

На правах рукописи



АНДРЕЕВ ГРИГОРИЙ НИКОЛАЕВИЧ

**РЕАКЦИЯ [4+2]-ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ В СИНТЕЗЕ
ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗО[*b*]ТИОФЕН-1,1-ДИОКСИДА**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск - 2009

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Шкурко Олег Павлович

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Слынько Николай Мефодьевич

Ведущая организация: **Иркутский институт химии
им. А.Е. Фаворского СО РАН**

Защита состоится « 29 » мая 2009 года в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН – 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан «__» апреля 2009 года

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук _____ Т.Д. Петрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Функционально замещенные производные бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида представляют значительный интерес для создания практически полезных веществ, в том числе, лекарственных препаратов. Эти соединения привлекли внимание в качестве противоопухолевых агентов и профилактических средств при различных воспалительных процессах, в том числе заражении крови, сепсисе, а также при миеломе, лейкемии, диабете, гепатите и др. Надежно установлено, что введение в полициклическую структуру дигидро- и тетрагидротиофендиоксидного фрагмента приводит к снижению ряда токсических эффектов.

Несмотря на существование различных способов получения функциональнозамещенных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов, практическое применение находят лишь немногие из них. Это связано с ограниченными возможностями функционализации циклической системы бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида. Определённые перспективы в разработке эффективных методов получения указанных гетероциклов представляет использование реакции [4+2]-циклоприсоединения функционально замещённых диенов и диенофилов на стадии формирования циклической системы. Известные примеры реакций с участием циклических диенов и диенофилов сульфонового типа (доступных производных тиофен-1,1-диоксида) указывают на широкие возможности такого подхода, связанные с созданием более эффективных, а также регио-, стерео- и энантиоселективных способов синтеза выше обозначенных гетероциклических структур. В связи с этим, разработка методов получения производных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида на основе реакции [4+2]-циклоприсоединения доступных сульфонилзамещенных диенов к экзо-метиленамещенным диенофилам представляет важную и актуальную задачу.

Цель работы. Изучение реакции [4+2]-циклоприсоединения 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида к 5-метилен- и 5-арилидензамещенным 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом, пиримидин-2,4,6-трионом и 2-тиоксопиримидин-4,6-дионом, исследование строения полученных продуктов и синтез на их основе разнообразных представителей бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида, в том числе, оптически активных.

Научная новизна и практическая ценность работы. Установлены закономерности стерической направленности реакции [4+2]-циклоприсоединения 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида к 5-метилен(арилиден)-замещенным 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом, пиримидин-2,4,6-трионом и 2-тиоксопиримидин-4,6-дионом. Показано, что реакция Дильса-Альдера отличается региоселективностью, а стереоселективность реакции зависит от заместителя в бензольном кольце циклической метиленовой компоненты и от природы используемого катализатора. Получены данные о сравнительной каталитической

активности различных аминосоединений [*L*-пролина и его 4-гидрокси-, 4-*трет*-бутилдиметилсилоксипроизводных, *L*-пролината цинка, трифлата оксазаборолония, (+)-псевдоэфедрина, (-)-эфедрина] в реакциях [4+2]-циклоприсоединения 5-арилден-пиримидин-2,4,6-трионам и 5-арилден-2-тиоксопиримидин-4,6-дионам к 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксиду. Выявлено, что органокатализ трехкомпонентных реакций (диена, тиобарбитуровой кислоты и ароматического альдегида) обеспечивает стереоспецифичность циклоприсоединения. Получены данные, характеризующие зависимость оптической чистоты аддуктов от катализатора; показано, что наибольшая энантиоселективность (*e.e.* ~80%) наблюдается при проведении реакции в присутствии 4-*трет*-бутилдиметилсилокси-*L*-пролина или (-)-эфедрина.

Исследовано взаимодействие спиро(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо-4,5'-диоксандионов) с С- и N-нуклеофилами. Показано, что в зависимости от природы нуклеофильного реагента (спирты, амины, гидразины, производные аминокислот) и условий реакции продуктами являются амиды(гидразиды) моно- или дикарбоновых кислот бензо[*b*]тиофендиоксида, а также их 4,4-дикарбоксипроизводные. Выявлено протекание термического декарбоксилирования спироаддуктов; реакция протекает стереоспецифично с образованием изомеров с 3а,4-*транс*-расположением атомов водорода.

Обнаружена и проанализирована характерная для 5-арил-4,5'-спиро(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидодиоксандионов) способность к внутримолекулярной трансформации (ацилирование) под действием эфирата трехфтористого бора. Найдено, что выход образующихся при этом 10-оксо-1Н-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофен-*S,S*-диоксидов зависит от заместителей в ароматическом кольце спироаддукта.

Синтезирован широкий ряд спироаннелированных гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидов, содержащих диоксандионовые, пиримидинтрионовые и 2-тиоксопиримидиндионовые фрагменты. Разработаны стереоселективные методы получения 4-карбоксамидо- и 4-карбокси-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов.

Методами ИК, УФ, ЯМР ¹Н и ¹³С спектроскопии охарактеризовано строение всех впервые полученных веществ и установлена регио- и стереонаправленность изучаемых реакций. Методом РСА определены геометрия и структурные параметры пяти представителей ряда гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида.

Получены данные о фармакологической активности производных пиримидинобензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида. Установлено, что соединения в дозе 10 мг/кг не оказывают токсического воздействия на центральную нервную систему. 7-Метилспиро{2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо-4,5'-(пергидропиримидин-2',4',6'-трион)} обладает высокой анальгетической активностью в тесте «уксусные корчи».

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Молодежных научных школах-конференциях по органической химии (Новосибирск, 2003 г., Казань, 2005 г.), XVII-ом Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003 г.), 7 International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur (Madrid, Spain, 2004), 3 Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, 2006 г.), VI Всероссийском научном семинаре с Молодежной научной школой «Химия и медицина» (Уфа, 2007 г.).

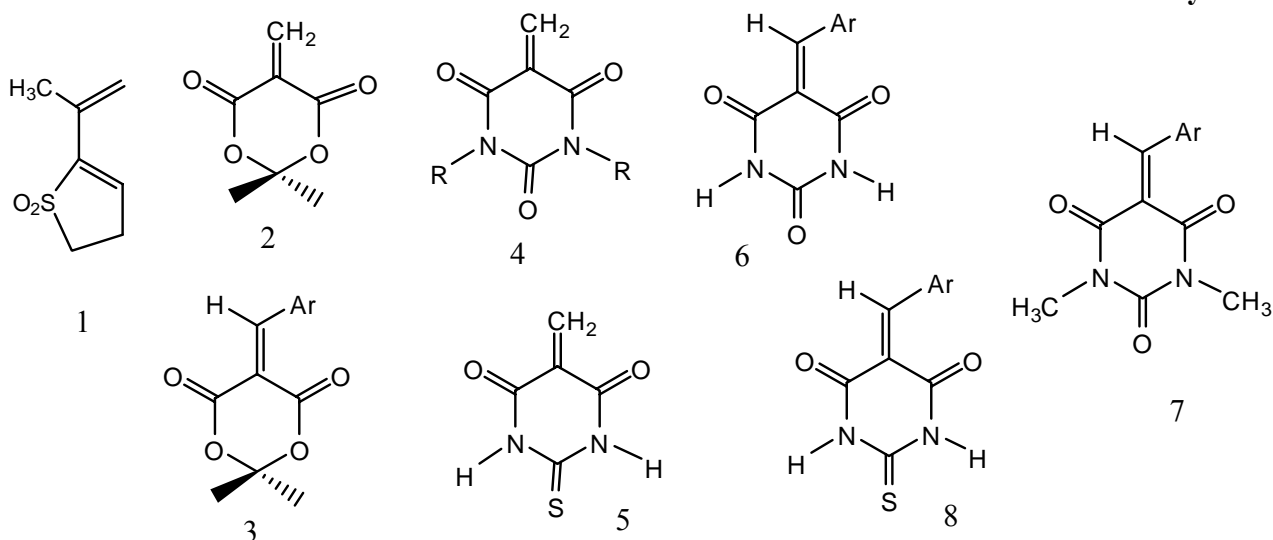
Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи, 1 обзор и тезисы 6 докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему “Сульфонилзамещенные диены и диенофилы в реакции [4+2]-циклоприсоединения”, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (225 наименований) и приложения. Работа содержит 59 схем, 17 таблиц и 24 рисунка.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ в программе СО РАН “Направленный синтез химических соединений с заданными свойствами” по теме “Разработка научных основ создания биологически активных соединений на основе направленных химических трансформаций природных соединений и их синтетических аналогов”, при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 03-03-33093 и 06-03-32150) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ академика Толстикова Г.А. (проекты № НШ-1188.2003.3, НШ-1589.2006.3) и междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН (№ 54).

