

Посвящается профессору Л. И. Беленькому
в связи с 80-летием

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

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 5,12-НАФТАЦЕНХИНОНА

9*. ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ И СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 4,11-ДИМЕТОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИЗАТИН-5,10-ДИОНА

Разработан препаративный метод получения *N*-алкильных производных 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона. Проведены реакции конденсации с некоторыми *N*- и *C*-нуклеофилами, в результате которых получены соответствующие производные по положению 3. Найден эффективный метод деметилирования *N*-алкил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов, приводящий с высоким выходом к *N*-замещенным 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионам. Последовательным галогенированием пентахлоридом фосфора и ацилированием промежуточным 2-хлорпроизводным *трет*-бутиламина 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион был трансформирован в производное 2-амино-3*H*-нафто[2,3-*f*]индол-3,5,10-триона.

Ключевые слова: 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион, 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион, алкилирование, галогенирование, деметилирование, конденсация, производные.

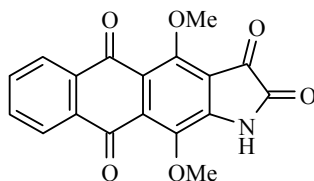
Изатин и его производные широко применяются для получения многочисленных биологически активных соединений, красителей и аналитических реагентов [2, 3]. Несомненно, для этих целей могут быть применимы и конденсированные системы, содержащие антрахиноновый и изатиновый хромофоры. Однако, несмотря на значительный потенциал поликонденсированных производных изатина, ни реакционная способность, ни биологическая активность подобных соединений до настоящего времени практически не изучена.

Ранее [4] нами был разработан метод синтеза 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона (**1**). Предварительный скрининг этого соединения показал, что оно способно ингибировать рост опухолевых клеток в микромолярных концентрациях и, таким образом, класс производных нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона перспективен для поиска новых химиотерапевтических препаратов. Поскольку химические свойства нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов не были изучены, для дальнейшего синтеза новых биологически активных производных и для выявления связи структура–активность представляется целесообразным исследовать реакционную способность

* Сообщение 8 см. [1].

нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов и проверить возможность адаптации

типичных методов трансформации изатина для получения соответствующих производных нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона.

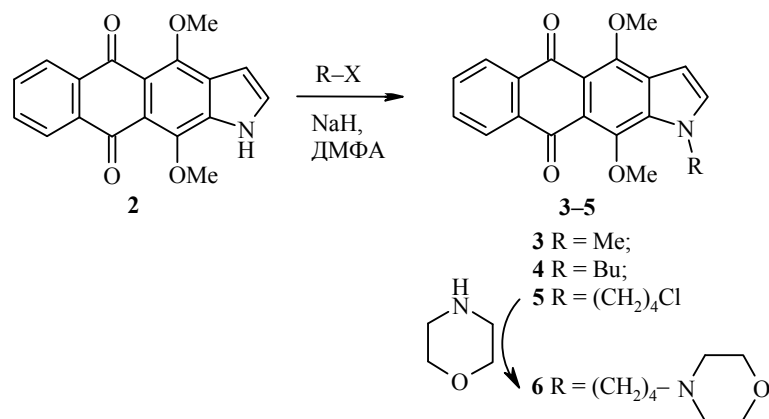


1

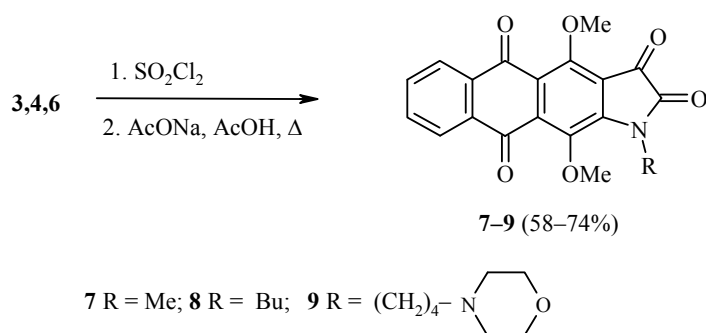
Введение фармакофорных групп в положение 1 представляется наиболее перспективным методом модификации нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов, поэтому первоначально мы изучили возможности получения N-замещенных производных этого ряда. Для этого, используя ранее разработанную восьмистадийную схему синтеза [4] из 2-метилгидрохинона, мы наработали 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион (**1**). Предпринятые попытки прямого N-алкилирования нафтоизатиндиона **1** оказались малоэффективными или непригодными для синтеза его N-производных. Были опробованы различные методики алкилирования алкил- и бензилгалогенидами (хлор-, бром-, иодпроизводными) в присутствии оснований (NaH, *t*-BuOK, NaOH) в апротонных растворителях (DMФА, ДМСО), а также методы алкилирования в условиях межфазного катализа (NaOH/PhH/ТВАС, КОН/ДМСО/18-краун-6). Наилучший результат был получен при обработке соединения **1** алкилиодидами в присутствии NaH в ДМФА. В этих условиях образуется трудноразделимая смесь продуктов реакции, а выход целевых N-алкильных производных нафтоизатиндиона составляет менее 10%.

