

Различная регионаправленность реакций аннелирования пиридин-2-сульфенилхлорида с винилфенил- и аллилфенилхалькогенидами

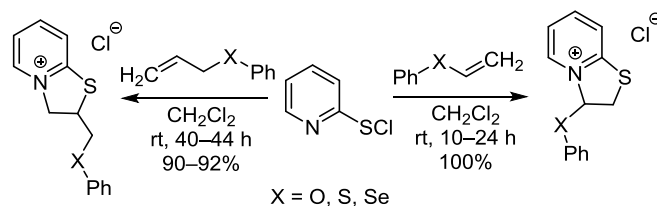
Владимир А. Потапов^{1*}, Роман С. Ишигеев¹,
Ирина В. Шкурченко^{1,2}, Светлана В. Амосова¹

¹ Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН,
ул. Фаворского, 1, Иркутск 664033, Россия; e-mail: v.a.potapov@mail.ru

² Педагогический институт Иркутского государственного университета,
ул. Нижняя Набережная, 6, Иркутск 664003, Россия

Поступило 24.06.2020

Принято после доработки 3.08.2020



Реакции аннелирования пиридин-2-сульфенилхлорида с винилфенилхалькогенидами и аллилфенилхалькогенидами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят к образованию новых 2- и 3-замещенных производных [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридина с выходами 90–100%.

Ключевые слова: аллилфенилхалькогениды, винилфенилхалькогениды, 2,2'-дисульфандиилдипиридин, пиридин-2-сульфенилхлорид, производные [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридина.

Тиазоло[3,2-*a*]пиридины, являясь важным классом органических соединений с двумя конденсированными гетероциклическими фрагментами, проявляют разнообразные виды биологической активности.^{1–4} Эти соединения обладают антибактериальной,¹ противораковой и антитрихомонадной активностью,² проявляют свойства ингибиторов α -глюкозидазы³ и РНК-полимеразы.⁴

Синтез ранее неизвестных гетероциклических соединений, содержащих фармакофорные элементы и функциональные группы, способные к дальнейшим превращениям, является актуальной задачей. Одно из направлений синтеза производных тиазоло[3,2-*a*]пиридина основано на взаимодействии пиридин-2-сульфенилхлорида с ненасыщенными соединениями.^{5–8}

Нами развиваются эффективные синтетические подходы к аннелированию 1,3-тиазольного и 1,3-селеназольного циклов к пиридиновому на основе реакций пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов с функциональными алкенами.^{6–8} Реакциями пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов с дивинилсульфидом и дивинилселенидом

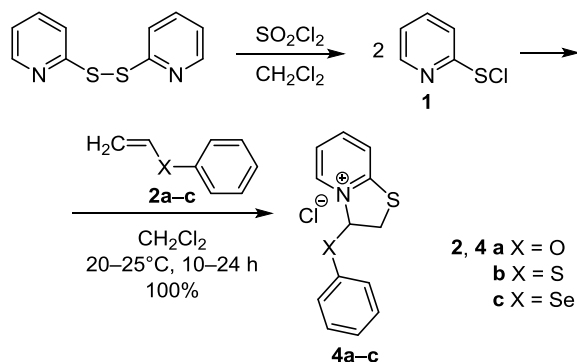
получены производные [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридина, содержащие винилхалькогенидную группу.⁷ Это первые примеры присоединения–аннелирования пиридин-2-халькогенилгалогенидов к винилсульфанильной и винилселанильной группам. Однако реакции пиридин-2-сульфенилгалогенидов с винилфенил- и алкилвинилсульфидами и -селенидами не описаны в литературе. Также неизвестны примеры реакций пиридин-2-сульфенилгалогенидов с аллилсульфидами, аллилселенидами и аллиловыми эфирами.

В настоящей работе изучены реакции пиридин-2-сульфенилхлорида (**1**) с винил- и аллилхалькогенидами: винилфениловым эфиром (**2a**), винилфенилсульфидом (**2b**), винилфенилселенидом (**2c**), аллилфениловым эфиром (**3a**) и аллилфенилсульфидом (**3b**). Сульфенилхлорид **1** получен взаимодействием 2,2'-дисульфандиилдипиридина с SO_2Cl_2 и без выделения использован в последующих реакциях с соединениями **2a–c** и **3a,b** (схема 1).

