

УДК 547.46'052

СИНТЕЗ 4-АМИНО-6-АРИЛ-2-СУЛЬФАНИЛПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2020 г. И. Н. Бардасов*, А. Ю. Алексеева, Д. Л. Михайлов, А. И. Ершова, О. В. Ершов

ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н.Ульянова»,
428015, Россия, г. Чебоксары, Московский пр. 15
*e-mail: bardasov.chem@mail.ru

Поступила в редакцию 13 марта 2020 г.
После доработки 20 марта 2020 г.
Принята к публикации 22 марта 2020 г.

Были разработаны два способа получения 4-амино-6-арил-2-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов: в результате нуклеофильного замещения атома галогена соответствующих 2-галогенпиридинов действием тиола и алкилированием пиридин-2-тионов алкилгалогенидами.

Ключевые слова: пиридины, тиолы, алкилирование, нуклеофильное замещение.

DOI: 10.31857/S0514749220080170

Пиридины, замещенные в α -положении сульфанильной группой, представляют интерес как потенциальные биологически активные вещества. Среди них можно выделить 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы, среди которых были обнаружены представители, обладающие антимикробной [1, 2], противораковой [3, 4] и противовирусной активностью [5]. Некоторые представители 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов опробованы в качестве агента, подавляющего репликацию белка PrPSc [6], который согласно современным исследованиям, является причиной инфекционных прионных заболеваний.

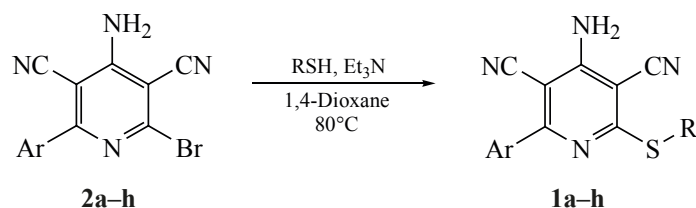
Для получения 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов применяют два основных подхода. Первый метод синтеза заключается во взаимодействии меркаптанов с 2-галогенпиридинами [1, 7]. Второй способ получения основан на реакции *S*-алкилировании производных пиридин-2(1*H*)-тиона [4, 8, 9].

Нами представлен синтез ранее неизвестных 4-амино-6-арил-2-сульфанилпиридин-3,5-дикар-

бонитрилов **1**. Последние являются позиционными изомерами для ранее описанных 6-амино-4-арил-2-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов [1–3].

Для синтеза целевых соединений было предложено два взаимодополняющих подхода. Первый способ получения основан на использовании 4-амино-6-арил-2-бромпиридин-3,5-дикарбонитрилов **2**. Последние были синтезированы из соответствующих арилметилденпроизводных димера малонитрила и бромоводорода в присутствии окислителя [10]. В более ранних работах нами было показано, что галоген в бромпиридинах **2** легко замещается на амин, с образованием соответствующих 2-алкиламинопиридинов для которых описана твердофазная флуоресценция [11]. Продолжая исследования было обнаружено, что при взаимодействии 4-амино-6-арил-2-бромпиридин-3,5-дикарбонитрилов **2** с меркаптанами в среде 1,4-диоксана в присутствии триэтиламина при нагревании до 80°C образуются 4-амино-6-арил-2-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилы **1** с выходами 37–89% (схема 1).

Схема 1.



Ar = Ph, R = Et (**a**); Ar = 4-CH₃C₆H₄, R = Et (**b**); Ar = 4-FC₆H₄, R = Et (**c**);
 Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃, R = Et (**d**); Ar = 2-ClC₆H₄, R = Et (**e**); Ar = 2-ClC₆H₄, R = *i*-Pr (**f**);
 Ar = 2-ClC₆H₄, R = Bu (**g**); Ar = 2-ClC₆H₄, R = (CH₂)₂OH (**h**).

