3-тионов с нитрилимидами образуются стабильные триадизолы, выходы которых не зависят от заместителей в фенильных группах нитрилимидов.

Разработаны методы синтеза 3-арилимино-4,5-дихлор-1,2-дитиолов. На примере арилиминов, содержащих гидроксигруппу в *o*-положении к иминогруппе, впервые показана принципиальная возможность замещения атома хлора в положении 4. Синтезирована новая гетероциклическая система - 1,2-дитиоло[4,3-*b*][1,4]бензоксазин.

Практическая ценность. Разработан препаративный метод синтеза 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона из 3,4,5-трихлор-1,2-дитиолил хлорида с практически количественным выходом.

На основе этого соединения синтезирован представительный ряд 1,2-дитиолов с различными функциональными группами и других гетероциклических соединений; часть из них передана на испытания биологической (в основном, противораковой) активности

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на Четвертом Всероссийском симпозиуме по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?" (Москва-Углич, 5-7 июля 2003 г.), на третьей Евроазиатской встрече "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry" (ЕАНМ-2004, Новосибирск, Россия, 12-17 сентября 2004 г.) и на VII научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2004 г.).

Публикации. Содержание диссертации изложено в четырех статьях и трех тезисах в сборниках докладов научных конференций.

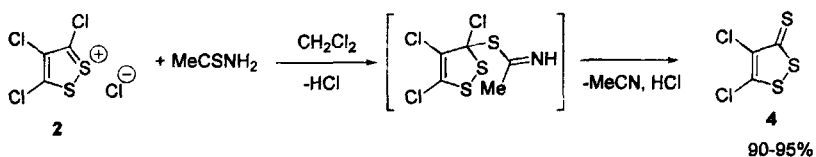
Структура и объем работы. Диссертация изложена на 203 страницах, состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и приложения. Первая глава представляет собой литературный обзор и посвящена синтезу и свойствам 1,2-дитиол-3-тионов. Во второй главе обсуждены результаты исследования. Третья глава содержит описание эксперимента. Список литературы включает 379 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В настоящем разделе диссертации приведен анализ полученных нами результатов по реакциям замещения и 1,3-диполярного циклоприсоединения в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе, а также продуктов превращений этих соединений.

2.1. Разработка препаративного метода синтеза 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона.

Ранее 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тион **4** был получен Бобергом при реакции **2** с тиоуксусной кислотой в бензоле с выходом 35 %. Однако этот метод плохо подходит для препаративного получения тиона **4**, т.к. целевой продукт имеет низкий выход, а осерняющий агент – тиоуксусная кислота, обладает сильным неприятным запахом. Поэтому перед нами встала задача найти более удобные в обращении реагенты, обеспечивающие более высокий выход тиона **4**. После анализа литературных данных, мы пришли к выводу, что тионирующий реагент должен обладать достаточно низкой нуклеофильностью и основностью, чтобы по возможности меньше реагировать с атомом хлора в положении 5 образующегося дитиолтиона **4**. В качестве таких реагентов для введения тионной группы нами были исследованы достаточно доступные соединения с разной тионирующей способностью: тиомочевина, P_4S_{10} и тиоацетамид. Для тиомочевины и P_4S_{10} выходы **4** составляли 20 и 45 %, соответственно. По-видимому, тиомочевина является недостаточно сильным основанием, а реакция соли Боберга с P_4S_{10} не останавливается на стадии тиона, а сопровождается, по-видимому, побочными процессами такими, как раскрытие цикла и замещение атома хлора в положении 5. Самый высокий выход (90-95%) достигается при использовании в качестве осерняющего агента тиоацетамида. В данных условиях тион **4** является практически единственным продуктом реакции.



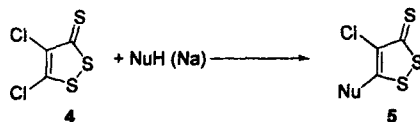
Таким образом, нам удалось найти условия получения малодоступного ранее 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона с почти количественным выходом и при этом отказаться от использования неприятной в обращении тиоуксусной кислоты в пользу более безопасного и удобного в обращении тиоацетамида.

2.2. Реакции замещения в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе.

2.2.1. Нуклеофильное замещение атома хлора в положении 5.

В литературе описан ряд примеров замещения атома хлора в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе, но отсутствуют доказательства того, что замещается атом хлора именно в положении 5. Нами исследовано замещение атомов хлора в дитиолтионе на амины, фенол и тиофенол. При изучении влияния условий на ход нуклеофильного замещения в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе мы обнаружили, что в мягких условиях (MeOH) реакция с аминами проходит с высокими выходами и практически без образования побочных продуктов. Для кислород- и серасодержащих нуклеофилов (фенол и тиофенолы) более высокие выходы получены при проведении реакций при комнатной температуре в ацетонитриле в присутствии карбоната калия. Используемые нами нуклеофилы, условия реакции и выходы тионов **5** показаны в таблице 1.

Таблица 1. Нуклеофильное замещение в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе.



	Nu	Условия	Выход, %
5a	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	MeOH, t _{комн}	75
5b	Me ₂ N	MeOH, t _{комн}	28
5c	Et ₂ N	MeOH, t _{комн}	63
5d	PhCH ₂ NH	MeOH, t _{комн}	81
5e	PhNH	MeOH, 40°C	65
5f	PhO	MeCN, K ₂ CO ₃ , t _{комн}	85
5g	PhS	MeCN, K ₂ CO ₃ , t _{комн}	82
5h	2-Py-S	MeCN, K ₂ CO ₃ , t _{комн}	61
5i	PhSO ₂ (Na)	MeOH, кипячение	95
5j	2-HS-C ₆ H ₄ -NH	MeCN, t _{комн}	86
5k	2-NH ₂ -C ₆ H ₄ -NH	MeOH, t _{комн}	19
5l	2-HO-C ₆ H ₄ -NH	MeOH, t _{комн}	85

Для строгого доказательства направления этой реакции нами было проведено рентгеноструктурное исследование одного из замещенных тионов. На примере тиона **5g** с помощью данных PCA было показано, что замещение действительно идет в положение 5 (рисунок 1).

Нами исследована реакция 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона с роданидом калия с целью получения тиоцианопроизводных.

Неожиданно взаимодействие 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона с роданидом калия привело к димеру **6**. Возможный механизм этой реакции заключается в промежуточном образовании 5-тиоциано-4-хлор-1,2-дителиол-3-тиона, который взаимодействует со второй молекулой тиона **4**, а в роли уходящей группы выступает нитрильная группа.

