

ЭФФЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ СИНТЕЗА 2-ВИНИЛТЕЛЛАНИЛ-, -СЕЛАНИЛ- И -СУЛЬФАНИЛПИРИДИНОВ НА ОСНОВЕ ЭЛЕМЕНТНЫХ ХАЛЬКОГЕНОВ, 2-БРОМПИРИДИНА И АЦЕТИЛЕНА

Малинович Д. А.

Иркутский институт химии имени А. Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, Иркутск, Россия (664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1), e-mail: dmalinovich@mail.ru

На основе элементарных халькогенов, 2-бромпиридина и ацетилена разработаны эффективные методы синтеза 2-винилтелланилпиридина, 2-винилселанилпиридина и 2-винилсульфанилпиридина – новых полупродуктов для органического синтеза, перспективных для получения соединений с потенциальной биологической активностью. Реакции проводили в автоклаве под давлением ацетилена 10–14 атм при нагревании реагентов при температуре 100–140 °С в системах КОН/восстановитель/апротонный биполярный растворитель/вода. Реакции бис(2-пиридил)дихалькогенидов с ацетиленом в системе КОН/гидразингидрат/ГМФТА(ДМСО)/вода приводят к 2-винилхалькогенилпиридинам с выходом 80–94 %. Путь образования продуктов включает восстановление бис(2-пиридил)дихалькогенидов под действием гидразингидрата и щелочи до пиридилхалькогенолат-анионов и нуклеофильное присоединение пиридилхалькогенолат-анионов к ацетилену с образованием целевых продуктов. Разработан однореакторный метод синтеза винилхалькогенилпиридинов с выходом 47–62 % из элементарных халькогенов, 2-бромпиридина и ацетилена.

Ключевые слова: ацетилен, бис(2-пиридил)дихалькогениды, винилхалькогенилпиридины, нуклеофильное присоединение, халькогены.

EFFECTIVE METHODS OF SYNTHESIS OF 2-VINYLTELLANYL-, -SELANYL- AND SULFANYLPYRIDINES BASED ON ELEMENTAL CHALCOGENS, 2-BROMOPYRIDINE AND ACETYLENE

Malinovich D. A.

A. E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences, Irkutsk, Russia (664033, Irkutsk, 1 Favorsky Str.), e-mail: dmalinovich@mail.ru

Based on elemental chalcogens, 2-bromopyridine and acetylene, efficient methods of synthesis of 2-vinytellanylpyridine, 2-vinylselanylpyridine and 2-vinylsulfanylpyridine - new semi-products for organic synthesis, prospective for the preparation of compounds with potential biological activity have been elaborated. The reactions were carried out in an autoclave under the pressure of acetylene 10–14 atm by heating the reagents at the temperature 100–140 °C in the systems KOH/reducing agent/aprotic bipolar solvent/water. The reactions of bis(2-pyridyl)dichalcogenides with acetylene in the system KOH/hydrazine hydrate/HMPA(DMSO)/water lead to 2-vinylchalcogenylpyridines in 80–94 % yields. The route of the formation of the products includes the reduction of bis(2-pyridyl)dichalcogenides to pyridylchalcogenolate anions under the action of hydrazine hydrate and alkali and the nucleophilic addition of pyridylchalcogenolate anions to acetylene with the formation of the target products. A one-pot method of synthesis of vinylchalcogenylpyridines in 47–62 % yields has been worked out from elemental chalcogens, 2-bromopyridine and acetylene.

Key words: acetylene, bis(2-pyridyl)dichalcogenides, vinylchalcogenyl pyridines, nucleophilic addition, chalcogens.

Введение

Производные пиридина представляют собой важный класс гетероциклических соединений, представители которых проявляют высокую биологическую активность [1]. Ряд медицинских препаратов содержит в своем составе кольцо пиридина, которое является фармакофорной группой [1].