Реакция сульфенилхлорида **1** с винилфенилхалькогенидами **2a–c** протекает в CH_2Cl_2 при комнатной температуре в течение 10–24 ч при эквимольном

соотношении реагентов и приводит к образованию ранее неизвестных хлоридов 3-(фенилхалькоген)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия **4a–c** с количественными выходами (схема 1). Присоединение атома серы сульфенилхлорида **1** происходит региоселективно по терминальному атому углерода винилхалькогенидных групп. Образования региоизомерных продуктов не наблюдается.

Схема 1

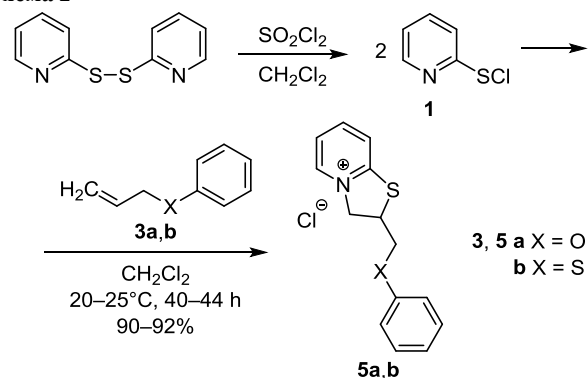


Наиболее легко процесс протекает при использовании винилового эфира **2a** (время реакции 10 ч). В случае винилсульфида **2b** и винилселенида **2c** продолжительность процесса для получения продуктов с количественными выходами составляет 18 и 24 ч соответственно. Наблюдаемая тенденция соответствует реакционной способности винилхалькогенидов (PhOVin > PhSVin > PhSeVin) по отношению к присоединению электрофильных реагентов.⁹

Реакция сульфенилхлорида **1** с эфиром **3a** также протекает региоселективно, но с противоположной регионаправленностью. В отличие от реакций с винилфенилхалькогенидными **2a–c**, в этом случае атом серы присоединяется к двойной связи против правила Марковникова, и процесс приводит к хлориду 2-(фенилхалькоген)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (**5a**) с выходом 92% (схема 2). Аналогичная регионаправленность наблюдается в реакции сульфенилхлорида **1** с аллилсульфидом **3b**. Реакции протекают в CH₂Cl₂ при комнатной температуре в течение 40–44 ч. Для достижения высокого выхода продуктов **5a,b** (90–92%) следует использовать небольшой избыток аллильных соединений **3a,b** по отношению к сульфенилхлориду **1**. Заметного влияния природы гетероатома (кислорода и серы) в соединениях **5a,b** на скорость протекания реакции в этом случае не наблюдается. Нагревание реакционной смеси с целью ускорения процесса, а также использование CHCl₃ или MeCN в качестве растворителя приводят к образованию побочных продуктов реакции. В отличие от реакций сульфенилхлорида **1** с аллиловым эфиром **3a** и аллилсульфидом **3b**, взаимодействие сульфенилхлорида **1** с аллилфенилселенидом в аналогичных условиях приводит к трудноразделимой смеси соединений.

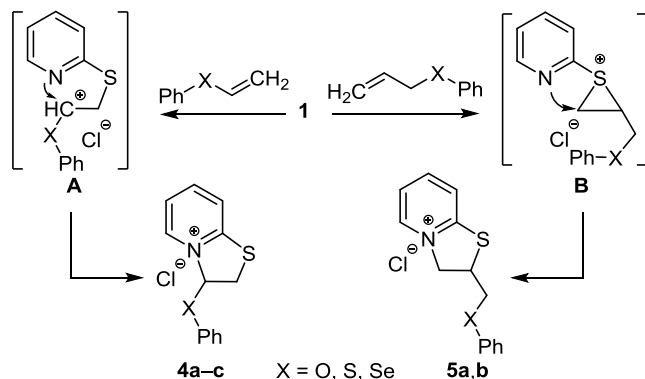
Как следует из полученных данных, реакции с винилхалькогенидными **2a–c** протекают быстрее, чем с

Схема 2



аллилхалькогенидными **3a,b**. Это связано с более высокой реакционной способностью винильных соединений по отношению к электрофильному присоединению по сравнению с аллилхалькогенидными.^{9,10} Атом халькогена (особенно атом кислорода) стабилизирует соседний карбокатионный центр в промежуточном продукте **A** присоединения сульфенилхлорида **1** к винилхалькогенидным, что обуславливает регионаправленность реакции в соответствии с правилом Марковникова (схема 3). В случае аллилхалькогенидов такой стабилизации нет, и регионаправленность реакции определяется, по-видимому, образованием тираниевых интермедиатов **B** с последующей атакой нуклеофила по наименее замещенному атому трехчленного тираниевого цикла.