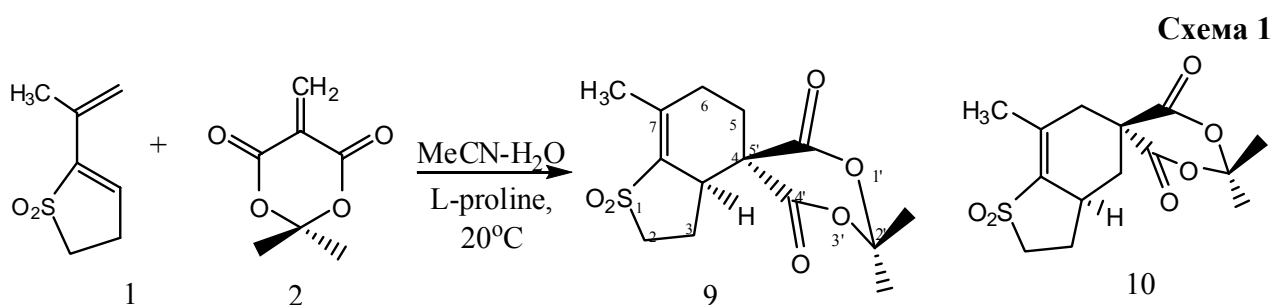
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

5-Изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксид **1** проявил себя в качестве активного диена в реакции Дильса-Альдера с различными хинонами (Э.Э. Шульц и др., ЖОрХ, 1989, т. 25, с. 1231). Сведения о взаимодействии диена **1** с другими диенофилами отсутствуют. Наше внимание привлекла возможность синтеза производных бензо[*b*]тиофендиоксида на основе продуктов реакции [4+2]-циклоприсоединения 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** с диенофилами, содержащими экзо-метиленовую двойную связь. Для исследования были выбраны 5-метилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион **2**, 5-арилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионы **3**, 5-метиленпиримидин-2,4,6-трионы **4**, 5-метилен-2-тиоксопиримидин-4,6-дион **5**, 5-арилиденпиримидин-2,4,6-трионы (**6**, **7**) и 5-арилиден-2-тиоксопиримидин-4,6-дионы **8** (рисунок 1).



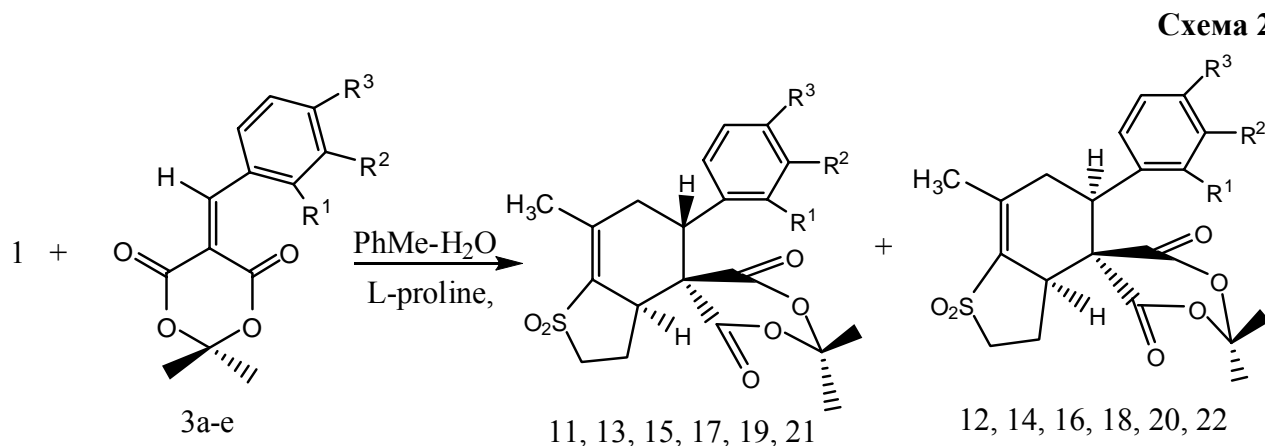
1. Взаимодействие 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида (1) с разнообразными 5-метилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом

Взаимодействие 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** с 5-метилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом **2**, генерированным *in situ* из кислоты Мельдрума и формальдегида в присутствии *L*-пролина в ацетонитриле, протекает региоселективно и приводит к хроматографически индивидуальному 2',2',7-триметил-спиро{(2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо)-4,5'-(1',3'-диоксан-4',6'-диону)} **9** (выход 93%). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C согласуются с предлагаемой структурой, полностью исключая альтернативную структуру **10**.



Реакция Дильса-Альдера 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида (**1**) с 5-арилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом **3a-e** требует более жестких условий. Наиболее оптимальные результаты были получены при проведении конденсации путем нагревания в водном бензоле (1:10, v/v) 24 - 40 ч в присутствии *L*-пролина (контроль ТСХ) (общий выход 56-72%). Циклоприсоединение арилиденмалонатов **13a-e** к диену **1** проходило региоселективно, как при введении в реакцию Дильса-Альдера бензальмалонатов, приготовленных заранее, так при генерировании диенофила **3e** *in situ* (нагревание диена, альдегида и кислоты Мельдрума в воде до 100° С в присутствии ТЭБАХ). В результате

реакции были получены 5-арил-2',2',7-триметил-4,5'-спиро{(2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]-тиофен-1,1-диоксидо)-(1',3'-диоксан-4',6'-дионо)} **11-22**, в виде смеси (*5R*)-(**11, 13, 15, 17, 19, 21**) и (*5S*)-(**12, 14, 16, 18, 20, 22**) стереомеров. Полученные диастереоизомеры были разделены колоночной хроматографией на силикагеле. Стереозбирательность реакции зависит от заместителей в ароматическом цикле диенофила (табл.1). Высокой стереоселективностью отличается циклоприсоединение диенофилов (**3б, 3в**). Характерно, что стереоконтроль несколько ослабевает в реакции диена **1** с 5-(2,3,4-триметоксибензилиден)диоксандионом **3г**. Соотношение стереоизомеров (**17, 18**) находится на том же уровне, какой отмечен для присоединения незамещенного 5-бензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона **3а**. В реакции диенофила **3д** с диеном **1** стереоселективность отсутствует, поскольку образуется смесь равных количеств стереоизомеров (**19, 20**). Взаимодействие диена **1** с 4-метоксибензилидендиоксандионом **3е** приводит к образованию аддуктов (**21, 22**) с существенным преобладанием (*5β*)-стереоизомера (таблица 1).



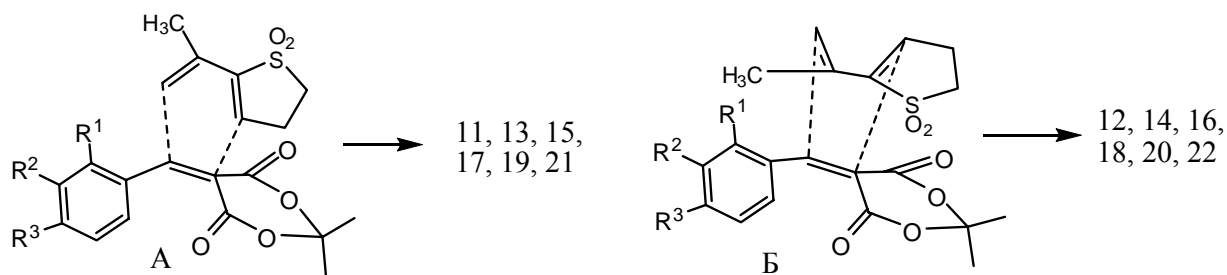
$R^1=R^2=R^3=H$ (**3a, 11, 12**); $R^1=OCH_3, R^2=R^3=H$ (**3б, 13, 14**); $R^1=R^2=OCH_3, R^3=H$ (**3в, 15, 16**); $R^1=R^2=R^3=OCH_3$ (**3г, 17, 18**); $R^1=H, R^2=OH, R^3=OCH_3$ (**3д, 19, 20**); $R^1=R^2=H, R^3=OCH_3$ (**3е, 21, 22**).

Таблица 1
Выход и соотношение 4,5'-спиро[(бензотиофендиоксидо)-(1,3-диоксандионов)] (**11-22**), полученных при взаимодействии диена **1** с 5-арилидендиоксандионами (**3а-е**)

№ п.п.	Продукты реакции	Структура заместителя при C(5)			Соотношение стереоизомеров <i>5R</i> : <i>5S</i>	Общий выход, %
		R^1	R^2	R^3		
1	11, 12	H	H	H	5 : 1	72
2	13, 14	OCH ₃	H	H	10 : 1	56
3	15, 16	OCH ₃	OCH ₃	H	11.5 : 1	65
4	17, 18	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	4.5 : 1	71
5	19, 20	H	OH	OCH ₃	1 : 1	60
6	21, 22	H	H	OCH ₃	0.2 : 1	60

Как видно, заместители в ароматическом цикле оказывают существенное влияние на стереохимический результат реакции. Образование стереоизомерных продуктов можно рассматривать как результат протекания реакции через два переходных состояния **A** и **Б** (схема 3). При этом в обоих случаях ароматическое кольцо выведено из плоскости арилидендиоксандионового заместителя. Введение заместителя в *орто*-положение ароматического цикла диенофила увеличивает неравенство переходных состояний и способствует стабилизации переходного состояния **A**. Действительно, в реакции *орто*-замещенных диенофилов (**3б**, **3в**) аддукты (**13**, **15**) являются основными продуктами реакции. Наличие *пара*-заместителей в ароматическом цикле диенофила приводит к стабилизации переходного состояния **Б**. Не исключено, что в предреакционном состоянии диен и диенофил образуют переходные комплексы, стабилизированные водородной связью между кислородными атомами сульфогруппы диена и заместителями в ароматическом кольце диенофила.

Схема 3



Таким образом, реакция циклоприсоединения 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** к 5-метилен-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионам (**2**, **3а-е**) протекает региоселективно с образованием спиро{гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)-(диоксандионов)}, содержащих 1,3-диоксан-4,6-дионовый фрагмент в положении С(4). Стереоселективность циклоприсоединения диена **1** к 5-арилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионам **3а-е** зависит от заместителя в ароматическом фрагменте диенофила.

