

ФОМИНЫХ ОЛЬГА ИГОРЕВНА

ИЗУЧЕНИЕ РЕАКЦИЙ 1,4-НАФТОХИНОНОВ И 2-R-АМИНО-1,4-  
НАФТОХИНОНОВ С 2,2-ДИГИДРОКСИ-1,3-ИНДАНДИОНОМ

Направление подготовки 04.06.01 Химические науки  
Направленность (профиль) образовательной программы  
Органическая химия

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД

об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы

Работа выполнена на кафедре биологии, химии и экологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева»

Научный руководитель:

Доктор химических наук, профессор

Горностаев Леонид Михайлович

Рецензенты:

Доктор химических наук, профессор

Василевский Сергей Францевич

Кандидат химических наук, доцент

Лаврикова Татьяна Ильинична

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### **Актуальность**

Актуальность исследований в области синтетических и природных производных 1,4-нафтохинона обусловлена тем, что некоторые из них обладают различными видами биологической активности. Природные витамины группы К (филлохинон и менахинон) необходимы для синтеза белков, обеспечивающих нормальный уровень коагуляции крови. Их синтетические заменители 2-метил-1,4-нафтохинон (менадион), а также его бисульфитное производное (викасол) используются в этом же направлении. Метаболиты водных беспозвоночных, особенно морских ежей (эхинохром А, спинохром А), а также их синтетические аналоги перспективны в качестве противоопухолевых агентов.

Среди гетероциклических производных 1,4-нафтохинона найдены нафтотриазолы, проявляющие противоопухолевую активность. 1-*R*-4,9-Диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды, а также продукты их оксимирования обладают выраженной цитотоксической активностью. 1,4-Нафтохиноны, конденсированные по положениям 2,3 с пиррольным фрагментом, проявляют антипролиферативную активность.

### **Степень разработанности**

В настоящее время большой интерес проявляется к 2,2-дигидрокси-1,3-индандиону (нингидрин) - предшественнику различных азотистых гетероциклов, многие из которых обладают различными полезными свойствами (антиоксидантными, цитотоксическими и пр.) Вместе с тем реакции 1,4-нафтохинонов и 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином до выполнения настоящей работы не изучались.

**Цель работы** - исследование взаимодействий 1,4-нафтохинонов и 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандином, а также изучение химических свойств и биологической активности получаемых продуктов.

## Научная новизна и теоретическое значение работы

В настоящей работе были найдены реакции между 1,4-нафтохиноном или 5-гидрокси-1,4-нафтохиноном (юглон) с нингидрином. Строение продуктов реакций 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионов подтверждено физико-химическими методами, а также их химическими превращениями. Предложен механизм изучаемой реакции. Впервые изучены реакции 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином. При проведении реакции в ДМСО в присутствии метансульфокислоты при 140-150 °С с высоким выходом получают 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы. В мягких условиях (CH<sub>3</sub>COOH, 50-60°C) образуются 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы, которые при нагревании в ДМСО/CH<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H превращаются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.

На основании кинетических исследований предложен механизм образования 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов и 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов.

Установлено, что реакции 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов с первичными и вторичными аминами протекают региоселективно, причем с участием сложноэфирного атома углерода и образованием соответствующих 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

Найдены условия, позволяющие превращать 2-*R*-амино-1,4-нафтохиноны в 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды в одном сосуде (one pot reaction).

## Практическая значимость

Совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России установлено, что 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды обладают антипролиферативной активностью на линиях опухолевых клеток

человека НСТ116 (аденокарцинома кишки) и K562 (хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах легкого (линия ПФЧ). При этом некоторые из 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов по активности сопоставимы с доксорубицином.

Установлено, что антипролиферативная активность исследуемых 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов зависит от их структуры. Вторичные 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды примерно в 10 раз более активны, чем третичные 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнялась в основном методами тонкого органического синтеза. При этом выделение чистых продуктов проводилось во многих случаях методом флэш-хроматографии на сухой колонке. Идентификация вновь полученных веществ осуществлялась методами двумерной спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC), ИК-, УФ-спектроскопии, элементного анализа и масс-спектрометрии. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

### **Положения, выносимые на защиту**

1) В ходе научного исследования из 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов и нингидрина в ДМСО в присутствии метансульфокислоты синтезированы и идентифицированы новые пентациклические хиноидные соединения - 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.

2) Получены и идентифицированы продукты взаимодействия 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с нингидрином — 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион и 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион соответственно. Структура всех полученных соединений подтверждена физико-химическими методами: ЯМР <sup>1</sup>H-, ЯМР <sup>13</sup>C- спектроскопии, двумерной ЯМР спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC), ИК-, УФ-спектроскопии, результатами элементного анализа и масс-спектрометрии.

3) Взаимодействие 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином в мягких условиях ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 50-60°C) приводит к 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионам, структура которых подтверждена методами двумерной ЯМР-спектроскопии и РСА.

4) При нагревании в ДМСО в присутствии метансульфо кислоты 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы превращаются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы. В результате кинетических исследований, проведенных в растворах  $\text{CH}_3\text{COOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ , установлено, что эта реакция является кислотно-катализируемой; зависимость  $\lg k_{\text{эф}}$  от  $\text{H}_0$  прямолинейная. На основании полученных данных сделан вывод об образовании конечных продуктов по типу домино реакций.

