

Синтез производных новой гетероциклической системы – 7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[*de*]антрацена

Виктор В. Доценко^{1,2*}, Елена А. Чигорина³, Сергей Г. Кривоколыско¹

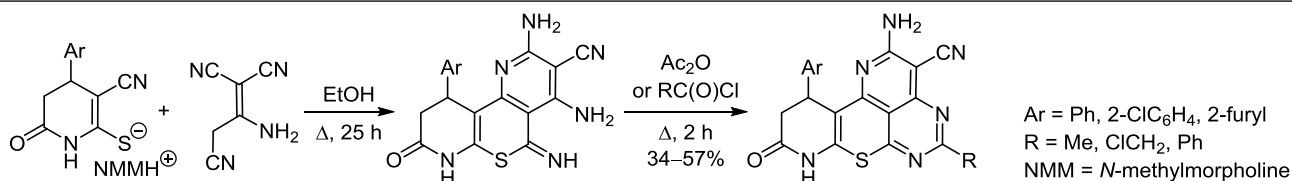
¹ Кубанский государственный университет,
ул. Ставропольская, 149, Краснодар 350040, Россия; e-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

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

³ Институт химических реактивов и особо чистых химических веществ
Национального исследовательского центра "Курчатовский институт",
Богородский вал, 3, Москва 107076, Россия; e-mail: echigorina@mail.ru

Поступило 24.01.2017

Принято 7.03.2017



Взаимодействием 5*H*-пиридо[2',3':2,3]тиопирано[4,5-*b*]пиридинов, образованных обработкой 4-арил-6-оксо-3-циано-1,4,5,6-тетрагидропиридин-2-тиолатов *N*-метилморфолина димером малононитрила, с Ac_2O или хлорангидридами карбоновых кислот получены производные новой гетероциклической системы – 8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[*de*]антрацена.

Ключевые слова: димер малононитрила, тетрагидропиридин-2-тиолаты, тиатетраазабензо[*de*]антрацен, ацилирование, циклоконденсация.

Ранее нами было показано,^{1,2} что 3-цианопиридин-2-тиолаты реагируют с димером малононитрила (2-амино-1,1,3-трицианопропен) с образованием замещенных 2,4-диамино-5-имино-5*H*-пиридо[2',3':2,3]-тиопирано[4,5-*b*]пиридинов **1**. Благодаря наличию ряда функциональных групп, данные соединения представляются перспективными объектами для проведения дальнейших реакций гетероциклизации.

Было установлено, что под действием хлорангидридов карбоновых кислот соединения **1a,b** претерпевают циклизацию с замыканием пиримидинового цикла и образованием производных ранее не описанной гетероциклической системы – 8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[*de*]антрацена – соединений **2a,b** с выходами 34–57% (схема 1).

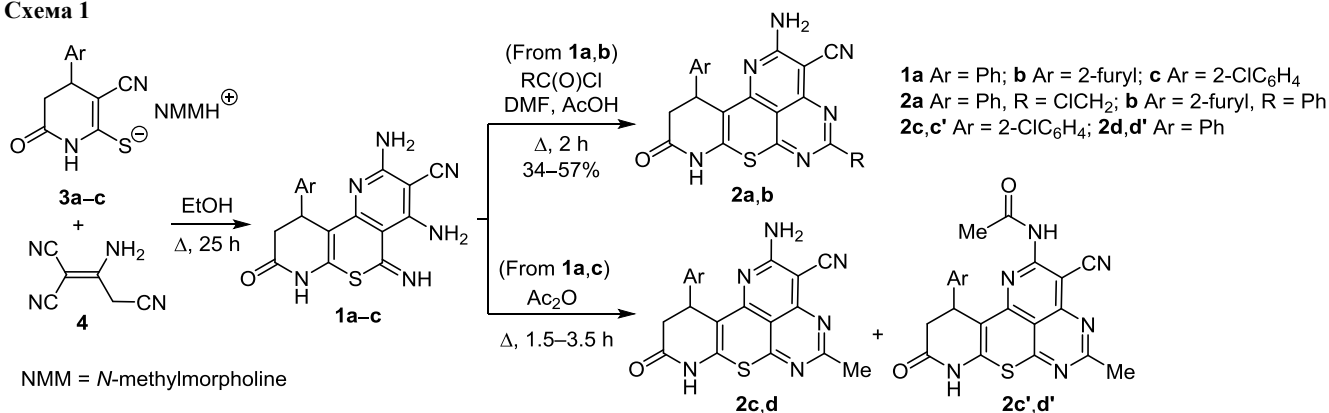
Относительно невысокие выходы целевых продуктов **2** предположительно связаны с неоптимальными условиями реакции, наличием нескольких нуклеофильных центров в молекуле соединений **1** и связанной с этим неоднозначностью направлений ацилирования. Косвенным подтверждением данного предположения является образование смесей в случае ацилирования соединений **1a,c**. Так, при кипячении последних в Ac_2O наряду с ожидаемыми соединениями **2c,d** также образуются продукты ацилирования по группе 2- NH_2 – соединения **2c',d'** (молярное соотношение соединений

