

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Красноярский государственный педагогический университет
им. В.П. Астафьева»

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

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор Горностаев Л.М

Красноярск 2020

Оглавление

Введение	5
Глава 1. Литературный обзор	10
1.1. 2,2-Дигидрокси-1,3-индандион: открытие, получение и свойства	10
1.2. 2,2-Дигидрокси-1,3-индандион в синтезе азотистых гетероциклов	12
1.3. Синтез азотистых гетероциклов на основе 2-R-амино-3-X-1,4-нафтохинонов	15
1.3.1. Синтез нафто[2,3- <i>d</i>]имидазол-4,9-дионов	15
1.3.2. Синтез нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазол-4,9-дионов	18
1.3.3. Синтез 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазол-2-оксидов	22
1.3.4. Синтез и цитотоксическая активность 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]-триазол-4-оксим-2-оксидов и 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]-триазол-4-(O-ацилоксим)-2-оксидов	24
1.3.5. Синтез бензо[<i>f</i>]индолдионов-4,9 на основе 2-алкинил-3-R-амино-1,4-нафтохинонов	25
1.3.6. Синтез и биологическая активность производных 1-аминонафтохинона, содержащих 1,2,3-триазольный цикл на основе 2-пропаргиламино-1,4-нафтохинона	29
1.4. Синтез азотистых гетероциклов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов	31
1.4.1. Синтез 1-гидрокси-2-R-1H-нафто[2,3- <i>d</i>]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью	31
1.4.2. Синтез 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1- <i>d</i>][1,3]оксазол-4-оксимов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой	35
Заключение к литературному обзору	37
Глава 2. Обсуждение результатов	39
2.1. Особенности взаимодействия 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных условиях	39

2.1.1. Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом	39
2.1.2. 5-R-4b,11b-Дигидрокси-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11 <i>bH</i>)трионы: способы получения и особенности структуры	47
2.2. Синтез 13-R-бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов и 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11 <i>bH</i>)трионов.....	59
2.2.1. Синтез 13-R-бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионов из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов	59
2.2.2. Синтез 13-R-бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионов из 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11 <i>bH</i>)трионов	61
2.3. Химические свойства 13-R-бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионов	65
2.3.1. Расщепление изохроменового фрагмента под действием щелочей.....	65
2.3.2. Изучение реакции 13-R-бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионов с первичным и вторичными аминами.....	66
2.4. Изучение антипролиферативной активности 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11 <i>bH</i>)трионов и 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>f</i>]индол-2-ил)бензамидов и их ацилпроизводных.....	69
Глава 3. Экспериментальная часть	73
3.1. Синтез и свойства 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1 <i>H</i> -инден-2-ил)нафталин-1,4-диононов.	74
3.2. Синтез и свойства 5-R-4b,11b-дигидрокси-5-R-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11 <i>bH</i>)-трионов	76
3.3. Синтез и свойства 13-R-бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионов	83

3.4. Изучение кинетики превращения 2-бутиламино-1,4-нафтохинона в 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11b <i>H</i>)-трион и 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-6,11,12(11b <i>H</i>)-триона в 13-бутилбензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12-(13 <i>H</i>)-трион	88
3.5. Получение и ацетилирование 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1 <i>H</i> -бензо[<i>f</i>]индол-2-ил)бензамидов.....	89
Выводы	99
Благодарности	100
Список сокращений	102
Список литературы	103

Введение

Актуальность. Актуальность исследований в области синтетических и природных производных 1,4-нафтохинона обусловлена тем, что некоторые из них обладают различными видами биологической активности [1-3]. 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 2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинол-2-сульфонат натрия (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 [4].

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 производных 1,4-нафтохинона найдены нафтотриазолы, проявляющие противоопухолевую активность [5-7]. Нафтоимидазолы, нафтотриазолы и нафтотриазол-N-оксиды, обладают выраженной антибактериальной [8-10], противоопухолевой активностью [11, 12]. Хиноны, конденсированные по положениям 2,3 с пиррольным фрагментом, также проявляют различные виды биологической активности [13, 14].

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 получаются 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(11b*H*)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*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)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 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах (линия 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.

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 и РСА.

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 9

докладов на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях.

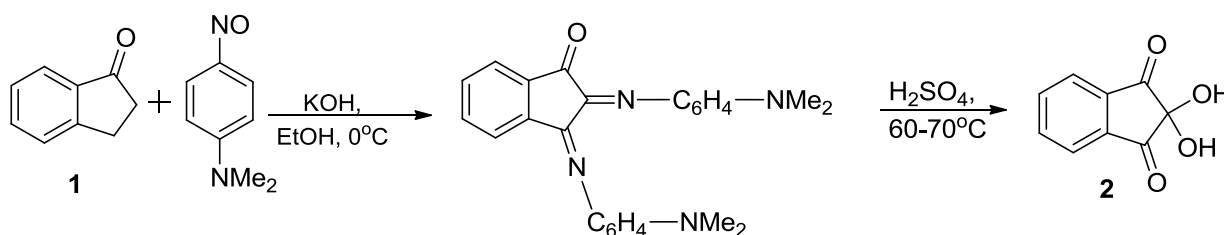
Личный вклад соискателя. Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, выращивание их монокристаллов для РСА.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

Глава 1. Литературный обзор

1.1. 2,2-Дигидрокси-1,3-индандион: открытие, получение и свойства

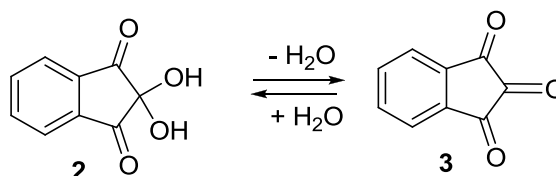
2,2-Дигидрокси-1,3-индандион (нингидрин **2**) был впервые получен из 1-инданона в 1910 году английским химиком З. Рухеманом [15, 16] (схема 1).

Схема 1



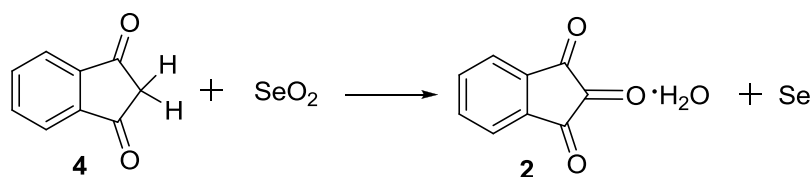
Нингидрин является стабильным гидратированным продуктом 1,2,3-индантриона (**3**) [16] (схема 2). Нингидрин кристаллизуется из воды или спирта в виде бесцветного гидрата, который при нагревании сначала теряет воду и становится красным, затем плавится и разлагается при 239-240°C [16].

Схема 2



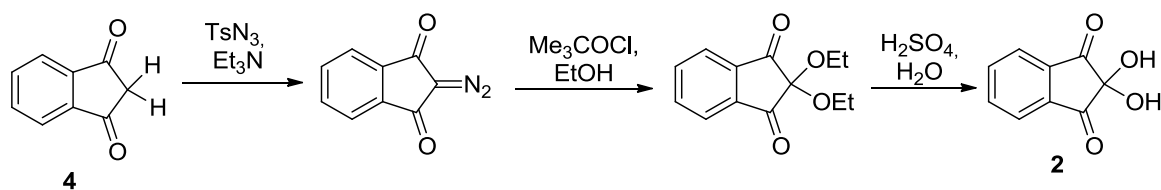
В 1933 году Титрс и Шример установили, что нингидрин может быть получен из индандиона-1,3 (**4**) путем его окисления диоксидом селена (схема 3) [17].

Схема 3



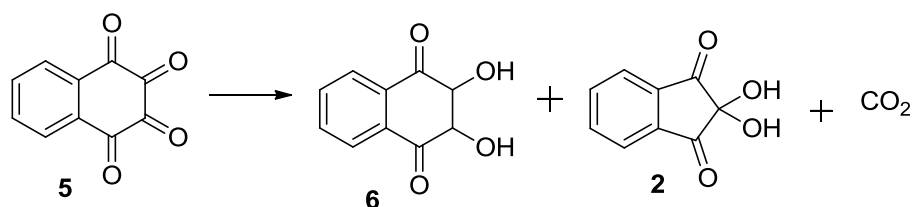
Нингидрин может быть получен также из индандиона-1,3 (**4**) другим способом с достаточно высоким выходом (схема 4) [18].

Схема 4



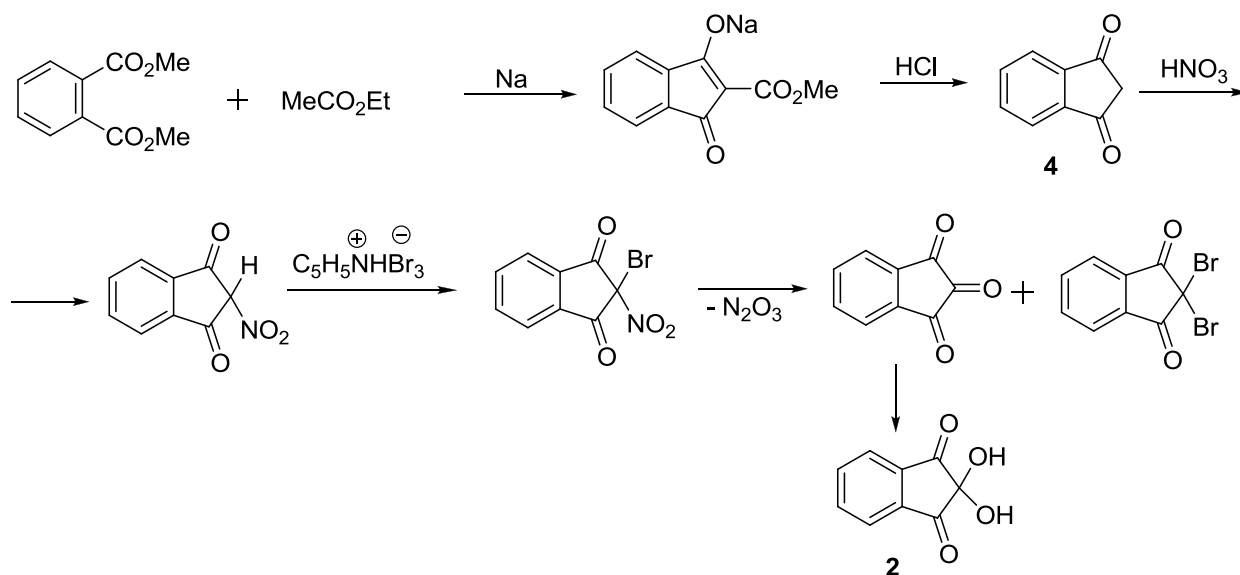
Позднее было показано, что нингидрин **2** образуется при разложении оксолина **5** (1,2,3,4-тетрагидротетраоксонафталина) в водном растворе при комнатной температуре или при нагревании в течение 30-40 мин (схема 5) [19].

Схема 5



В работе [20] был предложен многостадийный синтез нингидрина исходя из продукта двойной сложноэфирной конденсации диметилфталата с этилацетатом (схема 6).

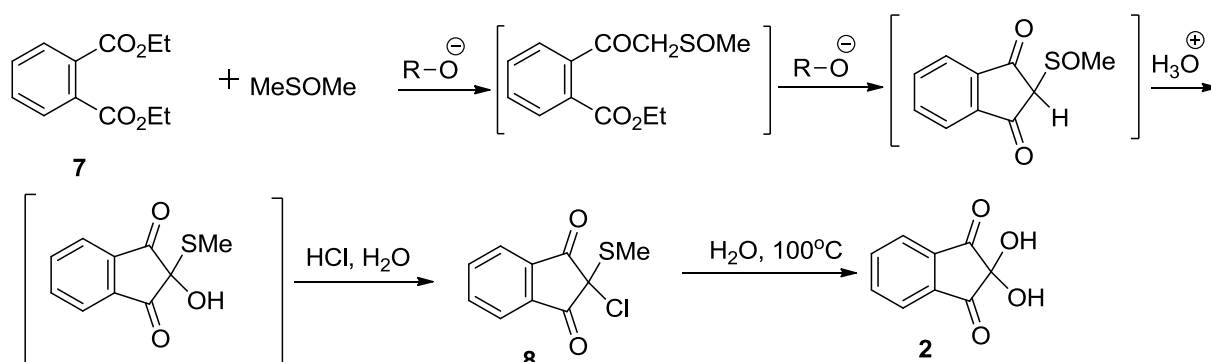
Схема 6



В 1963 году в работе [21] была представлена методика получения нингидрина на основе диэтилфталата **7** и ДМСО. Данный способ включает внутримолекулярную конденсацию сложного эфира с ДМСО, приводит к 2-хлор-2-метилтио-1,3-индандиону (**8**). При гидролизе последнего

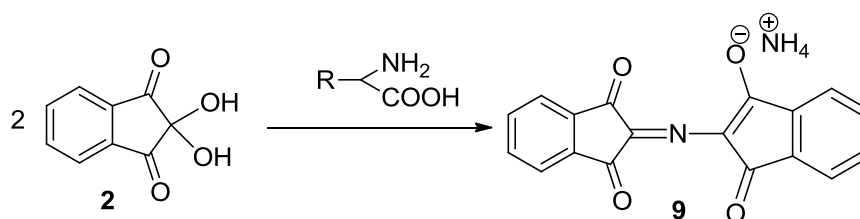
соединения в кипящей воде выделяют нингидрин с суммарным выходом 80% (схема 7).

Схема 7



В настоящее время нингидрин применяют в аналитической химии для качественного обнаружения первичных аминов и аминокислот [22-25] (схема 8); в криминалистике для обнаружения отпечатков пальцев на пористых поверхностях [26-29].

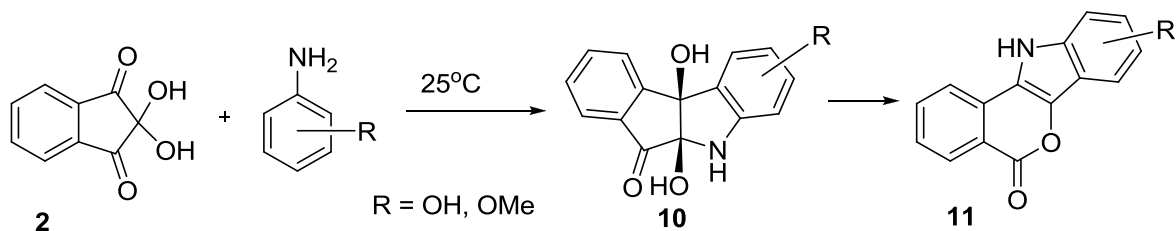
Схема 8



1.2. 2,2-Дигидрокси-1,3-индандион в синтезе азотистых гетероциклов

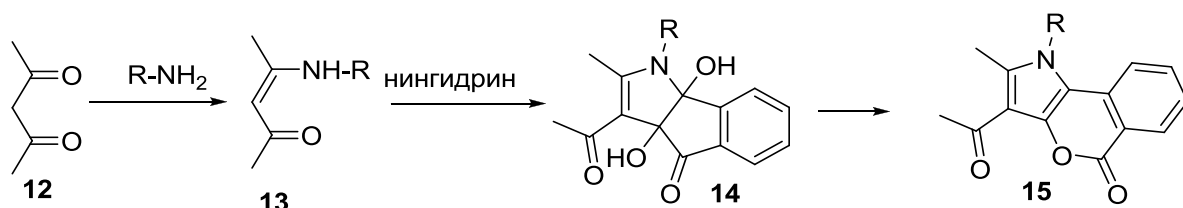
В последнее время широко исследуются реакции, в ходе которых нингидрин участвует в качестве одного из исходных продуктов, приводящих к образованию веществ, молекулы которых содержат конденсированные пиррольный и изохроменовый циклы [30-32]. Подобные соединения могут проявлять различные виды биологической активности [33] (схема 9).

Схема 9



В работах [30-32] для получения веществ, подобных соединениям **10-11**, были использованы 1,3-дикетоны (схема 10). Реакция ацетилацетона **12** с первичными аминами приводит к енаминам **13**, которые при взаимодействии с нингидрином в ледяной уксусной кислоте образуют изохромены **15**. Продукты **15** данной реакции проявляют флуоресцентные и антиоксидантные свойства.

Схема 10



На основе циклических енаминов **16** и нингидрина получены продукты **17-19**, обладающие противоопухолевыми, цитотоксическими и флуоресцентными свойствами, структурно подобные веществам **10-11**, **14-15** (схемы 11,12) [32, 34, 35].

Схема 11

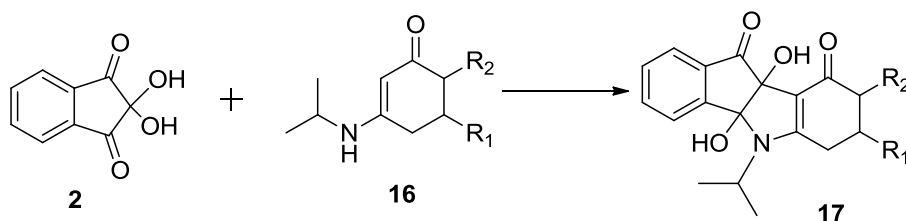
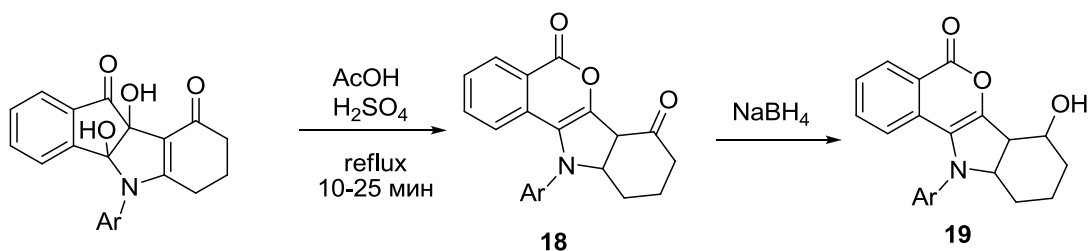


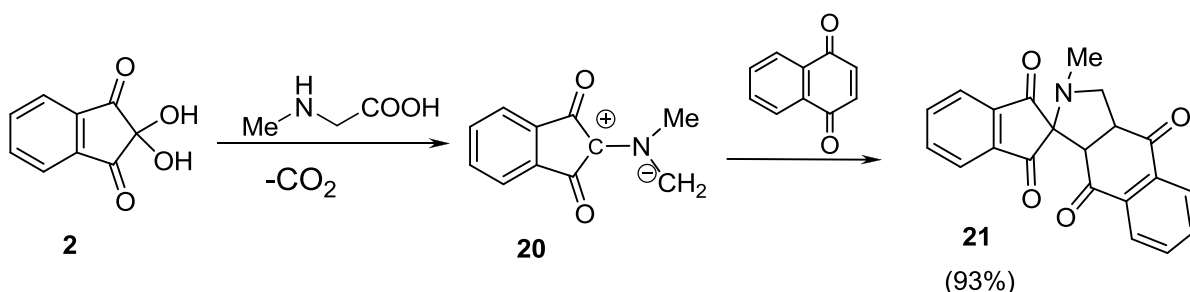
Схема 12



В настоящее время широко исследуются трехкомпонентные реакции нингидрина с различными хинонами и другими субстратами, в ходе которых образуются продукты, обладающих различными видами биологической активности.

Описанный в работе [36] трехкомпонентный синтез 2-метил-2,3-дигидроспиро[бензо[*f*]изоиндол-1,2'-инден]-1',3',4,9-тетраона (**21**) включает предварительное взаимодействие саркозина с нингидрином и последующие 3+2-диполярное циклоприсоединение азометинилида **20** к 1,4-нафтохинону (схема 13).

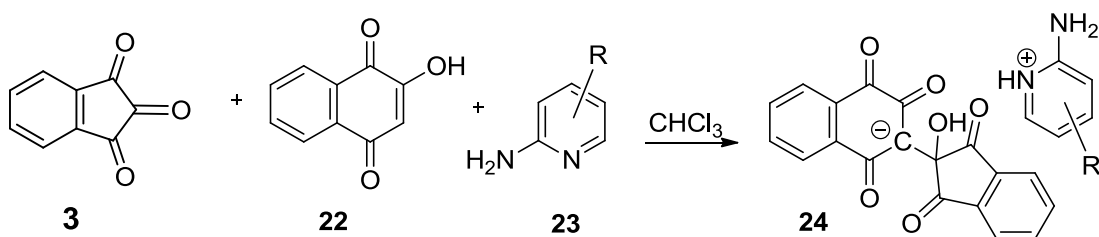
Схема 13



Полученные соединения были исследованы на противомикробную и противогрибковую активность. Результаты показали, что большинство синтезированных соединений обладали антимикробной активностью против *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Micrococcus luteus*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumonia*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella paratyphi-B*, *Micrococcus pachis*, *Malassesia pach*.

При участии нингидрина в трехкомпонентном синтезе с 2-гидрокси-1,4-нафтохиноном (**22**) и 2-аминопиридином (**23**) образуются барбитуровые соли **24**, которые могут быть использованы для лечения тревоги, бессонницы, судорог, миогенных головных болей и в хирургии в качестве общих анестетиков (схема 14) [37].

Схема 14



1.3. Синтез азотистых гетероциклов на основе 2-*R*-амино-3-*X*-1,4-нафтохинонов

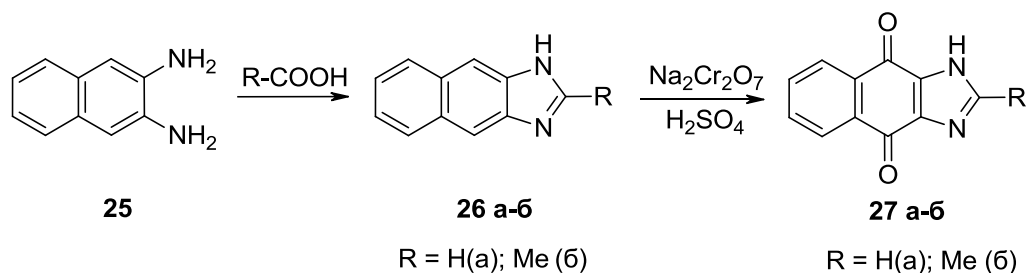
1.3.1. Синтез нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов

Имидазольное ядро входит в состав многих биологически активных гетероциклических соединений [38-41]. Имидазолы являются составной частью важных биомолекул, таких как биотин, гистидин, гистамин [42]. Некоторые производные имидазола уже давно используются в фармакологии, а другие потенциально перспективны в качестве лекарственных средств [43, 44]. Трудно найти те виды заболеваний, лечение которых не проводилось бы с помощью производных имидазола. Для производных бензимидазола определен широкий спектр биологической активности: противовирусная [45, 46], противомикробная [47, 48], противопаразитарная [49], противоопухолевая [50, 51].

1*H*-Нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы проявляют антибактериальные свойства [52], противоопухолевую активность [53], а также могут применяться в качестве молекулярных датчиков для обнаружения фторид-, цианид-, фосфат-анионов [54].

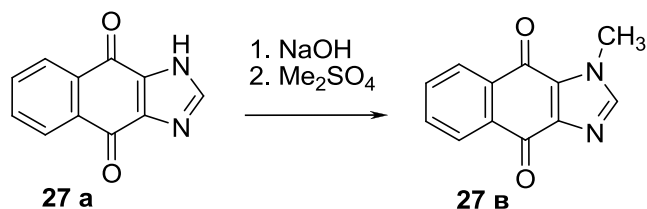
Исследования в области нафтоимидазолов сначала привлекали ученых в связи с перспективами использования их в качестве красителей [52], а затем в качестве потенциальных лекарств. Для получения различных 1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (27 **a-b**) использовался как 2,3-нафтилендиамин (25), так и производные 2-амино-1,4-нафтохинона [55, 56] (схема 15).

Схема 15



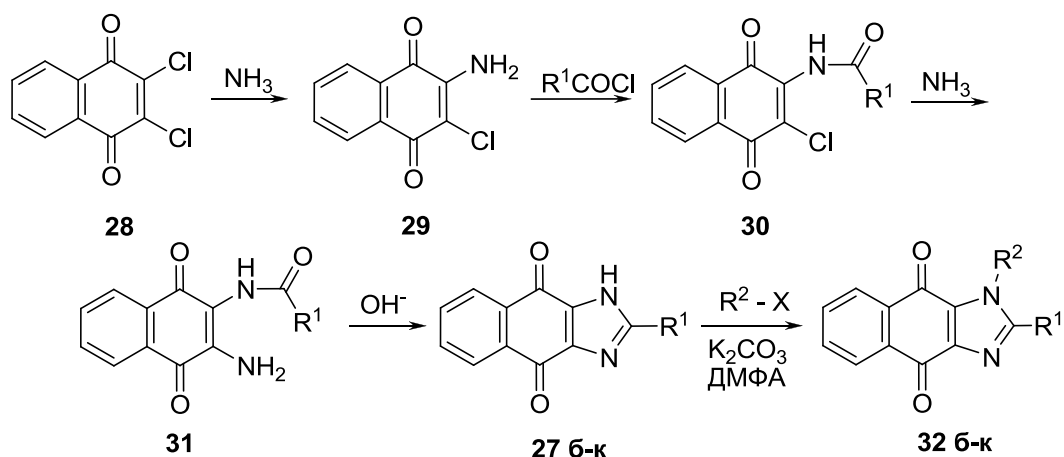
1*H*-Нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**27 а-б**) можно алкилировать, причем такие реакции протекают по положению 1. Например, метилирование незамещенного 1*H*-нафтимидазол-4,9-диона (**27 а**) приводит к 1-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диону (**27 в**) (схема 16) [56].

Схема 16



Высокая доступность 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**28**) позволило авторам ряда работ [52, 57, 58] синтезировать довольно широкий ассортимент 1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**32 б-к**), содержащих алкил- и ариламиногруппы в положениях 1,2 (схема 17).

Схема 17

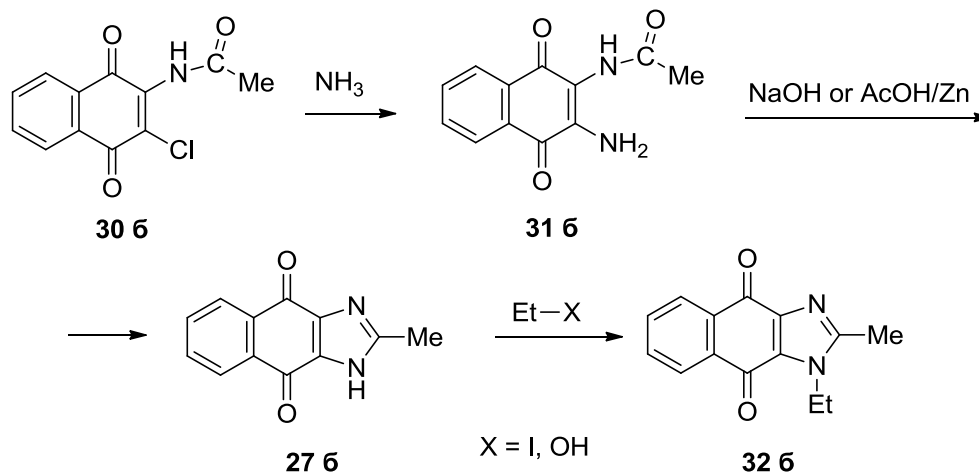


$\text{R}^1 = \text{Me (б); Et (в); Pr (г); } i\text{-Pr (д); Bu (е); } i\text{-Bu (ж); C}_5\text{H}_{11} \text{ (з); CH(C}_2\text{H}_5)_2 \text{ (и); Bn (к) и др.}$
 $\text{R}^2 = \text{Alk, Ar}$

Было установлено, что подобные имидазонафтохиноны обладают достаточно высокой цитотоксической активностью [59, 60]. Наибольшая

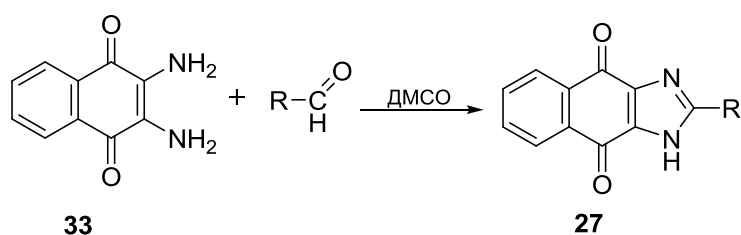
цитотоксическая активность была выявлена у дизамещенного 1-этил-2-метилнафто[2,3-d]имидазол-4,9-диона (**32б**) [60] (схема 18).

Схема 18



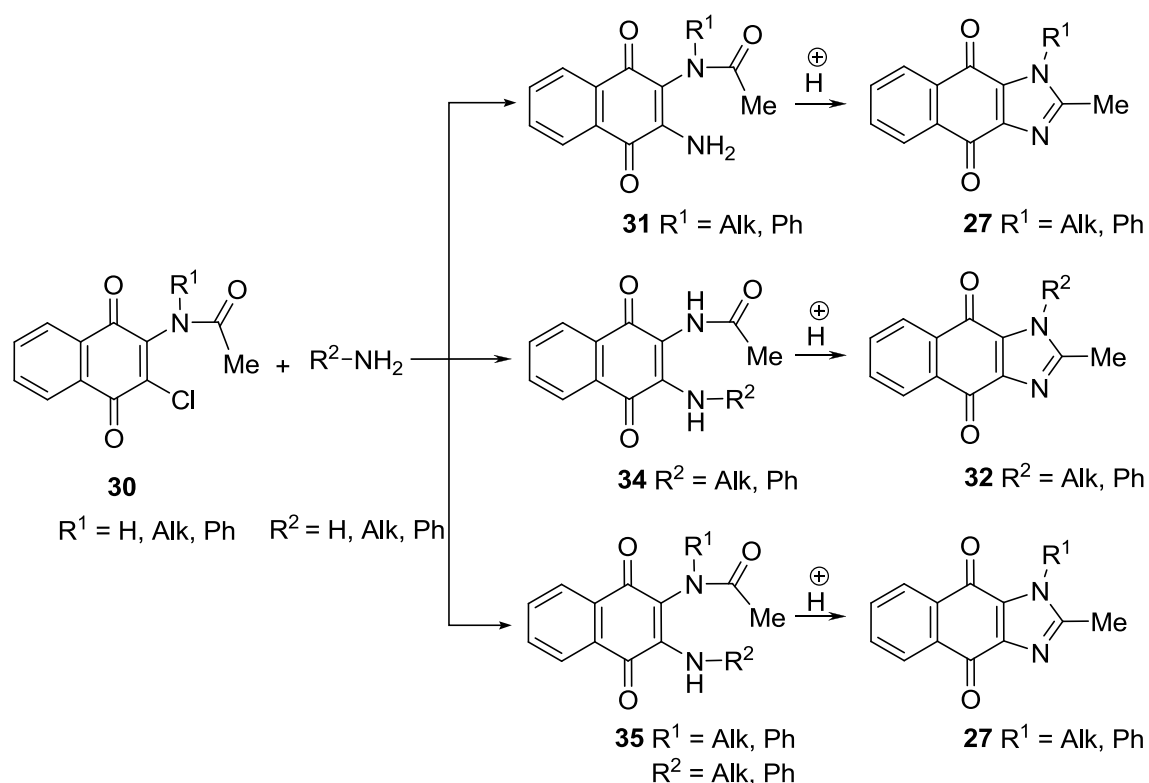
Интерес к имидазонафтохинонам не уменьшается в настоящее время, поскольку среди них найдены вещества, обладающие противоопухолевой активностью, а способы получения подобных соединений **27** дополнены новыми довольно простыми приемами (схема 10) [60].

Схема 19



В работах российских авторов [62] показано, что 2-ациламино-3-амино-1,4-нафтохиноны (**31, 34, 35**), содержащие заместители у обоих атомов азота, при циклизации образуют нафто-[2,3-d]имидазол-4,9-дионы (**27, 32, 33**), различающиеся положением заместителей в имидазольном фрагменте (схема 20).

Схема 20



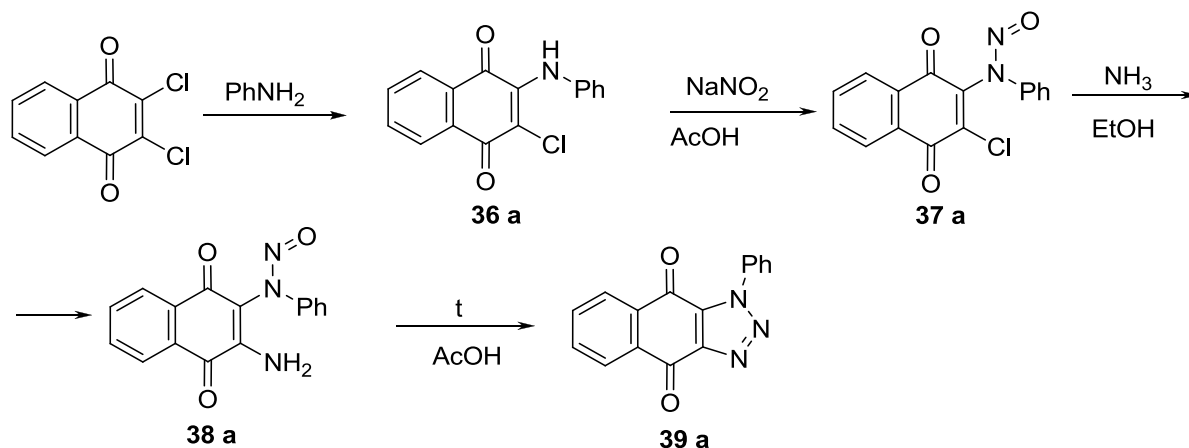
1.3.2. Синтез нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дионов

Синтез нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дионов вызывает интерес, поскольку они проявляют различные виды биологической активности. В частности, некоторые из них проявляют антиаллергические [63-65], антибактериальные свойства [7-9], противораковую активность [10, 66, 67].

Синтетические подходы к нафтотриазолоксидам можно разделить на три направления.

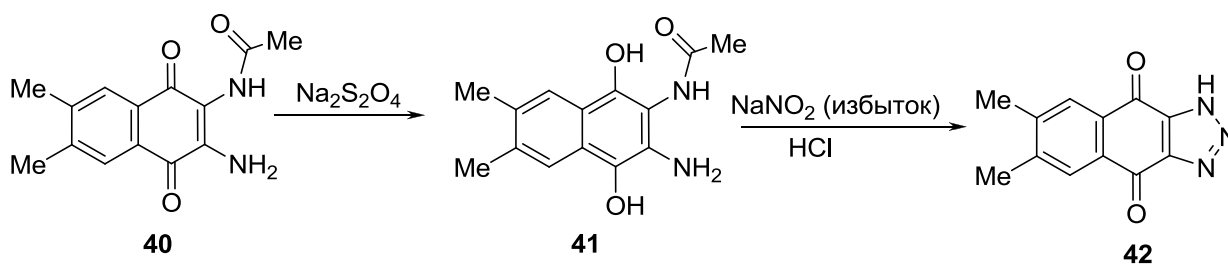
1. В молекулу 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона последовательно вводятся три атома азота, при этом формируется 1,2,3-триазольный цикл (схема 21) [55].

Схема 21



2. Согласно данным работ [63-65] формирование 1,2,3-триазольного цикла производится по схеме, включающей участие на первом этапе молекулы нафтохинона, содержащей два атома азота (схема 22). По-видимому, азотистая кислота, используемая в избытке, участвует в диазотировании аминодигидроксиафталина, получаемого восстановлением хинона дитионатом натрия, окислении и деацетилировании образующихся интермедиатов. Ранее такой подход к нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дионам был осуществлен Л.Ф. Физером [68]. Получаемые таким образом продукты проявляют антигистаминные свойства.

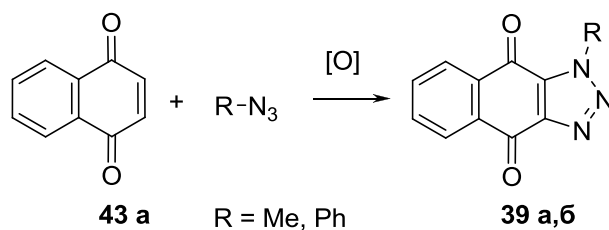
Схема 22



3. Наконец, соответствующие 1,2,3-нафтотриазолы могут быть синтезированы путем 1,3-диполярного циклоприсоединения органических азидов к молекуле 1,4-нафтохинона, не содержащей атомов азота [69-71].

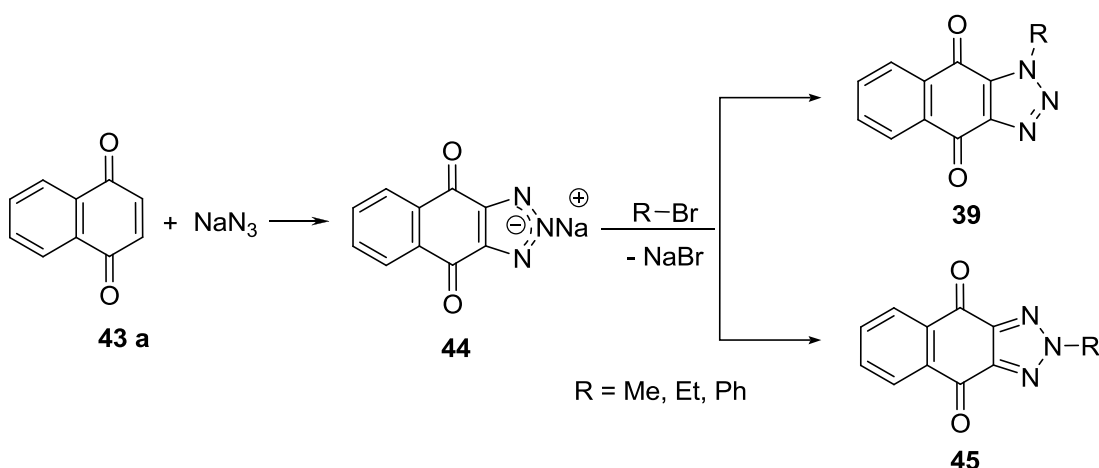
Такой подход впервые осуществлен Л. Вольфом [72], а затем расширен Л.Ф. Физером [73] с вовлечением в реакцию 1,4-нафтохинона (**43 a**) (схема 23).

Схема 23



Позднее был найден одnoreакторный способ получения 2- или 3-R-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**39**, **45**) при действии на 1,4-нафтохинон азидом натрия и бромуглеводородом в диметилформиде при 120°C [74] (схема 24).

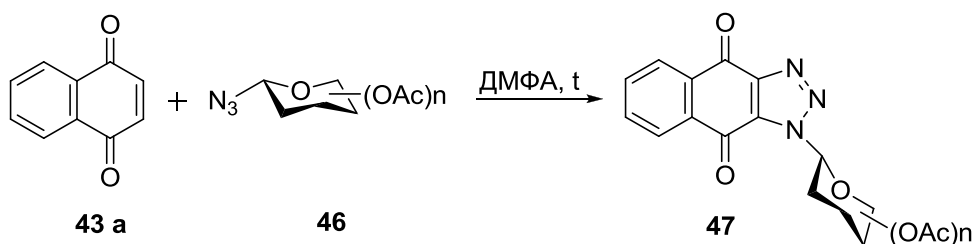
Схема 24



Образование двух изомеров свидетельствует о том, что в первой стадии реакции 1,4-нафтохинон реагирует с азид-ионом; образовавшийся аддукт дегидрируется; получающаяся при этом натриевая соль **44** далее алкилируется галогенуглеводородом.

