

## Синтез і просторова будова 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан-3-он 7,7-діоксиду

П.В. Шайтанов, Ю.В. Безуглий, В.М. Харченко,  
С.М. Лукашов, С.М. Ярмолюк\*

*Інститут молекулярної біології і генетики НАН України  
вул. Академіка Заболотного, 150, Київ, 03143, Україна*

**Резюме.** Взаємодією 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду з N-(2-фенетил)-2-меркаптоацетамідом у присутності спиртового розчину КОН синтезовано (4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан-3-он 7,7-діоксид) — похідне нової гетероциклічної системи 1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонану, будову якого доведено методом РСА.

**Ключові слова:** 1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан, 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан-3-он 7,7-діоксид, 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксид, N-(2-фенетил)-2-меркаптоацетамід, РСА.

**Вступ.** Похідні 3-заміщених-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксидів мають широкі синтетичні можливості. Зокрема, з 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду раніше були одержані тетрагідротієно-[3,4-d][1,3]-тіазол-2(3H)-імін-5,5-діоксиди [1] та тетрагідротієно-[3,4-d]-імідазол-2(3H)-тіон-5,5-діоксиди [2]. Проте слід зазначити, що сполуки зі спіроз'єднаними тетрагідротіофен-1,1-діоксидним та 1,3-тіазолідин-4-оновим циклами не описані. Широка фармакологічна активність похідних 1,3-тіазолідин-4-ону [3, 4] робить пошуки в даному напрямку актуальними.

**Результати й обговорення.** В літературі описано взаємодію 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду з нуклеофільними реагентами. Залежно від умов проведення реакцій та структури реагентів ця взаємодія може приз-

водити до утворення біциклічних продуктів [1, 2] або заміщених дигідротіофен-1,1-діоксидів з різним положенням подвійного зв'язку в циклі, чи їх суміші [5].

Нами встановлено, що взаємодія 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду **1** з N-(2-фенетил)-2-меркаптоацетамідом **2** в присутності двох еквівалентів КОН в ізопропанолі веде до утворення не описаного раніше 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан-3-он 7,7-діоксиду **6**. Крім того, в реакційній суміші методом ПМР-спектроскопії були ідентифіковані 3-заміщені-2,5-дигідротіофен-1,1-діоксид **4** та 4,5-дигідротіофен-1,1-діоксид **5**. На основі отриманих даних ми вважаємо, що ця реакція проходить відповідно до схеми 1.

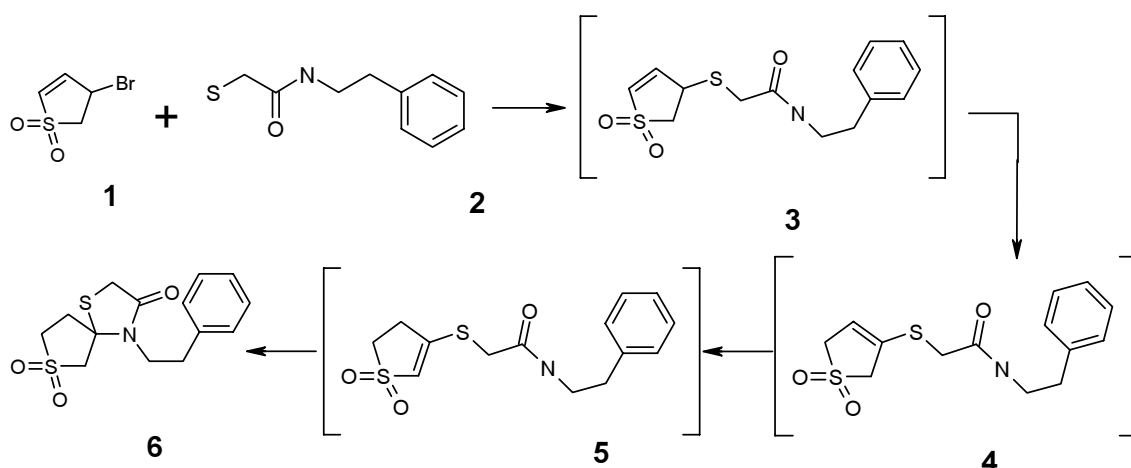
Таким чином, заміщення атома бромом сульфону **1** меркаптогрупою сполуки **2** веде до утворення лінійного 2-[(1,1-діоксидо-2,3-дигідротієн-3-їл)тіо]-N-(2-фенетил)-ацетаміду **3**, який під дією лугу ізомеризується до 2-[(1,1-діоксидо-4,5-дигідротієн-3-їл)тіо]-N-(2-фенетил)-ацетаміду **5** через проміжний 2-[(1,1-

