

*Посвящается академику Н. С. Зефирову
от благодарных учеников в честь
75-летия со дня рождения*

**Р. Л. Антипин*, А. Н. Чернышева, Е. К. Белоглазкина,
Н. В. Зык**

**АРИЛСУЛЬФЕНИЛИРОВАНИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ АРИЛСУЛЬФЕНАМИДАМИ В ПРИСУТСТВИИ
ОКСОХЛОРИДА ФОСФОРА(V)**

Изучено электрофильное сульфенилирование ряда индолов и пиррола арилсульфенамидами в присутствии оксогалогенида фосфора. Показано, что арилсульфенилирование индолов приводит к продуктам замещения в положении 3, а в случае пиррола – в положении 2.

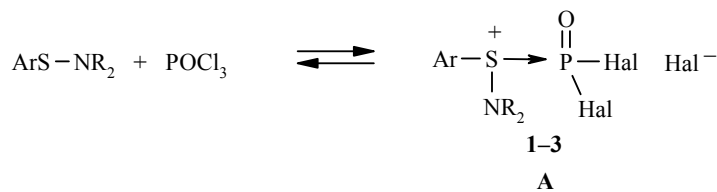
Ключевые слова: индолы, пирролы, сульфенилирование, электрофильное, замещение.

Серусодержащие производные индола являются широко известными соединениями, проявляющими разнообразную биологическую активность. Замещённые в положении 3 индолы эффективны при лечении широкого спектра заболеваний, таких как ожирение [1], онкологические заболевания [2], заболевания сердца и бактериальные инфекции [3]. Они также являются исходными соединениями в синтезе препаратов, обладающих анти-ВИЧ активностью [4], ингибиторов 5-липоксигеназы [5] и, кроме того, применяются в синтезе органических соединений, обладающих нелинейными оптическими свойствами [6].

Арилсульфенилгалогениды обычно используются для сульфенилирования пятичленных ароматических гетероциклических соединений [7–12]. Однако основным недостатком их использования является нестабильность исходных арилсульфенилгалогенидов.

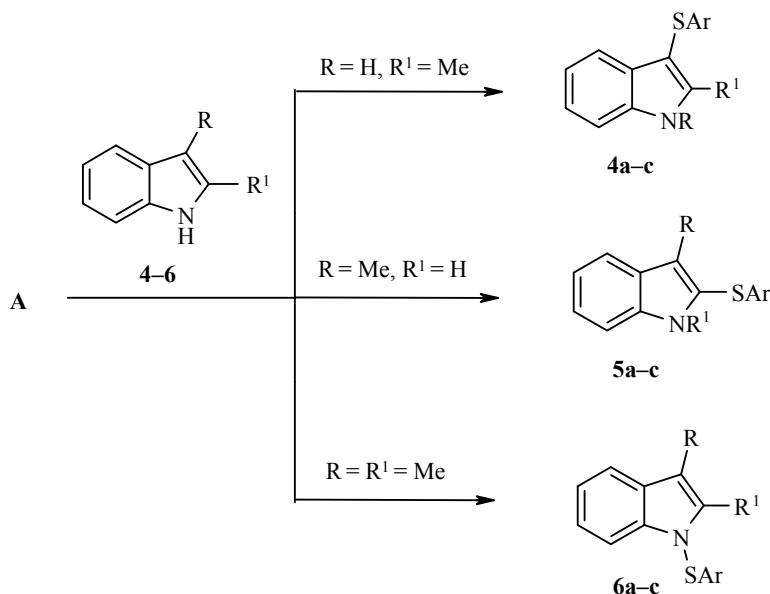
Ранее нами было показано, что реакция арилсульфенамидов с алкенами, алкинами и диенами в присутствии оксогалогенидов фосфора(V) и серы(IV) приводит к образованию β -галогенсульфидов с количественными выходами. Механизм реакции включает предварительную координацию атома фосфора по атому серы исходного сульфенамида [13, 14]. В данной работе мы сообщаем о простом методе сульфенилирования ряда индолов и пиррола арилсульфенамидами **1–3** в присутствии оксогалогенида фосфора(V).

