

УДК 547.304.2 + 547.853 + 547.305 + 547.789

КАТИОН ТИОКСАНИЛИЯ В РЕАКЦИЯХ С ФАРМАКОФОРНЫМИ АМИНАМИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО РЯДА

© 2019 г. Л. П. Юнникова^а*, В. В. Эсенбаева^а, Е. А. Данилова^б, М. К. Исляйкин^б

^а ФГБОУ ВО «Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова»,
614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская 23
*e-mail: yunnikova@yahoo.com

^б ФГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет»,
153000, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр. 7

Поступила в редакцию 07 июля 2019 г.
После доработки 12 ноября 2019 г.
Принята к публикации 18 ноября 2019 г.

Изучено взаимодействие тетрафторбората тиоксантилия с фармакофорными гетероциклическими аминами. Получены устойчивые продукты электрофильного замещения одного атома водорода в аминогруппе 2-аминопиримидинов или атомов водорода в двух аминогруппах 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазоле. Получены продукты – *N*-(9*H*-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин, 4,6-диметил-*N*-(9*H*-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин, 4,6-дигидрокси-*N*-(9*H*-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин, *N*²,*N*⁵-ди(9*H*-тиоксантен-9-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин. Строение полученных соединений подтверждено методами масс-спектрометрии, ЯМР ¹H спектроскопии, рентгеноструктурного анализа.

Ключевые слова: тетрафторборат тиоксантилия, 2-аминопиримидин, 4,6-диметил-2-аминопиримидин, 4,6-дигидрокси-2-аминопиримидин, 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазол.

