

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

На правах рукописи

Халявина Юлия Геннадьевна

**СИНТЕЗ КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОВ
И АЗИНОВ НА ОСНОВЕ 2-*R*-АМИНО-1,4-НАФТОХИНОНОВ**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

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

Новосибирск – 2016

Оглавление

Список сокращений	4
Введение	5
Глава 1. Литературный обзор	8
1.1. Синтез нафто[2,3- <i>d</i>]имидазол-4,9-дионов	8
1.2. Синтез нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазол-4,9-дионов	15
1.3. Синтез бензо[<i>b</i>]феназин-6,11-дионов	22
1.4. Синтез бензо[<i>a</i>]феноксазин-3-онов	27
1.5. Синтез нафто[2,1- <i>d</i>][1,3]оксазол-4,5-дионов	30
Глава 2. Обсуждение результатов	37
2.1. Взаимодействие 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте	37
2.2. Синтез и свойства 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1- <i>d</i>][1,3]оксазол-4- оксимов	43
2.3. Синтез и свойства бензо[<i>b</i>]феназин-6,11-дион-5-оксидов	50
2.4. Синтез и свойства бензо[<i>b</i>]феназин-6,11-дионов	56
2.5. Ацилирование 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4- нафтохинонов	62
2.6. Функционализация 1- <i>R</i> -4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазол- 2-оксидов путем введения в их структуру оксимной группы и клик-реакцией с 5-пропаргилоксиметил-2'-дезоксинуридином	69
2.6.1. Оксимирование 1- <i>R</i> -4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазолов и их 2-оксидов	74
2.6.2. Взаимодействие 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>] [1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргилоксиметил-2'- дезоксинуридином	77
Глава 3. Экспериментальная часть	85
3.1. Взаимодействие 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте	85

3.2. Синтез и свойства 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1- <i>d</i>][1,3]оксазол-4-оксимов.....	88
3.3. Синтез и свойства бензо[<i>b</i>]феназин-6,11-дион-5-оксидов.....	93
3.4. Синтез и свойства бензо[<i>b</i>]феназин-6,11-дионов.....	97
3.5. Ацилирование 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов.....	100
3.6. Функционализация 1- <i>R</i> -4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазол-2-оксидов путем введения в их структуру оксимной группы и клик-реакцией с 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксинуридином.....	103
3.6.1. Оксимирование 1- <i>R</i> -4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазолов-2-оксидов.....	103
3.6.2. Оксимирование 1- <i>R</i> -4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазолов.....	108
3.6.3. Взаимодействие 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1 <i>H</i> -нафто[2,3- <i>d</i>][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксинуридином.....	112
Выводы	113
Благодарности	114
Список литературы	116
Приложение	144

Список сокращений

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ТГФ – тетрагидрофуран

АсОН – уксусная кислота

Ас₂О – уксусный ангидрид

Bu – -CH₂CH₂CH₂CH₃

***i*-Bu** – -CH₂CH(CH₃)₂

***t*-Bu** – -C(CH₃)₃

Bn – -CH₂C₆H₅

Et – -CH₂CH₃

EtOAc – этилацетат

EtOH – этиловый спирт

Me – -CH₃

MeONa – метилат натрия

Ph – -C₆H₅

Pr – -CH₂CH₂CH₃

***i*-Pr** – -CH₂CH₂CH₃

Py – пиридин

Введение

В течение многих десятков лет хиноны являются объектами исследования химиков и биологов. Интерес к природным и синтетическим производным 1,4-нафтохинона обусловлен их различными полезными свойствами. Среди них имеются красители, лекарственные препараты, витамины и т.д. [1-3]. Однако особую роль производные нафтохинона играют в органическом синтезе в связи с возможностью получения на их основе различных гетероциклических производных [4,5].

Гетероциклические хиноидные соединения представляют собой важную группу веществ, обладающих многими ценными свойствами, в том числе различными видами биологической активности [6]. Особый интерес вызывают хиноидные соединения, содержащие фрагменты азотистых гетероциклов. В этой связи поиск новых простых путей синтеза производных нафтохинонов, содержащих азольный или азиновый фрагменты, является актуальной задачей. Особую ценность таким работам придает прогнозирование и обнаружение связи: структура – свойства – биологическая активность [7]. В последние годы опубликовано много работ российских и зарубежных авторов в области азотистых производных нафтохинонов и направленных на обнаружение среди них практически ценных веществ [8,9]. Однако методы получения производных хинонов, конденсированных с азольными или азиновыми гетероциклами, изучены не достаточно глубоко. В связи с этим, поиск путей синтеза конденсированных гетероциклических производных на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов является весьма актуальным направлением органического синтеза.

Цель работы – исследование взаимодействия 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью или нитрозилсерной кислотой, направленное на поиск методов синтеза новых групп азольных и азиновых производных нафтохинонов; изучение функционализации азольных, азиновых, триазолоксидных производных нафтохинонов, перспективных для испытания их биологической активности.

Научная новизна. Впервые установлено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны при обработке нитрующей смесью в уксусной кислоте превращаются в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы.

Впервые установлено, что при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте 2-ариламино-1,4-нафтохиноны циклизируются в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, а 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксиды.

Впервые установлено, что при ацилировании 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов более активной является гидроксильная группа, находящаяся в положении 8.

Впервые установлено, что оксимирование 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов-2-оксидов протекает региоселективно по карбонильной группе, находящейся в положении 4.

Полученные 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксиды, продукты их ацилирования по оксимной группе, а также продукт конъюгации 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргил-оксиметил-2'-деоксиуридином были исследованы на цитотоксичность и оказались активными.

Практическая значимость. Предложены удобные способы получения трех новых групп конденсированных гетероциклических хиноидных соединений: 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов, 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксидов и бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксидов на основе доступных 2-*R*-амино-1,4-нафтохинонов. Разработаны способы функционализации 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов по карбонильной группе или путем конъюгации с нуклеозидными основаниями. Полученные продукты проявляют высокую цитотоксическую активность.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на XIII Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010); II и III Всероссийской

научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012; 2014); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (Иркутск, 2013); V Международной конференции СВС2015, посвященной 100-летию проф. А.Н. Коста «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей, материалы 5 докладов, тезисы 5 докладов, получен 1 патент Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 90 схем, 11 рисунков, 8 таблиц.

Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (202 литературных источников) и приложения.

Глава 1. Литературный обзор

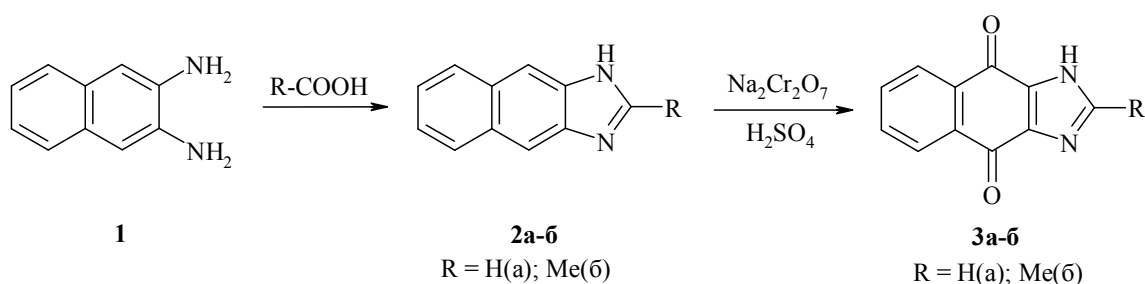
1.1. Синтез нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов

Имидазольное ядро входит в состав многих соединений, обладающих различными видами биологической активности [10,11]. Например, имидазолы являются составной частью важных биомолекул, таких как биотин, гистидин, гистамин [12], проявляющие антимикробную, антикриптококковую, цитотоксическую и другую активность [13].

Бензимидазольный фрагмент входит в состав лекарственных средств (омепразол, дибазол, медамин, бендамустин, астемизол и др.) [14]. Бензимидазол-4,7-дионы [15,16], нафтимидазол-4,9-дионы [17] и их гетероциклические аналоги [18-20] обладают цитотоксической активностью в отношении ряда клеточных линий рака человека. Кроме того, 1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы проявляют антибактериальные свойства [21], ингибируют некоторые ферменты [22], а также пригодны для использования в качестве молекулярных сенсоров для ряда анионов [23]. В связи с этим сохраняется непреходящий интерес к изучению свойств и поиску новых путей синтеза представителей данного класса соединений.

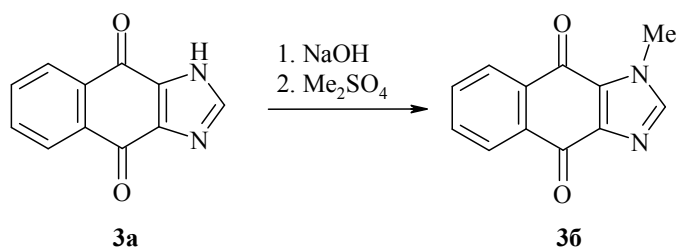
Нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы получают несколькими общими методами. Незамещенный 1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (**3a**) и его ближайший гомолог **3б** были получены окислением дихроматом натрия в серной кислоте 1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазолов (**2a-б**). Однако широкое применение данного подхода ограничено малой доступностью исходного 2,3-диаминонафталина (**1**) (схема 1) [24].

Схема 1



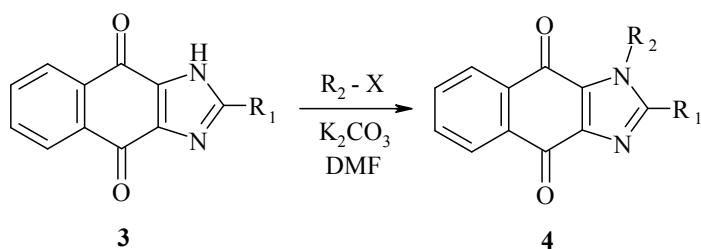
Метилирование незамещенного 1*H*-нафтимидазол-4,9-диона (**3a**) приводит к 1-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диону (**3б**) (схема 2) [24].

Схема 2



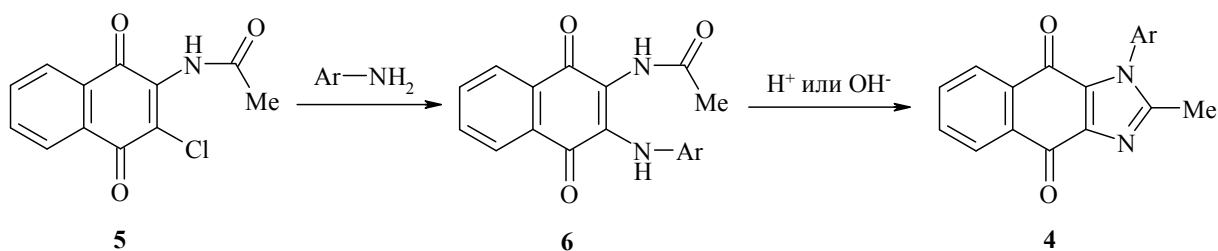
Подобным образом можно получить дизамещенные нафтимидазолы **4** на основе монозамещенных 2-*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**3**) путем алкилирования по «пиррольному» атому азота имидазольного цикла (схема 3) [25].

Схема 3



В одной из первых работ [26] по синтезу нафтимидазол-4,9-дионов сообщалось, что 2-ацетиламино-3-ариламино-1,4-нафтохиноны (**6**) легко циклизовались в кислой или щелочной среде с образованием 1-арил-2-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**4**). Исходные соединения **6** получали при взаимодействии 2-(*N*-ацетиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинона (**5**) с соответствующими ариламины (схема 4).

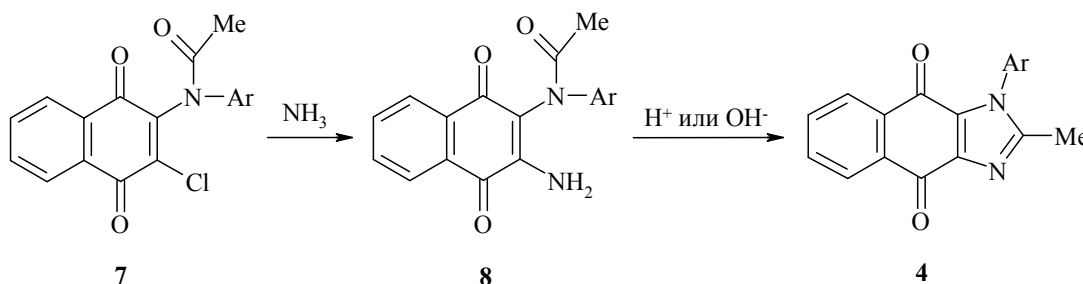
Схема 4



Продукты **4** можно также получить на основе 2-(*N*-ацетилариламино)-3-амино-1,4-нафтохинонов (**8**), изомерных субстратам **6**. Соединения **8**

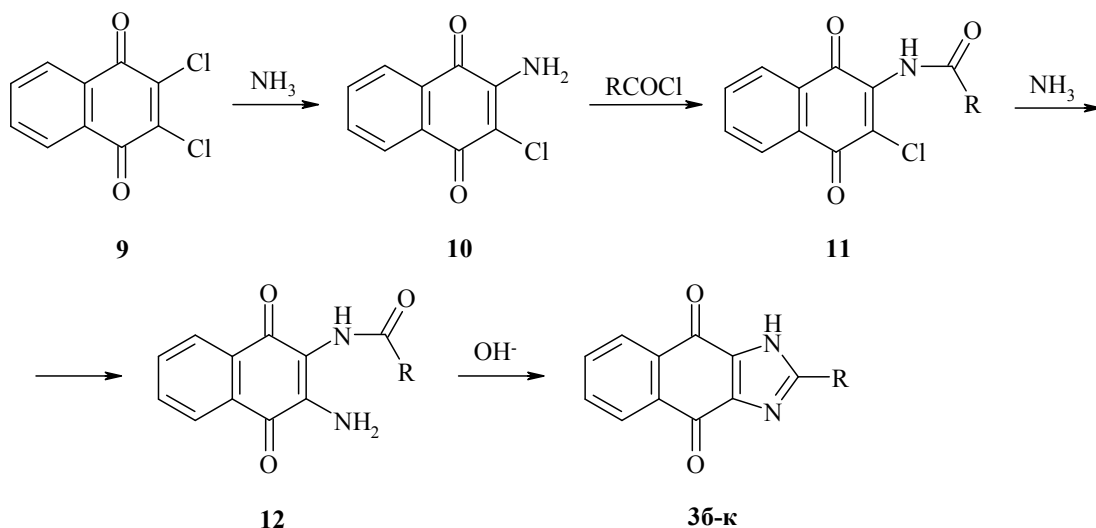
образуются при обработке аммиаком 2-(*N*-ацетилариламино)-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**7**) (схема 5) [26].

Схема 5



Позднее [21] был синтезирован ряд 2-алкил-1*H*-нафтимидазол-4,9-дионов (**3б-к**) на основе 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**10**), получаемого аминированием 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**9**). Ацилирование 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**10**) ацилхлоридами повышает нуклеофильную подвижность атома галогена в ациламинопроизводных **11**, и он легко замещается при обработке аммиаком. Превращение 2-ациламино-3-амино-1,4-нафтохинонов (**12**) в соответствующие имидазолы **3б-м** протекает при нагревании соединений **12** в спиртовом растворе щелочи (схема 6).

Схема 6



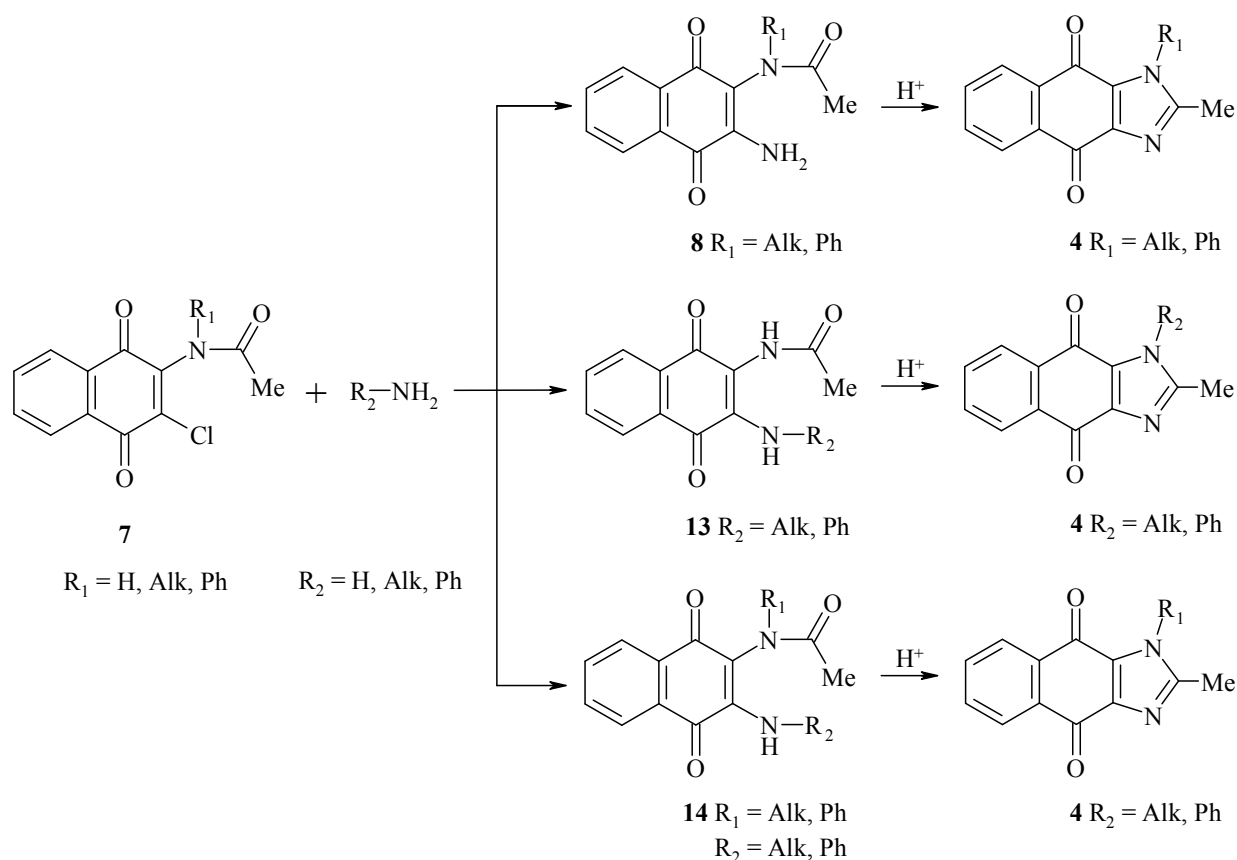
R = Me(**б**); Et(**в**); *n*-Pr(**г**); *i*-Pr(**д**); *n*-Bu(**е**); *i*-Bu(**ж**); *n*-C₅H₁₁(**з**); CH(C₂H₅)₂(**и**); Bn(**к**) и др.

Последней стадией в синтезе нафтимидазол-4,9-дионов является циклизация 2-амино-3-ациламино-1,4-нафтохинонов (**12**), проводимая в кислой или щелочной среде. Указанным путем было получено большое число новых нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов, содержащих различные

алкильные или арильные заместители в имидазольном кольце и испытана их биологическая активность [25,27,28]. Наибольшая цитотоксическая активность была выявлена у дизамещенного 1-этил-2-метилнафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона [17].

Для изучения влияния природы заместителей при атомах азота на легкость замыкания имидазольного кольца было синтезировано три группы 2-амино-3-ациламино-1,4-нафтохинонов: соединения **8** содержат заместитель в ациламиногруппе, соединения **13** – в аминогруппе, соединения **14** содержат по одному заместителю при каждой группе. Изучение циклизации соединений **8**, **13**, **14** в нафтимидазол-4,9-дионы **4** выявило, что введение заместителя в аминогруппу 2-*R*-амино-3-ациламино-1,4-нафтохинонов **13-14**, в которых $R_2 \neq H$, облегчает реакцию циклизации по сравнению с незамещенными при атоме азота 2-аминопроизводными **8** (схема 7) [29].

