
Politechnika Gdańska
Wydział Chemiczny
Katedra Chemii Organicznej

Rozprawa doktorska

„Pochodne kwasu
neopentylidenofosforoditiowego jako
substraty do syntezy ugrupowania
trisulfidowego”

mgr inż. Sławomir Lach

Promotor: dr hab. inż. Dariusz Witt

Gdańsk 2012

*Panu dr hab. inż. Dariuszowi Witt
dziękuję za wieloletnią współpracę, cenne rady i opiekę merytoryczną.*

*Pracownikom Katedry Chemii Organicznej Politechniki Gdańskiej
dziękuję za wszelką okazaną pomoc i miłą atmosferę pracy.*

*Rodzicom, Rodzinie, najbliższym
dziękuję za wieloletnie wsparcie i pomoc w rozwijaniu moich zainteresowań.*

Mojej ukochanej żonie Agnieszce i córce Jagodzie.

“Always walk through life as if you have something new to learn, and you will.”

“We are exactly where we have chosen to be.”

Vernon Linwood Howard

POCHODNE KWASU NEOPENTYLIDENOFOSFORODITIOWEGO JAKO SUBSTRATY DO SYNTEZY UGRUPOWANIA TRISULFIDOWEGO

mgr inż. Sławomir Lach

promotor: dr hab. inż. Dariusz Witt

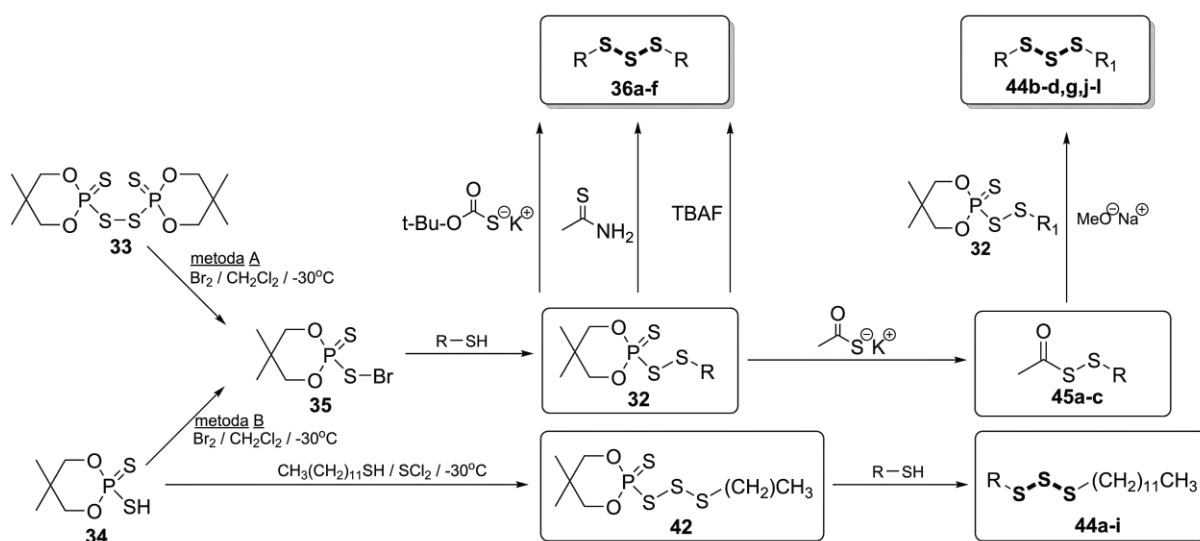
Badania przeprowadzone w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej na przestrzeni ostatnich kilku lat, pokazały wszechstronność pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego [32] w syntezie symetrycznie i niesymetrycznie podstawionego ugrupowania disulfidowego.

Wyniki powyższych badań doprowadziły do opracowania nowej strategii syntetycznej, umożliwiającej otrzymywanie funkcjonalizowanych symetrycznych i niesymetrycznych trisulfidów bazując na pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego [32].

Symetryczne trisulfidy alkilowe [36a-d], aryłowe [36f] oraz pochodną L-cysteiny [36e] otrzymano w reakcjach pochodnych [32] z *O*-*tert*-butyloditiowęglanem potasu, tioacetamidem oraz fluorkiem *tetra-n*-butyloamoniowym. Reakcje te prowadziły wyłącznie do symetrycznych funkcjonalizowanych trisulfidów z bardzo wysokimi wydajnościami.

Użycie dichlorku siarki jako odczynnika sprzęgającego w reakcji kwasu neopentylidenofosforoditiowego [34] z dodekano-1-tiolem, w temperaturze -30°C prowadziło do otrzymania 5,5-dimetylo-2-tioakso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekanu [42]. Reakcje związku [42] z tiolami w chlorku metylenu, w obecności trietyloaminy, w temperaturze pokojowej pozwoliły na otrzymanie niesymetrycznych trisulfidów [44a-i] z bardzo wysokimi wydajnościami.

Reakcje pochodnych [32] kwasu neopentylidenofosforoditiowego z tiooctanem potasu pozwoliły otrzymać *S*-acetylowane disulfanyłowe pochodne [45a-c]. Mieszanina pochodnej [32] z *S*-acetylowaną disulfanyłową pochodną [45a-c], traktowana metanolanem sodu w temperaturze 0°C prowadziła do otrzymania niesymetrycznych, funkcjonalizowanych trisulfidów [44b-d,g,j-l] z wysokimi wydajnościami i czystością otrzymanych produktów.



Spis treści

1.	WPROWADZENIE	1
1.1.	Budowa i aktywność biologiczna związków zawierających ugrupowanie trisulfidowe	2
1.1.1.	Budowa ugrupowania trisulfidowego.....	2
1.1.2.	Trisulfidy aktywne biologicznie.....	4
1.2.	Metody syntezy symetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego.....	8
1.2.1.	Reakcja halogenków alkilowych z trisiarczkiem sodu.....	8
1.2.2.	Reakcja tioalkilowania tiosulfonianów za pomocą siarczków metali.....	9
1.2.3.	Reakcja rozkładu sulfanylotiowęglanów za pomocą alkoholanów.....	9
1.2.4.	Reakcja chlorków metoksykarbonylodisulfanylowych z tiolami	10
1.2.5.	Reakcja tioli z siarką elementarną.....	11
1.2.6.	Insercja siarki do disulfidów	12
1.2.7.	Reakcja tioli z dichlorkiem siarki.....	13
1.2.8.	Reakcja tioli z diimidazylosulfidem.....	13
1.3.	Metody syntezy niesymetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego... ..	14
1.3.1.	Sprzęganie tioli przy pomocy dichloru siarki.....	14
1.3.2.	Sprzęganie chlorodisulfidów z tiolami.....	15
2.	CEL I ZAKRES PRACY	17
3.	BADANIA WŁASNE.....	19
3.1.	Trisulfidy symetryczne.....	20
3.2.	Trisulfidy niesymetryczne	26
4.	PODSUMOWANIE WYNIKÓW	32
5.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	36
5.1.	Aparatura i odczynniki	37

5.2.	Procedury syntetyczne.....	37
5.2.1.	Synteza substratów do otrzymywania symetrycznych trisulfidów	37
5.2.1.1.	11-[(5,5-dimetylo-2-tio-1,3,2-dioksafosforinan-2-yl)disulfanylo]undekan-1-ol [32b]. Ogólna procedura. Metoda A	37
5.2.1.2.	11-[(5,5-dimetylo-2-tio-1,3,2-dioksafosforinan-2-yl)disulfanylo]undekan-1-ol [32b]. Ogólna procedura. Metoda B	38
5.2.2.	Symetryczne trisulfidy [36a-f]. Ogólna procedura. Metoda A	39
5.2.3.	Symetryczne trisulfidy [36a-f]. Ogólna procedura. Metoda B.....	40
5.2.4.	Symetryczne trisulfidy [36a-f]. Ogólna procedura. Reakcje z TBAF.....	41
5.2.5.	Synteza substratów do otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów	41
5.2.5.1.	5,5-dimetylo-2-tio-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekan [42]	41
5.2.5.2.	<i>S</i> -acetylowane disulfanylowe pochodne [45a-c]. Ogólna procedura	42
5.2.6.	Niesymetryczne trisulfidy zawierające fragment dodecyłowy. Ogólna procedura	43
5.2.7.	Niesymetryczne trisulfidy z wykorzystaniem <i>S</i> -acetylowanych disulfanylowych pochodnych [45a-c]. Ogólna procedura	47
ABSTRACT		49
LITERATURA.....		51

Wykaz skrótów stosowanych w tekście:

Ac	–	acetyl, CH ₃ C(O)
Ar	–	aryl
BDE	–	energia dysocjacji wiązania
Boc	–	<i>tert</i> -butoksykarbonyl, (CH ₃) ₃ COC(O)
HOMO	–	najwyższy zajęty orbital molekularny
Me	–	metyl, CH ₃
Ph	–	fenyl, C ₆ H ₅
pK_a	–	ujemny logarytm dziesiętny ze stałej dysocjacji kwasu
TBAF	–	fluorek <i>tetra-n</i> -butyloamoniowy
TFA	–	kwas trifluorooctowy
THF	–	tetrahydrofuran
Tol	–	toluyl, CH ₃ -C ₆ H ₄

1. WPROWADZENIE

1.1. Budowa i aktywność biologiczna związków zawierających ugrupowanie trisulfidowe

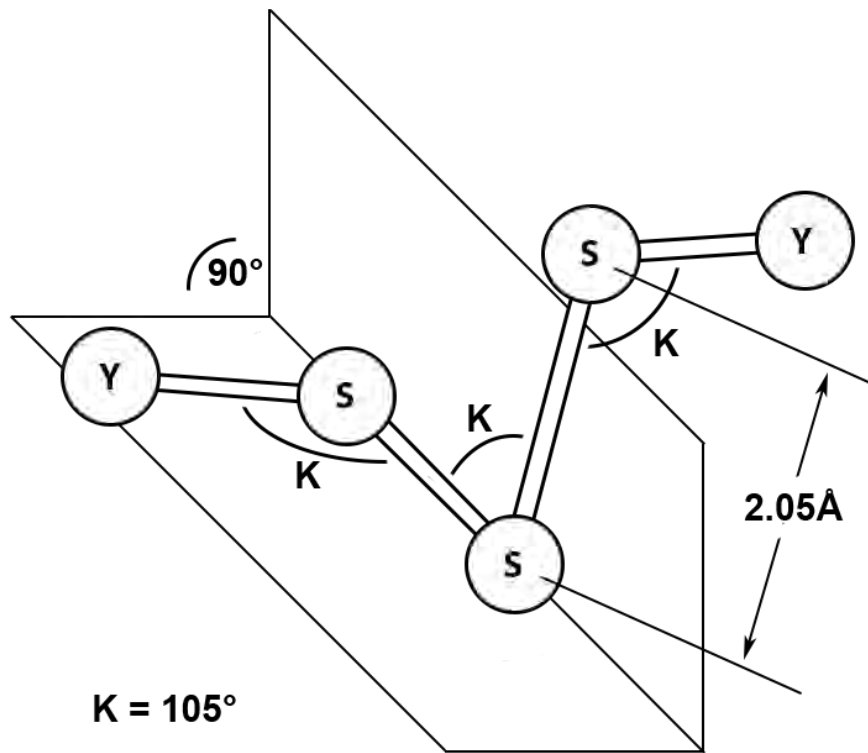
1.1.1. Budowa ugrupowania trisulfidowego

Przez analogię do wiązań typu siarka–siarka w disulfidach¹, uważa się, że wiązania σ pomiędzy atomami węgla i siarki oraz wiązania σ łączące atomy siarki w trisulfidach wykazują prawie całkowicie *p* charakter. W każdym atomie siarki trisulfidu jedna z niewiążących par elektronowych znajduje się na orbitalu 3s, natomiast druga na orbitalu 3p. Odpychanie pomiędzy zapełnionymi orbitalami 3p jest najmniejsze, gdy kąt dwuścienny (kąt pomiędzy płaszczyznami utworzonymi przez grupy atomów YSS-SSS) wynosi 90° (rys. 1). Długość wiązania pomiędzy atomami siarki w trisulfidach zawiera się zazwyczaj w przedziale 2,04 – 2,065Å. Kąt walencyjny dla atomów siarki wynosi przy tym od 103° do 107°².

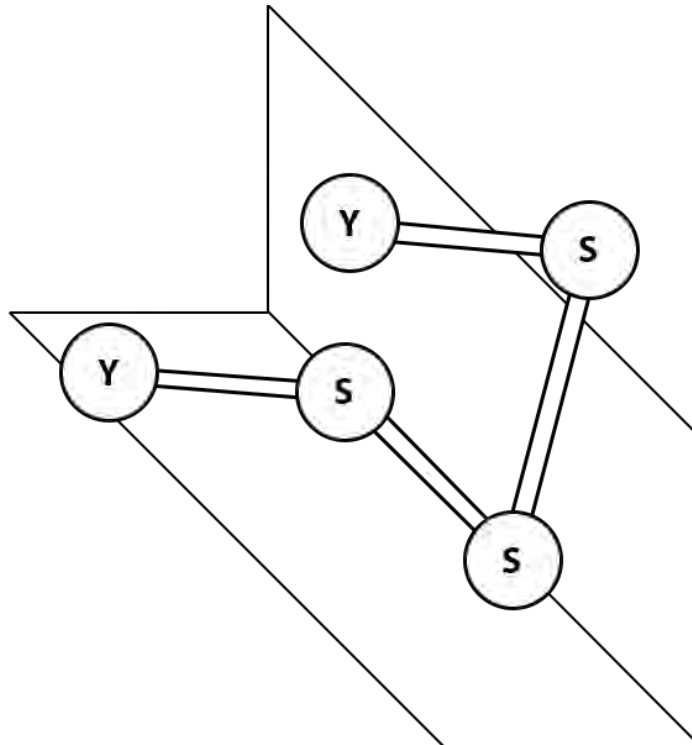
Konsekwencją opisaną wyżej budowy trisulfidów jest istnienie dwóch izomerów rotacyjnych. Atomy podłączone do terminalnych atomów siarki mogą być skierowane w przeciwnych kierunkach pod kątem 90° do płaszczyzny utworzonej przez trzy atomy siarki (ułożenie *trans*, rys. 1 (A)) lub po tej samej stronie płaszczyzny utworzonej przez trzy atomy siarki (ułożenie *cis*, rys. 1 (B)). Jeżeli grupy atomów Y (rys. 1) są takie same, forma *cis* posiada płaszczyznę symetrii, natomiast forma *trans* posiada oś symetrii drugiego rzędu C₂. Dane krystalograficzne trisulfidu bis(2-bromobenzylowego) ukazują ułożenie *trans* grup 2-bromobenzylowych wobec płaszczyzny utworzonej przez atomy siarki³.

Nawiązując do budowy ugrupowania disulfidowego, można przypuszczać, że w trisulfidach będziemy mieli do czynienia również z efektem α ⁴. O efekcie α możemy mówić, gdy dwa połączone wiązaniem heteroatomy posiadające wolne pary elektronów, wykazują zmianę w swoich właściwościach chemicznych. W przypadku disulfidów jeden z atomów siarki będzie lepszym nukleofilem, drugi natomiast będzie wykazywał lepsze właściwości elektrofilowe. Związane jest to z pokrywaniem się orbitala posiadającego wolną parę elektronów od nukleofilowego atomu siarki, z wolną parą elektronów obecnych na orbitalu drugiego atomu siarki. Prowadzi to do podniesienia poziomu energii orbitala HOMO, co wiąże się ze zwiększeniem nukleofilowości tego atomu siarki w porównaniu do atomu siarki, który nie byłby związany z innym heteroatomem posiadającym wolną parę elektronów (rys. 2).

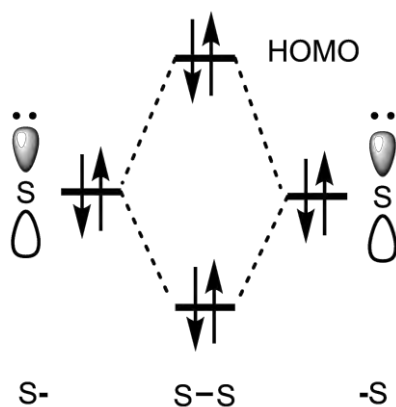
A.



B.



Rys. 1. Schemat budowy ugrupowania trisulfidowego, A. - ułożenie *trans*, B.- ułożenie *cis*



Rys. 2. Schemat oddziaływania pomiędzy dwoma atomami siarki

1.1.2. Trisulfidy aktywne biologicznie

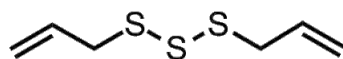
Choroby nowotworowe stanowią obecnie jedną z najczęstszych przyczyn śmierci w krajach rozwiniętych. Stosowanie leków przeciwnowotworowych pozwoliło na zmniejszenie liczby zgonów spowodowanych tego typu chorobami⁵. Należy jednak pamiętać, że terapia przeciwnowotworowa niesie za sobą ryzyko poważnych efektów ubocznych oraz wytworzenia tzw. lekooporności o szerokim spektrum⁶ (ang. multi drug resistance) na wiele substancji aktywnych, czego częstym efektem jest konieczność przerwania prowadzonej terapii u niektórych pacjentów. Czynniki te sprawiają, że choroby nowotworowe są jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny i wymuszają nieustanne poszukiwania nowych aktywnych farmaceutyków.

Ponad 50% współcześnie stosowanych leków to substancje pochodzenia naturalnego lub ich pochodne⁷. Sukces kliniczny takich leków jak TaxolTM pokazał, jak duże możliwości kryją się wśród dostępnych związków naturalnych. Jednym z problemów jest skomplikowana metoda izolacji tych produktów z ograniczonych źródeł naturalnych. W celu zwiększenia dostępności tych związków coraz częściej poszukiwane są nowe metody ich syntezy. Takie podejście umożliwi również uzyskanie pochodnych, które nie występują w środowisku naturalnym. Opracowane procedury powinny charakteryzować się przede wszystkim wysoką wydajnością, krótkim czasem prowadzenia reakcji oraz powstawaniem nieszkodliwych produktów ubocznych.

