

Синтез и свойства производных [1,2]дитиолопиридина (микрообзор)

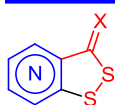
Виктор В. Доценко^{1,2*}, Анна Э. Синоцко¹

¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

² Северо-Кавказский федеральный университет,
ул. Пушкина, 1-А, Ставрополь 355009, Россия

Поступило 5.12.2023

Принято 15.01.2024



В микрообзоре обобщены данные последних 10 лет по методам получения и свойствам производных 1,2-дитиола, конденсированных с пиридиновым циклом. Материал систематизирован по типу сочленения [1,2]дитиолоановой системы с пиридиновым циклом.

Введение

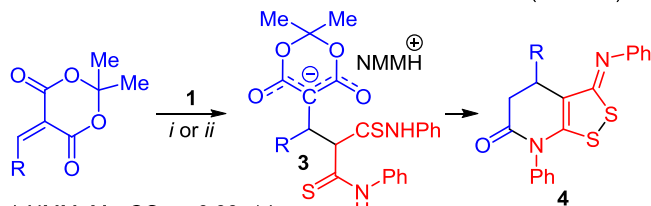
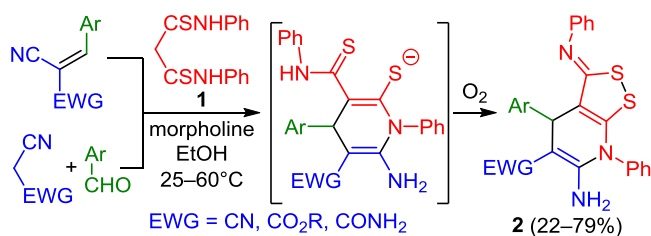
Производные [1,2]дитиолопиридина представляют относительно редкий тип гетероциклической системы. Несмотря на то что первые представители [1,2]дитиолоановой системы – [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридин,¹ [1,2]дитиоло[3,4-*c*]хинолин² и [1,2]дитиоло[4,3-*b*]пиридин³ – получены из доступных реагентов еще в середине XX в., химия этих соединений изучена в недостаточной мере. В то же время [1,2]дитиолопиридины представляют

интерес как изоструктурные аналоги биологически активных тиенопиридинов.^{4,5} Многие производные дитиолопиридина и дитиолохинолина обнаруживают практически полезные свойства. Отдельные аспекты химии [1,2]дитиолопиридинов освещены в обзорных работах по химии 3*H*-1,2-дитиол-3-тионов.^{6,7} В настоящей работе предпринята первая попытка систематизации материала по химии [1,2]дитиолопиридинов.

Синтез и реакции [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридинов

Удобным общим методом получения функционализированных [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридинов является взаимодействие по Михаэлю дитиомалондианилида **1** с непредельными нитрилами с последующей окислительной циклизацией под действием кислорода воздуха.^{8–10} Реакция также может быть проведена в трехкомпонентном варианте. Соединения **2** (EWG = CO₂R) обладают антидотным действием в отношении гербицида 2,4-Д.⁹

Продукты конденсации Кнёвенагеля между кислотой Мельдрума и ароматическими альдегидами взаимодействуют с дитиомалондианилидом **1** в присутствии Et₃N¹¹ или *N*-метилморфолина (NMM)¹² с образованием стабильных аддуктов Михаэля **3**. Последние при длительном нагревании (либо при попытке алкилирования в присутствии KOH) превращаются в дитиоло[3,4-*b*]пиридины **4**.¹²



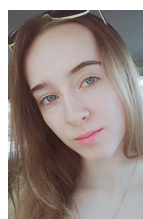
i: NMM, Me₂CO, Δ, 0.33–1 h;

R = 4-O₂NC₆H₄, 2-O₂NC₆H₄, 2-ClC₆H₄; **3** (56–60%), **4** (0%)

ii: NMM, Me₂CO, Δ, 1.33 h; R = 4-Me₂NC₆H₄; **3** (0%), **4** (29%)



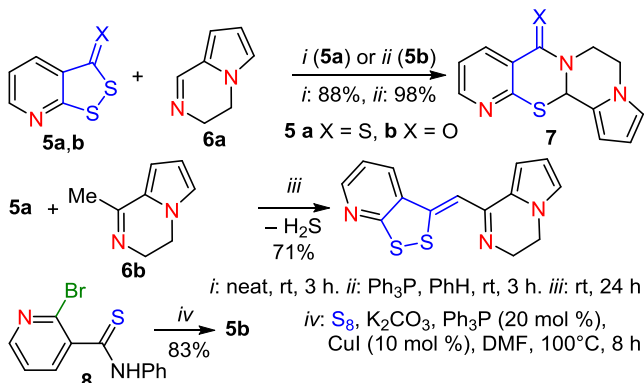
Виктор Викторович Доценко родился в Ворошиловграде (Луганске) в 1976 г., доктор химических наук (2015 г.). Области научных интересов: химия O,S,Se,N-гетероциклов, химия метиленактивных нитрилов и тиоамидов, биологически активные соединения.



