

НУРЕТДИНОВА ЭЛЬВИРА ВИКТОРОВНА

**РЕАКЦИИ 2-АЛКИЛ(БЕНЗИЛ)АМИНО-1,4-НАФТОХИНОНОВ С
НИТРУЮЩЕЙ СМЕСЬЮ, НИТРОЗИЛСЕРНОЙ КИСЛОТОЙ В
УКСУСНОЙ КИСЛОТЕ. СВОЙСТВА 1-ГИДРОКСИ-2-АЛКИЛ(АРИЛ)-
1Н-НАФТО[2,3-d]ИМИДАЗОЛ-4,9-ДИОНОВ**

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 КГПУ 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

Ромашкова Юлия Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Производные 1,4-нафтохинона, конденсированные с азотистыми гетероциклами, проявляют различные виды биологической активности. Так 1,2-замещенные 1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионы перспективны в качестве противоопухолевых веществ.

Известно, что 1-R-4,9-диоксо-1Н-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксиды, а также продукты их оксимирования проявляют высокую противоопухолевую активность, сопоставимую с известным противоопухолевым препаратом доксорубицином.

1-Гидроксibenзимидазолы и их N-оксидные таутомеры проявляют гипотензивную, антипротозойную, противоопухолевую, противовирусную активность.

1-Гидрокси-2-арил(алкил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионы и их потенциальные N-оксидные таутомеры – 4,9-диоксо-2-арил(алкил)-4,9-дигидро-1Н-нафто[2,3-d]имидазол 3-оксиды, несмотря на присутствие в молекулах этих веществ фармакофорных фрагментов, систематически не исследовались.

Степень разработанности. Способы получения, дальнейшие превращения в алкоксипроизводные 1-гидрокси-2-арил(алкил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов ранее не изучались. Таутомерия подобных имидазолов часто встречается в литературе, однако с фенильным или алкильным радикалом таутомерии вещества описано не было.

Целью диссертационной работы является изучение реакций 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью, нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте. Изучение свойств 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов.

В соответствии с поставленной целью необходимо решить следующие **задачи:**

1. Разработать рациональные методы синтеза 1-гидрокси-2-арил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и 1-гидрокси-2-алкил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов взаимодействием 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов или 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте.
2. Разработать оптимальные способы алкилирования 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов. Изучить структуру продуктов алкилирования.
3. На основе данных УФ-спектроскопии 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов, 1-алкилокси-2-алкил(арил)-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и квантово-химических расчетов по программе GAUSSIAN'09 определить существование прототропной таутомерии для 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и 4,9-диоксо-2-алкил(арил)-4,9-дигидро-1H-нафто[2,3-d]имидазол 3-оксидов.
4. Изучить отношение 2-бензиламино-1,4-нафтохинона к нитрозилсерной кислоте в уксусной кислоте в различных температурных режимах. Предложить механизмы протекающих реакций.
5. Изучить отношение 2-бензиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона к нитрозилсерной кислоте в уксусной кислоте. Установить структуру получающихся продуктов.
6. Провести экспериментальный скрининг синтезированных соединений и оценить их биологическую активность с применением PASS-прогнозирования.

Научная новизна и теоретическое значение работы. В настоящей работе были найдены реакции между 2-алкиламино-1,4-нафтохиноном и нитрующей смесью в уксусной кислоте. Строение продуктов реакций – 1-гидрокси-2-алкил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов подтверждено

физико-химическими методами, а также их химическими превращениями. Предложен механизм изучаемой реакции.

Впервые изучены реакции алкилирования 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов. Строение продуктов реакций – 1-алкокси-2-алкил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов подтверждено физико-химическими методами. Предложен механизм изучаемой реакции.

Предложены оптимальные условия реакции 2-ариламино-1,4-нафтохионов с нитрующей смесью в уксусной кислоте, повышающие выход конечных главных продуктов - 1-гидрокси-2-арил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов на 30%.

Квантово-химическими методами установлены структуры прототропных таутомеров полученных 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и преобладание одного из них в растворе дихлорэтана.

Впервые изучена реакция 2-бензиламино-1,4-нафтохиона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте. Установлено, что при 10°C главными продуктами реакции являются 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дион и (Е)-4-(гидроксиимино)-2-фенилнафто[2,1-d]оксазол-5(4Н)-он. При изменении температурного режима реакции до 50°C помимо основных продуктов реакции образуются также 2-фенилнафто[2,1-d]оксазол-4,5-дион и N-(3-нитро-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бензамид. Структуры всех продуктов реакций подтверждены физико-химическими методами анализа.

Впервые изучена реакция 2-бензиламино-3-хлор-1,4-нафтохиона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при 40-45°. Структура полученного нафтохиондиазиды подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, а состав методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

Практическая значимость.

1-Гидрокси-2-арил(алкил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионы, а также их алкокси производные содержат в себе фармакофорные фрагменты, которые могут быть биологически активны. Методом компьютерного прогноза биологической активности химических соединений В.В. Проjkова PASS был определен спектр возможной биологической активности изучаемых соединений. Он включает в себя антисеборейную активность, активность в качестве ингибиторов p38 MAP киназы, которая в свою очередь играет важную роль в продукции цитокинов, включая IL-6, и другие цитокины, вовлеченные в воспаление, рак и нейродегенеративные заболевания, противопротозойная активность и активность в качестве ингибиторов теол протеаз.

Методология и методы исследования. Работа выполнялась в основном методами тонкого органического синтеза. При этом выделение чистых продуктов проводилось в некоторых случаях методом флэш-хроматографии на сухой колонке. Идентификация вновь полученных веществ осуществлялась методами ЯМР-, УФ-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии, РСА. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Предложены рациональные методы синтеза 1-гидрокси-2-арил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов взаимодействием 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов или 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте.
2. Алкилирование 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона протекает по гидроксильной группе с образованием 1-алкокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионам.
3. Анализ УФ-спектров 1-гидрокси-2- алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов, 1-алкилокси-2- алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-

d]имидазол-4,9-дионов, квантово-химические расчеты по программе GAUSSIAN'09 свидетельствуют о существовании прототропной таутомерии 1-гидрокси-2- алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и 4,9-диоксо-2-алкил(арил)-4,9-дигидро-1Н-нафто[2,3-d]имидазол 3-оксидов с преобладанием N-оксидных таутомеров в дихлорэтаноле.