В лаборатории халькогенорганических соединений Иркутского института химии имени А. Е. Фаворского СО РАН проводятся систематические исследования по разработке эффективных

подходов к новым халькогенорганическим соединениям с потенциальной биологической активностью [2–9]. Следует отметить, что селен и сера представляют собой важные составляющие белков и ферментов. 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 [10]. Ряд селеноорганических соединений обладает высокой биологической активностью, в том числе глутатионпероксидазаподобным действием. Селенсодержащие ферменты 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 [10].

В результате исследований разработаны эффективные подходы к получению винильных производных серы, селена и теллура на основе элементных халькогенов и нуклеофильного присоединения к ацетилену халькогенсодержащих анионов, генерированных в основно-восстановительных системах [2–9].

В настоящем сообщении обсуждены результаты, полученные при исследовании реакций халькогенов с ацетиленом и 2-бромпиридином в основно-восстановительных системах.

Целью исследования является разработка эффективных методов синтеза 2-винилтелланилпиридина, 2-винилселанилпиридина и 2-винилсульфанилпиридина – новых полупродуктов и синтонов для органического синтеза, перспективных для получения органических соединений с потенциальной биологической активностью.

Материалы и методы исследования

Реакции проводили в автоклаве под давлением ацетилена 10–14 атм при нагревании реагентов при температуре 100–140 °С в системах КОН/восстановитель/апротонный биполярный растворитель/вода.

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе Bruker DPX-400 (рабочие частоты 400.13, и 100.61 МГц, соответственно) в CCl_4 , внутренний стандарт – ГМДС. Элементный анализ выполнен на приборе Thermo Finigan EA 1112.

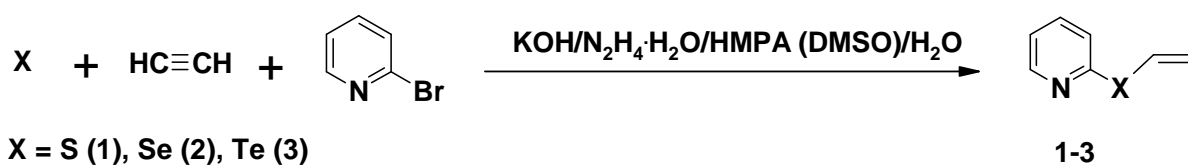
Синтез 2-винилсульфурилпиридина. Типичная методика

Смесь 2-бромпиридина (4.2 г, 0.027 моль), элементной серы (1.54 г, 0.048 моль), КОН (4.0 г), гидразингидраты (5 мл) и ГМФТА (50 мл) нагревали в 1-литровой вращающемся автоклаве в течение 5 часов при температуре 130–140 °С. На следующий день в смесь добавили КОН (8.0 г), воду (8 мл) и гидразингидрат (5 мл) и нагревали под давлением ацетилена (12–14 атм) в течение 5 часов при температуре 130–140 °С. На следующий день реакционную смесь разбавили в 4 раза водой и экстрагировали этилацетатом (5 x 20 мл). Экстракт промыли 2

раза водой, высушили над безводным сульфатом натрия и отогнали растворитель в вакууме. Целевой 2-винилсульфурилпиридин (1.71 г, выход 47 %) выделен колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/гексан 3:1). Соединение представляет собой маслянистую жидкость светло-жёлтого цвета с характерным запахом.

Результаты и обсуждение

Разработаны методы синтеза ранее неизвестных 2-винилсульфанилпиридина (**1**), 2-винилселанилпиридина (**2**) и 2-винилтелланилпиридина (**3**) с выходами 47–62 % в одну стадию из 2-бромпиридина, ацетилен и элементных халькогенов. Реакции проводили в автоклаве под давлением ацетилен 10–14 атм при нагревании реагентов при температуре 100–140°C в системе KOH/гидразингидрат/гексаметилфосфортриамид (диметилсульфоксид)/вода (схема 1).