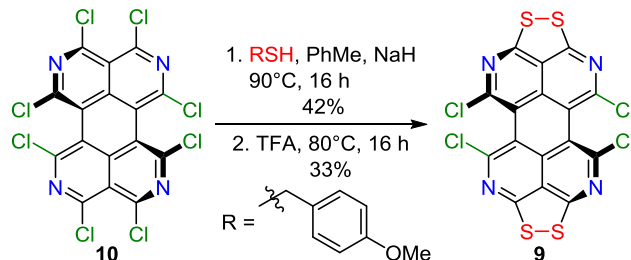
Анна Эдуардовна Синоцко в 2021 г. окончила магистратуру на кафедре органической химии и технологий Кубанского государственного университета (Краснодар). Области научных интересов: химия гетероциклических соединений, химия дитиомалондиамидов.

Синтез и реакции [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридинов (окончание)

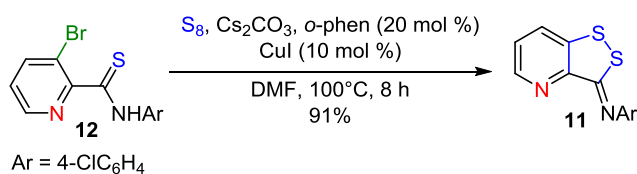
Конденсированные с пиридиновым циклом 1,2-дитиолы **5a,b** легко взаимодействуют с 3,4-дигидропирроло[1,2-*a*]пирозином **6a** с образованием поликонденсированных



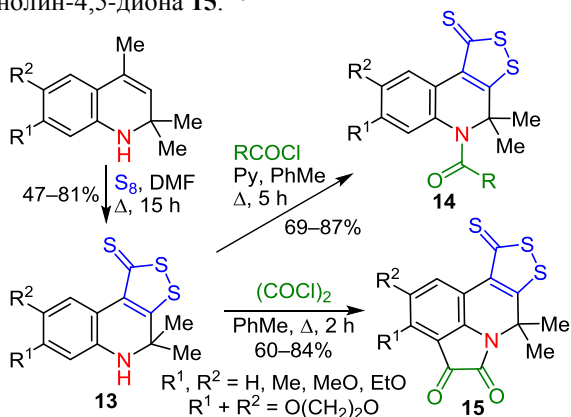
соединений **7**.¹³ В случае гомолога **6b** образуется только продукт прямой конденсации с элиминированием сероводорода.¹⁴ Соединение **5b** может быть получено реакцией 2-бромтионикотинамида **8** с серой.¹⁵ Полициклический продукт **9** как перспективный молекулярный поляритоник был синтезирован исходя из полихлортетразаперилена **10**.¹⁶

**Синтез производных [1,2]дитиоло[4,3-*b*]пиридина**

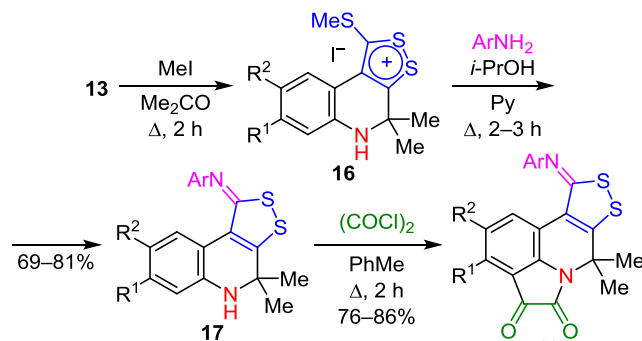
Известны лишь единичные примеры получения этих гетероциклов.^{3,17} Недавно описанный синтез дитиоло[4,3-*b*]пиридинов **11** основан на катализируемой CuI реакции Ульмана с участием 3-бромпиколинттиоамидов **12**.¹⁸ К недостаткам подхода следует отнести отсутствие удобных методов получения тиаомидов **12**.

