

УДК 547.379

СБОРКА ТИАЗОЛО[3,2-*a*]ПИРИДИНИЕВЫХ СОЛЕЙ ПО РЕАКЦИИ 2-ПИРИДИНСУЛЬФЕНИЛГАЛОГЕНИДОВ С ВИНИЛЭТИЛОВЫМ ЭФИРОМ

© 2019 г. В. А. Потапов^{а,*}, Р. С. Ишигеев^а, И. В. Шкурченко^{а, b}, С. В. Амосова^а

^а Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук,
ул. Фаворского 1, Иркутск, 664033 Россия

*e-mail: v_a_potapov@irioch.irk.ru

^b Иркутский государственный университет, Иркутск, Россия

Поступило в Редакцию 23 августа 2019 г.

После доработки 23 августа 2019 г.

Принято к печати 26 августа 2019 г.

На основе реакции 2-пиридинсульфенилгалогенидов с винилэтиловым эфиром разработан региоселективный метод синтеза 3-этокси-2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ийгалогенидов.

Ключевые слова: винилэтиловый эфир, 2-пиридинсульфенилгалогениды, тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ийгалогениды

DOI: 10.1134/S0044460X19120230

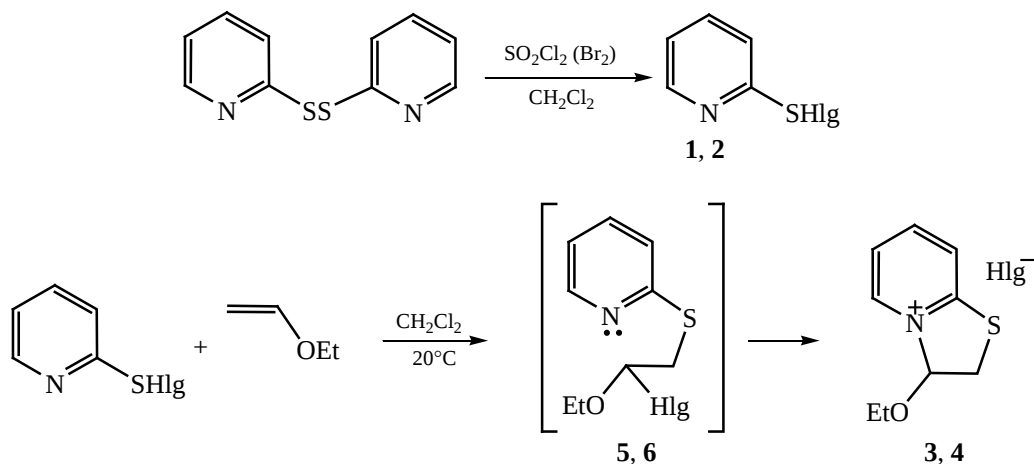
Значительная часть известных медицинских препаратов содержит пиридиновое кольцо, в ряде случаев - в сочетании с конденсированным серосодержащим циклом (цефалоридин, цефапирин, пироксикам и др.) [1, 2]. Производные пиридина с серосодержащими функциональными группами проявляют противоопухолевую, противовирусную, противовоспалительную и анти-ВИЧ активность [3–6]. Синтез новых водорастворимых гетероциклических соединений, содержащих фармакофорные группы, и исследование их свойств является актуальной задачей.

В последние годы нами разрабатываются подходы к синтезу аннелированных халькогенорганических гетероциклических соединений на основе серо- и селенсодержащих электрофильных реагентов (SCl₂, SeHlg₂, 2-PySHlg, 2-PySeHlg, Hlg = Cl, Br) [7–11]. Эффективным реагентом для получения производных тиазоло[3,2-*a*]пиридинов является 2-пиридинсульфенилхлорид **1** [11, 12]. Химические свойства 2-пиридинсульфенилбромид **2** изучены недостаточно, известна лишь одна работа, в которой этот реагент исполь-

зуется в синтезе конденсированных соединений по реакции присоединения к двойной связи [11]. В этой работе нами описана реакция бромид **2** с циклоалканами, которая приводит к аннелированию и образованию соответствующих трициклических конденсированных соединений. В аналогичных условиях реакция хлорид **1** с циклоалканами приводит к продуктам электрофильного присоединения, 1-(2-пиридинилсульфанил)-2-хлорциклоалканам [11]. Аннелирование этих продуктов не наблюдается. Различие в поведении хлоридов и бромидов объясняется более высокой реакционной способностью промежуточных 1-(2-пиридинилсульфанил)-2-бромциклоалканов по сравнению с аналогичными хлорпроизводными. В этих соединениях внутримолекулярное нуклеофильное замещение брома атомом азота пиридинового кольца протекает уже при комнатной температуре и приводит к трициклическим конденсированным гетероциклам.

