

Л. В. Андриянкова, С. А. Живетьев, А. Г. Малькина,  
М. А. Андриянков, А. В. Афонин, Б. А. Трофимов

## ЦИАНОАЦЕТИЛЕН И ЕГО ПРОИЗВОДНЫЕ

### 30.\* РЕАКЦИИ 2,3-ДИМЕРКАПТОХИНОКСАЛИНА С 3-ФЕНИЛ-2-ПРОПИНОНИТРИЛОМ И 4-ГИДРОКСИ-4-АЛКИЛ-2-АЛКИНОНИТРИЛАМИ

Реакция 2,3-димеркаптохиноксалина с 3-фенил-2-пропинонитрилом (~10 мас.% КОН, 20–25 °С, 5 ч, диоксан) приводит к S,S-диаддукту (как и в случае незамещенного ацетилен). 2,3-Димеркаптохиноксалин с 4-гидрокси-4-алкил-2-алкинонитрилами реагирует с образованием 2-(1-гидрокси-1-алкил)-2-цианометил-1,3-диоксолано[4,5-*b*]хиноксалинов либо 8-имино-2,2,6,6-тетраметил-3-цианометил-1,7-диокса-4-тиаспиро[4.4]нонана.

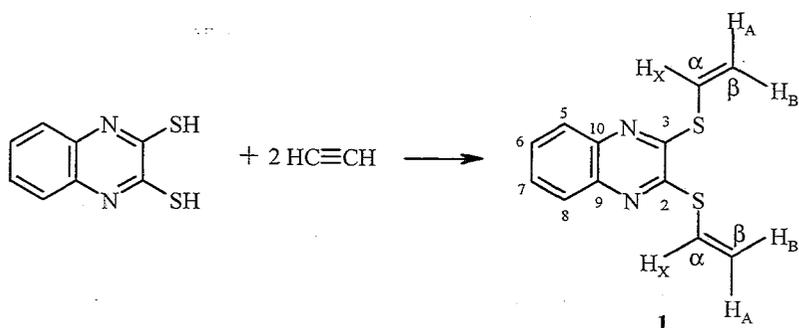
**Ключевые слова:** 4-гидрокси-4-алкил-2-алкинонитрилы, 2-(1-гидрокси-1-алкил)-2-цианометил-1,3-дигиолоано[4,5-*b*]хиноксалин, 2,3-ди(винилтио)-хиноксалин, 2,3-димеркаптохиноксалин, 2,3-ди[(1-фенил-2-цианоэтиленил)-тио]хиноксалин, 8-имино-2,2,6,6-тетраметил-3-цианометил-1,7-диокса-4-тиаспиро-[4.4]нонан, 3-фенил-2-пропинонитрил, гетероциклизация.

Реакционная способность замещенных цианоацетиленов в реакциях с серосодержащими гетероциклическими соединениями подробно изучена в работах [2–8] и освещена в обзорах [9, 10]. В результате этих исследований получены новые полифункциональные гетероциклы: 1,3-тиазиноазолы [2], 1,4-оксатианил-2-тиобензоксазолы [3], 1,3-оксазолидинобензимидазолы [4], пиримидил-2-тио-1,4-диоксан или -1,4-оксатиан [5], 1,3-оксатиолан- и 1,4-оксатиан-2-тиохинолины [6], дихинолил-5-тио-2-пропенонитрил [7] и 3-(хинолил-8-тио)-2-алкенонитрилы [8]. Сведения относительно реакции 2,3-димеркаптохиноксалина с ацетиленом и его цианопроизводными в литературе отсутствуют. Между тем, эта реакция может открыть простой путь к новым семействам функционализированных гетероциклических соединений, перспективных для создания лекарств.

Настоящая работа посвящена изучению особенностей и закономерностей реакции нуклеофильного присоединения 2,3-димеркаптохиноксалина к замещенным цианоацетиленам с целью получения потенциально биологически активных гетероциклических соединений.

Для сравнения сначала была проведена реакция 2,3-димеркаптохиноксалина с ацетиленом. В водном диоксане 2,3-димеркаптохиноксалин присоединяется к ацетилену (КОН или  $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ , 14 атм., 200–205 °С), образуя 2,3-ди(винилтио)хиноксалин (1), выход которого зависит от природы катализатора. Так, в присутствии КОН он составляет 54%, а при использовании  $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  – 21%.

\* Сообщение 29 см. [1].