Исследование условий реакции показало, что в качестве катализатора данного процесса можно использовать различные органические и неорганические основания, наилучшие выходы при этом были достигнуты при использовании триэтиламина.

Второй способ получения основан на использовании пиридин-2-тионов **3**. Последние были синтезированы при действии на арилметиленпроизводные димера малонитрила элементарной серы [12]. Синтез целевых 4-амино-6-арил-2-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1** был осуществлен в результате взаимодействия 4-амино-6-арил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов и иодалканов при комнатной температуре в диметилформамиде в присутствии карбоната цезия (схема 2). Выход реакции составил 25–85%.

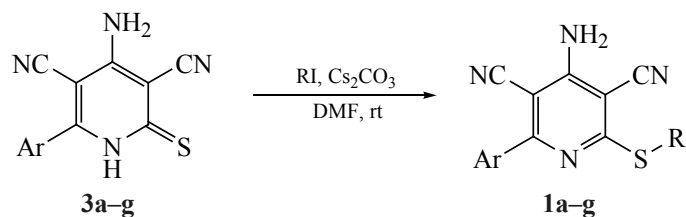
Были разработаны способы получения 6-арил-2-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов **1**, которые, являясь изомерами 2-амино-6-сульфанилпиридин-3,5-дикарбонитрилов, могут представлять интерес для дальнейших биологических исследований.

4-Амино-6-фенил-2-(этилтио)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1a). а. Смесь 0.299 г (1 ммоль)

галогенпиридина **2**, 0.124 г (2 ммоль) этантиола и 0.202 г (2 ммоль) триэтиламина перемешивали в 5 мл диоксана при 80°C в течение 6 ч. После окончания реакции (ТСХ) реакционную массу охлаждали, нейтрализовывали 1 М соляной кислотой, осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством изопропилового спирта и дистиллированной воды. Перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.250 г (89%), т.пл. 229–230°C (разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3341, 3235 (NH₂), 2217 (C≡N), 1661 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (DMCO-*d*₆), δ , м.д.: 1.32 т (3H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 3.24 к (2H, SCH₂CH₃, *J* 7.3 Гц), 7.53–7.59 м (3H, C₆H₅), 7.76 уш.с (2H, NH₂), 7.83–7.86 м (2H, C₆H₅). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 280 (68) [M]⁺. Найдено, %: C 64.35; H 4.35; N 19.90. C₁₅H₁₂N₄S. Вычислено, %: C 64.26; H 4.31; N 19.99. *M* 280.35.

б. Смесь 0.252 г (1 ммоль) пиридин-2-тиона **3**, 0.312 г (2 ммоль) этилиодида и 0.108 г (1.5 ммоль) карбоната цезия перемешивали в 5 мл диметилформамида при комнатной температуре в течение 6 ч. После окончания реакции (ТСХ) реакционную массу нейтрализовывали 1 М соляной кислотой, осадок отфильтровывали, промывали небольшим количеством изопропилового спирта и дистилли-

Схема 2.



Ar = Ph, R = Et (**a**); Ar = 4-CH₃C₆H₄, R = Et (**b**); Ar = 4-FC₆H₄, R = Et (**c**);
 Ar = 3,4-Cl₂C₆H₃, R = Et (**d**); Ar = 2-ClC₆H₄, R = Et (**e**);
 Ar = 2-ClC₆H₄, R = *i*-Pr (**f**); Ar = 2-ClC₆H₄, R = Bu (**g**).

рованной воды. Перекристаллизовывали из этанола. Выход 0.224 г (80%).

Соединения **1b–h** получали аналогично.

4-Амино-6-(*n*-толил)-2-(этилтио)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1b). Выход 82% (метод *a*), 84% (метод *b*), т.пл. 217–218°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3385, 3344, 3243 (NH_2), 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1661 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 2.40 с (3H, CH_3), 3.23 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 7.56 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц), 7.72 уш.с (2H, NH_2), 7.76 д (2H, C_6H_4 , J 8.0 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 294 (89) $[M]^+$. Найдено, %: С 65.35; Н 4.84; N 18.95. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 65.28; Н 4.79; N 19.03. M 294.38.

