

УДК 541.138/.138.3+544.653.1+547.517+546.221.1

ЭЛЕКТРОСИНТЕЗ МОНО- И ДИСУЛЬФИДОВ НА ОСНОВЕ ЦИКЛОАЛКАНОВ C₅–C₈, СЕРОВОДОРОДА И ИЗОМЕРНЫХ ДИБУТИЛДИСУЛЬФИДОВ¹

© 2020 г. Е. В. Шинкарь^{а, *}, А. В. Швецова^а, А. О. Охлобыстин^а, Н. Т. Берберова^{а, **}

^аФГБОУ ВО “Астраханский государственный технический университет”

ул. Татищева, 16, Астрахань, 414056 Россия

*e-mail: elenshin@rambler.ru

**e-mail: nberberova@gmail.com

Поступила в редакцию 02.04.2019 г.

После доработки 26.04.2019 г.

Принята к публикации 13.07.2019 г.

Разработан метод получения органических моно-, ди- и полисульфидов на основе электрохимических реакций незамещенных и алкилзамещенных циклоалканов C₅–C₈ с ди(*n*-бутил)дисульфидом (ди(*трет*-бутил)дисульфидом) и сероводородом. Трехкомпонентный электросинтез проводили в хлористом метиле при атмосферном давлении и комнатной температуре в условиях анодной активации H₂S до катион-радикала, фрагментирующегося на протон и тиильный радикал. Предложенный подход с применением окислительного инициирования превращений позволил получить моно-, дисульфиды асимметричного строения и симметричные дисульфиды. Выход биологически активных органических производных серы зависит от продолжительности электросинтеза, строения изомерных дибутылдисульфидов, размера и степени насыщенности алицикла.

Ключевые слова: электросинтез, активация, катион-радикал сероводорода, циклоалканы C₅–C₈, ди(*n*-бутил)дисульфид, ди(*трет*-бутил)дисульфид, органические производные серы, неорганические полисульфаны, элементная сера

DOI: 10.31857/S0424857020040143

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время потребность в создании препаративно доступных методов синтеза органических моно- и дисульфидов, представляющих особенный интерес ввиду высокой биологической активности, заметно возросла [1]. Большую роль данные соединения играют в фармацевтической промышленности как составляющие лекарственных препаратов разнообразного спектра действия и специфических лечебных косметологических средств [2]. Так, диалилдисульфид защищает организм от апоптоза сердечной мышцы, который индуцируется высоким содержанием глюкозы в организме [3]. Органические соединения серы используют в синтезе N-ацетилцистеина, глутатиона и таурина, являющихся эффективными средствами при болевых синдромах, спортивных травмах и нарушениях функции почек и мочевого пузыря [4]. Моно- и дисульфиды обла-

дают химиопревентивными и/или химиотерапевтическими свойствами, что повышает на них спрос из-за перспективности применения в синтезе новых противораковых агентов, способствующих не только останавливать, но и предотвращать развитие онкологического процесса [5–8]. Важной особенностью указанных соединений является обеспечение защитного действия организма против окислительного повреждения клеток за счет их способности генерировать газ-трансмиттер – H₂S, который относят к внутриклеточным сигнальным молекулам, выполняющим специфические регуляторные функции [9–12].

Известные методы получения органических моно- и дисульфидов как правило каталитические и реализуются при повышенной температуре. Диарилсульфиды получают взаимодействием арилгалогенидов с тиолами в присутствии катализатора Cu/Fe при 100°C [13]. Синтез дибензилсульфида на основе бензилхлорида с участием H₂S и моноэтаноламина проводят в условиях жидкофазного катализа [14]. В последнее время особый интерес представляет поиск новых путей

¹ Публикуется по материалам XIX Всероссийского совещания с международным участием “Электрохимия органических соединений” ЭХОС-2018, Новочеркасск, 2018.

синтеза сульфидов, применяемых в качестве прекурсоров при получении сульфоксидов, тиоэфиров и сульфонов, на основе которых изготавливают лекарственные препараты антиневротического, антиастматического и антиаллергенного действия [15, 16]. Авторами [17] предложен способ синтеза алкиларилсульфидов взаимодействием алканов с арилсульфонилхлоридами в присутствии соли рутения (100°C). Новым подходом к получению сульфидов асимметричного строения является использование пероксидов в качестве инициаторов радикальных превращений. Разработан новый способ получения алкиларилсульфидов путем прямого тиолирования алканов арилсульфонилгидразидами с использованием ди-*трет*-бутилпероксида в качестве окислителя [18]. Трансформация С–Н-связи алканов в С–S-связь эффективно катализируется ацетилацетонатом палладия при нагревании реакционной смеси до 120°C [19]. Каталитическое арил(алкил)тиолирование замещенных аренов в присутствии Pd(II) ведет к получению различных асимметричных диарил(алкил)сульфидов благодаря генерированию электрофильного сернистого реагента из сукцинимидов в трифторуксусной кислоте [20]. Достаточно удобным способом получения бис-(2-фенилэтил)сульфида в условиях межфазного катализа является взаимодействие H₂S с 2-бромэтилбензолом в водном растворе N-метилдиэтанолamina в присутствии ионной жидкости – хлорида тригексилтетрадецилфосфония [21].

Указанные примеры демонстрируют актуальность разработки нового метода синтеза моно- и дисульфидов с участием доступного и дешевого сернистого реагента (H₂S) в мягких электрохимических условиях. Предлагаемый в работе подход с использованием окислительной активации H₂S до нестабильного катион-радикала и тиольного радикала (25°C, 1 атм) в реакциях с органическими соединениями характеризуется слабым негативным воздействием на окружающую среду и отвечает основным принципам современной “зеленой” химии [22].

Ранее нами был разработан метод электросинтеза тиолов, симметричных моно-, ди- и полисульфидов на основе циклоалканов C₅–C₈ (циклоалкенов C₅, C₆) и сероводорода, активированного различными способами (редокс-активацией и с применением медиаторов) [23–29]. Информация об электрохимических способах получения асимметричных моно- и дисульфидов на основе циклоалканов C₅–C₈ с участием H₂S и изомерных дибутилдисульфидов в современных литературных источниках отсутствует.

