

А. Е. Щекотихин, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин,
Е. П. Баберкина, Г. В. Авраменко, Н. Н. Суворов

НАФТОИНДОЛЫ

7*. СИНТЕЗ 4,11-ДИМЕТОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИНДОЛ-5,10-ДИОНА И 4-МЕТОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИНДОЛ-5,10-ДИОНА

По реакции Лемгрубера—Баччо из 1,4-диметокси-2-метил-3-нитроантрахинона синтезированы 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион и 4-метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион.

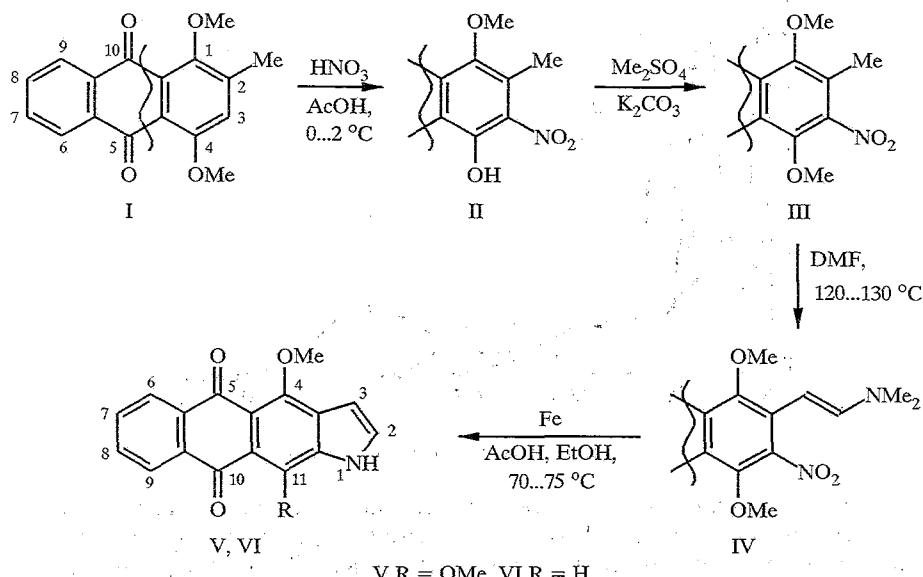
Многие соединения антрахинонового ряда находят широкое применение в качестве противоопухолевых средств. Открытый в 1969 г. адриамицин [2] является одним из наиболее эффективных медицинских препаратов, действующих против различного вида опухолей при умеренной токсичности. 4-Деметоксианалог рубомицина, получивший название «карминомицин», был выделен из *Actinomadura carminata* в 1973 г. Г. Ф. Гаузе и также нашел широкое применение как противоопухолевый препарат [3].

С другой стороны, известно, что среди производных индола имеется большая группа как природных, так и синтетических противоопухолевых препаратов. В клинической практике широкое применение находят индолные алкалоиды винкристин и винбластин [3], а также противоопухолевые антибиотики — митомицины [3]. Поэтому поиск новых биологически активных веществ с противоопухолевой активностью, соединяющих в своей структуре индолный и антрахиноновый фрагменты, представляет значительный интерес. В литературе описаны способы синтеза нафтоиндолдионов [4—9], однако ни одним из этих способов не были получены с хорошим выходом нафтоиндолдионы линейного строения, содержащие донорные заместители в бензольном кольце, аннелированном с пиррольным фрагментом.

В разработанном нами методе синтеза 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (V) для построения пиррольного кольца была применена реакция Лемгрубера—Баччо, успешно используемая для получения конденсированных систем [10]. В качестве исходного соединения был выбран 1,4-диметокси-2-метилантрахинон (I), полученный по методу [11].