4. Реакция 2-бензиламино-1,4-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при 10°C приводит к 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диону (49%) и (E)-4-(гидроксиимино)-2-фенилнафто[2,3-d]оксазол-5-(4H)ону (40%). При 40°C наряду с названными выше продуктами выделены 2-фенилнафто[2,1-d]оксазол-4,5-дион и N-(3-нитро-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бензамид.

5. Реакция 2-бензиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте приводит к 3-диазанафталин-1,2,4(3H)триону (87,5%) и бензальдегиду (76,4%).

Степень достоверности. Достоверность результатов данной квалификационной работы обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования. Строение синтезированных веществ доказано методами ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии, данными элементного анализа, масс-спектрометрии, РСА. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

Апробация работы. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, тезисы и материалы 7 докладов на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях.

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,

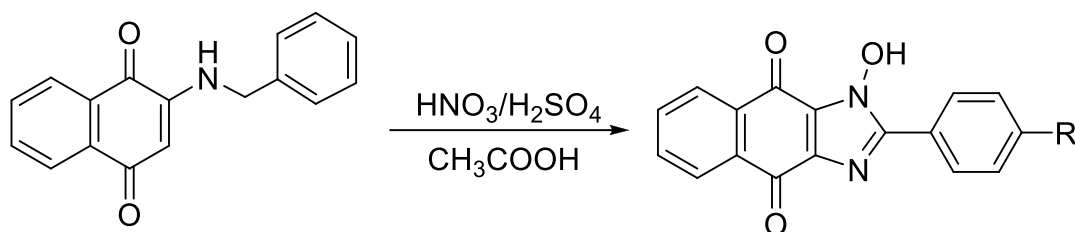
выращивание их монокристаллов для РСА. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

Основное содержание работы

Превращения 2-ариламино-1,4-нафтохинонов при действии нитрующей смеси в уксусной кислоте

Ранее было показано, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны при действии нитрующей смеси в уксусной кислоте превращаются в 1-гидрокси-2-арил-1Н-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**1-2**) с невысоким выходом (67% и 64% соответственно).

Схема 1



R = H (**1**), Me (**2**)

Разработан более оптимальный способ получения продуктов **1** и **2** из исходных 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов и нитрующей смеси в уксусной кислоте при температуре 10-40°C с выходами 89 и 94% соответственно. Структура 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**1**) подтверждена данными двумерной ЯМР-спектроскопии.

Рисунок 1. Фрагмент спектра HSQC для 1-гидрокси-2-фенил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (1).

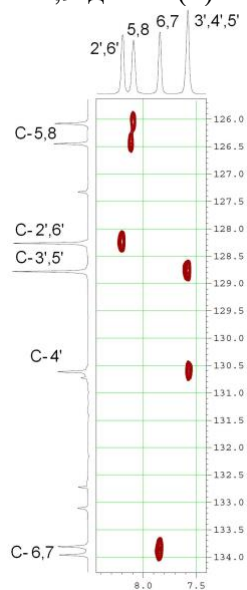


Рисунок 2. Фрагмент спектра HMBC для 1-гидрокси-2-фенил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (1).

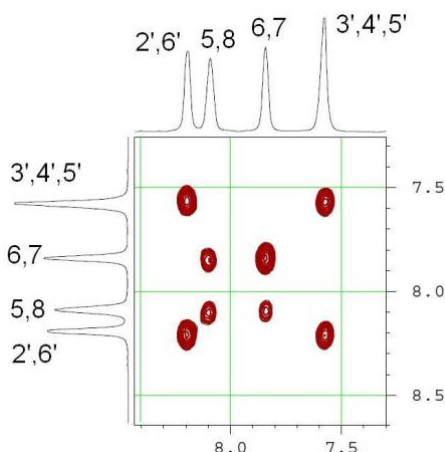
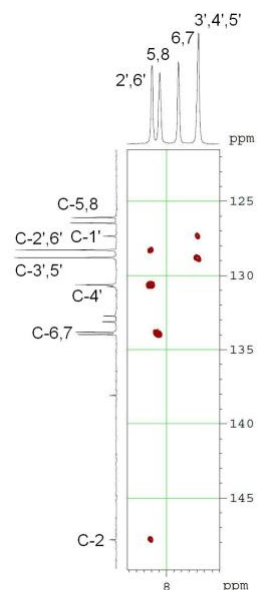


Рисунок 3. Фрагмент спектра HMBC для 1-гидрокси-2-фенил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (1).

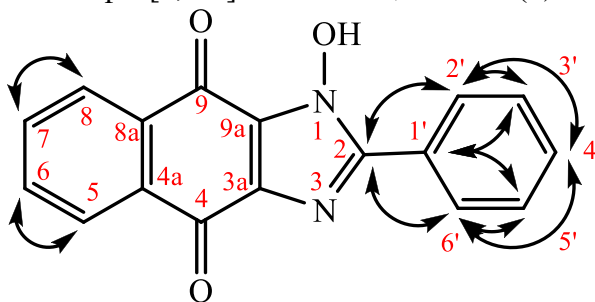


Рисунок 4. Отнесение сигналов протонов и ядер ^{13}C для 1-гидрокси-2-фенил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (1) с помощью методов двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) Идентификация ЯМР ^1H -спектра 1-гидрокси-2-(4-метилфенил)-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (2) проведена аналогично.

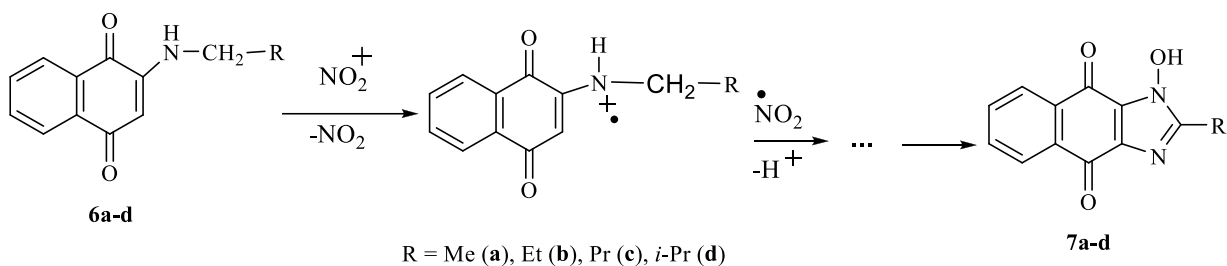
Превращения 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов при действии нитрующей смеси в уксусной кислоте

2-Алкиламино-1,4-нафтохиноны реагируют с нитрующей смесью в уксусной кислоте с образованием в качестве главных продуктов 1-гидрокси-2-алкил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов.

