

А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов^а,
М. Н. Преображенская

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 5,12-НАФТАЦЕНХИНОНА

6*. СИНТЕЗ 4,11-ДИМЕТОКСИПРОИЗВОДНЫХ АНТРА[2,3-*b*]ТИОФЕН-5,10-ДИОНА И АНТРА[2,3-*d*]ИЗОТИАЗОЛ- 5,10-ДИОНА

Конденсацией 2-формил- или 2-циано-3-хлор-1,4-диметоксиантрахинона с метилтиогликолятом в присутствии основания синтезированы метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоксилат и его 3-аминопроизводное соответственно. Омылением эфирной группы в метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоксилате и последующим декарбокислированием образовавшейся карбоновой кислоты получен 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион. Конденсацией 2-формил-3-хлор-1,4-диметоксиантрахинона с аммиаком в присутствии серы синтезирован 4,11-диметоксиантра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-дион.

Ключевые слова: 1,4-диметокси-3-хлорантрацен-9,10-дион-2-карбальдегид, 4,11-диметоксиантра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-дион, производные 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона, конденсация, спектры флуоресценции, стоксов сдвиг.

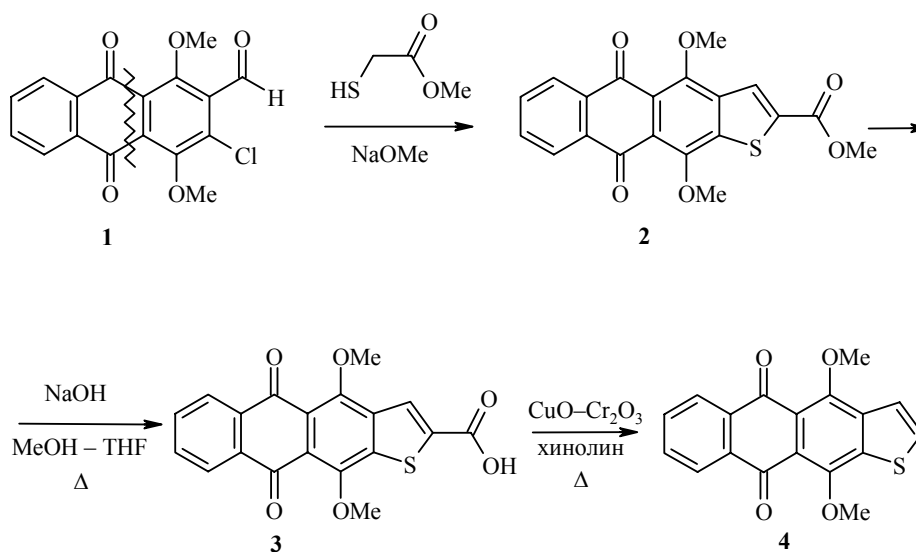
Аннелирование гетероциклического фрагмента с антрахиноновым хромофором позволяет существенно влиять на фотохимические свойства соединений, поэтому синтез гетероциклических аналогов нафтаценхинона и изучение связи между химическим строением и спектральными свойствами позволяет целенаправленно синтезировать соединения с заданными спектральными и фотохимическими характеристиками. Установлено, что производные гетероциклических аналогов нафтаценхинона, содержащие α -алкоксигруппы (например, 4,11-диметоксипроизводные нафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона [2]), обладают флуоресценцией с большими величинами стоксова сдвига. Продолжая систематическое изучение гетероциклических аналогов нафтаценхинона, мы синтезировали и изучили спектральные свойства метоксипроизводных некоторых тиоаналогов 5,12-нафтаценхинона.

Анализ литературных данных показал, что наиболее изученным классом тиоаналогов 5,12-нафтаценхинона являются производные антра[2,3-*d*]тиазол-5,10-диона, в ряду которого к настоящему времени получено около 40 производных. Сам антра[2,3-*d*]тиазол-5,10-дион [3] и большинство его производных запатентованы в качестве кубовых красителей, однако позднее его производные нашли применение как дихроичные красители для

* Сообщение 5 см. [1].

жидких кристаллов [4, 5], а его фотохромные производные запатентованы в качестве активной среды для CD дисков [6]. Менее изучены антра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-дион (для которого описан синтез 7 производных [7–9]) и антра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-дион [10]. Синтез и изучение спектральных характеристик производных этого ряда может иметь важное значение для выявления общих закономерностей связи структура–свойства в ряду гетероциклических аналогов 5,12-нафтаценхинона. Таким образом, данное исследование посвящено разработке метода синтеза и изучению спектральных свойств ранее не известных 4,11-диметоксипроизводных антра[2,3-*d*]изоксазол-5,10-диона и антра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-диона.