5) Установлено, что взаимодействие 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов с первичными и вторичными аминами, приводит к расщеплению изохроменового цикла, происходящему путем нуклеофильной атаки амином сложноэфирного атома углерода и образованию 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

6) Показана возможность превращения 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов в 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды в одном сосуде (one pot reaction).

7) 2-(3-Гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды, а также продукты их ацетилирования, обладают высокой антипролиферативной активностью, причем продукты, включающие бензиламиногруппу в амидном фрагменте, наиболее эффективны в смысле их антипролиферативной активности.

### **Апробация работы**

По теме диссертации опубликовано 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 9 сообщений в виде тезисов докладов. Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных (6) и постерных (2) докладов.

### **Личный вклад соискателя**

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, и выращивание их монокристаллов для РСА. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, и представлял их в докладах на научных конференциях.

### **Основное содержание работы**

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели, задачи исследования, охарактеризована научная новизна, практическая значимость работы, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В первой главе приводятся данные о значимости природных 1,4-нафтохинонов для обеспечения процессов кровообращения человека. Проведен обзор литературных данных о методах синтеза и практической значимости различных производных 1,4-нафтохинона. Рассмотрены способы получения 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона и его отдельные химические свойства. В частности, реакции с енаминами и их предшественниками, позволяющие получать полициклические азотистые гетероциклы, перспективные для практического использования, благодаря их биологической активности.

Приведены данные о противоопухолевой активности таких гетероциклических производных 1,4-нафтохинона, как нафтотиазолы, 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксиды и продукты их оксимирования.

Обобщены данные о получении производных 1,4-нафтохинона, конденсированных по положениям 2,3 с такими гетероциклами как имидазолы, феназины, феноксазины, оксазолы, из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, содержащих в положении 3 нуклеофугные заместители.

Также рассмотрены гетероциклизации на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов, не содержащих заместителей в положении 3, при действии на них нитрующей смесью, нитрозилсерной кислотой.

Во второй главе изложены и обсуждены собственные результаты, полученные в ходе выполнения диссертации.

Обсуждены пути образования 2-(2-гидроксо-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионов из 1,4-нафтохинона или 5-гидроксо-1,4-нафтохинона при взаимодействии с нингидрином при многочасовом кипячении в уксусной кислоте с изопропиловым спиртом.

Приведены и обсуждены результаты, полученные при изучении реакций 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином в различных условиях.

Обсуждены данные о реакциях 12-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов с первичными и вторичными аминами и о получаемых при этом 2-(3-гидроксо-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

Приведены и обсуждены результаты исследований антипролиферативной активности новых продуктов, получаемых в ходе выполнения данной работы 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов и 2-(3-гидроксо-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

Третья глава – экспериментальная часть. В ней представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам химических и медицинских экспериментов, условиям структурных и спектральных измерений. Приведены выходы веществ и их температуры плавления, данные РСА, двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) ИК-, УФ-спектроскопии, результаты элементного анализа и масс-спектрометрии, а также термического анализа 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов.

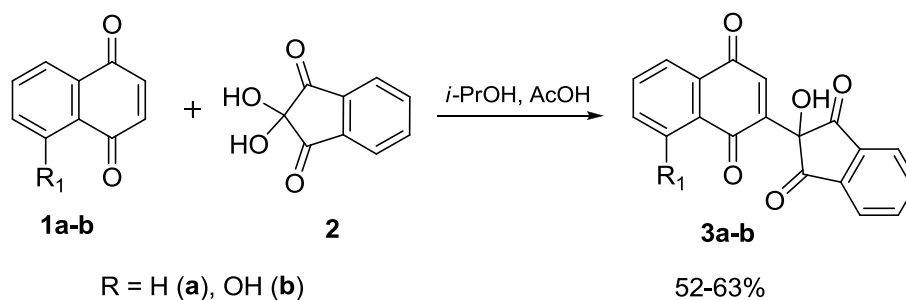
### **Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидроксо-1,4-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом**

Установлено, что 1,4-нафтохинон (**1a**) или 5-гидроксо-1,4-нафтохинон (**1b**) при многочасовом кипячении в 2-пропаноле с уксусной кислотой с