Соединение **1** – желтое кристаллическое вещество, растворимое в большинстве органических растворителей. В его ИК спектре присутствуют полосы поглощения 3060, 1580, 940, 590 и 580  $\text{см}^{-1}$ , характеризующие колебания группы  $\text{S}-\text{CH}=\text{CH}_2$ . Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  также подтверждают строение дивинильного производного **1** (экспериментальная часть).

Нуклеофильное присоединение 2,3-димеркаптохиноксалина к 3-фенил-2-пропинитрилу (**2**), как и следовало ожидать, протекает в значительно более мягких условиях (комнатная температура), чем в случае незамещенного ацетилена, приводя к 2,3-ди[(1-фенил-2-цианоэтилен)тио]хиноксалину (**3**) (табл. 1).

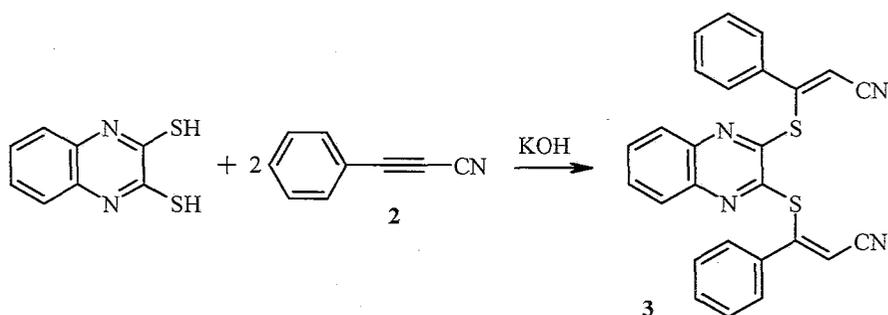


Таблица 1

Характеристики соединений **3**, **5a**, **b**, **7**

Соединение	Брутто-формула	Найдено. % Вычислено, %				Т. пл., °С*	Выход, %
		C	H	N	S		
<b>3</b>	$\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{S}_2$	<u>69.56</u>	<u>3.45</u>	<u>11.96</u>	<u>14.29</u>	180–183	80
		69.62	3.60	12.49	14.30		
<b>5a</b>	$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>55.10</u>	<u>4.35</u>	<u>13.79</u>	<u>21.10</u>	187–189	70
		55.42	4.32	13.85	21.14		
<b>5b</b>	$\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{OS}_2$	<u>59.09</u>	<u>5.20</u>	<u>12.11</u>	<u>18.35</u>	191–193	71
		59.45	4.99	12.23	18.67		
<b>7</b>	$\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}_2$	<u>54.58</u>	<u>2.65</u>	<u>15.60</u>	<u>17.74</u>	> 300 (разл.)	11
		54.22	2.84	15.81	18.08		

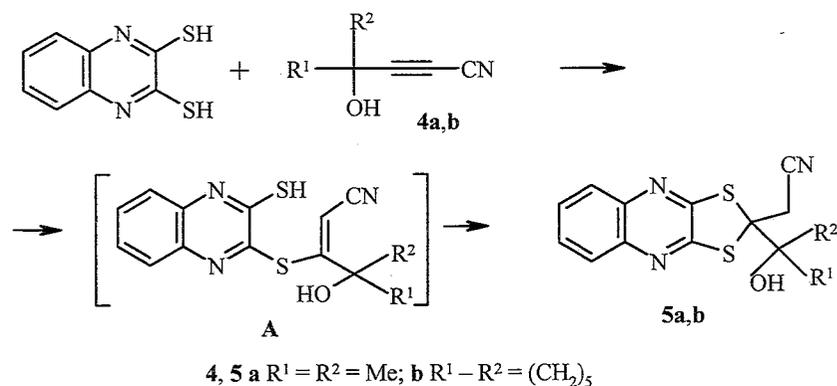
\* Пересаждают соединение **3** из хлороформа в гексан, соединения **5a**, **b** – из ацетона в гексан.

На выход диаддукта **3** значительное влияние оказывает растворитель. Так, 2,3-димеркаптохиноксалин с ацетиленом **2** в диоксане не реагирует, однако в воде соединение **3** образуется уже с выходом 20%. Максимальный выход (80%) диаддукта **3** достигается при соотношении исходных реагентов 2,3-димеркаптохиноксалин – ацетилен **2**, 1:2, в водно-диоксановой смеси (4:1) при комнатной температуре в присутствии КОН (~10 мас.%). Кипячение реакционной смеси ведет к снижению выхода соединения **3** до 60%. Спектры ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  диаддукта **3** полностью отвечают его структуре (табл. 2).