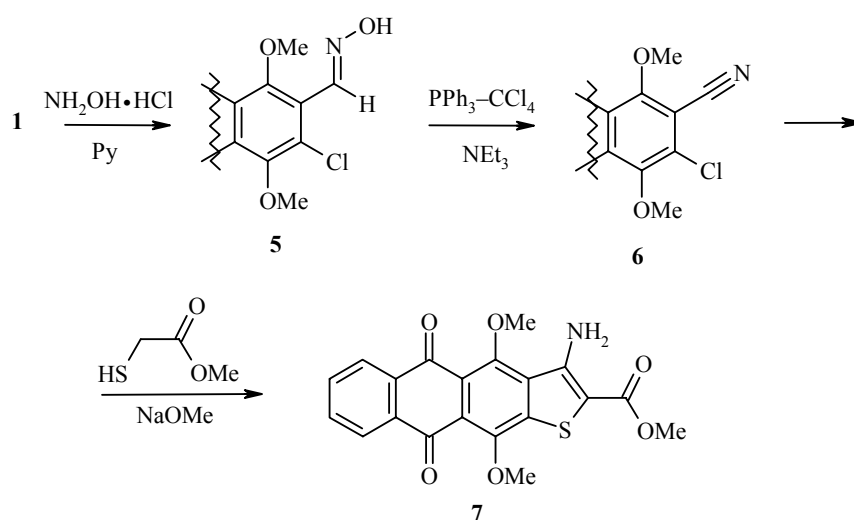
Одним из удобных методов синтеза производных бензотиофена является конденсация меркаптанов с доступными ароматическими карбонильными соединениями, содержащими в *орто*-положении хорошие уходящие группы (например, галогены) [11, 12]. Ранее был получен 2-формил-3-хлор-1,4-диметоксиантрахинон (**1**) [13], поэтому мы изучили возможности синтеза на его основе 4,11-диметоксипроизводных антра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-диона. Конденсацией *орто*-хлоральдегида **1** с метилтиогликолятом в присутствии основания мы получили метиловый эфир 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоновой кислоты (**2**) с высоким выходом (89%).



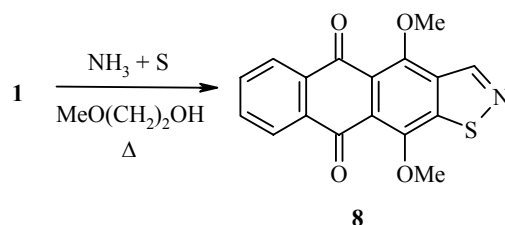
Омыление эфира **2** приводит к образованию карбоновой кислоты **3**, декарбоксилированием которой по методу [14] при кипячении в хинолине в присутствии хромита меди был получен 4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]-тиофен-5,10-дион (**4**).

Другой метод синтеза производных бензотиофена основан на

конденсации меркаптанов с ароматическими нитрилами, содержащими в *орто*-положении хорошие уходящие группы [15]. Для реализации этого подхода формильная группа в соединении **1** была трансформирована в нитрильную. Несмотря на то что в альдегиде **1** при действии сильных *O*-нуклеофилов [13] или *S*-нуклеофилов (как при синтезе антрадиофендиона **2**) преимущественно атакуется атом углерода, связанный с галогеном, при действии гидроксилamina реакция идет по формильной группе и с высоким выходом образуется оксим **5**. Дегидратацией последнего по методу [16], действием $\text{CCl}_4\text{-PPh}_3$ в присутствии NEt_3 , получен нитрил **6**. Как и альдегид **1**, нитрил **6** в присутствии оснований легко конденсируется с метилтиогликолятом, приводя к образованию метилового эфира 3-амино-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоновой кислоты (**7**) с высоким выходом (85%).



Для синтеза бензоизотиазолов предложен интересный метод, основанный на конденсации ароматических карбонильных соединений, содержащих в *орто*-положении галогены, с аммиаком в присутствии серы [10]. Аналогично незамещенному антра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-диону, описанному в этой работе, из 2-формил-3-хлор-1,4-диметоксиантрахинона (**1**) нами получен 4,11-диметоксиантра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-дион (**8**), хотя и с несколько меньшим выходом.