DOI: 10.1134/S0514749219120231

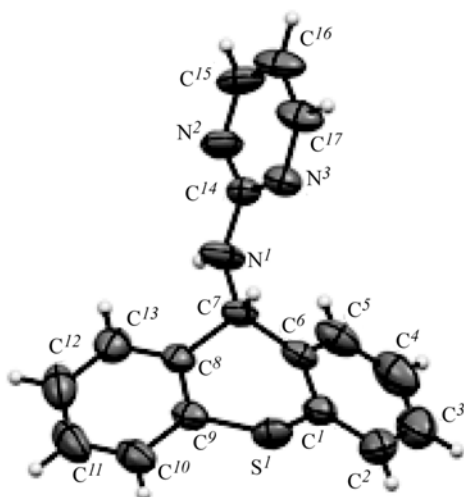
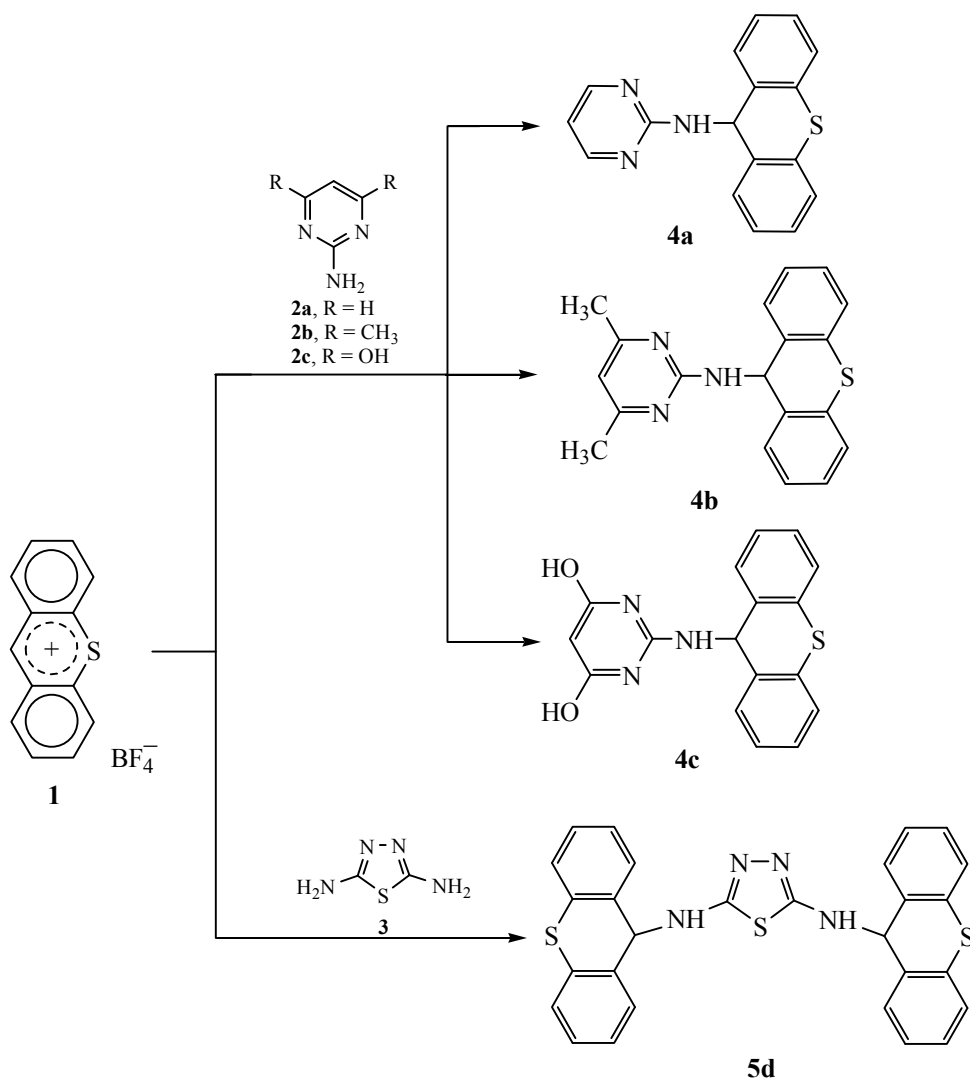
В сообщении [1] нами показана возможность осуществления взаимодействия между фармакофорным 2-аминопиримидином [2] с солями тропилия, ксантилия или тритилия. В результате реакции получены продукты замещения атома водорода в аминогруппе 2-аминопиримидина на фрагменты тропилия, ксантилия или тритилия. Легкость электрофильного замещения у атома азота аминогруппы связана с высокой подвижностью атома водорода аминогруппы вследствие amino-иминной таутомерии [3]. Аналогично протекает взаимодействие 4,6-диметил-2-аминопиримидина с тетрафторборатами тропилия или тритилия [4]. Реакции тетрафторбората тропилия с 4,6-дигидрокси-2-аминопиримидином в зависимости от соотношения реагентов и последовательности их смешивания протекают как моно- и дитропилирование только по аминогруппе, или как дитропилирование по экзотрициклическому или эндоциклическому атомам азота

[4]. Результат взаимодействия тетрафторбората тропилия с диаминном 2,5-диамино-1,3,5-тиадиазолом зависит от соотношения исходных реагентов и протекает по двум аминогруппам или сопровождается сужением одного из тропилиевых циклов с образованием имиона [5].

В данной работе изучено взаимодействие фармакофорных 2-аминопиримидина, 4,6-диметил-2-аминопиримидина, 4,6-дигидрокси-2-аминопиримидина, 2,5-диамино-1,3,4-тиадиазола с тетрафторборатом тиоксантилия. Получены *N*-(9*H*-Тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин **4a**, 4,6-диметил-*N*-(9*H*-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин **4b**, 4,6-дигидрокси-*N*-(9*H*-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин **4c**, *N*²,*N*⁵-ди(9*H*-тиоксантен-9-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин **5d**.

Структура и состав всех полученных соединений подтверждены данными ЯМР ¹H спектроско-

Схема 1.



Структура *N*-(9*H*-Тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амина **4a** по данным РСА.

пии и масс-спектрометрии. По данным РСА, в молекуле амина **4a** (см. рисунок) тиопирановый цикл находится в конформации «ванна», вследствие этого тиоксантенный фрагмент имеет геометрию согнутого листа.