Поэтому для получения N-алкилнафтоизатиндионов была разработана альтернативная схема синтеза, основанная на предварительном алкилировании исходного нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **2** [5] с последующей трансформацией индольного ядра в изатиновое. Для реализации этого подхода алкилированием нафтоиндолдиона **2** соответствующими алкилгалогенидами в ДМФА в присутствии NaH синтезированы N-метилнафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион **3** [6] и его N-бутильный аналог **4**. ω-Галогеноалкильные производные нафтоиндолдионов являются удобными полупродуктами для введения фармакофорных групп, поэтому по ранее описанной методике [7] был получен 4,11-диметокси-1-(4-хлорбутил)-1H-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**5**). Алкилированием морфолина хлорбутильным производным **5** в ДМФА было получено 4-морфолинилбутильное производное **6** с выходом 56%.

Как и нафтоиндолдион **2** [4], его N-производные **3**, **4**, **6** легко хлорируются при действии избытка сульфурилхлорида при нагревании в хлороформе с образованием продуктов исчерпывающего галогенирования пиррольного ядра. Гидролиз продуктов хлорирования N-замещенных нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов в соответствующие нафтоизатиндионы **7–9** протекает в условиях, аналогичных получению нафтоизатиндиона **1**, хотя

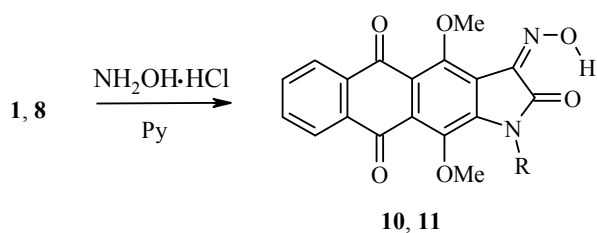


и несколько медленнее. Так, при синтезе нафтоизатиндиона **1** гидролиз продуктов хлорирования нафтоиндолдиона **2** при кипячении в уксусной кислоте в присутствии пятикратного избытка ацетата натрия проходит за 12 ч [4], в то время как продукты хлорирования его N-алкильных производных **3**, **4**, **6** гидролизуются в течение 20–24 ч. Таким образом, из нафтоиндолдионов **3**, **4**, **6** были получены нафтоизатиндионы **7–9** с суммарными выходами 58–74%. Следует отметить, что N-метилнафтоизатиндион **7** обладает низкой растворимостью в органических растворителях, а морфолинильное производное **9** несколько менее доступно, поэтому для последующего изучения реакционной способности и отработки методов трансформации нафтоизатиндионов было использовано N-бутильное производное **8**.



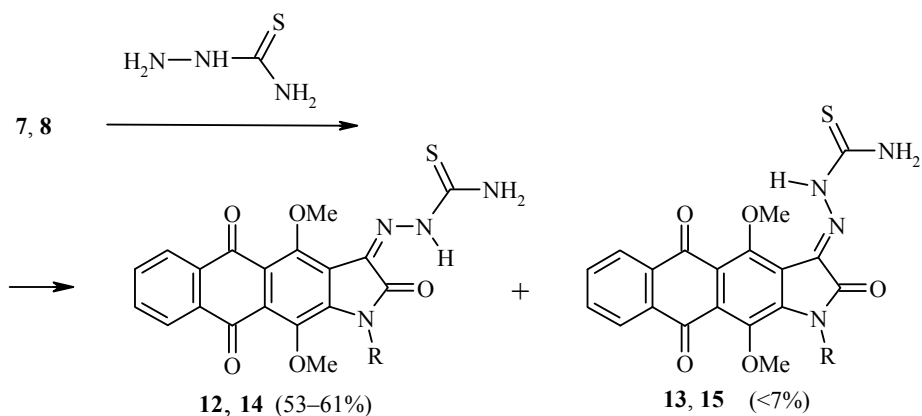
В продолжение исследования химических свойств нафтоизатиндионов были проведены некоторые типичные для изатининов реакции с N-нуклеофилами. Известно, что оксими производных изатина [8], а также оксими метаболита изатина – индирубина [9], обладают высокой биологической активностью. Поэтому, прежде всего, нами были проведены реакции нафтоизатиндионов с гидроксиламином. На примере соединений **1** и **8** показано, что при нагревании в пиридине нафтоизатиндионы легко реагируют с гидроксиламином (в виде гидрохлорида) и при его небольшом избытке дают преимущественно 3-(N-гидрокси)имины **10**, **11**, выделенные с выходами 76–82%. Образование монооксимов подтверждается исчезновением сигнала карбонильной группы, наблюдаемого в спектре ЯМР ^{13}C исходного нафтоизатиндиона **8** в области ~ 179 , и появлением в спектре оксима **11** сигнала иминогруппы ~ 153 м. д. Кроме того, эта

модификация вызывает слабопольное смещение сигнала карбоксамидной группы с ~158 (для производного **8**) до ~162 м. д. (для соединения **11**). В спектрах ЯМР ^1H оксимов **10**, **11** сигнал протона группы OH наблюдается в области ~14 м. д. Столь слабопольное расположение сигнала, химический сдвиг которого не зависит от температуры, свидетельствует о вовлечении группы OH в образование внутримолекулярной водородной связи. Все эти факты указывают на расположение гидроксиминогруппы в положении 3 конденсированной системы. Таким образом, реакция с гидроксиламином показала, что в реакциях конденсации с N-нуклеофилами в нафтоизатиндионах карбонильная группа в положении 3 более реакционноспособна, чем в положениях 5, 10.