2. Превращения 2',2',7-триметил-спиро[гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)-4,5'-(1',3'-диоксан-4',6'-дионон)]

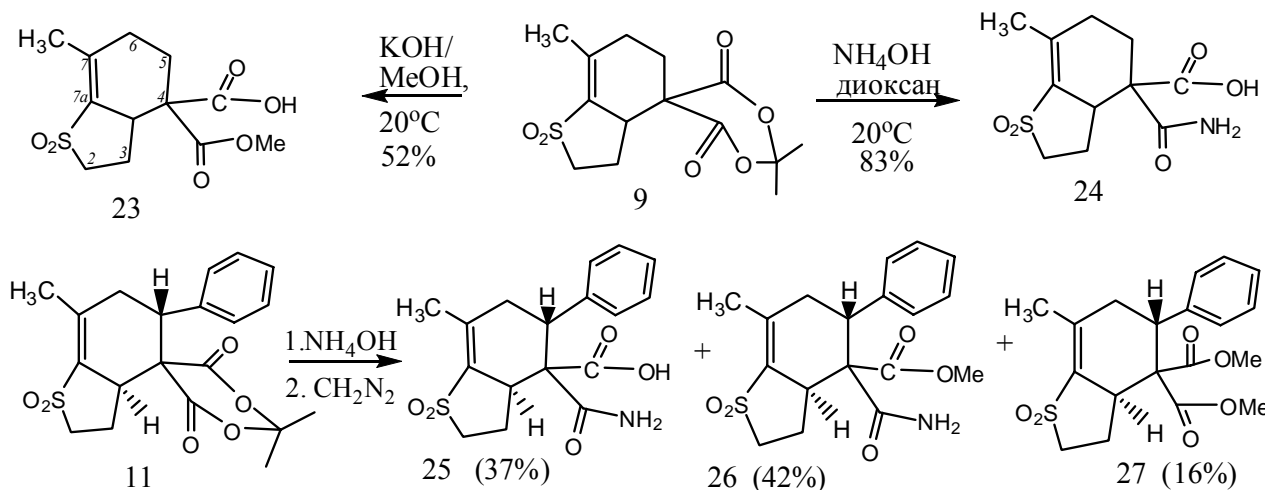
С целью получения производных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида, содержащих функциональные группировки в положении С(4), нами изучено взаимодействие указанных спиросоединений с нуклеофильными реагентами, а также исследована возможность внутримолекулярного ацилирования 5-арил-спиро{(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)-4,5'-(1',3'-диоксан-4',6'-дионон)} в присутствии эфирата трёхфтористого бора.

2.1. Синтез 4-карбокси-, 4-карбоксамидо- и 4-гидразидозамещенных гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидов

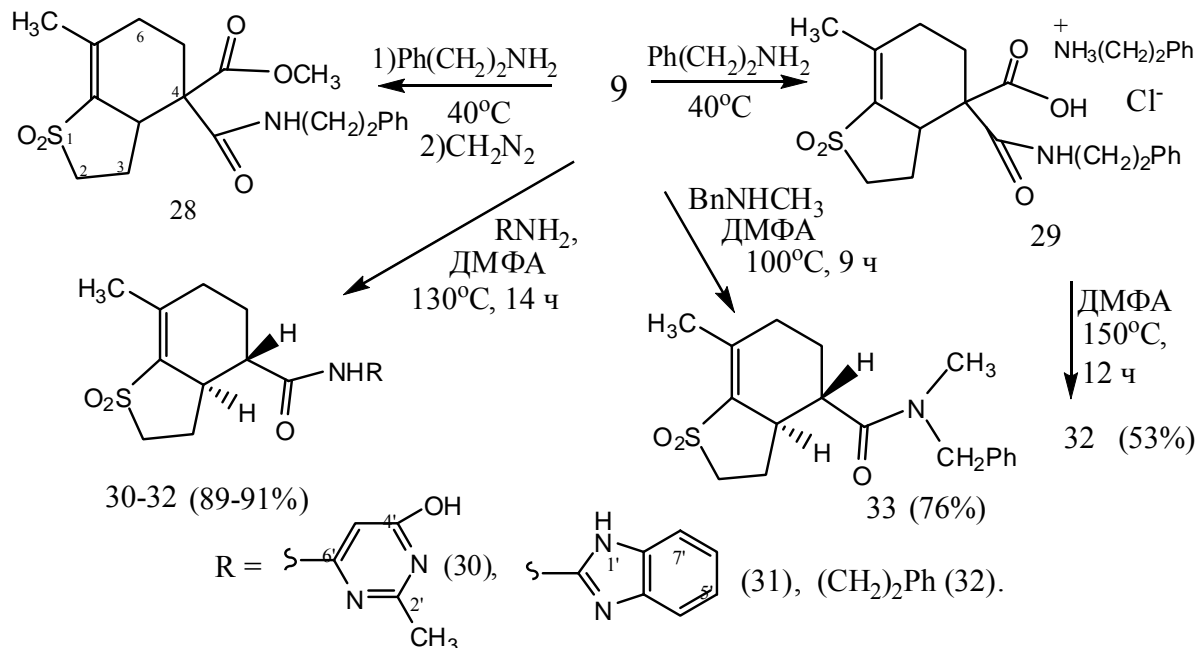
Реакции раскрытия диоксандионового цикла щелочью, аминами, аминокислотами и гидразинами проводили на примере аддуктов (**9**, **11**).

Установлено, что при действии KOH в метаноле спиросоединение **9** претерпевает раскрытие диоксандионного цикла с образованием монометилового эфира 4-дикарбоксигексагидробензо[*b*]тиофендиоксида **23** (схема 4). Обработка аддукта **9** аммиаком в диоксане гладко приводила к амидокислоте **24**, структура которой установлена методом РСА. При действии аммиака на (5*R*)-5-фенилспироаддукт **11** в описанных условиях получали (5*R*)-5-фенил-4-карбоксигексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо-4-карбоксамид **25** (выход 28%). Характерно, что увеличение времени реакции вдвое (контроль методом ТСХ) и последующее метилирование реакционной смеси позволило выделить соответствующие карбоксамидопроизводные гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида **25** и **26** [продукт метилирования кислоты **25**]. При этом дополнительно выделили производное диметилмалоната - 4,4-*бис*-(метоксикарбонил)гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид **27**.

Схема 4

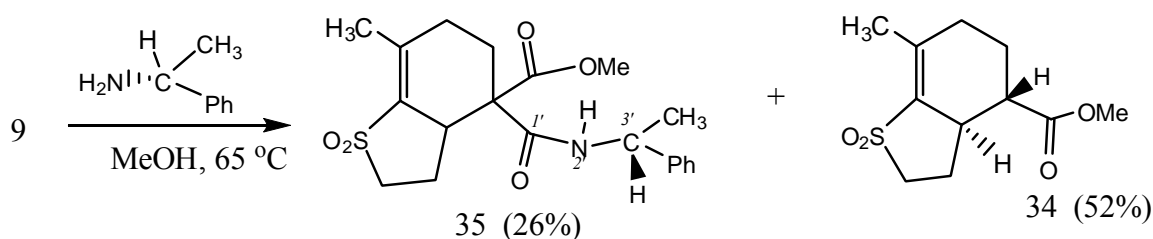


Реакция соединения **9** с фенэтиламином протекает при непродолжительном нагревании до 40°C и приводит к соответствующей амидокислоте, метилированием которой получали 4-метоксикарбонил-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо-4-карбоксамид **28** (схема 5). Раскрытие диоксандионного цикла протекает через промежуточное образование комплексного соединения фенэтиламиновой соли амидокислоты **29**, которое выделяли в виде гидрохлорида в условиях обработки. Менее основные амины – 6-амино-4-гидрокси-2-метилпиримидин и бензимидазол-2-амин реагировали с соединением **9** при нагревании в ДМФА. В результате реакции получали индивидуальные хроматографически индивидуальные моноамиды **30** или **31** – продукты реакции термического декарбоксилирования. Соль **29** в указанных условиях превращается в карбоксамид **32**. Реакция спироаддукта (**9**) с (N-метил)бензиламином в ДМФА также сопровождается декарбоксилированием и приводит к (N-бензил-N-метил)бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо-4-карбоксамиду (**33**).



Результаты взаимодействия спироаддукта **9** с оптически активными (*R*)-(+)- или (*S*)-(-)-1-фенилэтиламинами приведены на схеме 6. При кипячении спиросоединения **9** с (*R*)-(+)-1-фенилэтиламином в метаноле получали 4-метоксикарбонил-4-[(*R*)-1-фенилэтилкарбамоил]- и 4-метоксикарбонил-гексагидробензо[*b*]тиофендиоксиды **34**, **35**. Более жесткие условия реакции спироаддукта **9** с (*R*)-(+)- или (*S*)-(-)-1-фенилэтиламинами приводили к образованию хроматографически индивидуальных продуктов декарбоксилирования – соответственно (*R*)-(+)- или (*S*)-(-)-1-фенилэтиламинных производных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида **36**, **37**. Раскрытие диоксандионового цикла под действием ω-аминокислот и эфиров α-аминокислот в ДМФА позволило получить 4-карбоксамидопроизводные гексагидробензо[*b*]тиофендиоксида **38-41**. Обработка спироаддукта **9** диэтилентриамином в ДМФА приводила к неразделимой смеси продуктов; 4-карбоксамидопроизводное гексагидробензо[*b*]тиофендиоксида **42** получили с умеренным выходом при кипячении спиросоединения **9** с эквимольным количеством диэтилентриамин в диоксане.

