

А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, К. Ф. Турчин^а,
В. Н. Буянов, Н. Н. Суворов

НАФТОИНДОЛЫ

10*. СИНТЕЗ 4,11-ДИГИДРОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИНДОЛ-5,10-ДИОНА И НЕКОТОРЫХ ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Деметилированием ранее полученных метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов синтезированы 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (пирролохинизарин), его 11-дегидроксипроизводное и основание Манниха.

Ключевые слова: 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион, метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион, пирролохинизарин, деметилирование.

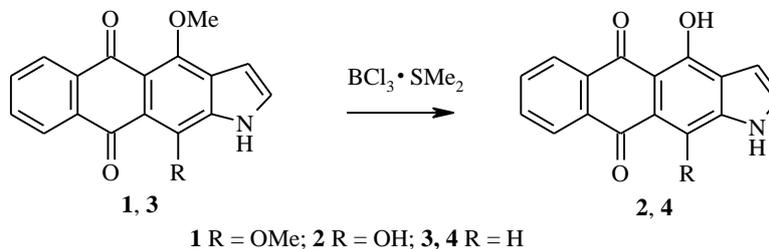
Метоксипроизводные антрациклиновых антибиотиков рубомицина и доксорубицина практически не обладают противоопухолевой активностью в тестах *in vivo*, что объясняется стерическими факторами, возникающими при интеркаляции хромофорного фрагмента молекулы антибиотиков в спираль ДНК [2], поэтому для поиска в ряду нафтоиндолов интеркаляторов с химиотерапевтическими свойствами большой интерес представляет синтез 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона и его производных. Наиболее рациональной схемой синтеза 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона является дидеметилирование 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона.

Попытка провести деметилирование методом, применяемым для синтеза антрациклинонов [3], действием на бензольный раствор 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**1**) AlCl_3 или AlBr_3 привела к осмолению реакционной массы уже при 0 °С, что не явилось неожиданностью, поскольку индол и его производные в подобных условиях полимеризуются [4].

Другой метод деметилирования, применяемый для получения гидрокситетрагидро-5,12-нафтацендионов в синтезе антрациклинонов, состоит в обработке метоксипроизводных VBr_3 или VCl_3 в дихлорэтаноле при –78 °С [5]. Для деметилирования возможно также использование менее активных диметилсульфидных комплексов VBr_3 или VCl_3 , применяющихся для расщепления простых эфиров и не требующих длительного поддержания низких температур [6].

* Сообщение 9 см. [1].

Деметилирование нафтоиндолдиона **1** было проведено действием диметилсульфидного комплекса BCl_3 . Кипячением в дихлорэтане 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **1** с $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ был получен 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**2**) с выходом 42%.



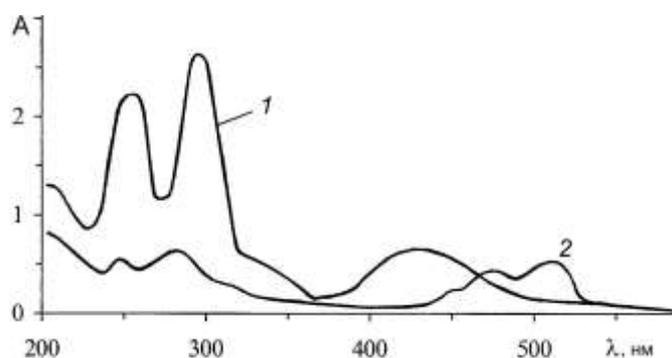
Деметилированием ранее полученного 4-метоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**3**) действием $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ был синтезирован 4-гидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**4**) с выходом 67%.

