

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

НАФТОИНДОЛЫ

9*. СИНТЕЗ N-ПРОИЗВОДНЫХ 4,11-ДИМЕТОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИНДОЛ-5,10-ДИОНА

Для синтезированного ранее 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона проведены N-ацелирование и ряд реакций N-алкилирования.

Ключевые слова: N-производные 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона, N-алкилирование, N-ацелирование.

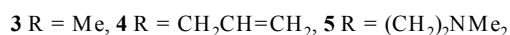
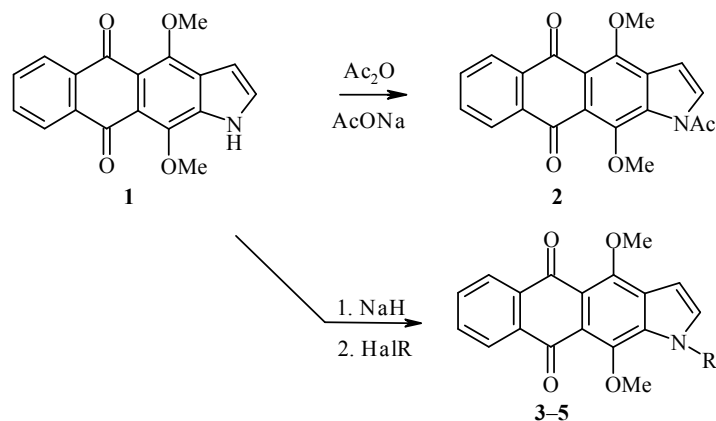
Синтез новых соединений, сочетающих в своей структуре антрахиноновый и индольный фрагменты, представляет значительный интерес для поиска новых лекарственных средств. В литературе описано несколько методов синтеза нафтоиндолдионов (пирролоантрахинонов) [2–4], однако реакции электрофильного замещения по атому азота пиррольного цикла до настоящего момента практически не были изучены. Данный тип реакций в ряду нафтоиндолдионов является наиболее перспективным, поскольку позволяет осуществить синтез большого числа производных. Поэтому нами были изучены возможности получения 1-производных синтезированного ранее 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**1**).

Ацелирование индола кипячением его в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия дает смесь моно- и диацетилпроизводных [5]. При ацилировании 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **1** в аналогичных условиях нами был получен монозамещенный 1-ацетил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**2**).

Реакция N-алкилирования индольных соединений позволяет с высокими выходами получать N-производные индолов. Алкилированию обычно подвергают соль, образующуюся в безводной среде при действии на индол сильного основания (NaN, NaNH₂, КОН и др.).

В нашей работе мы использовали натриевую соль 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **1**, получаемую взаимодействием исходного нафтоиндолдиона с избытком NaN в ДМФА, а также по методике межфазного катализа. Образующаяся при этом соль имеет яркую фиолетовую окраску, исчезающую при действии алкилгалогенидов. При использовании в качестве алкилирующих агентов метилиодида и аллилбромиды мы получили 1-метил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**3**) и 1-аллил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**4**).

* Сообщение 8 см. [1].



Алкилирование натриевой соли индолов различными галогеналкиламинами позволяет получить широкий спектр N-алкиламинопроизводных индола, отдельные представители которых обладают высокой биологической активностью. N-Аминоалкилированием 4,11-диметоксинафто-[2,3-*f*]индол-5,10-диона **1** действием гидрохлорида 1-хлор-2-(N,N-диметиламино)этана в присутствии избытка NaH в ДМФА при 50 °С мы синтезировали 1-(2-диметиламиноэтил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**5**).

