

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ ТА НАФТОХІМІЇ

На правах рукопису

МАКАРЕНКО

Олександр Григорович

СИНТЕЗ І ВЛАСТИВОСТІ АЗОТОВІСНИХ СПОЛУК
НА ОСНОВІ ДОСТУПНИХ ТІОЛАН- І ТІОЛЕН-1,1-ДІОКСИДІВ

02.00.13 - нафтохімія та вуглехімія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата хімічних наук

Київ - 1995



00755689 (1)

AB 32.80

Робота виконана в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України

Наукові керівники: доктор хімічних наук, професор
ГРИГОР'ЄВ А. О.
кандидат хімічних наук
ПАРХОМЕНКО П. І.

Офіційні опоненти: доктор хімічних наук
ТАНЧУК Ю. В.
доктор хімічних наук
ШЕРМОЛОВИЧ Ю. Г.

Провідна організація: Національний технічний університет України "Київський політехнічний інститут"

Захист відбудеться "29" вересня 1995р. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 01.80.01 в Інституті біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (253094, Київ-94, вул.Мурманська, 1).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України (253160, Київ-160, Харківське шосе, 50).

Автореферат розісланий "3" серпня 1995р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

Федоряк Д. М. Федоряк

ЛНБ ім. В. Стефаніка
АН України

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

АКТУАЛЬНІСТЬ. Інтерес до вивчення п'ятичленних циклічних сульфонів зумовлений високою реакційною здатністю цього класу сполук, легкістю отримання із доступної нафтохімічної сировини та синтезом на їх основі широкого спектру речовин з корисними властивостями. Більшість із них малотоксична для людини і тварин, що робить перспективним пошук серед них нових лікарських препаратів і засобів захисту рослин.

Серед вже відомих сполук даного типу чільне місце посідають азотопхідні тіолан- та тіолен-1,1-діоксиду. На їх основі створені ефективні фунгіциди та регулятори зросту рослин. Дальший розвиток знаходять дослідження по синтезу аналогів та антагоністів біотину - вітаміну Н. Конденсовані біциклічні азотопхідні 3-тіолен- 1,1-діоксиду запропоновані як проміжні сполуки в реакціях по типу Дільса-Альдера.

Однак арсенал подібних речовин обмежений складністю отримання полізаміщених а також ненасичених п'ятичленних сульфонів. В зв'язку з цим розробка способів їх одержання та вивчення хімічних властивостей і біологічної дії є актуальним завданням.

СТУПІНЬ ДОСЛІДЖЕНОСТІ ТЕМАТИКИ. Вказана робота є органічним продовженням досліджень по хімії п'ятичленних циклічних сульфонів, що проводяться у відділі органічного та нафтохімічного синтезу ІБОНХ НАН України.

МЕТА РОБОТИ. Мета даної роботи полягає в розробці доступних способів синтезу нових полізаміщених, в тому числі конденсованих бі- та поліциклічних азотопхідних тіолан- і тіолен-1,1-діоксидів, вивчення їх хімічних властивостей та

біологічної активності. Основними завданнями були: - отримання раніш невідомих азотопохідних 3,4-дизаміщених 2(3)-тіолен-1,1-діоксидів та синтез на їх основі шляхом внутрішньомолекулярної циклізації нових конденсованих бі- і поліциклічних сполук, вивчення впливу стеричних і електронних факторів на хід перетворень; - дослідження реакції нуклеофільного приєднання амінів до 3-метил-3-тіолен-1,1-діоксиду та 3-метил-2-тіолен-1,1-діоксиду; - вивчення хімічних властивостей синтезованих речовин та проведення скринінгу на біологічну активність.

ТЕОРЕТИЧНА І ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РОБОТИ. Розроблені доступні способи синтезу нових конденсованих бі- та поліциклічних азотопохідних тіолен- та тіолен-1,1-діоксидів, в тому числі з метильною групою в β -положенні і атомами бром у α - або β -положенні відносно сульфонної групи. Вперше отримані (5+5) конденсовані біцикли, які містять 2-тіолен-1,1-діоксидне кільце, і вивчено їх перетворення в лужному середовищі, що приводить до утворення перспективних синтонів для введення в реакції по типу Дільса-Альдера. Досліджено поведінку біциклічних похідних тіолен-1,1-діоксиду з атомами бром у α - чи β -положенні до сульфонної групи в кислому та лужному середовищі. Знайдена нова, каталізована основами, перециклізація в ряду цис-2-іміно-пергідротієно[3,4-д]тіазол-5,5-діоксидів, яка приводить до утворення похідних 2-тіонімідазолідинів. Вперше досліджено приєднання первинних амінів до 3-метил-3-тіолен-1,1-діоксиду. Показано, що реакція проходить через стадію утворення 3-метил-2-тіолен-1,1-діоксиду. Хід перетворення прискорює введення до

реакційної суміші каталітичної кількості гідроксиду кальцію. Ряд синтезованих сполук проявили високу потенційну фармакологічну активність на моделі індукційованої тромбіном агрегації периферійної крові щурів, виявлені ефективні регулятори зросту рослин.

НАУКОВА НОВИЗНА. Вперше проведені дослідження по впливу стеричних та електронних факторів замісників біля подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку в кільці сульфону на реакції внутрішньомолекулярної циклізації в 3,4-дизаміщених 2(3)-тіолан-1,1-діоксидах. Знайдено явище конкурування реакцій циклізації та ізомеризації при синтезі конденсованих поліциклических похідних тіолан(тіолан)-1,1-діоксиду.

РІВЕНЬ РЕАЛІЗАЦІЇ, ВПРОВАДЖЕННЯ. Результати дослідження можуть бути застосовані для цілеспрямованого синтезу потенційних біологічно активних сполук.

АПРОБАЦІЯ РОБОТИ. Основні результати роботи доповідались на XVI Українській конференції по органічній хімії (жовтень 1992, Тернопіль) та наукових конференціях молодих вчених ІБОНХ НАН України (березень 1994р., 1995р., Київ).