HMPA - Гексаметилфосфортриамид

DMSO - Диметилсульфоксид

Схема 1

Путь реакции включает генерацию дихалькогенид-анионов из элементных халькогенов под действием гидразингидрата и KOH и нуклеофильное замещение брома в 2-бромпиридине под действием дихалькогенид-анионов (схема 2). Образующиеся бис(2-пиридил)дихалькогениды (**4-6**) под действием гидразингидрата и KOH восстанавливаются до 2-пиридилхалькогенолат-анионов (**7-9**), присоединение которых к ацетилену дает 2-винилхалькогенилпиридины.

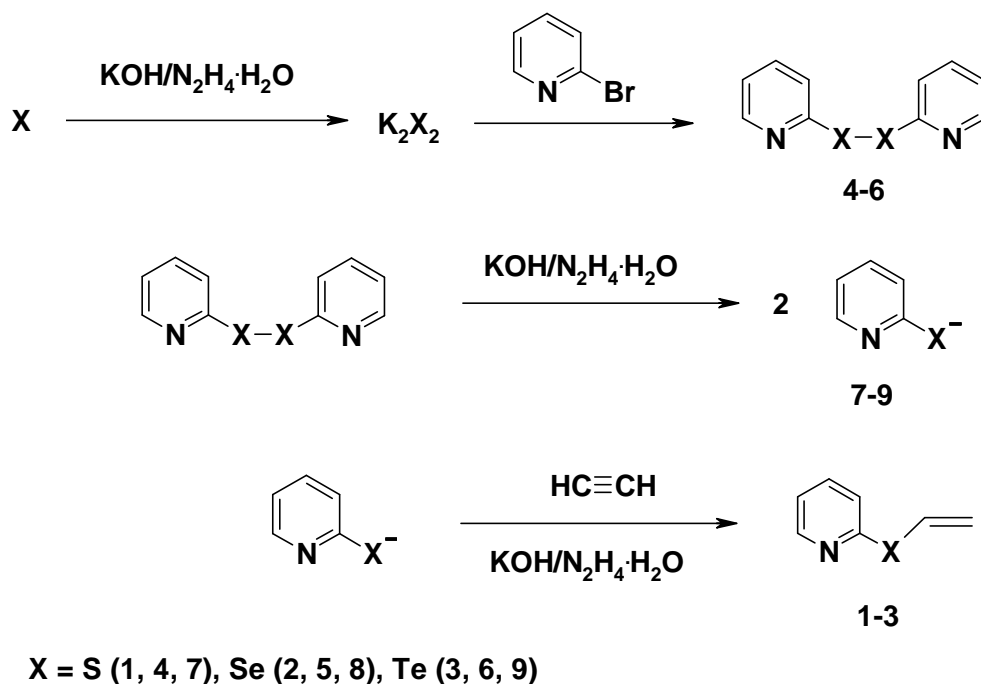


Схема 2

Такой путь реакции подтвержден экспериментально (схема 3). Использование бис(2-пиридил)дихалькогенидов (**4-6**) в реакции с ацетиленом в системе KOH/ДМСО/гидразингидрат приводит к 2-винилхалькогенилпиридинам (**1-3**). На основе этой реакции разработаны эффективные способы получения 2-винилсульфанилпиридина (выход 80%), 2-винилселанилпиридина (выход 91%) и 2-винилтелланилпиридина (выход 94%) (схема 3).

