А. Е. Щекотихин, И. Г. Макаров^а, В. Н. Буянов^а, М. Н. Преображенская

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 5,12-НАФТАЦЕНХИНОНА

1. СИНТЕЗ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ НА ОСНОВЕ 2,3-ДИАМИНОХИНИЗАРИНА

Аминированием 2-нитрохинизарина гидроксиламином получен 2-амино-3-нитрохинизарин, дающий при восстановлении ранее не известный 2,3-диаминохинизарин, являющийся ключевым соединением для синтеза различных гетероциклических аналогов 5,12-нафтаценхинона – 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*]имидазол-5,10-диона (имидазолохинизарина), 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-диона (триазолохинизарина) и 5,12-дигидроксинафто[2,3-*g*]хиноксалин-6,11-диона (пиразинохинизарина).

Ключевые слова: 2,3-диаминохинизарин, 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*]имидазол-5,10дион, 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-дион, 5,12-дигидроксинафто[2,3-*g*]хиноксалин-6,11-дион, имидазолохинизарин, пиразинохинизарин, триазолохинизарин, аминирование, синтез.

К настоящему времени выделено, синтезировано и изучено значительное количество производных 5,12-нафтаценхинона [1, 2] и его гликозидов [3] – антрациклиновых антибиотиков, обладающих противоопухолевой активностью. Основой их высокой биологической активности является интеркаляция 5,12-нафтаценхинонового хромофора в клеточную ДНК, приводящая к ингибированию матричных функций нуклеиновых кислот и, как следствие, ингибированию пролиферации клеток [3].

Соединения, содержащие имидазольный и пиразиновый фрагменты, обладают высокой биологической активностью [4–12], причем некоторые из них способны интеркалировать в ДНК и обладают противоопухолевой активностью [13–19].

Таким образом, для поиска новых биологически активных препаратовинтеркаляторов представляет большой интерес синтез конденсированных систем, в которых антрахиноновый фрагмент аннелированн с гетероциклами: имидазолом, пиразином и триазолом. Примером таких соединений являются имидазоло-, триазоло- и пиразиноантрахиноны, обладающие плоской структурой и, безусловно, подходящие на роль хромофоров для интеркаляторов.

В литературе описано несколько методов синтеза имидазоло-, триазоло- и пиразиноантрахинонов [20], однако до сих пор не получены гетероциклические аналоги обладающих противоопухолевой активностью 5,12-нафтаценхинонов, имеющие линейное строение и содержащие электронодонорные заместители в бензольном кольце, аннелированном с гетероциклическим фрагментом. Наличие электронодонорных заместителей

(гидроксигрупп) в α-положении по отношению к карбонильным группам в хромофорной части антрациклиновых антибиотиков (5,12-нафтаценхинонах) и возникающие при этом внутримолекулярные водородные связи, вызывают эффективное распределение электронной плотности, увеличивающее их сродство к ДНК [21-23]. Наличие гетероциклических фрагментов должно приводить к перераспределению зарядов в хромофоре по сравнению с производными 5,12-нафтаценхинона, и изменению стэкинг-взаимодействия при интеркаляции в ЛНК. Кроме того, синтез имидазолоантрахинонов открывает широкие возможности для получения нуклеозидов. которые можно рассматривать как их аналоги антрациклинов.

Ранее нами были разработаны методы синтеза 4,11-дигидроксинафто-[2,3-*f*]индол-5,10-диона (пирролохинизарина) [24], а также диметильного производного 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона (пиразолохинизарина) [25]. Целью настоящей работы является разработка препаративных методов синтеза неизвестных ранее линейных 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*]имидазол-5,10-диона (имидазолохинизарина), 4,11-дигидроксисиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-диона (триазолохинизарина) и 5,12-дигидроксинафто[2,3-*g*]хиноксалин-6,11-диона (пиразинохинизарина), которые являются гетероциклическими аналогами агликонов антрациклиновых антибиотиков (5,12-нафтаценхинона) и хромофорами для создания новых классов интеркаляторов.

Синтез конденсированных систем, содержащих имидазольный, пиразиновый и триазольный фрагменты, обычно осуществляется циклизацией *о*-фенилендиаминов с производными карбоновых кислот, дикарбонильными соединениями или азотистой кислотой. Поэтому ключевым соединением для синтеза таких гетероциклических производных хинизарина является 2,3-диамино-1,4-дигидроксиантрацендион-9,10 (2,3-диаминохинизарин), который ранее не был описан. Следовательно, первым этапом работы является разработка препаративного метода синтеза 2,3-диаминохинизарина.