**Синтез производных [1,2]дитиоло[3,4-*c*]пиридина**

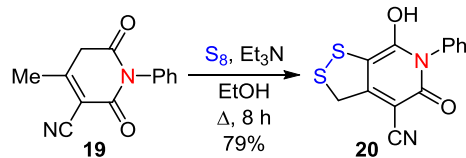
Эта гетероциклическая система представлена в литературе в основном бензо[*e*]производными – дитиоло[3,4-*c*]хинолинами **13**. Это, вероятно, обусловлено легкостью получения последних через осернение продуктов конденсации анилинов с ацетоном.^{2,19,20} Дитиолохинолины **13** легко ацилируются по атому азота с образованием амидов **14**,¹⁹⁻²¹ взаимодействие с оксалилхлоридом протекает по типу реакции Штолле и приводит к производным [1,2]дитиоло[3,4-*c*]пирроло[3,2,1-*ij*]хинолин-4,5-диона **15**.^{19,20}



Под действием метилиодида тионы **13** региоселективно алкилируются по экзоциклическому атому серы с образованием солей 1,2-дитиолия **16**.^{19,22} Последние взаимодействуют с первичными аминами в присутствии пиридина с образованием 1-(арилимино)-1*H*-[1,2]дитиоло[3,4-*c*]хинолинов **17**, которые также легко вступают в реакцию Штолле с образованием конденсированных изатинов **18**.^{19,22}

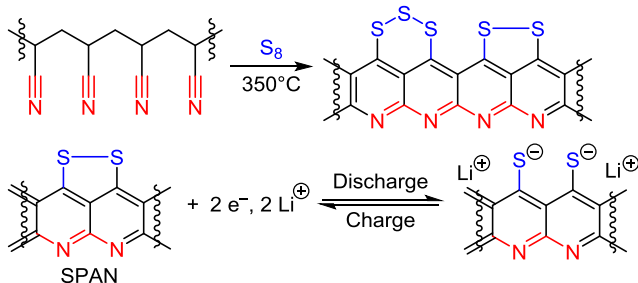


Среди полученных таким образом дитиоло[3,4-*c*]хинолинов обнаружены продукты с интересной биологической активностью: ингибиторы протеинкиназ JAK3, NPM1-ALK и cRAF[Y340D][Y341D],¹⁹ соединения с высокой антибактериальной, фунгицидной²⁰ и противовоспалительной активностью,²³ ингибитор SARS-CoV-2,²¹ ингибиторы белка-переносчика стероидов 2 (AcSCP-2) комаров²⁴ и белка-переносчика жирных кислот FABP1.²⁵ Реакция замещенного пиридина **19** с серой приводит к образованию с хорошим выходом дитиоло[3,4-*c*]пиридина **20**, показавшего *in vitro* антираковое действие. Однако ввиду недостаточности и неоднозначности аналитических данных представленные результаты, на наш взгляд, нуждаются в уточнении.²⁶

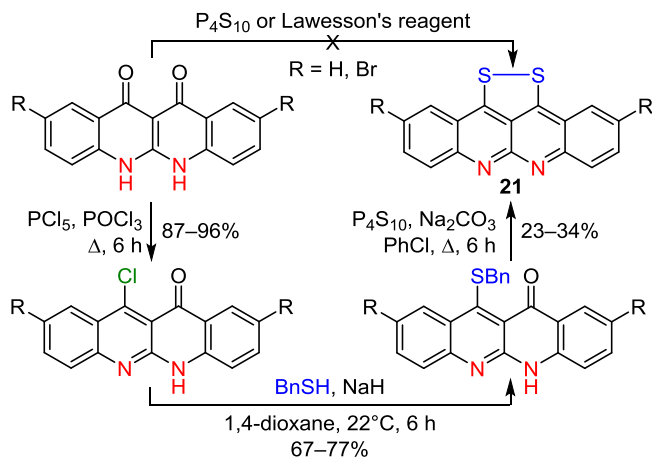


Синтез производных [1,2]дитиоло[4,3-с]пиридина

Судя по имеющимся малочисленным литературным данным, препаративно удобный доступный метод получения [1,2]дитиоло[4,3-с]пиридинов пока неизвестен. Возникший в последнее десятилетие интерес к производным этой системы обусловлен вероятным наличием дитиоло[4,3-с]пиридинового фрагмента в сульфурезованном полиакрилонитриле (SPAN) – перспективном катодном материале для литий-серных батарей. SPAN образуется при нагревании полиакрилонитрила с серой при 350°C в токе азота.²⁷ Точная структура SPAN пока не установлена, предполагается, что в ней присутствуют дитиолонафтиридиновые участки, которые обеспечивают протекание электрохимической реакции заряда/разряда батареи в присутствии ионов лития.^{28,29}



Для моделирования электрохимических процессов была предпринята попытка синтеза модельного дитиолодобензонафтиридина **21**. Показано, что соединение **21** нельзя получить прямым тионированием дибензонафтиридина. Синтез соединения **21** осуществлен через последовательное хлорирование, нуклеофильное замещение при взаимодействии с бензилмеркаптаном и последующей обработкой P₄S₁₀.³⁰ Показано, что электрохимические свойства соединения **21** аналогичны таковым SPAN.



Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (грант № 22-23-00458 "Реакции гетероциклизации на основе дитиомалондианилида").

