УДК 547.825

Синтез и строение 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3карбонитрила

Бурый Д.С.¹, Аксенов Н.А.², Доценко В.В.^{1,2}

¹Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, 350040 Краснодар, Российская Федерация

²Северо-Кавказский федеральный университет, ул. Пушкина 1, 355009 Ставрополь, Российская Федерация

e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Аннотация: Реакция Гуарески-Торпа между 1,1,5,5-тетрафторацетилацетоном и цианотиоацетамидом приводит к образованию 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила. Строение продукта изучено методами ЯМР и РСА.

Ключевые слова: 1,1,5,5-тетрафторацетилацетон, цианотиоацетамид, синтез пиридинов по Гуарески-Торпу, рентгеноструктурный анализ.

Фторсодержащие азагетероциклы зарекомендовали себя как класс соединений, представляющих большой практический интерес. Так, пиридины и их конденсированные аналоги, имеющие фторсодержащую боковую цепь, проявили себя в качестве хороших микробицидов [1], сильных анальгетиков [2], противовирусных агентов [3], ингибиторов тирозинкиназы с-Src для терапии рака [4] и т. д. Также фторсодержащие пиридины были использованы в качестве прекурсоров для азокрасителей тиено[2,3-b]пиридинового ряда, пригодных для окрашивания полиэфирных волокон [5]. В общем случае, фторсодержащие гетероциклы могут быть легко получены либо реакцией фторсодержащих 1,3дикарбонильных соединений с динуклеофильными агентами [6], либо через реакции замещения/конденсации с участием полифторалкенов [7]. Одним из наиболее удобных и общих подходов к (фторалкил)замещенным пиридинам является циклизация Гуарески-Торпа между фторсодержащими 1,3-дикарбонильными соединениями (или их скрытыми аналогами) и метиленактивными амидами, тио- и селеноамидами [1,8-13].



Схема 1

Тем не менее, область применения данной реакции ограничена в основном использованием 1,3-дикетонов и кетоэфиров, несущих трифторметильные заместители. Эти соображения побудили нас провести дополнительные исследования с другими фторированными дикетонами, с целью расширить ряд (фторалкил)замещенных пиридинов. Последние предполагется использовать в качестве прекурсоров для синтеза новых фторсодержащих азинов. В данной работе описано взаимодействие между 1,1,5,5тетрафторацетилацетоном 1 и цианотиоацетамидом 2. Мы обнаружили, что реакция протекает в мягких условиях в присутствии каталитических количеств вторичного амина, с образованием 4,6-бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила 3 с умеренным выходом (Схема 1). Предположительно, реакция протекает через стадии образования невыделяемых промежуточных продуктов 4-6. Пиридин 3 был получен в виде крупных красно-оранжевых кристаллов, нерастворимых в воде, умеренно растворимых в холодном EtOH (и легко – в горячем спирте), также растворимых в ацетоне, ДМФА и ДМСО. Структура соединения 3 была изучена с помощью методов ЯМР-спектроскопии (¹H, ¹³С DEPTO, ¹⁹F, ¹H-¹³С HSOC, ¹H-¹³С HMBC), а также рентгеноструктурного анализа (Рис. 1).



Рисунок 1. Строение 4,6-*бис*(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **3** (данные PCA)

Как данные РСА, так и данные ИК-спектроскопии указывают на то, что в твердом состоянии соединение **3** существует в виде тиоксо-таутомера. Так, в ИК-спектре обнаруживаются полосы поглощения при 3175, 3096 см⁻¹ (ν N-H) и 1231 см⁻¹ (C=S), наряду с характерными колебаниями группы C=N ($\nu = 2230$ см⁻¹) и очень сильными полосами при 1096 и 1045 см⁻¹, соответствующими колебаниям групп CHF₂. Однако, ЯМР спектры соединения **3** обнаруживают удвоенный набор сигналов, предположительно вследствие таутомерного равновесия, существующего в растворе между тиоксо-формой **3** и меркапто-формой **3A** (Схема 2).