Оптимальные условия проведения реакций – использование большого избытка нитрующей смеси (молярное соотношение **1a-d**:HNO₃/H₂SO₄= 1:4,5) и выдержка реакционной смеси при температуре 65-70°C. Дальнейшее повышение температуры не допустимо, поскольку в результате разложения нитрующей смеси в уксусной кислоте исходные аминоквиноны **6** превращаются в смесь различных веществ.

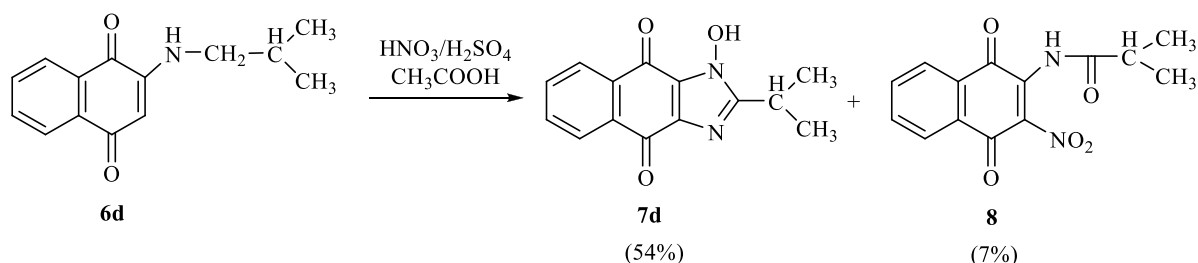
Циклизация аминоквинонов **6** в гидроксимидазолы **7** протекает по радикальному механизму и инициируется взаимодействием катиона нитрония с алкиламиногруппой.

Схема 2



Косвенным аргументом в пользу ион-радикального пути реагирования аминов **6** является образование из 2-изобутиламино-1,4-нафтохинона **6d** 2-(2-метилпропаноиламино)-3-нитро-1,4-нафтохинона **8** в качестве побочного продукта реакции. 2-Алкиламино-3-нитро-1,4-нафтохиноны **9** не являются интермедиатами циклизации **6**→**7**, поскольку выдержка нитроаминов **9** в уксусной кислоте с нитрующей смесью при 60-70°C не приводит к гидроксимидазолам **7**.

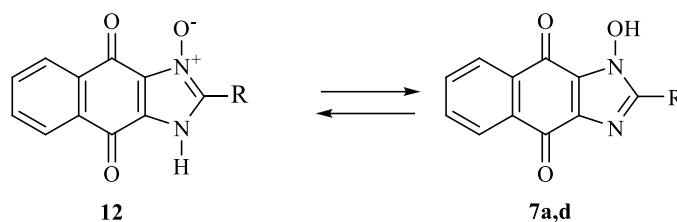
Схема 3



Структура полученных гидроксимидазолов **7a-d** и амида **8** подтверждены физико-химическими методами и их химическими реакциями.

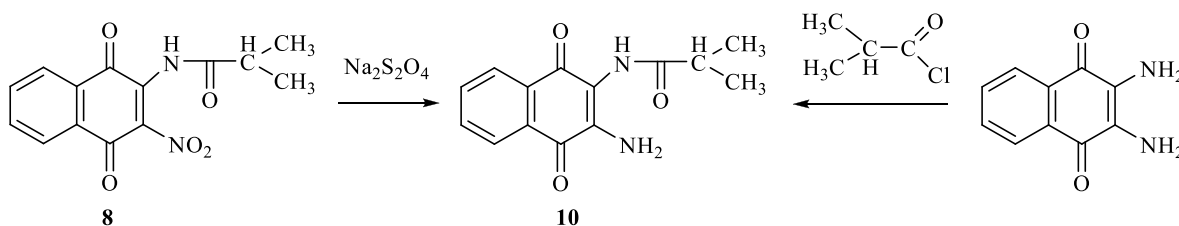
Гидроксиимидазолы **7a-d** устойчивы в условиях их образования. Анализ УФ-спектров веществ **7a-d** свидетельствует об их идентичности в этаноле, дихлорэтане и ДМСО, а также в соответствии с квантово-химическими расчетами по программе GAUSSIAN-09, о существовании их в дихлорэтане в N-оксидных формах (**12**):

Схема 4



Структура соединения **8** подтверждена его превращением в 2-амино-3-(2-метилпропаноиламино)-1,4-нафтохинон **10** при восстановлении дитионитом натрия.

Схема 5



Амид **10**, синтезированный из 2,3-диамино-1,4-нафтохинона и 2-метилпропаноилхлорида оказался идентичным амиду **10**, полученному из нитроамида **8**.

Строение 1-гидрокси-2-изопропил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона **7d** и 2-(2-метилпропаноиламино)-3-нитро-1,4-нафтохинона **8** подтверждены данными РСА (рисунок 5).