Таким же путем были получены арил-N-гликозиды **47** (схема 25) [74].

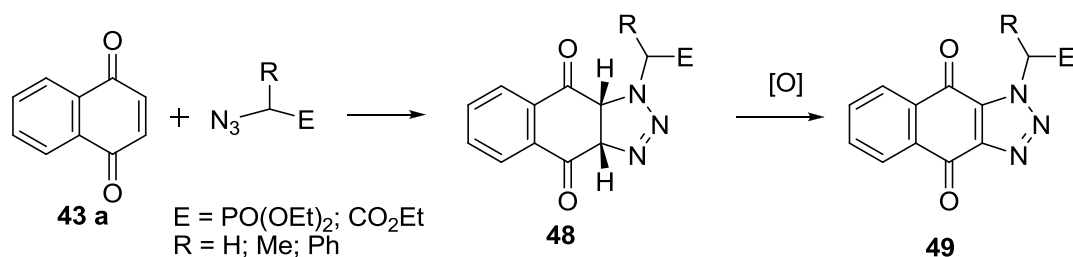
Схема 25



Диапазон синтезированных продуктов на основе R-азидов и 1,4-нафтохинона был расширен за счет вовлечения в реакции

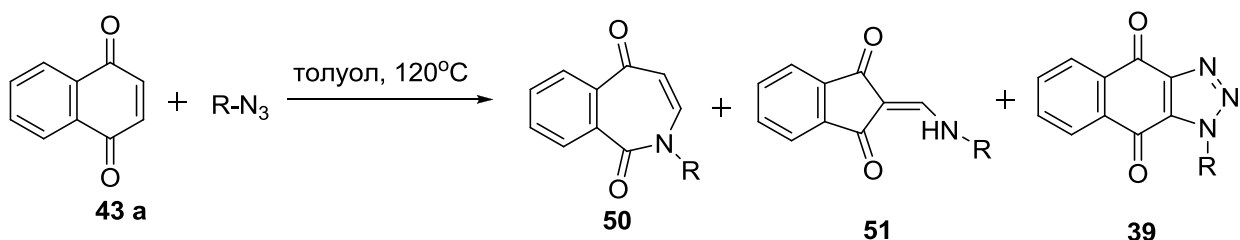
[3+2]-циклоприсоединения азидоалкилфосфонатов и карбоксилатов [76] (схема 26).

Схема 26



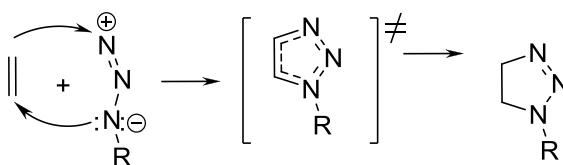
Следует отметить, что аддукты [3+2]-циклоприсоединения могут до окисления превращаться в соответствующие азепины, а также в 2-R-аминометилен-1,3-индандионы представляющие интерес вследствие их биологической активности [74]. Подобные превращения реализуются при проведении реакции [3+2]-циклоприсоединения в кипящем толуоле (схема 27).

Схема 27



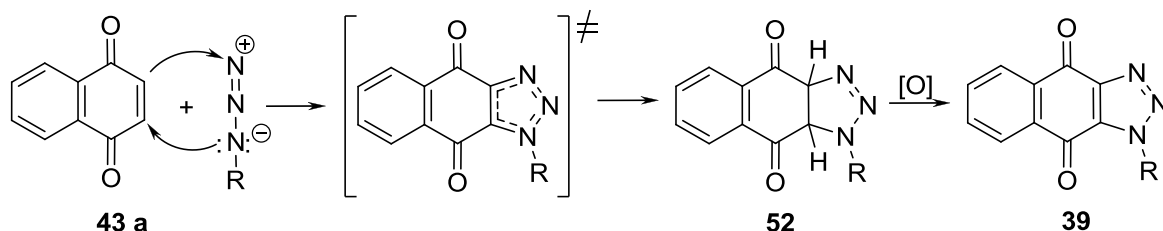
Представленные выше реакции являются примером 1,3-диполярного циклоприсоединения [69-71, 77, 78]. Такие реакции включают взаимодействие 1,3-диполярных соединений – трехатомных компонентов, обладающих 4 π-электронами (дiazosоединения, азиды, нитрилоксиды и др.). Такие реакции протекают по согласованному механизму, в соответствии с сохранением орбитальной симметрии (схема 28) [78].

Схема 28



По-видимому, в ряду хинонов реакция протекает подобным образом, однако образующийся триазолин **52** легко ароматизируется путем окисления до соответствующего триазола **39** (схема 29).

Схема 29

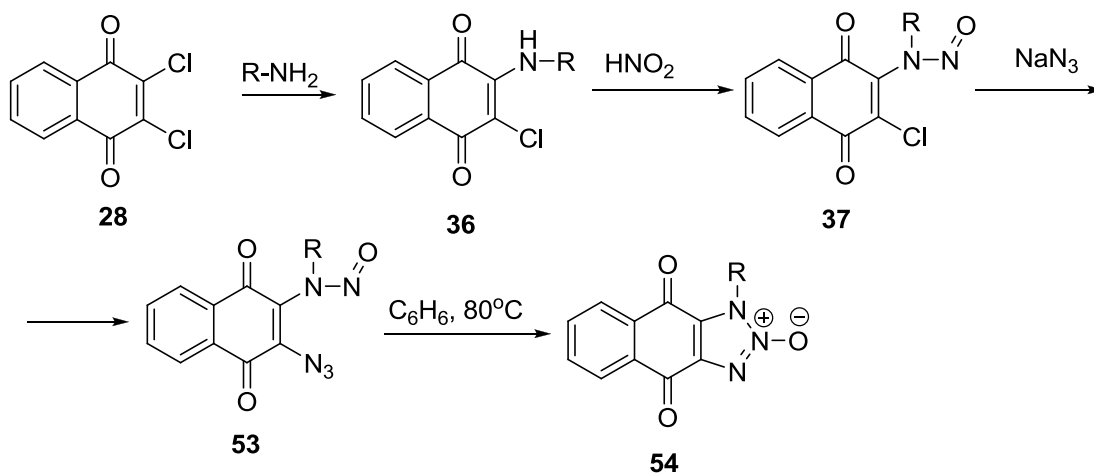


Следовательно, реакции 1,3-диполярного присоединения азидов к хинонам являются одними из важнейших в плане получения биологически активных конденсированных триазолов.

1.3.3. Синтез 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов

В работе [79] предложен достаточно удобный способ получения 1-алкил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксидов (**54**) из легкодоступного 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**28**). 2-Азидо-3-N-нитрозоалкиламино-1,4-нафтохиноны (**53**) легко циклизируются в 1-алкил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксиды (**54**) при кипячении в бензоле (схема 30).

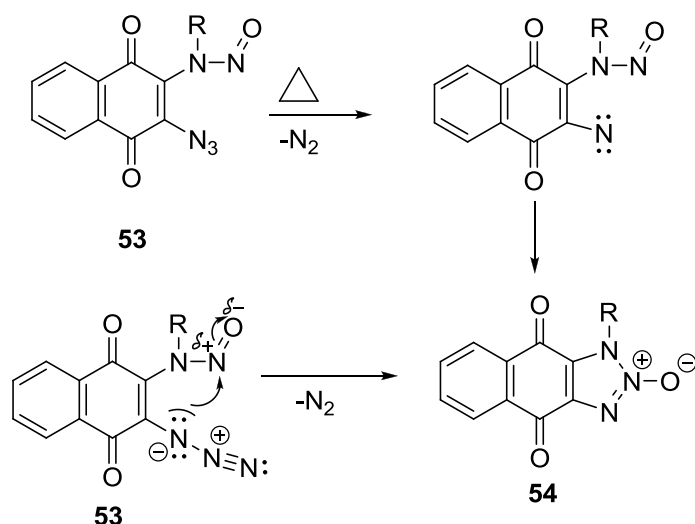
Схема 30



На примере кинетики циклизации 2-азидо-3-(N-нитрозо-N-бензиламино)-1,4-нафтохинона в 1-бензил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксид показано, что энтропия активации этого процесса имеет довольно высокое отрицательное значение $\Delta S^\ddagger = -66,27$ Дж/моль·К, а энергия активации сравнительно невелика ($E_{\text{акт.}} = 80$ кДж/моль) [79, 80].

Как известно для циклизаций различных арилазидов, содержащих в *орто*-положении к азидогруппе какие-либо непредельные фрагменты, постулируют пути реагирования, включающие или не включающие участие нитренов [81]. Ниже на примере циклизации нитрозоаминов **53** в триазолоксиды **54** рассмотрены эти варианты (схема 31).

Схема 31



Варианты согласованной циклизации производных азидобензола, содержащих в *орто*-положении арилазидогруппу, нитрогруппу, ацетильную группу и не включающих образование нитренов, представленные авторами [81] соответствуют кинетическим данным, описанным в работе [80].

2-Ариламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны N-нитрозируются не так гладко, как N-алкиламино-1,4-нафтохиноны. Поэтому синтез 1-арил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксидов проводили без выделения 2-N-нитрозо-N-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов и 2-N-нитрозо-N-ариламино-3-азидо-1,4-нафтохинонов. Выход в этих случаях был не так высок (60-80%) [80].

Было установлено, что 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксиды обладают высокой антрипролиферативной активностью [80, 83, 84], в некоторых случаях превосходящую доксорубин.

Поэтому представлялось интересным расширить круг конденсированных производных 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксидов, потенциально обладающих биологической активностью.

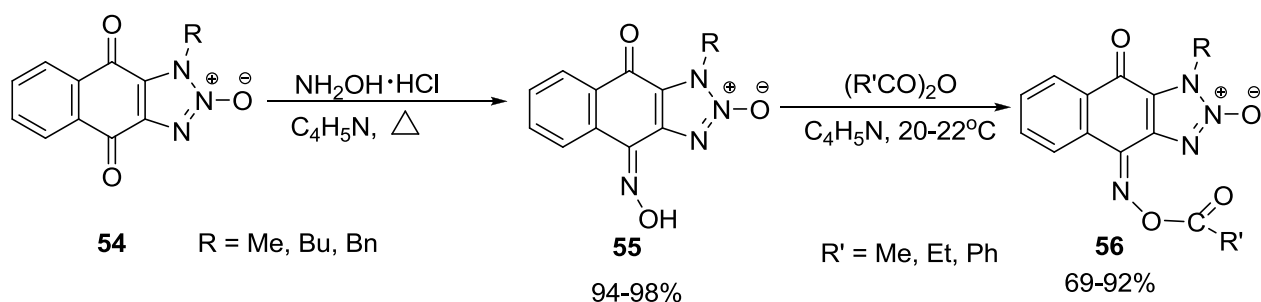
1.3.4. Синтез и цитотоксическая активность

1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-4-оксим-2-оксидов и 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-4-(O-ацилоксим)-2-оксидов

Высокая цитотоксическая активность 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-2-оксидов стимулировала авторов работы [11] на поиск путей их функционализации.

Установлено, что триазолоксиды **54** при кипячении с гидрохлоридом гидроксидамина в пиридине с высоким выходом (94-98%) превращаются в 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-4-оксим-2-оксиды (схема 32).

Схема 32



Заметим, что оксимирование исходных веществ **54** протекает избирательно только по одной карбонильной группе.

Селективность оксимирования триазолоксидов **54** объясняется стерическими затруднениями, создаваемыми заместителями в положении 1 в случае атаки карбонильной группы, находящейся в положении 9.

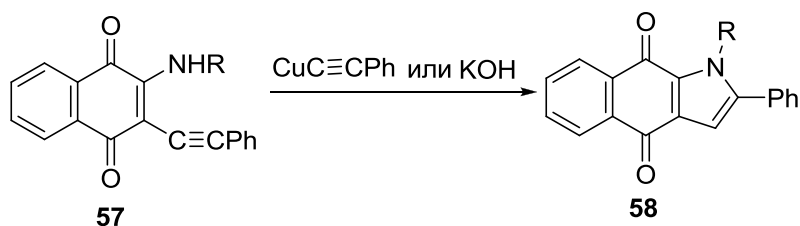
Ацилирование оксимов **55** ацилирующими реагентами легко протекало в пиридине при обычной температуре (схема 32). Полученные оксимы **55** и их О-ацилпроизводные **56** проявили высокую цитотоксическую активность; полезные свойства этих веществ защищены патентом РФ [12]. В работе [11] подробно представлены способы получения, структура и противоопухолевая активность 1-*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]-триазол-4,9-дион-2-оксидов и их О-ацилпроизводных.

Для оксимов **55** и их О-ацилпроизводных **56** был проведен скрининг антипролиферативной активности на линиях опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и МСF7 (аденокарцинома молочной железы), а также на доброкачественных фибробластах кожи. Цитологические исследования свидетельствуют о выраженной антипролиферативной активности соединений **55** и **56** в отношении к линиям человеческих опухолевых клеток, сопоставимой с активностью доксорубицина. Установлено, что величины IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) некоторых соединений этого ряда были на два порядка меньше для опухолевых клеток, чем для фибробластов. Проведенные исследования выявили новую группу хемотипов с хорошими цитотоксическими свойствами.

1.3.5. Синтез бензо[*f*]индолдионов-4,9 на основе 2-алкинил-3-*R*-амино-1,4-нафтохинонов

Производные хинонов, конденсированные с пиррольным остатком обладают различными видами противоопухолевой активности, например, в случае рака поджелудочной железы или других подобных заболеваний [85-86]. Поэтому разработка путей синтеза бензо[*f*]индолдионов-4,9 (**58**) является актуальной задачей. Одним из способов получения индолов **58** является внутримолекулярная гетероциклизация 2-алкинил-3-*R*-амино-1,4-нафтохинонов (**57**) (схема 33) [87].

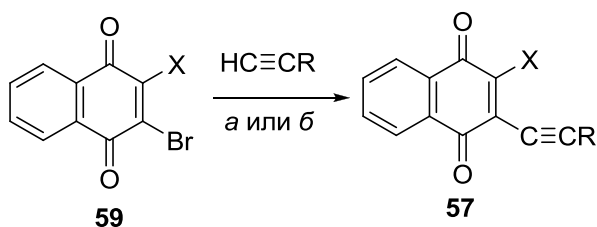
Схема 33



R = Me, CH₂CH=CH₂, (CH₂)₂OH, (CH₂)₂OAc, CH₂Ph, Ac, Ph.

Алкиниламинонафтохиноны **57** в свою очередь получают в результате кросс-сочетания 2-R-амино-3-бром-1,4-нафтохинонов (**59**) с алкинами [88] (схема 34).

Схема 34



X = NMe₂, EtOH, N₄, N₅

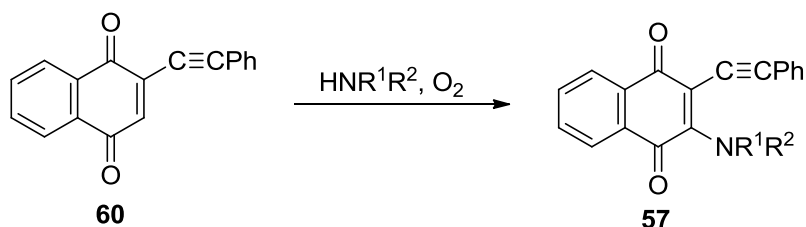
R = C₈H₁₇, CH₂OH, CH₂OMe, CH₂OAc, CH₂OPh, CMe₂OH, CMe₂OMe, Ph, CH₂N₄

а) Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI, Et₃N или Et₂NH; 50-90°C;

б) Pd(PPh₃)₂Cl₂-CuI, K₂CO₃; пиридин или ДМФА; 50-90°C;

Алкиниламинонафтохиноны **57** можно получить также при окислительном аминировании 2-алкинил-1,4-нафтохинонов (**60**) (схема 35) [89].

Схема 35



R¹ = R² = H, Me, Et;

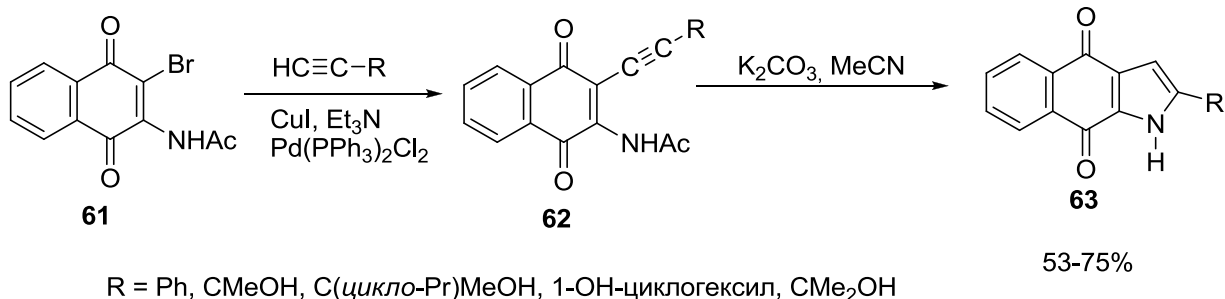
R¹ = H; R² = Me, Et, цикло-C₆H₁₁, CH₂Ph, CH₂CO₂Me, CH₂CO₂, Ph;

R¹-R² = -(CH₂)₅-, -(CH₂)₂O(CH₂)-.

Окислительное аминирование алкинилнафтохинонов **60** ускоряется при проведении реакции в присутствии ацетата меди в диоксане или водном диоксане.

В работе [90] представлен способ получения 2-алкинил-3-ацетиламино-1,4-нафтохинонов и их циклизация в соответствующие бензо[*f*]индол-4,9-дионы (**62**) (схема 36).

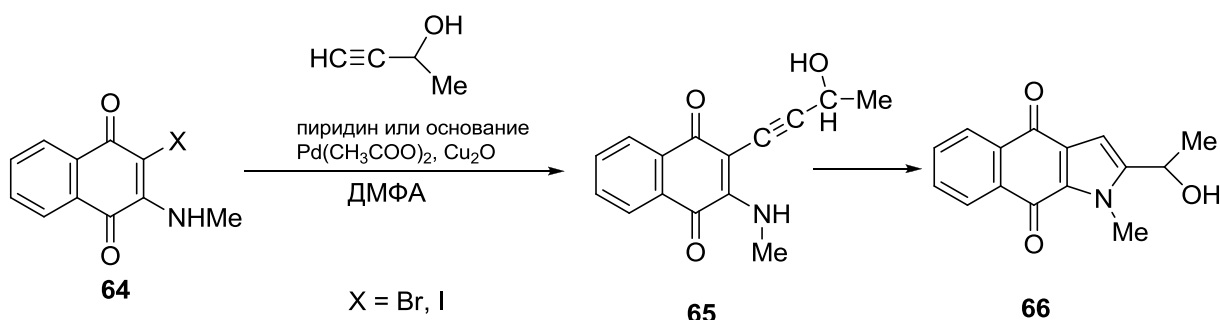
Схема 36



Реакция **62**→**63** сопровождается дезацилированием исходных хинонов и инициируется депротонированием ацетиламиногруппы под действием K₂CO₃.

Авторами работы [91] удалось снизить температуру циклизации 2-алкинил-3-метиламино-1,4-нафтохинона (**65**) в соответствующий бензо[*f*]индол-4,9-дион (**66**) от 50-90°C [92] до комнатной при кросс-сочетании (схема 37).

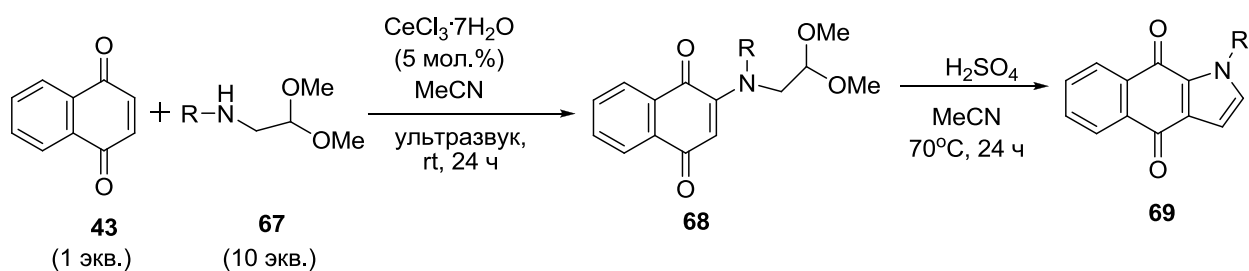
Схема 37



Однако выходы образующихся продуктов не всегда были высокими, а время реакции довольно продолжительным.

Отметим также, что в последнее время разработаны способы получения бензо[*f*]индол-4,9-дионов, не включающие использование 2-алкинил-3-*R*-амино-1,4-нафтохинонов. В работе [93] сообщается об одnoreакторном синтезе индолдионов **69** из 1,4-нафтохинона (**43**) и α-аминоацеталей (**67**) (схема 38).

Схема 38

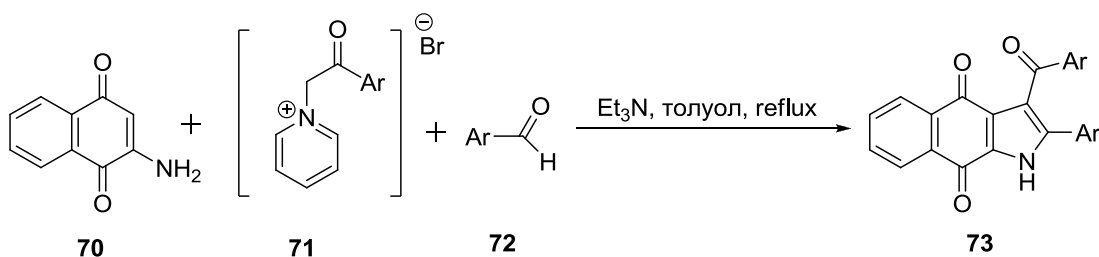


Указывается, что реакция **43**→**68** ускоряется под действием ультразвука.

Недостатком этого способа является использование десятикратного избытка α -аминоацеталей и продолжительность обеих стадий реакций. Выход индолдионов **69** составляет 25-88%.

Другой одnoreакторный способ получения бензо[*f*]индол-4,9-дионов, не включающий использование 2-алкинил-3-*R*-амино-1,4-нафтохинонов, заключается в трехкомпонентном взаимодействии 2-амино-1,4-нафтохинона, *N*-ацилметилпиридиний бромиды и ароматических альдегидов [94] (схема 39).

Схема 39

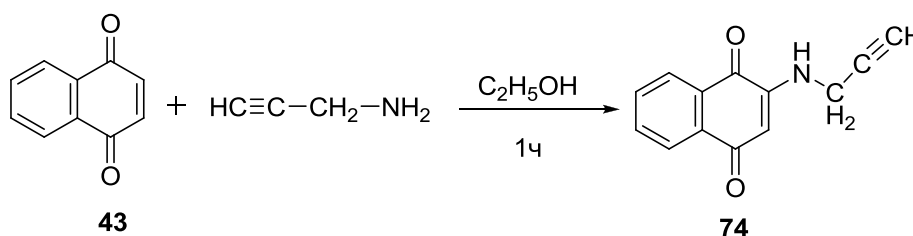


К сожалению, этот способ получения бензо[*f*]индол-4,9-дионов приводит лишь к продуктам, содержащим в положениях 2,3 соответственно арильные и бензоильные остатки.

1.3.6. Синтез и биологическая активность производных 1-аминонафтохинона, содержащих 1,2,3-триазольный цикл на основе 2-пропаргиламино-1,4-нафтохинона

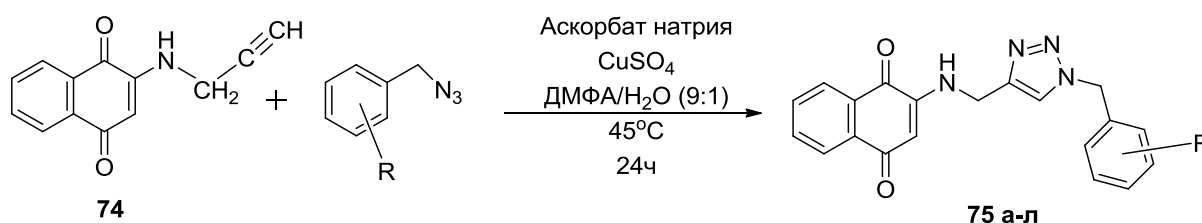
В последние годы в разных исследовательских центрах проводятся работы, связанные с использованием 2-пропаргиламино-1,4-нафтохинона (74). 2-Пропаргиламино-1,4-нафтохинон является достаточно доступным продуктом, получаемый при окислительном аминировании 1,4-нафтохинона пропаргиламином (схема 40) [95].

Схема 40



В работе [95] 2-пропаргиламино-1,4-нафтохинон (74) вводился в клик-реакцию с бензилазидами. При этом образовывались триазолы 75 (схема 41).

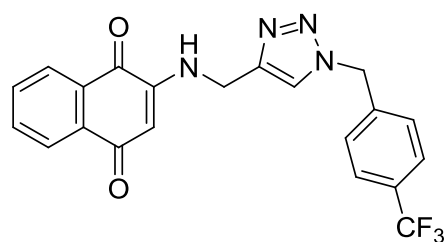
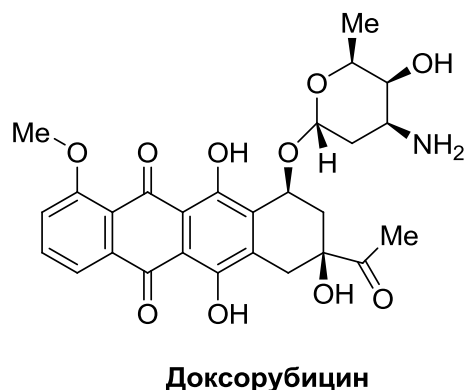
Схема 41



R = H (а); 4'-NO₂ (б); 4'-Cl (в); 4'-F (г); 4'-Me (д); 4'-CF₃ (е); 3',4'-Cl (ж); 4'-*t*-Bu (з); 3'-Cl (и); 4'-OMe (к); 4'-Br (л)

Цитотоксическая активность триазолов 75 а-л определялась по известным методикам для различных раковых клеток MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), HT-29 (человеческая колоректальная аденокарцинома) и MOLT-4 (человеческий острый лимфобластный лейкоз) и сравнивалась с активностью доксорубина (рисунок 1).

Рисунок 1.

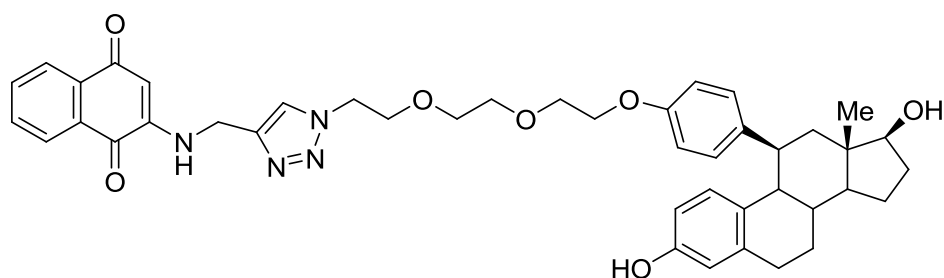


2-((1-(4-(Трифторметил)бензил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-1,4-нафтохинон (75 e)

Эти вещества оказались по линии раковых клеток (MCF-7, HT-29, MOLT-4) слабее по сравнению с доксорубицином. Сравнительно более активным среди серии веществ **75 а-л** оказался продукт **75 e**.

Работа [96] посвящена синтезу и испытанию биологической активности аналогов эстрадиола. В частности, среди аналогов эстрадиола приводится пример следующего производного нафтохинона **73** (рисунок 2).

Рисунок 2.

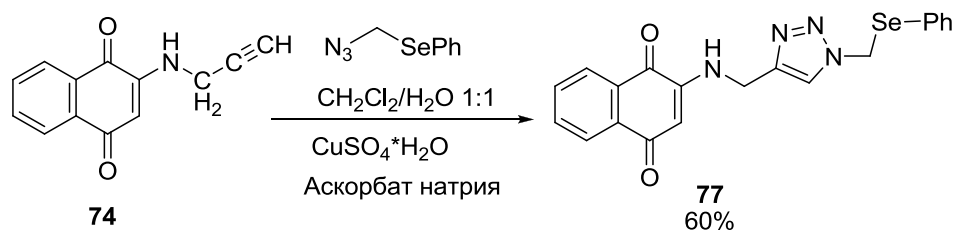


2-((1-(2-(2-(2-(4-3,17в-Дигирокси-эстра-1,3,5(10)-триен-11в-ил)фенокси)этокси)этил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)метиламино)-1,4-нафтохинон (76)

Введение терминального 1,4-нафтохинонового фрагмента для получения производного **76** привело к небольшому улучшению антиэстрогенного ответа и сохранению полных антагонистических свойств.

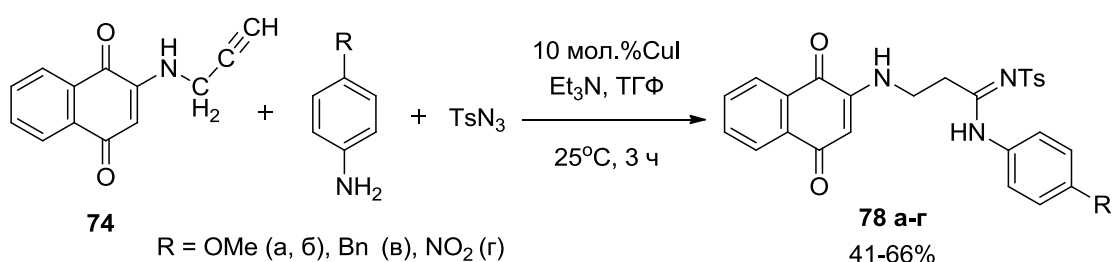
В работе [97] показано, что наличие в молекулах производных нафтотриазола атомов селена также повышает противораковую активность веществ. Например, продукт **77** по активности оказался близок к доксорубицину (схема 42).

Схема 42



Отмечается [98], что биологическая активность производных пропаргиламинонафтохинона **74** сохраняется также при разрушении триазольного цикла в результате трехкомпонентного синтеза (схема 43).

Схема 43



Амидины **78 а-г** незначительно уступают по антипролиферативной активности в сравнении с доксорубицином. Конъюгаты **78 а-г** были более эффективными в отношении раковых клеток шейки матки (Hela) и молочной железы (MCF-7), чем к раковым клеткам легких (A549) и линии раковых клеток простаты (DU-145). Важно отметить, что эти соединения были значительно менее цитотоксичными по отношению к нормальной линии клеток человека (HEK-293) в сравнении с линиями раковых клеток.

1.4. Синтез азотистых гетероциклов на основе

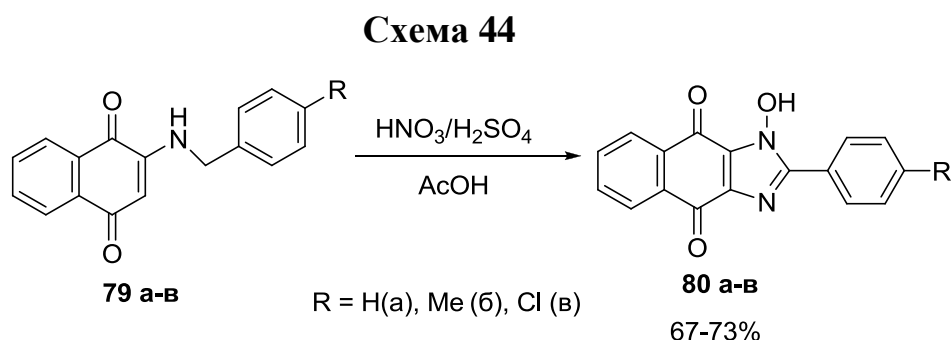
2-R-амино-1,4-нафтохинонов

1.4.1. Синтез 1-гидрокси-2-R-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью

Как показано в параграфе 1.3.1. нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионы представляют интерес как вещества, проявляющие противораковую активность [52] и бактериостатические свойства [60].

1-Гидрокси-2-арил-1H-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы менее изучены, хотя известно, что производные конденсированных N-гидроксибензимидазолов контролируют активность распространенных микробов, уменьшая их рост и сопротивление к действию антибиотиков и окислителей [99].

В работе [100] предложен удобный способ получения 1-гидрокси-2-арил-1H-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**80**) реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов (**79**) с нитрующей смесью в уксусной кислоте (схема 44).



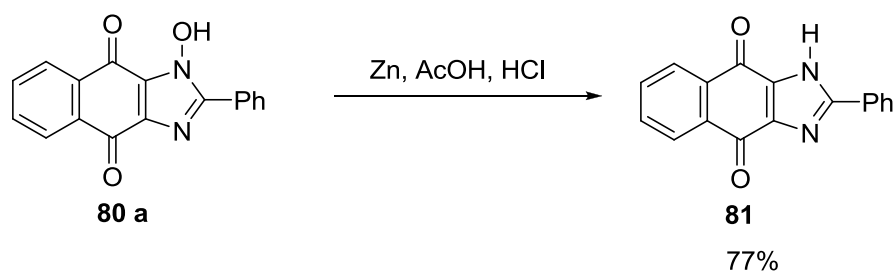
Интересно, что реакция 2-бензиламинонафтохинонов (**79**) с нитрующей смесью приводит к гидроксимидазолам **80** при ее проведении именно в уксусной кислоте.

Строение гидроксимидазолов **80** подтверждено физико-химическими методами и их химическими превращениями. Спектры ЯМР¹H гидроксимидазолов **80** идентичны спектрам 2-арил-1H-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**27**); уширенные синглетные сигналы протонов гидроксильных групп гидроксимидазолов **80** находятся при 13.20 – 13.40 м.д.

В ИК спектрах гидроксимидазолов **80** валентные колебания карбонильных групп проявляются при 1680 и 1662 см⁻¹. Как известно, образование внутримолекулярных водородных связей в 1-гидрокси- и 1-амино-9,10-антрахинонах приводит к смещению полосы карбонильного поглощения в низкочастотную область [101]. По-видимому, в гидроксимидазолах **80** также образуются внутримолекулярные водородные связи.

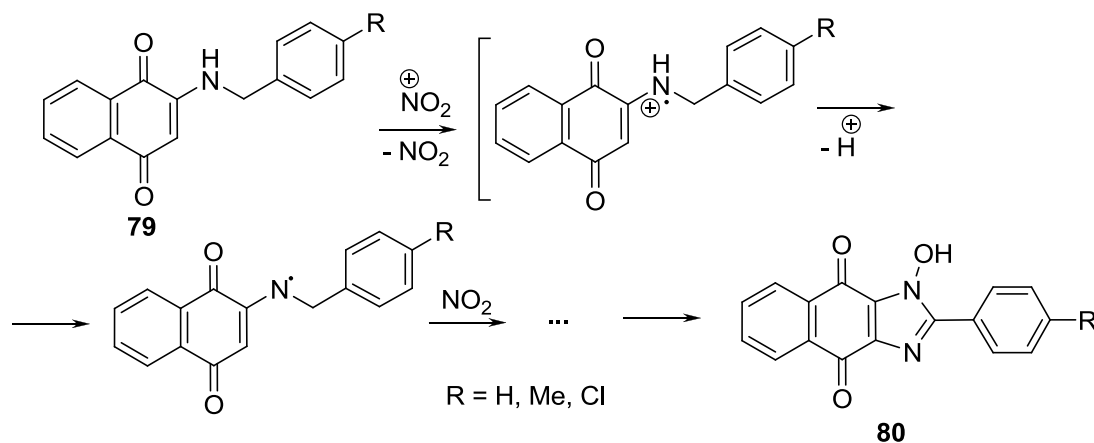
Восстановление 1-гидрокси-2-фенил-1Н-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**80 a**) цинковой пылью в смеси уксусной и соляной кислот приводит к 2-фенил-1Н-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диону (**81**), структура которого подтверждена физико-химическими методами (схема 45). Следовательно, гидроксиимидазолы **80** являются удобными предшественниками продуктов **81**.

Схема 45



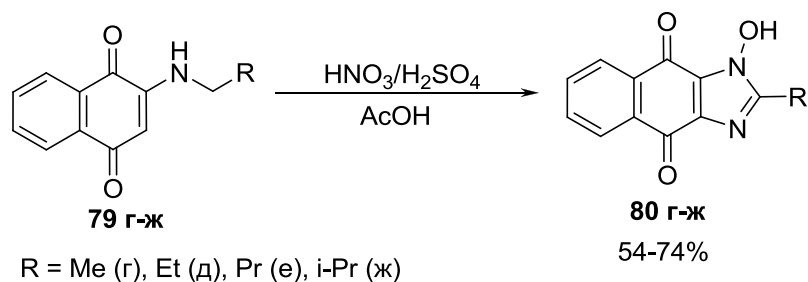
Для превращения 2-(4-*R*-фенилметил)амино-1,4-нафтохинонов (**79**) в 1-гидрокси-2-арил-1Н-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**80**) предложен следующий механизм (схема 46) [102].

Схема 46



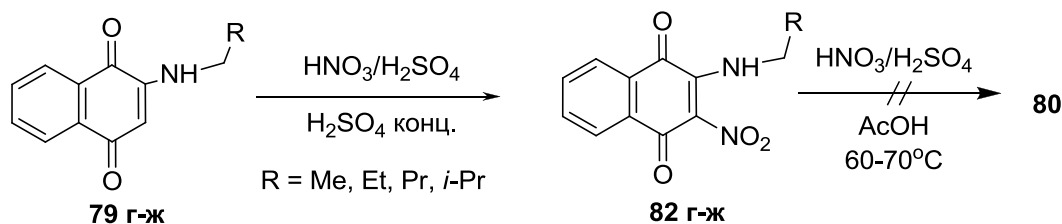
2-Алкиламино-1,4-нафтохиноны при действии нитрующей смеси в уксусной кислоте превращались в соответствующие 2-алкил-1-гидрокси-1Н-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**80 a-г**) [103] (схема 47).

Схема 47



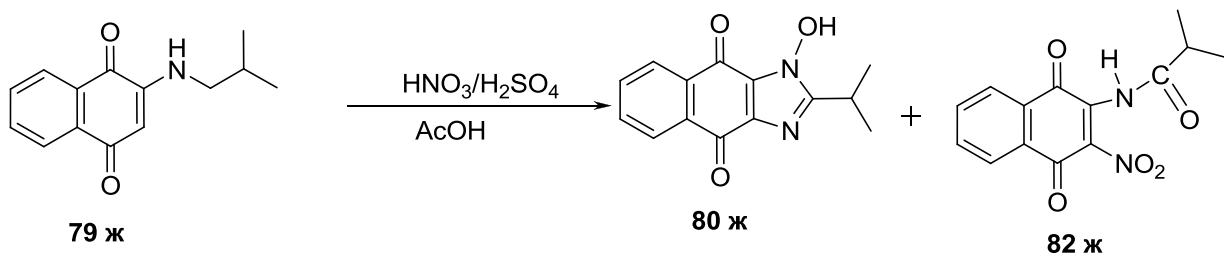
Как и циклизация 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов **79 г-ж**, данная реакция **79 г-ж**→**80 г-ж** протекает именно в уксусной кислоте. В серной кислоте аминафтохиноны **79 г-ж** под действием нитрующей смеси превращались в 3-нитро-2-алкиламино-1,4-нафтохиноны (**82**) [103], которые при 60-70 °С не образовывали гидрокиимидазолы **80** (схема 48).