Взаимодействие 2,3-димеркаптохиноксалина с 4-гидрокси-4-метил-2-пентинитрилом (**4a**) и 3-(1-гидрокси-1-циклогексил)-2-пропинитрилом (**4b**) проходит не столь однозначно. В данном случае направление реакции существенно зависит от соотношения исходных реагентов и растворителя. При эквимольном соотношении 2,3-димеркаптохиноксалина и ацетиленов **4a,b** реакция не останавливается на стадии присоединения: происходит дальнейшая циклизация с образованием 2-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-цианометил-1,3-дитиолано[4,5-*b*]хиноксалина (**5a**) и 2-(1-гидрокси-1-циклогексил)-2-цианометил-1,3-дитиолано[4,5-*b*]хиноксалина (**5b**).

Реакция осуществляется в мягких условиях без катализатора (ДМСО, 20–25 °С, 1 ч). Использование в данной реакции основного катализатора (LiOH) либо динатриевой соли 2,3-димеркаптохиноксалина при прочих равных условиях снижает выход соединений **5a,b** в 2–3 раза с одновременным увеличением количества смолообразных продуктов.

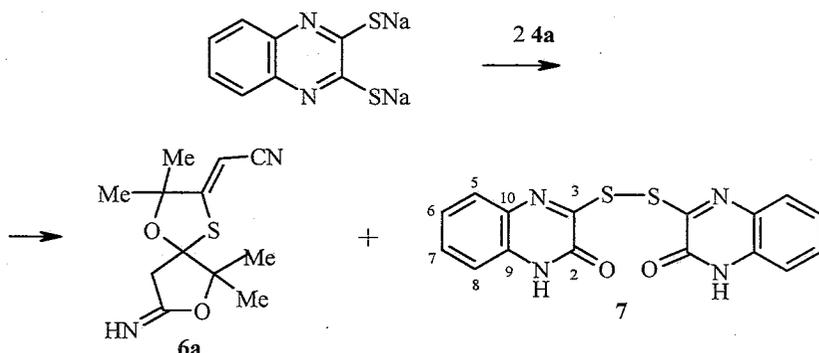
Образование соединений **5a,b**, по-видимому, включает промежуточный моноаддукт **A**, в котором поляризация двойной связи и расположение свободной меркаптогруппы благоприятны для внутримолекулярной циклизации.



В ИК спектрах продуктов **5a,b** появляется полоса поглощения в области  $2250\text{ см}^{-1}$ , характерная для цианогруппы, связанной с насыщенным радикалом (табл. 2). В их спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  присутствуют синглеты групп  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  и  $\text{OH}$ , характерный мультиплет циклогексила и сигналы ароматических протонов. Спектры ЯМР  $^{13}\text{C}$  подтверждают их индивидуальность (табл. 2).

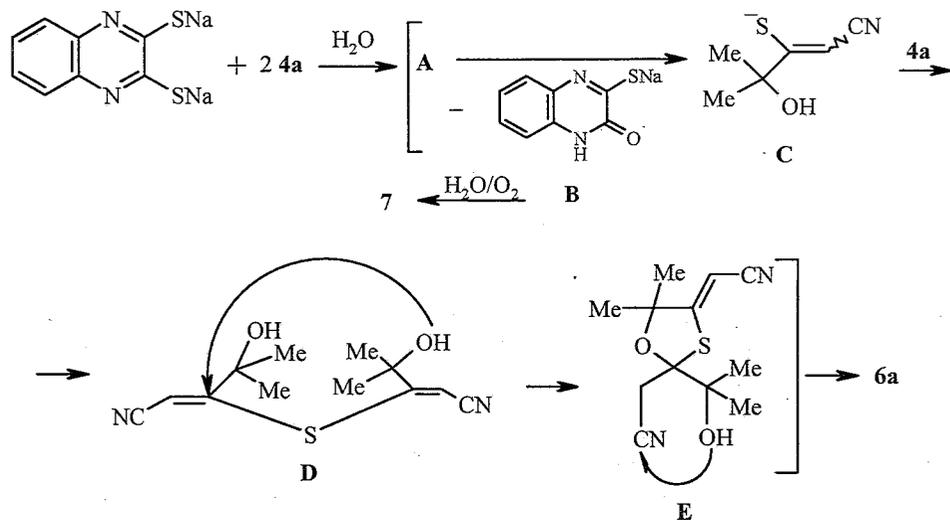
При двукратном избытке ацетилена **4a** направление реакции резко меняется. Так, при взаимодействии динатриевой соли 2,3-димеркаптохиноксалина и ацетилена **4a** (вода) неожиданно образуется 8-имино-2,2,6,6-

тетраметил-3-цианометил-1,7-диокса-4-тиаспиро[4.4]нонан (**6a**). Дополнительно из реакционной смеси выделен 2,2'-диоксоди(хиноксалин-3-ил)дисульфид (**7**) (выход 11%).



