

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ N,N'-ДИФЕНИЛДИТИОМАЛОНДИАМИДА С АРОМАТИЧЕСКИМИ АЛЬДЕГИДАМИ И ЦИАНОАЦЕТАМИДОМ

© 2023 г. В. В. Доценко^{1,2,*}, А. Э. Синоцко¹, Е. А. Варзиева¹, Д. С. Бурый¹, В. К. Василин³,
Н. А. Аксенов², И. В. Аксенова²

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

³ Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 9 июля 2023 г.

После доработки 31 июля 2023 г.

Принято к печати 31 июля 2023 г.

Реакцией дитиомалондианилида (N,N'-дифенилдитиомалондиамида) с ароматическими альдегидами и цианоацетамидом в присутствии морфолина получены ранее не описанные 6-амино-4-арил-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамида.

Ключевые слова: метиленактивные тиоамиды, дитиомалондианилид, присоединение по Михаэлю, цианоацетамид, [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридины

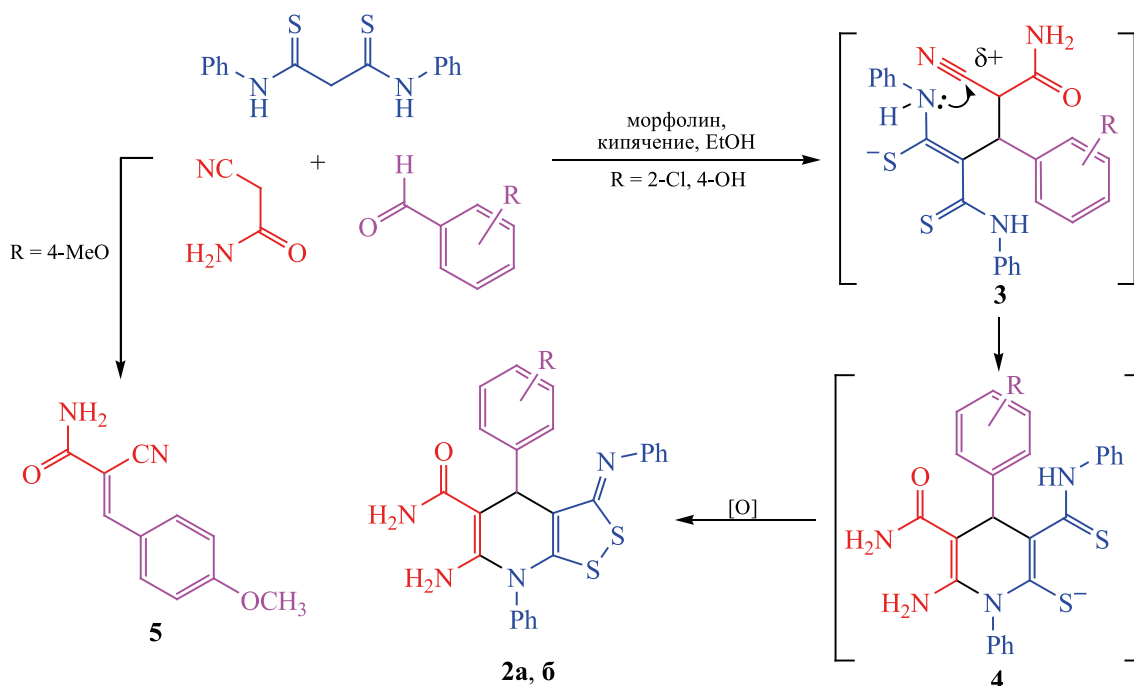
DOI: 10.31857/S0044460X23100062, **EDN:** PMENCW