10 R = H (76%); **11** R = Bu (82%).

Известно, что тиосемикарбазоны изатина обладают высокой противовирусной и противоопухолевой активностью [3, 10], поэтому нами был получен ряд тиосемикарбазонов производных нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона. N-Метилнафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион **7** гладко конденсируется с тиосемикарбазидом. Анализ сырого продукта конденсации методом ЯМР ^1H показал, что в результате реакции образуется смесь *син*- и *анти*-тиосемикарбазонов **12** и **13** в соотношении 11:1 с преобладанием первого. Перекристаллизация сырого вещества из ДМФА позволяет выделить индивидуальный *син*-изомер **12**, являющийся нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионовым структурным аналогом противовирусного препарата Метисазона.

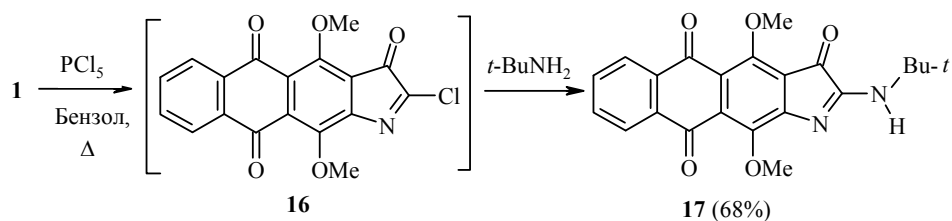


12,13 R = Me; **14,15** R = Bu

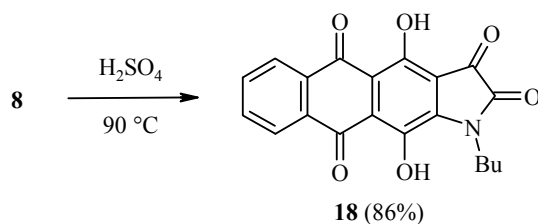
В случае N-нафтоизатиндиона **8** также была получена смесь *син*- и *анти*-тиосемикарбазонов **14** и **15** с соотношением изомеров (9:1), однако,

благодаря достаточной растворимости соединений, эту смесь удалось разделить хроматографически, что позволило выделить и охарактеризовать индивидуальные соединения **14**, **15**. Основным продуктом реакции является хроматографически более подвижный *син*-изомер **14**. В его спектре ЯМР ^1H сигнал группы NH наблюдается в области ~ 13.0 м. д., в то время как в спектре минорного изомера **15** аналогичный сигнал наблюдается в области ~ 12.2 м. д. Эти различия вызваны наличием внутримолекулярной водородной связи с карбонильной группой в положении 2, формирование которой возможно только для *син*-изомера **14** [2, с. 170]. Этот вывод подтверждается также наблюдаемым в спектре *анти*-изомера **15** слабopольным смещением сигнала метоксигруппы в положении 4, вызванным пространственным сближением с фрагментом тиомочевины. Полученные данные о соотношении образующихся геометрических изомеров тиосемикарбазонов показывают, что в случае нафтоизатиндионов количество *анти*-изомеров несколько выше, чем для изатина и его N-алкильных производных, для которых *анти*-изомеры в аналогичной реакции образуются лишь в следовых количествах [2, с. 116].

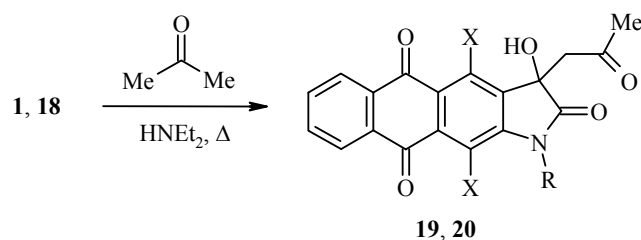
Ряд эффективных методов модификации изатинового ядра основан на использовании неустойчивого изатин-2-хлорида [2, с. 61]. Поэтому мы исследовали возможности введения остатков аминов в положение 2 нафтоизатиндионов через промежуточный 2-хлорнафтоиндоленин-3,5,10-трион **16**. При обработке нафтоизатиндиона **1** PCl_5 при кипячении в бензоле по методу [11] образуется галогенопроизводное (предположительно, как и в случае изатина, 2-хлориндолениновой структуры **16**), обработка которого *трет*-бутиламино приводит к 2-(*трет*-бутиламино)-4,11-диметокси-3H-нафто[2,3-*f*]индол-3,5,10-триону (**17**).



Далее был проведен поиск новых методов деметилирования 4,11-диметоксинафтоизатиндионов. Ранее было показано, что для деметилирования 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов можно использовать HBr в уксусной кислоте. Нами найдено, что деметилирование N-замещённых-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов удобно проводить при нагревании в серной кислоте – в этом случае (по-видимому, из-за гомогенного характера реакционной смеси) реакция протекает существенно быстрее. Так, из бутильного производного **8** было получено 4,11-дигидроксипроизводное **18** с высоким выходом.