Схема 48



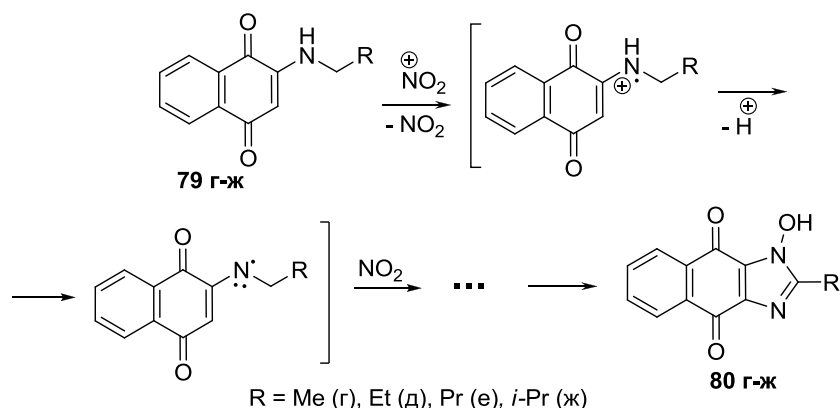
На примере 2-изобутиламино-1,4-нафтохинона **79 ж** показано, что в качестве побочного продукта получается 2-(2-метилпропаноиламино)-3-нитро-1,4-нафтохинон **82ж** (схема 49).

Схема 49



Эти данные свидетельствуют о том, что образование 1-гидрокси-2-R-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов происходит по катион-радикальному механизму (схема 50) и не включает участия алкиламинонитронафтохинонов **82**.

Схема 50



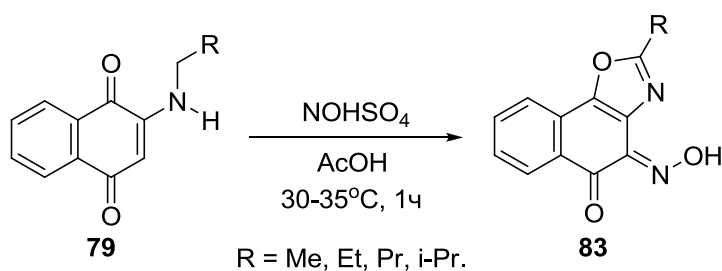
Таким образом, в работах [100, 101] представлен удобный способ получения новой группы 1-гидрокси-2-алкил(арил)-1H-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов.

1.4.2. Синтез 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-d][1,3]оксазол-4-оксимов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой

В последнее время возрос интерес к конденсированным производным оксазола в связи с различными видами биологической активности, проявляемые ими. Известно, что конденсированные оксазолы обладают антибактериальной, антипролиферативной, противотуберкулезной, фунгицидной активностью [104-107].

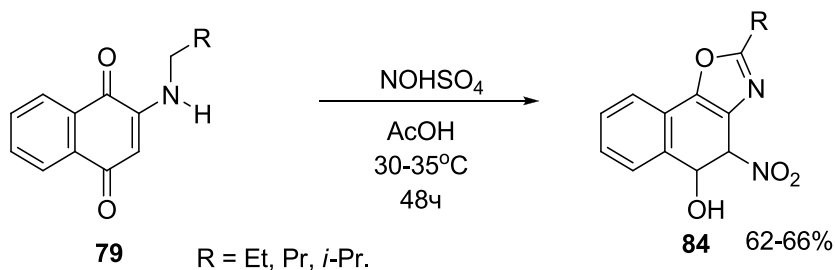
Удобный способ получения 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-d][1,3]оксазол-4-оксимов **83** предложен в работе [108]. Показано, что 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны **79** при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте с хорошим выходом (78-87%) превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-d][1,3]оксазол-4-оксимы **83** (схема 51).

Схема 51



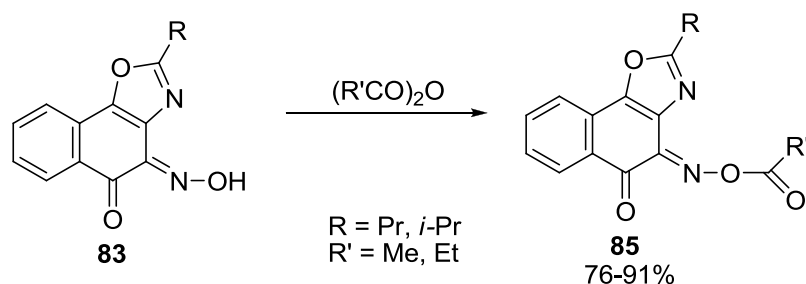
При использовании большего избытка нитрозилсерной кислоты, а также более продолжительной выдержке образовывались 2-алкил-5-гидрокси-4-нитронафто[2,1-d][1,3]оксазолы **84** (схема 52).

Схема 52



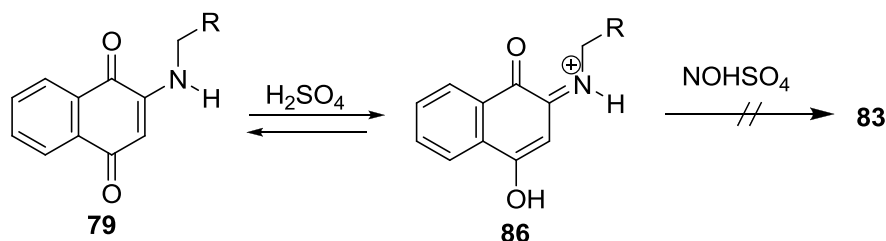
Оксимы **84** легко ацилируются по оксимной группе (схема 53).

Схема 53



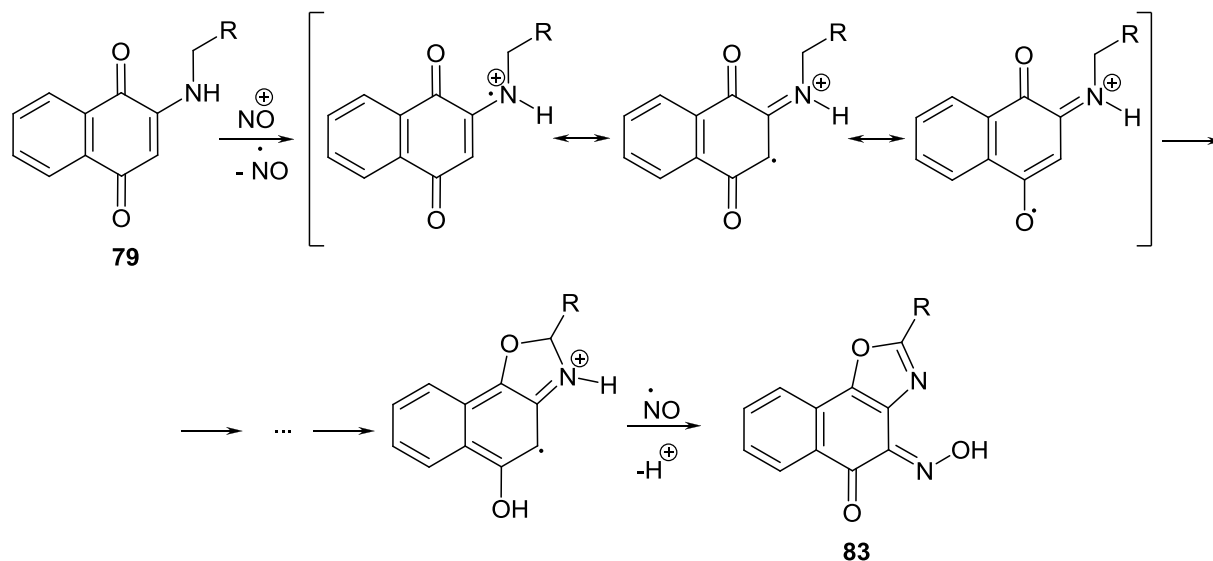
Интересно, что при действии на алкиламинохиноны **79** нитрозилсерной кислотой в серной кислоте, образование оксазолов **83** не наблюдалось. По-видимому, аминоксины **79** в серной кислоте протонируются, а их протонированные формы **86** оказываются не активными к нитрозилсерной кислоте (схема 54).

Схема 54



Очевидно, превращение аминоксинов **79** в оксазолы **83** протекает по катион-радикальному механизму (схема 55).

Схема 55



Таким образом, в работе [108] найден новый препаративно удобный способ получения 2-R-4,5-диоксонафто[2,1-d][1,3]оксазол-4-оксимов, пригодных для дальнейших функционализаций с целью получения биологически активных веществ.

Заключение к литературному обзору

2-R-амино-1,4-нафтохиноны используются для синтеза различных производных, содержащих имидазольный, оксазольный, триазольный и триазол-N-оксидный, пирролидиновый фрагменты, конденсированные с нафтохиноидным остатком. Многие из подобных продуктов проявляют различные виды биологической активности (противоопухолевой, цитотоксической, антигистаминной, фунгицидной и др.).

Вместе с тем, 2,2-дигидрокси-1,3-индандион является ценным синтоном для синтеза различных конденсированных полициклических азотистых гетероциклов, перспективных в связи с их антиоксидантными, противоопухолевыми, цитотоксическими и флуоресцентными свойствами. Во многих случаях нингидрин взаимодействует с енаминами, что приводит к перспективным в плане биологической активности продуктам.

Енамины могут получаться непосредственно из 1,3-дикетонов и аминов и без выделения вводиться в реакции с нингидрином.

Учитывая, что 2-R-амино-1,4-нафтохиноны структурно подобны енаминам, изучение реакций нафтохинонов, в том числе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином является актуальной задачей.

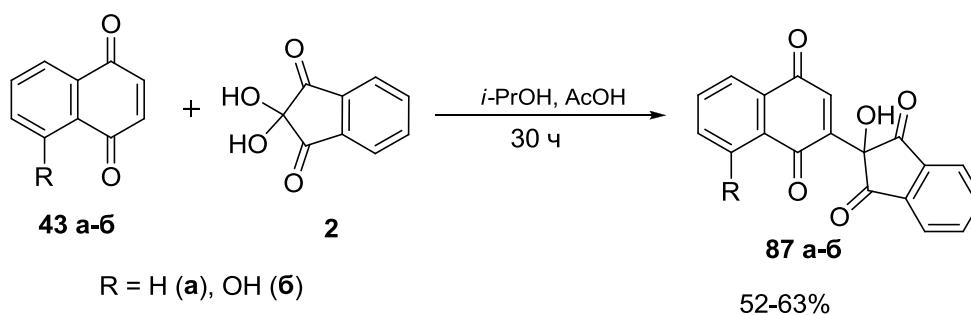
Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Особенности взаимодействия 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных условиях

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

Нами установлено, что 1,4-нафтохинон (**43 а**) или 5-гидрокси-1,4-нафтохинон (юглон) (**43 б**) при многочасовом кипячении в 2-пропанол с уксусной кислотой и нингидрином (**2**) превращаются в 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионы (**87 а-б**) (схема 56) [109].

Схема 56



УФ-спектр продукта **87 а** в длинноволновой области (300-340 нм) подобен спектру исходного 1,4-нафтохинона **43 а** и определяется $n \rightarrow \pi^*$ переходом хиноидных карбонильных групп. В УФ-спектре хинона **87 б** поглощение в области 360-500 нм соответствует, как и в юглоне **43 б**, $n \rightarrow \pi^*$ переходу гидроксильной группы. В области 200-300 нм поглощение в которой объясняется $\pi \rightarrow \pi^*$ переходами исходных и конечных веществ, а также $n \rightarrow \pi^*$ переходами карбонильных групп продуктов **87 а-б**, оптическая плотность последних больше, поскольку в формировании полос поглощения в этой области участвуют π -связи как нафтохинонового, так и нингидринового фрагментов (рисунок 3).

Рисунок 3. Электронные спектры поглощения 1,4-нафтохинона (**43 а**) и 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**). Растворитель: этанол; $C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.

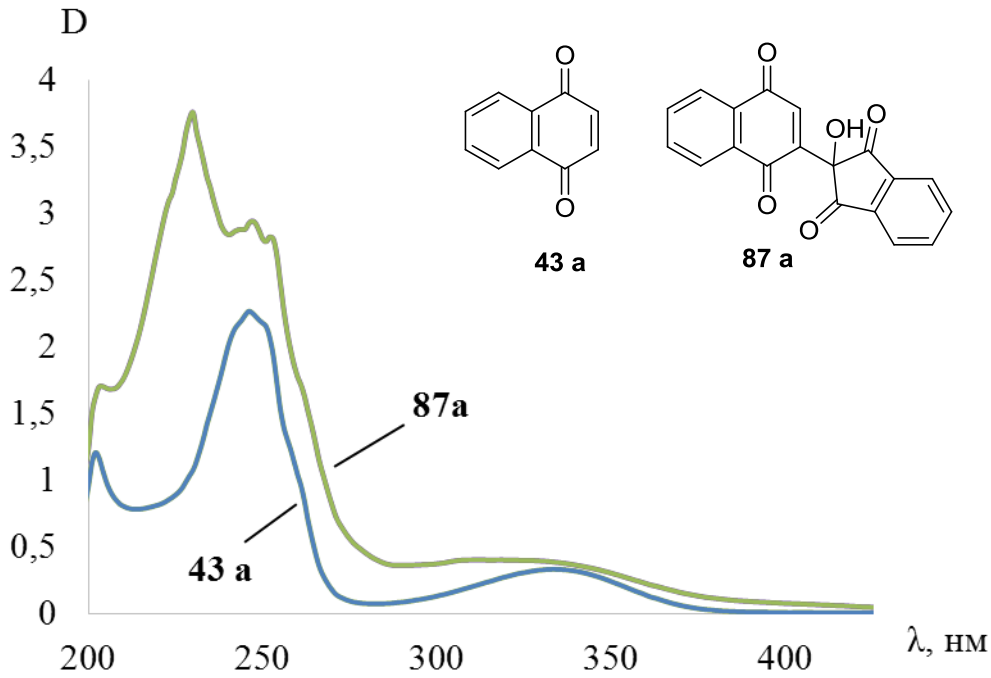
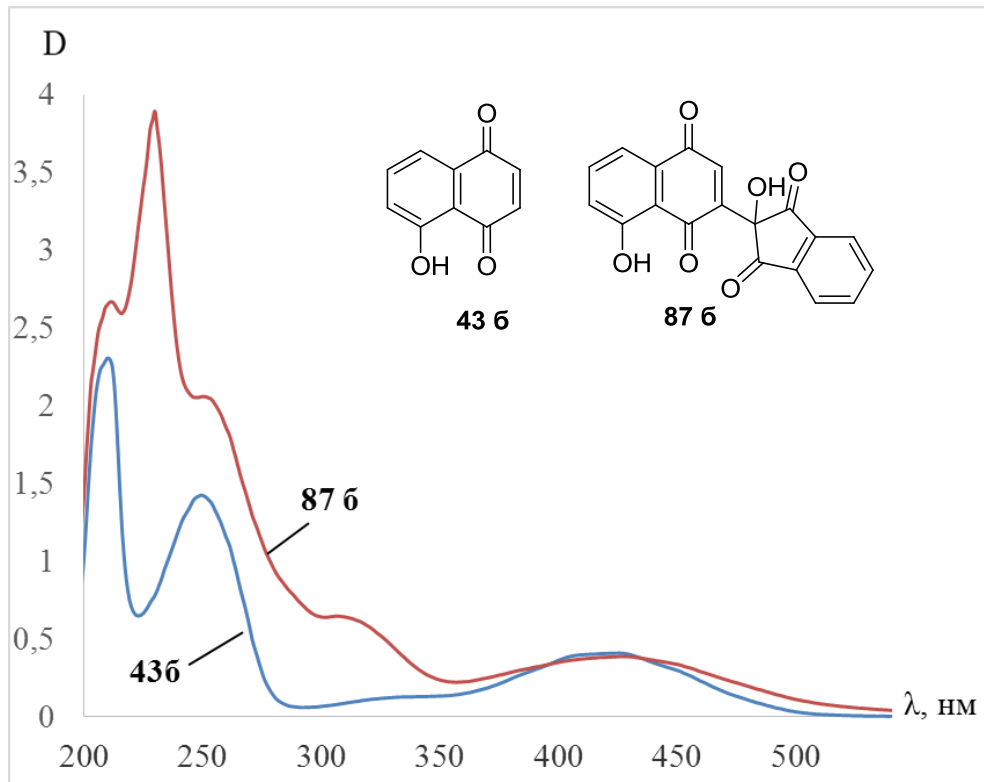


Рисунок 3. Электронные спектры поглощения 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (**43 б**) и 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 б**). Растворитель: этанол; $C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.



Масс-спектры продуктов **87 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 (рисунок 4).

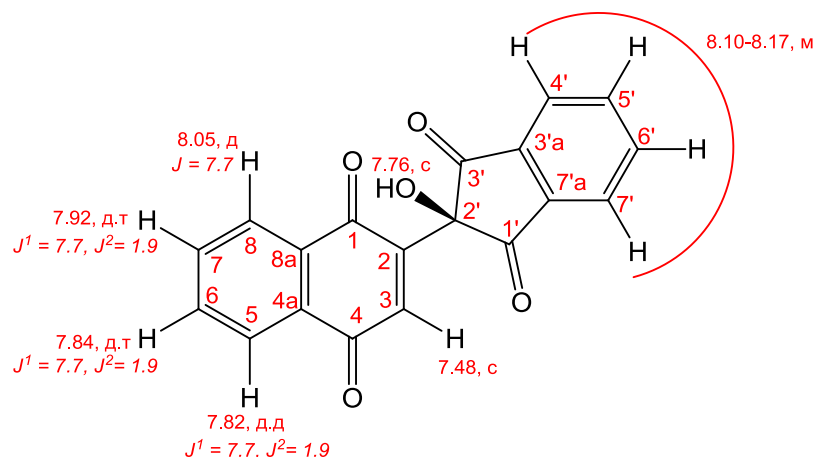
Рисунок 4. Масс-спектр 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**) (ЭУ, 70 эВ).

Mass	Intens.	Rel.Int(%)	Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
17	60	6.01	17	*	6.01
18	229	22.92	18	****	22.92
28	82	8.21	28	*	8.21
76	57	5.71	76	*	5.71
76	104	10.41	76	**	10.41
77	74	7.41	77	*	7.41
102	63	6.31	102	*	6.31
104	193	19.32	104	***	19.32
105	105	10.51	105	**	10.51
133	111	11.11	133	**	11.11
176	64	6.41	176	*	6.41
178	56	5.61	178	*	5.61
205	115	11.51	205	**	11.51
206	72	7.21	206	*	7.21
218	96	9.61	218	**	9.61
233	91	9.11	233	*	9.11
233	94	9.41	233	*	9.41
234	107	10.71	234	**	10.71
246	134	13.41	246	**	13.41
262	218	21.82	262	****	21.82
273	137	13.71	273	**	13.71
274	119	11.91	274	**	11.91
275	27	2.70	275	-->	2.70
278	5	0.50	278	-->	0.50
288	5	0.50	288	-->	0.50
289	56	5.61	289	*	5.61
289	65	6.51	289	*	6.51
290	369	36.94	290	*****	36.94
291	89	8.91	291	*	8.91
292	15	1.50	292	-->	1.50
301	19	1.90	301	-->	1.90
301	20	2.00	301	-->	2.00
302	43	4.30	302	-->	4.30
318	783	78.38	318	*****	78.38
318	999	100.00	318	*****	100.00
319	379	37.94	319	*****	37.94
320	111	11.11	320	**	11.11
321	11	1.10	321	-->	1.10

В ИК-спектрах хинонов **87 а-б** имеются полосы валентных колебаний карбонильных групп нингидринового и хиноидного фрагментов (**87 а** $\nu/\text{см}^{-1}$: 1748 (C=O); 1708 (C=O), 1660 (C=O); **87 б** $\nu/\text{см}^{-1}$: 1750 (C=O), 1712 (C=O), 1641 (C=O)).

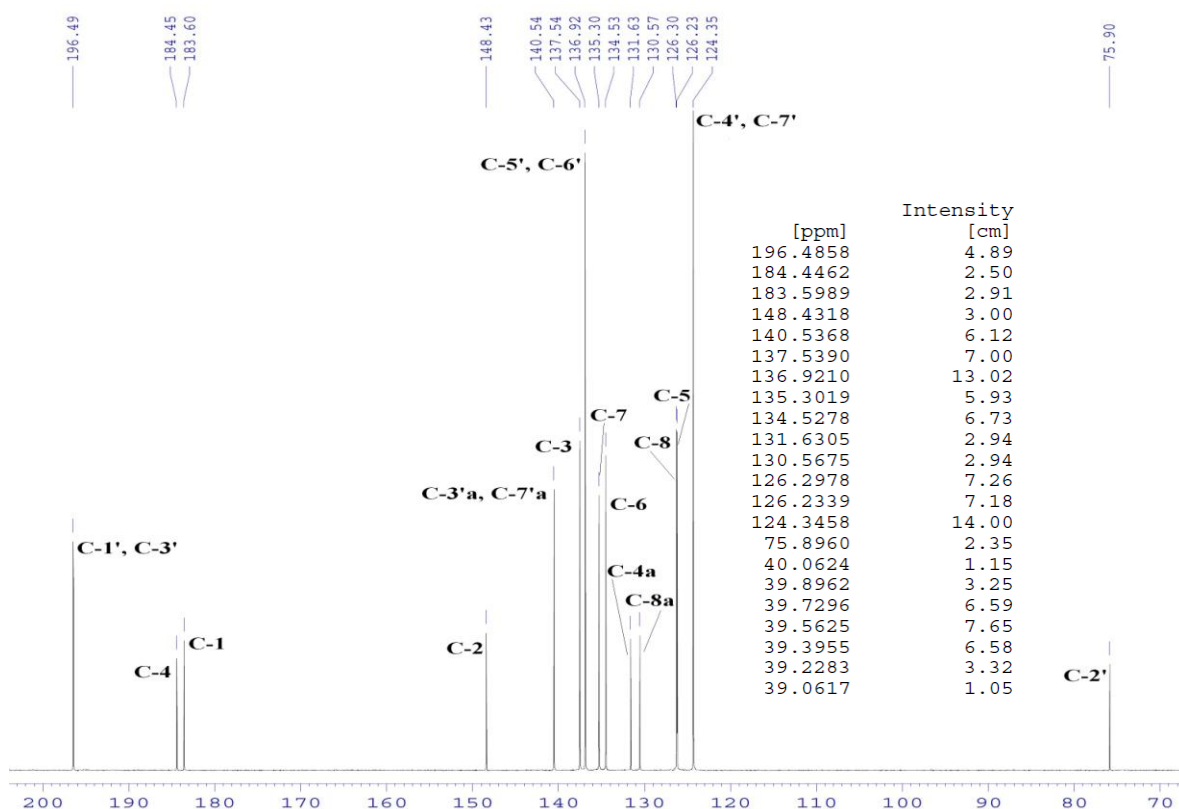
В спектре ЯМР ^1H хинона **87 а** (рисунок 5) мультиплетный сигнал четырех протонов нингидринового фрагмента расположен в области 8.10-8.17 м.д. (4H , $\text{C}^{4'-7'}$), при 8.05 м.д. имеется дублетный сигнал протона H^8 ($J = 7.7$), при 7.82 м.д. находится дублетный сигнал протона H^5 ($J = 7.7$). Триплетные сигналы протонов $\text{H}^{6,7}$ находятся при 7.84 м.д. и 7.92 м.д. соответственно (рисунок 5).

Рисунок 5. Количественные характеристики (δ , м. д. J , Гц) спектра ЯМР ^1H 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**) (500 и 125 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС).



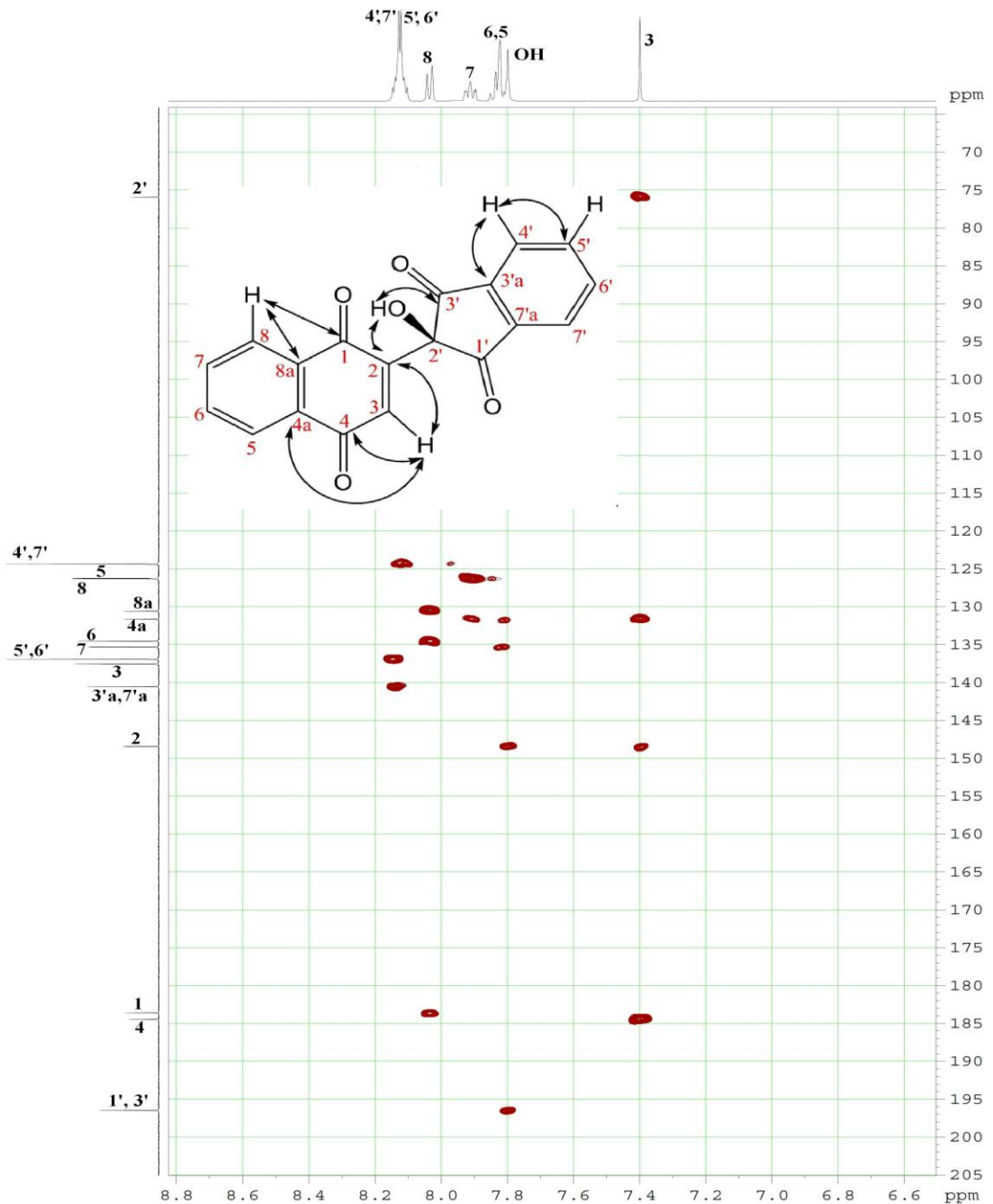
В спектре ЯМР ^{13}C продукта **87 а** (рисунок б) имеются сигналы 15 атомов углерода, причем интенсивности сигналов атомов углерода инденового остатка удвоены вследствие их эквивалентности.

Рисунок 6. Спектр ЯМР ^{13}C 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**) (500 и 125 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС).



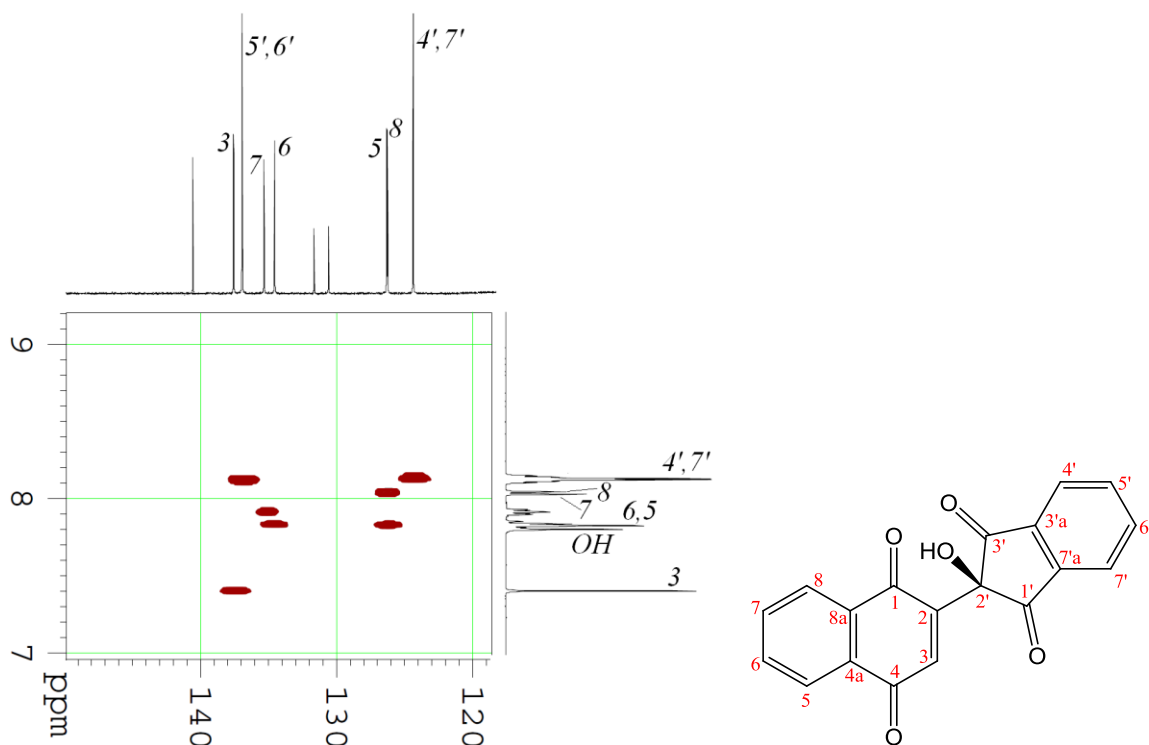
Структура 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**) также подтверждена данными двумерной гетероядерной спектроскопии. На рисунке 7 изображен спектр НМВС (Heteronuclear Multiple Bond Correlation) вещества **87 а**. Изогнутыми обоюдными стрелками отмечены коррелирующие атомы углерода и водорода.

Рисунок 7. Спектр НМВС 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).



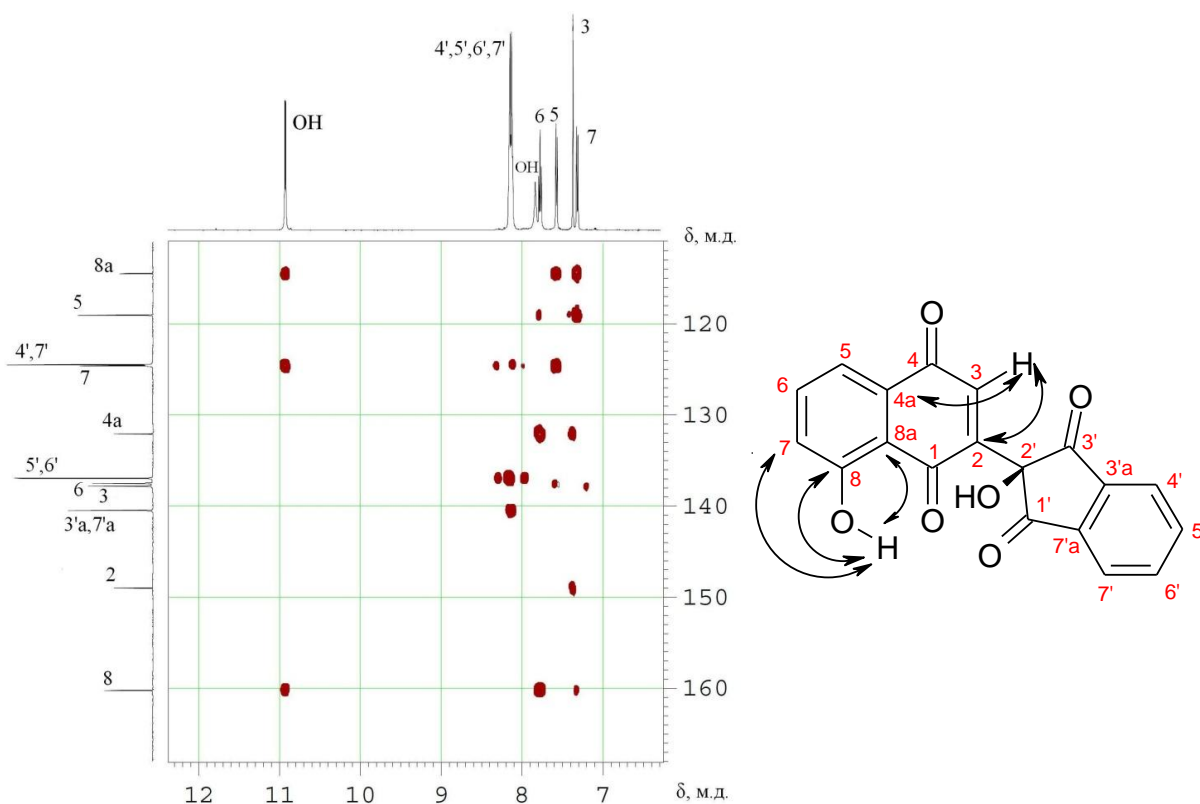
На рисунке 8 представлен фрагмент спектра HSQC (Heteronuclear Single Quantum Coherence) продукта **87 а**. Как видно, слабopольные мультиплетные сигналы протонов нингидринового фрагмента (8.10 – 8.17 м.д.) коррелируют с сигналами соответствующих атомов углерода ($C^{4',7'}$ 124.35 м.д.; $C^{5',6'}$ 136.92 м.д.); также имеются кросс-пики, соответствующие корреляциям $H^3 - C^3$ (7.48 – 137.54 м.д.) и корреляциями $H^5 - C^5$ (7.82 – 126.23 м.д.), $H^6 - C^6$ (7.84 – 134.53 м.д.), $H^7 - C^7$ (7.92 – 135.30 м.д.), $H^8 - C^8$ (8.05 – 126.30 м.д.).

Рисунок 8. Фрагмент спектра HSQC 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 а**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).



Аналогичные данные были получены также для 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 б**). Характерно, что остаток нингидрина и гидроксильная группа нафтохинонового фрагмента находятся в положениях 2,8 соответственно (рисунок 9).

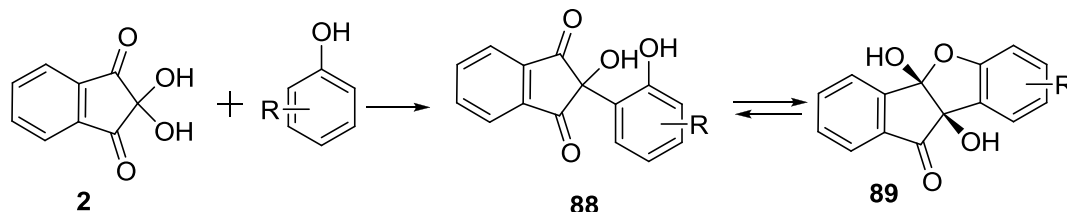
Рисунок 9. Фрагмент спектра НМВС 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (**87 б**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).



Превращение **43 а**→**87 а** протекает еще медленнее (50 ч) в кипящем безводном *o*-ксилоле. Найденная реакция **43**→**87** включает именно непосредственное взаимодействие нингидрина с хинонами **43 а-б** в отличие от трехкомпонентных реакций, включающих, например, взаимодействие 1,4-нафтохинона с аминотилуксусной кислотой, а затем с нингидрином (см. схема 13, стр. 14).

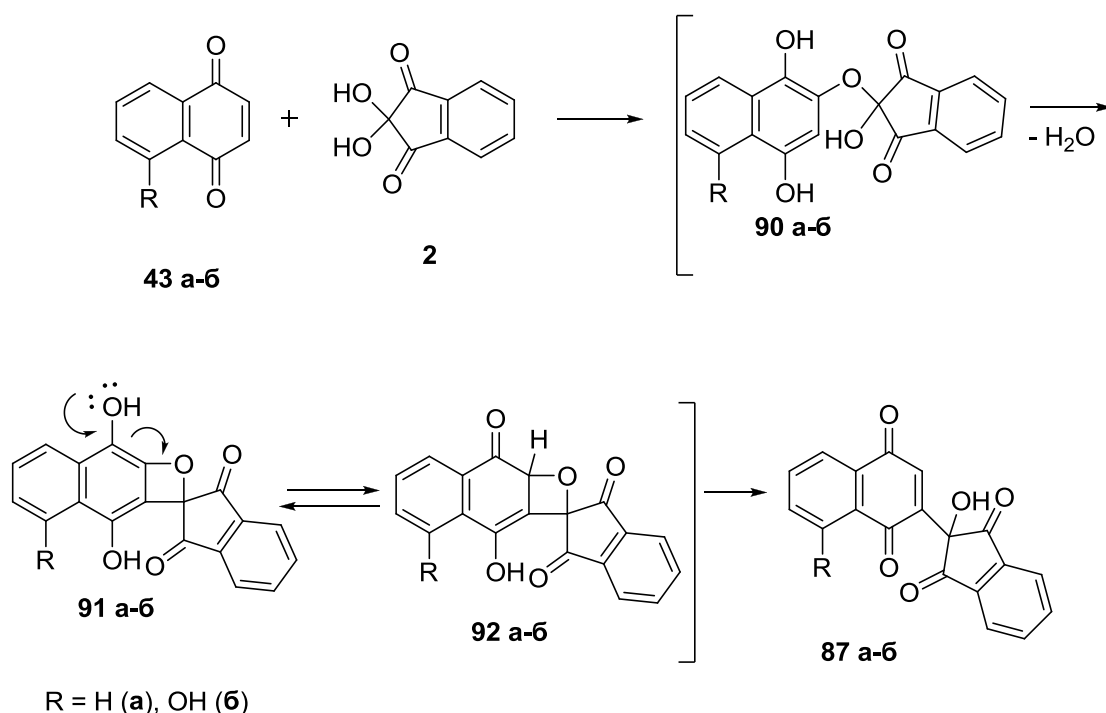
Характерно, что взаимодействие юглона (**43 б**) с нингидрином протекает с участием электронодефицитной хиноидной части молекулы, а не бензоидного цикла, содержащую гидроксильную группу. Как известно, нингидрин реагирует с фенолами, содержащими электронодонорные заместители, при этом образуются 2-(2-гидроксиарил)-2-гидрокси-1,3-индандионы (**88**), которые находятся в равновесии с циклическими полукеталами (**89**) (схема 57) [110].

