

Гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона 15*. Синтез новых антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновых кислот

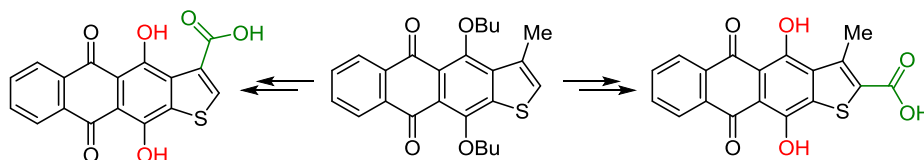
Дарья В. Андреева^{1,2}, Юрий Б. Синькевич², Александр С. Тихомиров^{1,2},
Юрий Н. Лузиков¹, Александр М. Королев¹, Андрей Е. Щекотихин^{1,2*}

¹ НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе,
ул. Б. Пироговская, 11, Москва 119021, Россия; e-mail: shchekotikhin@mail.ru

² Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева,
Миусская пл., 9, Москва 125190, Россия; e-mail: shchekotikhin@mail.ru

Поступило 5.04.2018

Принято 25.05.2018



Разработаны методы синтеза антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновых кислот и их производных на основе модификаций 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона. Для получения дибутоксиантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты предложена схема трансформации метильной группы, включающая реакции радикального галогенирования, гидролиза и окисления 3-формилпроизводного. 4,11-Дигидрокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновая кислота синтезирована из соответствующего карбонитрила, полученного в реакции Розенмунда–Брауна из 2-бром-4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона.

Ключевые слова: антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы, антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновые кислоты, бромирование, гидролиз, дезалкилирование, цианирование.

Гетероаренконденсированные антрацендионы перспективны для поиска новых химиотерапевтических средств.² В результате целенаправленного синтеза соединений с противоопухолевой активностью обнаружено, что амиды антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоновой кислоты обладают множественным действием на опухолевые клетки за счет ингибирования топоизомераз 1 и 2, протеинкиназ (Aurora B, Pim-1 и др.), а также индуцируют образование активных форм кислорода.^{3,4} Последующие исследования позволили выявить важную роль отдельных структурных фрагментов антра[2,3-*b*]фуран-3-карбоксамидов в способности производных этого типа ингибировать рост опухолевых клеток.⁵ Биоизостерная модификация гетероциклического ядра антра[2,3-*b*]фуранов в производные антра[2,3-*b*]тиофена представляется перспективным направлением дальнейших исследований в ряду гетероаренантрацендионов. К тому же соединения на основе поликонденсированных тиофенов вызывают интерес у создателей фотоуправляемых материалов и полупроводников.^{6–9} Поскольку производные антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты до настоящего времени

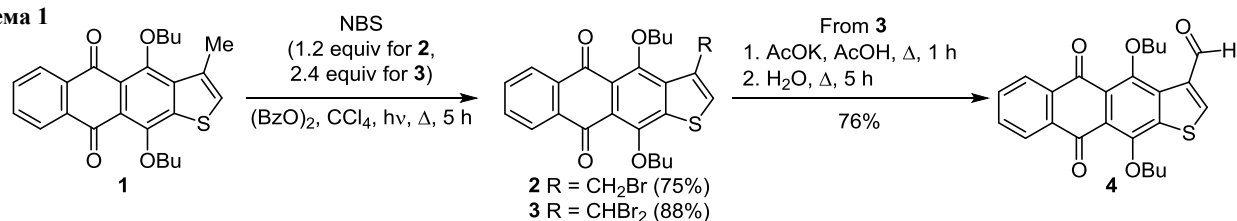
не были описаны в литературе, нами разработан оригинальный метод их синтеза, а также получены новые производные изомерной антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты.

4,11-Диалкокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дионы, получаемые из 2-бромхинизарина в три стадии, являются наиболее доступными производными антра[2,3-*b*]тиофенов.¹⁰ Изучены некоторые химические свойства соединений этого подкласса и обнаружено,¹⁰ что низкая растворимость 4,11-диметоксипроизводных затрудняет проведение дальнейших модификаций соединений этого ряда. Поэтому в качестве исходного для синтеза антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты путем трансформации 3-метильной группы был взят 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (**1**), приемлемая растворимость которого в органических растворителях позволяет упростить выделение и очистку его производных.

Попытки прямого окисления метильной группы тиофена **1** перманганатом калия или бихроматом натрия в кислой среде до соответствующей кислоты не привели к успеху: исходное соединение **1** либо не окислялось, либо подвергалось осмолению при повышении температуры реакции, что, видимо, связано с

* Сообщение 14, см.¹

Схема 1



лабильностью гетероцикла или хинонового ядра к действию окислителей.