ПУБЛІКАЦІЇ. Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в 5 статтях та тезах доповідей.

СТРУКТУРА ТА ОБСЯГ ДИСЕРТАЦІЇ. Дисертація складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку літератури що містить 113 найменувань. У вступі обгрунтована актуальність проблеми та сформульована мета роботи. Перший розділ – огляд літератури по хімії сполук з конденсованими 1,1-діоксотіолановим (1,1-діоксотіолоновим) і іншим азотовмісним гетероциклом. У другому розділі описані власні

дослідження дисертанта по синтезу α - та поліциклічних азотопохідних тіолан(тіолен)-1,1-діоксидів, в тому числі із замісниками в α - чи β -положенні до сульфонної групи. Розглянуто перетворення одержаних сполук під дією лугів. В третьому розділі описані взаємодія 3-метил-3-тіолен-1,1-діоксиду з первинними амінами та синтези на основі одержаних речовин нових похідних сечовини. Четвертий розділ включає дані біологічних досліджень синтезованих сполук. Робота викладена на 119 сторінках машинописного тексту, містить 4 малюнки і 16 таблиць.

КОНКРЕТНИЙ ОСОБИСТИЙ ВНЕСОК ДИСЕРТАНТА. Вся підготовка та проведення експериментів, аналіз даних спектральних досліджень та встановлення будови синтезованих речовин а також обміркування отриманих результатів і висновки зроблені особисто дисертантом.

МЕТОДОЛОГІЯ. МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Робота виконана з використанням сучасних методів досліджень – ІЧС, спектроскопії ПМР і ^{13}C ЯМР, ГРХ.

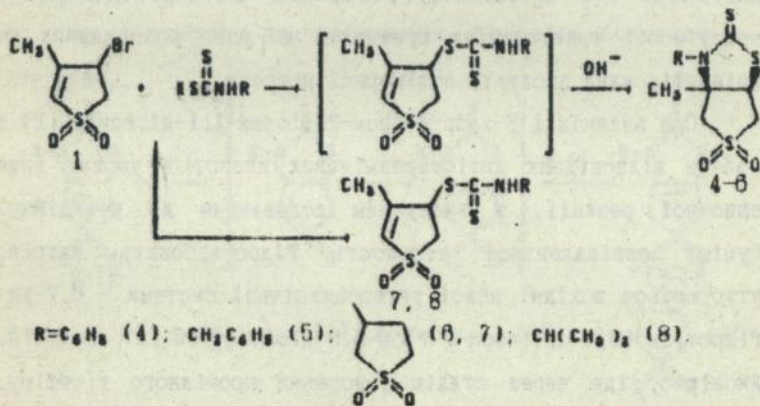
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

1. Синтез конденсованих азотопохідних тіолан- і тіолен-1,1-діоксидів та деякі їх перетворення.

Перспективність пошуку серед конденсованих азотовмісних похідних п'ятичленних циклічних сульфонів нових лікарських препаратів зумовила продовження робіт по їх отриманню та дослідженню властивостей. В якості вихідних сполук нами вибрані найпростіші похідні 2-тіолен-1,1-діоксиду: 3-метил-4-бром-2-тіолен-1,1-діоксид (1), 3-хлор-4-бром-2-тіолен-1,1-діоксид (2) і 4-бром-2-тіолен-1,1-діоксид (3).

1.1. Взаємодія N-монозаміщених солей алкіл(арил)дитіокарбамінових кислот з 3,4-дизаміщеними 2-тіолен-1,1-діоксидами.

При дії калієвих солей відповідних дитіокарбамінових кислот на 3-метил-4-бром-2-тіолен-1,1-діоксид (1) в середовищі вода-діоксан-ізопропанол утворюються цис-пергідротієно[3,4-d]тіазол-2-тіон-N-алкіл(арил)-8-метил-5,5-діоксиди (4-8). У випадку об'ємного замісника біля атому азоту, такого як 1,1-діоксотіолонове кільце, підтримуючи pH реакційної суміші близько нейтрального, реакцію вдається зупинити на стадії проміжного тіоефіру (7), який в лужному середовищі циклізується до сполуки (8). Ізопропілдитіокарбамат калію утворив лише тіоефір (8), який є стійким при кімнатній температурі і pH=8-9, а також незмінним при тривалому зберіганні. N-Органіл-S-(4-іл-2-тіолен-1,1-діоксид)дитіокарбамати в літературі не описані.

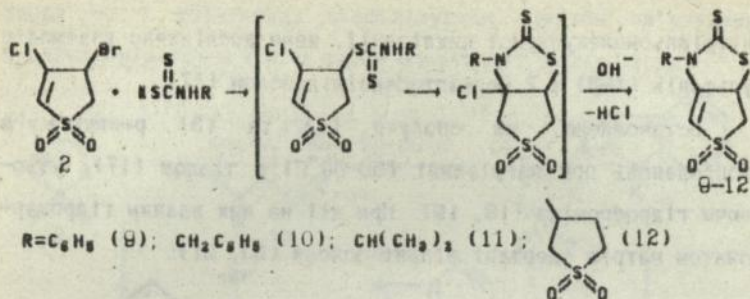


Цис-орієнтація двох циклів в сполуках (4-8) витікає з даних літератури по стереохімії каталізованої основами внутрішньо-

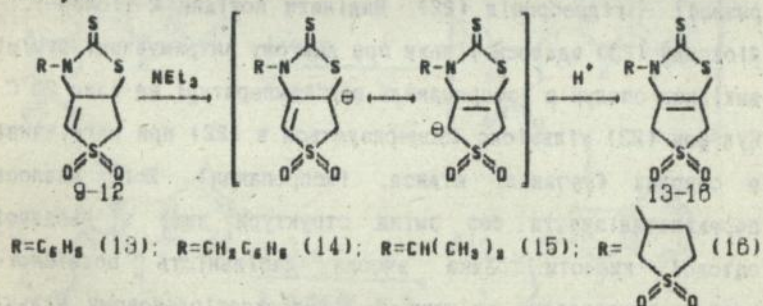
молекулярної циклізації 4-заміщених 2-тіолен-1,1-діоксидів.

