

С.В. Хом'як, З.В. Губрій, С.І. Троценко, Н.Г. Марінцова, Ю.А. Копельців, В.П. Новіков

Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук, фармації та біотехнології

СИНТЕЗ 1,3-ДИТІОЛІВ З ФРАГМЕНТОМ ЕКРАНОВАНОГО ФЕНОЛУ

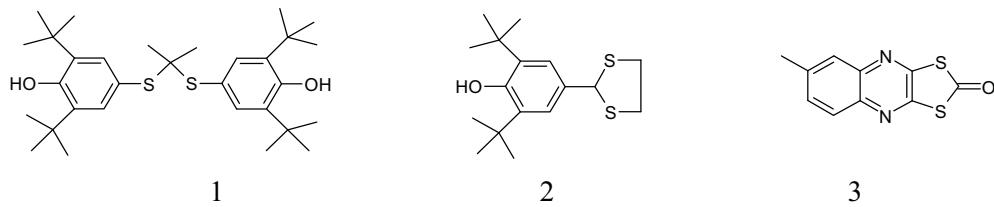
© Хом'як С.В., Губрій З.В., Троценко С.І., Марінцова Н.Г., Копельців Ю.А., Новіков В.П., 2010

Запропоновано метод одержання 1,3-дитіолів з просторово екранизованим фенольним замісником. Досліджено antimікробні властивості дитіолів та їх окиснення до відповідних дитіолодіоксидів.

The method for synthesis 1,3-dithioles fused with hindered phenol have been proposed. Investigate the antimicrobial properties 1,3-dithioles and their oxidation to the corresponding dithiole-1,3-dioxide.

Постановка проблеми і її зв'язок з важливими науковими завданнями. Розвиток досліджень в області сполук, які містять фрагменти просторово-утруднених (екранованих) фенолів, пов'язаний як зі своєрідністю їх будови і поведінки в хімічних процесах, так і з широким спектром їх застосування у багатьох галузях промисловості та під час вирішення багатьох завдань забезпечення життєдіяльності і здоров'я людини [1]. Дослідження їх структурних особливостей і хімічних перетворень являє безсумнівний інтерес для розвитку сучасної органічної хімії, перспективи їх практичного застосування.

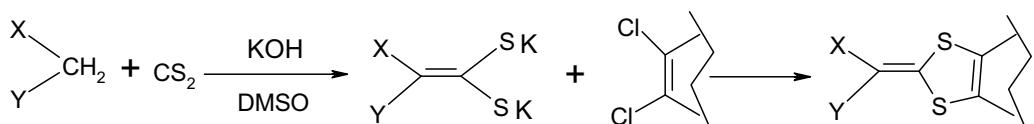
Аналіз попередніх досліджень і публікацій. Сполуки, здатні зв'язувати вільні радикали, являють інтерес як потенційні лікарські засоби. На основі великого еспериментального матеріалу було показано зв'язок між деструктивною роллю кисневих атомів і розвитком патологічних процесів в організмі людини, таких як ішемічна хвороба серця, атеросклероз, цукровий діабет [2]. Будова і властивості природних антиоксидантів (α -токоферолу, аскорбінової кислоти, β -каротину, глутатіону і супероксидідисмутази) добре відомі. Пробукол (1) тривалий час вважався єдиним синтетичним препаратом з антиоксидантними властивостями [3].



Підтверджено також, що сірковмісні похідні 3,5-ди-трет-бутил-4-оксибензалдегіду, а саме 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-оксифеніл)1,3-дитіооксипентан (2) проявляють антиоксидантну активність і здатні каталітично руйнувати гідропероксиди без утворення вільних радикалів [4]. Тому нам було цікаво здійснити синтез нових структур, в яких сполука (2) поєднана з носіями певних фармакологічних властивостей.