В связи с этим для синтеза целевой антра[2,3-*b*]-тиофен-3-карбоновой кислоты 3-метильная группа тиофена **1** была трансформирована в формильную, окисление которой в большинстве случаев происходит в более мягких условиях.¹¹ Известно, что 3-метильная группа *O,O*-диметильных аналогов антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона эффективно подвергается бромированию NBS в присутствии бензоилпероксида под воздействием УФ излучения.¹⁰ Этот метод был применен для получения *O,O*-дибутильных аналогов, при этом, в зависимости от количества использованного NBS, были получены 3-бромметил- и 3-дибромметилпроизводные **2** и **3** (схема 1).

Трансформация 3-дибромметильной группы производных антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона в формильную основана на реакции замещения галогенов ацетионом с последующим гидролизом промежуточного диацетата, который ранее был выделен и охарактеризован.¹⁰ Для производного **3** это превращение оказалось возможно провести однореакторным способом, без выделения промежуточного 3-(диацетоксиметил)-антра[2,3-*b*]тиофена. Так, кипячение дибромидов **3** с ацетатом калия в уксусной кислоте и последующий кислотный гидролиз полупродукта приводят к образованию 4,11-дибутоксидантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегида **4** с выходом 76% (схема 1).

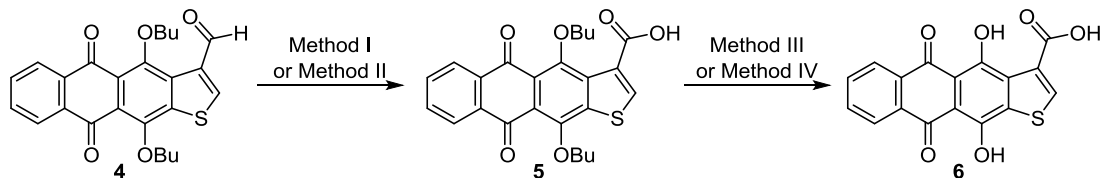
На следующем этапе были предприняты попытки окисления 3-формилпроизводного **4** до соответствующей кислоты. В частности, опробованы различные методы окисления: гипохлорит натрия в двухфазной системе CCl₄-H₂O с использованием межфазного катализатора ТВАВ,¹² гипохлорит натрия в уксусной кислоте,¹³ перекись водорода в AcOH,¹⁴ оксон в ацетоне,¹⁵ которые, однако, не привели к удовлетворительному результату. Обнаружено, что антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегид успешно окисляется по методу Джонса. Так, взаимодействие соединения **4** с раствором хромовой кислоты в ацетоне приводит к образованию 4,11-дибутокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты (**5**) с выходом 92% (схема 2).¹⁶ Другой

эффективный способ основан на окислении альдегидов молекулярным бромом.¹⁷ Кипячение соединения **4** с Br₂ в двухфазной системе CCl₄-H₂O дает антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновую кислоту **5** с практически количественным выходом (схема 2). Важно отметить, что наличие воды в этом случае позволяет избежать расщепления буюксигрупп выделяющимся HBr. Примечательно, что найденные методы окисления 3-формильной группы не удалось адаптировать для окисления пиррольного аналога альдегида **4** в целях получения 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*f*]индол-3-карбоновой кислоты,¹ что подчеркивает значительное влияние гетероатома на реакционную способность и устойчивость гетероаренантрацендионов в реакциях окисления.

Дезалкилирование буюксигрупп в *peri*-положениях соединения **5** было проведено двумя способами, апробированными ранее на *O,O*-диметильных аналогах фуранового ряда.¹⁸ Кипячение дибутоксидпроизводного **5** с HBr в смеси AcOH-TFA, как и нагревание в H₂SO₄ при 100 °C, приводит к целевой 4,11-дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоте (**6**) с выходами 88 и 76% соответственно (схема 2).

Наряду с производными 3-карбоновых кислот гетероаренантрацендионов, их 2-изомерные аналоги также обладают высоким биологическим потенциалом, однако остаются малоизученными.¹⁹ В настоящее время известна одна схема синтеза, позволяющая получить производные антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты. Ранее для получения эфиров 4,11-диметокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты была разработана схема синтеза, основанная на конденсации *o*-хлорантрахинон-2-карбальдегида или *o*-хлорантрахинон-2-карбонитрила с эфирами тиогликолевой кислоты.²⁰ Однако ключевые полупродукты для аннелирования гетероциклического ядра были получены в семь и девять стадий соответственно.²¹ Поэтому дальнейшее развитие этого направления исследований затруднено многостадийностью схемы синтеза. В связи с этим нами разработан новый способ получения производных антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты из доступного 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**1**).