Спироцикл **6a** образуется и при взаимодействии 2,3-димеркаптохиноксалина с ацетиленом **4a** в присутствии оснований (2 моль  $\text{MOH}$ ,  $\text{M} = \text{Li}, \text{Na}, \text{K}$ ), т. е. без предварительного приготовления соли. При прочих равных условиях спироцикл **6a** выделяется с выходом 64–66%. Более чем 2-кратный избыток ацетилена **4a** ведет к снижению выхода спироцикла **6a** до 30–40%. Кипячение реакционной смеси снижает его выход в 2 раза. Использование в данной реакции вместо  $\text{H}_2\text{O}$  диоксана, эфира, триэтиламина или этанола приводит к трудноразделимой смеси продуктов. То же имеет место и при взаимодействии 2,3-димеркаптохиноксалина с ацетиленом **4b**.

Последовательность реакций, приводящих к спироциклу **6a**, по-видимому, начинается с образования нормального аддукта **A**, гидролизующегося по тиоимидной связи (N)–C–S с выделением соли **B** (окисление которой далее дает дисульфид **7**). Возникший при этом интермедиат **C**, присоединяясь ко второй молекуле ацетилена **4a**, дает аддукт **D**, в котором одна из гидроксильных групп перекрестно присоединяется к двойной связи, образуя интермедиат **E**, циклизирующийся далее в конечный спироцикл **6a**. Спироцикл **6a** был получен ранее из ацетилена **4a** и сульфида натрия [9, 11].



## Спектральные характеристики синтезированных соединений 3, 5a,b, 7

Соединение	ИК спектр, $\nu$ , $\text{см}^{-1}$	Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.*			Спектр ЯМР $^{13}\text{C}$ , $\delta$ , м. д.
		Alk	ОН, с	Ar	
3	3030, 2210, 1580, 1560, 1440, 1330, 1250, 1230, 1170, 1130, 1100, 990, 760, 750, 690, 660, 590	—	—	7.27–7.63 (14H, м)	104.10 (=CH); 116.04 (CN); 127.75, 127.93, 128.08, 128.81, 140.49 (Ph); 136.64 (C-Ph); 130.08, 130.89, 151.00, 155.51 (Ar)
5a	3460, 2980, 2940, 2250, 1650, 1620, 1550, 1520, 1460, 1450, 1420, 1360, 1340, 1260, 1170, 1110, 1030, 960, 900, 800, 750, 660, 610, 590, 560	1.59 (6H, с, 2CH <sub>3</sub> ); 3.68 (2H, с, CH <sub>2</sub> CN)	5.13	7.62 (2H, м, H-6, H-7); 7.81 (2H, м, H-5, H-8)	26.27, 28.62 (CH <sub>3</sub> ); 31.57 (CH <sub>2</sub> ); 69.56 (C-OH); 75.79 (S-C-S); 117.38 (CN); 127.84–159.26 (Ar)
5b	3350, 2950, 2940, 2850, 2250, 1600, 1550, 1520, 1480, 1440, 1360, 1340, 1310, 1260, 1250, 1210, 1170, 1150, 1130, 1100, 1080, 1020, 970, 930, 900, 870, 840, 770, 670, 600, 590, 520	1.65 (10H, м, 5 CH <sub>2</sub> ); 3.67 (2H, с, CH <sub>2</sub> CN)	4.75	7.60 (2H, м, H-6, H-7); 7.80 (2H, м, H-5, H-8)	22.46, 25.78 (циклогексил); 31.54 (CH <sub>2</sub> ); 71.29 (C-OH); 77.62 (S-C-S); 118.04 (CN); 128.51–159.95 (Ar)
7	3420, 1740, 1660, 1600, 1580, 1530, 1420, 1380, 1350, 1320, 1250, 1150, 1120, 1040, 1020, 970, 750, 650, 620, 580, 450	—	—	7.34 (2H, с, 2NH); 7.63 (2H, м, H-6, H-7); 7.78, 7.96 (4H, м, H-5, H-8)	116.67 (C-5); 127.99 (C-6); 128.16 (C-7); 130.04 (C-8); 151.15 (C-2); 155.62 (C-3); 126.79 (C-9); 144.47 (C-10)

\* Соединение 3:  $\delta$  6.08 м. д. (2H, с, =CH).