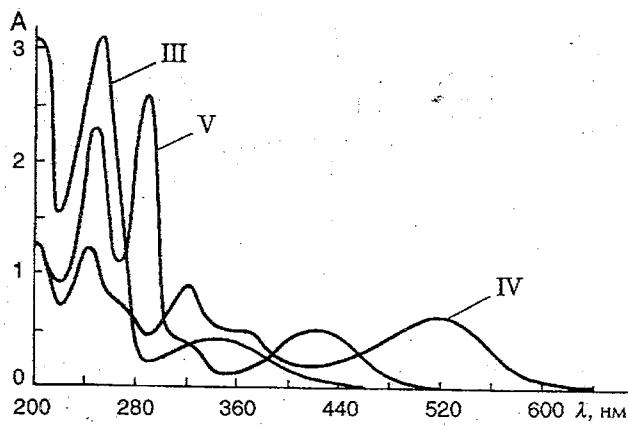
При нитровании антрахинона I дымящей азотной кислотой (*d* 1,5 г/мл) в ледяной уксусной кислоте происходит деметилирование одной из метоксигрупп, что приводит с выходом 72% к 1-метокси-2-метил-3-нитро-4-гидроксиантрахинону (II). Последующим алкилированием диметилсульфатом в присутствии поташа в сухом ацетоне соединение II было превращено в 1,4-диметокси-2-метил-3-нитроантрахинон (III) с выходом 88%. Обрабатывая антрахинон III диэтилацеталем N,N-диметилформамида (ДЭАДМФА) в сухом ДМФА в токе аргона, мы получили 1,4-диметокси-2-[2'-(N,N-диметиламино)-2-винил]-3-нитроантрахинон (IV) с выходом 79%. Восстановительной циклизацией енамина IV железом в смеси этанола и ледяной уксусной кислоты (1 : 1) были получены целевой нафтоиндолдион V с выходом 62% и его деметоксилированный аналог 4-метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион

* Сообщение 6 см. [1].



(VI) с выходом 10%. Подобное деметоксилирование метоксигидроксинафонов наблюдалось ранее при синтезе антрациклинов [12].

Строение продуктов I—VI подтверждено данными ПМР, ИК, УФ и масс-спектрометрии. В спектрах ПМР соединений II и III наряду с мультиплетами четырех ароматических протонов в слабом поле и синглетом протонов метильной группы в сильном поле наблюдаются соответственно один (в соединении II) и два (в соединении III) синглета протонов метоксигрупп в области 4 м. д. Измерения ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) показали, что в случае соединения III ЯЭО на метильной группе составляет +2,5% при насыщении одной из метоксигрупп и менее 0,5% при насыщении другой. Подобное различие между ЯЭО было получено в обратном эксперименте — при измерении ЯЭО на метоксигруппах в условиях насыщения сигнала метильной группы. Положительный ЯЭО на метильной и одной из метоксигрупп соединения III свидетельствует об их пространственном сближении и позволяет заключить, что *ортого*-расположению метильной и метоксигрупп в подобных системах отвечает ЯЭО более +2,5%, а *мета*-расположению — ЯЭО менее +0,5%. В случае соединения II ЯЭО на метильной группе при насыщении сигнала метоксигруппы составляет +5%, а на метоксигруппе при насыщении сигнала метильной группы +4%. С учетом данных по ЯЭО в соединении III можно утверждать, что это отвечает *ортого*-расположению метильной и метоксигрупп в соединении II, откуда следует его строение. В спектре ПМР енамина IV наблюдаются сигналы α - и β -протонов при двойной связи $\text{C}=\text{C}$ с характерной для *транс*-расположения КССВ $J_{\text{транс}} = 13,4$ Гц. В спектрах ПМР нафтоиндолдионов V и VI наряду с мультиплетами ароматических протонов присутствуют сигналы N—H и C—H протонов пиррольного кольца с химическими сдвигами и КССВ, которые хорошо согласуются с литературными данными для индола [13]. В спектре диметоксинафтоиндолдиона V наблюдаются также синглеты протонов двух метоксигрупп, а в спектре метоксинафтоиндолдиона VI синглет протонов одной метоксигруппы и дублет ароматического протона индольного кольца (с химическим сдвигом 8,10 м. д., $J = 0,8$ Гц), обусловленный взаимодействием с протоном 3-H пиррольного кольца. Согласно литературным данным о КССВ в индоле, $|^5J_{3,7}| \sim 0,7$ Гц $> |^4J_{3,4}|$ [14]. На этом основании можно предположить, что наблюдаемая в продукте деметоксилирования VI КССВ протона бензольного кольца индольного фрагмента отвечает $^5J_{3,11}$ и, следовательно [2], продукт деметоксилирования представляет собой 4-метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-