Схема 57



Очевидно, гидроксильная группа, находящаяся в молекуле юглона, из-за электроноакцепторного влияния хиноидного фрагмента не может активировать бензоидный цикл к подобному направлению реагирования. По-видимому, реакции **43**→**87** включают предварительное восстановительное алкоксилирование хинонов **43 а-б** нингидрином, последующее внутримолекулярное алкилирование и изомеризацию интермедиатов **90 а-б** → **91 а-б** → **92 а-б** (схема 58).

Схема 58



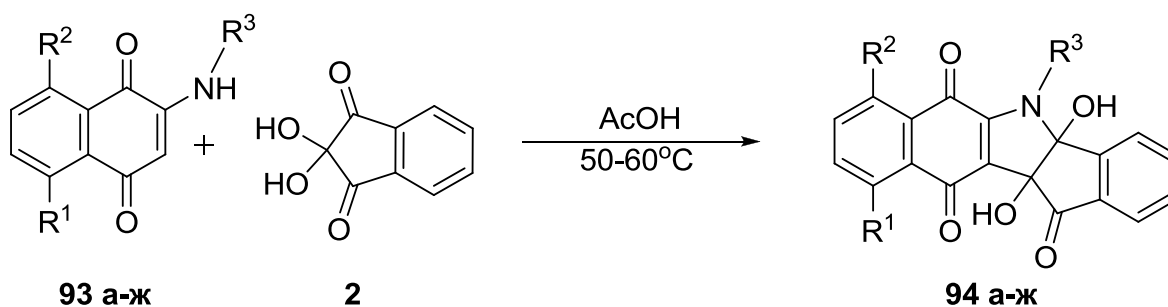
Особенность предложенного механизма заключается в том, что ни одна стадия не требует участия внешних окислителей или восстановителей, чем и может объясняться достаточно высокий выход продуктов **87 а-б**. Кроме того, расщепление оксетанового цикла (гетеролиз связи C-O) интермедиатов **91 а-б**, **92 а-б** облегчается как электроноакцепторным влиянием

карбонильных групп, так и электронодонорными свойствами гидроксильных групп.

2.1.2. 5-R-4b,11b-Дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионы: способы получения и особенности структуры

2-*R*-Амино-1,4-нафтохиноны **93 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(11b*H*)трионов (**94 а-ж**) (схема 59) [111].

Схема 59



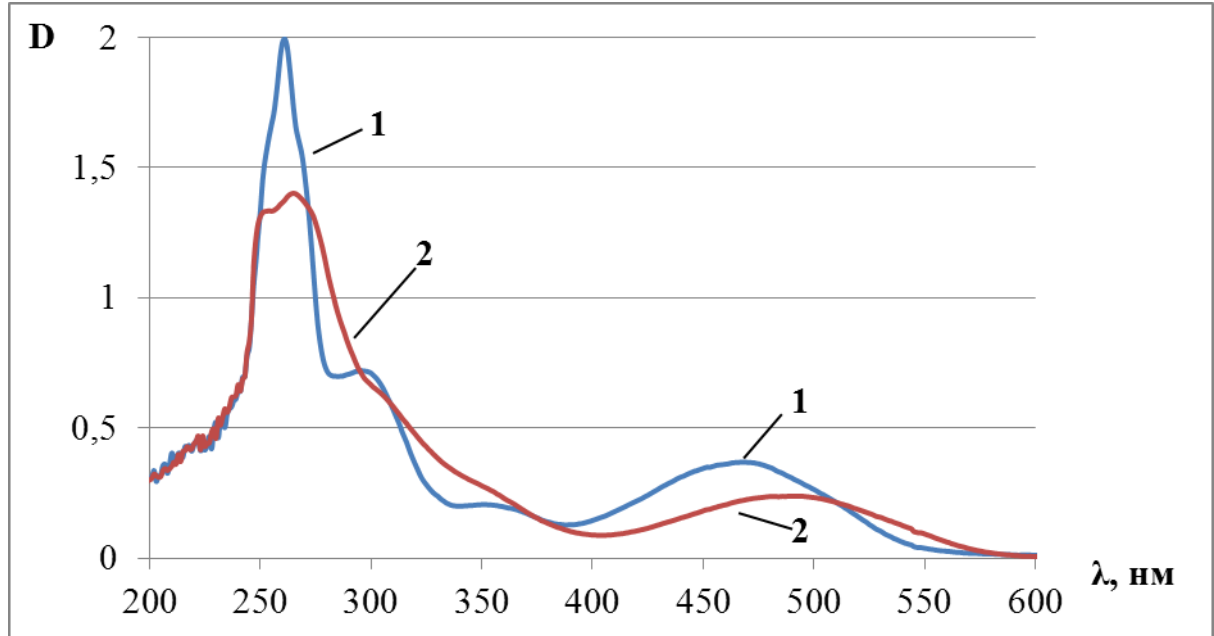
а-д R^{1,2} = H, R³ = H (а), Pr (б), Bu (в), *i*-Bu (г), 3-MeBu (д)
е R¹ = OH, R² = H, R³ = Bu
ж R¹ = H, R² = OH, R³ = Bu

68-95%

Структура 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионов (**94 а-ж**) подтверждена физико-химическими методами. УФ-спектры **94 а-ж** подобны спектрам 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов **93 а-ж**, но длинноволновые максимумы поглощения продуктов **94 а-ж** смещены bathochromно на 20 нм (рисунок 10).

Рисунок 10. Электронные спектры поглощения: 2-бутиламино-1,4-нафтохинон (1); 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11bH)трион (**94 в**) (2).

Растворитель: уксусная кислота, $C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л.



Данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C также согласуются с предложенными структурами (рисунки 11, 12).

Рисунок 11. Количественные характеристики (δ , м. д. J , Гц) спектра ЯМР ^1H 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11bH)триона (**94 в**) (500 и 125 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС).

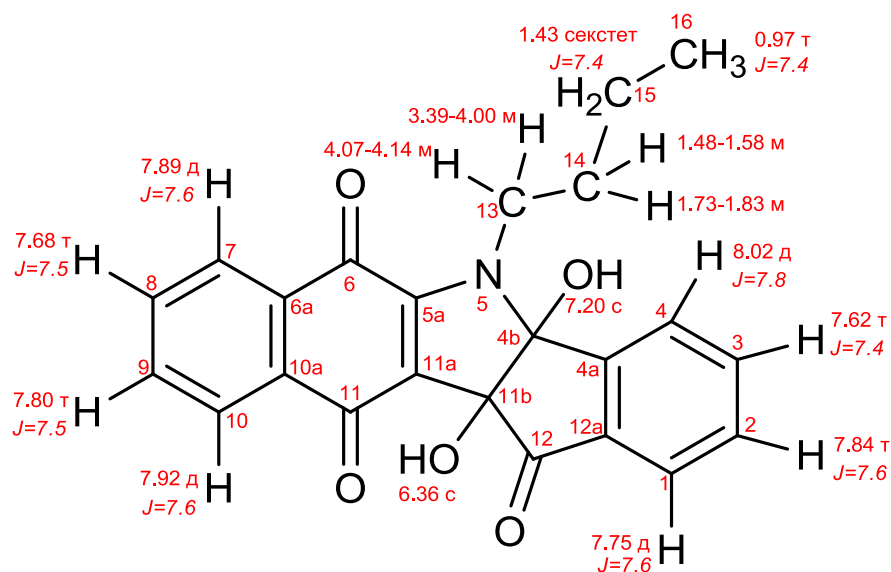
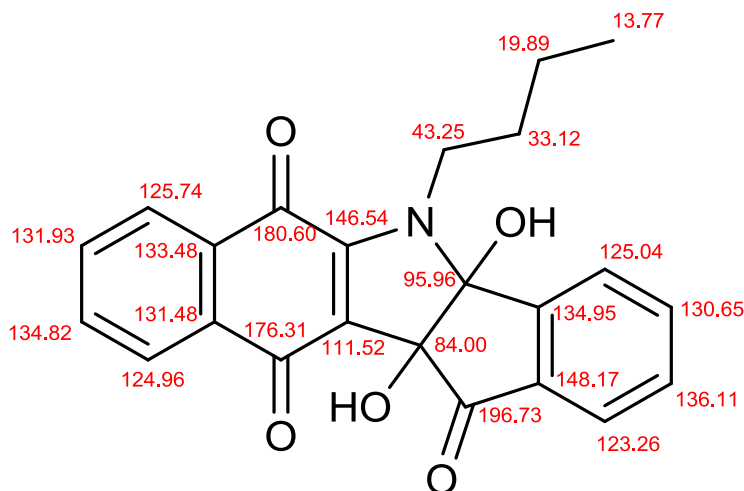


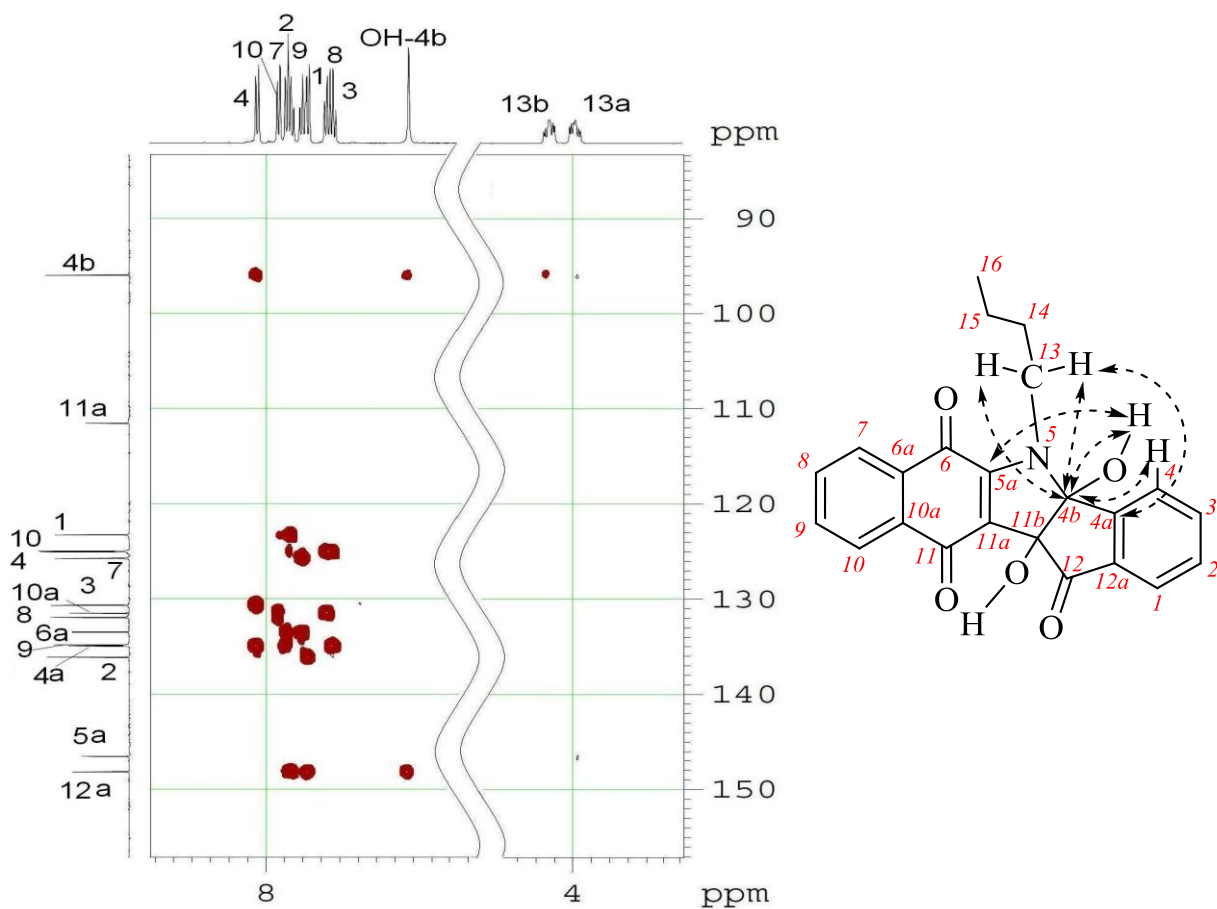
Рисунок 12. Количественные характеристики (δ , м. д.) спектра ЯМР ^{13}C 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)триона (**94 в**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).



Характерно, что в ПМР-спектрах диолов **94 а-ж** сигналы протонов метиленовых групп, связанных с пиррольным фрагментом представлены двумя мультиплетами вследствие их диастереотопии [112].

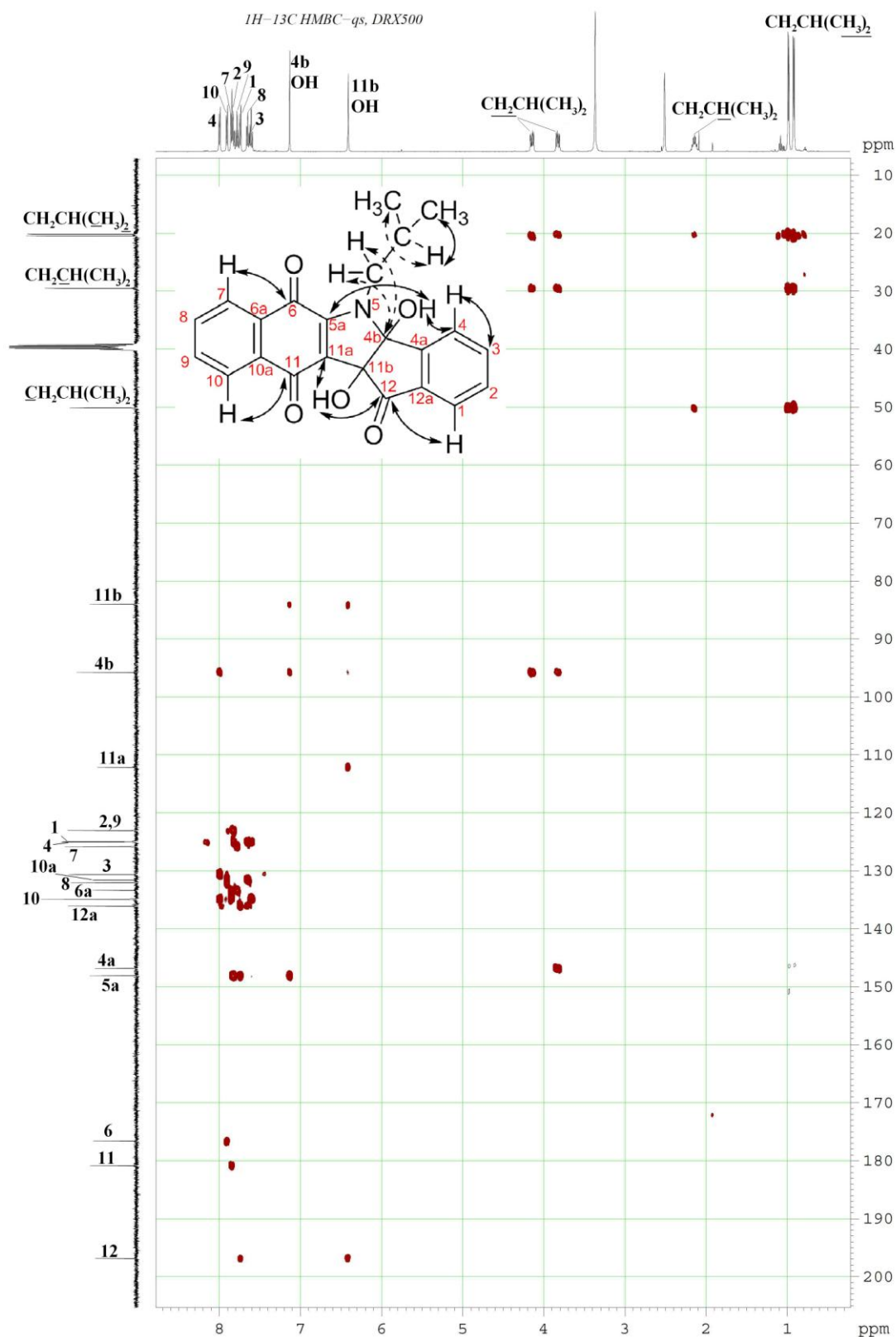
Структура 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)-триона (**94 в**) также подтверждена данными двумерной гетероядерной спектроскопии. На рисунке 13 изображен спектр НМВС вещества **94 в**. Изогнутыми обоюдными стрелками отмечены коррелирующие атомы углерода и водорода.

Рисунок 13. Спектр ЯМР НМВС ^1H - ^{13}C 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)триона (**94 в**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).



Структура 4b,11b-дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)триона (**94 г**) также подтверждена данными двумерной гетероядерной спектроскопии. На рисунке 14 изображен спектр НМВС для вещества **94 г**. Изогнутыми обоюдными стрелками отмечены коррелирующие атомы углерода и водорода.

Рисунок 14. Спектр ЯМР НМВС ^1H - ^{13}C 4b,11b-дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)-триона (**94 г**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).



Структура диолов **94** подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Согласно данным РСА 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-

дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы **94** выделяются в виде гидратов, причем молекула воды локализована рядом с дигидроксипиррольным фрагментом. Интересно, что кристаллогидраты близких по структуре 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов (**94**) могут содержать две или одну молекулу воды (рисунки 15, 16).

Рисунок 15. Молекулярная структура 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-изобутил-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)триона (**94 г**) по данным РСА.

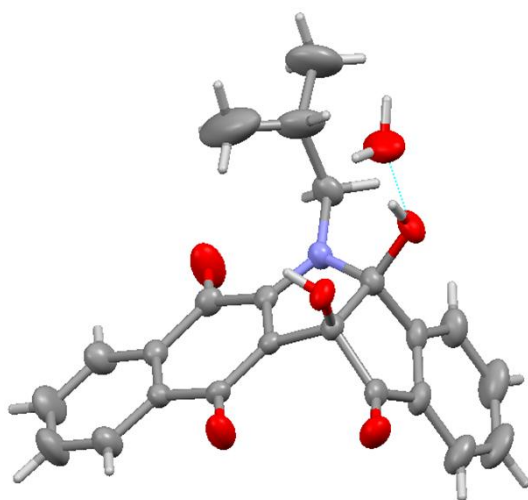
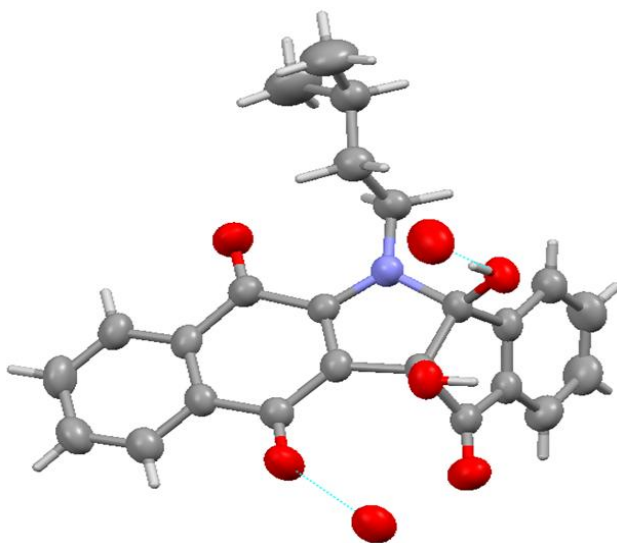


Рисунок 16. Молекулярная структура 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-изоамил-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-триона (**94 д**) по данным РСА.

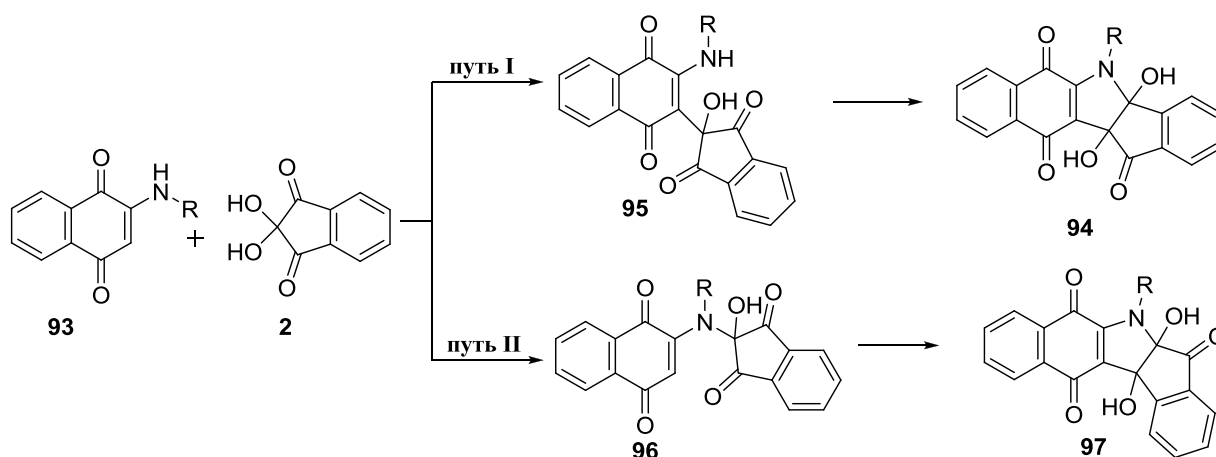


Данные рентгеноструктурного анализа продуктов **94 г** и **94 д** не только подтверждают структуру этих веществ, но и согласуются с параметрами их ЯМР спектров. Так в ЯМР ^1H спектрах химические сдвиги протонов гидроксильных групп, находящихся в положениях **4b** и **11b**, существенно различаются ($\delta = 6.41$ м.д., $\delta = 7.12$ м.д. для **94 г** и $\delta = 6.33$ м.д., $\delta = 7.19$ м.д. для **94 д** соответственно). Очевидно, гидроксильная группа, находящаяся ближе к атому азота, участвует в образовании межмолекулярной водородной связи с молекулой воды, что и приводит к смещению синглетного сигнала в слабое поле. В то же время гидроксильная группа, находящаяся в положении **11b**, пространственно удалена от карбонильных групп хиноидного и нингидринового фрагментов, и скорее способна образовывать ВВС с соседней гидроксильной группой.

Химические сдвиги атомов углерода карбонильных групп нингидринового остатка практически не отличаются от соответствующих сигналов продуктов **87 а-б**, описанных в параграфе 2.1.1. ($\delta = 196.49$ м.д., $\delta = 196.21$ м.д.). По-видимому, гидроксильные группы нингидринового фрагмента практически не образуют ВВС с карбонильными группами.

Взаимодействие 2-R-амино-1,4-нафтохинонов (**93**) с нингидрином может протекать в две стадии по следующим маршрутам (схема 60):

Схема 60



Продукты **6-R-6a,11b-дигирокси-6,6a-дигиробензо[f]индено[2,1-b]индол-5,7,12(11bH)-трионы (97)** изомерны **5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-**

дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионам (**94**). Однако, учитывая данные РСА можно утверждать, что реакция 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов (**93**) с нингидрином протекает по пути **I**.

Хроматографический контроль превращения *R*-аминонафтохинонов **93** в 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионы (**94**) не позволял обнаружить какие-либо промежуточные продукты. В ходе спектрофотометрического контроля реакции 2-бутиламино-1,4-нафтохинона (**93 в**) с нингидрином (**2**), приводящей к 5-бутил-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)триону (**94 в**), также не обнаруживались какие-либо промежуточные продукты (рисунки 17,18).

Рисунок 17. Спектрофотометрический контроль реакции 2-бутиламино-1,4-нафтохинона с нингидрином в уксусной кислоте.

Растворитель: этанол; $C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $t = 50 \pm 0,1$ °С.

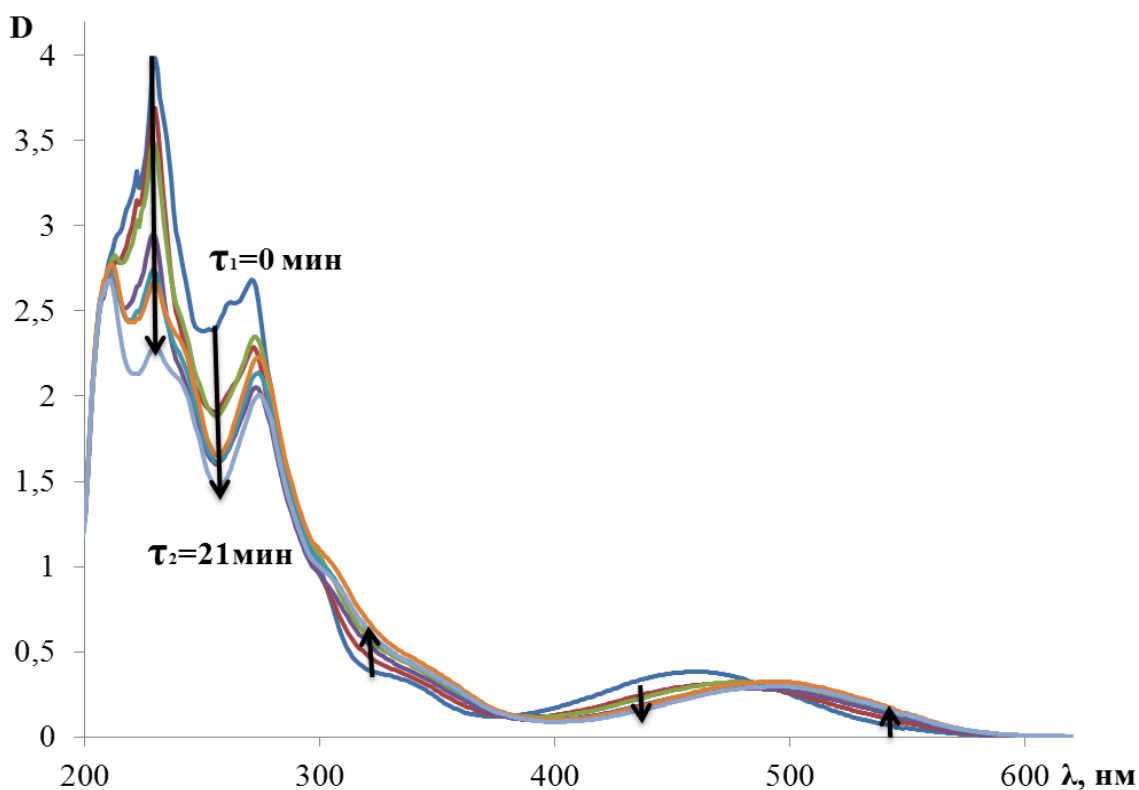
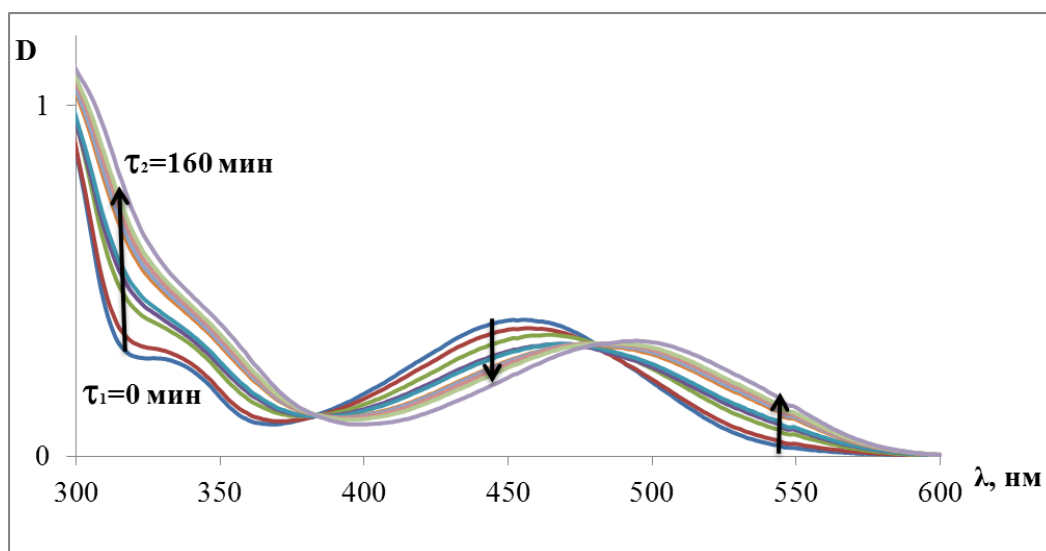


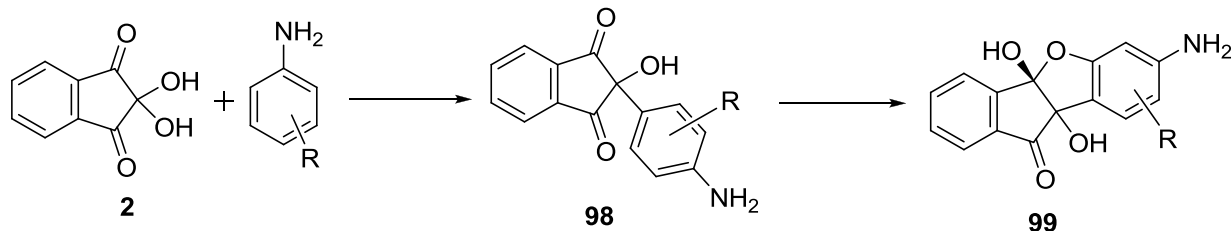
Рисунок 18. Спектрофотометрический контроль реакции 2-бутиламино-1,4-нафтохинона с нингидрином в смеси 2-пропанола с уксусной кислотой (1:1). Растворитель: этанол; $C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л; $t = 50 \pm 0,1$ °С.



Реакции **93**→**94** являются кислотно-катализируемыми; период полупревращения ($\tau_{0.5}$) реакции, проводимой в смеси пропанол-2 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 **93**→**94** $\tau_{0.5} = 3$ мин.

Следует отметить, что в работах, посвященных изучению реакций нингидрина с ариламинами, получались продукты, структура которых определялась структурой используемых аминов [110, 33]. Так, в работе [110] в первой стадии ариламин алкилируется нингидрином в *para*-положение по отношению к первичной аминогруппе (схема 61).

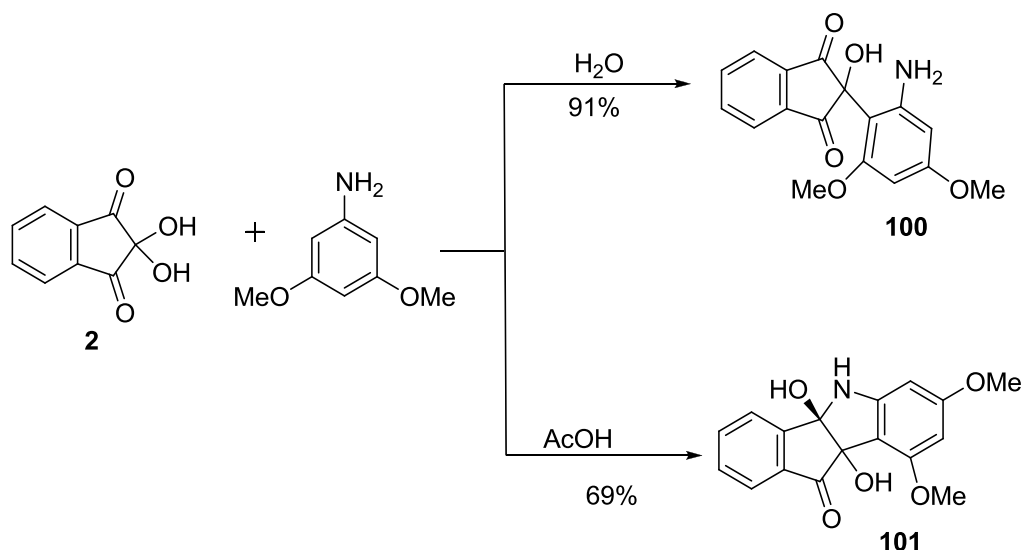
Схема 61



Далее происходит циклизация продуктов **98** в индандионы **99** за счет карбонильной группы инденового остатка и *meta*-положения ариламинового фрагмента.

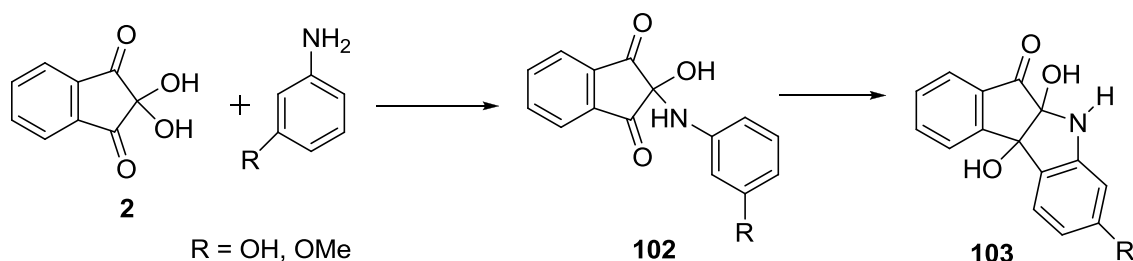
Показано также [33], что алкилирование нингидрином может протекать по положению 2 по отношению к аминогруппе ариламина (схема 62).

Схема 62



Наконец, подтвержденным [110] является следующий путь реагирования нингидрина с ариламинами, содержащими в *мета*-положениях электронодонорные заместители (схема 63).

Схема 63

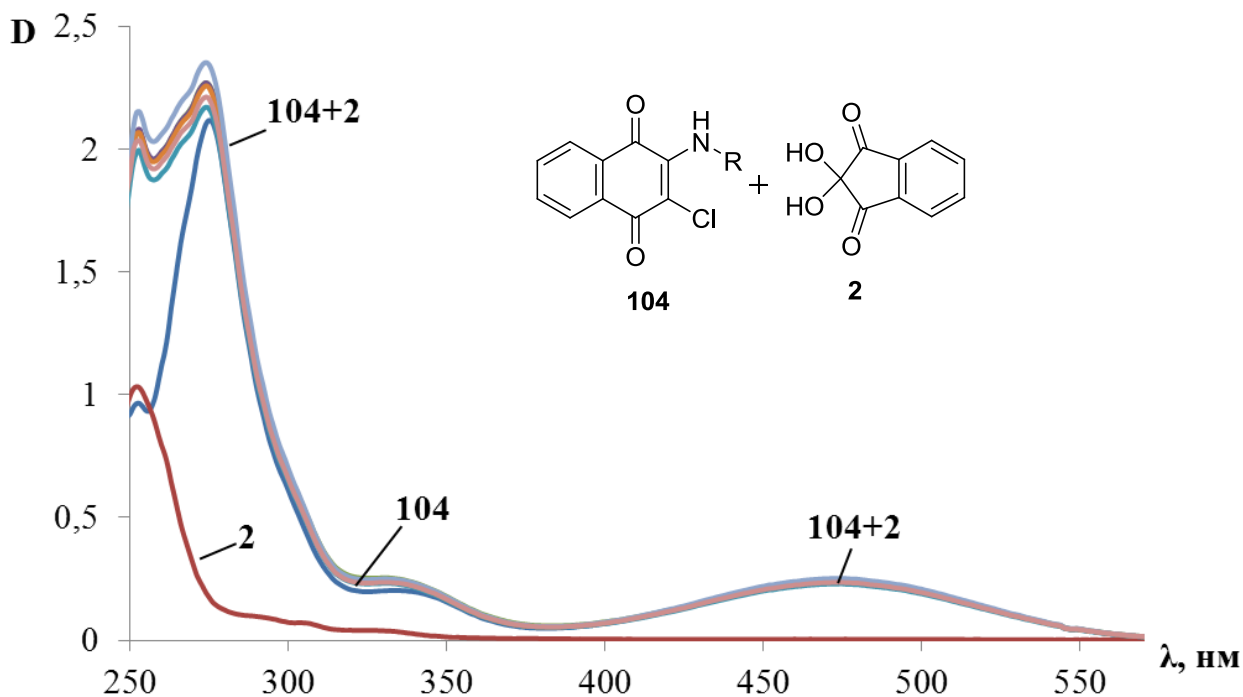


Сравнивая пути реагирования ариламинов с нингидрином (схема 62,63) с исследуемой нами реакцией можно утверждать, что первой стадией превращения 2-R-амино-1,4-нафтохинонов (93) в 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы (94) является алкилирование аминоксинонов 93 нингидрином в положение 3.

Не прямым аргументом в пользу протекания реакции 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином по пути I является поведение 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (104) при нагревании его с нингидрином в уксусной кислоте. Даже многочасовое кипячение амина 104 с нингидрином не

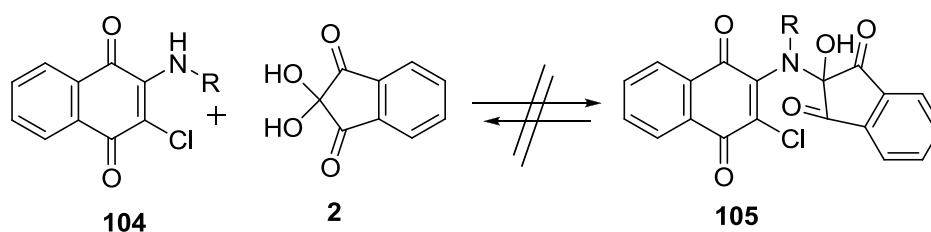
приводило к образованию каких-либо продуктов. На рисунке 19 приводятся спектральные кривые, полученные при нагревании хинона **104** с нингидрином в течение 4 часов.

Рисунок 19. Спектрофотометрический контроль реакции 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**104**) с нингидрином (**2**) в уксусной кислоте. Растворитель: уксусная кислота; $C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. $t = 50 \pm 0,1$ °С.



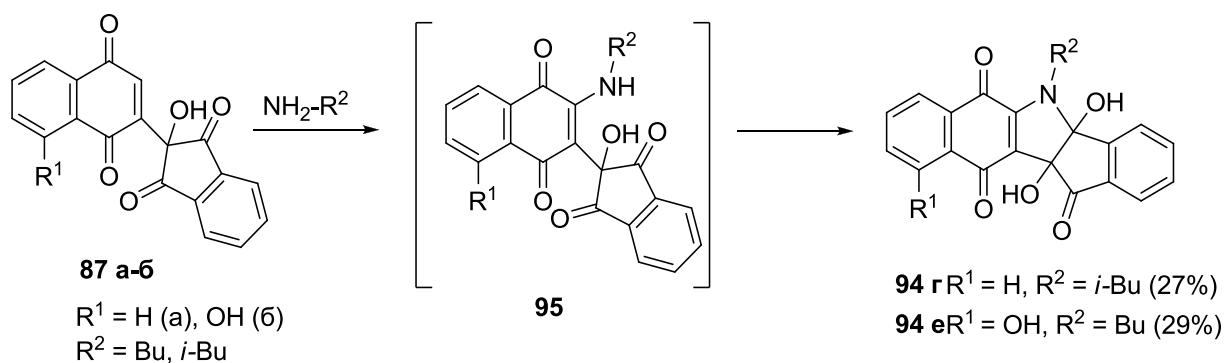
Как видно, никакие промежуточные продукты, подобные соединению **105**, которые могли бы находиться в равновесии с исходным хиноном, не образуются (схема 64).