2d:2d' составило ~1:2 (~24 и ~47% соответственно), соединений **2c:2c'** – ~3:1 (~59 и ~20% соответственно), по данным спектроскопии ЯМР ^1H). Исходное соединение **1b** получено аналогично описанной ранее методике¹ из тиолата **3b** и димера малононитрила **4**.

Мы предполагаем, что образование тетрациклической системы **2** протекает по каскадному типу и начинается с ацилирования по группе 4- NH_2 исходного соединения **1** с последующей внутримолекулярной циклизацией с участием иминогруппы в *перу*-положении. Тиатетраазабензо[*de*]антрацены **2** представляют собой желто-коричневые или зелено-коричневые порошки, нерастворимые в EtOH, плохо растворимые в ацетоне, AcOH, ДМФА, умеренно растворимые в горячем ДМСО. Следует отметить, что растворимость соединений оказалась все же недостаточной для регистрации спектров ЯМР ^{13}C . Как было показано ранее,^{3–6} полициклические ансамбли подобного типа могут найти применение в качестве средств химической защиты растений, ингибиторов коррозии, противоопухолевых агентов, интеркаляторов ДНК и т. п.

Строение соединений **2** подтверждается результатами спектральных исследований (ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^1H , ВЭЖХ-МС) и элементного анализа. В спектрах ЯМР ^1H тетраазабензо[*de*]антраценов **2** обнаруживается АВХ-система протонов

Схема 1



10-CH₂ и 11-CH: сигналы протона 10-CH_{цис} наблюдаются в сильном поле (2.60–2.81 м. д.) в виде псевдодублета (неразрешившегося д. д.) с КССВ 16.3–16.4 Гц, сигналы протона 10-CH_{транс} – в виде дублета дублетов с ²*J* = 16.3–16.4 Гц и ³*J* = 7.0–7.4 Гц в интервале 3.17–3.28 м. д., сигналы протона 11-CH – в виде псевдодублета (неразрешившегося дублета дублетов) в области 4.91–5.22 м. д. Характер наблюдаемой спектральной картины вполне соответствует данным, ранее полученным для широкого круга соединений с аналогичным структурным фрагментом.^{1,7–11} Помимо этого, в спектрах ЯМР ¹H соединений **2** наблюдаются сигналы протонов 8-NH в области 11.21–11.40 м. д. и характерные сигналы заместителей в положениях С-5,11. Сигналы группы 2-NH₂ обнаруживаются в виде уширенного пика в интервале 7.42–7.76 м. д., тогда как в случае NHAc-производных **2c',d'** этот сигнал исчезает и появляется синглет при 10.51 и 10.68 м. д. соответственно.

Таким образом, было показано, что производные ранее неописанной гетероциклической системы – 1,4,6,8-тетрааза-7-тиабензо[*de*]антрацена – могут быть получены с умеренными выходами при ацилировании доступных 2,4-диамино-5-имино-5*H*-пиридо[2',3':2,3]-тиопирано[4,5-*b*]пиридинов. В присутствии большого избытка ацилирующего агента может протекать параллельное ацилирование по группе 2-NH₂.

