

1,2,3,4,5-Пентатиепины и 1,2,3,4,5-пентатиепаны

Л.С.Константинова, С.А.Амеличев, О.А.Ракитин

Институт органической химии им. Н.Д.Зелинского Российской академии наук
119991 Москва, Ленинский просп., 47, факс (495) 135 – 5328

Обобщены и систематизированы данные по синтезу и свойствам семичленных гетероциклических соединений, содержащих последовательно пять атомов серы и связь углерод–углерод, — 1,2,3,4,5-пентатиепинов и -пентатиепанов.

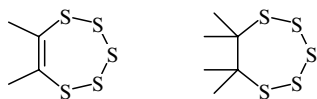
Библиография — 104 ссылки.

Оглавление

I. Введение	219
II. Методы синтеза	220
III. Химические свойства	226
IV. Спектральные исследования	232
V. Стереохимические аспекты: конформация и хиральность	233
VI. Квантово-химические расчеты молекул пентатиепинов	234
VII. Биологическая активность и практическое применение пентатиепинов	234

I. Введение

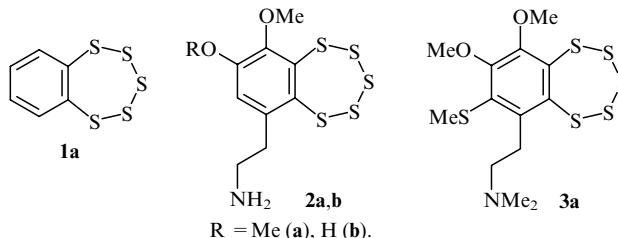
Среди семичленных полисеросодержащих гетероциклов с пятью атомами серы и двумя атомами углерода известны 1,2,3,4,5-пентатиепины и -пентатиепаны, а также 1,2,3,4,6- и 1,2,3,5,6-пентатиепаны. Сведения по двум последним классам соединений, которые значительно отличаются по свойствам от 1,2,3,4,5-изомеров, не включены в настоящий обзор. Нами рассмотрены данные по методам получения и реакциям семичленных циклов, которые содержат двойную или одинарную связь углерод–углерод и цепочку из пяти атомов серы: 1,2,3,4,5-пентатиепинов и их гидрированных аналогов — 1,2,3,4,5-пентатиепанов.



Впервые такие производные были синтезированы Фехером: пентатиепаны в 1967 г.,¹ а пентатиепины в 1971 г.² Двадцать лет спустя семичленный полисеросодержащий цикл был обнаружен в структуре природных антибиотиков,

выделенных из морских организмов (цит. по работе³). В последнее время пентатиепины вызывают большой интерес в качестве противоопухолевых, противогрибковых и антисептических препаратов, причем, по-видимому, именно гетероцикл определяет их биологическую активность. Кроме того, 1,2,3,4,5-пентатиепины нашли применение в технике, например в качестве катодных материалов. Эти соединения являются также полезными исходными веществами в синтетической органической химии, поскольку из них можно получить различные серосодержащие производные — как циклические (1,4-дитиины, 1,2,4,5-тетратиоцины, 1,3-дитиолы), так и ациклические (вицинальные 1,2-дитиолы и многие другие).

Среди природных и синтетических пентатиепинов наиболее изучены бензопентатиепин (**1a**) и его замещенные по бензольному кольцу аналоги. Природные соединения — варацин (**2a**), лиссоклинотоксин А (**2b**) и *N,N*-диметил-5-(метилтио)варацин (**3a**) — обладают антисептической и противогрибковой активностью, ингибируют киназу С, а варацин, кроме того, проявляет противоопухолевое действие.



В 2004 г. авторами настоящей работы в *Chemical Reviews* был опубликован обзор, посвященный химии пентатиепинов.³ Данных об обзорных статьях по пентатиепанам в реферативных журналах нет, хотя сведения по обоим классам соединений были включены в главы монографии *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*.⁴ В настоящем обзоре впервые проанализированы результаты исследований по химии

Л.С.Константинова. Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории полисераазотистых гетероциклов ИОХ РАН. E-mail: dlt@ioc.ac.ru

С.А.Амеличев. Кандидат химических наук, младший научный сотрудник той же лаборатории. Телефон: (495)135 – 5327, e-mail: stas_a@mail.ru

О.А.Ракитин. Доктор химических наук, заведующий той же лабораторией. Телефон: (495)135 – 5327, e-mail: orakitin@ioc.ac.ru
Область научных интересов авторов: химия гетероциклических соединений, элементоорганическая химия, сераазотистые и полисеросодержащие гетероциклы.

Дата поступления 9 ноября 2006 г.

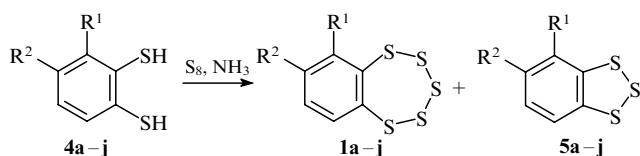
1,2,3,4,5-пентатиепанов. Поскольку методы синтеза, химические свойства и спектральные характеристики 1,2,3,4,5-пентатиепинов и их гидрированных аналогов довольно близки, то мы посчитали целесообразным рассмотреть и сопоставить данные по этим гетероциклам в одной работе, дополнив публикациями по пентатиепинам последних трех лет.

II. Методы синтеза

1. Сульфуризация серосодержащих соединений элементарной серой

а. Синтез пентатиепинов из ароматических вицинальных дитиолов

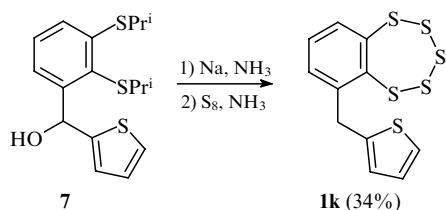
Бензопентатиепин (**1a**) и его 7-хлорзамещенный аналог (**1b**) были синтезированы Сато и соавт.⁵ взаимодействием соответствующих арен-1,2-дитиолов (**4a,b**) с элементарной серой в жидком аммиаке. Реакцию осуществляли в титановом автоклаве при 20°C. В дальнейшем этот метод был усовершенствован (например, в качестве растворителя стали применять хлористый метилен), и с его помощью удалось получить большой ряд монозамещенных бензопентатиепинов **1c–j**.^{6–8} Наряду с термодинамически устойчивыми пентатиепинами **1a–j** при сульфуризации арен-1,2-тиолов элементарной серой в качестве побочных продуктов образуются менее стабильные бензо-1,2,3-трители **5a–j**. К сожалению, в цитируемых работах не приводятся данные по выходам полученных соединений.



$R^1 = H$; $R^2 = H$ (**a**), Cl (**b**); $R^2 = H$; $R^1 = SiMe_3$ (**c**), $SiMe_2Bu^d$ (**d**), $SiEt_3$ (**e**), $SiPh_3$ (**f**), $CH_2CH_2NH_2$ (**g**), CH_2CH_2NHBoc (**h**), CH_2Py (**i**), CH_2Pygm (**j**) (Boc — *tert*-бутилоксикарбонил, Py — 2-пиридил; $Pygm$ — 2-пиримидил).

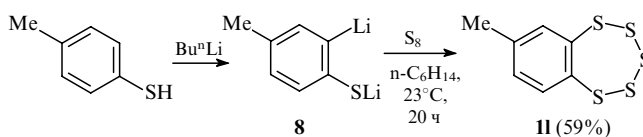
С использованием данной методики были синтезированы 6-(2-аминоэтил)бензопентатиепин (**1g**) и 6,7-диметоксибензопентатиепин (**6a**) — структурные аналоги природного антибиотика варацина (**2a**).⁷

Вместо тиолов в эту реакцию можно вводить *S,S*-диалкилзамещенные арен-1,2-дитиолы. В этом случае синтез пентатиепинового кольца осуществляется в 2 стадии. Так, под действием натрия в жидком аммиаке соединение **7** дезалкилируется с восстановлением гидроксильной группы, а последующее взаимодействие с серой приводит к пентатиепину **1k**.⁸



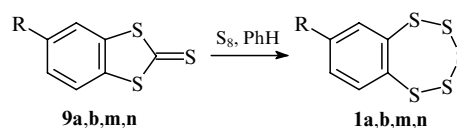
Недавно описан⁹ синтез фталоцианинов, конденсированных с пентатиепиновым кольцом, реакцией соответствующих производных 4,5-(*o*-ксилилендитио)фталодинитрилов с амидом лития и элементарной серой.

В виде исключения упомянем близкую по идеологии к рассматриваемому методу реакцию, в которой исходным соединением служит ароматический монотиол. Так, дилитивный интермедиат **8**, генерированный *in situ* взаимодействием *p*-толуолтиола с бутиллитием, при обработке серой образует пентатиепин **1l**.¹⁰



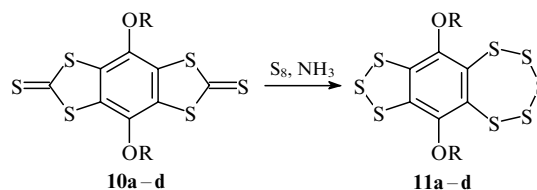
б. Синтез из конденсированных 1,3-дитиол-2-тионов

Сато и соавт.⁵ получали бензопентатиепин (**1a**) и его 7-монозамещенные аналоги **1b,m,n** из конденсированных 1,3-дитиол-2-тионов **9a,b,m,n** реакцией с серой в жидком аммиаке. При использовании в качестве растворителя бензола выходы продуктов повышались. Однако этим методом не удалось получить 7-нитробензопентатиепин. Интересно, что пентатиепин **1a** образуется из соединения **9a** с более высоким выходом, чем из бензол-1,2-дитиола (**4a**), хотя последний получается в результате гидролиза бензодитиола **9a** и предположительно является промежуточным продуктом при синтезе пентатиепина **1a**.



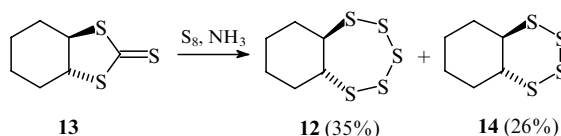
$R = H$ (**a**, 82%), Cl (**b**, 59%), MeO (**m**, 99%), NH_2 (**n**, 91%).

Взаимодействие бензобис(дитиолтионов) **10a–d** с серой в жидком аммиаке приводит не к соответствующим бензобис(пентатиепинам), а к тритиолобензопентатиепинам **11a–d** с высокими выходами.¹¹ Не содержащий алкоксигрупп бензобис(1,3-дитиол-2-тион) в этих условиях образует лишь полимеры неустоявшегося строения.



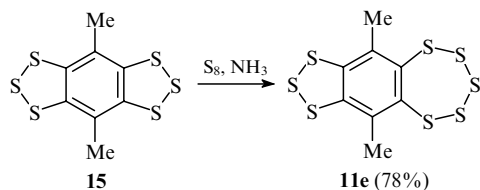
$R = Me$ (**a**, 82%), Et (**b**, 99%), Pr^i (**c**, 99%), $PhCH_2$ (**d**, 62%).

Пентатиепан **12**, конденсированный с циклогексановым кольцом, получен из 1,3-дитиол-2-тиона **13** с невысоким выходом (35%), что связано с образованием побочного продукта — тетратиена **14**.¹²



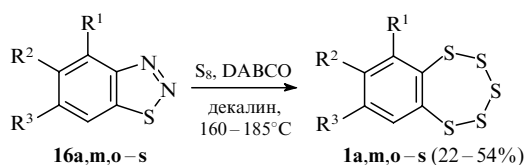
в. Синтез из бензо-1,2,3-трители

В синтезе пентатиепинов исходными соединениями могут служить бензо-1,2,3-трители. Например, при обработке бензобис(трители) **15** серой в жидком аммиаке пентатиепин **11e** образуется с хорошим выходом.¹³



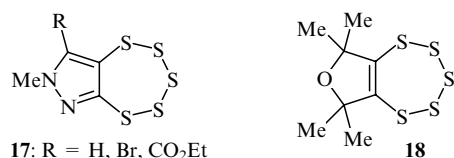
г. Синтез из аннелированных 1,2,3-тиа(селена)диазолов

Синтез бензопентатиепинов из соответствующих 1,2,3-тиадиазолов был предложен и разработан Ченардом и соавт.^{14,15} Реакция протекает при нагревании (160–185°C) бензотиадиазолов **16a,m,o-s** с элементарной серой в декалине. Установлено, что в присутствии диазабицикло[2.2.2]октана (DABCO) выходы конечных продуктов **1a,m,o-s** увеличиваются. Авторы считают, что это связано с высокой нуклеофильностью органического основания, необходимой для раскрытия кольца S₈. Бензотиадиазолы реагируют как скрытая *o*-меркаптодиазониевая соль. По-видимому, в начале реакции происходит распад гетероцикла в соединении **16** с выделением молекулы азота, и образовавшийся промежуточный продукт взаимодействует с активированной частицей [S₈–DABCO].

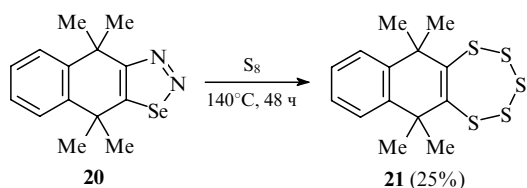
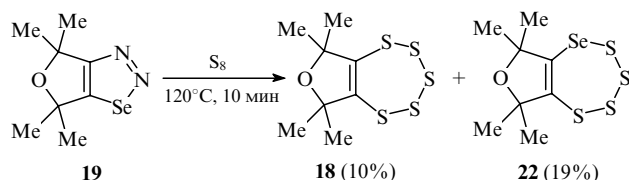


R¹ = R² = R³ = H (**a**); R² = R³ = H; R¹ = Br (**o**), CF₃ (**p**);
R¹ = R³ = H; R² = OMe (**m**), NMe₂ (**q**); R¹ = R² = H;
R³ = Cl (**r**), CF₃ (**s**).