Olbrzymi nacisk kładzie się na poszukiwanie nieskomplikowanych związków zdolnych do regulacji procesów biochemicznych komórek chorobowych poprzez wpływ na

ścieżki przewodzenia sygnałów komórkowych⁸. Do tego typu związków należą właśnie małowcząsteczkowe trisulfidy.

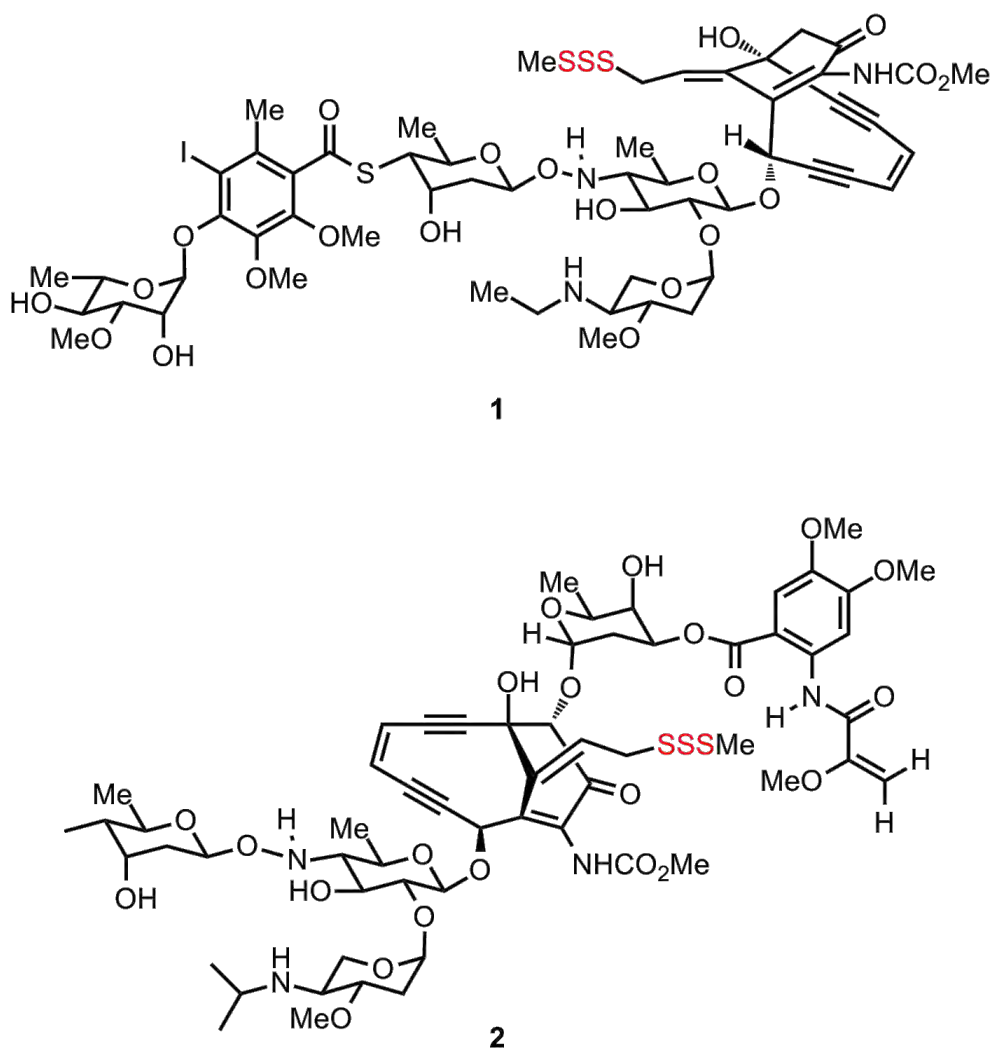
Wśród polisulfidów, trisulfidy stanowią mało poznaną klasę związków. Kilka związków zawierających ugrupowanie trisulfidowe wyizolowano z roślin należących do rodziny czosnkowatych⁹ (*Allium*), które znane są ze swoich właściwości prozdrowotnych, obejmujących pozytywny wpływ na system immunologiczny, obniżenie ryzyka chorób układu krążenia, cukrzycy i chorób nowotworowych¹⁰. Do tego typu związków należy m.in. trisulfid diallilowy (rys.3), który charakteryzuje się silnymi właściwościami przeciwnowotworowymi wobec komórek raka prostaty¹¹.



Rys.3. Schemat przedstawiający strukturę chemiczną trisulfidu diallilowego

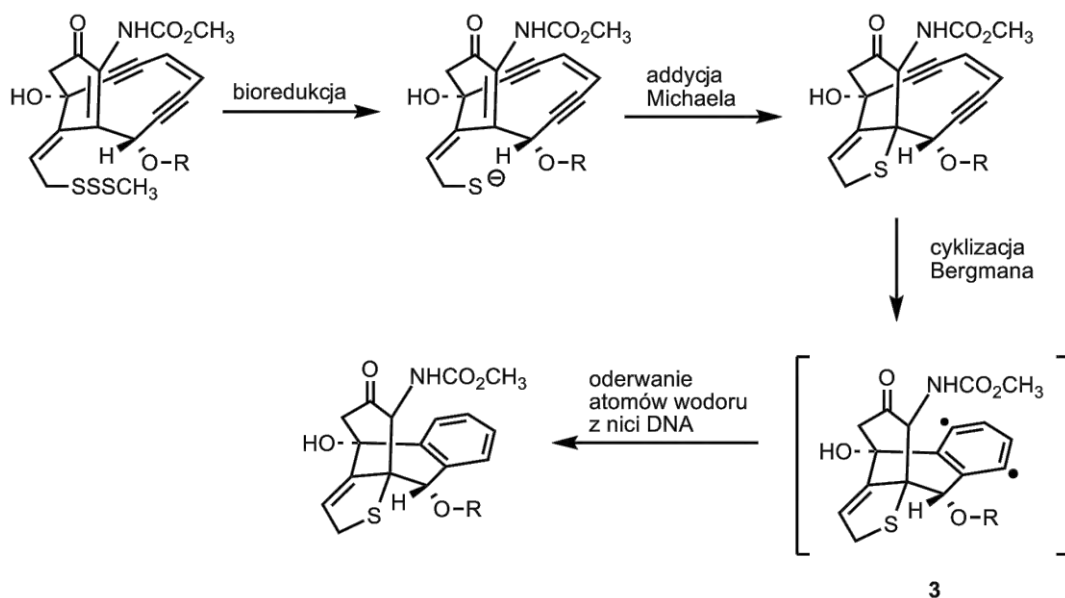
Z przeprowadzonych badań wynika, że trisulfid diallilowy wykazuje wpływ na fosfatazę podziału cyklu komórkowego Cdc25 poprzez indukcję reaktywnych form tlenu¹², dezaktywację kompleksu anafazowego APC¹³ oraz indukcję apoptozy komórek poprzez aktywację kaskady kaspazowej¹⁴.

Do najbardziej znanych związków zawierających ugrupowania 1,5-diyń-3-enowe oraz trisulfidowe należą: wyizolowana z bakterii *Micromonospora echinospora* kalicheamycyna γ_1 ¹⁵ i esperamycyna A₁¹⁶ (rys. 4).



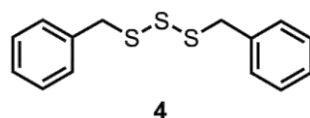
Rys. 4. Schemat przedstawiający strukturę chemiczną kalicheamycyny γ_1 [1] i esperamycyny A_1 [2]

Aktywowane w organizmie kalicheamycyna γ_1 i esperamycyna A_1 bardzo łatwo inicjują rozpad cząsteczek DNA. Właściwości tych związków wynikają ze współpracy ugrupowania diynenowego z trisulfidowym. Mechanizm działania obejmuje wiązanie się fragmentu węglowodanowego z DNA oraz bioredukcję ugrupowania trisulfidowego. Powstały anion tiolanowy ulega addycji do α,β -nienasyconego układu karbonylowego. Jest to kluczowy element reakcji, ponieważ prowadzi do zmniejszenia napięć przestrzennych i umożliwia cyklizację ugrupowania 1,5-diyne-3-enowego do dirodnika [3], który podczas aromatyzacji inicjuje proces rozkładu nici DNA (rys. 5)¹⁷.



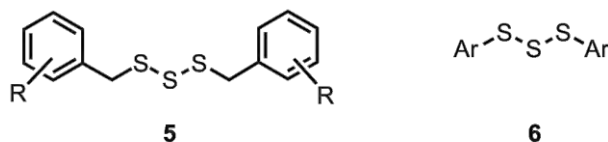
Rys.5 Schemat przebiegu bioaktywacji rdzenia kalicheamycyny i esperamycyny

Wyizolowany z *Petiveria alliacea* trisulfid dibenzylowy [4] (rys. 6) okazał się silnym stymulatorem systemu immunologicznego¹⁸.

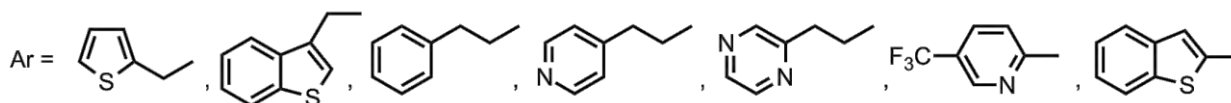


Rys. 6. Schemat przedstawiający strukturę chemiczną trisulfidu dibenzylowego

Trisulfidy różnego typu poddawane były badaniom na wielu liniach komórkowych w celu określenia ich potencjalnych właściwości biologicznych. Istnieją przesłanki by sądzić, iż trisulfidy [5] zawierające podstawione ugrupowanie benzytowe lub heterocykliczne [6] posiadają właściwości przeciwnowotworowe¹⁹ (rys. 7).



R = p-F , p-Cl , p-Br , p-CH₃ , m-CH₃ , m-CF₃ , p-tBu , 2,4,6-tri-CH₃



Rys. 7. Schemat przedstawiający strukturę chemiczną trisulfidów posiadających ugrupowanie benzytowe lub heterocykliczne

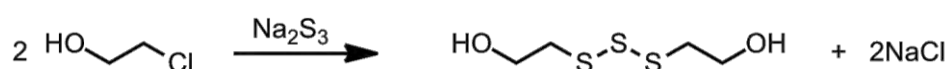
Mechanizmy aktywności biologicznej trisulfidów nadal nie są do końca poznane. W przypadku trisulfidu dibenzylowego (rys. 6) mówi się o indukcji śmierci komórkowej poprzez zaburzenie równowagi pomiędzy tubulinami, a mikrotubulami¹⁹ lub wpływie na wiązanie fosfatazy-1 kinazy (MKP-1) z solą cykloheksyloamoniową fosforanu 3-O-metylofluoresceiny (OMFP)⁸. Warto wspomnieć przy tym o dużym powinowactwie trisulfidu dibenzylowego do albumin i czerwonych krwinek, co może mieć istotne znaczenie w terapii nowotworów centralnego układu nerwowego.

1.2. Metody syntezy symetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego

Przytoczone we wcześniejszym rozdziale wyniki badań opisujące potencjalne właściwości przeciwnowotworowe symetrycznych trisulfidów uzasadniają wagę tej klasy związków. Pomimo wielu istniejących metod ich otrzymywania, nadal poszukuje się nowych dogodnych metod syntezy ugrupowania trisulfidowego. Opisane w literaturze chemicznej sposoby otrzymywania tego ugrupowania niosą za sobą wiele niedogodności, w tym stosowanie toksycznych reagentów wymagających odpowiedniego przygotowania. Bardzo często niska wydajność oraz tworzenie się produktów ubocznych w postaci wyższych polisulfidów stanowią poważne ograniczenie literaturowych procedur.

1.2.1. Reakcja halogenków alkilowych z trisiarczkiem sodu

Jedno z pierwszych doniesień literaturowych przedstawiających dogodną metodę syntezy trisulfidu symetrycznego pochodzi z 1946 roku. Trisulfid bis-2-hydroksyetylowy otrzymano w reakcji 2-chloroetanolu z trisiarczkiem sodu²⁰ (rys. 8) z wydajnością 80%.

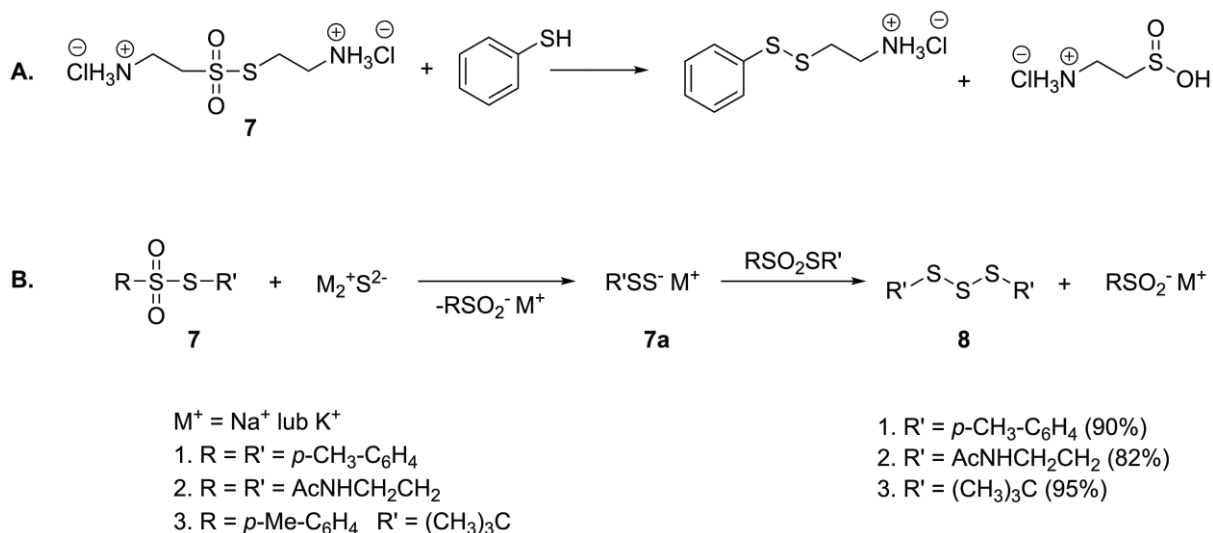


Rys. 8. Schemat syntezy z wykorzystaniem trisiarczku sodu

Otrzymany trisulfid traktowany był następnie chlorkiem tionylu. Produkt tej reakcji bis-(2-chloroetylo)trisulfid okazał się ciałem stałym. Próby jego izolacji ukazały istotny problem związany z naturą związków zawierających ugrupowanie trisulfidowe. Produkt ten bowiem pod wpływem temperatury rozkładał się do bis(2-chloroetylo)disulfidu²⁰ z wydzieleniem siarki.

1.2.2. Reakcja tioalkilowania tiosulfonionów za pomocą siarczków metali

Istniejąca metoda otrzymywania niesymetrycznych disulfidów wykorzystująca reakcję tioalkilowania tioli za pomocą tiosulfonionów²¹ [7] (rys. 9, A) została adaptowana do otrzymywania symetrycznych trisulfidów²² [8] (rys. 9, B).

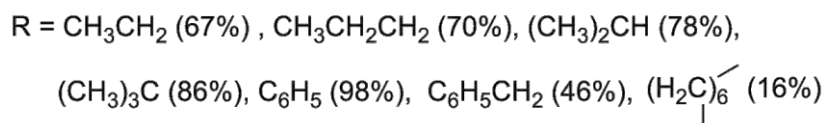
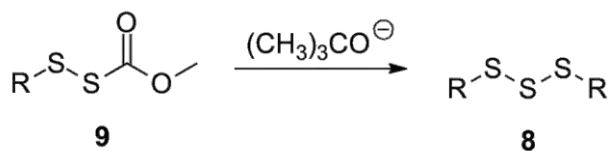


Rys.9. Schemat przedstawiający reakcję tioalkilowania tioli (równanie A) oraz tioalkilowania tiosulfonionów (równanie B)

Wykorzystano tu właściwości anionu sulfinianowego, który jest bardzo dobrą grupą opuszczającą w reakcjach S_N2 (pK_a kwasu sulfinowego = ~ 2.5)²³. Odpowiedni tiosulfonion, traktowany siarczkiem metalu prowadzi do anionu disulfanylowego [7a], który następnie w reakcji z kolejną cząsteczką tiosulfonianu prowadzi do symetrycznego trisulfidu [8]. Procedura ta znalazła zastosowanie w otrzymywaniu symetrycznych trisulfidów alkilowych oraz aromatycznych z wysokimi wydajnościami. Jediną jej niedogodnością jest przygotowanie odpowiedniego tiosulfonianu.

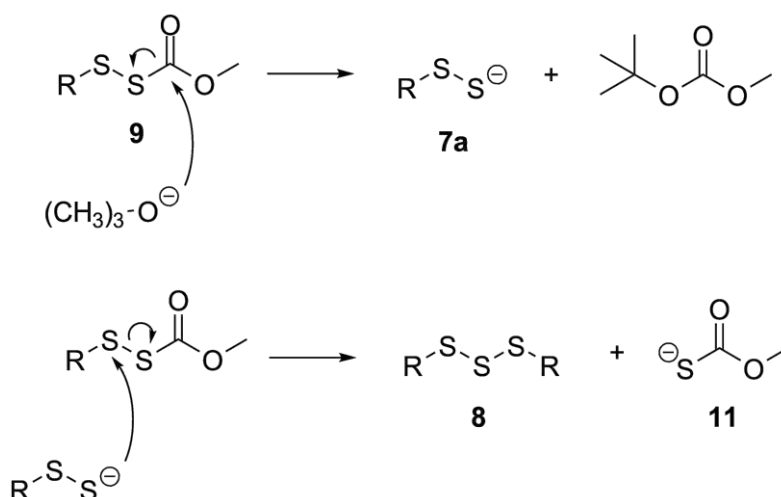
1.2.3. Reakcja rozkładu sulfanylotiowęglanów za pomocą alkoholów

Sulfanylotiowęglany [9] pomimo tego, iż są łatwe w przygotowaniu i przechowywaniu oraz są bardzo reaktywne w reakcjach z różnymi nukleofilami, nie wzbudzały początkowo dużego zainteresowania. Pierwsze zastosowania sulfanylotiowęglanów obejmowały syntezę niesymetrycznych disulfidów²⁴ oraz peptydów zawierających wiązanie disulfidowe²⁵. Ich reaktywność udało się również wykorzystać w reakcjach tworzenia symetrycznych trisulfidów²⁶ [8] pod wpływem *tert*-butanolanu potasu lub sodu (rys. 10).



