

**А. Е. Щекотихин, Д. А. Силаев, Е. П. Баберкина,
И. Г. Макаров, В. Н. Буянов, Н. Н. Суворов**

НАФТОИНДАЗОЛЫ

1. СИНТЕЗ 4,11-ДИМЕТОКСИНАФТО[2,3-*f*]ИНДАЗОЛ-5,10-ДИОНА

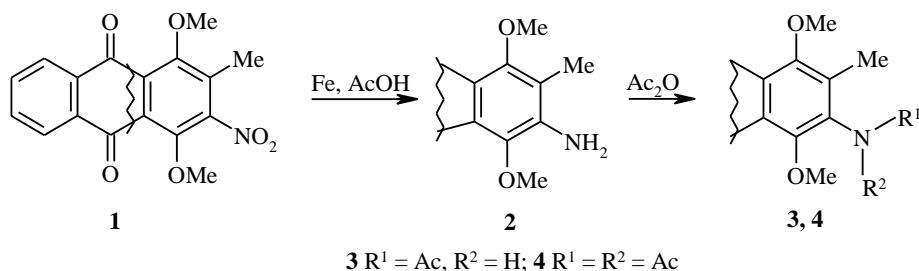
Термической циклизацией N-нитрозопроизводного 2-ацетамидо-3-метил-1,4-диметоксиантрахинона получен ранее не известный 4,11-диметокси-нафто[2,3-*f*]индазол-5,10-дион.

Ключевые слова: замещенный N-ацетил-N-нитрозоантрахинон, нафто-[2,3-*f*]индазолдион, термическая циклизация.

Выделенные из некоторых штаммов актиномицетов производные 5,12-нафтаценхинона [1, 2], их глюкозилированные производные – антрациклины, а также ряд их синтетических аналогов обладают высокой биологической активностью. Эти соединения содержат в своей структуре антрахиноновый фрагмент, способный интеркалировать между парами нуклеотидов клеточной ДНК, вызывая нарушения ее матричных функций в процессах репликации и транскрипции, что во многом обуславливает их противоопухолевую активность [3]. Некоторые гетероциклические аналоги антрациклинов [4] и препарата митоксантрона (например, пиразолантроны [5] и пиразолакридины [6]) превосходят по противоопухолевой активности доксорубицин и его аналоги. Таким образом, ряд конденсированных систем, в которых антрахиноновый фрагмент аннелирован с различными гетероциклами, является перспективным для поиска новых химиотерапевтических средств. Ранее [7, 8] нами были получены производные нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона, являющегося пиррольным аналогом конденсированной системы 5,12-нафтаценхинона, поэтому в дальнейшем представляется интересным изучить зависимость физико-химических и биологических свойств гетероциклических аналогов 5,12-нафтаценхинона от природы аннелированного с антрахиновым фрагментом гетероцикла.

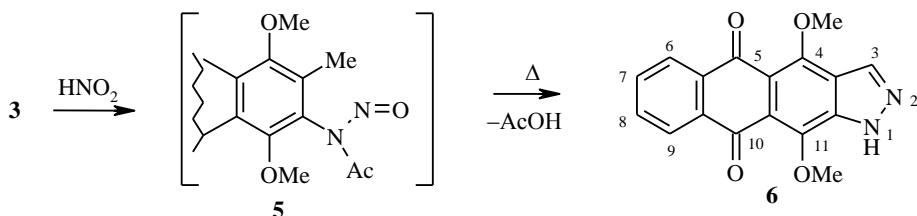
Целью данной работы является разработка препаративного метода синтеза пиразольного аналога 5,12-нафтаценхинона – нафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона. Хотя производные индазола в природе не обнаружены [9], в индазольном ряду было найдено большое количество биологически активных соединений. Так, в конце 70-х годов был разработан препаративный метод синтеза хлорангидрида 3-индазолкарбоновой кислоты, 3-формииндазола и их производных [10], среди которых найдены соединения, обладающие высокой фунгицидной и антибиотической активностью, в 80-х гг. обнаружена высокая противоопухолевая активность некоторых производных индазол-3-карбоновой кислоты (препарат лонидамин) [11].

Одним из наиболее распространенных методов синтеза индазолов является метод [12], согласно которому N-нитрозопроизводные *o*-ацетотолуидидов при нагревании циклизуются в соответствующие индазолы. Ключевое соединение для реализации этого метода применительно к синтезу 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона – 2-амино-3-метил-1,4-диметоксиантрахинон (**2**) – может быть получено восстановлением 2-метил-1,4-диметокси-3-нитроантрахинона (**1**) [8].