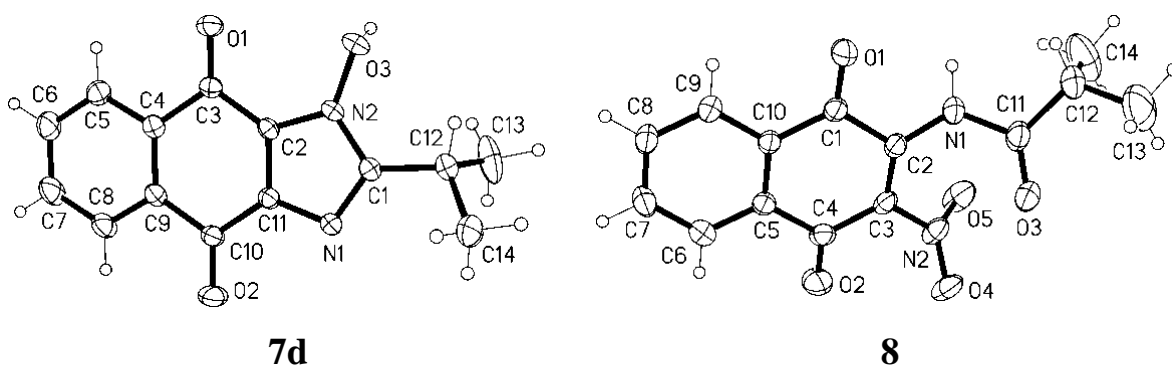


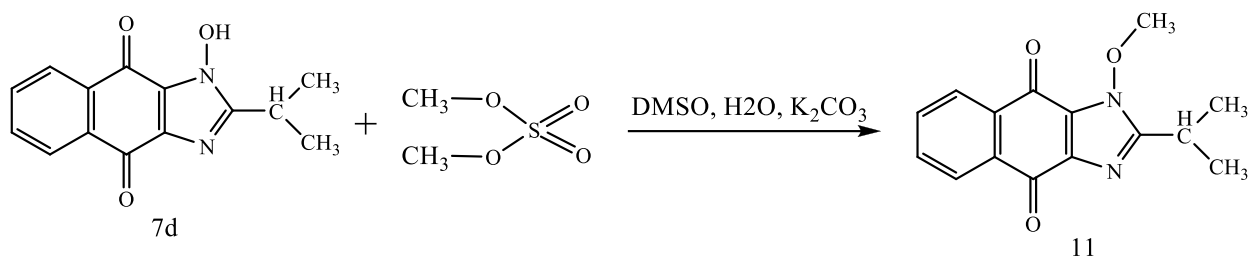
Рисунок 5. Структуры молекул **7d** и **8**, установленные методом РСА.

Молекула нафтимидазола **7d** плоская в пределах ± 0.071 Å. Длины связей близки к среднестатистическим. В кристалле соединения **7d** молекулы связаны прочными водородными связями $O^3-H \dots N^1$ ($H \dots N$ 1.76(2) Å, $O-H \dots O$ 169(2)°) в цепочки, ориентированные вдоль оси *b*. Между цепочками наблюдаются сокращенный контакт $C^3 \dots O^3$ 2.975(2) Å и $C^3=O^1 \dots \pi(C^1N^1C^2N^2C^{11})$ ($O \dots C_g$ 3.317(2) Å) взаимодействие. Остов молекулы нафтохинона **8** плоский в пределах ± 0.065 Å. Нитрогруппа вывернута из плоскости нафтохинона на 53.7(1)°, а 2-метилпропаноиламиногруппа на 33.4(1)°. Аминогруппа образует внутримолекулярную связь $N^1-H \dots O^1$ ($H \dots O$ 2.29(5) Å, $N-H \dots O$ 100(4)°) и слабую межмолекулярную $N^1-H \dots O^3$ ($H \dots O$ 2.50(5) Å, $N-H \dots O$ 154(4)°). В упаковке молекул наблюдаются $C^9-H \dots O^1$ ($H \dots O$ 2.43 Å, $C-H \dots O$ 139°), $C^1=O^1 \dots \pi(C^5 - C^{10})$ ($O \dots C_g$ 3.410(2) Å) и отсутствуют π -стекинг взаимодействия.

Алкилирование 1-гидрокси-2-арил(алкил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов

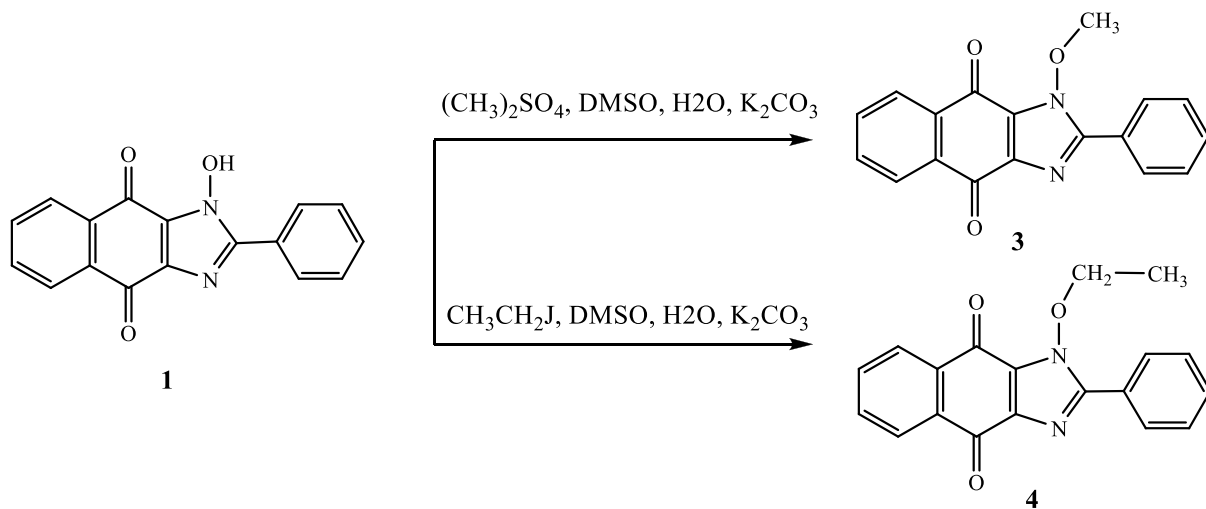
Метилирование 1-гидрокси-2-изопропил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (**7d**), а также 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (**1**) проводилась в ДМСО диметилсульфатом в присутствии K_2CO_3 и небольшого количества воды:

Схема 6



Этирование гидроксимидазола 1 проводилось действием йодистого этила в ДМСО в присутствии паташа и воды:

Схема 7



Строение полученных при этом алкоксиимидазолов 11, 3-4 подтверждено методами ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии. Сигналы протонов метильной или метиленовых групп, непосредственно связанных с атомами кислорода находятся при 4.19, 4.20, 4.40 м.д. Данные ЯМР¹³С и ЯМР ¹Н спектров представлены на рис.6-8.

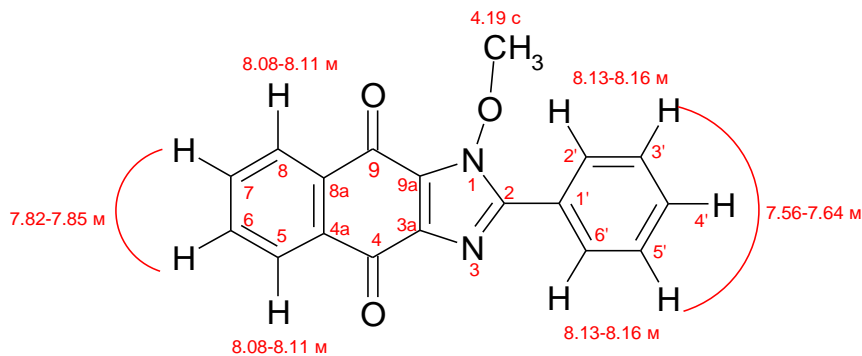


Рисунок 6. Количественные характеристики (δ , м. д. J, Гц) спектра ЯМР ^1H 1-метокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (3) (500 и 125 МГц, ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС).