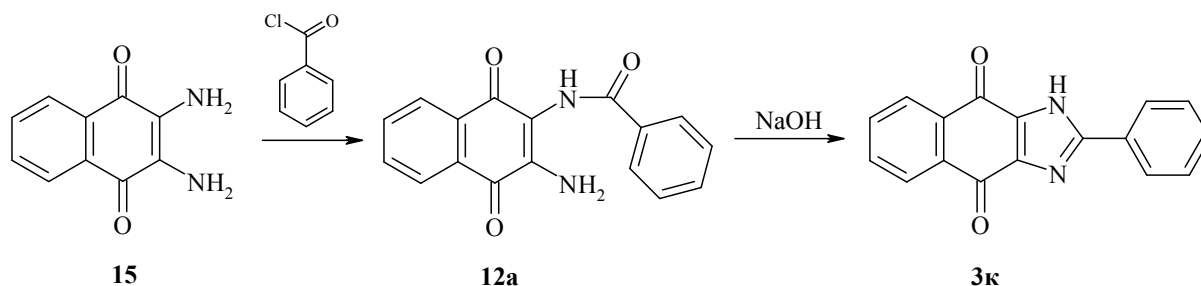
Схема 7



2-Фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (**3к**) – первый представитель ряда 2-арил-1*H*-нафтимидазол-4,9-дионов – был получен

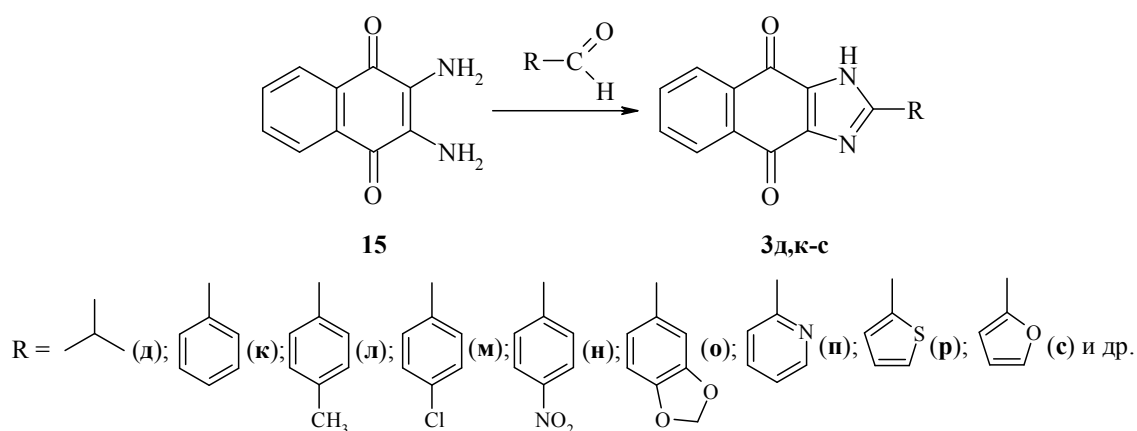
циклизацией 2-амино-3-бензоиламино-1,4-нафтохинона (**12a**), образующегося при действии хлористого бензоила в пиридине на 2,3-диамино-1,4-нафтохинон (**15**) (схема 8) [29].

Схема 8



Одним из основных способов получения 2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**3**) является синтез на основе 2,3-диамино-1,4-нафтохинона (**15**) и ароматических альдегидов [23,30]. Подобным образом можно получать также 2-алкилпроизводные нафтимидазолов, например, 2-изопропил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (**3д**) (схема 9).

Схема 9



Нафтимидазол-4,9-дионы **3**, полученные в работе [23], были испытаны на предмет использования в качестве молекулярных сенсоров для некоторых анионов. Исследования показали, что нафтимидазолдионы **3** чувствительны к присутствию ионов F^- и CN^- в миллимолярных концентрациях. При добавлении к фторид- или цианид-ионам 2-R-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы изменяют цвет с батохромным сдвигом характерной полосы поглощения, обусловленной внутримолекулярным переносом заряда. Это

происходит благодаря образованию водородной связи между исследуемыми ионами и NH-группой имидазольного фрагмента.

Другим способом получают нафтимидазол-4,9-дионы (**4а-в**), конденсированные по имидазольному циклу с производными циклоалканов. Обработка 2-циклоалкиламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**16**) азидом натрия в ДМФА при 100°C приводит к 1,2,3,4,5,10-гексагидро-5,10-диоксо-4а,11-диазабензо[*b*]флуоренам (**4а-в**) (схема 10) [31]. Подобным образом также был получен 2-оксобензофлуорен **4г** на основе 2-морфолино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**17**). Данные реакции протекают через стадию образования азидного интермедиата, который был выделен лишь в случае 2-азидо-3-морфолино-1,4-нафтохинона (**18**). Термическое разложение азида **18** приводит к образованию нитрена **19**. Дегидрирование продукта внедрения нитрена в связь C–N дает нафтимидазол **4г** с 47% выходом (схема 11) [31].

Схема 10

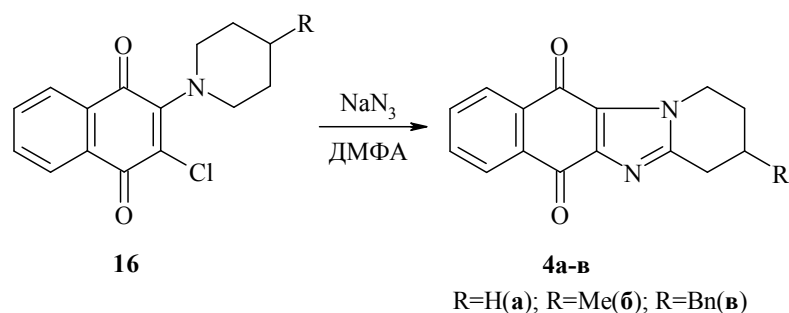
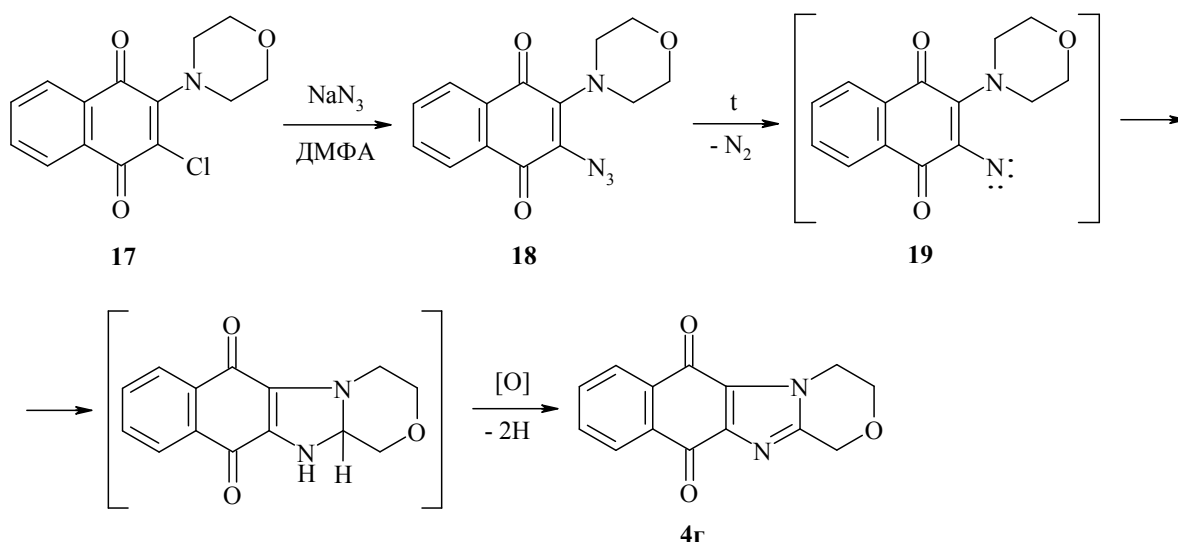


Схема 11



Заметим, что в ранее описанных способах получения нафтимидазолов молекулы исходных соединений – непосредственные предшественники имидазолов – уже содержат два атома азота. В отличие от вышеописанных, данный способ включает процесс нитрогенирования, т.е. введение одного атома азота в формируемое в процессе реакции имидазольное кольцо.

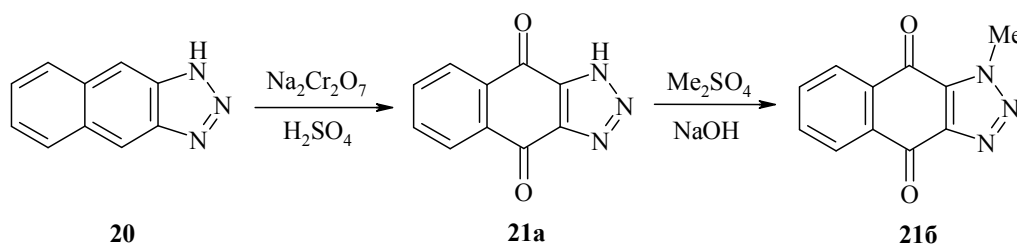
Как следует из представленных данных, нафтоимидазол-4,9-дионы являются достаточно доступными соединениями, однако их синтез проводится, как правило, не в одну, а в 3-4 стадии. Поэтому представляется необходимым поиск новых путей синтеза производных 2-R-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов из доступных нафтохинонов.

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

Получение конденсированных хиноидных гетероциклов, содержащих триазольный фрагмент, актуально в связи с различными видами их биологической активности. Так, 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы запатентованы в качестве антиаллергических препаратов [32-34]. Натриевая соль 6,7-диметил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (BRL 22321) является эффективным стабилизатором тучных клеток [35-36]. Дизамещенные в триазольном кольце катионные производные 1-*R*-3-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов проявляют антибактериальную [37-39] и противоопухолевую активность [40-42]. Это обуславливает интерес к поиску синтетических подходов к данному классу соединений и их производных.

Методы получения 1-алкил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов в целом основываются на функционализации производных 1,4-нафтохинона. Исключение составляет синтез незамещенного 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**21a**) путем окисления 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (**20**) дихроматом натрия в серной кислоте, аналогично методу, описанному для 1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**3a**) [24]. Метилирование незамещенного триазола **21a** привело к его ближайшему гомологу 1-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диону (**21b**) (схема 12).

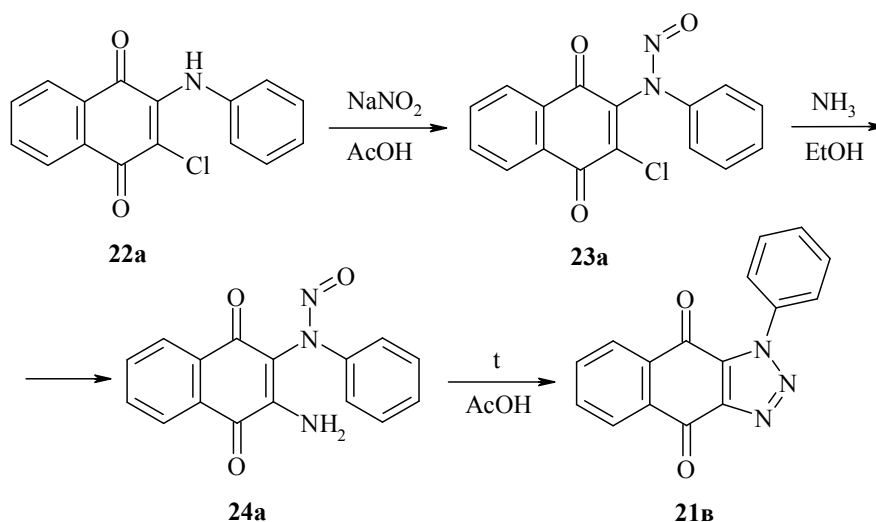
Схема 12



Синтез 1-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**21в**) был предложен Фрисом на основе доступного 2-анилино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22a**) [26]. Нитрозирование соединения **22a** нитритом натрия в ледяной уксусной кислоте приводит к 2-(*N*-нитрозоанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинону (**23a**), который под действием аммиака дает 2-амино-3-(*N*-нитрозоанилино)-1,4-нафтохинон (**24a**), склонный к циклизации при нагревании в ледяной

уксусной кислоте с образованием 1-фенил-1*H*-нафтотриазол-4,9-диона (**21в**) (схема 13).

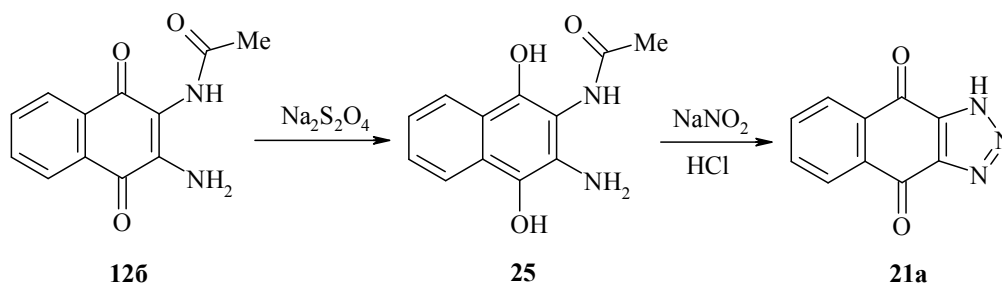
Схема 13



Другим путем формирования триазольного кольца на основе производных 1,4-нафтохинона является нитрозирование 2-амино-3-ацетиламино-1,4-нафтохинонов (**12**), предварительно восстановленных до гидрохинонов **25**. Этим способом Физер [43] получил незамещенный 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**21а**) на основе 2-амино-3-ацетиламино-1,4-нафтохинона (**12б**). Последний можно получить из доступного 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**9**) как было показано выше (схема 6). Восстановленный дитионитом натрия 2-амино-3-ацетиламино-1,4-гидрохинон (**25**) под действием избытка азотистой кислоты превращался в целевой нафтотриазол **21а** с выходом 46% (схема 14).

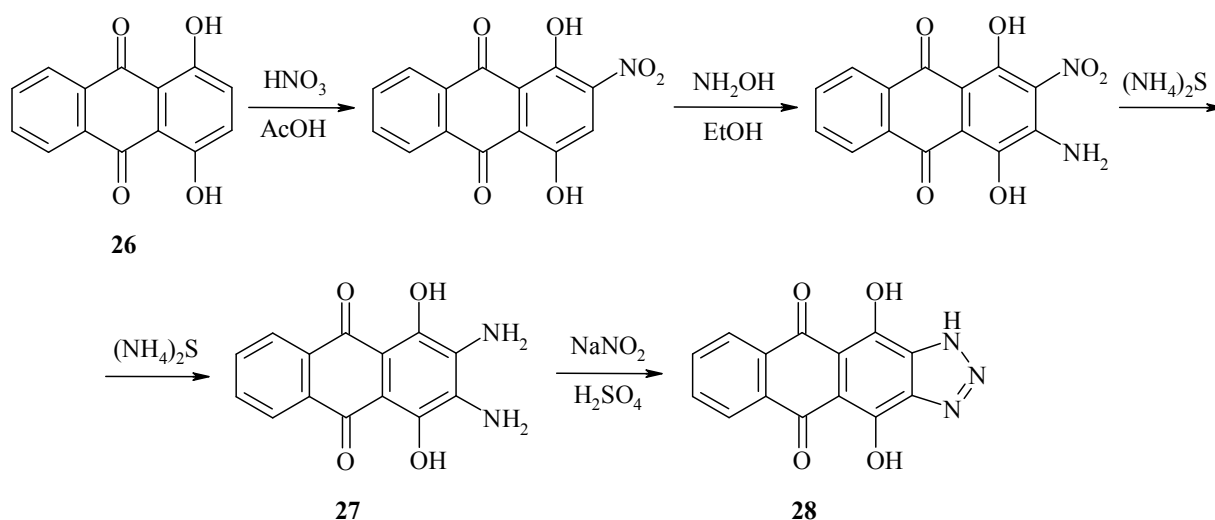
Данная методика была положена в основу ряда работ [32,33,44] по синтезу различных производных 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**21**), которые обнаружили выраженную противоаллергическую активность.

Схема 14



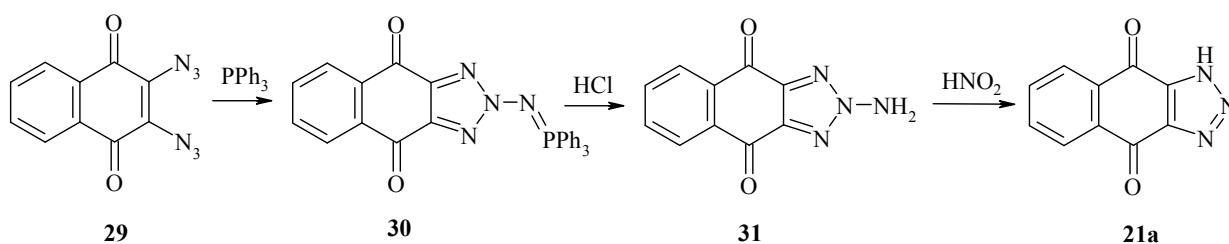
Подобным способом получения конденсированных хиноидных гетероциклов, содержащих триазольный фрагмент, является диазотирование *орто*-диаминов нитрозилсерной кислотой при охлаждении. Так, в работе [45] 2,3-диамино-1,4-дигидрокси-9,10-антрацендион (2,3-диаминохинизарин) (**27**) при обработке нитрозилсерной кислотой в серной кислоте дал 4,11-дигидроксиантра[2,3-*d*][1,2,3]триазол-5,10-дион (триазолхинизарин) (**28**) с высоким выходом (схема 15). Диаминохинизарин **27** получали на основе незамещенного хинизарина **26** путем последовательного введения нитро- и аминогруппы с последующим восстановлением сульфидом аммония.

Схема 15



Незамещенный 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**21a**) также был получен оригинальным способом на основе 2,3-дiazидо-1,4-нафтохинона (**26**) [46-48]. При обработке diaзидонафтохинона **29** трифенилфосфином был получен фосфинимид **30**, кислотный гидролиз которого привел к 2-амино-2*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диону (**31**), обработка последнего азотистой кислотой дает целевой нафтотриазол **21a** (схема 16) [46].

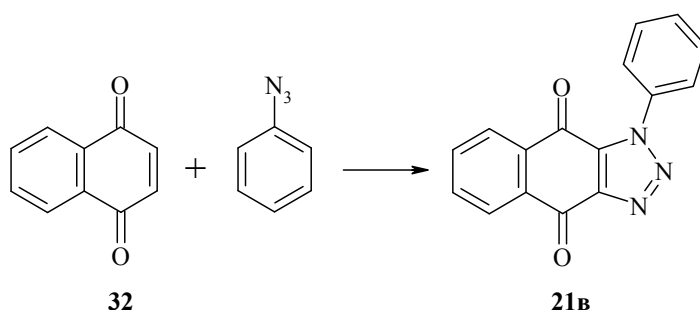
Схема 16



Одним из способов формирования 1,2,3-триазольного цикла является реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения. Данным методом можно получать разнообразные нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы при взаимодействии органических азидов с 1,4-нафтохинонами.

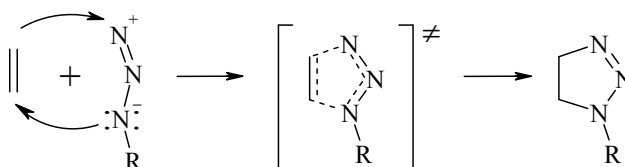
1-Фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**21в**) впервые был получен Вольфом [49] путем взаимодействия 1,4-нафтохинона (**32**) с фенилазидом с невысоким выходом (схема 17). Аналогичным способом Физер [50] получил 1-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**21б**) при обработке 1,4-нафтохинона метилазидом.

Схема 17



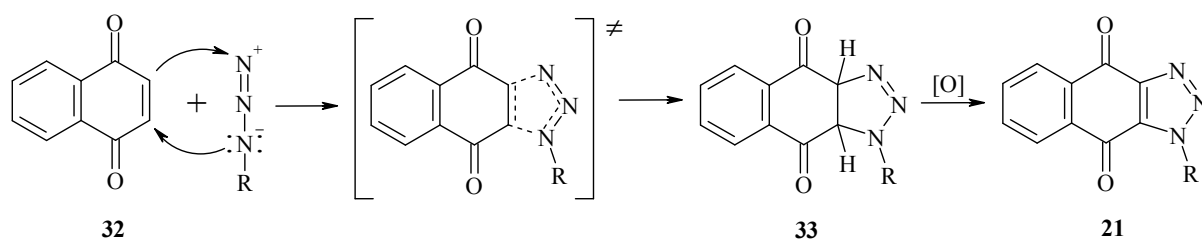
Данная реакция позднее была интерпретирована как 1,3-диполярное циклоприсоединение [51]. Такие реакции рассматриваются как согласованные процессы, не включающие образования интермедиатов. В ходе взаимодействия реагентов происходит перераспределение электронов в многоцентровом переходном состоянии (схема 18).