\*Corresponding author.

Tel./fax: +38044-5222458

E-mail address: sergiy@yarmoluk.org.ua

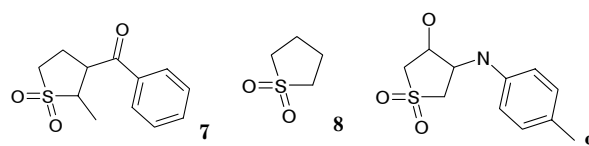
## Синтез 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-4,4-нонан-3-он 7,7-діоксиду



діоксидо-2,5-дигідротієн-3-іл)тіо]-N-(2-фенетил)-ацетамід **4**. Утворення спіросполученого біциклу **6** відбувається завдяки внутрішньомолекулярній циклізації шляхом приєднання амідного атома нітрогену до активованого  $\text{SO}_2$ -групою подвійного зв'язку сульфону **5**. Будову біциклу **6** встановлено методом рентгеноструктурного аналізу (рис. 1, табл. 1).

Тіазолоновий цикл плоский з точністю 0,02 Å. Зв'язки C (2) — S (1) 1,780 (2) Å та C (3) — S (1) 1,840 (2) Å вкорочені порівняно з їх середніми значеннями [6] — 1,817 Å та 1,856 Å відповідно. Спіросполучений з ним тетрагідротіофеновий цикл знаходиться в конформації конверт (відхилення атома C (3) від середньоквадратичної площини, проведеної через решту атомів циклу, становить -0,63 Å) та розвернутий майже перпендикулярно до площини тіазолонового циклу (торсійний кут S

(1) — C (3) — C (4) — S (2) 79,0 (1)°). При цьому виникає відштовхування між замісниками при атомі N (1) та атомами гідрогену тіофенового гетероциклу (вкорочені внутрішньомолекулярні контакти H (4b) ... C (7) 2,68 Å сума ван-дерваальсових радіусів 2,87 Å [7], H (6a) ... C (7) 2,81 Å (2,87 Å), H (6a) ... H (7a) 2,21 Å (2,34 Å), H (7a) ... C (6) 2,78 Å (2,87)). Звертає на себе увагу відмінність у довжині зв'язків  $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-S}$  у фрагменті тетрагідротіофенового циклу (S (2) — C (5) 1,766 (2) Å та S (2) — C (4) 1,791 (2) Å), яка спостерігається в сполуках **7-9** [8—10]:



Замісник при атомі N (1) розміщений майже перпендикулярно до площини тіазолонового циклу (торсійний кут C (1) — N (1) — C (7) — C (8) 77,3 (2)°), що веде до виникнення вкороченого внутрішньомолекулярного контакту H (8a) ... C (1) 2,81 Å (2,87 Å). Фенільне кільце знаходиться в *ap*-конформації відносно зв'язку N (1) — C (7) та розвернуто перпендикулярно до зв'язку C (7) — C (8) (торсійні кути N (1) — C (7) — C (8) — C (9) — 172,3 (2)°, C (7) — C (8) — C (9) — C (14) 86,6 (2)°).