Гидразинолиз спиродиоксандионов **9**, **11** гидразином в ДМФА протекает с образованием моногидразидов бензо[*b*]тиофендиоксида **43**, **44** (схема 7). Индивидуальные моногидразиды бензо[*b*]тиофендиоксида **45-47** получали при реакции спиродиоксандиона **9** с фенилгидразином или гидразидами изоникотиновой или 4-бромбензойной кислот.



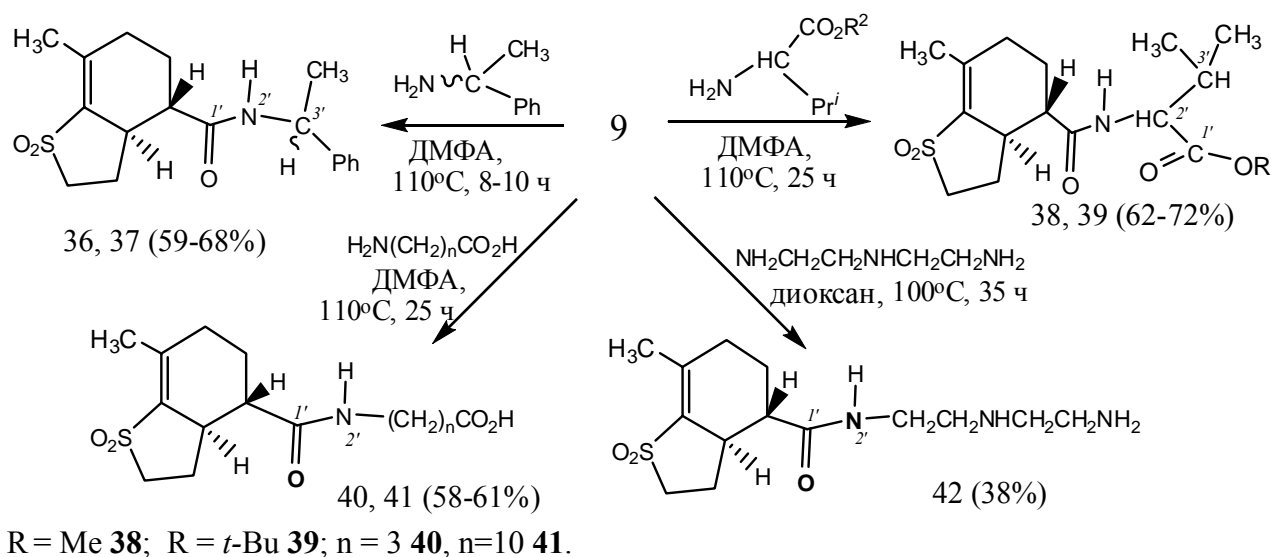


Схема 7

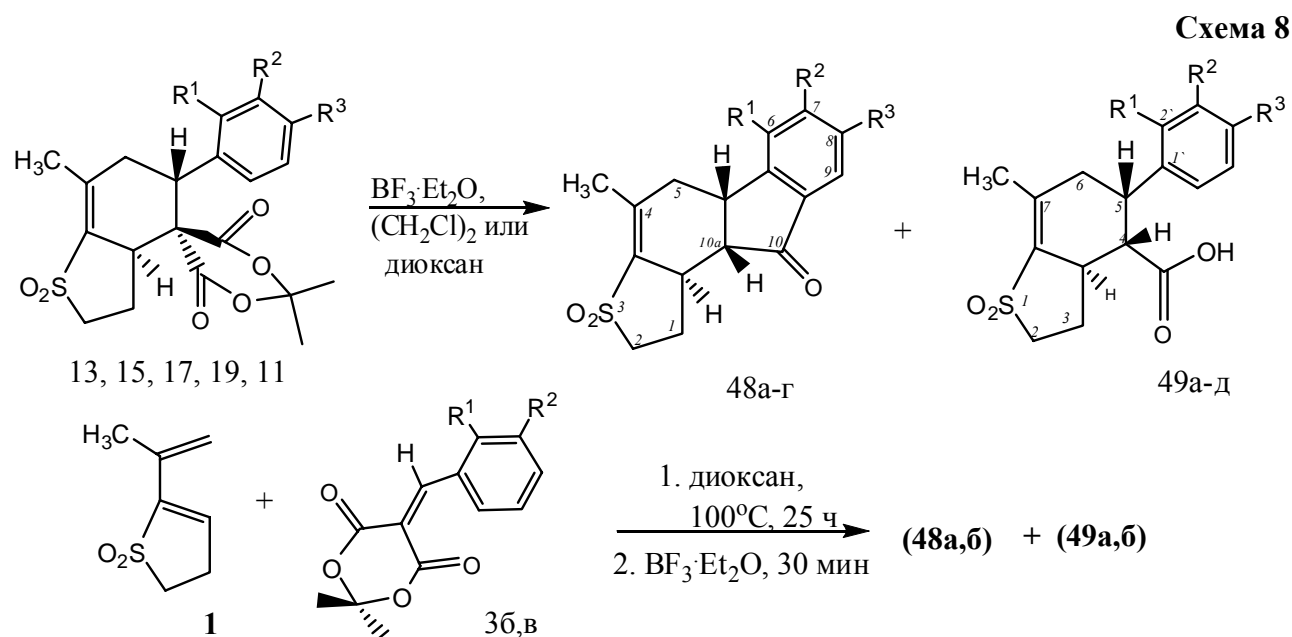
Таким образом, найдены оптимальные условия взаимодействия спиро {бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо)-4,5'-(1,3-диоксан-4,6-дионон)} со спиртами, аминами, аминокислотами и гидразинами. Синтезирован ряд хроматографически индивидуальных производных 4-карбонных кислот (карбоксамидов, карбоксамидоаминов, амидов и гидразидов) бензо[*b*]тиофендиоксида. Методом ЯМР ^1H установлено, что во всех случаях наблюдалась стереоселективность раскрытия диоксанового кольца (*транс*-расположение заместителей при атомах C(3а) и C(4)).

2.2. Синтез 10-оксо-1Н-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофен-S,S-диоксидов

Нами установлено, что непродолжительное нагревание раствора 5-арил-спиро[гексагидробензотиофендиоксидо)-4,5'-(1',3'-диоксан-4',6'-дионон)] (13, 15, 17, 19) в 1,2-дихлорэтане или диоксане в присутствии эфирата трехфтористого бора приводит к образованию продуктов внутримолекулярного ацилирования – 10-оксо-1Н-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофен-S,S-диоксидов (48а-г) (выход 12-82%). Дополнительно выделяли соответствующие 5-арил-4-карбокси-7-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксиды (49а-г) (выход 8-55%) (схема 8, таблица 2).

Из данных таблицы 2 видно, что состав продуктов реакции зависит от структуры ароматического заместителя при атоме С(5) спироаддуктов (**13**, **15**, **17**, **19**). Наибольший выход продуктов внутримолекулярного ацилирования (**48a-г**) наблюдается при введении в реакцию спироаддуктов (**15**, **19**), содержащих 2,3-диметокси- или 3-гидрокси-4-метоксиарильные заместители. Введение метоксигруппы в положение С(2) ароматического заместителя (соединения **13,17**) приводит к снижению выхода продукта ацилирования; при этом увеличивается выход 5-арил-4-карбоксихексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов **49a-г**. При введении в реакцию спироаддукта (**11**) в качестве единственного продукта выделяли 4-карбокси-5-фенил-7-метил-2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид **49д**. Варьирование условий реакции (растворитель, температура реакции, количество $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.05-0.25 экв.) незначительно влияет на состав продуктов.

Мы исследовали возможность получения тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофен-*S,S*-диоксидов в одной колбе непосредственно при реакции диена **1** с 5-арилидендиоксандионами (**36,в**). Так, соединение **48б** получено нами без выделения спироаддукта **15**, путём обработки реакционной массы, образующейся при циклоприсоединении 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** к 5-(3,4-диметоксибензилиден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диону **3в** кислотой Льюиса (таблица 2). При аналогичной реакции Дильса-Альдера диена **1** с 2-метоксибензилиден-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дионом **3б** в качестве основного продукта реакции выделяли 4-карбокси-5-(2-метоксифенил)-7-метилгексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксид **49а**. Следует отметить, что продукты **48a-г** и **49a-д** образуются в виде хроматографически индивидуальных соединений. Структура соединения **49а** подтверждена данными РСА.



48, 49: а $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$; б $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$, $\text{R}^3 = \text{H}$; в $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$; г $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{OH}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$; д $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}$.

3: б $\text{R}^1 = \text{OMe}$, $\text{R}^2 = \text{H}$; в $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$.