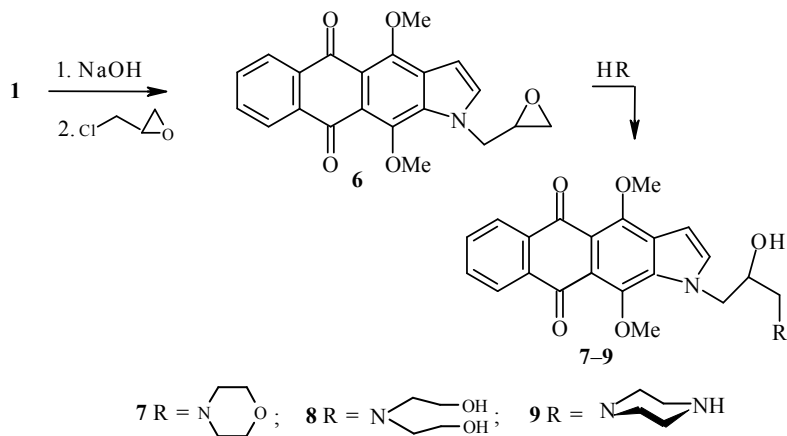
Согласно модели Ханша [6], одним из ключевых параметров, влияющих на биологическую активность соединения, является его гидрофобность, которая описывается логарифмом коэффициента распределения (липофильности) $\log P$ в системе октанол–вода и сильно влияет на проникновение, транспорт и связывание препарата с рецептором [7]. Существует зависимость цитотоксичности антрациклиновых антибиотиков и других противоопухолевых интеркаляторов от их коэффициента распределения P [8] и "оптимум липофильности" препарата для противоопухолевой активности лежит в области значений $\log P \approx 0-2$.

Таким образом, большой интерес для поиска новых химиотерапевтических средств представляет синтез соединений, обладающих растворимостью как в водных средах, так и в органических растворителях. Для придания N-алкиламинонафтоиндолдионам амбидентной растворимости мы синтезировали исходя из 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто-[2,3-*f*]индол-5,10-диона (**6**) производные, имеющие в боковой цепи 3-амино-2-гидроксипропильную группу, увеличивающую растворимость соединения в воде.

Синтез 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **6** нами осуществлен методом алкилирования с использованием межфазного катализа, примененным в работе для синтеза эпоксипропильных производных индола, обладающих антигистаминной [9] и противоопухолевой [10] активностью. Алкилированием эпихлоргидрином нафтоиндолдиона **1** в системе бензол—50% раствор едкого натра в присутствии хлорида тетраэтилбензиламмония при 60 °С был получен 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион **6**.

Синтезировать оксиран **6** окислением 1-аллил-4,11-диметоксинафто-[2,3-*f*]индол-5,10-диона **4** трифторнадуксусной, надбензойной и надфталевой кислотами нам не удалось, вероятно, из-за большей склонности к окислению пиррольного или хиноидного фрагментов, чем двойной связи аллильного заместителя.

Раскрытием оксиранового фрагмента эпоксипроизводного **6** действием вторичных аминов мы синтезировали некоторые 3-амино-2-гидроксипропильные производные нафтоиндолдиона **1**.



Действием морфолина в бутаноле при 50 °С на эпоксипроизводное **6** был получен 1-(3-морфолино-2-гидроксипропил)-4,11-диметоксинафто-[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**7**). Алкилированием нафтоиндолдиона **6** диэтиламина в бутаноле был синтезирован 1-[3-ди(2-гидроксиэтил)амино-2-гидроксипропил]-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**8**). Раскрытием оксиранового фрагмента эпоксида **6** избытком пиперазина синтезирован 1-(3-пиперазино-2-гидроксипропил)-4,11-диметоксинафто-[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**9**).

В спектрах ЯМР ¹Н синтезированных N-производных 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов **2–6** отсутствует сигнал протона группы N—H индольного фрагмента и наблюдаются сигналы соответствующих заместителей. В ИК спектрах этих соединений также отсутствует полоса поглощения, характерная для группы N—H, а в области 1680 см⁻¹ наблюдаются интенсивные полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карбонильных групп антрахинонового фрагмента. В спектрах ЯМР ¹Н N-пропаноламинопроизводных **7–9** наблюдаются сигналы протонов аминозаместителей в виде двух мультиплетных сигналов, а в их ИК спектрах в области 3400–3350 см⁻¹ появляются широкие полосы поглощения, характерные для группы OH, что подтверждает раскрытие оксиранового цикла. В масс-спектрах соединений **2–9** имеются пики молекулярных ионов M⁺ 349, 321, 347, 378, 363, 450, 469, 449, что соответствует их расчетным значениям.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