Ранее было показано, что взаимодействие арилсульфенамидов с оксогалогенидами фосфора(V) или серы(IV) приводит к образованию не арилсульфенилгалогенидов, а донорно-акцепторного комплекса **A**, который и является непосредственным электрофильным реагентом [14].



1 Ar = Ph, NR₂ = NEt₂; 2 Ar = 2-O₂NC₆H₄, NR₂ = N(CH₂CH₂)O;
3 Ar = 4-O₂NC₆H₄, NR₂ = N(CH₂CH₂)O

В случае взаимодействия с индолами или пирролами интермедиат **A** может реагировать с образованием соответствующих сульфидов:



4-6 a Ar = Ph, b Ar = *o*-O₂NC₆H₄, c Ar = *p*-O₂NC₆H₄

В результате взаимодействия индолов и пирролов с арилсульфенамидами в присутствии оксогалогенидов фосфора был получен ряд несимметричных сульфидов. Результаты реакции сульфенилирования суммированы в табл. 1.

Как и ожидалось, взаимодействие реакционного комплекса **A** с индолами приводит к соединениям, замещённым по положению 3. В то время как индолы, замещённые в положении 3, образуют соответствующие 2-индолил-арилсульфиды [15–17]. Соответствующие индолил-арилсульфиды были получены с выходами от хороших до количественных.

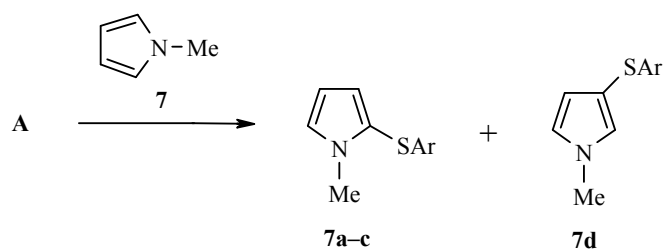
Реакция с 2,3-дизамещённым индолом приводит к продуктам N-сульфенилирования, которые образовывались с существенно меньшими выходами, чем в случае 2- и 3-монозамещённых индолов.

Т а б л и ц а 1

**Результаты реакции сульфенилирования индолов и пирролов арилсульфенамидами
в присутствии оксогалогенида фосфора(V)**

Суб-страт	Сульфен-амид	Продукт реакции	Брутто-формула	Найдено, % Вычислено, %			Т. пл., °С	Выход, %
				С	Н	Н		
4	1	4a	C ₁₅ H ₁₃ NS	<u>75.02</u>	<u>5.46</u>	<u>5.65</u>	147	61
				75.31	5.46	5.86		
	2	4b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>63.19</u>	<u>4.33</u>	<u>9.80</u>	153	86
				63.38	4.23	9.86		
	3	4c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>63.30</u>	<u>4.28</u>	<u>9.77</u>	133	97
				63.38	4.23	9.86		
5	1	5a	C ₁₅ H ₁₃ NS	<u>75.00</u>	<u>5.47</u>	<u>5.77</u>	98	96
				75.31	5.46	5.86		
	2	5b	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>63.40</u>	<u>4.23</u>	<u>9.86</u>	125	95
				63.38	4.23	9.86		
	3	5c	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂ S	<u>63.20</u>	<u>4.16</u>	<u>9.78</u>	113	99
				63.38	4.23	9.86		
6	1	6a	C ₆ H ₁₅ NS	–	–	–	–	81
	2	6b	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	–	–	–	165	78
	3	6c	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S	–	–	–	–	79
7	1	7a+7d	C ₁₁ H ₁₁ NS	–	–	–	–	97
	2	7b	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	<u>56.49</u>	<u>4.37</u>	<u>11.80</u>	–	96
				56.47	4.35	11.97		
3	7c	C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂ S	<u>56.30</u>	<u>4.29</u>	<u>11.81</u>	79	99	
				56.47	4.35	11.97		

Арилсульфенилирование N-метилпиррола привело к образованию 2-арилтиопирролов с количественным выходом. Однако в случае взаимодействия N-метилпиррола с арилсульфенамидом **1** была выделена смесь 2- и 3-замещённых пирролов **7a** и **7d** в соотношении 2:3.



