

На правах рукописи



Фоминых Ольга Игоревна

**РЕАКЦИИ 1,4-НАФТОХИНОНОВ И 2-R-АМИНО-1,4-
НАФТОХИНОНОВ С 2,2-ДИГИДРОКСИ-1,3-ИНДАНДИОНОМ**

02.00.03 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Красноярск- 2020

Работа выполнена на кафедре биологии, химии и экологии в ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»

Научный руководитель: Горностаев Леонид Михайлович,
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», профессор кафедры биологии, химии и экологии

Официальные оппоненты: Сильников Владимир Николаевич,
доктор химических наук
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), г. Новосибирск, лаборатория органического синтеза, заведующий лабораторией

Василевский Сергей Францевич,
доктор химических наук, профессор
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского Сибирского отделения Российской академии наук (ИХКГ СО РАН), г. Новосибирск, главный научный сотрудник, руководитель группы спин-меченых и ацетиленовых соединений

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ), г. Томск

Защита состоится «03» июля 2020 г. в 15:30 на заседании диссертационного совета Д003.049.01 при ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9. С диссертацией и текстом автореферата можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «___» мая 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук

Лузина Ольга Анатольевна

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.

5-Гидрокси-1,4-нафтохинон (юглон) обладает аллопатическим действием, т.е. способностью подавлять в окрестностях своего обитания развитие и жизнь конкурентных видов. В настоящее время разрабатываются продукты - производные юглона, перспективные в качестве потенциальных лекарств. 3-(3'-Метил)-2'-бутенил)-2-гидрокси-1,4-нафтохинон (лапахол) обладает высокой противоопухолевой активностью. Высокую противоопухолевую и противовирусную активность проявляет аналог лапахола – 2-(4'-метил-3'-пентенил)-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинон (шиконин). Среди гетероциклических синтетических производных 1,4-нафтохинона найдены нафтоимидазолы, нафтоотриазолы, нафтоотриазол-N-оксиды, обладающие выраженной цитотоксической активностью. Хиноны, конденсированные по положениям 2,3 с пиррольным фрагментом, также проявляют различные виды биологической активности.

Степень разработанности. В настоящее время большой интерес проявляется к 2,2-дигидрокси-1,3-индандиону (нингидрину) – предшественнику различных азотистых гетероциклов, многие из которых обладают 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-индандионом, а также изучение химических свойств и биологической активности получаемых продуктов.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1) Изучить реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных растворителях. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

2) Изучить реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных средах. Идентифицировать образующиеся продукты физико-химическими методами.

3) Изучить химические свойства продуктов, получаемых из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов и 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона в различных средах.

4) Изучить механизмы реакций 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных средах.

5) 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. В настоящей работе были найдены реакции между 1,4-нафтохиноном или юглоном 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 (CH₃COOH, 50-60 °С) образуются 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-

дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы, которые при нагревании в ДМСО/CH₃SO₃H превращаются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.

На основании кинетических исследований предложен механизм образования 5-*R*-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 1-алкил-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 1-алкил-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 Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации установлено, что 1-алкил-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 (аденокарциномы толстой кишки) и К562 (хронического миелоидного лейкоза), а также на неопухолевых фибробластах (линии ПФЧ). При этом некоторые из 1-алкил-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 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов зависит от их структуры. Вторичные 1-алкил-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.

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-, 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 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 и состав полученных соединений подтверждены физико-химическими методами: ЯМР-, ИК-, УФ-спектроскопии, данными элементного анализа и масс-спектрометрии.

2) 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.

3) Взаимодействие 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином в мягких условиях (CH₃COOH, 50-60°C) приводит к 5-*R*-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 метансульфокислоты 5-*R*-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 CH₃COOH/H₂SO₄, установлено, что эта реакция является кислотно-

катализируемой. 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 карбонильного атома углерода с образованием 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

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

7) 1-Алкил-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 соединения, включающие бензиламиногруппу в амидном фрагменте, наиболее эффективны.

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.

Структура диссертации. Работа изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 78 схем, 25 рисунков, 2 таблицы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (130 литературных источников). Диссертационная работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (2014-2016 г. – проект № 2854), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-00663).

Апробация работы. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, тезисы и материалы 9 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

Во введении обоснована актуальность темы, определены цели, задачи исследования, охарактеризована научная новизна, практическая значимость работы.

В первой главе приводятся данные о значимости природных и синтетических 1,4-нафтохинонов. 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 нафтоимидазолы, нафтотриазолы, нафтотриазол-N-оксиды и продукты их оксимирования.