Схема 2

В спектре ЯМР ¹Н отсутствует сигнал, относящийся к протону NH в ожидаемом интервале δ 12.0-14.0 м.д., вероятно, вследствие дейтерообмена. Вместо этого наблюдаются два сигнала для протона H-5 в виде синглетов при δ 7.81 и δ 8.13 м.д. с отношением интегральных интенсивностей ~ 8: 1. Сигналы групп CHF₂ проявляются как две пары триплетов с константами спин-спинового взаимодействия ²*J*_{H-F} в диапазоне 52.8–53.8 Гц (Рис. 2):



Рисунок 2. Сигналы CHF₂-групп в 1 H ЯМР спектре соединения 3

В спектре ЯМР ¹³С DEPTO обнаруживаются: сигнал цианогруппы при δ 112.6 м.д., частично перекрывающиеся сигналы обеих групп CHF₂ в области δ 109-114 м.д. с ${}^{1}J_{C-F} \sim$ 241 Гц, уширенные пики углеродов С-5 при 8 115.3 м.д. (основной таутомер) и 8 117.6 м.д. (минорный таутомер). Сигналы С-4 и С-6 проявляются в области слабых полей в виде триплетов с константами спин-спинового взаимодействия ² J_{C-F} ~ 25 Гц. Наиболее дезэкранированный сигнал атома углерода, который может быть явным образом отнесен к сигналам основного таутомера, наблюдается при б 158.4 м.д. Поскольку атом углерода, соседствующий с меркатогруппой, обычно более экранирован в сравнении с углеродом тиоксогруппы C=S (который, как правило, резонирует в более слабом поле при $\delta \sim 175$ м.д. или более), мы склонны полагать, что пик при δ 158.4 м.д. следует отнести к сигналу атома С-2 основного меркапто-таутомера **3-А**. В спектре ЯМР ¹⁹F сигналы каждой СНF₂ группы как минорного, так и основного таутомеров проявляются как дублеты с константами спин-спинового взаимодействия ²J_{H-F} в диапазоне от 53.2 до 53.8 Гц. Помимо этого, сигналы в спектрах ЯМР были отнесены с помощью ЯМР экспериментов по гетероядерной корреляции ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC (Рис. 3). Полный набор данных по гетероядерным корреляциям приведен в Таблице 1. Химические превращения 4,6бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **3** в настоящее время изучаются, и будут представлены позже.

Сигналы в ¹ Н ЯМР	Наблюдаемые гетероядерные корреляции	
спектре, б, м.д.	¹ H- ¹³ C HSQC	¹ H- ¹³ C HMBC
6.97 (т, 1Н, С(6)-С <u>Н</u> F ₂)	111.6	115.3; 155.7
7.34 (т, 1Н, С(4)-С <u>Н</u> F ₂)	111.5	111.3; 147.7
7.81 (уш.с, 1Н, Н-5)	115.3	111.5; 111.6
Сигналы минорного таутомера		
7.03 (т, 1Н, С(6)-С <u>Н</u> F ₂)	111.64	154.8
7.48 (т, 1Н, С(4)-С <u>Н</u> F ₂)	111.64	111.3; 148.1
8.13 (уш.с, 1Н, Н-5)	117.6	148.1; 154.8

Таблица 1. Гетероядерные корреляции в спектре соединения 3



Рисунок 3. Фрагмент ¹Н-¹³С НМВС ЯМР спектра соединения **3**. Показаны кросс-пики для СНF₂-групп.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C DEPTQ, ¹⁹F регистрировались на приборе Bruker Avance III HD 400 MHz (400.17, 100.63 и 376.5 МГц соответственно). Химсдвиги для ¹H и ¹³C даны относительно остаточного пика ДМСО (δ 2.48 и 39.5 м.д.), для ядер ¹⁹F – относительно внешнего стандарта CF₃COOH (δ = -76.55 м.д.). ИК-спектр соединения **3** записан на

приборе Bruker Vertex 70 с приставкой нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза. Цианотиоацетамид 2 был синтезирован по известной методике [14]. 1,1,5,5-Тетрафторацетилацетон (чистота 98%) 1 был любезно предоставлен компанией "ПиМ-Инвест" (Москва, Россия).

4,6-Бис(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил 3. К раствору 1,1,5,5-тетрафторацетилацетона **1** (3.80 г, 22.08 ммоль) в 15 мл ЕtOH при интенсивном перемешивании добавляют цианотиоацетамид **2** (2.21 г, 22.07 ммоль) и морфолин (0.3 мл). Смесь незамедлительно окрашивается в красный цвет. После того, как тиоамид **2** полностью растворится, раствор красного цвета перемешивают еще 0.5 ч и оставляют на ночь. Через 24 ч кристаллический осадок отфильтровывают, промывают холодным EtOH, получают 0.98 г (19%) продукта **3** в виде оранжево-красных кристаллов.

