

А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, Ю. Б. Синкевич<sup>а</sup>, В. Н. Буянов<sup>а</sup>,  
М. Н. Преображенская

## ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ 5,12-НАФТАЦЕНХИНОНА

### 7\*. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ НАФТО[2,3-*f*]ИЗАТИН-5,10-ДИОНА

При хлорировании 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона сульфурилхлоридом в хлороформе, в зависимости от условий синтеза, образуются его моно-, ди- и трихлорпроизводные. Гидролиз ди- и трихлорпроизводных дает новое поликонденсированное производное изатина – 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион. Его деметилирование эффективно протекает при длительном нагревании с НВг в уксусной кислоте и приводит к 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диону (4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраону).

**Ключевые слова:** 4,11-дигидроксинафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон, 4,11-диметоксинафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион, гидролиз, деметилирование, хлорирование.

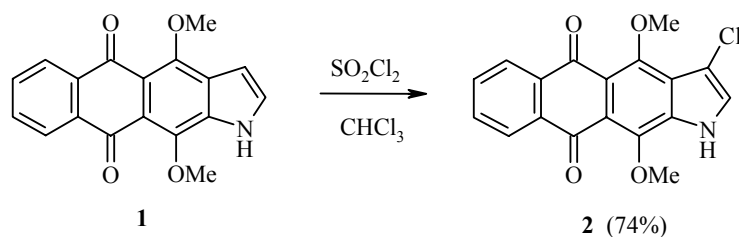
Некоторые гетероциклические аналоги 5,12-нафтаценхинона, например производные нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона, обладают высокой биологической активностью и перспективны для поиска химиотерапевтических средств [2]. Для дальнейшего изучения этого класса соединений целесообразно продолжить разработку методов синтеза и модификации новых нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дионов. Известно также, что соединения изатинового ряда встречаются в природе и с давних пор привлекают внимание синтетиков, поскольку в нем обнаружены многочисленные красители, аналитические реагенты и биологически активные вещества [3]. Наряду с этим, изатин и его аналоги имеют важное синтетическое значение, поскольку реакционная способность пирролдионового фрагмента позволяет использовать их как полупродукты для получения разнообразных классов соединений [4]. Поэтому синтез изатиновых аналогов 5,12-нафтаценхинона (производных нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-диона) интересен как для поиска биологически активных веществ, так и для синтеза новых гетероциклических производных антрахинона.

Анализ литературных данных показал, что к настоящему времени известен только незамещенный нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион (нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон), синтезированный при изучении реакции хлорирования нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона [5]. Кроме того в патентах [6, 7]

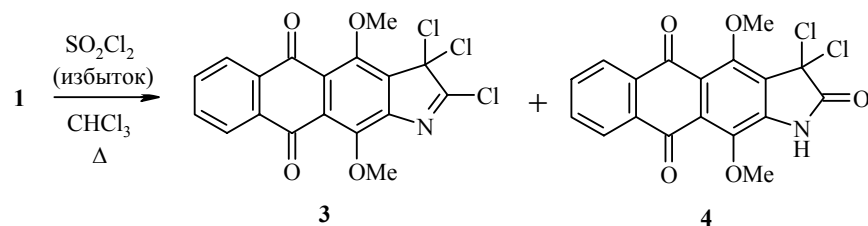
\* Сообщение 6 см. [1].

нафтоизатиндионовые аналоги индигоидных красителей предложены в качестве хелатных агентов для получения фотохромных комплексов, однако методики их синтеза отсутствуют. Описанный в работе [5] нафто[2,3-*f*]изатин-5,10-дион не содержит заместителей в *peri*-положениях хинонового фрагмента, важных для биологической активности [8], поэтому мы получили его 4,11-дигидроксипроизводное, применив разработанный Н. Н. Суворовым с сотрудниками метод синтеза нафтоизатиндионов.

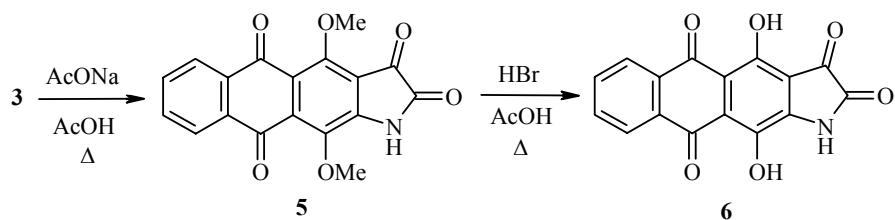
Первоначально мы изучили реакцию хлорирования 4,11-диметокси-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона [9] при действии сульфурилхлорида. Как и незамещенный нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион его 4,11-диметоксипроизводное **1** легко хлорируется в мягких условиях, давая 3-хлорпроизводное **2**.