Схема 3



Строение соединений **4a–c**, **5a,b** доказано методами спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и подтверждено данными элементного анализа. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны в D₂O (продукты **4a–c**, **5a,b** растворяются в воде и спиртах и малорастворимы в CHCl₃ или CH₂Cl₂). В спектрах ЯМР ¹³C соединений **4a–c** сигналы группы NCHX (X = O, S, Se) проявляются при 98.1, 77.2 и 68.9 м. д. соответственно. Наблюдается заметное влияние природы атома халькогена на химический сдвиг атома углерода группы NCHX в соответствии с уменьшением электроотрицательности халькогена. В случае продуктов **5a,b** атом халькогена мало влияет на химический сдвиг атома углерода группы NCH₂ в спектрах ЯМР ¹³C: сигналы проявляются при 61.6 и 62.7 м. д. В спектрах ЯМР ¹H соединений **4a–c** сигналы группы NCHX наблюдаются в виде дублета дублетов соответственно

при 7.24, 6.68 и 6.75 м. д., а протоны группы NCH_2 в спектрах ЯМР ^1H продуктов **5a,b** резонируют в виде мультиплетов в области 5.06–5.16 м. д.

Таким образом, реакции аннелирования сульфенилхлорида с винилфенилхалькогенидами и аллилфенилхалькогенидами протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью. Если к винилхалькогенидам присоединение атома серы идет по терминальному атому двойной связи, то в случае аллилхалькогенидов образуются продукты присоединения против правила Марковникова. Хемоселективность реакций с аллилхалькогенидами зависит от природы растворителя (следует использовать хлористый метилен) и природы халькогена (в случае аллилфенилселенида образуется смесь продуктов). На основе реакций разработаны эффективные одnoreакторные методы синтеза новых водорастворимых хлоридов [1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридиния с потенциальной биологической активностью.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 и 101 МГц соответственно) в растворе D_2O , внешний стандарт – гексаметилдисилоксан. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе Thermo Scientific Flash 2000. Содержание хлора определено методом Шёнигера.¹¹

В реакциях использован абсолютный CH_2Cl_2 и свежеперегнанный SO_2Cl_2 . 2,2'-Дисульфандиилдипиридин приобретен в фирме Alfa Aesar.

Хлорид 3-фенокси-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (4a). К раствору 110 мг (0.5 ммоль) 2,2'-дисульфандиилдипиридина в 8 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре по каплям при перемешивании добавляют раствор 68 мг (0.5 ммоль) SO_2Cl_2 в 8 мл CH_2Cl_2 . Смесь перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют по каплям раствор 120 мг (1 ммоль) винилфенилового эфира (**2a**) в 5 мл CH_2Cl_2 и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 10 ч. Растворитель отгоняют на роторном испарителе, остаток сушат при пониженном давлении. Выход 266 мг (100%), сероватое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 4.03 (1H, д. д., $^2J = 13.2$, $^3J = 1.5$, SCH₂); 4.26 (1H, д. д., $^2J = 13.2$, $^3J = 5.8$, SCH₂); 7.05–7.09 (2H, м, Н Ph); 7.24 (1H, д. д., $^3J = 5.8$, $^3J = 1.5$, NCH); 7.25–7.29 (1H, м, Н Ph); 7.41–7.45 (2H, м, Н Ph); 7.53–7.56 (1H, м, Н Py); 8.04–8.06 (1H, м, Н Py); 8.30–8.35 (1H, м, Н Py); 8.44–8.48 (1H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.5 (SCH₂); 98.1 (NCH); 118.6 (С Ph); 121.9; 123.5; 125.1; 130.1; 140.4; 146.1 (С Ph, С Py); 153.4 (С–О Ph); 159.5 (NCS Py). Найдено, %: С 58.94; Н 4.73; Cl 13.57; N 5.39; S 11.89. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNOS}$. Вычислено, %: С 58.75; Н 4.55; Cl 13.34; N 5.27; S 12.06.