Последний восстанавливается в мягких условиях действием железа в смеси этанол–уксусная кислота с образованием 2-амино-3-метил-1,4-диметоксиантрахинона (**2**). При ацилировании аминоантрахинона **2** уксусным ангидридом с высоким выходом образуется N-ацетил-2-амино-3-метил-1,4-диметоксиантрахинон (**3**). Ацелирование при более высокой температуре (80–90 °С) и увеличение продолжительности реакции приводят к образованию N,N-диацетильного производного **4**. N,N-Диацетильное производное **4** оказалось достаточно устойчивым соединением, которое не гидролизуется водой и может быть выделено и очищено хроматографически или перекристаллизацией из толуола. Однако соединение **4** легко гидролизуется до ацетамида **3** при кипячении в 10% растворе Na₂CO₃.

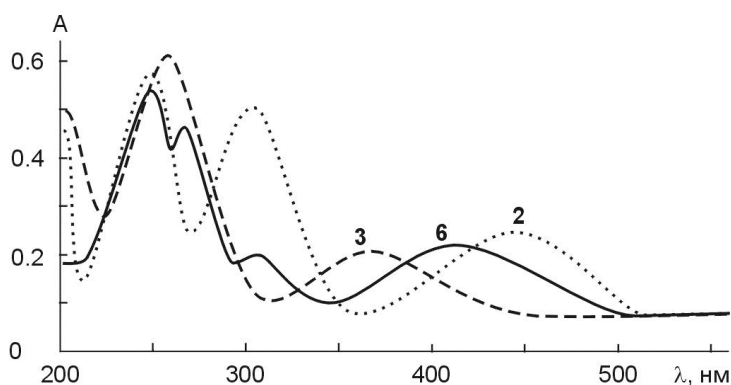
Нитрозирование в толуоле N-ацетил-2-амино-3-метил-1,4-диметоксиантрахинона (**3**) действием соляной кислоты и нитрита натрия приводит к образованию N-ацетил-N-нитрозо-2-амино-3-метил-1,4-диметоксиантрахинона (**5**). Как правило, N-нитрозоацетотолуидины являются неустойчивыми соединениями, поэтому N-нитрозоацетамид **5** без выделения термической циклизацией был превращен в целевой 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-дион (**6**) с суммарным выходом 65% в расчете на исходный амид **3**. Промежуточный N-нитрозоацетамид **5** оказался достаточно устойчивым соединением для его идентификации методом ТСХ (в системе толуол–этилацетат, 3:1).



В спектре ЯМР ^1H аминокантрахинона **2** появляется синглетный сигнал протонов аминокантрахинона при 4.66 м. д. В спектре N-ацетильного производного **3** наряду с слабopольным смещением синглетного сигнала группы N–H (7.44 м. д.) наблюдаются синглетные сигналы протонов ацетильного заместителя и 3-метильной группы (2.29 и 2.28 м. д.). Дальнейшее ацетилирование этого соединения приводит к исчезновению в спектре ЯМР ^1H N,N-диацетильного производного **4** сигнала протонов группы N–H и увеличению интенсивности сигнала протонов ацетильных групп при их небольшом смещении в слабopольную область спектра (2.32 м. д.). В результате циклизации пиразольного фрагмента в спектре 4,11-диметокси-нафто[2,3-f]индазол-5,10-диона (**6**) исчезают синглетные сигналы протонов ацетильного заместителя и 3-метильной группы, наблюдавшиеся для исходного кантрахинона **3**. Сигнал протона группы N–H присутствует в виде синглета при 14.2 м. д.; отмечено смещение в слабopольную область спектра синглетных сигналов протонов метоксигрупп (4.23 и 4.02 м. д.).

В ИК спектрах кантрахинонов **2–4** в области $1690\text{--}1660\text{ см}^{-1}$ наблюдаются интенсивные полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям карбонильных групп кантрахинонового фрагмента и ацетильных заместителей. Кроме того, в области 3390 см^{-1} ИК спектра аминокантрахинона **2** и 3260 см^{-1} ацетамидокантрахинона **3** наблюдаются интенсивные полосы поглощения, характерные для групп N–H. Отсутствие в ИК спектре кантрахинона **4** полосы поглощения, характерной для группы N–H, служит подтверждением образования N,N-диацетамида **4**. В ИК спектре целевого нафтоиндазолдиона **6** полоса поглощения групп C=O лежит в области 1640 , а в области 3260 см^{-1} наблюдается интенсивная полоса поглощения, характерная для группы N–H.