Цель настоящих исследований – разработка способа синтеза органических моно- и дисульфидов на основе реакций циклоалканов C₅–C₈ с ди(*n*-

бутил)-/ди(*трет*-бутил)дисульфидом и анодно-активируемым H₂S, а также установление зависимости выхода полученных органических производных серы от реакционной способности циклоалканов C₅–C₈ различного строения.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе использовали коммерчески доступные реактивы: циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан, метилциклогексан, 1,2-диметилциклогексан, этилциклогексан, ди(*n*-бутил)дисульфид, ди(*трет*-бутил)дисульфид (98%, “Aldrich”), гексан (95%, “Alfa Aesar”) без дополнительной очистки. Сероводород получали по методике [30]. Очистку CH₂Cl₂ (“х. ч.”) осуществляли по известной методике [31]. Фоновый электролит – 0.15 М Bu₄NClO₄ (99%, “Acros”), дважды перекристаллизованный из водного EtOH и высушенный в вакууме (48 ч) при 50°C.

Метод циклической вольтамперометрии (ЦВА) использовали для анализа смеси продуктов электролиза и определения редокс-потенциалов соединений [32]. Анализ проводили с помощью потенциостата “IPC-Pro” (Россия) в бездиафрагменной трехэлектродной ячейке, в среде аргона, по методикам, описанным в [29, 30]. Рабочий электрод – стационарный дисковый Pt-электрод (*D* = 3 мм); вспомогательный электрод – платиновая пластина (*S* = 36 мм²); электрод сравнения (Ag/AgCl/KCl) с водонепроницаемой диафрагмой. Скорость развертки потенциала 0.2 В с⁻¹.

Микроэлектролиз смеси (циклоалкан + H₂S + (*t*-C₄H₉)₂S₂ ((*n*-C₄H₉)₂S₂)) (1.5–2.0 ч) проводили в потенциостатическом режиме на платиновых электродах (*S* = 36 мм²) в бездиафрагменной трехэлектродной ячейке (2 мл), в CH₂Cl₂, при 25°C в анаэробной среде (аргон). Молярное соотношение сероводорода : циклоалкан : дибутилдисульфид – 5.0 : 2.5 : 1.0. Содержание сероводорода в электрохимической ячейке составляло (*v*(H₂S) = 30 ммоль). Сероводород вводили в реакционную среду через 0.5 ч в виде насыщенного раствора в CH₂Cl₂ (20 мкл). Концентрацию H₂S определяли гравиметрическим методом по реакции с Pb(CH₃COO)₂. Значение потенциала электролиза составляло 1.90 В (соответствует потенциалу окисления H₂S).

Препаративный электролиз (12 мл) смеси (циклоалкан + H₂S + (*t*-C₄H₉)₂S₂ ((*n*-C₄H₉)₂S₂)) в CH₂Cl₂ проводили на платиновых электродах (*S* = 60 мм²) в течение 3 ч. Скорость подачи сероводорода составляла 2–3 мл/мин, что обеспечивало заданную концентрацию H₂S в электрохимической ячейке. В ходе электролиза плотность тока поддерживали в диапазоне 10 мА см⁻². Реакционную смесь после электролиза дегазировали током аргона в течение 30 мин, далее концентрировали

в вакууме. Фоновый электролит осаждали гексаном. Смесь органических производных серы и непрореагировавший дибутилдисульфид выделяли трехступенчатой экстракцией гексаном, далее экстракт концентрировали в вакууме.

Для идентификации полученных органических соединений серы использовали методы циклической вольтамперометрии, ИК-спектроскопии, хроматомасс-спектрометрии и рентгенофлуоресцентного анализа. На циклических вольтамперограммах окисления продуктов электролиза фиксировали четыре анодных пика: R'S₂R" (1.52–1.56 В), R'₂S₂ (1.66–1.69 В), R'SH (1.78–1.82 В), R'SR" (1.95–1.99 В). В трехкомпонентных реакциях расчет выхода продуктов электролиза проводили на прореагировавший сероводород. Неорганические полисульфаны (H₂S_n) с различной молекулярной массой регистрировали методом ЦВА в диапазоне потенциалов 0.2–1.3 В; серу контролировали в катодной области (–1.2 В).

ИК-спектры продуктов электролиза регистрировали на ИК-фурье-спектрометре ФСМ-1201 (Россия) в таблетках KBr в диапазоне от 400 до 4000 см⁻¹. В ИК-спектрах фиксировали валентные колебания связей: S–S (507–520 см⁻¹), C–S (690–710 см⁻¹) и S–H (2550–2600 см⁻¹). Анализ смеси продуктов реакции проводили методом газовой хроматомасс-спектрометрии на приборе GCMS-QP2010 Ultra (Shimadzu, Япония) с детектором (EI, 70 эВ). Капиллярная колонка SPB-1 SULFUR (30 м × 0.32 мм), *t*_{max} = 320°C. Газ-носитель – гелий. Температурный режим колонки программировали в диапазоне от 30 до 280°C. В масс-спектрах фиксировали молекулярные ионы *m/z* (*I*, %):

C₅H₉SH (*m/z* = 102 (M+, 40), 75 (15), 69 (100), 53 (20), 41 (60));

C₆H₁₁SH (*m/z* = 116 (M+, 25), 83 (23), 67 (40), 55 (100), 45 (20));

C₇H₁₃SH (*m/z* = 130 (M+, 20), 97 (35), 81 (50), 67 (45), 55 (100), 39 (30));

C₈H₁₅SH (*m/z* = 144 (M+, 15), 142 (25), 110 (25), 82 (40), 69 (100), 55 (35), 41 (35));

(C₅H₉)₂S₂ (*m/z* = 202 (M+, 11), 134 (21), 69 (100));

(C₆H₁₁)₂S₂ (*m/z* = 230 (M+, 14), 147 (16), 83 (100), 55 (27));

(C₇H₁₃)₂S₂ (*m/z* = 260 (M+, 13), 163 (17), 130 (10), 97 (100));

n-C₄H₉SC₅H₉ (*m/z* = 159 (M+, 48), 134 (26), 115 (23), 91 (20), 82 (100), 67 (78), 53 (20), 41 (68));

n-C₄H₉SC₆H₁₁ (*m/z* = 172 (M+, 52), 129 (18), 115 (32), 91 (20), 82 (100), 67 (78), 55 (75), 41 (66)).

n-C₄H₉S₂C₅H₉ (*m/z* = 191 (M+, 44), 122 (49), 115 (42), 91 (20), 87 (5), 67 (78), 57 (100), 41 (33));

t-C₄H₉S₂C₆H₁₁ (*m/z* = 204 (M+, 56), 126 (18), 115 (27), 91 (20), 87 (8), 67 (78), 57 (100), 41 (66)).