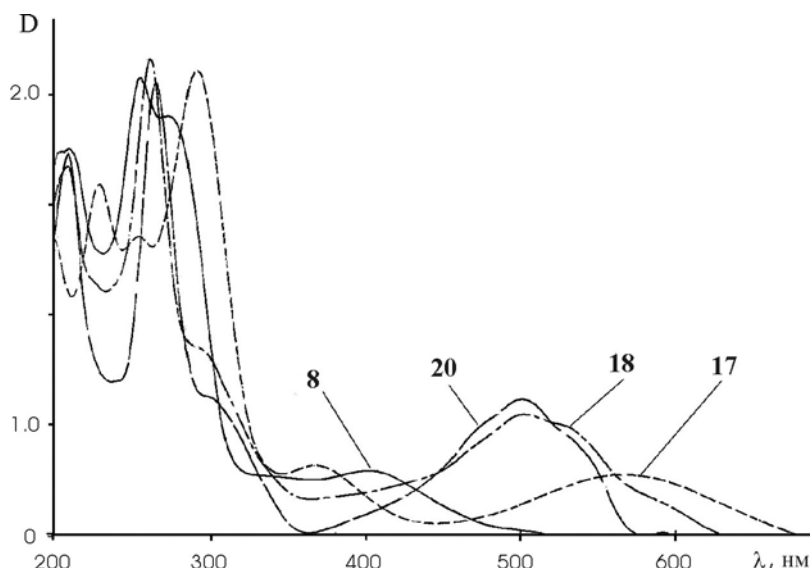


В заключение была проведена конденсация нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дионов с кетонами. Присоединение ацетона к нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диону **1** в присутствии оснований (например по методу [12] в присутствии диэтиламина) даёт ацетонид **19** с высоким выходом. Аналогично протекает реакция с 4,11-дигидроксипроизводным **18**, в результате которой было получено производное **20**. Как и в реакциях нафтоизатиндионов с N-нуклеофилами, конденсация соединения **1** с ацетоном приводит к исчезновению в спектре ЯМР ^{13}C ацетонида **19** сигнала карбонильной группы в положении 3 и появлению соответствующих сигналов пропанового фрагмента, сигнал атома углерода карбонильной группы которого наблюдается в области ~ 206 м. д. Кроме того, эта модификация вызывает существенное слабопольное смещение сигнала атома углерода карбоксамидной группы с ~ 159 (для соединения **1**) до ~ 178 м. д. (для соединения **19**), что объясняется потерей сопряжения карбонильной группы в положении 2 с заместителем в положении 3. Таким образом, эти факты свидетельствуют о том, что конденсация нафтоизатиндионов с C-нуклеофилами, как и с N-нуклеофилами, также протекает по карбонильной группе в положении 3.



19 R = H, X = OMe (72%); **20** R = Bu, X = OH (78%)

Строение всех синтезированных соединений подтверждено методами ЯМР и масс-спектрами высокого разрешения. Поскольку производные антрахинона и изатина широко используются в химии красителей, следует отметить некоторые особенности электронных спектров поглощения полученных хромофорных систем. В целом, спектры N-производных 4,11-диметоксинафтоизатиндионов **7–9** схожи со спектром исходного соединения **1** [4], отличаясь лишь небольшим увеличением интенсивности длинноволнового максимума поглощения (см. рисунок). Деметилирование метоксигрупп в производном **8** вызывает углубление цвета соединения **18**.



Электронные спектры поглощения производных нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона **8**, **17**, **18**, **20** в этаноле

Интересно, что для 4,11-дигидроксиафтаоизатиндионов отмечена тенденция, противоположная наблюдаемой в ряду их *O,O*-диметильных аналогов, максимум поглощения у *N*-бутильного производного **18** (в области 500 нм) несколько менее интенсивен, чем у его нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона, не имеющего бутильной группы [4]. Присоединение ацетона по положению 3 4,11-дигидроксипроизводного **18**, приводящее к выводу кетогруппы из сопряженной системы, не вызывает существенного изменения положения основных максимумов, однако, за счёт исчезновения малоинтенсивной полосы поглощения в области 580 нм, окраска растворов этого соединения менее глубокая. Наиболее интенсивное изменение в хромофорной системе нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона **1** вызывает трансформация карбоксамидной группы в положении 2 в амидиновую группу в соединении **20**. Это приводит к существенному (около 180 нм) батохромному смещению длинноволнового максимума в спектре поглощения и, таким образом, производное **20** имеет тёмно-синюю окраску.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 100 МГц соответственно) в CDCl_3 (соединения **4**, **6**, **8**, **9**, **11**, **14**, **15**, **18**, **20**) и в $\text{DMSO-}d_6$ (соединения **7**, **10**, **12**, **17**, **19**), внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C проводили с помощью метода АРТ (Attached Proton Test). Масс-спектры высокого разрешения ESI регистрировали на спектрометре micrOTOF-Q II (Bruker Daltonics GmbH). Точность измерений 0.25–0.38 в интервале масс 118.086255–2721.894829. Положительно заряженные ионы детектировали в следующих условиях: напряжение на капилляре 4 кВ, давление азота в распылителе 40 кПа, скорость потока осушающего газа 4 л/мин и температура источника 180 °С. Спектры поглощения получали на спектрометре Hitachi-U2000. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на

пластинах Silica Gel 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60.

