

СИНТЕЗ НОВЫХ МАКРОЛАКТОНОВ ОКСОНИНОВОГО РЯДА С НАФТОПИРАЗИНОВЫМИ ФРАГМЕНТАМИ

© 2024 г. Л. Ю. Ухин^{1,*}, Л. Г. Кузьмина², В. А. Подшибякин¹, Л. В. Белоусова¹,
А. С. Морковник¹, Е. Н. Шепеленко³, Г. С. Бородкин¹, П. Б. Чепурной¹

¹ Научно-исследовательский институт физической и органической химии Южного федерального университета,
Ростов-на-Дону, 344090 Россия

² Институт общей и неорганической химии имени Н. С. Курнакова Российской академии наук,
Москва, 119991 Россия

³ Федеральный исследовательский центр «Южный научный центр Российской академии наук»,
Ростов-на-Дону, 344006 Россия
*e-mail: lyuhin@sfedu.ru

Поступило в редакцию 19 сентября 2023 г.

После доработки 6 декабря 2023 г.

Принято к печати 7 декабря 2023 г.

Взаимодействием 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она с *o*-хинонами получены неизвестные ранее макролактоны оксонинового ряда с нафтопиразиновыми фрагментами.

Ключевые слова: 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-он, *o*-хиноны, макролактоны, рентгеноструктурный анализ

DOI: 10.31857/S0044460X24010071, **EDN:** HKXRRO

ВВЕДЕНИЕ

Ранее мы сообщили о новом методе синтеза макролактонов оксонинового ряда, в основе которого лежала дегидратационно-окислительная конденсация 3-[(амино-2-фенил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она с *o*-хинонами [1].

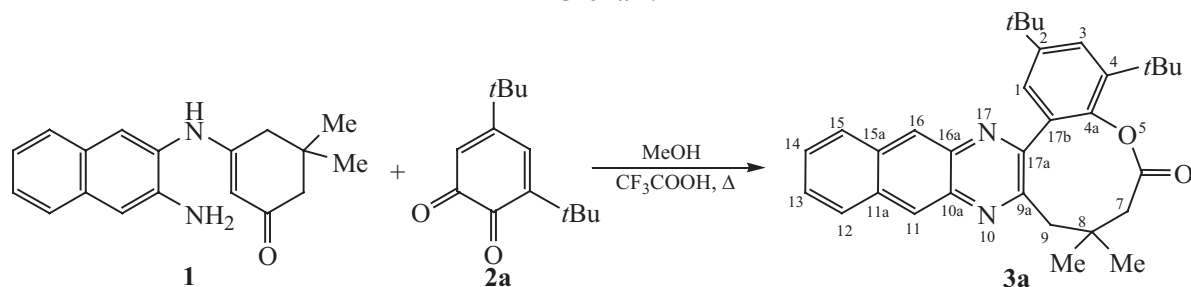
Известно, что производные хинонов могут обладать противоопухолевой [2, 3] и противоинфекционной [4] активностями. Кроме того, некоторые, полученные другим методом из природного хинона лапохола и *o*-фенилендиамина макролактоны, проявили высокую активность против *Mycobacterium tuberculosis* [5]. Сходство структур этих макролактонов с нашими позволяет предполагать наличие биологической активности у некоторых из них. Перспективной в этом направлении представлялась замена в синтезе макролактонов *o*-фенилендиамина на 2,3-диаминонафталин – производное привилегированной

нафталиновой структуры [6]. Оказалось, однако, что необходимый для синтеза исходный 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-он **1** в литературе не описан.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Разработанный нами метод его синтеза [7] позволил получить новые макролактоны оксонинового ряда с нафтопиразиновыми фрагментами. Установлено, что кратковременное нагревание эквимолярной смеси 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она **1** и 3,5-ди-*трет*-бутил-1,2-бензохинона **2** в MeOH с каталитическим количеством CF₃COOH приводит к образованию 8,8-диметил-7,8,9-тригидро-2,4-ди-*трет*-бутилбензо[2,3]оксонино[4,5-*b*][5,6-*b*]нафтопиразин-6-она **3a** (схема 1). Строение соединения **3a** доказано

Схема 1.



рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Кристаллы выращены из ацетонитрила.

В ходе реакции происходит образование конденсированного 9-членного гетероцикла. Конформация этого цикла складчатая. В молекуле между *трет*-бутилзамещенным бензольным кольцом и трициклической *g*-бензохиноксалиновой системой сопряжение отсутствует, поскольку двугранный угол между их плоскостями составляет 93.2(3)°.

Аналогично синтезу соединения **3a** из 3-[(амино-2-нафтил)амино]-5,5-диметилциклогекс-2-ен-1-она **1** и 1,2-нафтохинона **2b** получен 10,10-диметил-9,10,11-тригидро[1,2-*b*]нафтооксонин[4,5-*b*]-[5,6-*b*]нафтопиразин-8-он **3b** (схема 2). Строение полученного соединения также доказано рентгено-

структурным анализом (рис. 2). Чистота получаемого макролактона в этом случае зависит от чистоты используемого хинона **2b**, являющегося соединением неустойчивым. Термически он достаточно стабилен только при температурах ниже 100°C [8]. При продолжительном хранении в нем накапливаются примеси темно-синего цвета. По данным справочника Beilstein [9], со ссылкой на работу [10], стехиометрия образующегося соединения C₂₀H₁₀(:O)₂(OH)₂ соответствует хингидронной структуре. В одном из экспериментов мы использовали долго хранившийся нафтохинон и получили кристаллы черного цвета. Однако рентгеноструктурное исследование показало, что их структура аналогична полученной для прозрачных желтых кристаллов соединения **3b**. Это говорит о том, что хингидронная примесь имеет аморфный характер и располагается на поверхности кристаллов макролактона.

Молекула соединения **3b** построена из трех крупных фрагментов – нафталинового, *g*-бензохиноксалинового и, занимающего центральное

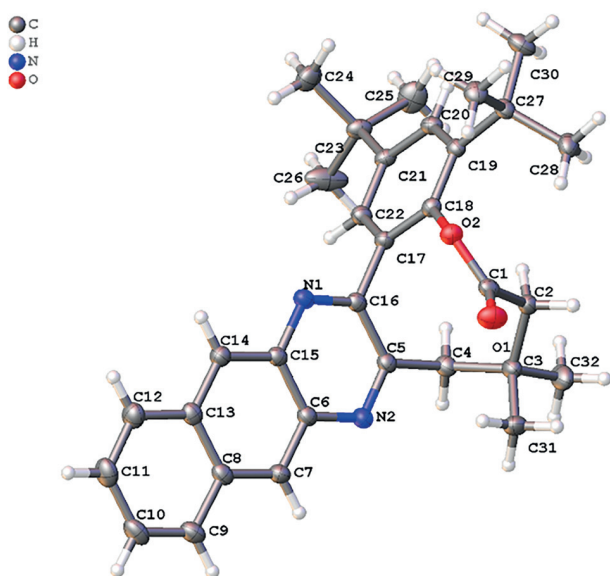


Рис. 1. Молекулярная структура соединения **3a**.

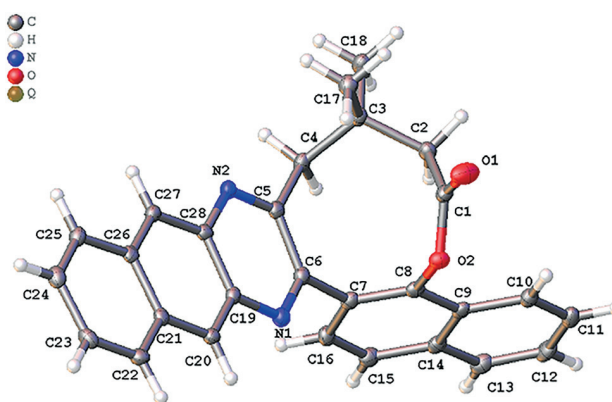
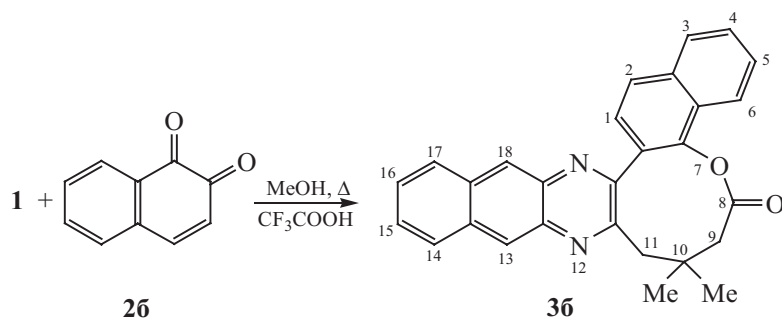