Электронные спектры поглощения и флуоресценции

тиоаналогов 5,12-нафтаценхинона

Соединение	λ_{max} , нм		$\Delta\lambda$, нм
	Поглощение	Флуоресценция	
2	401	565	164
3	406	554	148
4	400	549	149
7	470	582	112
8	392	549	157

Сопоставление спектров поглощения 1,4-диметоксиантрахинона (λ_{max} 425 [17]) и синтезированных тиоаналогов нафтаценхинона **2–4, 8** (λ_{max} 392–404 нм) показывает, что аннелирование тиоарена приводит к гипсохромному смещению длинноволнового максимума поглощения, что свидетельствует о разобщении цепи сопряжения между карбонильными и метоксигруппами хромофора. Введение аминогруппы в положение 3 антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона вызывает существенное bathochromное смещение длинноволновой полосы поглощения в спектре соединения **8** по сравнению со спектром 3-незамещенного аналога **2**.

Все полученные тиоаналоги нафтаценхинона обладают флуоресценцией в растворах и твердом состоянии. Изучение спектров флуоресценции показало, что соединения **2–4, 8** имеют высокие величины стоксова сдвига (таблица). Эти величины близки к результатам, полученным для производных 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона (147 нм) [2]. Сопоставление спектральных характеристик производных **2** и **7** показывает, что введение аминогруппы в положение 3 ядра антра[2,3-*b*]тиофен-5,10-диона вызывает уменьшение величины стоксова сдвига на ~50 нм.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 МГц и 100 МГц соответственно) в DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре SSQ 710 фирмы Finnigan-MAT, энергия ионизирующего напряжения 70 эВ, прямой ввод образца в ионный источник, нагрев образца до 350 °С, температура ионизационной камеры 150 °С. Спектры поглощения записаны на спектрометре Hitachi-U2000 в EtOH, спектры флуоресценции – на спектрофлуориметрах Shimadzu RF-500 и Cary Eclipse (Varian). Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, препаративную хроматографию соединений – на силикагеле марки Merck 60.

Метил-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоксилат (2). К раствору 0.05 г (2.2 ммоль) Na в 15.0 мл MeOH в атмосфере аргона при перемешивании прибавляют 0.3 мл (3.3 ммоль) метилового эфира тиогликолевой кислоты, после чего быстро добавляют раствор 400 мг (1.2 ммоль) альдегида **1** в 50 мл горячего диоксана. Реакционную смесь перемешивают 30 мин, выпавший осадок отфильтровывают, промывают MeOH, водой и сушат. Получают 412 мг (89%) эфира **2** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. >250 °С (возг.). УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 236 (4.0), 266 (4.4), 271 (4.4), 279 (4.4), 286 (4.4), (305), 401 (3.8). Спектр ЯМР ^1H (80 °С), δ , м. д.: 8.31 (1H, с, H-3); 8.17 (2H, м, H-5,8); 7.89 (2H, м, H-6,7); 4.08 (3H, с, OCH₃); 4.07 (3H, с, OCH₃); 3.97 (3H, с, OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 [M]⁺ (100), 353 (44), 323 (18), 293 (11), 265 (11), 237 (15). Найдено, %: С 62.90; Н 3.76. C₂₀H₁₄O₆S. Вычислено, %: С 62.82; Н 3.69.

4,11-Диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоновая кислота (3). Растворяют

350 мг (0.9 ммоль) эфира **2** при кипячении в 300 мл ТГФ, прибавляют раствор 200 мг (5.0 ммоль) NaOH в смеси 50 мл метанола и 20 мл воды и кипятят при перемешивании 10 мин. Реакционную массу упаривают до 20–30 мл и полученный раствор нейтрализуют 5% HCl. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 317 мг (94%) кислоты **3** в виде желтого порошка. Т. пл. >250 °С (возг.). УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 231 (4.0), 263 (4.4), (284), 406 (3.7). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 8.18 (1H, с, Н-3); 8.10 (2H, м, Н-5,8); 7.87 (2H, м, Н-6,7); 4.02 (6H, с, OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 368 [M]⁺ (100), 339 (43), 321 (11), 265 (12), 219 (25). Найдено, %: С 61.99; Н 3.34. C₁₉H₁₂O₆S. Вычислено, %: С 61.95; Н 3.28.