Список литературы

- Schmidt, U.; Kubitzek, H. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 1559.
- Brown, J. P. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 1074.
- Lüttringhaus, A.; Cordes, R.; Schmidt, U. *Angew. Chem.* **1955**, 67, 275.
- Sangshetti, J. N.; Zambare, A. S.; Kalam Khan, F. A.; Gonjari, I.; Zaheer, Z. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2014**, 14, 988.
- Dotsenko, V. V.; Buryi, D. S.; Lukina, D. Yu.; Krivokolysko, S. G. *Russ. Chem. Bull.* **2020**, 69, 1829.
- Ogurtsov, V. A.; Rakitin, O. A. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, 81, 638.
- Rakitin, O. A. *Molecules* **2021**, 26, 3595.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Frolov, K. A.; Chigorina, E. A.; Polovinko, V. V.; Dmitrienko, A. O.; Bushmarinov, I. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 389.
- 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**, 28, 609.
- (a) Dotsenko, V. V.; Sinotsko, A. E.; Varzieva, E. A.; Buryi, D. S.; Vasilin, V. K.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2023**, 93, 2518. (b) Dotsenko, V. V.; Bespalov, A. V.; Sinotsko, A. E.; Temerdashev, A. Z.; Vasilin, V. K.; Varzieva, E. A.; Strelkov, V. D.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, 25, 769.
- Dotsenko, V. V.; Sinotsko, A. E.; Varzieva, E. A.; Chigorina, E. A.; Aksenov, N. A.; Aksenova, I. V. *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, 92, 2530.
- 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**, 23, 15997.
- Ogurtsov, V. A.; Karpichev, Yu. V.; Nelyubina, Yu. V.; Primakov, P. V.; Koutentis, P. A.; Rakitin, O. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 4149.
- Ogurtsov, V. A.; Karpichev, Yu. V.; Rakitin, O. A. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1076.
- Lyu, L.; Huang, M.; Liu, J.; Wang, X. Patent CN110950836.
- Wesp, T.; Valsalan, P.; Kochan, A.; Hertzog, M.; Wadepohl, H.; Zaumseil, J.; Gade, L. H. *Chem.–Eur. J.* **2022**, 28, e202202661.
- Ueno, S.; Tominaga, Y.; Natsuli, R.; Matsuda, Y.; Kobayashi, G. *Yakugaku Zasshi* **1974**, 94, 607.
- Huang, M.-Q.; Li, T.-J.; Liu, J.-Q.; Shatskiy, A.; Kärkäs, M. D.; Wang, X.-S. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3454.
- Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, K. S. *Molecules* **2022**, 27, 4033.
- Kartsev, V.; Shikhaliev, K. S.; Geronikaki, A.; Medvedeva, S. M.; Ledenyova, I. V.; Krysin, M. Yu.; Petrou, A.; Ciric, A.; Glamoclija, J.; Sokovic, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, 175, 201.
- Sulimov, A.; Ilin, I.; Kutov, D.; Shikhaliev, K.; Shcherbakov, D.; Pyankov, O.; Stolpovskaya, N.; Medvedeva S.; Sulimov, V. *Molecules* **2022**, 27, 5732.
- Medvedeva, S. M.; Zubkov, F. I.; Yankina, K. Yu.; Grudin, D. G.; Shikhaliev, K. S. *ARKIVOC* **2017**, (iii), 269.
- Medvedeva, S. M.; Shikhaliev, K. S.; Geronikaki, A. A.; Savosina, P. I.; Druzhilovskiy, D. S.; Poroikov, V. V. *SAR QSAR Environ. Res.* **2022**, 33, 273.
- Perera, H.; Wijerathna, T. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* **2019**, Article ID 7240356.
- Huang, H.; McIntosh, A. L.; Martin, G. G.; Landrock, D.; Chung, S.; Landrock, K. K.; Dangott, L. J.; Li, S.; Kier, A. B.; Schroeder, F. *Biochemistry* **2016**, 55, 5243.
- Fekry, R. M.; El-sayed, H. A.; Assy, M. G.; Shalby, A.; Mohamed, A. S. *Org. Chem. Curr. Res.* **2016**, 5, 171.
- Zhang, S. S. *Energies* **2014**, 7, 4588.
- Lv, Z.-C.; Wang, P.-F.; Wang, J.-C.; Tian, S.-H.; Yi, T.-F. *J. Ind. Eng. Chem.* **2023**, 124, 68.
- Zhang, X.; Ma, H.; Liu, J.; Chen, J.; Lu, H.; Huang, Y.; Wang, J. *Nano Res.* **2023**, 16, 8159.
- Resch, S.; Schneider, A. R.; Beichler, R.; Spera, M. B.; Fanous, J.; Schollmeyer, D.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 933.