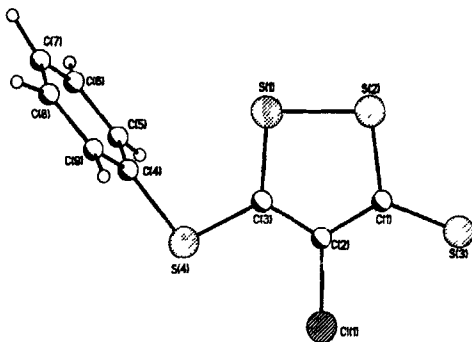
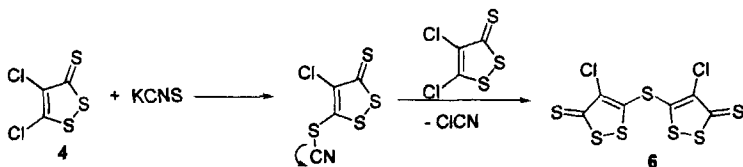


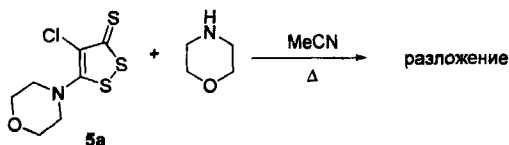
Рисунок 1. Молекулярная структура 5-фенилтиоксо-4-хлор-1,2-дителиол-3-тиона **5g**.



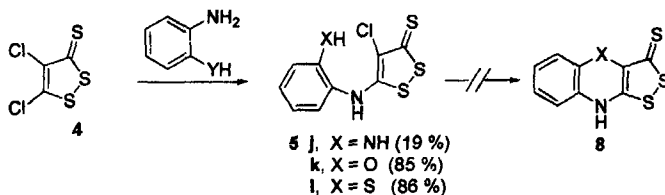
Таким образом, нами показано, что атом хлора в пятом положении 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона **4** достаточно активирован для реакции с рядом ароматических и алифатических аминов, фенолов и тиофенолов. Также нами значительно расширен ряд дителиолтионов для биологических испытаний.

2.2.2. Замещение в положении 4.

Попытка замещения атома хлора в 4-м положении в тионе **5a** при кипячении его с избытком морфолина в ацетонитриле не привела к ожидаемому продукту, в данном случае произошло разложение исходного.



Для изучения возможности внутримолекулярного замещения атома хлора в положении 4 и синтеза трициклических соединений **8**, нами был получен ряд продуктов замещения в 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тионе с такими бис-нуклеофилами как *o*-фенилендиамин, *o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол.



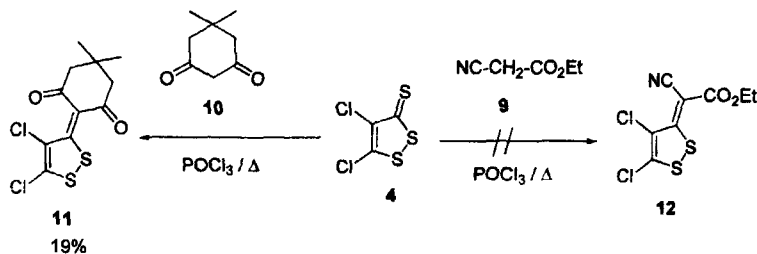
Однако, попытки замкнуть цикл при обработке этих соединений такими основаниями, как *N*-этилдиизопропиламин, гидрид натрия (в ТГФ) или карбонат калия (в ацетонитриле) оказались неудачными; продолжительное нагревание привело к разложению исходных.

Таким образом, хлор в 4-м положении 1,2-дителиол-3-тионов недостаточно активирован для нуклеофильного замещения.

2.2.3. Замещение тионной группы и реакции полученных соединений.

2.2.3.1. Получение 1,2-дителиол-3-илиденов.

1,2-Дителиол-3-илидены являются малодоступными соединениями, а дителиолидены, имеющие функциональные группы в 4-м и 5-м положениях дителиольного цикла, неизвестны. Нами была изучена реакция 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона **4** с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу. В качестве таких соединений были использованы этиловый эфир циануксусной кислоты **9** и 5,5-диметил-1,3-циклогександион (димедон) **10**. При добавлении тиона **4** к раствору в пиридине как димедона, так и эфира цианоксусной кислоты, происходило его быстрое разложение. Как показали дополнительные опыты, разложение 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона **4** в пиридине происходит само по себе. При реакции 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона с натриевыми солями **9** и **10** в тетрагидрофуране при комнатной температуре также происходило разложение тиона **4**. Реакция тиона **4** с димедоном **10** при кипячении в POCl_3 привела к 2-(4,5-дихлор-3Н-1,2-дителиол-3-илиден)-5,5-диметилциклогексан-1,3-диону **11** с выходом 19%. Но при реакции тиона **4** с этиловым эфиром цианоксусной кислоты **9** в тех же условиях произошло разложение исходного тиона.



Нами было исследовано нуклеофильное замещение атомов хлора в 1,2-дитиол-3-илидене **11**. Взаимодействие **11** с такими нуклеофилами, как морфолин, фенол и тиофенол (последние два в присутствии карбоната калия) в ацетонитриле, как при комнатной температуре, так и при кипячении, не приводило к образованию продуктов замещения. При комнатной температуре соединение **11** не реагировало, а повышение температуры (кипячение) приводило к постепенному разложению исходного. Учитывая труднодоступность этих соединений, дальнейшие исследования нуклеофильного замещения были приостановлены.

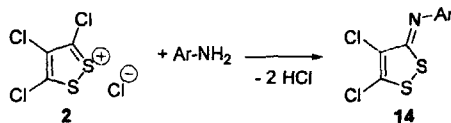
На основании полученных результатов можно сделать вывод, что введение углеродного заместителя в положение 3 цикла дезактивирует атом хлора в положении 5 дитиольного цикла в реакциях нуклеофильного замещения.

2.2.3.2. Получение 1,2-дитиол-3-иминов.

При взаимодействии 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона **4** с аминами, основным направлением реакции является нуклеофильное замещение хлора в положении 5. Поэтому, с целью получения ряда 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-иминов и изучения их свойств, нами была исследована реакция соли Боберга **2** с алифатическими и ароматическими аминами. В качестве алифатических аминов были взяты метиламин, *трет*-бутиламин и циклогексиламин. Во всех случаях были выделены только тион **4** и 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-он **3**. Вероятно, даже если имины и образуются, то они являются слишком нестабильными и чувствительными к влаге воздуха.

При взаимодействии соли Боберга **2** с ароматическими и гетероароматическими аминами были получены соответствующие 3-имино-4,5-дихлор-1,2-дитиолы **14** (таблица 2).

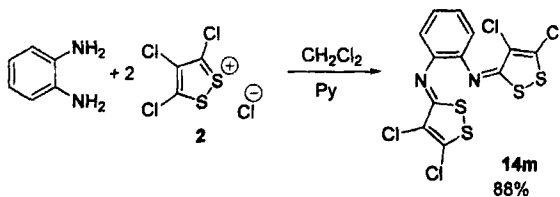
Таблица 2. Получение 3-имино-1,2-дитиолов **14**.



