

На правах рукописи

ИШИГЕЕВ
Роман Семенович

**СИНТЕЗ НОВЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ
НА ОСНОВЕ ДИ(2-ПИРИДИНИЛ)- И
ДИ(8-ХИНОЛИНИЛ)ДИХАЛЬКОГЕНИДОВ,
ДИГАЛОГЕНИДОВ ХАЛЬКОГЕНОВ И АЛКЕНОВ**

Специальность 02.00.08 – химия элементоорганических соединений

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

Иркутск – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки
Иркутском институте химии им. А. Е. Фаворского
Сибирского отделения РАН

Научный руководитель доктор химических наук, профессор
Потапов Владимир Алексеевич

Официальные оппоненты: Ким Дмитрий Гымнанович,
доктор химических наук, профессор
ФГАУО ВО «Южно-Уральский
государственный университет (национальный
исследовательский университет)», кафедра
«Теоретическая и прикладная химия»,
профессор

Руссавская Наталья Владимировна,
доктор химических наук, доцент
ФГБОУ ВО «Иркутский государственный
университет путей сообщения», кафедра
«Техносферная безопасность», профессор

Ведущая организация: ФГБУН Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
г. Новосибирск.

Защита состоится 15 декабря 2020 года в 9 часов на заседании
диссертационного совета Д 003.052.01 на базе Иркутского института химии
им. А. Е. Фаворского СО РАН по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке
Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и на сайте
<http://www.irkinstchem.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах с подписью составителя,
заверенные печатью организации, просим направлять на имя секретаря
диссертационного совета по адресу: 664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1, ИрИХ СО
РАН. E-mail: dissovet@irioch.irk.ru.

Автореферат разослан «___»2020 г

Ученый секретарь
диссертационного совета
к.х.н.

Арбузова Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Известно, что многие лекарственные препараты содержат в своем составе гетероциклические фрагменты с атомами азота и серы. Одними из наиболее распространенных гетероциклов, входящих в состав лекарственных препаратов, являются пиридин, 1,3-тиазол и хинолин. Производные конденсированных гетероциклов тиазолопиридина и тиазиохинолина проявляют разнообразную биологическую активность: противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную и противовоспалительную. Ряд селенсодержащих гетероциклов (например, эбселен), обладают высокой глутатионпероксидаза-подобной и цитопротекторной активностью. Разработка эффективных и селективных методов синтеза новых водорастворимых конденсированных гетероциклических соединений, содержащих гетероатомы азота, серы и селена, с потенциальной биологической активностью является актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом НИР Иркутского института химии им. А. Е. Фаворского СО РАН (№ рег. АААА-А16-116112510007-1). Часть исследований проведена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 18-13-00372).

Целью работы является разработка эффективных методов синтеза ранее неизвестных сера- и селенорганических конденсированных и функциональных соединений реакциями пиридин-2-сульфенил- и -селененилгалогенидов, хинолин-8-сульфенилгалогенидов и дигалогенидов халькогенов с функциональными алкенами.

Для достижения поставленной цели предполагалось решить **следующие задачи:**

1. Изучить ранее неизвестные реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов с дивинилхалькогенидами, циклоалкенами, функциональными алкенами и рядом природных соединений и на основе полученных результатов разработать эффективные синтетические подходы к новым семействам производных 2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -[1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4. Исследовать влияние строения субстрата и природы халькогена и галогена на направление реакции и выход продуктов.

2. На основе реакций аннелирования хинолин-8-сульфенилгалогенидов с циклоалкенами и функциональными алкенами разработать эффективные региоселективные методы синтеза новых производных 2*H*,3*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-4.

3. Изучить реакции дихлорида серы с ненасыщенными спиртами и фенолами с целью разработки эффективных способов получения функциональных сульфидов и сульфоксидов.

Научная новизна и практическая значимость работы. Основным итогом проведенных исследований является создание эффективных препаративных методов синтеза ранее неизвестных семейств водорастворимых конденсированных халькогенорганических соединений с потенциальной биологической активностью. Разработаны методы аннелирования дигидро-1,3-тиазольного и -1,3-селеназольного колец к пиридиновому ядру и дигидро-1,4-тиазинового кольца к хинолиновому гетероциклу. Полученные функциональные халькогенорганические соединения являются ценными полупродуктами для органического синтеза.

Впервые осуществлены реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с дивинилхалькогенидами, 2,3-дигидрофураном, тетравинилсиланом и *N*-винилпирролидин-2-оном, которые приводят к аннелированным продуктам. Показано,

что данные реакции протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью. В реакциях с дивинилхалькогенидами, 2,3-дигидрофураном и *N*-винилпирролидином присоединение электрофила происходит к β -углеродному атому винильной группы, в то время как реакция с тетравинилсиланом идет против правила Марковникова. Реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селенилхлоридов, а также хинолин-8-сульфенилхлорида с дивинилсульфидом, дивинилселенидом и *N*-винилпирролидин-2-оном являются первыми примерами аннелирования винилсульфанильной, винилселанильной и виниламидной групп этими реагентами.

Установлено, что взаимодействие пиридин-2-сульфенил- и -селенилбромидов с циклоалканами при комнатной температуре приводит к продуктам аннелирования, в то время как в реакциях пиридин-2-сульфенил- и -селенилхлоридов с циклоалканами в аналогичных условиях образуются продукты электрофильного присоединения.

Разработаны эффективные методы синтеза новых производных 2*H*,3*H*-[1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 реакциями аннелирования пиридин-2-халькогенилгалогенидов с природными соединениями. Установлено, что реакции с производными аллилбензола (эвгенол, метилэвгенол) и винилбензола (изоэвгенол, метилизоэвгенол, *транс*-анетол) протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят к образованию 2- или 3-замещенных фенолсодержащей группой функциональных производных [1,3]халькогеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4.

Осуществлен синтез ранее неизвестных производных [1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния на основе реакций хинолин-8-сульфенилгалогенидов с циклоалканами (циклопентен, циклогексен, циклооктен), дивинилсульфидом, 2,3-дигидрофураном и изоэвгенолом.

Разработаны эффективные способы получения функциональных халькогенорганических соединений на основе реакций циклофункционализации неопределённых спиртов и фенолов с галогенидами серы и селена.

Достоверность и надежность результатов обеспечены использованием современных методов органического синтеза и анализа строения продуктов. Для доказательства строения синтезированных соединений использованы методы мультаядерной спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{15}N , ^{29}Si , ^{77}Se) и рентгеноструктурного анализа. Состав веществ и их чистота подтверждены данными элементного анализа.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в планировании экспериментов, интерпретации полученных результатов, обсуждении спектральных данных, формулировке выводов и написании статей. Автором выполнена вся экспериментальная работа.