Электронные спектры поглощения кантрахинонов **2** и **3**, а также нафтоиндазолдиона **6** приведены на рисунке. Для аминокантрахинона **2** максимум длинноволновой полосы поглощения лежит в области 444 нм. Сравнение электронных спектров поглощения аминокантрахинона **2** и его N-ацетильного производного **3** показывает гипсохромный сдвиг длинноволновой



Электронные спектры поглощения $1 \cdot 10^{-6}$ М раствора соединений **2**, **3** и **6** в этаноле

полосы поглощения в область 369 нм, что, очевидно, связано с электроноакцепторными свойствами ацетильной группы. Этот эффект исчезает в случае нафтоиндазолдиона **6**, максимум длинноволновой области поглощения которого находится при 414 нм. Небольшое гипсохромное смещение максимума длинноволновой области поглощения, наблюдаемое при сопоставлении электронных спектров поглощения 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-диона (**6**) и ранее полученного 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона, максимум длинноволновой области поглощения которого находится в области 420 нм [8], объясняется слабыми электроноакцепторными свойствами азольного атома азота в гетероцикле.

В масс-спектрах соединений **2–4** и **6** наблюдаются пики молекулярных ионов M^+ 297, 339, 381 и 308 соответственно, что соответствует расчетным значениям.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР записаны на спектрометре UNITY plus 400 (400 МГц) (фирма Varian), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры сняты на хромато-масс-спектрометре Varian Mat-112. ИК спектры полученных соединений зарегистрированы 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 проводился методом ТСХ на пластинах Silufol. Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки L 40/100.

2-Амино-3-метил-1,4-диметоксинантрахинон (2). Раствор 2.1 г (6.6 ммоль) 1,4-диметокси-2-метил-3-нитроантрахинона (**1**) [8] нагревают в смеси 60 мл ледяной уксусной кислоты и 60 мл этанола до 70–75 °С и при интенсивном перемешивании добавляют 1.8 г (33 ммоль) порошка железа. Через 15 мин раствор фильтруют и упаривают в вакууме до объема 5 мл. Остаток выливают в воду и отфильтровывают полученный осадок, промывают водой, сушат, после чего растворяют в кипящем толуоле, фильтруют и хроматографируют полученный раствор (силикагель, толуол–этилацетат, 4:1). Выход 1.2 г (61%) соединения **2**. Т. пл. 165–166 °С (из толуола). Спектр ЯМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 8.18 (2H, м, 5-H, 8-H); 7.69 (2H, м, 6-H, 7-H); 4.66 (2H, с, NH_2); 3.92 (3H, с, OCH_3); 3.88 (3H, с, OCH_3); 2.21 (3H, с, 3- CH_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3390 (N–H), 1665 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 297 (100), 283 (15), 282 (68), 280 (32), 268 (25), 264 (17), 250 (20). Найдено, %: C 68.9; H 5.3; N 4.6. $C_{17}H_{13}NO_4$. Вычислено, %: C 68.7; H 5.1; N 4.7.

N-Ацетил-2-амино-3-метил-1,4-диметоксинантрахинон (3). Смесь 0.6 г (2 ммоль) соединения **2** и 10 мл (0.11 моль) уксусного ангидрида нагревают 1 ч при 70 °С, после чего реакционную смесь упаривают на 2/3 в вакууме. Через 20 мин отфильтровывают выпавшие кристаллы соединения **3**, промывают этанолом, сушат. Выход 0.55 г (85%) в виде игольчатых кристаллов желтого цвета. Т. пл. 234–235 °С (из толуола). Спектр ЯМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 8.18 (2H, м, 5-H, 8-H); 7.73 (2H, м, 6-H, 7-H); 7.44 (1H, с, NH); 3.95 (3H, с, OCH_3); 3.91 (3H, с, OCH_3); 2.29 (3H, с, $COCH_3$); 2.28 (3H, с, 3- CH_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3260 (N–H), 1670 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 339 (41), 324 (41), 308 (36), 296 (39), 292 (21), 283 (24), 282 (100), 280 (25), 278 (29), 268 (19), 264 (17). Найдено, %: C 67.6; H 5.2; N 4.2. $C_{19}H_{17}NO_5$. Вычислено, %: C 67.3; H 5.1; N 4.1.