1-Бутил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (4). К раствору 0.3 г (1 ммоль) 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (2) [5] в 15.0 мл ДМФА в токе аргона прибавляют 0.15 г (4 ммоль) NaN (60% суспензия в минеральном масле). Реакционную массу фиолетового цвета нагревают при перемешивании до 30 °С и прибавляют 0.5 мл (5 ммоль) 1-бромбутана. Через 30–40 мин смесь желтеет, и её осторожно выливают в воду со льдом. Продукт реакции экстрагируют трижды этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат и упаривают. Сырое вещество очищают хроматографически (толуол–этилацетат, 10:1). Выход 0.3 г (88%) нафтоиндолдиона 4 в виде жёлтого медленно кристаллизующегося масла. Т. пл. 88–89 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.24 (2H, м, H-6,9); 7.70 (2H, м, H-7,8); 7.21 (1H, д, *J* = 2.9, H-2); 6.81 (1H, д, *J* = 2.9, H-3); 4.43 (2H, т, *J* = 7.4, NCH₂); 4.12 (3H, с, OCH₃); 4.06 (3H, с, OCH₃); 1.87 (2H, м, H-2'); 1.36 (2H, м, H-3'); 0.95 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 183.47 (C=O); 183.19 (C=O); 152.84 (C–O); 147.02 (C–O); 134.85*; 134.74; 132.41; 129.87; 119.22; 117.84; 133.40 (CH); 133.10 (CH); 132.92 (CH); 126.44 (2CH); 102.46 (CH); 49.36 (NCH₂); 33.92 (CH₂); 19.98 (CH₂); 62.91 (OCH₃); 61.93 (OCH₃); 13.64 (CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 364.1458 [M + H]⁺. C₂₂H₂₁NO₄. Вычислено: 363.1471.

4,11-Диметокси-1-(4-морфолинобутил)-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (6). К раствору 0.3 г (0.75 ммоль) 4,11-диметокси-1-(4-хлорбутил)-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (5) [7] в 6 мл ДМФА прибавляют 0.3 мл (3.4 ммоль) морфолина и нагревают 8 ч при 50 °С. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл 20% водного раствора AcOH и экстрагируют побочные продукты этилацетатом. К водной фазе прибавляют 10% раствор NaHCO₃ до pH 7 и трижды экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат Na₂SO₄ и упаривают. Остаток очищают хроматографически (хлороформ–метанол, 10:3). Выход 0.19 г (56%), жёлтые кристаллы. Т. пл. 165–167 °С (из бензола). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 8.21 (2H, м, H-6,9); 7.66 (2H, м, H-7,8); 7.17 (1H, д, *J* = 2.9, H-2); 6.77 (1H, д, *J* = 2.9, H-3); 4.40 (2H, т, *J* = 14.3, NCH₂); 4.08 (3H, с, OCH₃); 4.02 (3H, с, OCH₃); 3.64 (4H, т, *J* = 4.6, CH₂OCH₂); 2.32 (6H, м, N(CH₂)₃); 1.88 (2H, м, H-2'); 1.48 (2H, м, H-3'). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 183.38 (C=O); 183.09 (C=O); 152.71 (C–O); 148.85 (C–O); 134.80 (C–N); 134.72; 132.26; 129.83; 119.15; 117.80; 133.40 (CH); 133.33 (CH); 133.09 (CH); 126.44 (2CH); 102.52 (CH); 66.79 (O(CH₂)₂); 58.24 (CH₂N); 53.57 (N(CH₂)₂); 49.38 (CH₂); 29.69 (CH₂); 23.66 (CH₂); 62.90 (OCH₃); 61.87 (OCH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 449.2015 [M + H]⁺. C₂₆H₂₈N₂O₅. Вычислено: 448.1998.

1-Метил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (7). К кипящему раствору 0.2 г (0.6 ммоль) нафтоиндолдиона 3 [6] в 50 мл CHCl₃ приливают 0.3 мл (4 ммоль) сульфурилхлорида и кипятят 1 ч, после чего прибавляют 30 мл воды, 1.0 г NaHCO₃ и перемешивают 30 мин. Органический слой отделяют, сушат и упаривают. Остаток растворяют при нагревании в 20 мл AcOH, прибавляют 0.4 г (3.0 ммоль) NaOAc·3H₂O и кипятят смесь 24 ч. Раствор упаривают в вакууме и к остатку прибавляют 50 мл воды. Смесь нейтрализуют NaHCO₃ и отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой, сушат и растворяют при перемешивании в кипящей смеси толуол–этилацетат, 10:1. Горячий раствор фильтруют через слой силикагеля, адсорбент промывают смесью толуол–этилацетат, 10:1. Раствор упаривают и кристаллизуют остаток из смеси толуол–ДМФА, 1:1. Выход 0.14 г (65%), коричневые кристаллы. Т. пл. 244–246 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.05 (2H, м, H-6,9); 7.87 (2H, м, H-7,8); 3.94 (3H, с, OCH₃); 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.43 (3H, с, NCH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 374.0611 [M + Na]⁺. C₁₉H₁₃NO₆. Вычислено: 351.0743.