Схема 64



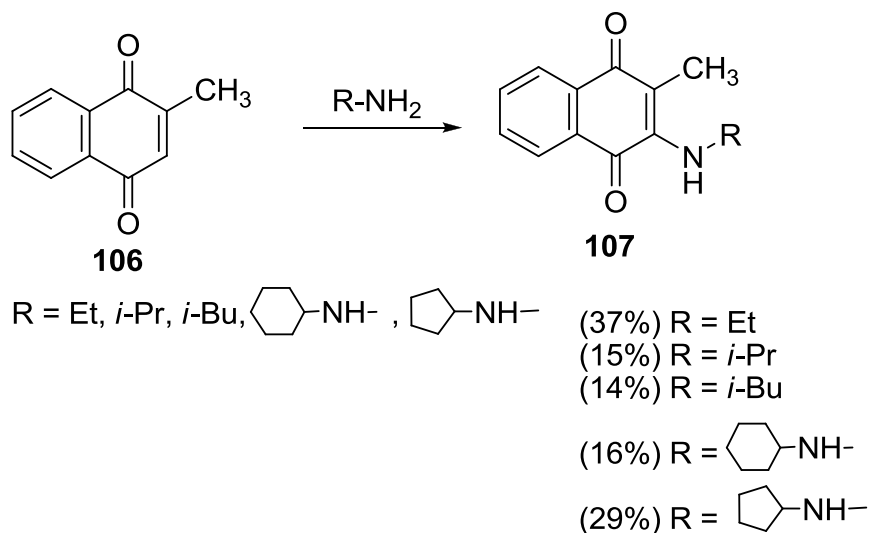
Мы установили, что хиноны **87 а-б** (см. параграф 2.1.1.) реагируют с алкиламинами с образованием продуктов **94**, правда, с низкими выходами (схема 65).

Схема 65



По-видимому, первой стадией превращения **87 а-б** → **94 е,г** является прямое аминирование хинонов **87 а-б** по хиноидному фрагменту. Далее образующийся продукт **95** циклизуется в **94 г,е**. Низкий выход продуктов **94 г** и **94 е** очевидно объясняется стерическими затруднениями, создаваемыми нингидриновым остатком, при аминировании хинонов **87 а-б** алкиламинами. Известно, что пространственный фактор действительно играет большую роль при аминировании, например, 2-метил-1,4-нафтохинона (схема 66) [113].

Схема 66

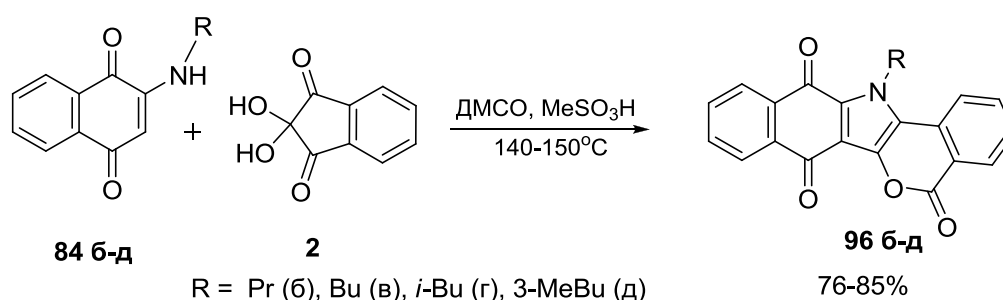


2.2. Синтез 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов на основе 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов и 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов

2.2.1. Синтез 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов из 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов

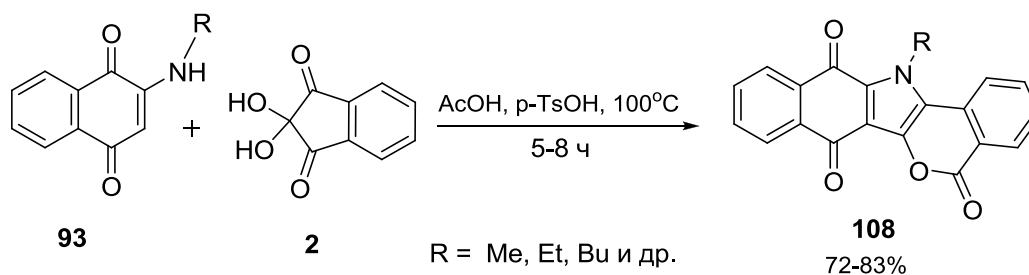
Нами установлено, что 2-*R*-амино-1,4-нафтохиноны (**93 б-д**) при нагревании с нингидрином в ДМСО с метансульфокислотой при 140-150 °С превращаются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108 б-д**). Получаемые продукты **108 б-д** выкристаллизовываются даже из теплого ДМСО практически чистыми и с высоким выходом (схема 67) [114].

Схема 67



В 2017 году в работе китайских ученых [115], спустя год после выхода из печати нашей публикации [114], сообщалось, что 2-*R*-амино-1,4-нафтохиноны (**93**) при нагревании в уксусной кислоте с *para*-толуолсульфокислотой, также образуют 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108**) (схема 68).

Схема 68



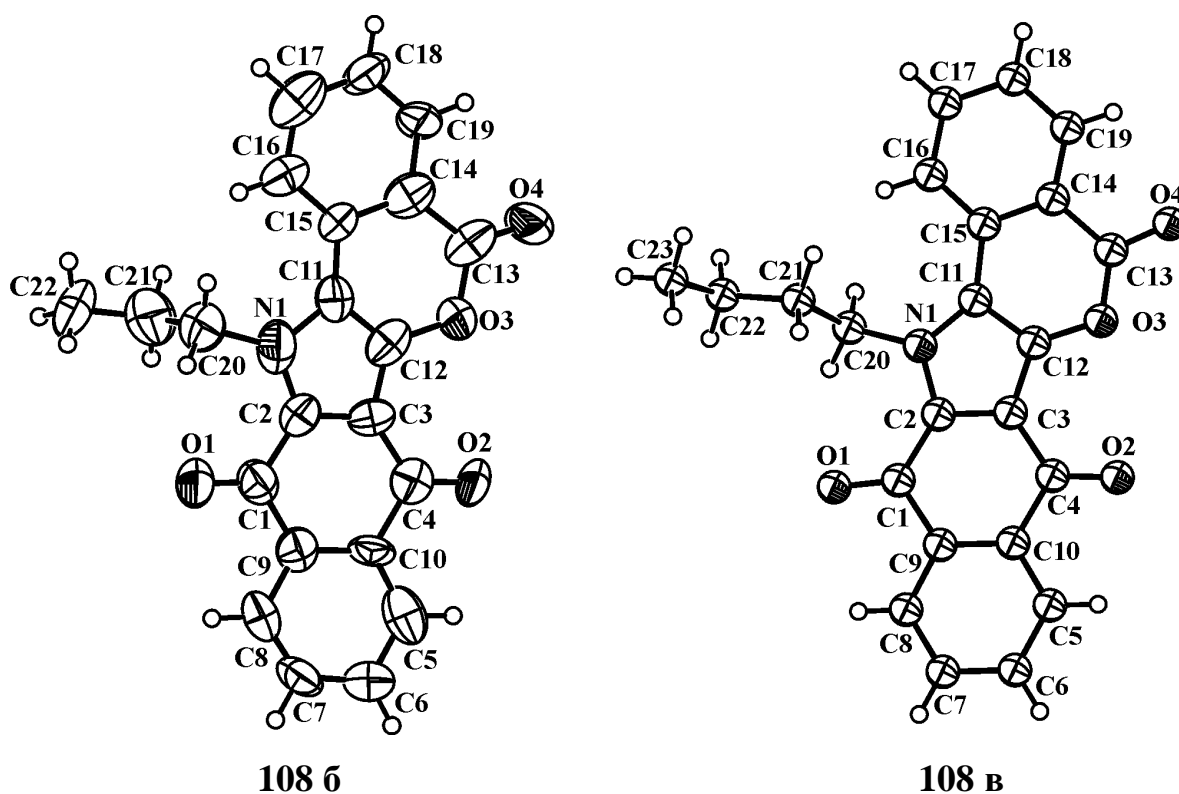
Структура полученных нами 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**108 б-д**) подтверждена данными ИК-, УФ-, ЯМР ^1H -спектроскопии, масс-спектрометрии и РСА.

В ИК-спектрах 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**108 б-д**) валентные колебания $\nu\text{C-H}$ обнаруживаются в области 2870-3070 cm^{-1} , в области 1645-1730 cm^{-1} – валентные колебания карбонильных групп.

В ЯМР ^1H спектрах 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**108 б-д**) присутствуют сигналы протонов, связанных с sp^3 -гибридными и ароматическими атомами углеродов, по значениям химических сдвигов и характеру расщепления соответствующие предложенным формулам (см. экспериментальную часть).

Данные рентгеноструктурного анализа соответствуют предложенным структурам 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (**108 б-д**) (рисунок 20).

Рисунок 20. Молекулярная структура 13-пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона (**108 б**) и 13-бутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона (**108 в**)

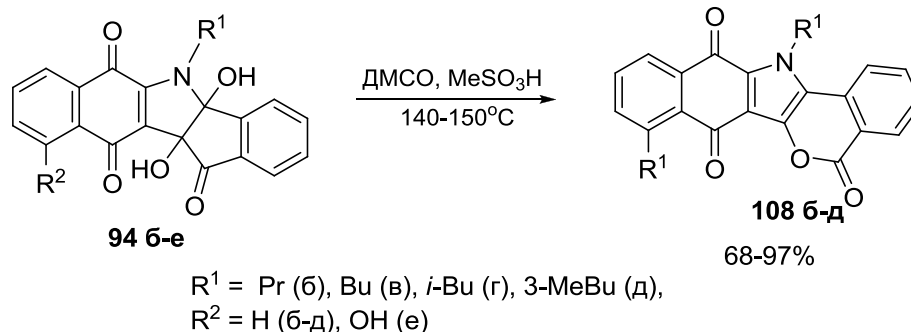


Заметим, что в веществах **108 б-в** в отличие от их предшественников – 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионов (**94 б-д**) протоны метиленовой группы, связанной с атомом азота пиррольного фрагмента, не являются диастереотопными.

2.2.2. Синтез 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов из 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионов

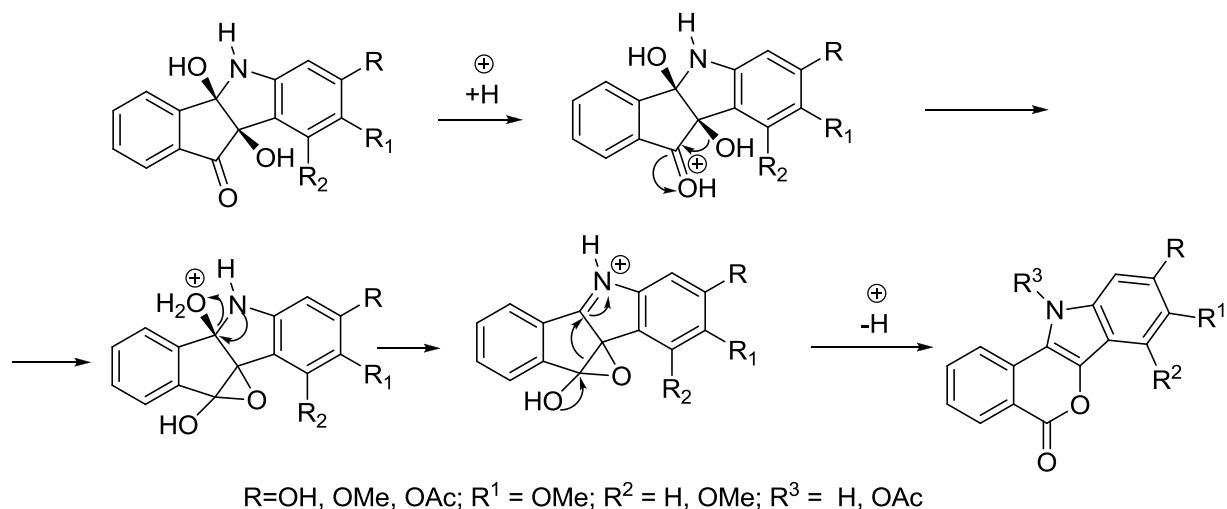
Позднее [111, 116] нами было показано, что 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионы (**94 б-д**) при нагревании в ДМСО с метансульфокислотой при 140-150 °С также превращаются в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108 б-д**) (схема 69).

Схема 69



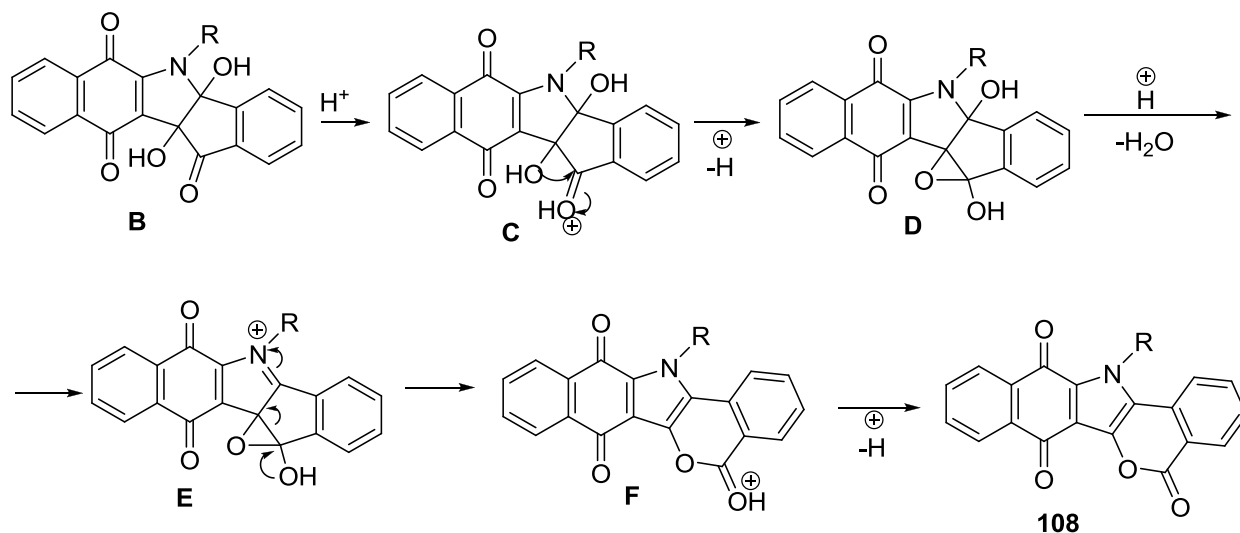
При этом в реакционной массе хроматографически обнаруживались лишь исходные и конечные продукты **93 б-д** и **108 б-д**. Для превращений продуктов, сходных по структуре с хинонами **93**, в изохромены **108** постулируются домино-реакции [117], катализируемые сильными кислотами [33] (схема 70).

Схема 70



В работе [115] была предложена следующая схема превращения 2-R-амино-1,4-нафтохинонов **94** в 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108**), также включающая и домино-реакцию **B**→**108** (схема 71). Заметим, что структуры промежуточных веществ **B** были лишь постулированы, но не подтверждены.

Схема 71



Мы изучили кинетику превращения 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов (**94**) в 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108**) спектрофотометрическим методом. Реакция проводилась в растворах серной кислоты в уксусной кислоте при 50°C.

Как показано на рисунке 21 зависимость $\lg k_{эфф}$ от функции кислотности Гаммета H_0 является прямолинейной с $\text{tg} \alpha$ близким к единице ($\rho = -0.92$, $r = 0.98$). По-видимому, изученное превращение **94**→**108** действительно может быть примером кислотно-катализируемых домино-реакций (схема 72).

Схема 72

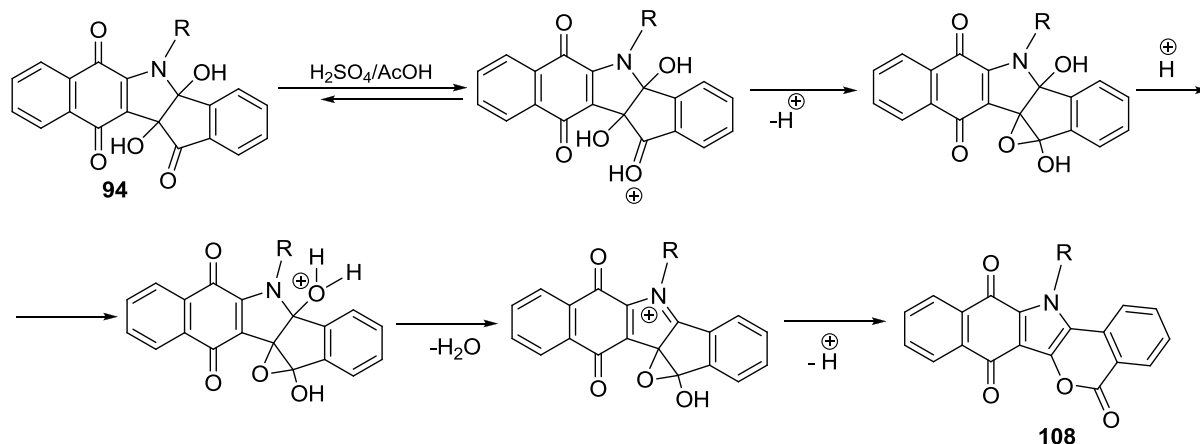
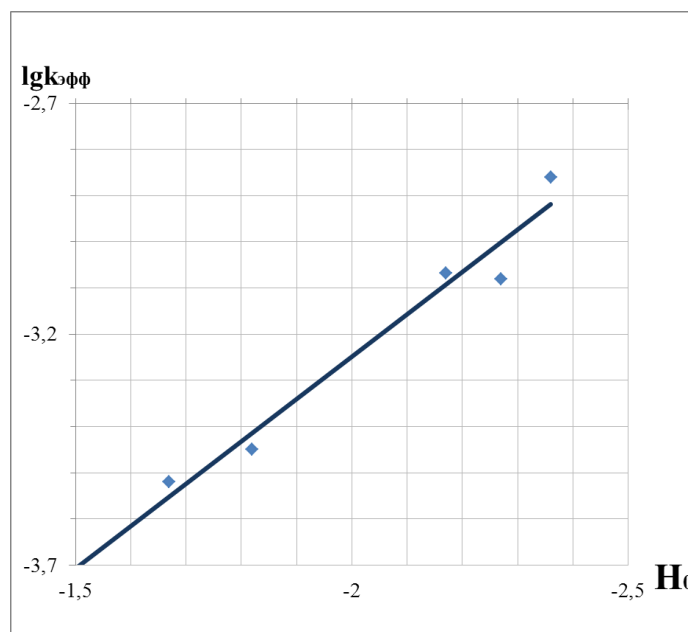


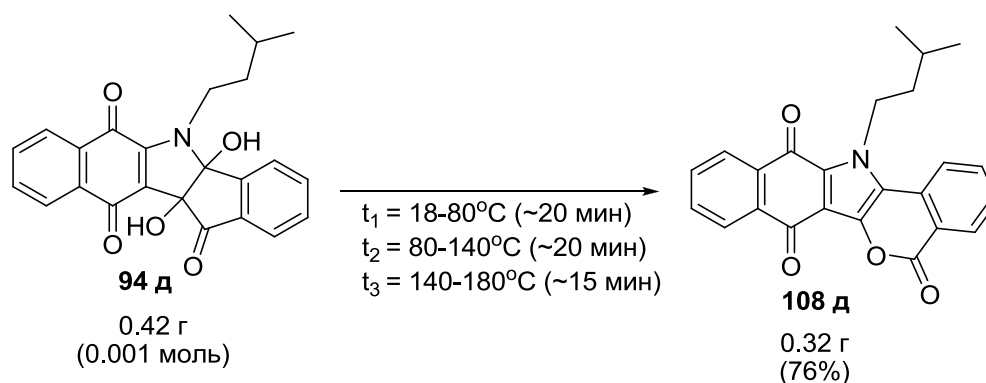
Рисунок 21. Кинетика превращения 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-триона (**94 в**) в 13-бутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (**108 в**)



Интересно, что 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108**) образуются при плавлении 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов (**94**). При определении температуры плавления 5-*R*-4b,11b-дигидрокси-4b,5-

дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионы (**94**) на микронагревательном столике наблюдается переход исходных веществ в жидкую фазу, а затем при повышении температуры расплавы переходят в новые твердые продукты – 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108**). Более того, на примере 4*b*,11*b*-дигидрокси-5-изоамил-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-триона (**94 д**) при контролируемом повышении температуры в препаративных условиях нами было показано, что превращение **94**→**108** протекает в отсутствие сильной кислоты, как катализатора (схема 73).

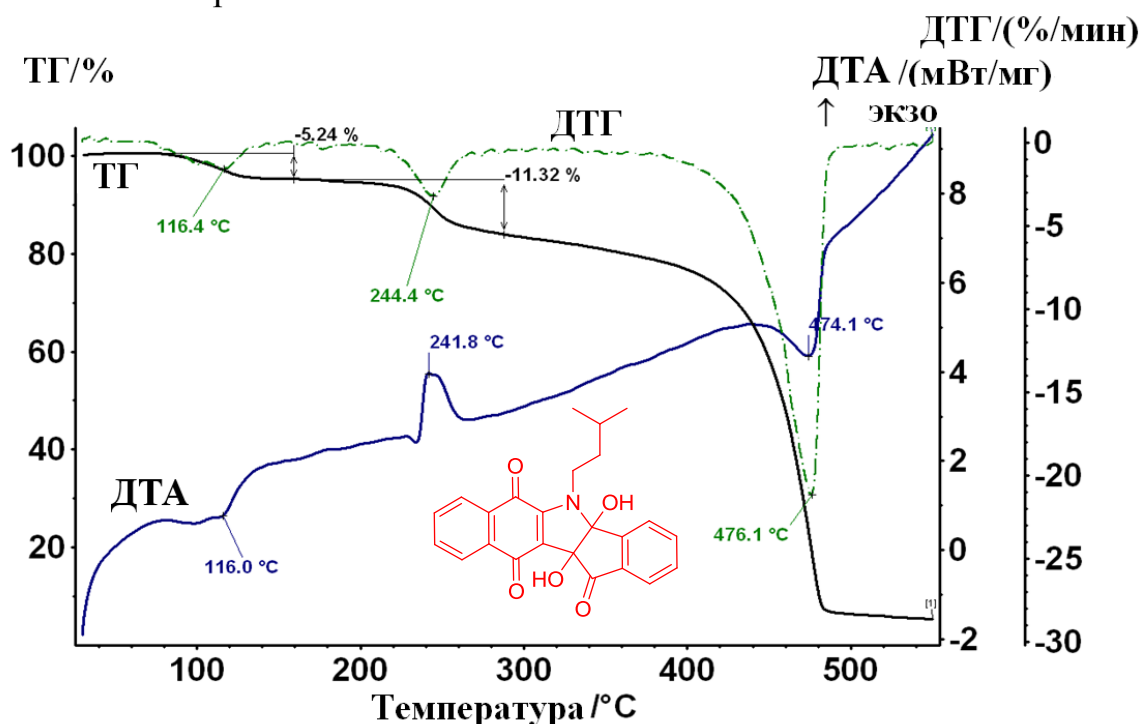
Схема 73



Подобный ход превращения 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионов (**94**) в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (**108**) подтверждается также термографическим методом. Данные термического анализа, приведенные для 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионов (**94**) в атмосфере гелия, свидетельствуют о том, что при нагревании от 80 °С до 120 °С молекулы исследуемых веществ теряют примерно одну молекулу воды, а до достижения температуры плавления изохроменов **108** имеет место потеря еще одной молекулы воды. Энтальпия дегидратации веществ **94** составляет ~ (– 34-42) кДж/моль, что может свидетельствовать о прочных водородных связях между молекулами воды и диолами **94** (рисунок 22).

Рисунок 22. Термограмма 4b,11b-дигидрокси-5-изоамил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-триона (**94 д**)

_____ ТГ изменение веса
 - - - - - ДТГ скорость изменения веса
 _____ ДТА изменение содержания тепла исследуемого вещества в зависимости от времени

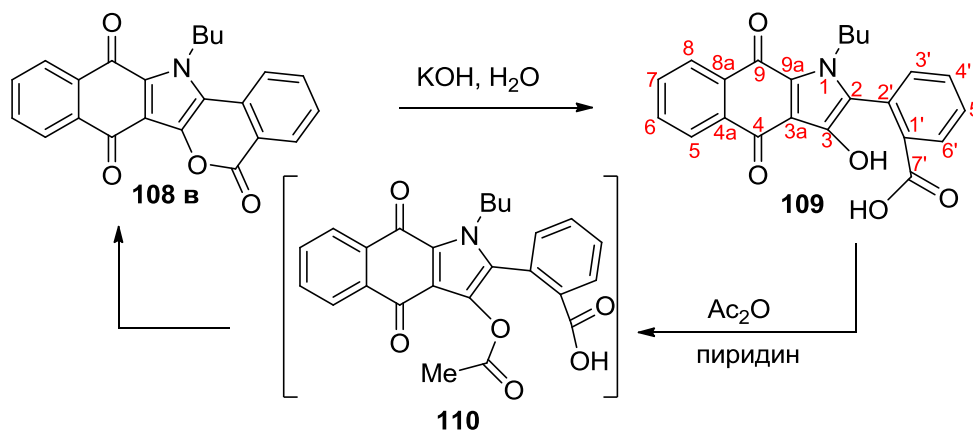


2.3. Химические свойства 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов

2.3.1. Расщепление изохроменового фрагмента под действием щелочей

Установлено, что изохроменный цикл в 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионах является наиболее чувствительным к действию нуклеофилов. На примере соединения **108 в** показано, что под действием водного раствора гидроксида натрия происходит его превращение в 2-(1-бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензойную кислоту (**109**) (схема 74).

Схема 74



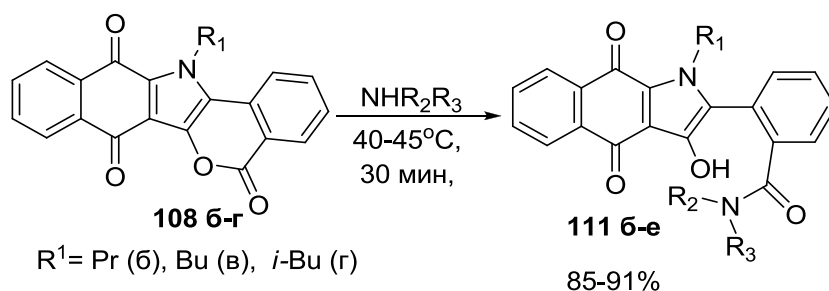
Строение продукта **109** подтверждено физико-химическими методами (9.13 м. д. с (1H, C³OH); 12.50-13.30 м. д. уш.с (1H, C⁷ OH); 141.60 м. д. (C³); 167.25 м. д. (C⁷, C=O); 173.15 м. д. (C⁴, C=O), 180.02 м. д. (C⁹, C=O); см. экспериментальную часть). Полученный продукт **109** при обработке уксусным ангидридом снова циклизуется в изохромен **108 в**.

По-видимому, в качестве промежуточного продукта в ходе реакции **109**→**108 в** получается 2-(3-ацетокси-1-бутил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензойная кислота (**110**). Промежуточный продукт **110** не удается зафиксировать хроматографически.

2.3.2. Изучение реакции 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13H)-трионов с первичным и вторичными аминами

Взаимодействие 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13H)-трионов (**108**) 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-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидам (**111**) (схема 75) [118].

Схема 75

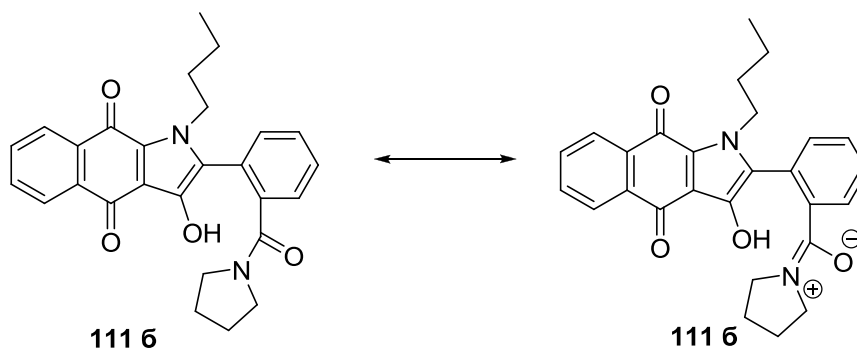


111 б $R^1 = \text{Pr, } R^{2,3} = -(\text{CH}_2)_4-$; 111 в $R^1 = \text{Bu, } R^2 = \text{H, } R^3 = -i\text{-Bu}$;
 111 г $R^1 = i\text{-Bu, } R^2 = \text{H, } R^3 = \text{Bn}$; 111 д $R^1 = \text{Bu, } R^2 = \text{H, } R^3 = \text{Bn}$;
 111 е $R^1 = \text{Bu, } R^{2,3} = -(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$

Структура полученных соединений **111** подтверждена данными ИК-, УФ-, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C - спектроскопии, масс-спектрометрии.

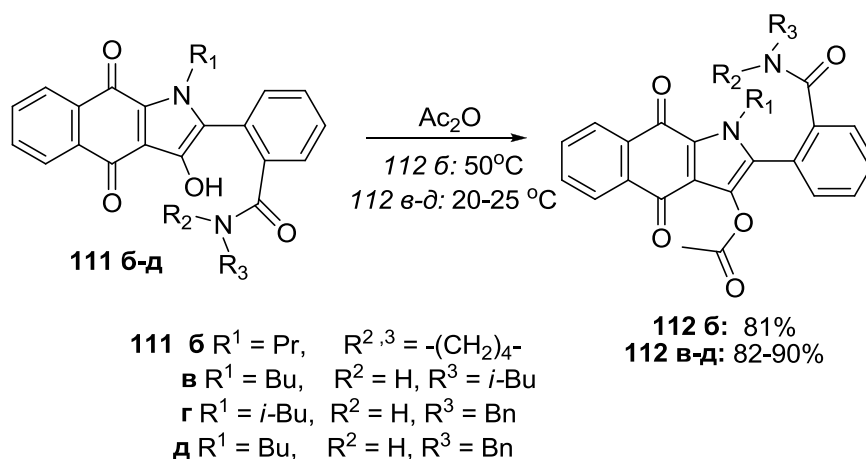
В амидах **111** за счет сопряжения аминогруппы с карбонильной группой имеет место значительная двоевязанность связи N-C. Поэтому атомы углерода и водорода становятся магнитно неэквивалентными. Это фиксируется в ЯМР ^1H и ^{13}C спектрах полученных амидов **111 б, е** (схема 76). подобно таким амидам как ДМФА, ДЭФА [119].

Схема 76



Ацетилирование 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**111 б-е**) происходило не по амидной, а по гидроксильной группе (схема 77).

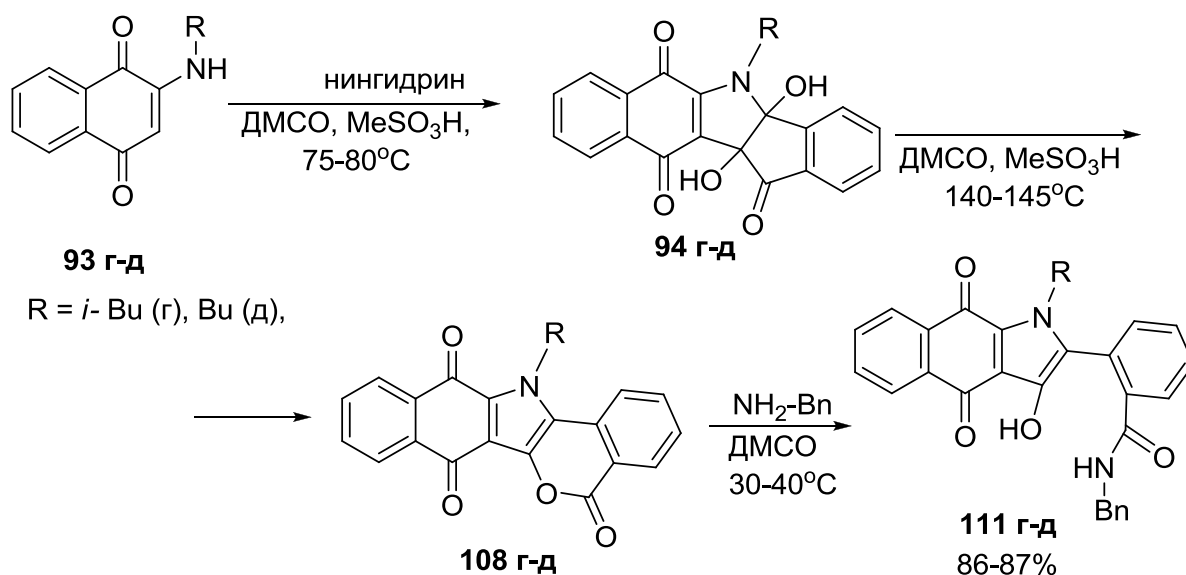
Схема 77



Структуры ацетоксипроизводных **112 б-д** подтверждены физико-химическими методами (см. экспериментальную часть).

Синтез 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамидов (**111**) можно осуществить непосредственно из 2-R-амино-1,4-нафтохинонов (**93**), нингидрина и амина в одном сосуде (one pot reaction) (схема 78).

Схема 78

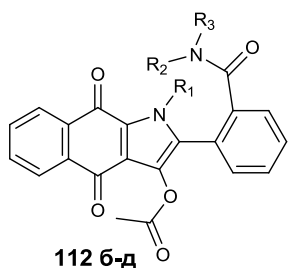
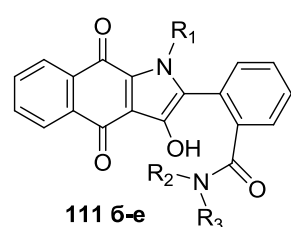


Такой способ получения бензамидов **111** оказался очень удобным, а суммарный выход целевых продуктов был сопоставим с выходом этих же веществ, получаемых при взаимодействии изохроменов (**108**) в избытке бензиламина.

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

Антипролиферативная активность новых соединений исследована сотрудником Шунаевым А.В. под руководством д.м.н., проф. заведующего лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток А.А. Штиля ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России на линиях опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз), а также на неопухолевых фибробластах (линия ПФЧ). Первоначальный скрининг антипролиферативной активности проведен в таблице 1.

Таблица 1. Антипролиферативная активность 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов и их ацилпроизводных



б R¹ = Pr, R^{2,3} = -(CH₂)₄-;
 в R¹ = Bu, R² = H, R³ = *i*-Bu;
 г R¹ = *i*-Bu, R² = H, R³ = Bn;
 д R¹ = Bu, R² = H, R³ = Bn;
 е R¹ = Bu, R^{2,3} = -(CH₂)₂O(CH₂)₂-.

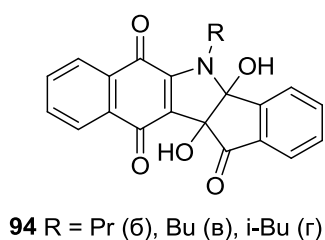
№	IC ₅₀ [*] , мкМ		
	НСТ116	К-562	ПФЧ
111 б	>12.5	>12.5	-
111 в	0.6	0,	0.3
111 г	0.2	0.2	0.5
111 д	0.7	0.3	.3
111 е	6.2	11.6	-
112 б	>12.5	>12.5	-
112 в	0.6	0.3	0.3
112 г	1.2	0.5	0.5
112 д	0.6	0.3	0.3

*средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%. IC₅₀

даунорубицина в отношении линии клеток НСТ116 составляет 0.2 мкМ [120]. Клетки К-562 были чувствительны к доксорубину с $IC_{50} 1,07 \pm 0,09$ мкМ [121].

Диолы **94 б-г** оказались менее активными в отношении к опухолевым клеткам (таблица 2).

Таблица 2. Антипролиферативная активность 5-R-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трионов (**94 б-г**) для линии аденокарциномы кишки НСТ116



№	IC_{50} , мкМ
94 б	>12.5
94 в	>12.5
94 г	>12.5

Возможно, низкая активность диолов **94 б-г** объясняется тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах этих веществ образуют с бензоильным остатком жесткую полициклическую структуру, в то время как в веществах **111** и **112** нафтохинонпиррольный и фениленамидный фрагменты не конденсированы.

Наиболее активными оказались вещества **111 в, г** и **112 в, д**: IC_{50} в низком микромолярном и субмикромолярном диапазонах. Заметим, что вторичные амиды (**111 в, г**; **112 в, д**) активнее третичных (**111 б, е** **112 б**) примерно на порядок, хотя в молекулах третичных амидов присутствуют остатки пирролидина или морфолина (рисунки 23, 24). Такая особенность связи “структура-активность” важна для установления молекулярной мишени производных аминафтохинонов в клетках.