Обобщены данные о получении производных 1,4-нафтохинона, конденсированных по положениям 2,3 с такими гетероциклами, как имидазолы

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 и приводящих к производным нафтохинона, конденсированным по положениям 2,3 с гидроксимидазольным циклом, или 1,2 – оксазольным циклом. Рассмотрены синтетические подходы к производным 1,4-нафтохинона, конденсированным по положениям 2,3 с пиррольным циклом. Такие продукты получают путем превращения 2-алкинил-3-*R*-амино-1,4-нафтохинонов с использованием реакций кросс-сочетания. Рассмотрены также способы получения подобных пирролохинонов, не включающие реакции кросс-сочетания. Рассмотрены способы получения гетероциклических производных 1,4-нафтохинона на основе 2-пропаргиламино-1,4-нафтохинона, приводящие к продуктам, содержащим неконденсированные триазольные фрагменты и другие фармакофорные группы.

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

Обсуждены пути образования 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионов из 1,4-нафтохинона или 5-гидрокси-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 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов с первичными и вторичными аминами и о получаемых при этом 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидах.

Приведены и обсуждены результаты исследований антипролиферативной активности новых продуктов, получаемых в ходе выполнения данной работы –

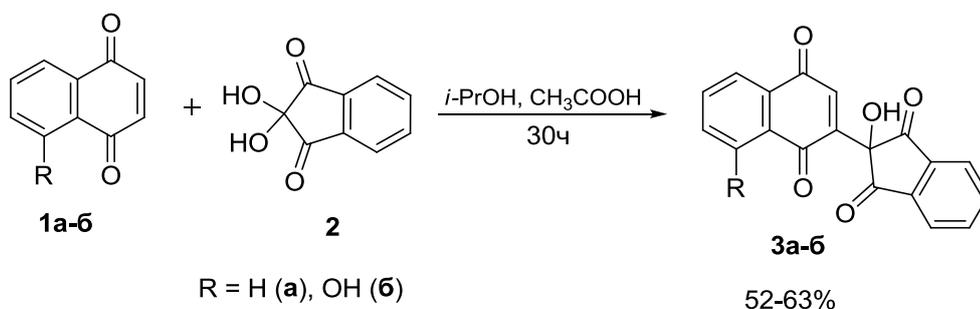
5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионов и 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов.

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

Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

Установлено, что 1,4-нафтохинон (**1 а**) или 5-гидрокси-1,4-нафтохинон (**1 б**) при многочасовом кипячении в 2-пропаноле с уксусной кислотой и нингидрином (**2**) образуют 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионы (**3 а-б**) (схема 1).

Схема 1



Структура хинонов **3 а-б** подтверждена физико-химическими методами. УФ-спектры продуктов **3 а-б** подобны спектрам исходных **1 а-б**. Масс-спектры продуктов **3 а-б** соответствуют их молекулярным формулам. Из фрагментарных ионов наиболее интенсивные пики в масс-спектре дают осколочные ионы $[M-28]^+$, которые, по-видимому, образуются в результате декарбонилирования молекулярных ионов. В ИК-спектрах хинонов **3 а-б** имеются полосы валентных колебаний карбонильных групп нингидринового и хиноидного фрагментов (**3 а** $\nu/\text{см}^{-1}$: 1748 (C=O); 1708 (C=O), 1660 (C=O); **3 б** $\nu/\text{см}^{-1}$: 1750 (C=O), 1712 (C=O),

1641 (C=O). Методами двумерной ЯМР-спектроскопии (NOESY, HSQC, HMBSC) проведено отнесение сигналов протонов и ядер ^{13}C в спектрах ЯМР соединений **3 а-б** (рисунки 1,2).