ИК-спектр, v, см⁻¹: 3175, 3096 (N–H), 2230 (C=N), 1626, 1587 (C=C), 1352, 1230 (C=S), 1096, 1045 (C–F). Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: сигналы основного (меркапто) таутомера: 6.97 (т, 1H, C(6)-C<u>H</u>F₂, ²J_{H-F} 53.8 Гц); 7.34 (т, 1H, C(4)-C<u>H</u>F₂, ²J_{H-F} 52.8 Гц); 7.81 (уш.с, 1H, H-5). Сигналы минорного (тиоксо) таутомера: 7.03 (т, 1H, C(6)-C<u>H</u>F₂, ²J_{H-F} 53.8 Гц); 7.48 (т, 1H, C(4)-C<u>H</u>F₂, ²J_{H-F} 52.8 Гц); 8.13 (уш.с, 1H, H-5). Соотношение таутомеров составляет ~ 8:1. Сигналы протона NH не наблюдаются, вероятно вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ¹³С DEPTQ, δ , м.д.: 111.3 (C-3), 111.5* (т, <u>C</u>HF₂, ¹J_{C-F} 241.3 Гц), 111.6* (т, <u>C</u>HF₂, ¹J_{C-F} 241.3 Гц), 112.6 (C=N), 115.3* (C-5), 147.7 (т, C-4, ²J_{C-F} 25.0 Гц), 155.7 (т, C-6, ²J_{C-F} 25.0 Гц), 158.4 (C-2). Наблюдаемые сигналы минорного таутомера: 111.64* (т, <u>C</u>HF₂, ¹J_{C-F} 240.6 Гц), 117.6* (C-5), 148.1 (т, <u>C</u>-CHF₂, ²J_{C-F} 23.5 Гц), 154.8 (уширенный пик, <u>C</u>-CHF₂). *Сигналы в противофазе. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м.д.: сигналы минорного таутомера: -118.76 (д, CH<u>F₂</u>, ²J_{H-F} 53.8 Гц); -116.46 (д, CH<u>F₂</u>, ²J_{H-F} 53.2 Гц). Сигналы основного таутомера: -118.78 (д, CH<u>F₂</u>, ²J_{H-F} 53.7 Гц); -116.35 (д, CH<u>F₂</u>, ²J_{H-F} 53.2 Гц). Найдено, %: C, 40,57; H, 1,79; N, 11.80. C₈H₄F₄N₂S (M = 236.19). Вычислено, %: C, 40.68; H, 1.71; N, 11.86.

Данные рентгеностуктурного исследования кристалла 4,6-*бис*(дифторметил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила 3

Кристаллы соединения **3** были получены кристаллизацией из EtOH. Подходящий кристалл был отобран, зафиксирован, и далее исследован на дифрактометре SuperNova Dual Cu at zero, Atlas S2. Температура в ходе сбора данных составляла 100.00(11) К. Структура расшифрована и уточнена методом наименьших квадратов с использованием программных комплексов Olex2 [15], ShelXT и ShelXL [16]. Кристаллы соединения **3** (C₈H₄F₄N₂S, M = 236.19 г/моль) триклинные, пространственная группа P-1 (по. 2), параметры кристаллической решетки при 100 К следующие: a = 8.4494(6) Å, b = 8.5120(5) Å, c = 12.7799(4) Å, a = 94.167(4)°, β = 97.675(4)°, γ = 107.002(6)°, V = 865.03(9) Å³, Z = 4, T = 100.00(11) K, μ (CuKa) = 3.713 мм⁻¹, D_{вычисл} = 1.814 г/см³. В уточнении использовано 10072 отражений (7.028° $\leq 2\Theta \leq 152.524^{\circ}$), 3577 независимых ($R_{int} = 0.0465$, $R_{sigma} = 0.0341$). Окончательные значения факторов расходимости R_1 0.0519 (для отражений с $I > 2\sigma(I)$) и wR_2 0.1472 по всем отражениям. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **3** был депонирован в Кембриджский банк структурных данных (**CCDC** 1852646).

Благодарности

Эта работа была выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (проекты № 4.5547.2017/8.9 и 4.1196.2017/4.6).

