

В.А. Потапов, Д.А. Малинович, С.В. Амосова

РАЗРАБОТКА ЭФФЕКТИВНЫХ МЕТОДОВ СИНТЕЗА НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ АЗОТ И ХАЛЬКОГЕНЫ, С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ*Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)*

Разработаны эффективные методы аннелирования тиазольного, селеназольного и тиюфенового колец на основе реакций 2-пропаргил-, 2-алленилсульфанилбензимидазолов, 8-пропаргилсульфанилхинолина и 2-пиридилселененилбромидов.

Ключевые слова: бензимидазол, хинолин, перегруппировка Кляйзена, аннелирование

THE ELABORATION OF EFFECTIVE METHODS OF SYNTHESIS OF NEW HETEROCYCLIC COMPOUNDS CONTAINING NIYROGEN AND CHALCOGEN WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY

V.A. Potapov, D.A. Malinovich, S.V. Amosova

A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS, Irkutsk

Efficient methods of annelation of thiazole, selenazole and quinoline rings based on reactions of 2-propargyl, 2-allenylsulfanylbenzimidazoles, 8-propargylsulfanylquinoline and 2-pyridylselenenyl bromide have been elaborated.

Key words: benzimidazole, quinolin, Claisen rearrangement, annelation

ВВЕДЕНИЕ

Производные имидазола, пиридина и хинолина представляют собой важные классы гетероциклических соединений, представители которых проявляют высокую биологическую активность [2]. Имидазольный цикл входит в состав незаменимой аминокислоты гистидина и является структурным фрагментом гистамина, пуриновых оснований, ряда лекарственных средств (дибазол, метапрот и др.). Кольцо пиридина является важной фармакофорной группой, многие производные пиридина проявляют высокую биологическую активность [2]. Ряд природных алкалоидов с конденсированными структурами также содержат пиридиновое кольцо [2].

В лаборатории халькогенорганических соединений Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН проводятся систематические исследования по разработке новых подходов к реакциям гетероциклизации [3, 6 – 10, 15] и аннелирования халькогенсодержащих соединений [3, 4, 11, 12, 14]. Один из наиболее перспективных подходов к аннелированию базируется на реакциях [3,3]-сигматропного сдвига в ряду гетероциклических соединений, содержащих пропаргилсульфанильную группу (тио-перегруппировка Кляйзена) [12]. С использованием данного подхода нами были получены конденсированные соединения, содержащие различные комбинации гетероциклов тиюфена и селенофена [12].

В настоящем сообщении обсуждены результаты, полученные при аннелировании халькоген- и азотсодержащих гетероциклических соединений, производных пропаргилсульфанилбензимидазола и пропаргилсульфанилхинолина, а также при аннелировании селеназольного цикла к пиридиновому

кольцу реакцией 2-пиридилселененилбромидов с дивинилселенидом. Полученные конденсированные гетероциклы являются ранее не известными соединениями с потенциальной биологической активностью.

Следует отметить, что селен является важным микроэлементом, недостаток которого в организме человека увеличивает вероятность возникновения сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний, инсульта, артрита, кариеса и многих других наиболее распространенных патологий [13]. Ряд селеноорганических соединений обладает высокой биологической активностью, в том числе глутатионпероксидазаподобной активностью, т.е. органические соединения селена являются катализаторами реакций восстановления глутатионом перекисных соединений, которые, как известно, нарушают клеточные мембраны в организме человека и вызывают преждевременное старение клеток, провоцируя многие распространенные заболевания [13].