Условия и выход продуктов реакции ацилирования 5-арилспиро(гексагидробензотиофендиоксида-1,3-диоксан-4,6-дионон)

Пример	Исходные соединения	Условия реакции	Продукты реакции (выход, %)
1	13	0.10 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80°C , 30 мин	48a (12%), 49a (55%)
2	15	- " -	48b (82%), 49b (8%)
3	17	0.05 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80°C , 30 мин	48в (18%), 49в (52%)
4	19	0.05 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 60°C , 30 мин, затем ещё 0.05 моль%, 80°C , 20 мин	48г (58%), 49г (20%)
5	11	0.20 моль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$, 80°C , 30 мин	49д (76%),
6	1 + 3б	Кипячение р-ра (1) и (3б) (по 2.25 ммоль) в диоксане, затем 0.23 ммоль $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 100°C , 30 мин	48a (8%), 49a (51%)
7	1 + 3в	Кипячение раствора (1) и (3в) (условия примера 6)	48b (58%), 49b (5%)

Таким образом, на основе реакции циклоприсоединения 5-изопренил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** предложен способ синтеза гетероциклической системы тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксида. Кроме того, установлена легкость образования 4-карбоксихексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидов под действием кислоты Льюиса.

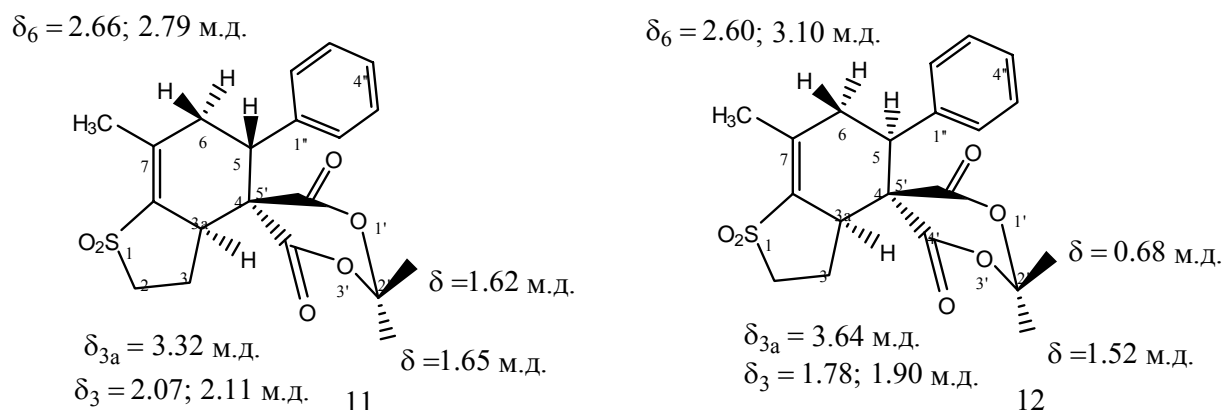
3. К вопросу о строении синтезированных производных гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида

Строение всех синтезированных соединений установлено на основании спектральных данных. Анализ величин констант вицинальных взаимодействий протонов у атомов C(5,6) в спектрах ЯМР ^1H позволил определить конфигурацию заместителей в аддуктах (**11-22**) и определить критерии отнесения стереоизомеров к (*5R*)-или (*5S*)-ряду.

Псевдоэкваториальное расположение арильного заместителя в соединениях следует из наличия аксиально-аксиальной константы спин-спинового взаимодействия между вицинальными H(5) и H(6) протонами ($J \sim 11$ Гц). В спектрах ЯМР ^1H (*5S*)-изомеров (**12**, **14**, **16**, **18**, **20**, **22**) обращает внимание значительное увеличение разницы между химическими сдвигами синглетных сигналов протонов метильных групп (и необычный сильнополюсный сдвиг одного из них) при атоме C(2) (рис. 2). Для указанных аддуктов наблюдается слабополюсный сдвиг сигналов протонов H(3a), а также увеличивается магнитная неэквивалентность протонов H(6) и H(3). Указанные различия в химических сдвигах протонов пар стереоизомерных аддуктов позволили определить соотношение образующихся изомеров по спектру исходной реакционной смеси [учитывали соотношение интегральных

интенсивностей синглетных сигналов метильных групп в положении C(2') и протонов H(3a) и H(5)].

Рисунок 2. Различия спектров ЯМР ^1H спиросоединений (11) и (12)



Стереохимическое строение карбоксамидов (30-33, 36-42), гидразидов (43-47) и 4-карбоксибензо[*b*]тиофендиоксидов 49а-д мы предложили на основании анализа спектров ЯМР ^1H этих соединений. *транс*-Расположение заместителей при атомах C(3a,4) в спектрах указанных 4-монозамещенных производных гексагидробензо[*b*]тиофендиоксида определяется по значениям величин КССВ между вицинальными протонами H(3a,4) ($J = 10.2-11.6$ Гц). Взаимная ориентация заместителей в положениях C(3a,4,5) для соединения 44 подтверждается данными NOESY эксперимента по наличию NOE эффекта протона H^{3a} на сильнополюном протоне H(6) (δ 2.33 м.д.), а также на *орто*-протонах арильного заместителя при атоме C⁵. Протон H(4) имеет NOE-эффект с слабополюным протоном H⁶ (δ 2.76 м.д.).

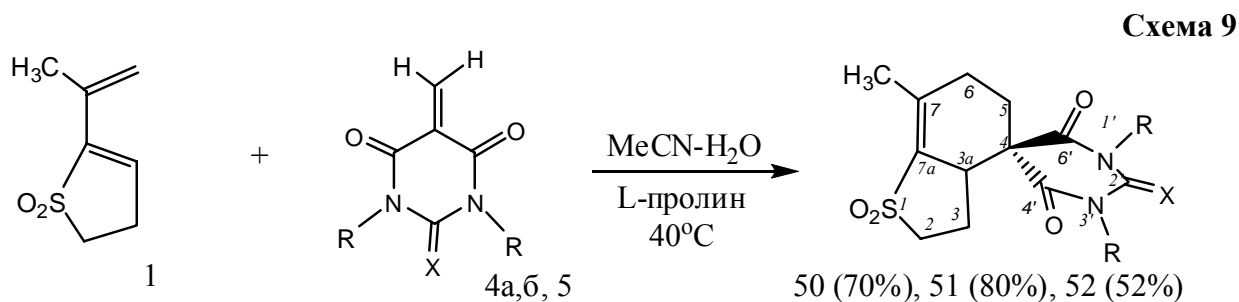
Спектры ЯМР ^1H 10-кетотетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов 48а-г имеют характерные признаки, позволяющие отнести их к (5a*S*,10a*S*,10b*R*)-стереоизомерам. Анализ величин констант вицинальных взаимодействий протонов у атомов C^{5a,10a} позволил определить их *цис*-расположение ($J = 5.0-6.3$ Гц); *транс*-расположение протонов H(10a,10b) определяется по наличию аксиально-аксиальной константы спин-спинового взаимодействия между указанными протонами ($J = 10.6-11.2$ Гц). Взаимная ориентация заместителей при атомах C(5,10a,10b) в соединениях 48а-г подтверждается данными NOE-эксперимента соединения 48г: протон H(10b) имеет NOE-эффект на сильнополюном протоне H(5); протон H(10a) имеет кросс-пик со слабополюным протоном H(5).

Региохимия циклоприсоединения диена 1 к арилидендиоксидионам 3а-е, а также правильность используемых спектральных характеристик в структурных отнесениях дополнительно подтверждается данными РСА для соединений 24, 25 и 49а.

4. Синтез производных спиро(бензо[*b*]тиофендиоксида)-пиримидинтрионов и 2-тиоксопиримидиндионов

Взаимодействие диена 1 с 5-метил-1,3-пиримидин-2,4,6-трионами 4а,б, генерированными *in situ* из барбитуровой или 4,6-диметилбарбитуровой кислоты и

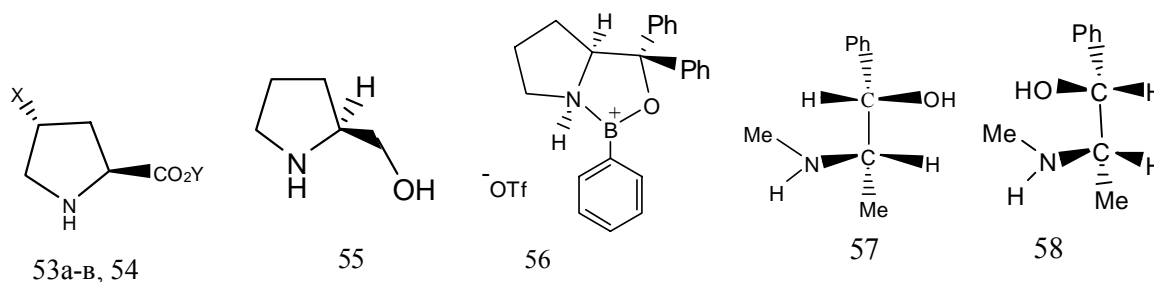
формалина, катализируемое *L*-пролином, протекает в водном ацетонитриле региоспецифично и приводит к спиро{(бензо[*b*]тиофен)-4,5'-(пиримидинтрионам)} **50**, **51** (схема 9). Для проведения реакции с полной конверсией исходного диена **1** в реакции с 5-метилтен-1,3-пиримидин-2,4,6-трионами **4а,б**, требовалось более длительное время (и повышение температуры) по сравнению с реакцией с 5-метилтендиоксандионом **2**. Генерированный из тиобарбитуровой кислоты и формалина, 5-метилтен-2-тиоксо-1,3-пиримидин-4,6-дион **5** при взаимодействии с диеном **1** в указанных условиях дает производное тиобарбитуровой кислоты **52**.