Электронные спектры поглощения соединений III—V

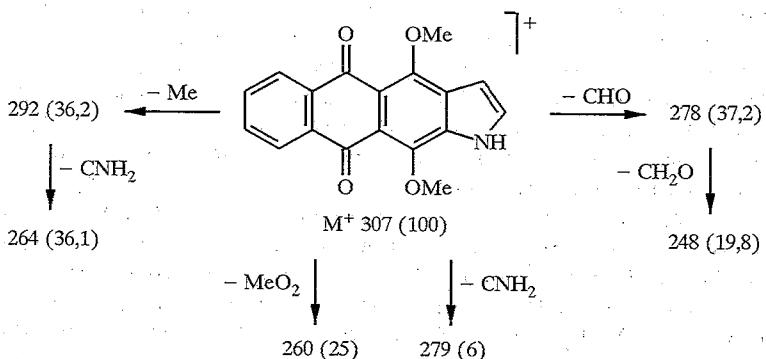
дион. Это предположение однозначно доказано экспериментами по ЯЭО, в которых о пространственном сближении протонов N—H и 11-H свидетельствует значительный положительный ЯЭО: +18% на сигнале протона 11-H при насыщении сигнала протона N—H; при этом наблюдается также положительный ЯЭО +16% на сигнале протона 2-H и отрицательный ЯЭО -3% на сигнале протона 3-H. Заметный положительный ЯЭО (+11%) наблюдается на сигнале протона 3-H при насыщении сигнала протонов метоксигруппы; что указывает на их пространственное сближение и служит дополнительным подтверждением указанного выше строения продукта деметоксилирования VI.

В ИК спектрах соединений II—VI наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области $1600\text{...}1690\text{ cm}^{-1}$, обусловленные валентными колебаниями групп C=O, а в спектрах соединений II—IV наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области $1500\text{...}1550$ и $1320\text{...}1330\text{ cm}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям нитрогруппы. Характеристические частоты поглощения групп N—H соединений V и VI находятся в области $3150\text{...}3350\text{ cm}^{-1}$, что совпадает с положением соответствующей полосы в спектре индола.

Электронные спектры поглощения соединений III—V приведены на рисунке. Для нитрозамещенного производного III максимум длинноволновой полосы лежит в области 350 нм. Такой гипсохромный сдвиг этой полосы по сравнению со спектром 1,4-диметоксантрахинона связан, очевидно, с электроноакцепторным эффектом нитрогруппы, понижающей электронную плотность на атомах кислорода. Этот эффект исчезает в случае нафтоиндола V, в электронном спектре которого максимум длинноволновой полосы находится в области 420 нм. Примерно в этой же области находятся максимумы поглощения производных 1,4-дигидроксантрахинона [15]. Батохромный сдвиг максимума длинноволновой полосы поглощения в случае енамина V связан с образованием эффективной сопряженной системы с сильным электронодонорным заместителем (диметиламиногруппой) и электроноакцепторным заместителем (нитрогруппой). Нельзя исключить также и возможности взаимодействия с карбонильными группами антрахинонового цикла.

В масс-спектре нафтоиндолдионов V и VI имеются интенсивные пики молекулярных ионов M^+ 307* и 277 соответственно, а характер дальнейшей фрагментации, подтвержденный метастабильными переходами, не противоречит приписываемым им структурам:

* Здесь и далее для пиков ионов приведены значения m/z , а в скобках — относительные интенсивности пиков ионов в % к максимальному значению.



Масс-спектр нафтоиндолдиона VI аналогичен.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры полученных соединений регистрировали на спектрометре Perkin-Elmer-599 в вазелиновом масле. Спектры ПМР записаны на спектрометре Unity + 400 (фирма Varian) с рабочей частотой 400 МГц. Химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры регистрировали на хромато-масс-спектрометре Varian Mat-112, энергия ионизирующего напряжения 70 эВ, при токе эмиссии катода 1 мА, ускоряющем напряжении 3 кВ, температуре 250 °С. УФ спектры записаны на спектрофотометре Specord m400 в этаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Соединения хроматографировали на силикагеле марки L 40/100.

1-Метокси-2-метил-3-нитро-4-гидроксиантрахинон (II). 1,4-Диметокси-2-метилантрахинон (I) (9,5 г, 33,5 ммоль) растворяют в предварительно охлажденной до -5 °С смеси 20 мл азотной кислоты (*d* 1,5 г/мл) и 20 мл ледяной уксусной кислоты и выдерживают полученную смесь в течение 15 мин при этой температуре, затем реакционную массу выливают на 200 г льда и быстро отфильтровывают образовавшийся оранжевый осадок, сушат и кристаллизуют из спирта. Выход 7,5 г (72%). *T_{пл}* 168...171 °С. Спектр ПМР (CDCl_3): 13,18 (1Н, с, OH), 8,18 и 8,20 (2Н, м, 6-H, 9-H), 7,92 и 7,94 (2Н, м, 7-H, 8-H), 3,82 (3Н, с, OCH_3), 2,30 м. д. (3Н, с, CH_3). ИК спектр: 1665 (C=O), 1545 (NO₂), 1330 cm^{-1} (NO₂). Масс-спектр: 313 (100), 284 (10), 266 (12), 250 (15), 221 (10), 152 (12), 139 (26), 128 (8). Найдено, %: C 61,4; H 3,5; N 4,5. $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_6\text{N}$. Вычислено, %: C 61,3; H 3,5; N 4,5.