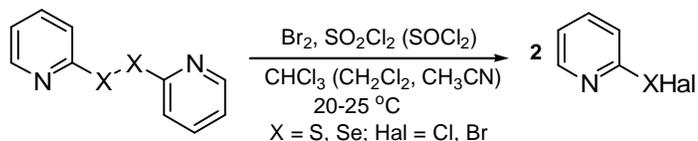
Апробация работы и публикации. Результаты представлены на следующих конференциях и симпозиумах: 26th Int. Symposium on Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-26, Istanbul, 2014), «Химия элементоорганических соединений и полимеров» (Москва, 2014), «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (Иркутск, 2015), Второй междисциплинарный симпозиум по медицинской, органической и биологической химии (Новый Свет, 2015), II Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2016), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016), «V научные чтения, посвящённые памяти академика А.Е. Фаворского» (Иркутск, 2017), «Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза» (Уфа, 2018), 14th Int. Conference on the Chemistry of Selenium and Tellurium (Italy, 2019). По материалам диссертации опубликовано 12 статей и тезисы 12 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 146 страницах. Первая глава (литературный обзор) посвящена обобщению и анализу существующих подходов к синтезу производных тиазоло-, селеназоло- и теллуразоло[3,2-*a*]пиридиния. Результаты собственных исследований обсуждаются во второй главе. Необходимые экспериментальные подробности приведены в третьей главе. Завершается работа выводами и списком цитируемой литературы (190 наименований).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

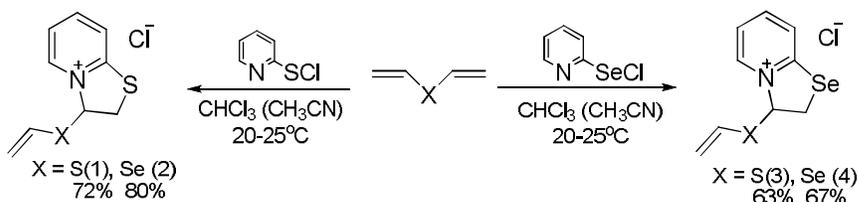
1. Синтез новых производных тиазоло- и селеназоло[3,2-*a*]пиридиния на основе пиридин-2-халькогенилгалогенидов

Пиридин-2-халькогенилгалогениды получены действием галогенирующего агента (брома, сульфурилхлорида или тионилхлорида) на ди(2-пиридинил)дихалькогениды.



1.1. Синтез хлоридов 3-(винилхалькогенил)-2*H*,3*H*-[1,3]халькогеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 из дивинилхалькогенидов

Впервые осуществлены и изучены реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селенилхлоридов с дивинилсульфидом и дивинилселенидом. Реакции протекают региоселективно при комнатной температуре в хлороформе или ацетонитриле с образованием хлоридов 3-(винилсульфанил)- и 3-(винилселанил)-2*H*,3*H*-[1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 **1-4** с выходами 63-80%:



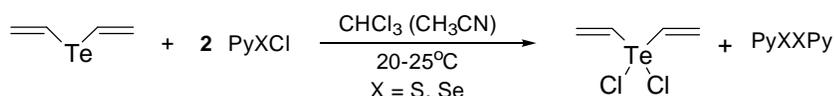
Строение продуктов **1,4** доказано методом рентгеноструктурного анализа (рис. 1).



Рис. 1. Молекулярная структура соединений **1** и **4** по данным РСА

Наличие в продуктах **1-4** винилсульфенильной и винилселененильной групп открывает новые возможности для дальнейших реакций функционализации и полимеризации (сополимеризации) с образованием новых соединений, обладающих потенциальной биологической активностью.

Реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с дивинилтеллуридом протекают в другом направлении: образуется продукт хлорирования атома теллура, дивинилтеллуридхлорид (выход ~90%, известное соединение), и ди(2-пиридинил)дихалькогенид:

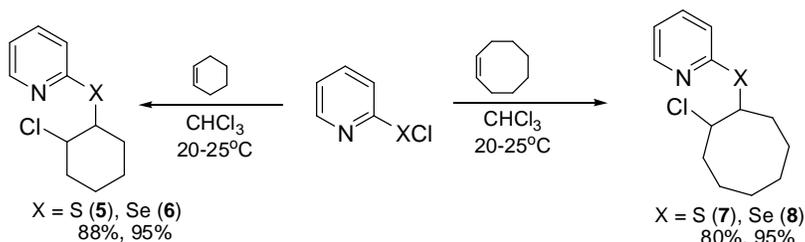


Такое направление реакций объясняется высокой галогенофильностью атома теллура в диорганилтеллуридах. Таким образом, направление реакций с дивинилхалькогенидами зависит от природы атома халькогена.

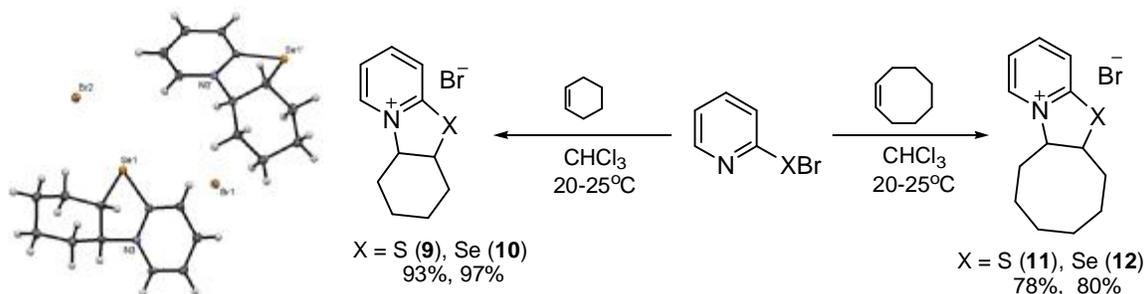
1.2. Реакции пиридин-2-халькогенилгалогенидов с циклоалкенами

Впервые осуществлены и изучены реакции пиридин-2-халькогенилгалогенидов с циклогексеном и циклооктеном. Установлено, что реакции протекают в двух направлениях в зависимости от природы атома галогена в пиридин-2-халькогенилгалогенидах.

В реакциях пиридин-2-сульфенил- и -селенилхлоридов с циклоалкенами (хлороформ, комнатная температура) образуются продукты присоединения по двойной связи: (2-хлорциклогексил)- и (2-хлорциклооктил)(2-пиридинил)халькогениды **5-8** с выходами 80-95%:



Взаимодействие пиридин-2-халькогенилбромидов с циклогексеном и циклооктеном в аналогичных условиях приводит к конденсированным продуктам: бромидам пиридо[2,1-*b*][1,3]бензотиазолия-10 и -бензоселеназолия-10 (**9**, **10**), бромидом циклоокта[4,5]тиа- и селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-12 (**11**, **12**) с выходами до 97%:



Строение соединения **10** доказано методом рентгеноструктурного анализа.