Наиболее распространенным методом синтеза о-фенилендиаминов является восстановление о-нитроанилинов, получаемых нитрованием производных анилина. Однако использовать этот подход для синтеза 2,3-диаминохинизарина оказалось затруднительно, поскольку осуществить нитрование 2-аминохинизарина или его ацетильных производных различными методами нам не удалось и поэтому для синтеза 2-амино-3нитрохинизарина нами предложено использовать метод аминирования гидроксиламином 2-нитрохинизарина. Этот метод, открытый Мейзенгеймером [26], основан на реакции нуклеофильного замещения атома водорода гидроксиламином и дает хорошие выходы целевых аминов при наличии в ароматическом ядре электроноакцепторных заместителей и гетероциклических фрагментов. В ряду антрахинона впервые этот метод применен Маршалком для синтеза 2-аминохинизарина [27]. Для реализации этого метода хинизарин 1 был превращен нитрованием [28] в смеси уксусной и азотной кислот в 1,4-дигидрокси-2-нитроантрацен-9,10дион (2) с выходом 72%. Аминирование нитрохинизарина 2 действием

гидроксиламина в спирте приводит к образованию 2-амино-1,4-дигидрокси-3-нитроантрацен-9,10-диона (3) с выходом 86%. Следует отметить, что введение нитрогруппы в молекулу хинизарина 1 значительно активирует ядро для нуклеофильного замещения атома водорода. Так, взаимодействие гидроксиламина с хинизарином 1 идет при кипячении в течение 2–3 ч в воде, а аминирование его нитропроизводного 2 заканчивается в спирте за 1 ч при комнатной температуре.



Оптимальным методом восстановления нитроантрахинона **3** оказалось его кипячение в водном растворе сульфида аммония, в результате чего был синтезирован ранее неизвестный 2,3-диамино-1,4-дигидроксиантрацен-9,10-дион (2,3-диаминохинизарин **4**) с выходом 67%.

В спектре ЯМР ¹Н антрахинона **3** отсутствует сигнал протона H-3 ароматического кольца и появляется уширенный синглетный сигнал аминогруппы при 8.27 м. д. В спектре ЯМР ¹Н диамина **4** наблюдаются уширенные синглетные сигналы протонов амино- и гидроксигрупп при 5.6 и 14.26 м. д. соответственно. В масс-спектрах антрахинонов **3** и **4** наблюдаются пики молекулярных ионов с $[M]^+$ 300 и 270, что соответствует молекулярным массам этих соединений. В ЭСП при введении аминогруппы в молекулу 2-нитрохинизарина **2** наблюдается небольшое увеличение интенсивности и батохромное смещение длинноволновой полосы поглощения на 40 нм в спектре антрахинона **3** (рис. 1). Восстановление нитрогруппы в антрахиноне **3** существенно не влияет на положение максимума длинноволновой полосы поглощения в спектре диаминохинизарина **4**, однако, приводит к появлению длинного "хвоста" до 660 нм, придающего соединению интенсивную коричневую окраску.

Синтез бензимидазола и его аналогов, чаще всего проводят циклизацией *о*-фенилендиаминов с муравьиной кислотой или триэтилортоформиатом [29]. Мы установили, что диаминохинизарин **4** реагирует при кипячении с муравьиной кислотой или триэтилортоформиатом, давая, соответственно, 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*]имидазол-5,10-дион (имидазолохинизарин **5**) с выходами 70–75%.



Рис. 1. Электронные спектры поглощения антрахинонов **2–4** (*2–4* соответственно) в этаноле

Диазотированием диаминохинизарина 4 нитрозилсерной кислотой при 5 °C синтезирован 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-дион (триазолохинизарин 6) с выходом 72%.

Циклизация соединения 4 действием водного раствора глиоксаля в кипящем диоксане приводит к образованию 5,12-дигидроксинафто[2,3-g]хиноксалин-6,11-диона (пиразинохинизарина 7) с выходом 69%.





Рис. 2. Электронные спектры поглощения соединений 5-7 (5-7 соответственно) в этаноле

В спектрах ЯМР ¹Н этих соединений отсутствуют сигналы аминогрупп исходного соединения **4**, а в спектрах имидазо- и пиразинохинизарина **5** и **7** появляются синглетные сигналы групп СН гетероциклических фрагментов при 8.47 и 9.20 м. д. соответственно. Сигналы протонов незамещенного ароматического кольца по сравнению с аналогичными сигналами (H-5, 6, 7, 8) исходного диамина **4** смещаются незначительно.