Рис. 2. Молекулярная структура соединения **3b**.

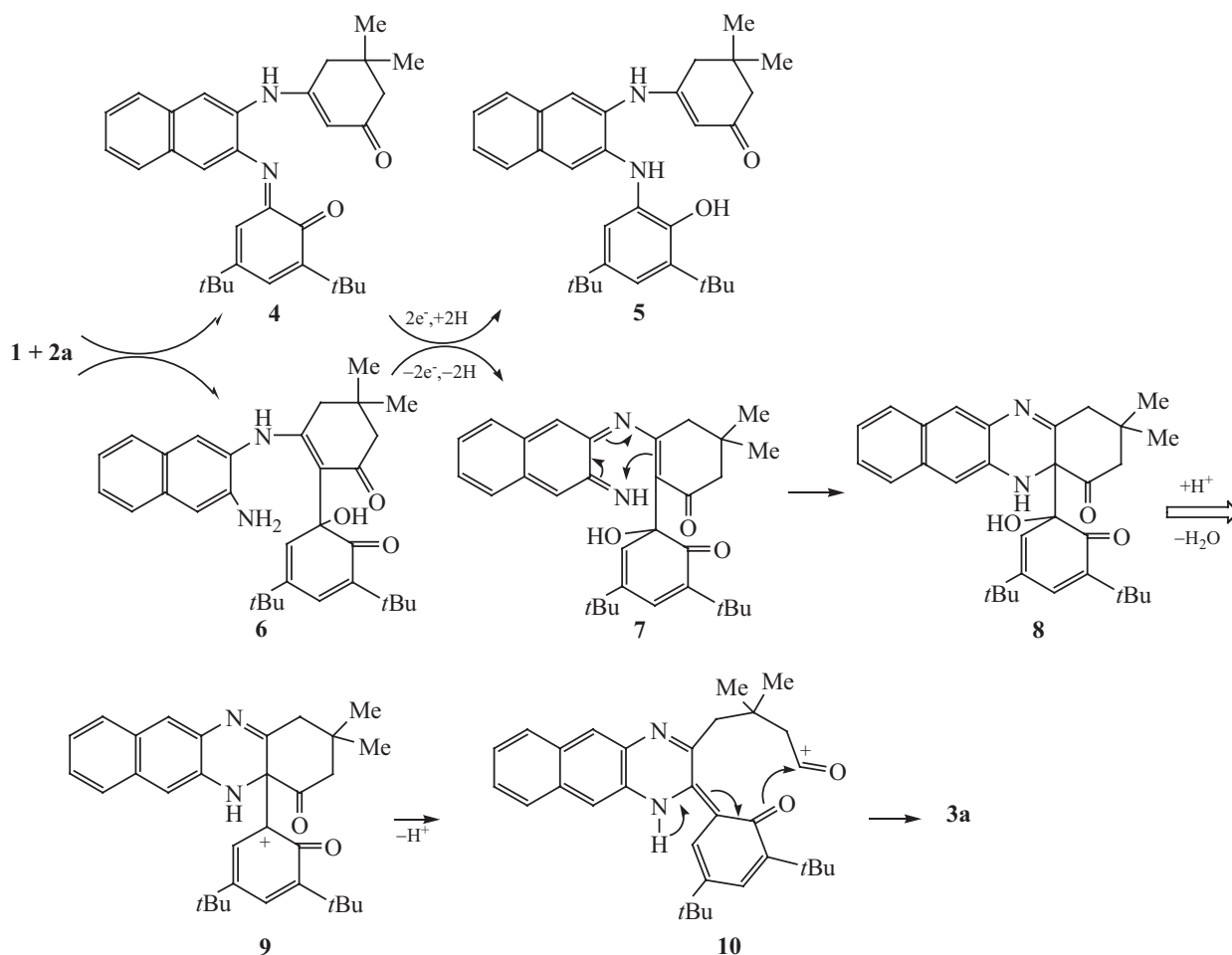
Схема 2.