Rys. 10. Schemat reakcji sulfanylotiowęglanów

Prawdopodobny mechanizm tej reakcji obejmuje atak alkoholu na sulfanylotiowęglan [9]. Powstający w ten sposób anion disulfanylowy [7a] atakuje następnie cząsteczkę sulfanylotiowęglanu [9]. Produktem tej reakcji jest oczekiwany symetryczny trisulfid [8] i anion tiowęglanu [11] (rys. 11).

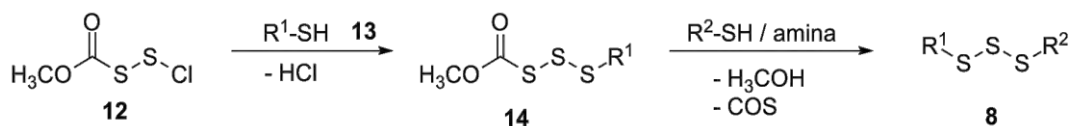


Rys. 11. Schemat przedstawiający mechanizm reakcji z udziałem sulfanylotiowęglanów

Zaletą prezentowanej metody jest łatwa dostępność substratów oraz powstawanie czystego trisulfidu pozbawionego zanieczyszczeń w postaci tetra- i polisulfidów.

1.2.4. Reakcja chlorków metoksykarbonyldisulfanylowych z tiolami

Jedną z najbardziej wszechstronnych metod otrzymywania symetrycznych i niesymetrycznych trisulfidów wykorzystuje reakcję chlorków metoksykarbonyldisulfanylowych [12] z tiolami²⁷ [13] (rys. 12).



Trisulfidy symetryczne :

R¹ = R² = CH₃ (69%), *i*-C₃H₇ (86%), *p*-CH₃-C₆H₄ (100%),
 C₆H₅CH₂ (100%), HOCH₂CH₂ (85%),
 H₂NCH₂CH₂ (72%), C₆H₅CO (49%)

Trisulfidy niesymetryczne :

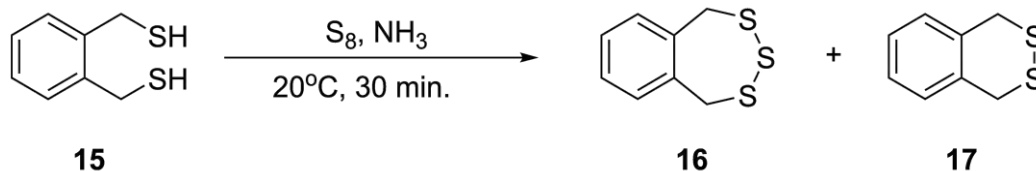
1. R ¹ = <i>i</i> -C ₃ H ₇	R ² = <i>t</i> -C ₄ H ₉	71%
2. R ¹ = <i>i</i> -C ₃ H ₇	R ² = HOCH ₂ CH ₂	71%
3. R ¹ = HOCH ₂ CH ₂	R ² = <i>i</i> -C ₃ H ₇	59%
4. R ¹ = CH ₃	R ² = C ₆ H ₅	66%
5. R ¹ = CH ₃	R ² = C ₆ H ₅ CH ₂	33%
6. R ¹ = CH ₃	R ² = H ₂ C=CHCH ₂	60%
7. R ¹ = CH ₃	R ² = <i>o</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄	59%
8. R ¹ = C ₆ H ₅ CH ₂	R ² = <i>i</i> -C ₃ H ₇	79%
9. R ¹ = C ₆ H ₅ CH ₂	R ² = <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	57%
10. R ¹ = <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	R ² = <i>i</i> -C ₃ H ₇	25%
11. R ¹ = <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄	R ² = <i>o</i> -NH ₂ -C ₆ H ₄	55%
12. R ¹ = <i>i</i> -C ₃ H ₇	R ² = HO ₂ CCH ₂ CH ₂	53%
13. R ¹ = <i>i</i> -C ₃ H ₇	R ² = AcNHCH(CO ₂ H)CH ₂	69%

Rys. 12. Schemat otrzymywania trisulfidów przy pomocy chlorków metoksykarbonylodisulfanylowych

Produktem pośrednim w tej reakcji jest metoksykarbonylotrisulfid [14], który umożliwia tworzenie zarówno symetrycznych jak i niesymetrycznych trisulfidów [8]. Wydajności uzyskiwane dla trisulfidów symetrycznych są dość wysokie, natomiast dla trisulfidów niesymetrycznych – umiarkowane lub niskie. Największą niedogodnością tej reakcji jest mała dostępność substratu [12]. Synteza obejmuje 6 etapów, a jej całkowita wydajność wynosi około 20%²⁸. Z tego powodu prezentowana metoda nie jest obecnie powszechnie wykorzystywana.

1.2.5. Reakcja tioli z siarką elementarną

Synteza symetrycznych trisulfidów nie ogranicza się do pochodnych liniowych. Traktowany siarką elementarną w amoniaku, 1,2-bis(sulfanylometylo)benzen [15] prowadził do cyklicznej pochodnej [16] zawierającej ugrupowanie trisulfidowe²⁹ (rys. 13).

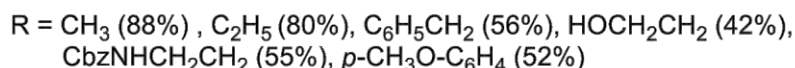
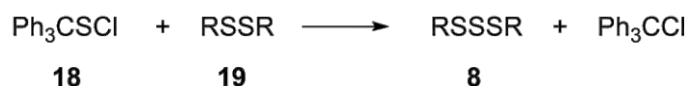


Rys. 13. Schemat reakcji otrzymywania cyklicznego trisulfidu

Wydajność reakcji wyniosła 87%, ale niestety oprócz głównego produktu obecny był również cykliczny disulfid [17]. Można dokonać separacji tych produktów na drodze krystalizacji co ogranicza tę metodę tylko do pochodnych krystalicznych.

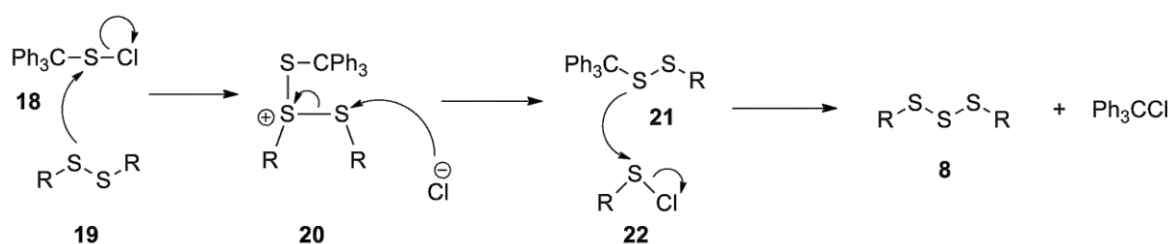
1.2.6. Insercja siarki do disulfidów

Chlorek tryfenylometanosulfenyłowy [18] jest bardzo dogodnym odczynnikiem służącym do przeniesienia atomu siarki. Reakcja ta prowadzi do otrzymania odpowiedniego trisulfidu [8] z uprzednio przygotowanego symetrycznego disulfidu³⁰ [19] (rys. 14).



Rys. 14. Schemat reakcji insercji siarki

Prawdopodobny mechanizm tej reakcji polega na ataku disulfidu [19] na chlorek tryfenylometanosulfenyłowy [18]. Prowadzi to do odejścia anionu chlorkowego, który następnie atakuje jeden z atomów siarki powstałego związku [20]. W efekcie powstają: nowy disulfid [21] i chlorek sulfenyłowy [22], które reagując ze sobą prowadzą do produktu końcowego [8] (rys. 15).

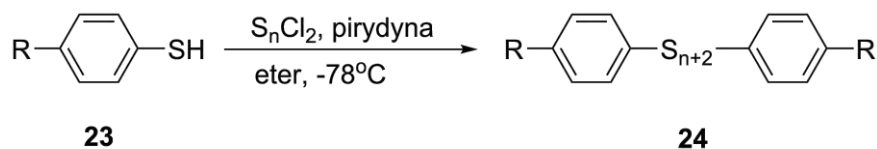


Rys. 15. Schemat przedstawiający mechanizm reakcji insercji siarki do disulfidu

Przedstawiona reakcja ma niestety istotne ograniczenia. Obecność niechronionej grupy aminowej lub łańcucha zawierającego wiązanie podwójne węgiel-węgiel w substratach obniża znacznie wydajność reakcji. Wynika to z reakcji tych grup funkcyjnych z substratem [18]. Dodatkowo obecność grupy nitrowej w pozycji *para* w pierścieniu aromatycznym disulfidu, czyni go nieaktywnym wobec reagenta [18]. Należy wspomnieć również, iż pożądaný trisulfid zanieczyszczony jest tetrasulfidami – produktami ubocznymi powyższych reakcji, które bardzo trudno jest rozdzielić.

1.2.7. Reakcja tioli z dichlorkiem siarki

Istotną metodą syntezy aromatycznych trisulfidów [24] jest reakcja, która polega na wykorzystaniu dichlorku siarki jako odczynnika elektrofilowego³¹ (rys. 16). Substratami w tych reakcjach są aromatyczne tiole [23].



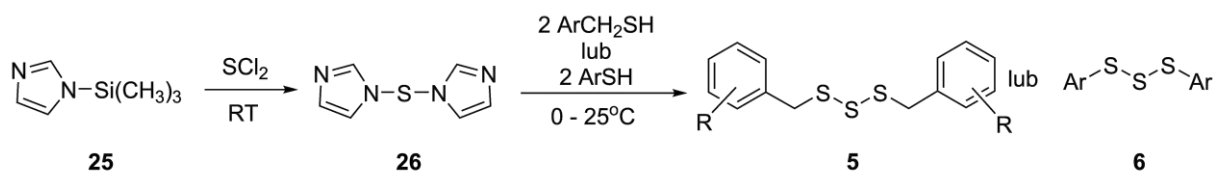
R =	H	CH ₃	Br	NO ₂
n = 1	61%	97%	97%	90%
n = 2	71%	99%	97%	99%

Rys. 16. Schemat przedstawiający otrzymywanie trisulfidów z wykorzystaniem dichlorku siarki

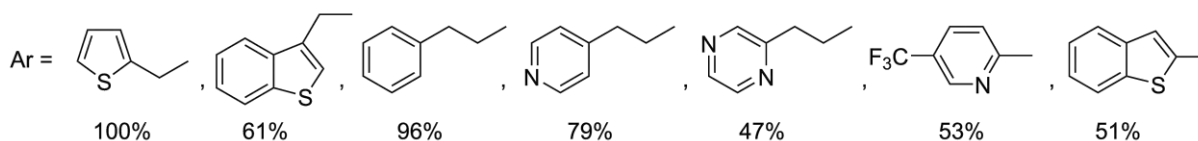
Jedną z największych zalet tej metody, poza wysokimi wydajnościami, jest możliwość otrzymywania tetrasulfidów aromatycznych. Mankamentem tej metody jest fakt, że reagenty te wymagają oczyszczania bezpośrednio przed użyciem. Metoda ta nie pozwala również na wykorzystanie substratów zawierających grupy funkcyjne takie jak hydroksylowa, czy karboksylowa.

1.2.8. Reakcja tioli z diimidazylosulfidem

Właściwości pochodnych imidazolu [25] zostały wykorzystane w kolejnej metodzie syntezy trisulfidów typu benzyłowego i zawierających ugrupowanie heterocykliczne¹⁹ (rys. 17).



R = *p*-F (87%), *p*-Cl (90%), *p*-Br (84%), *p*-CH₃ (97%), *m*-CH₃ (99%), *m*-CF₃ (100%), *p*-^tBu (96%), 2,4,6-tri-CH₃ (68%)



Rys. 17. Schemat reakcji diimidazylosulfidu

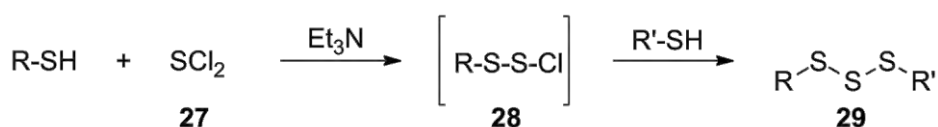
Metoda ta wykorzystuje reakcję przygotowanego uprzednio *N*-trimetylosililoimidazolu [25] z dichlorkiem siarki. Uzyskany w ten sposób diimidazylosulfid [26] jest następnie traktowany dwoma ekwiwalentami odpowiedniego tiolu co prowadzi do powstania oczekiwanego produktu [5] lub [6]. Zaletą tej metody jest niewątpliwie wysoka wydajność. Wadą jest natomiast praca z dichlorkiem siarki, który wymaga przedestylowania tuż przed użyciem. Należy też wspomnieć o umiarkowanych wydajnościach tej metody w przypadku pochodnych benzyłowych lub heterocyklicznych.

1.3. Metody syntezy niesymetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego

Otrzymanie związków niesymetrycznych stanowi trudne wyzwanie. Istnieje niewiele metod pozwalających na otrzymanie niesymetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego. W podrozdziale 1.2.4. przedstawiłem już metodę polegającą na wykorzystaniu chlorków metoksykarbonylodisulfanyłowych w syntezie zarówno symetrycznie jak i niesymetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego. W kolejnych podrozdziałach przedstawię pozostałe metody.

1.3.1. Sprzęganie tioli przy pomocy dichlorku siarki

Szereg symetrycznych i niesymetrycznych trisulfidów otrzymano stosując dichlorek siarki [27] jako odczynnik sprzęgający w reakcji dwóch różnych tioli³². Schemat reakcji wraz z wydajnościami przedstawione są na rysunku (rys. 18).



R	R'	Wydajność
<i>t</i> -Butyl	<i>i</i> -Propyl	92%
<i>i</i> -Propyl	<i>t</i> -Butyl	83%
Benzyl	<i>t</i> -Butyl	91%
<i>p</i> -Cl-Benzyl	<i>n</i> -Butyl	43%
<i>n</i> -Butyl	<i>p</i> -Cl-Benzyl	34%
<i>n</i> -Butyl	Benzyl	25%
<i>p</i> -Cl-Benzyl	Benzyl	40%
<i>t</i> -Butyl	Benzyl	75%
<i>t</i> -Butyl	<i>p</i> -Cl-Benzyl	57%

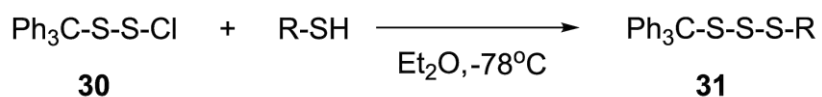
Rys. 18. Schemat otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów w reakcji sprzęgania z dichlorkiem siarki

W tych warunkach reakcji prawdopodobnie pierwszy tiol reaguje ilościowo z dichlorkiem siarki [27] prowadząc do chlorku disulfanylowego [28], który jest stabilny w temperaturze -78°C . Chlorek disulfanylowy reaguje następnie z kolejnym tiolem, prowadząc tym samym do niesymetrycznego trisulfidu [29].

Wadą tej metody jest brak możliwości stosowania substratów zawierających grupy funkcyjne takie jak: grupa hydroksylowa, karboksylowa, czy wiązanie podwójne węgiel-węgiel. Dodatkowo reakcja wymaga bezwodnych warunków reakcji oraz świeżo przedestylowanego dichlorku siarki.

1.3.2. Sprzęganie chlorodisulfidów z tiolami

Szereg niesymetrycznie podstawionych trisulfidów, zawierających w swojej strukturze ugrupowanie trifenyłometyłowe, zostało z powodzeniem przygotowanych w reakcji odpowiednich chlorków trifenyłometyłodisulfanylowych [30] z tiolami³³ (rys. 19).



R = benzyl, *p*-chlorobenzyl, *p*-metoksybenzyl, fenyloetyl, *p*-chlorofenyl, *p*-metoksyfenyl, *p*-nitrofenyl, *p*-bromofenyl, 2-naftyl

Rys. 19. Schemat przedstawiający otrzymywanie niesymetrycznych trisulfidów z chlorków trifenyloetylodisulfanylowych

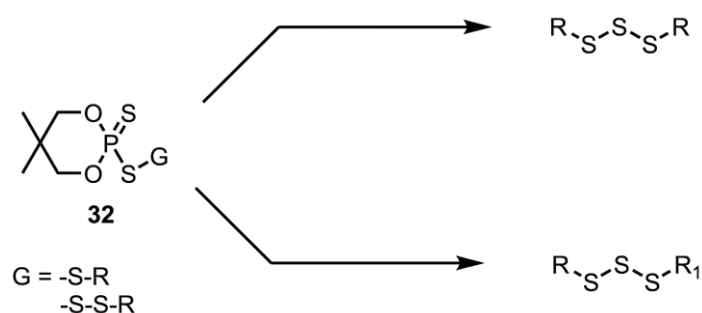
Produktem takiej reakcji jest niesymetryczny trisulfid [**31**], zawierający w swojej strukturze ugrupowanie trifenyloetylowe, który w kolejnych reakcjach stanowi substrat do otrzymywania tetra-, pentasulfidów, a nawet heksasulfidów³³. Wydajności reakcji otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów wynoszą od 86% do 96%.

2. CEL I ZAKRES PRACY

W ramach pracy doktorskiej realizowanej w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej, pod kierunkiem dr hab. inż. Dariusza Witt, miałem za zadanie opracować nowe metody syntezy ugrupowania trisulfidowego z wykorzystaniem pochodnych kwasu neopentylideno fosforoditiowego [32].