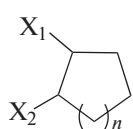
Содержание общей серы определяли рентгенофлуоресцентным методом на спектрометре АСЭ-1 (Россия).

Квантовохимические расчеты проводили с использованием программы Hyper Chem 8.0 методом функционала плотности (B3LYP/6-31++G(d,p)). Влияние растворителя (CH₂Cl₂) учитывали с помощью модели поляризуемого континуума (PCM). Энергетические эффекты реакций (ΔH) рассчитывали как разность полных энергий конечных и исходных структур.

Компьютерный прогноз потенциальной биологической активности полученных органических соединений серы производили с помощью программы PASS.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Электрохимические реакции сероводорода с незамещенными и алкилзамещенными циклоалканами C₅–C₈ **I–VII** (схема 1) проводили в присутствии ди(*n*-бутил)дисульфида (ди(*трет*-бутил)дисульфида) в CH₂Cl₂.



n = 1, X₁ = –H, X₂ = –H (**I**); *n* = 2, X₁ = –H, X₂ = –H (**II**);

n = 2, X₁ = –CH₃, X₂ = –H (**III**); *n* = 2, X₁ = –C₂H₅, X₂ = –H (**IV**);

n = 2, X₁ = –CH₃, X₂ = –CH₃ (**V**);

n = 3, X₁ = –H, X₂ = –H (**VI**);

n = 4, X₁ = –H, X₂ = –H (**VII**).

Схема 1.

Алициклические соединения **I–VII** инертны в исследуемом диапазоне анодных потенциалов (до 2.4 В). В связи с этим в условиях электролиза трехкомпонентной смеси при потенциале 1.9 В анодной активации подвергаются реагенты –

сероводород (1.70 В) и изомерные дисульфиды: (*t*-C₄H₉)₂S₂ (1.42 В), (*n*-C₄H₉)₂S₂ (1.54 В). Окисление H₂S протекает в одноэлектронную стадию с образованием нестабильного катион-радикала, который фрагментируется с отщепле-

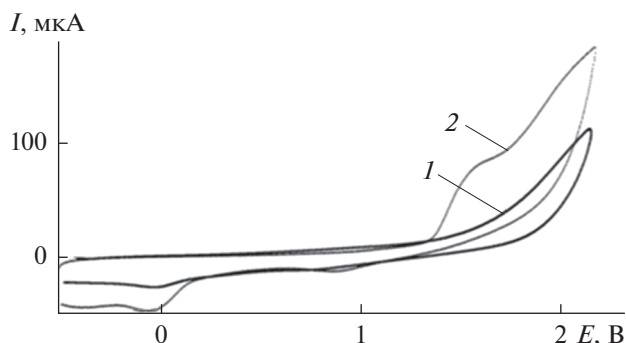


Рис. 1. ЦВА-кривая окисления: 1 – $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ ($c = 0.015 \text{ M}$), 2 – $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($c = 0.005 \text{ M}$) (CH_2Cl_2 , Pt-анод, Ag/AgCl, $v = 0.2 \text{ В с}^{-1}$).

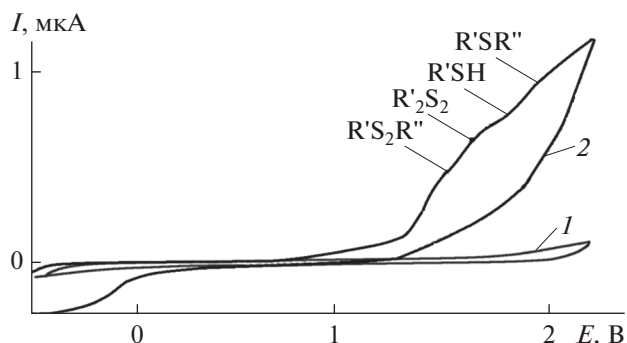


Рис. 2. ЦВА-кривые окисления: 1 – $n\text{-Bu}_4\text{NClO}_4$ ($c = 0.015 \text{ M}$), 2 – продуктов реакции H_2S и ди(n -бутил)дисульфида с циклогептаном ($\tau = 3 \text{ ч}$, CH_2Cl_2 , Pt-анод, Ag/AgCl, $v = 0.2 \text{ В с}^{-1}$).

нием протона и образованием тиильного радикала (схема 2).

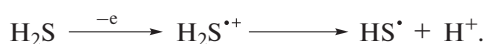


Схема 2.

Для дибутилдисульфидов также характерно одноэлектронное окисление (схема 3, рис. 1).

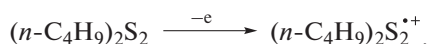


Схема 3.

Этот факт позволил предположить возможность катион-радикалов изомерных дибутилсульфидов выступать в роли медиаторов окисления H_2S (схема 4).

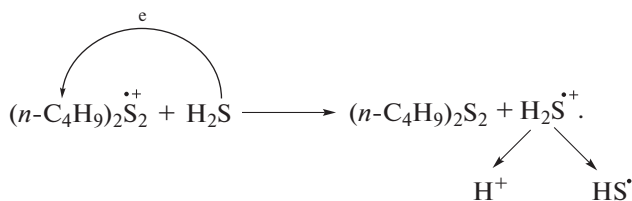


Схема 4.

Ранее нами было обнаружено, что при прямом и непрямом (с применением медиаторов) электрохимическом окислении H_2S образуются неорганические сульфаны H_2S_n ($n = 2-8$), которые с увеличением продолжительности электролиза подвергаются циклизации в элементную серу [33, 34].

После электролиза смеси ($\text{H}_2\text{S} + (t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$)) при потенциале окисления дисульфидов, в отсутствие циклоалканов **I–VII** (1.5 ч), не фиксировали сульфанов и серы. На циклических вольтамперограммах (ЦВА-кривых) окисления продуктов электролиза наблюдали пики восстановления сероцентрированных катионов при потенциале $-(0.48-0.52) \text{ В}$ в зависимости от строения бутильного радикала.