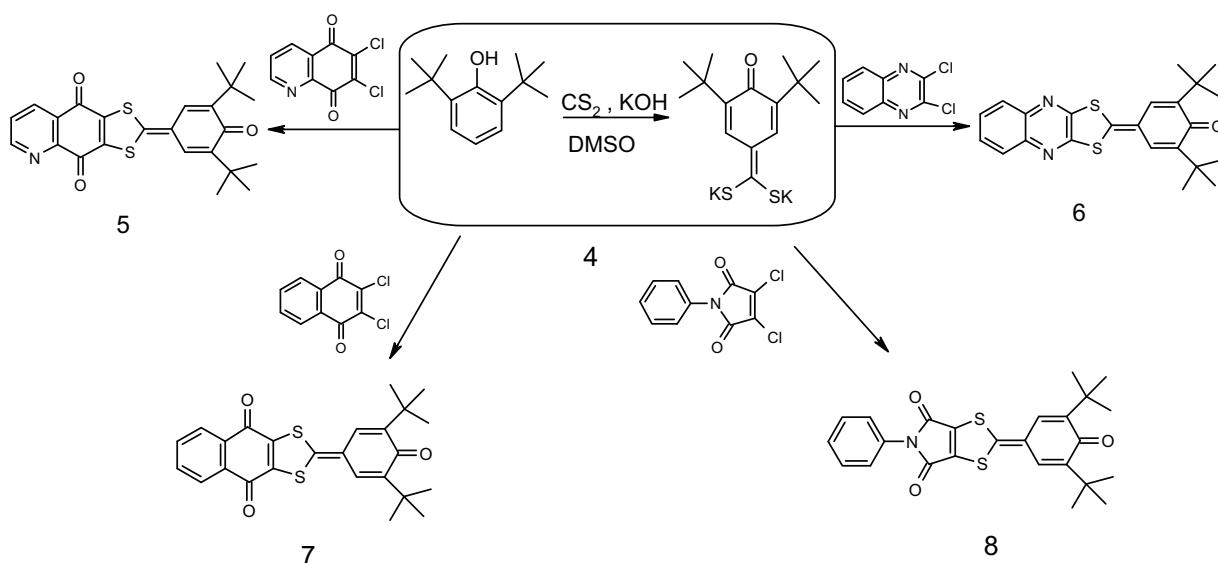
Мета роботи – разробити синтетичні підходи до отримання п'ятичленних сірковмісних гетероциклів на основі просторово-екранованого фенолу, вивчити деякі хімічні перетворення, а також виявити серед них речовини з корисними для практичного застосування властивостями.

Проведення експерименту і обговорення результатів. Одним з основних методів синтезу 1,3-дитіолів є циклізація 1,1-дитіолатів, одержаних реакцією дисульфіду вуглецю (CS_2) та СН-кислоти, із віцинальними дихлоридами в неполярному розчиннику [5, 6].



У цій роботі ми використали 2,6-ди-трет.-бутилфенол як СН-кислоти, та такі дихлориди: 2,3-дихлор-1,4-хінолінхіон, 2,3-дихлор-1,4-нафтохіон, 2,3-дихлорхіноксалін, 2,3-дихлор-N-фенілмалеїмід. Нафтохіон і хінолінхіон є широко відомими фунгіцидами, а дитіоланове похідне хіноксаліну – морестан (3) – має акарицидні властивості [8].

Дитіоли (5–8) отримували взаємодією 2,3-дихлор-1,4-хінолінхіону, 2,3-дихлор-хіноксаліну, 2,3-дихлор-1,4-нафтохіону, 2,3-дихлор-N-фенілмалеїміду з дикалієвою сіллю 2,6-ди-трет.-бутилметиленхіон-4-дитіокарбонової кислоти (4). Дикалієву сіль (4) отримано взаємодією 2,6-ди-трет.-бутилфенолу з сірковуглецем та гідроксидом калію в середовищі диметилсульфоксиду (ДМСО). До одержаного розчину поступово додавали під час перемішування розчин відповідного дихлориду в ДМСО.



Одержані 1,3-дитіоли (5–8) – кристалічні речовини фіолетового та оранжевого забарвлення слабко розчинні в органічних розчинниках.

ІЧ-спектр 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-циклогекса-2,5-діеніліден)-1,3-дитіа-5-аза-цикло-пента[б]нафтален-4,9-діону (5) представлений смугами валентних коливань, що відповідають таким групам та зв'язкам: 1592 см⁻¹ (C=O метиленхіону), 1656 см⁻¹ 1676 см⁻¹ (C=O нафтохіону), 1548 см⁻¹ (C=C), 1580 см⁻¹ (CN), 632 см⁻¹ (CH аром), 666 см⁻¹ (CH алк). Спектр ПМР узгоджується з даними ІЧ-спектроскопії і підтверджує запропоновану структуру (5) та описується синглетом вісімнадцяти протонів шести метильних груп двох трет-бутильних фрагментів при 1,322 м.д. синглетом двох протонів циклогексадіеніліденового замісника при 6,991 м.д., а також двома дуплетами при 8,497 і 9,090 м.д. та мультиплетом при 7,759 м.д. трьох ароматичних протонів піридинового кільця.