2-Амино-N,N-диацетил-3-метил-1,4-диметоксинантрахинон (4). В 10 мл (0.11 моль) уксусного ангидрида растворяют 0.55 г (1.85 ммоль) соединения **2** и нагревают смесь 3 ч при 90 °С. Раствор охлаждают и выливают в 100 мл воды со льдом. Через 2 ч отфильтровывают выпавшие кристаллы, промывают водой, сушат. После перекристаллизации из минимального количества толуола получают 0.52 г (76%) соединения **4** в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл. 176–177 °С. Спектр ЯМР (в $CDCl_3$), δ , м. д.: 8.2 (2H, м, 5-H, 8-H); 7.76 (2H, м, 6-H, 7-H); 3.96 (3H, с, OCH_3); 3.85 (3H, с, OCH_3); 2.32 (6H, с, $N(COCH_3)_2$); 2.23 (3H, с, 3- CH_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1710, 1700, 1680 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 381 (21), 339 (55), 324 (35), 321 (38), 308 (58), 306 (27), 296 (41), 292 (38), 290 (34), 289 (41), 282 (100), 280 (30), 278 (57), 264 (25). Найдено, %: C 66.1; H 5.2; N 3.5. $C_{21}H_{19}NO_6$. Вычислено, %: C 66.1; H 5.0; N 3.7.

4,11-Диметоксинафто[2,3-*f*]индазол-5,10-дион (6). В 300 мл толуола растворяют при нагревании 0.45 г (1.33 ммоль) соединения **3**. Охлаждают раствор до 0 °С и приливают раствор 0.17 мл (5.32 ммоль) концентрированной HCl в 5 мл воды. В смесь при интенсивном перемешивании и температуре не выше 5 °С добавляют раствор 0.45 г (5.32 ммоль) NaNO₂ в 3 мл воды, перемешивают 1 ч и затем смесь трижды промывают водой. Толуольный раствор N-ацетил-N-нитрозо-2-амино-1,4-димет-окси-3-метилантрахинона (**5**) в течение 20 мин сушат MgSO₄, фильтруют и нагревают до кипения. Охлаждают и оставляют на ночь в холодильнике. Полученный осадок отфильтровывают, получают 0.19 г соединения **6** в виде кристаллов желтого цвета. Упаривание маточного раствора и перекристаллизация остатка из толуола дают еще 0.08 г соединения, суммарный выход 68%. Т. пл. 256–257 °С. Спектр ЯМР (в ДМСО-d₆), δ, м. д.: 14.22 (1H, с, NH); 8.62 (1H, с, 3-H); 8.1 (2H, м, 6-H, 9-H); 7.84 (2H, м, 7-H, 8-H); 4.23 (3H, с, OCH₃); 4.03 (3H, с, OCH₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3260 (N-H), 1640 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 308 (100), 294 (10), 293 (27), 291 (14), 280 (13), 279 (61), 265 (24), 249 (20), 236 (12), 139 (19). Найдено, %: С 66.7; Н 3.6; N 9.2. C₁₇H₁₂N₂O₄. Вычислено, %: С 66.2; Н 3.9; N 9.1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. M. G. Anderson, C. L. Y. Khoo, R. G. Ricards, *J. Antibiot.* (Токуо), **42**, 468 (1989).
2. Y. Yamashita, Y. Sattoh, K. Ando, *J. Antibiot.* (Токуо), **43**, 1344 (1990).
3. Г. Ф. Гаузе, Ю. В. Дудник, *Противоопухольные антибиотики*, Медицина, Москва, 1987.
4. M. Kirihara, Y. Kita, *Heterocycles*, **46**, 705 (1997).
5. C. Erlichman, *Cancer Res.*, **51**, 6317 (1991).
6. J. S. Sebolt, S. V. Scavone, C. D. Pinter, *Cancer Res.*, **47**, 4299 (1987).
7. С. Л. Воробьева, В. Н. Буянов, И. И. Левина, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 69 (1989).
8. А. Е. Щекотихин, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Е. П. Баберкина, Г. В. Авраменко, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 1050 (1996).
9. В. И. Иванский, *Химия гетероциклических соединений*, Высшая школа, Москва, 1978.
10. В. В. Дикополова, Н. Н. Суворов, *ХГС*, 957 (1978).
11. G. N. Schwartz, B. A. Teicher, J. P. J. Eder, T. Korbut, S. A. Holden, G. Ara, T. S. Herman, *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **32**, 455 (1993).
12. F. Jacobson, N. Huber, *Ber.*, **41**, 660 (1908).

Российский химико-технологический
университет, Москва 125190
e-mail: cheka@rogov.mccme.ru

Поступило в редакцию 01.12.99