

На правах рукописи

РУКОВЕЦ ТАТЬЯНА АНАТОЛЬЕВНА

РЕАКЦИИ 4-АМИНО-1,2-НАФТОХИНОНОВ
С НИТРОЗИЛСЕРНОЙ КИСЛОТОЙ И АМИНОНУКЛЕОФИЛАМИ

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

НАУЧНЫЙ ДОКЛАД
об основных результатах подготовленной научно-квалификационной работы

Красноярск 2021

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

Ромашкова Юлия Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Производные 1,2 - нафтохинона представляют интерес как с точки зрения изучения их реакционной способности, так и практической значимости. Фрагменты хинонов встречаются в веществах, проявляющих противораковую, антибактериальную, фунгицидную и антималярийную активность [1-5]. 6-Бromo-1,2-нафтохинон (бонафтон) – лекарственный препарат для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи [6]. Представляется возможным превращение 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в феназин-N-оксидные производные, подобно циклизации 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды [7] под действием нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте.

Феназины проявляют различные виды биологической активности, включая противоопухолевую, антималярийную, антимикробную активность, а также являются важнейшими регуляторами метаболизма [8-12]. Феназин-N-оксиды обладают антибактериальными свойствами, а также могут использоваться в качестве пролекарств в противоопухолевой терапии и как источники оксида азота(II) [13-15]. Бензо[*a*]феназины и их производные обладают избирательной противораковой активностью [16-18].

Малоизученными являются монооксимы, получаемые на основе производных 1,2-нафтохинона, содержащие в положениях 2,4 амино- и иминогруппы. Известно, что оксимы хинонов проявляют меньшую кардиотоксичность, чем соответствующие хиноны, перспективные в качестве противоопухолевых препаратов [19]. Кроме того, к настоящему времени не изучены реакции производных 1,2-нафтохинонов, включающие сужение циклов, взаимодействие с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином), а также реакции с алкилатами и высоконуклеофильными циклическими аминами. Потенциальные продукты таких реакций могут представлять интерес, на наш взгляд, для изучения биологической активности.

Степень разработанности

Методы получения amino- и гетероциклических производных 1,2-нафтохинона изучены недостаточно глубоко. В связи с этим, поиск путей синтеза конденсированных гетероциклических производных на основе amino(аминоимино)-1,2-нафтохинонов и их дальнейшая функционализация является актуальным направлением в органическом синтезе.

Целью данного исследования является изучение реакций производных amino(аминоимино)-1,2-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой, гидроксиламином и 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином), а также свойств получаемых продуктов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) Изучить пути превращений 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны.

2) Изучить реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

3) Изучить химические свойства продуктов, получаемых из 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и нитрозилсерной кислоты.

4) Изучить особенности реакции оксимирования 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4*H*)-онов. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

5) Изучить реакции 4-(метилфениламино)-1,2-нафтохинонов и 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

6) Оценить биологическую активность новых получаемых продуктов совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна и теоретическое значение работы

Впервые установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при обработке раствором нитрозилсерной кислоты, приготовленным *in situ* из нитрита натрия и серной кислоты в уксусной кислоте, превращаются в 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионон.

Впервые установлено, что 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионон при обработке метанольным раствором гидроксида калия превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при взаимодействии с пирролидином - в 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-10-оксиды. Установлено, что наличие *N*-оксидного фрагмента в производных феназиндионон повышает их электрофильную активность и селективность в реакции со щелочами.

Впервые установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Установлено, что изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонон протекает по двум маршрутам, включающим образование 2-гидрокси-1,4-нафтохинона, а также 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-арилиминон.

Синтезирована группа 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онон и изучено их взаимодействие с гидросиламином. Установлено, что оксимирование 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онон протекает региоселективно в положение 4.

Впервые на основе реакций 4-ариламино-1,2-нафтохинонон с нингидрином получены 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-арил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено [1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионон.

Установлено, что реакции 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимонон с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионон (нингидрином) протекают с участием оксимной группы и при этом образуются

6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды.

Практическая значимость

Разработан удобный синтетический подход к новой группе тетрациклических азиновых хиноидных гетероциклов: 7-оксидам бензо[*a*]феназин-5,6-дионов на основе доступных 4-ариламино-1,2-нафтохинонов.

Совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России установлено, что синтезированная группа 2-*R*-амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов оказывает цитотоксическое действие на линию опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарциномы толстой кишки), сопоставимое с известными противоопухолевыми препаратами – доксорубицином и даунорубицином.

Методология и методы исследования

Работа выполнялась методами тонкого органического синтеза. Идентификация вновь полученных веществ осуществлялась методами ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии, элементного анализа, масс-спектрометрии и РСА. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

Положения, выносимые на защиту

1) Получены и идентифицированы продукты взаимодействия 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с раствором нитрозилсерной кислоты, приготовленным *in situ* из нитрита натрия и серной кислоты в уксусной кислоте - 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов. Структура и состав полученных соединений подтверждены физико-химическими методами: ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии, данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

2) 4-Ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов протекает по двум маршрутам, включающим образование 2-гидрокси-1,4-нафтохинона, а также 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-арилиминов.

3) 7-Оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов при обработке метанольным раствором гидроксида калия превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при взаимодействии с пирролидином - в 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]-хиноксалин-10-оксиды. Наличие *N*-оксидного фрагмента в производных феназиндионов повышает их электрофильную активность и селективность в реакции со щелочами.

4) Оксимирование 2-(R^1 -амино)-4-(R^2 -имино)нафталин-1(4*H*)-онов, полученных действием первичных алифатических или ароматических аминов на 4-ариламино-1,2-нафтохиноны, гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине приводит к 2-(R -амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онам. Структура соединений подтверждена методами двумерной ЯМР-спектроскопии и РСА.

5) Взаимодействие 4-метилфениламино-1,2-нафтохинонов с нингидрином приводит к образованию 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-метилфенил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]-индено[1,2-*b*]-индол-5,6,7(6*bH*)-трионов.

6) Реакции 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом протекают с участием оксимной группы и при этом образуются 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]-индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды.

7) Синтезированная группа 2- R -амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов проявляет цитотоксическую активность для линии аденокарциномы толстой кишки НСТ116 субмикромольных концентрациях.

Апробация работы

По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, материалы 10 докладов и тезисы 4 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

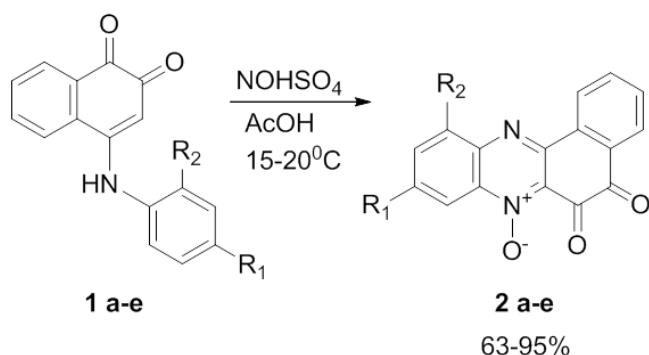
исследования. Автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, снятие ИК-спектров. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой

Нами найдено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны **1 а-г** при обработке раствором нитрозилсерной кислоты, приготовленным *in situ* из нитрита натрия и серной кислоты в уксусной кислоте, превращаются в 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-диононов **2 а-г** (схема 1).