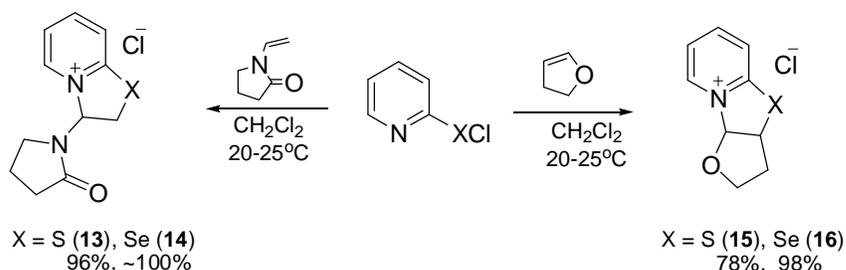
Таким образом, взаимодействие пиридин-2-сульфенил- и -селененилбромидов с циклоалкенами при комнатной температуре приводит к продуктам аннелирования, в то время как в реакциях пиридин-2-сульфенил- и -селененилхлоридов с циклоалкенами в аналогичных условиях образуются продукты электрофильного присоединения.

Следует отметить, что реакции пиридин-2-сульфенил- и -селененилгалогенидов с простейшими линейными 1-алкенами приводят к смеси продуктов в результате присоединения электрофила как в α -, так и в β -положение двойной связи.

1.3. Реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с *N*-винилпирролидин-2-оном, тетравинилсиланом и 2,3-дигидрофураном

Впервые осуществлены реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с *N*-винилпирролидин-2-оном, тетравинилсиланом и 2,3-дигидрофураном и найдены условия их эффективного и селективного протекания.

Установлено, что реакции с *N*-винилпирролидин-2-оном и 2,3-дигидрофураном селективно протекают при комнатной температуре в хлористом метиле и приводят к хлоридам 3-(2-оксо-1-пирролидинил)-2*H*,3*H*-[1,3]тиа- и селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 **13**, **14**, фуру[2',3':4,5][1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-9 **15**, **16** с выходами до количественного:



При проведении реакции в ацетонитриле наблюдается образование побочных продуктов.

Соединения, содержащие перхлорат-анион, синтезированы с использованием перхлората калия в реакциях пиридин-2-халькогенилхлоридов с 2,3-дигидрофураном. Выходы перхлоратов фуру[2',3':4,5][1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-9 (**15a**, **16a**) составляют соответственно 90% и 95%. Строение перхлоратов **15a**, **16a** доказано методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2).

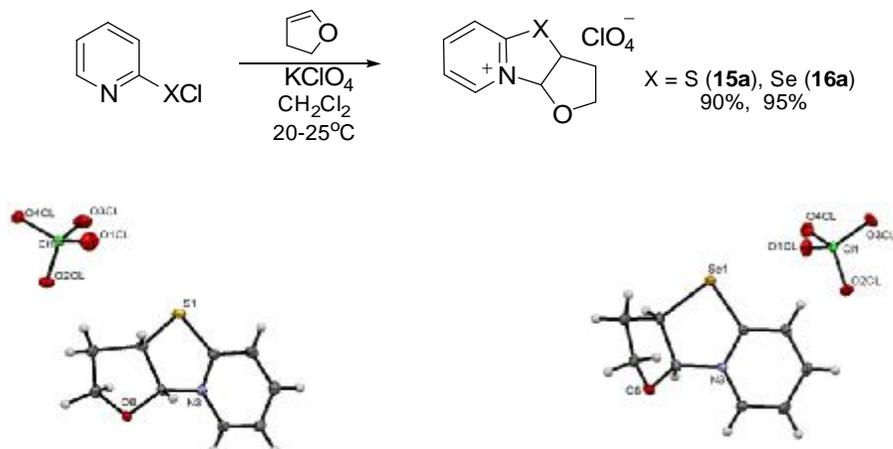
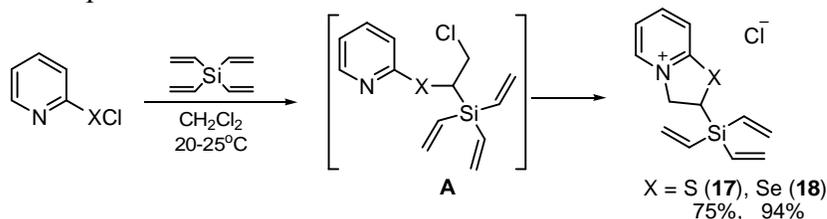


Рис. 2. Молекулярная структура соединений **15a** и **16a** по данным РСА

Изучены реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с тетравинилсиланом. Установлено, что процесс протекает региоселективно, но в отличие от реакций с *N*-винилпирролидин-2-оном и дивинилхалькогенидами, приводит к продуктам, в которых атом халькогена присоединен к α -углеродному атому винильной группы, хлоридам 2-тривинилсиллил-2*H*,3*H*-[1,3]тиа- и селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 с выходами 75% и 94%, соответственно. Регионаправленность такого присоединения объясняется известным β -эффектом атома кремния.



Причиной большего выхода селенистого продукта **18** по сравнению с выходом соединения **17** является, по-видимому, более высокая скорость нуклеофильного замещения хлора в промежуточном продукте **A** за счет эффекта анхимерного содействия атома селена, который значительно выше эффекта атома серы.

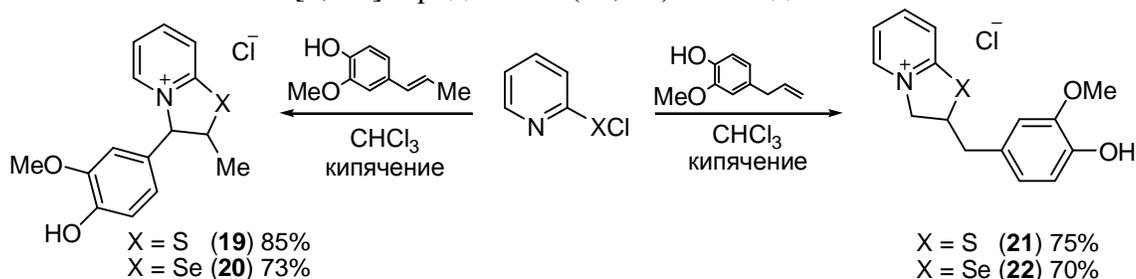
Таким образом, разработаны эффективные способы получения ранее неизвестных конденсированных соединений **13-18** с высокими выходами. В реакциях с *N*-винилпирролидин-2-оном и 2,3-дигидрофураном продукты образуются в результате присоединения электрофила к β -углеродному атому винильной группы, в то время как реакция с тетравинилсиланом идет против правила Марковникова.

Реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селенилхлоридов с *N*-винилпирролидин-2-оном, дивинилсульфидом и дивинилселенидом являются первыми примерами аннелирования виниламидной, винилсульфанильной и винилселанильной групп этими реагентами.

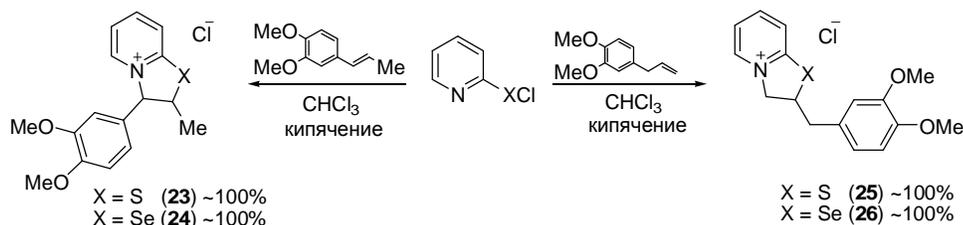
1.4. Реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с природными соединениями

В развитие предложенного подхода к получению новых конденсированных гетероциклов на основе ди(2-пиридинил)дихалькогенидов изучены реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с природными соединениями (эвгенол, метилэвгенол, изоэвгенол, метилизоэвгенол, *транс*-анетол). Ряд производных эвгенола проявляет противоопухолевую, противовирусную, антибактериальную, противогрибковую и противовоспалительную активность.

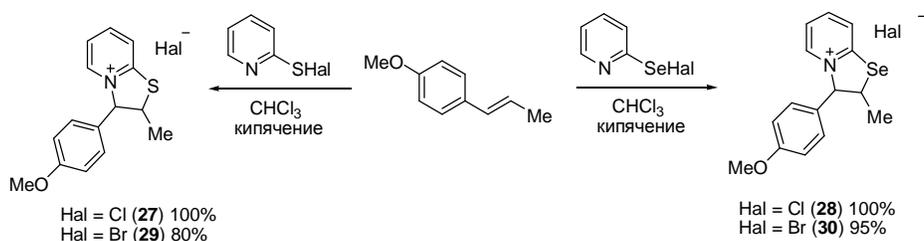
Реакции пиридин-2-халькогенилхлоридов с изоэвгенолом и эвгенолом протекают региоселективно при кипячении реагентов в хлороформе и приводят к образованию хлоридов *транс*-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 (**19**, **20**) и 2-[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метил]-2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 (**21**, **22**) с выходами 70-85%:



Взаимодействие пиридин-2-халькогенилхлорида с метилэвгенолом и метилизоэвгенолом протекает в аналогичных условиях более эффективно по сравнению с реакциями с эвгенолом и изоэвгенолом и приводит к хлоридам *транс*-3-(3,4-диметоксифенил)-2-метил-2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 (**23**, **24**) и 2-[(3,4-диметоксифенил)метил]-2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 с количественными выходами:



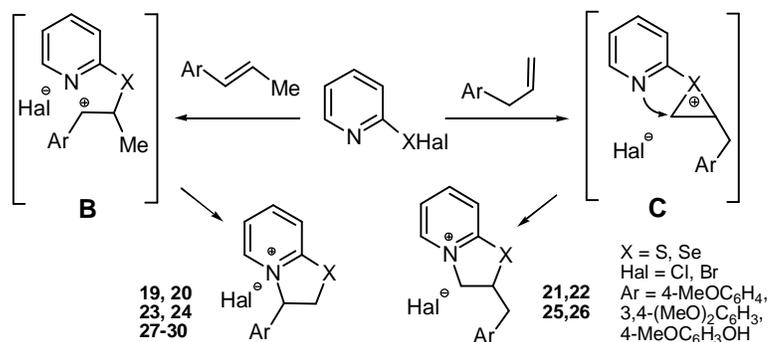
Анетол, имеющий сопряженную с бензольным кольцом двойную связь, перспективен для проведения реакций аннелирования. Установлено, что при кипячении в хлороформе *транс*-анетол эффективно реагирует с пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилхлоридами, давая хлориды *транс*-3-(4-метоксифенил)-2-метил-2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 (**27**, **28**) с количественными выходами:



В реакциях пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилбромидов с *транс*-анетолом в аналогичных условиях выходы продуктов **29** и **30** составляют 80% и 95%.

Соединения **19**, **21**, **23**, **25**, **27-30** имеют *транс*-конфигурацию положения метильного заместителя и бензольного кольца по отношению к конденсированному циклу, о чем свидетельствуют значения КССВ между протонами фрагмента NCH-CHX ($X = S, Se$).

Таким образом, осуществлены реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов с двумя группами природных соединений: производными аллилбензола (эвгенол, метилэвгенол) и винилбензола (изоэвгенол, метилизоэвгенол, *транс*-анетол). Установлено, что реакции с производными аллилбензола и винилбензола протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят к образованию 2- или 3-замещенных фенилсодержащей группой функциональных производных 2*H*,3*H*-[1,3]халькогеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 с выходом до количественного. Эту закономерность можно объяснить следующим образом. Бензольное кольцо стабилизирует соседний карбокатионный центр в промежуточном продукте (**B**) присоединения к двойной связи производных винилбензола, что обуславливает регионаправленность реакции в соответствии с правилом Марковникова. В случае производных аллилбензола такой стабилизации нет, и регионаправленность реакции определяется, по-видимому, образованием тирианиевых или селенирианиевых интермедиатов (**C**) с последующей атакой атома азота пиридина по наименее замещенному атому углерода трехчленного цикла:



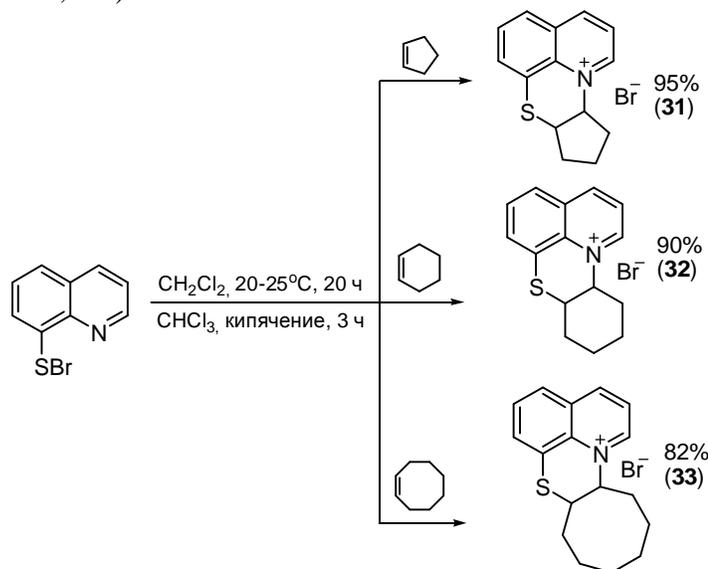
Таким образом, на основе ранее неизвестных реакций аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селенилгалогенидов с функциональными алкенами разработаны эффективные синтетические подходы к новым семействам водорастворимых гетероциклических конденсированных соединений, содержащих фармакофорные гетероциклические фрагменты, с потенциальной биологической активностью: производных 2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -[1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4.