Следовательно, ввиду неустойчивости катион-радикалов изомерных дибутилсульфидов и их способности к димеризации, генерирование тиильных радикалов из H_2S с участием $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) затруднено.

Проведение реакций циклоалканов **I–VII** с $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) в условиях электролиза при потенциале окисления дибутилсульфидов показало отсутствие бутилциклоалкилсульфидов. На следующем этапе исследования было изучено инициирование исследуемых трехкомпонентных реакций тиильным радикалом, образующимся при прямом одноэлектронном окислении сероводорода.

Электролиз (1.5–3 ч) смеси ($\text{H}_2\text{S} + \text{циклоалкан} + (t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$)) проводили при 25°C . Реакция протекала при недостатке дибутилсульфида по сравнению с H_2S , что связано с участием $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$ ($(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$) в инициировании промежуточной стадии превращений.

Реакции анодно-активируемого H_2S и изомерных дибутилсульфидов с циклоалканами **I–VII** протекают по радикальному механизму с образованием смеси продуктов реакции (циклоалкан-тиола ($\text{R}'\text{SH}$), моно-($\text{R}'\text{SR}''$) и дисульфида ($\text{R}'\text{S}_2\text{R}''$) асимметричного строения и симметричного дисульфида ($\text{R}'_2\text{S}_2$). Полученные соединения идентифицировали методами циклической вольтамперометрии (рис. 2), ИК-спектроскопии, и хроматомасс-спектрометрии.

Электрохимические превращения, протекающие через ряд последовательно-параллельных стадий, аналогичны для всех изученных соединений **I–VII** и описываются следующим образом (схема 5 на примере $(t\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{S}_2$).

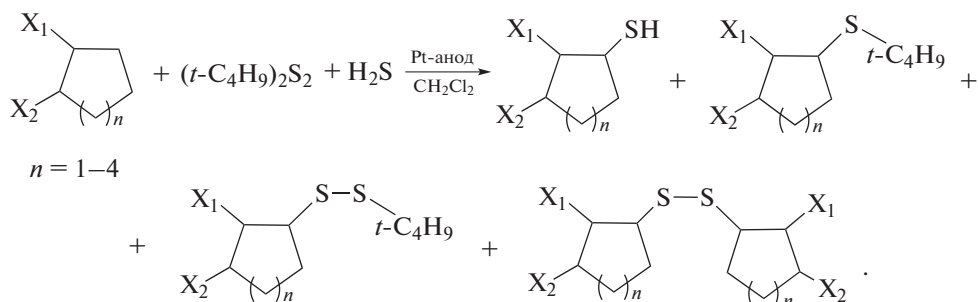


Схема 5.

Генерируемый тиольный радикал атакует алицикл, что ведет к получению циклоалкантиолов как первичных продуктов реакции (схема 6).

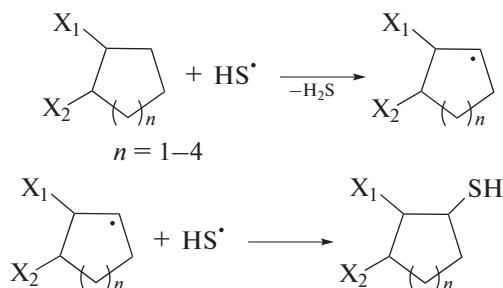


Схема 6.

Полученные продукты тиолирования циклоалканов C₅–C₈ при потенциале электролиза способны к электрохимическому одноэлектронному окислению до дисульфидов симметричного строения (схема 7).

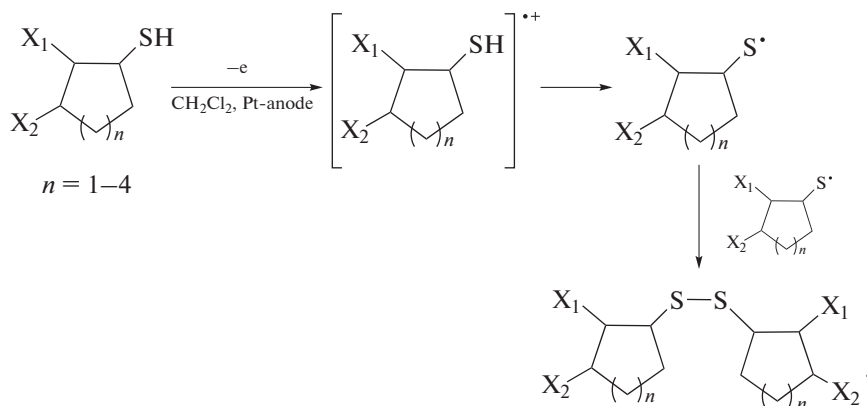


Схема 7.

Образующийся циклоалкильный радикал далее взаимодействует с (t-C₄H₉)₂S₂, при этом генерируется *tert*-бутилтиольный радикал. Реакция диспропорционирования далее приводит к получению асимметричных моно- и дисульфидов (схема 8).

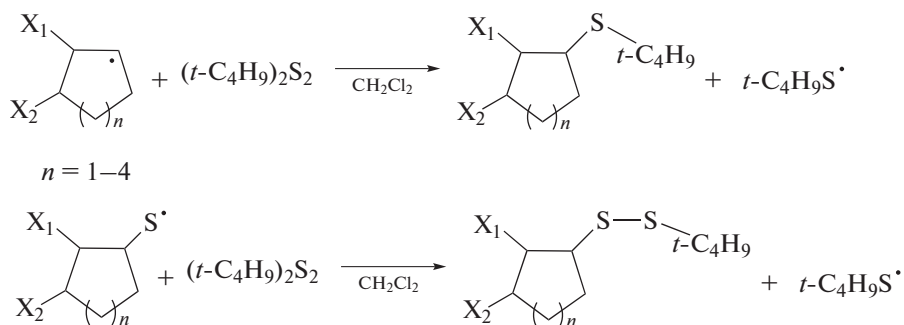


Схема 8.

Полученные результаты исследований коррелируют с имеющимися данными по электрохимическим превращениям тиолов и дисульфидов [35].