Realizacja tego zadania wymagała:

1. Przeprowadzenia badań literaturowych dotyczących metod syntezy związków zawierających symetrycznie i niesymetrycznie podstawione ugrupowanie trisulfidowe.
2. Opracowania nowej metody syntezy **symetrycznie** podstawionego ugrupowania trisulfidowego bazując na pochodnych [32] (rys. 20).
3. Opracowania nowej metody syntezy **niesymetrycznie** podstawionego ugrupowania trisulfidowego bazując na pochodnych [32] (rys. 20).



Rys. 20. Schemat przedstawiający cel pracy doktorskiej

Opracowana metoda syntezy ugrupowania trisulfidowego powinna charakteryzować się wysokimi wydajnościami oraz czystością otrzymanych produktów. Dodatkowo warunki reakcji powinny tolerować niechronione grupy funkcyjne takie jak grupa hydroksylowa, aminowa czy karboksylowa.

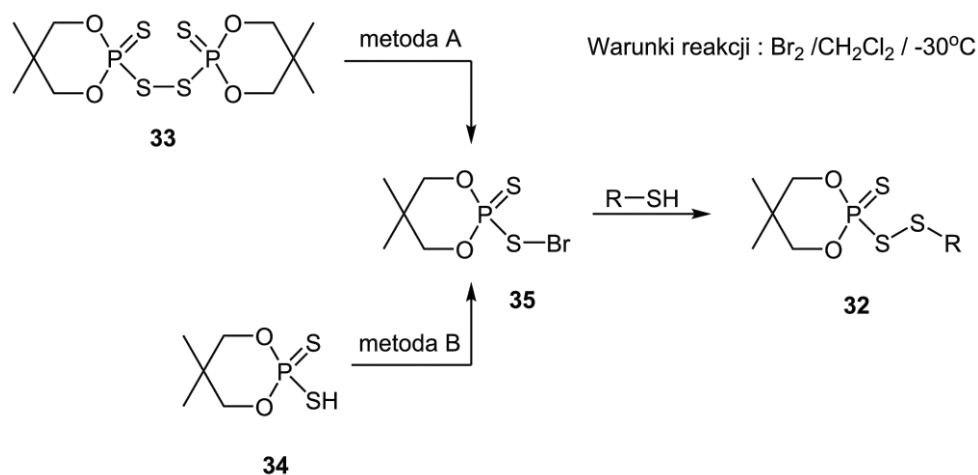
3. BADANIA WŁASNE

Badania przeprowadzone w Katedrze Chemii Organicznej Wydziału Chemicznego Politechniki Gdańskiej dotyczące otrzymywania symetrycznych i niesymetrycznych disulfidów³⁴, pokazały ogromne zalety kwasu neopentylidenofosforoditiowego [34] i jego pochodnych [32] w syntezie organicznej. Kwas ten jest odczynnikiem łatwym do otrzymania i oczyszczenia. Można go przechowywać przez wiele miesięcy bez oznak rozkładu lub utlenienia, co jest często problemem związków zawierających wolne ugrupowanie –SH. Dzięki swojej strukturze nie ulega on reakcjom β-eliminacji. Stanowi dogodny substrat do otrzymywania odpowiedniego bromku sulfenyłowego [35], który z innymi tiolami reaguje w sposób chemoselektywny wykazując dużą tolerancję na obecność niechronionych grup funkcyjnych. Warto dodać, że anion kwasu neopentylidenofosforoditiowego jest dobrą grupą opuszczającą (pK_a kwasu neopentylidenofosforoditiowego = ~ 1.6)³⁵ i z mieszaniny poreakcyjnej może on być bardzo łatwo usunięty przez odmycie wodą, co często stanowi ogromne ułatwienie procesu izolacji końcowych produktów. Dużą zaletę stanowi również łatwość interpretacji widm ¹H NMR, ¹³C NMR czy ³¹P NMR zarówno samego kwasu jak i jego pochodnych.

Bazując na wcześniej zdobytej wiedzy dotyczącej tworzenia symetrycznych i niesymetrycznych disulfidów, postanowiłem podjąć się próby rozwinięcia wszechstronności zastosowania kwasu neopentylidenofosforoditiowego oraz jego pochodnych do opracowania nowych, prostych, wydajnych i szybkich metod otrzymywania ugrupowania trisulfidowego.

3.1. Trisulfidy symetryczne

Synteza wymagała przygotowania odpowiednich pochodnych 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-disulfanyłowych [32] (rys. 21). W celu ich otrzymania wykorzystałem dobrze opisane literaturowo procedury^{34b,c} wykorzystujące disulfid bis(5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylu) [33] (metoda A) lub 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinan (kwas neopentylidenofosforoditiowy) [34] (metoda B). Oba substraty w wyniku reakcji z bromem prowadziły do utworzenia bromku 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinano-2-sulfenyłowego [35], który w wyniku chemoselektywnej reakcji z odpowiednim tiolem, posiadającym dodatkowe grupy funkcyjne, prowadził do pochodnych typu [32].



Rys. 21. Schemat przedstawiający syntezę pochodnych disulfanylowych [32]

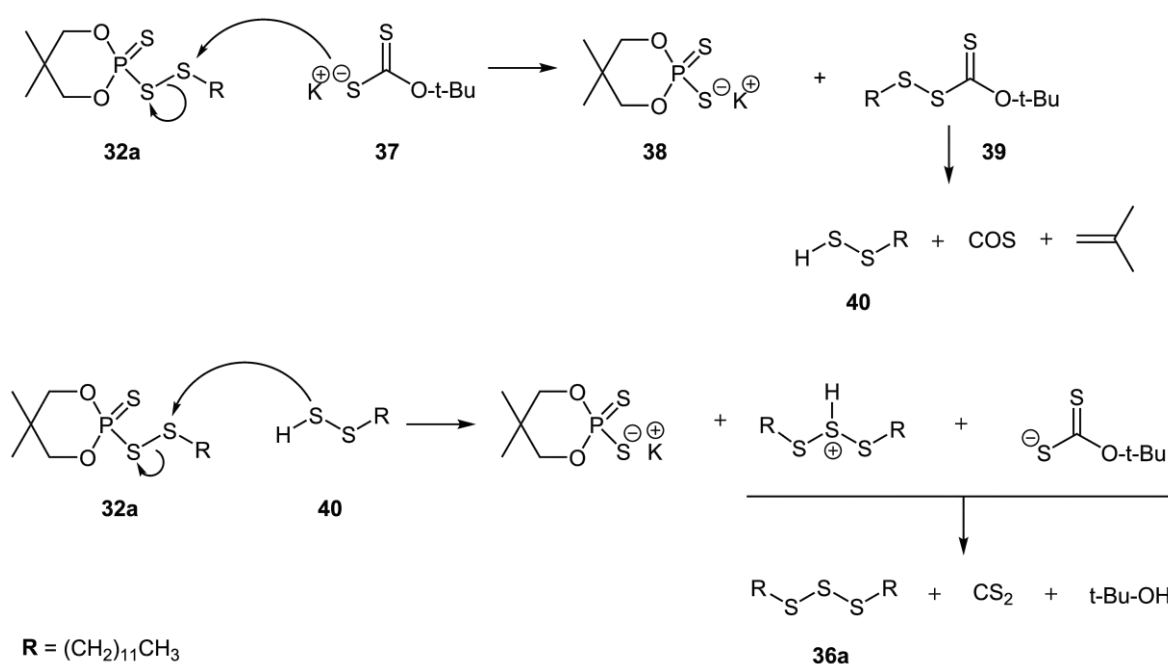
W wyniku wyżej przedstawionej reakcji udało mi się otrzymać pochodne [32a-h] z bardzo wysokimi wydajnościami (tab. 1).

R	Produkt	Wydajność (%) dla metody A	Wydajność (%) dla metody B
-(CH ₂) ₁₁ CH ₃	32a	100	99
-(CH ₂) ₁₁ OH	32b	95	93
-(CH ₂) ₁₀ CO ₂ H	32c	92	94
-(CH ₂) ₂ OH	32d	95	92
-(R)-CH ₂ CH(NHBoc)CO ₂ Et	32e	98	94
- 4-Tol	32f	95	91
-Ph	32g	92	95
-(CH ₂) ₁₀ CO ₂ Me	32h	91	93

Tab. 1. Pochodne disulfanylowe wykorzystane do otrzymania symetrycznych trisulfidów

Reakcja disulfidu [32a] z 1.1 ekwiwalenta *O*-*tert*-butyloditiowęglanu potasu w metanolu, w temperaturze 0°C prowadziła do otrzymania symetrycznego trisulfidu [36a] z wydajnością 90%. Tę samą reakcję przeprowadziłem dla pozostałych pochodnych [32b-f] by ocenić jakie

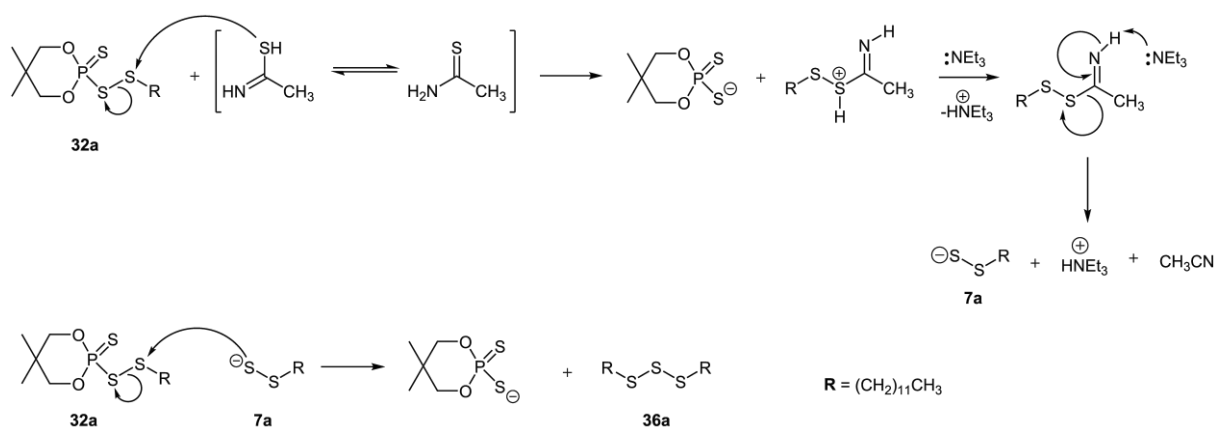
są ograniczenia proponowanej procedury. W wyniku tych reakcji otrzymałem oczekiwane trisulfidy symetryczne [36b-f] z bardzo wysokimi wydajnościami (tab. 2, Metoda A). Prawdopodobny mechanizm tej reakcji może polegać na ataku nukleofilowym anionu *O-tert*-butyloditiowęglanowego [37] na związek [32a]. Prowadzi to do powstania anionu kwasu neopentylideno fosforoditiowego [38] oraz *O-tert*-butylosulfanyloditiowęglanu [39]. Ten ostatni rozpada się na wodorodisulfanylową pochodną [40], która reaguje z kolejną cząsteczką substratu [32a], prowadząc do trisulfidu [36a] (rys. 22).



Rys. 22. Schemat przedstawiający prawdopodobny mechanizm powstawania symetrycznego trisulfidu [36a]

Otrzymane produkty charakteryzowały się wysoką czystością a ich oczyszczanie okazało się efektywne przy wykorzystaniu chromatografii na żelu krzemionkowym z dodatkiem niewielkiej ilości kwasu octowego, hamującego proces utraty siarki z produktu.

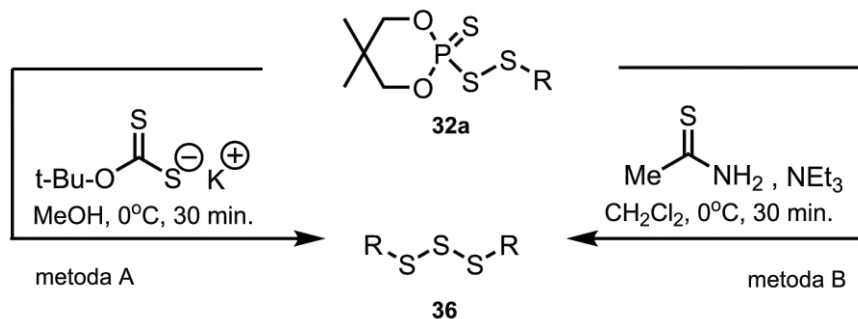
Kolejnym etapem mojej pracy było sprawdzenie reaktywności pochodnych [32a-f] z 0.55 ekwiwalenta komercyjnie dostępnego tioacetamidu. Reakcję prowadziłem w chlorku metylenu, w temperaturze 0°C, w obecności trietyloaminy. Okazało się, iż ta reakcja prowadzi również do symetrycznych trisulfidów [36a-f] (tab. 2, Metoda B). Proponowany mechanizm reakcji przedstawiony jest na rysunku 23.



Rys. 23. Schemat przedstawiający proponowany mechanizm reakcji z udziałem tioacetamidu

Prawdopodobnie atom siarki formy imidolowej tioacetamidu atakuje atom siarki związku [32a], prowadząc do adduktu, który w wyniku reakcji z trietyloaminą generuje anion disulfanylowy [7a]. W kolejnym etapie anion [7a] reaguje ponownie z substratem [32a], prowadząc do oczekiwanego trisulfidu [36a].

W wyniku moich badań udało mi się opracować dwie dogodne metody prowadzące do otrzymywania symetrycznych trisulfidów [36] posiadających dodatkowe grupy funkcyjne: hydroksylową i karboksylową (rys. 24). Metody te okazały się również skuteczne w przypadku otrzymywania pochodnej L-cysteiny [36e]. Warty uwagi jest fakt, iż na widmach spektroskopii ^{13}C NMR nie stwierdziłem obecności sygnałów pochodzących od mieszaniny diastereoizomerów. Wskazuje to na brak procesu racemizacji lub jej niewielki stopień w toku reakcji. Wynika to z faktu, iż w tych warunkach opracowane reakcje przebiegają bardzo szybko. Kombinacja krótkiego czasu trwania reakcji, niskiej temperatury oraz użytego rozpuszczalnika skutecznie ograniczyła racemizację produktu.



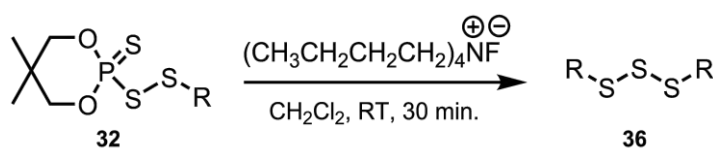
Rys. 24. Schemat opracowanych metod syntezy trisulfidu [36]

Wyniki dla metody A oraz B otrzymywania symetrycznych trisulfidów zaprezentowane są w tabeli 2.

R	Produkt	Wydajność (%) dla metody A	Wydajność (%) dla metody B
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	36a	90	95
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$	36b	84	94
$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	36c	92	89
$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	36d	81	91
$-(R)\text{-CH}_2\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Et}$	36e	92	94
- 4-Tol	36f	87	94

Tab. 2. Podsumowanie wyników przeprowadzonych eksperymentów otrzymywania symetrycznych trisulfidów

W kolejnym etapie pracy zająłem się badaniem reaktywności pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego [32] wobec fluorku *tetra-n*-butyloamoniowego (TBAF), który wykorzystywany jest jako donor anionu fluorkowego w rozpuszczalniku organicznym (rys. 25).



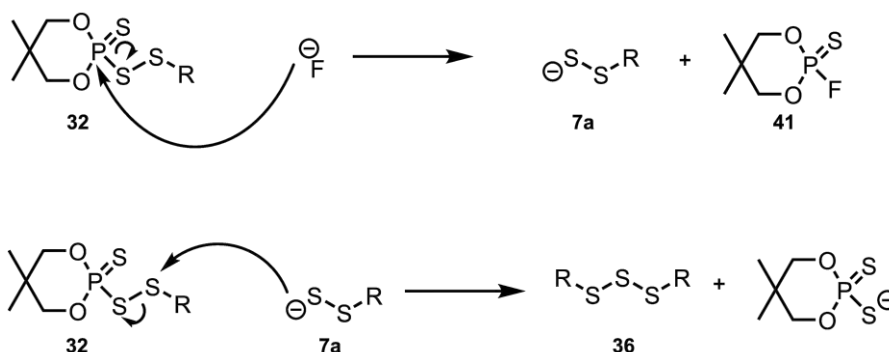
Rys. 25. Schemat reakcji pochodnej [32] z TBAF

Zgodnie z przeprowadzonymi eksperymentami prezentowana wyżej reakcja prowadziła również do symetrycznych trisulfidów [36]. Wyniki przeprowadzonych reakcji zestawilem w tabeli 3.

R	Produkt	Wydajność (%)
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$	36a	94
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$	36b	97
$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	36c	80
$-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	36d	91
$-(R)\text{-CH}_2\text{CH}(\text{NHBoc})\text{CO}_2\text{Et}$	36e	85
- 4-Tol	36f	77

Tab. 3. Podsumowanie wyników przeprowadzonych eksperymentów otrzymywania symetrycznych trisulfidów w reakcjach pochodnych [32] z TBAF

Prawdopodobny mechanizm reakcji przedstawiony jest na rysunku 26. W początkowym etapie reakcji mamy do czynienia z reakcją substytucji nukleofilowej anionu fluorkowego na atomie fosforu pochodnej [32]. Prowadzi to do anionu disulfanylowego [7a] oraz fluorku kwasu neopentylidenofosforditiowego [41]. W kolejnym etapie anion disulfanylowy [7a] reaguje z pochodną [32] prowadząc do symetrycznego trisulfidu [36] i anionu kwasu neopentylidenofosforditiowego.