2. Синтез новых производных 2,3-дигидроthиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния на основе хинолин-8-сульфенилгалогенидов

2.1. Реакции хинолин-8-сульфенилбромида с циклоалкенами

С целью синтеза серасодержащих аннелированных производных хинолина в качестве исходного соединения нами был получен хинолин-8-сульфенилгалогенид взаимодействием ди(2-хинолинил)дисульфида с галогенирующим агентом в безводном хлороформе или хлористом метиле при комнатной температуре.

На основе реакций хинолин-8-сульфенилбромида с циклоалкенами (циклопентен, циклогексен, циклооктен) разработан способ получения тетрациклических конденсированных гетероциклов: бромидов циклопента[5,6][1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-11 (**31**), циклогекса[5,6][1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-11 (**32**) и циклоокта[5,6][1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-11 (**33**) с выходом до 95%. Найдены эффективные и селективные условия синтеза (хлористый метилен, 20-25°C, 20 ч; или: хлороформ, кипячение, 3 ч).

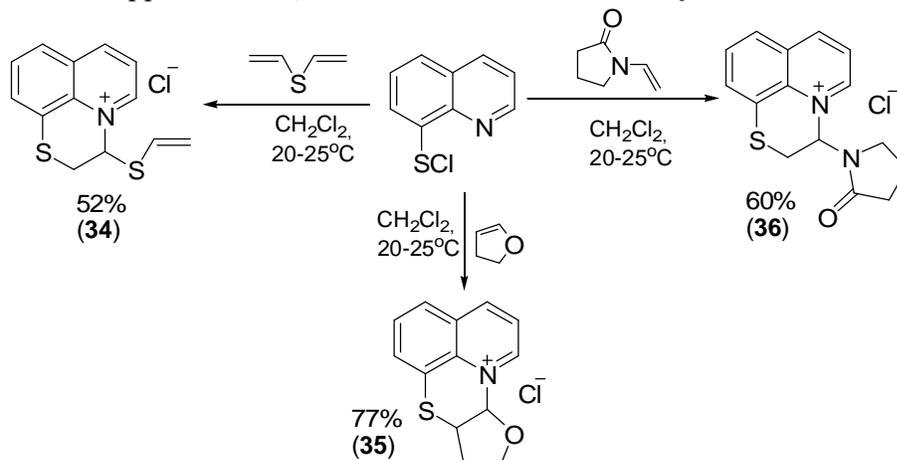


Данные превращения являются первыми примерами реакций аннелирования с использованием ранее неизвестного хинолин-8-сульфенилбромид. Согласно базе данных SciFinder, хинолин-8-сульфенилбромид ранее не был описан в литературе. Показана эффективность его использования в реакциях аннелирования с образованием конденсированных тетрациклических соединений **31-33**.

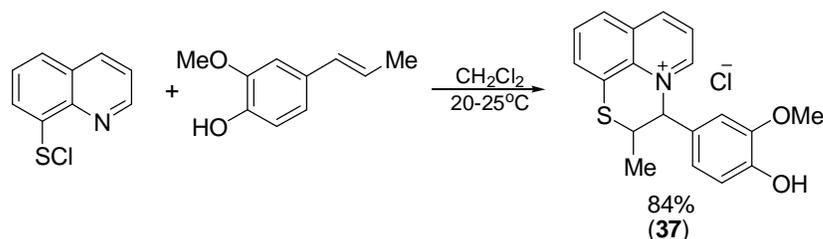
2.2. Реакции хинолин-8-сульфенилхлорида с дивинилсульфидом, 2,3-дигидрофураном, *N*-винилпирролидин-2-оном и изоэвгенолом

Реакции хинолин-8-сульфенилхлорида с 2,3-дигидрофураном, дивинилсульфидом, *N*-винилпирролидин-2-оном и изоэвгенолом не описаны в литературе. Изучение этих реакций с целью получения новых конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью является актуальной задачей.

На основе реакций хинолин-8-сульфенилхлорида с дивинилсульфидом, 2,3-дигидрофураном и *N*-винилпирролидин-2-оном (хлористый метилен, 20-25°C) разработаны селективные способы получения хлоридов 3-(винилсульфанил)-2*H*,3*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-4 (**34**), фуро[2',3':5,6][1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-11 (**35**) и 3-(2-оксо-1-пирролидинил)-2*H*,3*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-4 (**36**):



На основе хинолин-8-сульфенилхлорида и изоэвгенола разработан способ получения нового аннелированного гетероцикла – хлорида *транс*-3-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-2-метил-2*H*,3*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-4 (**37**) с выходом 84%:

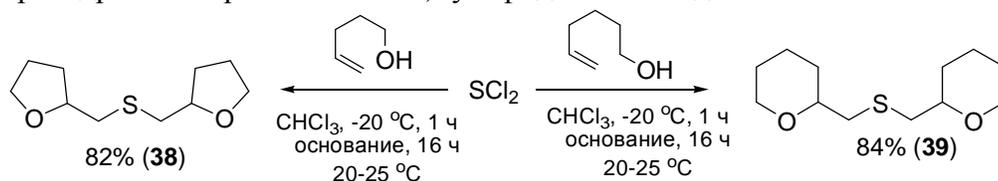


Таким образом, на основе реакций аннелирования хинолин-8-сульфенилхлоридов с функциональными алкенами (дивинилсульфид, 2,3-дигидрофуран, *N*-винилпирролидин-2-он, изоэвгенол) разработаны эффективные региоселективные методы синтеза новых конденсированных гетероциклических соединений **34-37**. Реакции протекают с высокой региоселективностью, образования региоизомерных продуктов не наблюдается.