4,11-Диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион (4). К раствору 200 мг (0.54 ммоль) кислоты **3** в 3.0 мл хинолина добавляют 0.4 г (1.3 ммоль) хромита меди и перемешивают полученную смесь 30 мин при кипячении. Реакционную массу выливают в воду и нейтрализуют 5% HCl, осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Осадок растворяют при кипячении в смеси толуол–диоксан, 1:1, горячий раствор фильтруют через слой SiO₂ и упаривают до 5–7 мл. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из ДМСО, кристаллы отфильтровывают, промывают водой и сушат в вакууме. Получают 75 мг (42%) антрадиофена **4** в виде игольчатых кристаллов желтого цвета. Т. пл. 193–195 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 251 (4.4), 275 (4.3), (317), 400 (3.7). Спектр ЯМР ^1H (60 °С), δ , м. д. (J , Гц): 8.12 (3H, м, Н-3,5,8); 7.85 (2H, м, Н-6,7); 7.75 (2H, д, $J = 5.3$, Н-2); 4.03 (3H, с, OCH₃); 4.02 (3H, с, OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 324 [M]⁺ (100), 295 (44), 265 (24), 253 (12). Найдено, %: С 66.46; Н 3.76. C₁₈H₁₂O₄S. Вычислено, %: С 66.65; Н 3.73.

Оксим 1,4-диметокси-3-хлорантрацен-9,10-дион-2-карбальдегида (5). К суспензии 400 мг (1.2 ммоль) альдегида **1** в 20 мл пиридина прибавляют при перемешивании 150 мг (2.1 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina и полученную смесь перемешивают 30 мин, реакционную массу выливают при перемешивании в смесь 100 мл воды, 200 г льда и 25 мл конц. HCl. Осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из толуола. Получают 397 мг (95%) оксима **5** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 226–228 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 215 (4.3), 258 (4.4), (338), 367 (3.7). Спектр ЯМР ^1H (30 °С), δ , м. д.: 11.95 (1H, с, HO); 8.26 (1H, с, CHN); 8.07 (2H, м, Н-5,8); 7.87 (2H, м, Н-6,7); 3.89 (3H, с, OCH₃); 3.82 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (30 °С), δ , м. д.: 181.16 (C=O); 181.09 (C=O); 155.19*; 152.19; 135.13; 133.67; 133.53; 133.32; 127.75; 125.84; 142.45 (CHN); 134.05 (CH); 133.95 (CH); 126.10 (CH); 126.07 (CH); 62.59 (CH₃); 62.36 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 [M]⁺ (100), 328 (51), 301 (22), 284 (38). Найдено, %: С 59.11; Н 3.59; N 4.11. C₁₇H₁₂ClNO₅. Вычислено, %: С 59.06; Н 3.50; N 4.05.

1,4-Диметокси-3-хлорантрацен-9,10-дион-3-карбонитрил (6). Растворяют 300 мг (0.9 ммоль) нитрила **5** при кипячении в ацетонитриле. Раствор охлаждают до комнатной температуры и прибавляют при перемешивании 0.3 мл (2.3 ммоль) Et₃N, 1.0 мл (10.4 ммоль) CCl₄ и 300 мг (1.1 ммоль) трифенилфосфина. Через 30 мин реакционную массу разбавляют эквивалентным объемом петролейного эфира и отфильтровывают осадок POPh₃. К фильтрату прибавляют EtOAc, раствор промывают 5% HCl, водой, сушат и упаривают. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на SiO₂ (элюент толуол–этилацетат, 5:1). Перекристаллизовывают из толуола. Выход нитрила **6** 207 мг (73%) в виде желтых кристаллов, т. пл. 241–243 °С. Спектр ЯМР ^1H (30 °С), δ , м. д.: 8.12 (2H, м, Н-5,8); 7.91 (2H, м, Н-6,7); 4.06 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃). Спектр ЯМР ^{13}C (30 °С), δ , м. д.: 180.48 (C=O); 179.83 (C=O); 158.24; 151.87; 137.40; 132.98; 132.90; 131.12; 126.22; 115.11; 111.83; 133.91 (CH); 133.83 (CH); 125.88 (CH); 125.78 (CH); 62.78 (CH₃); 61.44 (CH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 [M]⁺ (100), 310 (22), 298 (28), 284 (41), 263 (21), 255 (19). Найдено, %: С 62.44; Н 3.13; N 4.10. C₁₇H₁₀ClNO₄. Вычислено, %: С 62.30; Н 3.08; N 4.27.