Спектры ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  полностью отвечают структурной формуле спироцикла **6a** и соответствуют данным, приведенным в работе [11]. Структура дисульфида **7** подтверждается спектрами ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (табл. 2).

Таким образом, при взаимодействии 2,3-димеркаптохиноксалина с ацетиленом и соединением **2** получаются только S,S-диаддукты **1**, **3**. Направление той же реакции с гидроксикалцианацетиленами **4** зависит от растворителя и соотношения исходных реагентов: образуются либо 1,3-дитиоланохиноксалины **5**, либо спироцикл **6**.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрометре Specord IR-75 в таблетках KBr. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  получены на приборе Bruker DPX-400 (400 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  (**1**, **3**, **6a**), ацетоне- $d_6$  (**5a,b**) и  $\text{DMCO-d}_6$  (**7**), внутренний стандарт ГМДС.

2,3-Димеркаптохиноксалин и ацетилен – товарные продукты марки хч. 3-Фенил-2-пропинонитрил (**2**) и гидроксикалцианоацетилены **4a,b** получены по методу [12, 13]. Колоночную и тонкослойную хроматографию проводили на силикагеле Silpearl (элюент хлороформ–бензол–этанол, 20:4:1). Физико-химические константы полученных соединений приведены в табл. 1, 2.

**2,3-Ди(винилтио)хиноксалин (1).** В автоклав емкостью 0.25 л помещают 5.82 г (30 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина, 2.30 г (41 ммоль) КОН, 100 мл диоксана, 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и насыщают полученную смесь ацетиленом при 14 атм. Реакционную массу выдерживают 1 ч при 200–205 °С. Из остывшей смеси отгоняют диоксан, вязкий остаток перегоняют в вакууме при 175–185 °С (2 мм рт. ст.). Получают 4.00 г (54%) желтых кристаллов соединения **1**. Т. пл. 96–98 °С (из этанола). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3060, 1580, 1550, 1520, 1470, 1370, 1340, 1260, 1250, 1170, 1160, 1140, 1100, 1030, 1000, 940, 880, 760, 750, 720, 590, 580. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$  (Гц): 5.65 (2H, д,  $2\text{H}_A$ ); 5.72 (2H, д,  $2\text{H}_B$ ); 7.42 (2H, кв,  $2\text{H}_X$ ) ( $^2J_{AX} = 10.1$ ,  $^3J_{BX} = 17.7$ ); 7.58 (2H, м, H-6, H-7); 7.90 (2H, м, H-5, H-8). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 117.78 (2C- $\beta$ ); 126.33, 127.75, 128.65 (2C- $\alpha$ , C-5, C-8, C-6, C-7); 140.11 (C-9, C-10); 151.73 (C-2, C-3). Найдено, %: С 58.25; Н 4.03; N 11.12; S 26.00.  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 58.51; Н 4.09; N 11.37; S 26.03.

В аналогичных условиях, но в присутствии 3.9 г (14 ммоль)  $\text{Cd}(\text{OAc})_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  (вместо КОН) получают 1.56 г (21%) соединения **1**.

**2,3-Ди[(1-фенил-2-цианозетенил)тио]хиноксалин (3).** К 0.19 г (1 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина и 0.04 г (0.7 ммоль) КОН в 12 мл  $\text{H}_2\text{O}$  добавляют по каплям раствор 0.25 г (2 ммоль) соединения **2** в 3 мл диоксана. Смесь перемешивают 5 ч при 20–25 °С. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивают в вакууме, получают 0.35 г соединения **3**.

При кипячении реакционной смеси и прочих равных условиях получают 0.26 г (60%) соединения **3**.

**2-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-цианометил-1,3-дитиолано[4,5-*b*]хиноксалин (5a).** Перемешивают 0.19 г (1 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина и 0.11 г (1 ммоль) ацетилена **4a** в 5 мл  $\text{DMCO}$  1 ч при 20–25 °С. Смесь выливают на лед, образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают  $\text{H}_2\text{O}$ , высушивают в вакууме, получают 0.21 г соединения **5a**.

**2-(1-Гидрокси-1-циклогексил)-2-цианометил-1,3-дитиолано[4,5-*b*]хиноксалин (5b)** получают аналогично из 0.19 г (1 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина и 0.15 г (1 ммоль) ацетилена **4b**. Выделяют 0.24 г соединения **5b**.