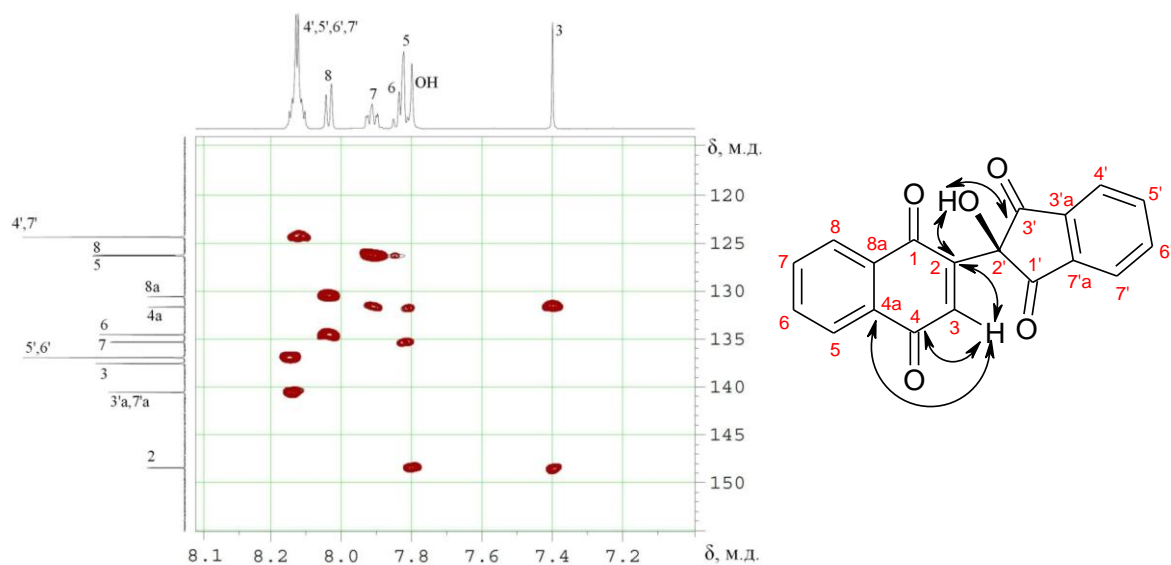
нингидрином (**2**) получаются 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионы (**3a,b**) (схема 1).

### Схема 1

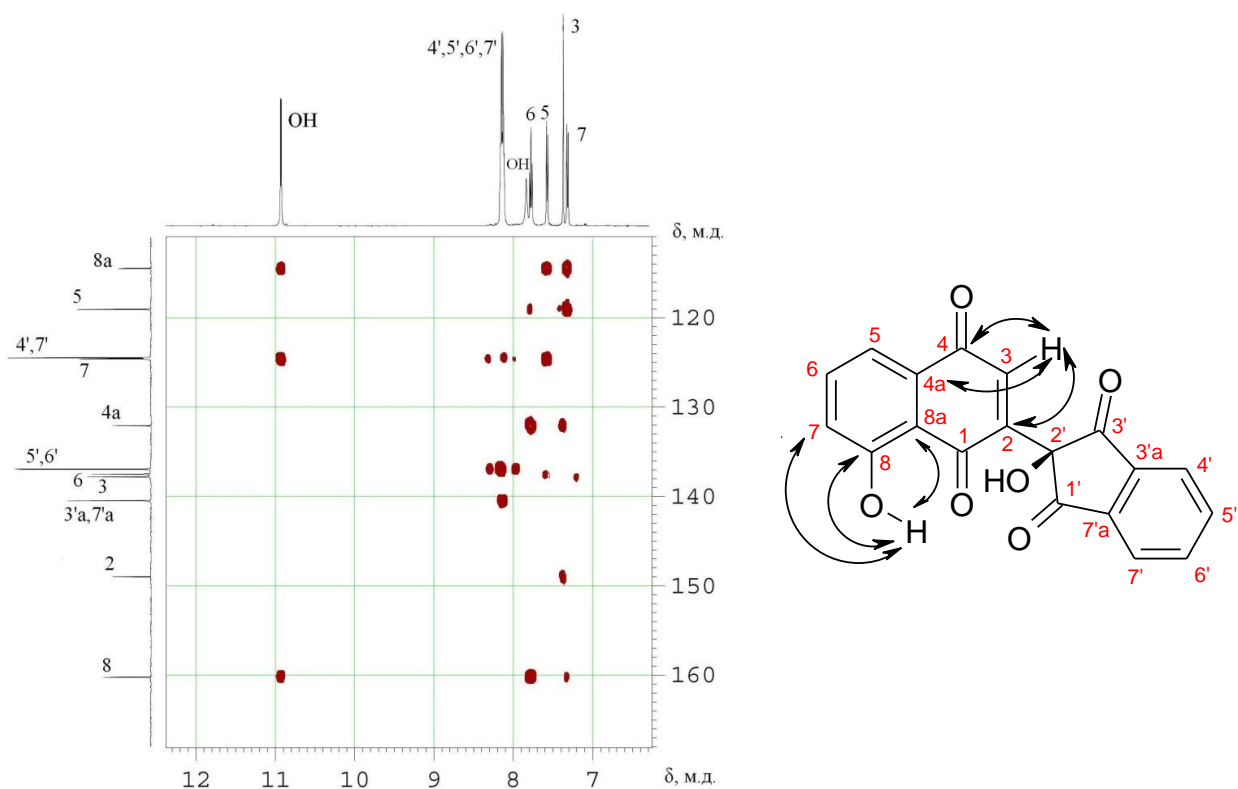


Структура хинонов **3a-b** подтверждена физико-химическими методами. УФ-спектры продуктов **3a-b** подобны спектрам исходных **1a-b**. Масс-спектры продуктов **3a-b** соответствуют их молекулярным формулам. Из фрагментарных ионов наиболее интенсивные пики в масс-спектре дают осколочные ионы  $[\text{M}-28]^+$ , которые, по-видимому, образуются в результате декарбонилирования молекулярных ионов. В ИК-спектрах хинонов **3a-b** имеются полосы валентных колебаний карбонильных групп нингидринового и хиноидного фрагментов (**3a**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1708 (C=O), 1660 (C=O); **3b**  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1750 (C=O), 1712 (C=O), 1641 (C=O)). Методами двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) проведено отнесение сигналов протонов и ядер  $^{13}\text{C}$  в спектрах ЯМР соединений **3a-b** (рис. 1,2).