В спектре ЯМР ^1H соединений **2** и **4** в сильном поле отсутствуют сигналы протонов метоксигрупп и появляются в слабопольной области спектра синглетные сигналы протонов гидроксигрупп при 15.23 и 14.93 (пирролохинизарин **2**) и 14.5 м. д. (гидроксипроизводное **4**) соответственно. Кроме того, по сравнению со спектром исходных нафтоиндолдионов наблюдаются смещения в слабое поле на 0.2–0.3 м. д. уширенных синглетных сигналов протонов N–H и мультиплетных сигналов протонов в α -положениях фенильного кольца антрахинонового фрагмента, а также смещение сигналов протона 2-Н пиррольного кольца в сильное поле на 0.1–0.2 м. д. Синглетные сигналы протонов гидроксигрупп в спектре ЯМР ^1H 1,4-дигидроксиантрахинона (хинизарина) наблюдаются при 13.1 м. д. Таким образом, можно утверждать, что аннелирование пиррольного фрагмента к хинизарину приводит к смещению сигналов протонов гидроксигрупп на ≈ 2 м. д. в слабое поле.

Сравнивая значения химических сдвигов протона N–H в ряду синтезированных нафтоиндолдионов, отметим следующую закономерность: сигнал протона N–H в нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионе наблюдается в виде синглета при 11.6 м. д. [7]. Последовательное введение в молекулу нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона двух α -метоксигрупп приводит к смещению сигнала протона N–H в слабое поле (12.12 и 12.38 м. д., нафтоиндолдионы **3** и **1**) [8]. Введение в молекулу нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона α -гидроксигрупп приводит к еще большему смещению сигнала протона N–H в слабое поле (12.52 и 12.61 м. д., нафтоиндолдионы **4** и **2**).

В ИК спектрах пирролохинизарина **2** и его 11-дегидроксипроизводного **4** наблюдаются интенсивные полосы поглощения в области 3150 см^{-1} , характерные для группы N–H. В ИК спектре 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **2** полоса, соответствующая валентным колебаниям карбонильных групп антрахинонового фрагмента, наблюдается в области $1590\text{--}1580 \text{ см}^{-1}$. В отличие от спектра исходного диметоксипроизводного **1** наблюдается смещение полосы поглощения карбонильных групп в низкочастотную область на 75 см^{-1} , что обусловлено образованием внутримо-

лекулярной водородной связи (ВВС), характерной для ИК спектров α -гидроксиантрахинонов, однако оно превышает обычные значения. Согласно литературным данным [9], в хинизарине полоса поглощения групп С=О лежит в области 1625 см^{-1} , а смещение полосы поглощения карбонильных групп антрахинонов при образовании ВВС составляет $30\text{--}40\text{ см}^{-1}$. Таким образом, данные ИК спектра пирролохинизарина **2** указывают на увеличение ВВС по сравнению с хинизарином. В ИК спектре 4-гидрокси-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **3** обнаруживаются две полосы поглощения групп С=О: полоса поглощения свободной карбонильной группы в области $1670\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ и полоса поглощения карбонильной группы, участвующей в образовании ВВС, в области $1610\text{--}1600\text{ см}^{-1}$.

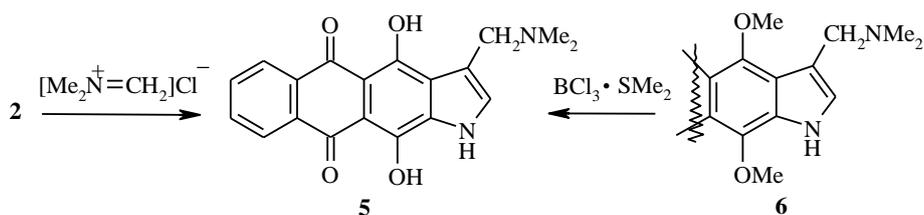


Электронные спектры поглощения нафтоиндолов **1** и **2** в этаноле

В отличие от электронного спектра поглощения исходного нафтоиндола **1**, в длинноволновой области спектра 4,11-дигидрокси-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **2** в этаноле (рисунок), как и в спектрах других α -гидрокси- и α -аминоантрахинонов, присутствуют три полосы поглощения и их bathochromic сдвиг, что объясняется образованием внутренних и межмолекулярных водородных связей [10]. Максимумы длинноволновых полос поглощения пирролохинизарина **2** практически совпадают с максимумами поглощения 1,4-дигидроксиантрахинона (хинизарина) [10].