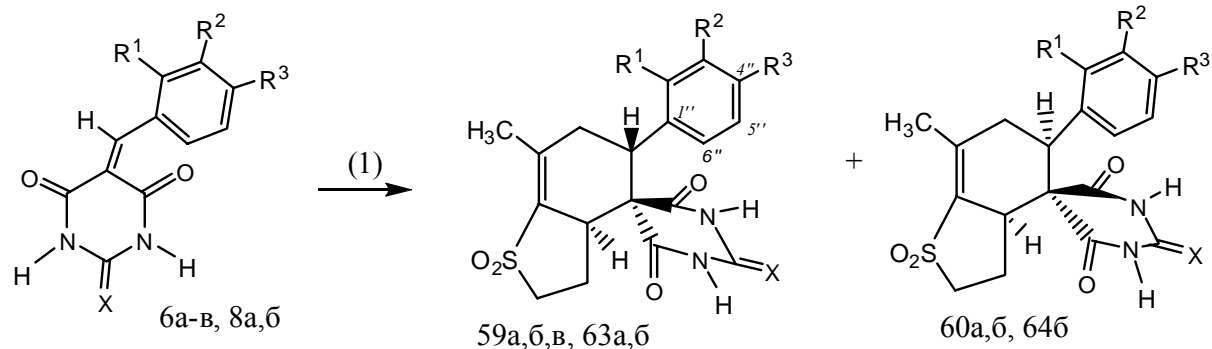
R=H, X=O (**4а**, **50**); R =CH₃, X=O (**4б**, **51**); R =H, X=S (**5**, **52**).

Циклоприсоединение 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** к 5-арилиденпиримидинтрионам **6а-в**, **7а-з**, или 5-арилиденпиримидиндионтионам **8а,б** протекало с образованием смеси стереоизомерных (*5R*)-арил- и (*5S*)-арил-4,5'-спиро(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)пиримидинтрионов **59,61** и **60,62**, или 2-тиоксопиримидиндионов **63** и **64**, соотношение между которыми зависит от условий реакции и существенно изменяется в зависимости от катализатора. Условия и состав продуктов реакции диена **1** с диенофилами **6а,б,7а,б,ж,з,8а** приведены в таблицах 3, 4 (схема 10). Катализ реакции *L*-пролином **53а** характеризуется низкой стереоселективностью. При этом характерно увеличение стереоселективности в реакции диена **1** с диенофилами (**7а,б,ж,з**) и **8а** (табл. 3, примеры 3-7). Наряду с *L*-пролином в качестве катализатора мы использовали его производные: *L*-пролинат цинка **53б**, *L*-4-гидроксипролин **53в**, *L*-4-(*tert*-бутилдиметилсилокси)пролин **54**, (*S*)-(+)-пролинол **55**, трифлат оксазаборолония **56**, а также ряд других оптически активных соединений – (+)-псевдоэфедрин **57**, (–)-эфедрин **58** и *L*-аланин (рисунок 3).

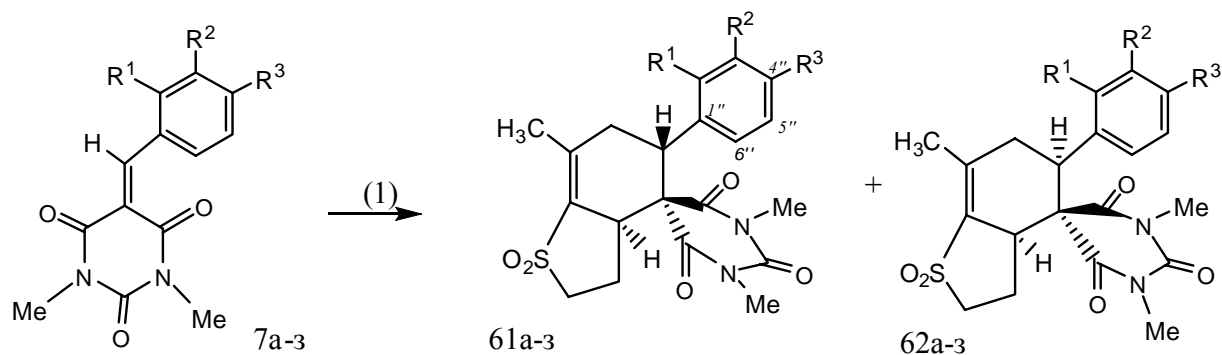
Рисунок 3. Структуры некоторых катализаторов



X = Y = H (**53а**), X=H, Y = Zn_{1/2} (**53б**), X=OH, Y = H (**53в**), X = (t-BuMe₂)SiO, Y=H (**54**)



$R^1=R^2=R^3 = H$, $X = O$ (6a, 59a,60a); $R^1 = OMe$, $R^2 = R^3 = H$, $X = O$ (6б, 59б,60б); $R^1 = R^2 = R^3 = OMe$, $X = O$ (6в, 59в); $R^1=R^2=R^3=OMe$, $X=S$ (8a, 63a); $R^1=OMe$, $R^2=R^3 = H$, $X = S$ (8б, 63б,64б).



$R^1=R^2=R^3 = H$ (7a,61a, 62a); $R^1=OMe$, $R^2=R^3=H$ (7б,61б, 62б); $R^1=R^2=H$, $R^3=OMe$ (7в,61в, 62в); $R^1=R^2=H$, $R^3=F$ (7г, 61г, 62г); $R^1=OH$, $R^2=OMe$, $R^3 = H$ (7д, 61д, 62д); $R^1=H$, $R^2=OH$, $R^3=OMe$ (7е, 61е, 62е); $R^1=H$, $R^2=R^3=OMe$ (7ж, 61ж, 62ж); $R^1=R^2=R^3=OMe$ (7з, 61з, 62з).

Таблица 3. Влияние растворителя на выход и соотношение спиро[(гексагидробензо-*b*]тиофендиоксида)-4,5'-пергидропиримидинов] (катализ *L*-пролином)

№ п.п	диено-фил	Условия реакции		Продукты реакции	Выход, %	Соотнош. 5 <i>R</i> : 5 <i>S</i>
		р-ль	t, °C			
1	6a	диоксан-H ₂ O	100	59a, 60a	52	4 : 1
2	6б	водн. ДМФА	130	59б, 60б	32	3 : 1
3	7a	PhH-CHCl ₃ -H ₂ O	60	61a, 62a	47	5 : 1
4	7б	PhH-CHCl ₃ -H ₂ O	60	61б, 62б	35	6 : 1
5	7ж	PhH-CHCl ₃ -H ₂ O	60	61ж, 62ж	27	5 : 1
6	7з	PhH-CHCl ₃ -H ₂ O	60	61з, 62з	32	6 : 1
7	8a	водн. ДМФА	130	63a	25	-

Реакция циклоприсоединения диенофилов (**6a,7a**) к диену **1** в присутствии производных *L*-пролина (**53в, 54**) и (+)-псевдоэфедрина **57** протекала с более высоким общим выходом продуктов реакции и увеличением содержания (5*R*)-изомеров. Катализ реакции диена **1** с диенофилом **7б** трифлатом оксазаборолония **56** проходила в более мягких условиях и отличалась стереоспецифичностью в пользу стереоизомера (**62б**).

Таблица 4. Влияние катализатора на выход и соотношение спиро[(гексагидробензо-тиофендиоксидо)- 4,5'-пергидропиримидинтрионов] (р-ль диоксан-вода, 100 °С; *CH₂Cl₂, -50 °С, затем 42 °С)

№ п.п	диено-фил	катализатор	Продукты реакции	Выход, %	Соотнош. 5R : 5S
1	6a	(L-Пролин) ₂ Zn 53б	59a, 60a	65	2 : 1
2	6a	L-4-Гидроксипролин 53в	59a, 60a	58	8 : 1
3	6a	L-4-(TBDMS)пролин 54	59a, 60a	71	9 : 1
4	7a	53б	61a, 62a	69	2.5 : 1
5	7a	54	61a, 62a	70	9 : 1
6	7a	(+)-Псевдоэфедрин 57	61a, 62a	52	7 : 1
7*	7б	Оксазаборолидиния трифлат 56	62б	70	

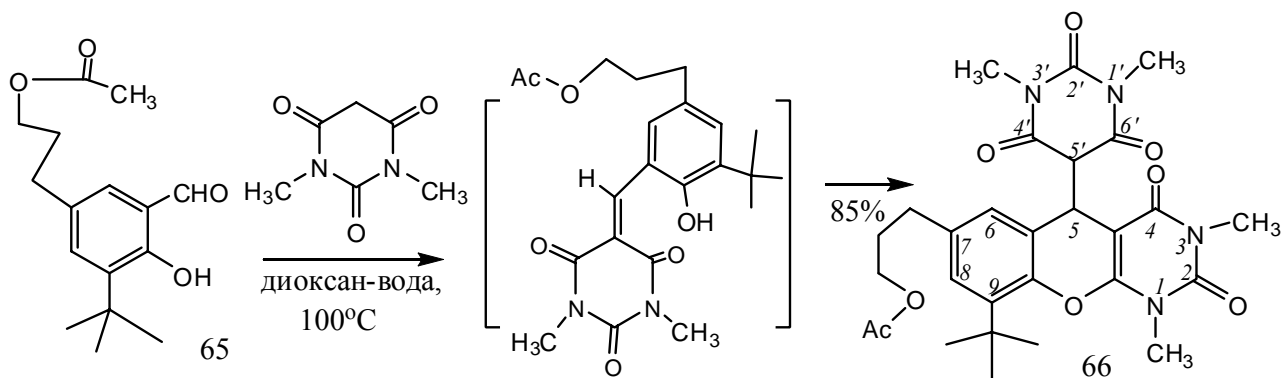
Следующий этап работы включал получение данных о взаимодействия диена **1** с арилиденбарбитуратами **6б, 6в, 7б, 7д, 8б**), генерированных в условиях реакции из альдегида и производных барбитуровой кислоты (таблица 5).