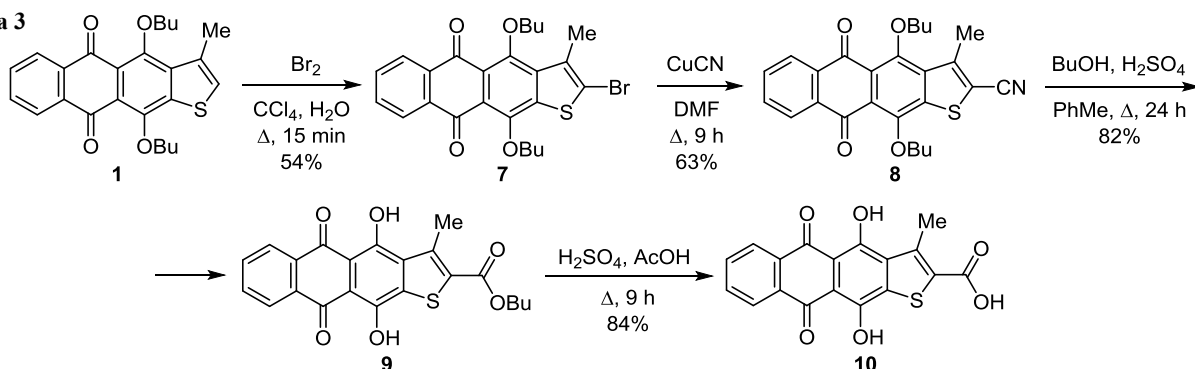
Схема 2



Method I: K₂Cr₂O₇, H₂SO₄, Me₂CO, rt, 4 h (92%); Method II: Br₂, CCl₄, H₂O, Δ, 50 min (95%)

Method III: HBr in AcOH, TFA, Δ, 4 h (88%); Method IV: H₂SO₄, 100 °C, 1 h (76%)

Схема 3



Одним из удобных методов синтеза ароматических карбоновых кислот является введение нитрильной группы и ее последующий гидролиз.²² Для синтеза исходного в реакции получения 3-метилантра[2,3-*b*]-тиофен-2-карбоновой кислоты было проведено электрофильное бромирование антрадиофена **1** в положение 2 гетероциклического ядра. При кипячении соединения **1** с избытком брома в CCl_4 реакция протекает по гетероциклу, приводя к 2-бромпроизводному антрадиофена **7** с умеренным выходом (схема 3).

Известно, что галогены в аренах и гетероаренах замещаются на цианогруппу в присутствии катализаторов на основе переходных металлов.²³ В частности, в реакции Розенмунда–Брауна галогенаренов с цианидом меди(I) последний выступает и как катализатор, и как источник цианида.²⁴ Этим способом бромпроизводное **7** под действием CuCN в ДМФА в инертной атмосфере было трансформировано в 4,11-дибутокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрил (**8**) (схема 3).

Подобрать условия для прямого гидролиза антрадиофен-2-карбонитрила **8** в соответствующую кислоту не удалось. Нитрильная группа 4,11-дибутоксиантра[2,3-*b*]тиофена оказалась более устойчива к действию кислот, чем буюксигруппы. Установлено, что нагревание нитрила **8** в кислой среде (HCl в AcOH или H_2SO_4) приводит к расщеплению 4,11-алкоксигрупп без образования целевой кислоты. Щелочной гидролиз антрадиофен-2-карбонитрила **8** приводит к получению трудноразделимой смеси продуктов, что не позволило использовать данный метод для синтеза антрадиофен-2-карбоновой кислоты. Поэтому нами разработан способ получения эфира антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты по реакции катализируемого кислотой алкохолиза нитрилов. Многочасовое кипячение карбонитрила **8** в смеси *n*-бутанол–толуол (1:1) в присутствии H_2SO_4 с азеотропной отгонкой воды приводит к бутиловому эфиру 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (**9**) с хорошим выходом.

В отличие от нитрильной группы, кислотный гидролиз сложноэфирной группы соединения **9** протекает значительно легче. Кипячение бутилового эфира антрадиофен-2-карбоновой кислоты **9** в смеси конц. H_2SO_4 и AcOH (1:3) приводит 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоте (**10**) с выходом 84%.

Строение новых соединений **2–10** подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектров высокого разрешения. В частности, окисление формильной группы соединения **4** до кислоты подтверждается исчезновением синглетного сигнала атома водорода формильной группы с химическим сдвигом 10.64 м. д. в спектре ЯМР ^1H . В спектре ЯМР ^{13}C наблюдается смещение сигнала соответствующего атома углерода с 186.6 до 161.7 м. д. При замещении атома брома тиофена **7** на цианогруппу в спектре ЯМР ^{13}C соединения **8** появляется сигнал группы $\text{C}\equiv\text{N}$ с химическим сдвигом 113.6 м. д. Регистрация масс-спектров высокого разрешения показала, что все экспериментальные значения масс-пиков соответствуют расчетным.