Однако при нагревании нафтоиндолдиона **1** с избытком сульфурилхлорида в хлороформе основным продуктом реакции (78%) является соединение, идентифицированное как 4,11-диметокси-2,3,3-трихлор-3Н-нафто[2,3-*f*]индол-5,10-дион (**3**), а также образуются следовые количества (менее 7%) 4,11-диметокси-3,3-дихлор-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,5,10(3Н)-триона (**4**). При этом нами было замечено, что доля дихлорпроизводного **4** в реакционной смеси значительно возрастает при использовании в качестве растворителя влажного хлороформа или хлороформа, стабилизированного для хранения спиртами. Эти результаты отличаются от данных, опубликованных в работе [5], где диметоксианалог дихлорпроизводного **4** описан как основной продукт хлорирования нафто[2,3-*f*]индол-5,10-диона при действии избытка сульфурилхлорида. Видимо его образование в этой реакции следует объяснить присутствием в реакционной смеси воды или спиртов, приводящим к гидролизу промежуточного трихлорпроизводного.

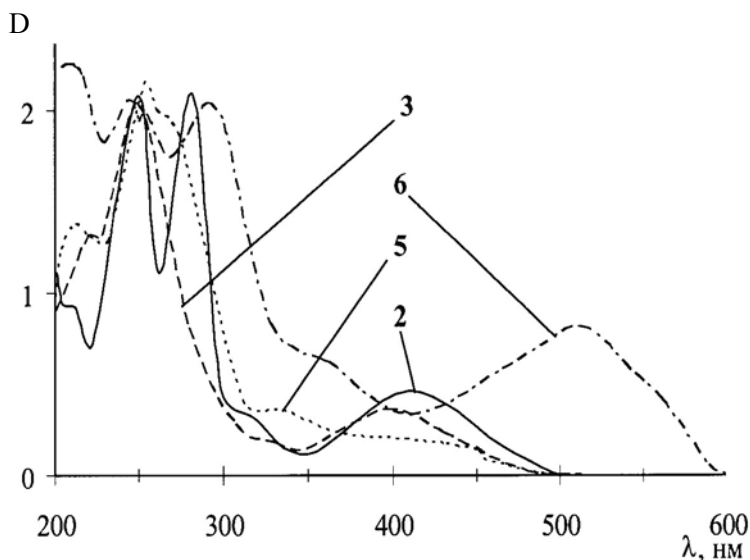


Трихлорпроизводное **3** стабильно при хранении в кристаллах, но легко гидролизуется в условиях основного или кислотного катализа. Так, например, при действии ацетата натрия в уксусной кислоте из него образуется 3,3-дихлорнафтоиндолтрион **4** с выходом 87%. Более длительный гидролиз приводит к 4,11-диметокси-нафто[2,3-*f*]изатиндиону (**5**).



Деметилирование нафтоизатиндиона **5** протекает в жестких условиях, при нагревании с HBr в уксусной кислоте. При этом дидеметилирование производного **5** протекает ступенчато, и через несколько часов кипячения в реакционной смеси обнаруживается (методом ТСХ) промежуточное монометильное производное, переходящее при длительном нагревании в 4,11-дигидроксиафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (**6**).

Сопоставление электронных спектров поглощения 1,4-диметокси-нафтоиндолдиона **1** ( $\lambda_{\max}$  421 [9]) и его 3-хлорпроизводного **2** ( $\lambda_{\max}$  417) показывает, что введение хлора слабо влияет на спектр соединения, в то время как для ди- и трихлорпроизводных **3** и **4** ( $\lambda_{\max}$  392–404 нм) наблюдается гипсохромное смещение и снижение интенсивности длинноволнового максимума поглощения, что объясняется потерей электронодонорных свойств гетероцикла и появлением в хромофоре, в результате исчерпывающего галогенирования, электроноакцепторных группировок (рисунок). Последующий гидролиз галогенопроизводных **3** и **4**, приводящий к возникновению дополнительной кетогруппы в производном изатина **5**, сопровождается дальнейшим снижением интенсивности полосы поглощения. Деметилирование метоксигрупп в нафтоизатиндионе **5** сопровождается батохромным сдвигом со значительным гиперхромным эффектом, и, таким образом, максимум поглощения в 4,11-дигидрокси-производном **6** лежит в области 515 нм. Вследствие этого, пирролдионовое производное хинизарина **6**, более глубоко окрашено, чем сам хинизарин [10].