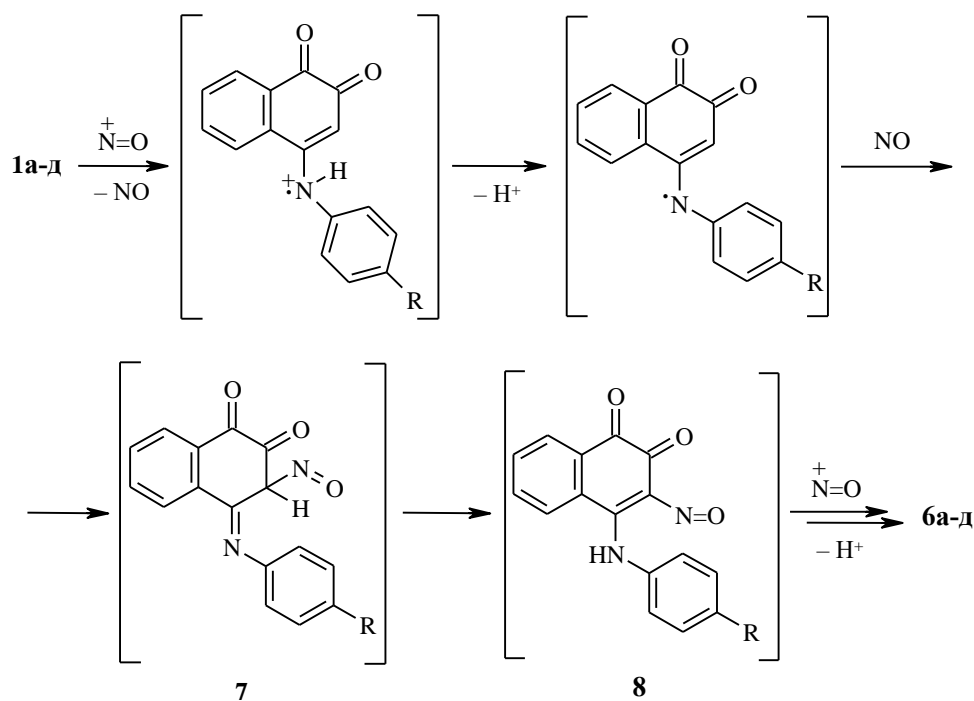
Схема 1



1,2 a R₁ = H, b R₁ = Me, c R₁ = Cl, d R₁ = F, e R₂ = Me

По-видимому, циклизация ариламинонафтохинонов **1** в феназин-*N*-оксиды **2** протекает по катион-радикальному механизму. Получить высокий выход феназин-*N*-оксидов удастся лишь при использовании большого избытка нитрозилсерной кислоты. Это может свидетельствовать об участии в циклизации катиона нитрозония в двух стадиях (схема 2).

Схема 2



Структура полученных 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов **2** подтверждена физико-химическими методами (ИК-, УФ- и ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия). В ИК спектрах этих соединений обнаруживаются интенсивные полосы поглощения в области $1356\text{--}1404\text{ см}^{-1}$, соответствующие валентным колебаниям *N*-оксидной группы, причем электроноакцепторные заместители смещают полосу поглощения в более высокочастотную область (рисунок 1).

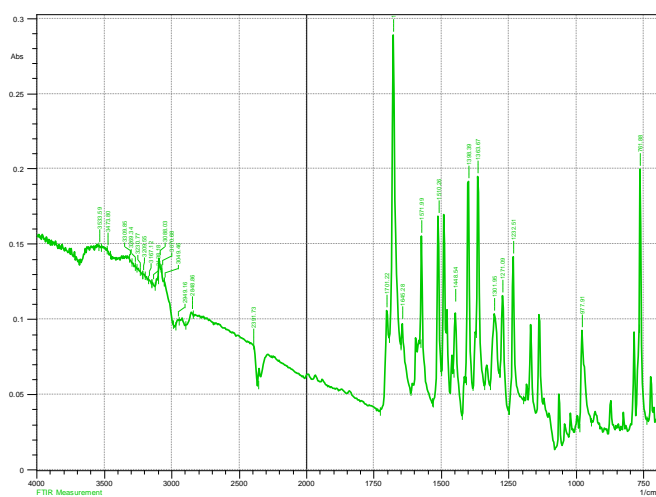


Рисунок 1. ИК-спектр 7-оксида бензо[*a*]феназин-5,6-диона **2a**

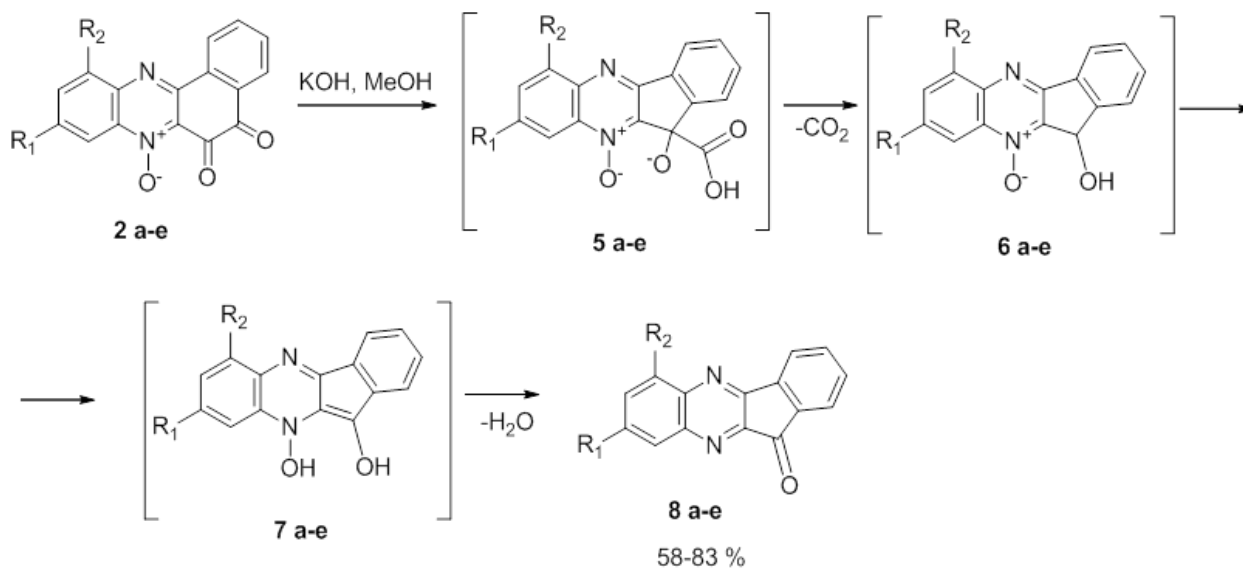
Характерно, что в масс-спектрах веществ **2** присутствуют интенсивные пики ионов $[\text{M}-44]^+$, соответствующие, по-видимому, элиминированию закиси

азота из молекулярных ионов. Спектры ЯМР соединений **2** подобны спектральным данным полициклических *o*-хиноидных гетероциклов.

Реакции 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с метанольным раствором щелочи

7-Оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионов **2 а-е** при обработке спиртовым раствором щелочи при 20-25°C превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны **8 а-е**. Реакция сопровождается выделением CO₂, сужением *орто*-хиноидного цикла и дезоксигенированием *N*-оксидного фрагмента (схема 3).

Схема 3



$\text{R}_2 = \text{H}$, $\text{R}_1 = \text{H}$ (а), $\text{R}_1 = \text{Me}$ (b), $\text{R}_1 = \text{Cl}$ (c), $\text{R}_1 = \text{F}$ (d), $\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{Me}$ (е)

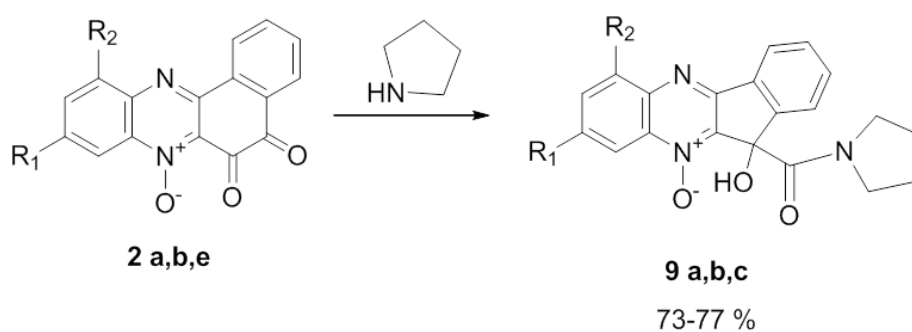
Наличие *N*-оксидного фрагмента в производных феназиндионов **2 а-е** повышает их электрофильную активность в реакции со щелочами.

Структура полученных соединений **8** подтверждена данными ИК-, УФ-, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C - спектроскопии, масс-спектрометрии. Строение 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов **8 а** подтверждено также встречным синтезом из нингидрина и 1,2-диаминобензола.

Реакции 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с пирролидином

Повышенная электрофильная активность *N*-оксидов феназиндионов подтверждается также реакцией соединений **2 a,b,e** с пирролидином, приводящей к 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-илкарбонил)-11*H*-индено-[1,2-*b*]-хиноксалин-10-оксидам **9 a–c** и сохранением *N*-оксидного фрагмента (схема 4).