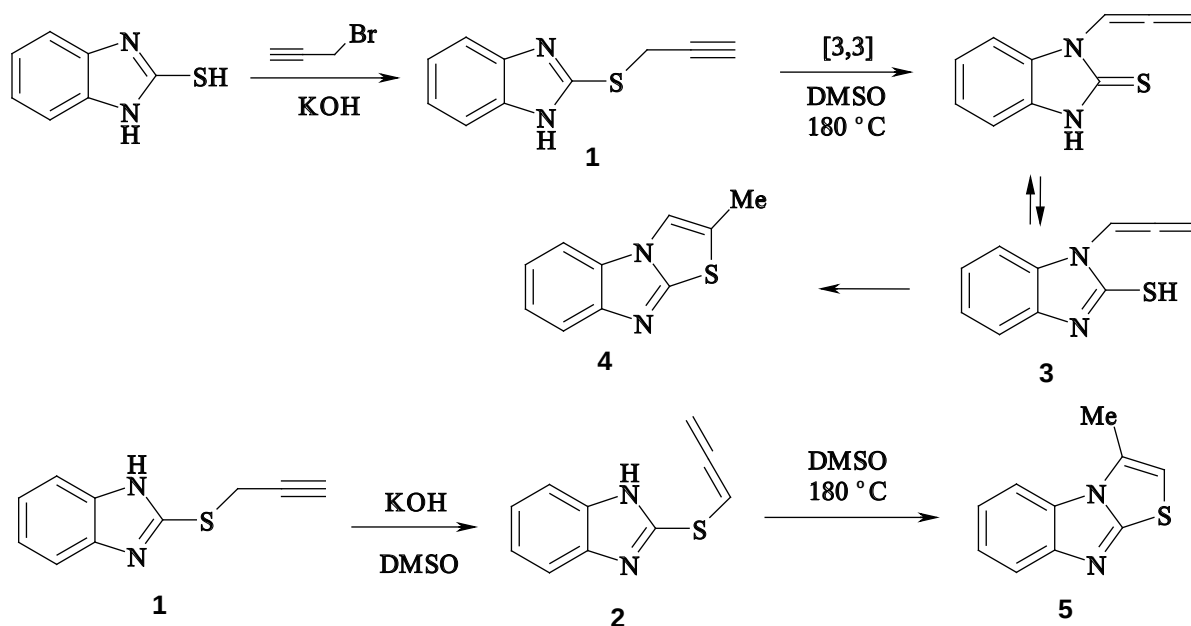
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами осуществлены реакции аннелирования тиазольного кольца к имидазольному циклу на основе [3,3]-сигматропной перегруппировки 2-пропаргилсульфанилбензимидазола (**1**) и 2-алленилсульфанилбензимидазола (**2**).

Нагревание пропаргилсульфанилбензимидазола **1** (ДМСО, 180 °С) приводит к ранее неизвестному гетероциклу, 2-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазолу (**4**), с высоким выходом (90 %). Можно предполагать, что реакция идет через [3,3]-сигматропную перегруппировку с последующим присоединением тиольной группы к алленовому фрагменту в интермедиате **3**.

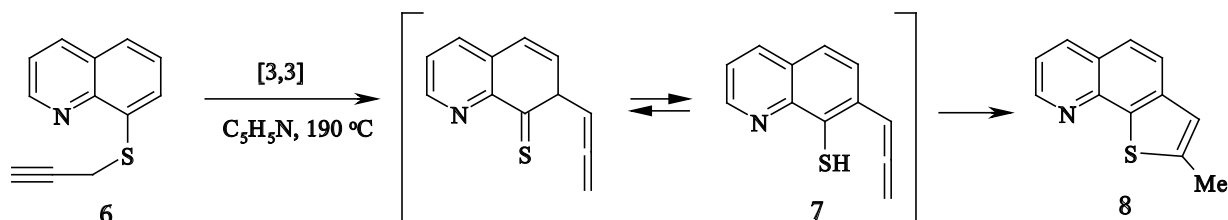
Если в аналогичных условиях (ДМСО, 180 °С) нагреванию подвергается алленилсульфанилбензимидазол **2**, наблюдается внутримолекулярное присоединение аминогруппы к алленовому фрагменту с образованием изомерного соединения

с другим положением метильной группы: ранее неизвестного 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*][1,3]бензимидазола (**5**), с количественным выходом. Строение соединений **4** и **5** доказано методом рентгеноструктурного анализа.