Экспериментальная часть

ИК спектр для смеси продуктов взаимодействия соединения **1c** с Ac₂O записан на спектрофотометре ИКС-29 (ЛОМО, СССР) в вазелиновом масле, ИК спектры остальных соединений зарегистрированы на спектрометре Thermo Nicolet Magna-IR 750 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H записаны на приборе Bruker DPX-400 (400 МГц) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт TMS. ВЭЖХ-МС-анализ проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с масс-спектрометром PE SCIEX API 150EX, ионизация электрораспылением при атмосферном давлении. Подвижная фаза: 0.1% CF₃CO₂H в воде (А), 0.1% CF₃CO₂H в 80%MeCN (Б); градиент: 33–50% Б (0–4 мин), 33% Б (4–5 мин), скорость подачи элюента – 1.0 мл/мин, объем вводимой пробы – 2 мкл, давление 700 бар. Элементный анализ выполнен на приборе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе

Electrothermal Mel-Temp 3.0 Apparatus. Контроль за индивидуальностью полученных образцов и ходом реакций осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, элюент ацетон–гексан, 1:1, проявитель – пары иода и УФ детектор. Соединения **1a,c** синтезированы по известной методике.¹

2,4-Диамино-5-имино-8-оксо-10-(2-фурил)-7,8,9,10-тетрагидро-5*H*-пиридо[2',3':4,5]тиопирано[2,3-*b*]пиридин-3-карбонитрил (1b**), сольват с ДМФА (**2:1**). Смесь 3.0 г (9.34 ммоль) тиолата **3b**^{12,13} и 1.85 г (14.0 ммоль) димера малонитрила **4**¹⁴ в 30 мл EtOH кипятят при перемешивании в течение 25 ч, затем выдерживают в течение 48 ч при 20 °С, черный осадок отфильтровывают и сушат при 60 °С. При перекристаллизации из ДМФА получают сольват карбонитрила **1b**, содержащий 0.5 молекул ДМФА. Выход 1.72 г (52%), крупные зелено-коричневые кристаллы, т. разл. >250 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3464, 3320, 3223, 3171 (NH, NH₂), 2206 (C≡N), 1705 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.61 (1H, уш. д., ²*J* = 16.4, 9-CH_A); 2.72 (1.5H, с) и 2.87 (1.5H, с, 0.5N(CH₃)₂·ДМФА); 2.96 (1H, д. д., ²*J* = 16.4, ³*J* = 7.0, 9-CH_B); 5.04–5.05 (1H, м, 10-CH); 6.06–6.07 (1H, м) и 6.26–6.27 (1H, м, Н-3,4 фурил); 6.85 (2H, уш. с, 2-NH₂); 7.16 (1H, уш. с, 4-NH_A); 7.45–7.46 (1H, м, Н-5 фурил); 7.94 (0.5H, уш. с, 0.5HC(O)·ДМФА); 10.09 (1H, уш. с, =NH); 10.48 (1H, с, C(O)NH); 10.80 (1H, уш. с, 4-NH_B). Масс-спектр, *m/z*: 647 [2M–C₄H₃O], 613 [2M–2C₄H₃O+H+MeCN]⁺, 353 [M+H]⁺, 285 [M–C₄H₃O]⁺. Найдено, %: С 54.01; Н 4.08; N 23.37. C₁₆H₁₂N₆O₂S·0.5C₃H₇NO. Вычислено, %: С 54.05; Н 4.02; N 23.41.**

2-Амино-9-оксо-11-фенил-5-хлорметил-8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[*de*]антрацен-3-карбонитрил (2a**). К суспензии 1.0 г (2.76 ммоль) соединения **1a**¹ в 5 мл абс. ДМФА добавляют 1.0 мл (12.6 ммоль) хлорацетилхлорида, после чего перемешивают в течение 20 мин (суспензия переходит в раствор). Затем к полученному раствору добавляют 7 мл AcOH (наблюдается экзотермическая реакция) и перемешивают еще в течение 30 мин, медленно нагревая до кипения. При закипании из раствора выпадает объемистый желтый осадок. Смесь кипятят при перемешивании еще в течение 2 ч до полной конверсии, охлаждают до комнатной температуры, через 48 ч выпавший продукт **2a** отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 0.66 г (57%), желто-коричневый мелкокристаллический порошок, т. разл. >250 °С. ИК спектр,**

ν , cm^{-1} : 3455, 3319, 3214, 3154 (NH), 2214 (C≡N), 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (1H, уш. д, $^2J = 16.4$) и 3.23 (1H, д. д, $^2J = 16.4$, $^3J = 7.4$, 10-CH₂); 4.67 (2H, с, CH₂Cl); 4.92–4.93 (1H, м, 11-CH); 7.19–7.27 (5H, м, Н Ph); 7.76 (2H, уш. с, NH₂); 11.31 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 421 [M(^{35}Cl)+H]⁺, 423 [M(^{37}Cl)+H]⁺. Найдено, %: С 57.04; Н 3.22; N 19.95. C₂₀H₁₃ClN₆OS. Вычислено, %: С 57.08; Н 3.11; N 19.97.