Имин	Ar	Растворитель	Выход, %
14a	2-Ме-С ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	65
14b	4-Ме-С ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	82
14c	4-NO ₂ -С ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	84
14d	3-NO ₂ -С ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	57
14e	2,4-(NO ₂) ₂ -С ₆ H ₃	CHCl ₃	20
14f	2-С ₅ H ₄ N	CH ₂ Cl ₂	55
14g	2-NH ₂ -С ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	16

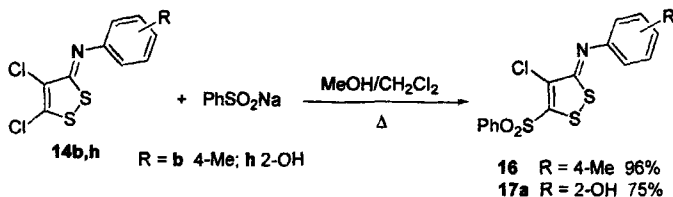
14h	2-HO-C ₆ H ₄	ТГФ	80
14i	5-Me-2-HO-C ₆ H ₃	ТГФ	67
14j	3-HO-C ₆ H ₄	MeCN	18
14k	2-HS-C ₆ H ₄	CH ₂ Cl ₂	49
14l	4,6-(Me) ₂ -2-HO-C ₆ H ₂	ТГФ	76

Наблюдается зависимость скорости реакции от строения амина. Так, время реакции аминов, содержащих метильные и гидроксигруппы составляет 0 5-1 ч, а время реакции соли Боберга **2** с аминами, содержащими электроноакцепторные нитрогруппы, составляет 5 ч. В случае *o*-фенилендиамина в тех же условиях в качестве побочного продукта образуется диймин **14m**, а при взаимодействии 1 моля *o*-фенилендиамина с двумя молями соли Боберга в присутствии пиридина, диймин **14m** становится единственным продуктом и был выделен нами с выходом 88%.

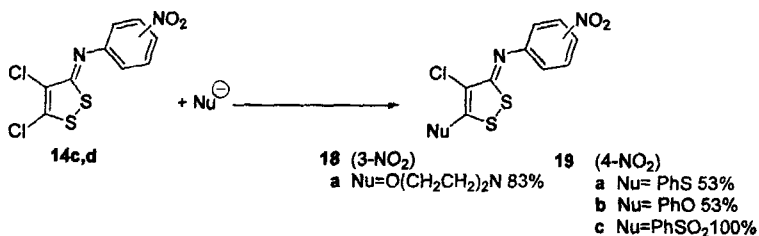


2.2.3.3. Нуклеофильное замещение атомов хлора в 3-имино-1,2-дитиолах.

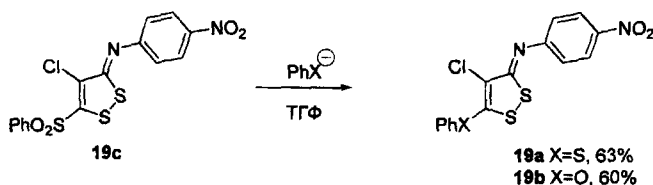
Ряд синтезированных нами *N*-арилиминов введен в реакцию нуклеофильного замещения. При изучении реакций замещения в иминах мы обнаружили, что реакционная способность атомов хлора в положении 5 зависит от заместителей в бензольном кольце. Так, при взаимодействии иминов **14b** и **14h**, содержащих в бензольном кольце метильную и гидроксигруппы, с такими нуклеофилами, как фенолят-, тиофенолят-, цианид анионы и анилин замещения атома хлора в 5-м положении не происходит, идет разложение исходных. Удалось получить продукты замещения лишь с фенолсульфинатом натрия.



Замещение хлора в иминах **14c** и **14d**, содержащих нитрогруппу в бензольном кольце идет гораздо легче. Синтезирован ряд продуктов замещения атома хлора в пятом положении морфолином, фенолом, тиофенолом и фенолсульфинатом натрия.



Нами была исследована возможность замещения атома хлора в положении 4 различных иминов, содержащих как электронодонорные, так и электроноакцепторные группы в фенильном цикле и фенилсульфиногруппу в положении 5 дитиольного цикла. Оказалось, что имины **19c** взаимодействует с тиофенолятом и фенолятом натрия в тетрагидрофуране при комнатной температуре, давая в качестве продуктов имины **19a** и **19b**. Здесь, как и в случае 5-сульфинофенил замещенного тритиона **5i**, происходит замещение сульфиногруппы в положении 5, а не хлора в положении 4. Имины **16** и **17a** в этих условиях разлагаются.



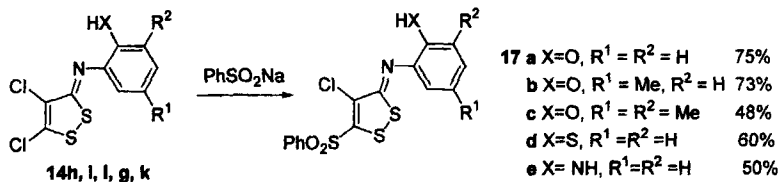
Таким образом, изучение нуклеофильного замещения в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-иминоарилпроизводных показало, что возможность замещения зависит от природы групп, присутствующих в бензольном кольце: электронодонорные группы затрудняют, а электроноакцепторные - облегчают реакции замещения хлора в положении 5.

2.2.3.4. Нуклеофильное замещение атома хлора в 4-хлор-3-иминопроизводных 1,2-дитиолов. Синтез новой трициклической системы.

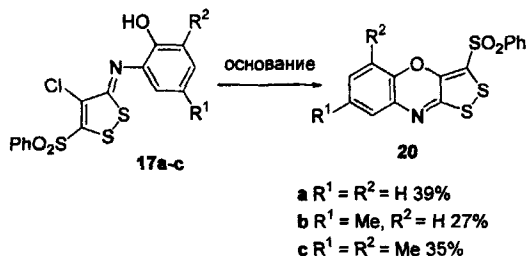
Продолжая наши поиски возможности внутримолекулярного замещения атома хлора в положении 4, мы решили воспользоваться полученными нами имидами, содержащими в бензольном кольце в *орто*-положении к иминогруппе гидроксигруппы (**14h**, **i**), аминогруппы (**14g**) и меркаптогруппы (**14k**). Нами исследована реакция этих иминов с основаниями. Предполагалось, что нуклеофильная группа (гидроксигруппа, меркапто- и аминогруппы) бензольного цикла, находящаяся в *о*-положении к иминогруппе, будет атаковать хлор в положении 4 дитиольного цикла с образованием конденсированной трициклической системы. Однако, при обработке этих иминов такими основаниями, как *N*-этилдизопропиламин, гидрид натрия (в ТГФ) и K₂CO₃ в MeCN, при комнатной температуре реакция не шла, а при кипячении

происходило постепенное разложение исходных. По-видимому, хлор в положении 4 в этих иминах недостаточно активирован.

Для активации атома хлора в положении 4, атом хлора в положении 5 был замещен фенилсульфиногруппой, обладающей более сильным, чем атом хлора, электроноакцепторным эффектом.



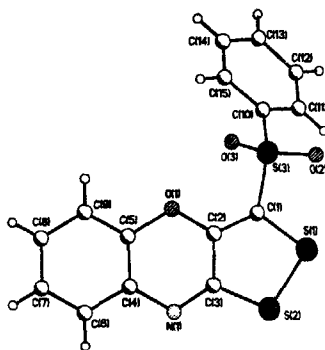
При обработке иминов 17a-с с гидроксигруппой в бензольном кольце основаниями (гидрид натрия, *N*-этилдизпропиламин в ТГФ, или K₂CO₃ в MeCN) была получена новая гетероциклическая система - 1,2-дителило[4,3-*b*][1,4]бензоксазин 20a-с.