Спектры электронного поглощения нафтоиндолов **2**, **3**, **5**, **6** в этаноле

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  записаны на спектрометре Varian VXR-400 (400 и 100 МГц) в  $\text{CDCl}_3$  (соединения **2**, **3**) и в  $\text{DMSO-d}_6$  (соединения **4–6**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре SSQ 710 фирмы Finnigan-MAT, USA, энергия ионизирующего напряжения 70 эВ, прямой ввод образца в ионный источник, нагрев образца до 350 °С, температура ионизационной камеры 150 °С. Спектры поглощения записаны на спектрометре Hitachi-U2000. Контроль за ходом реакций и чистотой соединений проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254. Препаративную хроматографию соединений проводили на силикагеле марки Merck 60.

**4,11-Диметокси-3-хлор-1H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион (2).** Растворяют при кипячении 0.1 г (0.32 ммоль) нафтоиндолдиона **1** [9] в 100 мл хлороформа, раствор охлаждают до 5 °С, прибавляют к нему при перемешивании 0.06 мл (0.7 ммоль) сульфурилхлорида и выдерживают раствор 20 мин. К смеси прибавляют 20 мл воды и перемешивают 30 мин. Органический слой отделяют, сушат и упаривают. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (элюент толуол–этилацетат, 10:1) и перекристаллизовывают из бензола. Получают 78 мг (74%) желтых кристаллов хлорпроизводного **2**. Т. пл. 156–157 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 9.87 (1H, уш. с, NH); 8.25 (2H, м, H-6,9); 7.75 (2H, м, H-7,8); 7.45 (1H, д,  $J = 2.4$ , H-2); 4.14 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.09 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 183.29 (C=O); 183.05 (C=O); 153.15\*; 145.23; 134.86; 134.36; 133.73; 133.54 (CH); 133.20 (CH); 126.69 (CH); 126.39 (CH); 126.29 (CH); 124.09; 119.75; 118.88; 108.42; 63.29 ( $\text{CH}_3$ ); 62.40 ( $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 343  $[\text{M}]^+$  (31), 341 (100), 306 (64). Найдено, %: C 63.12; H 3.43; N 4.24.  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClNO}_4$ . Вычислено, %: C 63.26; H 3.54; N 4.10.

**4,11-Диметокси-2,3,3-трихлор-3H-нафто[2,3-f]индол-5,10-дион (3).** Кипятят смесь 0.20 г (0.65 ммоль) нафтоиндолдиона **1** [9] и 0.4 мл (5 ммоль) сульфурилхлорида в 50 мл хлороформа 2 ч, после чего прибавляют 30 мл воды и перемешивают 30 мин. Органический слой отделяют, сушат и упаривают. Остаток очищают методом колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (элюент толуол) и перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан. Получают 0.21 г (78%) трихлорпроизводного **3** в виде светло-желтых кристаллов, темнеющих на воздухе. Т. пл. 163–165 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 8.15 (2H, м, H-6,9); 7.77 (2H, м, H-7,8); 4.26 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 4.17 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 182.59 (C=O); 181.75 (C=O); 168.34; 152.43; 148.53; 144.98; 136.89; 133.96 (CH); 133.86; 133.85 (CH); 133.40; 131.62; 127.54; 126.60 (CH); 126.59 (CH); 79.31; 63.91 ( $\text{CH}_3$ ); 63.32 ( $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 410  $[\text{M}]^+$  (36), 409 (40), 374 (100), 310 (62), 175 (64), 162 (94). Найдено, %: C 52.60; H 2.37; N 3.30.  $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_3\text{NO}_4$ . Вычислено, %: C 52.65; H 2.45; N 3.41.

**4,11-Диметокси-3,3-дихлор-1H-нафто[2,3-f]индол-2,5,10(3H)-трион (4).** Смесь 55 мг (0.25 ммоль) 2,3,3-трихлорпроизводного **3**, 20 мл ледяной уксусной кислоты и 0.4 г (3.0 ммоль)  $\text{NaOAc}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$  кипятят 1 ч, охлаждают и выливают в 50 мл воды. Отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси бензол–гексан. Получают 41 мг (87%) светло-желтых кристаллов дихлорпроизводного **4**. Т. пл. 244–246 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 12.27 (1H, с, NH); 8.06 (2H, м, H-6,9); 7.85 (2H, м, H-7,8); 4.00 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ); 3.83 (3H, с,  $\text{OCH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 182.29 (C=O); 180.90 (C=O); 169.21 (C=O); 154.93; 141.19; 140.66; 134.49 (CH); 134.10 (CH); 133.64; 133.38; 131.56; 126.47 (CH); 126.45; 126.34 (CH); 122.31; 72.89; 62.39 ( $\text{CH}_3$ ); 62.15 ( $\text{CH}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 393  $[\text{M}]^+$  (33), 391 (53), 355 (90), 264 (100). Найдено, %: C 55.40; H 2.65; N 3.32.  $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_5$ . Вычислено, %: C 55.12; H 2.83; N 3.57.