Поряд із вказаними речовинами із реакційного середовища виділена суміш полімерних продуктів невстановленої будови. Т. Е. Безменовою (див. Т. Э. Безменова, П. Г. Дульнев, Г. И. Хаскин и др. Химия гетероцикл. соед., 1981, N7, с. 907-912) було показано, що при взаємодії 4-бром-2-тіолен-1,1-діоксиду з солями відповідних дитіокарбамінових кислот, у випадку, коли внутрішньомолекулярне приєднання стерично утруднене, поряд з біциклом або замість нього виділяється біс-1,1-діоксотіолен-3-іл-3-сульфід - продукт розкладання проміжного тіоефіру. Оскільки тіоефір (8) стійкий в лужному середовищі, то часткове осмолення реакційної суміші, ймовірно, пояснюється елімуванням бромоводню від сульфону (1) з наступною полімеризацією нестійкого тіофен-1,1-діоксиду. Спроба зациклізувати тіоефір (8) при нагріванні (50-60°C) як у воді, так і в органічному розчиннику (етанол, діоксан) в присутності триетиламіну приводить до його розкладання на неідентифіковані продукти полімерної природи.

При взаємодії 3-хлор-4-бром-2-тіолен-1,1-діоксиду (2) з солями відповідних дитіокарбамінових кислот в умовах вище описаної реакції, з наступним додаванням до реакційної суміші еквівалентної кількості гідрокарбонату натрію, утворюються похідні нової гетероциклічної системи - 6,7-дигідротіено[3,4-д]тіазол-2-тіон-5,5-діоксиду (9-12). Реакція, ймовірно, іде через стадію утворення проміжного тіоефіру, який циклізується по тетраедричному (приєднання-відщеплення) механізмі нуклеофільного заміщення рухливого атому хлору:



Сполуки (9-12) досить легко ізомеризуються при нагріванні в ізопропанолі в присутності триетиламіну (50-60°C) в речовини з раніш невідомими сполученням циклів — похідні 4,6-дигідротіено[3,4-д]тіазол-2-тіон-5,5-діоксиду (13-16), що є перспективними вихідними при отриманні дієнів. Загальноприйнятий механізм подібних реакцій ізомеризації 2-тіолен-1,1-діоксидів в 3-тіолен-1,1-діоксиди і навпаки полягає у відриві протону основов з утворенням резонансно стабілізованого карбаніону, який взаємодіє далі з протоном по тому положенню, яке забезпечує отримання більш стійкої сполуки:

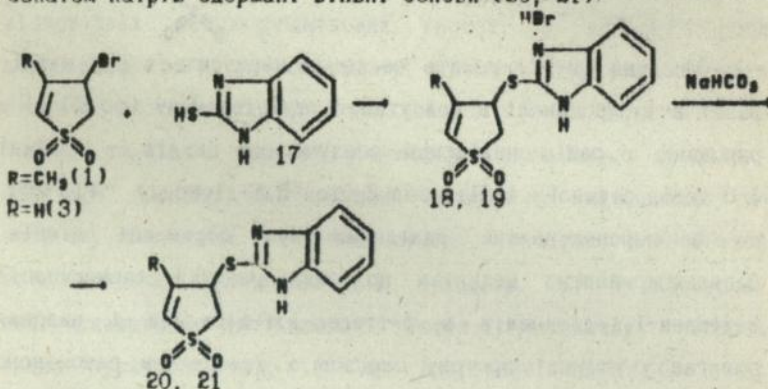


1.2. Конкуренція циклізація-ізомеризація при синтезі поліциклічних похідних тіолен- та тіолен-1,1-діоксиду.

Для вивчення нових синтетичних можливостей реакції

внутрішньомолекулярної циклізації, нами досліджено взаємодія сульфонів (1-3) з 2-меркаптобенз[імідазолем (17).

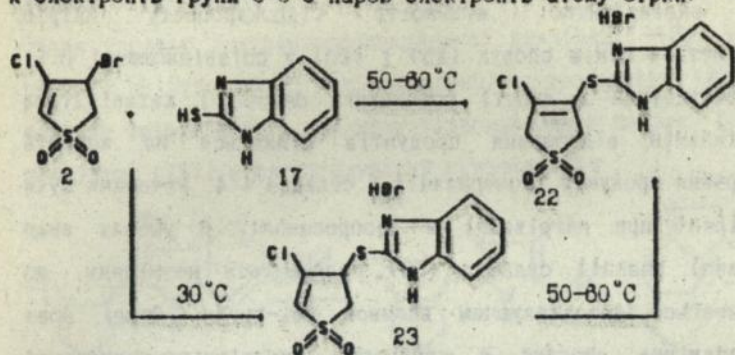
Встановлено, що сполуки (1) та (3) реагують в ізопропанолі при нагріванні (50-60°C) з тіолом (17), утворюючи гідроброміди (18, 19). При дії на них водним гідрокарбонатом натрію одержані вільні основи (20, 21):



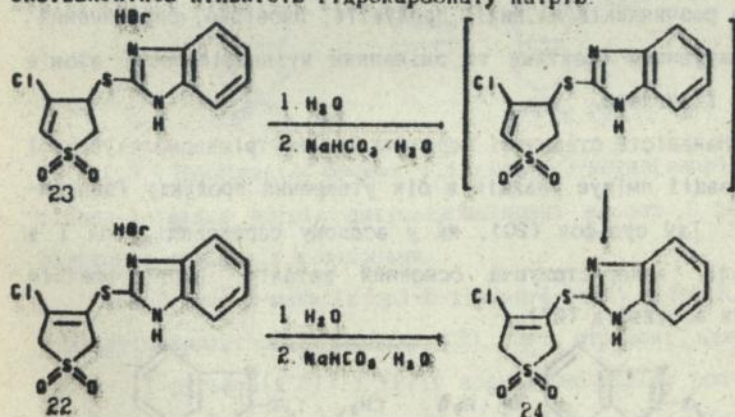
$\text{R}=\text{CH}_3$ (18, 20); $\text{R}=\text{H}$ (19, 21).