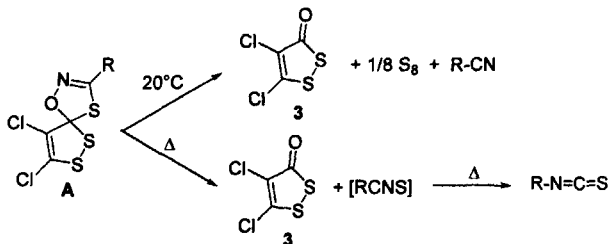
Было найдено, что для получения соединения 20a наилучшими условиями является кипячение в ацетонитриле в присутствии карбоната калия. Циклизация соединения 17a в таких условиях, как кипячение в ТГФ в присутствии *N*-этилдизпропиламина или гидрида натрия, идет гораздо дольше.

Строение этих соединений полностью подтверждено спектрами ¹H и ¹³C ЯМР и ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией и масс-спектрометрией высокого разрешения. Структура соединения 20a доказана методом РСА.

Активированные имины с амино- (17e) и меркапто- (17d) группами вовлечь в реакцию внутримолекулярного замещения нам не удалось. В обоих случаях при проведении реакции в найденных для соединений 17a-с условиях, т.е. обработка основаниями (гидрид натрия, *N*-

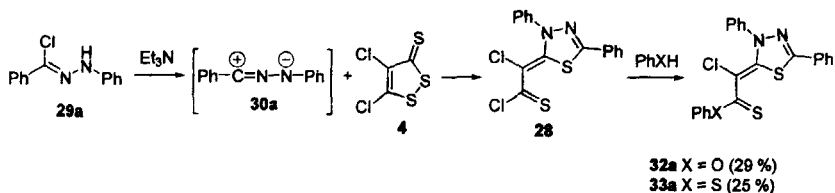


Образование в этой реакции ароматических нитрилов оказалось достаточно неожиданным. Чтобы подтвердить общность этого процесса, мы провели реакцию **4** с двумя алифатическими нитрилоксидами: $\text{EtO}_2\text{C-CNO}$ и Me-CNO , также полученными *in situ* из соответствующих хлороксимов с помощью триэтиламина. Оказалось, что это взаимодействие также протекает с образованием 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-она **3** и серы. Мы предполагаем, что образование нитрила и серы можно объяснить распадом 1,4,2-оксадиазола при комнатной температуре, а образование изотиоцианатов, зафиксированное в литературе - термической перегруппировкой нитрилсульфида (R-CNS) в изотиоцианат.

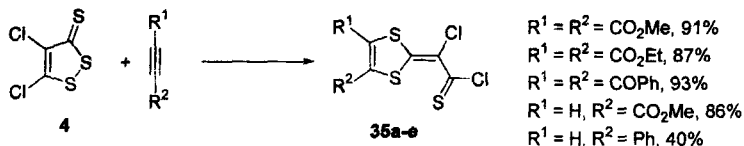


2.3.1.2. Реакция с нитрилимидами.

Трансформация 1,2-дитиол-3-тионов в 1,3,4-тиадиазолы при взаимодействии с нитрилимидами мало изучена. В случае 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона эта реакция могла бы дать 1,3,4-тиадиазола **28**, содержащие в качестве боковой цепи α,β -ненасыщенный тиокарбонильный фрагмент с тиохлорангидридной группой, которая могла бы служить основой для получения ряда гетероциклических систем и производных тиоуксусной кислоты. Однако, при реакции дитиолтиона **4** с дифенилнитрилимидом **30a**, полученным *in situ* из соответствующего гидразонилхлорида **29a**, выделить тиохлорангидрид **28** нам не удалось. Мы предположили, что **28** нестабилен и разлагается при выделении, но может реагировать с нуклеофилами, давая более устойчивые производные соответствующей тиоуксусной кислоты. Действительно, реакция 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона **4** с дифенилгидразонилхлоридом **29a** в присутствии триэтиламина в бензоле при комнатной температуре с последующим добавлением фенола или тиофенола привела к тиадиазолам **32a** и **33a**, правда, с невысокими выходами.



ДМАД и ДЭАД за 10-12 часов при комнатной температуре. В качестве растворителей использовались ароматические углеводороды: бензол, толуол, ксилол, причем их взаимозамена не влияет ни на выход, ни на скорость реакции. Метилловый эфир пропаргиловой кислоты реагирует с **4** в более жестких условиях: реакция заканчивается за 3 часа при 80°C, а с фенилацетиленом - при кипячении в толуоле в течение 32 ч.



Низкий выход в случае **35e** связан, по-видимому, с его разложением в ходе синтеза. В случае симметрично замещенных алкинов - ДМАД, ДЭАД и дибензоилацетилена тиохлорангидриды **35a-c** образуются в виде одного изомера, а в случае несимметричных - метилового эфира пропаргиловой кислоты и фенилацетилена, конечные продукты **35d** и **35e** были выделены в виде смеси двух изомеров. Строение **35a** окончательно доказано методом РСА.

В то время как ароматические и гетероароматические хлорангидриды тиокислот умеренно стабильны, их алифатические аналоги как правило не устойчивы и не выделяются в свободном виде. Кроме того, для их получения нет достаточно общих методов. Необычно высокая стабильность тиохлорангидридов **35** является результатом взаимодействия между атомами серы тиокарбонильной группы и 1,3-дителильного цикла. С помощью РСА

установлено, что расстояние между этими атомами серы равно 2.911 Å, что меньше суммы Ван-дер-ваальсовых радиусов (3.68 Å), но больше длины простой связи S-S (2.07 Å).

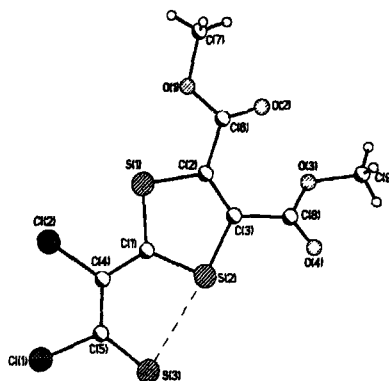


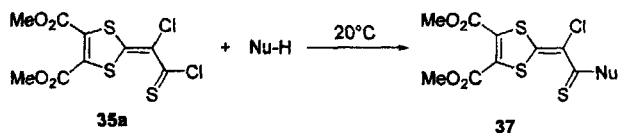
Рисунок 3 Молекулярная структура ТИХА **35a**.

2.3.2.3. Нуклеофильное замещение в ТИХА.

Нуклеофильное замещение в ТИХА нами изучено на примере соединения **35a**. Тиохлорангидрид **35a** легко реагирует с аминами, фенолами и тиофенолами в ацетонитриле

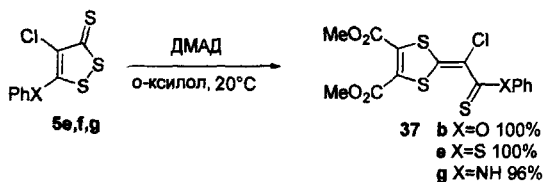
(хлористом метиле для тиофенола), давая соответствующие тиоамиды, тио- и дитиоэфиры с высокими выходами. Нуклеофилы, условия реакции и выходы приведены в таблице 3.

Таблица 3. Реакция **35a** с нуклеофилами.