Результаты РСА зарегистрированы в Кембриджском центре кристаллографических данных под номером CCDC 1967432 и может быть свободно получен по запросу на интернет-сайте: www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

***N*-(9*H*-Тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин (**4a**)**. К раствору 0.10 г (0.33 ммоль) соли **1** в 5 мл этанола прибавляли 0.06 г (0.64 ммоль) амина **2a** в один прием. При перемешивании образуется мутный раствор, который выдерживали в течение 1.5 ч при комнатной температуре и нейтрализовали

10%-ным NH_4OH (до pH 8). Выход 0.08 г (89%), бежевые кристаллы, т.пл. 194–196°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 6.30 с (1H, NH), 6.60 с (1H, C^9H), 7.20–7.27 м (3H, $\text{C}^{1,8'}\text{H}$, C^5H), 7.35–7.62 м (6H, $\text{C}^{2,3,4,5,6,7}\text{H}$), 8.32 д (2H, $\text{C}^{4,6}\text{H}$, J 4.0 Гц). Найдено: 292.0903 $[M + \text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{S}]^+$ 292.0903.

Соединение **4a** кристаллизуется в centrosymmetric пространственной группе моноклинной сингонии. Длины связей и валентные углы в молекуле принимают обычные для соответствующих атомов значения. Тиопирановый цикл находится в конформации «ванна», вследствие этого тиоксантеновый фрагмент имеет геометрию согнутого листа (перегиб по линии $\text{C}^7\cdots\text{S}^1$, угол 45.3°). Диэдральный угол между плоскостью $\text{C}^1\text{C}^6\text{C}^9\text{C}^8$ и аминопиримидиновым фрагментом составляет 71.1°. В кристалле молекулы связаны в centrosymmetric димеры за счет межмолекулярных водородных связей $\text{N}^1\cdots\text{H}^1\cdots\text{N}^2$ [$1-x$, $1-y$, $1-z$], $\text{N}^1\cdots\text{H}^1$ 0.91(3), $\text{H}^1\cdots\text{N}^2$ 2.10(3), $\text{N}^1\cdots\text{N}^2$ 3.006(3) Å, угол $\text{N}^1\text{H}^1\text{N}^2$ 178(2)°. Сингония кристалла **4a** моноклинная, пространственная группа $P2_1/n$, a 9.235(3), b 8.833(3), c 18.080(5) Å, β 99.77(3)°, V 1453.3(7) Å³, Z 4. Атом водорода группы NH уточнен независимо в изотропном приближении. При уточнении остальных водородных атомов использована модель «наездника». Окончательные параметры уточнения: R_1 0.0540, wR_2 0.1127 [для 2229 отражений с $I > 2\sigma(I)$], R_1 0.0899, wR_2 0.1429 (для всех 3393 независимых отражений), S 1.066.

Соединения **4b–c** синтезированы аналогично по методике **4a**.

4,6-Диметил-N-(9H-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин (4b). Выход 0.07 г (65%), белые кристаллы, т.пл. 205–210°C (возгонка) (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.31 с (6H, 2CH₃), 6.35 с (1H, C^9H), 6.40 д (1H, C^5H , J 8.0 Гц), 7.20–7.65 м (8H, CH в Het), 8.63 д (1H, NH, J 8.0 Гц). Найдено: 320.1215 $[M + \text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}$. Вычислено для $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{S}]^+$ 320.1216.

4,6-Дигидрокси-N-(9H-тиоксантен-9-ил)пиримидин-2-амин (4c). Выход 0.06 г (69%), бежевые кристаллы, т.пл. 285°C (разл.) (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 4.84 с (1H, NH), 6.47 с (1H, C^9H), 6.78 с (1H, C^5H), 7.14–7.40 м (8H, CH в Het), 10.47 с (2H, 2OH). Найдено: 324.0801 $[M + \text{H}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$. Вычислено для $[\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}]^+$ 324.0801.

N^2, N^5 -Ди(9H-тиоксантен-9-ил)-1,3,4-тиадиазол-2,5-диамин (5d). К раствору 0.01 г (0.08 ммоль) диамина **3** в 3 мл воды прибавляли 0.045 г (0.15 ммоль) соли **1** в один прием. При перемешивании образуется розовый раствор, который выдерживали в течение 1.5 ч при комнатной температуре и нейтрализовали 10%-ным NH_4OH (до pH 8). Выход 0.03 г (75%), белые кристаллы, т.пл. 214°C (этанол). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.86 с (2H, C^9H), 7.18–7.64 м (16H, Het), 8.63 (2H, NH, J 8.0 Гц). Найдено: 509.0917 $[M + \text{H}]^+$ $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{S}_3$. Вычислено для $[\text{C}_{28}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{S}_3]^+$ 509.0923.