В аналогічних умовах сульфон (2) утворив продукт ізомеризації - гідробромід (22). Виділити похідне 2-тіолен-1,1-діоксиду (23) вдалось тільки при довгому витримуванні суміші вихідних сполук в ізопропанолі при температурі не вище 30°C. Сульфон (23) кількісно ізомеризується в (22) при нагріванні в спиртах (метанол, етанол, ізопропанол). Його вдалось перекристалізувати без зміни структури лише з льодяної оцтової кислоти. Така висока лабільність подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку у 1,1-діоксотіолоновому кільці сполуки (23), ймовірно, пояснюється значним підвищенням C-H -кислотності біля алільного атома вуглецю (C_4) внаслідок додаткової дії ще однієї електроакцепторної групи - атому

хлору -, і додатковим стабілізуючим ефектом зв'язування π -електронів групи C=C з паров електронів атому сірки:

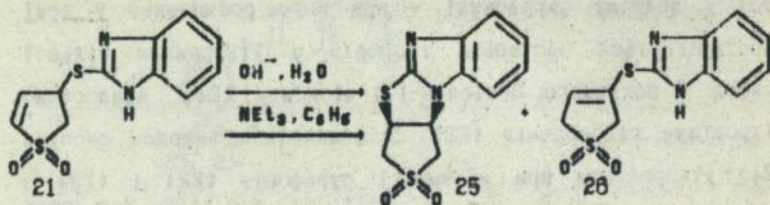


Цей висновок підтверджується поведінням гідроброміду (23) у водному середовищі - при його розчиненні у воді спостерігається частковий гідроліз з утворенням вільної основи - похідного 3-тіолен-1,1-діоксиду (24). Аналогічно гідролізує гідробромід (22) з кількісним виходом сполука (24) утворюється при взаємодії сульфонів (22) і (23) з еквівалентною кількістю гідрокарбонату натрію.



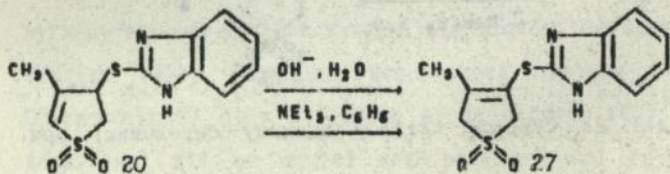
При дії на сульфон (21) у водному середовищі при

кімнатній температурі каталітичній кількості триетиламіну або еквівалентній кількості гідрокарбонату натрію утворюється суміш сполук (25) і (26) у співвідношенні 3:1. Використовуючи в якості розчинника бензол і каталізатора триетиламін відношення продуктів міняється на користь утворення продукту ізомеризації і складає 1:4. Речовини були розділені при нагріванні в ізопропанолі. В умовах вище описаної реакції сульфід (26) залишається незмінним, що пояснюється дезактивуючим впливом SO_2 -групи. Отже, нова поліциклічна сполука є продуктом внутрішньомолекулярної циклізації сульфону (21):

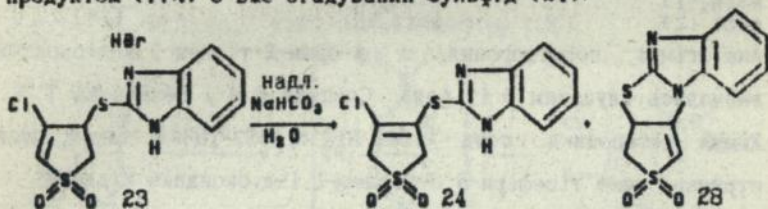


Вплив розчинників на вихід продуктів, ймовірно, спричинений сольватувачими ефектами та змінням нуклеофільності атомів азоту і вуглецю.

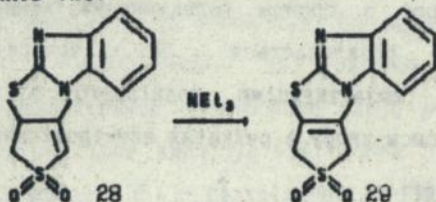
Наявність стеричної перепони для внутрішньомолекулярної циклізації змінює реакцію в бік утворення продукту ізомеризації. Так сульфон (20), як у водному середовищі, так і в бензолі, використовуючи основний каталіз, перетворюється тільки в сульфід (27):



Як відзначалось вище, атом хлору у сполуці (23) значно підвищує рухливість подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку. Однак продукт внутрішньомолекулярної циклізації (28) утворюється з виходом 2% при додаванні гідроброміду (23) до розчину трьохкратного надлишку гідрокарбонату натрію. Другим продуктом (77%) є вже згадуваний сульфід (24):



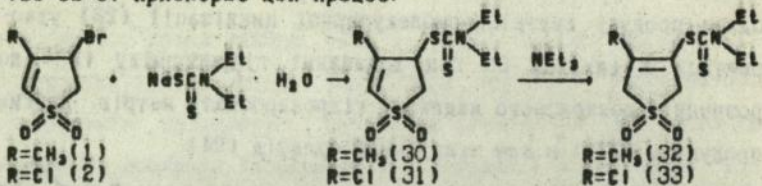
Сполука (28) в ізопропанолі при нагріванні (50–80°C), в присутності триетиламіну, аналогічно 2-тіонтіазолідинам (9–12), перетворюється в речовину з раніш невідомим сполученням циклів (29):



1,3. Циклізація бромом 1,1-діоксо-3-метил(хлор)-2(3)-тіолен-4-ілових ефірів дитіокарбамінових кислот і реакції одержаних сульфонів з основами.