3. Синтез функциональных сера- и кислородсодержащих гетероциклических соединений

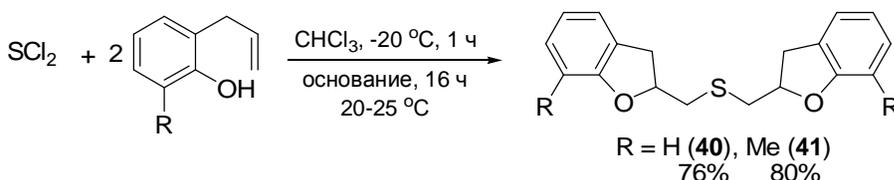
3.1. Реакции дихлорида серы с ненасыщенными спиртами и фенолами

Систематически изучены реакции дихлорида серы с 4-пентен-1-олом и 5-гексен-1-олом. Найдены условия, позволяющие провести реакции с высокой региоселективностью и получить бис(тетрагидрофуран-2-илметил)сульфид **38** и бис(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илметил)сульфид **39** с выходами 82-84%:

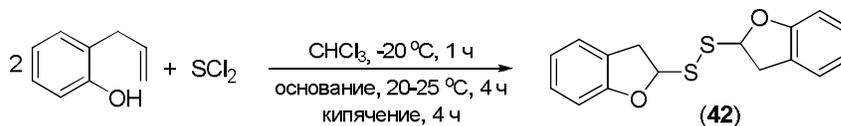


Процесс осуществляется смешением реагентов при низкой температуре (-20 °C) в среде хлороформа или хлористого метилена с последующим добавлением основания (NaHCO₃) и перемешиванием при комнатной температуре. Если реагенты смешивать при комнатной температуре, выход соединений **38**, **39** снижается до ~70%.

Реакции дихлорида серы с 2-аллилфенолом и 2-аллил-6-метилфенолом в аналогичных условиях протекают с высокой региоселективностью и приводят к образованию бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида **40** с выходом 76% и бис(7-метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида **41** с выходом 80%:



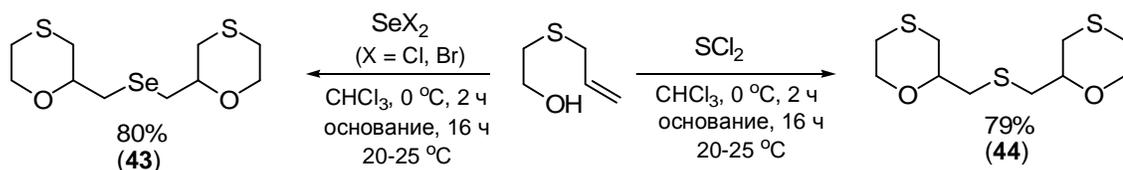
Реакция монохлорида серы с 2-аллилфенолом протекает медленнее, чем с дигалогенидами селена и серы, и для синтеза бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)дисульфида **42** (выход 46%) необходимо использовать Na₂CO₃ или K₂CO₃ – более сильные основания по сравнению с NaHCO₃:



Таким образом, разработаны удобные и эффективные способы получения функциональных продуктов **38-42**, которые делают эти соединения доступными и открывают возможности их использования в органическом синтезе. Полученные соединения являются перспективными полупродуктами для органического синтеза и потенциально биологически активными веществами.

3.2. Реакции дигалогенидов серы и селена с 2-(аллилсульфанил)этанолом

На основе реакций дигалогенидов серы и селена с 2-(аллилсульфанил)этанолом в присутствии основания (K_2CO_3 , $NaOH$) разработаны эффективные региоселективные методы синтеза бис(1,4-оксатиан-2-илметил)селенида **43** и бис(1,4-оксатиан-2-илметил)сульфида **44** с выходами 79-80%.

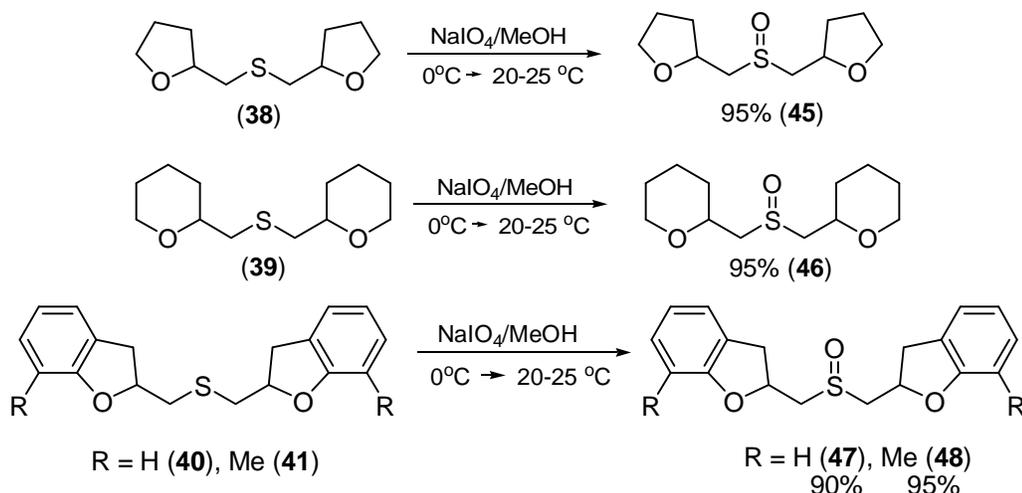


Соединения **38-44** представляют собой смесь примерно равных количеств двух диастереомеров (*D,L*- и мезо-форм). В соединении **43** величина КССВ (67 Гц) между атомом селена и атомом углерода группы CH_2 соответствует значению прямой константы $^1J_{C-Se}$, что подтверждает присоединение атома селена к терминальному атому углерода аллильной группы по правилу Марковникова.

Таким образом, на основе реакции дигалогенидов селена и дихлорида серы с 2-(аллилсульфанил)этанолом разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных селенида **43** и сульфида **44** – перспективных полупродуктов для органического синтеза, содержащих атомы селена, серы и кислорода.

3.3. Синтез сульфоксидов из функциональных кислородсодержащих сульфидов

На основе реакции окисления сульфидов **38-41** метапериодатом натрия в метаноле при комнатной температуре разработаны эффективные способ получения ранее неизвестных сульфоксидов **45-48** с выходами 90-95%:



Соединения **38-44** представляют собой эквимольную смесь двух диастереомеров (*D,L*- и мезо-формы, данные ЯМР). В спектрах ЯМР ^{13}C соединения **38-41** каждая группа CH_2SCH_2 и OCH проявляется в виде двух сигналов, соответствующих двум диастереомерам. Окисление сульфидов **38-41** приводит к образованию в молекуле еще одного асимметричного центра (сульфоксидной группы).

Для симметричных соединений **45-48** теоретически возможное число диастереомеров равно четырем. Действительно, в спектрах ^{13}C ЯМР сульфоксидов **45-48** $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$ -группа проявляется четырьмя сигналами примерно одинаковой интенсивности, которые относятся к разным диастереомерам.

