

# Методы синтеза и технология производства лекарственных средств

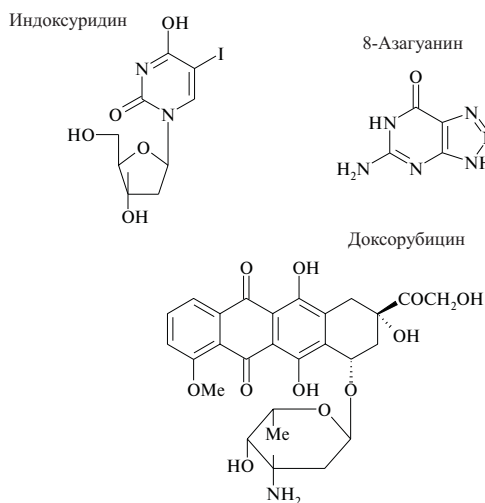
© Коллектив авторов, 2004

Е. К. Панишева, Л. М. Алексеева, В. Г. Граник

## НОВЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ БЕНЗО[*g*]ПИРИМИДО[4,5-*b*]ИНДОЛОВ

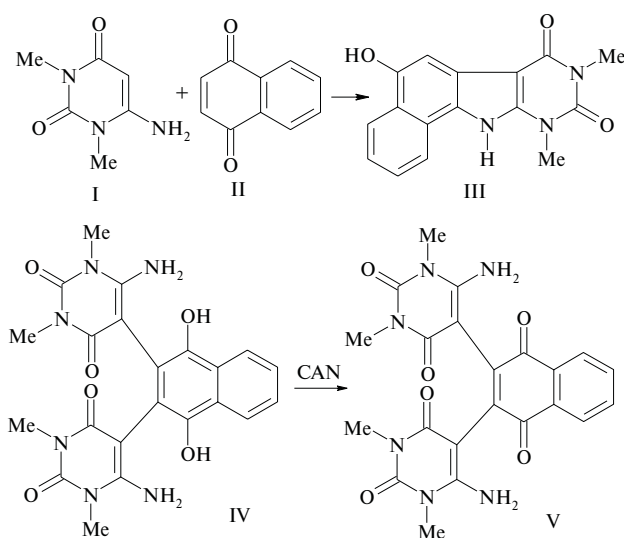
Государственный научный центр по антибиотикам, Москва

Исследование полициклических плоских систем продолжает привлекать большое внимание в плане применения таких соединений для получения новых типов биологически активных веществ, способных к интеркаляции [1 – 3]. Принятая в настоящее время интерпретация этого явления основана на том, что плоская молекула биологически активного вещества способна вклиниться между парами оснований дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), образуя комплекс, который стабилизируется силами Ван-дер-Ваальса и ионными связями между заряженной аммониевой (или иммониевой) группой и фосфатными анионами ДНК. В результате затрудняется (или ингибируется) возможность расплетания двойной спирали, нарушается синтез ДНК и РНК с участием полимераз. Такая блокада расплетания ДНК показана экспериментально. К лекарствам, имеющим места рецепторного связывания на нуклеиновых кислотах, относятся и аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, которые также способны встраиваться между цепями ДНК (например, идоксуридин) или РНК (например, 8-азагуанин). К числу соединений, обладающих свойствами интеркалятора, относят и противоопухолевый препарат доксорубицин [2, 4].

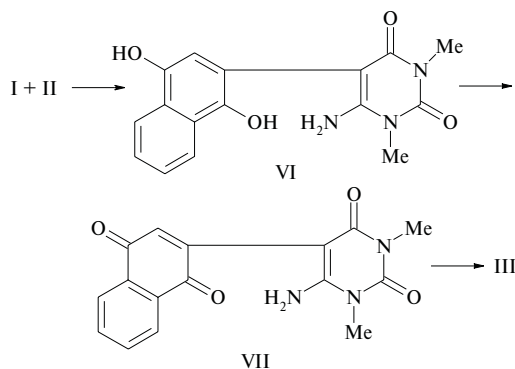


Попытка подхода к соединениям этого типа была предпринята в работе [3] путем конденсации бензохи-

нона с 6-аминоурацилом (I), при этом с выходами от низкого до умеренного (в зависимости от примененного растворителя) удалось синтезировать 6-гидрокси-1,3-диметил-2,3,4,9-тетрагидро-1H-пиримидо[4,5-*b*]индол-2,4-дион. Известно, что в ряде случаев наблюдаются значительные отличия при использовании в реакции Неницеску бензо- и нафтохинонов [5 – 8]. Вследствие этого казалось интересным сопоставить данные, полученные для бензохинона [3], с результатами реакции аминурцила I с нафтохиноном (II). При проведении взаимодействия I и II в уксусной кислоте и нитрометане (об отличиях в использовании этих растворителей в реакции Неницеску см. [9]) оказалось, что во всех случаях наблюдается образование двух продуктов — целевого производного бензопиримидоиндола (III) и продукта бисприсоединения аминурцила I к нафтохинону II – 1,4-дигидрокси-2,3-бис(1,3-диметил-2,4-диоксо-6-амино-1,2,3,6-тетрагидропиримидил-5)нафталина (IV). Окисление последнего церийаммоний нитратом (CAN) привело к соответствующему хинону V.