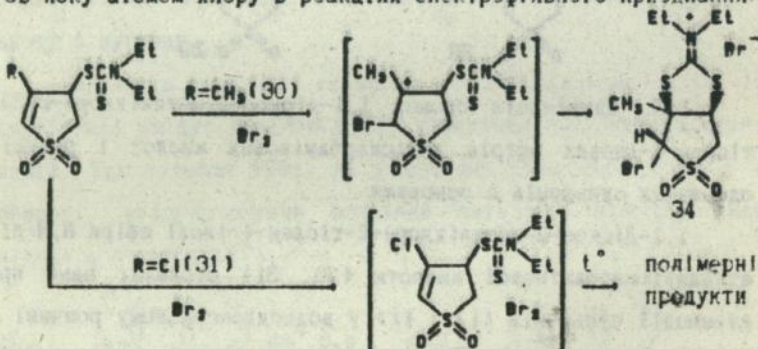
1,1-Діоксо-3-метил(хлор)-2-тіолен-4-ілові ефіри N,N-діетиладитіокарбамінової кислоти (30, 31) отримані нами при взаємодії сульфонів (1) і (2) у воднодіоксановому розчині з діетиладитіокарбаматом натрію. Вказані сполуки легко ізомеризуються до похідних 3-тіолен-1,1-діоксиду (32, 33) в

Ізопропанолі в присутності триетиламіну. Нагрівання (50-55 °С) прискорює цей процес:



Аналогічні перетворення з 4-бром-2-тіолен-1,1-діоксидом вивчалися Слущким В.І. (див. Слущкий В.И., Безменова Т.Э. Химия гетероцикл. соед. 1983 №12. с 1633-1634), яким були отримані лише тіоефіри з 3-тіолен-1,1-діоксидним кільцем.

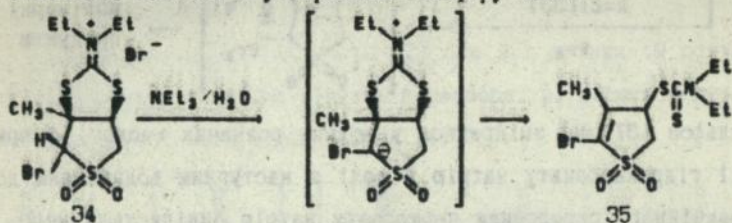
Сполука (30) при кімнатній температурі за кілька годин циклізується бромом в бромід 2-(N,N-діетил)іміно-транс-4-бром-8-метил-5,5-діоксо-цис-пергідротіено[3,4-d]1,3-дитіолану (34) в розчинах хлороформу. На відміну від нього тіоефір (31) утворює з бромом молекулярний комплекс, який при нагріванні розкладається. Це, ймовірно, пояснюється додатковим дезактивацією подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку атомом хлору в реакціях електрофільного приєднання.



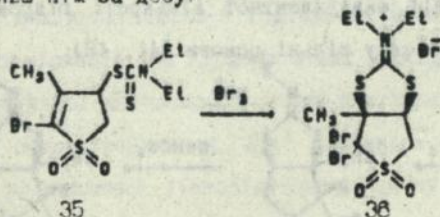
Циклізація іде стереоселективно з утворенням лише одного ізомеру. Його будова запропонована на основі даних літерату-

ри про циклізацію галогенами похідних 2-тіолен-1,1-діоксидів.

Бромід (34) стійкий у водному розчині до впливу кислот, а при дії еквівалентної кількості триетиламіну відбувається розкриття дитіолоанового циклу шляхом елімінування дитіокарбамінової кислоти з утворенням тіофіру (35):



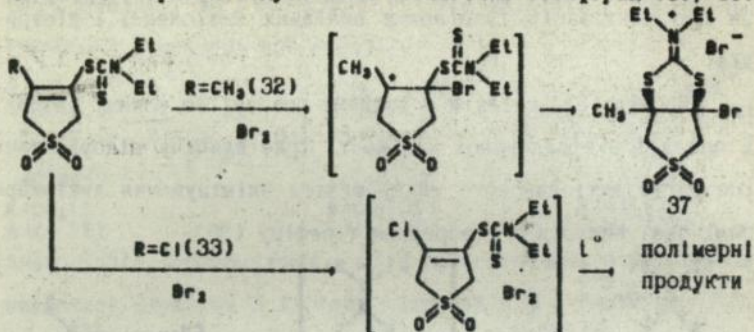
Сполука (35) не змінюється в лужному середовищі при кімнатній температурі. Нагрівання в ізопропанолі (50–60°C) в присутності триетиламіну замість бажаного переміщення подвійного зв'язку приводить до осмолення. Очевидно, положення C=C-угруповання стабілізовано за рахунок взаємодії π-електронів з неподільною електронною парою атому бромю. Тіофір (35) також гірше циклізується бромом з утворенням біциклічного дитіолану (36) – реакція при 20–25°C закінчується більш ніж за добу:



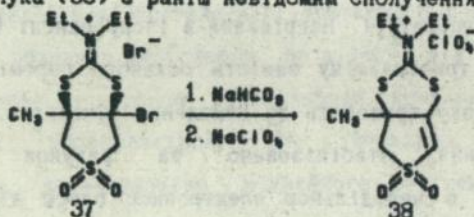
Бромід (36) стійкий до дії водних розчинів кислот, а в лужному середовищі осмолується.

