

DOI: 10.15643/swipc-2024-4

Электрофильная S-функционализация N-гетероциклов

В. Р. Ахметова*, Д. В. Леонтьев, Е. А. Парамонов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450075 г. Уфа, проспект Октября, 141

*Email: vnirara@mail.ru

Электрофильные реакции 2-меркаптоэтанола с N-гетероциклами, содержащих один атом азота: пиррол, индол, индол-3-ил-уксусная кислота, пиридин.

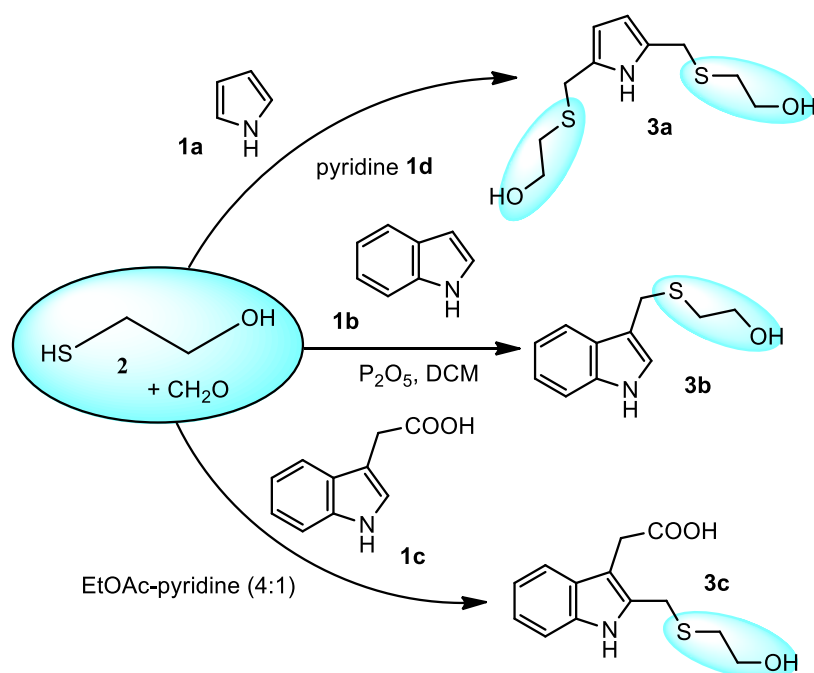
Ключевые слова: 2-меркаптоэтанол, N-гетероциклы, тиометилирование, одnoreакторный синтез, кватернизация по атому азота

Серосодержащие N-гетероциклические соединения, как природные, так и синтетические, являются широко распространёнными соединениями [1] и проявляют ряд полезных свойств, например, противомикробные [2], фунгицидные [3], противовирусные, жаропонижающие [4], противоопухолевые, противовоспалительные [5] и т.д. К тому же, как показывает практика, [1,2,5], биологическая активность более выражена у молекул, содержащих несколько фармакофорных групп.

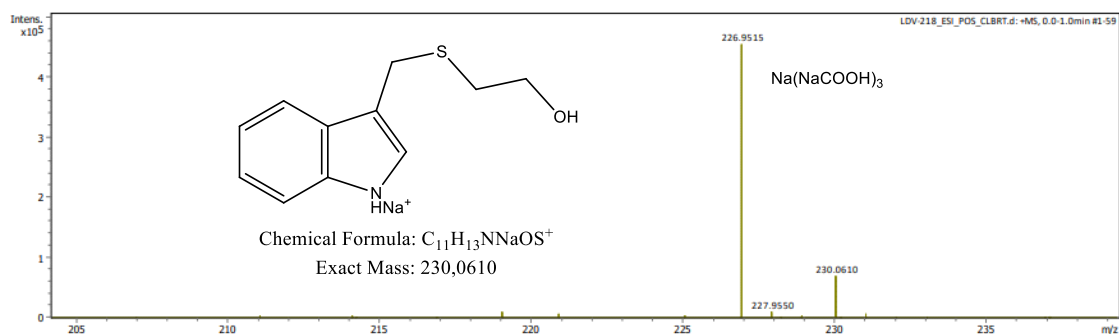
В настоящей работе обсуждается S-функционализация различных N-гетероциклических соединений с одним атомом азота (пиррол **1a**, индол **1b**, индол-3-ил-уксусная кислота **1c**, пиридин **1d**) с помощью 2-меркаптоэтанола **2**, который является фармакофором с антиоксидантными свойствами. В результате синтезированные соединения могут одновременно обладать антиоксидантной и противовоспалительной активностью.