Превращение **1a-b**→**3a-b** протекает еще медленнее в кипящем безводном *o*-ксилоле. Найденная реакция **1**→**3** включает именно непосредственное взаимодействие нингидрина с хинонами **1a-b** в отличие от трехкомпонентных реакций, включающих, например, взаимодействие 1,4-нафтохинона с аминотилуксусной кислотой, а затем с нингидрином.



**Рисунок 1.** Фрагмент спектра НМВС для 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**3a**).

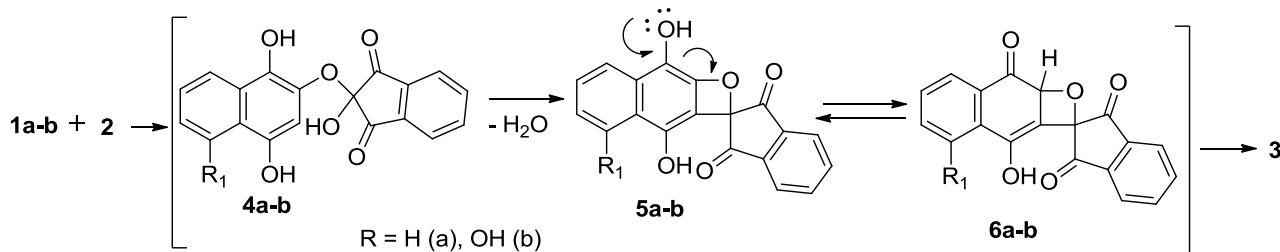


**Рисунок 2.** Фрагмент спектра НМВС для 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**3b**)

Характерно, что взаимодействие юглона (**1b**) с нингидрином протекает с участием электронодефицитной хиноидной части молекулы. По-видимому,

реакции **1**→**3** включают предварительное восстановительное алкоксилирование хинонов **1a-b** нингидрином, последующее внутримолекулярное алкилирование и изомеризацию интермедиатов **1a-b**→**4a-b**→**5a-b**→**6a-b**→**3a-b** (схема 2).

Схема 2



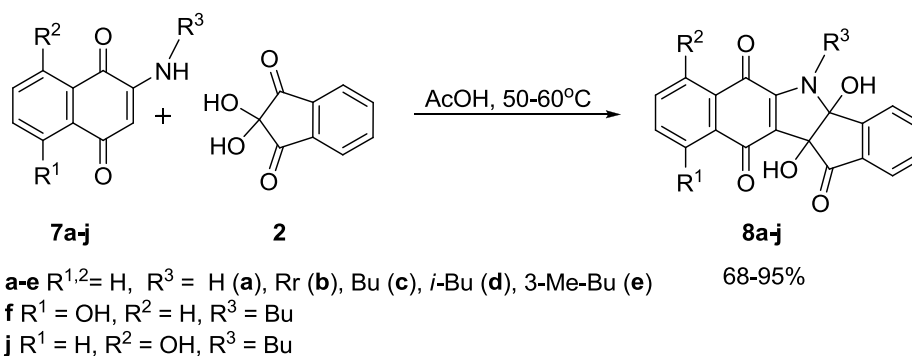
Особенность предложенного механизма заключается в том, что ни одна стадия не требует участия внешних окислителей или восстановителей, чем и может объясняться достаточно высокий выход продуктов **3a-b**. Кроме того, расщепление оксетанового цикла (гетеролиз связи C-O) интермедиата **5a-b** облегчается как электроноакцепторным влиянием карбонильных групп, так и электронодонорными свойствами гидроксильных групп.

### Реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

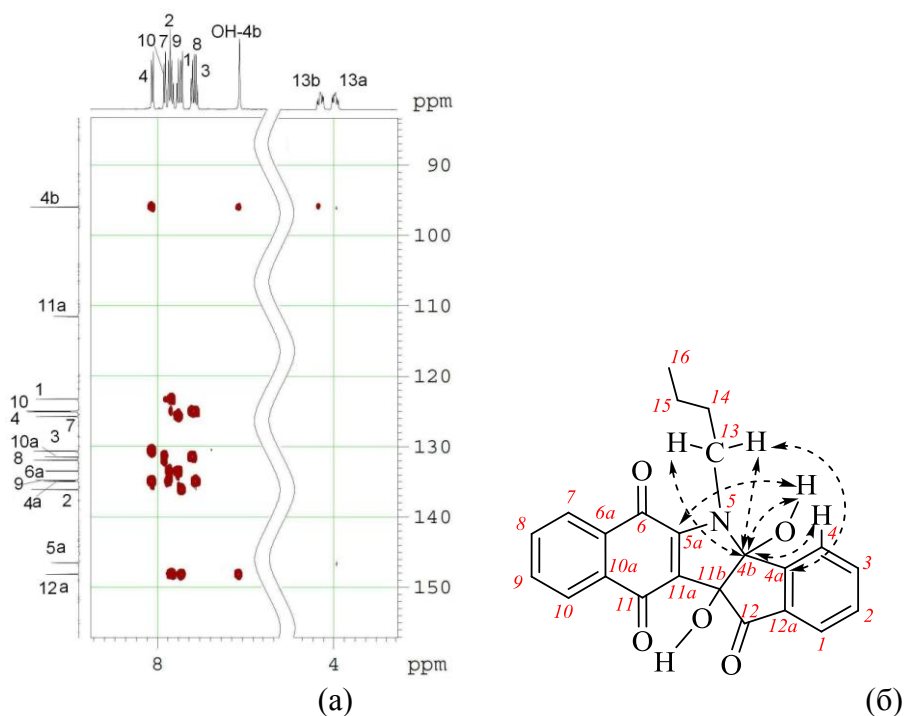
*Синтез 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов*

2-R-Амино-1,4-нафтохиноны **7a-j** реагируют с нингидрином в ледяной уксусной кислоте при 50-60°C с образованием 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов (**8a-j**) (схема 3).