Похідні 3-тіолен-1,1-діоксиду (32, 33) в умовах реакції

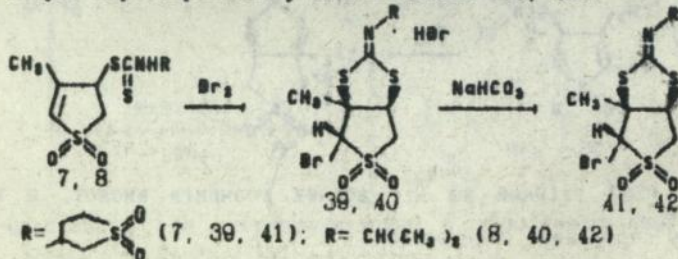
циклізації бромом ведуть себе аналогічно тіоефірам (30, 31):



Сульфон (37) не змінюється у водних розчинах кислот, а при дії гідрокарбонату натрію у воді з наступним додаванням до реакційного середовища перхлорату натрію виділяється нерозчинна сполука (38) з раніш невідомим сполученням циклів:



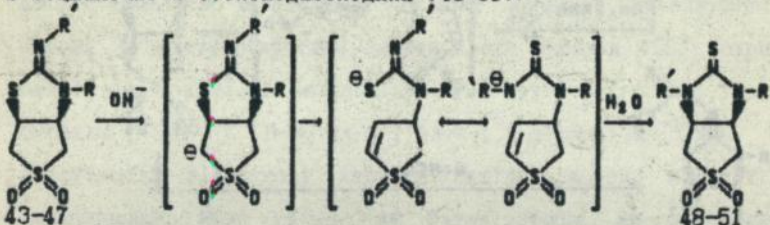
Тіоефіри (7, 8), взаємодіючи з бромом в хлороформі, утворюють гідроброміди (39, 40) у вигляді суміші (E,Z)-ізомерів, які при дії еквівалентної кількості гідрокарбонату натрію перетворюються у вільні основи (41, 42):



Сполуки (41, 42) не підлягають відомому для 2-іміно-1,3-дитіоланів перегрупуванню в 2-тіонтіазолідини як під впливом підвищеної температури, так і в лужному середовищі. Принципову можливість такого перетворення нами показано на прикладі 2-імінопергідротієно[3,4-д]тіазол-5,5-діоксидів.

1.4. Перегрупування в ряду 2-імінопергідротієно[3,4-д]тіазол-5,5-діоксиду.

Знайдено, що речовини (43-47) при дії на них 1M розчину гідроксиду калію при кімнатній температурі перетворюються в біциклічні 2-тіонімідазолідини (48-51):



R=Ph, R'=H (43); R=H, R'=Ph (44);

R=CH₂CH=CH₂, R'=H (45);

R=H, R'=N=C^H_{Ph} (46);

R=H, R'=N=C^{CH₃}_{Ph} (47);

R=H, R'=Ph (48);

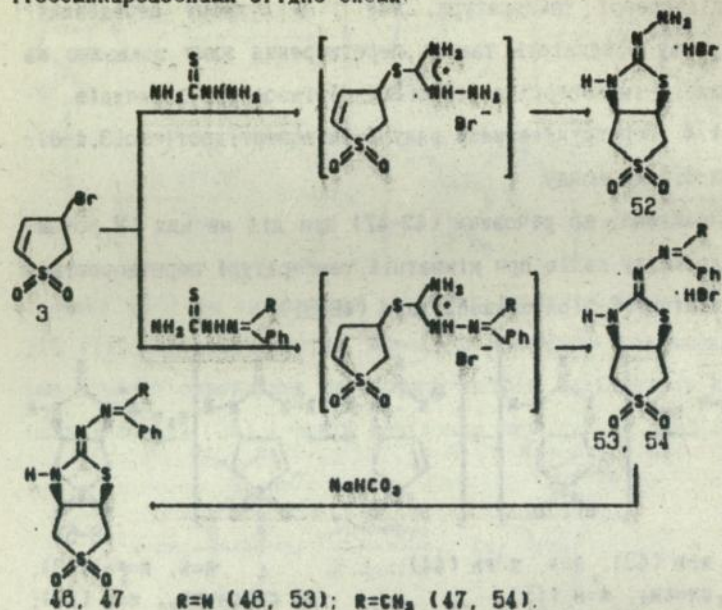
R=CH₂CH=CH₂, R'=H (49);

R=H, R'=N=C^H_{Ph} (50);

R=H, R'=N=C^{CH₃}_{Ph} (51);

Дане перегрупування ми пояснюємо згідно загальнопринятого для похідних тіолан-1,1-діоксиду механізму елімінування E_{1cB} замісників. На першому етапі проходить відрив протону від активної метиленової групи при взаємодії субстрату з системою основа-розчинник. Далі карбаніон стабілізується за рахунок розщеплення тіазолідинового циклу по C-S зв'язку, реакційний центр переноситься на атом азоту і наступною внутрішньомолекулярною циклізацією отримуються цис-конденсовані біциклічні речовини. Вихідні сполуки (43-45) синтезова-

ні за відомими методиками, а сульфони (46, 47) одержані вперше при взаємодії 4-бром-2-тіолен-1,1-діоксиду (3) з тіосемикарбазонами згідно схеми:



Гідроброміди (53,54) легко перетворюються у вільні основи (46, 47), на відміну від сульфону (52), який з гідрокарбонатом натрію не реагує, а в сильнолужному середовищі осмольється. Діазин (47) виділено у вигляді суміші (E,Z)-ізомерів.

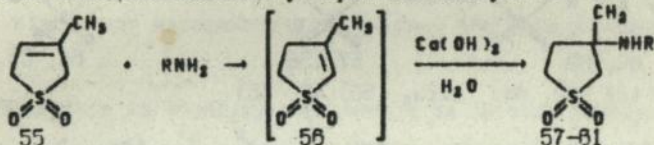
2 3-Метил-3-амінотіолен-1,1-діоксиди.

2.1. Ізомеризація і взаємодія 3-метил-3-тіолен-1,1-діоксиду з аміаком і амінами в присутності гідроксиду кальцію.