В масс-спектрах деметилированных производных **2** и **4** отмечены интенсивные пики молекулярных ионов M^+ 279 и 263.

Для производных индола реакция Манниха является одной из наиболее важных, поскольку основания Манниха и их четвертичные соли представляют собой промежуточные продукты в синтезе биологически активных веществ. Прямую реакцию взаимодействия пирролохинизарина **2** с диметиламином и формальдегидом в уксусной кислоте осуществить не удалось, однако действием более эффективного аминометилирующего агента — хлорида *N,N*-диметил(метил)аммония (кристаллического реагента Манниха) на 4,11-дигидрокси-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион **2** был получен 3-*N,N*-диметиламинометил-4,11-дигидрокси-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**5**) с выходом 50%. Кроме того, основание Манниха **5** нами было получено с выходом 41% дидеметилированием синтезированного ранее [11] 3-*N,N*-диметиламинометил-4,11-диметокси-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**6**) действием на него $BCl_3 \cdot SMe_2$ в дихлорэтаноле.



Реакционная способность в реакции Манниха нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона [12] и 4,11-диметокси- и 4,11-дигидрокси нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов примерно одинакова. Значительно меньшей реакционной способностью в реакции аминотетирования обладает пирролохинизарин **2**: синтез основания Манниха **5** протекает при более высокой температуре, для реакции требуется более длительное время и заканчивается она с меньшим выходом, чем для диметоксипроизводного **1**.

Спектр ЯМР ^1H соединения **5** подтверждает замещение β -водородного атома пиррольного кольца диметиламинотетильной группой, о чем свидетельствует отсутствие сигнала протона 3-Н, а также появление синглетных сигналов в области более сильного поля – протонов метиленовой группы при 4.4 и диметиламиногруппы при 2.4 м. д.

В ИК спектре основания Манниха **5** в области 3150–3350 cm^{-1} наблюдается широкая полоса поглощения, обусловленная валентными колебаниями группы N–H. Полоса поглощения групп C=O находится в области 1600–1590 cm^{-1} . В масс-спектре соединения **5** отмечается пик молекулярного иона M^+ 336, что соответствует расчетному значению.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометре Unity plus 400 (фирма Varian) (400 МГц). Химические сдвиги измерены относительно внутреннего стандарта ТМС. Масс-спектры сняты на хромато-масс-спектрометре Varian Mat-112, ИК спектры – на спектрометре Perkin-Elmer 599 в вазелиновом масле. УФ спектры записаны на спектрофотометре Specord M-400 в этаноле. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol. Препаративная хроматография соединений проводилась на силикагеле марки L 40/100.

4,11-Дигидрокси нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (2). К 0.2 г (0.65 ммоль) 4,11-диметокси нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **1** добавляют 50 мл дихлорэтана, 0.45 г (2.5 ммоль) $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ и кипятят 5 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, добавляют 50 мл воды и экстрагируют горячим этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток дважды перекристаллизовывают из ДМФА, промывают водой, сушат. Выход 0.079 г (42%) в виде кристаллов красного цвета. Т. пл. >370 °С (возг.). Спектр ЯМР ^1H (в DMSO-d_6), δ , м. д.: 15.23 (1H, с, OH); 14.93 (1H, с, OH); 12.61 (1H, м, N–H); 8.40 (2H, м, 6-, 9-Н); 7.78 (2H, м, 7-, 8-Н); 7.25 (1H, м, 2-Н); 6.85 (1H, м, 3-Н). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3260 (N–H, OH), 1585 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 279 (100), 263 (21), 222 (15), 140 (35). Найдено, %: С 69.0; Н 3.4; N 5.1. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 68.8; Н 3.3; N 5.0. M^+ 279.