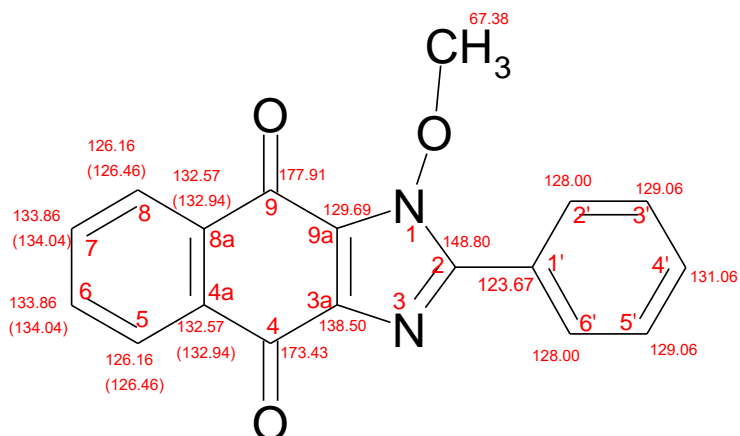


Рисунок 7. Количественные характеристики (δ , м. д.) спектра ЯМР ^{13}C 1-метокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (3) (500 и 125 МГц, ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС).

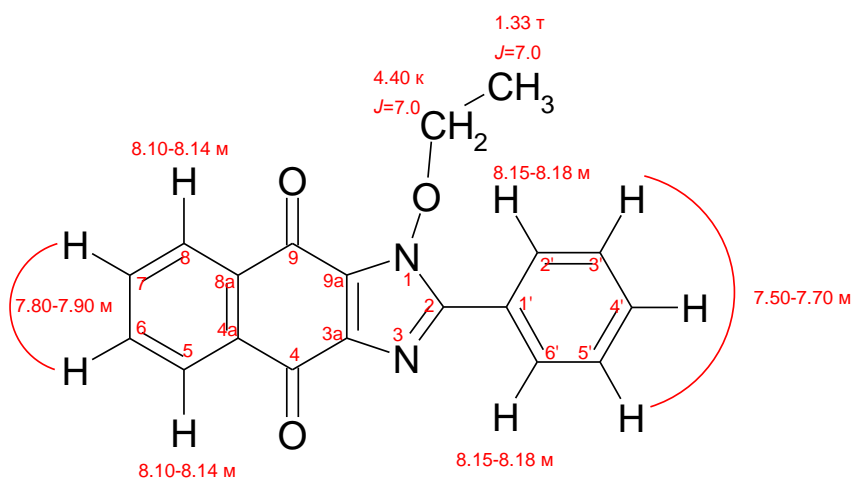


Рисунок 8. Количественные характеристики (δ , м. д. J, Гц) спектра ЯМР ^1H 1-этокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (4) (500 и 125 МГц, ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС).

Экспериментальное (УФ-спектроскопия) и квантово-химическое (GAUSSIAN'09) изучение прототропной таутомерии 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов

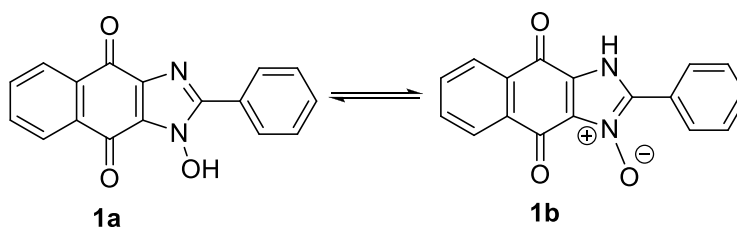
УФ-спектры 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов и продуктов их О-алкилирования 3,4,11 записывали на приборе

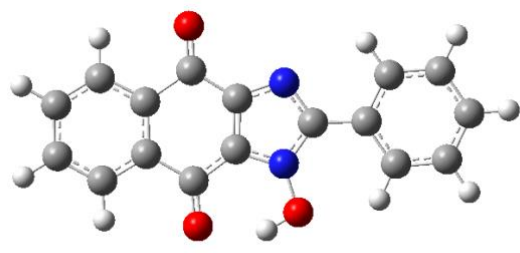
Evolution 300 в различных растворителях – этаноле, ДМСО, толуоле, дихлорэтане.

Квантово-химические расчеты возможной прототропной гидроксимидазол-N-оксидной таутомерии были проведены с использованием стандартного пакета программ GAUSSIAN'09. Для проведения теоретических исследований был использован квантово-химический метод функционала плотности (DFT, Density Functional Theory).

В настоящей работе приводятся как квантово-химические, так и экспериментальные данные для ряда производных 1-гидрокси-2-арил(алкил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**1**, **7a**). Кроме того, были получены и идентифицированы закреплённые формы гидроксимидазолов - 1-метокси(этоксид)-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**3,4**). УФ-спектры последних подобны спектральным данным 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**1**). Правда, в ДМСО имеются некоторые различия в УФ-спектрах этих соединений, вероятно вследствие депротонирования 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (**1**).

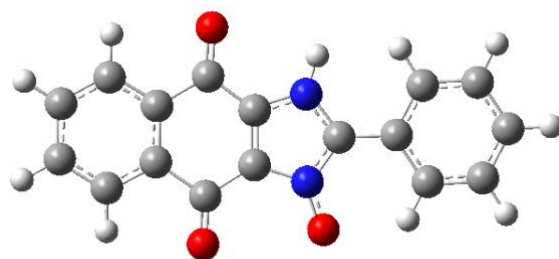
На рисунках 9-10 приведены оптимизированные структуры молекул таутомеров 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**1a-b**) и 1-гидрокси-2-метил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**7a(a)-7a(b)**) в газовой фазе.