Таблица 5. Синтез оптически активных спиро[(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)- 4,5'-пергидропиримидинтрионов] (р-ль диоксан-вода, 100 °С)

№ п.п.	Реагенты	Катализатор	Продукты реакции	Выход (%)	$[\alpha]_D^{20}$, (°)
1	2-Метоксибензальдегид + барбитуровая к-та + (1)	53в	59б	75	+18
2	2,3,4-Триметоксибензальдегид + барбитуровая к-та + (1)	54	59в	72	+37
3	2-Метоксибензальдегид + диметилбарбитуровая к-та + (1)	53в	61б	73	+18
4	– " –	(+)-Псевдоэфедрин 57	61б	60	+35
5	– " –	L-Аланин	61б	66	+30
6	– " –	(-)-Эфедрин 58	61б	62	+42
7	– " –	54	61б	73	+36
8	2-Гидрокси-3-метоксибензальдегид + диметилбарбитуровая к-та + (1)	(+)-Псевдоэфедрин 57	61д	45	+15
9	3-Гидрокси-4-метоксибензальдегид + диметилбарбитуровая к-та + (1)	L-Пролин	61е, 62е	69 (7 : 1)	–
10	2-метоксибензальдегид + тиобарбитуровая к-та + (1)	(S)-(+)-пролинол 55	(63б, 64б)	55 (5:1)	-

Как видно, проведение трехкомпонентной реакции привело к увеличению как общего выхода продуктов реакции, так и стереоселективности реакции и в ряде случаев позволило проводить реакцию стереоспецифично. Таким образом, имеет место органокатализ трехкомпонентных реакций. Обращает внимание низкий выход (45%) соединения **61д**, образующегося при взаимодействии диена **1** с диенофилом **7д**, генерированным из диметилбарбитуровой кислоты и ароматического альдегида, содержащего в *орто*-положении гидроксильную группу. Вероятно, образование 5-арилметилденбарбитурата **7д** сопровождается циклизацией в соответствующие аннелированные производные. Возможность образования таких продуктов мы показали на другом примере. При попытке синтеза 5-арилиден-4,6-диметилбарбитурата из производного салицилового альдегида **65** путем нагревания в водном диоксане был получен оксадезафлавин **66** (схема 11).

Схема 11



Следует отметить, что взаимодействие диена **1** с генерированными *in situ* диенофилами **7e** и **8b** в присутствии *L*-пролина или (*S*)-(+)-пролинола **55** не отличаются стереоселективностью (таблица 5). Однако, при этом характерно увеличение общего выхода продуктов реакции циклоприсоединения (ср. табл. 3)]. (*5R*)- и (*5S*)-(2-Метоксибензилиден)-спиро-{(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)-4,5'-(2'-тиоксо-пергидропиримидин-4',6'-дионы)} **63b**, **64b** удалось разделить путем перекристаллизации. Для энантиомеров (*5R*)- и (*5S*)-изомеров указанных аддуктов **63b** и **64b** были подобраны условия хроматографического разделения на хиральной колонке.

Была поставлена серия опытов с участием 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** и приготовленного *in situ* 5-(2-метоксибензилиден)-2-тиоксо-1,3-пиримидин-4,6-диона **8b**. В таблице 6 показано влияние катализатора на оптическую чистоту аддукта **63b**. Использование в качестве катализаторов *L*-4-гидроксипролина **53в**, *L*-4-(трет-бутилдиметилсилокси)пролина **54**, (-)-эфедрина **58** приводит к увеличению стереоселективности реакции; реакция во всех случаях протекает с образованием одного стереоизомера - (*5R*)-спиро{5-(2-метоксифенил)гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)-4,5'-(2'-

тиоксопергидропиримидин-4',6'-диона)} **63б**. Как видно, реакция диена **1** с диенофилом **8б** позволяет получить продукт реакции с энантиомерной чистотой (*e.e.*) вплоть до 86%. (–)-Эфедрин **58** и *L*-*трет*-бутилдиметилсилоксипролин **54** обеспечивают энантиоселективность и диастереоселективность реакции.

Таблица 6. Влияние катализатора на выход и оптическую чистоту (5*R*)-спиро{[5-(2-метокси-фенил)гексагидробензотиофендиоксидо]-4,5'-(2-тиоксопергидропиримидиндиона)} (**63б**)^а

№ п.п.	Условия реакции		Катализатор	Выход (63б), %		[α] _D ²⁰ , (°)
	Растворитель	t, °C		химический	<i>e.e.</i> ^б	
1	Диоксан-H ₂ O	100	<i>L</i> -4-Гидроксипролин 53в	75	20	+27
2	Диоксан-H ₂ O	100	<i>L</i> -4-(<i>трет</i> -Бутилдиметил-силокси)пролин 54	68	80	+78
3	Диоксан-H ₂ O	100	(–)-Эфедрин 58	60	86	+106

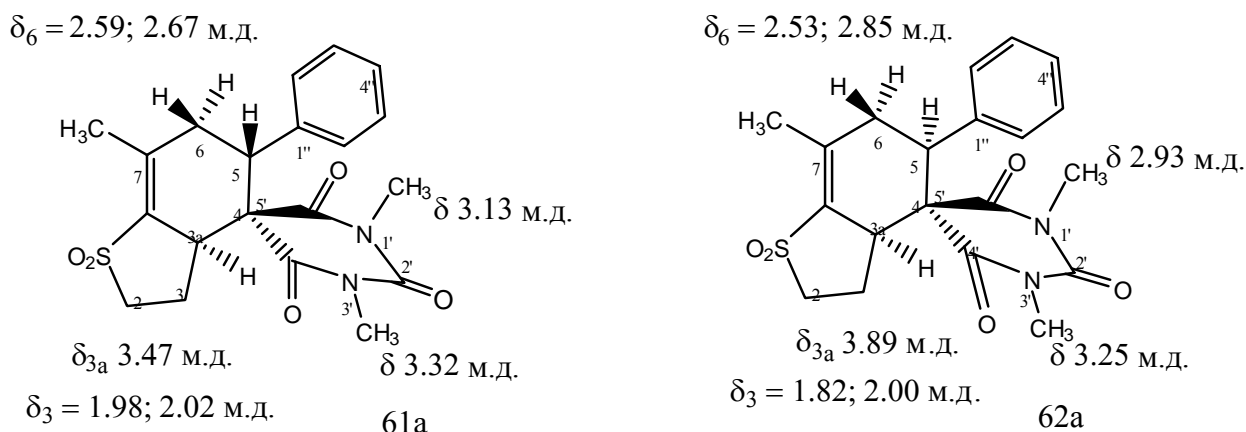
Примечание. ^а 5-(2-Метоксибензилиден)-2-тиооксо-пиримидиндион (**8б**) генерировали *in situ* из 2-метоксибензальдегида и тиобарбитуровой кислоты. ^бОпределили из данных ВЭЖХ на хиральной колонке (фаза Kromasil CHI-DMB).

Таким образом, мы установили эффективность применения асимметрического органокатализа для осуществления [4+2]-циклоприсоединения 5-арилиденпиримидин-2,4,6-трионов или 5-арилиден-2-тиоксо-пиримидин-4,6-дионов к 5-изопропенил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксиду **1**. Взаимодействие диена **1** с 5-арилиденбарбитуратами (**6б**, **6в**, **7б**, **7д**, **8б**), генерированными *in situ* из барбитуровой, 1,3-диметилбарбитуровой или тиобарбитуровой кислот и соответствующего альдегида, в присутствии различных аминокислот и аминов приводит к оптически активным производным 5-арилгексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида, содержащим 4-спироаннелированные пергидропиримидин-2,4,6-трионовый или 4,6-дион-2-тионовый фрагменты.

4.1. Структура 4,5'-спиро(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидо)пиримидинов

Структура новых спироаннелированных производных барбитуровой кислоты установлено на основании спектральных данных. Спектры ЯМР ¹H стереоизомерных 5-арилзамещенных аддуктов содержат характерные различия, позволяющие отнести их к 5-(*R*)- или 5-(*S*)-ряду (рисунок 4). Характерно, что аналогичные аналитические критерии отнесения стереоизомеров [значение химического сдвига протонов Н(3а), различия (Δδ) в величинах химических сдвигов протонов Н(6)] были установлены нами при анализе спектров ЯМР ¹H стереоизомерных 5-арилзамещенных аддуктов арилиденпроизводных кислоты Мельдрума (рисунок 2). Правомерность выявленных тестов для отнесения структур спиросоединений к (5*R*)- или (5*S*)-ряду подтверждена данными РСА соединений (**61г**, **62б**).