Данный метод позволил синтезировать ряд пентатиепинов, аннелированных гетероциклическими кольцами — пиразольным (**17**, выходы 36–44%)¹⁵ и дигидрофурановым (**18**, 22%).¹⁶

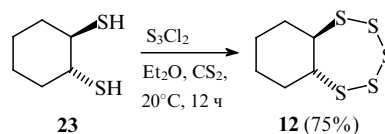


Аналогичным образом 1,2,3-селенадиазолы **19** и **20** превращаются в пентатиепины **18** и **21** соответственно. В случае соединения **19** реакция протекает очень быстро с преимущественным образованием 1-селена-2,3,4,5-тетратиепина **22**.¹⁷

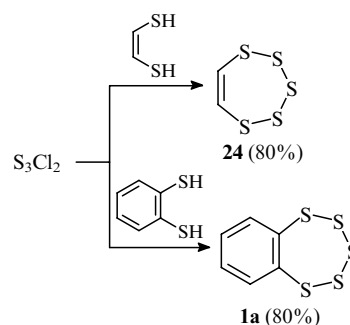


2. Сульфуризация вицинальных дитиолов другими реагентами

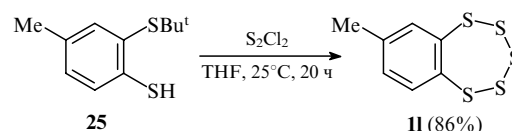
Первое соединение пентатиепанового ряда — пергидробензопентатиепан (**12**) — было получено Фехером и Дегеном¹ из *транс*-циклогексан-1,2-тиола (**23**) с использованием редкого реагента — дихлортрисульфана (S₃Cl₂). Реакцию проводили в смеси эфира и сероуглерода при комнатной температуре.



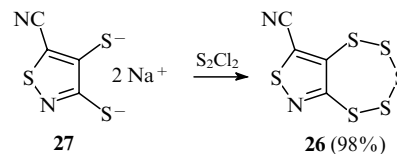
Взаимодействием этилен- и бензол-1,2-дитиолов с S₃Cl₂ впервые синтезированы родоначальник пентатиепиновых структур — незамещенный пентатиепин (**24**) — и бензопентатиепин (**1a**) соответственно.²



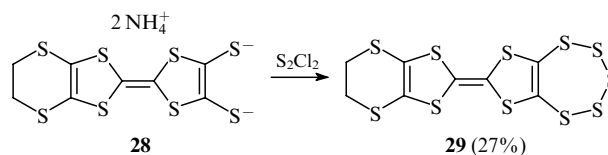
Эту реакцию позже распространили на другие вицинальные 1,2-дитиолы, но вместо S₃Cl₂ использовали более дешевый монохлорид серы (S₂Cl₂). Ограничения данного метода связаны исключительно со стабильностью и доступностью исходных соединений. Наряду с дитиолами в реакцию с монохлоридом серы можно вводить и моно-*S*-алкилированные производные, например соединение **25**.¹⁰ Дезалкилирование в этом случае происходит в мягких условиях под действием серосодержащего реагента; образовавшийся бензотиепин **11** выделяют хроматографией на колонке с SiO₂.



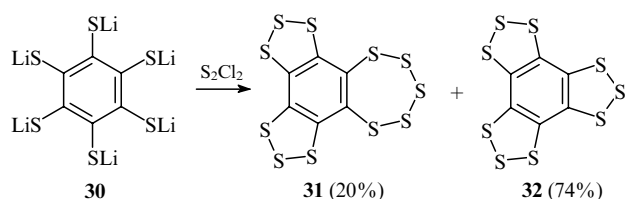
Описан^{18–20} синтез ряда аннелированных пентатиепинов из солей — 1,2-дитиолатов. В частности, цианозамещенный пентатиепиноизотиазол **26** был получен из соответствующей диалативной соли **27** с почти количественным выходом.¹⁸



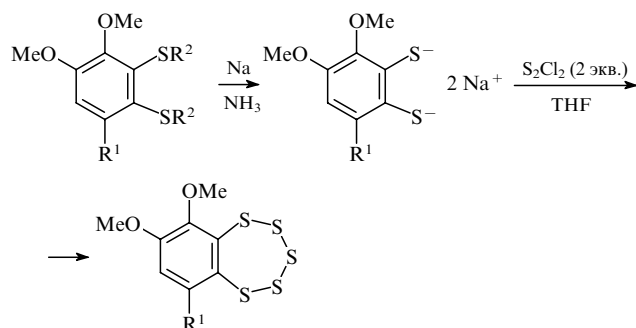
Однако при введении в аналогичную реакцию диаммониевой соли **28** выход пентатиепина **29** оказался существенно ниже.²⁰



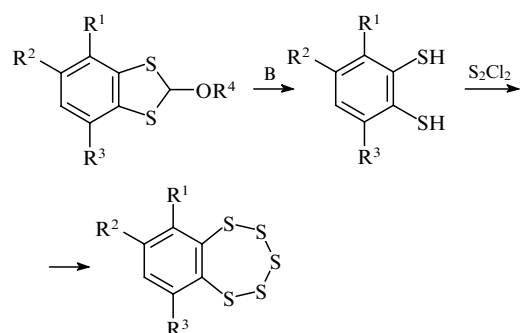
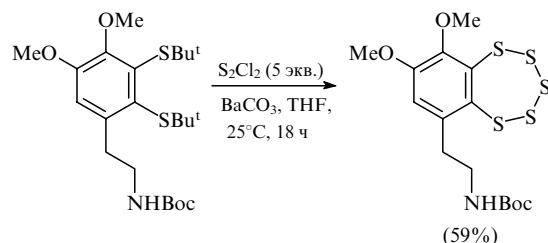
В случае гексалитиевой соли гексамеркаптобензола **30** общий выход продуктов довольно высокий, однако пентатиепин **31** является минорным компонентом смеси, а преимущественно образуется бензотрис(трителиол) **32**.¹⁹



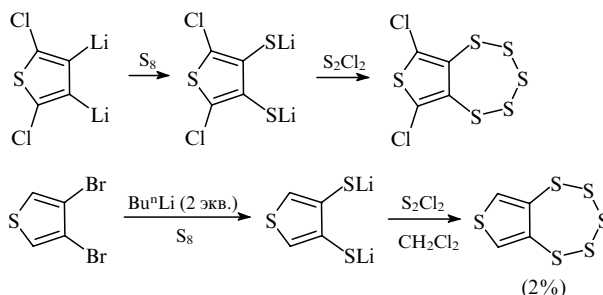
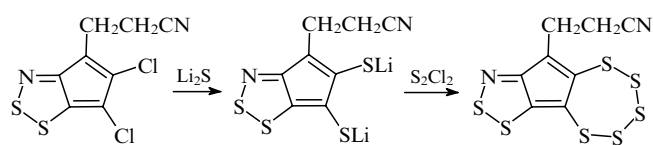
Следует отметить, что вицинальные дитиолы могут быть генерированы *in situ* из различных 1,2-бифункциональных соединений.^{10, 15, 21–26} Ниже приведены примеры реакций, в которых промежуточные дитиолат-анионы в дальнейшем образуют 1,2,3,4,5-пентатиепиновый цикл. Отметим, что в работах^{10, 21–23} эта реакция представлена как одна из стадий полного синтеза аналогов природных пентатиепинов.



$R^1 = (\text{CH}_2)_2\text{NHCO}_2(\text{CH}_2)_2\text{SiMe}_3$; $R^2 = \text{Pr}^n$ (28%), Bu^n (47%).



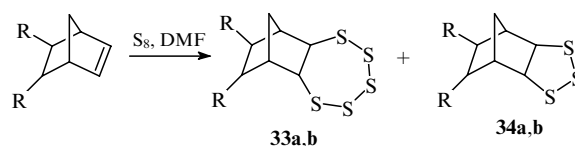
B — основание (Na , NH_3 (ж) и др.); $R^1 = \text{H}$, Me ; $R^2 = R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{Bu}^n$; $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $R^3 = (\text{CH}_2)_2\text{NHBoc}$, $R^4 = \text{iso-C}_5\text{H}_{11}$.



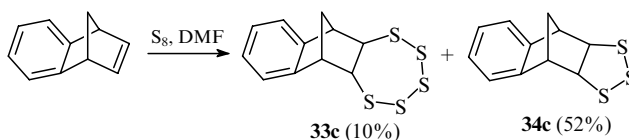
3. Циклосульфуризация по кратной связи углерод–углерод

а. Реакции с элементарной серой

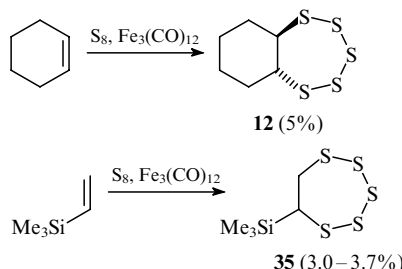
Взаимодействие циклических и линейных алкенов с элементарной серой является одним из наиболее общих методов получения пентатиепанов. Однако выходы в этой реакции, как правило, невысокие. Так, при обработке производных норборнена серой в ДМФА с небольшими выходами образуются пентатиепаны **33a–c**, а основными продуктами этих превращений являются соответствующие тритиоланы **34a–c**.²⁷



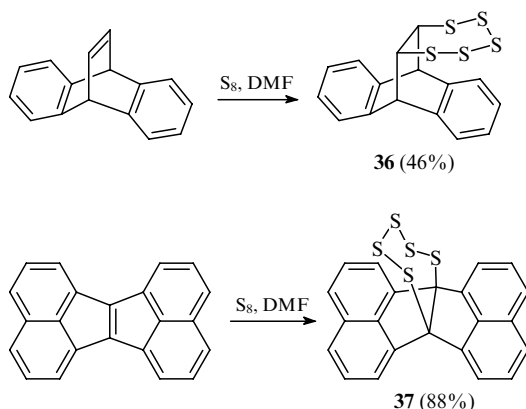
Соединение	R–R	Выход, %	
		33	34
a	2 H	6.5	30
b	$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$	5	40



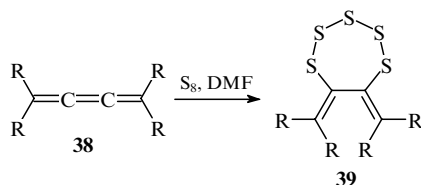
Для стабилизации промежуточно образующихся соединений авторы работ^{28, 29} вводили в реакционную смесь $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$. Однако применение этого карбонила в качестве катализатора реакций циклогексена²⁸ и винилтриметилсилана²⁹ с серой не привело к увеличению выхода пентатиепанов **12** и **35**.



При использовании полициклических ароматических алкенов выходы конденсированных пентатиепанов резко увеличиваются. Например, пентатиепаны **36** и **37** получены при взаимодействии баррелена³⁰ или аценафто[1,2-а]аценафтилена³¹ с элементарной серой в ДМФА с выходами 46 и 88% соответственно.

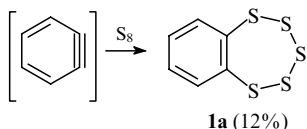


Аналогичная реакция 1,1,4,4-тетразамещенных бута-1,2,3-триенов **38** с серой из-за стерических препятствий протекает региоселективно по центральной двойной связи $C=C$ и приводит к соединениям **39**, как правило, с хорошими выходами.^{17,32}

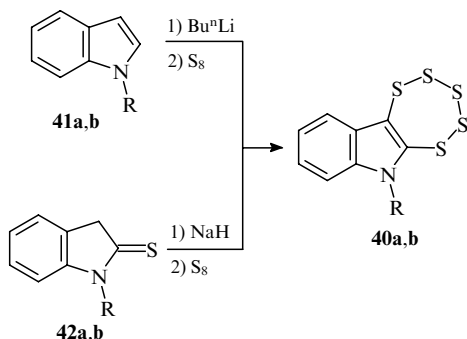


$R = Ph$ (87%), 4-MeC₆H₄ (65%), 4-ClC₆H₄ (56%), 1-адамантил (19%).

Следует упомянуть также об образовании бензопента-тиепина (**1a**) в качестве одного из продуктов взаимодействия дегидробензола с серой при низкой температуре.³³ В отличие от приведенных выше примеров в этой реакции элементная сера присоединяется по тройной связи углерод–углерод.



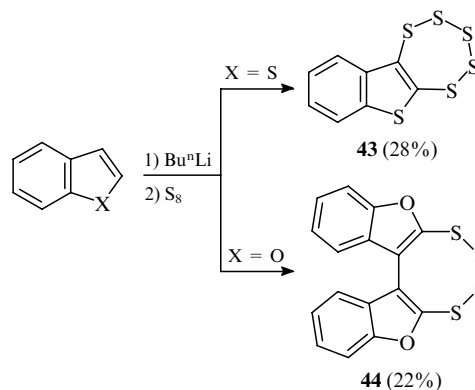
2,3-Бензоаннелированные пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом легко реагирует с электрофильной серой в присутствии сильных оснований. В этих случаях в исходной молекуле сохраняется двойная связь, которая является частью гетероароматической системы, и происходит формальное замещение атомов водорода. Пентатиепино[6,7-*c*]индолы **40a,b** получены Бергманом и соавт.³⁴ из



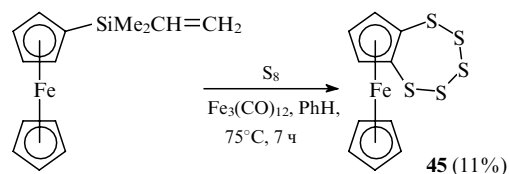
Исходное соединение	R	Выход 40 , %
41a	H	29
41b	Me	22
42a	H	42
42b	Me	13

производных индола **41a,b** и тиооксиндола **42a,b**. Взаимодействию с серой предшествует обработка гетероциклов бутиллитием или гидридом натрия.