Таким чином, шляхом внутрішньомолекулярної циклізації нами було отримано спіросполучений гетероциклічний біцикл **6** (4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонан-3-он 7,7-діоксид), який належить до не описаної

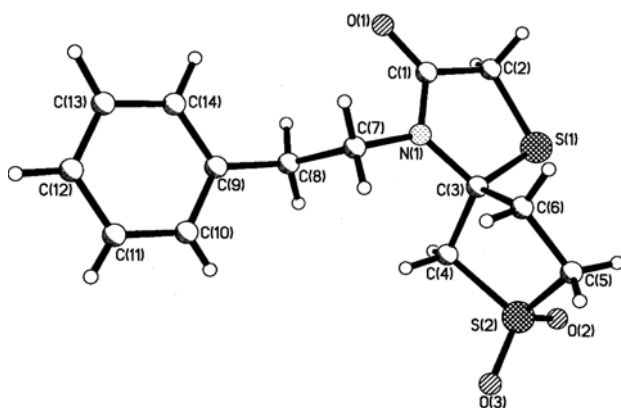


Рис. 1. Загальний вигляд молекули **6** з нумерацією атомів.

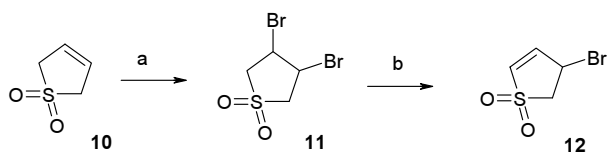
Таблиця 1  
Довжина зв'язків (Å) та валентні кути  
(в градусах) сполуки **6**

Зв'язок	<i>d</i> , Å	Кут	ω, град
S(1)–C(2)	1,780(2)	C(2)–S(1)–C(3)	94,17(7)
S(2)–O(2)	1,433(2)	O(2)–S(2)–C(5)	109,4(1)
S(2)–C(5)	1,766(2)	O(2)–S(2)–C(4)	110,56(8)
N(1)–C(1)	1,351(2)	C(5)–S(2)–C(4)	96,89(8)
N(1)–C(7)	1,460(2)	C(1)–N(1)–C(7)	118,8(1)
C(1)–C(2)	1,500(2)	O(1)–C(1)–N(1)	123,4(2)
C(3)–C(4)	1,535(2)	N(1)–C(1)–C(2)	113,0(1)
C(7)–C(8)	1,526(2)	N(1)–C(3)–C(6)	113,2(2)
C(9)–C(10)	1,378(3)	C(6)–C(3)–C(4)	105,1(1)
C(10)–C(11)	1,399(3)	C(6)–C(3)–S(1)	110,2(1)
C(12)–C(13)	1,352(4)	C(3)–C(4)–S(2)	104,6(1)
S(1)–C(3)	1,840(2)	C(5)–C(6)–C(3)	106,8(1)
S(2)–O(3)	1,439(1)	C(9)–C(8)–C(7)	111,0(1)
S(2)–C(4)	1,791(2)	C(10)–C(9)–C(8)	122,4(2)
N(1)–C(3)	1,451(2)	C(9)–C(10)–C(11)	120,4(2)
O(1)–C(1)	1,222(2)	C(11)–C(12)–C(13)	119,6(2)
C(3)–C(6)	1,535(2)	C(13)–C(14)–C(9)	122,0(2)
C(5)–C(6)	1,530(3)	O(2)–S(2)–O(3)	117,10(8)
C(8)–C(9)	1,507(2)	O(3)–S(2)–C(5)	111,0(1)
C(9)–C(14)	1,379(3)	O(3)–S(2)–C(4)	109,95(9)
C(11)–C(12)	1,350(4)	C(1)–N(1)–C(3)	119,3(1)
C(13)–C(14)	1,372(3)	C(3)–N(1)–C(7)	121,9(1)
		O(1)–C(1)–C(2)	123,6(1)
		C(1)–C(2)–S(1)	108,2(1)
		N(1)–C(3)–C(4)	112,5(1)
		N(1)–C(3)–S(1)	105,10(9)
		C(4)–C(3)–S(1)	110,9(1)
		C(6)–C(5)–S(2)	106,1(1)
		N(1)–C(7)–C(8)	112,7(1)
		C(10)–C(9)–C(14)	117,0(0)
		C(14)–C(9)–C(8)	120,6(2)
		C(12)–C(11)–C(10)	120,7(2)
		C(12)–C(13)–C(14)	120,3(2)