Схема 18



По-видимому, в ряду хинонов реакция протекает подобным путем, однако образующийся триазолин **33** легко ароматизируется путем окисления до соответствующего триазола **21** (схема 19).

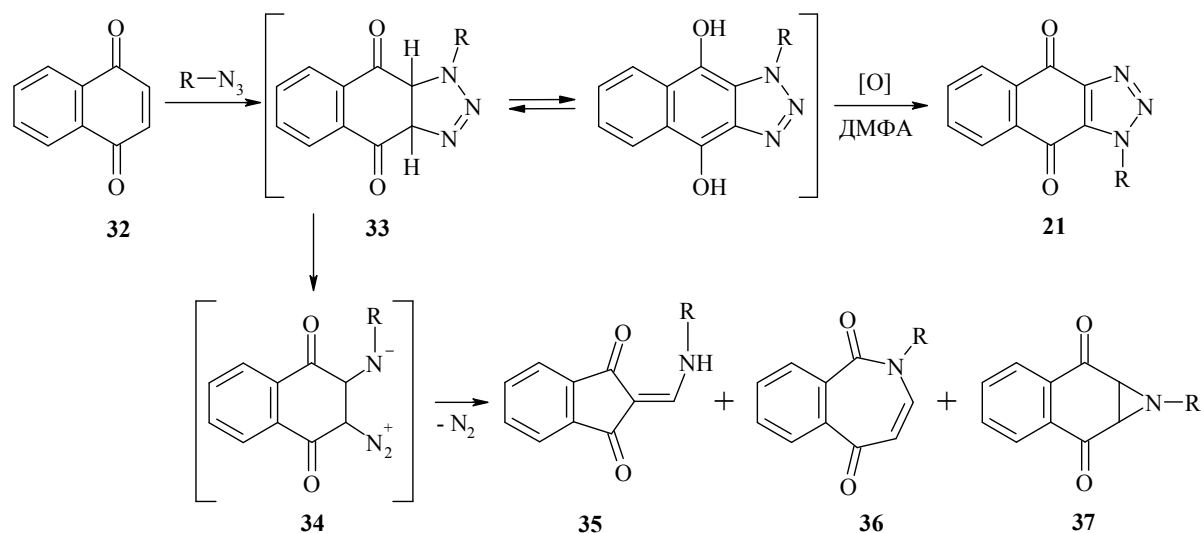
Схема 19



Методом 1,3-диполярного циклоприсоединения органических азидов к 1,4-нафтохинонам был получен ряд 1*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**21**) [52-53], в том числе их биологически активные функционализированные производные [54-57]; а также гетероциклические аналоги с бóльшим числом эндоциклических атомов азота, например, 1- и 2-замещенные 1*H*-[1,2,3]триазол-[4,5-*g*]фталазин-4,9-дионы, обладающие противораковой активностью [58].

Дальнейшие исследования реакции взаимодействия 1,4-нафтохинона (**32**) с различными органическими азидами, такими как арилазиды [59,60], гликозилазиды [61,62], азиды алкилфосфонатов и алкилкарбоксилатов [63], показали наличие ряда побочных продуктов **35-37** наряду с целевыми нафтотриазолами **21** (схема 20).

Схема 20



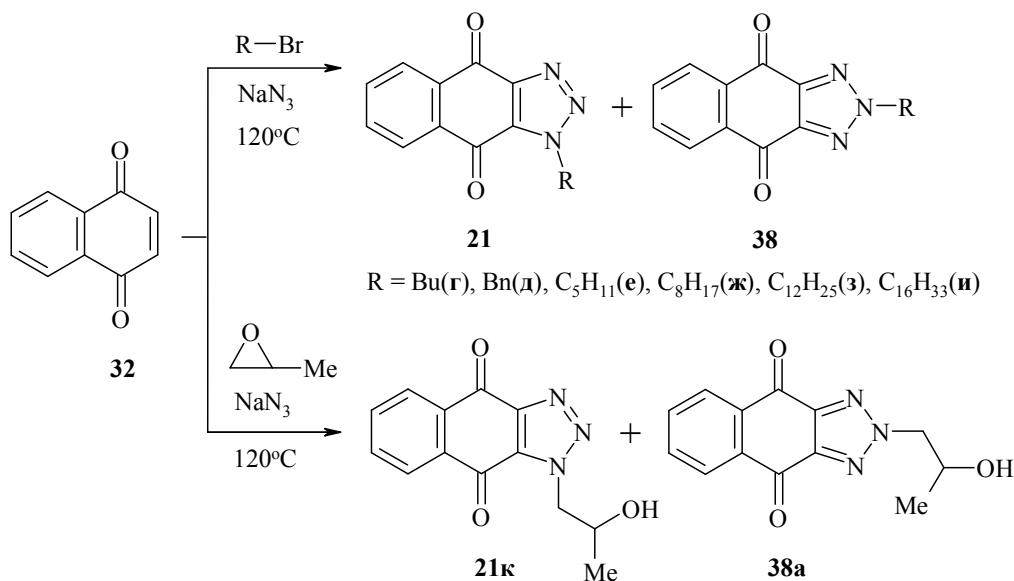
Образование продуктов циклоприсоединения зависит от условий проведения реакции и полярности растворителя. В малополярных растворителях наряду с процессом окисления триазолина **33** протекает 1,3-диполярное раскрытие цикла с образованием диполя **34**. Элиминирование

молекулы азота в диазосоединении **34** приводит либо к сужению хиноидного кольца до пятичленного с образованием индан-1,3-диона **35**, или расширению цикла до семичленного с получением 2-бензазепин-1,5-диона **36**, или образованию азиридина **37**.

Усовершенствование методов получения триазолов путем 1,3-диполярного циклоприсоединения направлено на упрощение методик, в том числе, путем проведения реакций одnoreакторным (one-pot synthesis) способом. Например, с помощью «клик»-химии одnoreакторным способом было успешно осуществлено образование 1,2,3-триазолового цикла путем взаимодействия алкинов, азиды натрия, Cu(I)-катализатора и соответствующих арилгалогенидов [64], алкилгалогенидов [65] или эпоксидов [66].

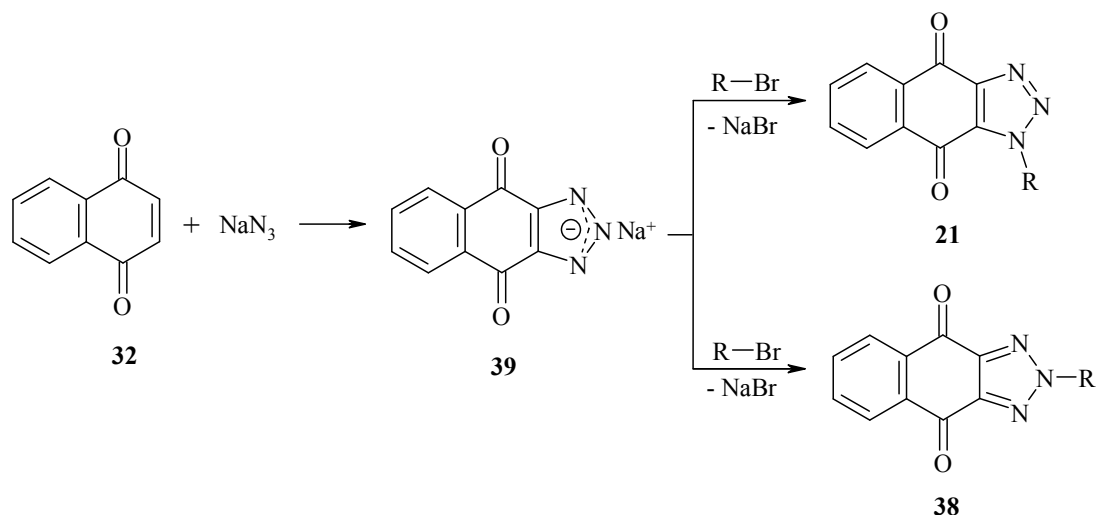
В ряду нафтохинонов 1,3-диполярное циклоприсоединение можно проводить одnoreакторным способом без помощи Cu(I)-катализатора. Так, в работе [67] искомые нафтоотриазолы **21г-к** были получены при взаимодействии 1,4-нафтохинона (**32**) с азидом натрия и алкилбромидом или эпоксидами при нагревании в ДМФА. При этом в качестве побочных продуктов были выделены 2-алкил-2*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы (**38**) (схема 21).

Схема 21



Образование 2-замещенного побочного продукта **38** свидетельствует в пользу механизма реакции через первоначальное циклоприсоединение NaN_3 к 1,4-нафтохинону (**32**) с образованием интермедиата, окисление которого избытком нафтохинона приводит к натриевой соли 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**39**) (схема 22). Нуклеофильная атака полученной соли **39** алкилбромидом дает 1- и 2-замещенные нафтотриазолы **21** и **38** [67].

Схема 22



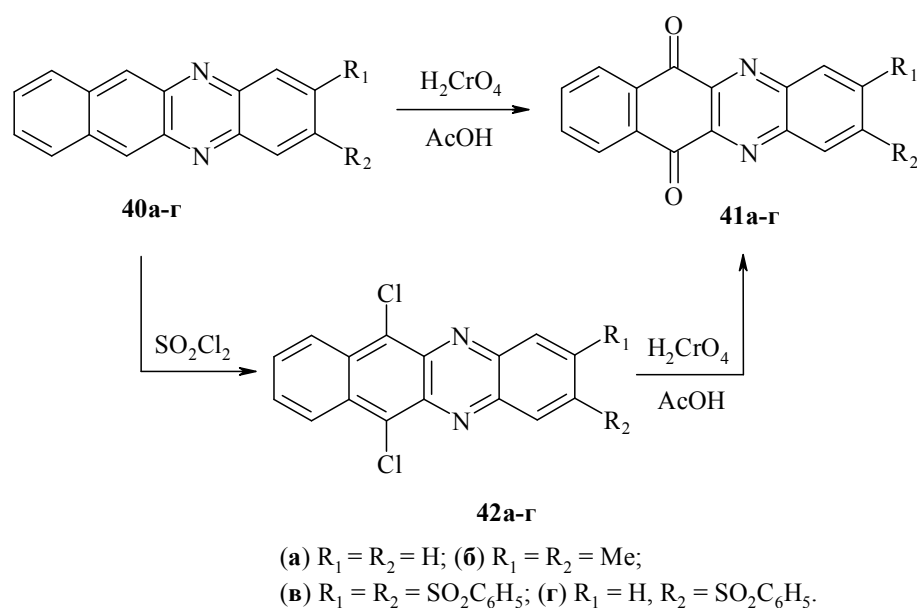
Однако широкому использованию реакций циклоприсоединения для получения нафтотриазол-4,9-дионов препятствует не только образование побочных продуктов, но, главным образом, токсичность и взрывоопасность используемых азидов. В связи с этим, а также в виду проявляемой 1*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионами различной биологической активности, поиск синтетических путей к представителям данного класса является весьма актуальным.

1.3. Синтез бензо[*b*]феназин-6,11-дионов

Еще одной группой азотистых гетероциклов, содержащих 1,4-хиноидную систему являются бензо[*b*]феназин-6,11-дионы. Интерес к подобным соединениям обусловлен их биологической активностью (противоопухолевой [68,69], антибактериальной [70], противовирусной [71]), а также электрохимическими свойствами производных на их основе [72]. К настоящему времени известно несколько способов получения феназинхинонов.

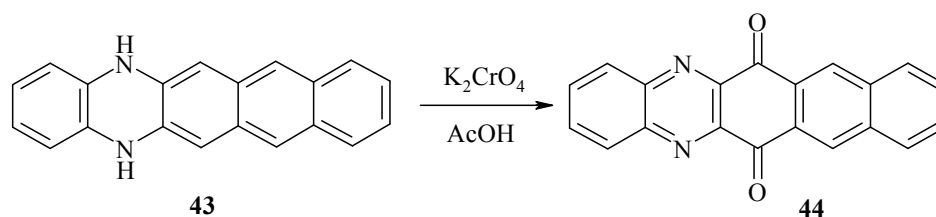
Бензо[*b*]феназин-6,11-дионы (**41**) образуются при окислении хромовой кислотой бензо[*b*]феназинов (**40**) или их 7,11-дихлорпроизводных (**42**) с выходом 60-70% (схема 23) [73].

Схема 23



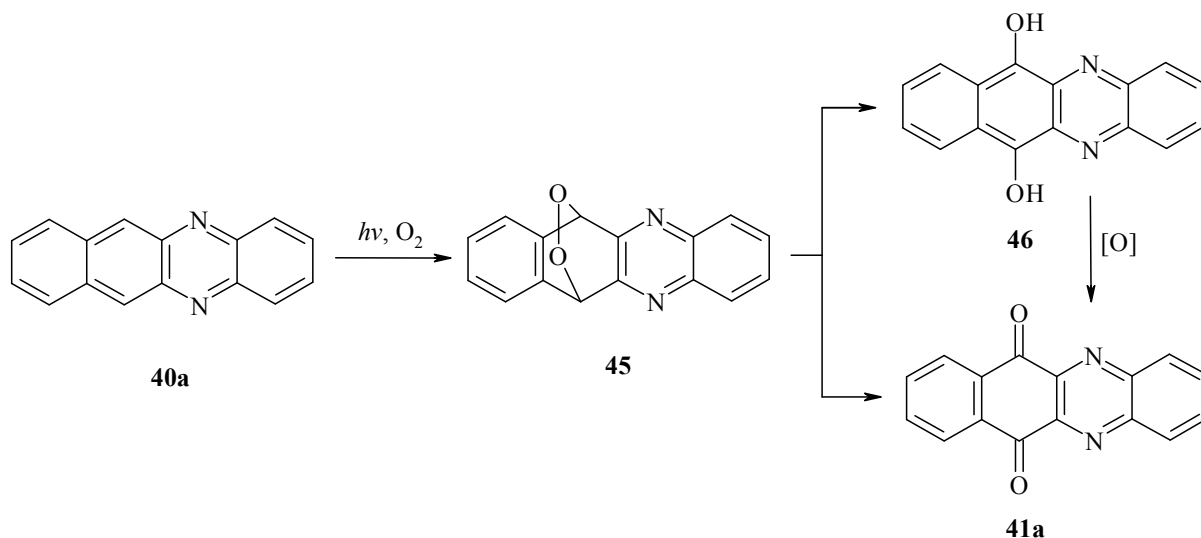
Подобное окисление 5,14-дигидро-5,14-диазапентацена (**43**) дает 5,14-диаза-6,13-пентаценхинон (**44**), обладающий полупроводниковыми свойствами и являющийся перспективным для использования в качестве тонкопленочных транзисторов (схема 24) [72,74].

Схема 24



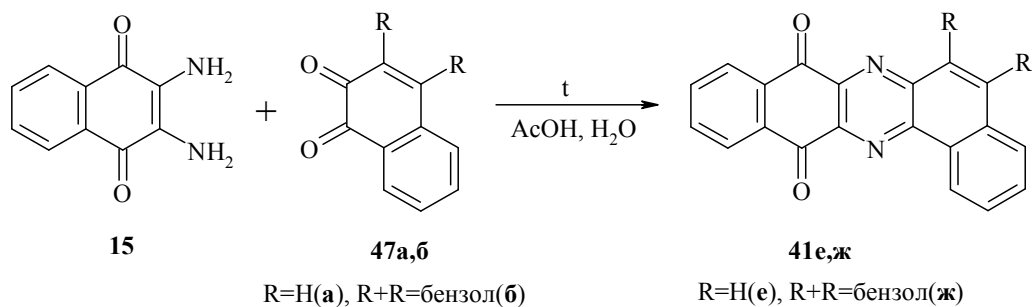
Кроме того, бензо[*b*]феназины **40** подвергаются фотоиндуцируемому окислению кислородом воздуха с образованием *эндо*-пероксида **45**, который путем разрыва O-O связи превращается в 7,11-дигидроксibenzo[*b*]феназин (**46**), способный окислиться до бензо[*b*]феназин-6,11-диона (**41a**) (схема 25) [75]. Облучение ($\lambda > 500$ нм) проводят в насыщенном растворе CH_2Cl_2 -MeOH (9:1) с выходом продуктов 45% хинона **41** и 20% гидрохинона **46**.

Схема 25



Формирование феназинового кольца также возможно путем конденсации фенилендиамин с 1,2-хинонами [76]. Взаимодействие 2,3-диамино-1,4-нафтохинона (**15**) с 1,2-нафтохиноном (**47a**) или 1,2-аценафтендионом (**47б**) приводит с высокими выходами к дибензо[*a,i*]феназин-8,13-диону (**41e**) и трибензо[*a,c,i*]феназин-10,15-диону (**41ж**) соответственно (схема 26) [77,78].

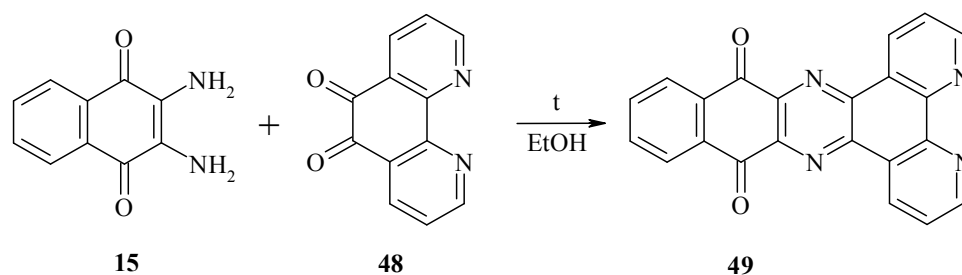
Схема 26



Данным методом также можно синтезировать производные бензо[*b*]феназин-6,11-дионов, конденсированные с гетероциклическими

фрагментами. Так, на основе 2,3-диамино-1,4-нафтохинона (**15**) и 1,10-фенантролин-5,6-диона (**48**) был синтезирован дипиридо[3,2-*a*:2',3'-*c*]бензо[3,4]-феназин-11,16-хинон (Nqphen) (**49**) (схема 27), способный выступать в качестве лигандов в комплексах с металлами (Re, Ru). Продукт **49** обладает выраженными электроноакцепторными свойствами, что позволяет рассматривать его в качестве кандидата для участия в цепи переноса заряда фотоиндуцируемых систем с целью преобразования солнечной энергии в другие виды [79,80].

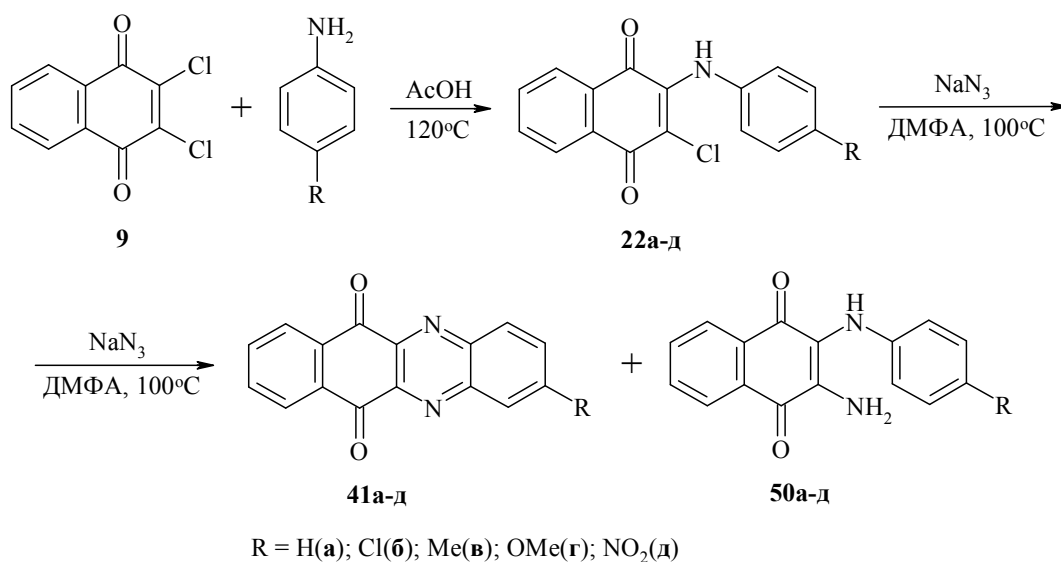
Схема 27



Еще одним способом получения бензо[*b*]феназин-6,11-дионов является взаимодействие 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**22**) с азидом натрия в ДМФА при 100°C [31]. Однако выход феназинов **41** в этих случаях не превышает 50%, так как наряду с ними образуются 2-амино-3-ариламино-1,4-нафтохиноны (**50**) (схема 28).

