ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2020, том 56, № 7, с. 1132–1136

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 547.823

СИНТЕЗ 2-АМИНО-6-АРИЛСУЛЬФАНИЛ-4-АЦИЛПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2020 г. Я. С. Каюков[a], С. В. Карпов[a], О. В. Каюкова[b, *], А. А. Григорьев[a, **]

[a] *ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», 428015, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары, Московский пр. 15*
[b] *ФГБОУ ВО «Чувашская государственная сельскохозяйственная академия», 428003, Россия, Чувашская Республика, г. Чебоксары, ул. К. Маркса 29*
**e-mail: olgakajukova@mail.ru*
***e-mail: grigorev.arth@gmail.com*

Поступила в редакцию 05 марта 2020 г.
После доработки 10 марта 2020 г.
Принята к публикации 15 марта 2020 г.

Взаимодействие 2-амино-4-ацил-6-хлоропиридин-3,5-дикарбонитрилов с ароматическими тиолами приводит к образованию 2-амино-6-арилсульфанил-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилов. Превращение реализуется в инертной среде в присутствии основания.

Ключевые слова: пиридин-3,5-дикарбонитрил, производные 2-сульфанилпиридина, тиофенол, нуклеофильное замещение.

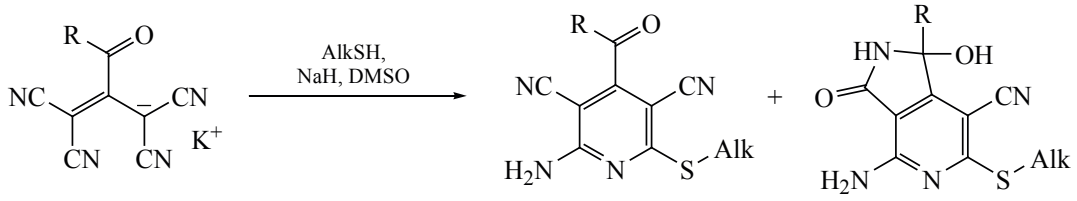
DOI: 10.31857/S0514749220070186

Производные 2-аминопиридин-3,5-дикарбонитрила содержащие в шестом положении сульфанильную группу являются соединениями, обладающие рядом биологически активных свойств. Среди данных производных обнаружены представители с антимикробной [1–3], противораковой [4, 5] и противовирусной активностью [6, 7]. Описаны примеры ингибиторов тирозинкиназы [8], фермента МК-2 [9–11] и ДНК-метилтрансферазы 1 [12, 13]. Некоторые 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы опробованы в качестве агентов, подавляющих репликацию белка PrP^{Sc} [14], который согласно исследованиям, является причиной инфекционных заболеваний. Имеются сообщения о разработке селективных агонистов и антагонистов аденозиновых рецепторов человека, некоторые из которых в настоящее время находятся на стадии клинических испытаний [15]. Благодаря насыщенному функциональному окружению пиридин-3,5-дикарбонитрилы находят применение в качестве исходных соединений для синтеза конденсированных производных пиридина [16].

Ранее нами было представлено, что 2-ацил-1,1,3,3-тетрацианопропениды щелочных металлов (АТЦП) **1** [17] в присутствии алифатических тиолов могут подвергаться внутримолекулярной гетероциклизации с образованием 6-алкилсульфанил-2-амино-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **2** [18] (схема 1).

В ходе исследования данного превращения нами было обнаружено, что наличие следов воды в реакционной массе может приводить к более глубоким превращениям с образованием пирроло[3,4-*c*]пиридинов **3** [19]. Поэтому синтез соединений **2** требует применения безводного ДМСО. Помимо этого, необходимо предварительно полу-

Схема 1.



1 **2** **3**

чить димсил-натрий, который выступает в роли основания в превращении. Для того чтобы разработать метод синтеза **2**, который не требует специфических реагентов и условий, а также позволяет масштабировать процесс, было предложено опробовать иной подход с применением в качестве исходных соединений 2-амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4** (схема 2).

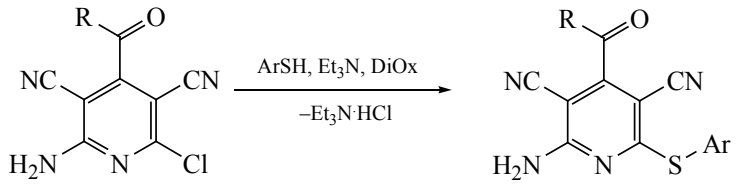
Было обнаружено, что пиридины **4a–e** при действии на них ароматическими тиолами, в качестве которых выступали тиофенол и *пара*-тиокрезол, подвергаются превращению в 2-амино-6-арилсульфанил-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **2a–e**, с выходами 64–75%.