## Схема 3



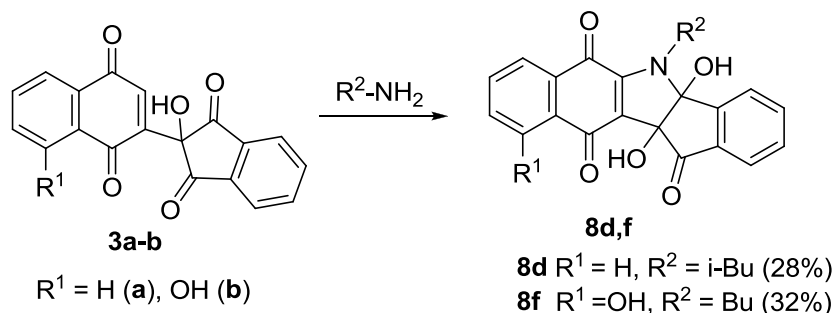
Структура **4b,11b**-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*b*H)трионов (**8a-j**) подтверждена физико-химическими методами. УФ-спектры **8a-j** подобны спектрам 2-*R*-амино-1,4-нафтохионов **7**, но длинноволновые максимумы поглощения продуктов **8a-j** смещены bathochromно на 20 нм. Отнесение сигналов протонов и ядер  $^{13}\text{C}$  произведено на основе данных двумерной ЯМР-спектроскопии (рис. 3).



**Рисунок 3.** Фрагмент спектра ЯМР НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (а) и основные корреляции в спектрах ЯМР НМВС  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  (б) 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*b*H)триона (**8c**).

4b,11b-Дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*b*H)трионы (**8**) получают также из вещества **3a-b**, правда, с низкими выходами (схема 4).

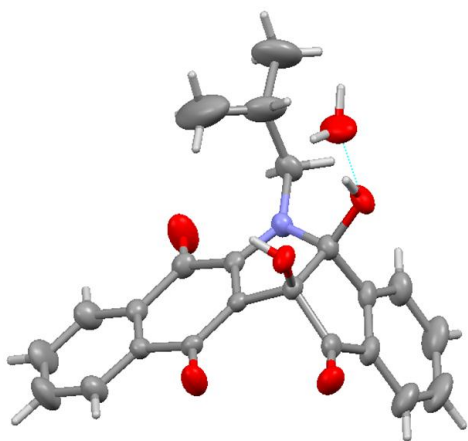
## Схема 4



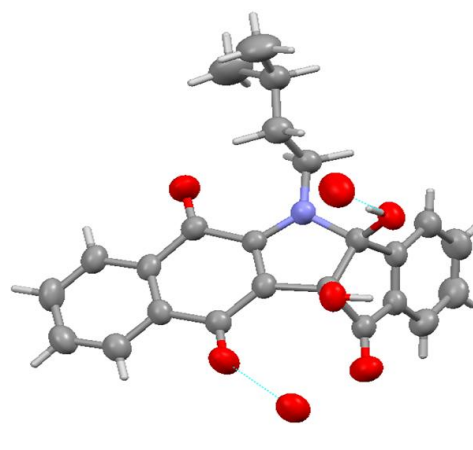
Идентичность продуктов **8d,f**, полученных по схемам 3,4 свидетельствует о правильном выборе структур хинонов **3a-b**, полученных из нафтохинонов **1a-b** и нингидрина.

Согласно данным РСА 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы **8d-e** выделяются в виде гидратов, причем молекула воды локализована рядом с дигидроксипиррольным фрагментом.

Интересно, что кристаллогидраты близких по структуре 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов **8d-e** могут содержать две или одну молекулу воды (рис. 4,5).



**Рисунок 3.** Молекулярная структура 4b,11b-дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)триона (**8d**).



**Рисунок 4.** Молекулярная структура 4b,11b-дигидрокси-5-изоамил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-триона (**8e**).

Реакции **1**→**7** являются кислотно-катализируемыми; период полупревращения ( $t_{0.5}$ ) реакции, проводимой в смеси изопропанола с уксусной

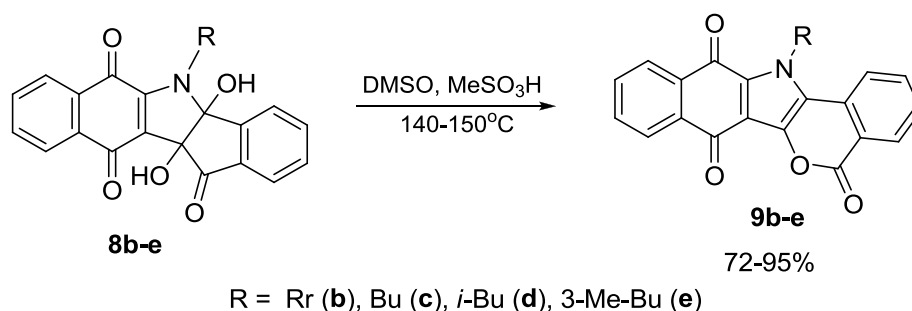
кислотой (пропанол-2 – уксусная кислота, 1:1) при  $50 \pm 0,1$  °С, составил 65 мин, в то время как в среде ледяной уксусной кислоты при той же температуре время полупревращения  $1 \rightarrow 7$   $t_{0,5} = 3$  мин.

## Реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

### Синтез 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов

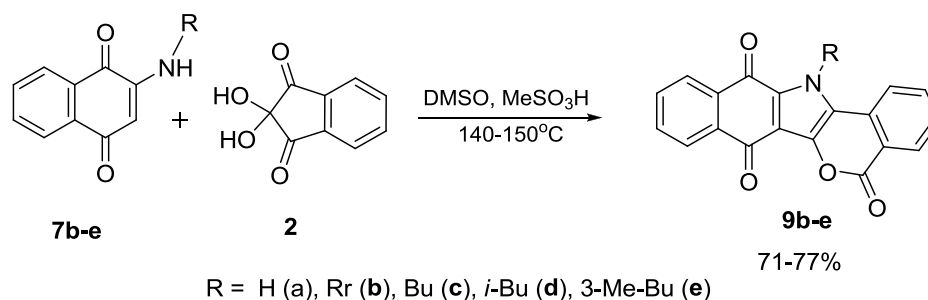
Установлено, что 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионы (**8b-e**) в ДМСО с метансульфо кислотой при 140-150 °С превращаются в 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионы (**9b-e**) (схема 5).

#### Схема 5



Получаемые продукты **9b-e** выкристаллизовываются даже из теплого ДМСО практически чистыми и с высоким выходом. Эти же 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионы (**9b-e**) получают непосредственно из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов и нингидрина в таких же условиях (схема 6).

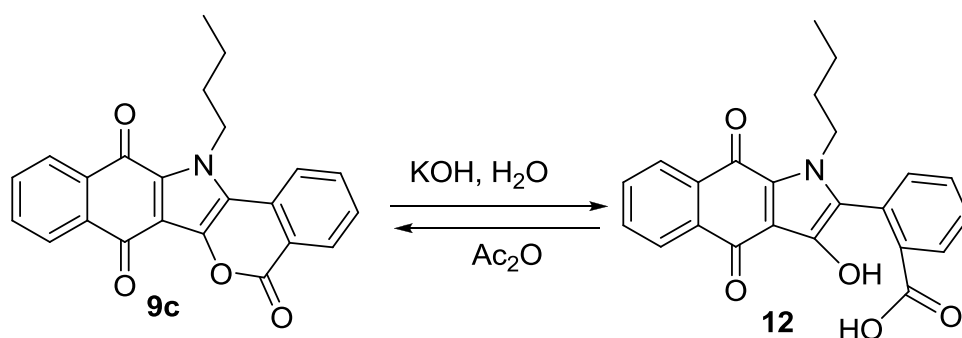
#### Схема 6



Структура полученных 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**9b-e**) подтверждена химическими свойствами, а также данными ИК-, УФ-, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА.

Вещества **9** легко расщепляются под действием водного щелочного раствора с образованием 2-(1-R-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензойных кислот (**12**), которые при действии уксусного ангидрида циклизуется в 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (схема 7).

Схема 7

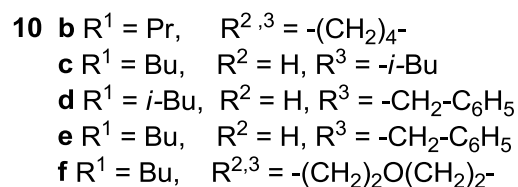
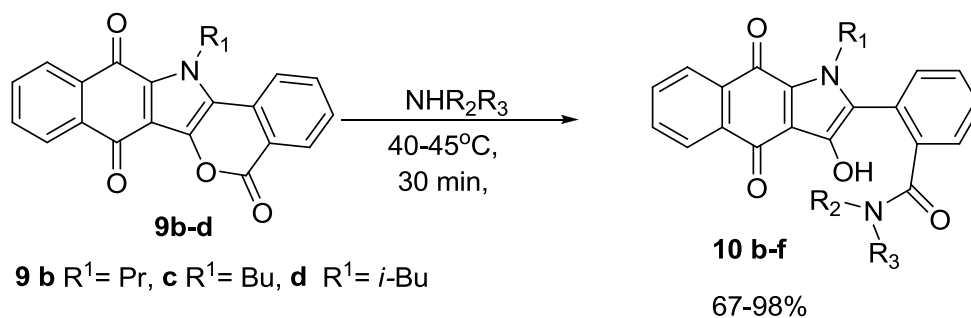


Кинетика превращения 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов (**8**) в 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**9**), проведенная спектрофотометрическим методом в растворах H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/CH<sub>3</sub>COOH при различных соотношениях, позволила установить, что имеется линейная корреляция  $\lg k_{\text{эф}}$  от  $H_0$  ( $r = 0.98$ ,  $\rho = 0.92$ ). Эти данные подтверждают, что превращение **8**→**9** является примером домино реакций.