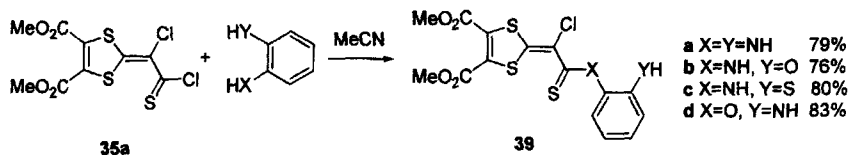
	Nu	Условия	Выход %
37a	O(CH ₂ CH ₂) ₂ N	MeCN	90
37b	Ph-O	MeCN / K ₂ CO ₃	89
37c	Ph-CH ₂ -NH	MeCN	87
37d	3-Me-C ₆ H ₄ -NH	MeCN	82
37e	Ph-S	CH ₂ Cl ₂ / NEtPr ₂	91
37f	Py-S	MeCN / K ₂ CO ₃	76
37g	PhNH	MeCN	95

Соединения **37b,e,g** также были получены встречным синтезом при реакции соответствующих замещенных тионов **5e,f,g** с ДМАД.

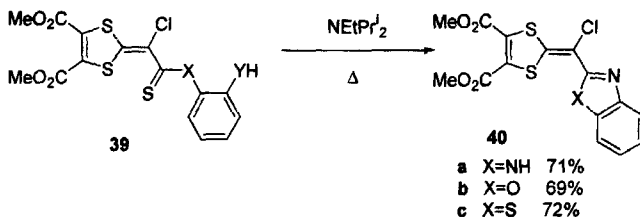


Попытки вовлечь второй атом хлора в реакцию замещения оказались неудачными. Обработка соединения **37a** избытком морфолина без растворителя, в течение 10 часов при комнатной температуре приводит к замене двух метоксигрупп сложноэфирных заместителей на морфолиновые остатки, не затрагивая атом хлора. Дальнейшее нагревание не изменяет этот результат.

Второй атом хлора остался инертным и при попытке внутримолекулярного замещения. Так, нами были получены продукты реакции ТИХА **35a** со следующими бис-нуклеофилами: *o*-фенилендиамином, *o*-аминофенолом и *o*-аминотиофенолом



При кипячении соединений **39a-d** в смеси ксилол-ТГФ (3:1) в течение двух дней в присутствии *N*-этилдизопропиламина, происходит образование не производных 1,4-тиазинов, оксазинов и пиразинов, а производных бензимидазола **40a**, бензоксазола **40b** (из **39b** и **39d**) и бензотиазола **40c** с хорошими выходами.



Соединения **40** могут быть получены в одну стадию из 4,5-дихлор-1,2-дителиол-3-тиона **4** реакцией с ДМАД при комнатной температуре и с последующим кипячением полученной смеси с *o*-замещенным анилином и *N*-этилдизопропиламином.

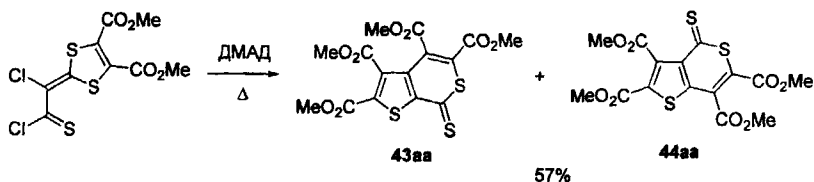
Таким образом, впервые показана возможность синтеза тиохлоридов из хлорзамещенных 1,2-дителиол-3-тионов и их циклизации в производные бензимидазола, бензоксазола и бензотиазола.

2.4. Синтез тиено[2,3-с]тиопирантионов и тиено[3,2-с]тиопирантионов.

Из литературы известно, что продукт присоединения первой молекулы алкина к 1,2-дителиол-3-тионам может в дальнейшем присоединять и вторую молекулу алкина, по реакции Дильса-Альдера, с образованием 1,4-дигидротииопиранового цикла. В случае тиохлорангидрида **30a**, получаемого из тиона **4**, мы могли ожидать образование спиро соединения, содержащего два атома хлора, которые можно было бы далее вовлечь в реакции замещения.

Нами показано, что ТИХА **35a** при комнатной температуре с ДМАД не реагирует. Найдено, что реакция начинается только при температуре 80°C (при кипячении в бензоле) и заканчивается через 77 ч. При использовании высококипящих растворителей таких, как толуол (110°C) и *o*-ксилол (135°C), реакция продолжается соответственно 31 и 20 ч. Реакция ТИХА **35a** с ДМАД в ацетонитриле (80°C) и нитрометане (101°C) заканчивалась через 20 ч, однако выходы конечных продуктов не превышали 21%. Наилучшие результаты были получены при кипячении смеси ТИХА и алкина (в соотношении 1:2.5) в ксилоле. В результате реакции образуется смесь двух продуктов изомерного строения **43aa** и **44aa** с

выходом 57%. Строение **43aa** было доказано с помощью РСА. Оказалось, что в результате реакции образуется продукт неожиданной молекулярной перегруппировки с отщеплением двух атомов хлора – 7Н-тиено[2,3-с]тиопиран-7-тион **43aa**. Строение другого продукта реакции **44aa** было предложено исходя из строения аналогичных продуктов реакции **35b,c** с другими замещенными алкинами (см. ниже).



Для установления общности данной реакции и для выяснения направления присоединения второй молекулы алкина мы провели реакции тиохлорангидридов **35a-c**, полученных нами из трех симметричных алкинов (ДМАД, ДЭАД и дибензолацетилена), с каждым из этих алкинов. В результате проведенных реакций мы получили девять пар изомерных тиофенотиопиранов **43** и **44**, с

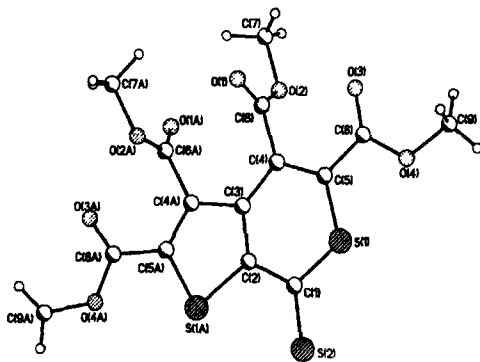
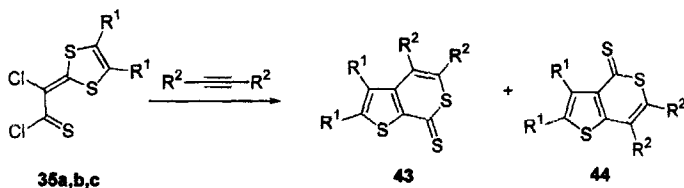


Рисунок 4. Молекулярная структура **43aa**.

выходами и соотношением изомеров приведенными в таблице 4. Выходы смесей определялись после их выделения с помощью колоночной хроматографии. Соотношения изомеров в смесях были определены с помощью спектроскопии ПМР. Для этого были сняты спектры всех выделенных изомеров и всех полученных смесей. Зная хим. сдвиги метильных и этильных групп отдельных веществ, в ПМР-спектрах смесей мы определяли относительную интегральную интенсивность каждого изомера.

Таблица 4. Реакции ТИХА с алкинами.