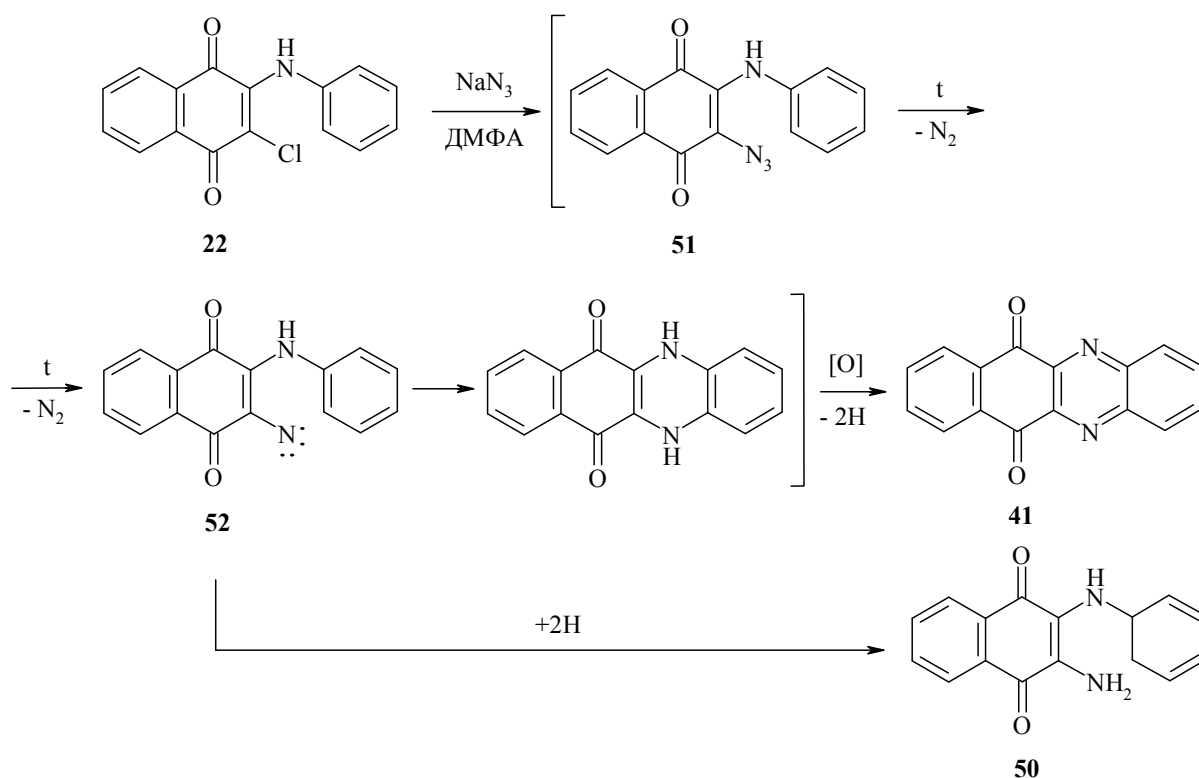
Кроме того, было выявлено, что присутствие электроноакцепторных групп в ариламиновом фрагменте неблагоприятно влияет на процесс циклизации нафтохинонов **22**. Так, нитропроизводное **22д** в условиях реакции образует только 2-(4-нитроанилино)-3-амино-1,4-нафтохинон **50д** и не дает никакого гетероциклического хинона **41д**.

Схема 28



Нуклеофильное замещение атома хлора азидогруппой приводит к образованию азида **51**, который при отщеплении молекулярного азота дает нитрен **52** (схема 29). Продукт внедрения нитрена в связь С–Н окисляется до феназина **41**. Окисление может происходить за счет распада азидной группы до нитрена, который далее дает амин **50**, вероятно за счет растворителя. Это объясняет образование продуктов **41** и **50** в примерном соотношении 1:1 [31].

Схема 29

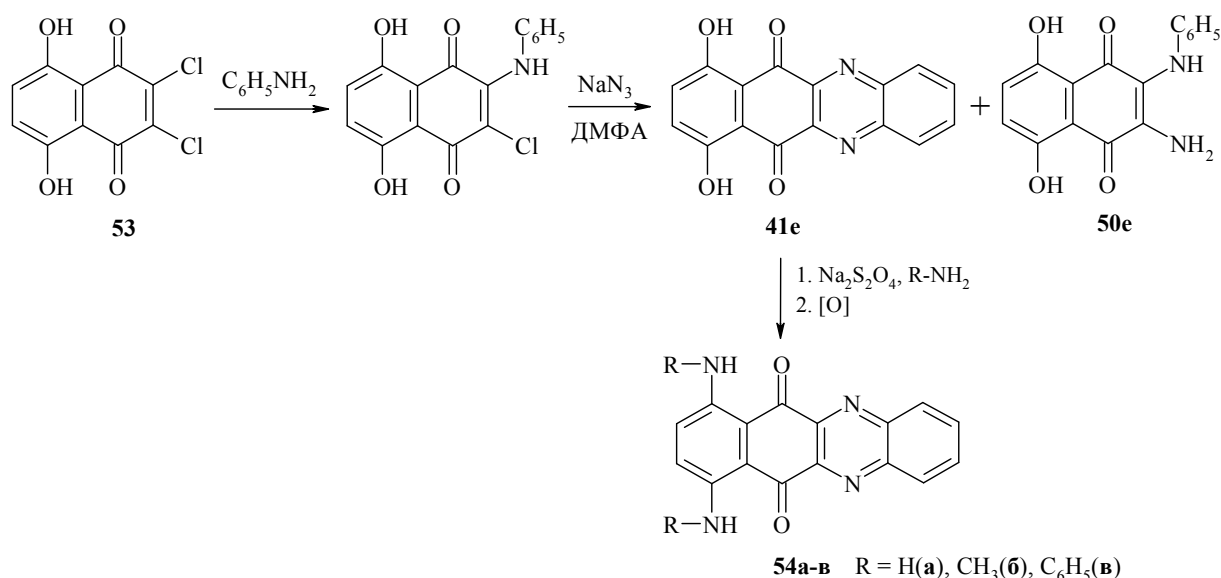


Несмотря на невысокий выход целевых феназинов **41** данный метод нитрогенирования 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов был использован

для получения ряда функционализированных производных бензо[*b*]феназин-6,11-дионов, проявляющих выраженную биологическую активность [69-71,81]. Азидным методом также были получены тетрациклические аналоги бензо[*b*]феназиндионов с 3 или 4 атомами азота – пиридо[2,3-*b*]феназин-6,11-дионы, пиридазо[2,3-*b*]феназин-6,11-дионы, обладающие выраженными цитотоксическими свойствами, сопоставимыми или превосходящими известные противоопухолевые препараты (доксорубицин) [69,82].

Кроме того, данным методом были получены аминопроизводные бензо[*b*]феназин-6,11-дионов (**54a-в**), синтезированные на основе 5,8-дигидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (2,3-дихлорнафтазарина) (**53**) с целью получения азааналогов антрахиноновых красителей (схема 30) [83].

Схема 30



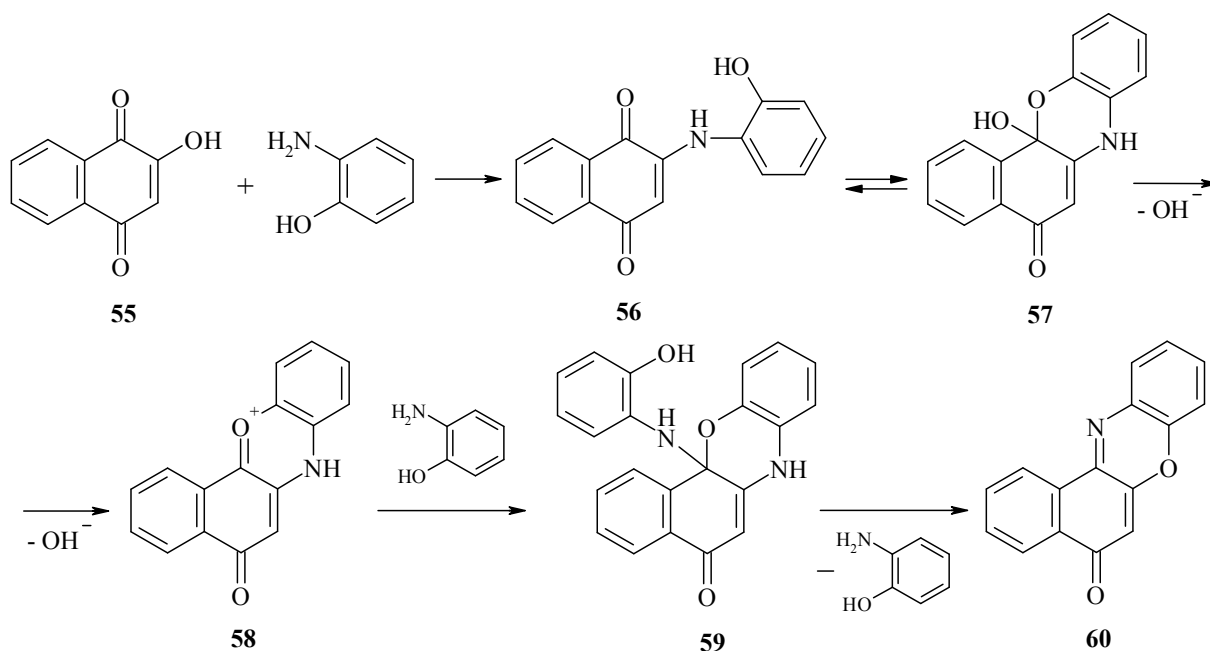
В связи с различными ценными свойствами бензо[*b*]феназин-6,11-дионов разработка синтетических подходов к данному классу соединений является весьма перспективным направлением в области тонкого органического синтеза.

1.4. Синтез бензо[*a*]феноксазин-5-онов

Ниже рассмотрены синтетические подходы к тетрациклическим производным феноксазина. Интерес к подобным соединениям определяется различными видами биологической активности производных бензо[*a*]феноксазин-5-онов [84-86].

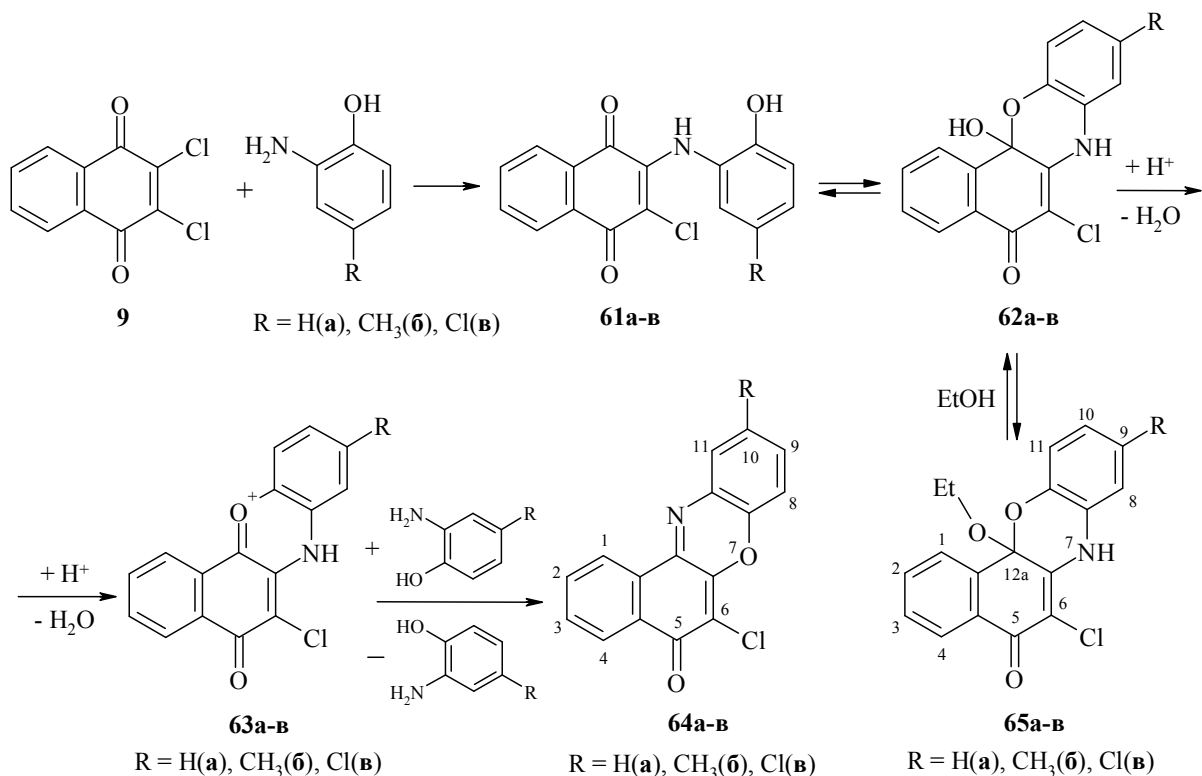
В 1960 году были представлены данные о взаимодействии 1,4-нафтохинона с *o*-аминофенолами. Достаточно неожиданно в качестве главных продуктов реакции были получены бензо[*a*]феноксазин-5-оны (**60**). В работах [87-88], а также в монографии [89] на примере 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**55**) и *o*-аминофенола представлен путь превращения их в феноксазон **60** (схема 31).

Схема 31



Впоследствии было показано [90-91], что подобным образом из 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**9**) и *o*-аминофенолов получают с высоким выходом феноксазоны **64** при проведении реакции в абсолютном этаноле в присутствии безводного ацетата калия. В других условиях, например, при проведении реакции в этаноле в отсутствии основных катализаторов главными продуктами реакции были 6-хлор-12а-алкокси-5*H*-бензо[*c*]феноксазин-5-оны (**65а-в**) (схема 32).

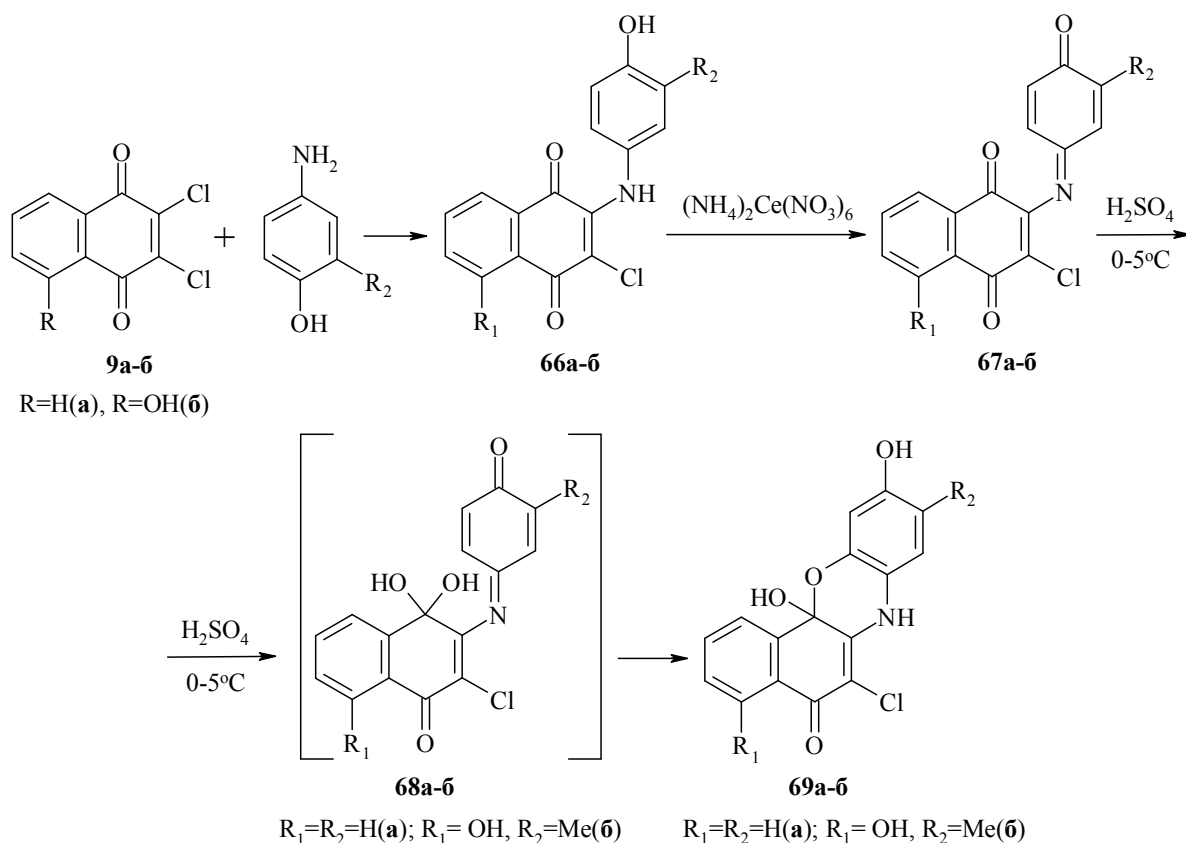
Схема 32



По-видимому, безводный ацетат калия или триэтиламин являются катализаторами циклизации первичных продуктов аминирования 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона в полукетали **62a-в**, которые в присутствии хлористого водорода этерифицируются в кетали **65a-в**.

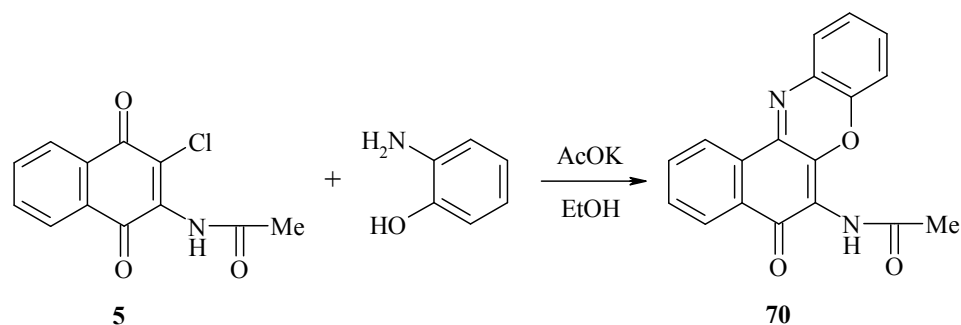
Заметим, что подобные полукетали – 6-хлор-10,12a-дигидрокси-7H,12aH-бензо[с]феноксазин-5-оны (**69a,б**) – были описаны в работе [92], где они были получены в результате превращения 2-(1,4-оксоциклогекса-2,5-диенилиденамино)-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**67a-б**) в концентрированной серой кислоте (схема 33). Хинонимины **67a-б**, в свою очередь, были получены с высоким выходом в результате окисления церий аммоний нитратом 2-(4-гидроксиариламино)-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**66a-б**) в уксусной кислоте [93] (схема 33).

Схема 33



2-Ацетидамо-3-хлор-1,4-нафтохинон (**5**) также конденсируется с *o*-аминофенолами в этаноле в присутствии безводного ацетата калия, с образованием 6-ацетидамобензо[*a*]феноксазин-5-она (**70**) с 80%-ным выходом (схема 34) [94].

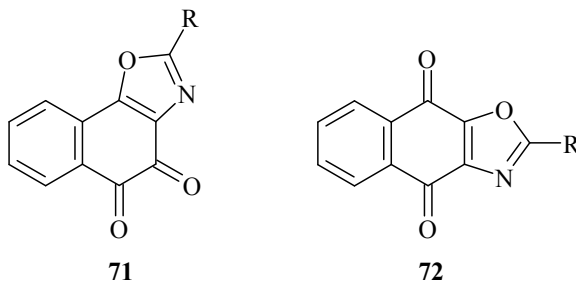
Схема 34



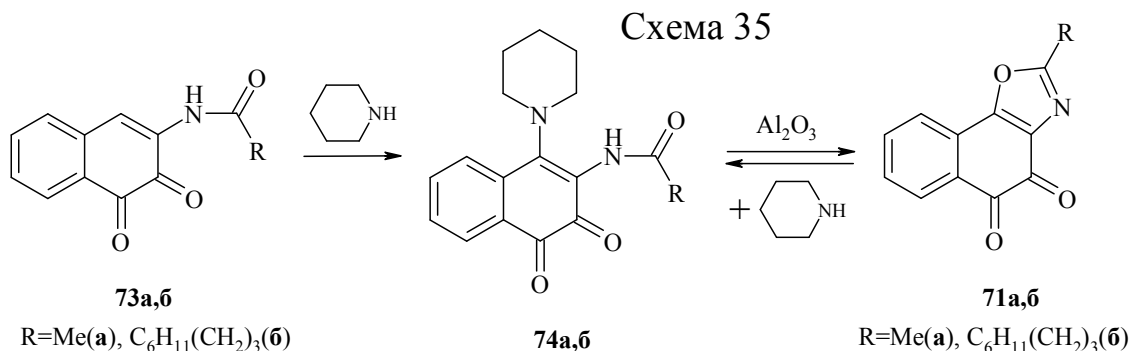
Представленный способ получения бензо[*a*]феноксазин-5-онов, пожалуй, является наиболее удачным для данной группы веществ.