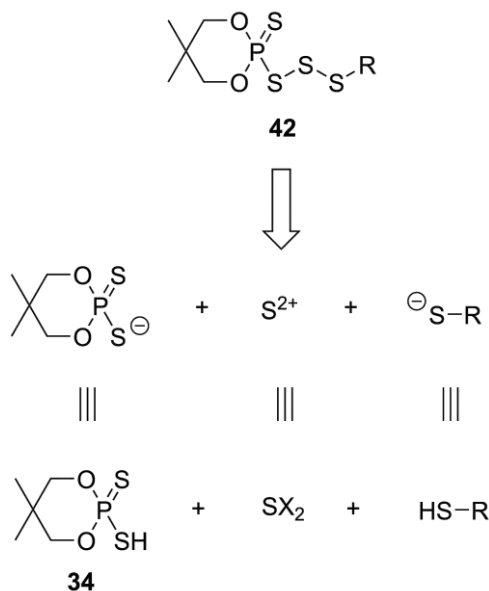
Rys. 26. Schemat przedstawiający prawdopodobny mechanizm reakcji pochodnej [32] z TBAF

Opracowane metody pozwalają na otrzymanie symetrycznych trisulfidów z bardzo wysokimi wydajnościami. Warto zauważyć, że reakcje przebiegają w łagodnych warunkach, a wykorzystane rozpuszczalniki nie wymagały specjalnego przygotowania. Wydaje się, że siłą napędową tworzenia anionu disulfanylowego jest duże powinowactwo anionu fluorkowego do czterokoordynacyjnego atomu fosforu (BDE dla wiązania P-F = 439 kJ/mol natomiast dla

wiązania P-S = 346 kJ/mol)³⁶. Należy podkreślić, że nie zaobserwowałem wpływu niechronionych grup funkcyjnych, takich jak karboksylowa, hydroksylowa czy aminowa na wydajność i przebieg reakcji. Nie stwierdziłem również zanieczyszczeń produktu głównego disulfidami i tetrasulfidami. W świetle przedstawionych rezultatów metoda ta stanowi atrakcyjną alternatywę dla istniejących procedur w literaturze chemicznej.

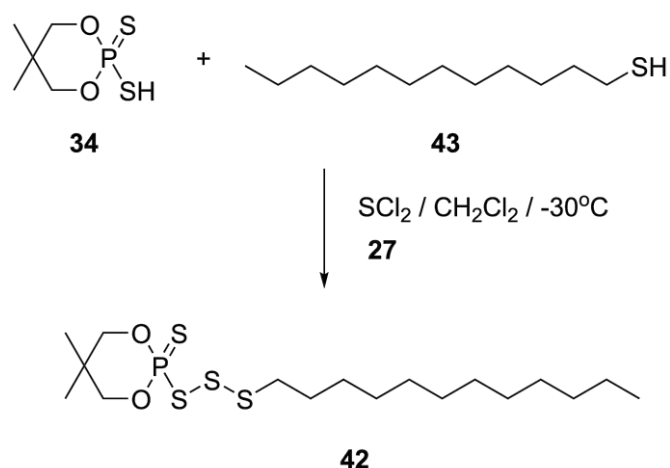
3.2. Trisulfidy niesymetryczne

Synteza wymagała przygotowania odpowiedniej pochodnej 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylowej [42] (rys. 27). Pomysł na taki związek powstał podczas analizy retrosyntetycznej potencjalnego prekursora trisulfidu, który zawierałby w swojej strukturze fragment kwasu neopentylidenofosforoditiowego [34].



Rys. 27. Schemat przedstawiający analizę retrosyntetyczną trisulfanylowej pochodnej [42]

Opracowałem dogodną metodę otrzymywania pochodnej [42], polegającą na reakcji kwasu neopentylidenofosforoditiowego [34] z dodekano-1-tiolem [43] w obecności dichlorku siarki [27], w temperaturze -30°C (rys. 28).



Rys. 28. Schemat przedstawiający syntezę trisulfanylowej pochodnej [42]

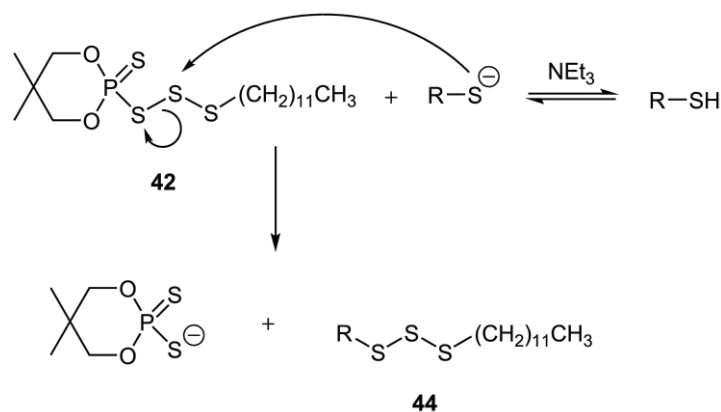
W wyniku reakcji udało się otrzymać 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekan [42] z wydajnością 66%. Najlepsze rezultaty otrzymałem gdy dichlorek siarki dodawany był do równomolowej mieszaniny kwasu [34] i tiolu [43].

Próbowałem również otrzymać funkcjonalizowane pochodne [42]. Wykorzystałem w tym celu tiole zawierające grupę hydroksylową, karboksylową oraz aminową. Niestety, w wyniku takich reakcji otrzymywałem mieszaninę produktów, w której, według analizy widm ^1H oraz ^{31}P NMR, znajdował się oczekiwany produkt oraz pochodna tetrasulfanylowa, której nie udało się oczyścić na drodze krystalizacji czy też chromatografii kolumnowej.

Kolejnym etapem mojej pracy była weryfikacja reaktywności pochodnej [42] z różnego typu tiolami. Reakcja 1.1 ekwiwalenta 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekanu [42] z 1.0 ekwiwalentem odpowiedniego funkcjonalizowanego tiolu (R-SH, tab. 4) w obecności trietyloaminy, w chlorku metylenu, w temperaturze pokojowej prowadziła do niesymetrycznie podstawionego trisulfidu [44a-i] z wysokimi wydajnościami. Wyniki są podsumowane w tabeli 4. Proponowany mechanizm reakcji przedstawiony jest na rysunku 29. Polega on na ataku generowanego w obecności trietyloaminy anionu tiolanowego na atom siarki trisulfanylowej pochodnej [42], prowadząc do oczekiwanego niesymetrycznego trisulfidu [44]. Niewielki nadmiar [42] w stosunku do użytego tiolu zapobiegał potencjalnym reakcjom wymiany pomiędzy otrzymanym produktem [44], a użytym tiolem. W konsekwencji otrzymany niesymetryczny trisulfid [44] nie był zanieczyszczony symetrycznymi di-, tri- lub tetrasulfidami.

R	Produkt	Wydajność (%)
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{NHBoc}$	44a	99
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$	44b	99
$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$	44c	86
$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{Me}$	44d	75
$-(R)\text{-CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CO}_2\text{Et}$	44e	97
$-(R)\text{-CH}_2\text{CH}(\text{NHAc})\text{CO}_2\text{H}$	44f	90
$-\text{Ph}$	44g	99
$-\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-OCH}_3$	44h	99
$-\text{2-naftyl}$	44i	99

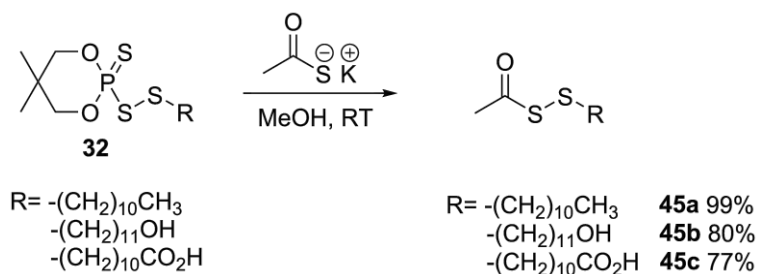
Tab. 4. Podsumowanie wyników przeprowadzonych eksperymentów otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów



Rys. 29. Schemat przedstawiający proponowany mechanizm reakcji otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów

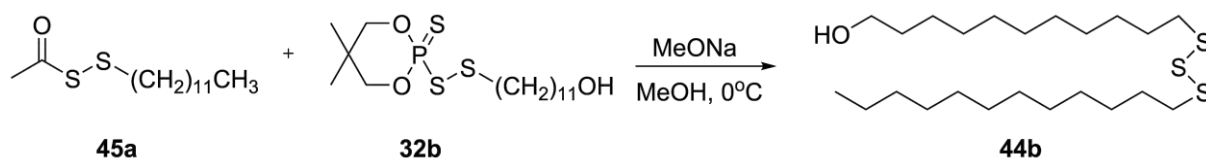
W wyniku moich badań udało mi się opracować dogodną metodę syntezy niesymetrycznych trisulfidów zawierających fragment alkilowy. Wydajności przedstawionych reakcji są bardzo wysokie, a na ich przebieg nie miały wpływu dodatkowe grupy funkcyjne. Niestety opracowane podejście syntetyczne ograniczone jest jedynie do trisulfidów posiadających podstawnik dodekanowy lub alkilowy z jednej strony.

Podczas kolejnych eksperymentów zająłem się reakcjami pochodnych [32] z tiooctanem potasu (rys. 30). Otrzymałem w ten sposób odpowiednie *S*-acetylowane disulfanylowe pochodne [45a-c] z wysokimi wydajnościami, które w odpowiednich warunkach mogą stanowić dogodny prekursor anionu disulfanylowego.



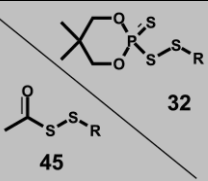
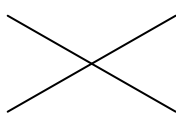
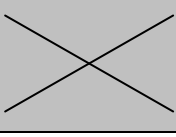
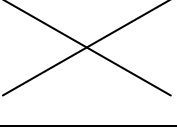
Rys. 30. Schemat przedstawiający syntezę *S*-acetylowanych disulfanylowych pochodnych [45a-c]

Następnie przeprowadziłem reakcję wcześniej otrzymanej *S*-acetylowanej disulfanylowej pochodnej [45a] z 11-[5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinan-2-yl)disulfanylo]undekan-1-olem [32b] wobec metanolanu sodu w metanolu, w temperaturze 0°C (rys. 31).



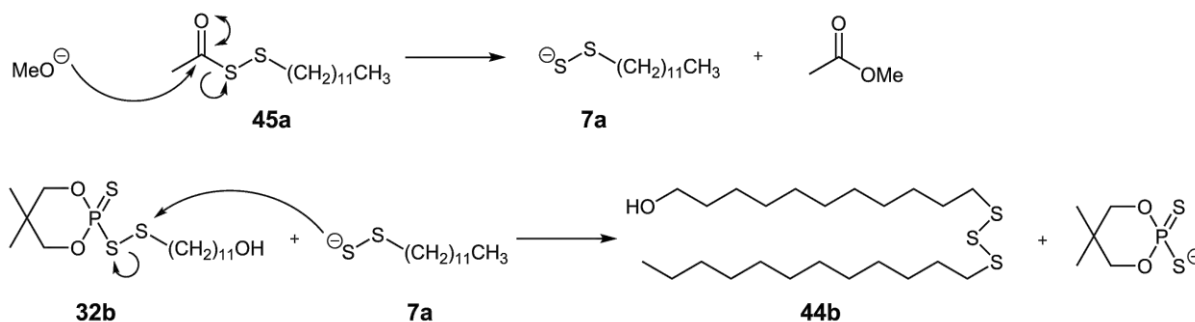
Rys. 31. Schemat otrzymywanie niesymetrycznego trisulfidu [44b]

W wyniku tej reakcji otrzymałem niesymetryczny trisulfid [44b] w wydajnością 99%. Postanowiłem przeprowadzić kolejne reakcje *S*-acetylowanych disulfanylowych pochodnych [45a-c] z pochodnymi [32] (tab. 5).

 <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> $-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ a $-(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$ b $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$ c $-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{Me}$ h $-\text{C}_6\text{H}_5$ g </div>					
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{CH}_3$ a		99% 44b	99% 44c	65% 44d	63% 44g
$-(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$ b	71% 44b		71% 44j	60% 44k	0%
$-(\text{CH}_2)_{10}\text{CO}_2\text{H}$ c	85% 44c	70% 44j		58% 44l	0%

Tab. 5. Podsumowanie wyników przeprowadzonych eksperymentów otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów

Zestawione wyniki pokazują, że opracowana metoda stanowi alternatywę do otrzymywania trisulfidów niesymetrycznych zawierających grupy funkcyjne po obu stronach ugrupowania trisulfidowego. Prawdopodobny mechanizm reakcji przedstawiony jest na rysunku 32.



Rys. 32. Schemat przedstawiający proponowany mechanizm otrzymywania trisulfidu [44b]

Atak anionu metoksyowego na *S*-acetylowaną disulfanylową pochodną [45a] prowadzi do powstania anionu disulfanylowego [7a], który reagując z obecną w mieszaninie pochodną [32b] prowadzi do niesymetrycznego trisulfidu [44b]. Powodzenie reakcji opiera się na chemoselektywnej reakcji anionu metoksyowego z pochodną [45] prowadzącej do powstania anionu disulfanylowego w wyniku transestryfikacji, przy jednoczesnym braku reakcji anionu metoksyowego z pochodną kwasu neopentylideno fosforoditiowego [32]. W przypadku występowania grupy karboksylowej w związkach [32] lub [45] należało dodać dodatkowy

ekwiwalent metanolanu sodu. Pomimo tego, że niektóre wydajności produktów były umiarkowane, otrzymane związki nie były zanieczyszczone tetra- oraz polisulfanylowymi pochodnymi.

Opracowana metoda ma również istotne ograniczenia. Przeprowadzone reakcje na pochodnych [32] zawierających podstawnik fenyłowy z pochodnymi [45b-c] prowadziły do powstania mieszaniny tri- i tetrasulfidów, której nie udało mi się rozdzielić za pomocą chromatografii kolumnowej. Dodatkowo udało się stwierdzić, że czynniki steryczne mają ogromny wpływ na przebieg reakcji. W przypadku gdy w pochodnej [32] znajdował się podstawnik *tert*-butylowy lub trifenyłometylowy (R = *t*Bu, Tr), z mieszaniny reakcyjnej izolowałem 85% nieprzereagowanej pochodnej [32] oraz mieszaninę polisulfidów, której nie mogłem rozdzielić na drodze chromatografii kolumnowej.

W świetle istniejących metod syntezy trisulfidów zawierających dodatkowe grupy funkcyjne otrzymane rezultaty są bardzo atrakcyjne, ponieważ nie ma innych tak wszechstronnych metod ich otrzymywania w literaturze chemicznej.

4. PODSUMOWANIE WYNIKÓW

Głównym celem niniejszej pracy było opracowanie nowych metod syntezy ugrupowania trisulfidowego, wykorzystując pochodne 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanu (kwasu neopentylidenofosforoditiowego) [34].

Trisulfidy nie należą do związków gruntownie opisanych literaturowo. Literatura ogranicza się głównie do kilku przykładów opisanych we wstępie pracy. Mimo, że niektóre z tych związków mają istotne znaczenie oraz wykazują aktywność biologiczną, ograniczenia istniejących metod ich syntezy uniemożliwiają dostęp do nowych interesujących badań i związków.

Nowe metody syntezy ugrupowania trisulfidowego powinny być chemoselektywne, wydajne oraz powinny pozwalać na otrzymanie symetrycznych i niesymetrycznych funkcjonalizowanych pochodnych. Moją pracę oparłem na pochodnych disulfanylowych [32] oraz trisulfanylowych [42] 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanu [34].

Przeprowadzone eksperymenty potwierdziły reaktywność disulfanylowych pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego [34] w reakcjach substytucji nukleofilowej zachodzących na atomie siarki oraz pozwoliły na opracowanie metodologii dla pochodnej trisulfanylowej [42].

Reaktywność *S*-fosforylowanych disulfanylowych pochodnych [32] z tioacetamidem, *O*-*tert*-butyloditiowęglanem potasu oraz fluorkiem *tetra-n*-butyloamoniowym pozwoliły na otrzymanie funkcjonalizowanych, symetrycznych trisulfidów [36a-f]. Reakcje te charakteryzowały się bardzo wysokimi wydajnościami oraz chemoselektywnością. Obecne w substratach grupy funkcyjne, takie jak hydroksylowa czy karboksylowa, nie wpływały negatywnie na przebieg reakcji. Ponadto należy dodać, że w reakcjach z pochodną cysteiny [32e] proces racemizacji był znacznie ograniczony.

W kolejnym etapie moich badań zająłem się próbami otrzymania funkcjonalizowanych trisulfanylowych pochodnych kwasu neopentylidenofosforoditiowego [34]. Niestety w toku prac nie udało się otrzymać wszystkich zamierzonych związków. Obecność grup funkcyjnych w tiolach ulegających reakcji sprzęgania z kwasem neopentylidenofosforoditiowym [34] przy pomocy dichlorku siarki prowadziła do mieszaniny produktów, której nie udało się rozdzielić na drodze chromatografii kolumnowej czy też krystalizacji. Jedynym produktem, który udało mi się otrzymać był 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekan [42]. Przeprowadziłem reakcje trisulfanylowej pochodnej [42]

z funkcjonalizowanymi tiolami w obecności trietyloaminy. Udało mi się otrzymać niesymetryczne trisulfidy [44a-i], zawierające w swojej strukturze stały fragment dodecyłowy oraz łańcuch alkilowy z grupami funkcyjnymi, pochodne cysteiny lub podstawnik aromatyczny.

W kolejnych eksperymentach wykorzystałem reaktywność *S*-fosforylowanych disulfanylowych pochodnych [32] w reakcjach z tiooctanem potasu. Otrzymane w ten sposób *S*-acetylowane disulfanyłowe pochodne [45a-c] posłużyły mi jako prekursorzy anionu disulfanyłowego [7a]. Zgodnie z przewidywaniami generowany *in situ* w środowisku reakcji anion disulfanyłowy [7a] reagował z *S*-fosforylowanymi disulfanyłowymi pochodnymi [32], prowadząc do niesymetrycznych funkcjonalizowanych trisulfidów z wysokimi wydajnościami. Niestety metoda ta okazała się wrażliwa na czynniki steryczne oraz obecność podstawnika aromatycznego w *S*-fosforylowanych disulfanylowych pochodnych [32].