положение, оксонинового, точно так же, как и молекула соединения **3a**. В этом случае в молекуле отсутствуют условия для сопряжения ароматического и *g*-бензохиноксолинового фрагментов, поскольку двугранный угол между плоскостями нафталиновой

и *g*-бензохиноксалиновой системами тоже близок к прямому, $87.4(4)^\circ$. Кристаллографические параметры, а также параметры съемки эксперимента, расшифровки и уточнения структур для соединений **3a** и **36** приведены в Дополнительных материалах.

Схема 3.



Предполагаемый механизм реакции аналогичен предложенному нами в работе [1]. Хинон реагирует одновременно по двум активным центрам молекулы **1** – аминогруппе и енаминному фрагменту. Образующийся в первом случае *o*-хинонимин **4** выступает в качестве окислителя продукта присоединения хинона к енаминному фрагменту **6**, превращая его в соединение **7** – удобный объект перестройки в циклический изомер **8**. Дегидратация последнего в карбкатион **9** создает движущую силу расширения циклогексенового кольца в девятичленный макроцикл (схема 3). Характерной особенностью описываемой реакции, согласующейся с предлагаемым механизмом, являются выходы макролактонов, которые всегда ниже 50%. Синтез хинониминов из хинона **2a** и первичных ароматических аминов, протекающий в мягких условиях в присутствии HCOOH, описан в работе [11].

ВЫВОДЫ

В заключение следует отметить, что синтез макролактонов **3a** и **3б** показывает возможность использования в этой реакции не только *o*-фенилендиамина, но и других ароматических диаминопроизводных, что в дальнейшем может быть использовано для получения новых, потенциально биологически активных структур.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC получены на спектрометре Bruker AVANCE 600 (600 МГц) при 20°C, растворитель – CDCl_3 . Масс-спектр соединения **3a** записан на спектрометре Finnigan MAT INCOS 50 с прямым вводом пробы (EI, энергия ионизации – 70 эВ). Масс-спектр соединения **3б** записан приборе Agilent 6470 Triple Quadrupole Jetstream LC/MS. Колебательные спектры записаны на приборе FT/IR-6800 FTIR spectrometer (JASCO). Рентгеноструктурный анализ выполняли на дифрактометре Venture с приставкой CCD-area D8 (MoK $_{\alpha}$ -излучение, $\lambda = 0.71073$) при 150 (**3a**) или 100 К (**3б**). Структуры расшифрованы с помощью программы Olex-2 и уточнены на основе алгоритма Гаусса–Ньютона [12–14].

8,8-Диметил-7,8,9-тригидро-2,4-ди-трет-бутилбензо[2,3]оксоино[4,5-*b*]-*g*-бензохиноксалин-6-он (3a). Смесь 0.14 г (0.5 ммоль) соединения