Реакции 2-пиридинсульфенилгалогенидов **1** и **2** с алкилвиниловыми эфирами не описаны в литературе. С целью синтеза новых конденсирован-

Схема 1.



Hlg = Cl (1, 3, 5), Br (2, 4, 6).

ных соединений с потенциальной биологической активностью нами изучены реакции с винилэтиловым эфиром галогенидов **1** и **2**. Последние получены взаимодействием ди(2-пиридинил)дисульфида с хлористым сульфуром или бромом в хлористом метиле (схема 1). Установлено, что реакция, проводимая при эквимольном соотношении реагентов в хлористом метиле при комнатной температуре, протекает региоселективно (схема 1). Реакция хлорида **1** с винилэтиловым эфиром заканчивается в течение 5 ч, приводя к 3-этоксиди-2Н,3Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-4-илхлориду **3** с количественным выходом. Выход бромистого аналога **4** составляет 75% при продолжительности процесса 48 ч.

Как следует из полученных данных, реакция с хлоридом **1** протекает значительно быстрее, чем с бромидом **2**. Однако в отличие от реакции галогенидов **1** и **2** с циклоалканами [11] взаимодействие винилэтилового эфира как с бромидом **2**, так и с хлоридом **1** приводит к конденсированным продуктам. Вероятно, такое отличие связано с тем, что внутримолекулярной циклизации с образованием аннелированных продуктов способствует наличие этоксигруппы в интермедиатах **5** и **6**, которая содействует вытеснению геминального атома галогена.

Региоселективность реакции определяется тем, что в сульфенилгалогенидах группа RS электрофильна и должна присоединяться к терминально-

му углероду молекулы винилового эфира, что и происходит. Образование региоизомеров продуктов **3** и **4** не наблюдается.

Строение и состав соединений **3** и **4** подтверждены методами ЯМР ^1H , ^{13}C и данными элементного анализа. В спектрах ЯМР ^{13}C соединений **3** и **4** наблюдается слабый сигнал СН-группы при ~ 99.3 м. д., который соответствует атому углерода, связанного одновременно с атомами кислорода и четвертичного азота.

Таким образом, на основе реакции 2-пиридинсульфенилхлорида и 2-пиридинсульфенилбромидов с винилэтиловым эфиром разработан региоселективный метод синтеза новых конденсированных водорастворимых 3-этоксиди-2Н,3Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-4-илгалогенидов с потенциальной биологической активностью.

3-Этоксиди-2Н,3Н-[1,3]тиазоло[3,2-а]пиридин-4-илхлорид (3). К раствору 0.175 г (0.79 ммоль) ди(2-пиридинил)дисульфида в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли раствор 0.107 г (0.79 ммоль) сульфурхлорида в 10 мл CH_2Cl_2 . Полученную смесь перемешивали 10 мин, затем добавляли раствор винилэтилового эфира 0.115 г (1.59 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 и перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Растворитель удаляли, остаток сушили в вакууме. Выход 0.344 г (100%), бежевый порошок, растворимый в воде, т. пл. $132\text{--}134^\circ\text{C}$ (CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.27 т (3H, CH_3 , $^3J = 7.0$ Гц), 3.82 д. д (1H, SCH_2 , $^2J = 13.0$, $^3J =$

2.6 Гц), 3.93 к (2H, OCH₂, ³J = 7.0 Гц), 4.10 д. д (1H, SCH₂, ²J = 13.0, ³J = 6.0 Гц), 6.64 д. д (1H, NCH, ³J = 6.0, ³J = 2.6 Гц), 7.72–7.76 м (1H_{py}), 8.02–8.04 м (1H_{py}), 8.34–8.38 м (1H_{py}), 8.85–8.87 м (1H_{py}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.19 (CH₃), 34.85 (SCH₂), 66.74 (OCH₂), 99.33 (CHN⁺), 122.76 (Py), 123.92 (Py), 140.92 (Py), 146.08 (Py), 159.79 (NCS, Py). Найдено, %: C 49.92; H 5.43; Cl 15.98; N 6.61; S 15.02. C₉H₁₂ClNOS. Вычислено, %: C 49.65; H 5.56; Cl 16.28; N 6.43; S 14.73.