1.5. Синтез нафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4,5-дионов

В последнее время существенно возрос интерес к трициклическим производным оксазолов, поскольку подобные соединения обнаруживают ряд полезных свойств, в том числе различные виды биологической активности (антибактериальной [95], антипролиферативной [96], противотуберкулезной [97], фунгицидной [98] и др.). Для получения линейных и ангулярных нафтоксазолов используются как классические, так и новые оригинальные способы получения. В данном обзоре мы сосредоточились в основном на способах получения трициклических нафтоксазолов **71-72**, содержащих в карбоцикле две карбонильные группы:



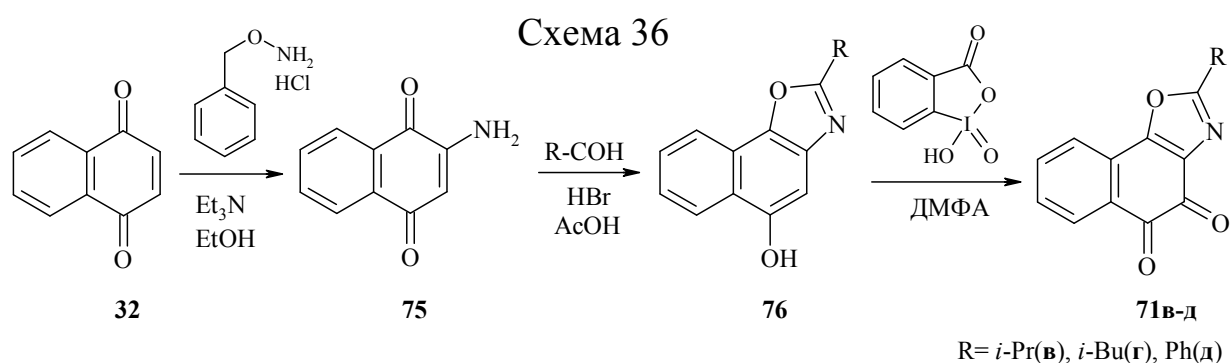
Информации о способах синтеза ангулярных нафтоксазол-4,5-дионов **71** имеется крайне мало. Впервые подход к нафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4,5-дионам (**71**) был описан в работе [99]. Показано, что обработка 3-ациламино-1,2-нафтохинонов (**73a-б**) пиперидином в результате нуклеофильного замещения водорода приводит к 3-ациламино-4-пиперидино-1,2-нафтохинонам (**74a-б**), которые в процессе хроматографирования на оксиде алюминия превращаются в 2-алкилнафто[2,1-*d*]оксазол-4,5-дионы (**71a-б**) с выходом 40-50% (схема 35).



Кроме того, авторы сообщали, что превращение **74**→**71** является обратимой реакцией. При обработке нафтоксазолов **71a-б** раствором

пиперидина в хлороформе вновь были выделены нафтохиноны **74a-б** с высоким выходом. Конечно, вряд ли такой способ получения может быть эффективным для синтеза в больших количествах ангулярных оксазолов.

Более перспективные способы получения ангулярных нафтоксазолов **71** описаны в патенте [100]. В данной работе в качестве исходных веществ для получения дионов **71** используют 2-амино-1,4-нафтохинон (**75**) и его различные производные, которые при взаимодействии с альдегидами в уксусной кислоте в присутствии бромоводородной кислоты превращаются в соответствующие 5-гидрокси-нафто[2,1-*d*][1,3]оксазолы (**76**). Целевые нафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4,5-дионы (**71**) образуются в результате окисления 5-гидроксиоксазолов **76** 2-йодоксибензойной кислотой в диметилформамиде (схема 36).



Данный метод также использовался для получения некоторые функционализированных нафтоксазол-4,5-дионов **71е,ж**, исходя из 2-аминопроизводных (**77a,б**) (схема 37), полученных на основе 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) (**79**) (схема 38).

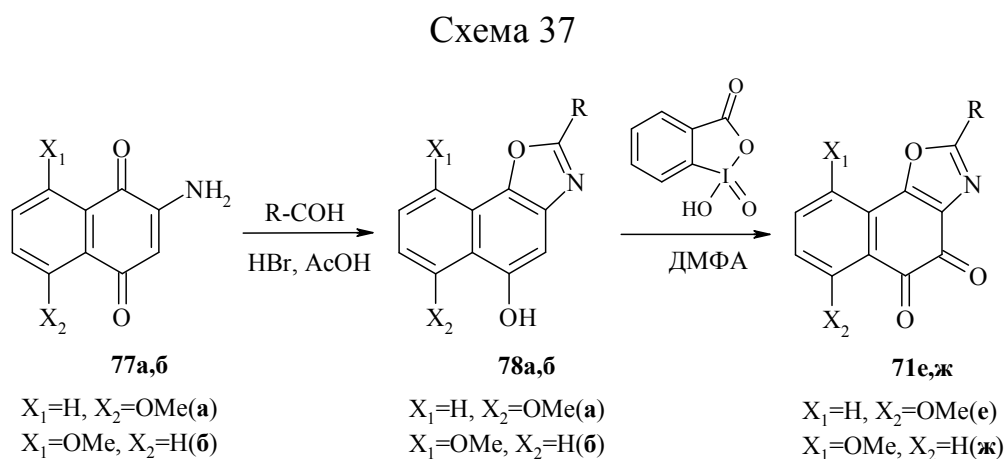
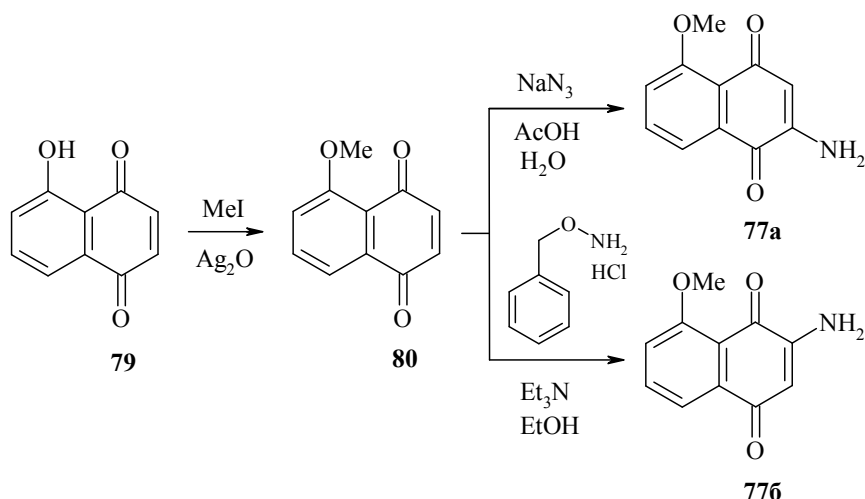


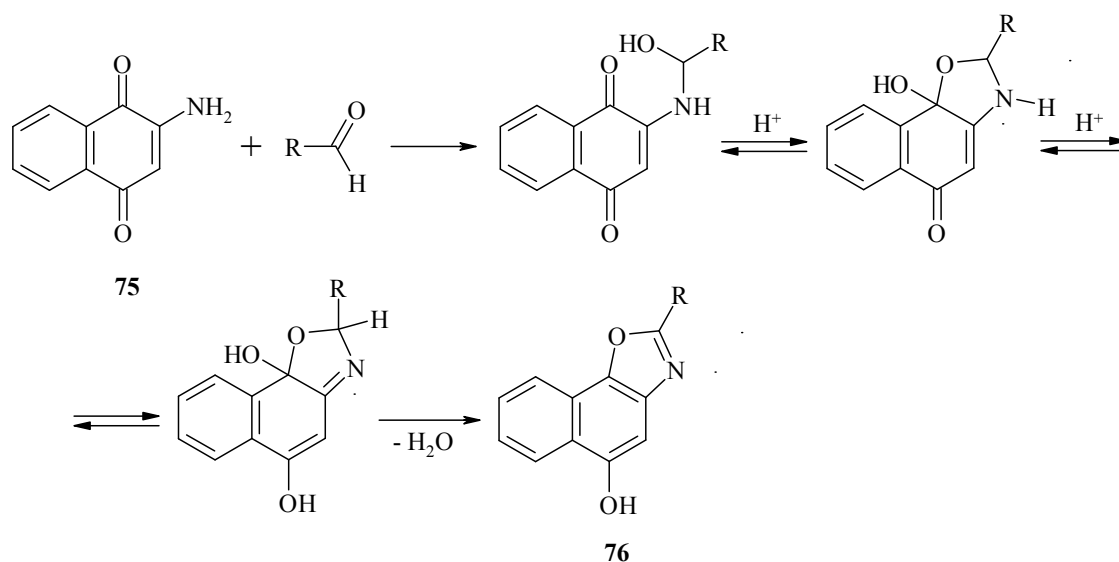
Схема 38



Следует отметить, что подобный путь синтеза 5-гидроксинафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов (**76**) ранее был предложен в работе [101], однако авторы данной работы далее проводили окисление соединений **76** в других условиях и вместо нафтоксазол-4,5-дионов **71** были получены другие продукты.

Для взаимодействия 2-амино-1,4-нафтохинона (**75**) с альдегидами был предложен следующий механизм реакции (схема 39).

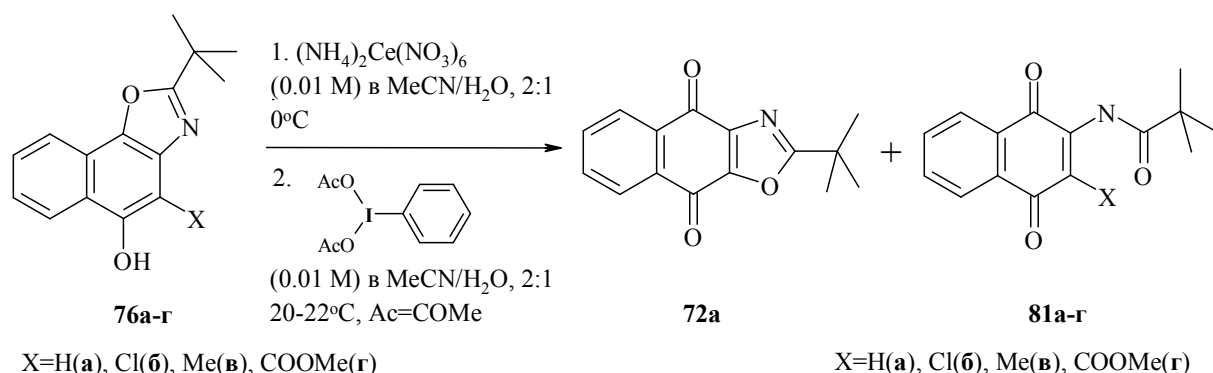
Схема 39



Продуктами окисления 5-гидроксинафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов (**76**) в зависимости от используемого субстрата и выбранного окислителя являлись 2-алкилнафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-дионы (**72**) и 2-(*N*-ациламино)-1,4-нафтохиноны (**81**). Наибольший выход (~35%) линейного нафтоксазола **72a** наблюдался в реакции 5-гидрокси-2-изобутил-4-хлорнафто[2,1-*d*][1,3]

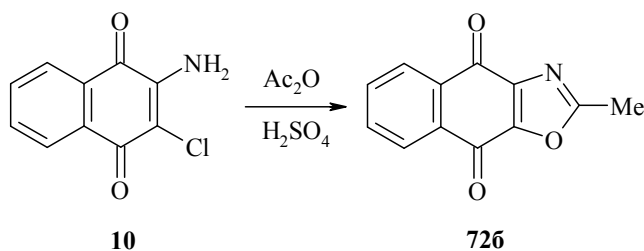
оксазола (**76б**) с церий (VI) аммоний нитратом в качестве окислителя. В другом варианте окисления 5-гидрокси-2-изобутилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазол (**76а**) под действием [бис(трифторацетокси)йод]бензола в водном ацетонитриле давал 2-пивалоиламино-1,4-нафтохинон (**81а**) с выходом 73% (схема 40).

Схема 40



Однако для линейных нафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-дионов (**72**) существуют другие более удобные способы получения. Так, 2-метилнафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-дион (**72б**) впервые был получен Фрисом путем нагревания 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**10**) с уксусным ангидридом в присутствии нескольких капель концентрированной серной кислоты [102] (схема 41).

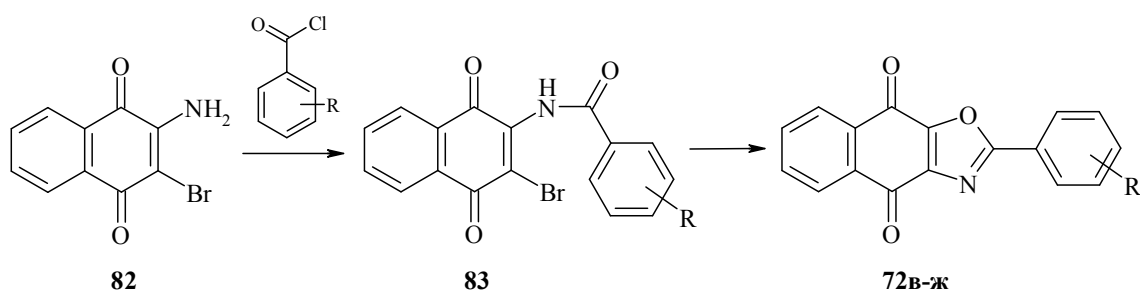
Схема 41



Подобным образом, при действии ацилирующих агентов (бензойный ангидрид, бензоилхлорид) на 2-амино-3-галоген-1,4-нафтохиноны были получены 2-арилнафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-дионы (**72в-ж**); у некоторых из них была выявлена выраженная противотуберкулезная активность [103], а также цитотоксическая активность в отношении андрогензависимых и андроген-независимых клеточных линий рака простаты человека [104]. Авторы полагают [104], что данная реакция протекает через первоначальное образование 2-амидо-3-галоген-1,4-нафтохинонов (**83**). Далее при кипячении

имеет место внутримолекулярная циклизация амидопроизводных **83** с образованием нафтоксазолов **72** (схема 42).

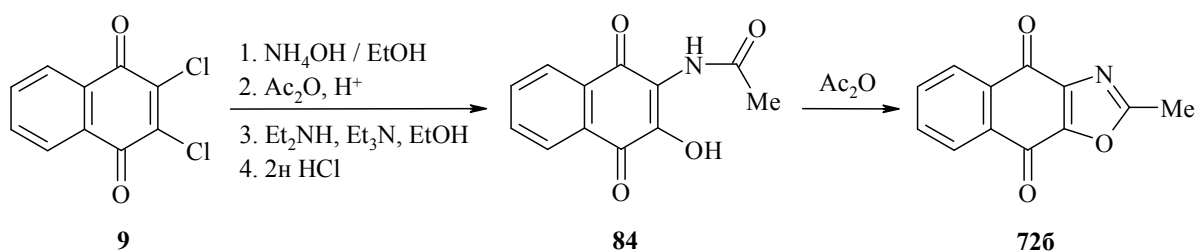
Схема 42



R=H(**в**), 4-Cl(**г**), 3-Cl(**д**), 2-Cl(**е**), 4-F(**ж**)

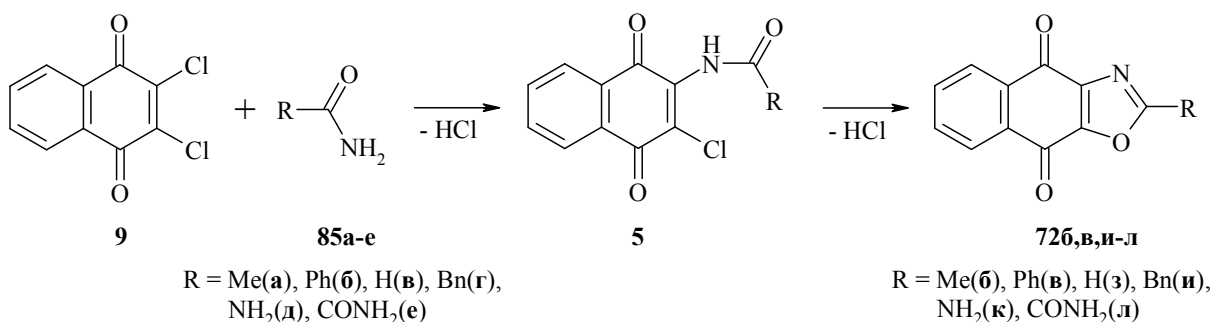
Формирование оксазольного цикла протекает также при действии уксусного ангидрида на 2-амино-3-гидрокси-1,4-нафтохинон (**84**), который получают на основе доступного 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**9**). Выход 2-метилнафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-диона (**726**) в этом случае составляет 90% (схема 43) [105].

Схема 43



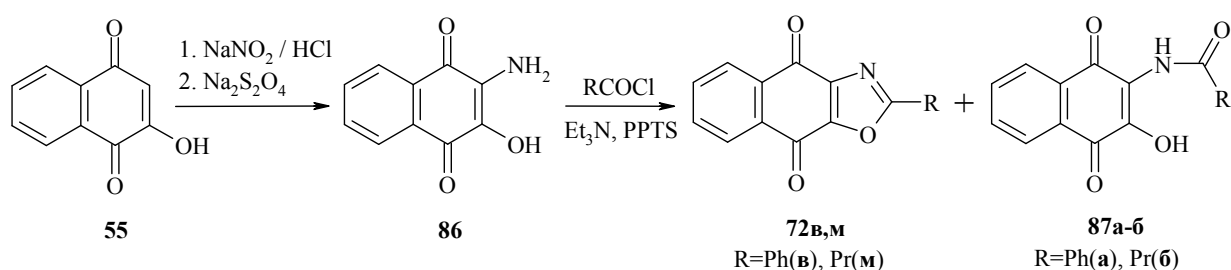
Еще одним способом получения нафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-дионов (**72**) на основе 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**9**) является взаимодействие с амидами **85** при кипячении в глицерине или этиленгликоле (схема 44). Добавление небольших количеств NaHCO_3 ускоряет протекание реакции, по-видимому, за счет связывания выделяющегося хлороводорода [106].

Схема 44



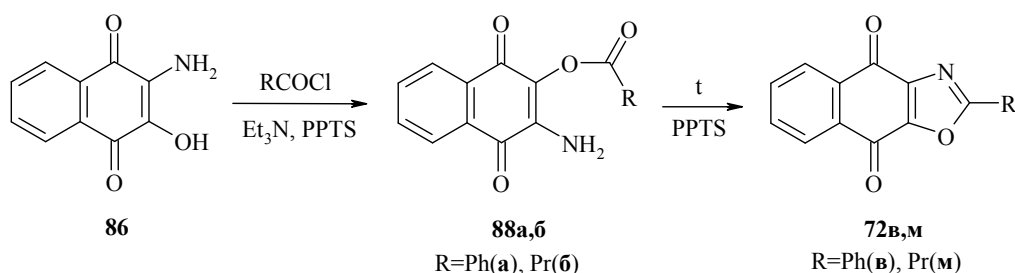
Нитрозирование 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (лаусона) (**55**), с последующим восстановлением дитионитом натрия в водной среде приводит к 2-амино-3-гидрокси-1,4-нафтохинону (**86**), который под действием ацилхлоридов дает смесь оксазолов **72в,м** и амидов **87а,б** (схема 45). Реакция проводилась при кипячении в ксилоле в присутствии триэтиламина и PPTS (*пара*-толуолсульфонат пиридиния) в качестве катализатора. Однако выходы продуктов реакции в данных условиях оказались невысокими: (~35% для **72** и ~20% для **87**) [107].