$R^1 \backslash R^2$	CO_2Me	CO_2Et	$C(O)Ph$
CO_2Me	55 % 43aa [44aa] 1:1	53 % 43ba 44ba 1:1	33 % 43ca 44ca 1:1
CO_2Et	57 % [43ab] 44ab 1:1	50 % 43bb 44bb 1:1	43 % 43cb 44cb 1:2
$C(O)Ph$	49 % 43ac [44ac] 1:1	30 % [43bc] 44bc 2:3	32 % [43cc] 44cc 1:1

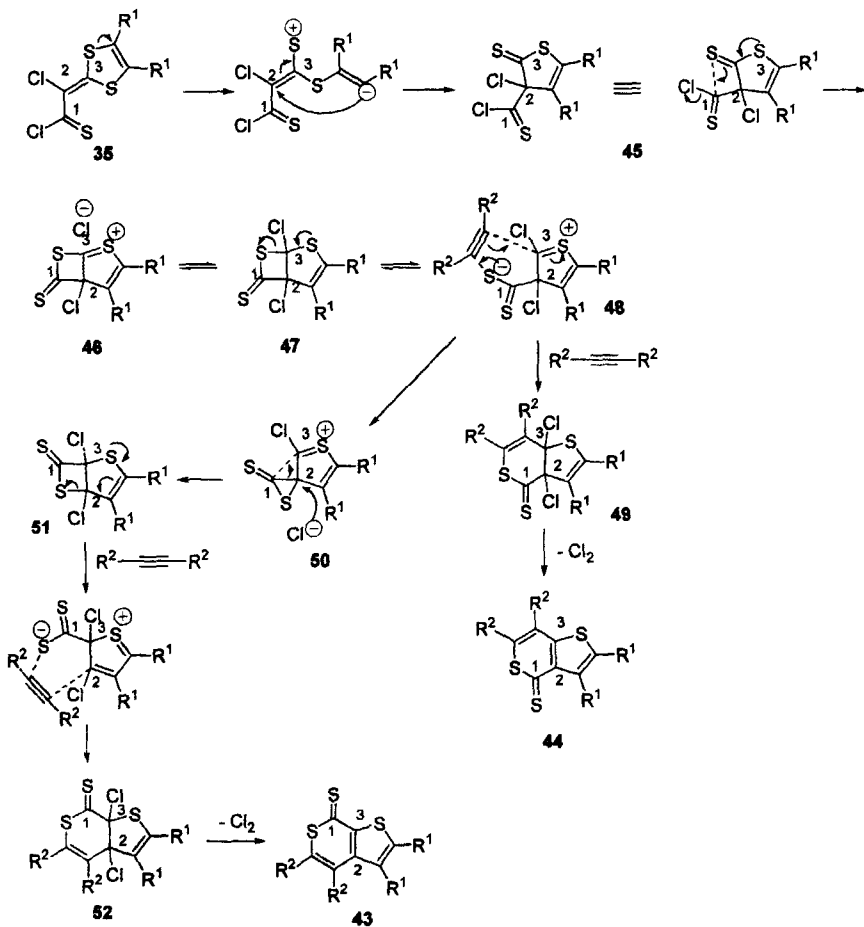
В скобках обозначены невыделенные изомеры.

Из 18-ти возможных изомеров в чистом виде были выделены тринадцать. Разделение изомеров **43** и **44** являлось отдельной, достаточно трудоемкой задачей из-за сходства их свойств. Так, пары изомеров **aa**, **ab**, **ac** и **cb** практически не различаются по R_f на пластинке с силикагелем, что делает невозможным их хроматографическое разделение. Методом дробной кристаллизации из этих смесей удалось выделить только по одному изомеру. Разделить остальные пары изомеров оказалось легче, т. к. разница их R_f достаточна для хроматографического разделения на колонке с силикагелем.

Однако, оставалось неясным, как строение второго изомера, так и в каких циклах находятся заместители R^1 , а в каких R^2 . Для выяснения этого был проведен РСА помимо уже упомянутого **43aa**, также для изомера **44bb**, и для пары изомеров **44bc** и **44cb**. Данные рентгеноструктурного анализа не только подтвердили структуру 7Н-тиено[2,3-с]тиопиран-7-тионов **43**, но и выявили строение изомерных им 4Н-тиено[3,2-с]тиопиран-4-тионов **44**. Доказательство строения изомеров, для которых не был проведен РСА, основывалось на сравнении расчетных и экспериментальных данных ^{13}C ЯМР спектров. ^{13}C ЯМР спектры различных геометрических изомеров **43aa** были рассчитаны методом DFT/GIAO/V3LYP/6-31G (оптимизация структуры V3LYP/6-31G). Для расчетов использовалась программа Gaussian 98. Наилучшее соответствие экспериментальных и расчетных данных ^{13}C ЯМР для соединений **43aa** было получено для геометрической структуры, подтвержденной данными РСА. Результаты сравнения экспериментальных и DFT PBE ^{13}C ЯМР данных, полученных для соединения **44bb**, также согласуются с данными РСА. Анализ спектров ЯМР других соединений **43** и **44** показал, что ^{13}C ЯМР сигналы циклических углеродов для изомеров **43** и **44** схожи с сигналами **43aa** и **44bb**, соответственно.

Дополнительное подтверждение строения изомеров **43** и **44** получено при изучении их электронных спектров. Все изомеры **43** обладают красным цветом и имеют 3 характеристических максимума поглощения λ_{\max} 254-268 нм ($\epsilon = 15000 - 34000$), 336-348 нм ($\epsilon = 11000 - 17000$) и 420-467 нм ($\epsilon = 4000 - 6700$), а все изомеры **44** обладают желтым цветом и имеют 2 максимума поглощения λ_{\max} 258-269 нм ($\epsilon = 23000 - 36000$) и 373-397 нм ($\epsilon = 9500 - 16600$). Такое различие может быть использовано для идентификации и других производных тиопирантионов.

Установление структур полученных нами изомеров показало, что, как ни странно, заместитель R^1 из тиохлорангидридов **35** находится в тиофеновом кольце изомеров **43** и **44**, а заместитель R^2 из второй молекулы алкина направляется в тиопирановое кольцо изомеров. Нами предложен один из возможных путей этой неожиданной перегруппировки.



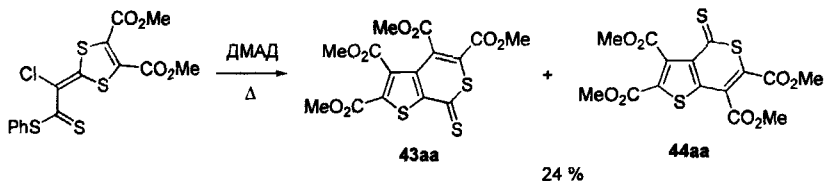
Сущность этой молекулярной перегруппировки заключается в том, что атомы углерода, обозначенные в ТИХА 1, 2, 3, в продуктах **43** частично меняются местами (1, 3, 2), но в продуктах **44** эта последовательность остается неизменной

На примере соединений **43cb** и **44cb** установлено, что в условиях реакции ни один из изомеров не переходит друг в друга. Таким образом, оба изомера, **43** и **44**, образуются независимо друг от друга.

