

УДК 547.422.3; 547.461.3; 547.814.1; 547.834; 548.737

НОВАЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКАЯ СИСТЕМА – ХРОМЕНО[3'',4''':5',6']ПИРИДО[2',3':4,5]ТИЕНО-[3,2-*e*]ПИРИДИН. СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНАЯ И КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

© 2020 г. И. В. Дяченко^{a, *}, В. Д. Дяченко^a, И. А. Якушев^{b, **},
В. Н. Хрусталеv^{c, d, ***}, В. Г. Ненайденко^{e, ****}

^a Луганский национальный университет им. Тараса Шевченко, 91011, Украина, г. Луганск, ул. Оборонная 2
*e-mail: ivladya87@mail.ru

^b ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 31
**e-mail: ilya.yakushev88@gmail.com

^c ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая 6
***e-mail: vnkhrustalev@gmail.com

^d ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского», 119991, Россия, г. Москва, Ленинский пр. 47

^e ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы 1
****e-mail: nenajdenko@gmail.com

Поступила в редакцию 26 апреля 2020 г.

После доработки 09 мая 2020 г.

Принята к публикации 19 мая 2020 г.

Изучена многокомпонентная конденсация цианотиоацетамида, 2-метил-4-фторбензальдегида, метил-4-метил-3-оксопентаноата и 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она. Синтезирована новая гетероциклическая система – хромено[3'',4''':5',6']пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридин и изучена её молекулярная и кристаллическая структура методом РСА.

Ключевые слова: многокомпонентная конденсация, новая гетероциклическая система, рентгеноструктурный анализ.