1, 0.11 г (0.5 ммоль) хинона **2a**, 5 мл CH_3OH и 2 капли CF_3COOH нагревали до кипения и полного растворения, затем оставляли на 12 ч. После охлаждения льдом осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Выход 0.08 г (33%), желтые кристаллы, т. пл. 240–245°C. Для рентгеноструктурных и спектральных исследований соединение кристаллизовали из CH_3CN . ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 2968 с (*t*-Bu), 1751 с ($\text{C}=\text{O}$), 1195 с, 1172 с, 1095 ш. с ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.13 с (3H, C^{23}H_3), 1.30 с (3H, C^{22}H_3), 1.37 с (9H, C^{21}H_3), 1.40 с (9H, $3\text{C}^{20}\text{H}_3$), 2.14 д. д (1H, C^7H_2 , 2J 13.02, 4J 1.2 Гц), 2.38 д (1H, C^7H_2 , 2J 13.00), 2.87 д. д (1H, C^9H_2 , 2J 12.8, 4J 1.2 Гц), 2.95 д (1H, C^9H_2 , 2J 12.8 Гц), 7.29 д (1H, C^1H , J 2.3 Гц), 7.54 м (2H, CHAr), 7.60 д (1H, C^3H , J 2.3 Гц), 8.07 м (2H, CHAr), 8.65 с (1H, C^{16}H), 8.67 с (1H, C^{11}H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 24.37 (C^{22}), 30.37 (C^{20}), 31.48 (C^{21}), 34.35 (C^{23}), 34.99 (C^{18}), 35.39 (C^{19}), 36.43 (C^8), 44.75 (C^7), 48.79 (C^9), 124.36 (C^1), 125.91 (C^3), 126.66 (C^{13}), 126.86 (C^{14}), 127.15 (C^{15}), 127.98 (C^{11}), 128.43 (C^{12}), 128.61 (C^{15}), 133.51 (C^{17b}), 133.89 (C^{15a}), 134.16 (C^{11a}), 137.60 (C^{10a}), 138.47 (C^{16a}), 140.88 (C^4), 147.21 (C^{4a}), 149.21 (C^2), 153.52 (C^{17a}), 153.58 (C^{9a}), 169.65 (C^6). Масс-спектр (EI), m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 480 (100) $[\text{M}]^+$, 465 (6), 452 (12), 437 (22), 397 (57), 83 (27).

8,8-Диметил-7,8,9-тригидронафто[1,2-*b*]оксоино[4,5-*b*]-*g*-бензохиноксалин-8-он (3б). Смесь 0.14 г (0.5 ммоль) соединения **1**, 0.1 г (0.66 ммоль) хинона **2б**, 5 мл CH_3OH и 2 капли CF_3COOH нагревали до кипения и растворения. Уже через 5 мин начиналась кристаллизация. Смесь выдерживали на льду 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали петролейным эфиром и сушили. Выход 0.066 г (31%). После перекристаллизации из 6 мл CH_3NO_2 выход составил 0.054 г (26%), желтые кристаллы, т. пл. 275–280°C. ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1749 с ($\text{C}=\text{O}$), 1192 с, 1180 с, 1087 ш. с ($\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.08 с (3H, C^{21}H_3), 1.40 с (3H, C^{20}H_3), 2.30 с (2H, C^9H_2), 2.83 д (1H, C^{11}H_2 , J 12.6 Гц), 2.89 д (1H, C^{11}H_2 , J 12.6 Гц), 7.56 т (1H, C^{16}H , J 7.6 Гц), 7.57 т (1H, C^{15}H , J 8.1 Гц), 7.59 д (1H, C^1H , J 8.1 Гц), 7.64 т (1H, C^5H , J 7.0 Гц), 7.65 т (1H, C^4H , J 7.0 Гц), 7.96 д (1H, C^2H , J 8.1 Гц), 8.00 д (1H, C^6H , J 7.0 Гц), 8.01 д (1H, C^3H , J 7.0 Гц), 8.08 д (1H, C^{17}H , J 8.1 Гц), 8.11 д (1H, C_{14}H , J 8.1 Гц), 8.68 с (1H, C^{18}H), 8.69 с (1H, C^{13}H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м.д.: 24.90 (C^{20}), 34.27 (C^{21}), 36.86 (C^{10}), 44.79 (C^{11}), 48.63 (C^9), 121.76 (C^3), 125.72 (C^1), 126.76 (C^{16}), 126.92 (C^{2a}), 126.96 (C^2), 127.03 (C^{15}),

127.26 (C¹³), 127.70 (C⁵), 137.93 (C¹⁸), 127.97 (C⁴), 128.23 (C⁶), 128.47 (C¹⁴), 128.61 (C¹⁷), 128.93 (C^{6a}), 133.96 (C^{17a}), 134.26 (C^{13a}), 135.02 (C^{19b}), 137.56 (C^{18a}), 138.47 (C^{12a}), 146.14 (C^{6b}), 152.70 (C^{19a}), 153.78 (C^{11a}), 169.31 (C⁸). Масс-спектр, m/z : 419.200 $[M + H]^+$ (вычислено для C₃₂H₃₉N₂O₂⁺: 419.1749).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Морковник Анатолий Савельевич,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9182-6101>