Получение тиенотиопирантионов **43** и **44** с одинаковыми R^1 и R^2 можно провести в одну стадию, смешивая 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тион **4** и избыток алкина при комнатной температуре в ксилоле, с последующим кипячением реакционной массы, с выходами, близкими к выходам в двухстадийном синтезе.

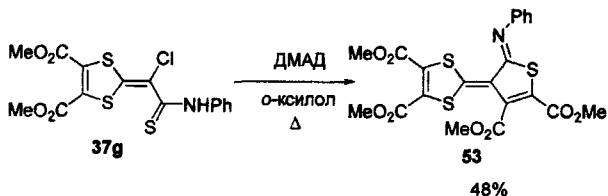
С целью расширения границ обнаруженной нами новой молекулярной перегруппировки было исследовано взаимодействие замещенных 4-хлор-1,2-дитиол-3-тионов **37b,e,g** с избытком ДМАД при нагревании. Оказалось, что фенокси- **37b**, тиофенокси- **37e** и анилинопроизводные **37g** ведут себя по-разному. Так, феноксипроизводное **37b** не взаимодействует с ДМАД при длительном кипячении в ксилоле.

При нагревании 5-тиофенокси-4-хлор-1,2-дитиол-3-тиона **37e** с ДМАД в ксилоле в течение 50 ч была получена смесь тиенотиопирантионов **43aa** и **44aa** с выходом, несколько меньшим 24%, но с тем же соотношением изомеров, как и в случае ТИХА **35a**.



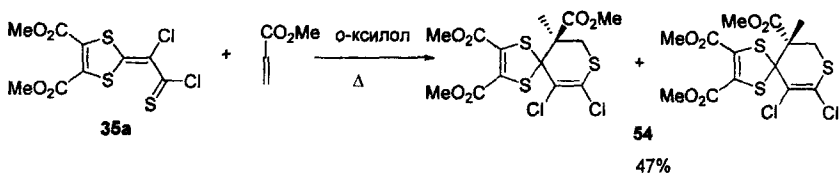
По-видимому, механизм реакции **37e** с ДМАД сходен с механизмом реакции для ТИХА **35a**, с отщеплением на последней стадии молекулы PhSCl .

Неожиданный результат был получен в реакции анилинопроизводного **37g**. При кипячении смеси этого соединения с избытком ДМАД в течение 55 часов было получено соединение, которое, по данным элементного анализа и масс-спектров, имеет брутто-формулу $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_8\text{S}_3$, т. е. является продуктом присоединения ДМАД и отщепления HCl , для которого нами предложена структура **53**.



Следует отметить, что образование соединений **43aa** и **44aa** в этом случае не обнаружено и молекулярной перегруппировки, как в случае ТИХА **35** и замещенного ТИХА **37e**, не происходит.

Было начато исследование взаимодействия ТИХА с алкенами. Показано, что реакция ТИХА **35a** с метиловым эфиром акриловой кислоты, привела к присоединению по реакции Дильса-Альдера с образованием спиро соединения **54**. Продукт был выделен в виде трудноразделимой смеси стереоизомеров с общим выходом 47%.



Таким образом, реакция ТИХА с алкинами и алкенами идет по-разному и зависит от структуры ТИХА.

2.5. Биологическая активность синтезированных соединений.

Известно, что у 1,2-дитиол-3-тионов наиболее важной биологической активностью является противораковая. Поэтому с целью выявления наиболее перспективных классов ряд синтезированных нами веществ был предложен в Национальный Институт Рака (National Cancer Institute) (США). Все предложенные вещества были приняты. Для испытаний были выбраны представители различных классов: замещенные тионы **5a,e,f,h**, этилового эфира 4,5-дихлор-3*H*-1,2-дитиол-3-илиденкарбаминовой кислоты **55**, замещенные ТИХА **39a,b,c,d**, производное оксазола **40b** и тиенотиопирантионы **43aa**, **43bb**, **43ca**, **43cb**. Наибольшую активность показали замещенные тритионы **5f,h,a** и имин **55**.

5-Фенилокси-4-хлор-1,2-дитиол-3-тион **5f** и 5-(2-пиридил)тио-4-хлор-1,2-дитиол-3-тион **5h** являются наиболее активными среди всех исследованных соединений. Они ингибируют рост и убивают клетки практически всех исследованных видов. Замещенный фенолом тритион **5f** особенно активен против таких раковых клеток как KM12 (рак толстой кишки), SF-268, SF-295 (рак ЦНС), UACC-62 (меланома), OVCAR-3 (рак яичника), TK-10, CAKI-1 (рак почки), PC-3, DU-145 (рак простаты) и MDA-MB-435 (рак груди).

Тритион **5h** замещенный 2-меркаптопиридином наиболее активен по отношению к следующим видам раковых клеток: HOP-62, NCI-H460 (рак легких), HCC-2998, ICT-15, KM12 (рак толстой кишки), SF-268, U251 (рак ЦНС), LOX IMVI, M14, UACC-62 (меланома),

OVCAR-3 (рак яичника), 786-0, ACHN, CAKI-1, SN12C, ТК-10 (рак почки), РС-3, DU-145 (рак простаты), NCI/ADR-RES, MDA-MB-231/ATCC (рак груди).

Тион **5a**, замещенный морфолином, проявляет максимальную активность (убивая 100% клеток) против таких видов раковых клеток, как U251 (рак ЦНС), SK-MEL-5 (меланома), IGROV1 (рак яичника).

Имин **55** менее активен по сравнению с тионами **5a,f,h**. Однако, он также, в большинстве случаев, подавляет рост и убивает раковые клетки, особенно эффективно воздействуя на CAKI-1 и ТК-10 (рак почки).

Из полученных результатов можно сделать заключение о перспективности поиска в ряду полученных соединений биологически активных веществ, особенно среди дитиолтионов, содержащих в положении 5 кислород и серасодержащие заместители.

Выводы

1. Впервые систематически исследовано поведение 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона в реакциях нуклеофильного замещения и 1,3-диполярного циклоприсоединения и показано, что эти реакции приводят к широкому кругу 1,2-дитиолов и других гетероциклов.
2. Разработана препаративный метод синтеза 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона из хлорида 3,4,5-трихлор-1,2-дитиолия
3. При нуклеофильном замещении атома хлора в 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионе получен ряд кислород-, сера- и азотпроизводных 4-хлор-1,2-дитиол-3-тиона и впервые доказано методом РСА, что замещение атома хлора происходит в положении 5.
4. На примере 1,2-дитиоло-3-(арил)иминов, содержащих гидроксигруппу в *o*-положении к иминогруппе, впервые показана принципиальная возможность замещения атома хлора в положении 4 1,2-дитиольного цикла. Синтезирована новая трициклическая система - 1,2-дитиоло[4,3-*b*]бензоксазин.
5. Изучена реакция 1,2-дитиол-3-тионов с 1,3-диполями такими, как нитрилоксиды и нитрилимиды. Показано, что при взаимодействии 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона с нитрилоксидами происходит замена тионной группы на кетогруппу, а при взаимодействии 5-фенокси- и 5-тиофенокси-1,2-дитиол-3-тионов с нитрилимидами образуются стабильные 1,3,4-тиадиазолы.
6. Реакцией 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тиона и активированных алкинов синтезированы 2-[1,2-дихлор-2-тиоксоэтилиден]-1,3-дитиолы (ТИХА). Показано, что стабильность этих соединений является следствием взаимодействия атомов серы тиокарбонильной группы и 1,3-дитиольного цикла. При взаимодействии тиохлорангидридов с такими нуклеофилами, как *o*-замещенные анилины (*o*-аминофенол, *o*-аминотиофенол и *o*-