3-Амінотіолен-1,1-діоксиди є вихідними для отримання високоефективних пестицидів. Однак подібні сполуки із четвертинним атомом вуглець в кільці сульфону маловідомі

Нами знайдено, що при нагріванні (85°C) 3-метил-3-тіо-

лен-1,1-діоксиду (55) з водним аміаком і водними розчинами первинних амінів у співвідношенні 1:8 на протязі 100 годин, в присутності каталітичної кількості гідроксиду кальцію, з хорошими виходами (85-87%) утворюються сполуки (57-81):

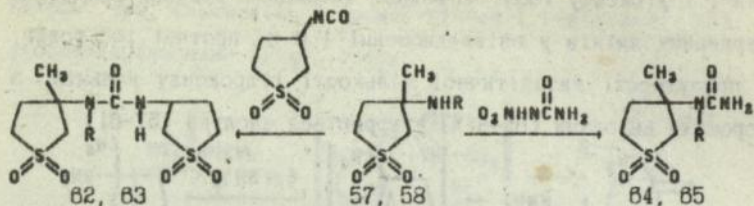


$R = \text{H}$ (57); CH_3 (58); $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (59); $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ (60); CH_2Ph (81).
 Реакція йде через стадію утворення проміжного сульфону (56), до активованого подвійного зв'язку якого і приєднуються аміни. Це підтверджується ідентичністю сполуки (58), отриманої при взаємодії метиламіну із 3-метил-3-тіолен-1,1-діоксидом (55) і 3-метил-2-тіолен-1,1-діоксидом (56). У відсутності гідроксиду кальцію вихід кінцевих продуктів зменшувався. Його вплив, як каталізатора, ми пояснюємо збільшенням швидкості ізомеризації сполуки (55) в (56) в реакційному середовищі. Так сульфони (55) і (56) при нагріванні (85°C) у водному розчині в присутності каталітичної кількості гідроксиду кальцію утворюють рівноважну суміш у співвідношенні 11:89 менш ніж за 14 годин. В аналогічних умовах з аміаком за той же час рівновага не наступала. Стерично утруднені аміни не взаємодіють із вказаними сульфонами.

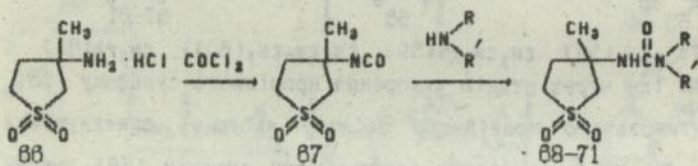
2.2. Синтези на основі 3-аміно-3-метилтіолан-1,1-діоксидів.

Одержані нами 3-аміно-3-метилтіолан-1,1-діоксиди були використані для синтезу на їх основі різноманітних похідних сечовини з метою пошуку серед них біологічно активних речо-

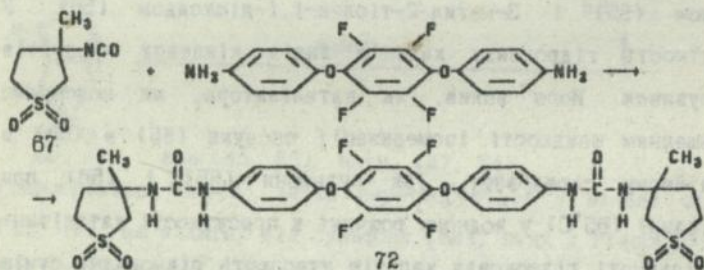
вин. Проведені перетворення представлені на схемі:



R=H (57, 62, 64); R=CH₃ (58, 63, 65).



R=R' = *n*-C₆H₅ (68); R=H, R'=CH(CH₃)₂ (69); R=H, R'=CH₂C₆H₅ (70);
R=H, R'=3-NO₂-C₆H₄ (71).



3. Біологічна дія синтезованих сполук.

Ряд синтезованих сполук досліджено на фармакологічну та зрістрегулюючу активність. Знайдено потенційні препарати для боротьби з тромбоеутворенням. Так бромід 2-(N,N-діетил)іміно-7-бром-8-метил-5,5-діоксо-цис-пергідротієно[3,4-d]1,3-дитіолану (37) проявив активність на рівні стандарт препарату - аспіріну, бромід 2-(N,N-діетил)іміно-транс-4-бром-8-метил-5,5-діоксо-цис-пергідротієно[3,4-d]1,3-дитіолану (34) в два рази вищу, а бромід 2-(N,N-діетил)іміно-4,4-дібром-8-метил-

5,5-діоксо-циф-пергідротієно[3,4-d]1,3-дитіолану (36) фактично на порядок перевищував активність стандарт препарату. Вказані речовини по своїй хімічній структурі знаходяться в ряду аналогів і в зв'язку з цим можуть викликати інтерес в плані підсилення властивостей за рахунок вар'ювання замісників.

Більшість із досліджуваних сполук на зрестрегулюючу дію є стимуляторами зросту рослин. Найбільший ефект проявляють похідні 3-метил-3-амінотіолан-1,1-діоксиду (59) і (60), для яких переважає еталонний препарат - янтарну кислоту. Інгібітором зросту для дводольних є тіоефір (8). По своїй активності він перевищує еталонний препарат - гідразид малеїнової кислоти.

ВИСНОВКИ

1. Взаємодія 3,4-дизаміщених галогенопохідних 2-тіолан-1,1-діоксиду з N-монозаміщеними калієвими солями дитіокарбамінової кислоти отримані нові конденсовані біциклічні сполуки, в тому числі такі, що містять подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок в другому положенні тіолан-1,1-діоксидного кільця. В залежності від природи замісника в тіолан-1,1-діоксидному циклі та солі дитіокарбамінової кислоти, реакція може зупинятись на стадії утворення проміжного тіоефіру.