Схема 45



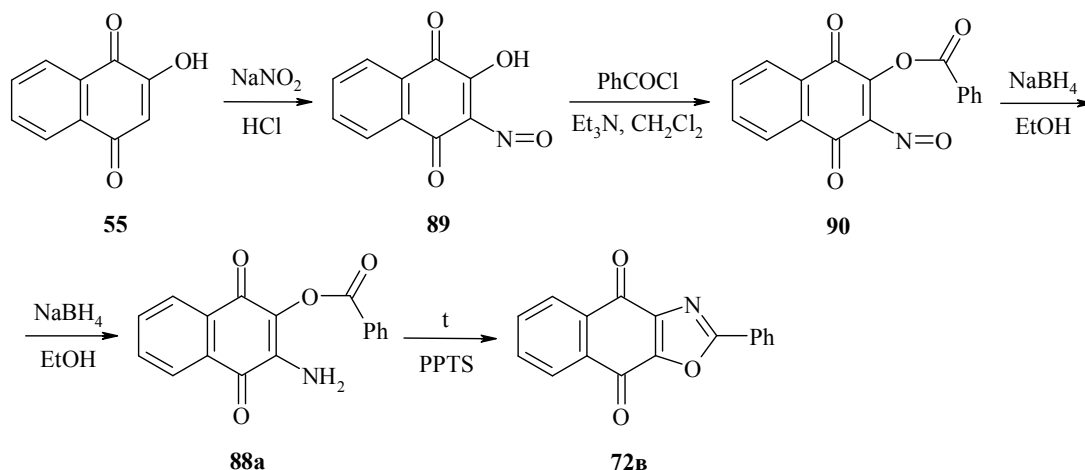
Промежуточными продуктами данной реакции являются эфиры **88**, которые были выделены при проведении реакции в более мягких условиях (нагревание в течение 8 ч вместо 16 ч). Полученные эфиры **88а,б** при кипячении в ксилоле в присутствии каталитических количеств PPTS с высоким выходом циклизуются в целевые оксазолы **72** (схема 46).

Схема 46



Эфиры **88**, на примере 3-амино-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-1-ил бензоата (**88а**), можно получить альтернативным путем на основе 2-гидрокси-3-нитрозо-1,4-нафтохинона (**89**) при обработке бензоилхлоридом с последующим восстановлением нитрозогруппы до аминогруппы тетрагидроборатом натрия (схема 47) [107].

Схема 47



Несмотря на многостадийность представленного способа получения суммарный выход оксазолов **72** превышает выход продуктов, полученных прямым путем, обозначенным на схеме 45.

Таким образом, анализ литературы показывает, что ангулярные нафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4,5-дионы (**71**) являются менее доступными по сравнению с линейными нафто[2,3-*d*]оксазол-4,9-дионоами (**72**). В связи с этим одной из задач данной работы является поиск синтетических подходов к производным нафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4,5-дионоами на основе 2-*R*-амино-1,4-нафтохиноноами.

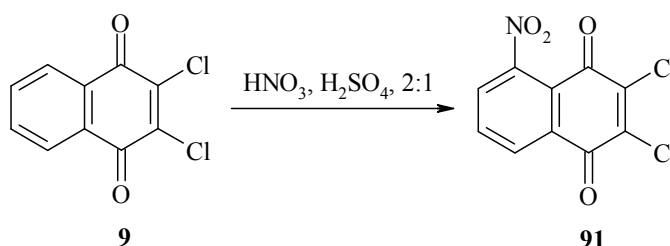
Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Взаимодействие 2-бензламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте

Нитрующую смесь чаще всего используют для получения нитропроизводных органических соединений. Прямое нитрование хинонов, как правило, приводит к сложноразделимым смесям моно- и полинитропроизводным. 9,10-Антрахинон нитруется в основном в положение 1 и в меньшей степени в положение 2, далее моонитропроизводные дают смесь динитропроизводных [108].

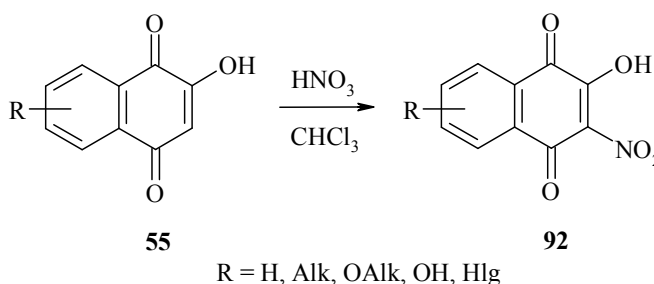
2,3-Дихлор-1,4-нафтохинон (9) при обработке дымящей азотной кислотой в присутствии серной кислоты дает 2,3-дихлор-5-нитро-1,4-нафтохинон (91) (схема 48) [109].

Схема 48



Нитрование 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (55) и его производных концентрированной азотной кислотой приводит к соответствующим 2-гидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинонам (92) (схема 49) [110].

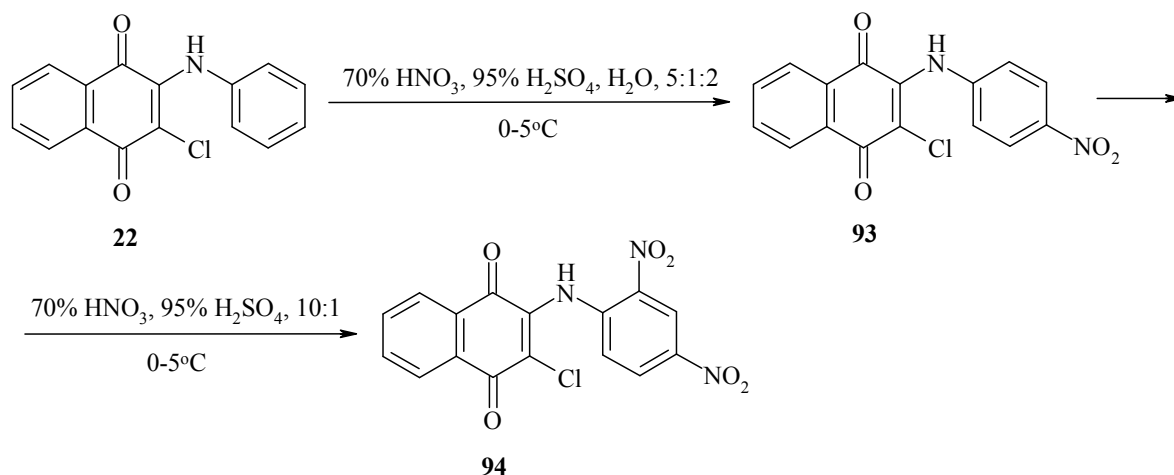
Схема 49



Нитрование 2-ариламино-1,4-нафтохинонов дымящей азотной кислотой протекает по арильному циклу [111]. Обработка 2-ариламино-3-

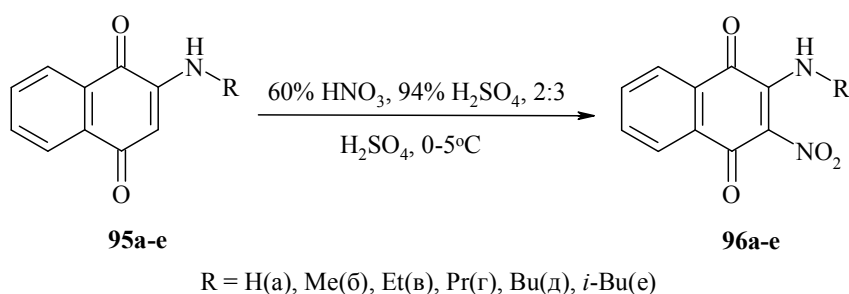
хлор-1,4-нафтохинонов азотной кислотой в присутствии концентрированной серной кислоты также приводит к продуктам прямого электрофильного замещения в арильном цикле. Так, при обработке нитрующей смесью 2-анилино-3-хлор-1,4-нафтохинон (**22**) дает 4-нитропроизводное **93**, которое в более жестких условиях превращается в 2,4-динитропроизводное **94** (схема 50) [112].

Схема 50



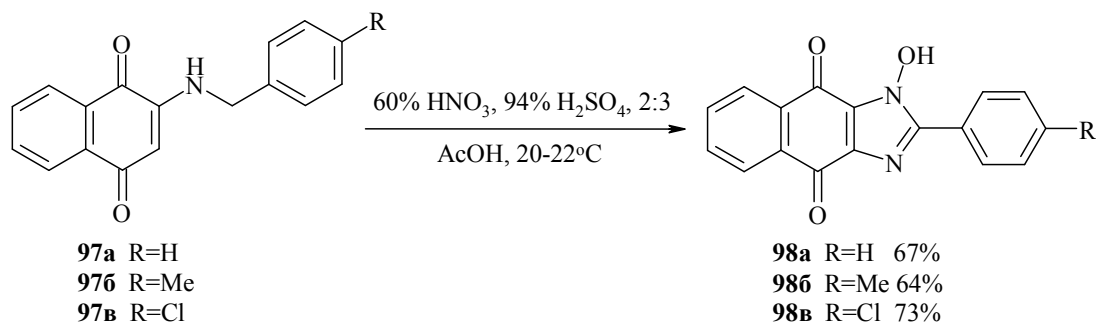
Недавно было показано [113], что обработка 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (**95a-e**) нитрующей смесью в концентрированной серной кислоте приводит к образованию 2-алкиламино-3-нитро-1,4-нафтохинонов (**96a-e**) с высокими выходами (схема 51).

Схема 51



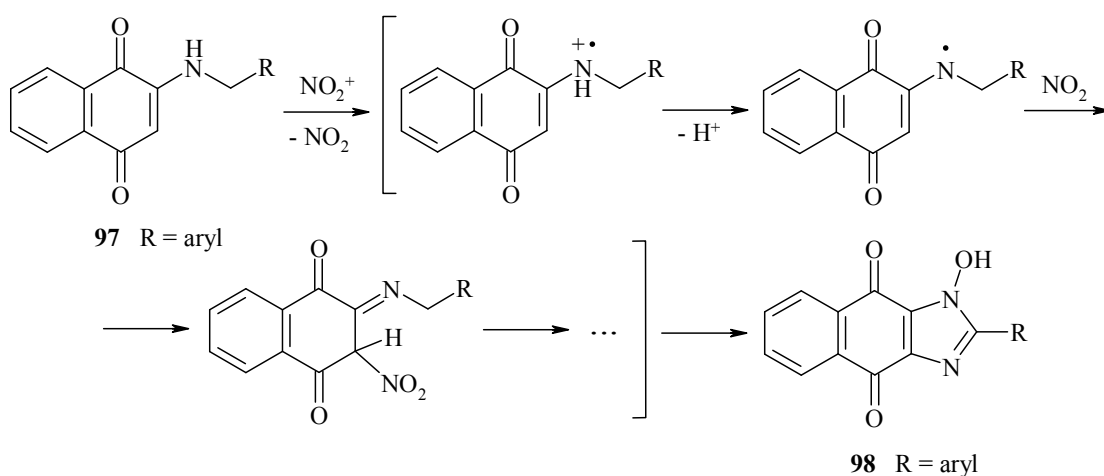
Нами найдено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны (**97**) под действием нитрующей смеси ведут себя иначе. При обработке аминафтохинонов **97** избытком нитрующей смеси в уксусной кислоте при комнатной температуре образуются 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**98**) (схема 52) [114].

Схема 52



Реакция **97**→**98**, по-видимому, протекает по катион-радикальному механизму (схема 53). Косвенным подтверждением этого предположения является то, что реакция сопровождается выделением оксидов азота, чего не наблюдается, например, при нитровании 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (**95**) нитрующей смесью в концентрированной серной кислоте [113].

Схема 53



Строение гидроксиимидазолов **98a-в** подтверждено физико-химическими методами (табл. 1), а также восстановлением в 2-арил-1H-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**99**) (схема 54) [114].

Схема 54

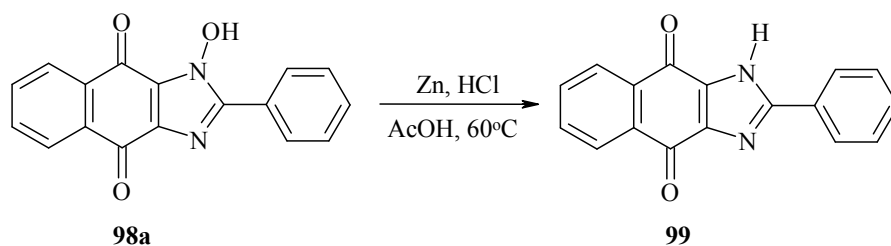


Таблица 1. Спектральные данные 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**98а-в**) и 2-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**99**).

Продукт	Тпл, °С	УФ спектр, λ_{max} , нм (lgε)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ, м.д., <i>J</i> , Гц
98а	248-250	332 (3.47), 392 (3.19).	1676-1660 (C=O).	7.55-7.63 м (3H, H ^{3',4',5'}), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , <i>J</i> 5.5), 7.88 т (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , <i>J</i> 5.5), 8.12 т (2H, H ^{6,7} , <i>J</i> 5.5), 8.19 д (2H, H ^{2',6'} , <i>J</i> 7.5), 13.20 уш.с (1H, OH).
98б	268-270	335 (3.45), 400 (3.14).	1663-1650 (C=O).	2.36 с (3H, Me), 7.39 д (2H, H ^{3',5'} , <i>J</i> 8.0), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , <i>J</i> 3.3), 7.87 д (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , <i>J</i> 3.3), 8.09 д (2H, H ^{2',6'} , <i>J</i> 8.0), 8.10-8.13 м (2H, H ^{6,7}), 13.10 уш.с (1H, OH).
98в	295-297	331 (3.55), 392 (3.15).	1676-1650 (C=O).	7.66 д (2H, H ^{3',5'} , <i>J</i> 8.5), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , <i>J</i> 3.3), 7.88 д (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , <i>J</i> 3.3), 8.09-8.14 м (2H, H ^{6,7}), 8.22 д (2H, H ^{2',6'} , <i>J</i> 8.5), 13.30 уш.с (1H, OH).
99	339-341	339 (3.43), 402 (3.26).	1682, 1650 (C=O), 3230 (N-H).	7.51-7.60 м (3H, H ^{3',4',5'}), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , <i>J</i> 3.3), 7.87 д (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , <i>J</i> 3.3), 8.10-8.14 м (2H, H ^{6,7}), 8.25 д (2H, H ^{2',6'} , <i>J</i> 7.8), 14.40 с (1H, NH).

Спектры ЯМР ¹H веществ (**98а-в**) идентичны спектрам 2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]-имидазол-4,9-дионов (**99**); уширенные синглетные сигналы протонов гидроксильных групп гидроксиимидазолов (**98а-в**) находятся при 13.10–13.30 м.д.

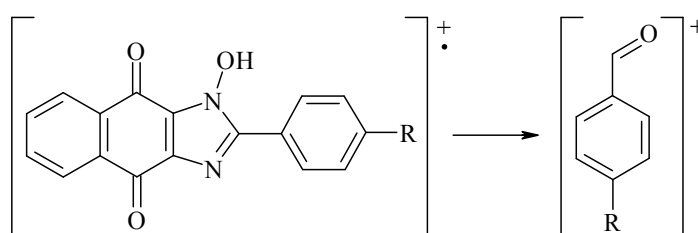
В ИК спектре веществ **98а-в** валентные колебания карбонильных групп проявляются при 1676-1650 см⁻¹. Как известно, образование внутримолекулярных водородных связей в 1-гидрокси- и 1-амино-9,10-антрахинонах приводит к смещению полосы карбонильного поглощения в низкочастотную область [115]. По-видимому, в веществах **98а-в** также образуются внутримолекулярные водородные связи. Возможна также ассоциация отдельных молекул веществ **98а-в** за счет образования межмолекулярных водородных связей подобно имидазолам [116]. Этим можно объяснить отсутствие выраженных сигналов валентных колебаний гидроксильных групп в высокочастотной области ИК спектров. Заметим, что

в ИК спектре 2-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-диона (**99**) в области 3230 см^{-1} четко проявляются валентные колебания связи N-H.

УФ спектры гидроксиимидазолов **98а-в** и нафтимидазола **99** оказались практически идентичными.

В масс-спектрах продуктов **98а-в** пики молекулярных ионов малоинтенсивны; наиболее интенсивные пики осколочных ионов соответствуют ацилиевым катионам, образование которых, очевидно, происходит с участием гидроксильной группы (схема 55).

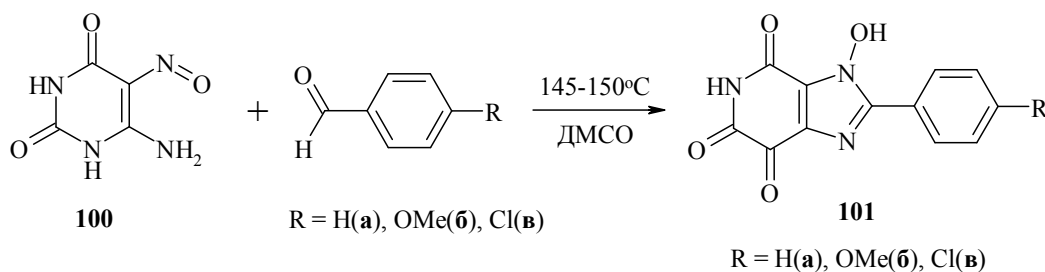
Схема 55



В масс-спектре имидазола **99**, в отличие от гидроксиимидазолов **98а-в** пик молекулярного иона является наиболее интенсивным, а интенсивность иона, соответствующего фенилацилиевому катиону $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}]^+$ мала (8.10 %), что свидетельствует об ином механизме фрагментации.

К другим способам формирования N-гидроксиимидазольного цикла можно отнести взаимодействие вицинальных нитрозоаминов **100** с ароматическими альдегидами (схема 56) [117].

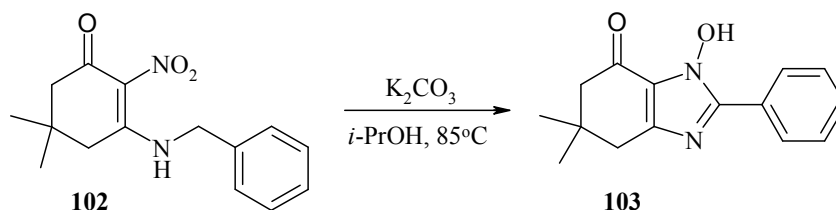
Схема 56



Кроме того, гидроксиимидазольный цикл образуется в результате основно-катализируемой циклизации *орто*-нитробензиламинов. Так, 3-бензиламино-5,5-диметил-2-нитрогекс-2-ен-1-он (**102**) при кипячении в

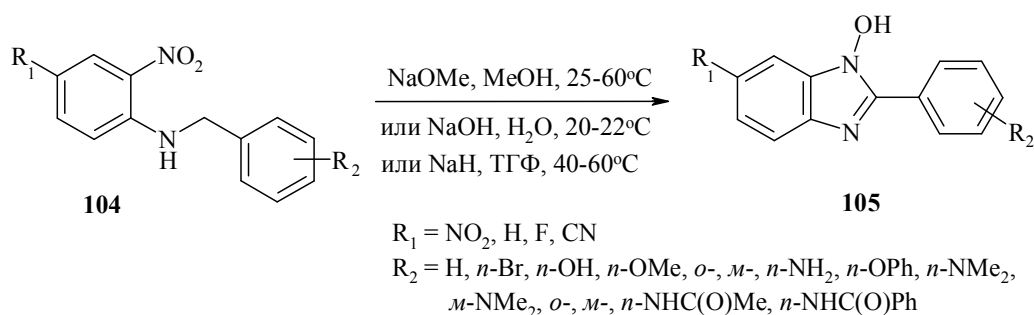
присутствии поташа превращается в 2-фенил-3-гидрокси-6,6-диметил-3*H*-4,5,6,7-тетрагидробензимидазол-4-он (**103**) (схема 57) [118].

Схема 57



Подобной циклизации подвергаются 2-бензиламинонитроарены **104** в основной среде (схема 58) [119]. Интерес к циклизациям такого рода обусловлен еще и тем, что соединения **105** перспективны в качестве противоинфекционных лекарств, которые ингибируют не рост бактерий, а их способность вызывать инфекции (вирулентность). Этот альтернативный путь позволяет снизить развитие резистентности бактерий по сравнению с традиционной антибактериальной химиотерапией [120,121].