Хлорид 3-(фенилсульфанил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (4b) получают аналогично из 110 мг (0.5 ммоль) 2,2'-дисульфандиилдипиридина и 136 мг (1 ммоль) винилфенилсульфида (**2b**) (время реакции 18 ч). Выход 281 мг (100%), желтоватое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.92 (1H,

д. д., $^2J = 12.8$, $^3J = 4.1$, SCH₂); 4.37 (1H, д. д., $^2J = 12.8$, $^3J = 8.4$, SCH₂); 6.68 (1H, д. д., $^3J = 8.4$, $^3J = 4.1$, NCH); 7.41–7.44 (4H, м, Н Ph); 7.54–7.58 (1H, м, Н Ph); 7.59–7.63 (1H, м, Н Py); 7.80–7.84 (1H, м, Н Py); 8.20–8.25 (1H, м, Н Py); 8.55–8.59 (1H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 34.8 (SCH₂); 77.2 (NCH); 122.2; 122.9; 126.0; 129.8; 130.8; 135.6; 140.5; 144.8 (С Ph, С Py); 159.5 (NCS Py). Найдено, %: С 55.14; Н 4.48; Cl 12.39; N 5.12; S 23.01. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNS}_2$. Вычислено, %: С 55.41; Н 4.29; Cl 12.58; N 4.97; S 22.75.

Хлорид 3-(фенилселанил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (4c) получают аналогично из 108 мг (0.49 ммоль) 2,2'-дисульфандиилдипиридина и 179 мг (0.99 ммоль) винилфенилселенида (**2c**) (время реакции 24 ч). Выход 322 мг (100%), желтое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 3.84 (1H, д. д., $^2J = 12.9$, $^3J = 2.7$, SCH₂); 4.30 (1H, д. д., $^2J = 12.9$, $^3J = 7.9$, SCH₂); 6.75 (1H, д. д., $J = 7.9$, $J = 2.7$, NCH); 7.22–7.27 (2H, м, Н Ph); 7.34–7.38 (2H, м, Н Ph); 7.40–7.44 (2H, м, Н Ph, Н Py); 7.65–7.69 (1H, м, Н Py); 8.05–8.09 (1H, м, Н Py); 8.37–8.41 (1H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 37.2 (SCH₂); 68.9 (NCH); 122.6; 123.1; 123.3; 130.1; 130.8; 137.3; 140.8; 144.7 (С Ph, С Py); 159.3 (NCS Py). Найдено, %: С 48.04; Н 3.86; Cl 11.02; N 4.39; S 9.57. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ClNSSe}$. Вычислено, %: С 47.50; Н 3.68; Cl 10.78; N 4.26; S 9.75.

Хлорид 2-(феноксиметил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (5a). К раствору 81 мг (0.37 ммоль) 2,2'-дисульфандиилдипиридина в 10 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре по каплям при перемешивании добавляют раствор 50 мг (0.37 ммоль) SO_2Cl_2 в 5 мл CH_2Cl_2 . Перемешивают в течение 10 мин, затем добавляют раствор 110 мг (0.82 ммоль) аллилфенилового эфира (**3a**) в 5 мл CH_2Cl_2 и перемешивают при комнатной температуре в течение 40 ч. Раствор фильтруют, растворитель отгоняют на роторном испарителе. Полученный остаток промывают на колонке с сушат при пониженном давлении. Выход 191 мг (92%), желтоватое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 4.14–4.28 (2H, м, CH₂); 4.54–4.58 (1H, м, SCH); 5.06–5.16 (2H, м, NCH₂); 6.63–6.67 (2H, м, Н Ph); 6.88–6.93 (1H, м, Н Ph); 7.15–7.19 (2H, м, Н Ph); 7.55–7.59 (1H, м, Н Py); 7.80–7.84 (1H, м, Н Py); 8.15–8.19 (1H, м, Н Py); 8.55–8.57 (1H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 44.8 (SCH₂); 61.6 (NCH₂); 68.8 (OCH₂); 114.3; 121.6; 122.6; 128.1; 129.5; 141.1; 144.3 (С Ph, С Py); 152.6 (С–О Ph); 157.0 (NCS Py). Найдено, %: С 60.24; Н 5.21; Cl 12.43; N 5.19. S 11.62. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNOS}$. Вычислено, %: С 60.10; Н 5.04; Cl 12.67; N 5.01. S 11.46.