Рисунок 23. Цитотоксическая активность 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамидов (**111 б, д**) и ацилпроизводного (**112 б**) отношении к линиям клеток хронического миелоидного лейкоза K562

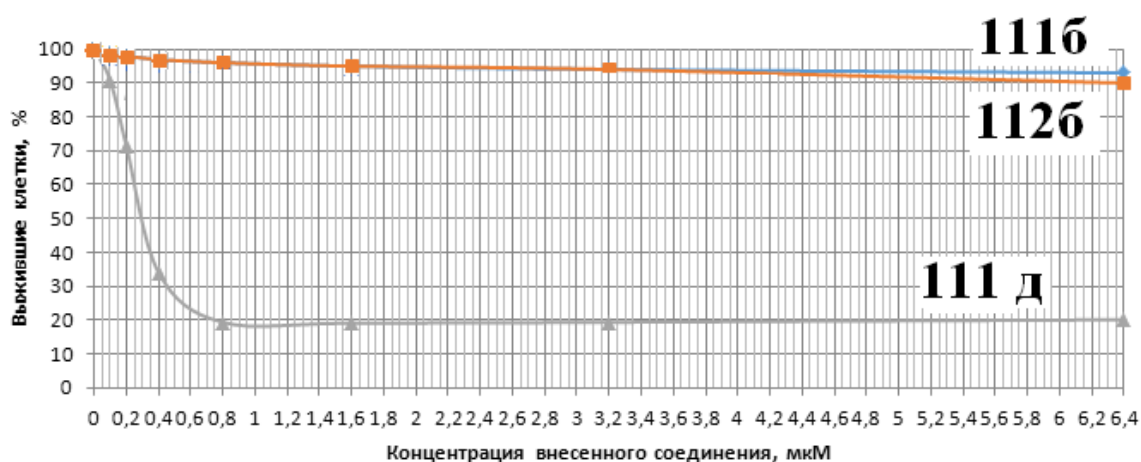
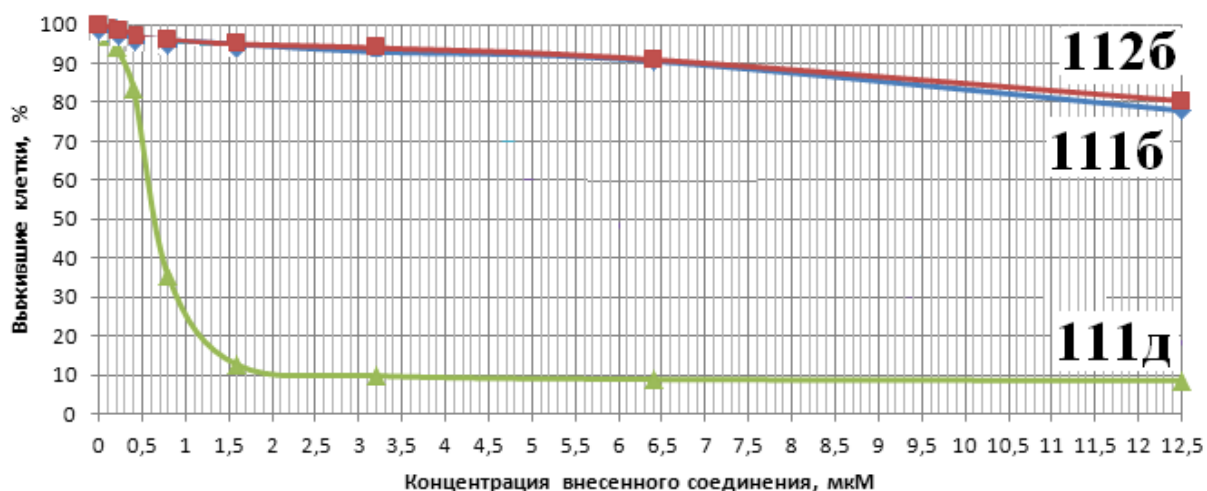
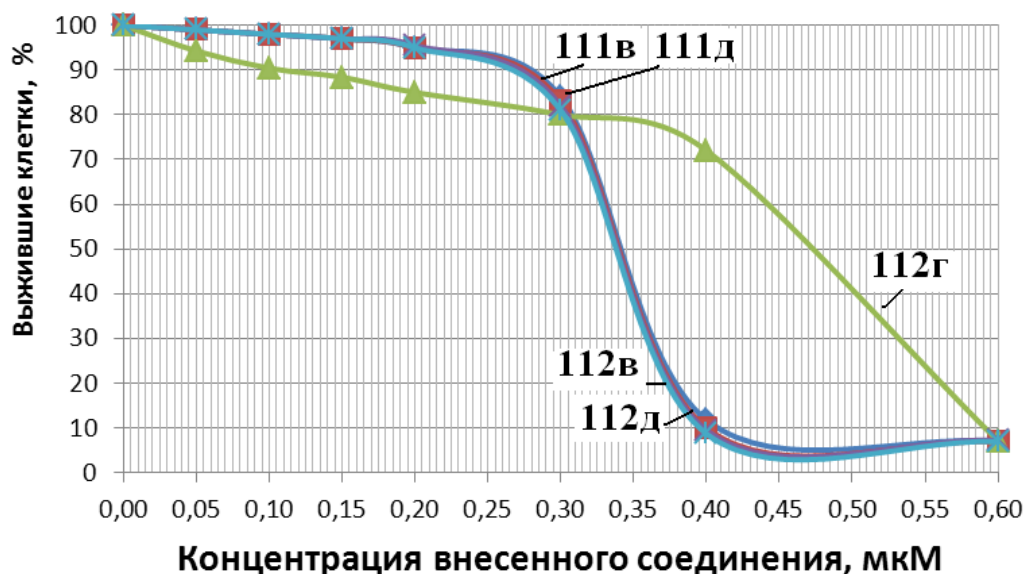


Рисунок 24. Цитотоксическая активность 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*l*]индол-2-ил)бензамидов (**111 б, д**) и ацилпроизводного (**112 б**) в отношении к линиям клеток аденокарциномы толстой кишки HCT116



Заметим, что в веществах **111** и **112** фармакофорный амидный фрагмент находится не внутри, а на периферии молекулы, что напоминает известные противоопухолевые продукты (доксорубицин, карминомицин, рубомицин). Бензамиды **111**, проявляющие наибольшую антипролиферативную активность, изучены также в отношении их воздействия на неопухолевые клетки человека. Как видно из рисунка 25 наименее активным к линии клеток ПФЧ (постнатальные фибробласты человека) оказались **111 в-д** и **112 в-д**.

Рисунок 25. Цитотоксическая активность 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов (**111 в-д**) и их ацилпроизводных (**112 в, д**) в отношении к линиям ПФЧ (фибробласты человека)



Заключение

Таким образом, при выполнении данной работы найдены новые реакции, протекающие между 1,4-нафтохиноном или 5-гидрокси-1,4-нафтохиноном и нингидрином, установлена структура, получаемых продуктов – 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-индено-2-ил)нафталин-1,4-дионов, предложен механизм их образования. На основе реакции 2-амино-1,4-нафтохинонов с нингидрином нами получены 4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*b*H)трионы, 13-R-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы, 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и их ацетоксипроизводные. Структуры синтезированных соединений подтверждены данными двумерной спектроскопии ЯМР и РСА. Найдено, что некоторые 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамиды и продукты их ацетилирования обладают высокой антипролиферативной активностью, причем их активность зависит от структуры амидного фрагмента.

Глава 3. Экспериментальная часть

В работе использовались коммерческие реактивы: 2,2-дигидрокси-1,3-индандион (нингидрин) фирмы "ВЕКТОН", 1,4-нафтохинон, а также амины (морфолин, пирролидин, пропиламин, бутиламин, изобутиламин, изоамиламин, бензиламин) фирмы Acros Organics. Алкиламинонафтохиноны **93 а-д**, аминоюглоны **93 е-ж**, 5-гидрокси-1,4-нафтохинон (юглон), 2-амино-1,4-нафтохинон были синтезированы по известным методикам [122-125].

Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254.

Для флэш-хроматографии на сухой колонке [126] использовали силикагель 60А (6-35 микрон) фирмы Fisher Chemical.

Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Evolution 300 (кюветы 10 мм) в хлороформе при толщине слоя 1 см и концентрации 10^{-4} моль/л для соединений **108 б-д**, в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) для соединений **87 а-б**, **94 а-е**, **111 б-е**, **112 б-д** для соединений **94 ж**, **109** ($5 \cdot 10^{-5}$ моль/л). ИК-спектры соединений **87 а-б**, **94 е-ж**, **108 б-е**, **111 б-д** получены на спектрометре Nicolet iS10. Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике «Voetius».

Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000 в лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН.

Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200 (ЭУ, 70 эВ) в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН.

Масс-спектры высокого разрешения для соединений **111 б**, **111 в**, **111 е** записаны в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН на приборе Bruker microOTOF II при положительной ионизации электрораспылением (напряжение на капилляре 4500 В) [127].

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные спектры (HMBC, HSQC, COSY, NOESY) записаны в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН на спектрометре

Bruker DRX (500 и 125 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС.

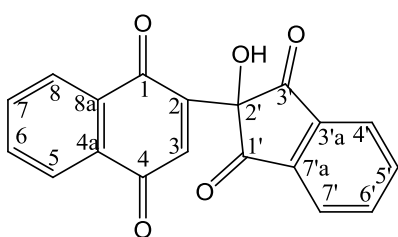
Данные термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) получали на приборе NETZSCH STA 409 в НИОХ СО РАН со скоростью нагрева 10 °С/мин при потоке гелия 30 мл/мин. Калибровку температуры и теплового потока проводили в соответствии со стандартом ISO 11357-1. Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения NETZSCH Proteus Thermal Analysis.

Рентгеноструктурный анализ соединений **108 б, в** проведен с использованием оборудования (дифрактометр STOE STADI VARI PILATUS-100К), в МГУ им. М.В. Ломоносова.

Рентгеноструктурный анализ соединений **94 г, д** проведен на рентгеновском дифрактометре «Bruker Каппа Apex II CCD» в НИОХ СО РАН.

3.1. Синтез и свойства 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионов

2-(2-Гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион (87 а). Метод А. Смесь 7.90 г (50.0 ммоль) 1,4-нафтохинона (**43 а**) и



8.90 г (50.0 ммоль) нингидрина кипятили в смеси, состоящей из 200 мл изопропилового спирта и 50 мл уксусной кислоты, в течение 30 ч. Выпавший

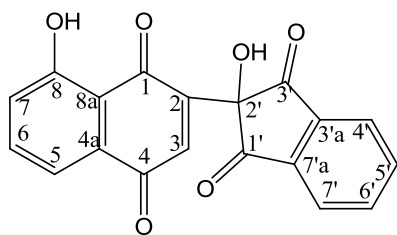
светло-жёлтый осадок после охлаждения до комнатной температуры отфильтровывали, промывали этиловым спиртом, перекристаллизовывали из толуола. Выход 10.00 г (63 %). Т.пл. 243-245 °С. Найдено (%): С, 72.03; Н, 3.03. $C_{19}H_{10}O_5$. Вычислено (%): С, 71.69; Н, 3.14. M 318.29. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 318 $[M]^+$ (100), 290 (22), 226 (11), 233 (11), 104 (11), 76 (12). УФ-спектр, $\lambda_{max}/нм$ ($\lg \epsilon$): 230 (4.57), 247 (4.46), 318

(3.61). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3407 (ОН), 1748 (C=O), 1708 (C=O), 1660 (C=O), 1622 (C=O). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 7.48 (с, 1 H, H-3); 7.81 (с, 1 H, OH); 7.82 (дд, 1 H, H-5, $J = 7.7$, $J = 1.9$); 7.84 (дт, 1 H, H-6, $J = 7.7$, $J = 1.9$); 7.92 (дт, 1 H, H-7, $J = 7.7$, $J = 1.9$); 8.05 (д, 1 H, H-8, $J = 7.7$); 8.11-8.17 (м, 4 H, H-4,5',6',7'). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 75.90 (C-2'); 124.35 (C-4',7'); 126.23 (C-5); 126.30 (C-8); 130.57 (C-8a); 131.63 (C-4a); 134.53 (C-6); 135.30 (C-7); 136.92 (C-5',6'); 137.54 (C-3); 140.54 (C-3'a,7'a); 148.43 (C-2); 183.60 (C-1); 184.45 (C-4); 196.49 (C-1',3').

2-(2-Гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион (87 а). Метод Б. Смесь 0.79 г (5.0 ммоль) 1,4-нафтохинона (**43 а**) и 0.89 г (5 ммоль) нингидрина кипятили в 40 мл *o*-ксилола (высушенного над Na_2SO_4 б/в и перегнанного) в течение 50 часов. Затем упарили в вакууме 30 мл *o*-ксилола. Остаток охлаждали до -10°C и выдерживали 12 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали двумя порциями этанола (2x2 мл), высушивали и при этом получали 0.25 г вещества **87 а**. Фильтрат хроматографировали методом флэш-хроматографии на сухой колонке (сорбент силикагель, элюент - сначала бензол, затем бензол – этилацетат (5:1)). Из первой фракции выделили 0.45 г 1,4-нафтохинона, а из второй фракции – 0.18 г продукта **87 а**. Суммарный выход 0.43 г (62 %) в пересчете на прореагировавший 1,4-нафтохинон **43 а**.

Спектральные характеристики (ЯМР ^1H , ^{13}C -, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) и данные элементного анализа совпадают с характеристиками соединения **86 а**, полученного по методу А.

8-Гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-дион (87 б). Смесь 3.48 г (20.0 ммоль) 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (**43 б**) и 3.56 г (20.0 ммоль) нингидрина, 100 мл изопропилового спирта и 25 мл уксусной кислоты кипятили 30 ч. Реакционную массу выдерживали 12 ч при 4°C .



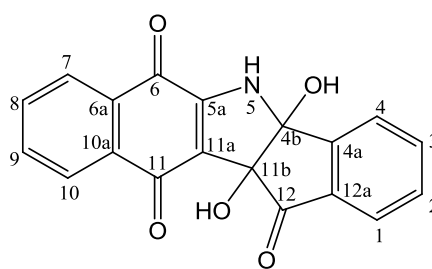
Выпавший светло-коричневый осадок отфильтровывали, промывали

этанолом. Выход: 3.45 г (52 %). Т.пл. 258-260 °С. Найдено (%): С, 68.42; Н, 3.25. $C_{19}H_{10}O_6$. Вычислено (%): С, 68.26; Н, 2.99. M 334.29. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 334 $[M]^+$ (100), 306 (17), 289 (19), 104 (17), 18 (33). УФ-спектр, $\lambda_{max}/нм$ ($lg \epsilon$): 230 (4.62), 308 (3.63), 427 (3.68). ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3445 (ОН), 3065 (ОН), 1750 (C=O), 1712 (C=O), 1641 (C=O). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 7.31 (д, 1 Н, Н-7, $J = 7.8$); 7.37 (с, 1 Н, Н-3); 7.57 (д, 1 Н, Н-5, $J = 7.8$); 7.77 (т, 1 Н, Н-6, $J = 7.8$); 7.83 (с, 1 Н, С-2' ОН); 8.11-8.18 (м, 4 Н, Н-4',5',6',7'); 10.92 (с, 1 Н, С-8 ОН). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 75.83 (С-2'); 114.46 (С-8а); 119.03 (С-5); 124.47 (С-4',7'); 124.59 (С-7); 132.04 (С-4а); 136.93 (С-5',6'); 137.49 (С-6); 137.78 (С-3); 140.46 (С-3'а,7'а); 148.97 (С-2); 160.07 (С-8); 183.13 (С-1); 187.36 (С-4); 196.21 (С-1',3').

3.2. Синтез и свойства 5-R-4b,11b-дигидрокси-5-R-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трионов

5-R-4b,11b-Дигидрокси-5-R-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трионы (94 а-ж). Общая методика. Соответствующий 2-алкиламино-1,4-нафтохинон **93** (5.0 ммоль) и 0.89 г (5.0 ммоль) нингидрина в 20 мл ледяной уксусной кислоты выдерживали 15-20 мин при 50-60 °С. После охлаждения реакционную смесь выливали в 100 мл льда с водой. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой.

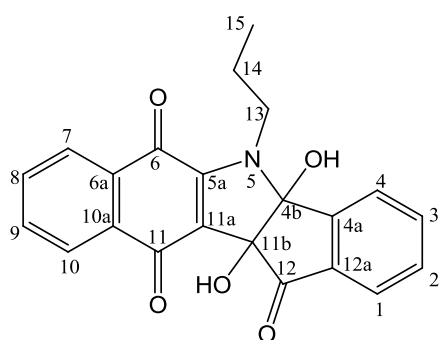
4b,11b-Дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трион (94 а). Выход 1.28 г (73 %), оранжевые кристаллы.



Т.пл. 220-224 °С. Найдено, %: С 64.95; Н 3.70; N 43.39. $C_{19}H_{11}NO_5 \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 64.74; Н 3.50; N 3.81. M 333.30+ H_2O . Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$ (%)): 333 (100.0) $[M]^+$, 315 (43.4), 305 (23.4), 261 (21.8), 105 (45.9), 104 (40.7), 77 (42.5), 76 (61.5), 28 (52.7). УФ-спектр, $\lambda_{max.}$, нм ($lg\epsilon$): 206 (4.37), 238 (4.31), 264 (4.27), 465 (3.32). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 6.25 с (1Н, С-11b ОН), 6.90 с (1Н, С-

4b OH), 7.58 т (1H, H-3, $J = 7.4$), 7.67 т (1H, H-8, $J = 7.5$), 7.71 д (1H, H-1, $J = 7.6$), 7.81 т (1H, H-9, $J = 7.5$), 7.85 т (1H, H-2, $J = 7.5$), 7.88 д (1H, H-7, $J = 7.6$), 7.93 д (1H, H-10, $J = 7.7$), 8.00 д (1H, H-4, $J = 7.8$), 9.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 85.40 (C-11b), 93.13 (C-4b), 111.02 (C-11a), 122.88 (C-1), 125.42 (C-7), 125.49 (C-10), 125.83 (C-4), 130.34 (C-3), 130.96 (C-10a), 132.00 (C-8), 134.20 (C-6a), 133.66 (C-4a), 135.01 (C-9), 136.06 (C-2), 149.40 (C-5a), 149.74 (C-12a), 176.75 (C-11), 179.77 (C-6), 197.44 (C-12).

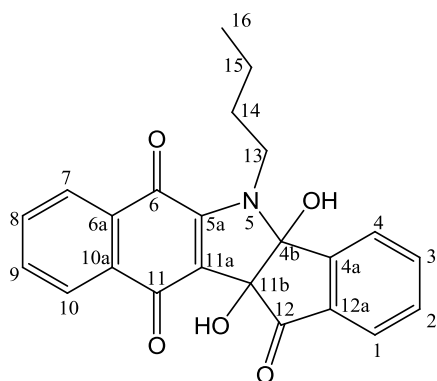
4b,11b-Дигидрокси-5-пропил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11bH)-трион (94 б). Выход 1.28 г (65 %), красные



кристаллы. Т.пл. 138-140 °С. Найдено, %: С 67.80; Н 4.57; N 3.34. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_5 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 67.17; Н 4.83; N 3.56. M 375.38+ H_2O . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 375 (100.0) $[M]^+$, 375 (100.0), 332 (23.7), 330 (19.1), 328 (25.7), 315 (33.2), 302 (26.7), 105 (77.3), 104

(92.4), 102 (27.3), 77 (61.4), 76 (91.9), 41 (32.1). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 210 (4.36), 240 (4.29), 275 (4.28), 495 (3.43). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.98 т (3H, H-15, $J = 7.4$), 1.52-1.61 м (1H, H-14), 1.75-1.84 м (1H, H-14), 3.90-3.96 м (1H, H-13), 4.02-4.08 6.33 м (1H, H-13), 6.37 с (1H, C-11b OH), 7.20 с (1H, C-4b OH), 7.62 т (1H, H-3, $J = 7.4$), 7.68 т (1H, H-8, $J = 7.5$), 7.75 д (1H, H-1, $J = 7.6$), 7.80 т (1H, H-9, $J = 7.5$), 7.84 т (1H, H-2, $J = 7.5$), 7.89 д (1H, H-7, $J = 7.7$), 7.92 д (1H, H-10, $J = 7.7$), 8.04 д (1H, H-4, $J = 7.8$). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 11.38 (C-15), 24.32 (C-14), 44.99 (C-13), 83.97 (C-11b), 95.93 (C-4b), 111.48 (C-11a), 123.28 (C-1), 124.95 (C-10), 125.05 (C-4), 125.71 (C-7), 130.65 (C-3), 131.48 (C-10a), 131.93 (C-8), 133.47 (C-6a), 134.81 (C-9), 134.96 (C-4a), 136.06 (C-2), 146.58 (C-5a), 148.20 (C-12a), 176.34 (C-11), 180.60 (C-6), 196.74 (C-12).

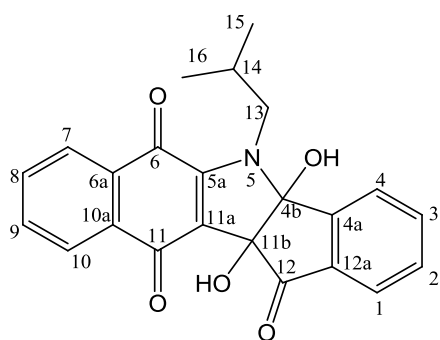
5-Бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трион (94 в). Выход 1.95 г (96 %), красные



кристаллы. Т.пл. 115-120 °С. Найдено, %: С 67.26; Н 4.82; N 3.48. $C_{23}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 67.87; Н 5.15; N 3.44. M 389.41+ H_2O . Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 389 (100.0) $[M]^+$, 346 (82.7), 333 (46.3), 328 (97.5), 315 (74.7), 302 (21.9), 289 (32.2), 261 (31.0), 105 (22.8), 104 (23.8). УФ-спектр, $\lambda_{макс.}$, нм ($lg\epsilon$): 209

(4.36), 241 (4.24), 276 (4.23), 495 (3.40). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 0.97 т (3H, H-16, $J = 7.4$), 1.43 секстет (2H, H-15, $J = 7.4$), 1.48-1.58 м (1H, H-14), 1.73-1.83 м (2H, H-14), 3.93-4.00 м (1H, H-13), 4.07-4.14 м (1H, H-13), 6.36 с (1H, C-11b OH), 7.20 с (1H, C-4b OH), 7.62 т (1H, H-3, $J = 7.4$), 7.68 т (1H, H-8, $J = 7.5$), 7.75 д (1H, H-1, $J = 7.6$), 7.80 т (1H, H-9, $J = 7.5$), 7.84 т (1H, H-2, $J = 7.6$), 7.89 д (1H, H-7, $J = 7.6$), 7.92 д (1H, H-10, $J = 7.6$), 8.02 д (1H, H-4, $J = 7.8$). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.77 (C-16), 19.89 (C-15), 33.12 (C-14), 43.25 (C-13), 84.00 (C-11b), 95.96 (C-4b), 111.52 (C-11a), 123.26 (C-1), 124.96 (C-10), 125.04 (C-4), 125.74 (C-7), 130.65 (C-3), 131.48 (C-10a), 131.93 (C-8), 133.48 (C-6a), 134.82 (C-9), 134.95 (C-4a), 136.11 (C-2), 146.54 (C-5a), 148.17 (C-12a), 176.31 (C-11), 180.60 (C-6), 196.73 (C-12).

4b,11b-Дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трион (94 г). Выход 1.86 г (91 %), красные

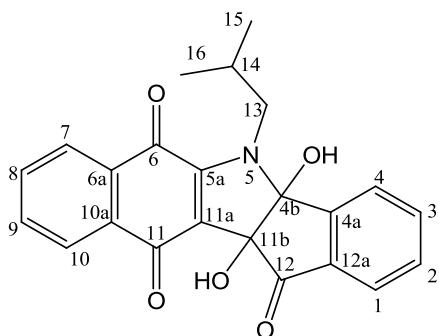


кристаллы. Т.пл. 120-124 °С. Найдено, %: С 67.84; Н 5.00; N 3.44. $C_{23}H_{19}NO_5 \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 67.87; Н 5.15; N 3.44. M 389.41+ H_2O . Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 389 (100.0) $[M]^+$, 346 (82.7), 333 (46.3), 302 (33.8), 328 (27.5), 315 (74.7), 302 (21.9), 105 (22.8), 104

(23.8), 102 (9.31), 77 (5.4), 76 (6.41). УФ-спектр, $\lambda_{макс.}$, нм ($lg\epsilon$): 209 (4.40), 242 (4.27), 277 (4.28), 497 (3.45). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 0.92 д (3H, H-16, J

= 6.7), 0.98 д (3H, H-15, $J = 6.7$), 2.14 септет (1H, H-14, $J = 7.0$), 3.83 д.д (1H, H-13, $J = 13.6$, $J = 7.0$), 4.14 д.д (1H, H-13, $J = 7.0$, $J = 13.6$), 6.41 с (1H, C-11b OH), 7.12 с (1H, C-4b OH), 7.61 т (1H, H-3, $J = 7.6$), 7.68 т (1H, H-8, $J = 7.5$), 7.74 д (1H, H-1, $J = 7.6$), 7.80 т (1H, H-9, $J = 7.5$), 7.83 т (1H, H-2, $J = 7.6$), 7.89 д (1H, H-7, $J = 7.6$), 7.91 д (1H, H-10, $J = 7.6$), 7.99 д (1H, H-4, $J = 7.8$). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 20.14 (C-16), 20.43 (C-15), 29.49 (C-14), 50.10 (C-13), 83.99 (C-11b), 95.74 (C-4b), 112.12 (C-11a), 123.02 (C-1), 124.94 (C-10), 125.02 (C-4), 125.80 (C-7), 130.61 (C-3), 131.56 (C-10a), 132.05 (C-8), 133.34 (C-6a), 134.87 (C-9,2), 136.06 (C-4a), 146.81 (C-5a), 148.06 (C-12a), 176.54 (C-11), 180.84 (C-6), 196.87 (C-12). Структура **94 г** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Гатиловым Ю.В., д.х.н., ведущим научным сотрудником лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН (рис. 15 стр. 52) CCDC 1846667 [109].

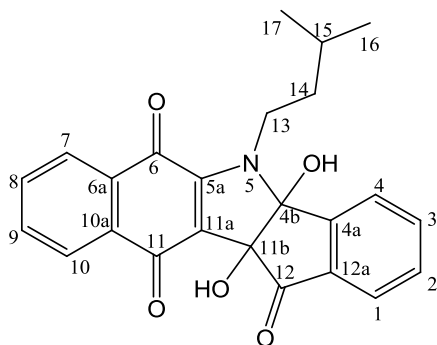
4b,11b-Дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трион (94 г) из 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (86 а). К 0.32 г (1.0 ммоль)



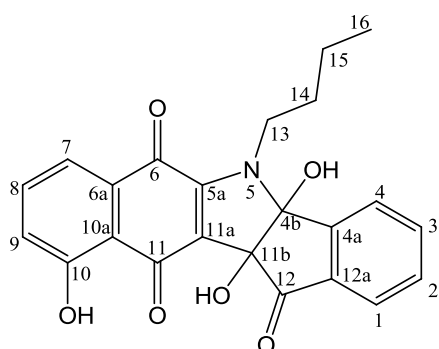
соединения (**86 а**) в 10 мл диоксана прибавили 0.36 г (5.0 ммоль) изобутиламина в 5 мл изопропилового спирта. Перемешивали реакционную массу 30 мин при 20-22 °С, затем выливали в 100 мл льда с водой. Экстрагировали хлороформом (2 порциями по

30 мл), экстракт промывали водой, высушивали, очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке (сорбент силикагель, элюент хлороформ - этилацетат, (5:1)). Красные кристаллы. Выход 0.11 г (27 %). Т.пл. 121-124 °С. Спектральные характеристики (ЯМР ^1H , ^{13}C -, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) и данные элементного анализа совпадают с характеристиками соединения **94 г**, полученного по общей методике.

4b,11b-Дигидрокси-5-изоамил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)-трион (94 д). Выход 1.81 г (85 %), красные кристаллы. Т.пл. 114-116 °С. Найдено, %: С 68.72; Н 4.86; N 3.29. $C_{24}H_{21}NO_5 \cdot H_2O$. Вычислено, %: С 68.41; Н 5.43; N 3.33. *M* 403.44+ H_2O . Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн.}$, %): 403 (15.0) [M]⁺, 105 (44.5), 104 (44.1), 102 (15.5), 77 (41.7), 76 (55.5), 75 (12.8), 69 (11.9), 55 (42.4), 43 (100.00), 41 (87.7), 29 (35.8), 27 (34.0). УФ-спектр, $\lambda_{макс.}$, нм ($lg\epsilon$): 210 (4.40), 243 (4.26), 278 (4.25), 497 (4.63). Спектр ЯМР ¹H δ , м.д., *J*, Гц: 0.98 д (3H, H-17, *J* = 6.4), 1.00 д (3H, H-16, *J* = 6.4), 1.42 септет (1H, H-15, *J* = 6.5), 1.70-1.80 м (2H, H-14), 3.95-4.02 м (1H, H-13), 4.11-4.18 м (1H, H-13), 6.33 с (1H, C-11b OH), 7.19 с (1H, C-4b OH), 7.62 т (1H, H-3, *J* = 7.4), 7.67 т (1H, H-8, *J* = 7.5), 7.75 д (1H, H-1, *J* = 7.6), 7.80 т (1H, H-9, *J* = 7.5), 7.85 т (1H, H-2, *J* = 7.6), 7.90 д (1H, H-7, *J* = 7.7), 7.93 д (1H, H-10, *J* = 7.6), 8.01 д (1H, H-4, *J* = 7.8). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.34 (C (16)17), 22.60 (C-16(17)), 26.18 (C-15), 39.74 (C-14), 42.12 (C-13), 84.05 (C-11b), 96.02 (C-4b), 111.50 (C-11a), 123.27 (C-1), 124.97 (C-10), 125.04 (C-4), 125.76 (C-7), 130.65 (C-3), 131.50 (C-10a), 131.93 (C-8), 133.53 (C-6a), 134.81 (C-9), 134.97 (C-4a), 136.08 (C-2), 146.54 (C-5a), 148.18 (C-12a), 176.31 (C-11), 180.59 (C-6), 196.69 (C-12). Структура **94 д** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Гатиловым Ю.В., д.х.н., ведущим научным сотрудником лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН (рис. 16 стр. 52) CCDC 1914304 [111].



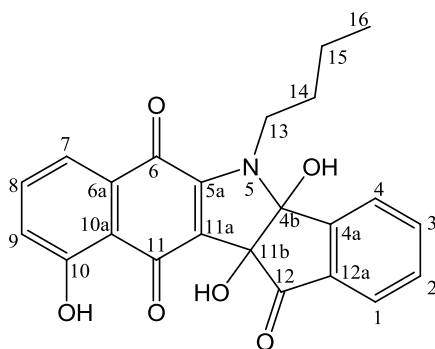
5-Бутил-4b,10,11b-тригидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трион (94 e) из 2-бутиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинона (93 e). Смесь 0.12 г (0.5 ммоль) вещества **93 e**, 0.08 г



(0.5 ммоль) нингидрина (**2**) и 7 мл уксусной кислоты нагревали 15 мин при 40-50°C. После охлаждения реакцию массу выливали в смесь 20 мл льда с водой. Выпавший осадок красного цвета отфильтровывали и промывали водой. Выход 0.13 г (65%), красные кристаллы.

Т.пл. 93-94°C. Найдено (%): С, 66.23; Н, 5.27; N, 3.26. $C_{23}H_{19}NO_6 \cdot H_2O$. Вычислено (%): С, 65.24; Н, 4.96; N, 3.31. М 405.41. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 405 $[M]^+$ (100), 387 (97), 345 (29), 344 (56), 343 (31), 332 (31), 331 (100), 303 (17), 278 (22). УФ-спектр, λ_{max}/nm ($lg \epsilon$): 207 (4.39), 240 (4.27), 275 (4.24), 495 (3.41). ИК спектр, ν/cm^{-1} : 3340 (ОН), 2960 ($C_{sp^3}H$), 2931 ($C_{sp^3}H$), 2870 ($C_{sp^3}H$), 1723 (C=O), 1678 (C=O), 1616 (C=O). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 0.97 (т, 3 H, $J = 7.2$, C-16); 1.43 (секстет, 2 H, C-15, $J = 7.2$); 1.50-1.56 (м, 1 H, C-14); 1.75-1.81 (м, 1 H, C-14); 3.96-4.02 (м, 1 H, C-13); 4.09-4.15 (м, 1 H, C-13); 6.45 (с, 1 H, C-11b OH); 7.23 (д, 1 H, H-9, $J = 7.8$); 7.38 (с, 1 H, C-4b OH); 7.41 (д, 1 H, H-7, $J = 7.8$); 7.52 (т, 1 H, H-8, $J = 7.8$); 7.65 (т, 1 H, H-2, $J = 7.6$); 7.78 (д, 1 H, H-1, $J = 7.6$); 7.87 (т, 1 H, H-3, $J = 7.6$); 8.05 (д, 1 H, H-4, $J = 7.6$); 13.42 (с, 1 H, C-10 OH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.73 (C-16); 19.88 (C-15); 32.95 (C-14); 43.53 (C-13); 83.58 (C-11b); 96.54 (C-4b); 110.29 (C-11a); 114.73 (C-10a); 118.50 (C-7); 123.40 (C-1); 125.12 (C-4); 125.38 (C-9); 130.84 (C-2); 131.83 (C-6a); 133.93 (C-8); 134.88 (C-12a); 136.22 (C-3); 147.82 (C-5a); 147.58 (C-4a); 160.31 (C-10); 179.79 (C-6); 182.96 (C-11); 196.45 (C-12).

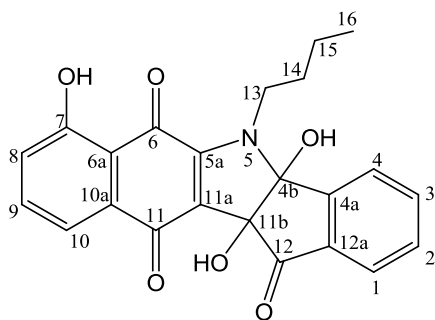
5-Бутил-4b,10,11b-тригидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)трион (94 е) из 8-гидрокси-2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1*H*-инден-2-ил)нафталин-1,4-диона (87 б). К 0.34 г



(1.0 ммоль) вещества **87 б** в 10 мл диоксана прибавляли 0.36 г (5.0 ммоль) бутиламина в 5 мл изопропилового спирта. Перемешивали реакцию массу 40 мин при 20-22° С, затем выливали в 50 мл льда с водой. Осадок красного цвета отфильтровывали, очищали методом флэш-хроматографии на сухой колонке (сорбент силикагель, элюент хлороформ - этилацетат, (5:1)). Выход 0.12 г (29 %), красные кристаллы. Т.пл. 93-95°С.

Спектральные характеристики (ЯМР ^1H , ^{13}C -, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) и данные элементного анализа продукта **94 е** совпадают с характеристиками соединения **94 е**, полученного из 2-бутиламино-5-гидрокси-1,4-нафтохинона (**93 е**).

5-Бутил-4b,7,11b-тригидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11b*H*)-трион (94 ж). Смесь 0.12 г (0.5 ммоль)



2-(бутиламино)-8-гидрокси-нафталин-1,4-диона (**93 ж**), 0.09 г (0.5 ммоль) нингидрина и 7 мл ледяной уксусной кислоты выдерживали 15 мин при 50-60 °С. После охлаждения реакцию массу выливали в 50 мл льда с водой. Выпавший осадок красного цвета

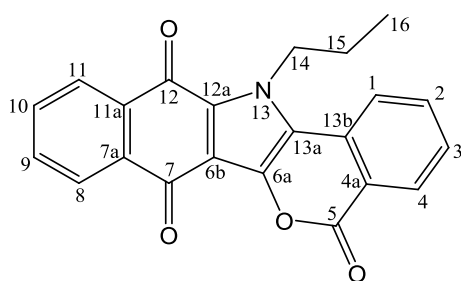
отфильтровывали, промывали водой. Выход 0.19 г (95 %). Т.пл. 108-113 °С. Найдено, %: С 64.95; Н 4.11; N 3.35. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$ Вычислено, %: С 65.25; Н 4.96; N 3.31. M 405.41+ H_2O . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 405 (100.0) [M] $^+$, 387 (16.4), 344 (26.7), 331 (45.7), 245 (20.7), 202 (14.7), 41 (21.55), 29 (34.5). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 206 (3.06), 241 (2.84), 270 (2.66), 306 (2.46), 428 (2.49). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.98 т (3H, H-16, $J = 7.3$), 1.45 секстет

(2H, H-15, $J = 7.4$), 1.54-1.64 м (1H, H-14), 1.77-1.87 м (1H, H-14), 3.95-4.03 м (1H, H-13), 4.09-4.16 м (1H, H-13), 6.40 с (1H, C-11b OH), 7.12 д (1H, H-8, $J = 8.4$), 7.25 с (1H, C-4b OH), 7.43 д (1H, H-10, $J = 7.4$), 7.63 т (1H, H-2, $J = 7.5$), 7.66 т (1H, H-9, $J = 7.5$), 7.76 д (1H, H-1, $J = 7.6$), 7.86 т (1H, H-3, $J = 7.5$), 8.04 д (1H, H-4, $J = 7.8$), 11.49 с (1H, C-7 OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.79 (C-16), 19.90 (C-15), 33.12 (C-14), 43.43 (C-13), 83.83 (C-11b), 96.06 (C-4b), 111.70 (C-11a), 115.49 (C-6a), 117.37 (C-10), 122.03 (C-8), 123.25 (C-1), 125.04 (C-4), 130.68 (C-2), 134.04 (C-10a), 134.93 (C-4a), 136.14 (C-3), 137.47 (C-9), 146.48 (C-5a), 148.12 (C-12a), 160.67 (C-7), 175.61 (C-11), 184.81 (C-6), 196.61 (C-12).

3.3. Синтез и свойства 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов

13-Алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (108 б-д) из 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (93 б-е). В раствор, состоящий из 20 мл ДМСО и 2 мл метансульфокислоты, внесли 5.0 ммоль соответствующего 2-алкиламино-1,4-нафтохинона (93 б-е) и 0.89 г (5.0 ммоль) нингидрина. Реакционную массу выдерживали при перемешивании 30 мин при 140-150°C, охлаждали до 20-25°C. Полученный осадок желто-оранжевого цвета отфильтровывали, промывали 20-30 мл этанола, затем водой и вновь этанолом.

13-Пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 б)

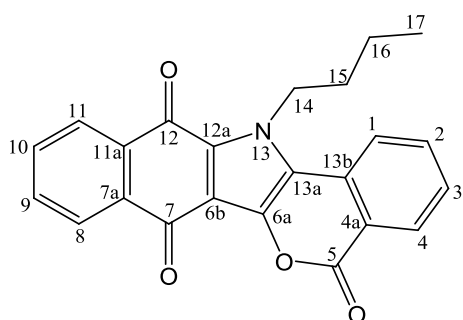


Выход 1.36 г (76%). Т.пл. 327-328°C. Найдено, % С 74.13; Н 4.10; N 3.80; $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_4$. Вычислено, % С 73.94; Н 4.23; N 3.92; M 357.37. Найдено, m/z 358.1069 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z 358.1074. Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 357 (46.45) $[\text{M}]^+$, 315 (83.98), 203 (41.04), 76 (42.44), 43 (65.57), 41 (100), 27 (95.70). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 254 (4.42), 297 (4.48), 342 (4.05), 438 (4.05). ИК спектр, cm^{-1} : 2969, 2935, 2874 (C-H), 1723 (C=O),

1666, 1650 (C=O). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 1.03 т (3H, C-16, $J = 7.4$), 1.93 секстет (2H, C-15, $J = 7.4$), 5.00 уш.с (2H, C-14), 7.69 т (1H, H-2(3), $J = 7.5$), 7.77-7.80 м (2H, H-1,2(3)), 7.98-8.09 м (4H, H-8,9,10,11), 8.32 д (1H, H-4, $J = 8.1$). Структура **108 б** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В., д.ф.-м.н., ведущим научным сотрудником химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (рис. 20 стр. 60) [114].

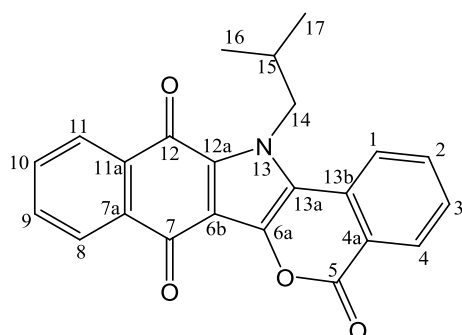
13-Бутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 в)



Выход 1.58 г (85%). Т.пл. 286-288°C. Найдено, % С 74.46; Н 4.39; N 3.68; $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, % С 74.38; Н 4.61; N 3.77; M 371.40. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 371 (37.32) [M] $^+$, 315 (75.36), 203 (48.43), 76 (38.75), 41

(100), 27 (63.39). Найдено, m/z 372.1229 [$M+H$] $^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z 372.1230. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 249 (4.42), 300 (4.42), 344 (3.98), 440 (3.98). ИК спектр, cm^{-1} : 2950, 2925, 2867 (C-H), 1733 (OC=O), 1666, 1647 (C=O). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.97 т (3H, C-17, $J = 7.4$), 1.48 секстет (2H, C-16, $J = 7.4$), 1.86 секстет (2H, C-15, $J = 7.5$), 4.97 уш.с (2H, C-14), 7.66 т (1H, H-2(3), $J = 7.4$), 7.73-7.76 м (2H, H-1,2(3)), 7.95-8.04 м (4H, H-8,9,10,11), 8.26 д (1H, H-4, $J = 7.7$). Структура **108 в** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В., д.ф.-м.н., ведущим научным сотрудником химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (рис. 20 стр. 60) [114].