В масс-спектрах соединений 5–7 наблюдаются интенсивные пики молекулярных ионов с $[M]^+$ 280, 281 и 292, что соответствует их молекулярным массам. В ИК спектрах соединений 5–7 в области 3450 см⁻¹ наблюдаются полосы поглощения групп ОН и NH, а полосы поглощения карбонильных групп антрахинонового фрагмента находятся в области 1625–1620 см⁻¹ и практически совпадают с полосой поглощения групп СО хинизарина (1625 см⁻¹ [30]).

Аннелирование гетероцикла вызывает небольшое гипсохромное смещение и увеличение интенсивности длинноволновой полосы поглощения в ЭСП соединений 5–7 по сравнению со спектром исходного диаминохинизарина 4 (рис. 2). Кроме того, наблюдается значительное увеличение интенсивности коротковолновой полосы поглощения в области 260 нм. В отличие от электронного спектра поглощения хинизарина и пиразинохинизарина в спектрах имидазольного и триазольного производных 5 и 6 в видимой области наблюдаются три полосы поглощения, проявляющиеся в виде двух максимумов и коротковолнового перегиба. Такое "двугорбое" поглощение не наблюдается в спектре поглощения хинизарина, а характерно для производных 1,4-диамино- и 1амино-4-гидроксиантрахинонов и объясняется существованием для этих соединений трех возбужденных состояний, различающихся вкладом 9,10-, 1,10- и 1,4-антрахиноидных структур [31]. Таким образом, характер длинноволной полосы поглощения азольных производ ных 5 и 6 объясняется наличием для этих соединений трех возбужденных состояний, различающихся вкладом трех таутомерных 5,10-, 4,9- и 4,11-хиноидных структур 8а-с.



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н записывали на спектрометре Bruker WP-200 (Varian) (200 МГц) в ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры регистрировали на хромато-массспектрометре Varian Mat-112, энергия ионизирующего напряжения 70 эВ, ток эмиссии катода 1 мА, ускоряющее напряжение 3 кВ, температура 250 °С. ИК спектры получали на спектрометре Perkin–Elmer-599 в таблетках КВг. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом TCX на пластинах Silufol UV-254.

1,4-Дигидрокси-2-нитроантрацен-9,10-дион (2). Помещают 6.0 г (25.0 ммоль) хинизарина **1** в смесь 5.0 мл азотной кислоты (d = 1.38 г/см³) и 90 мл уксусной кислоты и перемешивают 3.5 ч при 55 °C. Затем реакционную массу отфильтровывают, осадок промывают уксусной кислотой и водой до нейтральной реакции, сушат. Получают 4.7 г (73%) соединения **2** в виде мелких красных кристаллов. Т. пл. 277–279 °C.

2-Амино-1,4-дигидрокси-3-нитроантрацен-9,10-дион (3). Растворы 3.2 г (57 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина и 3.0 г (44 ммоль) КОН в минимальном количестве горячего этилового спирта охлаждают и смешивают, через 10 мин отфильтровывают осадок КСІ. Полученный раствор прибавляют к перемешиваемой суспензии 5.0 г (18 ммоль) соединения **2** в 100 мл этанола, выдерживают при ~20 °С и перемешивании 1 ч. Затем выпавший осадок отфильтровывают и промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из ДМФА, сушат при 100 °С, получают 4.6 г (86%) соединения **3** в виде темно-малиновых игольчатых кристаллов. Т. пл. 232–233 °С. ИК спектр, v, см⁻¹: 3400 (NH₂, OH), 3100 (OH), 1620 (С=O), 1510 (NO₂), 1310 (NO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\rm отн}$, %): 300 (100), 283 (5), 270 (6), 253 (6), 252 (28). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 15.60 (1H, с, 4-OH); 14.19 (1H, с, 1-OH); 8.40 (2H, м, H-5, 8); 8.27 (2H, с, 2-NH₂); 7.86 (2H, м, H-6, 7). Найдено, %: С 56.19; H 2.79; N 9.12. C₁₄H₈N₂O₆. Вычислено, %: С 56.01; H 2.69; N 9.33.