Схема 4



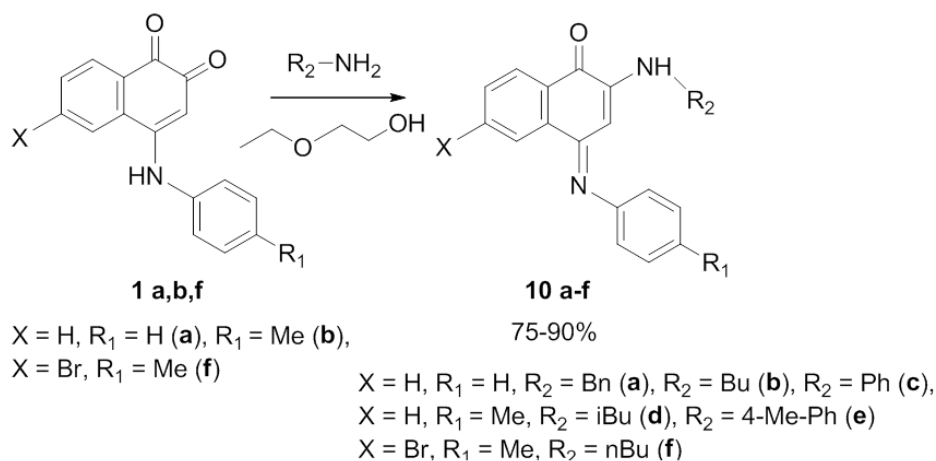
$R_1 = R_2 = H$ (**a**), $R_1 = Me$, $R_2 = H$ (**b**), $R_1 = H$, $R_2 = Me$ (**c,e**)

Структура полученных соединений **9** подтверждена данными ИК-, УФ-, ЯМР 1H -, ЯМР ^{13}C - спектроскопии, масс-спектрометрии. Данные о расщеплении фенантренхинонов и их диазааналогов под действием аминов в литературе отсутствуют.

Реакции 4-(ариламино)-1,2-нафтохинонов с аминами

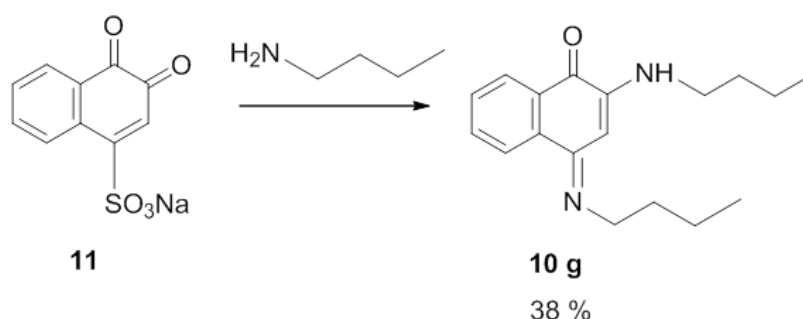
Синтезирована группа 2-(R^1 -амино)-4-(R^2 -имино)нафталин-1(4*H*)-онов **10 a-f** при взаимодействии 4-(ариламино)-1,2-нафтохинонов **1 a-c** с первичными ароматическими или алифатическими аминами (схема 5).

Схема 5



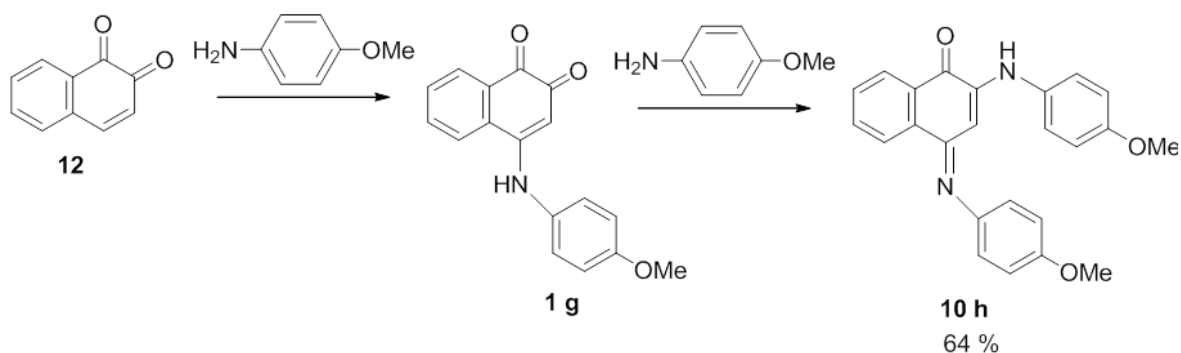
Взаимодействие веществ **1** с ариламинами протекало при кипячении в этилцеллозольве. Аминирование субстратов **1** алкиламинами проводилось в более мягких условиях. Продукт **10 g** получен действием *n*-бутиламина на 3,4-диоксонафталин-1-сульфонат натрия при 40–50°C (схема 6).

Схема 6



Реакцией 1,2-нафтохинона с *p*-анизидином в кипящем этилцеллозольве был получен 2-(4-метоксианилино)-4-(4-метоксифенил)-иминонафталин-1-(4*H*)-он (**10 h**) (схема 7).

Схема 7



Структура 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4*H*)-онов (**10 a-h**)

подтверждена различными физико-химическими методами, в том числе методами двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY, HMBC, HSQC) (рисунки 2,3).

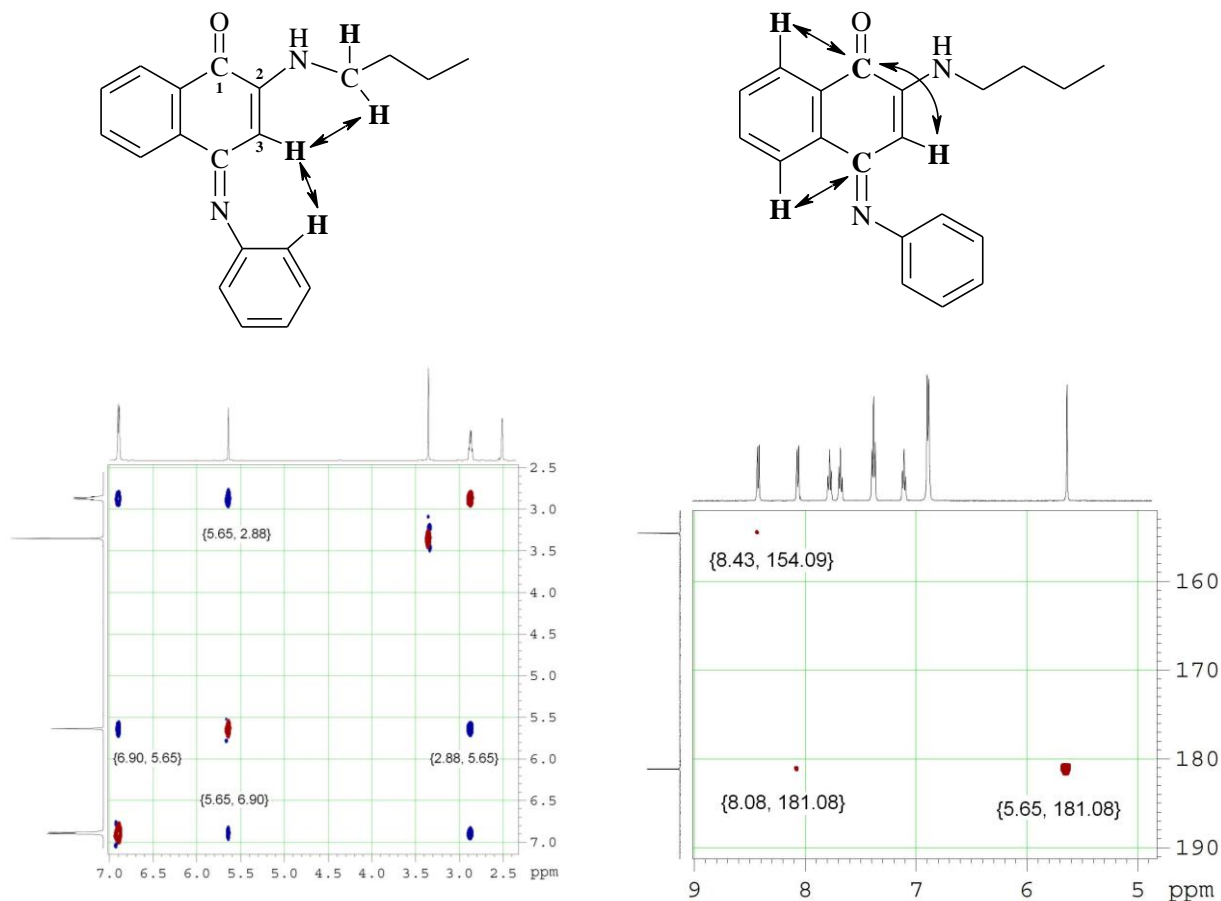


Рисунок 2. Фрагмент NOESY-спектра (4*E*)-2-(Бутиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1-(4*H*)-она (**10 b**)