Литературный поиск обнаруживает незначительное число работ, касающихся получения и изучения свойств [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридинов. Большинство известных методов построения этой редкой гетероциклической системы основано на осернении производных 2-меркаптоникотиновой кислоты под действием декасульфида тетрафосфора [1–5]. Также описано получение [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридинов окислением (2-меркаптопиридин-3-ил)тиокарбоксамидов [6, 7]. Производные [1,2]дитиоло[3,4-b]хинолина могут быть получены реакцией фенилизотиоцианата с *орто*-хлорацетофенонами и последующей окислительной циклизацией промежуточного продукта – 4-(2-хлорбензоил)-5-(фениламино)-3-(фенилимино)-3H-1,2-дитиола [8]. Большинство описанных подходов предполагает жесткие условия реакции и не дает возможности получать функ-

циональные производные [1,2]дитиоло[3,4-b]пиридина.

Ранее мы показали, что 6-амино-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-b]пиридин-5-карбонитрилы и -карбоксилаты могут быть легко и с хорошими выходами получены tandemной реакцией присоединения по Михаэлю/гетероциклизации/окисления с участием дитиомалондианилида (N,N'-дифенилдитиомалондиамида **1**) и замещенных акрилонитрилов [9, 10]. Следует отметить, что дитиомалондианилид **1** нашел применение в аналитической химии и химии координационных соединений как комплексообразователь для связывания тяжелых металлов [11–18]. Однако, несмотря на доступность и выраженную СН-кислотность (pK_a 10.3) [19], использование соединения **1** в синтезе гетероциклических соединений ограничивается получением отдельных производных

Схема 1.



тиазола [20, 21], 1,2-дитиола [22–24], 1,3-дитиина [25–30], 3,5-диаминопиразола [31]. Известны лишь единичные примеры использования дитиомалондианилида **1** в качестве метиленактивного соединения [9, 10, 32–34].

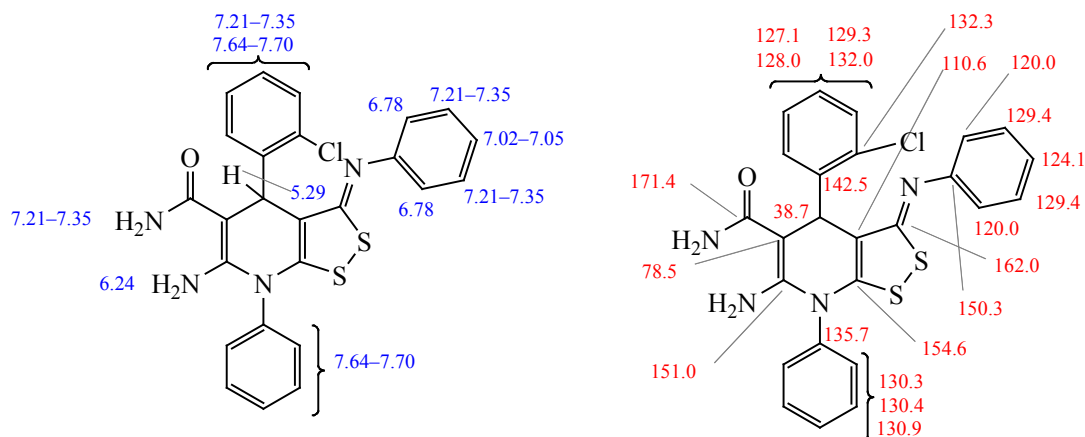
В настоящей работе мы сообщаем о новой реакции гетероциклизации с участием дитиомалондианилида **1**, ведущей к образованию ранее не описанных функциональных производных [1,2]-дитиоло[3,4-*b*]пиридина. Так, последовательное взаимодействие ароматических альдегидов с цианоацетамидом и дитиоамидом **1** в горячем этаноле в присутствии морфолина приводит к 6-амино-4-арил-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3*H*-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамидам **2a, б** с выходами 24–27% (схема 1). Очевидно, реакция протекает через стадию образования аддукта Михаэля **3**, который претерпевает циклизацию в 3-тиокарбамоил-1,4-дигидропиридин-2-тиолат **4**. Последний в условиях синтеза окисляется (вероятно, кислородом воздуха) с замыканием 1,2-дитиольного цикла и образованием конечных продуктов. Нужно также указать, что

введение в реакцию в аналогичных условиях анисового альдегида приводит к образованию только 2-цианоакриламида **5**, вероятно, вследствие его низкой растворимости.