Для подтверждения механизма изученных реакций (на примере циклогексана с H₂S и (n-C₄H₉)₂S₂/(t-C₄H₉)₂S₂) были проведены квантовохимические расчеты. В связи с тем, что тиильный радикал может, наряду с циклогексаном, атаковать дибутилдисульфид, была произведена оценка участия HS[•] в генерировании циклогексильного и бутилтиильного радикалов. Оказалось, что значения теплового эффекта в первом случае превышает расчетную величину для второго направления превращений на 58.1 ((n-C₄H₉)₂S₂) и 45.6 кДж/моль ((t-C₄H₉)₂S₂). Следовательно, инициирование трехкомпонентной реакции происходит за счет атаки циклогексана тиильным радикалом. Стадия генерирования бутилтиильного радикала при взаимодействии (n-C₄H₉)₂S₂ ((t-C₄H₉)₂S₂) с циклогексильным радикалом более термодинамически выгодна, чем реакция с циклогексилтиильным радикалом – на 44.0 (29.3) кДж/моль (схема 8). Это значение свидетельствует о том, что образование асимметричного дисульфида энергетически более затруднено по сравнению с формированием бутилциклогексилсульфида.

Результаты проведения электролиза смеси ((t-C₄H₉)₂S₂ + H₂S + циклоалкан C₅–C₈), позволившего получить R'S₂R'' (1.52–1.56 В), R₂'S₂ (1.66–1.69 В), R'SH (1.78–1.82 В), R'SR'' (1.95–1.99 В), представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что размер алицикла влияет на активность субстрата и общий выход продуктов реакции. Наибольший суммарный выход серосодержащих соединений достигался в реакции H₂S и (t-C₄H₉)₂S₂ с этилциклогексаном, что объясняется протеканием параллельных реакций радикального замещения по алициклу и в заместителе. В ряду незамещенных циклоалканов по сравнению с их алкилпроизводными выход циклоклантиолов оказался ниже, при соизмеримом суммарном выходе серосодержащих продуктов реакции. В реакции тиолирования также активно участвовали незамещенные циклогексан и его монопроизводные. Достаточно высокий общий выход серосодержащих соединений в случае циклогексана был соизмеримым с данной величиной для метилциклогексана. В случае диметилпроизводного циклогексана наблюдалось заметное снижение выхода продуктов реакции, что определяется стерическим фактором, определяющим реакционную способность субстрата при его атаке тиильным радикалом. Во всех рассмотренных взаимодействиях выход асимметричных сульфидов преобладал над концентрицией дисульфидов аналогичного строения. При этом выход дисульфидов симметричного строения для всех изученных соединений оказался ниже, чем содержание

Таблица 1. Выход продуктов реакции H₂S, ди(*трет*-бутил)дисульфида с циклоалканами C₅–C₈ (t = 25°C, CH₂Cl₂, τ = 180 мин, E_{эл} = 1.9 В)

Соединения	Выход полученных соединений η, %				
	R'S ₂ R''	R ₂ 'S ₂	R'SH	R'SR''	Σ
I	12.9	4.7	9.4	14.0	41.0
II	11.2	8.8	16.2	17.9	54.1
III	11.7	5.3	20.6	10.7	48.3
IV	14.9	5.6	14.5	25.8	60.8
V	6.1	5.8	8.9	7.7	28.5
VI	11.1	6.6	7.5	10.1	30.8
VII	2.5	6.6	9.9	5.3	24.3

Примечание: Σ – суммарный выход сераорганических продуктов реакции, определенный по данным ЦВА в расчете на ди(*трет*-бутил)дисульфид.

R'SR'' и R'S₂R''. Для циклооктана наблюдался низкий выход продуктов димеризации циклоалкилтиильных радикалов и их рекомбинации с *трет*-бутильными радикалами. Следовательно, размер и степень насыщения алицикла влияют на выход полученных серосодержащих соединений.

Результаты электрохимического эксперимента согласуются с данными квантовохимических расчетов. Так, суммарный выход продуктов реакции (табл. 1) оказался выше для C₅H₁₀ (41.0%) по сравнению с C₇H₁₄ (30.8%) при одинаковом значении конверсии (t-C₄H₉)₂S₂ (≈79.0%), что подтверждается разницей значений теплового эффекта реакций (ΔH) тиильного радикала с соответствующими циклоалканами (5.7 кДж/моль) в пользу гомолога C₅.

Степень превращения (n-C₄H₉)₂S₂ также варьируется примерно в аналогичных пределах – от 60 до 85%. Селективность реакции ди(*трет*-бутил)дисульфида с незамещенными циклоалканами C₅–C₈ в присутствии H₂S по двум направлениям – образование асимметричного сульфида и дисульфида, также зависит от строения субстрата (рис. 3).

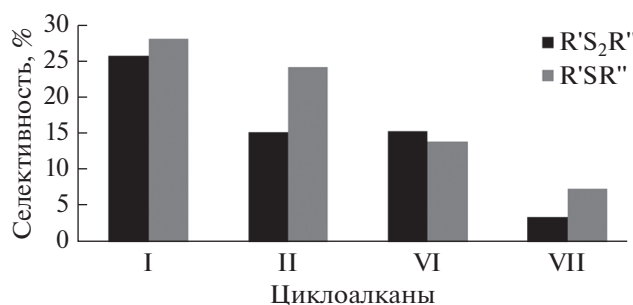


Рис. 3. Зависимость селективности реакций образования асимметричных моно- и дисульфидов при взаимодействии H₂S и ди(*трет*-бутил)дисульфида с циклоалканами C₅–C₈ от размера алицикла.

Таблица 2. Зависимость выхода продуктов реакции 1,2-диметилциклогексана с H_2S , $(n-C_4H_9)_2S_2$ от времени ($t = 25^\circ C$, CH_2Cl_2 , $E_{эл} = 1.9 V$)

t, мин	Выход полученных соединений η , %				
	R'S ₂ R''	R' ₂ S ₂	R'SH	R'SR''	Σ
60	2.1	2.5	5.2	3.1	12.9
120	5.5	4.0	8.3	4.8	22.7
180	7.8	4.6	10.0	5.4	27.8

Примечание: Σ – суммарный выход сераорганических продуктов реакции.

Как следует из диаграммы, с увеличением размера алицикла снижается вероятность образования моно- и дисульфидов асимметричного строения. Незамещенные циклоалканы по величине реакционной способности в рассматриваемых трехкомпонентных превращениях можно расположить в следующий ряд: $C_6H_{12} > C_5H_{10} > C_7H_{14} > C_8H_{16}$.