W ramach pracy doktorskiej udało się opracować nowe metody syntezy ugrupowania trisulfidowego. Pokazałem ogromną wszechstronność i reaktywność pochodnych kwasu neopentylideno fosforoditiowego w reakcjach otrzymywania symetrycznych i niesymetrycznych trisulfidów.

Opracowane metody otrzymywania symetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego są obecnie najbardziej wszechstronne. Wydajności w prezentowanych reakcjach są bardzo wysokie, a warunki reakcji pozwalają na stosowanie niechronionych grup funkcyjnych. Oczyszczanie produktów jest łatwe, gdyż nie stwierdzono powstawania wyższych polisulfidów w toku reakcji.

Opracowanie metody syntezy niesymetrycznie podstawionego ugrupowania trisulfidowego było o wiele większym wyzwaniem. Przedstawione w niniejszej pracy procedury, pomimo drobnych niepowodzeń stanowią najbardziej dogodne i wszechstronne metody jego otrzymywania. Cechują się wysokimi wydajnościami oraz możliwością stosowania niechronionych grup funkcyjnych.

Założone przeze mnie cele pracy zostały zrealizowane. Opisane w niniejszej pracy wyniki badań zostały opublikowane w czasopiśmie z tzw. listy filadelfijskiej oraz były przedmiotem wystąpień na konferencjach o zasięgu krajowym jak i międzynarodowym.

PUBLIKACJE:

- **Lach, S.**, Witt, D. "A New and Convenient Method for the Preparation of Functionalized Phosphorothioates", *Synthesis*, 2011, 3975
- Śliwka-Kaszyńska, M., **Lach, S.**, Witt, D. "Novel and Efficient Synthesis of Unsymmetrical Trisulfides", *Synlett*, 2010, 2857
- Kertmen, A., **Lach, S.**, Rachoń, J., Witt, D. "Novel and Efficient Methods for the Synthesis of Symmetrical Trisulfides", *Synthesis*, 2009, 1459

DONIESIENIA KONFERENCYJNE:

- Zastosowanie pochodnych kwasu neopentylidenofosforditiowego do otrzymywania niesymetrycznych disulfidów stosowanych do tworzenia SAMs oraz MPCs
Lach Sławomir, Witt Dariusz
55. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego: Białystok, 16-20 września 2012
- The Application Of Neopentylidene phosphorodithioic Acid Derivatives In The Synthesis Of Disulfides, Trisulfides And Phosphorothioates
Lach Sławomir, Demkowicz Sebastian, Rachoń Janusz, Witt Dariusz
25th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, Częstochowa, 24-29 czerwca, 2012
- Reaktywność wybranych siarkowych i selenowych pochodnych kwasu fosforowego
Lach Sławomir, Cholewiński Grzegorz, Demkowicz Sebastian, Witt Dariusz, Rachoń Janusz
54. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego: Lublin, 18-22 września 2011
- Nowa metoda syntezy niesymetrycznych trisulfidów
Lach Sławomir, Witt Dariusz
53. Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego i Stowarzyszenia Inżynierów i Techników Przemysłu Chemicznego: Gliwice, 14-18 września 2010

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1. Aparatura i odczynniki

Widma NMR wykonano na aparacie Varian Gemini 200 MHz lub 500MHz z CDCl_3 jako wzorcem wewnętrznym ($\delta = 7,26$ dla ^1H , $\delta = 77,0$ dla ^{13}C). Dla widm ^{31}P NMR wzorcem wewnętrznym był 85% H_3PO_4 ($\delta = 0$). Widma ESI-MS zostały wykonane na aparacie Mariner PerSeptive Biosystem.

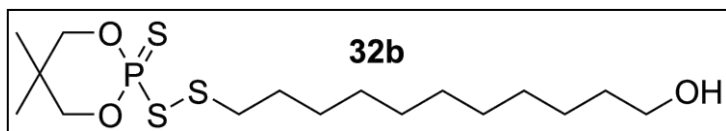
Kwas 11-sulfanylundekanowy, 11-sulfanylundekano-1-ol, 2-sulfanyloetanol, 4-metylobenzenotiol, dodekano-1-tiol, ester etylowy kwasu (*R*)-2-amino-3-sulfanylopropanowego, kwas (*R*)-2-(acetyloamino)-3-sulfanylopropanowy, tiofenol, 4-metoksytiofenol, 2-naftalenotiol zostały zakupione w firmie Aldrich.

5.2. Procedury syntetyczne

5.2.1. Synteza substratów do otrzymywania symetrycznych trisulfidów

5.2.1.1. 11-[(5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinan-2-ylo)disulfanylo]undekano-1-ol [32b]. Ogólna procedura. Metoda A

Do roztworu disulfidu bis(5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylu) [33] (2.76 g, 7.0 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (50 mL) dodałem Br_2 (0.96 g, 6.0 mmol) w suchym CH_2Cl_2 , w temperaturze -30°C , w atmosferze N_2 . Po 15 minutach do mieszaniny reakcyjnej dodałem roztwór 11-sulfanylundekano-1-olu (2.25g, 11.0 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (15 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 30 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie dodałem CH_2Cl_2 (50 mL), całość przenieśliem do rozdzielacza i przemyłem mieszaninę H_2O (50 mL). Fazę organiczną suszyłem bezwodnym MgSO_4 . Następnie przesączyłem mieszaninę i oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, CH_2Cl_2). Otrzymałem produkt [32b] w postaci białego ciała stałego, 4.42 g (95%). Temperatura topnienia: $40-42^\circ\text{C}$.



IR (cm^{-1} , KBr): $\nu = 3368$ (m), (OH), 2970 (m), 2925 (s), 2856 (w), (CH), 1048 (s), 995 (s) (POC), 684 (s) (P=S)

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, CH_3 , 3H), 1.22 (s, CH_3 , 3H), 1.23-1.45 (m, CH_2 , 14H), 1.55-1.62 (m, CH_2 , 2H), 1.68-1.76 (m, CH_2 , 2H), 3.02 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, PSSCH_2 , 2H), 3.66 (t, $J = 6.6\text{Hz}$, OCH_2 , 2H), 4.08-4.18 (m, POCH_2 , 4H)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 77.5$ (d, $J_{\text{P-C}}^2 = 9.1\text{Hz}$), 63.0, 38.6, 32.7, 32.6 (d, $J_{\text{P-C}}^3 = 7.1\text{Hz}$), 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.7, 28.3, 25.6, 21.9, 21.1. Oczekiwano 15 sygnałów, obserwowano 14 sygnałów.

^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 86.67$

HRMS (ESI): $m/z = [\text{M} + \text{Na}]^+$ obliczono dla $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{NaO}_3\text{PS}_3$: 423.1227, otrzymano: 423.1229

Związki [**32a**]^{34b}, [**32c-e,h**]^{34d} oraz [**32f-g**]^{34c} zostały już wcześniej scharakteryzowane oraz otrzymane według analogicznej procedury.

Wydajności zostały zaprezentowane w tabeli 1 (Metoda A).

Dane spektralne były zgodne z literaturowymi.

5.2.1.2. 11-[(5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinan-2-yl)disulfanylo]undekan-1-ol [**32b**]. Ogólna procedura. Metoda B

Do roztworu 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanu [**34**] (2.79 g, 14.0 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (50 mL) dodałem Br_2 (1.92 g, 12.0 mmol) w suchym CH_2Cl_2 , w temperaturze -30°C , w atmosferze N_2 . Po 15 minutach dodałem roztwór 11-sulfanyloundekan-1-olu (2.25g, 11 mmol) w suchym CH_2Cl_2 (15 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 30 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie dodałem CH_2Cl_2 (50 mL), całość przenieśliem do rozdzielacza i przemyłem mieszaninę H_2O (50 mL). Fazę organiczną suszyłem bezwodnym MgSO_4 . Następnie przesączyłem mieszaninę i oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, CH_2Cl_2). Otrzymałem produkt [**32b**] w postaci białego ciała stałego, 4.33 g (93%). Temperatura topnienia: $40-42^\circ\text{C}$.

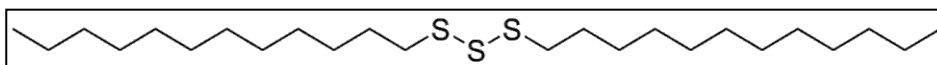
Związki [**32a**], [**32c-h**] zostały przygotowane ze związku [**34**] według powyższej procedury. Wydajności zostały zaprezentowane w tabeli 1 (Metoda B).

Dane spektralne były zgodne z wcześniej otrzymanymi związkami (Metoda A).

5.2.2. Symetryczne trisulfidy [36a-f]. Ogólna procedura. Metoda A

Do roztworu [32a-f] (2.0 mmol) w MeOH (25 mL), dodałem roztwór *O*-tert-butyloditiowęglanu potasu (0.414 g, 2.2 mmol) w MeOH (10 mL) w temperaturze 0°C, w atmosferze N₂. Mieszanie reakcyjną mieszałem przez 30 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy).

Trisulfid di-dodecyłowy [36a]



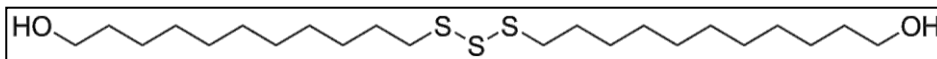
Chromatografia kolumnowa: eter naftowy, wydajność: 90%, białe ciało stałe, temperatura topnienia: 15–16°C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.89 (t, *J* = 6.5Hz, 6H, CH₃), 1.15-1.45 (m, 36H, CH₂), 1.64-1.84 (m, 4H, CH₂), 2.88 (t, *J* = 7.3Hz, 4H, S-CH₂)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 38.9, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.8, 28.5, 22.7, 14.1. Oczekiwano 12 sygnałów, obserwowano 11 sygnałów.

HRMS (ESI): *m/z* [M + H]⁺ obliczono dla C₂₄H₅₁S₃: 435.3153, otrzymano: 435.3157.

Trisulfid bis-11-hydroksyundekanyowy [36b]



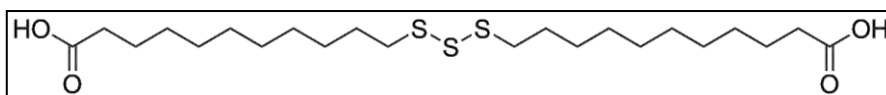
Chromatografia kolumnowa (CHCl₃-MeOH, 25:1); wydajność: 84%; białe ciało stałe, temperatura topnienia 61–63°C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.20-1.46 (m, 28H, CH₂), 1.39 (s, 2H, OH), 1.46-1.65 (m, 4H, CH₂), 1.65-1.82 (m, 4H, CH₂), 2.87 (t, *J* = 7.3Hz, 4H, S-CH₂), 3.64 (t, *J* = 6.5Hz, 4H, O-CH₂)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 63.0, 38.8, 32.7, 29.5, 29.4, 29.1, 28.8, 28.5, 25.7. Oczekiwano 11 sygnałów, obserwowano 9 sygnałów.

HRMS (ESI): *m/z* [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₂H₄₆NaO₂S₃: 461.2558, otrzymano: 461.2556.

Trisulfid bis-10-karboksydodecyłowy [36c]



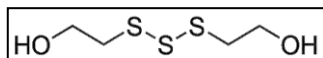
Chromatografia kolumnowa (CHCl₃-MeOH, 25:1); wydajność: 92%; białe ciało stałe, temperatura topnienia: 79–81°C

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.24-1.50 (m, 24H, CH₂), 1.54-1.84 (m, 8H, CH₂), 2.36 (t, *J* = 7.3Hz, 4H, CH₂COO), 2.88 (t, *J* = 7.3Hz, 4H, S-CH₂), 8.90 (brak s, 2H, COOH)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 180.2, 38.8, 34.0, 29.3, 29.3, 29.1, 29.1, 29.0, 28.8, 28.4, 24.6. Oczekiwano 11 sygnałów, obserwowano 11 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ obliczono dla $C_{22}H_{42}NaO_4S_3$: 489.2143; otrzymano: 489.2151.

Trisulfid bis-2-hydroksyetylowy [36d]³⁷



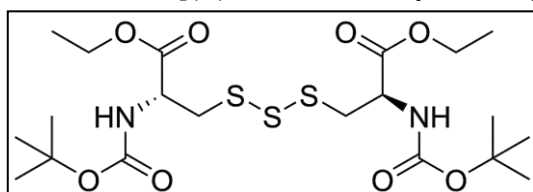
Chromatografia kolumnowa ($CHCl_3$ -MeOH, 25:1); wydajność: 81%; bezbarwny olej

¹H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.16 (s, 2H, OH), 3.09 (t, J = 5.7Hz, 4H, S- CH_2), 3.99 (t, J = 5.7Hz, 4H, O- CH_2)

¹³C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 59.5, 41.7. Oczekiwano 2 sygnały, obserwowano 2 sygnały.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ obliczono dla $C_4H_{10}NaO_2S_3$: 208.9741; otrzymano: 208.9736.

Trisulfid bis[(R)-2-tert-butoksykarbonyloamino-2-etoksykarbonylo]etylowy [36e]



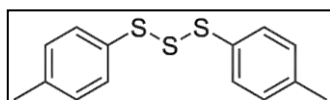
Chromatografia kolumnowa (CH_2Cl_2 -octan etylu, 25:1); wydajność: 92%; białe ciało stałe, temperatura topnienia: 74–77°C

¹H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 1.30 (t, J = 7.1Hz, 6H, $COOCH_2CH_3$), 1.46 (s, 18H, Boc), 3.37 (d, J = 4.8Hz, 4H, SCH_2), 4.23 (q, J = 7.1Hz, 4H, $COOCH_2$), 4.56-4.72 (m, 2H, CH), 5.44 (d, J = 7.8Hz, 2H, BocNH)

¹³C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 170.3, 155.0, 80.2, 61.9, 52.9, 41.1, 28.3, 14.1. Oczekiwano 8 sygnałów, obserwowano 8 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ obliczono dla $C_{20}H_{36}N_2NaO_8S_3$: 551.1531; otrzymano: 551.1527.

Trisulfid bis-4-metylofenylowy [36f]³¹



Chromatografia kolumnowa (CH_2Cl_2 -eter naftowy, 1:2); wydajność: 87%; jasnożółte ciało stałe, temperatura topnienia: 76–77°C (Lit. 20: 78-79°C)

¹H NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 2.36 (s, 6H, CH_3), 7.12 (d, J = 7.9Hz, 4H, Ar), 7.45 (d, J = 7.9Hz, 4H, Ar)

¹³C NMR (50 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.6, 131.0, 129.8, 128.5, 21.2. Oczekiwano 5 sygnałów, obserwowano 5 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z $[M + Na]^+$ obliczono dla $C_{14}H_{14}NaS_3$: 301.0155; otrzymano: 301.0160.

5.2.3. Symetryczne trisulfidy [36a-f]. Ogólna procedura. Metoda B

Do roztworu [32a-f] (2.0 mmol) w CH_2Cl_2 (20 mL), dodałem tioacetamid (0.083 g, 1.1 mmol) oraz Et_3N (0.293 mL, 2.1 mmol) w CH_2Cl_2 (10 mL) w temperaturze 0°C, w atmosferze N_2 . Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 30 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia

temperatury pokojowej. Następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Do pozostałości dodałem Et₂O (100 mL), całość przenieśliem do rozdzielacza i przemyłem mieszaninę H₂O (50 mL). Fazę organiczną suszyłem bezwodnym MgSO₄. Następnie przesączyłem mieszaninę i oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy).

Wydajności zostały zaprezentowane w tabeli 2 (Metoda B).

Dane spektralne były zgodne z wcześniej otrzymanymi związkami [36a-f] (str. 39-40).

5.2.4. Symetryczne trisulfidy [36a-f]. Ogólna procedura. Reakcje z TBAF

Do roztworu 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-disulfanylododekanu [32a] (0.398 g, 1.0 mmol) w suchym CH₂Cl₂ (10 mL), wkraplałem roztwór fluorku tetra-*n*-butyloamoniowego (0.274 g, 1.05 mmol) w tetrahydrofuranie (10 mL), w temperaturze 0°C, w atmosferze N₂. Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 30 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy).

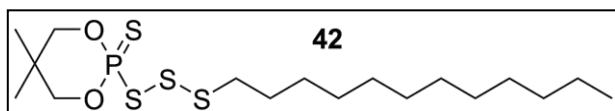
Otrzymałem produkty [36a-f]. Wydajności zostały zaprezentowane w tabeli 3.

Dane spektralne były zgodne dla wcześniej otrzymanych związków [36a-f].

5.2.5. Synteza substratów do otrzymywania niesymetrycznych trisulfidów

5.2.5.1. 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekan [42]

Do roztworu 5,5-dimetylo-2-sulfanylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanu [34] (4.956 g, 25.0 mmol) i dodekano-1-tiolu (5.049 g, 25.0 mmol) w suchym CH₂Cl₂ w temperaturze -30°C, w atmosferze N₂ wkraplałem dichlorek siarki (2.573 g, 25.0 mmol, 1.58 mL). Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 30 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, eter naftowy: CH₂Cl₂, 2:1). Otrzymałem produkt [42] w postaci białego ciała stałego, 7.1 g (66%). Temperatura topnienia: 36-40°C.



IR (cm^{-1} , KBr): $\nu = 2970$ (m), 2916 (s), 2847 (w), (CH), 1043 (s), 987 (s) (POC), 683 (s) (P=S)

^1H NMR (500MHz, CDCl_3): $\delta = 0.90$ (s, CH_3 , 3H), 1.04 (s, CH_3 , 3H), 1.27-1.32 (m, CH_2 , CH_3 , 19H), 1.39-1.43 (m, CH_2 , 2H), 1.77 (kwintet, $J = 7.3\text{Hz}$, S-C- CH_2 , 2H), 3.01 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, PSS CH_2 , 2H), 4.09 (dd, $J = 20\text{Hz}$, O CH_2 , 2H), 4.21 (t, $J = 10.01\text{Hz}$, PO CH_2 , 2H)

^{13}C NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 77.5$ (d, $J_{\text{P-C}}^2 = 8.9\text{Hz}$), 39.9, 33.0 (d, $J_{\text{P-C}}^3 = 7.2\text{Hz}$), 31.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.6, 22.6, 22.0, 14.0. Oczekiwano 17 sygnałów, obserwowano 13 sygnałów.