Сравнение ЭСП исходного 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона (**1**) и 3-бромметил- и 3-дибромметилпроизводных **2**, **3** показывает, что галогенирование метильной группы в положении С-3 приводит к небольшому гипсохромному сдвигу длинноволнового максимума (на 4–7 нм).¹⁰ Окисление формильной группы соединения **4** до карбоксильной сопровождается батохромным сдвигом (~25 нм) полосы поглощения при 400 нм с незначительным падением интенсивности. Расщепление буюксигрупп кислоты **5** приводит к существенному батохромному смещению (на 90–100 нм) длинноволнового максимума, которое в случае нитрила **8** сопровождается появлением трех интенсивных полос поглощения (соединения **9**, **10**, рис. 1). Следует отметить значительные различия в характере длинноволновых максимумов в ЭСП антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновых кислот **6** и **10** –

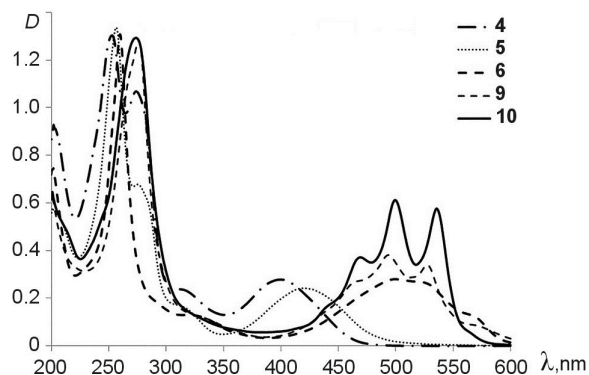


Рисунок 1. Электронные спектры поглощения соединений **4–6**, **9**, **10** в EtOH ($2 \cdot 10^{-5}$ М).

интенсивное "трехгорбое" поглощение характерно лишь для спектра 2-карбоновой кислоты и ее производных, в то время как полосы поглощения в длинноволновой области спектра 4,11-дигидроксиантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновой кислоты практически неразрешены.

Таким образом, разработаны препаративные схемы синтеза производных антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновых кислот из 4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона. Окисление 4,11-дибутокси-3-формилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона дает антра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновую кислоту, которая может стать исходным соединением для получения широкого ряда ее производных. Новая схема получения производных антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты, основанная на реакциях бромирования, цианирования, алкоголиза антра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрила и последующего гидролиза эфира, позволяет получать целевую 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновую кислоту в семь стадий с суммарным выходом 12%. Полученные антра[2,3-*b*]тиофен-3(2)-карбоновые кислоты и их производные представляют интерес в качестве ключевых полупродуктов для синтеза потенциальных противоопухолевых соединений.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **2–5**, **7–9**) и $\text{DMCO-}d_6$ (соединения **6**, **10**), внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проведено с помощью метода АРТ (Attached Proton Test). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на спектрометре micrOTOF-Q II, Bruker Daltonics GmbH (ионизация электрораспылением) с точностью измерений 0.25–0.38 м. д. в интервале масс 118.0862–2721.8948, с прямым вводом растворов образцов (0.1 мг/мл) в смеси $\text{MeCN-HCO}_2\text{H}$, 2000:1 в источник ионов: напряжение на капилляре 4 кВ, давление азота в распылителе 0.4 бар, скорость потока осушающего газа 4 л/мин и температура источника 180 °С. УФ спектры записаны на спектрометре Shimadzu UV-1601PC в EtOH . Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol и Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck). Препаративная хроматография соединений проведена на силикагеле марки Merck 60 или Al_2O_3 .

4,11-Дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (**1**) получен по описанной методике.¹⁰

3-Бромметил-4,11-дибутоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (2). Смесь 0.25 г (0.59 ммоль) 3-метилантрадиофендиона **1**, 0.13 г (0.72 ммоль) NBS и 0.24 г (0.10 ммоль) бензоилпероксида в 17 мл CCl_4 кипятят в течение 5 ч при перемешивании и облучении УФ лампой 500 Вт (контроль методом ТСХ, элюент PhMe). Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают осадок и промывают 5 мл CCl_4 . Фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO_2 (элюент PhMe). Выход 0.22 г (75%), желтые кристаллы, т. пл. 143–145 °С. Спектр

ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.26–8.22 (2H, м, H-6,9); 7.76–7.74 (3H, м, H-2,7,8); 5.04 (2H, с, CH_2Br); 4.24–4.16 (4H, м, OCH_2); 2.11–2.03 (2H, м, CH_2); 1.99–1.92 (2H, м, CH_2); 1.64–1.54 (4H, м, CH_2); 1.04 (6H, т, $J = 7.3$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 183.1 (C=O); 182.8 (C=O); 154.2 (C–O); 151.8 (C–O); 144.0 (C); 136.3 (C); 135.7 (C); 134.7 (C); 134.0 (C); 133.6 (CH); 133.5 (CH); 132.6 (CH); 126.8 (CH); 126.5 (CH); 122.6 (C); 121.2 (C); 75.2 (2OCH_2); 32.5 (CH_2); 32.2 (CH_2); 27.3 (CH_2Br); 19.2 (CH_2); 19.0 (CH_2); 14.1 (CH_3); 14.0 (CH_3). Найдено, m/z : 503.0692 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrO}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 503.0709.

3-Дибромметил-4,11-дибутоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (3) получают аналогично из 3-метилантрадиофендиона **1** и 2.4 экв. NBS. Выход 9.68 г (88%), оранжевое масло. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 258 (4.80), 410 (4.13). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.35 (1H, с, CHBr_2); 8.26–8.22 (2H, м, H-6,9); 7.77–7.75 (2H, м, H-7,8); 7.73 (1H, с, H-2); 4.24–4.17 (4H, м, OCH_2); 2.13–2.05 (2H, м, CH_2); 2.00–1.93 (2H, м, CH_2); 1.65–1.56 (4H, м, 2CH_2); 1.07 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3); 1.04 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 183.0 (C=O); 182.6 (C=O); 153.7 (C–O); 151.8 (C–O); 143.1 (C); 140.7 (C); 135.6 (CH); 134.6 (C); 134.0 (C); 133.7 (CH); 133.6 (CH); 133.1 (C); 126.8 (CH); 126.6 (CH); 122.9 (C); 121.2 (C); 77.4 (OCH_2); 75.4 (OCH_2); 32.5 (CH_2); 32.4 (CH_2); 32.3 (CH); 19.2 (CH_2); 19.0 (CH_2); 14.1 (CH_3); 14.0 (CH_3). Найдено, m/z : 580.9829 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 580.9814.

4,11-Дибутокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбальдегид (4). К раствору 9.04 г (15.6 ммоль) дибромпроизводного **3** в 115 мл AcOH небольшими порциями добавляют 10.78 г (78.0 ммоль) безводного AcOK и кипятят при перемешивании в течение 1 ч, контролируя окончание реакции методом ТСХ (элюент PhMe). К смеси добавляют 22 мл воды и кипятят при перемешивании в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в 220 мл воды, продукт экстрагируют PhMe (3 × 45 мл), экстракт промывают 40 мл воды, раствором NaHCO_3 (2 × 40 мл), 30 мл воды, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают дважды из смеси EtOH-PhMe , 4:1, промывая EtOH и гексаном. Выход 5.18 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 130–134 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 255 (4.81), 277 (4.72), 403 (4.13). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 10.64 (1H, с, CHO); 8.54 (1H, с, H-2); 8.23–8.21 (2H, м, H-6,9); 7.75–7.73 (2H, м, H-7,8); 4.22 (2H, т, $J = 6.4$, OCH_2); 4.12 (2H, т, $J = 7.0$, OCH_2); 1.97–1.90 (4H, м, CH_2); 1.62–1.56 (2H, м, CH_2); 1.48–1.43 (2H, м, CH_2); 1.02 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 0.96 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 186.6 (CHO); 183.0 (C=O); 182.5 (C=O); 153.7 (C–O); 152.0 (C–O); 143.5 (C); 138.9 (CH); 138.4 (C); 136.7 (C); 134.5 (C); 134.0 (C); 133.7 (CH); 133.6 (CH); 126.8 (CH); 126.6 (CH); 123.2 (C); 121.3 (C); 76.7 (OCH_2); 75.5 (OCH_2); 32.5 (CH_2); 32.3 (CH_2); 19.2 (CH_2); 19.1 (CH_2); 13.9 (2CH_3). Найдено, m/z : 437.1441 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, m/z : 437.1417.

4,11-Дибутокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (5). Метод I. К раствору 0.10 г

(0.23 ммоль) альдегида **4** в 20 мл Me_2CO добавляют 0.5 мл раствора хромовой кислоты, приготовленного из 1.00 г (3.40 ммоль) $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в 5 мл H_2O , и 0.70 мл (13.11 ммоль) 98% H_2SO_4 ²⁵ и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции (контроль методом ТСХ, элюент PhMe–EtOAc, 10:1) смесь выливают в 10 мл воды, продукт экстрагируют 40 мл CHCl_3 , промывают водой (2 × 10 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из CCl_4 , отфильтровывают продукт, промывают гексаном и сушат на воздухе.