Пятичленный пиррол **1a** является наиболее реакционноспособным соединением. Электрофильная реакция тиометилирования с 2-меркаптоэтанолом и CH_2O сопровождается осмолением субстрата, однако в среде пиридина образуется тиометилированный продукт **3a** с выходом до 60 % [6]. Тиометилирование индола **1b** смесью «формальдегид – меркаптоэтанол» дает 3-сульфанилметильное производное **3b** в среде дихлорметана в присутствии фосфорного ангидрида (выход до 56%) [7]. Наиболее селективно проходит реакция с индол-3-ил-уксусной кислотой **1c**, выход целевого продукта **3c** в среде этилацетат-пиридин (4:1) составляет до 98% [6]. Общая реакция 2-меркаптоэтанола с N-гетероциклами **1** представлена на схеме 1:

Схема 1

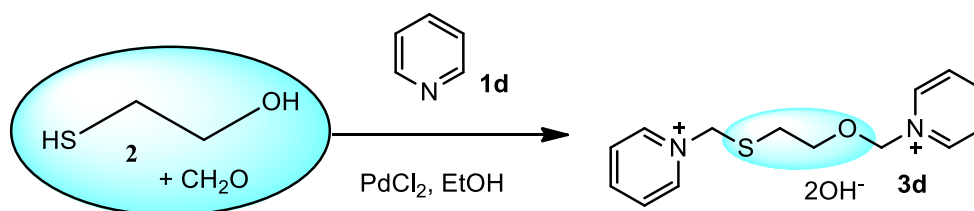


На рисунке 1 представлен масс-спектр высокого разрешения для соединения **3b**, в котором с помощью внутренней калибровки формиатом натрия удалось зарегистрировать пик квазимолекулярного иона $[M+Na]^+$ (m/z 230.0610) с ошибкой 0.0 ppm.


 Рис. 1. Масс-спектр высокого разрешения соединения **3b**

С целью S-функционализации шестичленного азгетероцикла пиридина изучена каталитическая реакция тиометилирования. Установлено, что пиридин **1d** под действием смеси «формальдегид – 2-меркаптоэтанол» тиометилируется по атому азота с образованием кватернизованного двух-заряженного катиона **3d** (схема 2). Реакция проходит в среде кипящего этанола в присутствии хлорида палладия с выходом продукта **3d** до 45 %.

Схема 2



Подобные соединения могут представлять интерес в качестве митохондриально-направленных антиоксидантов, так как известно, что наличие положительного заряда в молекуле способствует ее переносу внутрь митохондрий [8].

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (FMRS-2022-0079 и FMRS-2022-0081).

Литература

1. Zhang M.-Z., Cnen Q., Yang G.-F. A review on recent developments of indole-containing antiviral agents // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 89. P. 421. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.10.065.
2. Cebeci Yi. U. Synthesis and antimicrobial activity evaluation of indole-azole-fluoroquinolone hybrids with highly functionalized functional groups // *Journal of the Iranian Chemical Society.* 2023. Vol. 20. P. 1085–1094. DOI: 10.1007/s13738-022-02734-1.
3. Zvorych V., Stasevish M., Lunin V., Deniz N. G., Sayil C., Ozyurek M., Guclu K., Vovk M., Novikov V. Synthesis and investigation of antioxidant activity of the dithiocarbamate derivatives of 9,10-anthracenedione // *Monatsh. Chem.* 2016. Vol. 147. P. 2093. DOI: 10.1007/s00706-016-1839-y.
4. Balakin K. V., Filosa R., Lavrenov S. N., Mkrtchyan A. S., Nawrozkiy M. B., Novakov I. A. Arbidol: a quarter-century after. Past, present and future of the original Russian antiviral // *Russ. Chem. Rev.* 2018. Vol. 87. P. 509. DOI: 10.1070/RCR4791.
5. Amin N. H., El-Saadi M. T., Hefny A. A., Abdelazeem A. H., Elshemy H. A., Abdellatif K. R. Anti-inflammatory indomethacin analogs endowed with preferential COX-2 inhibitory activity // *Future Med Chem.* 2018. Vol. 10(21). P. 2521–2535.
6. Akhmetova V.R., Leont'ev D.V., Galimova E.M., Mescheryakova E.S. A one-pot thiomethylation of pyrrole and indoles // *Chemistry of Heterocyclic Compounds.* 2023. 59(11/12). P. 826–832. DOI 10.1007/s10593-024-03278-3
7. Ахметова В. Р., Леонтьев Д. В., Ахмадиев Н. С., Парамонов Е. А. Каталитическое тиометилирование индолов // *Известия Академии наук. Серия химическая.* 2024. Т. 73, № 7. С.1962-1967. DOI: 10.1007/s11172-024-4315-6
8. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia // *Front. Neurosci.* 2015. Vol. 9. P. 320.

Electrophilic S-functionalization of N-heterocycles

V. R. Akhmetova*, D. V. Leont'ev, E. A. Paramonov

Institute of Petrochemistry and Catalysis, Russian Academy of Sciences
141 Prospekt Oktyabrya, 450075 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

*Email: vnirara@mail.ru

Electrophilic reactions of 2-mercaptoethanol with N-heterocycles containing one nitrogen atom: pyrrole, indole, indol-3-yl-acetic acid, pyridine.

Keywords: 2-mercaptoethanol, N-heterocycles, thiomethylation, one-pot synthesis, quaternization at the nitrogen atom