На примере реакции 1,2-диметилциклогексана с H_2S в присутствии ди(*n*-бутил)дисульфида изучена зависимость выхода и соотношения серосодержащих продуктов реакции от продолжительности электролиза (табл. 2).

Из табл. 2 видно, что в течение 180 мин суммарный выход продуктов реакции увеличивался. Наибольший выход характерен для стадии образования циклоалкантиола, являющегося промежуточным продуктом реакции. Заметное накопление R'SH в ходе электролиза свидетельствует о высокой скорости стадии тиолирования субстрата. Соотношения R'SH : R'₂S₂ ($\approx 1.0 : 0.5$) и R'SH : R'SR'' ($\approx 1.0 : 0.6$) оставались во времени постоянными, что объясняется участием циклоалкильного радикала в обоих направлениях превращений циклоалкантиолов. В присутствии $(n-C_4H_9)_2S_2$ доминировала реакция диспропорционирования с участием циклоалкилтильных радикалов в отличие от димеризации последних. Для рассмотренной трехкомпонентной реакции увеличение продолжительности электролиза повышало выход асимметричных моно- и дисульфидов.

В ходе электролиза смеси ($H_2S + 1,2$ -диметилциклогексан) в присутствии $(n-C_4H_9)_2S_2$ соотношение продуктов реакции составляло – R'S₂R'' : R'₂S₂ : R'SH : R'SR'' $\approx 0.8 : 0.5 : 1 : 0.6$. При использовании $(t-C_4H_9)_2S_2$ баланс изменялся ($0.7 : 0.7 : 1 : 0.9$) по сравнению с применением $(n-C_4H_9)_2S_2$ в пользу образования асимметричного сульфида, что, вероятно, связано с более высокой стабильностью *трет*-бутильного радикала. В случае $(n-C_4H_9)_2S_2$ соотношение R'S₂R'' и R'₂S₂ было смещено в пользу асимметричного дисульфида, а в

реакции с участием $(t-C_4H_9)_2S_2$ выход двух соединений оказался соизмеримым. Экспериментальные данные для соединения V и двух изомерных дисульфидов (табл. 1, 2) указывают на равноценный суммарный выход продуктов реакции, при этом наблюдалось различное соотношение компонентов смеси. В присутствии $(t-C_4H_9)_2S_2$ селективность по каждому направлению с увеличением продолжительности реакции (от 1.5 до 2 ч) повышалась следующим образом: R'S₂R'' – в 1.3 раза, R'₂S₂ – в 2.3 раза, R'SH – в 1.2 раза и R'SR'' – в 1.6 раз. Таким образом, наибольшей селективностью отличаются два пути реакции – образование симметричного дисульфида и асимметричного сульфида. Этот факт объясняется тем, что оба соединения формируются за счет стадий димеризации или рекомбинации радикалов, достаточно выгодных с позиций энергетических затрат. Следует отметить, что степень превращения изомерных ди(*трет*-бутил)дисульфидов отличалась для реакций H_2S с соединениями I–VII, что согласуется со значениями выхода полученных R'S₂R'' и R'SR''.

При возрастании продолжительности электролиза смеси (циклоалкан + H_2S + $(t-C_4H_9)_2S_2$) образуются неорганические полисульфаны H_2S_n ($0.3-1.2 V$) с различным содержанием атомов серы ($n = 2-5$) и элементная сера, как побочные продукты исследуемых превращений.

Среди полученных серосодержащих продуктов трехкомпонентных реакций, с точки зрения применения в качестве компонентов лекарственных препаратов, наибольший интерес вызывают асимметричные моно- и дисульфиды. В связи с этим, для данных соединений с помощью компьютерной программы PASS была произведена оценка их потенциальной биологической активности. Оказалось, что R'SR'' и R'S₂R'' способны проявлять противоопухолевую активность, их возможно использовать в качестве мукоембранных протекторов, ингибиторов широкого ряда ферментов: супероксид-дисмутазы, тиоредоксина, ацилкарнитин-гидролазы, гастриина, сахарфосфатазы и ацетил-эстеразы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, электрохимическая окислительная активация H_2S позволила провести трехкомпонентные реакции с ди(*n*-бутил)дисульфидом (ди(*трет*-бутил)дисульфидом) и циклоалканами C_5-C_8 в мягких условиях (атмосферное давление и комнатная температура). Используемый в работе генерирование реакционно-способного интермедиата – тильного радикала окислением сероводорода на платиновом аноде, оказался идеальным инструментом для эффек-