2-Амино-9-оксо-5-фенил-11-(2-фурил)-8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[de]антрацен-3-карбонитрил (2b) получают аналогично соединению **2a** из 1.0 г (2.84 ммоль) соединения **1b** и 1.0 мл (8.50 ммоль) бензоилхлорида. Выход 0.42 г (34%), коричневатый порошок, т. разл. > 250 °С (ДМФА). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3450, 3317, 3225, 3150 (NH), 2208 (C≡N), 1703 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.75 (1H, уш. д, $^2J = 16.3$) и 3.17 (1H, д. д, $^2J = 16.3$, $^3J = 7.1$, 10-CH₂); 4.97–4.98 (1H, м, 11-CH); 6.20 (1H, д, $^3J = 3.0$, Н-3 фурил); 6.29–6.30 (1H, м, Н-4 фурил); 7.49–7.55 (4H, м, Н-5 фурил, Н Ph); 7.66 (2H, уш. с, NH₂); 8.63–8.65 (2H, м, Н Ph); 11.21 (1H, с, NH). Масс-спектр, m/z : 440 [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.05; Н 3.32; N 19.14. C₂₃H₁₄N₆O₂S. Вычислено, %: С 63.00; Н 3.22; N 19.17.

Смесь **2-амино-5-метил-9-оксо-11-(2-хлорфенил)-8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[de]антрацен-3-карбонитрила (2c)** и **2-(ацетиламино)-5-метил-9-оксо-11-(2-хлорфенил)-8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[de]антрацен-3-карбонитрила (2c')**. Реакция соединения **1c** с As₂O проведена аналогично реакции соединения **1a**. При кипячении суспензии 73 мг (0.18 ммоль) соединения **1c** в 3.5 мл As₂O на протяжении 3.5 ч получают 62 мг желто-зеленого мелкокристаллического продукта, представляющего собой, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , смесь тиатетраазабензоантрацена **2c** и его 2-NH-ацетильного производного **2c'** в соотношении ~3:1 (соответствует выходам ~59% соединения **2c** и ~20% соединения **2c'**). ИК спектр смеси, ν , cm^{-1} : 3480, 3330, 3310, 3160 (NH), 2200 (C≡N), 1690 (C=O). Спектр ЯМР ^1H смеси продуктов, δ , м. д.: 2.04 (0.75H, с, C(O)CH₃ **2c'**); 2.54 (2.25H, с, 5-CH₃ **2c**); 2.60–2.69 (1H, м, 10-CH_A **2c,c'**); 2.66 (0.75H, с, 5-CH₃ **2c'**); 3.24–3.28 (1H, м, 10-CH_B **2c,c'**); 5.22–5.23 (1H, м, 11-CH **2c,c'**); 7.00–7.05 (1H, м, Н Ar **2c,c'**); 7.16–7.20 (1H, м, Н Ar **2c,c'**); 7.25–7.29 (1H, м, Н Ar **2c,c'**); 7.42 (1.5H, уш. с, NH₂ **2c**); 7.50–7.54 (1H, м, Н Ar **2c,c'**); 10.51 (0.25H, с, 2-NH **c'**); 11.40 (1H, уш. с, C(O)NH **2c,c'**). В условиях ВЭЖХ-МС время удерживания для обоих продуктов одинаковое. Масс-спектр, m/z : 464 [M(**2c'**)+H]⁺, 421 [M(**2c**)+H]⁺.

