

Синтез производных [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридина реакцией дитиомалондианилида с арилметиленмалононитрилами

Виктор В. Доценко^{1*}, Сергей Г. Кривоколыско¹, Константин А. Фролов¹,
Елена А. Чигорина², Виталий В. Половинко³, Артём О. Дмитриенко⁴,
Иван С. Бушаринов⁴

¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

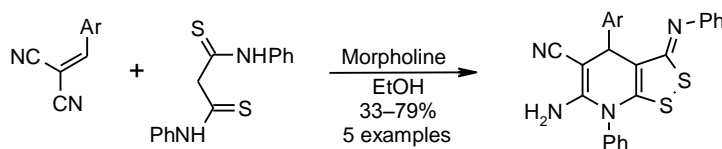
² ФГУП "ИРЕА",
Богородский вал, 3, Москва 107076, Россия; e-mail: echigorina@mail.ru

³ ООО НПП "Укроргсинтез",
ул. Красноткацкая, 67, Киев 02094, Украина; e-mail: nmr@mail.enamine.net

⁴ Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова РАН,
ул. Вавилова, 28, Москва 119991, Россия; e-mail: ib@ineos.ac.ru

Поступило 29.03.2015

Принято 8.04.2015



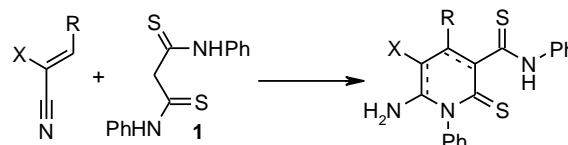
Реакцией арилметиленмалононитрилов с дитиомалондианилидом в присутствии избытка морфолина были получены 6-амино-4-арил-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3*H*-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилы. Строение 6-амино-4-(3,4-диметил-оксифенил)-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3*H*-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрила изучено с помощью РСА.

Ключевые слова: арилметиленмалононитрилы, дитиоанилид малоновой кислоты, [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридины, реакция Михаэля, рентгеноструктурный анализ.

Взаимодействие метиленактивных тиоамидов с α,β -непредельными нитрилами является одним из наиболее простых и рациональных способов получения функционально замещенных пиридин-2-тионов и -тиолатов; реакции подобного типа описаны в обзорных работах.¹⁻⁴

Дитиомалондианилид **1**, легкодоступный по реакции ацетилацетона с PhNCS,⁵ вступает в качестве метиленактивного соединения в реакции с арилсульфонил-азидами с образованием 1,2,3-тиадиазолов,⁶ с пропиоловым эфиром и аналогичными акцепторными ацетиленами он реагирует как *S,S*-бинуклеофил с образованием солей 1,3-дитииния.^{7,8} Соединение **1** также используется в синтезе тиазолидинов,⁹ 1,2-дитиолов и солей 1,2-дитиолия,¹⁰ 3,5-диаминопиразолов,¹¹ некоторые аспекты химии дитиоамидов малоновой кислоты рассмотрены в обзорных работах.^{12,13} Вместе с тем дитиомалондианилид **1** ранее в реакции с непредельными нитрилами не вводился и представлялся нам удобным реагентом для получения новых функциональных производных тионикотинамида по следующей схеме:

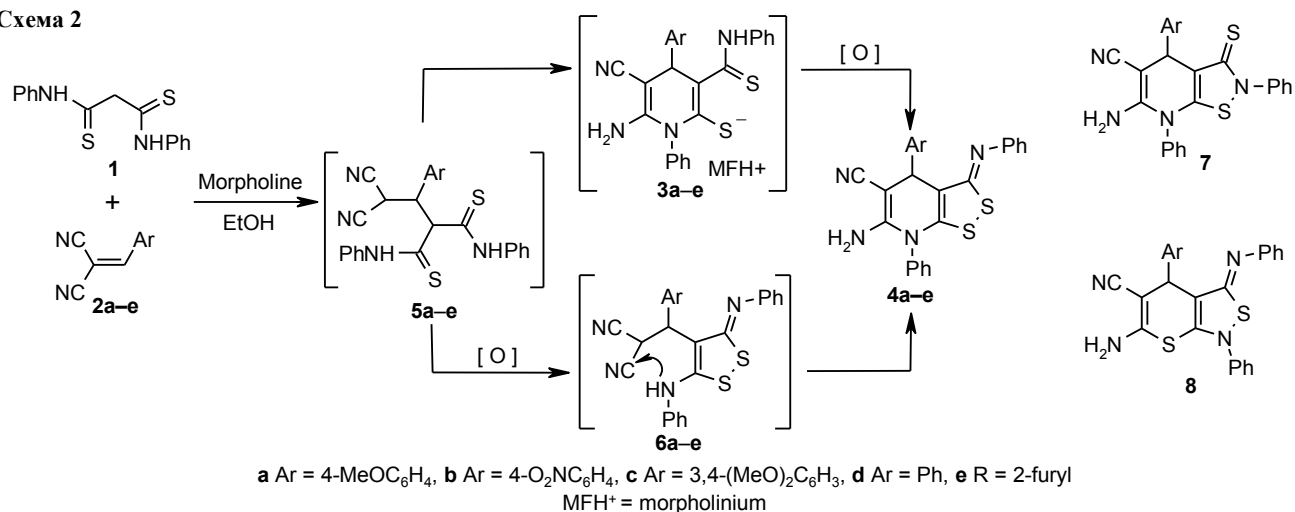
Схема 1



Нами установлено, что дитиоамид **1** легко вступает в реакции с арилметиленмалононитрилами **2a-e** в присутствии избытка морфолина, однако вместо ожидаемых 6-амино-3-(анилинотиокарбонил)-5-циано-1,4-дигидропиридин-2-тиолатов **3a-e** были выделены продукты окислительной циклизации – [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридины **4a-e** с выходами 33–79% (схема 2).

Вероятный механизм взаимодействия дитиоамида **1** с малононитрилами **2** состоит из присоединения по Михаэлю с образованием аддукта **5**. Возможными направлениями превращения аддукта Михаэля **5** являются циклизация в дигидропиридин-2-тиолат **3** и последующее окисление под действием кислорода воздуха. Альтернативное направление включает окис-

Схема 2



ление аддукта Михаэля **5** с формированием дитиольного цикла в интермедиате **6**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием дитиолопиридинон **4**. Реакции окислительной циклизации малондителиоамидов в 3,5-диамино-1,2-дитиолы описаны в литературе^{10,14} и обычно протекают под действием различных окислителей (галогены, H₂O₂ и пр.), хотя случаи спонтанной циклизации под действием кислорода воздуха также известны.¹⁵

Следует отметить, что дитиоло[3,4-*b*]пиридиноны представляют немногочисленный класс соединений.^{16–20} Известны данные, указывающие на то, что 3-иминодитиоло[3,4-*b*]пиридиноны относительно нестабильны и растворенные в полярных растворителях, находятся в равновесии с изомерными 3-тиоксоизотиазоло[5,4-*b*]пиридинонами.^{18,19} Синтезированные соединения **4a–e** вполне стабильны и представляют собой желтые или оранжевые кристаллы, растворимые в ацетоне, ДМСО и нерастворимые в EtOH.

Строение полученных соединений изучено с привлечением комплекса спектральных методов, включая спектры ¹H–¹H COSY, NOESY, APT ¹³C и HMBC-*g*p соединения **4c** (см. сопроводительные материалы). В спектре ¹H–¹H COSY соединения **4c** обнаруживаются корреляции сигналов протонов 6.86 м. д. (2H, д) и двух мультиплетов 7.06–7.09 (1H) и 7.32–7.35 м. д. (2H), с одной стороны, и двух мультиплетов 7.52–7.54 (2H), 7.60–7.63 м. д. (3H) – с другой. Это позволяет разделить и соотнести сигналы двух фенильных циклов. Наблюдаемые корреляции в спектрах ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HMBC для соединения **4c**, а также отнесения сигналов приведены в сопроводительных материалах (табл. 1). Следует, однако, отметить, что приведенного набора спектральных данных недостаточно для однозначного установления строения соединений **4a–e**. Спектр NOESY оказался неинформативным с точки зрения выявления корреляций. Данные ВЭЖХ-МС, ИК и ЯМР спектроскопии формально не исключают и альтернативных структур **7** и **8**; так, единственным аргументом в пользу исключения изомерной структуры **7** служит значение химического сдвига сигнала атома углерода C-3

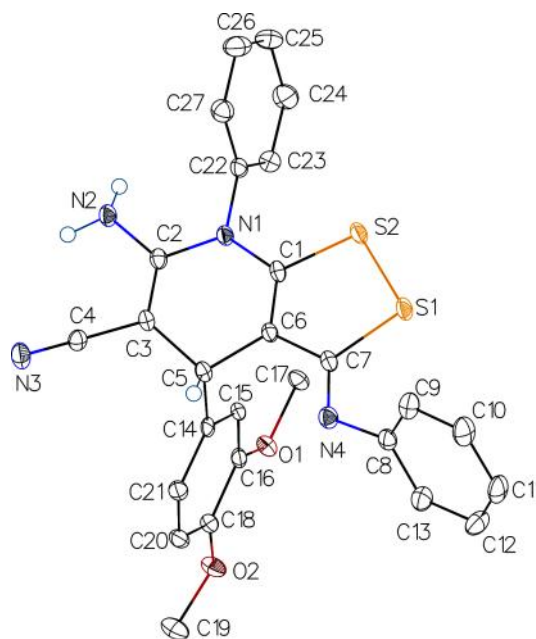


Рисунок 1. Строение молекулы соединения **4c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