Реакция бензо[*b*]тиофена с бутиллитием и S_8 приводит к бензотиенопентатиепину **43**, в то время как из бензо[*b*]фурана в аналогичных условиях получен только бис(бензофуоро)тетратиопин **44**.³⁵

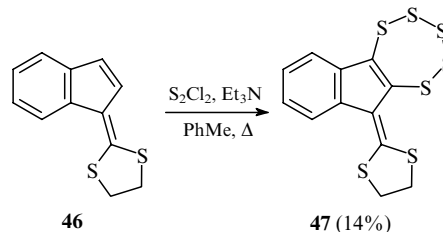


Под действием смеси элементной серы и карбонила железа $Fe_3(CO)_{12}$ (винилдиметил)силлферроцен превращается в соответствующий пентатиепин **45**, конденсированный с ферроценом.³⁶ В этом случае происходит замещение не только атома водорода, но и кремнийсодержащей группировки.



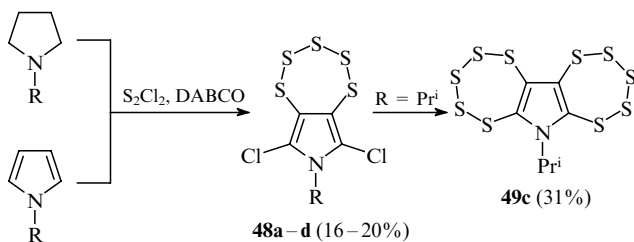
6. Реакции с монохлоридом серы

Коммерчески доступный монохлорид серы используют как реагент для циклосульфуризации различных соединений с образованием пентатиепинов. Так, при кипячении производного индена **46** в толуоле с S_2Cl_2 в присутствии триэтиламина получается пентатиепин **47**.³⁷ По-видимому, первоначальное электрофильное замещение двух атомов водорода приводит к 2,3-бис(хлордитио)производному, которое взаимодействует с третьей молекулой монохлорида серы с формированием пентатиепинового цикла после элиминирования SCl_2 .



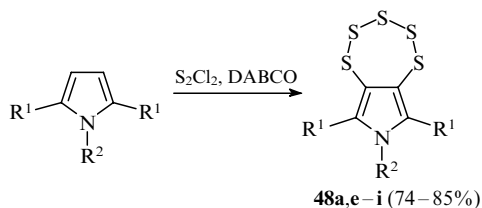
Авторами настоящего обзора недавно показано,^{38,39} что реакции пятичленных электронодонорных гетероциклов, таких как пиррол, тиофен и их производные, с S_2Cl_2 в присутствии основания представляют собой одностадийный метод синтеза аннелированных пентатиепинов. Конденсированные по положениям 3 и 4 пиррольного цикла пентатиепины **48a–d** синтезированы из *N*-замещенных пирролов и пирролидинов; в ходе этих реакций происходит также замещение атомов водорода в β -положении. Следует отметить, что при взаимодействии *N*-изопропилпирролидина с S_2Cl_2 и DABCO был получен пирролобис(пентатиепин)

49c — первый представитель класса соединений, содержащих два пентатиепиновых цикла в одной молекуле.



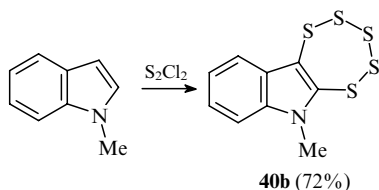
R = Me (a), Et (b), Prⁱ (c), Bu^t (d).

При использовании 1,2,5-тризамещенных пирролов продукты циклосульфуризации **48a,e–i** образуются с хорошими выходами.

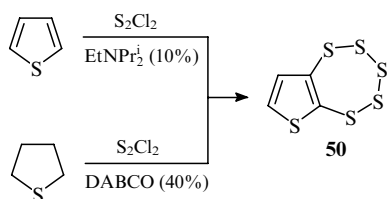


R¹ = Cl, R² = Me (a); R¹ = Me: R² = Me (e), Et (f), Prⁿ (g), Prⁱ (h), CH₂Ph (i).

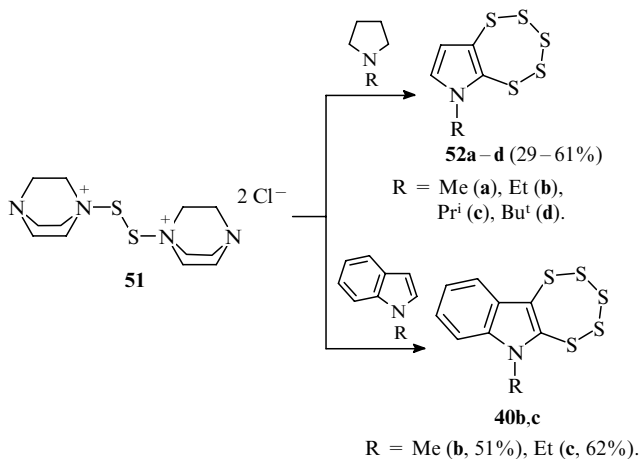
В аналогичных условиях из *N*-метилиндола синтезирован пентатиепино[6,7-с]индол **40b**.



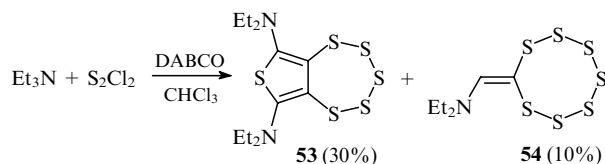
При взаимодействии тиафена с S₂Cl₂ в присутствии диизопропилэтиламина выход пентатиепина **50** гораздо ниже, чем при реакции тетрагидротиофена с S₂Cl₂ в присутствии DABCO.



Пентатиепины, конденсированные с пиррольным, тиафеновым и индольным циклами, можно получать также реакцией соответствующих гетероциклов с предварительно выдержанной смесью монохлорида серы и DABCO.⁴⁰ Авторы полагают, что основной реагирующей частицей в этих превращениях является дихлорид 1-(4-аза-1-азониабикло[2.2.2]окт-1-илдитио)-4-аза-1-азониабикло[2.2.2]октана (**51**). Образование последнего было доказано с помощью ИК-спектроскопии по исчезновению полосы поглощения S—Cl. Следует отметить, что в этом случае из *N*-замещенных пирролидинов образуются продукты аннелирования **52a–d** по положениям 2 и 3 пиррольного цикла.



Высокая реакционная способность соли **51** была подтверждена ее неожиданными превращениями. Так, при добавлении триэтиламина к раствору этой соли в хлороформе и последующем нагревании реакционной смеси образуются тиенопентатиепин **53** и гептатиеокан **54**.⁴¹ Полисернистые циклы этих соединений, согласно данным РСА, существуют в конформациях «кресло» и «корона» соответственно.



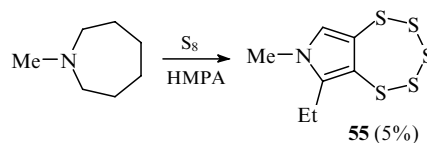
Аналогичным образом протекают реакции других третичных этиламинов с S₂Cl₂, хотя и с более низкими выходами. Тиофеновое кольцо в соединении **53** формируется из этильных групп двух молекул амина (при этом новая связь С—С образуется между двумя неактивированными метильными группами), а пентатиепиновый цикл — в результате взаимодействия промежуточного тиафена с солью **51** (по аналогии с рассмотренными выше примерами). В цитируемых работах приведены предполагаемые механизмы процессов.

Несмотря на невысокие выходы продуктов, преимуществом данного метода является то, что они, как правило, образуются в одну стадию из дешевых исходных реагентов.

4. Другие методы

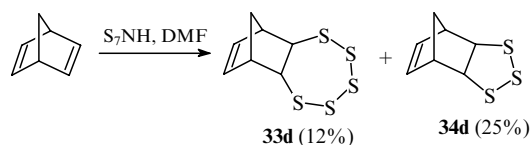
В заключение рассмотрим несколько оригинальных способов получения пентатиепинов.

В литературе имеется пример циклосульфуризации под действием элементарной серы, которая сопровождается внутримолекулярной перегруппировкой исходного соединения. Так, при реакции *N*-метилазепана с серой в присутствии гексаметилфосфорамид (НМПА) с небольшим выходом выделен пентатиепинопиррол **55**.⁴² К сожалению, авторы не делают никаких предположений о механизме процесса.

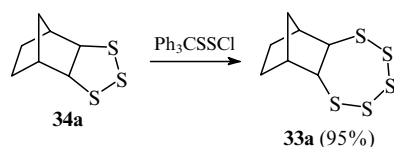


В некоторых случаях пентатиепаны и пентатиепины получали с использованием нетрадиционных реагентов. Например, для синтеза пентатиепана **33d** из норборнадиена был применен более активный, чем элементарная сера (см. раздел II.3.a), сульфуризирующий реагент S₇NH. Хотя реакцию про-

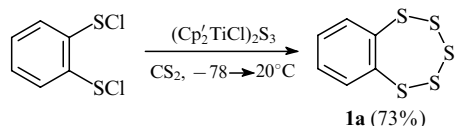
водили в мягких условиях (при комнатной температуре), выход пентатиепана **33d** оказался невысоким (12%), а преимущественно получался тритиол **34d**.²⁷



Близкий по строению тритиол **34a** с высоким выходом превращается в соответствующий пентатиепан **33a** под действием трифенилметилтиосульфенилхлорида (Ph_3CSSCl).⁴³



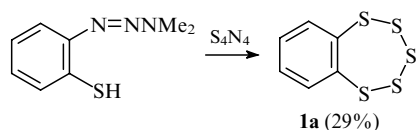
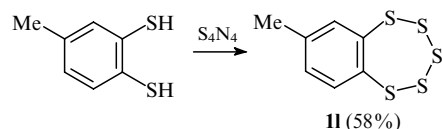
Один из рациональных методов синтеза пентатиепинов основан на введении трех атомов серы в 1,2-бис(хлорсульфенил)бензол под действием трисульфида титанбис(пентаметилциклопентадиенил)дихлорида. В результате с хорошим выходом образуется бензопентатиепин (**1a**).⁴⁴



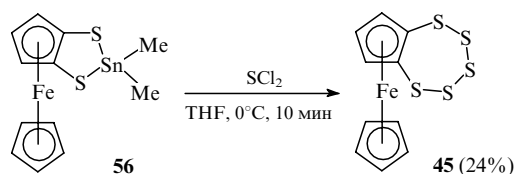
$\text{Cp}^* = \eta\text{-C}_5\text{Me}_5$.

Этот же метод был использован при синтезе пентатиепана **33b** из соответствующего бис(сульфенилхлорида); выход соединения **33b** в этом случае составил 9%.⁴⁵

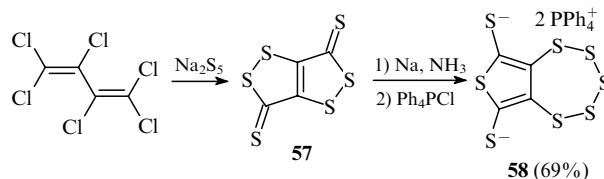
В качестве сульфуризирующего реагента при синтезе бензопентатиепинов можно использовать также тетрасульфотетранитрид (S_4N_4). Так, при кипячении S_4N_4 в ксилоле с 4-метилбензол-1,2-дитиолом и (*орто*-меркаптофенил)триазеном⁴⁶ образуются соединения **11** и **1a**.



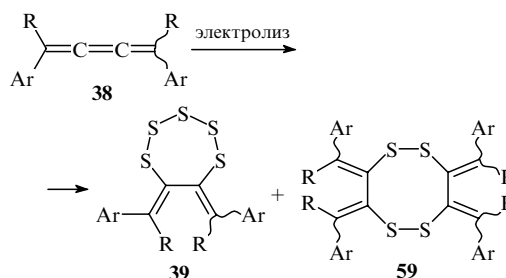
Пентатиепин **45**, конденсированный с ферроценом, получен при взаимодействии дитиастаннола **56** с большим избытком дихлорида серы.⁴⁷



Перхлорбута-1,3-диен реагирует с Na_2S_5 с образованием бис(дитиолотиона) **57**. Последний при действии натрия в жидком аммиаке и дальнейшей обработке $\text{Ph}_4\text{P}^+\text{Cl}^-$ перегруппировывается в соль тиенопентатиепина **58**.⁴⁸

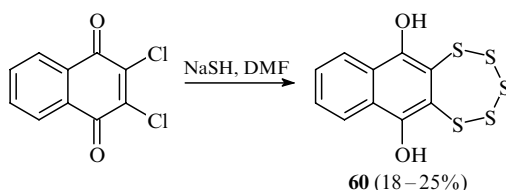


Сульфуризация 1,1,4,4-тетразамещенных бута-1,2,3-триенов **38** до пентатиепанов может быть проведена в условиях электролиза на серографитовом электроде в ДМФА, содержащем Et_4NOTs .^{49, 50} В случае тетраарилпроизводных **38** ($\text{R} = \text{Ar}$) основными продуктами являются пентатиепаны **39** ($\text{R} = \text{Ar}$, выходы 61–86%), в то время как из 1,4-бис(трифторметил)-1,4-диарилбута-1,2,3-триенов преимущественно образуются 1,2,5,6-тетратиоины **59**, а пентатиепаны **39** ($\text{R} = \text{CF}_3$) выделены с выходами от 1 до 25%.