### Синтез 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов

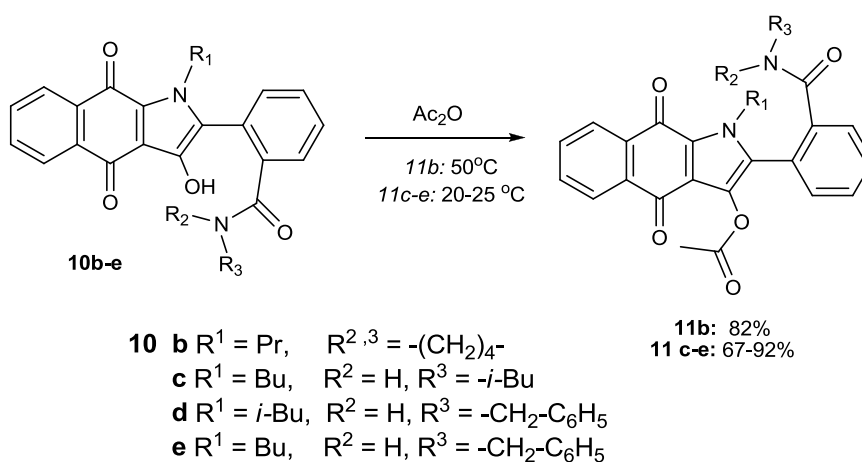
Взаимодействие 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**9**) с первичными и вторичными аминами, проведенное в избытке последних, приводило с высоким выходом к 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидам (схема 8).

## Схема 8



При ацилировании 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**10b-e**) получают продукты **11b-e** (Схема 9).

## Схема 9

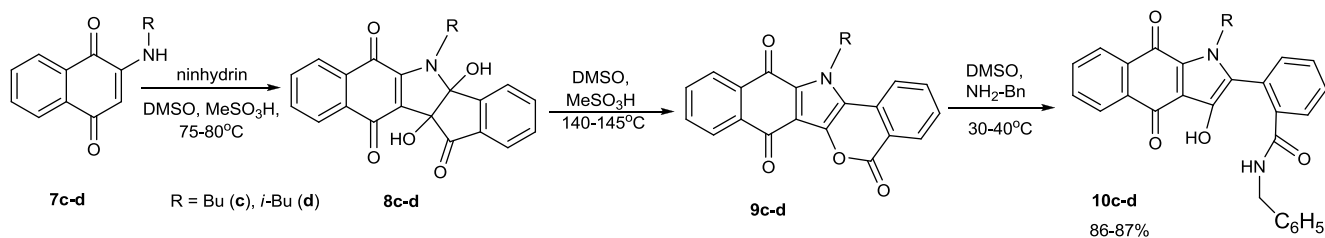


Структура полученных соединений **10** и **11** подтверждена данными ИК-, УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$ -, ЯМР  $^{13}\text{C}$  - спектроскопии, масс-спектрометрии.

Синтез 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**10b-e**) можно осуществить непосредственно из 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов, нингидрина и амина в одном сосуде (one pot reaction) (схема 10).



## Схема 10



**Изучение антипролиферативной активности 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*b*H)трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов и их ацилпроизводных**

Антипролиферативная активность новых соединений исследована на линиях опухолевых клеток человека НСТ116, (аденокарцинома кишки и К562, хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах легкого (линия ПФЧ). Первоначальный скрининг антипролиферативной активности проведен на линии НСТ116 (Таблица 1).

Таблица 1. Антипролиферативная активность новых производных аминафтахинонов для линии аденокарциномы кишки НСТ116

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ
<b>8b</b>	>12,5
<b>8c</b>	>12,5
<b>8d</b>	>12,5
<b>10b</b>	>12,5
<b>10c</b>	0,2
<b>10d</b>	0,6
<b>10e</b>	0,7
<b>11b</b>	>12,5
<b>11c</b>	1,2

Соединение	IC <sub>50</sub> , мкМ
<b>11d</b>	0,6
<b>11e</b>	0,6

\*средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%

Наиболее активными оказались вещества **10c-e** и **11c-e**: IC<sub>50</sub> в низком микромолярном и субмикромолярном диапазонах. Заметим, что вторичные амиды (**10c-e**; **11c-e**) активнее третичных (**10b**; **11b**) примерно на порядок, хотя в молекулах третичных амидов присутствуют остатки пирролидина или морфолина. Эта особенность связи “структура-активность” важна для установления молекулярной мишени производных аминафтохинонов в клетках.

Возможно, низкая активность диолов **8b-d** объясняется тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах этих веществ образуют с бензоильным остатком жесткую полициклическую структуру, в то время как в веществах **10** и **11** нафтохинонпиррольный и фениленамидный фрагменты не конденсированы. То есть в веществах **10** и **11** фармакофорный амидный фрагмент находится не внутри, а на периферии молекулы, что напоминает известные противоопухолевые продукты (доксорубицин, карминомицин, рубомицин). Антипролиферативная активность новых соединений для клеток K562 оказалась схожей с таковой для линии НСТ116: **10c-e** и **11c-e** наиболее активны.