**8-Имино-2,2,6,6-тетраметил-3-цианометил-1,7-диокса-4-тиаспиро[4.4]нонан (6a).** А. Перемешивают 0.24 г (1 ммоль) динатриевой соли 2,3-димеркаптохиноксалина и 0.22 г (2 ммоль) ацетилена **4a** в 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$  в течение 1 ч при 20–25 °С. Из реакционной смеси удаляют  $\text{H}_2\text{O}$ , кристаллический остаток несколько раз промывают ацетоном. Ацетоновый раствор пропускают через небольшой (4–5 см) слой  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (для отделения от NaOH). Удаляют ацетон и колоночной хроматографией выделяют 0.37 г (выход 74%) соединения **6a**, т. пл. 65–67 °С (пересадение из хлороформа в гексан) (т. пл. 64–65 °С [11]).

Осадок, не растворившийся в ацетоне, растворяют в H<sub>2</sub>O (pH ~10) и добавляют 10% водный раствор HCl до pH ~1. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H<sub>2</sub>O, высушивают в вакууме, получают 0.04 г 2,2'-диоксоди(хиноксалин-3-ил)дисульфида (7).

Б. Аналогично из 0.19 г (1 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина, 0.22 г (2 ммоль) ацетилена **4a** и 0.08 г (2 ммоль) NaOH в 10 мл H<sub>2</sub>O получают 0.32 г (64%) соединения **6a** и 0.02 г соединения **7**.

В. Аналогично из 0.19 г (1 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина, 0.22 г (2 ммоль) ацетилена **4a** и 0.11 г (2 ммоль) KOH в 10 мл H<sub>2</sub>O получают 0.33 г (66%) соединения **6a** и 0.03 г соединения **7**.

Г. Аналогично из 0.19 г (1 ммоль) 2,3-димеркаптохиноксалина, 0.22 г (2 ммоль) ацетилена **4a** и 0.05 г (2 ммоль) LiOH в 10 мл H<sub>2</sub>O получают 0.33 г (66%) соединения **6a** и 0.03 г соединения **7**.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 00-15-97456).*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. И. А. Дорофеев, А. Г. Малькина, Б. А. Трофимов, *ХГС*, 980 (2001).
2. Н. Д. Абрамова, Л. В. Андриянкова, Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Э. И. Косицына, А. И. Албанов, Г. Г. Скворцова, *ХГС*, 1412 (1986).
3. Л. В. Андриянкова, Н. Д. Абрамова, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, *ЖОрХ*, 23, 662 (1987).
4. Н. Д. Абрамова, Л. В. Андриянкова, Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, Г. Г. Скворцова, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 197 (1987).
5. А. Г. Малькина, Л. В. Андриянкова, В. В. Носырева, Б. А. Трофимов, *ЖОрХ*, 34, 1103 (1998).
6. Л. В. Андриянкова, А. Г. Малькина, А. И. Албанов, Ду Ли, Н. Л. Оун, Б. А. Трофимов, *ЖОрХ*, 33, 445 (1997).
7. В. А. Trofimov, L. V. Andrijankova, A. G. Mal'kina, A. V. Afonin, T. J. Vakul'skaja, *Sulfur Letters*, 20, 23 (1996).
8. Л. В. Андриянкова, А. Г. Малькина, А. И. Албанов, Б. А. Трофимов, *ЖОрХ*, 33, 1408 (1997).
9. В. А. Trofimov, A. G. Mal'kina, *Heterocycles*, 51, 2485 (1999).
10. Б. А. Трофимов, А. Г. Малькина, Ю. М. Скворцов, *ЖОрХ*, 29, 1268 (1993).
11. В. А. Trofimov, Yu. M. Skvortsov, A. G. Mal'kina, A. I. Gritsa, *Sulfur Letters*, 11, 209 (1990).
12. S. R. Landor, B. Demetriou, R. Grzeskowiak, D. Pavey, *J. Organometal. Chem.*, 93, 129 (1975).
13. Ю. М. Скворцов, А. Г. Малькина, А. Н. Волков, Б. А. Трофимов, Е. Б. Олейникова, И. В. Казин, В. В. Гедымин, *Изв. АН СССР. Сер. хим.*, 872 (1978).

Иркутский институт химии  
им. А. Е. Фаворского СО РАН,  
Иркутск 664033, Россия  
e-mail: nastya@iri.och.irk.ru

Поступило в редакцию 14.11.2000