Рисунок 4. Различия химических сдвигов протонов H(3,3a,6) и протонов метильных групп в спектрах ЯМР¹H спиросоединений (61a) и (62a)



Таким образом, в результате проведенного исследования найдены оптимальные условия взаимодействия 5-изопренил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида **1** с 5-метилпергидропиримидин-2,4,6-трионами или 5-метил-2-тиоксопергидропиримидин-4,6-дионами в присутствии хиральных аминов или аминокислот. Показано, что реакция протекает с образованием смеси стереоизомерных спироаддуктов, соотношение между которыми заметно изменяется в зависимости от катализатора. Выявлено влияние условий реакции на стереоселективность. Установлено, что взаимодействие диена **1** с арилиденбарбитуратами, полученными *in situ* из производных барбитуровой кислоты и ароматических альдегидов в присутствии производных L-пролина **53в**, **54** и аминов **57**, **58** существенно влияет на стереоселективность реакции и в ряде случаев позволяет проводить реакцию стереоспецифично (образуются только изомеры с 5-α-ориентированным арильным заместителем).

Сравнивая результаты стереоселективности реакции [4+2]-циклоприсоединения разнообразных 5-метилendioксандионов и 5-метиленбарбитуратов к диену (**9**), катализируемой L-пролином, следует отметить большее влияние структуры арильного заместителя в 5-метил-1,3-диоксан-4,6-дионах на стереоселективность реакции по сравнению с таковым для арильного заместителя в производных 5-арилиден-1,3-диметилбарбитуратов.

5. Фармакологические свойства пергидропиримидинобензотиофендиоксидов

В лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН получены данные по действию пиримидино-гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидов **50-52** на ЦНС (двигательная активность в тесте «открытое поле»; взаимодействие агентов со снотворными препаратами).

По данным проведенных опытов в тесте «открытое поле» установлено, что пиримидиновые производные бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида (**50-52**) не оказали

существенного влияния на психо-локомоторную активность животных. Введение соединений не оказывало токсических воздействий на ЦНС и не вызывало угнетение двигательной активности животных.

Взаимодействие агентов **50-52** со снотворными препаратами изучали по влиянию на снотворный эффект хлоралгидрата. Введение соединений не оказывало существенного воздействия на продолжительность хлоралгидратного сна.

Анальгетическую активность соединений **50-52** изучали на модели висцеральной боли «уксусные корчи» путем однократного введения соединений в дозе 10 мг/кг. Сравнивали обезболивающее действие соединений с эффектом анальгина введенного в дозе 50 мг/кг. «Уксусные корчи» воспроизводили путем внутрибрюшинного введения 0,75% уксусной кислоты по 0,1 мл на одно животное. Оценка активности осуществлялась по количеству корчей в течение 3 мин. Установлено, что спиро{(гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо)-4,5'-пергидро-пиримидин-2,4,6-трион} (**50**) обладает высокой анальгетической активностью, сравнимой с эффектом анальгина.

Полученные данные показывают перспективность модификации структуры пергидропиримидинтрионов путем введения в структуру гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидного фрагмента.

Выводы

1. Впервые проведено систематическое исследование реакции [4+2]-циклоприсоединения 5-изопронил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксида с метилен(арилиден)- производными барбитуровой и тиобарбитуровой кислот, а также 1,3-диоксан-4,6-диона; найдены оптимальные условия реакций и выявлены основные закономерности:

- наиболее активными в изучаемом ряду диенофилов являются 5-метилен(арилиден)диоксан-4,6-дионы;
- стереохимический ход реакции зависит от заместителя в бензольном кольце циклической метиленовой компоненты и от природы используемого катализатора;
- катализ реакции циклоприсоединения 5-арилиденбарбитуратов и 5-арилидентиобарбитуратов к 5-изопронил-2,3-дигидротиофен-1,1-диоксиду с использованием различных аминосоединений [*L*-пролина и его 4-гидрокси-, 4-*трет*-бутилдиметил-силоксипроизводных, *L*-пролината цинка, трифлата оксазаборолдиния, (+)-псевдоэфедрина, (-)-эфедрина] позволяет значительно увеличить стереоселективность реакции;
- органокатализ трехкомпонентных реакций (диена, тиобарбитуровой кислоты и ароматического альдегида) обеспечивает стереоспецифичность циклоприсоединения; наибольшая энантиоселективность (*e.e.* ~80%) наблюдается при проведении реакции в присутствии 4-*трет*-бутилдиметилсилокси-*L*-пролина или (-)-эфедрина.

2. Предложены препаративно удобные методы синтеза широкого круга спироаннелированных производных гексагидробензо[*b*]тиофендиоксида, в том числе оптически активных.
3. Исследованы синтетические возможности спиро(бензо[*b*]тиофендиоксидо-4,5'-(1',3'-диоксан-4',6'-дионон). Найдены условия селективного образования 4-карбоксамидов карбоновых или дикарбоновых кислот бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида в реакциях с различными аминами и аминокислотами. Разработан стереоспецифичный метод получения 4-моногидразидов гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида.
4. Впервые обнаружено характерное для 5-арил-4,5'-спиро(гексагидробензо[*b*]тиофендиоксидодиоксандионон) протекание реакции внутримолекулярного ацилирования под действием эфирата трехфтористого бора. Проанализированы оптимальные условия образования 10-оксо-1Н-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофен-*S,S*-диоксидов в зависимости от заместителей в ароматическом кольце спироаддукта.
5. Методами ИК, УФ, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии охарактеризовано строение всех впервые полученных веществ и установлены регио- и стереонаправленность изучаемых реакций. Методом РСА определены геометрия и структурные параметры различных производных гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида. Совпадение полученных результатов с выводами о регио- и стереоизомерной принадлежности, сделанными на основе анализа спектров ЯМР ¹H и ¹³C, свидетельствует о надежности выбранных спектральных критериев и позволяет рекомендовать их для использования при исследовании строения структурно однотипных соединений.
6. В результате биотестирования пиримидиновых производных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида выявлено, что соединения не оказывают токсического воздействия на центральную нервную систему. 7-Метилспиро{2,3,3а,4,5,6-гексагидробензо[*b*]тиофен-1,1-диоксидо-4,5'-(пергидропиримидин-2',4',6'-трион)} в тесте “уксусные корчи” обладает анальгетической активностью, аналогичной референс препарату – анальгину.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Андреев, Г.Н., Шульц, Э.Э., Волков, А.А., Шакиров, М.М., Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Толстикова, Г.А. Диеновый синтез с участием циклических сульфонов. VII. Синтез производных бензо[*b*]тиофендиоксида. // ЖОрХ. - 2004. - Т. 40. Вып. 6. – С. 892-903.
2. Shults, E.E., Vafina, G.F., Andreev, G.N., Tolstikov, G.A. Diels-Alder Reaction of 2-Isopropenyl-2-thiolene-1,1-dioxide in the Synthesis of Bioactive Polycyclanes. (Rev.) // In: Oxygen and Sulfur-Containing Heterocycles. Ed. V.G. Kartsev. IBS Press: Moscow. 2003. V. 1. P. 384-392.

3. Шульц, Э.Э., Андреев, Г.Н., Шакиров, М.М., Багрянская, И.Ю., Толстикова, Г.А. Диеновый синтез с участием циклических сульфонов. IX. Синтез 10-оксо-1H-тетрагидрофлуорено[2,1-*b*]тиофендиоксидов. // ХГС. - 2008. - № 10. - С. 1503-1512.
4. Шульц, Э.Э., Андреев, Г.Н., Шакиров, М.М., Комарова, Н.И., Багрянская, И.Ю., Гатилов, Ю.В., Толстикова, Г.А. Диеновый синтез с участием циклических сульфонов. VIII. Органокатализ в синтезе производных спиро(бензо[*b*]тиофендиоксидо)пиримидинтрионов и 2-тиоксопиримидиндионов. // ЖОрХ. - 2009. - Т. 45. - Вып. 1. - С. 94-107.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

5. Андреев, Г.Н., Шульц, Э.Э., Толстикова, Г.А. Синтез функционализированных производных бензо[*b*]тиофен-1,1-диоксида. // Тезисы докладов Молодежной научной школы-конференции по органической химии "Актуальные проблемы органической химии". – Новосибирск. – 2003. www.nioch.nsc.ru/ibm866/school/03/file/245.pdf
6. Шульц, Э.Э., Чернов, С.В., Андреев, Г.Н., Харитонов, Ю.В., Толстикова, Г.А. Закономерности реакции Дильса-Альдера в ряду алкалоидов и высших терпеноидов. // Тезисы докладов XVII-ого Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Т. 2. "Достижения и перспективы химической науки". – Казань. – 2003. – С. 440.
7. Shults, E.E., Andreev, G.N., Tolstikov, G.A. Synthesis of Substituted Benzo[*b*]thiophene Dioxide Derivatives. // Abstract 21st Int. Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur. Madrid, Spain. – 2004. – P. 48-Tu.
8. Андреев, Г.Н., Шульц, Э.Э., Толстикова, Г.А. Синтез 4,4-дизамещенных производных бензотиофендиоксида. // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань. – 2005. – С. 295.
9. Андреев, Г.Н., Шульц, Э.Э., Толстикова, Г.А. Синтез 5,5-циклоаннелированных барбитуровых кислот. // Труды третьей Международной конференции "Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов". Под. Редакцией В.Г. Карцева. Черноголовка. – 2006. – Т. 2. – С. 18-19.
10. Андреев, Г.Н., Шульц, Э.Э., Толстикова, Г.А. Синтез гексагидротиено[2,1-*b*]-флуоренонов. Тезисы докладов VI Всероссийского научного семинара с Молодежной научной школой "Химия и медицина". – Уфа. – Гилем. – 2007. – С. 127.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ.л.
Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринтере Новосибирского института
Органической химии СО РАН им. Н.Н.Ворожцова
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9