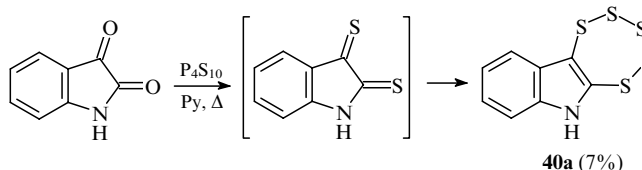


$\text{R} = \text{CF}_3$ или Ar ; $\text{Ar} = 4\text{-XC}_6\text{H}_4$ ($\text{X} = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}, \text{MeO}$).

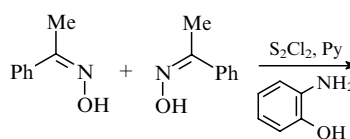
Некоторые способы получения пентатиепинов были открыты случайно. Так, авторы работы⁵¹ при взаимодействии 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона с гидросульфидом натрия в ДМФА неожиданно получили нафтопентатиепин **60**.

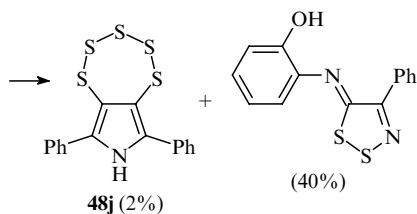


Оказалось, что при кипячении изатина с P_4S_{10} в пиридине реакция не останавливается на стадии образования дитиоизатина, а приводит к пентатиепино[6,7-с]индолу **40a**. Этот факт указывает на термодинамическую стабильность конечных продуктов — конденсированных пентатиепинов.⁵²



Пентатиепино[6,7-с]пиррол **48j** был выделен в качестве побочного продукта при взаимодействии оксима ацетофенона с монохлоридом серы в присутствии пиридина и *о*-аминофенола.⁵³ Основным продуктом этой реакции является замещенный дитиазол.

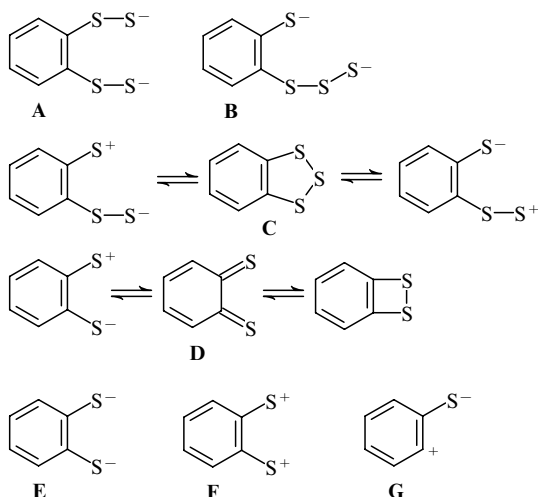




Таким образом, в настоящее время известно несколько подходов к синтезу пентатиепинового цикла, в которых используются различные исходные соединения и серосодержащие реагенты.

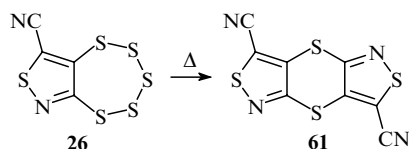
III. Химические свойства

Большинство рассмотренных в данном разделе реакций пентатиепинов и пентатиепанов заключается в атаке нуклеофильных или электрофильных реагентов по атому S, в результате которой раскрывается пентатиепиновое кольцо и элиминируется от одного до пяти атомов серы.⁵⁴ Эти реакции протекают через образование различных заряженных и нейтральных интермедиатов А–Г.⁵⁵



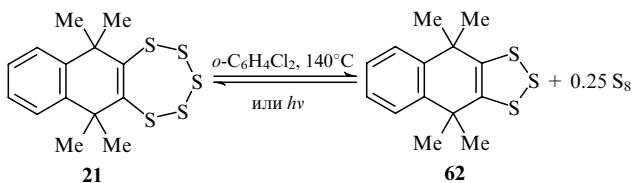
1. Термолиз и фотолиз

Термические и фотохимические превращения пентатиепинов, как правило, приводят к потере двух, трех или четырех атомов серы. Продуктами таких реакций являются 1,2,3-тритиолы, димерные тетратиоцины и 1,4-дитиины. Например, при пиролизе пентатиепиноизотиазола **26** образуется 1,4-дитиин **61**.¹⁷

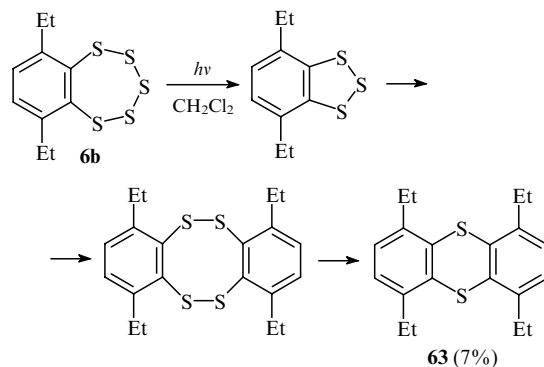


Нагревание дигидронафтопентатиепина **21** в 1,2-дихлорбензоле до 140°C или его облучение ртутной лампой высокого давления (100 Вт) приводит к образованию равновесной

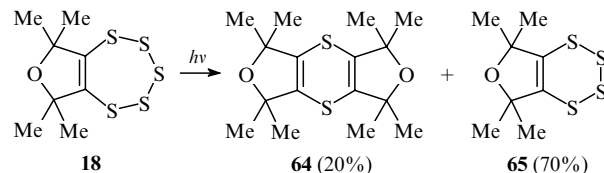
смеси исходного пентатиепина, 1,2,3-тритиола **62** и элементарной серы.⁵⁶



При облучении раствора 6,9-диэтилбензопентатиепина (**6b**) в хлористом метиле последовательно происходят десульфуризация, димеризация и сужение цикла. В реакционной смеси зафиксированы промежуточные соединения — соответствующие тритиол и тетратиоцин, — а конечным продуктом превращения является 1,4-дитиин **63**.⁵⁷

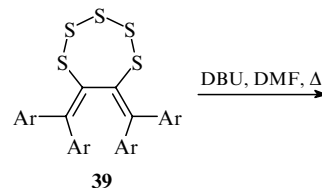


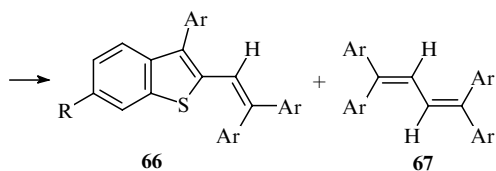
В аналогичных условиях дигидропентатиепино[6,7-с]-фуран **18** также дает 1,4-дитиин **64**, однако в качестве основного продукта фотолиза выделен представитель мало изученного класса 1,2,3,4-тетратионов — соединение **65**.¹⁶



2. Десульфуризация под действием основания

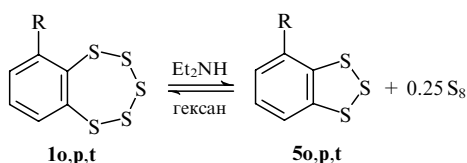
Взаимодействие пентатиепинов и пентатиепанов с основанием (например, с 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-еном (DBU) и другими третичными или вторичными аминами) вызывает десульфуризацию субстрата с потерей от двух до пяти атомов серы. Так, кипячение пентатиепанов **39** в присутствии DBU в ДМФА приводит к соответствующим бензотиофенам **66** и бута-1,3-диенам **67**.³² Авторы считают, что механизм образования этих продуктов и их соотношение зависят от относительной стабильности и реакционной способности радикальных интермедиатов.





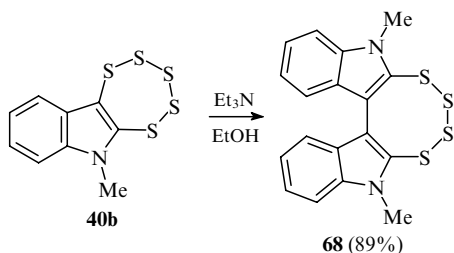
Ar	Выход, %	
	66	67
Ph	12	52
4-MeC ₆ H ₄	33	40
4-ClC ₆ H ₄	2	32

Бензопентатиепины **10,p,t**, замещенные по положению 6, при взаимодействии с диэтиламино в гексане образуют соответствующие тритиолы **50,p,t**.¹⁵ В случае трифторметильного соединения **1p** в результате реакции устанавливается равновесие (соотношение **1p** : **5p** = 46 : 54).



R = Br (**o**), CF₃ (**p**), CH₂CO₂Me (**t**).

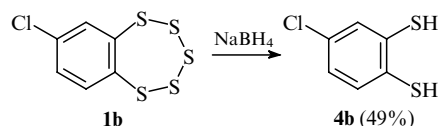
Нагревание пентатиепино[6,7-с]индола **40b** с триэтиламино в этаноле приводит к бис(индолил)замещенному 1,2,3,4-тетратиоцину **68** с высоким выходом.³⁴ Механизм реакции включает элиминирование трех атомов серы с образованием дитиоиндола, который димеризуется в продукт **68**.



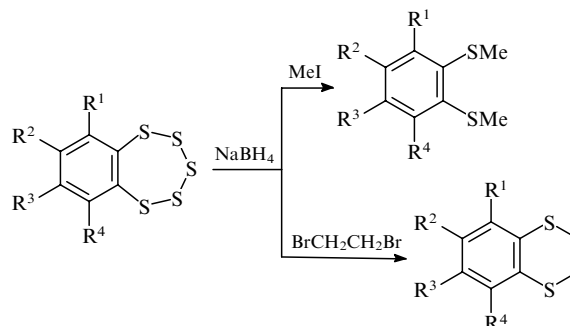
Очевидно, роль основания в этих превращениях заключается в раскрытии полисульфидной цепочки.

3. Восстановление

Для восстановления бензопентатиепинов чаще всего используют боргидрид натрия.¹⁵ В результате этих реакций обычно получаются арен-1,2-дитиолы. Так, 7-хлорбензопентатиепин (**1b**) восстанавливается под действием NaBH₄ до дитиола **4b**.¹⁵



Если в реакционной смеси присутствует электрофильный реагент (например, алкилгалогенид), то промежуточный дитиол легко алкилируется с образованием стабильных 1,2-ди(алкилтио)производных. Этим способом из различных бензопентатиепинов был получен ряд *S,S*-диалкилзамещенных арен-1,2-дитиолов.^{11, 13, 15}

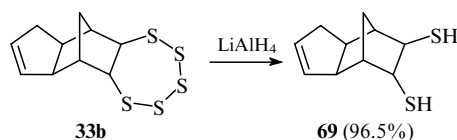


R¹ = R³ = R⁴ = H; R² = Cl, NMe₂;

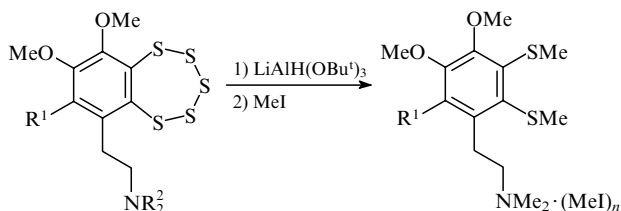
R¹ = R⁴ = Me; R²–R³ = –SSS–, –SCH₂CH₂S–;

R¹ = R⁴ = OMe, R²–R³ = –SSS–.

Для синтеза 1,2-дитиола **69** из пентатиепана **33b** был успешно применен алюмогидрид лития. Соединение **69** оказалось довольно устойчивым: оно было выделено с почти количественным выходом и охарактеризовано различными физико-химическими методами.²⁷



Авторы работ^{58, 59} восстанавливали варацин (**2a**) и его производное **3a** трис(*мрет*-бутокс)алюмогидридом лития. Последующее алкилирование интермедиата метилиодидом приводило к амину **70a** и к четвертичной аммониевой соли **71a** соответственно.