Бородкин Геннадий Сергеевич, ORCID:
<https://orcid.org/0000-0002-5886-7825>

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РФ в рамках государственного задания в сфере научной деятельности (FENW-2020–0031, № 0852–2020–0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X24010071 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ukhin L.Yu., Suponitsky K.Yu., Shepelenko E.N., Belousova L.V., Borodkin G.S. // *Tetrahedron Lett.* 2012. N 53. P. 67. doi 10.1016/j.tetlet.2011.10.147
2. Mancini I., Vigna J., Sighel D., Defant A. // *Molecules*. 2022. N 27. P. 4948. doi 10.3390/molecules27154948
3. Rahman Md M., Islam Md R., Akash S., Shohag S., Ahmed L., Supti F. A., Rauf A., Aljohani A.S.M., Abdulmonem W. Al, Khalil A.A., Sharma R., Thiruvengadam M. // *Chem. Biol. Interact.* 2022. Vol. 368. P. 110198. doi 10.1016/j.cbi.2022.110198.
4. Ortiz-Pérez E., Rivera G., Salas C.O., Zarate-Ramos J.J., Trofymchuk O.S., Hernandez-Soberanis L., Perales-Flores J.D., Vázquez K. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2021. Vol. 21. P. 2046. doi 10.2174/1568026621666210915121348
5. Silva R.S.F., Pinto M.C.F.R., Goulart M.O.F., de Souza Filho J.D., Neves I., Jr., Lourenço M.C.S., Pinto A.V. // *Eur. J. Med. Chem.* 2009. Vol. 44. N 5. P. 2334. doi 10.1016/j.ejmech.2008.06.014
6. Makar S., Saha T., Singh S.K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 161. P. 252. doi 10.1016/j.ejmech.2018.10.018
7. Ukhin L.Yu., Kuz'mina L.G., Gribanova T.N., Borodkin G.S., Belousova L.V., Shepelenko E.N., Podshibyakin V.A., Chepurnoia P.B. // *Mendelev Commun.* 2023. Vol. 33. P. 115. doi 10.1016/j.mencom.2023.01.036
8. Sousa E.T., da Silva M.M., de Andrade S.J., Cardoso M.P., Silva L.A., de Andrade J.B. // *Thermochim. Acta*. 2012. Vol. 529. P. 1. doi 10.1016/j.tca.2011.11.012
9. Beilstein. 1925. Vol. 7. P. 709.
10. Siegmund W. // *Monatsheft*. 1908. Vol. 29. P. 1087. doi 10.1007/BF01518745
11. Abakumov G.A., Druzhkov N.O., Kurskii Y.A., Shavyrin A.S. // *Russ. Chem. Bull.* 2003. Vol. 52. P. 712. doi 10.1023/A:1023979311368
12. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. // *Appl. Cryst.* 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
13. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053273314026370
14. Sheldrick G.M. // *Acta Crystallogr. (A)*. 2015. Vol. 64. P. 122. doi 10.1107/S0108767307043930

Synthesis of New Oxonine Series Macrolactones with Maphthopyrazine Fragments

L. Yu. Ukhin^{a,*}, L. G. Kuz'mina^b, V. A. Podshibyakin^a, L. V. Belousova^a, A. S. Morkovnik^a,
E. N. Shepelenko^c, G. S. Borodkin^a, and P. B. Chepurnoi^a

^a Institute of Physical and Organic Chemistry, Southern Federal University, Rostov-on-Don, 344090 Russia

^b N. S. Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry of the Russian Academy of Sciences,
Moscow, 119991 Russia

^c Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Rostov-on-Don, 344006 Russia

*e-mail: lyuhin@sfedu.ru

Received September 19, 2023; revised December 6, 2023; accepted December 7, 2023

The reaction of 3-[(amino-2-naphthyl)amino]-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one with *o*-quinones provided previously unknown macrolactones of the oxonine series with naphthopyrazine fragments.

Keywords: 3-[(amino-2-naphthyl)amino]-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one, *o*-quinones, macrolactones, single crystal X-ray diffraction