Метод II. К раствору 5.18 г (11.87 ммоль) альдегида **4** в 250 мл CCl_4 добавляют 140 мл воды и 1.10 мл (20.78 ммоль) брома. Реакционную смесь кипятят при перемешивании в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры, нейтрализуют остаток брома сульфитом натрия и отгоняют CCl_4 при пониженном давлении. Продукт экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 100 мл), экстракт промывают 50 мл насыщенного раствора NaCl , водой (2 × 100 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из CCl_4 , отфильтровывают продукт, промывают его гексаном и сушат на воздухе. Выход 96 мг (92%, метод I), 5.14 г (95%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 129–133 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 258 (4.82), 279 (4.52), 424 (4.08). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.80 (1H, с, Н-2); 8.24–8.21 (2H, м, Н-6,9); 7.79–7.76 (2H, м, Н-7,8); 4.25–4.21 (4H, м, OCH_2); 2.07–2.00 (2H, м, CH_2); 1.99–1.91 (2H, м, CH_2); 1.66–1.56 (2H, м, CH_2); 1.50–1.40 (2H, м, CH_2); 1.05 (3H, т, $J = 7.3$, CH_3); 0.99 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 182.5 (C=O); 182.0 (C=O); 161.7 (COOH); 152.6 (C–O); 149.6 (C–O); 144.5 (2C); 134.3 (C); 134.2 (C); 133.9 (2CH); 133.8 (C); 130.5 (CH); 126.9 (CH); 126.7 (CH); 123.1 (C); 121.3 (C); 79.39 (OCH_2); 75.8 (OCH_2); 32.5 (CH_2); 31.0 (CH_2); 19.1 (CH_2); 18.6 (CH_2); 13.9 (CH_3); 13.8 (CH_3). Найдено, m/z : 453.1333 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, m/z : 453.1366.

4,11-Дигидрокси-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-3-карбоновая кислота (6). Метод III. К раствору 0.80 г (1.77 ммоль) кислоты **5** в 15 мл $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ добавляют 5 мл 33% раствора HBr в AcOH . Смесь перемешивают в течение 4 ч, постепенно нагревая до кипения, и кипятят в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывают, промывают 5 мл AcOH , 15 мл воды и сушат.

Метод IV. Растворяют 0.10 г (0.22 ммоль) кислоты **5** в 2 мл конц. H_2SO_4 и перемешивают при 100 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой (3 × 15 мл) и сушат. Выход 0.53 г (88%, метод III), 57 мг (76%, метод IV), красные кристаллы, т. пл. >250 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 261 (4.82), 506 (4.14). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 14.92 (1H, уш с, OH); 13.93 (1H, с, OH); 8.54 (1H, с, Н-2); 8.28–8.23 (2H, м, Н-6,9); 7.94–7.92 (2H, м, Н-7,8). Найдено, m/z : 339.0005 $[\text{M}-\text{H}]^-$. $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, m/z : 338.9969.

2-Бром-4,11-дибутокси-3-метилантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (7). К раствору 7.10 г (16.80 ммоль) 3-метилантрадиофена **1** в 100 мл CCl_4 добавляют 230 мл воды и

3.33 мл (67.20 ммоль) брома. Смесь кипятят при перемешивании в течение 15 мин, контролируя ход реакции методом ТСХ (элюент PhMe). После завершения реакции к смеси добавляют 8.47 г (67.20 ммоль) Na_2SO_3 и перемешивают в течение 10 мин. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают методом флеш-хроматографии на Al_2O_3 (элюент PhMe). Выделенный продукт перекристаллизовывают из смеси Cu-PhMe . Выпавшие кристаллы отфильтровывают, промывают циклогексаном и сушат на воздухе. Выход 4.58 г (54%), оранжевые кристаллы, т. пл. 137–139 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.24–8.21 (2H, м, Н-6,9); 7.75–7.70 (2H, м, Н-7,8); 4.21 (2H, т, $J = 6.6$, OCH_2); 4.05 (2H, т, $J = 7.1$, OCH_2); 2.66 (3H, с, CH_3); 2.05–1.91 (4H, м, CH_2); 1.64–1.53 (4H, м, CH_2); 1.06–1.01 (6H, м, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 183.1 (C=O); 182.7 (C=O); 153.4 (C–O); 150.7 (C–O); 142.9 (C); 138.4 (C); 134.8 (C); 134.7 (C); 134.1 (C); 133.5 (CH); 133.4 (CH); 126.7 (CH); 126.5 (CH); 122.6 (C); 120.8 (C); 118.7 (CBr); 76.9 (OCH_2); 75.1 (OCH_2); 32.6 (CH_2); 32.1 (CH_2); 19.2 (CH_2); 19.1 (CH_2); 16.0 (CH_3); 14.1 (CH_3); 14.0 (CH_3). Найдено, m/z : 503.0711 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrO}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 503.0709.