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

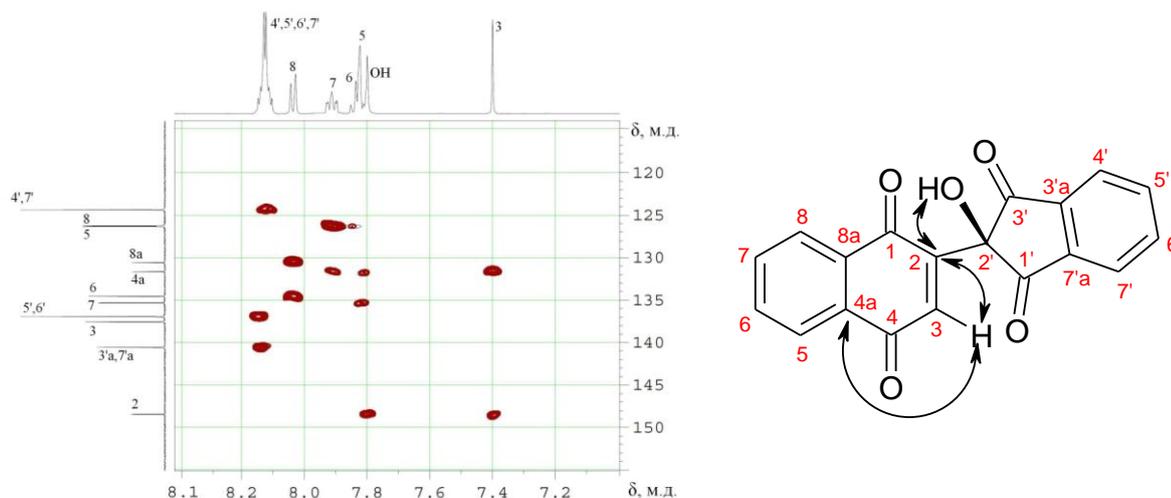


Рисунок 1. Фрагмент спектра НМВС 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**3 а**).

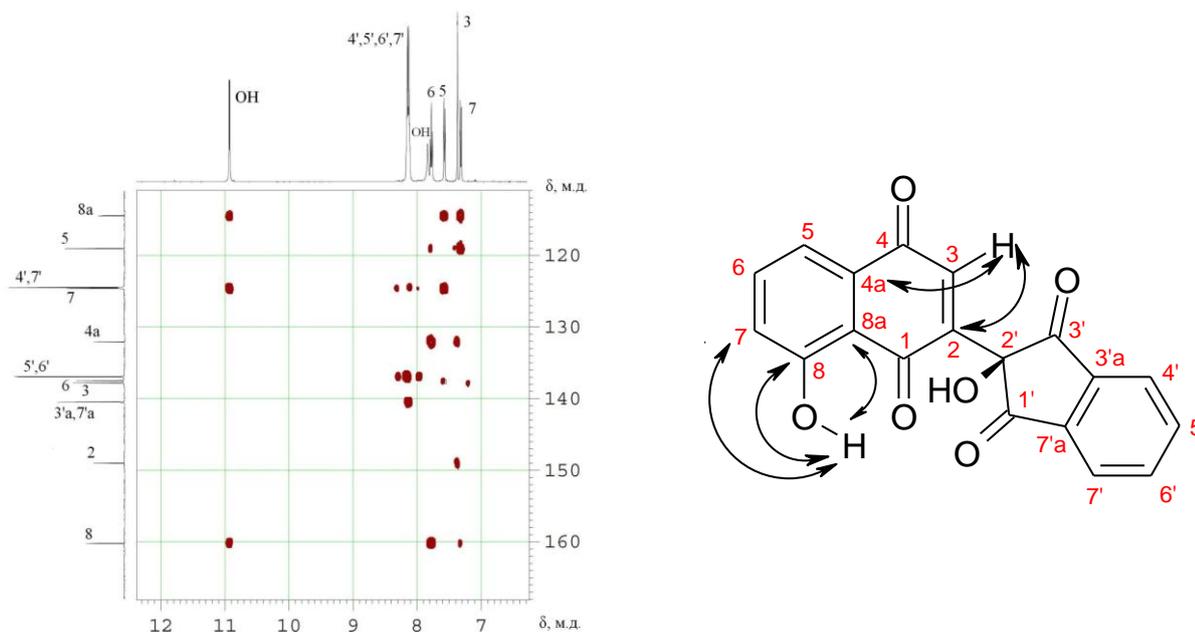
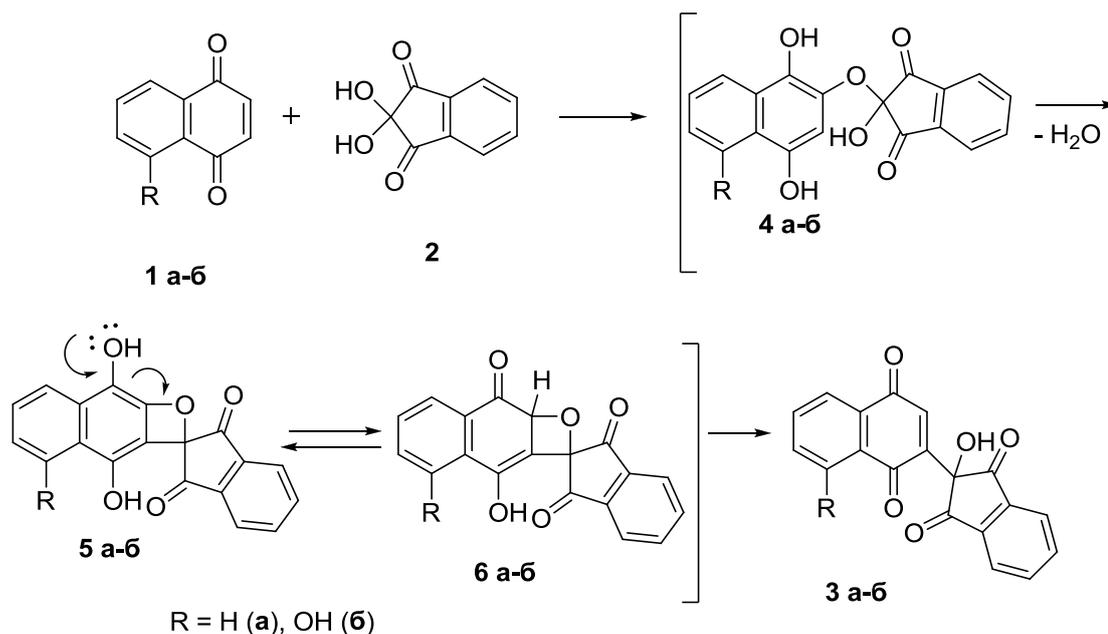