Строение полученных соединений подтверждается данными ИК, ЯМР спектроскопии (включая результаты 2D ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC экспериментов) (см. Дополнительные материалы). Отнесение сигналов в ^1H и ^{13}C ЯМР спектрах соединения **2a** на основе данных ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC экспериментов приведено на схеме 2.

В ИК спектрах обнаруживаются характерные полосы групп NH_2 и $\text{C}=\text{O}$ и отсутствуют полосы поглощения цианогруппы. В спектрах ЯМР ^1H соединений **2a, б** наблюдаются характерные синглеты протонов C^4H при 5.29 и 4.90 м. д., уширенные сигналы протонов NH_2 и CONH_2 , а также двойной набор неэквивалентных фенильных групп. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР соединений **2** сделано на основании литературных аналогий [9, 10], а также по результатам экспериментов 2D ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC (схема 2).

Схема 2.



Таким образом, получение соединений **2** является первым примером получения дитиолопиридин-5-карбоксамидов на основе дитиомалондианилида и одним из редких примеров использования дитиомалондианилида в качестве метиленактивного соединения в органическом синтезе. Оптимизация условий реакции, изучение реакционной способности полученных дитиолопиридинов, а также выявление возможностей и ограничений данной реакции составят предмет дальнейших исследований.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см^{-1} . Спектры ЯМР записывали на приборе Agilent 400/MR в растворе CDCl_3 (соединение **5**) или $\text{DMSO}-d_6$ (соединение **2a**), в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Спектры ЯМР соединения **2b** записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц на ^{13}C) в растворе $\text{DMSO}-d_6$, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы DMSO . Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba 1106 Elemental Analyzer. Индивидуальность образцов и ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО Имид, Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Взаимодействие ароматических альдегидов с цианоацетамидом и малондианилидом **1 (общая методика).** К смеси 145 мг (1.7 ммоль) цианоацетамида и 1.7 ммоль соответствующего ароматического альдегида в 15 мл EtOH добавляли 2 капли (100 мг, 1.1 ммоль) морфолина. Реакционную массу перемешивали при 50°C ~20 мин, затем добавляли 500 мг (1.7 ммоль) дитиомалондианилида **1** и 0.2 мл (2.3 ммоль) морфолина. Полученную суспензию доводили до кипения (при этом наблюдалось растворение дитиомалондианилида **1**) и далее перемешивали при 50°C до полной конверсии исходных реагентов (контроль по ТСХ). При этом наблюдалось постепенное образование осадка. Реакционную массу выдерживали 48 ч при 25°C , растворитель удаляли в вакууме, смолистый остаток очищали перекристаллизацией из ацетона (**2a**), смеси ацетон–этилацетат (**2b**) или этилацетата (**5**).

6-Амино-7-фенил-3-(фенилимино)-4-(2-хлорфенил)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксамид (2a**).** Выход 27%, желтый порошок, растворимый в DMSO , при нагревании – в ацетоне и хлороформе. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3471 ср, 3446 сл, 3400 сл, 3317 ш, сл, 3157 ш, сл, 3063 ш, сл (N–H, C–H), 1651 с, ш (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 5.29 с (1H, C^4H), 6.24 уш. с (2H, NH_2), 6.78 д (2H, H^2 , H^6 , Ph, 3J 7.2 Гц), 7.02–7.05 м (1H, H^4 , Ph), 7.21–7.35 м (7H, Ar, CONH_2), 7.64–7.70 м (6H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м. д.: 38.7 (C^4H), 78.5 (C^5), 110.6 (C^{3a}), 120.0 (2C,