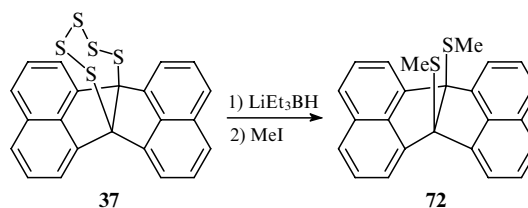
2a: R¹ = R² = H;

3a: R¹ = SMe, R² = Me

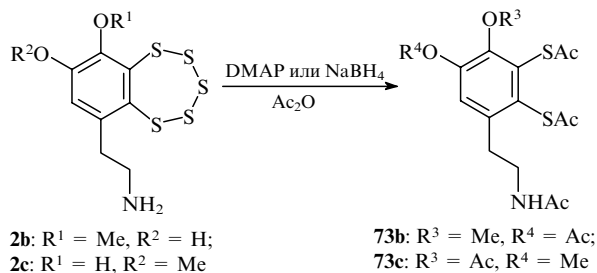
70a: R¹ = H, n = 0;

71a: R¹ = SMe, n = 1

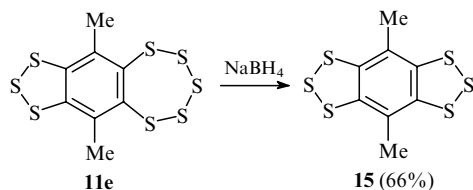
Для восстановления полициклического пентатиепана **37** использовали триэтиллитийборгидрид. После обработки реакционной смеси метилиодидом было выделено бис(метилтио)производное аценафто[1,2-а]-аценафтена **72**.³¹



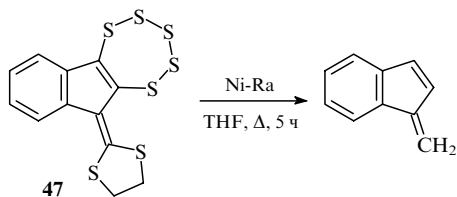
Вместо алкилирующих можно применять ацилирующие реагенты. Так, взаимодействие лиссоклинотоксина А (**2b**) с уксусным ангидридом в присутствии 4-диметиламинопиридина (DMAP) в ДМФА при комнатной температуре приводит к соединению **73b**;⁶⁰ вероятно, три атома серы элиминируют в результате нуклеофильной атаки DMAP. В аналогичной реакции (под действием NaBH₄ и уксусного ангидрида) изолиссосклинотоксин А (**2c**) образует изомер **73c**.²²



Следует отметить, что пентатиепиновое кольцо можно восстановить, не затрагивая присутствующий в молекуле тритиольный цикл. Например, при мягком восстановлении тритиолобензопентатиепина **11e** боргидридом натрия образуется бензобис(тритиол) **15** с хорошим выходом.¹³

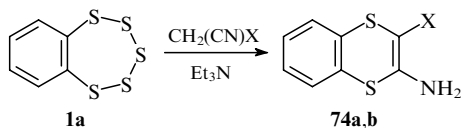


При кипячении с никелем Ренея в ТГФ пентатиепин **47** восстанавливается с потерей всех пяти атомов серы и расщеплением дитиольного цикла; в результате получается бензофульвен.³⁷



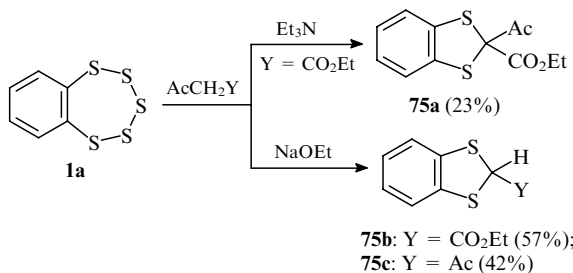
4. Реакции с соединениями, содержащими активированную метиленовую группу

Под действием оснований (триэтиламина или этилата натрия) соединения, содержащие СН-кислотную метиленовую группу, — малонитрил, этиловые эфиры циануксусной, ацетоуксусной и 2-хлорпропионовой кислот, ацетилацетон — реагируют с бензопентатиепином (**1a**), образуя 1,4-дителины, 1,3-дителины и 1,2,4-трителины.⁶¹ Так, малонитрил и этиловый эфир циануксусной кислоты в этих условиях дают дителины **74** с высокими выходами.

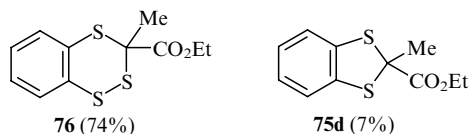


X = CN (**a**, 87%), CO₂Et (**b**, 76%).

Реакция бензопентатиепина (**1a**) с этиловым эфиром ацетоуксусной кислоты в присутствии триэтиламина приводит к бензо-1,3-дителину **75a**, а с этим же эфиром и ацетилацетоном в присутствии этилата натрия — к бензодителинам **75b,c**.

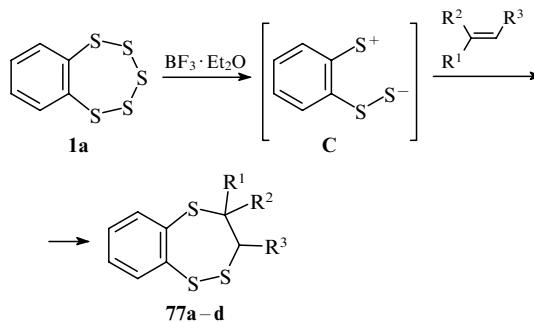


Дителины **75a** (выход 40%) и **75b** (42%) образуются также из бензопентатиепина (**1a**) и этилового эфира 2-хлорацетоуксусной кислоты. Однако в реакции соединения **1a** с этиловым эфиром 2-хлорпропионовой кислоты и этилатом натрия основным продуктом является тритин **76**, а не дителин **75d**. Можно предположить, что в данном случае реакция идет через образование интермедиатов **C**, **D** или **F**, представленных выше (см. начало раздела III).



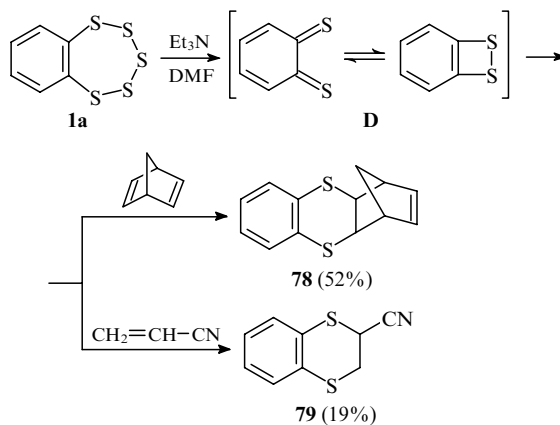
5. Реакции с ненасыщенными соединениями

При взаимодействии бензопентатиепинов с ненасыщенными соединениями (алкенами, алкинами и аренами) образуются новые связи S—C. Бензопентатиепин (**1a**) реагирует с алкенами в присутствии кислоты Льюиса или триэтиламина. При использовании в качестве катализатора BF₃·Et₂O получают несимметричные бензо-1,2,5-трителины **77a–d**. В этом случае пентатиепин вступает в реакцию как 1,5-диполь (C).⁶² Другие кислоты Льюиса менее эффективны как катализаторы расщепления пентатиепинового цикла по сравнению с BF₃·Et₂O.



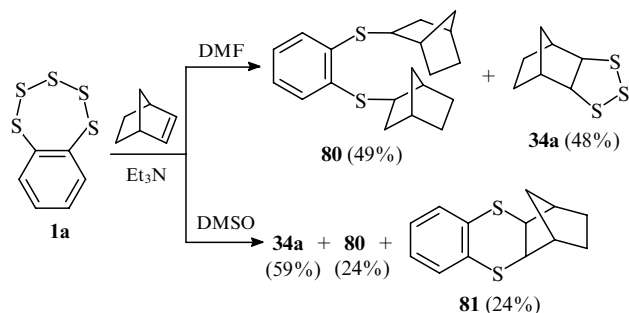
Соединение 77	R ¹	R ²	R ³	Выход, %
a	H	(CH ₂) ₄		81
b	H	(CH ₂) ₃		68
c	Me	H	Me	58
d	Et	H	Et	39

В присутствии триэтиламина в ДМФА взаимодействие соединения **1a** с норборнадиеном и акрилонитрилом протекает с потерей трех атомов серы; 1,4-дителины **78** и **79**, по-видимому, образуются через интермедиат **D**.⁵⁵

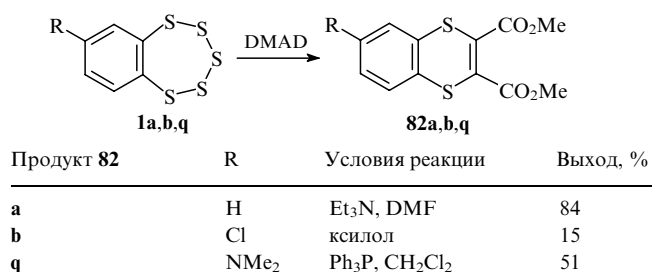


Направление реакции бензопентатиепина (**1a**) с норборнадиеном под действием триэтиламина зависит от применяемого растворителя. Реакция в ДМФА приводит к эквивалент-

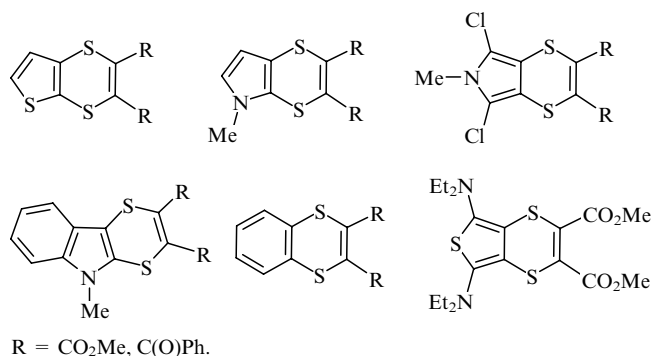
ной смеси 1,2,3-трисульфидоана **34a** и аддукта **80**, образующегося в результате присоединения двух молекул норборнена по атомам серы. В аналогичной реакции в ДМСО кроме соединений **34a** и **80** получается дитиан **81**.



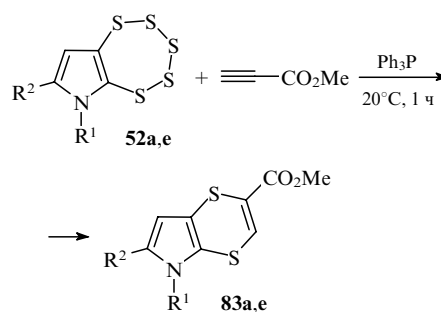
Бензопентатиепины **1a,b,q** медленно реагируют с диметилэфиром ацетилендикарбоновой кислоты (DMAD), образуя бензо-1,4-дитиины **82a,b,q**; реакция значительно ускоряется при добавлении трифенилфосфина или триэтиламина в ДМФА.^{15,55}



Реакция аннелированных ароматическими и гетероциклическими кольцами пентатиепинов с электроакцепторными алкинами, протекающая в присутствии трифенилфосфина, характерна для соединений этого класса: соответствующие 1,4-дитиины образуются с высокими выходами (64–93%).^{41,63} Некоторые примеры полученных этим способом соединений представлены ниже.

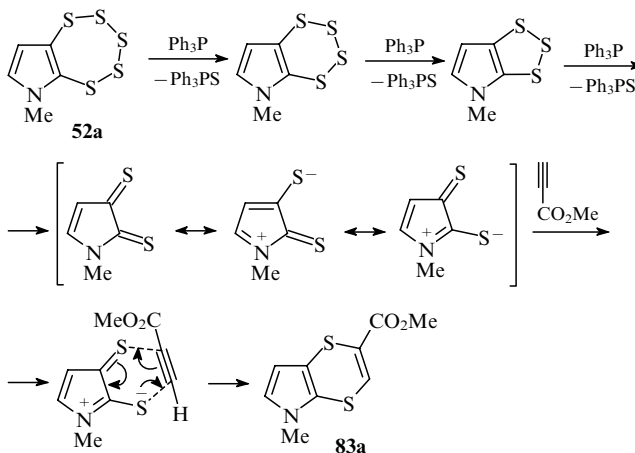


Пентатиепино[6,7-*b*]пирролы **52a,e** в присутствии трифенилфосфина региоселективно присоединяют молекулу несимметричного алкина.⁶³ Так, в соответствии с распределением электронной плотности в промежуточных продуктах, образующихся согласно предложенному авторами механизму реакции, получены продукты присоединения метилового эфира пропиоловой кислоты — конденсированные 1,4-дитиины **83a,e**.

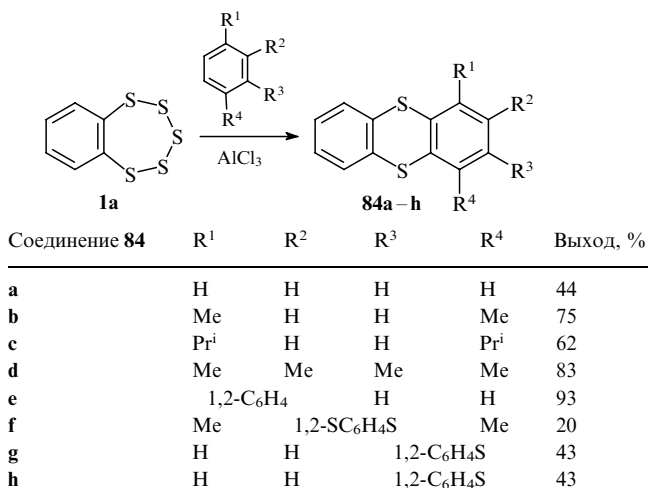


R¹ = Me, R² = H (**a**); R¹ = Et, R² = Cl (**e**).

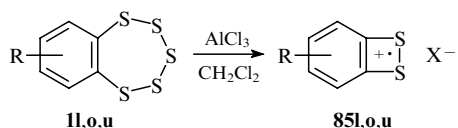
По-видимому, трифенилфосфин как нуклеофил атакует молекулу **52a** с раскрытием пентатиепинового кольца и последовательным элиминированием трех атомов серы; а образующийся при этом интермедиат типа **D**⁵⁵ присоединяет алкин (см. также раздел III.6 — взаимодействие с реактивом Гриньяра).



Бензопентатиепин (**1a**) реагирует с бензолом и некоторыми его производными в условиях катализа кислотой Льюиса, например AlCl₃. Соответствующие 1,4-дитиины **84a–h** обычно образуются с хорошими выходами.⁶⁴



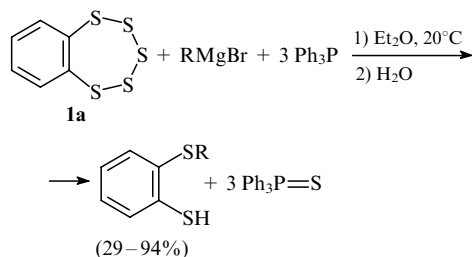
Под действием AlCl₃ в дихлорметане пентатиепины **1l,o,u** превращаются в катион-радикалы **85l,o,u**, которые, вероятно, являются промежуточными продуктами в реакциях Фриделя–Крафтса.⁶⁵ Образование частиц **85** зафиксировано методом спектроскопии ЭПР.



R = 7-Me (**l**), 6-Br (**o**), 7-CF₃ (**u**); X = Cl или AlCl₄.