3-Этоксн-2H,3H-[1,3]тиазоло[3,2-*a*]пиридин-4-ийбромид (4) получали аналогично из бромида **2** и винилэтилового эфира, время реакции – 48 ч. Выход 75%, бежевый порошок, растворимый в воде, т. пл. 195–197°C (CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 1.27 т (3H, CH₃, ³J = 7.0 Гц), 3.83 д. д (1H, SCH₂, ²J = 13.0, ³J = 2.6 Гц), 3.94 к (2H, OCH₂, ³J = 7.0 Гц), 4.14 д. д (1H, SCH₂, ²J = 13.0, ²J = 6.0 Гц), 6.68 д. д (1H, NCH, ³J = 6.0, ³J = 2.6 Гц), 7.75–7.79 м (1H_{py}), 8.05–8.07 м (1H_{py}), 8.36–8.40 м (1H_{py}), 8.90–8.91 м (1H_{py}). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м. д.: 14.50 (CH₃), 35.20 (SCH₂), 66.89 (OCH₂), 99.30 (CHN⁺), 122.95 (Py), 124.05 (Py), 141.09 (Py), 146.22 (Py), 159.69 (NCS, Py). Найдено, %: C 41.52; H 4.80; Br 30.19; N 5.51; S 11.97. C₉H₁₂BrNOS. Вычислено, %: C 41.23; H 4.61; Br 30.48; N 5.34; S 12.23.

Спектры ЯМР сняты на приборе Bruker DPX-400 в D₂O на рабочих частотах 400.13 (¹H) и 100.61 (¹³C), внешний стандарт – ГМДС.

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

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 18-13-00372).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна, 2012. 1216 с.

2. Лукевиц Е. // ХГС. 1995. № 6. С. 723; Lukevits E. // Chem. Heterocycl. Compd. 1995. Vol. 31. N 6. P. 639. doi 10.1007/BF01169065
3. Kedarnath G., Jain V.K. // Coord. Chem. Rev. 2013. Vol. 257. P. 1409. doi 10.1016/j.ccr.2013.01.003
4. Zhang Y., Liu B., Wu X., Li R., Ning X., Liu Y., Liu Z., Ge Z., Li R., Yin Y. // Bioorg. Med. Chem. 2015. Vol. 23. P. 4815. doi 10.1016/j.bmc.2015.05.041
5. Yoon D.S., Wu S.C., Seethala R., Golla R., Nayeem A., Everlof J.G., Gordon D.A., Hamann L.G., Robl J.A. // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2014. Vol. 24. P. 5045. doi 10.1016/j.bmcl.2014.09.012
6. Pan B.C., Chen Z.H., Piras G., Dutschman G.E., Rowe E.C., Cheng Y.C., Chu S.H. // J. Heterocycl. Chem. 1994. Vol. 31. P. 177. doi 10.1002/jhet.5570310130
7. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. P. 4606. doi 10.1016/j.tetlet.2011.06.071
8. Мусалов М.В., Потанов В.А., Мусалова М.В., Амосова С.В. // ЖОрХ. 2014. Т. 50. Вып. 11. С. 1712; Musalov M.V., Potapov V.A., Musalova M.V., Amosova S.V. // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 11. С. 1702. doi 10.1134/S107042801411030X
9. Мусалов М.В., Потанов В.А., Амосова С.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2011. Вып. 4. С. 751; Musalov M.V., Potapov V.A., Amosova S.V. // Russ. Chem. Bull. 2011. Vol. 60. N 4. P. 767. doi 10.1007/s11172-011-0120-0
10. Мусалов М.В., Ишигеев Р.С., Удалова С.И., Мусалова М.В., Куркутов Е.О., Хабибулина А.Г., Албанов А.И., Потанов В.А., Амосова С.В. // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 7. С. 1031; Musalov M.V., Ishigeev R.S., Udalova S.I., Musalova M.V., Kurkutov E.O., Khabibulina A.G., Albanov A.I., Potapov V.A., Amosova S.V. // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 7. С. 1035. doi 10.1134/S1070428018070114
11. Potapov V.A., Ishigeev R.S., Amosova S.V., Borodina T.N. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. P. 475. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.001
12. Борисов А.В., Мацулевич Ж.В., Османов В.К., Борисова Г.Н., Мамедова Г.З., Магаррамов А.М., Хрусталева В.Н. // ХГС. 2012. № 7. С. 1180; 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. Vol. 48. N 7. P. 1098. doi 10.1007/s10593-012-1104-1

Synthesis of Thiazolo[3,2-*a*]pyridinium Salts by Reaction of 2-Pyridinesulphenyl Halides with Vinyl Ethyl Ether

V. A. Potapov^{a, *}, R. S. Ishigeev^a, I. V. Shkurchenko^{a, b}, and S. V. Amosova^a

^a*A. E. Favorskii Irkutsk Institute of Chemistry of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences,
ul. Favorskogo 1, Irkutsk, 664033 Russia*

**e-mail: v_a_potapov@irioch.irk.ru*

^b*Irkutsk State University, Irkutsk, Russia*

Received August 23, 2019; revised August 23, 2019; accepted August 26, 2019

The regio- and stereoselective synthesis of 3-ethoxy-2*H*,3*H*-[1,3]thiazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium halides was developed based on the reaction of 2-pyridinesulphenyl halides with vinyl ethyl ether.

Keywords: vinyl ethyl ether, 2-pyridinesulphenyl halides, thiazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium halides