Структура синтезированных соединений установлена по данным ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии и масс спектрометрии.

Данный метод синтеза пиридинов **2** удалось реализовать только на примере ароматических тиолов, применение алифатических производных приводит к образованию смесей соединений, которые разделить не удалось. Полагаем это вызвано тем, что алифатические тиолы вступают в конкурирующие превращения с карбонильной группой исходных галогенпиридинов **4**. Синтезированные 2-амино-6-арилсульфанил-4-ацилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **2a–e** в своем составе содержат *орто*-кетокарбонитрильные группы, которые могут быть вовлечены в дальнейшие превращения с целью аннелирования дополнительного цикла по связи [*c*] пиридинового кольца. Таким образом, было показано, что с использованием ароматических тиолов и 2-амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилов **4** могут быть получены 4-ацил-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **2**. Представленный метод синтеза не требует специальных условий и реагентов и может найти применение при целенаправленном исследовании реакционной способности пиридинов **2**.

2-Амино-4-бензоил-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2a). К раствору 0.565 г (2 ммоль) 6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрила **4a** в 20 мл 1,4-диоксана добавляли 0.22 г (2 ммоль) тиофенола и 0.20 г (2 ммоль) триэтиламина. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре 5–10 мин (контроль по ТСХ), затем разбавляли 100 мл дистиллированной воды и нейтрализовывали 5% раствором H_2SO_4. Выпавшие кристаллы отфильтровывали и промывали охлажденным EtOH (2×10 мл). Выход 0.506 г (71%), т.пл. 200–202°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3329, 3227 (NH_2), 2219 (C≡N), 1639 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.48–7.54 м (3H$_{аром}$), 7.62–7.69 м

Схема 2.



4a–e **2a–e**

4, R = Ph (**a**), 4-$CH_3C_6H_4$ (**b**), 4-$CH_3OC_6H_4$ (**c**), 2-thienyl (**d**), *tert*-Bu (**e**);
2, R = Ph, Ar = Ph (**a**), R = 4-$CH_3C_6H_4$, Ar = Ph (**b**), R = 4-$CH_3OC_6H_4$, Ar = Ph (**c**),
R = 2-thienyl, Ar = Ph (**d**), R = *tert*-Bu, Ar = 4-$CH_3C_6H_4$ (**e**).

(4$H_{аром}$), 7.81 т (1$H_{аром}$, *J* 7.3 Гц), 8.01 д (2$H_{аром}$, *J* 7.3 Гц), 8.15 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 83.8, 89.7, 113.7, 114.0, 126.7, 129.5, 129.6, 129.9, 130.1, 133.1, 134.8, 136.1, 159.7, 159.2, 166.67, 191.1. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 358 (5) $[M + 2]^+$, 356 (13) $[M]^+$, 105 (100) $[PhCO]^+$. Найдено, %: C 67.26; H 3.40; N 15.86. $C_{20}H_{12}N_4OS$. Вычислено, %: C 67.40; H 3.39; N 15.72. *M* 356.40.

Соединения **2b–d** были получены по аналогичной методике с применением тиофенола в качестве тиола, для синтеза **2e** использовали *пара*-тиокрезол.

2-Амино-4-(4-метилбензоил)-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2b). Выход 0.474 г (64%), т.пл. 201–204°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3330, 3226 (NH_2), 2218 (C≡N), 1637 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.45 с (3H, $C_6H_4C\underline{H}_3$), 7.46 д (2$H_{аром}$, $C_6\underline{H}_4CH_3$, *J* 8.3 Гц), 7.48–7.54 м (3$H_{аром}$, $SC_6\underline{H}_5$), 7.62–7.69 м (2$H_{аром}$, $SC_6\underline{H}_5$), 7.97 д (2H, $C_6\underline{H}_4CH_3$, *J* 8.3 Гц), 8.12 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.5, 83.8, 89.7, 113.7, 114.0, 126.8, 129.5, 129.8, 130.2, 130.8, 134.8, 147.2, 157.0, 159.2, 166.6, 190.4. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 372 (7) $[M + 2]^+$, 370 (19) $[M]^+$, 119 (100) $[ArCO]^+$. Найдено, %: C 68.20; H 3.79; N 15.27. $C_{21}H_{14}N_4OS$. Вычислено, %: C 68.09; H 3.81; N 15.13. *M* 370.43.