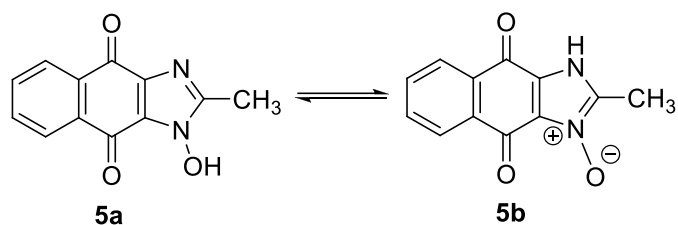
1.88 Å

1a



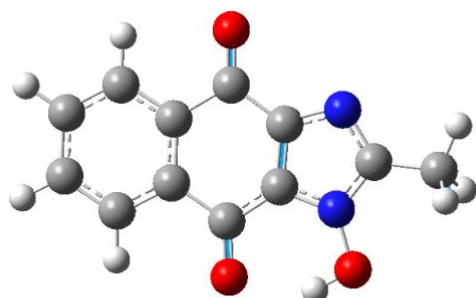
1b

Рисунок 9. Оптимизированные структуры молекул таутомерных форм: гидроксимидазольной формы (**1a**) и N-оксидной формы (**1b**) 1-гидрокси-2-фенил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона.



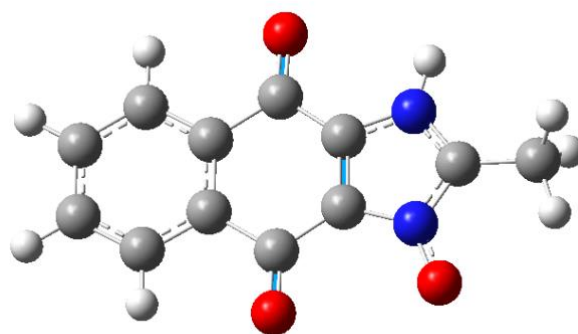
5a

5b



1.95 Å

7a(a)



7a(b)

Рисунок 10 Оптимизированные структуры молекул таутомерных форм: гидроксимидазольной формы (**7a(a)**) и N-оксидной формы (**7a(b)**) 1-гидрокси-2-метил-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона.

В таблице приведены данные электронных спектров поглощения веществ **1a-b** и **7a(a-b)**. Совпадение рассчитанных и экспериментальных длин волн лучше для N-оксидных таутомеров 1-гидрокси-2-арил(алкил)-1H-

нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов. В дихлорэтано равновесие сдвигается в сторону этого таутомера.

УФ-спектр 1-гидрокси-2-изопропил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона, записанный в дихлорэтано практически не отличается от спектра 1-гидрокси-2-метил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона:

λ_{\max}	221	250	284	328	382
$I_{g\epsilon}$	3.86	4.46	4.07	3.50	3.06

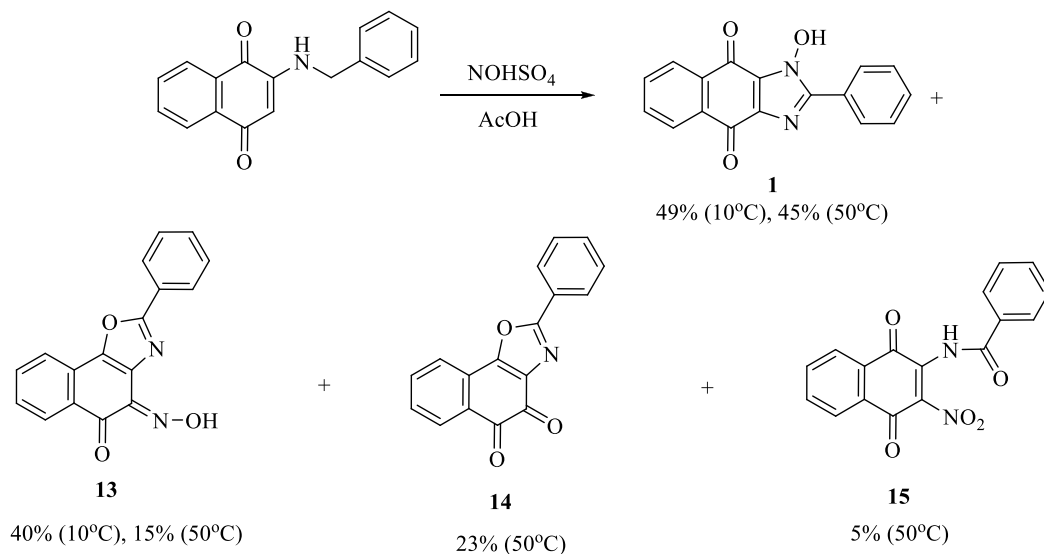
Таблица 1. Экспериментальные и рассчитанные данные УФ-спектров таутомеров для 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**1a-b**) и 1-гидрокси-2-метил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов (**7a(a-b)**) в дихлорэтано.

Длины волн, экспериментального УФ-спектра, нм		Длины волн расчетного УФ-спектра N-гидроксиимидазольного таутомера, нм		Длины волн расчетного УФ-спектра N-оксидного таутомера, нм		Отнесение переходов
1	7a	1a	7a(a)	1b	7a(b)	
230	221	239	223		219	V3MO-1→HCMO+1
242	250	262	257	257 263	248 256	V3MO→HCMO+1
272	284	296	293	300	292	V3MO-2→HCMO
283	328	369	361	328	321	V3MO-1→HCMO
397	382			380	380	V3MO-3→HCMO
	400	389		415	400	V3MO→HCMO

Реакции 2-бензиламино-1,4-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой

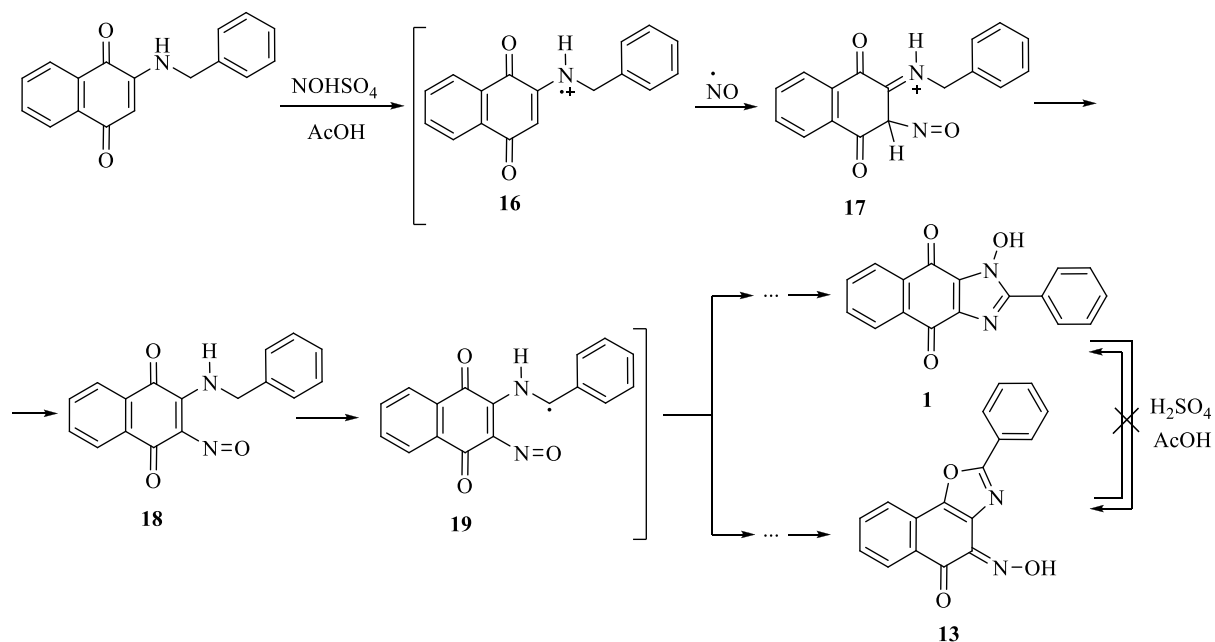
Нами установлено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохинон под действием нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте превращается в ряд продуктов, представленных на схеме 8.

Схема 8



Главным продуктом реакции является 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дион (1). Полагаем, что превращения 2-бензиламино-1,4-нафтохинона, представленные на схеме выше, протекают по катион-радикальному механизму с участием интермедиатов (схема 9).

Схема 9



Мы установили, что 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дион (1) и (Е)-4-(гидроксиимино)-2-фенилнафто[2,1-d]оксазол-5(4Н)-он (13) образуются с высоким суммарным выходом при обработке 2-бензиламино-1,4-нафтохинона нитрозилсерной кислотой при температуре 10-12 °С.

Обработка гидроксиимидазола 1 или оксазола 13 серной кислотой в среде уксусной кислоты при температуре 20-60 °С не приводит к их взаимопревращениям. Следовательно, гидроксиимидазол 1 и оксазол 13 образуются из интермедиатов 16-19 параллельно по независимым маршрутам. При обработке 2-бензиламино-1,4-нафтохинона нитрозилсерной кислотой при температуре 40-50 °С наряду с веществами 1 и 13 образуются небольшие количества 2-фенилнафто[2,1-d]оксазол-4,5-диона (14) и N-(3-нитро-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бензамида (15). Эти вещества не получают при действии на гидроксиимидазол 1 или оксазол 13 серной кислотой в среде уксусной кислоты. По-видимому, веществами 14-15 образуются непосредственно из предшественников 16-19 или азолов 1 и 13 при действии на них оксидов азота при повышенной температуре (50 °С).

Продукты этих реакций были охарактеризованы различными спектральными методами, их структура подтверждена данными рентгеноструктурного анализа. Кристаллические структуры 14 и 15 показаны на рисунке 11.

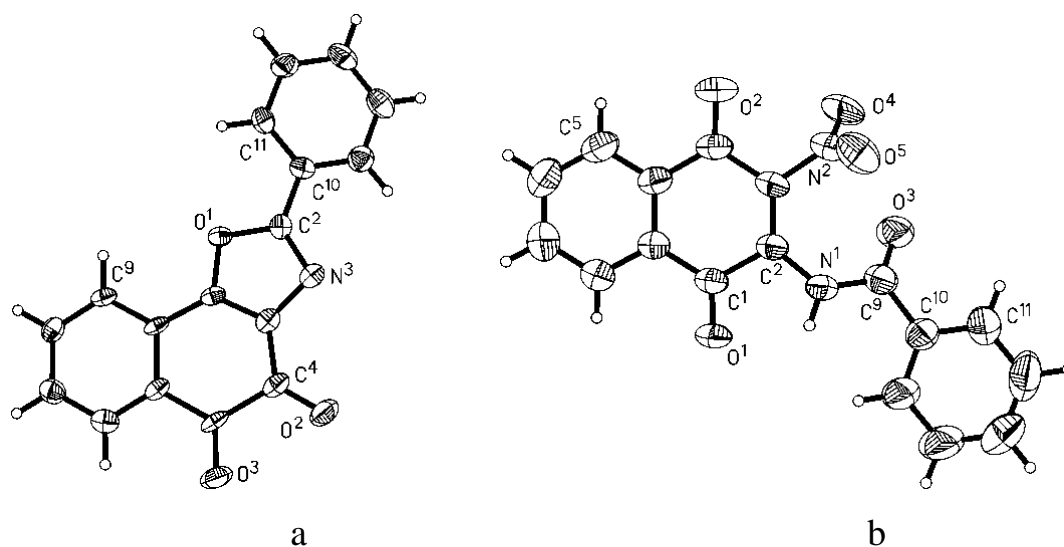


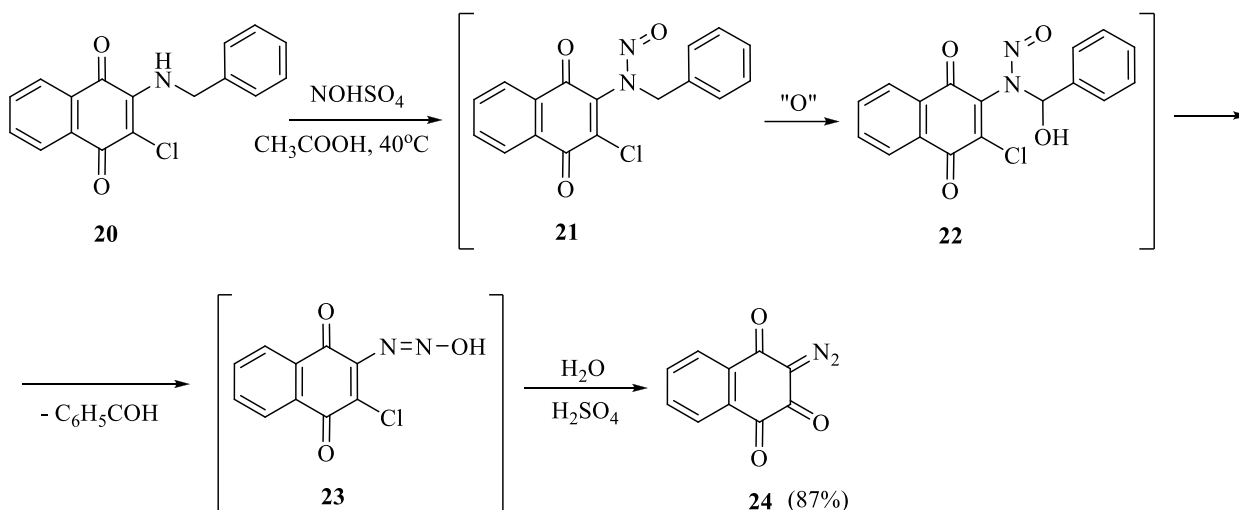
Рисунок 11. Структура 2-фенилнафто[2,1-d]оксазол-4,5-диона (14) (а) и N-(3-нитро-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бензамида (15) (b) по данным РСА (представлены 50% тепловые эллипсоиды).