4-Амино-6-(4-фторфенил)-2-(этилтио)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1c). Выход 78% (метод *a*), 72% (метод *b*), т.пл. 219–220°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3386, 3345, 3245 (NH_2), 2218 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1662 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 3.23 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 7.38–7.42 м (2H, C_6H_4), 7.79 уш.с (2H, NH_2), 7.92 д.д (2H, C_6H_4 , J 8.5, 5.3 Гц). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 (100) $[M]^+$. Найдено, %: С 60.45; Н 3.76; N 18.70. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{FN}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 60.39; Н 3.72; N 18.78. M 298.34.

4-Амино-6-(3,4-дихлорфенил)-2-(этилтио)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1d). Выход 82% (метод *a*), 78% (метод *b*), т.пл. 248–249°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3380, 3346, 3240 (NH_2), 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1664 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.31 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 3.23 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 7.81–7.86 м (2H, C_6H_3), 7.87 уш.с (2H, NH_2), 8.07 с (1H, C_6H_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 350 (45) $[M]^+$, 348 (67) $[M]^+$. Найдено, %: С 51.68; Н 2.95; N 15.95. $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 51.59; Н 2.89; N 16.04. M 349.23.

4-Амино-6-(2-хлорфенил)-2-(этилтио)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1e). Выход 85% (метод *a*), 85% (метод *b*), т.пл. 209–210°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400, 3341, 3245 (NH_2), 2216 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1660 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.24 т (3H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 3.12 к (2H, SCH_2CH_3 , J 7.3 Гц), 7.48–7.51 м (1H, C_6H_4), 7.52–7.56 м (2H, C_6H_4), 7.61–7.63 м (1H, C_6H_4), 7.91 уш.с (2H, NH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 316 (17) $[M]^+$, 314 (55) $[M]^+$. Найдено, %: С 57.38; Н 3.57;

N 17.75. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 57.23; Н 3.52; N 17.80. M 314.79.

4-Амино-2-(изопропилтио)-6-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1f). Выход 68% (метод *a*), 75% (метод *b*), т.пл. 199–200°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3371, 3346, 3237 (NH_2), 2225 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1667 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 1.32 д [6H, $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.8 Гц], 3.93 септет [1H, $\text{SCH}(\text{CH}_3)_2$, J 6.8 Гц], 7.45–7.64 м (4H, C_6H_4), 7.89 уш.с (2H, NH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 330 (10) $[M]^+$, 328 (31) $[M]^+$. Найдено, %: С 58.58; Н 4.02; N 16.98. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 58.44; Н 3.99; N 17.04. M 328.82.

4-Амино-2-(бутилтио)-6-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1g). Выход 37% (метод *a*), 25% (метод *b*), т.пл. 139–140°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3343, 3214 (NH_2), 2220 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1659 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.81 т (3H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4 Гц), 1.28–1.35 м (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.56–1.62 м (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.14 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.3 Гц), 7.48–7.52 м (1H, C_6H_4), 7.53–7.57 м (2H, C_6H_4), 7.61–7.64 м (1H, C_6H_4), 7.92 уш.с (2H, NH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 (15) $[M]^+$, 342 (48) $[M]^+$. Найдено, %: С 59.67; Н 4.46; N 16.28. $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$. Вычислено, %: С 59.56; Н 4.41; N 16.34. M 342.85.