4,11-Дибутокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбонитрил (8). К раствору 1.50 г (3.0 ммоль) 2-бромантрадиофена **7** в 30 мл ДМФА добавляют 0.40 г (4.49 ммоль) CuCN и кипятят в токе аргона в течение 9 ч. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 90 мл PhMe и фильтруют через складчатый фильтр. Фильтрат промывают насыщенным раствором NaCl (2 × 30 мл), водой (2 × 25 мл), сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают методом флеш-хроматографии на SiO_2 (элюент PhMe). Продукт перекристаллизовывают из PhMe, осадок отфильтровывают, промывают циклогексаном и сушат. Выход 0.84 г (63%), желтые нитевидные кристаллы, т. пл. 186–187 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 268 (4.81), 412 (4.09). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 8.26–8.20 (2H, м, Н-6,9); 7.79–7.73 (2H, м, Н-7,8); 4.23 (2H, т, $J = 6.7$, OCH_2); 4.10 (2H, т, $J = 6.7$, OCH_2); 2.89 (3H, с, CH_3); 2.05–1.92 (4H, м, CH_2); 1.66–1.50 (4H, м, CH_2); 1.07–1.02 (6H, м, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 182.5 (C=O); 182.4 (C=O); 155.5 (C–O); 151.1 (C–O); 147.8 (C); 144.1 (C); 136.7 (C); 134.4 (C); 133.9 (CH); 133.8 (C); 133.7 (CH); 126.8 (CH); 126.6 (CH); 123.0 (C); 122.9 (C); 113.6 (CN); 110.4 ($\underline{\text{C}}\text{CN}$); 77.3 (OCH_2); 75.4 (OCH_2); 32.5 (CH_2); 32.1 (CH_2); 19.2 (CH_2); 19.1 (CH_2); 17.0 (CH_3); 14.0 (CH_3); 13.9 (CH_3). Найдено, m/z : 448.1590 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 448.1577.

Бутиловый эфир 4,11-дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты (9). К раствору 0.30 г (0.63 ммоль) нитрила **8** в смеси 7 мл BuOH и 7 мл PhMe добавляют 2 мл конц. H_2SO_4 и кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляют 20 мл PhMe, промывают 20 мл воды, 20 мл раствора NaHCO_3 , 30 мл воды, сушат над Na_2SO_4 и упаривают при пониженном давлении. Остаток перекристаллизовывают из смеси

BuOH–PhMe, осадок отфильтровывают, промывают EtOH и сушат на воздухе. Выход 0.23 г (82%), красные кристаллы, т. пл. 172–174 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 278 (4.80), 500 (4.24), 532 (4.18). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.96 (1H, с, OH); 14.01 (1H, с, OH); 8.33–8.28 (2H, м, H-6,9); 7.79–7.76 (2H, м, H-7,8); 4.36 (2H, т, $J = 6.4$, CO_2CH_2); 3.00 (3H, с, CH_3); 1.82–1.75 (2H, м, CH_2); 1.55–1.48 (2H, м, CH_2); 1.03 (3H, т, $J = 7.5$, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 182.8 (C=O); 182.4 (C=O); 162.9 (C–O); 162.1 (C–O); 157.7 (COO); 145.4 (C); 140.4 (C); 136.7 (C); 134.0 (CH); 133.7 (CH); 133.4 (C); 132.8 (C); 132.4 (C); 126.7 (CH); 126.6 (CH); 108.1 (C); 107.9 (C); 65.6 (CO_2CH_2); 30.6 (CH_2); 19.3 (CH_2); 15.4 (CH_3); 13.7 (CH_3). Найдено, m/z : 411.0876 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, m/z : 411.0897.

4,11-Дигидрокси-3-метил-5,10-диоксоантра[2,3-*b*]-тиофен-2-карбоновая кислота (10). В смеси 3 мл конц. H_2SO_4 и 9 мл AcOH кипятят 0.10 г (0.24 ммоль) эфира **9** в течение 9 ч. Реакционную смесь охлаждают и выливают в лед. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 72 мг (84%), красные кристаллы, т. пл. >250 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 278 (4.80), 476 (4.25), 504 (4.46), 539 (4.43). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 14.74 (1H, с, OH); 13.68 (1H, с, OH); 8.11–8.07 (2H, м, H-6,9); 7.85–7.83 (2H, м, H-7,8); 2.74 (3H, с, CH_3). Найдено, m/z : 353.0148 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{O}_6\text{S}$. Вычислено, m/z : 353.0125.

Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Совета по грантам Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых (грант МК-2474.2018.3).

Список литературы

1. Tikhomirov, A. S.; Litvinova, V. A.; Luzikov, Y. N.; Korolev, A. M.; Sinkevich, Y. B.; Shchekotikhin, A. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1072. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2017**, *53*, 1072].
2. Tikhomirov, A. S.; Shtil A. A.; Shchekotikhin, A. E. *Recent Pat. Anti-Cancer Drug Discovery* **2018**, *13*, 159.
3. Shchekotikhin, A. E.; Dezhenkova, L. G.; Tsvetkov, V. B.; Luzikov, Y. N.; Volodina, Y. L.; Tatarskiy, V. V.; Kalinina, A. A.; Treshalin, M. I.; Treshalina, H. M.; Romanenko, V. I.; Kaluzhny, D. N.; Kubbutat, M.; Schols, D.; Pommier, D.; Shtil, A. A.; Preobrazhenskaya, M. N. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 114.
4. Treshalina, H. M.; Romanenko, V. I.; Kaluzhny, D. N.; Treshalin, M. I.; Nikitin, A. A.; Tikhomirov, A. S.; Shchekotikhin, A. E. *Eur. J. Pharm. Sci.* **2017**, *109*, 631.
5. Tikhomirov, A. S.; Lin, C. -Y.; Volodina, Y. L.; Dezhenkova, L. G.; Tatarskiy, V. V.; Schols, D.; Shtil, A. A.; Kaur, P.; Chueh, P. J.; Shchekotikhin, A. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *148*, 128.
6. Shatrova, A. A.; Baranov, D. S.; Uvarov, M. N.; Kazantsev, M. S.; Glebov, E. M.; Fadeev, D. S.; Kulik, L. V. *Z. Phys. Chem. (Leipzig)* **2017**, *231*, 425.
7. He, P.; Tu, Z.; Zhao, G.; Zhen, Y.; Geng, H.; Yi, Y.; Wang, Z.; Zhang, H.; Xu, C.; Liu, J.; Lu, X.; Fu, X.; Zhao, Q.; Zhang, X.; Ji, D.; Jiang, L.; Dong, H.; Hu, W. *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 825.
8. Liau, W.-L.; Lee, T.-H.; Chen, J.-T.; Hsu, C.-S. *J. Mater. Chem. C* **2016**, *4*, 2284.
9. Storzer, T.; Hinderhofer, A.; Zeiser, C.; Novák, J.; Fišer, Z.; Belova, V.; Reisz, B.; Maiti, S.; Duva, G.; Hallani, R. K.; Gerlach, A.; Anthony, J. E.; Schreiber, F. *J. Phys. Chem. C* **2017**, *121*, 21011.
10. Sinkevich, Yu. B.; Shchekotikhin, A. E.; Luzikov, Yu. N.; Buyanov, V. N.; Kovalenko, L. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 1252. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2007**, 1478.]
11. Dalcanele, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 567.
12. Lee, G. A.; Freedman, H. H. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1641.
13. Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Stubbs, C. A.; Tam, W. W.; Albizzati, K. F. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4647.
14. Dodd, R. H.; Le Hyaric, M. *Synthesis* **1993**, 295.
15. Webb, K. S.; Ruszkay, S. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 401.
16. Brown, H. C.; Imai, T.; Desai, M. C.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4980.
17. Ojima, I.; Kogure, T.; Yoda, Y. *Org. Synth. Coll.* **1990**, *7*, 417.
18. Tikhomirov, A. S.; Shchekotikhin, A. E.; Preobrazhenskaya, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 171. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2014**, *50*, 193.]
19. Деженкова, Л. Г.; Тихомиров, А. С.; Штиль, А. А.; Щекотихин, А. Е.; Володина, Ю. Л. Патент РФ 2631100, 2017.
20. Shchekotikhin, A. E.; Lusikov, Y. N.; Buyanov, V. N.; Preobrazhenskaya, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2007**, *43*, 439. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2007**, 538.]
21. Shchekotikhin, A. E.; Luzikov, Y. N.; Buyanov, V. N.; Preobrazhenskaya, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 1236. [*Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2006**, 1421.]
22. Rogers, M. E.; Averill, B. A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3308.
23. Zanon, J.; Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2890.
24. Wen, Q.; Jin, J.; Zhang, L.; Luo, Y.; Lu, P.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1271.
25. Brown, H. C.; Garg, C. P.; Liu, K.-T. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 387.