Таким образом, разработаны удобные эффективные региоселективные способы получения функциональных халькогенидов **38-44** и сульфоксидов **45-48**, которые делают эти соединения доступными и открывают возможности их использования в органическом синтезе. Синтезированные соединения являются перспективными полупродуктами для органического синтеза и потенциально биологически активными веществами.

ВЫВОДЫ

1. На основе ранее неизвестных реакций аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов с функциональными алкенами (дивинилсульфид, дивинилселенид, 2,3-дигидрофуран, *N*-винилпирролидин-2-он, тетравинилсилан) разработаны эффективные синтетические подходы к новым семействам гетероциклических конденсированных соединений с потенциальной биологической активностью: галогенидов 2*H*,3*H*-[1,3]тиазоло- и -[1,3]селеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4.
2. Изучены реакции аннелирования пиридин-2-сульфенил- и пиридин-2-селененилгалогенидов с двумя группами природных соединений: производными аллилбензола (эвгенол, метилэвгенол) и винилбензола (изоэвгенол, метилизоэвгенол, *транс*-анетол). Установлено, что реакции с производными аллилбензола и винилбензола протекают региоселективно, но с различной регионаправленностью и приводят к образованию 2- или 3-замещенных фенолсодержащей группой функциональных производных 2*H*,3*H*-[1,3]халькогеназоло[3,2-*a*]пиридиния-4 с выходом до количественного.
3. Взаимодействие пиридин-2-сульфенил- и -селененилбромидов с циклоалкенами при комнатной температуре приводит к продуктам аннелирования, в то время как в реакциях пиридин-2-сульфенил- и -селененилхлоридов с циклоалкенами в аналогичных условиях образуются продукты электрофильного присоединения.
4. На основе реакций аннелирования хинолин-8-сульфенилхлоридов с функциональными алкенами (дивинилсульфид, 2,3-дигидрофуран, *N*-винилпирролидин-2-он, изоэвгенол) разработаны эффективные региоселективные методы синтеза новых производных 2*H*,3*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолиния-4.
5. Показана эффективность использования ранее неизвестного хинолин-8-сульфенилбромида в реакциях аннелирования с циклоалкенами, приводящих к образованию новых тетрациклических конденсированных соединений с высокими выходами.
6. Реакции аннелирования хинолин-8-сульфенил-, пиридин-2-сульфенил- и -селененилхлоридов с дивинилсульфидом, дивинилселенидом и *N*-винилпирролидин-2-оном являются первыми примерами аннелирования винилсульфанильной, винилселанильной и виниламидной групп этими реагентами.

7. Разработаны эффективные одnoreакторные способы получения бис(1,4-оксатиан-2-илметил)сульфида и -селенида, бис(2,3-дигидро-1-бензофуран-2-илметил)сульфида и -дисульфида, бис(тетрагидрофуран-2-илметил)сульфида и других гетероциклических соединений реакциями дихлорида серы и селена и монохлорида серы с ненасыщенными спиртами и фенолами. Окислением полученных сульфидов метапериодатом натрия с высокими выходами синтезированы соответствующие сульфоксиды.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Potapov, V. A. Natural compounds and their structural analogs in regio- and stereoselective synthesis of new families of water-soluble 2*H*,3*H*-[1,3]thia- and -selenazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium heterocycles by annulation reactions / V. A. Potapov, **R. S. Ishigeev**, I. V. Shkurchenko, S. V. Zinchenko, S. V. Amosova // *Molecules* – 2020. – V. 25, No 2. – P. 376 (1-15).
2. Potapov, V. A. Synthesis of a novel family of water-soluble 2*H*,3*H*-[1,3]thia- and -selenazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ium heterocycles by annulation reactions / V. A. Potapov, **R. S. Ishigeev**, S. V. Amosova, T. N. Borodina // *Tetrahedron Letters* – 2019. – V. 60, No 6. – P. 475–479.
3. Potapov, V. A. Efficient and selective synthesis of novel unsaturated chalcogen-containing derivatives of pyridine derivatives / V. A. Potapov, M. V. Musalova, **R. S. Ishigeev**, M. V. Musalov, V. A. Panov, A. G. Khabibulina, S. V. Amosova, K. K. Bhasin // *Tetrahedron Letters* – 2016. – V. 57, No 48. – P. 5341–5343.
4. Потапов, В. А. Бис(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илметил)сульфид и -сульфоксид из дихлорида серы и 5-гексен-1-ола / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, М. В. Мусалов, С. В. Амосова // *ЖОХ* – 2018. – Т. 88, № 12. – С. 2085-2086.
5. Потапов, В. А. Региоселективный синтез хлоридов 2-тривинилсилил-2*H*,3*H*-[1,3]тиа- и -селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ия / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, С. В. Амосова, С. В. Зинченко // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2018. – № 12. – С. 2326-2328.
6. **Ишигеев, Р. С.** Региоселективная реакция пиридин-2сульфенилхлорида с изоэвгенолом / **Р. С. Ишигеев**, В. А. Потапов, С. В. Амосова // *ЖОрХ* – 2018. – Т. 54, № 8. – С. 1248–1249.
7. Мусалов, М. В. Синтез конденсированных соединений на основе хлоридов халькогенов и 2-аллилфенолов / М. В. Мусалов, **Р. С. Ишигеев**, С. И. Удалова, М. В. Мусалова, Е. О. Куркутов, А. Г. Хабибулина, А. И. Албанов, В. А. Потапов, С. В. Амосова // *ЖОрХ*. – 2018. – Т. 54, № 7. – С. 1031-1035.
8. Потапов, В. А. Синтез 3-(2-оксопирролидин-1-ил)-2*H*,3*H*-[1,3] селеназоло[3,2-*a*]пиридин-4-ий хлорида / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, С. В. Амосова // *ЖОрХ* – 2017. – Т. 53, № 10. – С. 1568-1569.
9. Мусалов, М. В. Реакция дигалогенидов селена с 2-(аллилсульфенил)этанолом / М. В. Мусалов, **Р. С. Ишигеев**, В. А. Потапов, С. В. Амосова // *ЖОрХ* – 2016. – Т. 52, № 10. – С. 1538-1539.
10. Потапов В. А. Синтез 3-(винилсульфанил) тиазолопиридиний хлорида / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, С. В. Амосова // *ЖОрХ* – 2016. – Т. 52, № 6. – С. 922-923.