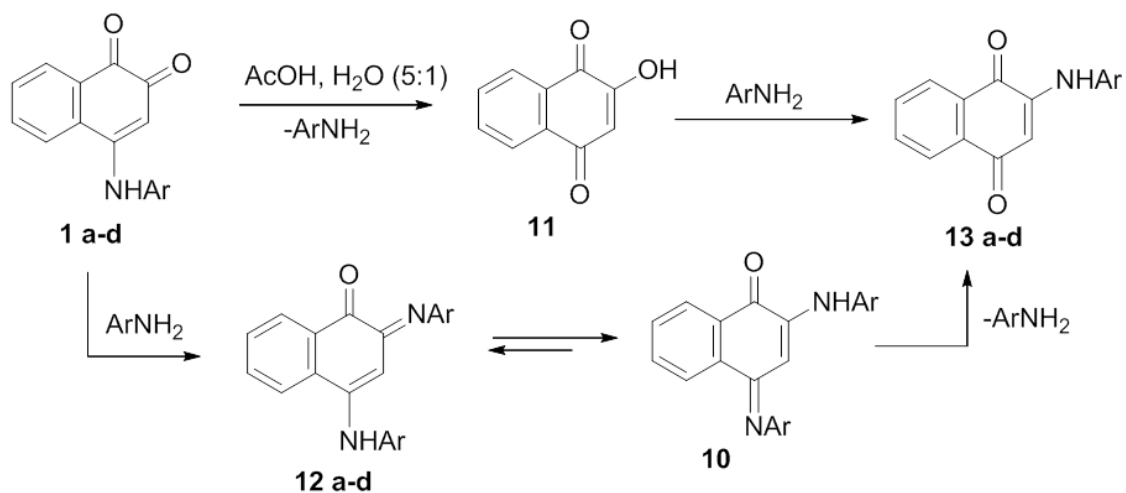
Рисунок 3. Фрагмент HMBC-спектра (4*E*)-2-(бутиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1-(4*H*)-она (**10 b**)

В спектре NOESY аминокимина **10 b** (рис. 2) имеются кросс-пики, подтверждающие взаимодействие протонов в положении 3 хиноидного цикла (δ 5.65 м.д.) с протонами метиленовой группы, связанной с атомом азота (δ 2.88 м.д.), и с протонами в положении 2' фенилиминового фрагмента (δ 6.90 м.д.). В спектре HMBC соединения **10 b** (рис. 3) имеются кросс-пики, соответствующие взаимодействию карбонильного атома углерода (δ 181.08 м.д.) с протонами в положениях 3 (δ 5.65 м.д.) и 8 (δ 8.08 м.д.), а также взаимодействию иминного атома углерода в положении 4 (δ 154.09 м.д.) с пери-протоном H5 (δ 8.43 м.д.).

Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны

Установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны **1 a-d** при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны **13 a-d** с выходами 58—65% (схема 8).

Схема 8



1,10,13: Ar = 3-MeC₆H₄ (a), Ph (b), 4-MeC₆H₄ (c), 4-ClC₆H₄ (d)

Контроль протекания изомеризации **1** → **13** с помощью ТСХ позволил установить, что промежуточными продуктами являются 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**11**) и 4-*N*-арилимины 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **10 a-d**.

Спектрофотометрическим методом на примере изомеризации **13a** → **1a** получены кинетические кривые хода процесса (рисунок 4).

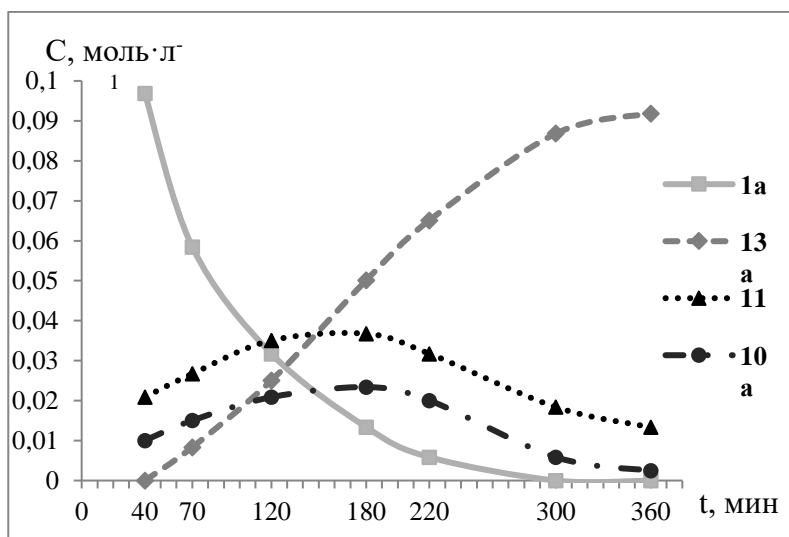


Рисунок 4. Зависимость соотношения молярных концентраций C (моль·л⁻¹) компонентов реакционной смеси от времени протекания реакции t (мин): 2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон (**13 а**), 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинон (**1 а**), 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**11**) и 2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон-4-*N*-(3-метилфенилимин) (**10 а**).

Из данных, приведенных на рисунке 1, можно сделать вывод, что изомеризация **1** → **13** протекает по двум маршрутам, включающим гидролиз исходных 4-ариламино-1,2-нафтохинонов **1** до 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**11**) и арилирование последнего до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **13**. Кроме того, исходные хиноны **1** аминируются выделяющимся ариламином до аминоиминов **10 а-д**, которые в свою очередь гидролизуются до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **13**. Превращение иминов **10** в аминохиноны **13** в использованных условиях является практически необратимым.

Анализ УФ-спектров 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-арилиминов **10** свидетельствует в пользу 1,4-хиноидных структур, что подтверждается также данными двумерной ЯМР-спектроскопии (HMBC, NOESY) (рисунки 4, 5).