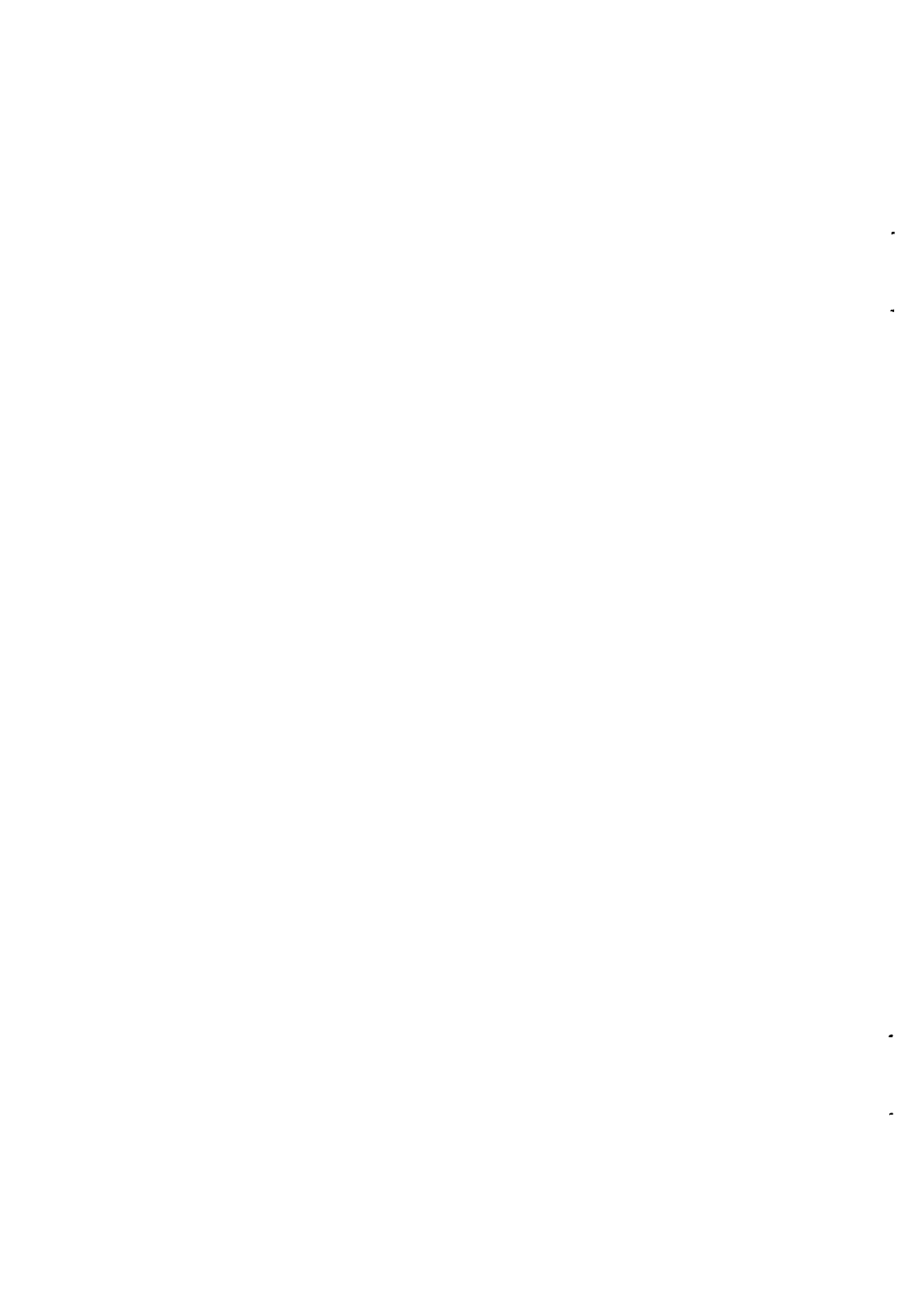
фенилендiazин), получены производные бензоксазола, бензотиазола и бензимидазола, соответственно

7. Обнаружена новая молекулярная перегруппировка при реакции 2-[1,2-дихлор-2-тиоксоэтилиден]-1,3-дитиолов с электронодефицитными алкинами, которая идет с отщеплением молекулы хлора и образованием бициклических систем тиено[2,3-с]тиопирантиона и тиено[3,2-с]тиопирантиона

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Ogurtsov V.A., Rakitin O.A., Rees C.W., Smolentsev A.A. "4,5-Dichloro-1,2-dithiole-3-thione in the synthesis of benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives of 1,3-dithioles" *Mendeleev Commun.*, 2003, 50-51.
2. Ogurtsov V.A., Rakitin O.A., Rees C.W., Smolentsev A.A., Belyakov P.A., Golovanov D.G., Lyssenko K.A. "Synthesis of thienothiopyranthiones by a new molecular rearrangement" *Org Lett.*, 2005, 7, 791-794
3. Ogurtsov V.A., Rakitin O.A., Rees C.W., Smolentsev A.A., Lyssenko K.A. "New routes to 1,2-dithiole-3-thiones and 3-imines" *Mendeleev Commun.*, 2005, 20-21
4. Ogurtsov V.A., Rakitin O.A., Rees C.W., Smolentsev A.A. "Synthesis of 1,3,4-thiadiazolines from 1,2-dithiole-3-thiones" *Mendeleev Commun.*, 2005, 55-56.
5. Смоленцев А.А., Огурцов В.А., Ракитин О.А. "Взаимодействие ароматических нитрилоксинов с 4,5-дихлор-1,2-дитиол-3-тионами" Тезисы Четвертого Всероссийского симпозиума по органической химии "Органическая химия – упадок или возрождение?" Москва-Углич, 5-7 июля 2003 г., с. 146.
6. Smolentsev A.A., Ogurtsov V.A., Rakitin O.A., Rees C.W. "First synthesis of thieno[2,3-c]thiopyranthiones" Abstracts of third Euroasian Heterocyclic Meeting "Heterocycles in Organic and Combinatorial Chemistry" (EAHM-2004), Novosibirsk, Russia, September 12-17, 2004, p. 202
7. Смоленцев А.А., Огурцов В.А., Ракитин О.А. "Синтез конденсированных дитиоло[4,3-б]оксазинов на основе хлорида 3,4,5-трихлор-1,2-дитиолия" Тезисы VII научной школы-конференции по органической химии, Екатеринбург, 2004 г., РО-015.





Принято к исполнению 28/06/2005
Исполнено 29/06/2005

Заказ № 946
Тираж: 100 экз..

ООО «11-й ФОРМАТ» ИНН 7726330900
Москва, Балаклавский пр-т, 20-2-93
(095) 747-64-70
www.autoreferat.ru

13076

РНБ Русский фонд

2006-4

9705