1,4-Диметокси-2-метил-3-нитроантрахинон (III). Смесь, содержащую 7 г (22,3 ммоль) антрахинона II, 15,2 г (110 ммоль) прокаленного поташа и 3,2 мл (33 ммоль) свежеперегнанного диметилсульфата в 800 мл сухого ацетона, кипятят при интенсивном перемешивании в течение 3 ч в токе аргона, затем отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении, остаток промывают этанолом для удаления непрореагировавшего диметилсульфата, сушат, кристаллизуют из бензола. Выход 6,3 г (88%) в виде кристаллов желтого цвета. *T_{пл}* 208...211 °С. Спектр ПМР (DMSO-D_6): 8,17 (2Н, м, 6-H, 9-H), 7,77 (2Н, м, 7-H, 8-H), 3,99 (3Н, с, OCH_3), 3,94 (3Н, с, OCH_3), 2,32 м. д. (3Н, с, CH_3). ИК спектр: 1675 (C=O), 1538 (NO₂), 1330 cm^{-1} (NO₂). Масс-спектр: 327 (100), 280 (42), 252 (23), 200 (19), 238 (31), 223 (15), 195 (16), 181 (20), 165 (36), 152 (57), 139 (69), 126 (15), 104 (20), 91 (13), 76 (40), 67 (28), 63 (15). Найдено, %: C 62,4; H 4,0; N 4,3. $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}$. Вычислено, %: C 62,4; H 4,0; N 4,2.

1,4-Диметокси-2-[2'-(N,N-диметиламино)-2-ванил]-3-нитроантрахинон (IV). К 5 г (15,2 ммоль) антрахинона III добавляют 50 мл сухого ДМФА, 3,6 мл (30 ммоль) диметилацетала N,N-диметилформамида и при перемешивании выдерживают полученную смесь при 125...130 °С в токе аргона 4 ч, после чего реакционную массу упаривают при пониженном давлении, сухой остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 4,6 г (79%) енамина IV в виде игольчатых кристаллов фиолетового цвета с *T_{пл}* 170...172 °С. Спектр ПМР (CDCl_3): 8,21 и 8,15 (2Н, м, 6-H, 9-H), 7,82 (1Н, д, $-\text{CH}=$, *J* = 13,4 Гц), 7,75 и 7,71 (2Н, м, 7-H, 8-H), 4,72 (1Н, д, $-\text{CH}=$, *J* = 13,4 Гц), 3,98 (3Н, с, OCH_3), 3,85 (3Н, с, OCH_3), 2,95 м. д. (6Н, с, N(CH₃)₂). ИК спектр: 1672 (C=O), 1620 (C=C), 1518 (NO₂), 1323 cm^{-1} (NO₂). Масс-спектр: 382 (57), 365 (100), 335 (14), 320 (16), 307 (22), 292 (13), 266 (19), 252 (40), 238 (12), 206 (16), 86 (45), 58 (79). Найдено, %: C 62,7; H 4,7; N 7,3. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{N}_2$. Вычислено, %: C 62,8; H 4,7; N 7,2.

4,11-Диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (V) и 4-метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (VI), Енамин V (4 г, 10 ммоль) растворяют в смеси 100 мл ледяной уксусной кислоты и 100 мл этанола, при интенсивном перемешивании при 70...75 °C добавляют 2,8 г (50 ммоль) порошка железа. Через 0,5 ч реакционную массу фильтруют, фильтрат разбавляют водой и экстрагируют осадок эфиром. Экстракт трижды промывают 20% KOH, водой, сушат и упаривают при пониженном давлении. Остаток хроматографируют на силикагеле смесью бензол—эфир (10 : 1) и получают 0,27 г (10%) игольчатых кристаллов желтого цвета нафтоиндолдиона VI с $T_{пл}$ 308...310 °C (из спирта) и 1,9 г (62%) желтых кристаллов нафтоиндолдиона V с $T_{пл}$ 275...278 °C (из спирта).