Рисунок 2. Фрагмент спектра НМВС 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**3 б**)

Характерно, что взаимодействие юглона (**1 б**) с нингидрином протекает с участием электронодефицитной хиноидной части молекулы. По-видимому, реакции **1** → **3** включают предварительное восстановительное алкоксилирование хинонов **1 а-б** нингидрином, последующее внутримолекулярное алкилирование и изомеризацию интермедиатов **4 а-б**, **5 а-б**, **6 а-б** (схема 2).

Схема 2



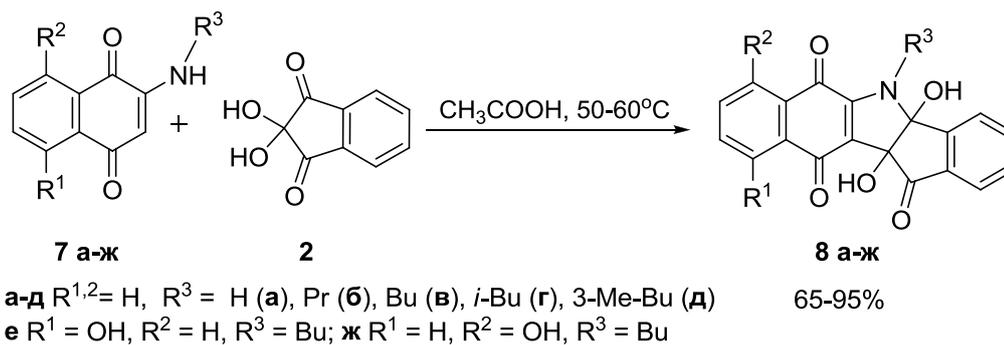
Особенность предложенного механизма заключается в том, что ни одна стадия не требует участия внешних окислителей или восстановителей, чем и может объясняться достаточно высокий выход продуктов **3 а-б**. Кроме того, расщепление оксетанового цикла (гетеролиз связи C-O) интермедиатов **5 а-б**, **6 а-б** 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 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов

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

Схема 3



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

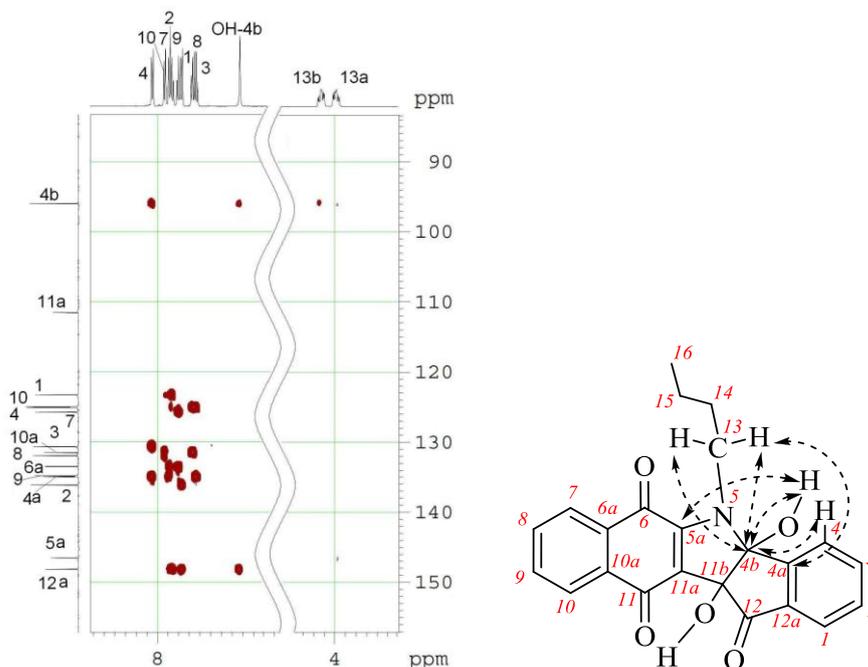
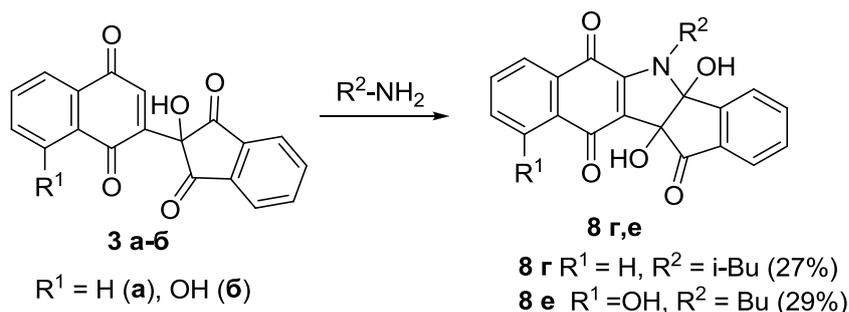