Реакция 2-бензиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой

Нами найдено, что взаимодействие 2-бензиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при 40-45°C приводит к 3-дизанафталин-1,2,4(3H)-триону (1,4-нафтохинондиазиду) и бензальдегиду с выходом 87,5% и 76,4% соответственно. Структура нафтохинондиазида подтверждена данными ЯМР-спектроскопии, а состав методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

Нами предложен следующий примерный механизм реакции:

Схема 10



Заключение

В ходе выполнения данного исследования получено 13 новых веществ – представителей разных групп веществ. Представлялось целесообразным провести их тестирование на предмет биологической активности. Совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации проведено тестирование 5 синтезированных нами веществ – гидроксимимдазолов, продуктов их O-

алкилирования, а также 2-амино-3-нитро-1,4-нафтохинона, который мы использовали для идентификации веществ, получаемых при изучении реакции 2-алкиламино-1,4-нафтохинона с нитрующей смесью. Этот продукт обладает наилучшей цитотоксической активностью, однако и он значительно уступает доксорубину. Вместе с тем, согласно данным PASS-анализа, синтезируемые нами гидроксикарилимидазолы могут быть протестированы на антисеборейную активность, а продукты их алкилирования – могут выступать в качестве ингибиторов p38 MAP киназы, которая в свою очередь играет важную роль в продукции цитокинов, включая IL-6, и другие цитокины, вовлеченные в воспаление, рак и нейродегенеративные заболевания. Гидроксиалкилимидазолы могут быть активны в качестве антисеборейных и противопротозойных веществ.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Нуретдинова Э.В. Превращения 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов при действии нитрующей смеси в уксусной кислоте / Л.М. Горностаев, Э.В. Нуретдинова, Т.И. Лаврикова, Ю.Г.Халявина, И.С. Крюковская, Ю.В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – № 12. – С. 1767–1771.
2. Нуретдинова, Э.В. О реакции 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой / Горностаев Л.М., Нуретдинова Э.В., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Фоминых О.И., Гатилов Ю.В. // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – № 5. – С. 700-707.
3. Нуретдинова, Э.В. 1-Гидрокси-2-арил(алкил)-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионы, их алкилирование и таутомерия / Горностаев Л.М., Нуретдинова Э.В., Фоминых О.И., Ромашкова Ю.Г. Полещук О.Х. // Бутлеровские сообщения. – Т. 65 – №11. – С. 1-8.

Результаты диссертации доложены на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях:

1. Нуретдинова Э.В. Синтез функционализированных 6Н-6-оксонафто[1,2,3-*cd*]индолов и нафтохиноназолов / Л.М. Горностаев, Нуретдинова Э.В., С.В. Васильева, Т.И. Лаврикова, Д.А. Тропина, Ю.Г. Халявина // Современные проблемы органической химии: сборник тезисов Всероссийской научной конференции с международным участием, посвященной 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова, 5-9 июня 2017. – Новосибирск, 2017 – С. 67.
2. Нуретдинова Э.В. Синтез новых гетероциклических производных нафтохинонов, перспективных в качестве противоопухолевых препаратов / Л.М. Горностаев, Е.В. Арнольд, Т.И. Лаврикова, Э.В. Нуретдинова, Т.А. Руковец, Д.С. Талдыкина, О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина // Ресурсо- и энергосберегающие технологии в химической и нефтехимической промышленности: материалы VIII Международной конференции Российского химического общества имени Д. И. Менделеева, посвященная 85-летию со дня рождения П.Д. Саркисова, 24 октября 2017. – Москва, 2017. – С. 91-93.
3. Нуретдинова Э.В. Новые данные о реакциях 2-алкил- и 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующими и нитрозирующими реагентами / Л.М. Горностаев, Нуретдинова Э.В., Казан А.Г., Токмашова М.В., Лаврикова Т.И // Химическая наука и образование Красноярья материалы IX межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 26-27 мая 2016. – Красноярск, 2016. – С. 47-51.
4. Нуретдинова Э.В. Изучение реакций 2-алкиламино-1,4- нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте / Л.М. Горностаев, Нуретдинова Э.В., Лаврикова Т.И., Крюковская И.С. // Химическая наука и образование Красноярья материалы VII межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 20-22 мая 2015. – Красноярск, 2015. – С. 46-49.

5. Нуретдинова Э.В. Структура и алкилирование 1-гидрокси-нафта[2,3-с,d]имидазол-4,9-дионов / Л.М. Горностаев, Нуретдинова Э.В. // Химия и химическое образование XXI века. Сборник материалов III всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной 140-летию со дня рождения химика-органика Ю.С.Залькинда. РГПУ им. А.И.Герцена, 2015. – Санкт-Петербург, 2015. – С. 53.
6. Нуретдинова Э.В. Структура полициклических азолов и азинов из аминокетонов / Л.М. Горностаев, Т.И. Лаврикова, Нуретдинова Э.В., Ю.Г. Халявина, Т.А. Руковец, Е.В. Арнольд, Крюковская И.С., Кузнецова А.С. // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты. Сборник тезисов пятой международной конференции СВС 2015, посвященной 100-летию профессора А.Н.Коста, 2015. – 31 августа – 3 сентября 2015, Санкт-Петербург. – С. 132-133.
7. Нуретдинова Э.В. Реакции 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью / Л.М. Горностаев, Нуретдинова Э.В., Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Крюковская И.С., Сташина Г.А. // IV всероссийская конференция по органической химии ИОХ РАН: сборник тезисов. – 22-27 ноября 2015, Москва. – С. 208.