(163.0 м. д.), нехарактерное для тиокарбонильных соединений. Для однозначного установления структуры строения соединения **4c** было изучено с помощью РСА (рис. 1).

Таким образом, взаимодействие дитиомалонданилида с арилметиленмалононитрилами представляет собой новый одnoreакторный способ получения производных относительно малоизученной гетероциклической системы [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридинона.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрофотометре Thermo Nicolet Avatar 370 (соединения **4a,c**) в таблетках с KBr и фурье-спектрометре Инфраспек ФСМ-1201 (соединения **4b,d**) с приставкой НПВО. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборах Bruker DRX-500

(500 МГц), Bruker DPX-400 (400 МГц) и Varian Gemini 200 (200 МГц) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Спектры ЯМР ^{13}C , АРТ, NOESY, COSY и ^1H - ^{13}C HMBC зарегистрированы на приборе Bruker DRX-500 (500 МГц для ядер ^{13}C и 125 МГц для ядер ^1H) в растворе ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. ВЭЖХ-МС анализ проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с PE SCIEX API 150EX масс-спектрометром, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba Strumentazione 1106. Контроль за индивидуальностью синтезированных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 в системе ацетон-гептан, 1:1, проявители: пары иода, УФ свет.

Синтез 6-амино-4-арил-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрилов 4a–e (общая методика). Суспензию 500 мг (1.75 ммоль) дитиомалондианилида **1**⁵ и 1.75 ммоль арилметиленмалонитрила **2a–e** в 10–12 мл EtOH нагревают до 40–50 °С и при перемешивании добавляют избыток (0.7–1.0 мл) морфолина (в случае (2-фурил)метиленмалонитрила (**2e**) – 1 мл Et₃N). Смесь при перемешивании нагревают до полной гомогенизации, доводят до кипения и отставляют остывать. В образовавшемся красно-оранжевом растворе за 3–5 сут при температуре 10–15 °С вырастают желтые или оранжевые кристаллы. Продукт отфильтровывают, промывают EtOH и гексаном, получают аналитически чистые дитиолопиридины **4a–e**.

6-Амино-4-(4-метоксифенил)-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (4a). Выход 547 г (67%), канареечно-желтые кристаллы, т. пл. 211–213 °С, R_f 0.75. Вещество малорастворимо в холодном ацетоне, умеренно – в горячем. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3456, 3350 (NH₂), 2179 (C≡N), 1643 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.74 (3H, с, OCH₃); 4.63 (1H, с, 4-CH); 5.75 (2H, уш. с, NH₂); 6.82 (2H, д, $^3J = 7.5$, H Ar); 6.92 (2H, д, $^3J = 8.6$, H Ar); 7.06 (1H, т, $^3J = 7.4$, H Ar); 7.29–7.33 (4H, м, H Ar); 7.56–7.58 (2H, м, H Ar); 7.61–7.63 (3H, м, H Ar). Масс-спектр, m/z : 361.0 [M-CH₃OC₆H₅]⁺, 469.0 [M+H]⁺, 936.8 [2M+H]⁺. Найдено, %: С 66.73; Н 4.45; N 11.99. C₂₆H₂₀N₄OS₂. Вычислено, %: С 66.64; Н 4.30; N 11.96.

6-Амино-4-(4-нитрофенил)-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (4b). Выход 397 г (47%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 203–205 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3445, 3378, 3315, 3205 (N-H), 2181 (C≡N), 1640 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.85 (1H, с, 4-CH); 5.92 (2H, уш. с, NH₂); 6.78 (2H, д, $^3J = 7.3$, H Ph); 7.05 (1H, т, $^3J = 7.3$, H Ph); 7.28–7.31 (2H, м, H Ph); 7.62–7.65 (5H, м, H Ph); 7.67 (2H, д, $^3J = 8.3$, H Ar); 8.25 (2H, д, $^3J = 8.3$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 41.0; 58.4; 109.4; 120.0; 120.8; 123.7; 124.4; 128.6; 129.5; 130.0; 130.3; 131.1; 135.4; 146.4; 150.4; 151.5; 152.0; 155.3; 162.7. Масс-спектр, m/z : 484.9 [M+H]⁺, 528.5

[M+45]⁺. Найдено, %: С 62.03; Н 3.60; N 14.55. C₂₅H₁₇N₅O₂S₂. Вычислено, %: С 62.09; Н 3.54; N 14.48.