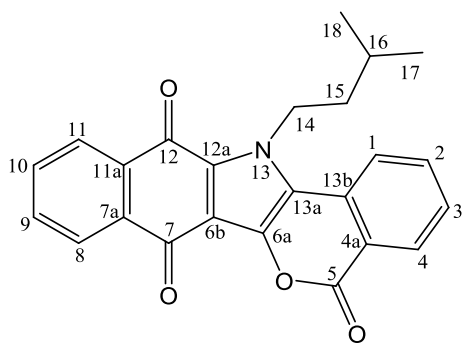
13-Изобутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 г)



Выход 1.56 г (84%). Т.пл. 266-267°C. Найдено, % С 74.39; Н 4.38; N 3.78; $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, % С 74.38; Н 4.61; N 3.77; M 371.40. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 371 (28.93) [M] $^+$, 315 (100), 290 (39.74), 203 (23.24), 76 (38.14), 41 (40.14), 29 (30.43). УФ спектр,

$\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 249 (4.34), 291 (4.43), 334 (4.00), 430 (4.00). ИК спектр, см^{-1} : 2958, 2932, 2871(C-H), 1721 (OC=O), 1661,1645 (C=O). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.94 уш.с (6H, C-16,17), 2.14 септет (1H, C-15, $J = 7.1$), 4.59 уш.с (1H, C-14), 5.34 уш.с (1H, C-14), 7.70 т (1H, H-2(3), $J = 7.6$), 7.77-7.83 м (2H, H-1,2(3)), 7.98-8.12 м (4H, H-8,9,10,11), 8.32 д (1H, H-4, $J = 7.9$).

13-(3-Метилбутил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 д) Выход 1.54 г (80%). Т.пл. $>300^\circ\text{C}$. Найдено, % С 74.71; Н 4.77; N 3.54; $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, % С 74.79; Н 4.97; N 3.63; M 385.42. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 385 (45.05) [M] $^+$, 329 (100), 315 (59.36), 203 (41.34), 55 (29.13), 43 (83.18), 41 (79.58), 29 (37.74), 27 (37.94). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 249 (4.41), 299 (4.44), 343 (3.99), 444 (3.99). ИК спектр, см^{-1} : 2952, 2927, 2886 (C-H), 1729 (OC=O), 1651 (C=O). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 1.04 д (6H, C-17,18, $J = 6.6$), 1.74-1.79 м (2H, C-15), 1.88 септет (1H, C-16, $J = 6.6$), 4.96 уш.с (2H, C-14), 7.67 т (1H, H-2(3), $J = 7.5$), 7.72-7.76 м (2H, H-1,2(3)), 7.94-8.02 м (4H, H-8,9,10,11), 8.26 д (1H, H-4, $J = 8.0$).



13-Алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (108 б-д) из 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-*R*-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трионов (94 б-д). Соответствующий 5-*R*-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-*R*-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-трион (94 б-д, 5.0 ммоль) выдерживали в смеси 25 мл ДМСО и 2 мл метансульфокислоты 30 мин при 140-150 °С. Выпавший после охлаждения до 20-25 °С желто-оранжевый осадок отфильтровывали, промывали 20-30 мл этанола, затем водой и вновь этанолом. Спектральные характеристики (ЯМР ^1H -, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) и данные элементного анализа выделенных веществ **108 б-д** совпадают с характеристиками соединений **108 б-д**, полученных из 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (**93 б-д**).

13-Пропилбензо[f]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 б).

Выход 1.29 г (68 %). Т.пл. 326–328 °С, C₂₂H₁₅NO₄.

13-Бутилбензо[f]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12-(13*H*)-трион (108 в).

Выход 1.81 г (97%). Т.пл. 286–289 °С, C₂₃H₁₇NO₄.

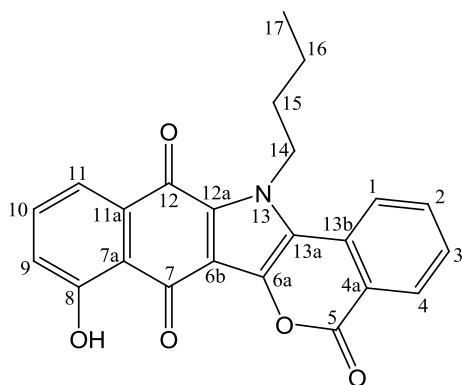
13-Изобутилбензо[f]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 г). Выход 1.48 г (80 %). Т.пл. 265–267 °С, C₂₃H₁₇NO₄.

13-(3-Метилбутил)бензо[f]изохромено[4,3-*b*]-индол-5,7,12(13*H*)-трион (108 д). Выход 1.57 г (81 %). Т.пл. >350 °С, C₂₄H₁₉NO₄.

13-Бутилбензо[f]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12-(13*H*)-трион (108 в)

из **2-(1-бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[f]индол-2-ил)бензойной кислоты (109)**. К раствору 0.39 г (1.0 ммоль) вещества **109** в 10 мл пиридина добавляли 1.00 г (9.0 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную массу выдерживали 30-40 мин при 50 °С. Охлажденную до 20-25 °С реакционную массу вносили в смесь, состоящую из 50 г льда в 100 г воды, выпавший желтый осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход 0.29 г (78 %). Т.пл. 286-288 °С. Спектральные характеристики (ЯМР ¹H-, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) и данные элементного анализа вещества **108 в** совпадают с характеристиками соединения **108 в**, полученного из 2-алкиламино-1,4-нафтохинона (**93 в**).

13-Бутил-8-гидроксибензо[f]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (108е). Смесь 0.12 г (0.5 ммоль) вещества (**94 е**), 0.08 г (0.5 ммоль)

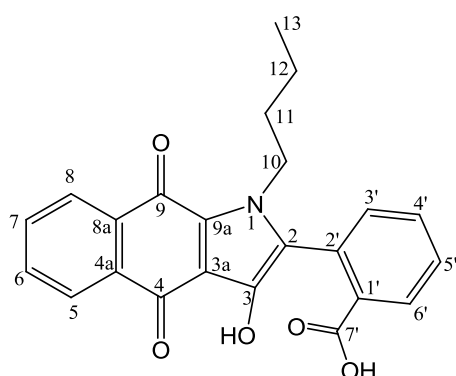


нингидрина, 4 мл ДМСО и 0.3 мл метансульфокислоты выдерживали 30 мин при 140-150 °С. Выпавший после охлаждения до 20-25 °С осадок желтого цвета отфильтровывали, промывали 20-30 мл этанола, затем водой и вновь этанолом. Выход 0.12 г (63 %). Т.пл. 280-283 °С. Найдено, %: С

71.93; Н 4.37; N 3.81. C₂₃H₁₇NO₅. Вычислено, %: С 71.31; Н 4.42; N 3.62; О 20.65. *M* 387.40. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 387 (96.4) [*M*]⁺, 344 (54.5), 303

(18.8), 331 (100.0), 190 (17.8), 57 (17.8), 41 (41.9), 29 (6.3). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 230 (3.38), 243 (3.36), 296 (2.97), 337 (2.45), 424 (2.61). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.97 т (3H, H-17, $J = 7.3$ Гц), 1.48 секстет (2H, H-16, $J = 7.3$), 1.85 секстет (2H, H-15, $J = 7.3$), 4.87 уш.с. (2H, H-14), 7.06 д (1H, H-9, $J = 7.9$), 7.47 д (1H, H-11, $J = 7.6$), 7.52 т (1H, H-10, $J = 7.6$), 7.57-7.63 м (1H, H-1), 7.90-7.96 м (2H, H-2,3), 8.18 д (1H, H-4, $J = 7.4$ Гц), 12.18 с (1H, C-8 OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.18 (C-17), 18.95 (C-16), 31.42 (C-15), 46.90 (C-14), 114.80 (C-7a), 118.91 (C-11), 121.18 (C-3), 121.35 (C-6b), 123.84 (C-9), 123.95 (C-13a), 128.75 (C-1), 128.84 (C-12a), 131.48 (C-4), 133.92 (C-11a), 131.60 (C-4a), 135.64 (C-2), 135.74 (C-13b), 135.79 (C-10), 135.94 (C-6a), 159.50 (C-8), 161.14 (C-5), 174.65 (C-12), 184.01 (C-7).

2-(1-Бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензойная кислота (109). В смесь, состоящую из 15 мл ДМСО и



0.5 г КОН в 5 мл воды, разогретую до 80 °С, вносили 0.74 г (2.0 ммоль)

13-бутилбензо[f]изохромено[4,3-

b]индол-5,7,12-(13H)-триона (108 в) и выдерживали 2 ч. Охладившуюся до 20-25 °С

реакционную массу выливали в смесь,

состоящую из 50 г льда в 100 г воды и 10 мл концентрированной HCl,

выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали водой. Выход

0.64 г (82 %). Т.пл. 98-101 °С. Найдено, %: С 70.36; Н 3.89; N 3.68. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$.

Вычислено, %: С 70.94; Н 4.92; N 3.60. M 389.41. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %):

389 (15.7) $[M]^+$, 388 (22.3), 370 (52.1), 328 (18.2), 203 (21.3), 130 (14.7), 104

(33.1), 76 (14.2), 41 (38.0), 29 (42.9). УФ-спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 203 (2.93), 250

(2.90), 284 (2.75), 463 (2.27). Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.67 т (3H, H-13, J

$= 7.3$), 1.12 секстет (1H, H-12, $J = 7.3$), 1.45-1.57 м (2H, H-11), 4.03-4.10 м (1H,

H-10a), 4.27-4.34 м (1H, H-10b), 7.50 д (1H, H-3', $J = 7.5$), 7.65 т (1H, H-4', $J =$

7.7), 7.74т (1H, H-5', $J = 7.5$), 7.76-7.82 м (1H, H-6,7), 8.04-8.07 м (1H, H-6',8, J

$= 7.3$), 8.10 д (1H, H-5, $J = 7.0$), 9.13 с (1H, C-3 OH), 12.50-13.30 уш.с (1H, C-

7'ОН). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 13.30 (C-13), 19.06 (C-12), 31.71 (C-11), 45.67 (C-10), 114.17 (C-3a), 123.52 (C-9a), 125.59 (C-8), 126.10 (C-5), 128.29 (C-1'), 129.53 (C-2), 129.71 (C-4'), 130.61 (C-6'), 132.07 (C-5'), 132.74 (C-4a), 132.84 (C-3'), 132.97 (C-6(7)), 133.26 (C-2'), 133.37 (C-6(7)), 134.29 (C-8a), 141.60 (C-3), 167.25 (C-7'), 173.15 (C-4), 180.02 (C-9).

3.4. Изучение кинетики превращения 2-бутиламино-1,4-нафтохинона в 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трион и 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-триона в 13-бутилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12-(13H)-трион

Кинетику превращения 2-бутиламино-1,4-нафтохинона (**93 в**) в 5-бутил-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)-трион (**94 в**) изучали спектрофотометрическим методом.

В две колбы, содержащие по 10 мл ледяной уксусной кислоты, вносили навески 0.2866 г (1.25 ммоль) 2-бутиламино-1,4-нафтохинона (**93 в**) и 0.2272 г (1.25 ммоль) нингидрина. Обе колбы помещали в термостат и температуру содержимого доводили до $50 \pm 0,1$ °C. Затем объединяли оба раствора и в определённые промежутки времени из термостатируемой колбы отбирали пробы (0.2 мл) и вносили в 5 мл этанола. Из полученного раствора снова брали пробу (0.2 мл) и вновь вносили в 5 мл этанола. При этом начальная концентрация каждого из реагирующих веществ составила $1 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Оптическую плотность полученных растворов определяли спектрофотометрическим методом; период полупревращения определяли по уменьшению концентрации исходного амина **93 в** в длинноволновом максимуме поглощения при 450 нм.

Влияние уксусной кислоты на ход данной реакции определяли, используя в качестве рабочего растворителя смесь равных объемов

2-пропанола и уксусной кислоты. Расчет периода полупревращения осуществляли по общепринятым методикам [128].

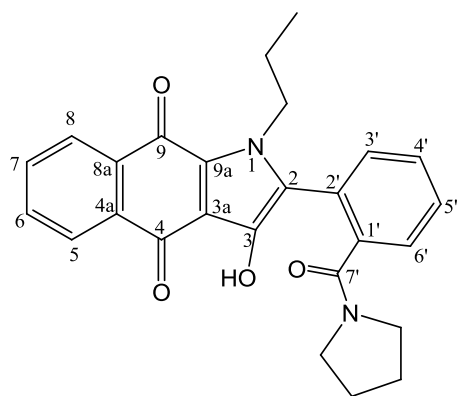
Кинетику превращения 4b,11b-дигидрокси-5-бутил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)-триона (**94 в**) в 13-бутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12-(13*H*)-трион (**108 в**) изучали спектрофотометрическим методом в смеси серной и уксусной кислот с определенными значениями функции кислотности Гаммета ($H_0 = -1-3$) [129]. Реакцию проводили в термостатируемой колбе ($60 \pm 0,1$ °C). Начальная концентрация исходного вещества составляла $1 \cdot 10^{-3}$ моль/л. В определённые промежутки времени из термостатируемой колбы отбирали пробы (1 мл) и вносили в 9 мл уксусной кислоты. После десятикратного разбавления результирующий раствор анализировали на спектрофотометре «Evolution 300» в кюветах толщиной 1 см. Увеличение концентрации продукта **108 в** фиксировали в длинноволновом максимуме поглощения при 438 нм.

Расчет констант скорости реакции осуществляли по общепринятым методикам [128, 130].

3.5. Получение и ацетилирование 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов

Получение 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов 111 б-е взаимодействием 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов 108 б-е с аминами. Раствор 2.5 ммоль 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона **108 б-г** в 10 мл амина перемешивали 30 мин при 40–45 °C. После охлаждения до 20 °C реакционную массу выливали в смесь, состоящую из 50 г льда, 150 мл воды и 30 мл концентрированной HCl. Выпавший осадок оранжевого цвета отфильтровывали, промывали водой, высушивали при 20-25°C.

3-Гидрокси-1-пропил-2-[2-(пирролидин-1-карбонил)фенил]-1H-бензо[*f*]индол-4,9-дион (111 б). Выход 0.97 г (91%). Т. пл. 198–200 °С.



Найдено, %: С 72.68; Н 5.65; N 6.49.

$C_{26}H_{24}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.88; Н 5.65; N

6.54. M 428.48. $C_{26}H_{24}N_2O_4$. Масс-спектр, m/z

($I_{отн}$, %): 428 $[M]^+$ (26), 315 (51), 70 (41), 43 (78),

41 (100), 40 (35). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 285

(4.35), 451 (3.87). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1509, 1593,

1623, 1733 (C=C, C=O), 3437 (ОН). Спектр

ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 0.71 (3H, т, $CH_2CH_2CH_3$, $J = 7.4$); 1.70–1.85 (4H, м, Н

пирролидин); 1.51 (1H, секстет, $CH_2CH_2CH_3$, $J = 6.9$); 1.65 (1H, секстет,

$CH_2CH_2CH_3$, $J = 7.4$); 3.19–3.23 (2H, м, Н пирролидин); 3.23–3.28 (2H, м, Н

пирролидин); 4.12–4.20 (1H, м, $CH_2CH_2CH_3$); 4.23–4.31 (1H, м, $CH_2CH_2CH_3$);

7.47–7.60 (4H, м, Н-3',4',5',6'); 7.79 (1H, д.д., Н-6, $J = 7.4$, $J = 1.7$); 7.81 (1H,

д.д., Н-7, $J = 7.4$, $J = 1.8$); 8.05 (1H, д.д., Н-8, $J = 6.9$, $J = 2.1$); 8.09 (1H, д.д., Н-

5, $J = 6.9$, $J = 2.0$); 9.30 (1H, с, С-3 ОН). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 10.9 (CH_3);

23.2 (С пирролидин); 24.0 (С пирролидин); 25.5 ($CH_2CH_2CH_3$); 45.3 (С

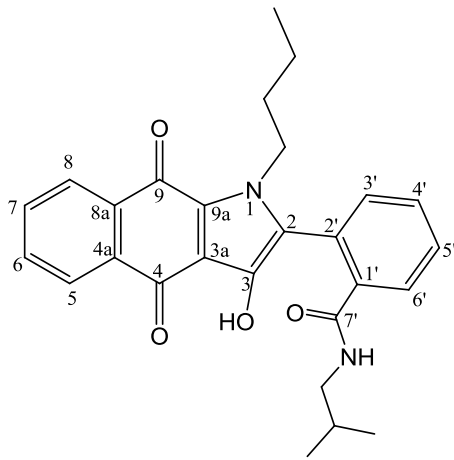
пирролидин); 47.7 ($CH_2CH_2CH_3$); 48.4 (С пирролидин); 114.2 (С-3a); 124.2 (С-

2); 125.6 (С-9a); 126.1 (С-8); 126.9 (С-5); 128.2 (С-2'); 129.1 (С-5'); 129.4 (С-4');

132.1 (С-3'); 133.1 (С-6'); 133.2 (С-4a); 133.4 (С-6); 134.2 (С-8a); 139.5 (С-1');

142.0 (С-3); 167.6 (С-7'); 173.4 (С-4); 180.0 (С-9).

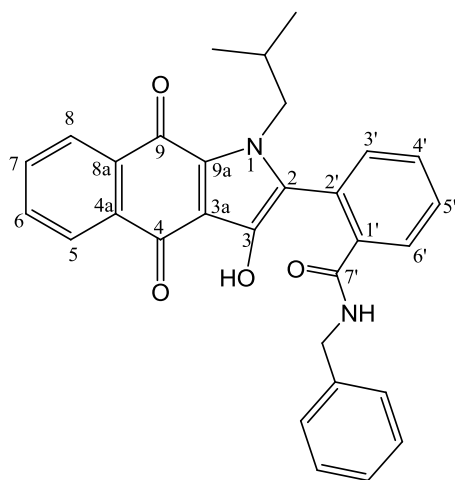
2-(1-Бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)-N-(2-метилпропил)бензамид (111 в). Выход 1.00 г (90%). Т. пл. 78–80



°С. Найдено, %: С 72.94; Н 6.15; N 6.28. $C_{27}H_{28}N_2O_4$. Вычислено, %: С 72.95; Н 6.35; N 6.30. M 444.52. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 444 $[M]^+$ (3), 371 (16), 315 (15), 57 (52), 43 (100), 41 (99), 30 (45), 29 (98), 27 (46). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 277 (4.44), 365 (3.63), 456 (3.93). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1528, 1591, 1642, 3065 (NH), 3309 (OH). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 0.64

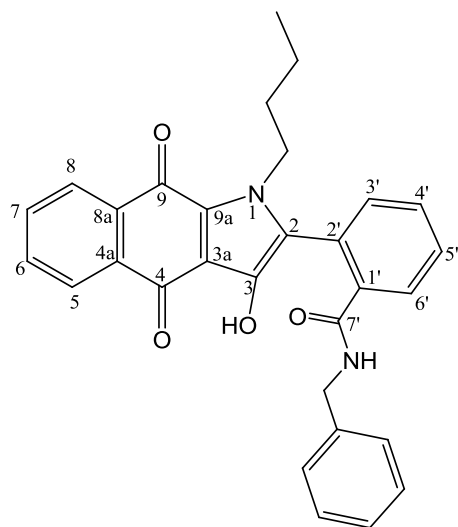
(3H, т, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $J = 7.4$); 0.71 (6H, д, $CH_2CH(CH_3)_2$, $J = 6.6$); 1.05 (2H, кв, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $J = 7.5$); 1.39–1.44 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.48–1.57 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.60–1.65 (1H, м, $CH_2CH(CH_3)_2$); 2.84–2.88 (1H, м, $CH_2CH(CH_3)_2$); 2.92–2.97 (1H, м, $CH_2CH(CH_3)_2$); 4.07–4.09 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.22–4.25 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 7.36 (1H, д, H-6', $J = 6.5$); 7.51–7.59 (2H, м, H-6,7); 7.60–7.65 (1H, м, H-5'); 7.67–7.76 (2H, м, H-3',4'); 7.96–8.05 (2H, м, H-5,8); 8.09 (1H, уш. с, NH); 8.98 (1H, уш. с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.2; 19.1; 19.9; 27.9; 31.8; 45.7; 46.5; 114.3 (C-3a); 123.8(C-2); 125.4 (C-9a); 126.0 (C-2'); 127.9 (C-5); 128.1 (C-8); 128.8 (C-5'); 129.3 (C-4'); 129.7 (C-3'); 132.3 (C-7); 132.9 (C-6'); 133.2 (C-4a); 133.7 (C-6); 134.1 (C-8a); 138.4 (C-1'); 141.8 (C-3); 167.7 (C-7'); 173.2 (C-4); 179.8 (C-9).

***N*-Бензил-2-{3-гидрокси-1-(2-метилпропил)-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил}бензамид (111 г). Выход 1.02 г (86%). Т. пл.**



203–206 °С. Найдено, %: С 75.43; Н 5.12; N 5.88. $C_{30}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75.30; Н 5.48; N 5.85. *M* 478.54. Масс-спектр, *m/z* ($I_{отн}$, %): 478 $[M]^+$ (100), 371 (22), 91 (32), 41 (54), 29 (35). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 287 (4.24), 369 (3.44), 456 (3.74). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1521, 1540, 1589, 1638, 3252 (NH), 3382 (OH). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., *J*, Гц: 0.56 (3H, д, $CH_2CH(CH_3)_2$, *J* = 6.6); 0.68 (3H, д, $CH_2CH(CH_3)_2$, *J* = 6.6); 1.79 (1H, кв, $CH_2CH(CH_3)_2$, *J* = 6.9); 3.77–3.83 (1H, м, $CH_2CH(CH_3)_2$); 4.25–4.40 (1H, м, $CH_2CH(CH_3)_2$); 4.25–4.40 (2H, м, $PhCH_2$); 7.09 (1H, уш. т, H Ph, *J* = 6.2); 7.14–7.20 (4H, м, H Ph); 7.47 (1H, д, H-6', *J* = 6.8); 7.61 (1H, т, H-5', *J* = 7.3); 7.63 (1H, т, H-4', *J* = 7.0); 7.72 (1H, д, H-3', *J* = 6.8); 7.79 (1H, т, H-7, *J* = 7.3, *J* = 1.6); 7.81 (1H, т, H-6, *J* = 7.3, *J* = 1.8); 8.07 (1H, д, H-8, *J* = 10.2, *J* = 1.7); 8.10 (1H, д, д, H-5, *J* = 9.6, *J* = 1.8); 8.81 (1H, т, NH, *J* = 6.00); 9.16 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.88, 19.84 (2C, $CH_2CH(CH_3)_2$); 29.3 ($CH_2CH(CH_3)_2$); 42.9 ($PhCH_2$); 53.1 ($CH_2CH(CH_3)_2$); 114.8 (C-3a); 124.6 (C-2); 125.9 (C-9a); 126.5 (C-2'); 126.8 (C-8); 127.0 (C-5); 127.5 (C $PhCH_2$); 128.4 (2C $PhCH_2$); 128.5 (2C $PhCH_2$); 129.5 (C-5'); 129.8 (C-4'); 130.4 (C-3'); 133.2 (C-7); 133.4 (C-6'); 133.6 (C-4a); 133.8 (C-6); 134.7 (C-8a); 138.1 (C-1'); 139.5 (C $PhCH_2$); 142.3 (C-3); 168.1 (C-7'); 173.8 (C-4); 180.4 (C-9).

***N*-Бензил-2-(1-бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамид (111 д).** Выход 1.00 г (84%). Т. пл. 200–202 °С.



Найдено, %: С 75.04; Н 5.05; N 5.98.

$C_{30}H_{26}N_2O_4$. Вычислено, %: С 75.30; Н 5.48; N

5.85. *M* 478.54. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 478

$[M]^+$ (5), 106 (27), 91 (100), 77 (28), 65 (27), 43

(100). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 277 (4.31),

365 (3.51), 452 (3.78). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1501,

1519, 1589, 1641, 3266 (NH), 3388 (OH).

Спектр ЯМР 1H δ , м.д., *J*, Гц: 0.67 (3H, т,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$, *J* = 7.4); 1.08 (2H, секстет,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$, *J* = 7.4); 1.44–1.62 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 3.94–4.02 (1H, м,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.24–4.40 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.24–4.40 (2H, м,

$PhCH_2$); 7.04–7.09 (1H, м, $PhCH_2$); 7.12–7.18 (4H, м, $PhCH_2$); 7.46 (1H, д, H-6',

J = 6.8); 7.62 (1H, т, H-5', *J* = 7.3); 7.64 (1H, т, H-4', *J* = 7.3); 7.72 (1H, д, H-3',

J = 6.8); 7.79 (1H, д.д., H-6, *J* = 7.4, *J* = 1.8); 7.83 (1H, д.д., H-7, *J* = 7.4, *J* = 1.7);

8.09 (1H, д.д., H-8, *J* = 6.8, *J* = 2.1); 8.10 (1H, д.д., *J* = 6.9, H-5, *J* = 2.1); 8.78

(1H, т, NH, *J* = 6.21); 9.14 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.3

($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 19.2 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 31.8 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 42.5

($PhCH_2$); 45.8 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 114.3 (C-3a); 123.8 (C-2); 125.6 (C-9a); 126.1

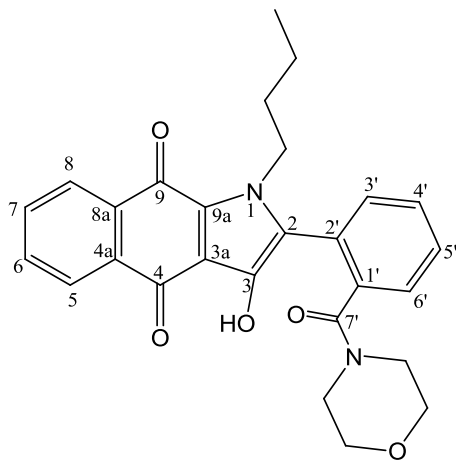
(C-2'); 126.3 (C-8); 126.6 (C-5); 127.0 (2C $PhCH_2$); 128.1 (2C $PhCH_2$); 128.8 (C-

5'); 129.6 (C-4'); 130.1 (C-3'); 132.6 (C-6'); 133.0 (C-7); 133.4 (C-4a); 133.3 (C-

6); 134.3 (C-8a); 138.2 (C-1'); 139.2 (C $PhCH_2$); 141.9 (C-3); 167.8 (C-7'); 173.3

(C-4); 180.0 (C-9).

1-Бутил-3-гидрокси-2-(2-(морфолин-4-карбонил)фенил)-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дион (111 е). Выход 1.01 г (88%). Т. пл. 269–279 °С.



Найдено, %: С 70.77; Н 5.78; N 6.14.

$C_{27}H_{26}N_2O_5$. Вычислено, %: С 70.73; Н 5.72; N

6.11. M 458.51. Найдено, m/z : 481.1734

$[M+Na]^+$. $C_{27}H_{26}N_2NaO_5$. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$,

%): 458 $[M]^+$ (26), 371 (100), 316 (57), 315 (71), 203 (20), 105 (33), 86 (25), 41 (36), 29 (37).

Вычислено, m/z : 481.1738. УФ спектр, λ_{max} , нм

(lg ϵ): 283 (4.34), 359 (3.51), 452 (3.87). ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 1504, 1591, 1661, 1653, 3426 (ОН). Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J ,

Гц: 0.70 (3H, т, $J = 7.4$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.13 (2H, секстет, $J = 7.4$,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.42–1.51 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.57–1.66 (1H, м,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$); 3.10–3.60 (8H, м, Н морфолин); 4.05–4.20 (1H, м,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.30–4.45 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 7.48–7.50 (2H, м, Н-3',6');

7.57–7.63 (2H, м, Н-4',5'); 7.79 (1H, т, Н-7, $J = 8.7$); 7.81 (1H, т, Н-6, $J = 8.7$);

8.06 (1H, д. д, Н-8, $J = 8.9$, $J = 2.3$); 8.09 (1H, д. д, Н-5, $J = 8.9$, $J = 2.3$); 9.30

(1H, с, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.3; 19.2; 31.9; 46.0; 47.2; 65.9; 66.0;

114.3; 124.2; 125.6; 125.9; 126.2; 127.2; 127.6; 129.3; 129.5; 132.3; 133.1; 133.2;

133.4; 134.2; 137.6; 141.9; 167.9 (C=O); 173.5 (C=O); 180.0 (C=O).

Получение 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензаминов **111 г, д** однореакторным методом.

5.0 Ммоль соответствующего 2-амино-1,4-нафтохинона (**93 г, д**) и 5.0 ммоль

нингидрина перемешивали в растворе, состоящем из 10 мл ДМСО и 0.25 г

метансульфо кислоты, 50–60 мин при 70–75 °С. Затем в реакционную смесь

вносили еще 0.75 г метансульфо кислоты и выдерживали 30 мин при 145 °С,

охлаждали до 30 °С, добавляли 6.50 г (60.0 ммоль) бензиламина и

перемешивали 30 мин. Затем реакционную смесь вносили в смесь,

состоящую из 100 г льда, 50 мл воды и 10 мл концентрированной HCl.

Выпавший осадок оранжевого цвета отфильтровывали, промывали водой, высушивали при 20-25°C.

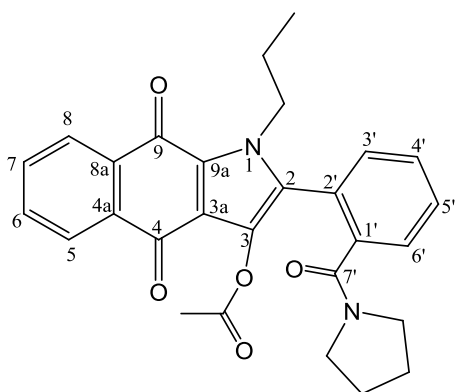
***N*-Бензил-2-(3-гидрокси-1-изобутил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамид (111 г).** Выход 2.07 г (86%), т. пл. 203–206 °С.

***N*-Бензил-2-(1-бутил-3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамид (111 д).** Выход 2.10 г (87%), т. пл. 200–202 °С.

Спектральные характеристики (ЯМР ¹H-, ¹³C-, ИК-, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия) и данные элементного анализа веществ **111 г, д**, полученные однореакторным способом, совпадают с характеристиками соединений **111 г, д**, синтезированные взаимодействием 13-*R*-бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов **108 г, д** с бензиламином.

Получение соединений 112 б-е ацетилированием 1-алкил-2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов 111 б-е. В 10 мл пиридина растворяли 1.0 ммоль соответствующего 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамида **111 б-е**. Затем в полученную смесь вносили 1.00 г (10.0 ммоль) (CH₃CO)₂O. Реакционную смесь выдерживали 30–40 мин при 50 °С (в случае соединения **111 б**) и при 20–25 °С (в случае соединений **111 в-е**). Затем реакционную массу вносили в смесь, состоящую из 60 г льда и 150 мл воды. Выпавший осадок желтого цвета отфильтровывали, промывали водой, высушивали при 20-25°C.

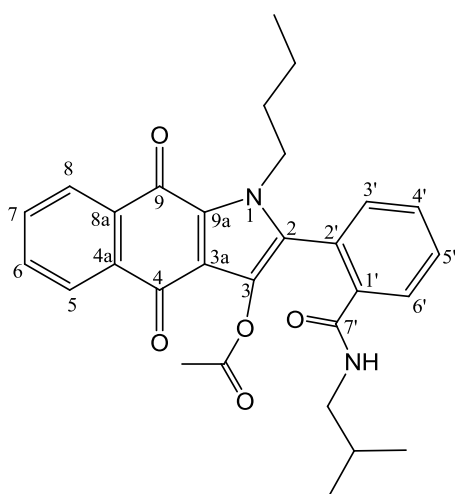
{4,9-Диоксо-1-пропил-2-[2-(пирролидин-1-карбонил)фенил]-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-3-ил}ацетат (112 б). Выход 0.38 г (81%). Т. пл.



217–219 °С. Найдено, %: С 71.44; Н 5.35; N 6.12. C₂₈H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: С 71.48; Н 5.53; N 5.95. *M* 470.52. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 470 [M]⁺ (5), 429 (49), 428 (48), 359 (49), 315 (41), 43 (100). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 261 (4.44), 336 (3.73), 404 (3.59). ИК спектр, ν, см⁻¹:

1508, 1594, 1631, 1657, 1775. Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.75 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.55–1.57 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.70–1.80 (4H, м, H пирролидин); 2.50 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 3.07–3.23 (2H, м, H пирролидин); 3.28–3.44 (2H, м, H пирролидин); 3.97–4.03 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.26–4.30 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.46 (1H, д, H-6', $J = 6.5$); 7.60 (1H, д, H-3', $J = 6.5$); 7.62 (1H, т, H-4', $J = 6.3$); 7.63 (1H, т, H-5', $J = 7.7$); 7.81 (1H, т, H-7, $J = 7.3$); 7.85 (1H, т, H-6, $J = 7.4$); 8.01 (1H, д, H-8, $J = 7.1$); 8.12 (1H, д, H-5, $J = 7.5$). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 10.9 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 23.2 (C пирролидин); 25.7 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 23.9 (C пирролидин); 45.4 (C пирролидин); 48.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 48.4 (C пирролидин); 117.4 (C-3a); 124.1 (C-2); 125.7 (C-8); 126.2 (C-9a); 126.4 (C-5); 127.1 (C-3'); 129.4 (C-4'); 130.3 (C-5'); 131.9 (C-6'); 132.3 (C-4a); 132.4 (C-3); 132.7 (C-8a); 133.4 (C-1'); 133.7 (C-7); 133.9 (C-6); 139.1 (C-2'); 166.5 (C-7'); 168.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 174.7 (C-4); 179.0 (C-9).

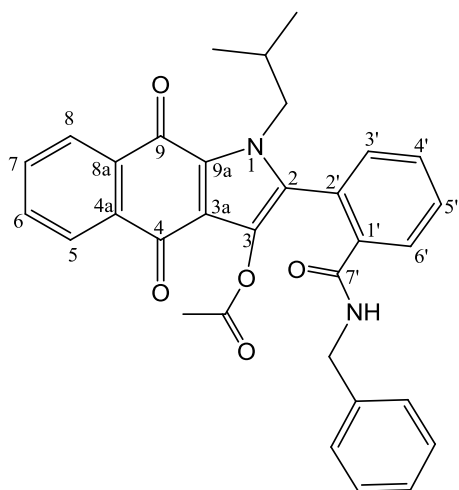
(1-Бутил-2-{2-[(2-метилпропил)карбамоил]фенил}-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-ил)ацетат (112 в). Выход 0.40 г (82%). Т. пл.



112–115 °С. Найдено, %: С 71.44; Н 6.23; N 5.76. $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 71.59; Н 6.17; N 5.76. M 486.56. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 444 (27), 371 (23), 43 (100). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 272 (4.49), 335 (3.81), 406 (3.64). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1508, 1593, 1640, 1771. Спектр ЯМР ^1H δ , м.д., J , Гц: 0.65 (3H, д, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $J = 7.4$); 0.70 (6H, д, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.6$); 1.00–1.30 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.42–1.60 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.60–1.80 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.20 (3H, с, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$); 2.80–3.10 (2H, м, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.95–4.15 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 4.31–4.51 (1H, м, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 7.38 (1H, д, C-6', $J = 6.8$); 7.55–7.90 (5H, м, C-3',4',5',6,7); 8.00 (1H, д.д., C-8, $J = 10.2$, $J = 1.7$); 8.12 (1H, д.д., C-5, $J = 9.7$, $J = 1.9$); 8.20–8.40 (1H, м, NH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 19.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 19.1 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19.4 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 19.9

(CH₂CH(CH₃)₂); 20.2 (CH₃C=O); 31.76 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 46.3 (CH₂CH₂CH₂CH₃); 49.3 (CH₂CH(CH₃)₂); 117.5; 123.7; 125.6; 126.27; 126.31; 128.0; 129.3; 131.6; 132.6; 133.5; 133.6; 133.7; 133.8; 136.7; 137.8; 138.2; 168.1 (C=O); 168.5 (C=O); 174.6 (C=O); 178.8 (C=O).

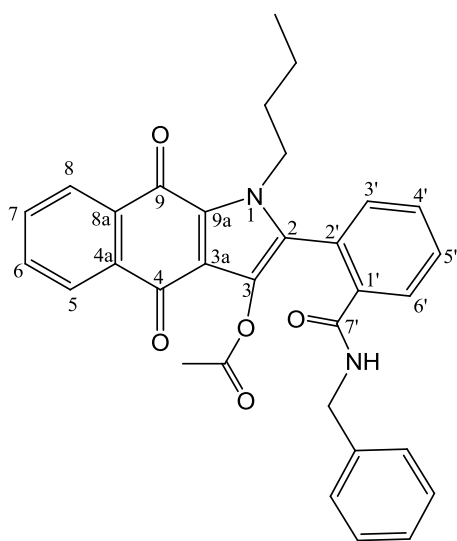
{2-[2-(Бензилкарбамоил)фенил]-1-(2-метилпропил)-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-ил}ацетат (112 г). Выход 0.47 г (90%). Т. пл.



157–160 °С. Найдено, %: С 73.98; Н 5.75; N 5.35. С₃₂Н₂₈Н₂О₅. Вычислено, %: С 73.83; Н 5.42; N 5.38. *M* 520.58. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 520 [M]⁺ (1), 478 (48), 371 (26), 316 (23), 315 (42), 91 (51), 43 (100). УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 272 (4.49), 335 (3.73), 405 (3.54). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1509, 1556, 1593, 1664, 1776. Спектр ЯМР ¹Н δ, м.д., *J*, Гц: 0.56 (3H, д, CH₂CH(CH₃)₂, *J* =

6.1); 0.72 (3H, д, CH₂CH(CH₃)₂, *J* = 6.06); 1.72–1.88 (1H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 2.20 (3H, с, CH₃C=O); 3.74–3.84 (1H, м, CH₂CH(CH₃)₂); 4.26–4.40 (1H, м, CH₂CH₂CH₃); 4.26–4.40 (2H, м, PhCH₂); 7.08 (1H, т, H Ph, *J* = 7.2); 7.16 (2H, т, H Ph, *J* = 6.8); 7.20 (2H, д, H Ph, *J* = 6.3); 7.37–7.41 (1H, м, H-6'); 7.64–7.67 (2H, м, H-4',5'); 7.75–7.78 (1H, м, H-3'); 7.83 (2H, т, H-6,7, *J* = 6.0); 8.03 (1H, д, H-8, *J* = 6.5); 8.12 (1H, д, H-5, *J* = 6.6); 8.72 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 19.5 (2С, CH₂CH(CH₃)₂); 20.2 (CH₃C=O); 29.0 (CH₂CH(CH₃)₂); 42.7 (PhCH₂); 52.9 (CH₂CH(CH₃)₂); 117.8 (C-3a); 125.0 (C-2); 125.7 (C-9a); 126.4 (C-8); 126.8 (C-5); 127.3 (C Ph); 128.2 (2C Ph); 128.5 (C Ph); 130.2 (C-4'); 130.4 (C-5'); 131.9 (C-3'); 132.3 (C-4a); 132.7 (C-6'); 133.5 (C-3); 133.6 (C-7); 133.7 (C-8a); 133.9 (C-6); 133.5 (C-2'); 139.1 (C-7'); 167.1 (C=O); 168.8 (CH₃C=O); 174.7 (C-4); 179.1 (C-9).