### Основные результаты и выводы

1. 1,4-Нафтохинон и 5-гидрокси-1,4-нафтохинон реагируют с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом при кипячении в 2-пропаноле с уксусной кислотой по необычному пути. При этом образуются 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион и 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион, соответственно.

2. 2-*R*-Амино-1,4-нафтохиноны в мягких условиях ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ , 50-60°C) взаимодействуют с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом с образованием, 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионов, а при нагревании (140-150°C) в ДМСО с метансульфокислотой дают 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.

3. 4*b*,11*b*-Дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионы при нагревании в ДМСО с метансульфокислотой превращаются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы. Кинетические измерения проведенной реакции в растворах  $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{COOH}$  подтверждают, что процесс является кислотно-катализируемым и, по-видимому, является разновидностью домино реакций.

4. Реакция 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов с первичными и вторичными аминами приводит к образованию 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов, которые ацетируются по гидроксильной, а не по амидной группе.

5. 2-(3-Гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды образуются в одном сосуде (one pot reaction) при нагревании из 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов, нингидрина и аминов в ДМСО.

6. 2-(3-Гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и их ацилпроизводные обладают антипролиферативной активностью. Установлено, что более активными являются вторичные, а не третичные амиды.

#### **Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1) Горностаев Л.М., Халявина Ю.Г., Кузнецова А.С., **Фоминых О.И.**, Тропина Д.А., Мурашова Е.В., Замилацков И.А., Чернышев В.В Синтез 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нингидрином // ЖОрХ. **2016**. Т. 52. № 1. С. 80-86.

2) Горностаев Л.М., **Фоминых О.И.**, Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Гатилов Ю.В., Сташина Г.А. Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с нингидрином // Известия академии наук Сер. хим. **2019**. 1. 86-91.

3) Горностаев Л. М., **Фоминых О. И.**, Лаврикова Т. И., Халявина Ю. Г., Гатилов Ю. В., Сташина Г. А. // Особенности взаимодействия 2-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1H-инден-1,3(2H)-дионом. ЖОрХ. **2019**. Т. 11. № 1. С. 1751-1761.

**Результаты диссертации доложены на международных и всероссийских конференциях:**

1. Волкогонова А.Ю., Машукова А.И., Милевская Д.Г., Халявина Ю.Г., **Фоминых О.И.**, Горностаев Л.М. О реакции юглона, 2-амино-юглона и 2-амино-3-бутиламино-1,4-нафтохинона с нингидрином // В сборнике: Химическая наука и образование Красноярья Материалы IX Межрегиональной научно-практической конференции. **2016**. С. 14-20.
2. Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Лаврикова Т.И., Нуретдинова Э.В., Руковец Т.А., Талдыкина Д.С., **Фоминых О.И.**, Халявина Ю.Г. // Синтез новых гетероциклических производных нафтохинонов, перспективных в качестве противоопухолевых препаратов // В книге: Ресурсо- и энергосберегающие технологии в химической и нефтехимической промышленности. VIII Международная конференция Российского химического общества имени Д. И. Менделеева тезисы докладов. **2017**. С. 91-93.
3. **Фоминых О.И.**, Горностаев Л.М., Гатилов Ю.В. Изучение реакций производных нафтохинонов с нингидрином // В книге: Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием "Современные проблемы органической химии", посвященной 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова **2017**. С. 306.
4. **Фоминых О. И.**, Халявина Ю.Г., Руковец Т. А., Лаврикова Т.И., Горностаев Л.М. Особенности взаимодействия аминафтохинонов с нингидрином Байкальская школа-конференция по химии: Сборник научных трудов II

Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018, 24-28 сентября 2018 г. / ФГБОУ ВО «ИГУ» – Иркутск: Изд-во «Оттиск», 2018. С. 45-47.

5. **Фоминых О. И.**, Халявина Ю.Г., Руковец Т. А., Горностаев Л. М. Реакции 1,4- и 1,2-нафтохинонов с нингидрином В сборнике тезисов: научной конференции «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней», г Москва, 18-21 января 2019г. С. 91.
6. Фоминых О.И., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Горностаев Л.М. Реакции нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индендионом // В книге: XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии тезисы докладов в 6 томах. Санкт-Петербург, 9-13 сентября 2019 г. С. 330.
7. **Фоминых О.И.**, Горностаев Л.М. Реакции 1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1н-инден-1,3(2н)-дионом // В сборнике: Химическая наука и образование Красноярья материалы XI межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева. 2018. С. 132.
8. **Фоминых О.И.**, Халявина Ю.Г., Лаврикова Т.И., Горностаев Л.М. Изучение реакций 1,4-нафтохинонов и 2-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1н-инден-1,3(2н)-дионом // В сборнике: Химическая наука и образование Красноярья материалы XII межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. Ответственный редактор Л.М. Горностаев; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева. 2019. С. 67-72.
9. **Фоминых О.И.**, Руковец Т.А., Халявина Ю.Г., Горностаев Л.М., Стрельцова Д.Д., Петренко Д.А. Синтез 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов и 13-(п-толил)бензо[g] изохромено[4,3-

б]индол-5,7,8(13Н)-трионов и бензамидов на их основе, обладающих противоопухолевой активностью // В сборнике Химическая наука и образование Красноярья материалы XII межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. Ответственный редактор Л.М. Горностаев; Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева. **2019**. С. 64-67.