6-Амино-4-(3,4-диметоксифенил)-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (4c). Выход 688 г (79%), ярко-желтые кристаллы, т. пл. 223–225 °С, R_f 0.80. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3471, 3367 (NH₂), 2183 (C≡N), 1637 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.73 (3H, с, 3-OCH₃); 3.75 (3H, с, 4-OCH₃); 4.67 (1H, с, 4-CH); 5.78 (2H, уш. с, NH₂); 6.86 (2H, д, $^3J = 7.8$, H-2,6 Ph-Z); 6.92 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-6 Ar-Y); 6.97 (1H, д, $^3J = 7.8$, H-5 Ar-Y); 7.01 (1H, уш. с, H-2 Ar-Y); 7.06–7.09 (1H, м, H-4 Ph-Z); 7.32–7.35 (2H, м, H-3,5 Ph-Z); 7.52–7.54 (2H, м, H-3,5 Ph-X); 7.60–7.63 (3H, м, H-2,4,6 Ph-X). Спектр ЯМР ^{13}C АРТ (125 МГц), δ , м. д.: 40.1* (C-4); 55.3* (OCH₃); 55.5* (OCH₃); 59.4 (C-5); 111.2 (C-3a); 111.3* (C-5 Ar-Y); 112.0* (C-2 Ar-Y); 118.9* (C-6 Ar-Y); 120.0* (C-3,5 Ph-Z); 121.3 (C≡N); 124.3* (C-4 Ph-Z); 129.6* (C-3,5 Ph-X); 129.8* (C-H-Ph); 130.4* (C-2,6 Ph-Z); 130.9* (C-2,6 Ph-X); 135.7 (C-1 Ph-X); 137.2 (C-1 Ar-Y); 147.7 (C-4 Ar-Y); 148.4 (C-3 Ar-Y); 150.7 (C-6); 151.6 (C-1 Ph-Z); 154.1 (C-8a); 163.1 (C-3). Масс-спектр, m/z : 361.3 [M-(CH₃O)₂C₆H₃]⁺, 499.5 [M+H]⁺, 997.0 [2M+H]⁺. Найдено, %: С 65.08; Н 4.54; N 11.29. C₂₇H₂₂N₄O₂S₂. Вычислено, %: С 65.04; Н 4.45; N 11.24.

6-Амино-4,7-дифенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (4d). Выход 283 г (37%), оранжево-желтые друзы, т. пл. 144–146 °С, R_f 0.85. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3472, 3449, 3367, 3311 (NH₂), 2177 (C≡N), 1640 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.68 (1H, с, 4-CH); 5.78 (2H, уш. с, NH₂); 6.79 (2H, д, $^3J = 8.1$, H Ph); 7.04–7.08 (1H, м, H Ph); 7.24–7.41 (7H, м, H Ph); 7.57–7.63 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : 361.0 [M-C₆H₆]⁺, 439.0 [M+H]⁺. Найдено, %: С 68.52; Н 4.24; N 12.74. C₂₅H₁₈N₄S₂. Вычислено, %: С 68.47; Н 4.14; N 12.77.

6-Амино-7-фенил-3-(фенилимино)-4-(2-фурил)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбонитрил (4e). Выход 247 г (33%), темно-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 144–146 °С. Спектр ЯМР ^1H (200 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 4.55 (1H, с, 4-CH); 5.69 (2H, уш. с, NH₂); 6.02–6.03 (1H, м, H фурил); 6.35–6.36 (1H, м, H фурил); 6.84 (2H, д, $^3J = 7.4$, H Ph); 7.01 (1H, м, H Ph); 7.27–7.32 (2H, м, H Ph); 7.43–7.44 (1H, м, H фурил); 7.55–7.60 (5H, м, H Ph). Масс-спектр, m/z : 429.0 [M+H]⁺. Найдено, %: С 64.58; Н 3.90; N 12.97. C₂₃H₁₆N₄OS₂. Вычислено, %: С 64.46; Н 3.76; N 13.07.