Рисунок 3. Фрагмент спектра НМВС 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)триона (**8 в**)

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

Схема 4



Идентичность продуктов **8 г,е**, полученных по схемам 3,4, свидетельствует о правильном выборе структур хинонов **3 а-б**, полученных из нафтохинонов **1 а-б** и нингидрина.

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

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

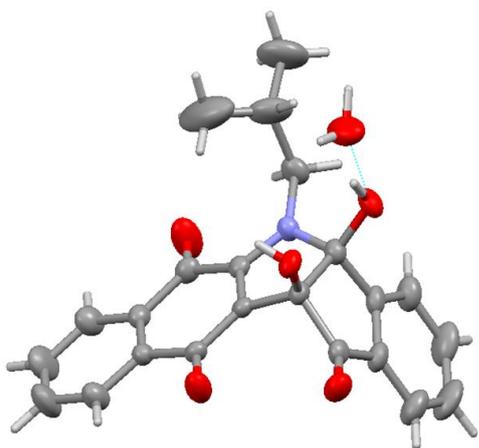


Рисунок 4. Молекулярная структура 4b,11b-дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)триона (**8 г**)

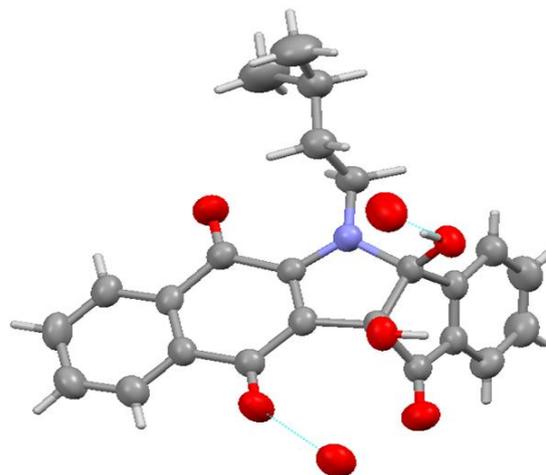


Рисунок 5. Молекулярная структура 4b,11b-дигидрокси-5-изоамил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)-триона (**8 д**)

Реакции **1→7** являются кислотно-катализируемыми; период полупревращения ($\tau_{0.5}$) реакции, проводимой в смеси 2-пропанола с уксусной

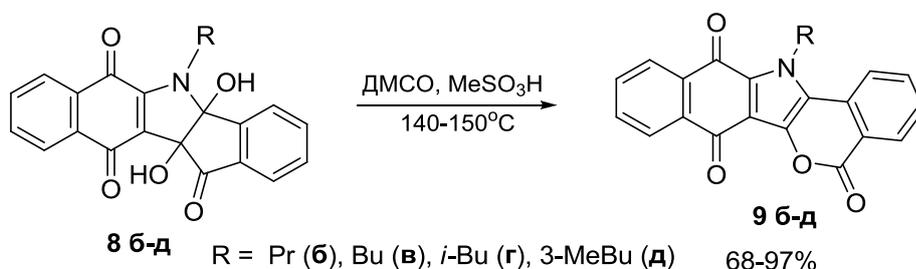
кислотой (1:1) при $50 \pm 0,1$ °С, составил 65 мин, в то время, как в среде ледяной уксусной кислоты при той же температуре время полупревращения $1 \rightarrow 7$ $\tau_{0,5} = 3$ мин.