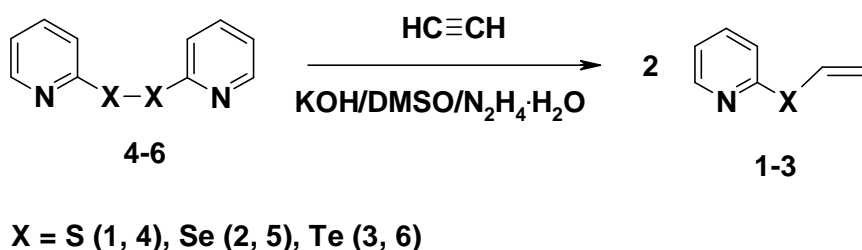
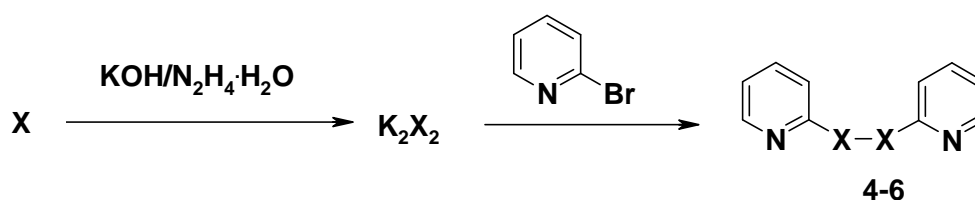


Схема 3

Исходные бис(2-пиридил)дихалькогениды (**4-6**) получены с высоким выходом из 2-бромпиридина и элементарных халькогенов (схема 4). Путь реакции включает генерацию дихалькогенид-анионов из элементарных халькогенов под действием гидразингидрата и KOH и нуклеофильное замещение брома в 2-бромпиридине под действием дихалькогенид-анионов.



X = S (4), Se (5), Te (6)

Схема 4

Строение синтезированных соединений надежно доказано методами ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрии и подтверждено данными элементного анализа. В масс-спектрах проявляются молекулярные ионы 137, 185 (Se^{80}) и 235 (Te^{130}), соответствующие соединениям **1**, **2** и **3**. Спектральные характеристики соединений **1-3** объединены в таблице 1. Выходы и данные элементного анализа соединений **1-3** представлены в таблице 2.

Таблица 1

Спектральные характеристики соединений **1-3**

Соединение	Спектр ЯМР ^1H , δ м. д.	Спектр ЯМР ^{13}C , δ м. д.
1	5.49 д (1H, =CH ₂ , $^3J = 10.0$ Гц), 5.54 д (1H, =CH ₂ , $^3J = 17.4$ Гц), 6.51 дд (1H, SCH=, $^3J = 10.0$ Гц, $^3J = 17.4$ Гц), 7.02 м (1H, Py), 7.17 м (1H, Py), 7.52 м (1H, Py), 8.46 м (1H, Py)	114.8 (=CH ₂), 119.5 (Py), 121.6 (Py), 128.4 (SCH=), 135.7 (Py), 149.5 (Py), 156.7 (Py)
2	5.86 д (1H, =CH ₂ , $^3J = 9.8$ Гц), 5.70 д (1H, =CH ₂ , $^3J = 17.5$ Гц), 7.0 дд (1H, SeCH=, $^3J = 9.8$ Гц, $^3J = 17.5$ Гц), 7.25-7.45 м (3H, Py), 8.42 м (1H, Py)	118.9 (=CH ₂), 119.7 (Py), 124.1 (SeCH), 125.9 (Py), 127.8 (Py), 135.2 (Py), 149.5 (Py)
3	6.09 д (1H, =CH ₂ , $^3J = 17.9$ Гц), 6.53 д (1H, =CH ₂ , $^3J = 10.2$ Гц), 7.04 м (1H, Py), 7.35–7.49 м (3H, Py, TeCH=), 8.49 м (1H, Py)	95.6 (TeCH=), 111.6 (=CH ₂), 121.5 (Py), 130.9 (Py), 135.9 (Py), 144.1 (Py), 151.3 (Py)