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

1-Ацетил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (2). К 0.1 г (0.33 ммоль) 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **1** добавляют 10 мл уксусного ангидрида и 1 г безводного CH_3COONa и кипятят 24 ч. Реакционную массу выливают в воду и через 12 ч трижды экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют (силикагель, бензол–эфир, 20 : 1) и получают 0.09 г (75%) 1-ацетил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 156–157 °С (из бензола). Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3), δ , м. д.: 8.23 (2H, м, 6-Н, 9-Н); 7.74 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.71 (1H, д, 2-Н); 6.92 (1H, д, 3-Н); 4.11 (3H, с, OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3); 2.76 (3H, с, $\text{N}-\text{COCH}_3$). ИК спектр, cm^{-1} : 1690, 1660 (C=O). Масс-спектр*: 349 (100), 307 (57), 278 (69), 260 (53), 248 (48), 206 (21), 193 (28), 164 (35), 150 (30). Найдено, %: C 69.0; H 4.2; N 4.1. $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: C 69.0; H 4.2; N 4.0.

1-Метил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (3). К раствору 0.1 г (0.33 ммоль) нафтоиндола **1** в 10 мл свежеперегнанного ДМФА в токе аргона добавляют 0.05 г (2 ммоль) NaN . Реакционную массу фиолетового цвета нагревают при перемешивании до 30 °С и добавляют 0.05 мл (8 ммоль) метилиодида. Когда смесь приобретет желтый цвет, к ней прибавляют по каплям 1 мл этанола и полученную смесь выливают в воду. Продукт реакции экстрагируют трижды толуолом, экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 , упаривают в вакууме. Кристаллизацией из бензола получают 0.085 г (90%) 1-метил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **3** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3), δ , м. д.: 8.24 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.71 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.13 (1H, м, 2-Н); 6.79 (1H, м, 3-Н); 4.14 (3H, с, NCH_3); 4.11 (3H, с, OCH_3); 4.06 (3H, с, OCH_3). ИК спектр, cm^{-1} : 1660 (C=O). Масс-спектр: 321 (100), 306 (25), 292 (31), 278 (22), 262 (29), 178 (14), 96 (20). Найдено, %: C 71.0; H 4.7; N 4.4. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 71.0; H 4.7; N 4.4. M^+ 321.

1-Аллил-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (4) получают аналогично. Выход 85% в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 134–135 °С. Спектр ЯМР ^1H (в CDCl_3), δ , м. д.: 8.23 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.70 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.21 (1H, д, 2-Н); 6.85 (1H, д, 3-Н); 6.12 (1H, м, $-\text{CH}=\text{}$); 5.15 (2H, д, NCH_2-); 5.10 (2H, м, $=\text{CH}_2$); 4.12 (3H, с, OCH_3); 4.03 (3H, с, OCH_3). ИК спектр, cm^{-1} : 1660 (C=O); 1610 (C=C). Масс-спектр: 347 (100), 317 (40), 301 (37), 278 (35), 248 (30), 204 (20), 105 (25). Найдено, %: C 72.6; H 4.9; N 4.0.

1-(2-Диметиламиноэтил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (5). К 0.1 г (0.33 ммоль) нафтоиндола **1** в 10 мл безводного ДМФА в токе аргона добавляют 0,1 г (4 ммоль) NaN . Реакционную массу фиолетового цвета нагревают при перемешивании до 50 °С и добавляют 0.15 г (1 ммоль) гидрохлорида 1-хлор-2-(*N,N*-диметиламино)этана. Когда смесь приобретет желтый цвет, к ней добавляют по каплям 1 мл этанола, выливают реакционную массу в 50 мл 5% уксусной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Водную фазу доводят до pH 7 10% раствором КОН и трижды экстрагируют этилацетатом, экстракт промывают водой, сушат MgSO_4 и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют (силикагель, ацетон), получают 0.077 г (63 %) 1-(2-диметиламиноэтил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **5** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 133–135 °С (из смеси метанол–бензол, 1 : 1). Спектр ЯМР ^1H (в DMCO-d_6), δ , м. д.: 8.08 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.77 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.58 (1H, м, 2-Н); 7.03 (1H, м, 3-Н); 4.62 (2H, т, $\text{N}-\text{CH}_2-$); 4.01 (3H, с, OCH_3); 3.97 (3H, с, OCH_3); 3.89 (2H, т, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 3.2 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$). ИК спектр, cm^{-1} : 1660 (C=O). Масс-спектр: 378 (84), 346 (82), 229 (100). Найдено, %: C 69.8; H 5.6; N 7.5. $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: C 69.8; H 5.9; N 7.4.