Метил-3-амино-4,11-диметоксиантра[2,3-*b*]тиофен-5,10-дион-2-карбоксилат (7) получают из нитрила **6** и метилтиогликолята аналогично эфиру **2**. Выход эфира **7** 85% в виде оранжево-красных кристаллов. Т. пл. >250 °С. УФ спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 274 (4.4), (309), 470 (3.7). Спектр ЯМР ^1H (60 °С), δ , м. д.: 8.16 (2H, м, Н-5,8); 7.90 (2H, м, Н-6,7); 7.08 (2H, м, NH₂); 4.03 (3H, с, OCH₃); 4.00 (3H, с, OCH₃); 3.86 (3H, с, OCH₃). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397 [M]⁺ (100), 382 (18), 350 (19), 336 (20), 308 (11). Найдено, %: С 60.55; Н 3.93; N 3.61. C₂₀H₁₅NO₆S. Вычислено, %: С 60.45; Н 3.80; N 3.52.

* Здесь и далее все сигналы без отнесений принадлежат четвертичным атомам углерода.

4,11-Диметоксиантра[2,3-*d*]изотиазол-5,10-дион (8). В запаянной ампуле при интен-

сивном перемешивании (магнитная мешалка) нагревают смесь 200 мг (0.6 ммоль) альдегида **1**, 0.2 мл (1.1 ммоль) 25% водного раствор аммиака, 32 мг (1.0 ммоль) измельченной серы в 2.0 мл метилцеллозольва до 100 °С и выдерживают 20 мин. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют продукты реакции EtOAc. Экстракт промывают водой, сушат Na₂SO₄ и упаривают. Остаток очищают хроматографически (силикагель, бензол–AcOEt, 10 : 1). Получают 84 мг (43%) антраизогиазола **8** в виде желтых кристаллов. Т. пл. 228–230 °С (из смеси бензол–гексан, 1 : 2). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 252 (4.4), 308 (3.3), 392 (3.6). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 9.22 (1H, с, Н-3); 8.26 (2H, м, Н-5,8); 7.79 (2H, м, Н-6,7); 4.21 (3H, с, OCH₃); 4.19 (3H, с, OCH₃). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 325 [M]⁺ (100), 310 (11), 296 (44), 282 (25), 266 (24), 254 (15). Найдено, %: С 62.81; Н 3.55; N 4.22. С₁₇H₁₁NO₄S. Вычислено, %: С 62.76; Н 3.41; N 4.31.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 96 (2007).
2. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, О. С. Анисимова, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 691 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 605 (2006)].
3. E. Moergeli, US Pat. 2957884 (1960); *Chem. Abstr.*, **55**, 6874 (1961).
4. K. Nakamura, J. Fujio, M. Hosonuma, M. Nakatsuka, I. Nishizawa, JP 61285259 (1986); *Chem. Abstr.*, **107**, 79479 (1987).
5. Sharp Corp., JP 5956475 (1982); *Chem. Abstr.*, **101**, 181339 (1984).
6. T. Murayama, S. Maeda, C. Fukabori, T. Nagao, WO 9118057 (1991); *Chem. Abstr.*, **117**, 101137 (1992).
7. P. De la Cruz, N. Martin, F. Miguel, C. Seoane, A. Albert, F. H.Cano, A. Leverenz, M. Hanack, *Synth. Met.*, **48**, 59 (1992).
8. Y. Kita, S. Mohri, T. Tsugoshi, H. Maeda, Y. Tamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 4723 (1985).
9. E. Fischer-Reimann, EP 592366 (1993); *Chem. Abstr.*, **121**, 108509 (1994).
10. J. Markert, H. Hagen, *Liebigs Ann. Chem.*, **5**, 768 (1980).
11. R. M. Scrowston, D. C. Shaw, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 749 (1976).
12. A. J. Bridges, A. Lee, E. C. Maduakor, C. E. Schwartz, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 7499 (1992).
13. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 1421 (2006). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **42**, 1236 (2006)].
14. G. V. Jones, V. J. Chapman, *J. Org. Chem.*, **58**, 5558 (1993).
15. J. R. Beck, *J. Org. Chem.*, **37**, 3224 (1972).
16. R. Appel, R. Kleinstuck, K.-D. Ziehn, *Chem. Ber.*, **104**, 1030 (1971).
17. В. Я. Файн, *Электронные спектры поглощения и строение антрахинонов*, Спутник⁺, 2003, **2**, с. 34.

Научно-исследовательский институт
по изысканию новых антибиотиков
им. Г. Ф. Гаузе, Москва 119021, Россия
e-mail: shchekotikhin@mail.ru

Поступило 01.12.2006

^aРоссийский химико-технологический
университет им. Д. И. Менделеева,
Москва 125190