Спектры ЯМР ^1H получены на приборе Varian Mercury 400 (400 МГц) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ГМДС. Масс-спектры зарегистрированы на масс-спектрометре maXis Impact HD Bruker Daltonik GmbH. Поглощение учтено эмпирически методом мультискан с использованием алгоритма SCALE3 ABSPACK [6]. Структура расшифрована прямым методом и уточнена полноматричным МНК с использованием программного пакета SHELX2013 [7].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-03-00888 Пермский государственный аграрно-технологический университет им. академика Д.Н. Прянишникова Россия, Ивановский государственный химико-технологический университет.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 1015. [Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V. *J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 1018.] doi 10.1134/S1070428018070084
2. Koroleva E.V., Gusak K.N., Ignatovich Zh.V. *Russ. Chem. Rev.* **2010**, *79*, 655. doi 10.1070/RC2010v079n08ABEN004116
3. Королева Е.В., Игнатович Ж.В., Синюттич Ю.В., Гусак К.Н. *ЖОрХ*. **2016**, *52*, 159. [Koroleva E.V., Ignatovich Z.V., Sinyutich Yu.V., Gusak K.N. *J. Org. Chem.* **2016**, *52*, 139.] doi 10.1134/S1070428016020019
4. Yunnikova L.P., Esenbaeva V.V., Shklyayaeva E.V. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Tekhnol.* **2018**, *61*, 47. doi 10.6060/ivkkt.20186180.5817
5. Эсенбаева В.В., Юнникова Л.П., Кудаярова Т.В., Данилова Е.А. *ЖОХ*. **2018**, *88*, 2087. [Esenbaeva V.V.,

Yunnikova L. P., Kudayarova T.V., Danilova E.A.
Russ. J. Gen. Chem. **2018**, *88*, 2691.] doi 10.1134/
S0044460X18120235

6. *CrysAlisPro*, Agilent Technologies, Version 1.171.37.33.
7. Sheldrick G.M. *Acta Cryst.* **2008**, *A64*, 112. doi 10.1107/
S0108767307043930

Thioxanthylum Cation in Reactions with Pharmacophore Amines of the Heterocyclic Series

L. P. Yunnikova^{a,*}, V. V. Esenbaeva^a, E. A. Danilova^b, and M. K. Islaykin^b

^a Perm State Agro-Technological University named after Academician D.N. Pryanishnikov,
614990, Russia, Perm, ul. Petropavlovskaya 23
*e-mail: yunnikova@yahoo.com

^b Ivanovo State University of Chemistry and Technology, 153000, Russia, Ivanovo, Sheremetevskii pr. 7

Received July 7, 2019; revised November 12, 2019; accepted November 18, 2019

The interaction between thioxanthylum tetrafluoroborate with pharmacophore amines of the heterocyclic series was studied. The stable products of electrophilic substitution of one hydrogen atom in the amino group of 2-aminopyrimidines or hydrogen atoms in two amino groups of 2,5-diamino-1,3,4-thiadiazole were obtained. The next products obtained – *N*-(9*H*-thioxanthen-9-yl)pyrimidin-2-amine, 4,6-dimethyl-*N*-(9*H*-thioxanthen-9-yl)-pyrimidin-2-amine, 4,6-dihydroxy-*N*-(9*H*-thioxanthen-9-yl)pyrimidin-2-amine, *N*²,*N*⁵-di(9*H*-thioxanthen-9-yl)-1,3,4-thiadiazole-2,5-diamine. The structure of obtained compounds is confirmed by methods of mass spectrometry, NMR ¹H spectroscopy and X-ray analysis.

Keywords: thioxanthylum tetrafluoroborate, 2-aminopyrimidine, 4,6-dimethyl-2-aminopyrimidine, 4,6-dihydroxy-2-aminopyrimidine, 2,5-diamine-1,3,4-thiadiazole