Таблица 2

Выходы и данные элементного анализа соединений **1-3**

Соединение	Выход, %	Найдено, %	Брутто-формула	Вычислено, %
1	80	C 60.86, H 5.34, N 10.68, S 22.98	C ₇ H ₇ NS	C 61.28, H 5.14, N 10.21, S 23.37
2	91	C 45.97, H 4.01, N 7.42, Se 43.12	C ₇ H ₇ NSe	C 45.67, H 3.83, N 7.61, Se 42.89
3	94	C 35.92, H 3.02, N 5.91, Te 55.28	C ₇ H ₇ NTe	C 36.13, H 3.03, N 6.02, Te 54.83

В ПМР спектрах соединений **1-3** винилхалькогеногруппы проявляются двумя дублетами протонов =CH₂-групп и дублетами дублетов протонов =CHX-групп, связанных с атомом халькогена. Сигналы протонов =CHX-групп, связанных с атомом халькогена, смещаются в сторону слабого поля (в сторону увеличения химических сдвигов) в ряду халькогенов: сера, селен, теллур.

Соединения **1-3** выделены колоночной хроматографией (элюент: хлороформ/гексан 3:1). Они представляют собой маслянистые жидкости светло-жёлтого цвета с характерным запахом.

Выводы

На основе элементарных халькогенов, 2-бромпиридина и ацетилен разработаны эффективные методы синтеза 2-винилтелланилпиридина, 2-винилселанилпиридина и 2-винилсульфанилпиридина – новых полупродуктов для органического синтеза, перспективных для получения соединений с потенциальной биологической активностью.

Список литературы

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства. – М.: Новая волна, 2010. – 1216 с.
2. Мусалов М. В., Потапов В. А., Амосова С. В. Аннелирование пропаргилфенилового эфира дихлоридом селена // Известия АН. Сер. хим. – 2011. – № 4. – С. 752-753.
3. Мусалов М. В., Потапов В. А., Амосова С. В., Мусалова М. В., Волкова К. А. Реакции дихлорида и дибромида селена с диаллилтеллуридом // Журн. общ. химии. – 2011. – Т. 81, № 10. – С. 1749-1750.

4. Мусалова М. В., Потапов В. А., Панов В. А., Амосова С. В. Синтез дивинилдителлурида из теллура и ацетилена // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48, № 5. – С. 742-743.
5. Потапов В. А., Амосова С. В. Новые методы синтеза селен- и теллуторганических соединений из элементных халькогенов // Журн. орган. химии. – 2003. – Т. 39, № 10. – С. 1449-1455.
6. Потапов В. А., Мусалов М. В., Амосова С. В., Мусалова М. В., Пензик М. В. Реакция дихлорида селена с дивинилтеллуридом // Журн. орган. химии. – 2011. – Т. 47, №. 6. – С. 932-933.
7. Потапов В. А., Мусалов М. В., Мусалова М. В., Амосова С. В. Реакция тетрахлорида теллура с ацетиленом // Известия АН. Сер. хим. – 2009. – № 11. – С. 2327-2328.
8. Потапов В. А., Мусалова М. В., Амосова С. В. Синтез E-2-хлорвинилтеллуруттрихлорида и E,E-бис(2-хлорвинил)дителлурида // Известия АН. Сер. хим. – 2012. – № 1. – С. 201-202.
9. Musalova M. V., Amosova S. V., Potapov V. A. Synthesis of novel E-2-chlorovinyltellurium compounds based on the stereospecific *anti*-addition of tellurium tetrachloride to acetylene // Molecules. – 2012. – Vol. 17. – P. 5770-5779.
10. Nogueira C.W., Zeni G., Rocha J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology // Chem. Rev. – 2004. – Vol. 104. – P. 6255–6285.

Работа выполнена в рамках программы фундаментальных исследований Отделения химии и наук о материалах РАН и при финансовой поддержке РФФИ (проект № 12-03-01098).

Рецензенты:

Ларина Л. И., д.х.н., ведущий научный сотрудник ИрИХ СО РАН, г. Иркутск.

Мартынов А. В., д.х.н., ведущий научный сотрудник ИрИХ СО РАН, г. Иркутск.