7 a,d Ar = Ph, **b** Ar = *o*-O₂NC₆H₄, **c** Ar = *p*-O₂NC₆H₄

Таблица 2

Спектр ЯМР ¹H продуктов сульфенирования индолов

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)							
	R (3H, c)	R ¹ (3H, c)	H-4 (1H)	H-5 (1H)	H-6 (1H)	H-7 (1H)	NH (1H, c)	Ar
4a	-	2.55	7.79 (д, J = 7.9)	6.89 (д, д, J = 7.9, J = 7.1)	7.20 (д, д, J = 8.0, J = 7.1)	7.31 (1H, д, J = 7.9)	8.56	7.15-7.52 (5H, м)
4b	-	2.60	7.53 (д, J = 8.0)	6.89 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.36 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.41 (1H, д, J = 8.0)	8.70	7.28-8.52 (4H, м)
4c	-	2.58	7.59 (д, J = 8.0)	6.95 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.24 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.45 (1H, д, J = 8.0)	8.44	7.35 (2H, д, J = 9.0), 8.11 (2H, д, J = 9.0)
5a	2.43	-	7.69 (д, J = 8.0)	7.09 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.28 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.54 (1H, д, J = 8.0)	7.99	7.15-7.50 (5H, м)
5b	2.45	-	7.50 (д, J = 8.1)	6.55 (д, д, J = 8.1, J = 7.0)	7.15 (д, д, J = 8.1, J = 7.0)	7.44 (1H, д, J = 8.0)	8.05	7.34-8.42 (4H, м)
5c	2.41	-	7.39 (д, J = 8.0)	7.10 (д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.22 (д, д, J = 8.1, J = 7.0)	7.34 (1H, д, J = 8.0)	8.10	7.68 (2H, д, J = 9.0), 8.25 (2H, д, J = 9.0)
6a	2.40	2.40	7.31 (м)	7.23 (м)	7.27 (м)	7.31 (1H, м)	-	7.20-7.55 (5H, м)
6b	2.38	2.38	7.31 (д, J = 8.1)	6.80 (д, д, J = 8.2, J = 7.0)	7.22 (д, д, J = 8.1, J = 7.0)	7.59 (1H, д, J = 8.0)	-	7.12-7.88 (4H, м)
6c	2.30	2.30	7.24 (д, J = 8.0)	6.95 (1 д, д, J = 8.0, J = 7.0)	7.17 (д, д, J = 8.1, J = 7.0)	7.63 (1H, д, J = 8.0)	-	7.27 (2H, д, J = 9.0), 8.15 (2H, д, J = 9.0)

Спектр ЯМР ¹H продуктов сульфенилирования N-метилпиррола

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д. (J, Гц)					
	N-R (3H, c)	H-2	H-3 (1H, д, J = 2.8)	H-4 (1H)	H-5 (1H, д)	Ar
7a	3.64	–	6.12	6.10 (д, д, J = 2.8, J = 3.1)	6.80 (J = 3.0)	7.10–7.52 (5H, м)
7d	3.64	6.05 (1H, д, c)	–	6.10 (д, J = 2.8)	6.84 (J = 2.8)	7.10–7.55 (5H, м)
7b	3.75	–	6.08	6.12 (д, д, J = 2.8, J = 3.1)	6.90 (J = 3.1)	7.05–7.90 (4H, м)
7c	3.74	–	6.05	6.14 (д, д, J = 2.8, J = 2.9)	6.87 (J = 2.9)	7.18 (2H, д, J = 9.0); 8.00 (2H, д, J = 9.0)

Спектр ЯМР ¹³C продуктов сульфенилирования индолов

Соединение	Химические сдвиги, δ, м. д.
4b	135.8, 133.2, 129.9, 125.8, 124.7, 123.0, 121.0, 119.7, 115.6, 110.0
4c	149.7, 124.9, 124.0, 122.8, 121.2, 118.5, 111.0, 37.0
5a	137.5, 137.0, 129.5, 129.0, 127.0, 126.0, 124.0, 121.5, 120.0, 111.0, 41.0
7c	134.0, 129.5, 127.5, 127.0, 126.5, 125.9, 125.0, 120.8, 109.0, 34.0

Итак, предложенный метод сульфенилирования индолов и пирролов арисульфенамидами в присутствии оксогалогенидов фосфора является удобным, простым в препаративном отношении методом, позволяющим получать целевые соединения с высокими выходами. В большинстве случаев сульфенилирование протекает с образованием только одного региоизомера. В ходе исследования реакционных смесей не наблюдалось образования побочных продуктов, что позволяет использовать данный метод для сульфенилирования широкого круга азотсодержащих пятичленных гетероциклических соединений.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на приборе Bruker AVANCE (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт Элементный анализ синтезированных соединений выполнен на CHN-анализаторе фирмы Carlo-Erba.