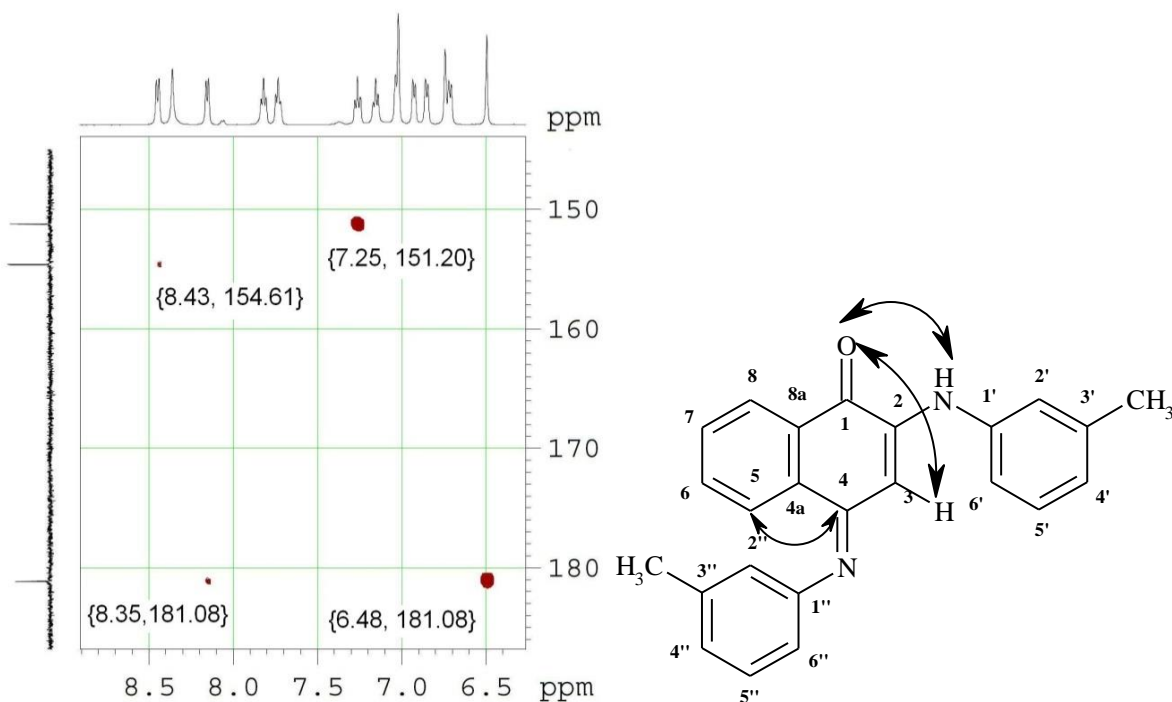
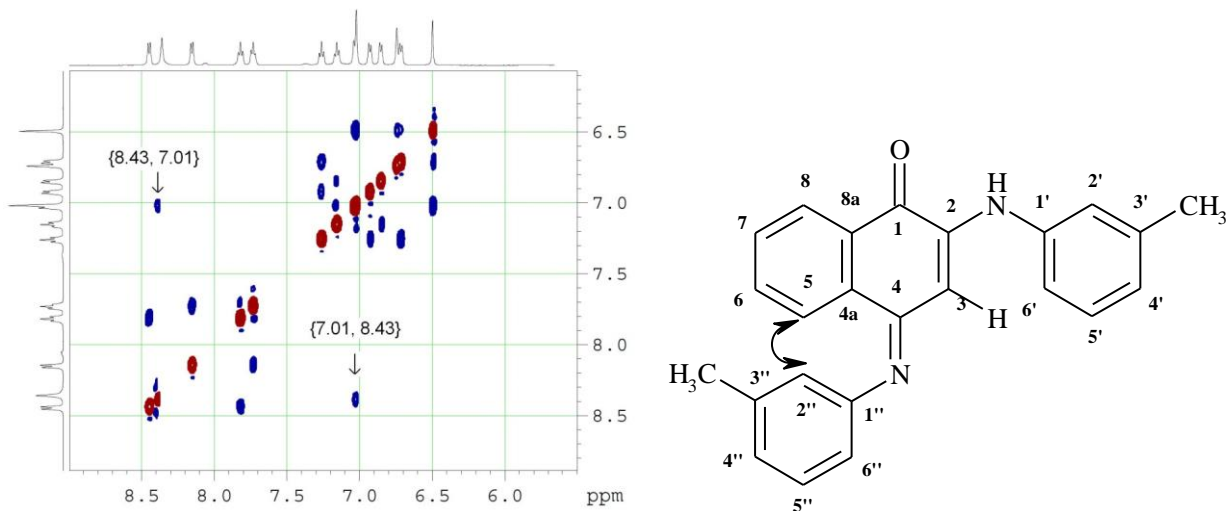
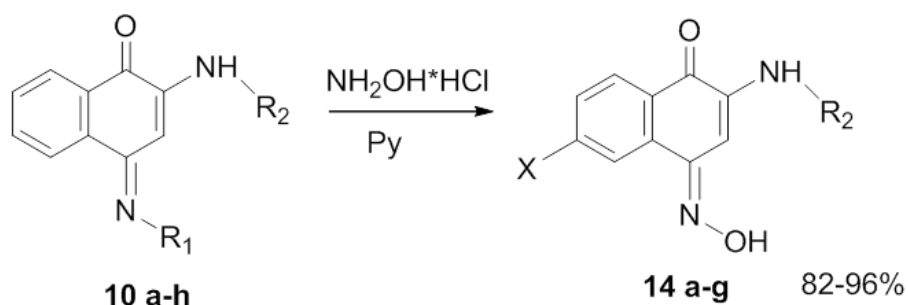


Рисунок 4. Фрагмент НМВС-спектра2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон-4-N-(3-метилфенилимина) (**10 а**).**Рисунок 5.** Фрагмент NOESY-спектра2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон-4-N-(3-метилфенилимина) (**10 а**)

Реакции 2-(R¹-амино)-4-(R²-имино)нафталин-1(4H)-онов с гидроксиламином

Оксимирование хинонов **10** протекает региоселективно при непродолжительном нагревании их с гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине или в этаноле в присутствии пиридина (схема 9).

Схема 9



10 X = H, R₁ = Ph, R₂ = Bn (**a**), R₂ = nBu (**b**),
 R₂ = Ph (**c**), R₁ = 4-MePh, R₂ = i-Bu (**d**), R₂ = 4-MePh (**e**),
 X = Br, R₁ = 4-MePh, R₂ = nBu (**f**), X = H, R₁ = n-Bu, R₂ = n-Bu (**g**),
 R₁ = 4-OMe-Ph, R₂ = 4-O-Me-Ph (**h**)

14 X = H, R₂ = Bn (**a**), R₂ = nBu (**b**),
 R₂ = Ph (**c**), R₂ = i-Bu (**d**), R₂ = 4-MePh (**e**),
 X = Br, R₂ = nBu (**f**), X = H, R₂ = 4-O-Me-Ph (**g**)

Методами двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBC) проведено отнесение сигналов протонов и ядер ^{13}C в спектрах ЯМР соединений **14**.

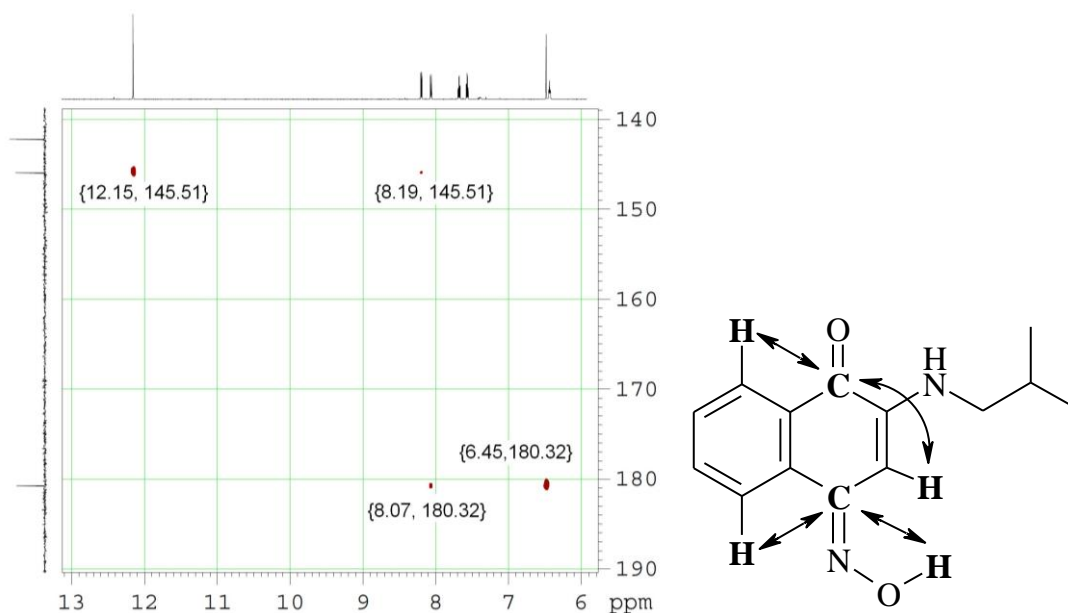


Рисунок 6. Фрагмент НМВС-спектра (4E)-2-(изобутиламино)нафтохинон 4-оксима (**14 d**)

В спектре НМВС оксима **14 d** (рис. 6) имеются кросс-пики, подтверждающие взаимодействия карбонильного атома углерода (δ 180.32 м.д.) с протонами в положениях 3 (δ 6.45 м.д.) и 8 (δ 8.07 м.д.), а также «оксимного» атома углерода (δ 145.51 м.д.) с пери-протоном Н5 (δ 8.19 м.д.) и протоном гидроксильной группы (δ 12.15 м.д.). Структура 4-(гидроксиимино)-2-[(4-метилфенил)амино]нафталин-1(4Н)-она **14 e** была подтверждена методом РСА (рис. 7). В ячейке кристалла **14 e** находятся две независимые молекулы, различающиеся ориентацией метилфенила.