2,3-Диамино-1,4-дигидроксиантрацен-9,10-дион (4). К суспензии 3.0 г (10 ммоль) соединения **3** в 50 мл этилового спирта, прибавляют 100 мл водного раствора (NH₄)₂S, полученного насыщением током сероводорода 20 мл концентрированного водного раствора аммиака. Смесь кипятят 1 ч, охлаждают и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают спиртом, сушат. Перекристаллизовывают из ДМФА, сушат, получают 1.9 г (67%) 2,3-диаминохинизарина **4** в виде темно-коричневых игольчатых кристаллов. Т. пл. >370 °C (возг.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3400 (OH), 3320 (NH₂), 3100 (OH), 3340, 1642 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 270 (100), 242 (17), 187 (4), 170 (5). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 14.26 (2H, с, OH); 8.21 (2H, м, H-5, 8); 7.73 (2H, м, H-6, 7); 5.57 (4H, с, NH₂). Найдено, %: С 62.05; H 3.62; N 10.14. С₁₄H₁₀N₂O₄. Вычислено, %: С 62.22; H 3.73; N 10.37.

4,11-Дигидроксиантра[2,3-*d***]имидазол-5,10-дион (5).** Раствор 3.0 г (11 ммоль) соединения **4** в 20 мл муравьиновой кислоты кипятят 3 ч, после чего выливают в 100 мл воды и добавляют 20% раствор NaOH до слабощелочной реакции (универсальный индикатор). Полученный осадок отфильтровывают, промывают водой (3 × 20 мл) и сушат до постоянной массы. Перекристаллизовывают из ДМФА, сушат, получают 2.3 г (75%) имидазолохинизарина 5 в виде темно-желтых кристаллов с т. пл. >350 °C (возг.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3450 (NH, OH), 3100 (OH), 1625 (C=O). Масс-спектр, *m/z* ($I_{0тн}$, %): 280 (100), 252 (3), 240 (7). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 14.56 (2H, с, OH); 8.47 (1H, с, H-2); 8.29 (2H, м, H-6, 9); 7.91 (2H, м, H-7, 8). Найдено, %: C 64.01; H 2.52; N 9.82. C₁₅H₈N₂O₄. Вычислено, %: C 64.29; H 2.88; N 10.00.

4,11-Дигидроксиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-дион (6). Растворяют при перемении вании 0.5 г (1.8 ммоль) соединения **4** в 40 мл теплой серной кислоты. Отдельно готовят раствор 0.16 г (2.5 ммоль) NaNO₂ в 10 мл горячей серной кислоты. Растворы охлаждают до 5 °С и при непрерывном перемешивании и охлаждении медленно приливают раствор нитрозилсерной кислоты к раствору диаминохинизарина, поддерживая температуру не выше 10 °С. Реакционную массу выдерживают при этой температуре 20 мин и охлаждают. Реакционную массу выдерживают при этой температуре 20 мин и охлаждают. Реакционную массу выливают в 50 мл воды со 100 г льда, добавляют 20% раствор NaOH до нейтральной реакции (универсальный индикатор) и отфильтровывают образовавшийся осадок, промывают водой, сушат. Перекристаллизовывают из ДМФА, сушат, получают 0.37 г (72%) триазолохинизарина **6** в виде желтых кристаллов. Т. пл. 308–310 °С (с разл.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3450 (NH, OH), 3100 (OH), 1620 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (I_{orth} , %): 281 (100), 254 (12), 253 (9), 184 (25). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 14.64 (2H, с, OH); 8.30 (2H, м, H-6, 9); 7.92 (2H, м, H-7, 8). Найдено, %: С 59.38; H 2.67; N 14.60. C₁₄H₇N₃O₄. Вычислено, %: C 59.79; H 2.51; N 14.94.