Процесс образования тетрацикла III протекает, по-видимому, по обычной для реакции Неницеску схеме [10, 11] через образование промежуточных гидрохинон- и хинон-аддуктов (VI и VII соответственно).



Строение синтезированных соединений доказано с помощью спектральных данных, преимущественно ЯМР-спектроскопии.

Таким образом, показано, что 6-аминоурацил способен при взаимодействии с нафтохиноном, подобно енаминовым соединениям, вступать в реакцию Неницеску с образованием с удовлетворительным выходом бензо[*g*]пиримидо[4,5-*b*]индола, представляющего интерес в качестве ключевого продукта для синтеза различных производных, могущих выступать в роли интеркаляторов.

#### Экспериментальная часть

**5-Гидрокси-8,10-диметил-7,9-диоксо-8,9,10,11-тетрагидро-7Н-бензо[*g*]пиримидо[4,5-*b*]индол (III).** Смешивают 1,55 г (10 ммоль) I и 1,58 г (10 ммоль) II в 20 мл уксусной кислоты, оставляют стоять при комнатной температуре (конец реакции определяется хроматографически). Получают соединение III: выход 1,86 г (40 %), т. пл. > 300° С.  $C_{16}H_{13}N_3O_3 \cdot 1/2H_2O$ . ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,30 и 3,62 (с, оба по 3H, 8-Me и 10-Me); 7,39 и 7,57 (т, оба по 1H, 2-H и 3-H); 8,20 и 8,38 (д, оба по 1H, J 8,2 Гц, 1-H и 4-H); 7,46 (с, 1H, 6-H); 9,76 (с, 1H, 5-OH); 12,05 (уш.с, 1H, NH).

**1,4-Дигидрокси-2,3-бис(1,3-диметил-2,4-диоксо-6-амино-1,2,3,6-тетрагидропиримидил-5)нафталин (IV).** Кипятят с обратным холодильником 1,55 г

(10 ммоль) I и 1,58 г (10 ммоль) II в 20 мл нитрометана в течение 12 ч. Реакционную массу охлаждают, выпавший осадок отфильтровывают, промывают ацетоном. Получают соединение IV: выход 2,9 г (62,3 %), т. пл. > 300° С.  $C_{22}H_{22}N_6O_6$ . ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,15 и 3,26 (с, оба по 6H, две 1-Me и две 3-Me); 5,80 (уш.с, 4H, две  $NH_2$ ); 7,46 и 8,13 (м, оба по 2H, 6-H, 7-H и 5-H, 8-H); 7,98 (с, 2H, две OH).

**1,4-Диоксо-2,3-бис(1,3-диметил-2,4-диоксо-6-амино-1,2,3,6-тетрагидропиримидил-5)нафталин (V).** К смеси 1,35 г (3 ммоль) IV в 45 мл ацетонитрила добавляют 5 г CAN, растворенного в 30 мл  $H_2O$ , перемешивают 1,5 – 2 ч при комнатной температуре. Выпавший осадок отфильтровывают: из фильтрата продукт экстрагируют хлористым метиленом, экстракт сушат над  $MgSO_4$ , растворитель отгоняют, остаток перекристаллизовывают из AcOH. Получают соединение V: выход 1,53 г (33 %), т. пл. 275 – 278° С.  $C_{22}H_{20}N_6O_6 \cdot H_2O$ . ПМР-спектр (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м.д.: 3,19 и 3,31 (с, оба по 6H, две 1-Me и две 3-Me); 6,34 (уш.с., 4H, две  $NH_2$ ); 7,92 и 8,08 (м, оба по 2H, 6-H, 7-H и 5-H, 8-H).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А. Альберт, *Избирательная токсичность*, т. 1, 2, Медицина, Москва (1989), сс. 399 и 428.
2. В. Г. Граник, *Лекарства. Фармакологический, биохимический и химический аспекты*, Вузовская книга, Москва (2001).
3. J. L. Bernier and J. P. Henichart, *J. Org. Chem.*, **46**, 4197 – 4198 (1981).
4. В. Г. Граник, *Основы медицинской химии*, Вузовская книга, Москва (2001).
5. R. W. Parr and J. A. Reiss, *Austr. J. Chem.*, **37**(6), 1263 (1984).
6. G. S. Gadaginamath and S. J. Siddappa, *J. Indian. Chem. Soc.*, **52**(4), 339 (1975).
7. U. Kuklaender, *Liebigs Ann. Chem.*, № 1, 129 (1978).
8. U. Kuklaender, *Liebigs Ann. Chem.*, № 1, 140 (1978).
9. Т. И. Муханова, Л. М. Алексеева, О. С. Анисимова, *Хим.-фарм. журн.*, **29**(9), 47 – 49 (1995).
10. G. R. Allen, *Organic Reactions*, Vol. 20, John Wiley and Sons, New York (1973), p. 337.
11. В. Г. Граник, В. М. Любчанская, Т. И. Муханова, *Хим.-фарм. журн.*, **27**(6), 37 – 55 (1993).

Поступила 01.07.03