Схема 58

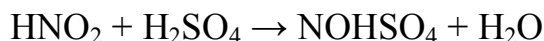
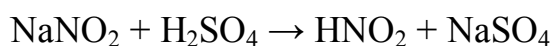


Таким образом, найденный нами подход к 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионам (**98**) отличается от известных способов формирования гидроксимидазольного кольца и является наиболее удобным для данной группы соединений.

2.2. Синтез и свойства 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов

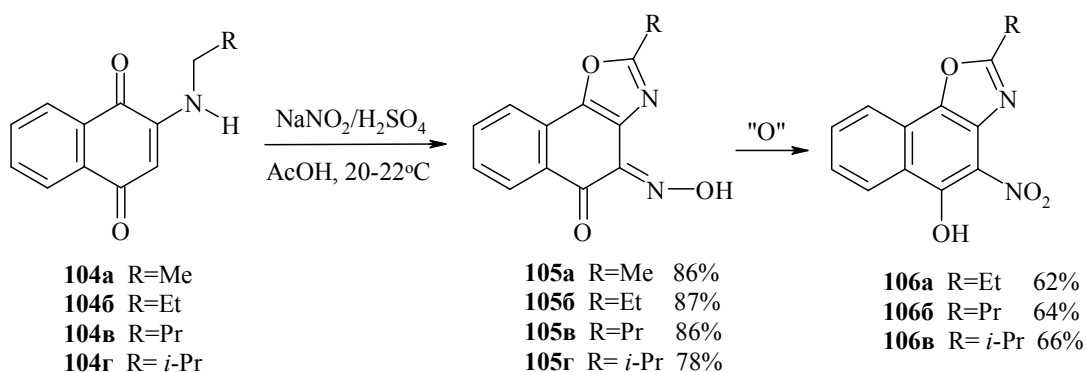
Нитрозилсерная кислота, как и нитрующая смесь, является широко используемым реагентом в органическом синтезе в связи с легкостью ее получения и стабильностью при комнатной температуре. Нитрозилсерную кислоту применяют, как правило, для нитрозирования органических соединений [122], а также для диазотирования малоосновных аминов [123].

Для получения раствора нитрозилсерной кислоты сухой нитрит натрия растворяют в концентрированной серной кислоте при охлаждении до 5-10°C, затем реакцию массу нагревают до 70-80°C, выдерживают и перемешивают при этой температуре до полного растворения нитрита натрия. Полученный раствор охлаждают до 15-20°C [124]:



Нами установлено, что 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны (**104**) при обработке избытком нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы (**105**), которые далее окисляются до 4-нитро-5-гидрокси-2-алкилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов (**106**) (схема 59) [125].

Схема 59



В ходе реакции наблюдалось бурное выделение оксидов азота, реакционная смесь разогревалась до 30-35°C и приобретала светло-оранжевую окраску. Реакция завершалась в течение 30-40 мин; реакционную

массу разбавляли водой, продукты выделяли фильтрованием. При более продолжительной выдержке (40-60 часов) реакционной массы продукты **105** превращались в вещества **106**.

Циклизация веществ **104**, по-видимому, протекает по катион-радикальному механизму, включающему образование катион-радикалов **107**, которые дальше могут превращаться в конечные продукты **105** несколькими возможными путями (схемы 60-61).

Схема 60

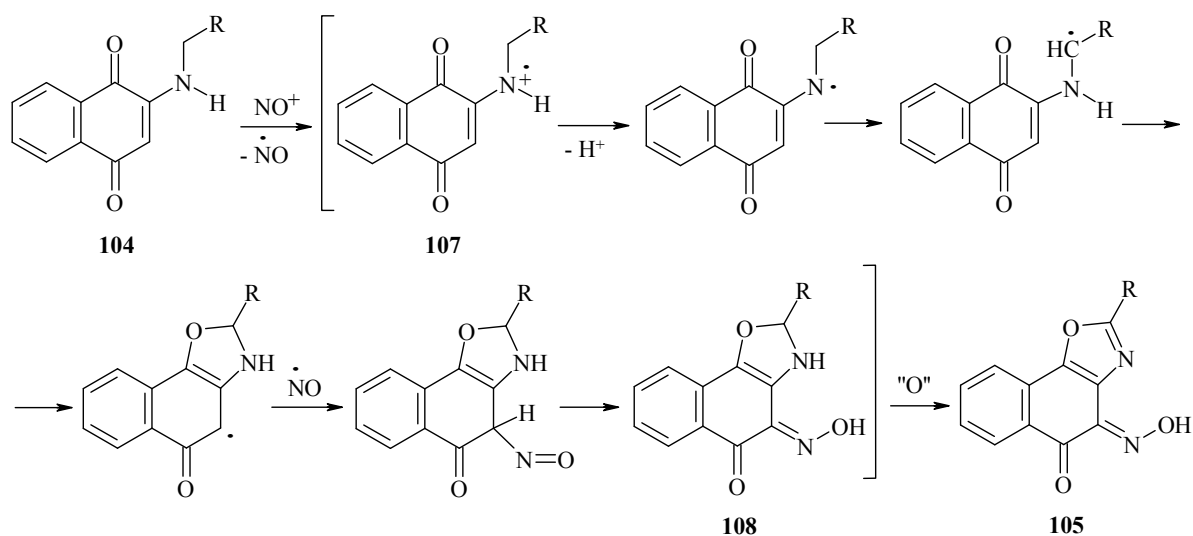
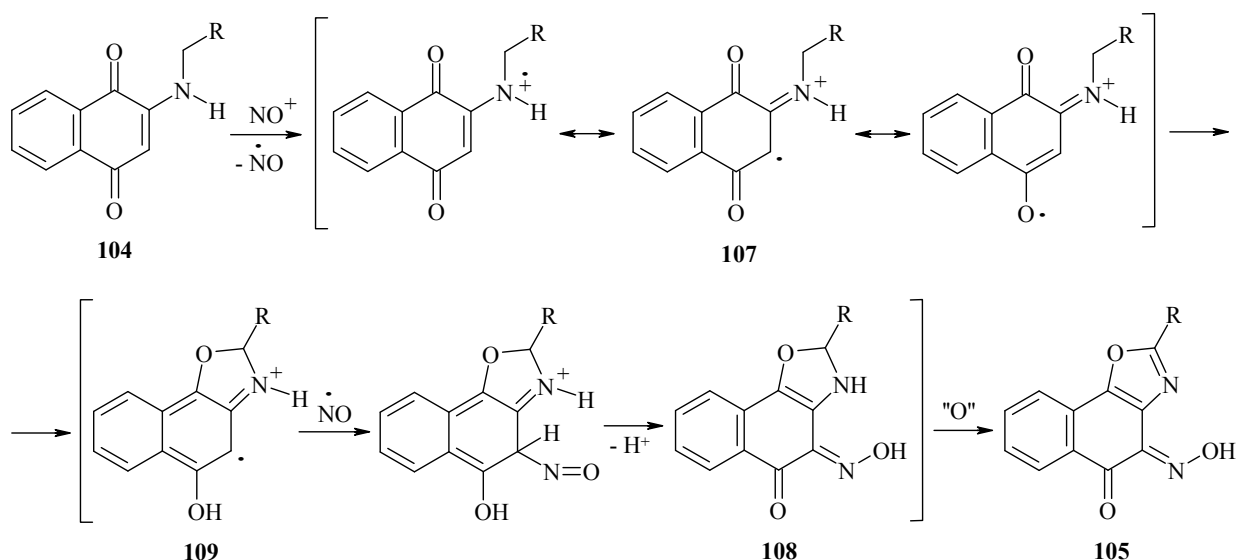


Схема 61



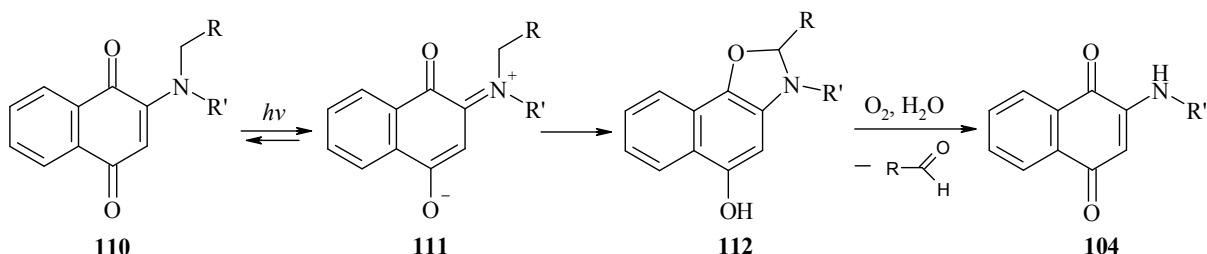
Аргументом в пользу предложенных маршрутов являются известные реакции образования катион-радикалов из вторичных и третичных аминов при действии на них нитрующих или нитрозирующих агентов [126-128], а

также возможной изомеризацией N-радикалов в C-радикалы путем 1,2-сдвига атома водорода [129].

Нельзя исключить также механизм образования оксазолов **105** из катион-радикалов **107** с учетом данных, полученных профессором Н.П. Грицан при изучении фотохимических превращений 2-диалкиламино-1,4-нафтохинонов в Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН.

Известно [130], что 2-диалкиламино-1,4-нафтохиноны (**110**) в результате фотолиза циклизуются в производные нафто[2,1-*d*]дигидрооксазола (**112**), которые под действием влаги и кислорода воздуха элиминируют молекулу альдегида и превращаются в моноалкиламинонафтохиноны (**104**). Изучение механизма этой реакции [131,132] позволило получить аргументы в пользу участия в циклизации фотохимически генерируемой структуры (**111**) с переносом заряда от атома азота на π -систему, перенос протона от метиленовой группы к атому кислорода и внутримолекулярную циклизацию **111**→**112** (схема 62).

Схема 62

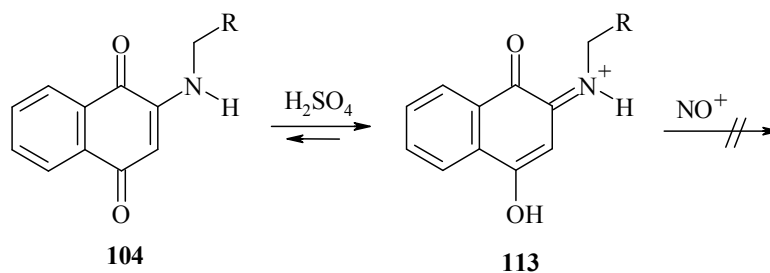


В изучаемой нами гетероциклизации (схема 61) благодаря сопряжению в катион-радикалах **107** на атоме азота локализован значительный положительный заряд, что повышает полярность связей С-Н метиленовой группы, связанной с атомом азота, и обеспечивает возможность гетероциклизации **107**→**109**. Оксазолоксимы **105** могут получаться при взаимодействии оксазолиновых ион-радикалов **109** с оксидом азота (NO) и далее окислительной ароматизацией гетероцикла.

Отметим, что многочасовая выдержка аминов **104** в концентрированной серной кислоте с нитрозилсерной кислотой не приводила

к превращениям **104**→**105**; вероятно в концентрированной серной кислоте амины **104** полностью протонируются, а их протонированные формы **113** не взаимодействуют с катионом нитрозония (схема 63).

Схема 63



Структура 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов (**105**) и продуктов их окисления **106** подтверждена физико-химическими методами (табл. 2), а также данными рентгеноструктурного анализа на примере 5-гидрокси-2-пропил-4-нитронафто[2,1-*d*][1,3]оксазола (**106б**), выполненного Ю.В. Гатиловым, ведущим научным сотрудником лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН. В кристаллах соединения **106б** было выделено несколько молекул, отличающихся пространственным расположением *n*-пропильной группы; ориентация *n*-пропильного остатка в различных конформерах **106б** показана на рис. 1.

Таблица 2. Спектральные данные 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов (**105**) и 2-алкил-5-гидрокси-4-нитронафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов (**106**).

Продукт	Тпл, °С	УФ спектр, $\lambda_{\max}$, нм (lgε)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ, м.д., <i>J</i> , Гц
105а	218-220	284 (4.26), 437 (3.16), 469 (3.13).	2700-3300 (O-H), 1676 (C=O), 1624 (C=N).	2.59 с (3H, CH ₃), 7.53 д.т. (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.67 д.д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.77 д.т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 8.05 д.д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 13.50 уш. с (1H, NOH).
105б	201-203	284 (4.30), 437 (3.21), 465 (3.16).	2700-3300 (O-H), 1676 (C=O), 1621 (C=N).	1.34 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.6), 2.93 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.6), 7.53 д.т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.69 д.д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.78 д.т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 8.06 д.д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 13.50 уш. с (1H, NOH).
105в	186-188	284 (4.28), 435 (3.19),	2700-3300 (O-H), 1682	1.00 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 1.81 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 2.88 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,

		468 (3.16).	(C=O), 1624 (C=N).	J 7.4), 7.53 т (1H, H ⁷ , J 7.6), 7.67 д (1H, H ⁹ , J 7.6), 7.77 т (1H, H ⁸ , J 7.6), 8.05 д (1H, H ⁶ , J 7.6), 13.50 уш. с (1H, NOH).
105г	175-177	284 (4.27), 437 (3.17), 461 (3.14).	2700-3300 (O-H), 1682 (C=O), 1624 (C=N).	1.38 д (6H, C(CH ₃) ₂ , J 7.0), 3.25 м (1H, CH, J 7.4), 7.54 т (1H, H ⁷ , J 7.6), 7.71 д (1H, H ⁹ , J 7.6), 7.78 т (1H, H ⁸ , J 7.6), 8.06 д (1H, H ⁶ , J 7.6), 13.50 уш. с (1H, NOH).
106а	110-112	283 (4.38), 328 (3.88), 421 (3.65).	1634 (C=N), 1520-1560 (NO ₂).	1.41 т (3H, CH ₃ , J 7.5), 3.07 к (2H, CH ₂ , J 7.5), 7.70 т (1H, H ⁷ , J 7.8), 7.89 т (1H, H ⁸ , J 7.8), 8.13 д (1H, H ⁹ , J 7.8), 8.45 д (1H, H ⁶ , J 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH).
106б	120-122	283 (4.35), 326 (3.85), 418 (3.60).	1634 (C=N), 1520-1560 (NO ₂).	1.04 т (3H, CH ₃ , J 7.4), 1.89 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J 7.4), 3.02 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , J 7.4), 7.69 т (1H, H ⁷ , J 7.8), 7.88 т (1H, H ⁸ , J 7.8), 8.10 д (1H, H ⁹ , J 7.8), 8.44 д (1H, H ⁶ , J 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH).
106в	149-151	282 (4.40), 326 (3.82), 419 (3.56).	1634 (C=N), 1520-1560 (NO ₂).	1.44 т (3H, CH ₃ , J 7.0), 3.07 к (2H, CH ₂ , J 7.5), 7.70 т (1H, H ⁷ , J 7.8), 7.89 т (1H, H ⁸ , J 7.8), 8.13 д (1H, H ⁹ , J 7.8), 8.45 д (1H, H ⁶ , J 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH).

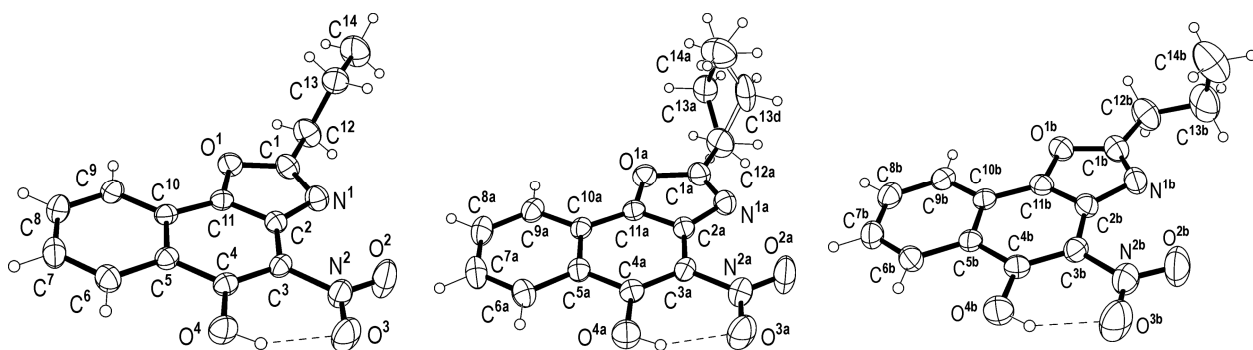


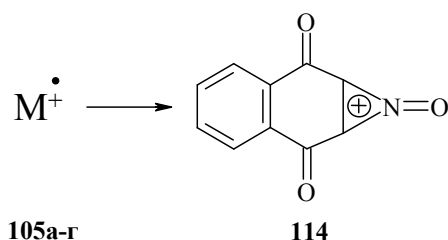
Рисунок 1. Строение трёх конформеров 5-гидрокси-2-пропил-4-нитронафто [2,1-*d*][1,3]оксазола (**106б**) по данным РСА.

Характерно, что в спектрах ЯМР¹H нафтоксазолов **105а-г** химические сдвиги «ароматических» протонов различаются более существенно, чем в спектрах исходных 1,4-нафтохинонов (**104**). Так, наиболее слабopольный дублетный сигнал протонов в *пери*-положении к карбонильной группе наблюдается при 8.05-8.06 м.д., а сигналы протонов, находящихся в положениях 7-9 обнаруживаются при 7.50-7.80 м.д. Сигналы протонов оксимной группы находятся при 13.50 м.д. В спектрах ЯМР¹³C в области ~180 м.д. имеется только один сигнал карбонильного атома углерода.

В масс-спектрах оксазолов **105в-г** наиболее интенсивный осколочный ион m/z 43 является, по-видимому, катионом $[\text{C}_3\text{H}_7]^+$. В масс-спектре метилоксазола **105а** отсутствует пик осколочного иона m/z 15; интенсивный пик m/z 43 очевидно объясняется фрагментацией молекулярного иона $[\text{M}]^+$ с отщеплением ацилиевого иона $[\text{CH}_3\text{CO}]^+$ из оксазольного цикла. Присутствие в масс-спектре этилоксазола **105б** интенсивных осколочных ионов m/z 29 и m/z 57 свидетельствует, по-видимому, о направлениях фрагментации молекулярного иона с образованием катионов $[\text{C}_2\text{H}_5]^+$ и $[\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}]^+$.

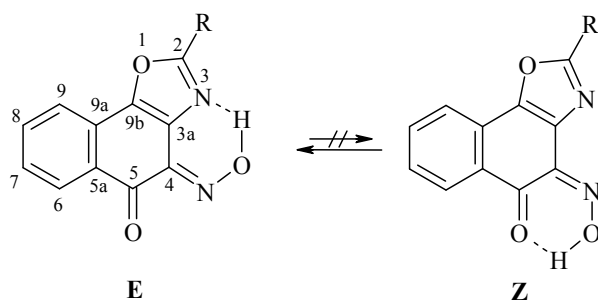
Характерной особенностью распада молекулярных ионов веществ **105а-г** является наличие в их масс-спектрах интенсивных пиков m/z 186, что соответствует составу $\text{C}_{10}\text{H}_4\text{NO}_3$. Возможно, в результате фрагментации молекулярных ионов веществ **105а-г** образуется катион **114** (схема 64).

Схема 64



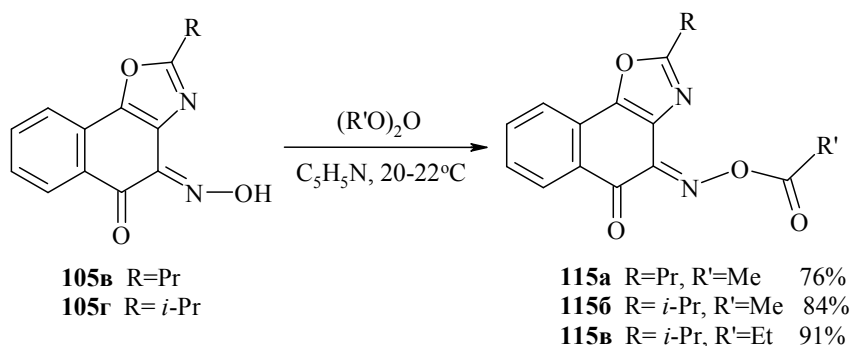
В ИК-спектрах оксазолов **105а-г** валентным колебаниям карбонильной группы соответствует интенсивная полоса поглощения при $\sim 1680 \text{ см}^{-1}$. В то время, как в ИК-спектре 1,2-нафтохинон-1-оксима, где имеется внутримолекулярная водородная связь между оксимной и карбонильной группами, интенсивная полоса валентных колебаний карбонильной группы находится при 1620 см^{-1} . Это является аргументом в пользу существования оксимов **105а-г** в виде (4*E*)-изомеров (схема 65).