6. Взаимодействие с реактивами Гриньяра

Сато и соавт.⁶⁶ разработали удобные методы синтеза 2-алкил(арил)сульфенилтиофенолов. Они показали, что бензопентатиепин (**1a**) реагирует с алкил- и арилмагнийбромиды в мягких условиях в присутствии трифенилфосфина.

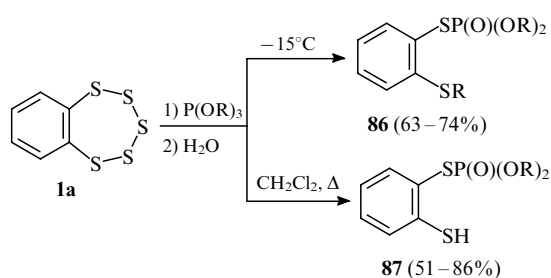


R = Alk, Ar.

В отсутствие трифенилфосфина реакции протекают с низкими выходами. Предположительный механизм этих процессов заключается в элиминировании трех атомов серы из бензопентатиепина (**1a**) под действием трифенилфосфина с образованием интермедиата **D**, который присоединяет реактив Гриньяра; после гидролиза реакционной смеси получают органилсульфенилтиофенолы.

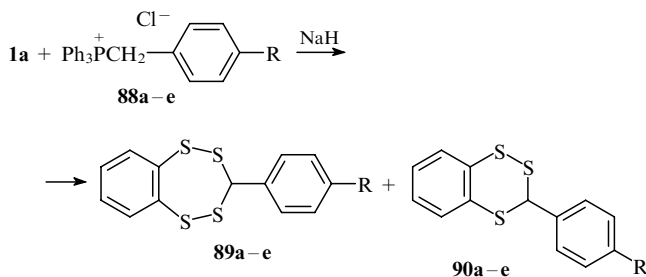
7. Реакции с фосфорсодержащими соединениями

В литературе описаны примеры взаимодействия бензопентатиепина (**1a**) с нейтральными и катионными фосфорорганическими соединениями. В реакциях с триалкилфосфитами в зависимости от условий региоселективно образуются тиофосфонаты **86** или **87**.⁶⁷ Первые получают при –15°C, а вторые — при кипячении реагентов в хлористом метиле. Реакция, по-видимому, протекает с элиминированием трех атомов серы под действием P(OR)₃, а образующийся интермедиат **D** далее присоединяет молекулу фосфита.



R = Me, Et, Prⁱ, Buⁿ, Ph.

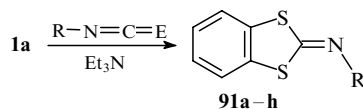
При нуклеофильной атаке солей бензилфосфония **88** в присутствии гидрида натрия в пентатиепине **1a** происходит мягкое раскрытие цикла.⁶⁸ В результате этих реакций образуются смеси тетратиепинов **89** и тритинов **90** со средними выходами.



Соединение	R	Выходы, %	
		89	90
a	H	15	52
b	NO ₂	0	55
c	Me	19	51
d	OMe	45	25
e	Cl	7	53

8. Реакции с изотиоцианатами

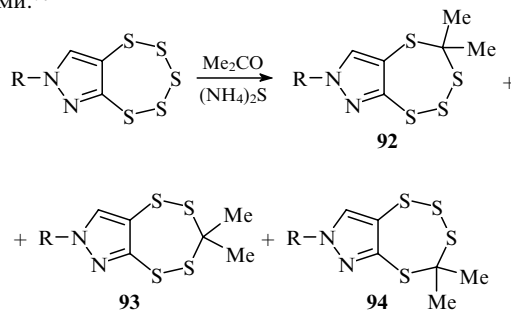
2-Иминобензо-1,3-дитиолы **91a–h** получены с хорошими выходами из бензопентатиепина (**1a**) и изотиоцианатов в присутствии триэтиламина.⁶⁹ Арилизотиоцианаты реагируют легче, чем алкильные производные, и их реакции ускоряются при наличии в молекуле электронодонорных групп. Однако незамещенный фенилизотиоцианат не вступает в реакцию с пентатиепином **1a**, поэтому соединение **91h** было синтезировано с использованием фенилизоселеноцианата.



E = S: R = Me (**a**, 81%), Et (**b**, 59%), Prⁿ (**c**, 47%), 4-MeC₆H₄ (**d**, 77%), 4-ClC₆H₄ (**e**, 84%), 4-MeOC₆H₄ (**f**, 74%), 2-MeOC₆H₄ (**g**, 86%); E = Se, R = Ph (**h**, 78%).

9. Реакции с ацетоном

Конденсация пентатиепино[6,7-с]пиразолов с ацетоном в присутствии сульфида аммония при комнатной температуре приводит к смеси тетратиепинов **92–94** с небольшими выходами.⁷⁰



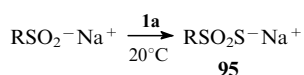
R	Выход, %		
	92	93	94
Me	10	15	0
Ph	22	21	14

Авторами были детально изучены структуры, энергия превращения и конформационная динамика изомерных тетратиепинов, однако механизм их образования не вполне ясен.

Предположительно, пентатиепиновое кольцо раскрывается в результате нуклеофильной атаки сульфид-иона. При этом происходит экструзия частицы S_2 с образованием бис-нуклеофильных промежуточных продуктов, аналогичных интермедиатам **A** и **B**, которые и конденсируются с ацетоном.

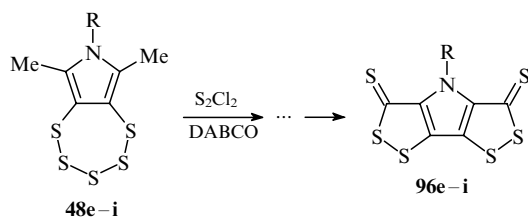
10. Необычные превращения пентатиепинов

Пентатиепины могут выступать в качестве источников атомов серы. Так, при взаимодействии с бензопентатиепином (**1a**) алкил- и арилсульфинаты натрия с высокими выходами превращаются в тиосульфаты **95**.⁷¹



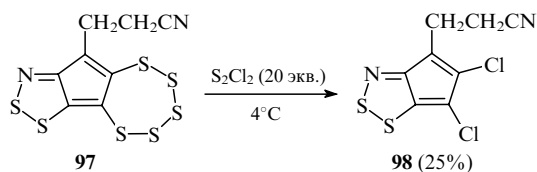
R = Me (78%), Ph (99%), $PhCH_2$ (81%), $PhCH_2CH_2$ (86%), $Cl(CH_2)_4$ (78%), 4-MeC₆H₄ (100%), 4-ClC₆H₄ (82%), 4-MeOC₆H₄ (96%), 4-BrC₆H₄ (85%), EtO₂CCH₂CH₂ (69%).

Обработка *N*-замещенных пентатиепино[6,7-*c*]пирролов **48e–i** предварительно выдержанной смесью монохлорида серы и DABCO при комнатной температуре приводит к необычному каскадному превращению, в результате которого образуются бис(дитиоло)пирролы **96e–i** с высокими выходами.³⁹ Авторы приводят предположительный механизм этой реакции, ключевой стадией которого является окисление енаминового таутомера дисульфидным реагентом.



R = Me (**e**, 85%), Et (**f**, 80%), Prⁿ (**g**, 74%), Prⁱ (**h**, 79%), CH_2Ph (**i**, 84%).

При обработке пентатиепина **97** большим избытком S_2Cl_2 неожиданно происходит элиминирование всех атомов серы с образованием вицинального дихлорида **98**.²⁴ При 4°C реакция завершается за несколько суток.



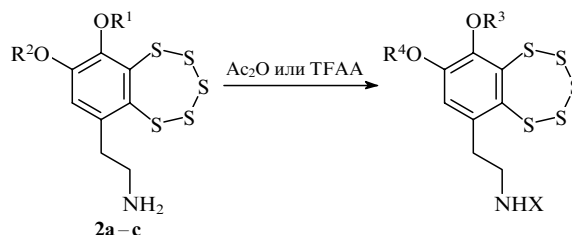
Для других пентатиепинов аналогичные превращения не известны.

11. Реакции заместителей в ароматических циклах бензопентатиепинов

а. Реакции amino- и гидроксигрупп

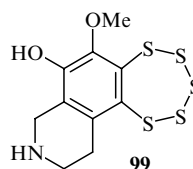
Реакции фенольной гидроксильной группы и aminoалкилароматического фрагмента производных бензопентатиепина представляют интерес в первую очередь как способы модифицирования природных пентатиепинов и их аналогов. Следует отметить, что пентатиепиновое кольцо очень чувствительно к нуклеофильной атаке, например, атомом азота незамещенной aminoгруппы периферийного заместителя.⁸

По этой причине защита aminoгруппы ацилированием значительно стабилизирует пентатиепины. *N*-Ацетилирование и трифторацетилирование амина обычно проводят под действием уксусного^{60,72} и трифторуксусного (TFAA) ангидридов,^{22,73} причем Ac_2O реагирует также и со свободными фенольными группами.



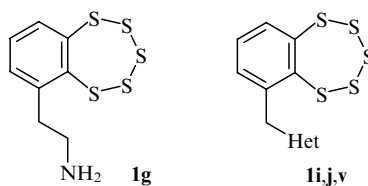
R¹ = Me; R² = Me (**2a**), H (**2b**); R¹ = H, R² = Me (**2c**); R³ = Me, R⁴ = X = Ac; R³ = X = Ac, R⁴ = Me; R³ = R⁴ = Me, X = COCF₃; R³ = Me, R⁴ = H, X = COCF₃; R³ = H, R⁴ = Me, X = COCF₃.

Лиссоклинотоксин **B** (**99**) легко ацилируется уксусным ангидридом в пиридине при комнатной температуре; реакция протекает как по атому азота aminoгруппы, так и по атому кислорода фенольного гидроксиды.²²



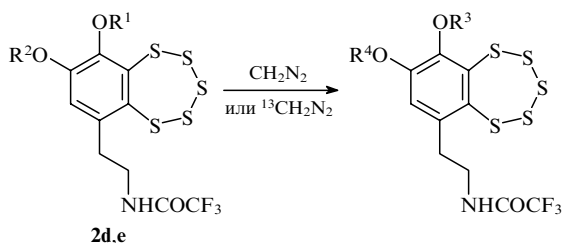
Следует отметить, что при превращении aminoгруппы боковой цепи в варанин (**2a**) в мочевиный фрагмент в результате взаимодействия с (*S*)-(+)-1-(1-нафтил)этилизотиоцианатом пентатиепиновое кольцо сохраняется.⁷⁴

Бензотиопин **1g**, содержащий свободную aminoэтильную группу, нестабилен, поэтому его обычно используют в виде соответствующего гидрохлорида, в то время как соединения **1i,j,v** с менее нуклеофильными гетероциклическими фрагментами (пиридином, пиримидином) и тиофеном являются достаточно устойчивыми.⁸



Het = 2-Py (**i**), 2-Pyrm (**j**), 2-тиенил (**v**).

Метилирование фенольной группы в соединениях **2d,e** под действием обычного и меченного изотопом ¹³C диазометана позволило установить структуру лиссоклинотоксина **A**.⁷³ В ходе данной реакции пентатиепиновое кольцо также сохраняется.



R¹ = H, R² = Me (**d**); R¹ = Me, R² = H (**e**); R³ = R⁴ = Me; R³ = Me, R⁴ = ¹³CH₃; R³ = ¹³CH₃, R⁴ = Me.

поглощение при 485 см^{-1} (см^{15}). Чаще всего в спектрах КР пентатиепинов наблюдаются две полосы поглощения, наиболее интенсивная из которых находится в области $490 \pm 5\text{ см}^{-1}$. Бензопентатиепины имеют две дополнительные характеристичные полосы поглощения: при $425 \pm 5\text{ см}^{-1}$ (с интенсивностью от слабой до средней) и при $180 \pm 5\text{ см}^{-1}$ (сильная), которые могут быть использованы для их идентификации.

3. Спектроскопия ЯМР

Кольцевые протоны в спектре ЯМР ^1H незамещенного пентатиепина (**24**) имеют химический сдвиг (δ) 7.42 м.д. Для спектра бензопентатиепина (**1a**) характерна AA'BB' система с центром при $\delta = 7.52$ м.д.¹ Сигналы атомов углерода пентатиепинового цикла проявляются в спектре ЯМР ^{13}C в слабых полях ($\delta = 135\text{--}145$ м.д.).^{18, 22, 32, 56, 59, 77}

В соответствующих спектрах ЯМР протоны циклических атомов водорода пентатиепанов **33a,c,d** имеют химические сдвиги в области 3.93–4.06 м.д., а атомы углерода пентатиепанового кольца — при 69.8–72.7 м.д.²⁷

4. Масс-спектрометрия

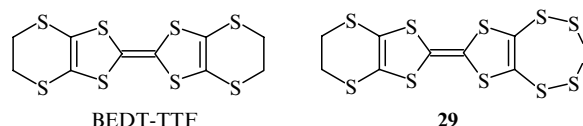
Масс-спектрометрия является одним из основных методов установления структуры пентатиепинов и пентатиепанов. Обычно образец переводят в ионизированное состояние под действием электронного удара. Практически во всех случаях интенсивность пика молекулярного иона низкая (от 0.6 до 25%), а наиболее характеристичным при фрагментации является пик иона $[\text{M} - \text{S}_2]^+$, соответствующий потере двух атомов серы (интенсивность 40–100%) ($\text{см}^{34, 35, 42, 46, 49, 56, 60, 77\text{--}79}$). Для идентификации пентатиепинов также используется FAB-масс-спектрометрия (Fast Atom Bombardment),^{72, 73} но данный метод широко не распространен.