2-Амино-4-(4-метоксибензоил)-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2c). Выход 0.580 г (75%), т.пл. 250–252°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3329, 3228 (NH_2), 2220 (C≡N), 1642 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 3.91 с (3H, OCH_3), 7.15 д (2$H_{аром}$, $C_6\underline{H}_4OCH_3$, *J* 9.1 Гц), 7.48–7.53 м (3$H_{аром}$, $SC_6\underline{H}_5$), 7.61–7.67 м (2$H_{аром}$, $SC_6\underline{H}_5$), 7.89 д (2H, $C_6\underline{H}_4OCH_3$, *J* 9.1 Гц), 8.10 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 55.7, 83.65, 89.6, 113.5, 113.9, 114.8, 125.9, 126.6, 129.3, 129.6, 132.6, 134.6, 157.0, 159.0, 165.13, 166.35, 188.7. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 388 (10) $[M+2]^+$, 386 (21) $[M]^+$, 135 (100) $[ArCO]^+$. Найдено, %: C 65.31; H 3.66; N 14.69. $C_{21}H_{14}N_4O_2S$. Вычислено, %: C 65.27; H 3.65; N 14.50. *M* 386.43.

2-Амино-4-(тиен-2-оил)-6-(фенилсульфанил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (2d). Выход 0.522 г (72%), т.пл. 206–207°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3330, 3229 (NH_2), 2224 (C≡N), 1640 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 7.38 д.д (1$H_{аром}$, C_4H_3S, *J* 4.7, 4.1 Гц), 7.49–7.53 м (3$H_{аром}$, SC_6H_5), 7.62–7.65 м (2H, $SC_6\underline{H}_5$), 8.03 д.д (1$H_{аром}$, C_4H_3S, *J* 3.8, 0.9 Гц), 8.14 уш.с (2H, NH_2), 8.38 д (1$H_{аром}$, C_4H_3S, *J* 4.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 84.0, 89.8, 113.7, 114.0, 126.8, 129.6, 129.9, 130.0, 134.8, 139.7, 139.9, 140.2, 155.9, 159.3, 166.7, 182.6. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 364 (4) $[M + 2]^+$, 362 (18) $[M]^+$, 111 (100) $[ArCO]^+$. Найдено, %: C 59.40; H 2.79; N 15.51. $C_{18}H_{10}N_4OS_2$. Вычислено, %: C 59.65; H 2.78; N 15.46. *M* 362.43.

2-Амино-4-пивалоил-6-(*n*-толилсульфанил)-пиридин-3,5-дикарбонитрил (2e). Выход 0.477 г (68%), т.пл. 197–198°C. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3336, 3231 (NH_2), 2223 (C≡N), 1638 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.29 с [9H, $C(CH_3)_3$], 2.36 с (3H, $SC_6H_4C\underline{H}_3$), 7.30 д (2$H_{аром}$, *J* 8.0 Гц), 7.47 д (2$H_{аром}$, *J* 8.1 Гц), 8.09 уш.с (2H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.9, 26.8, 45.1, 81.9, 87.9, 114.7, 115.0, 122.9, 130.2, 135.0, 139.8, 158.9, 159.1, 167.3, 208.5. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 364 (6) $[M + 2]^+$, 350 (23) $[M]^+$, 265 (100). Найдено, %: C 65.23; H 5.20; N 15.81. $C_{19}H_{18}N_4OS$. Вычислено, %: C 65.12; H 5.18; N 15.99. *M* 350.12.