\* Здесь и далее все сигналы без отнесений принадлежат четвертичным атомам углерода.

**4,11-Диметокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (5).** К горячему раствору 0.11 г (0.5 ммоль) 2,3,3-трихлорпроизводного **3** в 40 мл ледяной уксусной кислоты прибавляют при перемешивании 0.8 г (6 ммоль) NaOAc·3H<sub>2</sub>O, кипятят 12 ч, охлаждают и выливают в 50 мл воды. Отфильтровывают осадок, промывают водой, сушат и перекристаллизовывают из смеси толуол–диоксан. Получают 78 мг (86%) светло-красных кристаллов нафтоизатиндиона **5**. Т. пл. >270 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 11.83 (1H, уш. с, NH); 8.04 (2H, м, H-6,9); 7.85 (2H, м, H-7,8); 3.98 (3H, с, OCH<sub>3</sub>); 3.82 (3H, с, OCH<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 182.12 (C=O); 180.74 (C=O); 180.01 (C=O); 159.30; 155.27; 150.88; 140.19; 134.32 (CH); 134.31; 133.89; 133.69 (CH); 133.28; 126.15 (CH); 126.04 (CH); 121.68; 115.09; 62.36 (CH<sub>3</sub>); 61.76 (CH<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 337 [M]<sup>+</sup> (100), 309 (22), 264 (42), 252 (93). Найдено, %: С 63.87; Н 3.30; N 4.31. C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 64.10; Н 3.29; N 4.15.

**4,11-Дигидрокси-1Н-нафто[2,3-*f*]индол-2,3,5,10-тетраон (6).** Кипятят 8 ч при перемешивании 50 мг (0.15 ммоль) нафтоизатиндиона **5** в смеси 10 мл ледяной уксусной кислоты и 1 мл конц. HCl, охлаждают и разбавляют 5 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат. Выход 38 мг (83%) нафтоизатиндиона **6** в виде фиолетово-черного порошка. Т. пл. >270 °С (возг.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 13.83 (1H, уш. с, OH); 12.20 (2H, уш. с, OH, NH); 8.24 (2H, м, H-6,9); 7.95 (2H, м, H-7,8). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 309 [M]<sup>+</sup> (11), 281 (100), 253 (61). Найдено, %: С 61.99; Н 2.34; N 4.38. C<sub>16</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 62.15; Н 2.28; N 4.53.

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 06-04-08127, а также совместным РФФИ – NSC (Тайванский национальный совет науки) грантом № 07-03-92000-ННС\_а.*

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. А. Е. Щекотихин, Ю. Н. Лузиков, В. Н. Буянов, М. Н. Преображенская, *XTC*, 538 (2007). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **43**, 439 (2007)].
2. А. Е. Shchekotikhin, L. G. Dezhenkova, O. Y. Susova, V. A. Glazunova, Y. N. Luzikov, Y. V. Sinkevich, V. N. Buyanov, A. A. Shtil, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 2651 (2007).
3. Г. И. Жунгиету, М. А. Рехтер, *Изатин и его производные*, Штиинца, Кишинев, 1977. с. 3.
4. J. F. M. da Silva, S. J. Garden, A. C. Pinto, *J. Braz. Chem. Soc.*, **12**, 273 (2001).
5. С. Л. Воробьева, В. Н. Буянов, И. И. Левина, Н. Н. Суворов, *ЖВХО им. Д. И. Менделеева*, **34**, 129 (1989).
6. Т. Fukuchi, Jpn. Pat. 04068340; *Chem. Abstr.*, **117**, 17418 (1992).
7. М. Nakada, Jpn. Pat. 09106034; *Chem. Abstr.*, **127**, 42386 (1997).
8. А. Е. Shchekotikhin, A. A. Shtil, Y. N. Luzikov, T. V. Bobrysheva, V. N. Buyanov, M. N. Preobrazhenskaya, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 2285 (2005).
9. А. Е. Щекотихин, Е. П. Баберкина, В. Н. Буянов, К. Ф. Турчин, Г. В. Авраменко, Н. Н. Суворов, *XTC*, 1050 (1996). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **32**, 902 (1996)].
10. В. Я. Файн, *Электронные спектры поглощения и строение антрахинонов*, т. 2, *Дизамещенные 9,10-антрахиноны*, Спутник<sup>+</sup>, 2003, с. 34.

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

Поступило 29.05.2008

<sup>а</sup>Российский химико-технологический университет  
им. Д. И. Менделеева, Москва 125047, Россия