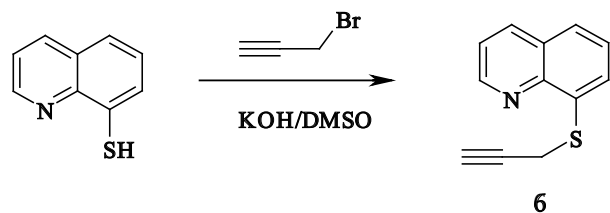
Пропаргилсульфанилбензимидазол **1** синтезирован взаимодействием 2-меркаптобензимидазола с пропаргилбромидом в присутствии гидроксида калия. Алленилсульфанилбензимидазол **2** получен прототропной изомеризацией соединения **1** при нагревании в системе KOH/ДМСО.

Изучена реакция аннелирования 8-пропаргилсульфанилхинолина (**6**). Нагревание соединения **6** в запаянной ампуле при температуре 190 °С в растворе четыреххлористого углерода приводит к ранее неизвестному конденсированному гетероциклу, 2-метилтиено[3,2-*h*]хинолину (**8**), с выходом 60 % (не оптимизирован).



Реакция протекает через [3,3]-сигматропную перегруппировку с последующим присоединением тиольной группы к алленовому фрагменту в интермедиате **7**.

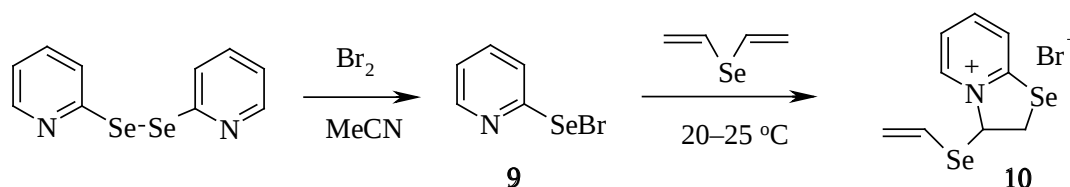
Пропаргилсульфанилхинолин **6** получен реакцией нуклеофильного замещения брома в пропаргилбромиде 8-меркаптохинолином в системе KOH/ДМСО при комнатной температуре.



Одним из важных полупродуктов, которые могут быть использованы в реакциях аннелирования пиридинового кольца, являются 2-пиридилселененилгалогениды. Данные о синтезе конденса-

рованных соединений с использованием 2-пиридилселененилбромид в литературе отсутствуют, в то время как 2-пиридилселененилхлорид был вовлечен в реакцию аннелирования [1].

Нами установлено, что реакция 2-пиридилселененилбромид (**9**) с дивинилселенидом приводит к образованию ранее неизвестного конденсированного гетероцикла, 3-(винилселанил)-2*H*,3*H*-[1,3]селеназола[3,2-*a*]пиридиний-4 бромид (**10**). Реакция протекает в ацетонитриле при комнатной температуре. В результате реакции происходит аннелирование селеназольного цикла к пиридиновому кольцу. Гетероцикл **10** является производным пиридиновой соли и представляет собой бесцветные кристаллы. Выход продукта **9** составляет 98 % в расчете на вступивший в реакцию 2-пиридилселененилбромид. Пиридилселененилбромид **9** получен взаимодействием бис(2-пиридил)диселенида с эквивалентным количеством брома.



Эта реакция является первым примером аннелирования гетероциклических соединений с участием 2-пиридилселенилбромида.