тивного проведения одностадийного процесса тиолирования циклоалканов C₅–C₈. В результате изученных электрохимических реакций получены циклоалкантиолы, дибутилциклоалкилсульфиды и дициклоалкилдисульфиды. Суммарный выход органических производных серы для циклоалканов различного строения варьируется от ≈24 до 60%. В качестве наиболее перспективных соединений из ряда циклоалканов C₅–C₈ для целенаправленного синтеза асимметричных моно- и дисульфидов рекомендованы циклогексан и этилциклогексан. Эффективность разработанного метода электросинтеза определяется строением дибутилдисульфида, размером и степенью насыщения алицикла, а также продолжительностью реакции. Основными преимуществами предложенного подхода является его доступность и экологическая безопасность, что обеспечивается исключением использования химических инициаторов реакции (путем замены их на анодную активацию H₂S) и снижением энергозатрат по сравнению с имеющимися синтетическими способами, реализуемыми при повышенной температуре.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 17-13-01168).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feng, M., Tang, B., and Liang, S., Containing Scaffolds in Drugs: Synthesis and Application in Medicinal Chemistry, *Curr. Top. Med. Chem.*, 2016, vol. 16, no 11, p. 1200.
<https://doi.org/10.2174/1568026615666150915111741>
2. Parcell, S., Sulfur in human nutrition and applications in medicine, *Altern Med Rev.*, 2002, vol. 7, no. 1, p. 22.
3. Hayashida, R., Kondo, K., Morita, S., Unno, K., Shintani, S., Shimizu, Y., Calvert, J.W., Shibata, R., and Murohara, T., Diallyl trisulfide augments ischemia-induced angiogenesis via an endothelial nitric oxide synthase-dependent mechanism, *Circulation J.*, 2017, vol. 81, no. 6, p. 870.
<https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-1097>
4. Marwan, S. and Al-Nimer, M., Hydrogen sulfide donors or related derivatives are the future medicines of renal diseases, *Egypt. Pharmaceut. J.*, 2017, vol. 16, no. 1, p. 1.
<https://doi.org/10.4103/1687-4315.205827>
5. St-Gelais A., Legault J., Mshvildadze V., and Pichette A., Dirchromones: Cytotoxic Organic Sulfur Compounds Isolated from *Dirca palustris*, *J. Nat. Prod.*, 2015, vol. 78, no. 8, p. 1904.
<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00227>
6. Jiang, X., Sulfur atom transfer (SAT) reaction, *J. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 2017, vol. 192, no. 2, p. 169.
<https://doi.org/10.1080/10426507.2016.1250762>
7. Gu, X. and Zhu, Y.Z., Therapeutic applications of organosulfur compounds as novel hydrogen sulfide donors and/or mediators, *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.*, 2011, vol. 4, no. 1, p. 123.
<https://doi.org/10.1586/ecp.10.129>
8. Cerella, C., Dicato, M., Jacob, C., and Diederich M., Chemical properties and mechanisms determining the anti-cancer action of garlic-derived organic sulfur compounds, *Anti-Cancer Agents in Medic. Chem.*, 2011, V. 11, no. 3, p. 267.
<https://doi.org/10.2174/187152011795347522>
9. Pluth, M.D., Bailey, T.S., Hammers, M.D., Hartle, M.D., Henthorn, H.A., and Steiger, A.K., Natural Products Containing Hydrogen Sulfide Releasing Moieties, *Synlett*, 2015, vol. 26, no. 19, p. 2633.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1560638>
10. Hosgood, S.A. and Nicholson, M.L., Hydrogen sulfide ameliorates ischaemia-reperfusion injury in an experimental model of non-heart-beating donor kidney transplantation, *British J. Surgery*, 2010, vol. 97, no. 2, p. 202.
<https://doi.org/10.1002/bjs.6856>
11. Misak, A., Grman, M., Bacova, Z.b, Rezuchova, I., Hudecova, S., Ondriasova, E., Krizanova, O., Brezova, V., Chovanec, and M., Ondrias, K., Polysulfides and products of H₂S/S-nitrosoglutathione in comparison to H₂S, glutathione and antioxidant Trolox are potent scavengers of superoxide anion radical and produce hydroxyl radical by decomposition of H₂O₂, *Nitric Oxide – Biology and Chemistry*, 2018, vol. 76, no. 1, p. 136.
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2017.09.006>
12. Kang, J., Xu, S., Radford, M.N., Zhang, W., Kelly, S.S., Day, J.J., and Xian, M., O→S Relay Deprotection: A General Approach to Controllable Donors of Reactive Sulfur Species, *Angewandte Chemie – International Edition*, 2018, vol. 57, no. 20, p. 5893.
<https://doi.org/10.1002/anie.201802845>
13. Kovácsa, S. and Novák, S., Oxidoreductive coupling of thiols with aryl halides catalyzed by copper on iron, *Organic & Biomolec. Chem.*, 2011, vol. 9, p. 711.
<https://doi.org/10.1039/c0ob00397b>
14. Singh, G., Nakade, P.G., Mishra, P., Jha, P., Sen, S., and Mondal, U., Kinetic investigation on liquid–liquid–solid phase transfer catalyzed synthesis of dibenzyl disulfide with H₂S-laden monoethanolamine, *J. Molec. Catal. A: Chemical*, 2016, vol. 411, p. 78.
<https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.10.013>
15. Yu, B., Diao, Z.-F., Liu, A.-H., Han, X., Li, B., He, L.-N., and Liu, X.-M., Selective Oxidation of Sulfides to Sulfoxides with Tert-Butylnitrite as an Alternative Oxidant, *Curr. Organic Synthesis*, 2014, vol. 11, no. 1, p. 156.
<https://doi.org/10.2174/1570179411999140304142430>
16. Van, L.K., Hamilton, C.J., and Messens, J., Low-molecular-weight thiols in thiol-disulfide exchange, *Antioxid Redox Signa*, 2013, vol. 18, no. 13, p. 1642.
<https://doi.org/10.1089/ars.2012.4964>
17. Guo, S., He, W., Xiang, J., and Yuan, Ya., Ruthenium-catalyzed direct thiolation of alkanes and ethers using arylsulfonfyl chlorides as a sulfur source, *Tetrahedron*