{2-[2-(Бензилкарбамоил)фенил]-1-бутил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[*f*]индол-3-ил}ацетат (112 д). Выход 0.45 г (86%). Т. пл. 118–121 °С.



Найдено, %: С 73.29; Н 5.49; N 5.44.
 $C_{32}H_{28}N_2O_5$. Вычислено, %: С 73.63; Н 5.42; N 5.38. M 520.58. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 520 $[M]^+$ (1), 478 (48), 371 (28), 315 (17), 91 (56), 43 (100). УФ спектр, λ_{max} , нм ($\lg \epsilon$): 272 (4.44), 334 (3.74), 404 (3.55). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1507, 1594, 1663, 1773. Спектр ЯМР 1H δ , м.д., J , Гц: 0.68 (3H, т, $J = 7.4$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.05–1.20 (2H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 1.45–1.70 (2H, м,

$CH_2CH_2CH_2CH_3$); 2.20 (3H, с, $CH_3C=O$); 3.95–4.06 (1H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 4.26–4.40 (3H, м, $CH_2CH_2CH_2CH_3$, $PhCH_2$); 7.11 (1H, т, H Ph, $J = 6.0$); 7.13–7.27 (4H, м, H Ph); 7.40–7.48 (1H, м, H-6'); 7.64–7.72 (2H, м, H-4',5'); 7.75–7.80 (1H, м, H-3'); 7.85 (2H, т, H-6,7, $J = 6.0$); 8.05 (1H, д, H-8, $J = 6.6$); 8.14 (1H, д, H-5, $J = 6.6$); 8.78 (1H, уш. с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C δ , м.д.: 13.2 (2C, $CH_2CH_2CH_2CH_3$); 19.2 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 20.2 ($CH_3C=O$); 31.7 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 42.6 ($PhCH_2$); 46.0 ($CH_2CH_2CH_2CH_3$); 117.5 (C-3a); 124.8 (C-2); 125.6 (C-9a); 126.1 (C-8); 126.8 (C-5); 127.2 (2C Ph); 127.7 (2C Ph); 128.6 (C Ph); 128.7 (C-3'); 130.8 (C-4'); 130.7 (C-5'); 132.1 (C-4a) 132.2 (C-6'); 132.7 (C-1'); 133.0 (C-8a); 133.5 (C-3); 134.1 (C-7); 134.3 (C-6); 137.9 (C-2'); 139.1 (C Ph); 167.1 (C=O); 168.5 (C=O); 174.6 (C-4); 179.0 (C-9).

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

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

Благодарности

Автор выражает благодарность Тиховой Вере Дмитриевна, заведующей лабораторией микроанализа НИОХ СО РАН за проведение элементного анализа.

Автор благодарит Филатову Людмилу Сергеевну, ведущего инженера Центра международной научно-технической сети STN и спектральной информации НИОХ СО РАН за информационную поддержку.

Автор выражает благодарность Шундриной Инне Казимировне, к.х.н. старшему научному сотруднику лаборатории электрохимически активных соединений и материалов НИОХ СО РАН за проведение термического анализа.

Автор благодарит Гатилова Юрия Васильевича, д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН и Чернышева Владимира Васильевича, д.ф.-м.н., ведущего научного сотрудника химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова за выполнение рентгеноструктурного анализа для подтверждения строения молекул.

Автор выражает благодарность научным сотрудникам Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Сташиной Галине Алексеевне и Стреленко Ю.А. за исследование структуры соединений методами ЯМР-спектроскопии.

Автор благодарит Чижова Александра Олеговича, к.х.н. Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН за проведение масс-спектрометрии высокого разрешения.

Автор выражает искреннюю благодарность Штилю Александру Альбертовичу, д.м.н., профессору, заведующему лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской

Федерации и его сотруднику Шунаеву Алексею Валентиновичу за исследование биологической активности синтезированных веществ.

Глубокую и искреннюю благодарность автор выражает своему научному руководителю Горностаеву Леониду Михайловичу, д.х.н., профессору кафедры биологии, химии и экологии КГПУ им. В.П. Астафьева за научное руководство и неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы. Также автор сердечно благодарит сотрудников кафедры биологии, химии и экологии КГПУ им. В.П. Астафьева к.х.н. Халявину Юлию Геннадьевну и к.х.н., доцента Лаврикову Татьяну Ильиничну за помощь во время написания диссертации.

Список сокращений

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ТГФ – тетрагидрофуран

АсОН – уксусная кислота

Ас₂О – уксусный ангидрид

Bu – бутил

***i*-Bu** – изобутил

***t*-Bu** – трет-бутил

Bn – бензил

Et – этил

EtОН – этиловый спирт

Me – метил

Ph – фенил

Pr – пропил

***i*-Pr** – изопропил

***i*-PrОН** – изопропиловый спирт

Py – пиридин

Ts - тозил

Список литературы

1. Thomson, R. H. Naturally occurring quinones IV / R. H. Thomson – New York: Blackie Acad and Professional, 1997. – 746 p.
2. Химия синтетических красителей. [Текст] /США, 1971. Под ред. К. Венкатарамана. Том V. Пер с англ. под ред Л.С. Эфроса. –Л.: «Химия», 1977. – 432 с.
3. Машковский, М.Д. Лекарственные средства. В 2 т. / М.Д. Машковский. – М.: Новая Волна, 2002. – 1т.– 540 с.
4. Горностаев, Л.М. Избранные главы химии хинонов и хиноидных соединений: монография / Л.М. Горностаев. – Красноярск: КГПУ им. В.П. Астафьева, 2013. – 156 с.
5. Spicer, B.A. BRL 22321, a compound that has mast cell stabilizing activity similar to that of disodium cromoglycate and in addition has smooth muscle relaxing activity / B.A. Spicer, J. W. Ross, G. D. Clarke, E. J. Harling, P. A. Hassall, H. Smith, J.F. Taylor // Agents and Actions. – 1983. – Vol. 13. – № 4. – P. 301-309.
6. Smith, H. BRL 22321. A compound with similarities to both disodium cromoglycate and theophylline. / H. Smith, J.W. Ross, B.A. Spicer, G.D. Clarke, E.J. Harling, P.A. Hassall, J.F. Taylor // Monogr. Allergy. – 1983. – Vol. 18. – P. 223-225.
7. Zhang, J. Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationicanthraquinone analogs / J. Zhang, N. Redman, A.P. Litke, J. Zhan, K. Y. C.W. Chang, // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19. – № 1. – P. 498-503.
8. Chan, K.Y., Zhang, J., Chang, C.-W. T. Mode of action investigation for the antibacterial cationic anthraquinone analogs // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2011. – Vol. 21. – P. 6353-6355.
9. Fosso, M. Y. Library synthesis and antibacterial investigation of cationic anthraquinone analogs/ M. Y. Fosso, K. Y. Chan, R. Gregory, C.W. Chang // ACS Combinatorial Science. – 2012. – Vol. 14. – № 3. – P. 231-235.

10. Pat. № WO2012/021409 Anthraquinone Analogs / C.-W. T. Chang // Utah state university. – 2012.
11. Gornostaev, L.M. The Oxime Derivatives of 1-R-1H-Naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: Synthesis and Properties /Gornostaev, L. M.; Tsvetkov, V.B.; Markova, A.A.; Lavrikova, T.I.; Khalyavina, Y.G.; Kuznetsova, A.S.; Kaluzhny, D.N.; Shunayev, A. V.; Tsvetkova, M.V.; Glazunova, V.A.; Chernyshev, V.V.; Shtil, A.A. // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17. – 1814-1823.
12. Пат. №2545091 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]-триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью / Штиль А.А., Глазунова В.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Горностаев Л.М. // RU. - 2014.
13. Inman M., Visconti A., Yan Ch., Siegel D., Rossb D., Moody Ch.J. Antitumour indolequinones: synthesis and activity against human pancreatic cancer cells // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol.12. – P. 4848-4861.
14. Ueda, K. Concise Concise synthesis of heterocycle-fused naphthoquinones by employing sonogashira coupling and tandem addition-elimination/intramolecular cyclization / K. Ueda, M. Yamashita, K. Sakaguchi, H. Tokuda, A. Iida // *Chem. Pharm. Bull.* – 2013. – Vol.61. – P.648-654.
15. Ruhemann, S. CCXII. – Triketohydrindene hydrate. / S. Ruhemann // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1910. – Vol. 97. – P. 2025-2031.
16. Ruhemann, S. CXXXII. – Cyclic Di- and Tri-ketones. / S. Ruhemann // *J. Chem. Soc. Trans.* – 1910. – Vol. – 97. – P. 1438-1449.
17. Teetersw, O. A new preparation of ninhydrin / O. Teetersw, L. Shrinerr // *J. Am. Chem. Soc.* – 1933. – 66. – P. 3026-3028.
18. Титце, Л. Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер; пер. с нем. под. ред. д.х.н Ю.Е. Алексеевой. – М.: Мир, 1999. – С. 294-297.

19. Хохлов, А.С. Окислительные и окислительное-гидролитические превращения 2,3-диокси-1,4-нафтохинона и 1,2,3,4-тетраоксотетралина / А.С. Хохлов, Л.А. Щукина, М.М. Шемякин // Журн. общ. химии. – 1951. – Т. 21. – С. 1016-1033.
20. Физер, Л. Современные методы эксперимента в органической химии / Л. Физер; пер. с англ. под ред. акад. И.Л. Кнунянца. – М.: ГНТИХЛ, 1960. – С.152-159.
21. Becker, H.-D. Synthesis of ninhydrin / H.-D. Becker, G. A. Russell // J. Org. Chem. – 1963. – Vol. – 28. – P. 1896.
22. Oden, S. Detection of Fingerprints by the Ninhydrin Reaction / S. Oden, B. von Hofsten // Nature. – 1954. – Vol. 173. – P. 449-450.
23. Досон, Р. Справочник биохимика / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс; перевод с англ. В.Л. Друцы, О.Н. Королевой, – М.: Мир, 1991. – 544 с.
24. Pandey, E. Hydrotropic Enhancement of Rate of Ninhydrin- α - Amino Acid Reaction: A Kinetic Study / E. Pandey, S.K.J. Upadhyay // Journal of Dispersion Science and Technology. – 2006. – Vol. 27(2). – P. 213-218.
25. Arayne, M. S. Spectrophotometric techniques to determine tranexamic acid: Kinetic studies using ninhydrin and direct measuring using ferric chloride / M.S. Arayne, N. Sultana, F.A. Siddiqui, A.Z. Mirza, M.H. Zuberi // J. Mol. Struct. – 2008. – Vol. 891. – P. 475-480.
26. Friedman, M. A Kinetic Study of the Ninhydrin Reaction / M. Friedman, C. W. Sigel // Biochemistry. – 1966. – Vol. 5. – №2. – P. 478-485.
27. Lamothe, P.J. Role of hydrindantin in the determination of amino acids using ninhydrin / P.J. Lamothe, P.G. McCormick // Analytical Chemistry. Anal. Chem. – 1973. – Vol. 45. – №11. – P. 1906-1911.
28. Kang, S. In-gel total protein quantification using a ninhydrin-based method / S. Kang, S. Heo, G. Lubec // Amino Acids. – 2013. – 45(4). – P.1003-1013.
29. McCaldinl, D. J. The chemistry of ninhydrin / S. Kang, S. Heo, G. Lubec // Chem. Rev. – 1960. – Vol. 60. –№1. – P. 39-51.

30. Pathak, S. Mechanism proposed to explain the synthesis of dialkyl tetrahydro-3a,8b-dihydroxy-4-oxoindeno[1,2-b]pyrrole-2,3-dicarboxylates / S. Pathak, A. Kundu, A. Pramanik // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – Vol. 52. – P. 5180.
31. Reddy, H. R. Fluorescent and antioxidant studies of effectively synthesized isochromenopyrrolone analogues / H. R., Reddy, C. V. S. Reddy, R. Subashini, S. M. Roopan // *RSC Adv.* – 2014. – № 4. – P. 29999-30003.
32. Pathak, S. // Synthesis of 4-hydroxyindole fused isocoumarin derivatives and their fluorescence “Turn-off” sensing of Cu(II) and Fe(III) ions / S. Pathak, D. Das, A. Kundu, S. Maity, N. Guchhait, A. Pramanik // *RSC Adv.* – 2015. – Vol. 5. – P. 17308-17318.
33. Bullington, J.I. Synthesis of Tetrahydroindeno[1,2-b]indol-10-ones and Their Rearrangement to [2]Benzopyrano[3,4-b]indol-5-one / J.I. Bullington., J.H. Dodd // *J. Org. Chem.* – 1993. – Vol. 58. – P. 4833-4836.
34. Bloch, S. Inhibition of Shiga toxin-converting bacteriophage development by novel antioxidant compounds / S. Bloch, B. Nejman-Faleńczyk, K. Pierzynowska, E. Piotrowska, A. Wełgrzyn, C. Marminon, Z. Bouaziz, P. Nebois, J. Jose, M. Le Borgne, L. Saso, G. Wełgrzyn // *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* – 2018. – Vol. 33. – №1. – P. 639-650.
35. Alchab, F. Screening of indeno[1,2-b]indoloquinones by MALDI-MS: a new set of potential CDC25 phosphatase inhibitors brought to light/ F. Alchab, E. Sibille, L. Ettouati, E. Bana, Z. Bouaziz, A. Mularoni, E. Monniot, D. Bagrel, J. Jose, M. Le Borgne, P. Chaimbault // *J. Enzyme Inhibit. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 31. – P. 25-32.
36. Bhaskar, G. Synthesis of novel spirooxindole derivatives by one pot multicomponent reaction and their antimicrobial activity / G. Bhaskar, Yu. Arun, Ch. Balachandran, Ch. Saikumar, P.T. Perumal // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – Vol. 51. – P. 79-91.
37. Ahadi, S. An efficient three-component synthesis of new barbiturate salts / S. Ahadi, M. Abaszadeh, H.R. Khavasi, A. Bazgir // *Tetrahedron* – 2012. – Vol. 68. – P. 2906-2916.

38. DeSimone, R.W. Privileged structures: applications in drug discovery /R.W. DeSimone, K.S. Currie, S.A. Mitchell, J.W. Darrow, D.A. Pippin // *Combinatorial chemistry & high throughput screening*. – 2004. – Vol. 7. – №5. – P. 473-493.
39. Horton, D.A. The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures/ D.A. Horton, G.T. Bourne, M.L. Smythe // *Chemical reviews*. – 2003. – Vol. 103, №3. – P. 893-930.
40. Kamal, A. Recent advances in the solid-phase combinatorial synthetic strategies for the quinoxaline, quinazoline and benzimidazole based privileged structures / A. Kamal, K.L. Reddy, V. Devaiah // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6. – №1. – P. 71-89.
41. Verma, A. Nitrogen containing privileged structures and their solid phase combinatorial synthesis /A. Verma, M.R. Yadav, R. Giridhar, N. Prajapai, A.C. Tripathi, S.K. Saraf // *Comb. Chem. High Throughput Screen.* – 2013. – Vol. 16. – №5. – P. 345-393.
42. Grimmett, M. R. Eds Imidazoles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications /M. R. Grimmett, A.R. Katritzky, C.W. Rees // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry Oxford: Pergamon*. – 1984. – Vol. 5. – P. 457-498.
43. Narasimhan, B., Sharma, D., Kumar, P. Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety / B. Narasimhan, D. Sharma, P. Kumar// *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – Vol. 21, №3. – P. 269-283.
44. Спасов, А.А. Спектр фармакологической активности и токсикологические свойства производных бензимидазола / А.А. Спасов, И.Н. Иёжица, Л.И. Бугаева, В.А. Анисимова // *Хим.-фарм. журнал*. – 1999. – Т. 33 – №5. – С. 6-17.
45. Bansal, Y. The therapeutic journey of benzimidazoles: a review / Y. Bansal, O. Silakari // *Bioorganic & medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 20. – №21. – P. 6208-6236.
46. Velík, J. Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes / J. Velík, V. Baliharova, J. Fink-Gremmels // *Research in veterinary science*. – 2004. – Т. 76. – №2. – С. 95-108.

47. Cong, C. Synthesis and antibacterial activity of novel 4-o-benzimidazolyl clarithromycin derivatives / C. Cong, W. Haiyang, H. Yue, C. Liu, S. Ma, X. Li, J. Cao, S. Ma // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – №7. – P. 3105-311.
48. Selvam, P. Se Synthesis of novel 2-substituted benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents / P. Se Selvam, P.P. Radhika, S. Janagaraj, A.S. Kumar // *Res. Biotechnol.* – 2011. – Vol. 2. – №3. – P. 50-57.
49. Valdez, J. Synthesis and antiparasitic activity of 1H-benzimidazole derivatives J. Valdez, R. Cedillo, A. Hernández-Campos, L. Yépez, F. Hernández-Luis, G. Navarrete-Vázquez, A. Tapia, R. Cortés, M. Hernández, R. Castillo // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* – 2002. – Vol. 12 – №16. – P. 2221-2224.
50. Lin, A.J Quinones as Anticancer Agents: Potential Bioreductive Alkylating Agents. /A.J. Lin, L.P. Cosby, A. C. Sartorelli // *Cancer Chemother. Rep. Part 2.* – 1974. – Vol. 4. – P. 23-26.
51. Driscoll, J.S. Structure-Antitumor Activity Relationships Among Quinone Derivatives /J.S. Driscoll, G. F. Jr. Hazard, H. B. Jr. Wood, A. Golden // *Cancer Chemother. Rep. Part 2* – 1974. – Vol. 4. – P.1-27.
52. Hoover, J.R.E. Preparation of some imidazole derivatives of 1,4-naphthoquinone/ J.R.E. Hoover, A. Day // *J. Am. Chem. Soc.* – 1954. – Vol. 76. – P. 4148-4152.
53. Pickering, M. V. Synthesis and Biochemical Evaluation of Nucleosides of Naphthoquinone Heterocycles / M. V. Pickering, P. Dea, D. G. Streeter, J. T. Witkowski // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – P. 818-821.
54. Manivannan, R. Tuning of the H-bonding ability of imidazole N–H towards the colorimetric sensing of fluoride and cyanide ions as their sodium salts in water / R. Manivannan, A. Satheshkumar, K.P. Elango // *New J. Chem.* – 2013. – Vol. 37. – № 10. – P. 3152-3160.
55. Fries, K. Über Abkömmlinge des Diamino-2,3-naphthochinons-1,4 / K. Fries, K. Billig // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1925. – Vol. 58. – P. 1128-1138.

56. Fries, K. Über tricyclische Verbindungen, in denen Naphtalin mit einem Heterocyclus anelliert ist /K. Fries, R. Walter, K. Schilling //Ann. Chim. – 1935. – Vol. 516. – P. 248-285.
57. Wilbur-jr., J.M. Preparation of Substituted 4,9-Naphth(2,3)imidazolediones / J.M. Wilbur-jr., A.R. Day // J. Org. Chem. 1960. – Vol. 25(5). – P. 753-757.
58. Carroll, F. I. Synthesis of 1*H*-Naphth[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones by Acid Catalyzed Cyclization of 2-Acylamino-3-amino-1,4-naphthoquinones / F. I. Carroll, J. T. Blackwell // J. Heterocyclic Chem. – 1969. – Vol. 6 – P. 909–916.
59. Truitt, P. 1,2-Disubstituted Naphth[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones and Corresponding Quaternary Salts¹ / P. Truitt, D. Hayes, L. Creagh // J. Med. Chem. – 1964. – Vol. 7. – № 3. – P. 362-364.
60. Kuo, S.-C. Synthesis and Cytotoxicity of 1,2-Disubstituted Naphth[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones and Related Compounds / S.-C. Kuo, T. Ibuka, L.-J. Huang, J.-C. Lien, S.-R. Yean, S.-C. Huang, D. Lednicer, S. Morris-Natschke, K.-H. Lee, // J. Med. Chem. – 1996 – Vol. 39. – № 7. – P. 1447-1451.
61. Aly, A.A. Facile Synthesis of New Imidazoles from Direct Reaction of 2,3-Diamino-1,4-naphthoquinone with Aldehydes /A.A. Aly, A.A. Hassan, A.B. Brown, K.M. El-Shaieb, T.M.I. Bedaira // J. Heterocyclic Chem. – 2011. – Vol. 48. – P. 787-791.
62. Кузнецов, В.С. Гетероциклические производные на основе замещенных 1,4-нафтохинонов. I. Нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы / В. С. Кузнецов, Л.С. Эфрос // Журн. орг. химии. – 1965. – Т. 1. – Вып. 8 – С. 1458-1465.
63. Pat. № EP0002310(A1)19790613 The use of 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1*H*-naphtho[2,3-*d*]triazoles as pharmaceutical agents / D.R. Buckle, H. Smith // Beecham Croup Limited. – 1979.
64. Pat. № US4263309(A1)19810421 Polycyclic triazoles used to inhibit allergic responses / D.R. Buckle, H. Smith // Beecham Croup Limited. – 1981.
65. Pat. № EP33215(A2)19810805 Process for preparing anti-allergy compounds / D.R. Buckle, J.M. Tedder // Beecham Group Limited. – 1981.

66. Shrestha, J.P. Safe and easy route for the synthesis of 1,3-dimethyl-1,2,3-triazolium salt and investigation of its anticancer activities / J. P. Shrestha, C.-W. T. Chang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – Vol. 23. – № 21. – P. 5909-5911.
67. Shrestha, J.P. Synthesis and anticancer structure activity relationship investigation of cationic anthraquinone analogs / J. P. Shrestha, M. Y. Fosso, J. Bearss, C.-W. T. Chang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 77. – P. 96-102.
68. Fieser, L.F. A Comparison of Heterocyclic Systems with Benzene. VII. Isologs of Anthraquinone Containing One and Two Triazole Rings / L.F. Fieser, E.L. Martin // *J. Am. Chem. Soc.* – 1935. – Vol. 57. – P. 1844-1849.
69. Huisgen, R., Mack, W., Anneser, E. Die synthese von 1.2.4-oxdiazolen aus nitriloxiden und nitrilen / R. Huisgen, W. Mack, E. Anneser // *Tetrahedron Lett.* – 1961. – Vol. 2(17). – P. 587-589.
70. Huisgen, R. Cycloadditionen von nitriloxiden an methylenphosphorane/ R. Huisgen, J. Wulff // *Tetrahedron Lett.* 1967. – Vol. 8.– №10. – P. 917-920.
71. Хьюзген, Р. Синтезы через 1,3-диполярное присоединение / Р. Хьюзген // *Успехи химии.* – 1966. – Т. 35. – Вып. 1. – С. 150-172.
72. Wolff, L. Anlagerung von Diazolimid an Chinone // *Justus Liebigs Annalen der Chemie.* – 1913. – Vol. 39. – № 2–3. – P. 274-297.
73. Fieser, L.F. The Action of Diazomethane Derivatives and of Azides on Alpha and Beta Naphthoquinones / L.F. Fieser, J.L. Hartwell // *J. Am. Chem. Soc.* – 1935. – Vol. 57. – P. 1479-1882.
74. Zhang, J. One-pot synthesis of 1- and 2-substituted naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-diones / J. Zhang, C.-W.T. Chang // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – P. 4414-4417.
75. Zhang, J. Divergent synthesis of three classes of aryl N-glycosides by solvent control / J. Zhang, C.-W.T. Chang // *J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 74. – P. 685-695.
76. Palacios, F. 1,3-Dipolar cycloaddition of azidoalkylphosphonates and carboxylates to maleimide and naphthoquinone / F. Palacios, A. M. Ochoa de

Retana, J. Pagalday // *Organic Preparations and Procedures International*. – 1995. – Vol. 27. – № 6. – P. 625–635.

77. Кери, Ф. Санберг Р. Углубленный курс органической химии: пер. с англ. В двух книгах. Под ред. В.М. Потапова. Книга вторая. Реакции и синтезы. – М.: Химия, 1981. – 456 с.

78. Боровлев И. В. Органическая химия: термины и основные реакции / И. В. Боровлев. – 3-е изд.: – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 362 с.

79. Радаева, Н.Ю. Циклизация 2-азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксиды / Н. Ю. Радаева, Л. В. Долгушина, В. Т. Сакилиди, Л. М. Горностаев // *Журн. орг. химии*. – 2005. – Т. 41. – № 6. – С. 926 – 927.

80. Долгушина, Л. В. Синтез 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-D][1,2,3]триазол-2-оксидов и 3-R-5-ариламино-6H,11H-6,11-диоксоантра[1,2-D][1,2,3]триазол-2-оксидов: дисс....канд. хим.наук: 02.00.03 / Л.В. Долгушина. – Красноярск, 2010. – 125 с.

81. 78. Iddon, B. Entwicklungen in der Arylnitren-Chemie: Synthesen und Mechanismen /B. Iddon, O. Meth-Cohn, E.F.V. Scriven, H. Suschitzky, P.T. Gallagher // *Angewandte Chemie*. – 1979. – Vol. 91.– №12. – P. 965-982.

82. Dyall L.K. Pyrolysis of Aryl Azides. Steric and Electronic Effects upon Reaction Rate / L.K. Dyall // *Aust. J. Chem.* – 1975. – Vol. 28. – P. 2147-2159.

83. Pat. № WO200923558 Compositions and methods for apoptosis modulators / J. J. Wu, L. Wang // VM Discovery Inc. – 2009.

84. Pat. № WO200533048 Wnt pathway antagonists / Ph. A. Beachy, J. K. Chen, R. K. Mann // The Johns Hopkins University. – 2005.

85. Inman, M.. Antitumour indolequinones: synthesis and activity against human pancreatic cancer cells / M. Inman, A. Visconti, Ch. Yan, D. Siegel, D. Rossb, Ch.J. Moody // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – Vol.12. – P. 4848-4861.

86. Lobo, G. Synthesis, crystal structure and effect of indeno[1,2-b]indole derivatives on prostate cancer in vitro. Potential effect against MMP-9 / G. Lobo, M. Monasterios, J. Rodrigues, N. Gamboa, M.V. Capparelli, J. Martínez-Cuevas,

M. Lein, K. Jung, C. Abramjuk, J. Charris // *J. Eur. J. Med. Chem.* – 2015. – Vol. 96. – P. 281-295.

87. Романов, В.С. Гетероциклизация N-замещенных 2-амино-3-ацетиленил-1,4-нафтохинонов / В.С. Романов, А.А. Мороз, М.С. Шварцберг // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* – 1985. – С.1090-1094.

88. Романов, В. С. Ацетиленовая конденсация 2-N,N-диалкиламино- и 2-алкокси-3-бром-1,4-нафтохинонов / В. С. Романов, А. А. Мороз, М. С. Шварцберг // *Известия АН СССР. Сер. хим.* – 1985. – № 4. – С. 851-854.

89. Шварцберг, М.С. Реакции 2-фенилэтинил-1,4-нафтохинона и его производных с аминами / М.С. Шварцбергу, В.С. Романов, О.И. Бельченко П.В. Счастнев, А.А. Мороз // *Изв. АН СССР. Сер. хим.* -1985. -С.842-851.

90. Shvartsberg M.S. Synthesis of benz[f]indole-4,9-diones via acetylenic derivatives of 1,4-naphthoquinone / M.S. Shvartsberg, E.A. Kolodina, N.I. Lebedeva, L.G. Fedenok // *Tetrahedron Letters.* – 2009. – Vol. 50 – P. 6769-6771.

91. Yamashita, M. Synthesis of indolequinones via a Sonogashira coupling/cyclization cascade reaction/ M. Yamashita, K. Ueda, K. Sakaguchi A. Iida // *Tetrahedron Letters* – 2011. – Vol. 52 – P. 4665-4670.

92. Шварцберг, М.С. Ацетиленовые производные хинонов /М.С. Шварцберг, И.И. Барабанов, Л.Г. Феденок // *Усп. хим.* – 2004. – Т. 73. – Вып. 2.– С. 171-196.

93. Luu, Q.H. Ultrasound assisted one-pot synthesis of benzo-fused indole-4, 9-dinones from 1,4-naphthoquinone and α -aminoacetals /Q.H. Luu, J.D. Guerra, C.M. Castañeda, M.A. Martinez, J. Saunders, B.A. Garcia, B.V. Gonzales, A. R. Aidunuthula, S. Mito // *Tetrahedron Letters.* 2016. – 57. – P. 2253-2256.

94. Nguyen, T.Q. Synthesis of novel 2-aryl-3-benzoyl-1H-benzo[f]indole-4,9-diones using a domino reaction / T.Q. Nguyen, T.G. Le Nhat, D.Vu Ngoc, T.A.Dang Thi, H.T. Nguyen, P. Hoang Thi, H.H. Nguyen, H.T. Cao, K.A. Tehrani, T.V. Nguyen // *Tetrahedron Letters.* – 2016. – Vol. 57. – P. 4352-4355.

95. Gholampour, M. Click chemistry assisted synthesis of novel aminonaphthoquinone-1,2,3-triazole hybrids and investigation of their cytotoxicity

and cancer cell cycle alterations / M. Gholampour, S. Ranjbar, N. Edraki, M. Mohabbati, O. Firuzi, M. Khoshneviszadeh // *Bioorganic Chemistry*. – 2019. – Vol. 88. – P. 102967.

96. Hanson, R.N. Synthesis and evaluation of 11 β -(4-Substituted phenyl) estradiol analogs: Transition from estrogen receptor agonists to antagonists / R. N. Hanson, E. Hua, J.A. Hendricks, D. Labaree, R.B. Hochberg // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – Vol. 20.–№12. – P. 3768-3780.

97. Da Cruz, E. H. G. Synthesis and antitumor activity of selenium-containing quinone-based triazoles possessing two redox centres, and their mechanistic insights / E.H.G. Da Cruz, M.A. Silvers, G.A.M. Jardim, J.M. Resende, B.C. Cavalcanti, I.S. Bomfim, E.N. da Silva Júnior // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – Vol. 122. – P.1-16.

98. Suja, T.D. Copper-catalyzed three-component synthesis of aminonaphthoquinone-sulfonylamidine conjugates and in-vitro evaluation of their antiproliferative activity / T.D. Suja, K.V.L. Divya, L.V. Naik, A. Ravi Kumar, A. Kamal // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2016. – Vol. 26. – №8. – P. 20172-2076.

99. Bowser, T.E. Novel anti-infection agents: Small-molecule inhibitors of bacterial transcription factors / T.E. Bowser, V.J. Bartlett, M.C. Grier, A.K. Verma, T. Warchol, S.B. Levy, M.N. Alekshun // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17– 5652-5655.

100. Горностаев, Л.М. Синтез 1-гидрокси-2арил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионон реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонон с азотной кислотой / Л.М. Горностаев, М.В. Вигант, О.И. Каргина, А.С. Кузнецова, Ю.Г. Халявина, Т.И. Лаврикова // *Журнал органической химии*. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1369-1372.

101. Аналитическая химия синтетических красителей / Дж. Уайли; под ред. К. Венкатараман – Пер. с англ. – Л.: Химия, 1979. – с. 576.

102. Халявина, Ю.Г. Синтез конденсированных производных азолов и азинов на основе 2-R-амино-1,4-нафтохинонов: дисс.... канд. хим. наук: 02.00.03 / Ю.Г. Халявина. – Красноярск, 2016. – 147 с.
103. Горностаев, Л.М. 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. Орган. химии. – 2015. – Т. 51. – №. 12. – С. 1767-1771.
104. Vaickelioniene, R. Synthesis and Antibacterial Activity of Novel N-Carboxyalkyl-N-phenyl-2-aminothia(oxa)zole Derivatives / R. Vaickelioniene, K. Mickeviciene, K. Anusevicius, J. Siugzdaite, K. Kantminiene, V. Mickevicius // Heterocycles. – 2015. – Vol. 91. – № 4. – P. 747-763.
105. Bannwitz, S. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Lapacho Analogues. Modification of the Basic Naphtho[2,3-b]furan-4,9-dione, Redox Activation, and Suppression of Human Keratinocyte Hyperproliferation by 8-Hydroxynaphtho[2,3-b]thiophene-4,9- diones / S. Bannwitz, S. Bannwitz, D. Krane, S. Vortherms, T. Kalin, C. Lindenschmidt, N. Z. Golpayegani, J. Tentrop, H. Prinz, K. Muller // J. Med. Chem. – 2014. – Vol. 57. – № 14. – P. 6226-6239.
106. Pat. № US3039925(B)19620619 Compositions for the treatment of tuberculosis / G. Domagk, K. W. Schellhammer, S. Petersen, H. B. König // Bayer Ag. – 1962.
107. Pat. № AT221869/19620625 Fungizides Mittel / A. Wagner, W. Beck, Diskus A. // Germany. Linz. – 1962.
108. Горностаев, Л.М. Синтез 2-амино(алкиламино)-3-нитро-1,4-нафтохинонов / Л.М. Горностаев, И.С. Крюковская, Т.И. Лаврикова, М.В. Вигант, Ю.В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – Вып. 2. – С. 214-218.
109. Горностаев, Л.М. Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с нингидрином / Л.М. Горностаев, О.И. Фоминых, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Ю.В. Гатилов, Г.А. Сташина // Изв. АН. Сер. хим. – 2019. №1. – С.86-91.

110. Shapiro, R. Cyclization Reactions of Ninhydrin with Aromatic Amines and Ureas / R. Shapiro, N. Chatterjje // *The Journal of Organic Chemistry*. – 1970. – Vol. 35. – №2. – P.447-450.
111. Горностаев, Л.М. Особенности взаимодействия 2-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1H-инден-1,3(2H)-дионом / Л.М. Горностаев, О.И. Фоминых, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Ю.В. Гатилов, Г.А. Сташина // *Журн. Орг. химии*. 2019. – Т. 11. – № 1. – С. 1751-1761.
112. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – С. 188-190.
113. Karunan T. Synthesis and Macroparicidal Activity of Substituted 2-Hydroxy-5-Hydroxy-2-Methyl-1,4-Naphthoquinones/T.Karunan, N.Mathew, L. Srinivasan, K.Muthuswamy // *Drug development research*. 2013. – 74. – P. 216-226.
114. Горностаев, Л.М. Синтез 13-алкилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нингидрином / Л.М. Горностаев, Ю.Г. Халявина, А.С. Кузнецова, О.И. Фоминых, Д.А. Тропина, Е.В. Мурашова, И.А. Замилацков, В.В. Чернышев // *Журн. Орг. химии*. – 2016. – Т. 52. – № 1. – С. 80-86.
115. Zhou, T. One-pot synthesis of bez[f]indolo[3,2-c]isochromeno-5,7,13-trione derivatives from 2-amino-1,4-naphthoquinones and ninhydrin / T. Zhou, G.-Y. Pan, D.-L. Wang, J.-H. Qian // *Heterocycles*. – 2017. – Vol. 94. – P. 237-240.
116. Фоминых, О.И. Изучение реакций производных нафтохинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Л.М. Горностаев, Ю.В. Гатилов // В книге: Тезисы докладов Всероссийской научной конференции с международным участием "Современные проблемы органической химии", посвященной 110-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова. – 2017. – С. 306.
117. Титце, Л. Domino-реакции в органическом синтезе [Текст] / Л. Титце – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 671 с.
118. Фоминых, О.И. Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-толил-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 структура и

антипролиферативная активность / Л.М. Горностаев О.И. Фоминых, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, А.А. Штиль, А.В. Шунаев, С.Ф. Дунаев, Е.В. Мурашова, В.В. Чернышев // Химия гетероциклических соединений – 2020. – Т. 56. – Вып. 1. – С. 47-54.

119. Преч. Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. – Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. 438 с.

120. Аникина Л.В., Семаков А.В., Пухов С.А., Афанасьева С.В., Клочков С.Г. Сравнение цитотоксичности двух антрациклиновых антибиотиков в отношении нормальных и опухолевых линий клеток / Л.В. Аникина, А.В. Семаков, С.А. Пухов, С.В. Афанасьева, С.Г. Клочков // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24159> (дата обращения: 09.03.2020).

121. Wang, T.-X. Reversal of multidrug resistance by 5,5'-dimethoxyariciresinol-4-O- β -D-glucoside in doxorubicin-resistant human leukemia K562/DOX / T.-X. Wang, X.-Y. Shi, Y. Cong, S.-G. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-Q. Zhang // Indian J Pharmacol. – 2013. – Vol. 45. – №6. – P. 597-602.

122. A.C. Rupert Пат. 614136 (1961). Бельгия. С.А. 1962, 57, 15031.

123. Бухтоярова, А.Д. Аминирование 5-гидрокси-1,4-нафтохинона в присутствии ацетата меди / А.Д. Бухтоярова, Т.В. Рыбалова, Л.В. Эктова // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 6. – С. 860-864.

124. Жунгиету, Г.И. Юглон и родственные 1,4 нафтохиноны [Текст] / Г.И. Жунгиету, Л.А. Влад.; отв. ред. Д.П. Попа. – Кишинев: Штиинца, 1978. – 94 с.

125. Fiser, L.F. The Reaction of Hydrazoic Acid with the Naphthoquinones / L.F. Fiser, J.L. Hartwell // J. Am. Chem. Soc. – 1935. – Vol. 57. – P. 1482-1448 .

126. Шарп Дж., Практикум по органической химии [Текст]: пер. с англ./ Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули под; ред. В.В. Москва. – М.: Мир, 1993. – 240с.

127. Belyakov, P.A. Mechanistic insight into organic and catalytic reactions by joint studies using mass spectrometry and NMR spectroscopy / P.A. Belyakov, V.I.

Kadentsev, A.O. Chizhov, N.G. Kolotyorkina, A.S. Shashkov, V.P. Ananikov //Mendeleev Commun. – 2010. – Vol. 20. – P.125-131.

128. Эвери, Г. Основы кинетики и механизмы химических реакций [Текст]: пер. с англ. / Г. Эвери. – М.: Мир, 1978. – 214 с.

129. Paul, M. Acid Catalysis in Sulfuric Acid-Acetic Acid Solutions. The Rate of Bromination of m-Nitroacetophenone1 / M. Paul, P.Hammett // J. Am. Chem. Soc. – 1936. – Vol. 58. – P.2182-2187.

130. Жданов, Ю.А. Корреляционный анализ в органической химии // Ю.А. жданов, В.И. Минкин. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского университета, 1966. – 470 с.

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-1*H*-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, посвященная 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-1Н-инден-1,3(2*H*)-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-1Н-инден-1,3(2*H*)-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(13*H*)-трионов и 13-(*n*-толил)бензо[*g*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,8(13*H*)-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.