4-Гидрокси нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (4). К 0.1 г (0.36 ммоль) 4-метокси нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **3** добавляют 50 мл дихлорэтана и 0.2 г (1 ммоль) $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$, смесь кипятят 4 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, добавляют 20 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически (силикагель, бензол–эфир, 15 : 1). Получают 0.062 г (67%) соединения в виде кристаллов красного цвета. Т. пл. 351–352 °С (из спирта). Спектр

ЯМР ^1H (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 14.19 (1H, с, OH); 11.51 (1H, м, N-H); 8.31 (2H, м, 6-, 9-H); 8.01 (1H, с, 11-H); 7.77 (2H, м, 7-, 8-H); 7.35 (1H, м, 2-H); 6.86 (1H, м, 3-H). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3260 (N-H, OH), 1665 и 1605 (C=O). Найдено, %: C 72.9; H 3.6; N 5.2. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 73.0; H 3.5; N 5.3. Масс-спектр: 263 (100), 247 (25).

3-N,N-Диметиламинометил-4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (5). А. К раствору 0.05 г (0.17 ммоль) соединения **2** в 20 мл ДМФА добавляют 0.05 г (0.05 ммоль) хлорида N,N-диметил(метилена)аммония. Полученную смесь нагревают 8 ч при 100 °С, выливают в воду и экстрагируют трижды этилацетатом. В водную фазу добавляют 10% NaHCO_3 до нейтральной реакции и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически (силикагель, ацетон–аммиак, 10 : 1). Выход 0.031 г (50%) в виде кристаллов красного цвета. Т. пл. 151–152 °С (из метанола).

Б. К 0.1 г (0.27 ммоль) 3-N,N-диметиламинометил-4,11-диметоксиафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **6** добавляют 50 мл дихлорэтана, 0.3 г (1.5 ммоль) $\text{BCl}_3 \cdot \text{SMe}_2$ и кипятят 5 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, добавляют 20 мл воды и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют (силикагель, ацетон–аммиак, 10 : 1). Выход 0.037 г (41%). Т. пл. 150–152 °С (из метанола). Спектр ЯМР ^1H (в ДМСО- d_6), δ , м. д.: 15.01 (2H, с, OH); 13.45 (1H, м, N-H); 8.24 (1H, д, 2-H); 7.92 (2H, м, 6-, 9-H); 7.51 (2H, м, 7-, 8-H); 4.30 (2H, с, CH_2); 2.46 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3260 (N-H, OH), 1590 (C=O). Найдено, %: C 67.5; H 4.7; N 8.7. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 67.8; H 4.8; N 8.3. Масс-спектр: 336 (25), 321 (59), 293 (49), 264 (10), 97(22).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, К. Ф. Турчин, В. Н. Буянов, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1491 (2000).
2. F. Zunino, A. M. Gasazza, G. Pratesi, *Biochem. Pharmacol.*, **30**, 1856 (1981).
3. A. S. Kende, Y.-G. Tsay, J. E. Mills, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 1967 (1976).
4. *Indoles*, Part I, W. J. Houlihan, Wiley Intersci., 1972, 63.
5. F. M. Hauser, P. Hewawasam, *J. Org. Chem.*, **53**, 4515 (1988).
6. P. J. Williard, C. V. Fryhle, *Tetrah. Lett.*, **21**, 3731 (1980).
7. С. Л. Воробьева, В. Н. Буянов, И. И. Левина, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 72 (1989).
8. А. Е. Щекотихин, Е. Б. Баберкина, В. Н. Буянов, Г. В. Авраменко, К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1053 (1996).
9. М. В. Горелик, *Химия антрахинонов и их производных*, Химия, Москва, 1983, 85.
10. В. Я. Файн, *Таблицы электронных спектров антрахинона и его производных*, Химия, Ленинград, 1970, 14, 28, 83.
11. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 966 (1998).
12. С. Л. Воробьева, В. Н. Буянов, И. И. Левина, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 785 (1989).

Российский химико-технологический
университет, Москва 125190

Поступило в редакцию 16.06.99

^aЦентр химии лекарственных средств –
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815
e-mail: chekotikhin@mtu-net.ru