4,11-Диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (V). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 12,38 (1Н, м, N—H), 8,08 (2Н, м, 6-Н, 9-Н), 7,77 (2Н, м, 7-Н, 8-Н), 7,41 (1Н, м, 2-Н), 6,83 (1Н, м, 3-Н), 3,97 (3Н, с, OCH₃), 4,01 м. д. (3Н, с, OCH₃), $^3J_{1,2} = 2,8$ Гц, $^3J_{2,3} = 2,8$ Гц, $^4J_{1,3} = 1,8$ Гц. ИК спектр: 3260 (N—H), 1660 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр: 307 (100), 293 (36), 290 (16), 289 (16), 288 (10), 279 (6), 278 (37), 264 (36), 261 (12), 260 (25), 248 (19), 236 (14), 221 (11), 193 (19), 165 (10), 138 (12). Найдено, %: C 70,2; H 4,3; N 4,6. C₁₈H₁₃O₄N. Вычислено, %: C 70,3; H 4,2; N 4,6.

4-Метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (VI). Спектр ПМР (ДМСО-D₆): 12,12 (1Н, с, N H), 8,14 и 8,16 (2Н, м, 6-Н, 9-Н), 8,10 (1Н, д, 11-Н), 7,82 и 7,86 (2Н, м, 7-Н, 8-Н), 7,44 (1Н, м, 2-Н), 6,88 (1Н, м, 3-Н), 4,08 м. д. (3Н, с, OCH₃), $^3J_{1,2} = 2,8$ Гц, $^3J_{2,3} = 3,24$ Гц, $^4J_{1,3} = 1,85$ Гц, $^5J_{3,11} = 0,8$ Гц. ИК спектр: 3356 (N—H), 1670 cm^{-1} (C=O). Масс-спектр: 277 (85), 249 (20), 248 (100), 231 (16), 206 (25), 191 (14). Найдено, %: C 73,6; H 4,0; N 5,1. C₁₇H₁₁O₃N. Вычислено, %: C 73,7; H 4,0; N 5,0.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Демидов И. Е., Буянов В. Н., Негребецкий В. В., Ефимова Т. К., Суворов Н. Н. // Химия и технология биологически активных соединений и полупродуктов: Сб. научных трудов РХТУ. — М., 1992. — С. 37.
2. Arcamone T., Franceschic G., Penco S. // Tetrah. Lett. — 1969. — N 13. — P. 1007.
3. Гаузе Г. Ф., Дудник Ю. В. // Противоопухолевые антибиотики. — М., 1987. — С. 18—49, 116—127.
4. Горелик М. В., Мишина Е. В. // ЖОрХ. — 1983. — Т. 19. — С. 2177.
5. Галушкин А. М., Докукин Н. С. // ЖОрХ. — 1982. — Т. 18. — С. 1539.
6. Shekar P. C., Seshadri S. // Dyes & Pigments. — 1984. — Vol. 5. — P. 277.
7. Шварцберг М. С., Мороз А. А., Пискунов А. В., Будзинская И. А. // I Всесоюз. конф. «Химия, биохимия и фармакология производных индола»: Тез. докл. — Тбилиси, 1986. — С. 173.
8. Moroz A. A., Piskunov A. V., Galevskaya T. P., Mzhelskaya M. A. // 6 Intern. Conf. on Organic Synthesis. Abstr. — М., 1986. — P. 150.
9. Воробьева С. Л., Буянов В. Н., Левина И. Ю., Суворов Н. Н. // ХГС. — 1989. — № 1. — С. 69.
10. Баберкина Е. П., Ахвледиани Р. Н., Буянов В. Н., Суворов Н. Н. // ЖОрХ. — 1990. — Т. 26. — С. 445.
11. Suzuki F., Trenbeath S., Gleim R. D., Sih C. J. // J. Org. Chem. — 1978. — Vol. 43. — P. 4164.
12. Hauser F. M., Hewawasam N. V. // J. Org. Chem. — 1988. — Vol. 53. — P. 4516.
13. Hiremath S. P., Hosmane R. S. // Adv. Heterocycl. Chem. — 1973. — N 15. — P. 277.
14. Степанов Б. И. // Введение в химию и технологию органических красителей. — М.: Химия, 1984. — С. 206.
15. Blak U. H., Heffernan N. F. // Austral. J. Chem. — 1965. — Vol. 18. — P. 353.

Российский химико-технологический
университет, Москва 125190

Поступило в редакцию 20.03.96

Центр по химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815