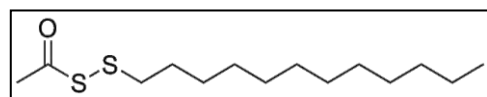
^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): $\delta = 84.81$

HR-ESI-MS: m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ obliczono dla $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{NaO}_2\text{PS}_4$: 453.1155; znaleziono: 453.1161.

5.2.5.2. S-acetylowane disulfanylowe pochodne [45a-c]. Ogólna procedura

Do roztworu 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-disulfanylododekanu [**32a**] (0.398 g, 1.0 mmol) w MeOH (100 mL), wkraplałem roztwór tiooctanu potasu (1.062 g, 1.05 mmol) w MeOH (25 mL), w temperaturze pokojowej, w atmosferze N_2 . Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 30 minut, następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem z wykorzystaniem chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy).

1-(S-acetylodisulfanylo)dodakan [45a]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy), wydajność: 99%, bezbarwny olej

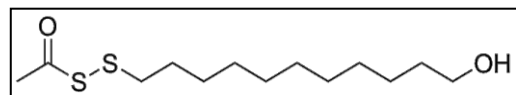
IR (cm^{-1} , film): $\nu = 2923$ (s), (CH), 2852 (m), (CH), 1733, (s), (C=O), 1468, (w), (S- CH_2), 1347 (w), (CH_3), 720 (w), (CH_2)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1.26-1.36 (m, 18H, CH_2), 1.56-1.63 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, C(O) CH_3), 2.71 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H, S- CH_2)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.1$, 38.9, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 28.8, 28.4, 22.7, 14.1. Oczekiwano 14 sygnałów, obserwowano 13 sygnałów.

LRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ obliczono dla $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{OS}_2$: 277.17; znaleziono: 277.10.

11-(S-acetylodisulfanylo)undekan-1-ol [45b]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy : CH_2Cl_2 , 1:1), wydajność: 80%, białe ciało stałe, temperatura topnienia: 37-40°C

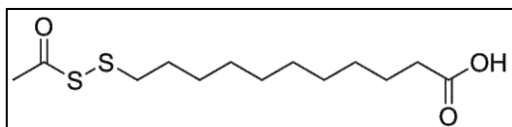
IR (cm^{-1} , KBr): $\nu = 3428$ (w), (OH), 2922 (s), (CH), 2848 (m), (CH), 1731, (s), (C=O), 1468, (w), (S- CH_2), 1053 (m), (O- CH_2), 720 (w), (CH_2)

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.27$ -1.43 (m, 17H, CH_2 , OH), 1.53-1.62 (m, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, C(O) CH_3), 2.71 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H, S- CH_2), 3.64 (t, $J = 6.5\text{Hz}$, 2H, O- CH_2)

^{13}C NMR (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 195.2$, 62.9, 38.9, 32.7, 29.5, 29.3, 29.1, 28.9, 28.8, 28.8, 28.3, 25.6. Oczekiwano 13 sygnałów, obserwowano 12 sygnałów.

LRMS (ESI): m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ obliczono dla $\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{S}_2$: 279.15; znaleziono: 279.10.

Kwas 11-(S-acetylodisulfanylo)undekanoowy [45c]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy : CH₂Cl₂, 1:1), wydajność: 77%, białe ciało stałe, temperatura topnienia: 48-51°C

IR (cm⁻¹, KBr): ν = 3045 (w), (OH), 2918 (s), (CH), 2852 (m), (CH), 1735, (m), (C=O), 1694, (s), (C=O), 1468, (m), (S-CH₂), 720 (m), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.28-1.45 (m, 12H, CH₂), 1.55-1.65 (m, 4H, CH₂), 2.35 (t, J = 7.45Hz, 2H, CH₂), 2.44 (s, 3H, C(O)CH₃), 2.71 (t, J = 7.3Hz, 2H, S-CH₂), 8.4 (bs, 1H, COOH)

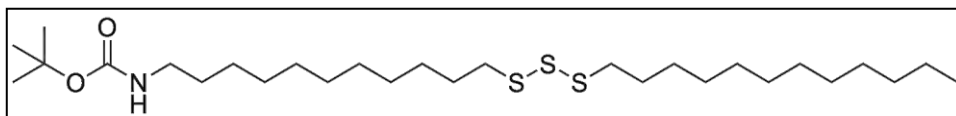
¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 195.7, 180.3, 39.4, 34.5, 29.8, 29.8, 29.6, 29.6, 29.5, 29.4, 28.9, 28.8, 25.1. Oczekiwano 13 sygnałów, obserwowano 13 sygnałów.

LRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₁₃H₂₄NaO₃S₂ : 315.11; znaleziono: 315.10.

5.2.6. Niesymetryczne trisulfidy zawierające fragment dodecyłowy. Ogólna procedura

Do roztworu 5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksafosforinanylo-2-trisulfanylo-1-dodekanu [42] (0.473 g, 1.1 mmol) i Et₃N (0.153 mL, 1.1mmol) w suchym CH₂Cl₂ (20 mL), dodałem roztwór odpowiedniego tiolu (1.0 mmol) w CH₂Cl₂ (10 mL) w temperaturze pokojowej, w atmosferze N₂. Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 15 minut, następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy). Dodatek kwasu octowego (50 μ L) przed chromatografią kolumnową zapobiegał desulfuryzacji produktu podczas oczyszczania.

11-(dodec-1-ylo-trisulfanylo)-N-(tert-butoksykarbonylo)-1-undecyloamina [44a]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy : CH₂Cl₂, 1:1), wydajność: 99%, białe ciało stałe, temperatura topnienia: 32-34°C

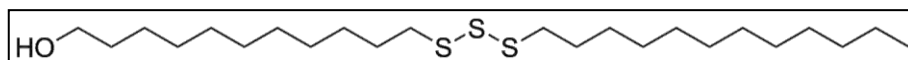
IR (cm⁻¹, KBr): ν = 3381 (m), (NH), 2919 (s), 2849 (s), (CH), 1682, (s), (C=O), 1638 (m), (NH), 1170 (m), (C-N), 720 (w), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 5.3Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.44 (m, 43H, CH₂), 1.66-1.76 (m, 4H, CH₂), 2.87 (t, J = 7.3Hz, 4H, S-CH₂), 3.11 (m, 2H, N-CH₂), 4.46 (s, 1H, NH)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 155.9, 78.9, 40.7, 39.2, 38.9, 31.9, 30.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.8, 28.5, 28.4, 26.8, 22.7, 14.1. Oczekiwano 28 sygnałów, obserwowano 20 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₈H₅₇NNaO₂S₃ : 558.3449; znaleziono: 558.3452.

11-(dodec-1-ylo-trisulfanylo)undekan-1-ol [44b]



Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂); wydajność: 99%; białe ciało stałe, temperatura topnienia 35–36°C

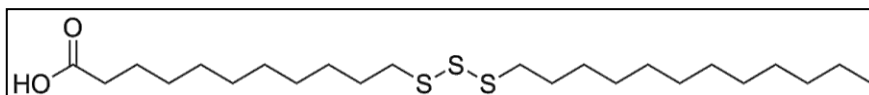
IR (cm⁻¹, KBr): ν = 3411 (m), (OH), 2920 (s), 2849 (s), 1056, (m), (C-O), 720 (w), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.45 (m, 33H, CH₂, OH), 1.59 (kwintet, J = 6.9, 2H, OC-CH₂), 1.76 (kwintet, J = 7.3 Hz, 4H, S-C-CH₂), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 4H, SCH₂), 3.66 (t, J = 6.5 Hz, 2H, O-CH₂)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 63.0, 38.8, 37.7, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 28.8, 28.5, 28.4, 25.7, 22.6, 14.0. Oczekiwano 23 sygnałów, obserwowano 15 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₃H₄₈NaO₂S₃: 459.2765; otrzymano: 459.2767.

Kwas 11-(dodec-1-ylo-trisulfanylo)undekanowy [44c]



Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂); wydajność: 86%; białe ciało stałe, temperatura topnienia: 43–46°C

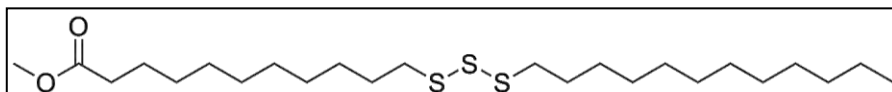
IR (cm⁻¹, KBr): ν = 3413 (m), (OH), 2919 (s), 2848 (s), 1893, (m), (C=O), 738 (w) (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.90 (t, J = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.23-1.42 (m, 30H, CH₂), 1.66 (m, 2H, CH₂), 1.76 (m, 5H, CH₂), 2.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂COO), 2.89 (t, J = 7.3 Hz, 4H, S-CH₂)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 180.0, 39.2, 38.9, 34.0, 31.9, 29.6, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.8, 28.7, 28.5, 24.6, 22.7, 14.1. Oczekiwano 23 sygnałów, obserwowano 18 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₃H₄₆NaO₂S₃: 473.2558; otrzymano: 473.2553.

Ester metylowy kwasu 11-(dodec-1-ylo-trisulfanylo)undekanowego [44d]



Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂-eter naftowy, 1:1); wydajność: 75%; bezbarwny olej

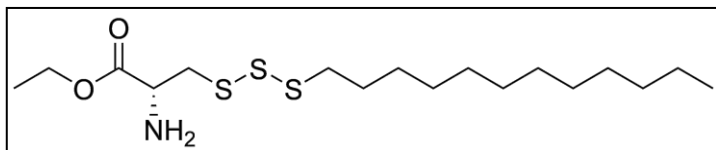
IR (cm⁻¹, film): ν = 2924 (s), 2853 (s), 1741, (s), (C=O), 1376 (w), (CH₃) 1196, (m) (C-C(O)-C), 722 (w) (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, J = 6.5, 3H, CH₃), 1.20-1.38 (m, 30H, CH₂), 1.56-1.77 (m, 6H, CH₂), 2.30 (t, J = 7.4 Hz, 2H, CO-CH₂), 2.86 (t, J = 7.2 Hz, 4H, S-CH₂), 3.66 (s, 3H, O-CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 174.1, 51.3, 38.8, 34.0, 31.8, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 28.7, 28.4, 24.8, 22.6, 14.0. Oczekiwano 24 sygnały, obserwowano 16 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₄H₄₈NaO₂S₃: 487.2714; otrzymano: 487.2715.

Ester etylowy kwasu (*R*)-2-amino-3-(dodec-1-ylo-trisulfanylo)propanowego [44e]



Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂-MeOH, 25:1); wydajność: 97%, żółty olej

$[\alpha_D^{25}] = +10^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

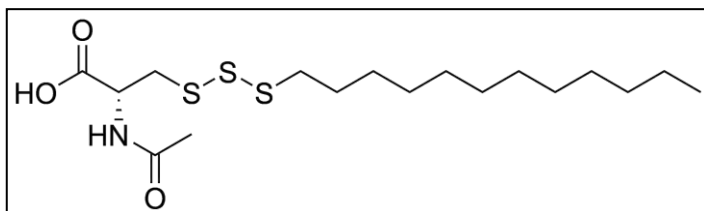
IR (cm⁻¹, film): $\nu = 3382$ (w), (NH), 3315 (w), (NH), 2924 (s), 2853 (s), 1738, (m), (C=O), 1597 (w), (NH), 1375 (w), (CH₃), 1183 (m), (C-C(O)-C), 722 (w), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.38 (m, 21H, CH₂, COO-C-CH₃), 1.70-1.74 (m, 2H, S-C-CH₂), 2.41 (brs, 2H, NH₂), 2.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, S-CH₂), 3.1 (dd, $J = 13.9$ Hz, $J = 7.5$ Hz, 1H, S-CH), 3.32 (dd, $J = 17.7$ Hz, $J = 4.4$ Hz, 1H, S-CH), 3.85-3.95 (m, 1H, N-CH), 4.22 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, COO-CH₂)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 173.3, 61.3, 53.2, 43.6, 38.8, 31.8, 29.5, 28.4, 22.6, 14.1$. Oczekiwano 17 sygnałów, obserwowano 10 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczono dla C₁₇H₃₆NO₂S₃: 382.1908; otrzymano: 382.1902.

Kwas (*R*)-2-(acetyloamino)-3-(dodec-1-ylo-trisulfanylo)propanowy [44f]



Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂-MeOH, 25:1); wydajność: 90%; białe ciało stałe, temperatura topnienia: 45-47°C

$[\alpha_D^{25}] = +91^\circ$ (c=1.0, CHCl₃)

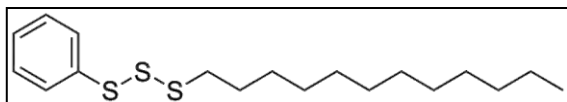
IR (cm⁻¹, film): $\nu = 3476$ (m), (NH), 3387 (m), (OH), 2916 (s), 2848 (s), 1699, (m), (C=O), 1613 (m), (C=O), 1575 (w), (NH), 1376 (w), (CH₃), 1206 (m), (C-O), 721 (w), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.3$ Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.38 (m, 18H, CH₂), 1.70-1.77 (m, 2H, S-C-CH₂), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, S-CH₂), 3.43-3.45 (m, 2H, S-CH₂), 4.91-4.95 (m, 1H, N-CH), 6.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, NH), 7.45 (brs, 1H, COOH)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 172.8, 171.6, 52.0, 40.5, 38.8, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 28.7, 28.5, 22.9, 22.6, 14.0$. Oczekiwano 17 sygnałów, obserwowano 15 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczono dla C₁₇H₃₄NO₃S₃: 396.1701; otrzymano: 396.1708.

1-(fenylotrisulfanylo)dodekan [44g]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy); wydajność: 99%; żółty olej

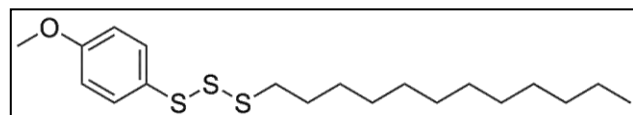
IR (cm^{-1} , film): $\nu = 2923$ (s), 2852 (s), 1581, (w), (C=C), 1464 (m), (C=C), 1376 (w), (CH₃), 738 (m), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.91$ (t, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H, CH₃), 1.28-1.37 (m, 18H, CH₂), 1.69 (kwintet, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H, S-C-CH₂), 2.84 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H, S-CH₂), 7.33-7.65 (m, 5H, Ph)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 137.6$, 130.6, 129.5, 128.5, 39.5, 32.4, 30.1, 30.1, 30.0, 29.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.0, 23.2, 14.6. Oczekiwano 18 sygnałów, obserwowano 16 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₁₈H₃₀NaS₃: 365.1407; otrzymano: 365.1412.

1-(4-metoksyfenylotrisulfanylo)dodekan [44h]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy); wydajność: 98%; żółty olej

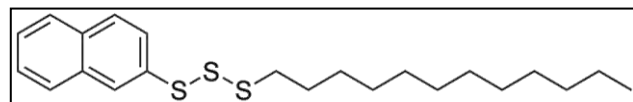
IR (cm^{-1} , film): $\nu = 2923$ (s), 2852 (s), 1590, (m), (C=C), 1491 (m), (C=C), 1376 (w), (CH₃), 721 (w), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.88$ (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H, CH₃), 1.26-1.50 (m, 18H, CH₂) 1.66 (m, 2H, S-C-CH₂), 2.80 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H, S-CH₂), 3.82 (s, 3H, O-CH₃), 6.86-6.90 (m, 2H, Ar), 7.54-7.59 (m, 2H, Ar)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 160.4$, 133.8, 133.6, 132.6, 131.5, 127.9, 114.6, 55.3, 38.9, 31.9, 29.6, 29.4, 29.3, 29.1, 28.9, 28.4, 22.6, 14.1. Oczekiwano 19 sygnałów, obserwowano 18 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₁₉H₃₂NaOS₃: 395.1513; otrzymano: 395.1507.

1-(naftylo-2-trisulfanylo)dodekan [44i]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy); wydajność: 99%; żółty olej

IR (cm^{-1} , film): $\nu = 2923$ (s), 2852 (s), 1588, (m), (C=C), 1463 (m), (C=C), 1376 (w), (CH₃), 742 (m), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.89$ (t, $J = 6.4\text{Hz}$, 3H, CH₃), 1.22-1.54 (m, 18H, CH₂) 1.58-1.69 (m, 2H, CH₂), 2.81 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 2H, S-CH₂), 7.48-7.53 (m, 2H, Ar), 7.68-7.86 (m, 4H, Ar), 8.05-8.15 (m, 1H, Ar)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): $\delta = 134.2$, 132.8, 129.2, 128.9, 127.7, 127.6, 127.5, 126.7, 126.6, 126.5, 39.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.0, 28.9, 28.4, 22.6, 14.1. Oczekiwano 22 sygnały, obserwowano 21 sygnałów.

HRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₂H₃₂NaS₃: 415.1564; otrzymano: 415.1558.

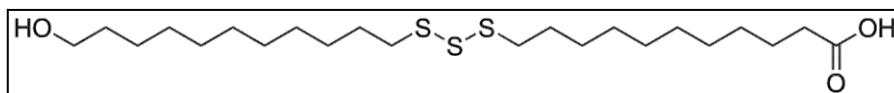
5.2.7. Niesymetryczne trisulfidy z wykorzystaniem S-acetylowanych disulfanylowych pochodnych [45a-c]. Ogólna procedura

Do roztworu 1-(S-acetylo-disulfanylo)dodakanu [45a] (0.276 g, 1.0 mmol) i 11-[(5,5-dimetylo-2-tiokso-1,3,2-dioksaforin-2-yl)disulfanylo]undekan-1-olu [32b] (0.420 mL, 1.05 mmol) w suchym MeOH (20 mL), dodałem roztwór metanolanu sodu (2.0 mmol) w MeOH (2 mL), w temperaturze 0°C w atmosferze N₂. Mieszaninę reakcyjną mieszałem przez 15 minut bez łaźni chłodzącej do osiągnięcia temperatury pokojowej. Następnie oddestylowałem rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość oczyszczałem za pomocą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy). Niewielki dodatek kwasu octowego (50 µL) przed chromatografią kolumnową zapobiegał desulfuryzacji produktu podczas oczyszczania.