11. Потапов, В. А. Синтез бис(тетрагидрофуран-2-илметил)сульфида и сульфоксида / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, М. В. Мусалов, М. В. Мусалова, С. В. Амосова // ЖОрХ. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 299-300.
12. Потапов, В. А. Аннелирование дигидрофурана к бензольному кольцу реакцией дихлорида серы с 2-аллилфенолом / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, М. В. Мусалов, М. В. Мусалова, С. В. Амосова // ЖОрХ. 2015. – Т. 51, № 9. – С. 1377-1378.
13. Potapov, V.A. Efficient regio- and stereo-selective approaches to novel families of Organochalcogen functionalized compounds based on electrophilic selenium and tellurium-containing reagents / V. A. Potapov, **R. S. Ishigeev**, M. V. Musalov, V. A. Yakimov, L. A. Ivanova, A. G. Khabibulina, M. V. Musalova, S. V. Amosova // 14th International conference on the chemistry of selenium and tellurium ICCST-14: Book of abstracts / Santa Margherita di Pula (CA), Italy, (June 3-7, 2019). – P. 16.
14. Потапов, В. А. Фундаментальные синтетические подходы к функциональным и конденсированным халькогенорганическим соединениям с потенциальной биологической активностью / В. А. Потапов, М. В. Мусалов, **Р. С. Ишигеев**, В. А. Якимов, С. И. Удалова, Л. А. Иванова, Е. О. Куркутов, А. Г. Хабибулина, С. В. Амосова. // Пятый междисциплинарная конференция «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» – 15-18 сентября, - г. Судак Крым, Россия. – 2019. – С. 71.
15. Потапов, В. А. Эффективные способы получения новых гетероциклических конденсированных соединений на основе 2-пиридинил-сульфенилгалогенидов / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, С. В. Амосова // Тезисы докладов Горизонты и перспективы нефтехимии и органического синтеза: материалы Международной научной конференции –23-24 октября 2018 г. – УГНТУ г. Уфа, Россия – 2018. – С. 85-86.
16. Потапов, В. А. Новые гетероциклические соединения с потенциальной биологической активностью на основе ди(2-пиридинил)дихалькогенидов и галогенидов халькогенов / В. А. Потапов, **Р. С. Ишигеев**, М. В. Мусалов, С. И. Удалова, В. А. Якимов, А. С. Филиппов, Л. А. Иванова, А. Г. Хабибулина, С. А. Живетьева, М. В. Мусалова, С. В. Амосова // Тезисы докладов Четвертый междисциплинарный симпозиум и молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии и фармацевтике ‘МОВИ-СНЕМ 2018’ –23-26 сентября 2018 г. - Новый Свет Крым, Россия. – 2018. – С. 71.
17. **Ишигеев, Р. С.** Эффективный и селективный синтез новых конденсированных и ненасыщенных халькогенсодержащих производных пиридина / **Р. С. Ишигеев**, В. А. Потапов, С. В. Амосова // Тезисы докладов Школы конференции молодых ученых с международным участием «V научные чтения, посвященные памяти академика А.Е. Фаворского» – 20-24 февраля 2017 г. – Иркутск, Россия – 2017. – С. 74.
18. Мусалов, М. В. Региоселективные методы синтеза новых гетероциклических соединений на основе галогенидов халькогенов и бис(2-пиридин)дихалькогенидов / М. В. Мусалов, **Р. С. Ишигеев**, М. В. Мусалова, В. А. Панов, А. С. Филиппов, С. И. Удалова, Е. О. Куркутов, А. Г. Хабибулина, С. В. Амосова, В. А. Потапов // Тезисы докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016» – 27 июня-01июля 2016 г. – Санкт-Петербург (пос. Репино), Россия – 2016. – С. 399.

19. **Ишигеев, Р. С.** Эффективные методы синтеза новых функциональных и гетероциклических соединений на основе галогенидов халькогенов и 2-аллилфенола / Р. С. Ишигеев, М. В. Мусалов, С. И. Удалова, М. В. Мусалова, С. В. Амосова, В. А. Потапов // Тезисы докладов II Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки» – 18-21 мая 2016 г. – РИЦ БашГУ г. Уфа, Россия. – 2016. – С. 72.
20. **Ишигеев, Р. С.** Разработка однореакторных методов синтеза новых производных пиридина, содержащих серо, селен и теллур / Р. С. Ишигеев, Д. А. Малинович, В. А. Потапов, С. В. Амосова // Тезисы докладов Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи – 2015: Международная научная конференция, посвященная 70-летию Победы Великой Отечественной войне – 18-22 мая, 2015 г. - ФГБОУ ВПО «ИГУ» Иркутск, Россия. – 2015. – С. 171-172.
21. Potapov, V. A. Novel synthetic approaches to organochalcogen compounds with potential biological activity / V. A. Potapov, M. V. Musalov, E. O. Kurkutov, **R. S. Ishigeev**, A. S. Filippov, M. V. Musalova, A. G. Khabibulina, S. V. Amosova // 2 Russian Conference on Medicinal Chemistry “MedChem 2015”. July 5-10, 2015. – Novosibirsk, Russia. - 2015. – p. 252
22. Потапов, В. А. Эффективные синтетические подходы к халькогенорганическим соединениям с потенциальной биологической активностью на основе галогенидов халькогенов / В. А. Потапов, С. В. Амосова, М. В. Мусалов, М. В. Мусалова, Е. О. Куркутов, **Р. С. Ишигеев**, А. Г. Хабибулина, А. С. Филиппов, М. В. Пензик, С. А. Живетьева, Л. А. Иванова // Тезисы докладов Второй междисциплинарный симпозиум и молодежный форум по медицинской, органической и биологической химии ‘МОВИ-СЕМ 2015’ – 2015. 20-30 сентября, - Новый Свет Крым, Россия. – 2015. – С. 54.
23. Мусалов, М. В. Регио- и стереоселективный синтез новых селен- и теллуторганических соединений на основе галогенидов халькогенов и алкинов / М. В. Мусалов, М. В. Мусалова, В. А. Панов, **Р. С. Ишигеев**, С. А. Живетьева, А. Г. Хабибулина, В. А. Потапов, С. В. Амосова // Химия элементоорганических соединений и полимеров – 2014. 8-10 сентября, Москва, Россия. – 2014. – С. 196.
24. Potapov, V. A. Comparison of the reactivity of analogous sulfur, selenium and tellurium compounds. Influence of the chalcogen atom on the course of reactions / V. A. Potapov, S. V. Amosova, M. V. Musalov, M. V. Penzik, M. V. Musalova, V. A. Panov, A. S. Filippov, **R. S. Ishigeev**, E. O. Kurkutov, A. G. Khabibulina, E. V. Abramova, S. A. Zhiveteva // 26th International symposium on organic chemistry of sulfur — ISOCS-26. 24-26 August 2014, Istanbul, Turkey. – p. 35.

Основные результаты получены с использованием материально-технической базы Байкальского аналитического центра коллективного пользования СО РАН.