1-(2,3-Эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (6). К 20 мл 50% NaOH добавляют 10 мл бензола, 5 мл (76 ммоль) эпихлоргидрина, 0.2 г (0.65 ммоль) соединения **1** и 0.05 г хлорида триэтилбензиламмония. Реакционную массу нагревают до

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

60 °С, при перемешивании выдерживают до исчезновения фиолетовой окраски органической фазы (приблизительно 30 мин) и выливают в воду, экстрагируют трижды толуолом, экстракт промывают водой, сушат MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют (силикагель, бензол–эфир, 10 : 1) и получают 0.14 г (62%) 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **6** в виде масла желтого цвета. Спектр ЯМР ¹H (в CDCl₃), δ, м. д.: 8.25 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.73 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.28 (1H, д, 2-Н); 6.86 (1H, д, 3-Н); 4.92 (2H, д, NCH₂-); 4.29 (1H, м, -СН); 4.12 (3H, с, ОСН₃); 4.07 (3H, с, ОСН₃); 3.82 (2H, м, =СН₂). ИК спектр, см⁻¹: 1660 (С=О). Масс-спектр: 363 (22), 349 (53), 320 (65), 278 (100). Найдено, %: С 69.9; Н 5.1; N 3.6. C₂₁H₁₇NO₅. Вычислено, %: С 69.4; Н 4.7; N 3.9.

1-(3-Морфолино-2-гидроксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (7). К раствору 0.1 г (0.28 ммоль) 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **6** в 3 мл бутанола добавляют 0.1 мл (1.1 ммоль) морфолина. Полученную смесь нагревают при 50 °С 8 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл 20% уксусной кислоты и экстрагируют этилацетатом. К водной фазе добавляют 10% раствор КОН до pH 7 и трижды экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически (силикагель, бензол–ацетон, 1 : 5) и получают 0.08 г (65%) 1-(3-морфолино-2-гидроксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **7** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 165–167 °С (из бензола). Спектр ЯМР ¹H (в CDCl₃), δ, м. д.: 8.17 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.66 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.33 (1H, м, 2-Н); 6.78 (1H, м, 3-Н); 4.05 (3H, с, ОСН₃); 3.98 (3H, с, ОСН₃); 4.61 (2H, м, NCH₂-); 4.30 (1H, м, -СНОН-); 3.62 (4H, м, (-СН₂-)₂O); 2.53 (2H, м, -СН₂N=); 2.32 (4H, м, N(-СН₂-)₂). ИК спектр, см⁻¹: 3360 (ОН), 1660 (С=О). Масс-спектр: 450 (40), 422 (44), 405 (51), 319 (100), 292 (62), 130 (87). Найдено, %: С 66.6; Н 5.9; N 6.6. C₂₅H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 66.7; Н 5.8; N 6.2.