Общая методика. К раствору 2.5 ммоль гетероциклического соединения в 10 мл абсолютного хлористого метилена при комнатной температуре прибавляют раствор 2.5 ммоль арилсульфенамида **1–3** в CH₂Cl₂. Образующуюся смесь перемешивают 10 мин и затем прибавляют раствор 2.5 ммоль оксохлорида фосфора(V) в 10 мл того же растворителя, перемешивают 4 ч, пропускают через слой силикагеля (высота 3 см). После удаления растворителя в вакууме получают твёрдое кристаллическое вещество, являющееся продуктом электрофильного замещения.

Данные спектроскопии ЯМР для синтезированных соединений приведены в табл. 2–4.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 08-03-00707).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. J. P. Berger, T. W. M. Doebber, Leibowitz, D. E. Moller, R. T. Mosley, R. L. Tolman, J. Ventre, B. B. Zhang, G. Zhou, PCT Int. Appl. WO 0130343. (2001). www.espacenet.com
2. G. De Martino, G. La Regina, A. Coluccia, M. C. Edler, M. C. Barbera, A. Brancale, E. Wilcox, E. Hamel, M. Artico, R. Silvestri, *J. Med. Chem.*, **47**, 6120 (2004).
3. D. Potin, V. Parnet, J.-M. Teulon, F. Camborde, F. Caussade, J. Meignen, D. Provost, A. Cloares, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 805 (2000).
4. T. M. Williams, T. M. Ciccarone, S. C. MacTough, C. S. Rooney, S. K. Balani, J. H. Condra, E. A. Emini, V. V. Goldman, *J. Med. Chem.*, **36**, 1291 (1993).
5. J. H. Hutchinson, D. Riendeau, C. Brideau, C. Chan, D. Delorme, D. Denis, J. P. Falgueyret, R. Fortin, J. Guay, *J. Med. Chem.*, **36**, 2771 (1993).
6. Y. Kawamonzen, Y. Mori, Jpn. Pat. 05196976; *Chem. Abstr.*, **119**, 237604 (1993).
7. B. Schnell, T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **130**, 1147 (1999).
8. Y. Maeda, M. Koyabu, T. Nishimura, S. Uemura, *J. Org. Chem.*, **69**, 7688 (2004).
9. M. Matsugi, K. Murata, K. Gotanda, H. Nambu, G. Anikulmar, K. Matsumoto, Y. Kita, *J. Org. Chem.*, **66**, 2434 (2001).
10. M. Shimizu, H. Fukazava, S. Shimada, Y. Abe, *Tetrahedron*, **62**, 2175 (2006).
11. J. P. May, P. Fournier, J. Pellicelli, B. O. Patrick, D. M. Perrin, *J. Org. Chem.*, **70**, 8424 (2005).
12. M. Xia, S. Chen, D. K. Bates, *J. Org. Chem.*, **61**, 9289 (1996).
13. N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, I. D. Titanuk, *Russ. Chem. Bull.*, **47**, 2434 (1998).
14. N. V. Zyk, E. K. Beloglazkina, R. A. Gazzaeva, V. S. Tyurin, I. D. Titanyuk, *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **155**, 33 (1999).
15. M. Raban, L.-J. Chern, *J. Org. Chem.*, **45**, 1688 (1980).
16. K. S. Feldman, A. G. Karatjas, *Org. Lett.*, **6**, 2849 (2004).
17. P. Hamel, *J. Org. Chem.*, **67**, 2854 (2002).

Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова, Москва 119992, Россия
e-mail: roman.antipin@gmail.com

Поступило 17.03.2010