2. Вперше вивчені реакції внутрішньомолекулярної циклізації сульфідів на основі бензімідазолу та 2-тіолан-1,1-діоксиду. Встановлено, що в лужному середовищі проходить як утворення конденсованих поліциклічних сполук, так і продуктів ізомеризації подвійного зв'язку в п'ятичленному кільці сульфону. Вихід продуктів змінюється в залежності від

природи замісника біля подвійного зв'язку та природи розчинника аж до виключного утворення однієї із сполук.

3. Виявлено, що незаміщені конденсовані бі- та поліциклічні похідні 2-тіолен-1,1-діоксиду в лужному середовищі при нагріванні ізомеризуються в 3-тіолен-1,1-діоксиди, які є перспективними реагентами для введення в реакцію Дільса-Альдера.

4. Взаємодія 3,4-дизаміщених галогенопохідних 2-тіолен-1,1-діоксиду з діетилдитіокарбаматом натрію отримані тіоєфіри з 2-тіолен-1,1-діоксидним замісником. Встановлено, що в лужному середовищі вони ізомеризуються в похідні 3-тіолен-1,1-діоксиду. Введення атому бром у α -положення відносно сульфонної групи перешкоджає переміщенню подвійного зв'язку.

5. Досліджено реакцію циклізації під впливом бром тіоєфірів дитіокарбамінових кислот, які містять тіолен-1,1-діоксидне кільце. Показано, що утворення продуктів залежить від природи замісника біля подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку.

6. Вивчено поведінку галогеновмісних похідних тіолен-1,1-діоксиду, сконденсованих з 1,3-дитіолановим кільцем, в кислому і лужному середовищі. Знайдено, що N-монозаміщені сполуки не підлягають реакції перециклізації в 2-тіонімідазолідини при нагріванні а також в лужному середовищі. Потенційну можливість такого процесу показано на прикладі 2-тімінопергідротіено[3,4-дитіазол-5,5-діоксидів, які при дії гідроксиду калію перетворюються в 2-тіонімідазолідини.

7. Досліджено взаємодія 3-метил-3-тіолен-1,1-діоксиду з

аміаком і первинними амінами в присутності гідроксиду кальцію. Показано певний стеричний вплив метильної групи на хід реакції. На основі одержаних амінів синтезовані нові похідні сечовини.

8. Серед отриманих азотовмісних тіолан- і тіолан-1,1-діоксидів знайдені речовини з високою фармакологічною і зрістрегулюючою активністю.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ПО ТЕМІ ДИСЕРТАЦІЇ:

1. Макаренко А. Г., Пархоменко П. И., Рыбакова М. В., Роженко А. Б., Григорьев А. А. Конкуренция циклизация-изомеризация при синтезе полициклических производных тиолан-1,1-диоксида. // Докл. АН Украины. -1992. -N11. -С. 122-125.

2. Пархоменко П. И., Макаренко А. Г., Рыбакова М. В., Роженко А. Б. Изомеризация и взаимодействие 3-метил-3-тиолан-1,1-диоксида с аммиаком и аминами в присутствии гидроксида кальция. // Укр. хим. журн. -1993. -т. 59. -N4. -С. 426-432.

3. Макаренко А. Г., Пархоменко П. И., Рыбакова М. В., Роженко А. Б., Григорьев А. А. Взаимодействие солей N-алкил-(арил)дитиокарбаминовых кислот с 3,4-дизамещенными 2-тиолан-1,1-диоксидами. // Укр. хим. журн. -1994. -т. 60. -N8. -С. 588-591.

4. Макаренко А. Г., Пархоменко П. И., Роженко А. Б., Григорьев А. А., Рыбакова М. В., Безуглый Ю. В. Перегруппировка в ряду 2-иминопергидротиено[3,4-d]тиазол-5,5-диоксидов. // Химия гетероцикл. соед. -1994. -N9. -С. 1274-1277.

5. Макаренко О. Г., Пархоменко П. И., Рыбакова М. В., Роженко О. Б. Синтез азотпохідних 3-метилтіолан-1,1-діоксиду. // XVI Українська конференція з органічної хімії. -Тернопіль, 1992р. Тез. доп. -Тернопіль. -1992. -С. 92.

Макаренко А. Г. Синтез и свойства азотсодержащих соединений на основе доступных тиолан- и тиолен-1,1-диоксидов.

Диссертация в виде рукописи на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.13 - нефтехимия и углехимия, Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины, Киев, 1995.

Защищается 5 научных работ, в которых изложены результаты о методах синтеза и свойствах новых азотсодержащих соединений исходя из доступного нефтехимического сырья - производных тиолан- и тиолен-1,1-диоксидов. Установлено, что на их основе можно получать новые полизамещенные, в том числе, конденсированные гетероциклические соединения с ранее неизвестным сочетанием циклов. Среди них обнаружены вещества с высокой биологической активностью.

Makarenko A. G. Synthesis and properties of nitrogen containing compounds on the base of accessible thiolan- and thiolen-1,1-dioxides.

Dissertation for degree of candidate of chemical sciences on speciality 02.00.13 - Oil Chemistry and Coal Chemistry, Institute of Bioorganic and Oil Chemistry, National Academy of Sciences, Ukraine, Kiev, 1995.

There are 5 scientific works to defend in which results of study of synthesis methods and properties of nitrogen containing compounds beginning from available petroleum raw materials such as thiolane- and thiolene-1,1-dioxydes. It has been established that new polysubstituted heterocyclic compounds could be obtained from them. Some of them have fused rings with unknown before combinations. Substances with high biological activity were found among them.

Ключові слова: тиолан-1,1-діоксид, сульфон, циклізація

A. Makarenko

Подп. к печ. 29.06.35 Формат 60x84/16 Бумага ТММ
Печ. офс. Усл. печ. л. 1,3 Уч.-изд. л. 1 Тираж 100
Зак. 5-2647

Киевская книжная типография научной книги. Киев, Б. Хмельницкого, 19.

AB 3280

AB 32.807