Смесь **2-амино-5-метил-9-оксо-11-фенил-8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[de]антрацен-3-карбонитрила (2d)** и **2-(ацетиламино)-5-метил-9-оксо-11-фенил-8,9,10,11-тетрагидро-7-тиа-1,4,6,8-тетраазабензо[de]антрацен-3-карбонитрила (2d')**. Смесь 337 мг (0.93 ммоль) соединения **1a** с 8 мл As₂O кипятят в течение 1.5 ч, потом полученный раствор зелено-коричневого цвета охлаждают до 20 °С и разбавляют EtOH (15 мл). Через 2 ч выпавший осадок отфильтровывают и промывают EtOH. Выход 273 мг, зелено-коричневый мелкокристаллический порошок. По данным спектроскопии ЯМР ^1H продукт представляет

собой смесь тиатетраазабензоантрацена **2d** и его 2-NH-ацетильного производного **2d'** в соотношении ~1:2 (соответствует выходам ~24% соединения **2d** и ~47% соединения **2d'**). ИК спектр смеси, ν , cm^{-1} : 3492, 3331, 3317, 3224, 3157 (NH), 2216 (C≡N), 1725, 1702 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): сигналы основного продукта **2d'**: 2.10 (3H, с, C(O)CH₃); 2.65 (3H, с, CH₃); 2.81 (1H, уш. д, $^2J = 16.4$) и 3.24 (1H, д. д, $^2J = 16.4$, $^3J = 7.0$, 10-CH₂); 5.01–5.02 (1H, м, 11-CH); 7.24–7.27 (5H, м, Н Ph); 10.68 (1H, с, 2-NH); 11.41 (1H, с, C(O)NH); сигналы минорного продукта **2d**: 2.49 (3H, с, CH₃ (наложение с сигналом ДМСО)); 2.72 (1H, уш. д, $^2J = 16.4$) и 3.19–3.26 (1H, м, 10-CH₂ (частичное наложение с сигналами 10-CH₂ основного продукта **2d'**)); 4.91–4.92 (1H, м, 11-CH); 7.19–7.22 (5H, м, Н Ph); 7.62 (2H, уш. с, NH₂); 11.23 (1H, с, C(O)NH). В условиях ВЭЖХ-МС время удерживания для обоих продуктов одинаковое. Масс-спектр, m/z : 857 [2M(**2d'**)+H]⁺, 429 [M(**2d'**)+H]⁺, 387 [M(**2d**)+H]⁺.

Виктор В. Доценко благодарит Министерство образования и науки Российской Федерации за финансовую поддержку (проект № 4.5547.2017/БЧ).

Список литературы

- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Chernega, A. N.; Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 969. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2003**, 918.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, 43, 599. [*Химия гетероцикл. соединений* **2007**, 716.]
- Литвинов, В. П.; Доценко, В. В.; Кривоколыско, С. Г. *Химия тиенопиридинов и родственных систем*; Бельский, Л. И., Ред.; Наука: Москва, 2006, 406 с.
- Litvinov, V. P.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier: New York, 2007, vol. 93, p. 117.
- Litvinov, V. P.; Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2005**, 54, 864. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2005**, 847.]
- Стрелков, В. Д.; Дядюченко, Л. В.; Дмитриева, И. Г. *Синтез новых гербицидных антидотов для подсолнечника*. Просвещение-Юг: Краснодар, 2014, 96 с.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P.; Chernega, A. N. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2002**, 51, 362. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2002**, 339.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2003**, 39, 110. [*Химия гетероцикл. соединений* **2003**, 117.]
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G.; Litvinov, V. P. *Mendeleev Commun.* **2004**, 14, 30.
- Dotsenko, V. V.; Bushmarinov, I. S.; Goloveshkin, A. S.; Chigorina, E. A.; Frolov, K. A.; Krivokolysko, S. G. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2017**, 192, 47.
- Dotsenko, V. V.; Krivokolysko, S. G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 672. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 721.]
- Dotsenko, V. V.; Lebedeva, I. A.; Krivokolysko, S. G.; Povstyanoi, M. V.; Povstyanoi, V. M.; Kostyrko, E. O. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, 48, 462. [*Химия гетероцикл. соединений* **2012**, 492.]
- Dotsenko, V. V.; Frolov, K. A.; Pekhtereva, T. M.; Papaianina, O. S.; Suykov, S. Yu.; Krivokolysko, S. G. *ACS Comb. Sci.* **2014**, 16, 543.
- Mittelbach, M. *Monatsh. Chem.* **1985**, 116, 689.