Рентгеноструктурный анализ соединения 4c проведен на дифрактометре Bruker APEX DUO при температуре 100 К. Кристаллы получены перекристаллизацией из системы EtOH–ацетон, 2:1. Выбранный для PCA кристалл – двойник; данные проиндексированы при помощи программы CELL_NOW, определение интегральных интенсивностей выполнено по двум доменам с помощью программного пакета Bruker SAINT. Структура расшифрована и предварительно уточнена с использованием одного домена, дальнейшее

* Сигналы в противифазе.

уточнение HKLF5 привело к доле второго домена (значению параметра BASF) равной 0.3568(17). Уточнение проведено с помощью программного пакета Olex2: структура расшифрована в olex2.solve²¹ и уточнена МНК с помощью программы ShelXL 2014/7.²² Кристаллы соединения **4c** триклинные, C₂₇H₂₂N₄O₂S₂, *M* 498.60, при 100 К: *a* 7.7269(17), *b* 11.138(2), *c* 14.734(3) Å; α 104.612(5), β 91.624(5), γ 99.930(5)°; *V* 1205.3(5) Å³; *Z* 2; пространственная группа *P*-1 (но. 2); *d*_{выч} 1.374 г/см³; μ(МоК α) 0.254 мм⁻¹; *F*(000) 520. Всего собрано 5964 отражения (2.864° ≤ 2θ ≤ 56.56°), из них 5964 независимых (*R*_{sigma} 0.0779). Итоговые факторы расхожимости: *R*₁ 0.0494 (*I* > 2σ(*I*)), *wR*₂ 0.1432 (все отражения). Полные кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1056449).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры и полный набор данных PCA, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>

Список литературы

- Litvinov, V. P.; Rodinovskaya, L. A.; Sharanin, Yu. A.; Shestopalov, A. M.; Senning, A. *Sulfur Rep.* **1992**, *13*, 1.
- Litvinov, V. P.; Krivokolysko, S. G.; Dyachenko, V. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, *35*, 509. [Химия гетероцикл. соединений **1999**, 579.]
- Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **1998**, *47*, 2053. [Изв. АН, Сер. хим. **1998**, 2123.]
- Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, *68*, 737. [Успехи химии **1999**, *68*, 817.]
- Barnikow, G.; Kath, V.; Richter, D. *J. Prakt. Chem.* **1965**, *30*, 63.
- Bakulev, V. A.; Lebedev, A. T.; Dankova, E. F.; Mokrushin, V. S.; Petrosyan, V. S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 7329.
- Nizovtseva, T. V.; Komarova, T. N.; Nakhmanovich, A. S.; Larina, L. I.; Lopyrev, V. A. *ARKIVOC* **2003**, (xiii), 191.
- Volkova, K. A.; Nakhmanovich, A. S.; Elokhina, V. N.; Yaroshenko, T. I.; Larina, L. I.; Shulunova, A. M.; Amosova, S. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 768. [Журн. орган. химии **2007**, *43*, 770.]
- Grabenko, A. D.; Kulaeva, L. N.; Pel'kis, P. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1966**, *2*, 261. [Химия гетероцикл. соединений **1966**, 364.]
- Barnikow, G. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1389.
- Degorce, S.; Jung, F. H.; Harris, C. S.; Koza, P.; Lecoq, J.; Stevenin, A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6719.
- Лозинский, М. О.; Брицун, В. М.; Есипенко, А. М.; Борисевич, А. М. *Укр. хим. журн.* **2008**, *74*(9), 3.
- Britsun, V. N.; Esipenko, A. N.; Lozinskii, M. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2008**, *44*, 1429. [Химия гетероцикл. соединений **2008**, 1763.]
- Jensen, K. A.; Vaccaro, H. R.; Buchardt, O. *Acta Chem. Scand.* **1963**, *17*, 163.
- Jian, F.; Li, Y.; Zheng, J.; Wang, J. *Green Chem.* **2009**, *11*, 215.
- Schmidt, U.; Kubitzek, H. *Chem. Ber.* **1960**, *93*, 1559.
- Pregolato, M.; Terreni, M.; Ubiali, D.; Pagani, G.; Borgna, P.; Pastoni, F.; Zampollo, F. *Farmaco* **2000**, *55*, 669.
- Pagani, G.; Pregolato, M.; Ubiali, D.; Terreni, M.; Piersimoni, C.; Scaglione, F.; Frascini, F.; Rodriguez Gascon, A.; Pedraz Munoz, J. L. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 199.
- Borgna, P.; Pregolato, M.; Invernizzi, A. G.; Mellerio, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1993**, *30*, 1079.
- Литвинов, В. П.; Доценко, В. В.; Кривоколыско, С. Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*; Беленький, Л. И., Ред.; Наука: Москва, 2006, с. 256.
- Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Cryst.* **2009**, *42*, 339.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.