Хлорид 2-(фенилсульфанилметил)-2,3-дигидро[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия (5b) получают аналогично из 0.088 г (0.40 ммоль) 2,2'-дисульфандиилдипиридина и 0.14 г (0.93 ммоль) аллилфенилсульфида (**3b**) (время реакции 44 ч). Выход 213 мг (90%), желтоватое масло. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 3.36–3.48 (2H, м, CH₂); 4.39–4.47 (1H, м, SCH); 5.06–5.13 (2H, м, NCH₂); 7.33–7.39 (4H, м, Н Ph); 7.42–7.46 (1H, м, Н Ph); 7.58–7.61 (1H, м, Н Py); 7.85–7.87 (1H, м, Н Py); 8.18–8.22 (1H, м, Н Py); 8.49–8.54 (1H, м, Н Py). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 36.7 (CH₂); 46.0 (SCH); 62.7 (NCH₂); 122.4;

122.9; 127.3; 129.2; 129.5; 130.2; 141.3; 144.3 (C Ph, C Py); 158.6 (NCS Py). Найдено, %: C 57.02; H 4.95; Cl 12.16; N 4.91; S 21.87. C₁₄H₁₄ClNS₂. Вычислено, %: C 56.84; H 4.77; Cl 11.98; N 4.73; S 21.67.

Спектральные исследования проведены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.

Список литературы

- (a) El-Gaby, M. S. A.; Al-Sehemi, A. G.; Mohamed, Y. A.; Ammar, Y. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 631. (b) El-Hag Ali, G. A.; Khalil, A. K.; Lamphon, R. Q.; El-Maghraby, A. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, 180, 1909. (c) El-Maghraby, A. A.; El-Hag Ali, G. A. M.; Ahmed, A. H. A.; El-Gaby, M. S. A. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, 177, 293.
- (a) Shi, F.; Li, C.; Xia, M.; Miao, K.; Zhao, Y.; Tu, S.; Zheng, W.; Zhang, G.; Ma, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5565. (b) Walker, K. A.; Sjogren, E. B.; Matthews, T. R. *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 1673.
- Park, H.; Hwang, K. Y.; Oh, K. H.; Kim, Y. H.; Lee, J. Y.; Kim, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 284.
- Haddach, M.; Schwaebe, M. K.; Michaux, J.; Nagasawa, J.; O'Brien, S. E.; Whitten, J. P.; Pierre, F.; Kerdoncuff, P.; Darjania, L.; Stansfield, R.; Drygin, D.; Anderes, K.; Proffitt, C.; Bliesath, J.; Siddiqui-Jain, A.; Omori, M.; Huser, N.; Rice, W. G.; Ryckman, D. M. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, 3, 602.
- (a) Borisov, A. V.; Osmanov, V. K.; Borisova, G. N.; Matsulevich, Zh. V.; Fukin, G. K. *Mendeleev Commun.* **2009**, 19, 49. (b) Borisov, A. V.; Matsulevich, Zh. V.; Osmanov, V. K.; Borisova, G. N.; Mammadova, G. Z.; Maharramov, A. M.; Khrustalev, V. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1085. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1167.]
- (a) Potapov, V. A.; Ishigeev, R. S.; Shkurchenko, I. V.; Zinchenko, S. V.; Amosova, S. V. *Molecules* **2020**, 25, 376. (b) Potapov, V. A.; Musalova, M. V.; Ishigeev, R. S.; Musalov, M. V.; Panov, V. A.; Khabibulina, A. G.; Amosova, S. V.; Bhasin, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 5341.
- (a) Potapov, V. A.; Ishigeev, R. S.; Amosova, S. V.; Borodina, T. N. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 475. (b) Potapov, V. A.; Ishigeev, R. S.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, 52, 918. [Журн. орган. химии **2016**, 52, 922.] (c) Potapov, V. A.; Malinovich, D. A.; Amosova, S. V.; Rusakov, Yu. Yu.; Bhasin, K. K. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 1129. [Химия гетероцикл. соединений **2012**, 1208.]
- (a) Ishigeev, R. S.; Potapov, V. A.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 1262. [Журн. орган. химии **2018**, 54, 1248.] (b) Potapov, V. A.; Ishigeev, R. S.; Amosova, S. V.; Zinchenko, S. V. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2018**, 67, 2326. [Изв. АН, Сер. хим. **2018**, 2326.] (c) Potapov, V. A.; Ishigeev, R. S.; Shkurchenko, I. V.; Amosova, S. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2019**, 89, 2601. [Журн. общ. химии **2019**, 89, 1965.]
- (a) Трофимов, Б. А. *Гетероатомные производные ацетилена. Новые полифункциональные мономеры, реагенты и полупродукты*; Наука: Москва, 1981. (b) Nedolya, N. A.; Trofimov, B. A. *Sulfur Rep.* **1984**, 15, 399.
- Трофимов, Б. А.; Амосова, С. В. *Дивинилсульфид и его производные*; Наука: Новосибирск, 1983, с. 135.
- Климова, В. А. *Основные микрометоды анализа органических соединений*; Абрамова, В. Л., Ред.; Химия: Москва, 1975, с. 104.