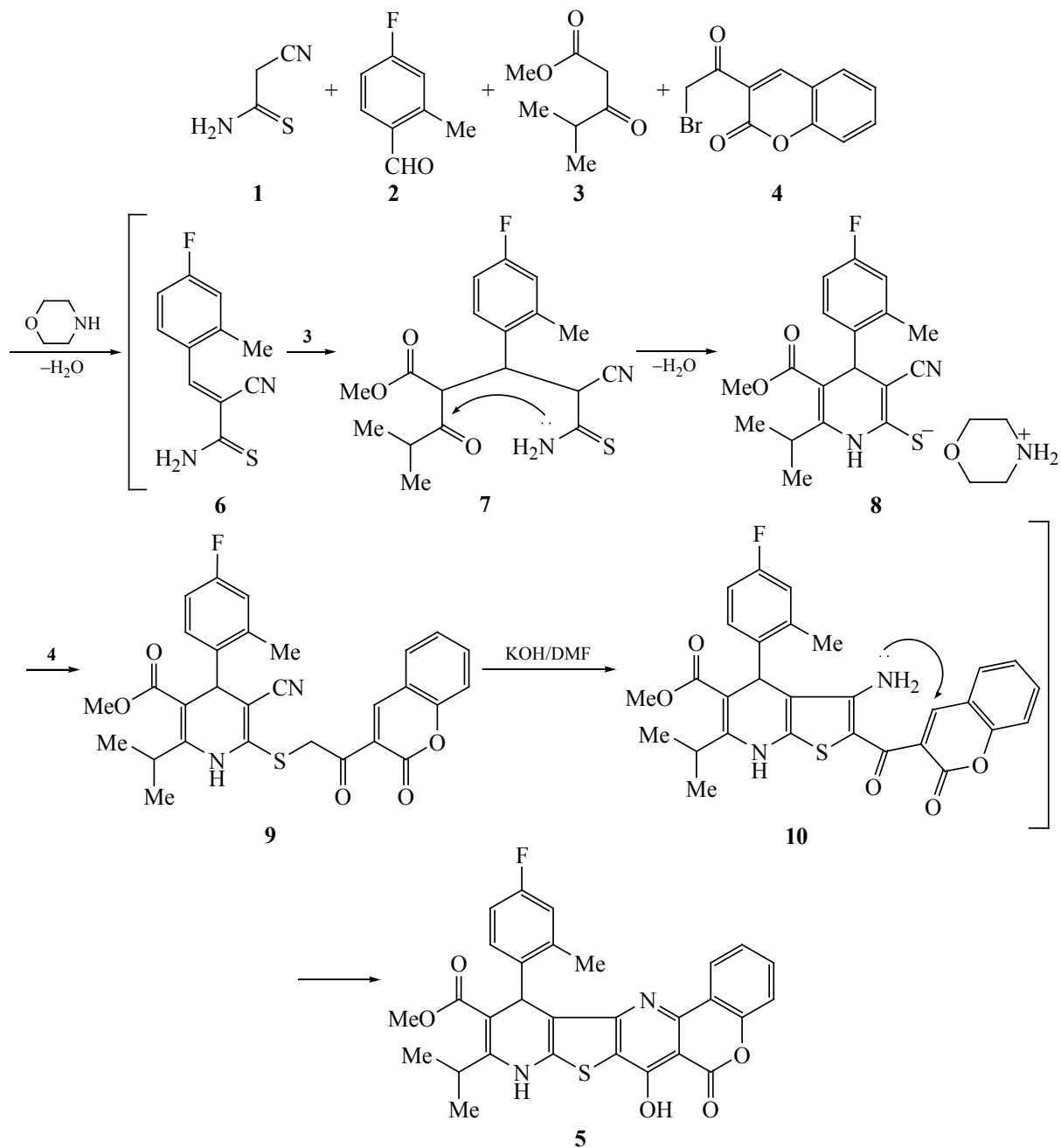
DOI: 10.31857/S0514749220090190

Среди производных пиридо[2',3':4,5]тиено-[3,2-*b*]пиридинов обнаружены селективные агонисты прогестероновых рецепторов [1]. Кумариносодержащие органические соединения привлекают внимание исследователей широким спектром биологической активности, среди которой отметим антибактериальную [2], противотуберкулёзную [3] и противоопухолевую [4].

В продолжение исследований многокомпонентных конденсаций [5–7], инициируемых реакцией

цианотиоацетамида с альдегидами [8], и с учетом перспективности указанных выше классов гетероциклов для создания веществ с практически полезными свойствами нами изучен новый вариант такого типа реакций. Предполагалось объединить фрагменты упомянутых гетероциклов в одной молекуле. Показано, что конденсация цианотиоацетамида **1**, 2-метил-4-фторбензальдегида **2**, метил-4-метил-3-оксопентаноата **3** и 3-(2-бромацетил)-2*H*-хромен-2-она **4** приводит к образованию

Схема 1.



ранее неизвестной замещённой гетероциклической системы – метил-7-гидрокси-12-(2-метил-4-фторфенил)-6-оксо-10-(пропан-2-ил)-9,12-дигидро-6*H*-хромено[3'',4'':5',6']пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридин-11-карбоксилата **5**. Реакция реализуется при 20°C в этаноле в присутствии эквимолярного количества морфолина. Вероятная схема этого процесса состоит в протекании на первой стадии реакции Кнёвенагеля (схема 1).

Образовавшийся алкен **6** выступает в качестве акцептора Михаэля при взаимодействии с CH_2 -кислотой **3**. Возникающий таким путем соответствующий аддукт **7** циклизуется в соль **8**, после чего следует её алкилирование α -бромкетонем **4** до тиозфира **9**.

Повышение основности реакционной среды путём обработки гипотетического интермедиата **9**

10%-ным водным раствором КОН в растворе DMF способствует циклизации в тиофеновое ядро **10**. В дальнейшем реализуется внутримолекулярная реакция аза-Михаэля, приводящая к замыканию пиридинового цикла и возникновению конечной структуры **5**. Строение соединения **5** подтверждено спектральными характеристиками (см. экспериментальную часть) и однозначно установлено данными РСА (рис. 1).

Соединение **5** содержит пентациклическую систему, включающую один пятичленный цикл (тиофен) и четыре шестичленных цикла – бензол, дигидропиран, пиридин и дигидропиридин. Центральный пентациклический каркас имеет практически плоское строение (среднеквадратичное отклонение атомов равно 0.084 Å), которое определяется наличием цепи сопряженных связей и дополнительно стабилизируется внутримолекулярной водородной связью O–H...O (рис. 1, см. таблицу). Карбоксилатный заместитель почти копланарен пентациклической системе – угол между соответствующими плоскостями равен 16.6(3)°. Наблюдаемое небольшое скручивание связано с участием карбоксилатной группы в образовании межмолекулярной водородной связи с сольватной молекулой бутилового спирта (рис. 1, см. таблицу). Атом азота дигидропиридинового цикла имеет тригонально-планарную конфигурацию [сумма валентных углов при атоме азота равна 360(5)°].