* Здесь и далее все сигналы без отнесений принадлежат четвертичным атомам

1-Бутил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (8) получают из нафтоиндолдиона **4** аналогично соединению **7**. После обработки реакционной смеси соединение экстрагируют теплой смесью толуол–этилацетат, 1:1. Экстракт промывают водным раствором NaHCO_3 , водой, сушат безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Сырое вещество очищают хроматографически (толуол–этилацетат, 10:1) и перекристаллизовывают из смеси толуол–гексан, 1:1. Выход 74%, коричневые кристаллы. Т. пл. 194–196 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 8.12 (2H, м, H-6,9); 7.75 (2H, м, H-7,8); 4.09 (3H, с, OCH_3); 4.00 (2H, т, *J* = 7.8, NCH_2); 3.93 (3H, с, OCH_3); 1.70 (2H, м, H-2'); 1.36 (2H, м, H-3'); 0.93 (3H, т, *J* = 7.3, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 182.66 (C=O); 180.86 (C=O); 179.30 (C=O); 157.85 (N–C=O); 156.52 (C–O); 148.63 (C–O); 141.85 (C–N); 136.09; 133.74; 133.45; 124.50; 115.09; 134.36 (CH); 133.70 (CH); 126.69 (CH); 126.52 (CH); 42.89 (NCH_2); 30.95 (CH_2); 19.95 (CH_2); 63.36 (OCH_3); 63.75 (OCH_3); 13.59 (CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 394.1220 [M + H]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено: 393.1212.

4,11-Диметокси-1-(4-(морфолин-4-ил)бутил)-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (9) получают из нафтоиндолдиона **6** аналогично соединению **8**. Сырое вещество очищают хроматографически (хлороформ–метанол, 10:1–4:1) и перекристаллизовывают из смеси толуол–гексан, 1:1. Выход 58%, коричневые кристаллы. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 8.16 (2H, м, H-6,9); 7.80 (2H, м, H-7,8); 4.16 (3H, с, OCH_3); 4.05 (2H, т, *J* = 7.8, NCH_2); 3.96 (3H, с, OCH_3); 3.71 (4H, т, *J* = 4.6, OCH_2); 2.43 (6H, м, $\text{N}(\text{CH}_2)_3$); 1.80 (2H, м, H-2'); 1.58 (2H, м, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 182.68 (C=O); 180.93 (C=O); 179.20 (C=O); 157.89 (N–C=O); 156.65 (C–O); 148.39 (C–O); 141.76 (C–N); 136.09; 134.48; 133.76; 124.65; 115.12; 133.78 (CH); 133.42 (CH); 126.73 (CH); 126.63 (CH); 66.79 ($\text{O}(\text{CH}_2)_2$); 58.19 (NCH_2); 53.57 ($\text{N}(\text{CH}_2)_2$); 42.86 (CH_2N); 26.91 (CH_2); 23.63 (CH_2); 63.48 (OCH_3); 64.00 (OCH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 479.1733 [M + H]⁺. $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено: 478.1740.

(3Z)-3-Оксим 4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона (10). Растворяют 100 мг (0.3 ммоль) нафтоизатиндиона **1** [4] при нагревании в 5 мл пиридина, раствор охлаждают и прибавляют при перемешивании 25 мг (0.36 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и полученную смесь перемешивают 1 ч 30 мин при 45 °С. Реакционную массу выливают при перемешивании в смесь 20 мл воды, 30 г измельченного льда и 10 мл конц. HCl . Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из толуола. Получают 79 мг (76%) оксима **8** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. >260 °С (разл.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 13.87 (1H, с, OH); 11.54 (1H, с, NH); 8.05 (2H, м, H-6,9); 7.84 (2H, м, H-7,8); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 353.0695 [M + H]⁺. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено: 352.0695.

(3Z)-3-Оксим 1-бутил-4,11-диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона (11) получают из бутильного производного **8** аналогично оксиму **10**. Соединение перекристаллизовывают из смеси толуол–гептан, 2:1. Выход 82% в виде желтых кристаллов. Т. пл. 192–193 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 14.24 (1H, с, OH); 8.18 (2H, м, H-6,9); 7.77 (2H, м, H-7,8); 4.06 (2H, т, *J* = 7.3, NCH_2); 4.05 (3H, с, OCH_3); 3.98 (3H, с, OCH_3); 1.75 (2H, м, H-2'); 1.42 (2H, м, H-3'); 0.98 (3H, т, *J* = 7.3, CH_3). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 182.75 (C=O); 181.58 (C=O); 161.75 (N–C=O); 153.25 (C=N); 142.63 (C–O); 142.16 (C–O); 139.66 (C–N); 133.57; 133.64; 129.96; 124.58; 118.75; 133.99 (CH); 133.52 (CH); 126.56 (CH); 126.50 (CH); 63.64 (OCH_3); 61.56 (OCH_3); 42.15 (NCH_2); 31.07 (CH_2); 19.92 (CH_2); 13.54 (CH_3). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 409.1305 [M + H]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено: 408.1321.