Индивидуальность синтезированных соединений подтверждена методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (элюент EtOAc), проявление УФ-свет (365, 254 нм), термическое разложение. ИК спектры снимали на приборе ИК Фурье-спектрометре ФСМ-1202 в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Bruker Avance III HD 400 при рабочих частотах 400 и 101 МГц соответственно, растворитель – ДМСО–d_6, внутренний стандарт – остаточный сигнал растворителя (2.50 и 39.53 м.д.). Масс-спектры снимали на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010 SE (электронный удар, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления были определены на приборе OptiMelt MPA100. 2-Амино-4-ацил-6-хлорпиридин-3,5-дикарбонитрилы **4a–e** были получены по известной методике [20].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-01204 мол_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kanani M.B., Patel M.P. *Med. Chem. Res*. **2013**, *22*, 2912–2920. doi 10.1007/s00044-012-0292-7
2. Makawana J.A., Patel M.P., Patel R.G. *Med. Chem. Res*. **2012**, *21*, 616–623. doi 10.1007/s00044-011-9568-6
3. Grigor'ev A.A., Shtyrlin N.V., Gabbasova R.R., Zeldi M.I., Grishaev D.Yu., Gnezdilov O.I., Balakin K.V., Nasakin O.E., Shtyrlin Y.G. *Synth. Commun*. **2018**, *48*, 2288–2304. doi 10.1080/00397911.2018.1501487
4. Abbas H.-A.S., El Sayed W.A., Fathy N.M. *Eur. J. Med. Chem*. **2010**, *45*, 973–982. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.039
5. Quintela J.M., Peinador C., Veiga M.C., Botana L.M., Alfonso A., Riguera R. *Eur. J. Med. Chem*. **1998**, *33*, 887–897. doi 10.1016/S0223-5234(99)80013-0
6. Attaby F.A., Elghandour A.H.H., Ali M.A., Ibrahem Y.M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*. **2007**, *182*, 695–709. doi 10.1080/10426500601087277
7. Chen H., Zhang W., Tam R., Raney A.K. Междунар. заявка WO 2005058315, **2005**.
8. Hoelzemann G., Graedler U., Greiner H., Amendt C., Musil D., Hillertz P. Амер. заявка US 8202882, **2012**.
9. Reinhard E.J., Kolodziej S.A., Anderson D.R., Stehle N.W., Vernier W.F., Lee L.F., Hegde S.G. Амер. заявка US 20040127519, **2004**.
10. Anderson D.R., Stehle N.W., Kolodziej S.A., Reinhard E.J., Lee L.F. Амер. заявка US 2004142978, **2004**.
11. Anderson D.R., Stehle N.W., Kolodziej S.A., Reinhard E.J. Междунр. заявка WO 2004055015, **2015**.
12. Adams N.D., Benowitz A.B., Rueda Benede M.L., Evans K.A., Fosbenner D.T., King B.W., Li M., Miller W.H., Reif A.J., Romeril S.P., Schmidt S.J., Wiggall K. Междуар. заявка WO 2017216726, **2017**.
13. Adams N.D., Benowitz A.B., Rueda Benede M.L., Evans K.A., Fosbenner D.T., King B.W., Li M., Luengo J.I., Miller W.H., Reif A.J., Romeril S.P., Schmidt S.J., Butlin R.J., Goldberg K.M., Jordan A.M., Kershaw C.S., Raoof A., Waszkowycs B. Междар. заявка WO 2017216727, **2017**.
14. Guo K., Mutter R., Heal W., Reddy T.R.K., Cope H., Pratt S., Thompson M.J., Chen B. *Eur. J. Med. Chem*. **2008**, *43*, 93–106. doi 10.1016/j.ejmech.2007.02.018
15. Vakalopoulos A., Meibom D., Albrecht-Kupper B., Zimmermann K., Keldenich J., Lerchen H.-G., Nell P., Sussmeier F., Krenz U. Амер. заявка US 8772498, **2014**.
16. Nell P., Vakalopoulos A., Sussmeier F., Albrecht-Kupper B., Zimmermann K., Keldenich J., Meibom D. Амер. заявка US 8609686, **2013**.
17. Karpov S.V., Grigor'ev A.A., Kayukov Y.S., Karpova I.V., Nasakin O.E., Tafeenko V.A. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 6402–6408. doi 10.1021/acs.joc.6b01040
18. Grigor'ev A.A., Karpov S.V., Kayukov Y.S., Belikov M.Y., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 6279–6281. doi 10.1016/j.tetlet.2015.09.130
19. Grigor'ev A.A., Karpov S.V., Kayukov Y.S., Gracheva I.A., Tafeenko V.A. *Synlett*. **2017**, *28*, 1592–1595. doi 10.1055/s-0036-1588823
20. Карпов С.В., Каюков Я.С., Бардасов И.Н., Каюкова О.В., Липин К.В., Насакин О.Е. *ЖОрХ*. **2011**, *47*, 1467–1472. [Karpov S.V., Kayukov Y.S., Bardasov I.N., Kayukova O.V., Lipin K.V., Nasakin O.E. *Russ. J. Org. Chem*. **2011**, *47*, 1492–1497.] doi 10.1134/S107042801110006X

Synthesis of 2-Amino-4-acyl-6-arylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile

Ya. S. Kayukov[a], S. V. Karpov[a], O. V. Kayukova[b, *], and A. A. Grigor'ev[a, **]

[a] *Chuvash State University named after I.N. Ulianov, 428015, Russia, Chuvash Republic, Cheboksary, Moskovskii pr. 15*
[b] *Chuvash State Agricultural Academy, 428003, Russia, Chuvash Republic, Cheboksary, ul. K. Marksa 29*
**e-mail: olgakajukova@mail.ru*
***e-mail: grigorev.arth@gmail.com*

Received March 5, 2020; revised March 10 2020; accepted March 15, 2020

The interaction of 4-acyl-2-amino-6-chloropyridin-3,5-dicarbonitriles with aromatic thiols leads to the formation of 4-acyl-2-amino-6-arylsulfanylpyridin-3,5-dicarbonitriles. The transformation is realized in an inert medium in the presence of a base.

Keywords: pyridine-3,5-dicarbonitrile, 2-sulfanylpyridine derivatives, thiophenol, nucleophilic substitution