5. Рентгеноструктурный анализ

С помощью PCA была установлена молекулярная структура более 30 соединений, содержащих пентатиепиновый или пентатиепановый цикл. В большинстве случаев полисеросодержащие кольца имеют конформацию кресла. Длина связи S—S варьирует от 2.039 (в бензопентатиепине **1a**⁸⁰) до 2.063 Å (в дитиолопентатиепине **102**⁸¹), что близко к значению длины связи в молекуле S_8 (2.051 Å). Углы S—S—S и S—S—S также сопоставимы с таковыми для S_6 и S_8 . Длины связей S—C в пентатиепинах и пентатиепанах (1.744–1.795 Å) сравнимы с длиной одинарной связи S—C(sp^2) (1.78 Å).^{15, 81, 82}

6. Электрохимические методы

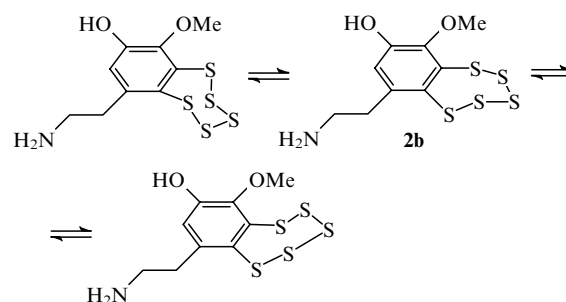
Методом циклической вольтамперометрии изучены электрохимические свойства пентатиепина **29**. Для этого соединения характерны две пары обратимых окислительно-восстановительных потенциалов со следующими значениями: +0.69 и +1.06 В; данные величины оказались больше, чем в случае близкого по структуре соединения BEDT-TTF (+0.53 и +0.89 В).²⁰ Это означает, что пентатиепин **29** обладает более слабыми электронодонорными свойствами по сравнению с BEDT-TTF. По-видимому, данный факт можно объяснить индуктивным эффектом, обусловленным большим числом атомов серы в пентатиепиновом цикле.



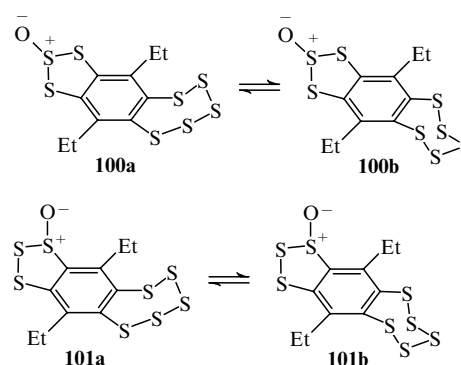
Сравнение электрохимического поведения пентатиепиноиндола **40b** и 1-метилиндола показало, что введение полисеросодержащего цикла в неактивную молекулу приводит к возникновению электрохимической активности.⁸³

V. Стереохимические аспекты: конформация и хиральность

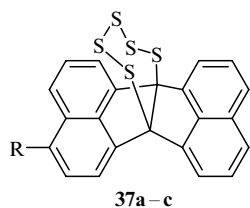
В спектрах ЯМР ^1H варацина (**2a**) и лиссоклинотоксина А (**2b**) обнаружены сложные сигналы протонов бензильной группы.^{73, 74} Усложнение сигналов является результатом высокого энергетического барьера ($30\text{ ккал} \cdot \text{моль}^{-1}$) инверсии пентатиепинового кольца, что приводит к асимметрии молекулы и делает бензильные протоны диастереотопными. При повышении температуры от 25 до 100°C отдельные сигналы сужаются и отчетливо проявляются сигналы каждого протона. Причина высокого значения энергетического барьера состоит, по-видимому, в неблагоприятном перекрывании изолированных орбиталей sp^3 -гибридизованного атома серы во время инверсии кольца через переходное состояние полукресла.⁷³



Структуры четырех монооксидов серы (**100a,b** и **101a,b**), полученных окислением тритиолобензопентатиепина **11f** *m*-хлорпероксибензойной кислотой, были изучены методом PCA.⁷⁵ Для пар 2- и 1-оксидов определены параметры активации процесса инверсии пентатиепинового кольца в хлороформе при комнатной температуре. Оказалось, что изменение свободной энергии ($^{298}\Delta G^\ddagger$) при полной инверсии составляет от 105.0 до $113.4\text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ в каждом случае.⁷⁶



Аналогичные исследования провели для пар изомеров монозамещенных пентатиепаноаценафто[1,2-*a*]аценафтиленов **37a–c**: значение $^{298}\Delta G^\ddagger$ полной инверсии составляло $103.8\text{--}108.5\text{ кДж} \cdot \text{моль}^{-1}$ (см^{31}).



37a-c

R = Et (a), Ph (b), (c).

VI. Квантово-химические расчеты молекул пентатиепинов

Конформации пентатиепина (**24**), бензопентатиепина (**1a**) и тиено[3,4-*f*]пентатиепина (**1v**) изучены полуэмпирическим методом AM1.⁸⁴ Установлено, что наиболее стабильной является жесткая конформация гетероцикла типа «кресло». Расчеты методом CNDO хорошо коррелируют с наблюдаемыми положениями полос поглощения в УФ-спектрах.

Хорошо согласуются с результатами экспериментов и расчеты молекулярных орбиталей методом *ab initio* (SCF и MP-2) конформационного поведения бензопентатиепина (**1a**). Согласно этим данным, конформация «кресло» должна быть более стабильной, чем конформации «ванна» и «твист».⁷⁰ Расчеты верхней занятой (ВЗМО) и нижней свободной молекулярных орбиталей (НСМО) методом PM3 для соединения **1a** показали, что нуклеофильная атака триалкилфосфитов предпочтительно направлена на атом серы в положении 2. Поэтому образуются продукты **86** и **87**, как было описано выше (см. раздел. III.7).⁶⁷

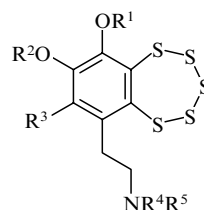
Структуры пентатиепинов и их реакции были детально изучены Гриром⁸⁵ методом расчетов функционала плотности (DFT). Вычисления показали, что разложение незамещенного пентатиепина (**24**) при нуклеофильной атаке гидросульфид-аниона неожиданно начинается с атаки атома серы S(1), а не с более ожидаемой атаки по атому S(2). При этом генерируется делокализованный ентилатный анион, который инициирует последующее высвобождение частицы S₃.[†] Молекула S₃ была зафиксирована с помощью реакций с норборненом и 2,3-диметилбута-1,3-диеном, такие аддукты аналогичны продуктам реакций с S₂.⁸⁶

VII. Биологическая активность и практическое применение пентатиепинов

Первым среди природных пентатиепинов был открыт варацин (**2a**), выделенный из морских организмов *Lissoclinum vareau* в 1991 г.⁵⁸ В последующие годы были выделены еще несколько соединений с аналогичными структурами: лиссоклинотоксин A (**2b**) из асцидий *Lissoclinum sp.*,⁷³ лиссоклинотоксин B (**99**) из оболочника *Lissoclinum perforatum* из района островов Палау,⁶⁰ *N,N*-диметил-5-(метилтио)варацин (**3a**) из асцидий *Lissoclinum japonicum*, 5-(метилтио)варацин (**3b**) в смеси с соответствующим тритиолом (соотношение 2:3) и деметилированный варацин (**2f**) из различных видов морских

[†] Возникновение неизвестной ранее частицы S₃ рассматривается как важнейший фактор в химических и, что особенно важно, в биохимических превращениях пентатиепинов, например при объяснении механизма противоопухолевого действия варацина (**2a**). Элиминирование S₃ связывают также с наличием боковой аминоалкильной группы, которая была обнаружена во всех природных пентатиепинах. Ключевой стадией отщепления частицы S₃ является внутри-молекулярная атака первичной или вторичной (но не третичной!) аминогруппой по атому серы S(1) конденсированного пентатиепина.

организмов *Lissoclinum* и *Eudistoma* с острова Понпей соответственно.⁵⁹



R¹ = R² = Me, R³ = R⁴ = R⁵ = H (**2a**);

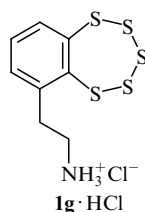
R¹ = R² = Me, R³ = SMe, R⁴ = R⁵ = H (**3b**);

R² = R³ = R⁴ = R⁵ = H: R¹ = H (**2f**), Me (**2b**);

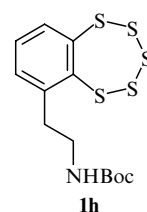
R¹ = Me, R² = R⁵ = H, R³-R⁴ = CH₂ (**99**).

Синтезированные и природные пентатиепины обладают разнообразной биологической активностью. Проведены испытания противоопухолевых свойств этих соединений. Высокая цитотоксичность варацина была продемонстрирована на некоторых видах раковых клеток (*IC*₅₀ колеблется от 1 до 50 нмоль·л⁻¹).⁸⁷ Его цитотоксичность против рака прямой кишки человека НСТ 116 характеризуется величиной *IC*₅₀ = 0.05 мг·мл⁻¹. Если сравнивать варацин с 5-фторурацилом (противоопухолевым средством из группы анти-метаболитов), то варацин в 100 раз более активен и в 1.5 раза менее токсичен по отношению к клеткам опухоли СНО ЕМ9, чем 5-фторурацил.⁵⁸

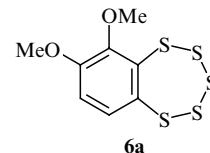
N,N-Диметил-5-(метилтио)варацин (**3a**) и синтетические бензопентатиепины **1g** (в виде гидрохлорида), **1h** и **6a** обладают цитотоксичностью *IC*₅₀ = 0.26, 3.2 и 6.1 мг·мл⁻¹ соответственно в отношении клеток HeLa53. Гидрохлорид пентатиепина **1g** оказался в 10 раз более активен в таких экспериментах, чем соответствующий исходный арен-1,2-дитиол.⁷



1g·HCl



1h



6a

7-Метилбензопентатиепин (**1l**) проявляет тиолзависимую ДНК-связывающую способность; это является первым прямым доказательством того, что пентатиепины могут действовать на ДНК в физиологических условиях.⁸⁸ Недавно было показано,⁸⁹ что при нуклеофильной атаке тиолами пентатиепиновое кольцо в 7-метилбензопентатиепине (**1l**) раскрывается быстрее, чем в аналогичных реакциях с ди- и трисульфидами. По-видимому, это обуславливает цитотоксическую роль природных пентатиепинов, взаимодействующих с эндогенными клеточными трисульфидами. Варацин обладает эффективной ДНК-связывающей способностью как в присутствии, так и в отсутствие 2-меркаптоэтанола, и эта активность усиливается при увеличении концентрации тиола.⁸⁷

Поскольку все природные пентатиепины содержат аминокислотный фрагмент, то можно предположить, что положительно заряженная аминогруппа пентатиепиновых антибиотиков способствует их взаимодействию с ДНК.^{88,89} Деметилированный варацин (**2f**) и *N,N*-диметил-5-(метилтио)варацин (**3a**) ингибируют протеинкиназу С со значениями *IC*₅₀ = 0.5 и 3.0 мг·мл⁻¹ соответственно.⁵⁹

Лиссоклинотоксин A (**2b**) и лиссоклинотоксин B (**99**) являются сильными антимикробными препаратами; первый показывает схожую с цефотаксимом активность к ряду

микроорганизмов.⁶⁰ Для соединений **2b** и **99** выявлена активность в отношении патогенного для рыб штамма, близкая к активности ампицилина.

Варацин (**2a**), лиссоклинотоксин А (**2b**) и бензопента-тиепин (**1a**) проявляют высокую активность *in vitro* против микроорганизмов *Candida albicans* и *Bacillus subtilis*.^{58, 72, 73} Данное действие бензопентатиепиновой системы не зависит от наличия аминогруппы в боковой цепи. Фунгицидная активность пентатиепиноизотиазола **26** была испытана и запатентована^{90–93} на грибах *Phytophthora infestans* томатов⁹⁴ и *Venturia inaequalis* инфицированных яблонь.⁹⁵ 7-Трифторметилбензопентатиепин (**1u**) в концентрации 100 ppm обеспечивает 100%-ную защиту яблонь от парши, а его 7-диметиламиноаналог **1q** — 100%-ную защиту огурцов от мозаичного вируса.⁹⁶

Пентатиепины, полученные из норборнена и его производных, предлагаются как катализаторы при вулканизации диеновой резины.⁹⁷ Бензо- и пергидробензопентатиепины были использованы в фотографии как добавки к эмульсионным слоям или смежным гидрофильным коллоидным слоям в качестве антиуалентов;⁹⁸ другие пентатиепины применяли для улучшения свойств фотографических материалов.^{99–104} В 2005 г. группа японских исследователей предложила использовать пентатиепиноиндол **40a** в качестве катодного материала для аккумуляторных батарей.⁸³

* * *

В заключение следует отметить, что 1,2,3,4,5-пентатиепины и 1,2,3,4,5-пентатиепаны являются наиболее устойчивыми в ряду C₂S_n-гетероциклов, поскольку представляют собой термодинамически контролируемые продукты многочисленных реакций сульфуризации. С момента первого синтеза пентатиепанов (1967 г.) и пентатиепинов (1971 г.) и выделения природных антибиотиков с пентатиепиновым циклом из морских организмов (1991 г.) прошло не так уж много времени, однако опубликовано большое число посвященных им работ. Эти соединения вызывают большой интерес исследователей благодаря их удивительной стабильности, высокому барьеру инверсии креслообразного пентатиепинового цикла и разнообразной биологической активности.