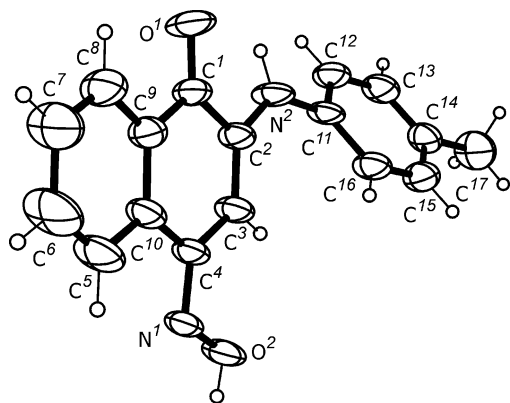
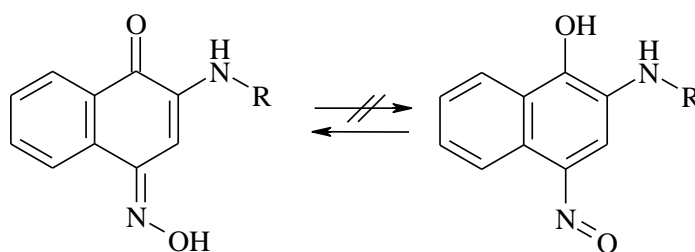


Рисунок 7. Молекулярная структура (4E)-2-[(4-Метилфенил)амино]-

нафтохинон-4-оксима (**14 e**)

Судя по данным РСА и УФ-спектроскопии оксима **14** существуют как в твердом виде, так и в растворах в оксимной, а не в нитрозоаренольной форме (схема 10). В УФ-спектрах оксимов **16** в длинноволновой области отсутствует полоса поглощения, соответствующая $n-\pi^*$ переходу нитрозогруппы.

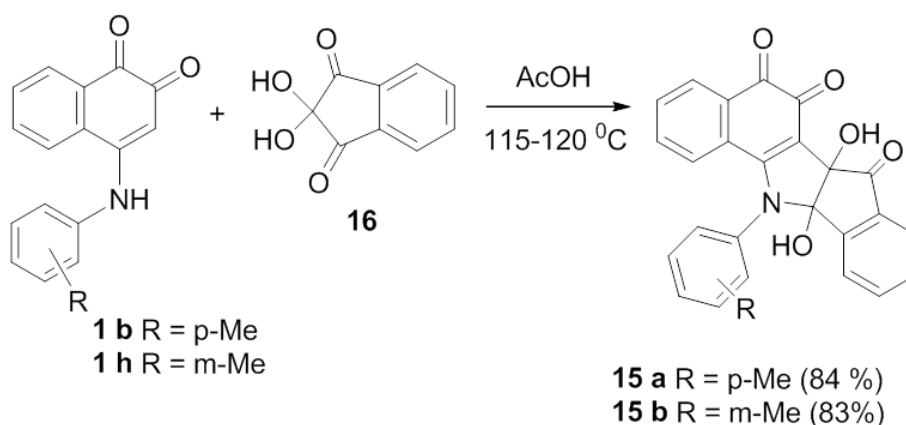
Схема 10



Реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

Взаимодействие 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию бб,11б-дигидрокси-12-метилфенил-11б,12-дигидробензо[*g*]-индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов **17 а,б** (схема 11).

Схема 11



Структуры соединений **15** подтверждены РСА (рисунки 8,9) и двумерной спектроскопией ЯМР.

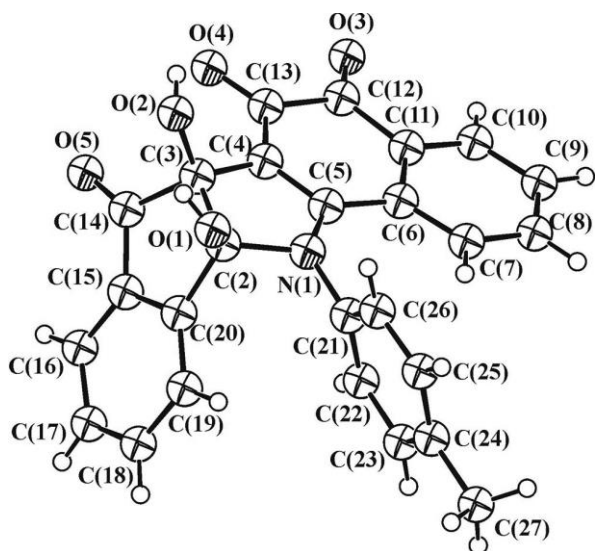


Рисунок 8. Молекулярная структура 6b,11b-Дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b, 12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]-индол-5,6, 7(6*bH*)-триона (**15 a**)

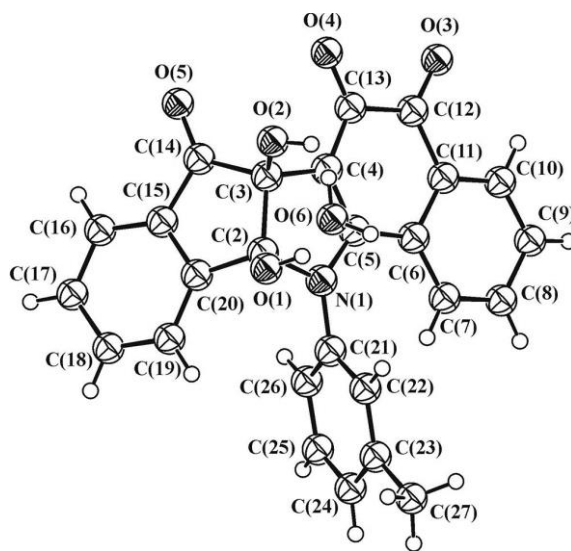


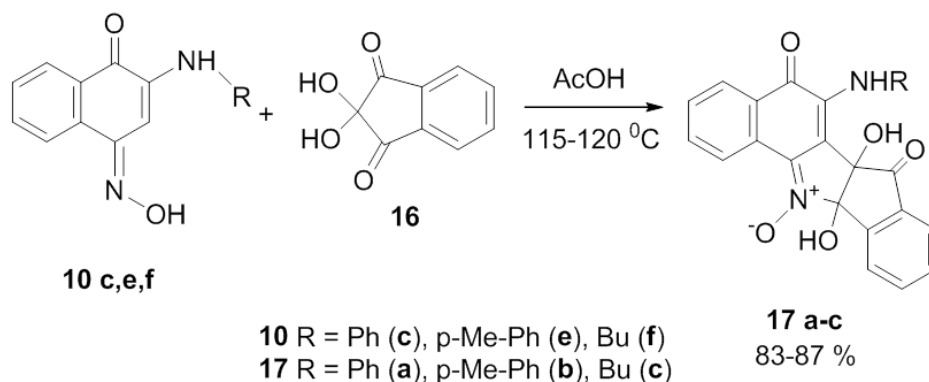
Рисунок 9. Молекулярная структура, включая кристаллизационную H₂O (O(6)), 6b,11b-Дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено-[1,2-*b*]-индол-5,6,7(6*bH*)-триона (**15 b**)

Различие структур соединений 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов **15 a**, **b** подтверждается также данными термического анализа. Молекулы соединения **15 a**, существующие, согласно данным РСА, в виде димеров, при нагревании мономеризуются. Согласно данным РСА и термического анализа, диол **15 b** существует в виде кристаллогидрата, причем за счет кристаллизационной воды отдельные молекулы образуют цепочки, а гидроксильные группы в каждом звене участвуют в образовании внутримолекулярных водородных связей.

Реакции 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

Взаимодействие 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нингидрином включает участие оксимной группы и приводит к образованию 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов **17** (схема 12).

Схема 12



Структура полученных веществ **17** подтверждена как физико-химическими методами анализа, в том числе методом двумерной спектроскопии и ИК-спектрометрии, так и данными рентгеноструктурного анализа (РСА) для соединения **19 a** (рисунок 10).

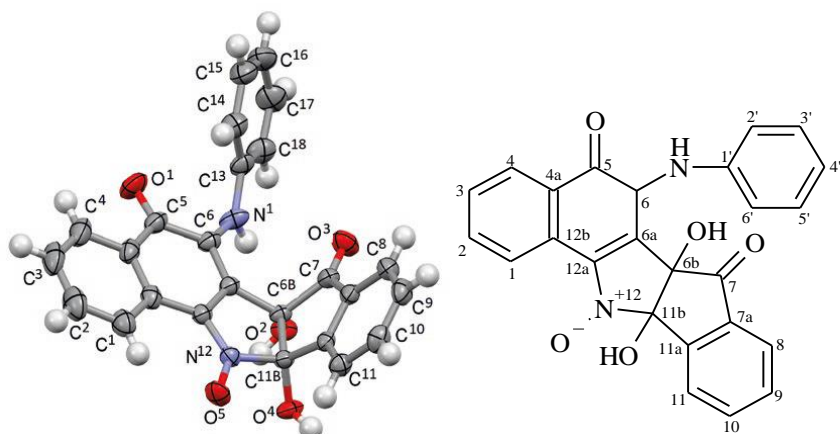


Рисунок 10. Молекулярная структура 6b,11b-Дигидрокси-5,7-диоксо-6-фениламино-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[g]индено[1,2-b]индол-12-оксида **17 a**

В соединении **17 a** установлена *цис*-конфигурация гидроксильных групп в положениях 6b,11b, приводящая к перегибу молекул по линии C^{6B}-C^{11B}.