Otrzymałem 11-(dodec-1-yl)trisulfanylo]undekan-1-ol [44b] z wydajnością 71%.

Związki [44b-c] zostały scharakteryzowane na stronie 44, związek [44g] został scharakteryzowany na stronie 46.

Kwas 11-(11-hydroksyundec-1-yl)trisulfanylo]undekanowy [44j]



Użyty rozpuszczalnik: suchy THF, 4 ekwiwalenty metanolanu sodu w MeOH, dodatkowo reakcję zakwaszałem przy pomocy 3.15 ekwiwalenta TFA

Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂ : octan etylu, 10:1), wydajność: 70%, białe ciało stałe, temperatura topnienia: 49-52°C

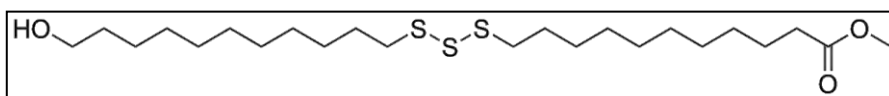
IR (cm⁻¹, KBr): ν = 3345 (w), (OH), 2918 (s), 2848 (m), (CH), 1710, (m), (C=O), 1472 (m), (S-CH₂), 1036 (m), (O-CH₂), 716 (m), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.25-1.48 (m, 28H, CH₂), 1.53-1.77 (m, 6H, CH₂), 2.34 (t, J = 7.3Hz, 2H, C(O)CH₂), 2.87 (t, J = 7.3Hz, 4H, S-CH₂), 3.18 (s, 2H, OH, COOH), 3.64 (t, J = 6.51Hz, 2H, O-CH₂)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 178.5, 62.9, 38.9, 33.9, 32.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3, 29.1, 29.0, 28.9, 28.8, 28.6, 28.5, 28.2, 25.7, 24.7. Oczekiwano 22 sygnałów, obserwowano 19 sygnałów.

LRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₂H₄₄NaO₃S₃ : 475.24; znaleziono: 475.20.

Ester metylowy kwasu 11-(11-hydroksyundec-1-ylo-trisulfanylo)undekanowego [44k]



Chromatografia kolumnowa (eter naftowy : CH₂Cl₂, 2:1), wydajność: 60%, żółte ciało stałe, temperatura topnienia: 26–28°C

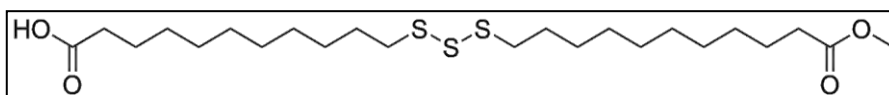
IR (cm⁻¹, KBr): ν = 3378 (w), (OH), 2922 (s), 2852 (m), (CH), 1743, (m), (C=O), 1472 (m), (S-CH₂), 1036 (m), (O-CH₂), 720 (m), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.02-1.77 (m, 35H, CH₂, OH), 2.22-2.34 (m, 2H, CH₂), 2.87 (t, J = 7.3Hz, 4H, S-CH₂), 3.64 (t, J = 9.26Hz, 2H, O-CH₂), 3.67 (s, 3H, C(O)CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 174.7, 63.0, 51.4, 39.4, 39.2, 38.8, 34.4, 34.0, 32.7, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3, 29.2, 29.1, 29.0, 28.8, 28.6, 28.5, 28.4, 25.7, 24.9. Oczekiwano 23 sygnałów, obserwowano 22 sygnałów.

LRMS (ESI): m/z [M + Na]⁺ obliczono dla C₂₃H₄₆NaO₃S₃ : 489.25; znaleziono: 489.2.

Ester metylowy kwasu 11-(10-karboksylodec-1-ylo-trisulfanylo)undekanowego [44l]



Użyty rozpuszczalnik: suchy THF, 4 ekwiwalenty metanolanu sodu w MeOH, dodatkowo reakcję zakwaszałem przy pomocy 3.15 ekwiwalenta TFA

Chromatografia kolumnowa (CH₂Cl₂), wydajność: 58%, żółty olej

IR (cm⁻¹, film): ν = 3343 (w), (OH), 2926 (m), 2856 (w), (CH), 1682, (s), 1739 (m), (C=O), 1712 (m), (C=O), 1430 (m), (S-CH₂), 757 (w), (CH₂)

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃): δ = 1.23-1.39 (m, 24H, CH₂), 1.57-1.73 (m, 8H, CH₂), 2.30 (t, J = 7.5Hz, 4H, S-CH₂), 2.86 (t, J = 7.3Hz, 4H, S-CH₂), 3.66 (s, 3H, C(O)CH₃)

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃): δ = 174.5, 51.4, 39.4, 38.8, 34.0, 29.3, 29.2, 29.1, 28.9, 28.8, 28.5, 28.4, 24.9. Oczekiwano 23 sygnałów, obserwowano 13 sygnałów.

LRMS (ESI): m/z [M + H]⁺ obliczono dla C₂₃H₄₅O₄S₃ : 481.25; znaleziono: 481.2.

ABSTRACT

NEOPENTYLIDENEPHOSPHORODITHIOIC ACID DERIVATIVES AS SUBSTRATES IN THE SYNTHESIS OF THE TRISULFIDE MOIETY

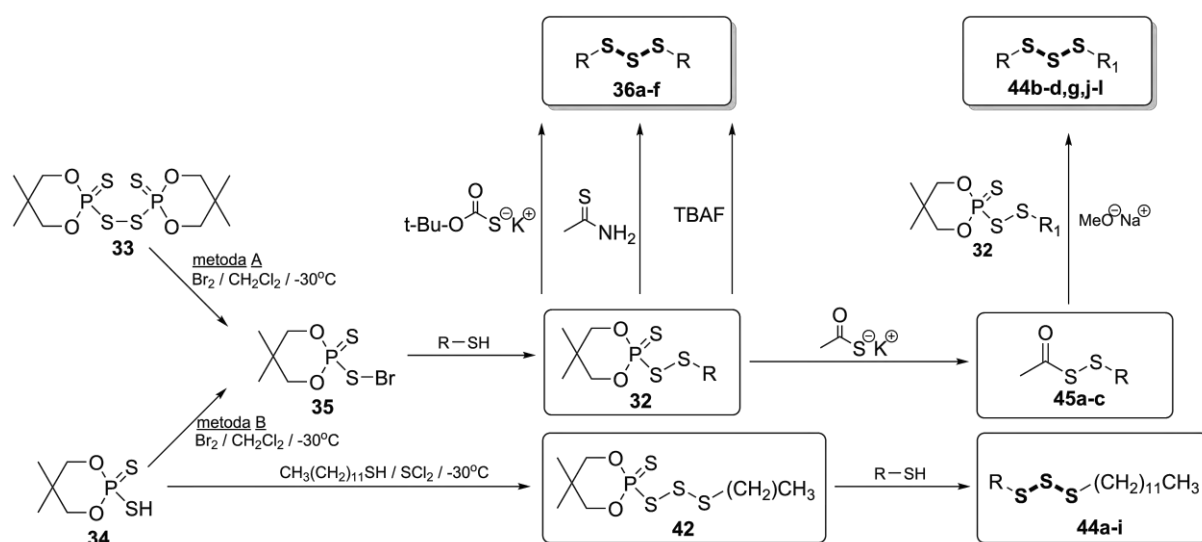
Recent study by Witt and co-workers led to the development of various synthetic applications of neopentylidene phosphorodithioic acid derivatives [32]. These compounds are readily available from bis(5,5-dimethyl-2-thioxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl) disulfide [33] or 5,5-dimethyl-2-thiolo-2-thioxo-1,3,2-dioxaphosphorinan [34].

These results led to a synthetic strategy for preparation of symmetrical and unsymmetrical trisulfides based on neopentylidene phosphorodithioic acid derivatives [32].

Convenient and versatile methods for preparation of functionalized symmetrical trisulfides including dialkyl [36a-d], diaryl [36f] and L-cysteine [36e] derivatives have been developed. Reactions of [32] with potassium *O*-*tert*-butyl dithiocarbonate, thioacetamide and *tetra-n*-butylammonium fluoride were generally complete in 30 minutes and gave exclusively symmetrical trisulfides [36a-f] in excellent yields after isolation.

A coupling reaction of neopentylidene phosphorodithioic acid [34] with dodecane-1-thiol in the presence of sulfur dichloride at -30°C afforded 1-[(5,5-dimethyl-2-thioxo-1,3,2-dioxaphosphorinan-2-yl)-trisulfanyl]dodecane [42]. Reactions of [42] with a variety of thiols in CH_2Cl_2 , in the presence of triethylamine, at room temperature led to unsymmetrical trisulfides [44a-i] in excellent yields after isolation.

Reaction of neopentylidene phosphorodithioic acid derivatives [32] with potassium thioacetate gave *S*-acetyl disulfanyl derivatives [45a-c]. A mixture of derivative [32] and *S*-acetyl disulfanyl derivative [45] treated with sodium methoxide at 0°C provided unsymmetrical functionalized trisulfides [44b-d,g,j-l] with very good yields after isolation.



LITERATURA

-
- (1) Pauling, L. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **1949**, *35*, 495.
 - (2) (a) Foss, O. In *Organic sulfur compounds*; Kharash, N., Ed.; Symposium Publications Division, Pergamon Press: New York, 1961(b) Pryor, W. A. *Mechanisms Of Sulfur Reactions*; McGraw-Hill: New York, 1962.
 - (3) Singh, S. P.; Lough, A. J.; Schwan, A. L. *Acta Crystallographica Section E* **2009**, *65*, 361.
 - (4) Hudson, R. F. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1973**, *12*, 36.
 - (5) Nygren, P. *Acta Oncologica* **2001**, *40*, 166.
 - (6) (a) Drukman, S.; Kavallaris, M. *International Journal of Oncology* **2002**, *21*, 621(b) Liscovitch, M.; Lavie, Y. *IDrugs : the investigational drugs journal* **2002**, *5*, 349.
 - (7) (a) Hung, D. T.; Jamison, T. F.; Schreiber, S. L. *Chemistry & biology* **1996**, *3*, 623(b) Lee, K. H. *Journal of Biomedical Science* **1999**, *6*, 236(c) Livett, B. G.; Gayler, K. R.; Khalil, Z. *Current Medicinal Chemistry* **2004**, *11*, 1715(d) Topliss, J. G.; Clark, A. M.; Ernst, E.; Hufford, C. D.; Johnston, G. A. R.; Rimoldi, J. M.; Weimann, B. J. *Pure and Applied Chemistry* **2002**, *74*, 1957(e) Wojcikowski, K. E. N.; Johnson, D. W.; GobÉ, G. *Nephrology* **2004**, *9*, 400.
 - (8) Williams, L. A.; Rosner, H.; Levy, H. G.; Barton, E. N. *The West Indian medical journal* **2007**, *56*, 17.
 - (9) (a) Higuchi, O.; Tateshita, K.; Nishimura, H. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51*, 7208(b) Schreyen, L.; Dirinck, P.; Van Wassenhove, F.; Schamp, N. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **1976**, *24*, 336.
 - (10) (a) Agarwal, K. C. *Medicinal Research Reviews* **1996**, *16*, 111(b) Milner, J. A. *Advances in experimental medicine and biology* **2001**, *492*, 69(c) Rahman, K. *The Journal of Nutrition* **2001**, *131*, 977S(d) Rivlin, R. S. *The Journal of Nutrition* **2001**, *131*, 951.
 - (11) Powolny, A. A.; Singh, S. V. *Cancer Letters* **2008**, *269*, 305.
 - (12) Xiao, D.; Herman-Antosiewicz, A.; Antosiewicz, J.; Xiao, H.; Brisson, M.; Lazo, J. S.; Singh, S. V. *Oncogene* **2005**, *24*, 6256.
 - (13) (a) Herman-Antosiewicz, A.; Singh, S. V. *The Journal of biological chemistry* **2005**, *280*, 28519(b) Herman-Antosiewicz, A.; Stan, S. D.; Hahm, E. R.; Xiao, D.; Singh, S. V. *Molecular cancer therapeutics* **2007**, *6*, 1249.
 - (14) (a) Borkowska, A.; Sielicka-Dudzin, A.; Herman-Antosiewicz, A.; Wozniak, M.; Fedeli, D.; Falcioni, G.; Antosiewicz, J. *Eur J Nutr* **2012**, *51*, 817(b) Xiao, D.; Choi, S.; Johnson, D. E.; Vogel, V. G.; Johnson, C. S.; Trump, D. L.; Lee, Y. J.; Singh, S. V. *Oncogene* **2004**, *23*, 5594.
 - (15) (a) Kumar, R. A.; Ikemoto, N.; Patel, D. J. *Journal of Molecular Biology* **1997**, *265*, 187(b) Nicolaou, K. C.; Hummel, C. W.; Nakada, M.; Shibayama, K.; Pitsinos, E. N.; Saimoto, H.; Mizuno, Y.; Baldenius, K. U.; Smith, A. L. *Journal of the American Chemical Society* **1993**, *115*, 7625.
 - (16) Kumar, R. A.; Ikemoto, N.; Patel, D. J. *Journal of Molecular Biology* **1997**, *265*, 173.
 - (17) Borders, D. B.; Doyle, T. W. *Enediyne Antibiotics as Antitumor Agents*; 1 ed.; Informa HealthCare, 1994.
 - (18) (a) Rösner, H.; Williams, L. A. D.; Jung, A.; Kraus, W. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* **2001**, *1540*, 166(b) Williams, L. A. D.; The, T. L.; Gardner, M. T.; Fletcher, C. K.; Naravane, A.; Gibbs, N.; Fleishacker, R. *Phytotherapy Research* **1997**, *11*, 251.
 - (19) An, H.; Zhu, J.; Wang, X.; Xu, X. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 4826.
 - (20) Fuson, R. C.; Price, C. C.; Burness, D. M.; Foster, R. E.; Hatchard, W. R.; Lipscomb, R. D. *The Journal of Organic Chemistry* **1946**, *11*, 487.
-

-
- (21) (a) Field, L.; Owen, T. C.; Crenshaw, R. R.; Bryan, A. W. *Journal of the American Chemical Society* **1961**, *83*, 4414(b) Crenshaw, R. R.; Field, L. *The Journal of Organic Chemistry* **1965**, *30*, 175(c) Field, L.; Ferretti, A.; Owen, T. C. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 2378(d) Field, L.; Härle, H.; Owen, T. C.; Ferretti, A. *The Journal of Organic Chemistry* **1964**, *29*, 1632(e) Field, L.; Kim, H. K. *Journal of Medicinal Chemistry* **1966**, *9*, 397(f) Field, L.; Lacefield, W. B. *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31*, 599(g) Field, L.; Parsons, T. F.; Pearson, D. E. *The Journal of Organic Chemistry* **1966**, *31*, 3550(h) Parsons, T. F.; Buckman, J. D.; Pearson, D. E.; Field, L. *The Journal of Organic Chemistry* **1965**, *30*, 1923.
- (22) Buckman, J. D.; Field, L. *The Journal of Organic Chemistry* **1967**, *32*, 454.
- (23) (a) De Filippo, D.; Momicchioli, F. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5733(b) Fujihara, H.; Furukawa, N. In *Sulphinic Acids, Esters and Derivatives*; John Wiley & Sons, Inc., 1990.
- (24) Brois, S. J.; Pilot, J. F.; Barnum, H. W. *Journal of the American Chemical Society* **1970**, *92*, 7629.
- (25) Hiskey, R.; Muthukumaraswamy, N.; Vunnam, R. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40*, 950.
- (26) Harpp, D. N.; Granata, A. *Tetrahedron Letters* **1976**, *17*, 3001.
- (27) Mott, A. W.; Barany, G. *Synthesis* **1984**, 1984, 657.
- (28) Barany, G.; Mott, A. W. *The Journal of Organic Chemistry* **1984**, *49*, 1043.
- (29) Sato, R.; Saito, S.; Chiba, H.; Goto, T.; Saito, M. *Chemistry Letters* **1986**, *15*, 349.
- (30) Hou, Y.; Abu-Yousef, I. A.; Doung, Y.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 8607.
- (31) Zysman-Colman, E.; Harpp, D. N. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 2487.
- (32) Derbesy, G.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 5381.
- (33) Abu-Yousef, I. A.; Rys, A. Z.; Harpp, D. N. *Journal of Sulfur Chemistry* **2006**, *27*, 15.
- (34) (a) Szymelfejnik, M.; Demkowicz, S.; Witt, D.; Rachon, J. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **2008**, *183*, 415(b) Antoniow, S.; Witt, D. *Synthesis* **2007**, *2007*, 363(c) Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D. *Synthesis* **2008**, *2008*, 2033(d) Szymelfejnik, M.; Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D. *Synthesis* **2007**, *2007*, 3528.
- (35) Kabachnik, M. I.; Mastrukova, T. A.; Shipov, A. E.; Melentyeva, T. A. *Tetrahedron* **1960**, *9*, 10.
- (36) Speight, J. G. *Lange's Handbook of Chemistry*; 16 ed.; McGraw-Hill, 2005.
- (37) (a) Kohama, Y.; Iida, K.; Semba, T.; Mimura, T.; Inada, A.; Tanaka, K.; Nakanishi, T. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **1992**, *40*, 2210(b) Wu, Z.; Back, T. G.; Ahmad, R.; Yamdagni, R.; Armstrong, D. A. *The Journal of Physical Chemistry* **1982**, *86*, 4417.