C²H, C⁶H, =NPh), 124.1 (C⁴H, =NPh), 127.1 (CH, Ar), 128.0 (CH, Ar), 129.3 (CH, Ar), 129.4 (2C, C³H, C⁵H, =NPh), 130.3 (2C, CH, Ph), 130.4 (2C, CH, Ph), 130.9 (CH, Ph), 132.0 (CH, Ar), 132.3 (C–Cl), 135.7 (C¹, Ph), 142.5 (C¹, Ar), 150.3 (C¹, PhN=), 151.0 (C⁶), 154.6 (C^{7a}), 162.0 (C=NPh), 171.4 (C=O). Найдено, %: C, 61.18; H, 4.09; N, 11.29. C₂₅H₁₉ClN₄OS₂ (M 491.03). Вычислено, %: C, 61.15; H, 3.90; N, 11.41.

6-Амино-4-(4-гидроксифенил)-7-фенил-3-(фенилимино)-4,7-дигидро-3H-[1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин-5-карбоксамид (26). Выход 24%, желтый порошок, растворимый в ДМСО, плохо растворимый в горячем ацетоне, нерастворимый в этилацетате. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443 с, 3398 с, ш, 3321 сл, 3109 ш, с (O–H, N–H), 1661 с (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.90 с (1H, C⁴H), 6.31 уш. с (2H, NH₂), 6.68 д (2H, H³, H⁵, 4-НОС₆H₄, ³J 8.4 Гц), 6.86 д (2H, H², H⁶, Ph, ³J 7.5 Гц), 7.06–7.09 м (1H, H⁴, Ph), 7.20 уш. с (2H, CONH₂), 7.32–7.36 м (4H, Ar), 7.54–7.57 м (2H, Ar), 7.62–7.64 м (3H, Ar), 9.19 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ _C, м. д.: 38.5* (C⁴H), 80.2 (C⁵), 112.6 (C^{3a}), 114.6* (2C, C³H, C⁵H, 4-НОС₆H₄), 120.1* (2C, C²H, C⁶H, =NPh), 124.1* (C⁴H, =NPh), 128.7* (2C, C²H, C⁶H, 4-НОС₆H₄), 129.7* (2C, C³H, C⁵H, =NPh), 130.1* (2C, CH, Ph), 130.4* (2C, CH, Ph), 130.8* (CH, Ph), 136.1 (C¹, Ar), 136.4 (C¹, Ar), 150.9 (C¹, PhN=), 151.2 (C⁶), 153.6 (C^{7a}), 155.8 (C–OH), 163.3 (C=NPh), 171.5 (C=O). *Сигналы в противофазе. Найдено, %: C, 63.40; H, 4.55; N, 11.72. C₂₅H₂₀N₄O₂S₂ (M 472.58). Вычислено, %: C, 63.54; H, 4.27; N, 11.86.

(E)-3-(4-Метоксифенил)-2-цианоакриламид (5) получен по вышеприведенной методике. Выход 88%, бесцветные иглы после перекристаллизации из EtOAc. Спектральные характеристики приведены в Дополнительных материалах и хорошо соотносятся с литературными данными [35, 36].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Варзиева Екатерина Анатольевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3204-8995>