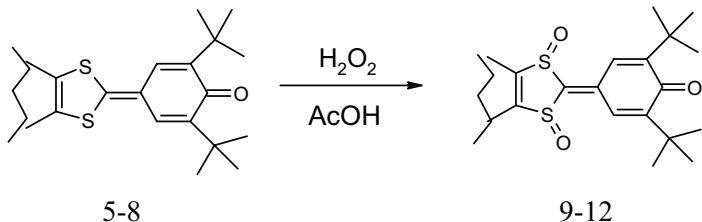
Так, в ІЧ-спектрі 2,6-ди-трет.-бутил-4-(1,3-дитіа-4,9-діазо-циклопента[б]нафтален-2-іліліден)-циклогекса-2,5-діенону (6) спостерігаються смуги коливань при 1598 см⁻¹ (C=O), 1498 см⁻¹ (C=C), 1480, 1360, 1120 см⁻¹ (CN), 770 см⁻¹ (CH аром), 594 см⁻¹ (CH алк). Спектр ПМР описується синглетом вісімнадцяти протонів шести метильних груп двох трет-бутильних фрагментів при 1,347 м.д. синглетом двох протонів циклогексадіеніліденового замісника при 7,115 м.д. двома дуплетами чотирьох ароматичних протонів хіноксалінового кільця при 7,709 та 7,913 м.д.

В ІЧ-спектрі 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-циклогекса-2,5-діеніліден)-нафто[2,3-д][1,3]дитіол-4,9-діону (7) спостерігаються піки при 1600 см⁻¹ (C=O метиленхіону), 1652 см⁻¹ (C=O нафтохіону), 1550 см⁻¹ (C=C), 704 см⁻¹ (CH аром.), 666 см⁻¹ (CH алк.). Спектр ПМР описується

синглетом вісімнадцяти протонів шести метильних груп двох трет-бутильних фрагментів при 1,467 м.д. синглетом двох протонів циклогексадіеніліденового замісника при 7,032 м.д., а також двома мультиплетами чотирьох ароматичних протонів нафталінового кільця при 6,920 і 7,770 м.д.

В ІЧ-спектрі 2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-циклогекса-2,5-дієніліден)-5-феніл-[1,3]дитіоло[4,5-с]пірол-4,6-діон (8) спостерігаються такі смуги коливань: 1620cm^{-1} (C=O малеїміду), 1600 cm^{-1} (C=O метиленхіону), 1500 cm^{-1} (C=C), 1410 , $1150(\text{C=N})$. Спектр ПМР описується синглетом вісімнадцяти протонів шести метильних груп двох трет-бутильних фрагментів при 1,467 м.д., а також мультиплет п'яти протонів бензолу при 7,34–7,20 м.д.

Для збільшення розчинності синтезованих сполук у воді було проведено окиснення 1,3-дитіолів (5-8) до 1,3-дитіолодиоксидів (9-12) пероксидом водню в присутності ацетатної кислоти. Одержані сполуки сірого та білого кольору. В ІЧ-спектрах 1,3-дитіолодиоксидів (9-12) спостерігається наявність нових смуг поглинання при 1320 та 1130 cm^{-1} , які можна віднести до поглинання сульфогруп.



Під час роботи були досліджені синтезовані сполуки на бактерицидну і фунгіцидну активність. Згідно з одержаними результатами 1,3-дитіоли (5-8) не проявляють бактерицидного ефекту, проте мають помірну фунгіцидну активність.

Експериментальна частина. Чистота та індивідуальність отриманих речовин, контроль за перебігом реакції здійснювали методом тонкошарової хроматографії на пластинках «Silufol UV-254». ІЧ-спектри знімали на спектрофотометрі SPECORD M-80 в таблетках KBr; УФ-спектри знімали на SPECORD M-40 та ПМР-спектри – на приладі VARIAN VXR-300, робоча частота – 300 МГц, внутрішній стандарт – ТМС.