(3Z)-3-Тиосемикарбазон 1-метил-4,11-диметокси-1H-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона (12). Смесь 0.1 г (0.3 ммоль) нафтоизатиндиона **7**, 33 мг (0.36 ммоль) тиосемикарбазида, 20 мл этанола и 0.02 мл водного раствора (0.05 н.) соляной кислоты кипятят 1 ч при перемешивании и охлаждают. К реакционной смеси прибавляют 30 мл воды и отфильтровывают выпавший осадок, промывают водой и сушат. Получают 0.11 г (87%) смеси тиосемикарбазонов **12** и **13**. Осадок перекристаллизовывают из ДМФА, промывают этанолом и сушат. Выход 64 мг (53%) светло-коричневых кристаллов *син*-тиосемикарбазона **12**. Т. пл. >260 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 12.85 (1H, с, NH); 9.42 (1H, с, NH); 8.02 (3H, м, H-6,9, NH); 7.84 (2H, м, H-7,8); 3.88 (3H, с, OCH₃); 3.86 (3H, с, OCH₃); 3.48 (3H, с, NCH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 425.0829 [M + H]⁺. C₂₀H₁₆N₄O₅S. Вычислено: 424.0841.

(3Z)- (14) и (3E)-3-Тиосемикарбазоны 1-бутил-4,11-диметокси-1H-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона (15). Смесь 0.15 г (0.38 ммоль) нафтоизатиндиона **8**, 42 мг (0.46 ммоль) тиосемикарбазида, 20 мл этанола и 0.02 мл водного раствора (0.05 н.) соляной кислоты кипятят 1 ч при перемешивании. Раствор упаривают, разделяют полученную смесь хроматографически (силикагель, хлороформ–этилацетат, 10:1 – 5:2) и очищают соединения перекристаллизацией из смеси бензол–гексан. Выделяют 110 мг (61%) жёлтых кристаллов *син*-тиосемикарбазона **14**, R_f 0.32 (хлороформ – этилацетат, 5:1) с т. пл. 244–245 °С (разл.), и 12 мг (7%) светло-коричневых кристаллов *анти*-тиосемикарбазона **15**, R_f 0.11 (хлороформ – этилацетат, 5:1) с т. пл. 142–143 °С (разл.).

(3Z)-3-Тиосемикарбазон 1-бутил-4,11-диметокси-1H-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона (14). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 13.04 (1H, с, NH); 8.19 (2H, м, H-6,9); 7.77 (2H, м, H-7,8); 7.63 (1H, уш. с, NH₂); 6.77 (1H, уш. с, NH₂); 4.04 (2H, т, J = 7.5, NCH₂); 4.00 (3H, с, OCH₃); 3.98 (3H, с, OCH₃); 1.74 (2H, м, H-2'); 1.39 (2H, м, H-3'); 0.97 (3H, т, J = 7.3, CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 467.1301 [M + H]⁺. C₂₃H₂₂N₄O₅S. Вычислено: 466.1311.

(3E)-3-Тиосемикарбазон 1-бутил-4,11-диметокси-1H-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраона (15). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 12.22 (1H, с, NH); 8.20 (2H, м, H-6,9); 8.12 (1H, уш. с, NH₂); 7.79 (2H, м, H-7,8); 6.68 (1H, уш. с, NH₂); 4.14 (3H, с, OCH₃); 4.09 (2H, т, J = 7.6, NCH₂); 3.96 (3H, с, OCH₃); 1.75 (2H, м, H-2'); 1.41 (2H, м, H-3'); 0.96 (3H, т, J = 7.3, CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 489.1183 [M + Na]⁺. C₂₃H₂₂N₄O₅S. Вычислено: 466.1311.

2-(трет-Бутиламино)-4,11-диметокси-3H-нафто[2,3-*f*]индол-3,5,10-трион (17). Смесь 100 мг (0.3 ммоль) нафтоизатиндиона **1** [4] и 75 мг (0.36 ммоль) пентахлорида фосфора в 10 мл бензола кипятят 1 ч при перемешивании в токе аргона. При этом исходный нафтоизатиндион полностью растворяется и раствор становится светло-желтым. Раствор упаривают в вакууме досуха и к полученному остатку быстро при перемешивании прибавляют раствор 0.5 мл (5 ммоль) трет-бутиламина в 10 мл хлористого метилена. Смесь кипят 10 мин, разбавляют 40 мл хлористого метилена и выливают в воду. Органическую фазу промывают водой, 3% водным раствором соляной кислоты, водой, сушат безводным сульфатом натрия и упаривают в вакууме. Сырое вещество очищают хроматографически (толуол–этилацетат, 10:3) и перекристаллизовывают из смеси толуол–гексан. Получают 79 мг (68%) соединения **17** в виде тёмно-синих кристаллов. Т. пл. >260 °С (разл.). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 8.25 (1H, с, NH); 7.79 (2H, м, H-6,9); 7.77 (2H, м, H-7,8); 3.94 (3H, с, OCH₃); 3.93 (3H, с, OCH₃); 1.46 (9H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 186.59 (C=O); 183.02 (C=O); 180.26 (C=O); 166.87 (N–C=N); 156.73 (C–O); 155.69 (C–O); 144.70 (C–N); 135.51; 133.90; 133.65; 120.79; 117.38; 53.07 (N–C); 133.91 (CH); 133.34 (CH); 125.86 (2CH); 62.05 (OCH₃); 60.66 (OCH₃); 28.08 (3CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 393.1384 [M + H]⁺. C₂₂H₂₀N₂O₅. Вычислено: 392.1372.