Молекула **5** является хиральной и содержит асимметрический центр при атоме углерода C⁴. Кристалл соединения **5** является рацематом. Молекулы **5** в кристалле образуют цепочки вдоль кристаллографической оси *a* за счет межмолекулярных водородных связей N–H...O и O–H...O (см. таблицу), а также невалентных взаимодействий S...O [3.077(2) Å] с сольватными молекулами бутанола (рис. 2). Упаковка цепочек стопочная вдоль кристаллографической оси *b*.

Водородные связи в структуре **5** (Å и град)^a.

D–H...A	d(D–H)	d(H...A)	d(D...A)	Угол (DHA)
O ⁴ –H ^{4O} ...O ³	0.86(3)	1.82(3)	2.604(2)	150(3)
N ¹ –H ^{1N} ...O ^{5#1}	0.85(2)	2.05(2)	2.851(2)	158(2)
O ⁵ –H ^{5O} ...O ¹	0.89(3)	1.97(3)	2.826(2)	163(3)

^a Кристаллографические операции для генерации симметрически эквивалентных атомов: *x*+1, *y*, *z*.

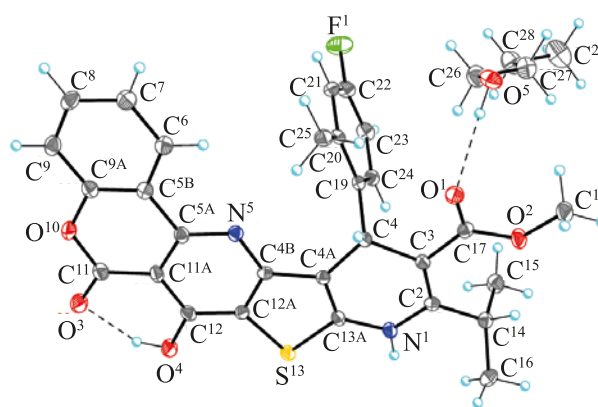


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **5** в представлении атомов эллипсоидами анизотропных смещений с 50% вероятностью. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи.

Таким образом, четырёхкомпонентная конденсация, инициируемая конденсацией Кнёвенагеля, открывает путь к потенциально биологически активной новой гетероциклической системе – хромено[3'',4'':5',6']пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридину.

Рентгеноструктурное исследование соединения **5**. Призматические бесцветные кристаллы, C₂₉H₂₃FN₂O₅S·C₄H₁₀O (*M_r* 604.67), триклинные, пространственная группа *P*-1, *a* 9.8452(7) Å, *b* 10.2029(7) Å, *c* 15.6533(11) Å, α 76.080(3)°, β 73.352(2)°, γ 74.481(3)°, *V* 1428.47(18) Å³, *Z* 2, *d*_{выч} 1.406 г/см³, *F*(000) 636, μ 0.171 мм⁻¹. Параметры элементарной ячейки и интенсивности 21201 отражений (7338 независимых отражений, *R*_{int} 0.089) измерены на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker SMART APEX-II CCD (*T* 150 К, λ (MoK α)-излучение, графитовый монохроматор, ϕ - и ω -сканирование, 2θ 57.44°). Обработка экспериментальных данных проведена с помощью программы SAINT [9]. Для полученных данных проведен учет поглощения рентгеновского излучения по программе SADABS [10]. Структура

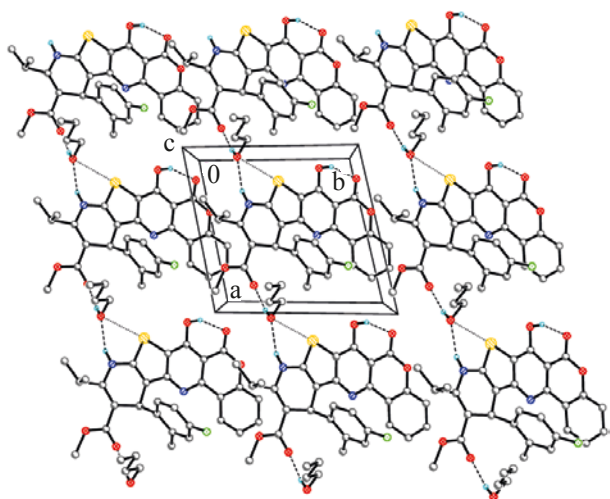


Рис. 2. Кристаллическая структура соединения **5**. Штриховыми линиями показаны внутри- и межмолекулярные водородные связи, пунктирными – невалентные взаимодействия S...O.