раніше гетероциклічної системи — 1,7-дитіа-4-азаспіро-[4,4]-нонану. Будову його молекули доведено методом РСА.

**Експериментальна частина.** 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксид було синтезовано з доступного 2,5-дигідротіофен-1,1-діоксиду **10** (схема 2) [11].

Схема 2  
Синтез 2,5-дигідротіофен-1,1-діоксиду



Примітки: a — Br<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>; b — Py, DiOX.

N-(2-фенетил)-2-меркаптоацетамід синтезували сплавленням тіогліколевої кислоти з 2-фенетиламіном.

Структура біциклу **6** розшифрована прямим методом за комплексом програм SHELXTL [12]. Положення атомів гідрогену встановлені з розносного синтезу електронної густини та уточнені ізотропно. Структуру сполуки **6** уточнено за F<sup>2</sup> повноматричних МНК в анізотропному наближенні для негідрогенових атомів до wR<sub>2</sub> = 0,113 по 4304 відбитках (R1 = 0,042 по 3086 відбитків з F > 4σ(F), S = 0,995).

Кристали сполуки **6** моноклінні, C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub>S<sub>2</sub>, при 20 °C *a* = 11,327 (2), *b* = 19,915 (3), *c* = 6,678 (1) Å, β = 97,40 (1)°, V = 1493,8 (4) Å<sup>3</sup>, Mr = 311,41, Z = 4, просторова група P2<sub>1</sub>/C, d<sub>вир</sub> = 1,385 г/см<sup>3</sup>, μ (MoK<sub>α</sub>) = 0,362 мм<sup>-1</sup>, F(000) = 656. Параметри елементарної комірки та інтенсивності 11918 відбитків (4335 незалежних, Rint = 0,02) виміряні на дифрактометрі «Xcalibur-3» (MoK<sub>α</sub> випромінювання, CCD-детектор, графітовий монохроматор, ω — сканування, 2θ<sub>макс</sub> = 60°).

Спектр ПМР записано приладом «Varian VXR 300» з ТМС в якості внутрішнього стандарту. Дані елементного аналізу сполуки відповідали розрахованим.

**Методика синтезу 4-(2-фенетил)-1,7-дитіа-4-азаспіро-4,4-нонан-3-он 7,7-діоксиду **6**.** У 20 мл ізопропанолу розчиняють 1,97 г (0,01 моль) 3-бром-2,3-дигідротіофен-1,1-діоксиду та 1,95 г (0,01 моль) N-фенетил-2-меркаптоацетаміду. До суміші при перемішуванні крапельно додають розчин 1,12 г (0,02 моль) КОН у 15 мл ізопропанолу, що займає близько 30 хвилин. Після чого перемішують ще протягом години. Потім додають 3—4 мл оцтової кислоти та повільно доводять до кипіння. Нагрівають при 70—80 °C упродовж години. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрують, промивають водою тричі по 20 мл та перекристалізують з мінімальної кількості ДМФА.

Вихід 1,12 г (36%), T<sub>пл</sub> = 169 °C.

Спектр ПМР (300 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, м.ч.), 2,33 (м., 1H), 2,721 (м., 1H), 2,818 (м., 2H), 3,22 (м., 2H), 3,452 (м., 4H), 3,675 (с., 2H), 7,262 (м., 5H).

Надійшла до редакції 23.12.2005 р.