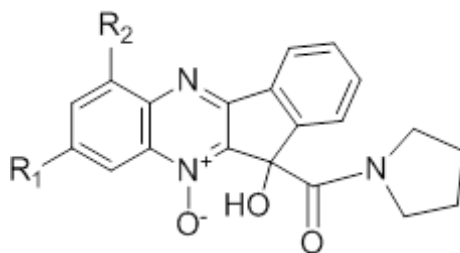
Изучение антипролиферативной активности

11-гидрокси-11-(пирролидин-1-илкарбонил)-11H-индено[1,2-b]-хиноксалин-10-оксидов, 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1-(4H)-онов, 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[g]индено[1,2-b]индол-5,6,7(6bH)-трионов

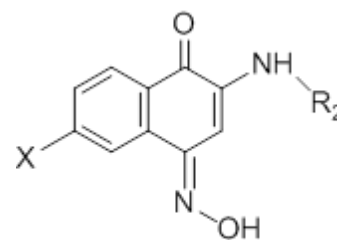
Антипролиферативная активность новых соединений исследована на линиях опухолевых клеток человека (HCT116 – аденокарцинома толстой кишки (таблица 1).

Таблица 1. Антипролиферативная активность 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-илкарбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]-хиноксалин-10-оксидов, 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)-нафталин-1-(4*H*)-онов, 6*b*, 11*b*-дигидрокси-12-метилфенил-11*b*, 12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов для линии аденокарциномы толстой кишки НСТ116.

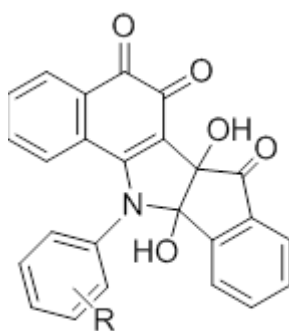
№	IC ₅₀ *, мкМ
	НСТ116
9 a	6,0
9 b	18
14 c	0,4
14 e	0,3
14 f	0,4
15 a	6,2
15 b	9,9



9 a,b



14 c,e,f



15 a, b

*Концентрация полумаксимального ингибирования, средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%. Для сравнения IC₅₀ доксорубицина в отношении линии клеток НСТ116 составляет 0,19±0,01 мкМ.

Наиболее активными оказались 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1-(4*H*)-оны **14 c,e,f**, их IC₅₀ находится в субмикромольном диапазоне.

11-Гидрокси-11-(пирролидин-1-илкарбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]-хиноксалин-10-оксиды **9** проявляют антипролиферативную активность в микромольном диапазоне. Ожидалось, что наличие пирролидинового и N-оксидного фрагментов в веществах **9** могло привести к усилению цитотоксичности.

Низкая активность диолов **15 a,b** возможно, объясняется тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах этих соединений образуют с

бензоильным остатком жесткую полициклическую структуру.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. 4-Ариламино-1,2-нафтохиноны при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте превращаются в 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-диона.

2. 7-Оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов при обработке спиртовым раствором щелочи превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при обработке пирролидином — в 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксиды.

3. 4-Ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте превращаются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Установлено, что изомеризация протекает по двум маршрутам, а промежуточными продуктами изомеризации являются 2-гидрокси-1,4-нафтохинон и 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-*N*-арилимины.

4. Синтезирована группа 2-*R*¹-амино-4-*R*²-иминонафталин-1(4*H*)-онов и изучено их взаимодействие с гидросиламином. Установлено, что оксимирование 2-*R*¹-амино-4-*R*²-иминонафталин-1(4*H*)-онов протекает региоселективно в положение 4 при непродолжительном нагревании их с гидрохлоридом гидросиламина в пиридине или в этаноле в присутствии пиридина. Полученная группа 2-*R*-амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов, проявляющих цитотоксическую активность в субмикромольных концентрациях.

5. Изучены синтетические подходы к 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-метилфенил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]-индено[1,2-*b*]-индол-5,6,7(6*bH*)-трионам на основе взаимодействия 4-метилфениламино-1,2-нафтохинонов с нингидрином.

6. Установлено, что реакции 2-ариламино(алкиламино)-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом протекают с

участием оксимной группы и при этом образуются 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[g]индено[1,2-b]индол-12-оксиды.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций

1. Лященко Т.А. Синтез 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-диона / Горностаев Л.М., Лященко Т.А., Арнольд Е.В. // Химия гетероциклических соединений. – 2013. - №12. – С. 1972-1978.

2. Руковец Т.А. О реакциях 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с метанольным раствором щелочи и пирролидином / Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Арнольд Е.В., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Крюковская И.С. // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51. – Вып. 2. – С. 166-169.

3. Руковец Т.А. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны / Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Сташина Г.А. // Известия академии наук. Серия химическая. – 2017. - №6. – С. 1007-1010.

4. Руковец Т.А. Полициклические хиноидные соединения в качестве противоопухолевых препаратов / Горностаев Л.М., Арнольд Е.В., Лаврикова Т.И., Руковец Т.А., Талдыкина Д.С., Халявина Ю.Г., Штиль А.А. // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. - №6. – С. 21-31.

5. Руковец Т.А. Оксимирование 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4H)-онон / Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Арнольд Е.В., Халявина Ю.Г., Гатилов Ю.В. // Журнал органической химии. – 2018. - №1. – С. 82-89.

6. Руковец Т.А. Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо [g]индено[1,2-b] индол-5,6,7(6bH)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро- 1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамидов, их строение и антипролиферативная активность / Горностаев Л.М., Фоминых О.И., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Штиль А.А., Шунаев А.В.,

Дунаев С.Ф., Мурашова Е.В., Чернышев В.В. // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56. – Вып. 1. – С. 47-54.

7. Руковец Т.А. Реакции (4E)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов и (4E)-2-[ариламино-(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Горностаев Л.М., Руденко Д.С., Руковец Т.А., Фоминых О.И., Ромашкова Ю.Г., Гатилов Ю.В., Сильников В.Н. // Журнал органической химии. - 2021. - Т.57, №2. - С.194-200.

Тезисы докладов и статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций

1. Лященко Т.А. Изучение реакций производных 1,2 - нафтохинонов с нитрозирующими агентами / Т.П. Мерзликина, Т.А. Лященко, Е.В. Арнольд, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Современные проблемы естественнонаучного образования: V Всероссийская (с международным участием) научно-методическая конференция учителей, преподавателей, студентов, магистрантов и аспирантов дисциплин естественнонаучного цикла. - Красноярск, Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева. - 2012. - С. 267.

2. Лященко Т.А. Реакции 2-ариламино-1,4-нафтохинонов и 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой / Т.А. Лященко, Е.В. Арнольд, И.С. Крюковская, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Л.М. Горностаев // Тезисы докл. кластера конф. по органической химии ОргХим-2013. Санкт-Петербург, 15-21 июня 2013. - Санкт-Петербург, Сборка. - 2013. - С. 297.

3. Лященко Т.А. Синтез азиновых, азольных гетероциклов и их предшественников на основе реакций аминафтохинонов с нитрующими и нитрозирующими агентами / Л.М. Горностаев, Е.В. Арнольд, М.В. Вигант, О.И. Каргина, И.С. Крюковская, Т.И. Лаврикова, Т.А. Лященко, Ю.Г. Халявина // Новые направления в химии гетероциклических соединений// Третья Международная научная конференция. - Ставрополь, Изд-во СКФУ. - 2013. - С.

150.

4. Руковец Т.А. Синтез 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов и изучение их свойств / Т.А. Руковец, Е.В. Арнольд // Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции.- Красноярск, Краснояр.гос.пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – 2015 . - С. 55 - 61.

5. Руковец Т.А. Изучение реакций некоторых 4-Р-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и гидроксиламином / Т.А. Руковец, Д.С. Талдыкина // XVII международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых. - Томск, Томского университета. - 2016. - С. 190 - 191.