Пентатиепиновое кольцо может быть легко сформировано с использованием известных синтетических методов, однако часто такие гетероциклы образуются случайно, в результате совершенно неожиданных превращений серосодержащих субстратов. Существует много возможностей для атак как нуклеофильных, так и электрофильных реагентов по всем пяти атомам серы, поэтому для пентатиепинового кольца характерна способность вступать в различные химические реакции. К сожалению, для многих таких превращений известно лишь весьма ограниченное число примеров, не всегда установлены их механизмы, что приводит к выводу о необходимости дальнейших исследований в этой интересной области гетероциклической химии.

Обзор написан при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 05-03-32032).

Литература

1. F.Fehér, B.Degen. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **6**, 703 (1967)
2. F.Fehér, M.Langer. *Tetrahedron Lett.*, **12**, 2125 (1971)
3. L.S.Konstantinova, O.A.Rakitin, C.W.Rees. *Chem. Rev.*, **104**, 2617 (2004)
4. G.N.Nikonov, A.S.Balueva. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II. Vol. 9.* (Ed. G.R.Newkome). Elsevier, Oxford, 1996. P. 371

5. R.Sato, S.Saito, H.Chiba, T.Goto, M.Saito. *Chem. Lett.*, 349 (1986)
6. S.Ogawa, N.Yomogi, S.Chida, R.Sato. *Chem. Lett.*, 507 (1994)
7. R.Sato, T.Ohyama, S.Ogawa. *Heterocycles*, **41**, 893 (1995)
8. R.Sato, T.Ohyama, T.Kawagoe, M.Baba, S.Nakajo, T.Kimura, S.Ogawa. *Heterocycles*, **55**, 145 (2001)
9. T.Kimura, T.Suzuki, Y.Takaguchi, A.Yomogita, T.Wakahara, T.Akasaka. *Eur. J. Org. Chem.*, 1262 (2006)
10. F.D.Toste, I.W.J.Still. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 7261 (1995)
11. R.Sato, T.Kimura, T.Goto, M.Saito. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6291 (1988)
12. R.Sato, S.Saito, H.Chiba, T.Goto, M.Saito. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 1647 (1988)
13. R.Sato, T.Kimura, T.Goto, M.Saito, C.Kabuto. *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3453 (1989)
14. B.L.Chenard, T.J.Miller. *J. Org. Chem.*, **49**, 1221 (1984)
15. B.L.Chenard, R.L.Harlow, A.L.Johnson, S.A.Vladuchick. *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 3871 (1985)
16. W.Ando, Y.Kumamoto, N.Tokitoh. *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4833 (1987)
17. W.Ando, N.Tokitoh, Y.Kabe. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **58**, 179 (1991)
18. S.A.Vladuchick, T.Fukunaga, H.E.Simmons, O.W.Webster. *J. Org. Chem.*, **45**, 5122 (1980)
19. E.Fanghanel, R.Herrmann, H.Naarmann. *Tetrahedron*, **51**, 2533 (1995)
20. E.Ojima, H.Fujiwara, H.Kobayashi. *Adv. Mater.*, **11**, 758 (1999)
21. P.W.Ford, B.S.Davidson. *J. Org. Chem.*, **58**, 4522 (1993)
22. P.W.Ford, M.R.Narbut, J.Belli, B.S.Davidson. *J. Org. Chem.*, **59**, 5955 (1994)
23. V.Behar, S.J.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7017 (1993)
24. S.Macho, C.W.Rees, T.Rodríguez, T.Torroba. *Chem. Commun.*, 403 (2001)
25. M.J.Earle, A.G.Massey, A.R.Al-Soudani, T.Zaidi. *Polyhedron*, **8**, 2817 (1989)
26. F.Trigalo, M.Guyot, F.Frappier. *Nat. Prod. Lett.*, **4**, 101 (1994)
27. P.D.Bartlett, T.Ghosh. *J. Org. Chem.*, **52**, 4937 (1987)
28. Н.С.Наметкин, В.Д.Тюрин, И.В.Петросян, А.В.Попов, Б.И.Колобков, А.М.Крапивин. *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 2841 (1980)
29. E.A.Chernyshev, O.V.Kuz'min, A.V.Lebedev, A.I.Gusev, N.I.Kirillova, N.S.Nametkin, V.D.Tyurin, A.M.Krapivin, N.A.Kubasova. *J. Organomet. Chem.*, **252**, 133 (1983)
30. J.Nakayama, Y.Ito, A.Mizumura. *Sulfur Lett.*, **14**, 247 (1992)
31. Y.Sugihara, H.Takeda, J.Nakayama. *Eur. J. Org. Chem.*, 597 (1999)
32. N.Tokitoh, H.Hayakawa, M.Goto, W.Ando. *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1935 (1988)
33. E.M.Brzostowska, A.Greer. *J. Org. Chem.*, **69**, 5483 (2004)
34. G.W.Rewcastle, T.Janosik, J.Bergman. *Tetrahedron*, **57**, 7185 (2001)
35. T.Janosik, B.Stesland, J.Bergman. *J. Org. Chem.*, **67**, 6220 (2002)
36. А.В.Лебедев. *Журн. общ. химии*, **63**, 1780 (1993)
37. Z.S.Ariyan, C.I.Courduvelis, J.T.O'Brien, W.D.Spall. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 447 (1974)
38. S.A.Amelichev, L.S.Konstantinova, K.A.Lyssenkov, O.A.Rakitin, C.W.Rees. *Org. Biomol. Chem.*, 3496 (2005)
39. S.A.Amelichev, R.R.Aysin, L.S.Konstantinova, N.V.Obruchnikova, O.A.Rakitin, C.W.Rees. *Org. Lett.*, **7**, 5725 (2005)
40. L.S.Konstantinova, O.A.Rakitin, C.W.Rees, S.A.Amelichev. *Mendeleev Commun.*, 91 (2004)
41. L.S.Konstantinova, O.A.Rakitin, C.W.Rees, L.I.Souvorova, D.G.Golovanov, K.A.Lyssenkov. *Org. Lett.*, **5**, 1939 (2003)
42. J.Perregaard, S.Scheibye, H.J.Meyer, I.Thomsen, S.O.Lawesson. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **86**, 679 (1977)
43. A.Z.Rys, D.N.Harpp. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 7169 (2000)
44. R.Steudel, K.Hassenberg, V.Muenchow, O.Schumann. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 921 (2000)
45. M.Kustos, R.Steudel. *J. Org. Chem.*, **60**, 8056 (1995)
46. J.L.Morris, C.W.Rees. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 211 (1987)
47. H.Muraoka, S.Ogawa, N.Nagahora, Y.Kawai, R.Sato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **78**, 2026 (2005)

48. J.-H.Chou, T.B.Rauchfuss. *Z. Naturforsch. B*, **52**, 1549 (1997)
49. A.Kunugi, K.Kuwamura, H.Uno. *Electrochim. Acta*, **42**, 2399 (1997)
50. A.Kunugi, K.Hayashi, H.Yumoto, H.Uno. *Electrochim. Acta*, **44**, 2899 (1999)
51. С.Г.Полоник, П.С.Дмитренко, В.В.Маханьков, В.Ф.Ануфриев, *Журн. орг. химии*, **42**, 316 (2006)
52. J.Bergman, C.Stålhandske. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 5279 (1994)
53. K.Emayan, C.W.Rees. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **106**, 605 (1997)
54. R.Sato. *Heteroatom. Chem.*, **13**, 419 (2002)
55. R.Sato, K.Chino, M.Saito. *Sulfur Lett.*, **10**, 233 (1990)
56. N.Tokitoh, H.Ishizuka, W.Ando. *Chem. Lett.*, 657 (1988)
57. T.Kimura, K.Tsujimura, S.Mizusawa, S.Ito, Y.Kawai, S.Ogawa, R.Sato. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1801 (2000)
58. B.S.Davidson, T.F.Molinski, L.R.Barrows, C.M.Ireland. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4709 (1991)
59. R.S.Compagnone, D.J.Faulkner, B.K.Carté, G.Chan, A.Freyer, M.E.Hemling, G.A.Hofmann, M.R.Mattern. *Tetrahedron*, **50**, 12785 (1994)
60. M.Litaudon, F.Trigalo, M.-T.Martin, F.Frappier, M.Guyot. *Tetrahedron*, **50**, 5323 (1994)
61. R.Sato, Y.Kanazawa, Y.Akutsu, M.Saito. *Heterocycles*, **29**, 2097 (1989)
62. R.Sato, A.Onodera, T.Goto, M.Saito. *Chem. Lett.*, 2111 (1989)
63. S.A.Amelichev, L.S.Konstantinova, N.V.Obruchnikova, O.A.Rakitin, C.W.Rees. *Org. Lett.*, **8**, 4529 (2006)
64. R.Sato, A.Onodera, T.Goto, M.Saito. *Heterocycles*, **27**, 2563 (1988)
65. H.Bock, B.L.Chenard, P.Rittmeyer, U.Stein. *Z. Naturforsch., B*, **43**, 117 (1988)
66. R.Sato, K.Ishigami, M.Saito. *Sulfur Lett.*, **12**, 61 (1990)
67. R.Sato, T.Murata, S.-I.Chida, S.Ogawa. *Chem. Lett.*, 1325 (1993)
68. S.Ogawa, M.Wagatsuma, R.Sato. *Heterocycles*, **44**, 187 (1997)
69. R.Sato, S.Yamaichi. *Chem. Lett.*, 355 (1991)
70. B.L.Chenard, D.A.Dixon, R.L.Harlow, D.C.Roe, T.Fukunaga. *J. Org. Chem.*, **52**, 2411 (1987)
71. R.Sato, Y.Akutsu, T.Goto, M.Saito. *Chem. Lett.*, 2161 (1987)
72. T.N.Makarieva, V.A.Stonik, A.S.Dmitrenok, B.B.Grebnev, V.V.Isakov, N.M.Rebachyk. *J. Nat. Prod.*, **58**, 254 (1995)
73. P.A.Searle, T.F.Molinski. *J. Org. Chem.*, **59**, 6600 (1994)
74. B.S.Davidson, P.W.Ford, M.Wahlman. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 7185 (1994)
75. T.Kimura, M.Hanzawa, E.Horn, Y.Kawai, S.Ogawa, R.Sato. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1607 (1997)
76. T.Kimura, M.Hanzawa, K.Tsujimura, T.Takahashi, Y.Kawai, E.Horn, T.Fujii, S.Ogawa, R.Sato. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **75**, 817 (2002)
77. C.P.Galloway, D.D.Doxsee, D.Fenske, T.B.Rauchfuss, S.R.Wilson, X.Yang. *Inorg. Chem.*, **33**, 4537 (1994)
78. N.Yomoji, S.Takahashi, S.-I.Chida, S.Ogawa, R.Sato. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995 (1993)
79. A.I.Mikaya, E.A.Trusova, V.G.Zaikin, V.D.Tyurin, O.V.Kuz'min, A.V.Lebedev. *J. Organomet. Chem.*, **256**, 97 (1983)
80. F.Fehér, B.Z.Engelen. *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **452**, 37 (1979)
81. V.N.Baumer, V.A.Starodub, V.P.Batulin, E.E.Lakin, V.P.Kuznetsov, O.A.Dyachenko. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **49**, 2051 (1993)
82. J.D.Korp, I.Bernal, S.F.Watkins, F.R.Fronczek. *J. Heterocycl. Chem.*, **19**, 459 (1982)
83. H.Tsutsumi, H.Higashiyama, K.Onimura, T.Oishi. *J. Power Sources*, **146**, 345 (2005)
84. G.Buemi, F.Zuccarello, A.Raudino. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, **167**, 245 (1988)
85. A.Greer. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 10379 (2001)
86. E.M.Brzostowska, A.Greer. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 396 (2003)
87. A.H.F.Lee, A.S.C.Chan, T.Li. *Chem. Commun.*, 2112 (2002)
88. T.Chatterji, K.S.Gates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 535 (1998)
89. T.Chatterji, K.S.Gates. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 1349 (2003)
90. Пат. 853648 Бельгия; *Chem. Abstr.*, **89**, 18357 (1978)
91. Пат. 4094985 США; *Chem. Abstr.*, **89**, 215448 (1978)
92. Пат.2387236 США; *Chem. Abstr.*, **91**, 193346 (1979)
93. Пат. 4275073 США; *Chem. Abstr.*, **95**, 150654 (1981)
94. Пат. 7704108 Нидерланды; *Chem. Abstr.*, **90**, 137878 (1979)
95. Пат. 78127489 Япония; *Chem. Abstr.*, **90**, 82132 (1979)
96. WO PCT 8404921; *Chem. Abstr.*, **102**, 185115 (1985)
97. Пат. 10114025 Германия; *Chem. Abstr.*, **135**, 332437 (2001)
98. Пат. 02157745 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 52848 (1991)
99. Пат. 02256046 Япония; *Chem. Abstr.*, **114**, 196310 (1991)
100. Пат. 04115249 Япония; *Chem. Abstr.*, **118**, 29180 (1993)
101. Пат. 06194775 Япония; *Chem. Abstr.*, **122**, 20369 (1995)
102. Пат. 09061956 Япония; *Chem. Abstr.*, **126**, 299653 (1997)
103. Пат. 11119368 Япония; *Chem. Abstr.*, **130**, 344985 (1999)
104. Пат. 2000047344 Япония; *Chem. Abstr.*, **132**, 173319 (2000)

1,2,3,4,5-PENTATHIEPINES AND 1,2,3,4,5-PENTATHIEPANES

L.C.Konstantinova, S.A.Amelichev, O.A.Rakitin

N.D.Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences

47, Leninsky prosp., 119991 Moscow, Russian Federation, Fax +7(495)135–5328

Data on the synthesis and properties of seven-membered heterocyclic compounds containing successively five sulfur atoms and the carbon–carbon bond, 1,2,3,4,5-pentathiepinines and -pentathiepanes, are generalised and described systematically.

Bibliography — 104 references.

Received 9th November 2006