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

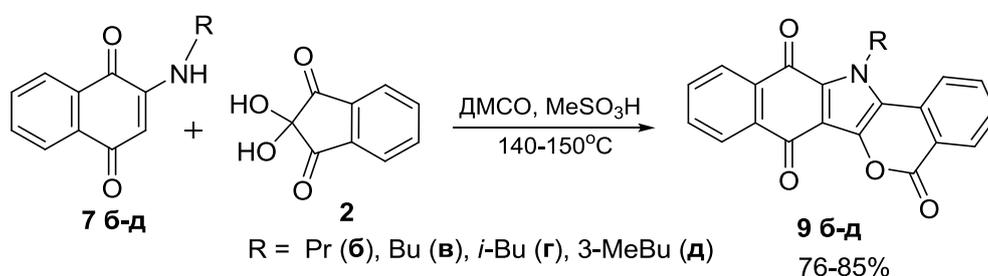
Установлено, что 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионы (**8 б-д**) в ДМСО с метансульфо кислотой при 140-150 °С превращаются в 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионы (**9 б-д**) (схема 5).

Схема 5



Получаемые продукты **9 б-д** 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 (**9 б-д**) получают непосредственно из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов и нингидрина в таких же условиях (схема 6).

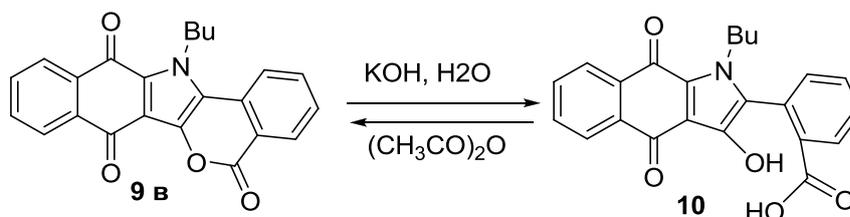
Схема 6



Структура полученных 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов (**9 б-д**) подтверждена химическими свойствами, а также данными ИК-, УФ-, ЯМР ^1H -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-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензойных кислот (**10**), которые при действии уксусного ангидрида циклизируются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (схема 7).

Схема 7

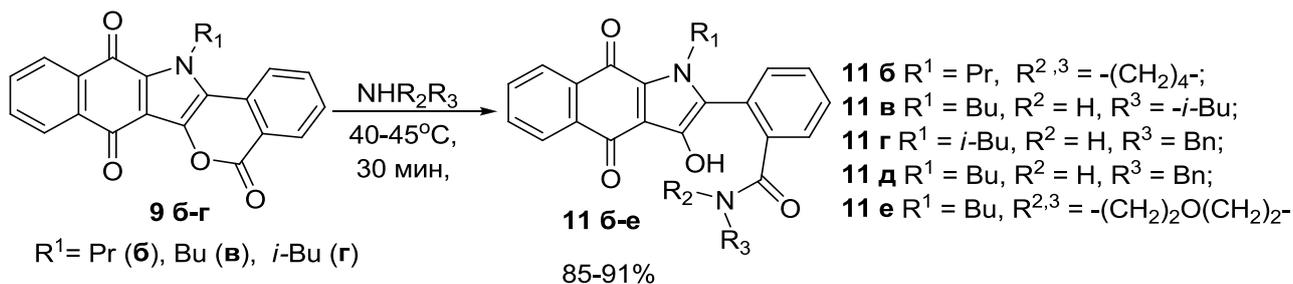


Кинетика превращения 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов (**8**) в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**9**) изучена спектрофотометрическим методом в растворах $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{CH}_3\text{COOH}$ при различных соотношениях, позволила установить, что имеется линейная корреляция $\lg k_{\text{эфф}}$ от H_0 ($r = 0.98$, $\rho = -0.92$). Эти данные могут подтверждать, что превращение **8**→**9** является примером домино-реакций.

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

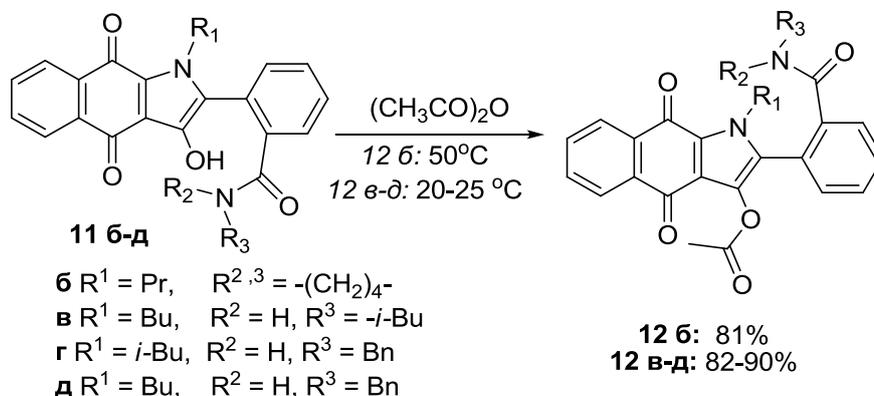
Взаимодействие 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**9**) с первичными и вторичными аминами, проведенное в избытке последних, приводило с высоким выходом к 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидам (**11**) (схема 8).