6. Руковец Т.А. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны / А.В. Биколова, М.О. Воробьева, Т.А. Руковец, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы IX Межрегиональной научно - практической конференции. - Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – 2016 . - С. 11 - 14.

7. Руковец Т.А. Изучение реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нингидрином / К.А. Дмитриева, А.В. Колос, Е.И. Скребло, Т.А. Руковец, О.И. Фоминых // Химическая наука и образование Красноярья: материалы X юбилейной Межрегиональной научно - практической конференции, посвященной 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. - Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – 2017 . - С. 142 – 147.

8. Руковец Т.А. 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. VIII Международная конференция Российского химического общества имени Д. И. Менделеева. - Москва, РХТУ им. Д. И. Менделеева. - 2017. - С.91 - 93.

9. Руковец Т.А. О новых превращениях 4-ариламино-1,2-нафтохинонов /

Т.А. Руковец, О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Л.М. Горностаев // Высокие технологии в современной науке и технике (ВТСНТ-2018) : сборник научных трудов VII Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов. - Томск, Изд-во Томского политехнического университета. - 2018. - С.46 - 47.

10. Руковец Т.А. Особенности взаимодействия аминафтахинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // 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. - Иркутск, Оттиск. - 2018. - С.45 - 47.

11. Руковец Т.А. Синтез веществ, обладающих биологической активностью, на основе аминафтахинонов / Д.С. Талдыкина, Э.В. Нуретдинова, Т.А. Руковец, О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина // Сборник тезисов научной конференции Марковниковские чтения. Органическая химия от Марковникова до наших дней. - Москва, Москва. - 2018. - С. 216.

12. Руковец Т.А. Оксимирование 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4Н)-онов и гидроксинафтоимидазолов / Т.А. Руковец, Э.В. Нуретдинова, А.М. Авлиякулыева, Д.О. Воробьева, Е.К. Киндякова // Химическая наука и образование Красноярья. Материалы XII межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. - Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. - 2019. - С.39 - 44.

13. Руковец Т.А. Реакция (4Е)-2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)-нафталин-1(4Н)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Т.А. Руковец, Е.К. Киндякова, А.М. Авлиякулыева, Д.О. Воробьева, О.И. Фоминых, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции в рамках XXI Международного научно-практического форума студентов, аспирантов и

молодых ученых «Молодежь и наука XXI века». Красноярск, 14–15 мая 2020.
- Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. - 2020. - С.45 - 50.

14. Руковец Т.А. Реакции 4-амино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой и аминонуклеофилами / Т.А. Руковец, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции в рамках XXII Международного научно-практического форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука XXI века». Красноярск, 20–21 мая 2021.
- Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. - 2021. - С. – 62-66.

Литература

1. Shukla, S. Synthesis, cytotoxic evaluation, docking and in silico pharmacokinetic prediction of 4-arylideneamino/ cycloalkylideneamino 1, 2-naphthoquinone thiosemicarbazones / S. Shukla, R. S. Srivastava, S. K. Shrivastava, A. Sodhi, P. Kumar // Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2013. – Vol. 28. - № 6. – P. 1192–1198.

2. Tseng, C.-H. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives./ C.-H. Tseng, Y.-L. Chen, S.-H. Yang, S.-I. Peng, C.-M. Cheng, C.-H. Han, S.-R. Lin, C.-C. Tzeng // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18. - №14. – P. 5172–5182.

3. Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapachol amine derivatives and interactions with DNA / A. Esteves-Souza [et al.] // Brazilian Journal of Medical and Biological Research. – 2007. – №40. – P. 1399-1402.

4. Demonstration of the lapachol as a potential drug for reducing cancer metastasis

/ I.T. Balassiano [et al.] // Oncol Rep. – 2005. – Vol. 13, №2. – P. 329-333.

5. Some Formulation Properties of Lapachol, A Potential Oncolytic Agent of Natural Origin / C.Y. Lui [et al.] // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 1985. – Vol. 11, № 9-10. – P. 1763-1779.

6. Пат. №923028 Применение 6-бромнафтохинона – 1,2 в качестве

противовирусного средства / Першин, Н. С. Богданова, И. С. Николаева, А. Н. Гринев, Г. Я. Урецкая, Й. В. Архангельская, Э. С. Кричевский, Д. М. Элыдников, Ю. А. Романов, В. П. Мажинская Шадрин А. С. // SU. – 1983.

7. Горностаев, Л. М. Циклизация 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг, В. В. Чернышев // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – Т. 63. – №3. – С. 739–743. [Gornostaev, L. M. Cyclization of 2-arylamino-1,4-naphthoquinones to benzo[*b*]phenazine-6,11-dione 5-oxides / L. M. Gornostaev, Yu. G.

Khalyavina, T. I. Lavrikova, G. A. Stashina, S. I. Firgang, V. V. Chernyshev // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 739–743].

8. Pierson, L.S. III. Metabolism and function of phenazines in bacteria: impacts on the behavior of bacteria in the environment and biotechnological processes / L.S. Pierson III Elizabeth A. Pierson // Appl Microbiol Biotechnol. – 2010. – Vol. 86. – P. 1659–1670.

9. K. Eyoung. Synthesis of novel phenazine derivatives by solid state chemistry and preliminary screening against plasmodium falciparum in vitro / K. Eyoung, H. Hussain, G. Folefoc, A. Nkengfack, M. Saefel, S. Sarite, A. Hoerauf, K. Krohn // Rasayan J. Chem.– 2011. - Vol. 4. – № 4. – P. 713 – 722.

10. Laursen, J., Phenazine Natural Products: Biosynthesis, Synthetic Analogues, and Biological Activity / J. Laursen, J. Nielsen // Chem. Rev. – 2004. - Vol.104. – P. 1663 – 1685.

11. Pierson, L.S. III. Metabolism and function of phenazines in bacteria: impacts on the behavior of bacteria in the environment and biotechnological processes / L.S. Pierson III Elizabeth A. Pierson // Appl Microbiol Biotechnol. – 2010. – Vol. 86. – P. 1659–1670.

12. Pierson, L.S. III. Metabolism and function of phenazines in bacteria: impacts on the behavior of bacteria in the environment and biotechnological processes / L.S. Pierson III Elizabeth A. Pierson // Appl Microbiol Biotechnol. – 2010. – Vol. 86. – P. 1659–1670.

13. Gonda, M. Phenazine N,N - dioxide scaffold as selective hypoxic cytotoxin pharmacophore. Structural modifications looking for further DNA topoisomerase II-inhibition activity / M. Gonda, M. Nieves, E. Nunes, A. Lopez de Cerain, A. Monge, M.L. Lavaggi, M. Gonzalez, H. Cerecetto // *Med. Chem. Commun.* – 2013. – Vol.4. – P.595-607.
14. Nansathit, A. Synthesis, isolation of phenazine derivatives and their antimicrobial activities / A. Nansathit, S. Apipattarakul, C. Phaosiri, P. Pongdontri, S. Chanthai, C. Ruangviriyachai // *Walailak J Sci & Tech.* – 2009. Vol. 6. - № 1. – P. 79 - 91.
15. Граник, В.Г., Григорьев Н.Б. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев - М.: Вузовская книга, 2004. 360 с.
16. Zhuo, S.-T. Synthesis and biological evaluation of benzo[a]phenazine derivatives as a dual inhibitor of topoisomerase I and II / S.-T. Zhuo, C.-Y. Li, M.-H. Hu, S.-B. Chen, P.-F. Yao, S.-L. Huang, T.-M. Ou, J.-H. Tan, L.-K. An, D. Li, L.-Q. Gu, Z.-S. Huang // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol.11. – P.3989-4005.
17. Komor A. C. Cell-Selective Biological Activity of Rhodium Metalloinsertors Correlates with Subcellular Localization A. C. Komor, C. J. Schneider, A. G. Weidmann, J. K. Barton, *J. Am. Chem. Soc.* - 2012, Vol. 134. - № 46. – P. 19223-19233.
18. Junicke, H. A rhodium(III) complex for high-affinity DNA base-pair mismatch recognition / H. Junicke, J. R. Hart, J. Kisko, O. Glebov, I. R. Kirsch, J. K. Barton // *PNAS.* – 2003. – Vol. 100. №7. – P. 3737-3742.
19. Lown, J. W. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents / J. W. Lown, H. H. Chen, J. A. Plambeck // *Biochem. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 28. – P. 2563– 2568.