Бурый Дмитрий Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9812-0144>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и Эколого-аналитического центра Кубанского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда в рамках научного проекта № 22-23-00458 «Реакции гетероциклизации на основе дитиомалондианилида».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X23100062 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Schmidt U., Kubitzek H. // Chem. Ber. 1960. Vol. 93. N 7. P. 1559. doi 10.1002/cber.19600930716.
2. Baggaley K.H., Jennings L.J.A., Tyrrell A.W.R. // J. Heterocycl. Chem. 1982. Vol. 19. N 6. P. 1393. doi: 10.1002/jhet.5570190628
3. Baggaley K.H. Pat. GB 1560726A (1980).
4. Pregnolato M., Terreni M., Ubiali D., Pagani G., Borgna P., Pastoni F., Zampollo F. // Il Farmaco. 2000. Vol. 55. N 11–12. P. 669. doi 10.1016/S0014-827X(00)00084-7
5. Salvetti R., Martinetti G., Ubiali D., Pregnolato M., Pagani G. // Il Farmaco. 2003. Vol. 58. N 9. P. 995. doi 10.1016/S0014-827X(03)0
6. Lyu L., Huang M., Liu J., Wang X. Pat. CN 110950836A (2020).
7. Borgna P., Pregnolato M., Invernizzi A.G., Mellerio G. // J. Heterocycl. Chem. 1993. Vol. 30. N 4. P. 1079. doi 10.1002/jhet.5570300441
8. Jian F., Zheng J., Li Y., Wang J. // Green Chem. 2009. Vol. 11. N 2. P. 215. doi 10.1039/B808949C

9. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Фролов К.А. // ХГС. 2015. Т. 51. № 4. С. 389; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Frolov K.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 4. P. 389. doi 10.1007/s10593-015-1713-6
10. Dotsenko V.V., Sinotsko A.E., Strelkov V.D., Varzieva E.A., Russkikh A.A., Levchenko A.G., Temerdashev A.Z., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Molecules. 2023. Vol. 28. paper 609. doi 10.3390/molecules28020609
11. Peyronel G., Pellacani G.C., Benetti G., Pollacci G. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1973. N 8. P. 879. doi 10.1039/DT9730000879
12. Pellacani G.C. // Can. J. Chem. 1974. Vol. 52. N 20. P. 3454. doi 10.1139/v74-512
13. Pellacani G.C., Peyronel G., Malavasi W., Menabue L. // J. Inorg. Nucl. Chem. 1977. Vol. 39. N 10. P. 1855. doi 10.1016/0022-1902(77)80222-4
14. Pal T., Ganguly A., Maity D.S., Livingstone S.E. // Talanta. 1986. Vol. 33. N 12. P. 973. doi 10.1016/0039-9140(86)80236-3
15. Pal T., Ganguly A., Pal A. // J. Ind. Chem. Soc. 1988. Vol. 65. P. 655.
16. Battaglia L.P., Corradi A.B., Marzotto A., Menabue L., Pellacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1988. N 7. P. 1713. doi 10.1039/DT9880001713
17. Ortet O., Paiva A.P. // Sep. Sci. Technol. 2010. Vol. 45. N 8. P. 1130. doi 10.1080/01496391003697408
18. Xie Y.F., Zhao D.W., Tang L.F. // J. Organomet. Chem. 2016. Vol. 819. P. 53. doi 10.1016/j.jorganchem.2016.06.021
19. Синоцко А.Э., Беспалов А.В., Пащевская Н.В., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 11. С. 1658; Sinotsko A.E., Bepalov A.V., Pashchevskaya N.V., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 11. P. 2136. doi 10.1134/S1070363221110037
20. Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С. // ХГС. 1966. Т. 2. № 3. С. 364; Grabenko A.D., Kulaeva L.N., Pel'kis P.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 1966. Vol. 2. N 3. P. 261. doi 10.1007/BF00742362
21. Обыденнов К.Л., Головкин Н.А., Костерина М.Ф., Поспелова Т.А., Слепухин П.А., Моржерин Ю.Ю. // Изв. АН. Сер. хим. 2014. № 6. С. 1330; Obydenov K.L., Golovko N.A., Kosterina M.F., Pospelova T.A., Slepukhin P.A., Morzherin Y.Y. // Russ. Chem. Bull. 2014. Vol. 63. N 6. P. 1330. doi 10.1007/s11172-014-0599-2
22. Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С. // ХГС. 1974. № 7. С. 924; Grabenko A.D., Kulaeva L.N., Pel'kis P.S. // Chem. Heterocycl. Compd. 1974. Vol. 10. N 7. P. 806. doi 10.1007/bf00471359
23. Menabue L., Pallacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976. N 5. P. 455. doi 10.1039/DT9760000455
24. Breising V.M., Gieshoff T., Kehl A., Kilian V., Schollmeyer D., Waldvogel S.R. // Org. Lett. 2018. Vol. 20. N 21. P. 6785. doi 10.1021/acs.orglett.8b02904
25. Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Лопырев В.А., Калистратова Е.Ф. // ЖОрХ. 2002. Т. 38. № 8. С. 1256; Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A., Kalistratova E.F. // Russ. J. Org. Chem. 2002. Vol. 38. N 8. P. 1205. doi 10.1023/A:1020922131002
26. Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Амосова С.В. // ЖОХ. 2006. Т. 76. № 12. С. 2005; Elokhina V.N., Yaroshenko T.I., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Amosova S.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2006. Vol. 76. N 12. P. 1916. doi 10.1134/S1070363206120140
27. Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Лопырев В.А. // ХГС. 2002. № 9. С. 1293; Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Lopyrev V.A. // Chem. Heterocycl. Compd. 2002. Vol. 38. N 9. P. 1134. doi 10.1023/A:1021273702933
28. Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Ларина Л.И., Шулунова А.М., Амосова С.В. // ЖОрХ. 2007. Т. 43. № 5. С. 770; 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. Vol. 43. N 5. P. 768. doi 10.1134/S1070428007050211
29. Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A. // Arkivoc. 2003. Vol. 13. P. 191. doi 10.3998/ark.5550190.0004.d20
30. Chirkina E.A., Larina L.I., Komarova T.N. // J. Organometal. Chem. 2020. Vol. 915, Article N 121242. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121242
31. Degorce S., Jung F.H., Harris C.S., Koza P., Lecoq J., Stevenin A. // Tetrahedron Lett. 2011. Vol. 52. N 50. P. 6719. doi 10.1016/j.tetlet.2011.09.150
32. Dotsenko V.V., Aksenov A.V., Sinotsko A.E., Varzieva E.A., Russkikh A.A., Levchenko A.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23. N 24. Paper 15997. doi 10.3390/ijms232415997
33. Dotsenko V.V., Sinotsko A.E., Varzieva E.A., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 11. P. 2530. doi 10.1134/S107036322211041X
34. Bakulev V.A., Lebedev A.T., Dankova E.F., Mokrushin V.S., Petrosyan V.S. // Tetrahedron. 1989. Vol. 45. N 23. P. 7329. doi 10.1016/S0040-4020(01)89194-8
35. Nitsche C., Steuer C., Klein C.D. // Bioorg. Med. Chem. 2011. Vol. 19. N 24. P. 7318. doi 10.1016/j.bmc.2011.10.061
36. Balalaie S., Nemati N. // Synth. Commun. 2000. Vol. 30. N 5. P. 869. doi 10.1080/00397910008087099

Reaction of *N,N'*-Diphenyldithiomalon diamide with Aromatic Aldehydes and Cyanoacetamide

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, A. E. Sinotsko^a, E. A. Varzieva^a, D. S. Buryi^a, V. K. Vasilin^c,
N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

^c *Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia*

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received July 9, 2023; revised July 31, 2023; accepted July 31, 2023

The reaction of dithiomalon dianilide (*N,N'*-diphenyldithiomalon diamide) with aromatic aldehydes and cyanoacetamide in the presence of morpholine *c* yielded previously undescribed 6-amino-4-aryl-7-phenyl-3-(phenylimino)-4,7-dihydro-3*H*-[1,2]dithiol[3,4-*b*]pyridine-5-carboxamides.

Keywords: active methylene thioamides, dithiomalon dianilide, Michael addition, cyanoacetamide, [1,2]dithiol[3,4-*b*]pyridines