Схема 8



При ацилировании 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**11 б-д**) образуются 1-алкил-2-(3-ацетокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды (**12 б-д**).

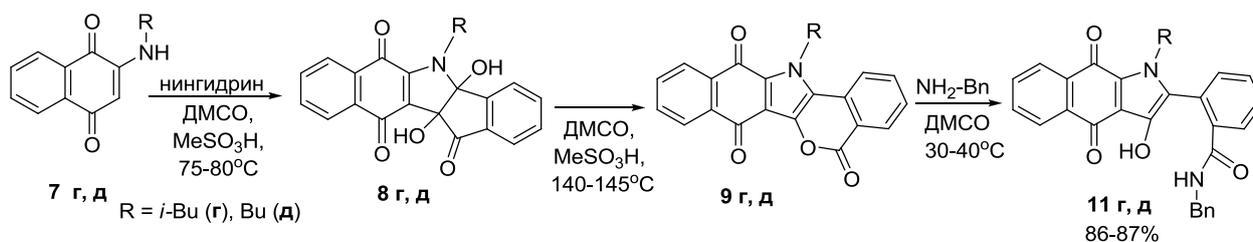
Схема 9



Структура полученных соединений **11** и **12** подтверждена данными ИК-, УФ-, ЯМР ¹H-, ЯМР ¹³C - спектроскопии, масс-спектрометрии.

Синтез 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**11 г, д**) можно осуществить непосредственно из 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов, нингидрина и амина в одном сосуде (one pot reaction) (схема 10).

Схема 10

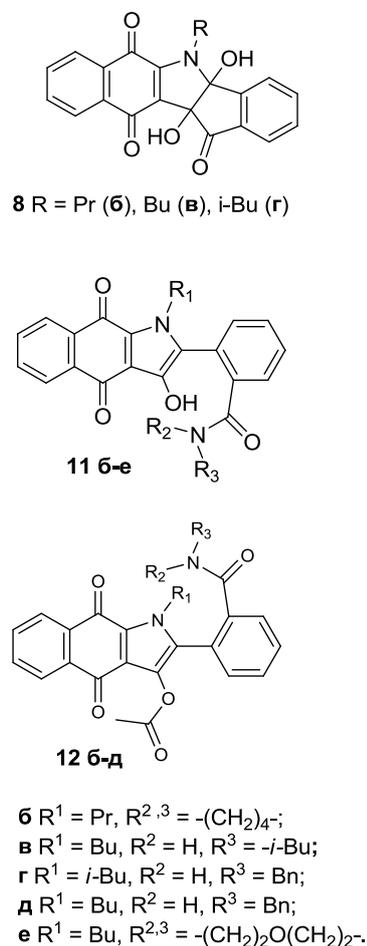


Изучение антипролиферативной активности 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11bH)трионов и 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов и их ацилпроизводных

Антипролиферативная активность новых соединений исследована на линиях опухолевых клеток человека (HCT116 – аденокарцинома толстой

кишки, K562 – хронический миелоидный лейкоз) (таблица 1).

Таблица 1. Антипролиферативная активность 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трионов, 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамидов и их ацилпроизводных для линии аденокарциномы толстой кишки НСТ116, клеток хронического миелоидного лейкоза К562



№	IC ₅₀ *, мкМ	
	НСТ116	К-562
8б	>12.5	–
8в	>12.5	–
8г	>12.5	–
11б	>12.5	>12.5
11в	0.6	0.3
11г	0.2	0.2
11д	0.7	0.3
11е	6.2	11.6
12б	>12.5	>12.5
12в	0.6	0.3
12г	1.2	0.5
12д	0.6	0.3

*средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%. Для сравнения IC₅₀ доxorубина в отношении линии клеток НСТ116 составляет 0,19±0,01 мкМ; для клеток К-562 – 1,07 ± 0,09 мкМ.

Наиболее активными оказались вещества **11в-д** и **12в-д** IC₅₀ в низком микромолярном и субмикромолярном диапазонах. Заметим, что вторичные амиды (**11 в-д**; **12 в-д**) активнее третичных (**11 б,е**; **12 б**) 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 **8 б-г** объясняется тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах этих веществ образуют с бензоильным остатком жесткую полициклическую структуру, в то время как в веществах **11** и **12** нафтохинонпиррольный и фениленамидный фрагменты не конденсированы. То есть в веществах **11** и **12** фармакофорный амидный фрагмент находится не внутри, а на периферии молекулы, что напоминает известные противоопухолевые продукты (доксорубицин, карминомицин, рубомицин).