**Synthesis and structural characteristics  
of 4-(2-phenylethyl)-1,7-dithia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one 7,7-dioxide**

P.V. Shaitanov, Yu.V. Bezugly, V.M. Charchenko, S.M. Lukashov, S.M. Yarmoluk

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine  
150 Zabolotny Str., Kyiv, 03143, Ukraine

**Abstract.** 4-(2-phenylethyl)-1,7-dithia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one 7,7-dioxide, the derivative of new heterocyclic system 1,7-dithia-4-azaspiro[4.4]nonane, was obtained by interaction of 3-bromo-2,3-dihydrothiophene 1,1-dioxide with 2-mercapto-N-(2-phenethyl)-acetamide in the presence of the KOH in the alcohol solution. Its structure was proven with X-ray spectroscopy.

**Key words:** 1,7-dithia-4-azaspiro[4.4]nonane, 4-(2-phenylethyl)-1,7-dithia-4-azaspiro[4.4]nonan-3-one 7,7-dioxide, 3-bromo-2,3-dihydrothiophene 1,1-dioxide, 2-mercapto-N-(2-phenethyl)-acetamide, X-ray spectroscopy.

**Перелік літератури**

1. Безуглый Ю.В., Тухарь А.А., Безменова Т.Э., Форемная В.П., Братунем А.Г., Шахворост А.М. Серо-содержащие производные пятичленных циклических сульфонов // Химия гетероциклических соединений. — 1988. — № 1. — С. 110—113.
2. 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 гетероциклических соединений. — 1994. — № 9. — С. 1274—1277.
3. Viallet M.P., Bonchere A., Cohen-Addad Cl. // Eur. J. Med. Chem. — 1979. — № 6. — P. 553.
4. Оглобіна М.В., Лесик Р.Б. Скринінгові дослідження антиоксидантної активності деяких похідних тiazолідину // Фармацевтичний журнал. — 2005. — № 1. — С. 57—63.
5. Пархоменко П.И., Макаренко А.Г., Мусиенко О.А., Пархоменко В.И., Криль Л.М., Курильчик С.Н. Синтез гетероциклических азотпроизводных тиолан- и тиолен-1,1-диоксидов, изучение превращений и биологической активности // Материалы Первой Международной конференции «Химия и биологическая активность гетероциклов и алкалоидов». Москва, 2001. — № 1. — С. 471—478.
6. Burgi H.-B., Dunitz J.D. Structure correlation. — VCH. Weinheim, 1994. — Vol. 2. — P. 741—784.
7. Земфиоров Ю.В. // Кристаллография. — 1997. — Т. 42, № 5. — С. 936—958.
8. Jim-Min Fang, Jin-Ruen Lin, Jing-Min Duh, Mng-Chu Cheng, Yu Wang. A study of 2-methyl-3-phenylsulphinyl-2,3,4,5-tetrahydrothiophene 1,1-dioxides // J. Chem. Res.-S. — 1989. — Vol. 9. — P. 274.
9. Zaleski J., Daszkiewicz Z., Kyzioł J. Structure of N,4-dinitroamine and its complex with sulfolane at 85K; on the proton donor-acceptor affinity of the primary nitramine (HNNO<sub>2</sub>) group // Acta Crystallogr., Sect. B. — 2002. — Vol. 58. — P. 109—115.
10. Роде Г.Г., Юфит Д.С., Стручков Ю.Т., Безменова Т.Е., Климушева Г.В. // Журнал структ. химии. — 1988. — Vol. 29. — P. 116.
11. William J. Bailey and Earl W. Cummins. Cyclic dienes. III. The synthesis of thiophene 1-dioxide // J. Am. Chem. Soc. — 1954. — Vol. 76. — P. 1932—1939.
12. Sheldrick G.M. SHELXTL PLUS. PC Version. A system of computer program for the determination of crystal structure from X-ray diffraction data. Rev.5.1.1998.