- Lett.*, 2015, vol. 56, no. 17, p. 2159.
<https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.01.068>
18. Zhao, J., Fang, H., Song, R., Zhou, J., Han, J., and Pan, Y., Metal-free oxidative C(sp³)-H bond functionalization of alkanes and alkylation-initiated radical 1,2-aryl migration in α,α -diaryl allylic alcohols, *Chem. Commun.*, 2015, vol. 51, no. 3, p. 599.
<https://doi.org/10.1039/C4CC07654K>
 19. Guo, S., He, W., Xiang, J., and Yuan, Ya., Palladium-catalyzed thiolation of alkanes and ethers with arylsulfonfyl hydrazides, *Chem. Commun.*, 2014, vol. 50, p. 8578.
<https://doi.org/10.1039/C4CC02876G>
 20. Saravanan, P. and Anbarasan, P., Palladium Catalyzed Aryl(alkyl)thiolation of Unactivated Arenes, *Org. Lett.*, 2014, vol. 16, no. 3, p. 848.
<https://doi.org/10.1021/ol4036209>
 21. Mishra, P., Kumari, S., and Sen, S., Kinetic modeling on ionic liquid mediated bi-liquid phase transfer catalyzed synthesis of bis-(2-phenylethyl) sulfide with H₂S-rich methyldiethanolamine, *J. Molec. Liquids*, 2018, vol. 271, p. 580.
<https://doi.org/10.1016/j.molliq.2018.09.038>
 22. Моисеев, И.И. “Зеленая химия”: траектория развития // *Успехи химии*. 2013. Т. 82. №7. С. 616. [Moiseev, I.I. “Green Chemistry”: the trajectory of development, *Russ. Chem. Rev.*, 2013, vol. 82, no. 7, p. 616 (in Russian).]
<https://doi.org/10.1070/RC2013v082n07ABEH004393>
 23. Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В., Смолянинов, И.В., Абдулаева, В.Ф. Анодная активация сероводорода в реакции с циклопентаном. *Журн. общей химии*. 2015. Т. 85. № 4. С. 697. [Berberova, N.T., Shinkar, E.V., Smolyaninov, I.V., and Abdulaeva, V.F., Anodic activation of hydrogen sulfide in reaction with cyclopentane, *Russ. J. General Chem.*, 2015, vol. 85, no. 4, p. 998.]
<https://doi.org/10.1134/S1070363215040416>
 24. Шинкарь, Е.В., Швецова, А.В., Седики, Д.Б., Берберова, Н.Т. Редокс-активация сероводорода в реакции с циклопептаном. *Электрохимия*. 2015. Т. 51. № 11. С. 1182. [Shinkar, E.V., Shvetsova, A.V., Sediki, D.B., and Berberova, N.T., Redox activation of hydrogen sulfide in the reaction with cycloheptane, *Russ. J. Electrochem.*, 2015, vol. 51, no. 11, p. 1046 (in Russian).]
<https://doi.org/10.1134/S1023193515110178>
 25. Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В., Смолянинов, И.В., Швецова, А.В., Седики, Д.Б. Электросинтез биологически активных дициклоалкилди- и трисульфидов с участием редокс-системы H₂S—S₈. *Изв. РАН. Сер. хим.* 2018. V. 67. № 1. С. 108. [Berberova, N.T., Shinkar, E.V., Smolyaninov, I.V., Shvetsova, A.V., and Sediki, D.B., Electrosynthesis of biologically active di-cycloalkyl di- and trisulfides involving an H₂S—S₈ redox system, *Russ. Chem. Bull.*, 2018, vol. 67, no. 1, p. 108 (in Russian).]
<https://doi.org/10.1007/s11172-018-2044-4>
 26. Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В., Смолянинов, И.В., Пашенко, К.П. Редокс-медиаторы окисления сероводорода в реакциях с циклоалканами. *Докл. Акад. наук*. 2015. Т. 465 № 6. С. 1. [Berberova, N.T., Shinkar, E.V., Smolyaninov, I.V., and Pashchenko, K.P., Redox-mediators of hydrogen sulfide oxidation in reactions with cycloalkanes, *Dokl. Chem.*, 2015, vol. 465, no. 2, p. 295 (in Russian).]
<https://doi.org/10.1134/S0012500815120058>
 27. Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В., Смолянинов, И.В., Кузьмин, В.В., Швецова, А.В., Седики, Д.Б. 3,6-Ди-*трет*-бутил-*о*-семихинолятные комплексы Cr(III), In(III) как редокс-медиаторы окисления сероводорода в реакциях с циклоалканами, *Координационная химия*. 2017. Т. 43. № 9. С. 540. [Berberova, N.T., Shinkar, E.V., Smolyaninov, I.V., Kuz'min, V.V., Shvetsova, A.V., and Sediki, D.B., 3,6-Di-*tert*-butyl-*o*-seminquinolate complexes Cr(III), In(III) as redox-mediators of hydrogen sulfide oxidation in reactions with cycloalkanes, *Russ. J. Coordinat. Chem.*, 2017, vol. 43, no. 9, p. 578 (in Russian).]
<https://doi.org/10.1134/S107032841707003X>
 28. Shinkar, E.V., Kudryavtsev, D. A., Pashchenko, K.P., Berberova, N.T., and Okhlobystina, A.V., Thiolation of cycloalkenes C₅, C₆ by redox-activation of hydrogen sulfide, *Mendeleev Commun.*, 2017, vol. 27, p. 1.
<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2017.03.025>
 29. Берберова, Н.Т. *Сероводород и алкантиолы в синтезе биологически активных органических соединений серы* / Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В., Смолянинов, И.В., Охлобыстина, А.В. Ростов н/Д: Изд-во ЮНЦ РАН. 2016. 260 с. [*Hydrogen sulfide and alkanethiols in the synthesis of biologically active organic sulfur compounds* / Berberova, N.T., Shinkar, Ye.V., Smolyaninov, I.V., and Okhlobystina, A.V., Rostov-on-Don: Southern Scientific Center of RAS, 2016, 260 p. (in Russian).]
 30. Летичевская, Н.Н., Шинкарь, Е.В., Берберова, Н.Т., Охлобыстин, О.Ю. Катион-радикал сероводорода в роли сверхкислоты. *Журн. общей химии*. 1996. Т. 66(11). С. 1785. [Letichevskaya, N.N., Shinkar, E.V., Berberova, N.T., and Okhlobystin, O.Yu., Radical Cation of Hydrogen Sulfide as a Superacid, *Russ. J. General Chem.*, 1996, vol. 66, no. 11, p. 1739 (in Russian).]
 31. Gordon, A.J., and Ford R.A., *The chemists companion*. New York: A Wiley interscience publication, 1972, 541 p.
 32. *Органическая электрохимия* / Под ред. Байзера М.М. и Лунда Х. М: Химия, 1988. 1023 с. [Organic electrochemistry / Eds Baizer, M.M. and Lund, H., New York, Basel: Marcel Dekker Inc., 1983. 1166 p.]
 33. Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В. Катион-радикал сероводорода и его участием в органических реакциях. *Изв. РАН. Сер. хим.* 2000. Т. 49. № 7. С. 1182. [Berberova, N.T., Shinkar, E.V., The radical cation of hydrogen sulfide and related organic reactions, *Russ. Chem. Bull.*, 2000, vol. 49, no. 7, p. 1178 (in Russian).]
<https://doi.org/10.1007/BF02495758>
 34. *Вовлечение сероводорода, тиолов и полисульфатов в синтезе органических соединений серы* / Берберова, Н.Т., Шинкарь, Е.В., Смолянинов, И.В., Охлобыстин, А.О., Ростов н/Д: Изд-во ЮНЦ РАН, 2009. 256 с. [*The involvement of hydrogen sulfide, thiols and polysulfans in the synthesis of organic sulfur compounds* / Berberova, N.T., Shinkar, E.V., Smolyaninov, I.V., Okhlobystin, A.O., Rostov-on-Don: Southern Scientific Center of RAS, 2009, 256 p. (in Russian).]
 35. *Organic electrochemistry*. / Eds Lund, H. and Hamnerich, O. N.Y.: Marcel Dekker Inc., 4th ed. 2001. P. 621.