Загальна методика синтезу 1,3-дитіолів (5-8). Під час перемішування розчинили 1 г (0,005 моль) 2,6-ди-трет-бутилфенолу в 5 мл діоксану. Додали 0,56 г (0,01 моль) подрібненого гідроксиду калію. Перемішували 5 хв, далі при охолодженні до температури 5 °C прикапали розчин 0,3 мл (0,005 моль) сірковуглецю в 5 мл ДМСО, реакційна маса стала зеленуватого кольору. Через 5 хв перемішування у реакційну масу під час охолодження прикапали 0,005 молярний розчин відповідного дихлориду в 5 мл ДМСО. Реакційну масу перемішували протягом 2 год, після чого вилили на лід, відфільтрували, промили етанолом, висушили. Одержані 1,3-дитіоли(5-8) перекристалізували з бензолу.

2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-циклогекса-2,5-дієніліден)-1,3-дитіа-5-азациклопента[b]-нафтален-4,9-діон (5). Вихід 59 %, $\lambda_{\max} = 672\text{ nm}$, 432 nm . Т.пл.=245 °C.

2,6-ди-трет.-бутил-4-(1,3-дитіа-4,9-діазо-циклопента[b]нафтален-2-ілліден)-циклогекса-2,5-діенон (6). Вихід 62 %, $\lambda_{\max} = 338\text{ nm}$, 448 nm . Т.пл.=232 °C.

2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-циклогекса-2,5-дієніліден)-нафто[2,3-d][1,3]дитіол-4,9-діон (7). Вихід 66 %, $\lambda_{\max} = 653\text{ nm}$, 434 nm . Т.пл.=256 °C.

2-(3,5-ди-трет.-бутил-4-окси-циклогекса-2,5-дієніліден)-5-феніл-[1,3]дитіоло[4,5-с]-пірол-4,6-діон (8). Вихід 68 %, $\lambda_{\max}=423\text{ nm}$. Т.пл.=228 °C.

Загальна методика синтезу 1,3-дитіолодиоксидів (9-12). До 0,001 молярного розчину відповідного 1,3-дитіолу (5-8) в 10 мл ацетатної кислоти під час перемішування поступово добавили 10 мл 30 % пероксиду водню. Реакційна маса стала безбарвною. Після 1 год

перемішування реакційну масу вилили на лід. Осад відфільтрували, промили хлороформом, висушили. Одержані 1,3-дитіолодіоксиди (9-12) перекристалізували з етанолу.

Висновки. Синтезовано 1,3-дитіоли з екранованим метиленхіоновим замісником та гетероциклом у структурі, досліджено їхню антимікробну та фунгіцидну активність, одержано дитіолодіоксиди окисненням відповідних дитіолів.

1. Арефьев Д.В., Белостоцкая И.С., Комисаров Н.Л. Гибридные макромолекулярные антиоксиданты на основе гидрофильных полимеров и пространственно-затрудненных фенолов // Изв. АН РФ, Сер. хим. – 2007. – №4. – С.751–760.
2. Charlier C., Michaux C. Dual inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) and 5-lipoxygenase (5-LOX) as a new strategy to provide safer non-steroidal anti-inflammatory drugs // European Journal of Medicinal Chemistry. –2003. – 38. – P.645–659
3. Tae-Sook Jeong, Ju-Ryoung Kim, Kyung Soon Kim, Kyung-Hyun Cho, Ki-Hwan Baeb and Woo Song Leea. Inhibitory effects of multi-substituted benzylidenethiazolidine-2,4-diones on LDL oxidation Bioorganic & Medicinal Chemistry. – 2004. – 12. – P.4017–4023
4. Эстрина Г.Я., Скурко М.П., Злотский С.С., Рахманкулов Д.Л. Образование свободных радикалов и ингибирующая активность фенолов в окисляющихся 1,1-диалкоксиалканах // Ж. орг. химии. – 1981 – Т.XVII. – Вып. 12. – С.2573–2580.
5. Wei-Qiang Fan, Min-DeRuan, Xin-Ping Wang, Rong-Hui Lin Synthesis of novel naphthoquinone fused 1,3-ditioles // SyntheticCommunication. – 1992. – 22(21). – P.3053–3059.
6. R.Gompper, R.Schmidt, E.Kutter ó,ó-Bis-alkylmercapto-chinonmethide// Chem. Ber. – 1965. – 98. – P.37–57.
7. Мельников В.А. // Пестициды. Химия, технология и применение. – М.: Химия, 1987.– 711 с.