ВЫВОДЫ

Разработаны эффективные способы получения халькоген- и азотсодержащих гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью: 2-метил и 3-метил[1,3]тиазоло[3,2-*a*] [1,3]бензимидазолов, 2-метилтиено[3,2-*h*]хинолина и 3-(винилселанил)-2*H*,3*H*-[1,3]селеназоло[3,2-*a*] пиридиний-4 бромида на основе реакций аннелирования 2-пропаргил-, 2-аллилсульфанилбензимидазолов, 8-пропаргилсульфанилхинолина и 2-пиридилселенилбромида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Борисов А.В. и др. Гетероциклизация в реакции пиридин-2-саланилхлорида со стиролом // *Химия гетероцикл. соед.* — 2006. — № 4. — С. 628—629.
2. Георгиевский В.П., Комиссаренко П.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука; Сибирское отделение, 1990. — 333 с.
3. Мусалов М.В. и др. Реакции дихлорида и дибромида селена с диаллилтеллуридом // *Журн. общ. химии.* — 2011. — Т. 81, № 10. — С. 1749—1750.
4. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Аннелирование пропаргилфенилового эфира дихлоридом селена // *Известия АН. Серия химическая.* — 2011. — № 4. — С. 752—753.
5. Мусалов М.В., Потапов В.А., Амосова С.В. Реакция дихлорида селена с аллилфениловым эфиром // *Журн. орган. химии.* — 2011. — Т. 47, № 6. — С. 930—931.
6. Потапов В.А. и др. Реакция дихлорида селена с дивинилтеллуридом // *Журн. орган. химии.* — 2011. — Т. 47, № 6. — С. 932—933.
7. Потапов В.А. и др. Реакция циклизации бис(2-хлорвинил)селенида дихлоридом селена // *Химия гетероцикл. соед.* — 2011. — № 11. — С. 1655—1661.
8. Потапов В.А. и др. Синтез 2,6-бис(хлорметил)-1,4-диселенана // *Известия АН. Серия химическая.* — 2011. — № 10. — С. 2089—2090.
9. Потапов В.А., Куркутов Е.О., Амосова С.В. Синтез четырехчленного гетероцикла региоселективной реакцией дихлорида селена с дивинилсульфоном // *Журн. орган. химии.* — 2010. — Т. 46, № 7. — С. 1098—1099.
10. Потапов В.А., Куркутов Е.О., Амосова С.В. Стереоселективный синтез функционализированного тиоселенолана присоединением дибромида селена к дивинилсульфону // *Журн. общ. химии.* — 2010. — Т. 80, № 6. — С. 1053—1054.
11. Потапов В.А., Хуриганова О.И., Амосова С.В. Эффективный способ получения 3-бром-2-фенилбензоселенофена из дибромида селена и дифенилацетилена // *Журн. орган. химии.* — 2010. — Т. 46, № 9. — С. 1417—1418.
12. Brandsma L. et al. Application of the [3,3]-sigmatropic rearrangement in the synthesis of condensed bicyclic systems containing chalcogens // *Sulfur Lett.* — 2000. — Vol. 23. — P. 215—220.
13. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J.B.T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology // *Chem. Rev.* — 2004. — Vol. 104. — P. 6255—6285.
14. Potapov V.A., Musalov M.V., Amosova S.V. Reactions of selenium dichloride and dibromide with unsaturated ethers. Annulation of 2,3-dihydro-1,4-oxaselenine to the benzene ring // *Tetrahedron Lett.* — 2011. — Vol. 52. — P. 4606—4609.
15. Potapov V.A. et al. Reactions of selenium dichloride and dibromide with divinyl sulfone: synthesis of novel four- and five-membered selenium heterocycles // *Tetrahedron Letters.* — 2010. — Vol. 51, N 40. — P. 5258—5261.

Сведения об авторах

Потапов Владимир Алексеевич — доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1; тел.: (3952) 42-49-54; факс: (3952) 41-93-46; e-mail: v.a.potapov@mail.ru)

Малинович Дмитрий Алексеевич — аспирант Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1; тел.: (3952) 42-48-71, факс: (3952) 41-93-46; e-mail: bir@irioch.irk.ru)

Амосова Светлана Викторовна — доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией Иркутского института химии имени А.Е. Фаворского СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1; тел.: (3952) 42-58-85; факс: (3952) 42-58-85; e-mail: amosova@irioch.irk.ru)