Список литературы

- 1. Kumar G. S., Poornachandra Y., Reddy K. R., Kumar C. G., Narsaiah, B. Synthesis of novel triazolothione, thiadiazole, triazole-functionalized furo/thieno [2, 3-b] pyridine derivatives and their antimicrobial activity. *Synthetic Communications*, **2017**, 47(20), 1864-1873.
- Ryu H., Seo S., Lee J.Y., Ha T.H., Lee S., Jung A., Ann J., Kim S.E., Yoon S., Hong M., Blumberg P.M., Frank-Foltyn R., Bahrenberg G., Schiene K., Stockhausen H., Christoph T., Frormann S., Lee J. Pyridine C-region analogs of 2-(3-fluoro-4-methylsulfonylaminophenyl) propanamides as potent TRPV1 antagonists. *European journal of medicinal chemistry*, 2015, 93, 101-108.
- 3. Dai D., Burgeson J. R., Tyavanagimatt S. R., Byrd C. M., Hruby D. E. Thienopyridine derivatives for the treatment and prevention of dengue virus infections U.S. Patent Application No. 13/708,224, **2013**.
- 4. Pevet I., Brulé C., Tizot A., Gohier A., Cruzalegui F., Boutin J. A., Goldstein S.Synthesis and pharmacological evaluation of thieno[2,3-b]pyridine derivatives as novel c-Src inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2011**, 19(8), 2517-2528.
- 5. Ho Y. W., Yao W. H. Synthesis and properties of heterocyclic monoazo dyes derived from 3-cyano-4-trifluoromethyl-6-substituted-2 (1H)-pyridinethiones. *Dyes and pigments*, **2006**, 70(1), 60-69.
- 6. Burgart Y. V., Saloutin V. I., Chupakhin O. N. Fluorine-containing 2-functionalized 1, 3dicarbonyl compounds for heterocyclic synthesis. *Heterocycles*, **2006**, 69, 593-620.
- 7. Furin G. G. Synthesis of heterocycles with polyfluoroalkyl substituents from unsaturated compounds containing polyfluoroalkyl groups. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2006**, 42(3), 285-319.
- Rodinovskaya L. A., Sharanin Y. A., Litvinov V. P., Shestopalov A. M., Promonenkov V. K., Zolotarev B. M., Mortikov V. Y. Nitrile cyclization reactions. 8. Synthesis and transformation of 6-aryl-4-trifluoromethyl-3-cyano-2 (1H)-pyridinethiones. *Zh. Org. Khim. (J. Org. Chem. USSR)*, **1985**, 21(11), 2439-2444 (in Russian).
- 9. Rodinovskaya L. A., Shestopalov A. M., Gromova A. V., Shestopalov A. A. One-pot synthesis of diverse 4-di (tri) fluoromethyl-3-cyanopyridine-2 (1H)-thiones and their utilities in the cascade synthesis of annulated heterocycles. Journal *of combinatorial chemistry*, **2008**, 10(2), 313-322.
- 10. Rateb N. M. Synthesis and reactions of 4-trifluoromethyl-3-cyano pyridine-2 (1H)-thione/one derivatives. *Journal of Sulfur Chemistry*, **2011**, 32(6), 611-622.
- Dyachenko V. D., Tkachev R. P., Dyachenko A. D. Synthesis of 2-thioxo-6trifluoromethyl-1, 2-dihydropyridine-3-carbonitrile and ethyl 5-cyano-6-thioxo-1, 6dihydropyridine-2-carboxylate by the S_NVin reaction. *Russian Journal of General Chemistry*, 2009, 79(1), 121-124.
- Eriksson M. C., Zeng X., Xu J., Reeves D. C., Busacca C. A., Farina V., Senanayake C. H. The Guareschi–Thorpe Cyclization Revisited – An Efficient Synthesis of Substituted 2, 6-Dihydroxypyridines and 2, 6-Dichloropyridines. *Synlett*, **2018**, 29(11), 1455-1460.
- Nikishin K. G., Kislyi V. P., Nesterov V. N., Shestopalov A. M., Struchkov Y. T., Semenov V. V. Regioselective synthesis and properties of 3-cyano-6-methyl-4trifluoromethylpyridine-2 (1H)-thione. Molecular and crystal structure of 3-cyano-2ethylthio-6-methyl-4-trifluoromethylpyridine. *Russian chemical bulletin*, **1998**, 47(3), 465-468.
- 14. Dotsenko V. V., Krivokolysko S. G., Polovinko V. V., Litvinov V. P. On the regioselectivity of the reaction of cyanothioacetamide with 2-acetylcyclo-hexanone, 2-acetylcyclopentanone, and 2-acetyl-1-(morpholin-4-yl)-1-cycloalkenes. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2012**, 48(2), 309-319.

- 15. Dolomanov O. V., Bourhis L. J., Gildea R. J, Howard J. A. K., Puschmann H. OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Cryst.*, **2009**, 42, 339-341.
- 16. Sheldrick G. M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallographica Sec. A*, **2015**, 71(1), 3-8.