определена прямыми методами и уточнена полноматричным МНК по F^2 в анизотропном приближении для неводородных атомов. Атомы водорода гидроксильных и amino групп локализованы объективно в разностных Фурье-синтезах и уточнены изотропно с фиксированными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{O})$ и $1.2U_{\text{экв}}(\text{N})$]. Остальные атомы водорода, положения которых рассчитаны геометрически, включены в уточнение с фиксированными позиционными параметрами (модель «наездник») и изотропными параметрами смещения [$U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.5U_{\text{экв}}(\text{C})$ для группы CH_3 и $U_{\text{изо}}(\text{H}) = 1.2U_{\text{экв}}(\text{C})$ для остальных групп]. Окончательные факторы расходимости R_1 0.060 для 4121 независимых отражений с $I \geq 2\sigma(I)$ и wR_2 0.116 для всех независимых отражений, GOF 0.968. Максимальное и минимальное значения пиков остаточной электронной плотности 0.43 и 0.31 $\text{e}/\text{\AA}^3$, соответственно. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL [11].

Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **5** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1994302).

Метил-7-гидрокси-12-(2-метил-4-фторфенил)-6-оксо-10-(пропан-2-ил)-9,12-дигидро-6H-хромено[3'',4'':5',6']пиридо[2',3':4,5]тиено[3,2-*e*]пиридин-11-карбоксилат (5). К перемешанной смеси 1.0 г (10 ммоль) цианотиоацетамида **1** и

1.4 г (10 ммоль) 2-метил-4-фторбензальдегида **2** в 20 мл этанола при 20°C добавляли 3 капли морфолина, перемешивали 15 мин до начала кристаллизации алкена **6**, добавляли 1.44 г (10 ммоль) СН-кислоты **3** и 0.87 мл (10 ммоль) морфолина, продолжая перемешивание ещё 30 мин. Через сутки к перемешанной смеси добавляли 3-(2-бромацетил)-2H-хромен-2-он **4**, перемешивали 5 ч и оставляли на 48 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, растворяли при 20°C в 30 мл ДМФА и при перемешивании добавляли 5.6 мл (10 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH, перемешивали 1 ч и оставляли. Через 48 ч образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом и гексаном. Выход 3.6 г (68%), светло-жёлтые игольчатые кристаллы (при УФ-облучении флуоресцируют), т.пл. 268–270°C (BuOH). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3404 (OH), 3310 (NH), 1715, 1701 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.16–1.25 м [6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 2.81 с (3H, CH_3), 3.54 с (3H, OCH_3), 4.11–4.22 м [1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$], 5.49 с (1H, H^{12}), 6.73–6.82 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.11 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4), 7.31–7.49 м ($2\text{H}_{\text{аром}}$), 7.60 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.4), 8.34 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8), 9.96 с (1H, NH), 11.73 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.9 (2C), 18.7, 19.6, 34.7, 60.4, 97.2, 102.9, 112.3, 113.1, 115.6, 116.2, 117.4, 119.9, 124.3, 125.1, 131.7, 132.9, 137.5, 143.8, 147.2, 150.1, 152.2, 153.8, 158.3, 160.1, 161.9, 165.2, 167.8. Найдено, m/z : 531.1395 [$M + \text{H}$] $^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$. M 531.1312.

ИК спектр соединения **5** получали на приборе ИКС-40 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрофотометре Varian VXR-400 (399.97 и 100 МГц соответственно) в растворах CDCl_3 , внутренний стандарт – TMS. Масс-спектр получали на масс-спектрометре высокого разрешения Orbitrap Elite. Образец для HRMS растворяли в 1 мл DMSO, разбавляли в 100 раз 1%-ной HCOOH в CH_3CN , вводили шприцевым насосом со скоростью 40 мкл/мин в источник ионизации электрораспылением. Поток газов источника были отключены, напряжение на игле составляло 3.5 кВ, температура капилляра – 275°C. Масс-спектр регистрировали в режимах положительных и отрицательных ионов в орбитальной ловушке с разрешением 480000. Внутренние калибранты – ион 2DMSO + H^+ (m/z 157.03515) в положительных ионах и