Основные результаты и выводы

1. 1,4-Нафтохинон и 5-гидрокси-1,4-нафтохинон при продолжительном кипячении с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в полярных и неполярных растворителях (2-пропанол, уксусная кислота, *o*-ксилол) образуют 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.

2. 2-*R*-Амино-1,4-нафтохиноны при нагревании в уксусной кислоте (50-60°C) с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом образуют 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионы, а при нагревании до 140-150°C в ДМСО с метансульфокислотой дают 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы.

3. 5-*R*-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. Кинетика этого превращения, изученная спектрофотометрическим методом, подтверждает, что имеется линейная корреляция $\lg k_{\text{эфф}}/H_0$.

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

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

6. 1-Алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и их ацетилпроизводные обладают антипролиферативной активностью, причем более активными являются вторичные амиды.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Фоминых О.И. Синтез 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нингидрином / Горностаев Л.М., Халявина Ю.Г., Кузнецова А.С., Фоминых О.И., Тропина Д.А., Мурашова Е.В., Замилацков И.А., Чернышев В.В // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 1. – С. 80-86.
2. Фоминых О.И. Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с нингидрином / Горностаев Л.М., Фоминых О.И., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Гатилов Ю.В., Сташина Г.А. // Изв. АН. Сер. хим. – 2019. – №1. – С. 86-91.
3. Фоминых О.И. Особенности взаимодействия 2-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1H-инден-1,3(2*H*)-дионом / Горностаев Л. М., Фоминых О. И., Лаврикова Т. И., Халявина Ю. Г., Гатилов Ю. В., Сташина Г. А. // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 1751-1761.
4. Фоминых О.И. Синтез 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-толил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов, их структура 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. // ХГС. – 2020. – 56(1). – С. 47-54.

Результаты диссертации доложены на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях:

1. Фоминых О.И. О реакции юглона, 2-амино-юглона и 2-амино-3-бутиламино-1,4-нафтохинона с нингидрином / А.Ю. Волкогонова, А.И. Машукова, Д.Г. Милевская, Ю.Г. Халявина, О.И. Фоминых, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы IX Межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск: КГПУ им. В.П. Астафьева, 26-27 мая 2016. – Красноярск, 2016. – С. 14-20.
2. Фоминых О.И. 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, посвященной 85-летию со дня рождения П.Д. Саркисова, 24 октября 2017. – Москва, 2017. – С. 91-93.
3. Фоминых О.И. Изучение реакций производных нафтохинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Л.М. Горностаев, Ю.В. Гатилов // 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. 306.
4. Фоминых О. И. Особенности взаимодействия аминафтохинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Байкальская школа-конференция по химии: материалы научных трудов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета, 24-28 сентября 2018. – Иркутск, 2018. – С. 45-47.
5. Фоминых О.И. Реакции 1,4- и 1,2-нафтохинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Т.А. Руковец, Л.М. Горностаев // Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней: сборник тезисов всероссийской конференции. – Пансионат МГУ «Красновидово», 18-21 января 2019. – Красновидово, 2019. – С. 91.

6. Фоминых О.И. Реакции нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индендионом / О.И. Фоминых, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Л.М. Горностаев // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: тезисы докладов в 6 томах. – Санкт-Петербург, 9-13 сентября 2019. – Санкт-Петербург. – Т.1. – С. 317.
7. Фоминых О.И., Реакции 1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1H-инден-1,3(2H)-дионом / О.И. Фоминых, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XI межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Красноярск: КГПУ им. В.П. Астафьева, 17 мая 2018. – Красноярск, 2018. – С. 132.
8. Фоминых О.И. Изучение реакций 1,4-нафтохинонов и 2-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1H-инден-1,3(2H)-дионом / О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XII межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. Красноярск: КГПУ им. В.П. Астафьева, 16-17 мая 2019. – Красноярск, 2019. – С. 67-72.
9. Фоминых О.И. Синтез 13-R-бензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов и 13-(*n*-толил)бензо[g]изохромено[4,3-b]индол-5,7,8(13H)-трионов и бензамидов на их основе, обладающих противоопухолевой активностью / О.И. Фоминых, Т.А. Руковец, Ю.Г. Халявина, Л.М. Горностаев, Д.Д. Стрельцова, Д.А. Петренко // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XII межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. Красноярск: КГПУ им. В.П. Астафьева, 16-17 мая 2019. – Красноярск, 2019. – С. 64-67.