5,12-Дигидроксинафто[2,3-g]хиноксалин-6,11-дион (7). Кипятят 1.0 г (3.6 ммоль) соединения **4** в смеси 20 мл диоксана и 3 мл 40% водного раствора глиоксаля в течение 2 ч, после чего смесь охлаждают и выливают в 50 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, сушат и перекристаллизовывают из ДМФА. Получают 0.75 г (69%) пиразинохинизарина 7 в виде темно-желтых кристаллов. Т. пл. 344–346 °C (возг.). ИК спектр, v, см⁻¹: 3450 (NH, OH), 1620 (С=О). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 292 (100), 280 (5), 264 (5). Спектр ЯМР ¹Н (в ДМСО-d₆), δ , м. д.: 14.93 (2H, с, OH); 9.20 (2H, с, H-2, 3); 8.26 (2H, м, H-7, 10); 7.92 (2H, м, H-8, 9). Найдено, %: С 65.43; Н 2.61; N 9.42. С₁₆H₈N₂O₄. Вычислено, %: С 65.76; Н 2.76; N 9.59.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1. R. C. Pandey, M. W. Toussaint, J. C. McGuire, M. C. Thomas, J. Antibiot., 42, 1567 (1989).
- 2. Y. Yamashita, Y. Sattoh, K. Ando, K. Takahashi, H. Ouno, H. Nakano, *J. Antibiot.*, **43**, 1344 (1990).
- 3. Г. Ф. Гаузе, Ю. В. Дудник, *Противоопухолевые антибиотики*, Медицина, Москва, 1987, 44.
- 4. М. Д. Машковский, Лекарственные средства, Изд-во Новая Волна, Москва, 2000, **2**, 298.
- 5. D. Powell, J. Skotnicki, J. Upeslacis, Ann. Rep. Med. Chem., 32, 165. (1997).
- G. W. Rewcastle, B. D. Palmer, A. J. Bridger, H. D. H. Showalter, L. Sun, J. Nelson, A. McMichel, A. J. Kraker, D. W. Fry, W. A. Denny, J. Med. Chem., 39, 918 (1996).
- 7. K. Maeda, T. Osato, H. Umezava, J. Antibiot., 6, 182 (1953).
- 8. S. H. Krawczyk, N. Bischofberger, Ann. Rep. Med. Chem., 32, 143 (1997).
- 9. R. Zhou, K. R. Ayrey, J. C. Drach, L. B. Townsend, J. Med. Chem., 39, 3477 (1996).
- 10. S. Saluja, R. Zhou, J. C. Drach, L. B. Townsend, J. Med. Chem., 39, 881 (1996).
- 11. C. Fernandez, U. Martin-Escudero, M. Izguierdo, Rev. Clinica Espanola, 135, 539 (1974).
- 12. C. Fernandez, U. Martin-Escudero, M. Izguierdo, Rev. Clinica Espanola, 141, 51 (1976).
- M. F. Brana, J. M. Castellano, G. Keilhauer, A. Machuca, Y. Martin, C. Redondo, E. Schlick, N. Walker, *Anti-Cancer Drug Design*, 9, 527 (1994).
- 14. B. C. Baguley, Anti-Cancer Drug Design, 6, 8 (1991).
- 15. W. A. Denny, Anti-Cancer Drug Design, 4, 249 (1989).

- 16. Z. Mezarska, E. Augustin, J. Dziegielewski, Anti-Cancer Drug Design, 11, 73 (1996).
- 17. B. J. Foster, K. Clagett-Carr, D. D. Shoemaker, Investigational New Drugs, 3, 403 (1985).
- 18. C. N. Nyujen, F. Fan, J. F. Rion, Anti-Cancer Drug Design, 10, 277 (1995).
- L. W. Deady, A. J. Kaye, G. J. Finlay, B. C. Baguley, W. A. Denny, J. Med. Chem., 40, 2040 (1997).
- 20. М. В. Горелик, Химия антрахинонов и их производных, Химия, Москва, 1983, 154.
- D. Jeziorek, D. Dyl, A. Liwo, W. Woznicki, A. Tempezyk, E. Borowski, *Anti-Cancer Drug Design*, 8, 223 (1993).
- 22. G. Gassinelli, F. Di Matteo, S. Fomerza, J. Antibiot., 33, 1468 (1980).
- 23. A. C. Sartolrelli, *ACS Symposium Series. Cancer Chemotherapy* (Washington, DC), **30**, 41 (1976).
- 24. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов, *XTC*, 1030 (2001)
- 25. А. Е. Щекотихин, Д. А. Силаев, Е. П. Баберкина, И. Г. Макаров, В. Н. Буянов, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 623 (2002).
- 26. J. Meisenheimer, E. Patzig, Ber., 39, 2533 (1906).
- 27. M. Ch. Marschalk, Bull. Soc. Chim. Fr., 5, 629 (1937).
- 28. Bayer & Co., DRP 272 299; Frdl., 11, 590 (1915).
- 29. J. B. Wright, Chem. Rev., 48, 401 (1951).
- 30. М. В. Горелик, Химия антрахинонов и их производных, Химия, Москва, 1983, с. 85.
- 31. В. Я. Файн, Электронные спектры поглощения и строение антрахинонов. Дизамещенные 9,10-антрахиноны, Спутник+, 2003, **2**, с. 83.

Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Москва 119021, Россия e-mail: chekotikhin@mtu-net.ru Поступило в редакцию 25.12.2003

^аРоссийский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Москва 125190 e-mail: mnp@space.ru