4-Амино-2-(2-гидроксиэтилтио)-6-(2-хлорфенил)пиридин-3,5-дикарбонитрил (1h). Выход 55% (метод *a*), т.пл. 216–217°C (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3396, 3317, 3219 (NH_2), 2217 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1653 ($\text{C}=\text{C}$). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.24 т (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, J 6.4 Гц), 3.55–3.61 м (2H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4.98 т (1H, $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, J 5.5 Гц), 7.47–7.58 м (3H, C_6H_4), 7.60–7.64 м (1H, C_6H_4), 7.92 уш.с (2H, NH_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 332 (9) $[M]^+$, 330 (28) $[M]^+$. Найдено, %: С 54.55; Н 3.41; N 16.90. $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{OS}$. Вычислено, %: С 54.47; Н 3.35; N 16.94. M 330.79.

ИК спектры зарегистрированы на Фурье-спектрометре ФСМ-2201 (Россия) в тонком слое (суспензия в вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^1H зарегистрированы на спектрометре Bruker DRX-500 (США) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Finnigan MATINCOS-50 (ионизация ЭУ, 70 эВ)

(США). Элементный анализ выполнен на FlashEA 1112 CHN анализаторе (США). Температуры плавления определены на автоматическом приборе OptiMelt МРА100 (США). Контроль за ходом реакций и чистотой синтезированных соединений осуществлён методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, (элюент EtOAc, проявление УФ облучением, парами иода и термическим разложением). Бромпиридины **2** были синтезированы по методике [10], пиридинтионы **3** – по методике [12]. Тиолы, иодалканы, карбонат цезия (ХЧ), триэтил-амин (ХЧ), 1,4-диоксан (ХЧ), диметилфороамид (ХЧ) являются коммерческими продуктами.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено в рамках государственного задания Минобрнауки России, проект № 0849-2020-0003.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kanani M.B., Patel M.P. *Med. Chem. Res.* **2012**, *22*, 2912–2920. doi 10.1007/s00044-012-0292-7
2. Makawana J.A., Patel M.P., Patel R.G. *Med. Chem. Res.* **2011**, *21*, 616–623. doi 10.1007/s00044-011-9568-6
3. 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
4. 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
5. Attaby F.A., Elghandour A.H.H., Ali M.A., Ibrahim Y.M. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2007**, *182*, 695–709. doi 10.1080/10426500601087277
6. 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
7. Grigor'ev A.A., Karpov S.V., Kayukov Y.S., Nasakin O.E., Gracheva I.A., Tafeenko V.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 230–235. doi 10.1007/s10593-017-2044-6
8. Belei D., Dumea C., Bicu E., Marin L. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 8849–8858. doi 10.1039/c4ra13383h
9. Zav'yalova V.K., Zubarev A.A., Shestopalov A.M. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 1939–1944. doi 10.1007/s11172-009-0265-2
10. Bardasov I.N., Mihailov D.L., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Nasakin O.E. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 21–22. doi 10.1016/j.tetlet.2012.10.015
11. Ershov O.V., Mikhailov D.L., Bardasov I.N., Ievlev M.Y., Belikov M.Y. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 886–890. doi 10.1134/s1070428017060124
12. Bardasov I.N., Mikhailov D.L., Belikov M.Y., Alekseeva A.Y., Ershov O.V. *Russ. J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 1600–1602. doi 10.1134/s1070428016110087

Synthesis of 4-Amino-6-aryl-2-sulfanylpyridine-3,5-dicarbonitriles

I. N. Bardasov*, A. U. Alekseeva, D. L. Mikhaylov, A. I. Ershova, and O. V. Ershov

I.N. Ul'yanov Chuvash State University, 428015, Russia, Cheboksary, Moskovskii pr. 15

**e-mail: bardasov.chem@mail.ru*

Received March 13, 2020; revised March 20, 2020; accepted March 22, 2020

4-Amino-6-aryl-2-sulfanylpyridin-3,5-dicarbonitriles were obtained in two ways: by nucleophilic substitution of the halogen atom of the 2-halogen-pyridines by a thiol and alkylation of pyridin-2-thions by alkyl halides.

Keywords: pyridines, thiols, alkylation, nucleophilic substitution