Ацетат 1-[3-ди(2-гидроксиэтил)амино-2-гидроксипропил]-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона (8). К раствору 0.1 г (0.28 ммоль) 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **6** в 3 мл бутанола добавляют 0.1 г (9.5 ммоль) диэтиламина и нагревают при 50 °С 8 ч. Реакционную массу упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл 20% уксусной кислоты и экстрагируют этилацетатом. К водной фазе прибавляют 10% раствор КОН до pH 7 и трижды экстрагируют бутанолом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток хроматографируют (силикагель, бензол–ацетон, 1 : 5), к полученному продукту в виде масла желтого цвета добавляют 0.1 мл ледяной уксусной кислоты в 2 мл метанола. К полученному раствору добавляют 30 мл абсолютного эфира, осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из смеси метанол–бензол, 4 : 1, и получают 0.08 г (53%) ацетата 1-[3-ди(2-гидроксиэтил)амино-2-гидроксипропил]-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **8** в виде кристаллов желтого цвета с т. пл. 153–155 °С (из спирта). Спектр ЯМР ¹H (в CDCl₃), δ, м. д.: 8.08 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.77 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.58 (1H, м, 2-Н); 7.03 (1H, м, 3-Н); 4.01 (3H, с, ОСН₃); 3.97 (3H, с, ОСН₃); 2.62 (2H, м, NCH₂-); 4.56 (1H, м, -СНОН-); 3.62 (4H, м, (-СН₂ОН)₂); 2.7 (3H, с, СОСН₃); 2.51 (6H, м, N(-СН₂-)₃). ИК спектр, см⁻¹: 3370 (ОН), 1690, 1660 (С=О). Масс-спектр: 469 (100), 454 (42), 439 (48), 425 (20), 306 (21), 235 (31), 157 (100), 118 (80). Найдено, %: С 61.3; Н 6.2; N 5.4. C₂₇H₃₂N₂O₉. Вычислено, %: С 61.4; Н 6.1; N 5.3.

1-(3-Пиперазино-2-гидроксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (9). К раствору 0.1 г (0.28 ммоль) 1-(2,3-эпоксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **6** в 3 мл бутанола добавляют 0.5 г (5.8 ммоль) пиперазина и нагревают при 50 °С 6 ч. Раствор упаривают в вакууме, остаток растворяют в 10 мл 20% уксусной кислоты и экстрагируют этилацетатом. К водной фазе добавляют 10% раствор КОН до pH 7 и трижды экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат MgSO₄ и упаривают в вакууме. Остаток очищают хроматографически (силикагель, ацетон–аммиак, 10 : 1). Получают 0.6 г (45 %) 1-(3-пиперазино-2-гидроксипропил)-4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона **9** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 122–123 °С (из метанола). Спектр ЯМР ¹H (в ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 8.30 (2H, с, 6-Н, 9-Н); 7.70 (2H, м, 7-Н, 8-Н); 7.20 (1H, м, 2-Н); 6.71 (1H, м, 3-Н); 4.56 (1H, м, -СНОН-); 4.13 (2H, м, NCH₂-); 4.05 (3H, с, ОМе); 3.98 (3H, с, ОМе); 3.48 (4H, м, (-СН₂-)₂NH); 3.47 (6H, м, N(-СН₂-)₃). ИК спектр, см⁻¹: 3380–3350 (ОН), 1660 (С=О). Масс-спектр: 449 (10), 393 (20), 290 (15), 260 (47). Найдено, %: С 66.9; Н 5.9; N 9.6. C₂₅H₂₇N₃O₅. Вычислено, %: С 66.8; Н 6.1; N 9.4.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 939 (1998).
2. А. М. Галушко, Н. С. Докунихин, *ЖОрХ*, **18**, 1539 (1982).
3. М. В. Горелик, Е. В. Микушина, *ЖОрХ*, **19**, 2177 (1983).
4. P. C. Shekar, S. Seehadri, *Dyes and Pigments*, **5**, 277 (1984).
5. R. Shundberg, *The chemistry of indoles*, Acad. Press, New York, 1970, 33.
6. C. Hansch, in: *Drug Design*, E. J. Ariens (Ed.), Acad. Press, New York, 1971, **I**, 18.
7. R. N. Smith, C. Hanch, M. A. Ames, *J. Pharm. Sci.*, **64**, 599 (1975).
8. D. Hoffman, H. D. Bersheid, D. Bottger, P. Hermentin, H. H. Sedlacek, H. P. Краемер, *J. Med. Chem.*, **33**, 166 (1990).
9. Н. А. Комисаренко, В. П. Горбунова, В. П. Никитин, М. Е. Каминка, Н. Н. Суворов, *Хим.-фарм. журн.*, **24**, № 54 (1990).
10. E. von Angerar, Eur. Pat. 348341; *Chem. Abstr.*, **113**, 6154 (1990).

Российский химико-технологический
университет, Москва 125190

Поступило в редакцию 14.04.99

^aЦентр химии лекарственных средств —
Всероссийский научно-исследовательский
химико-фармацевтический институт,
Москва 119815
e-mail: scheka@rogov.mccme.ru