додецилсульфат-анион (m/z 265.14789) в отрицательных ионах. Температуру плавления определяли на блоке Кофлера. Ход реакции и чистоту полученного соединения контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol UV-254 в системе ацетон–гексан (3:5), проявление парами йода и УФ-облучением.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ (проект № FSSF-2020-0017) и программы РУДН 5-100.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang Y., Duraiswami C., Madauss K.P., Tran T.B., Williams S.P., Deng S.-J., Graybill T.L., Hammond M., Jones D.G., Grygielko E.T., Bray J.D., Thompson S.K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 4916–4919. doi 10.1016/j.bmcl.2009.07.100
2. Hu Y., Shen Y., Wu X., Tu X., Wang G.-X. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 958–969. doi 10.1016/j.ejmech.2017.11.100
3. Hu Y.-Q., Xu Z., Zhang S., Wu X., Ding J.-W., Lv Z.-S., Feng L.-S. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *136*, 122–130. doi 10.1016/j.ejmech.2017.05.004
4. Dandriyal J., Singla R., Kumar M., Jaitak V. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *119*, 141–168. doi 10.1016/j.ejmech.2016.03.087
5. Дяченко И.В., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ХГС*. **2019**, 442–447. [Dyachenko I.V., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 442–447.] doi 10.1007/s10593-019-02477-7
6. Дяченко И.В., Калашник И.Н., Дяченко В.Д., Дороватовский П.В., Хрусталеv В.Н., Ненайденко В.Г. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1127–1142. [Dyachenko I.V., Kalashnik I.N., Dyachenko V.D., Dorovatovskii P.V., Khrustalev V.N., Nenajdenko V.G. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1019–1033.] doi 10.1134/S1070428019070194
7. Дяченко И.В., Карпов Е.Н., Дяченко В.Д. *ЖОХ*. **2015**, *85*, 765–770. [Dyachenko I.V., Karpov E.N., Dyachenko V.D. *Russ. J. Gen. Chem.* **2015**, *85*, 1063–1068.] doi 10.1134/S1070363215050102
8. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. *Усп. Хим.* **2018**, *87*, 1–27. [Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 1–27.] doi 10.1070/RCR4760
9. Bruker, APEX-III. Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA, **2018**.
10. Krause L., Herbst-Irmer R., Sheldrick G.M., Stalke D. *J. Appl. Cryst.* **2015**, *48*, 3–10. doi 10.1107/S1600576714022985
11. Sheldrick G.M. *Acta Crystallogr., Sect. C*, **2015**, *71*, 3–8. doi 10.1107/S2053273314026370

New Heterocyclic System – Chromeno[3'',4'':5',6']pyrido[2',3':4,5]thieno[3,2-*e*]pyridine. Synthesis, Molecular, and Crystal Structure

I. V. Dyachenko^{a, *}, V. D. Dyachenko^a, I. A. Yakushev^{b, **},
V. N. Khrustalev^{c, d, ***}, and V. G. Nenajdenko^{e, ****}

^a *Luhansk Taras Shevchenko National University, 91011, Ukraine, Lugansk, ul. Oboronnaya 2*
**e-mail: ivladya87@mail.ru*

^b *Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences,*
119991, Russia, Moscow, Leninsky prosp. 31
***e-mail: ilya.yakushev88@gmail.com*

^c *Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow, ul. Mikluho-Maclaya 6*
****e-mail: vnkhrustalev@gmail.com*

^d *Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, 119991, Russia, Moscow, Leninsky pr. 47*
^e Moscow M.V. Lomonosov State University, 119991, Russia, Moscow, Leninskie Gory 1
*****e-mail: nenajdenko@gmail.com*

Received April 26, 2020; revised May 9, 2020; accepted May 19, 2020

The multicomponent condensation of cyanothioacetamide, 2-methyl-4-fluorobenzaldehyde, methyl-4-methyl-3-oxopentanoate and 3-(2-bromoacetyl)-2*H*-chromen-2-one was studied. A new heterocyclic system was synthesized – chromeno[3'',4'':5',6']pyrido[2',3':4,5]thieno[3,2-*e*]pyridine and its molecular and crystal structure was studied by the method X-ray diffraction analysis.

Keywords: multicomponent condensation, new heterocyclic system, X-ray diffraction analysis