1-Бутил-4,11-дигидрокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (18). Растворяют 150 мг (0.38 ммоль) нафтоизатиндиона **8** при нагревании в смеси 5 мл конц. H₂SO₄ и 0.1 мл воды. Полученный раствор перемешивают 2 ч при 90 °С и выливают при перемешивании в смесь 30 мл воды и 30 г льда. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из толуола. Получают 120 мг (86%) нафтоизатиндиона **18** в виде кристаллов тёмно-фиолетового цвета. Т. пл. 253–255 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.94 (1H, с, OH); 13.21 (1H, с, OH); 8.37 (2H, м, H-6,9); 7.91 (2H, м, H-7,8); 4.14 (2H, т, *J* = 7.5, NCH₂); 1.76 (2H, м, H-2'); 1.41 (2H, м, H-3'); 0.98 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 404.0517 [M + K]⁺. C₂₀H₁₅NO₆. Вычислено: 365.0899.

3-Гидрокси-4,11-диметокси-3-(2-оксопропил)-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,5,10-(3Н)-трион (19). В смесь 10 мл ацетона и 0.3 мл диэтиламина вносят 100 мг (0.3 ммоль) нафтоизатиндиона **1** [4] и кипятят 2 ч при перемешивании. Полученную смесь упаривают в вакууме, остаток перекристаллизовывают из толуола. Получают 84 мг (72%) соединения **19** в виде жёлтых кристаллов. Т. пл. 251–253 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 11.23 (1H, с, NH); 8.01 (2H, м, H-6,9); 7.81 (2H, м, H-7,8); 6.50 (1H, с, OH); 3.86 (3H, с, OCH₃); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.69 (1H, д, *J* = 17.9, CH₂); 3.27 (1H, д, *J* = 17.9, CH₂); 2.03 (3H, с, CH₃). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 205.93 (C=O); 182.55 (C=O); 181.04 (C=O); 178.12 (N–C=O); 154.33 (C–O); 145.24 (C–O); 140.07 (C–N); 133.67; 133.28; 130.76; 129.11; 120.96; 73.26; 134.01 (CH); 133.56 (CH); 126.07 (CH); 125.97 (CH); 49.28 (CH₂); 62.69 (OCH₃); 61.46 (OCH₃); 29.87 (CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 434.0627 [M + K]⁺. C₂₁H₁₇NO₇. Вычислено: 395.1005.

1-Бутил-3-(2-оксопропил)-3,4,11-тригидрокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,5,10-(3Н)-трион (20) получают из бутильного производного **18** аналогично ацетониду **19**. Выход 78%, в виде ярко-красных кристаллов. Т. пл. 162–164 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 13.40 (1H, с, OH); 13.34 (1H, с, OH); 8.30 (2H, м, H-6,9); 7.82 (2H, м, H-7,8); 4.07 (2H, т, *J* = 7.6, NCH₂); 3.78 (1H, д, *J* = 17.6, CH₂); 3.70 (1H, с, OH); 3.45 (1H, д, *J* = 17.6, CH₂); 2.14 (3H, с, CH₃); 1.78 (2H, м, H-2'); 1.45 (2H, м, H-3'); 0.97 (3H, т, *J* = 7.3, CH₃). Масс-спектр высокого разрешения, найдено: 424.1380 [M + H]⁺. C₂₃H₂₁NO₇. Вычислено: 423.1318.

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов Президента РФ МД-242.2010.4 и НШ-5290.2010.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 191 (2009). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **45**, 151 (2009)].
2. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977, 228 с.
3. J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**, 273 (2001).
4. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, Ю. Б. Синкевич, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *ХГС*, 1532 (2008). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **44**, 1245 (2008)].
5. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Г. В. Авраменко, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1050 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 902 (1996)].
6. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1491 (2000). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **36**, 1289 (2000)].

7. A. E. Shchekotikhin, V. N. Buyanov, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 3923 (2004).
8. K. L. Vine, J. M. Locke, M. Ranson, S. G. Pyne, J. B. Bremner, *J. Med. Chem.*, **50**, 5109 (2007).
9. R. M. Golsteyn, *Cancer Lett.*, **217**, 129 (2005).
10. M. D. Hall, N. K. Salam, J. L. Hellawell, H. M. Fales, C. B. Kensler, J. A. Ludwig, G. Szakács, D. E. Hibbs, M. M. Gottesman, *J. Med. Chem.*, **52**, 3191 (2009).
11. J. Gimshaw, W. J. Begley, *Synthesis*, 496 (1974).
12. *Синтезы гетероциклических соединений*, Изд-во АрмССР, 1969, т. 8, с. 61.

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

Поступило 24.01.2011

^aРоссийский химико-технологический университет
им. Д. И. Менделеева, Миусская пл., 9,
Москва 125047, Россия