Схема 65



Оксимы **105** легко ацилируются по оксимной группе с образованием 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацилоксимов (**115**) (схема 66).

Схема 66



Структура полученных соединений подтверждена на примере вещества **115b** физико-химическими методами, а также данными РСА (рис. 2). На этом же примере методами двумерной спектроскопии (HMBC- и HSQC-эксперимент) произведено отнесение сигналов протонов и ядер ^{13}C в ЯМР-спектре (рис. 2).

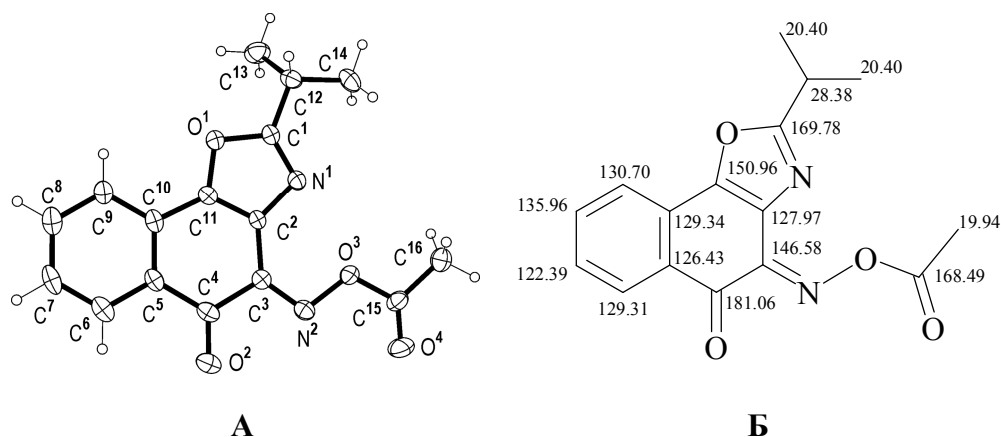


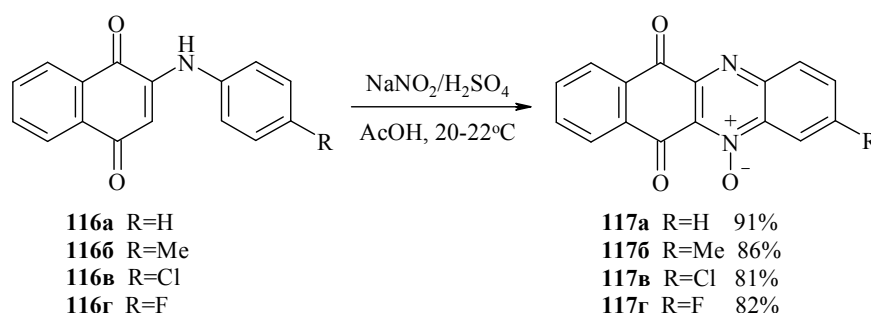
Рисунок 2. **А** – Строение молекулы 2-изопропил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацетилоксима (**115b**) по данным РСА; **Б** – Значения хим. сдвигов атомов углерода в соединении **115b**, установленные методами двумерной спектроскопии HMBC, HSQC.

Таким образом, найден новый препаративно удобный способ гетероциклизации 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в производные нафто[2,1-*d*][1,3]оксазола.

2.3. Синтез и свойства бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксидов

Установлено, что 2-ариламино-1,4-нафтохиноны (**116**), как и 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны (**104**), чувствительны к действию нитрозилсерной кислоты. Нами найдено, что при обработке 2-ариламино-1,4-нафтохинонов (**116а-г**) нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре образуются бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды (**117а-г**) (схема 67) [133].

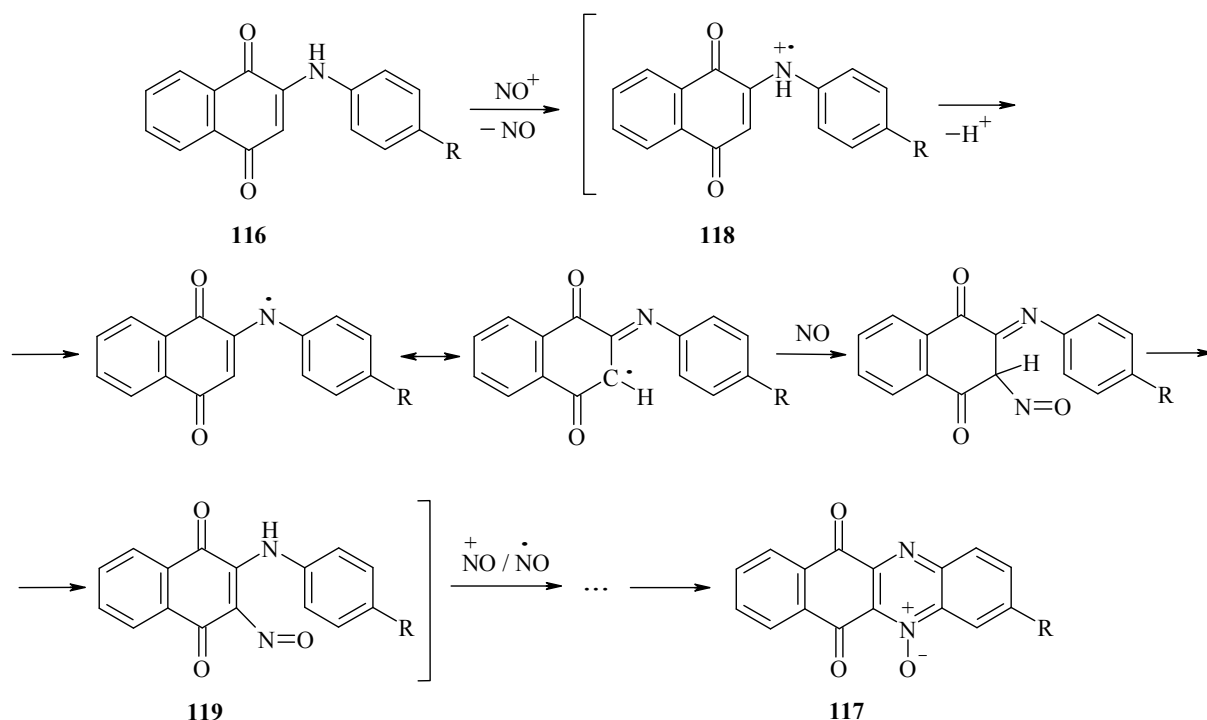
Схема 67



Следует отметить, что 2-фениламино-1,4-нафтохинон (**116а**) под действием дымящей азотной кислоты превращается в 2-(4-нитрофениламино)-1,4-нафтохинон [111], а 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны (**22**) нитруются нитрующей смесью также по ариламиногруппе [112] (схема 50) и нитрозируются по атому азота нитритом натрия в уксусной кислоте (схема 13) [26]. Таким образом, взаимодействие аминохинонов **116а-г** с нитрозилсерной кислотой отличается от приведенных литературных данных.

Мы полагаем, что взаимодействие веществ **116а-г** с нитрозилсерной кислотой протекает по катион-радикальному механизму (схема 68).

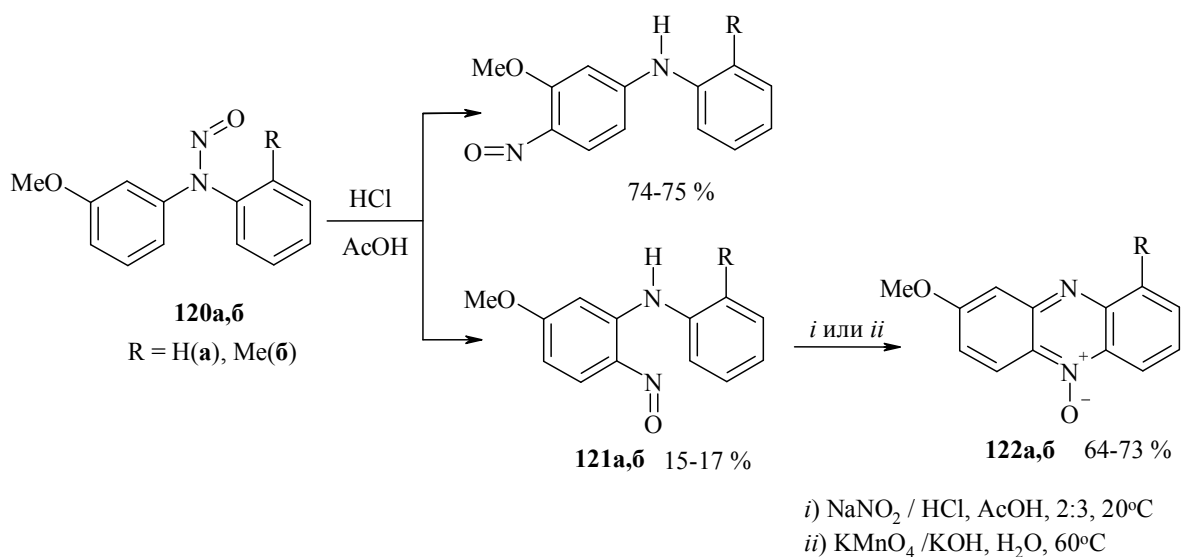
Схема 68



Аргументом в пользу подобного предположения являются следующие известные данные о циклизациях 2-нитрозодиариламинов в соответствующие феназин-N-оксиды под действием азотистой кислоты [134,135].

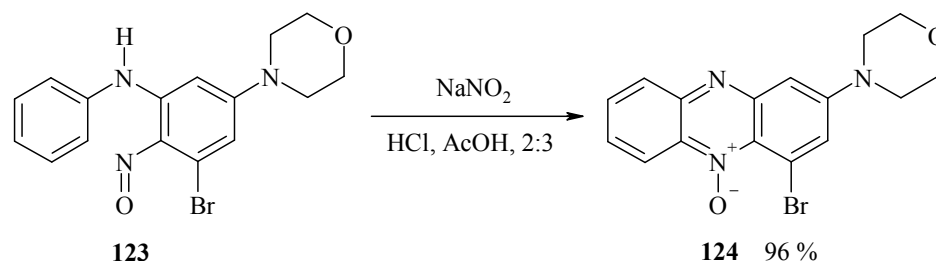
При действии азотистой кислоты на 2-нитрозодиариламины **121a,б**, полученные путем перегруппировки Фишера-Хеппа из соответствующих 3-метокси-N-нитрозодифениламинов **120a,б**, с хорошим выходом образуются 2-метоксифеназин-N-оксиды **123a,б** (схема 69) [134].

Схема 69



Другим примером образования феназин-N-оксидов на основе 2-нитрозодиариламинов является получение 1-бром-3-(морфолин-4-ил) феназин-10-оксида (**124**) путем циклизации 1-анилино-3-бром-5-морфолино-2-нитрозобензола (**123**) (схема 70) [135].

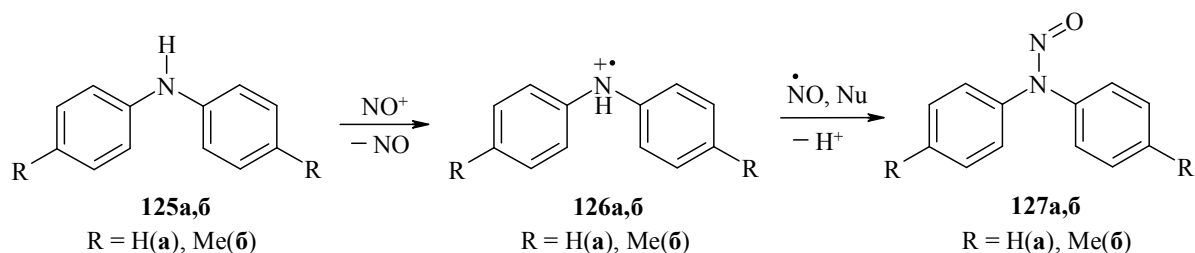
Схема 70



Найденная нами гетероциклизация **116**→**117** (схема 68) может протекать подобным путем с участием *орто*-нитрозодиариламинов **119**, которые, однако, зафиксировать не удастся. По-видимому, первой стадией таких циклизаций является образование аминильных катион-радикалов, которые далее превращаются в *орто*-нитрозодиариламины.

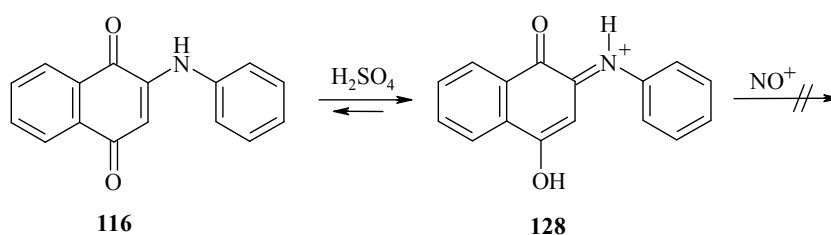
Так, в работах [127,128] показано, что дифениламины **125** чувствительны к действию нитрозирующих агентов – азотистой кислоты и борфторида нитрозония. Первой стадией такого взаимодействия является окисление амина **125** нитрозирующей смесью с образованием катион-радикала **126** (схема 71). Присутствие катион-радикала подтверждается появлением в первоначальный момент времени в электронных спектрах полосы поглощения ($\lambda_{\text{макс.}}$ 750 нм), соответствующей продукту одно-электронного окисления амина **125a** – катион-радикалу **126a**. Дальнейшие превращения катион-радикала **126** определяются его структурой и природой среды. В среде, обладающей нуклеофильными свойствами, катион-радикал **126** быстро отщепляет протон, образовавшийся при этом электронейтральный аминильный радикал рекомбинирует с NO, что приводит к N-нитрозопроизводному **127** (схема 71). В отличие от этого в сильноокислой среде катион-радикал относительно стабилен. В этих условиях он не реагирует в заметной степени с NO с образованием нитрозамина, а постепенно димеризуется в продукты окислительной конденсации.

Схема 71



Отметим, что в концентрированной серной кислоте 2-ариламино-1,4-нафтохиноны (**116**), так же, как 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны (**104**), при обработке нитрозилсерной кислотой не превращаются в продукты **117** даже при многочасовой выдержке. По-видимому, протонированные формы ариламинов (**128**) в концентрированной серной кислоте оказываются неактивными к действию нитрозилсерной кислоты (схема 72).

Схема 72



Структура полученных феназин-*N*-оксидов **117** подтверждена физико-химическими методами (табл. 3), в том числе данными РСА на примере 2-фторбензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксида (рис. 3), выполненного В.В. Чернышевым, ведущим научным сотрудником химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова и института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, а также некоторыми химическими свойствами феназин-*N*-оксидов **117**.

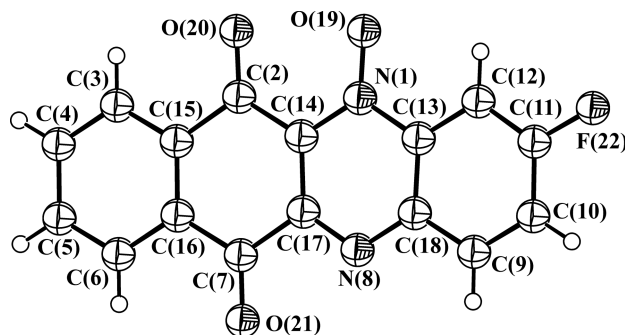


Рисунок 3. Строение молекулы 2-фторбензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксида (**117г**) по данным РСА.

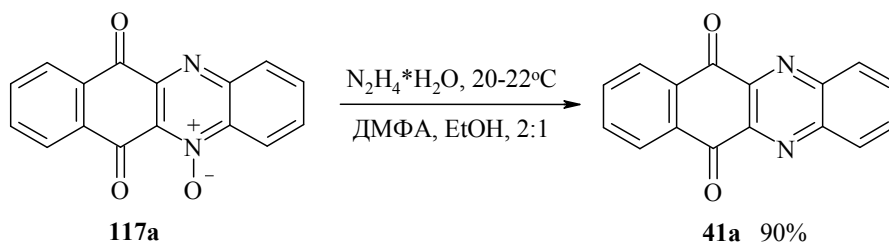
Феназин-*N*-оксиды **117**, также, как феназины **41** характеризуются малой растворимостью в органических растворителях и обладают высокими температурами плавления.

Таблица 3. Спектральные данные бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксидов (**117а-д**) и бензо[*b*]феназин-6,11-диона (**41а**).

Продукт	Тпл, °С	УФ спектр, $\lambda_{\max}$, нм (lgε)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ, м.д., <i>J</i> , Гц
117а	338-340	268 (4,47), 305 (4,42).	1683, 1660 (C=O), 1585, 1568 (C=C, C=N), 1266 (N ⁺ -O ⁻).	7.94 т (1H, H ² , <i>J</i> 7.4), 8.00 м (2H, H ^{8,9}), 8.10 т (1H, H ³ , <i>J</i> 7.4), 8.24 д (2H, H ^{7,10} , <i>J</i> 7.8), 8.38 д (1H, H ⁴ , <i>J</i> 8.4), 8.56 д (1H, H ¹ , <i>J</i> 8.4).
117б	320-322	268 (4,47), 313 (4,41)	1680, 1657 (C=O), 1592, 1562 (C=C, C=N), 1272 (N ⁺ -O ⁻).	2.65 с (3H, Me), 7.95 м (2H, H ^{2,8}), 7.99 т (1H, H ⁹ , <i>J</i> 8.7), 8.23 д (1H, H ¹⁰ , <i>J</i> 8.7), 8.25 д (1H, H ⁷ , <i>J</i> 8.7), 8.28 д (1H, H ¹ , <i>J</i> 8.5), 8.38 уш.с (1H, H ⁴).
117в	261-263	268 (4,48), 316 (4,43).	1685, 1672 (C=O), 1592, 1560 (C=C, C=N), 1266 (N ⁺ -O ⁻).	7.95 т.д (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.4, <i>J</i> 1.4), 8.00 т.д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.4, <i>J</i> 1.4), 8.14 д.д (1H, H ² , <i>J</i> 8.9, <i>J</i> 2.3), 8.25 д.т (2H, H ^{7,10} , <i>J</i> 7.4, <i>J</i> 1.4), 8.43 д (1H, H ¹ , <i>J</i> 8.9), 8.58 д (1H, H ⁴ , <i>J</i> 2.3).
117г	227-229	268 (4,47), 310 (4,40).	1682, 1668 (C=O), 1610, 1592, 1579 (C=C, C=N), 1268 (N ⁺ -O ⁻).	7.95 т.д (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.5, <i>J</i> 1.4), 8.00 т.д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.5, <i>J</i> 1.4), 8.07 т.д (1H, H ² , <i>J</i> 9.0, <i>J</i> 2.8), 8.25 д.т (2H, H ^{7,10} , <i>J</i> 7.5, <i>J</i> 1.4), 8.34 д.д (1H, H ⁴ , <i>J</i> _{CH,F} 9.0, <i>J</i> 2.8), 8.52 д.д (1H, H ¹ , <i>J</i> 9.0, <i>J</i> _{CH,F} 5.4).
117д	290-292	270 (4,51), 326 (4,24), 455 (4,13).	1676, 1655 (C=O), 1615, 1587 (C=C, C=N), 1270 (N ⁺ -O ⁻).	3.55 уш.с (4H, N(CH ₂) ₂), 3.80 уш.с (4H, O(CH ₂) ₂), 7.63 с (1H, H ⁴), 7.86 уш.д (1H, H ² , <i>J</i> 9.6), 7.89 т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 8.2), 7.93 т (1H, H ⁹ , <i>J</i> 8.2), 8.12 д (1H, H ¹ , <i>J</i> 9.6), 8.20 д (1H, H ⁷⁽¹⁰⁾ , <i>J</i> 8.2), 8.22 д (1H, H ¹⁰⁽⁷⁾ , <i>J</i> 8.2).
41а	333-334	287 (4,41).	1685 (C=O), 1591, 1576 (C=C, C=N).	8.01 м (2H, H ^{8,9}), 8.13 м (2H, H ^{2,3}), 8.34 м (2H, H ^{7,10}), 8.42 м (2H, H ^{1,4}).

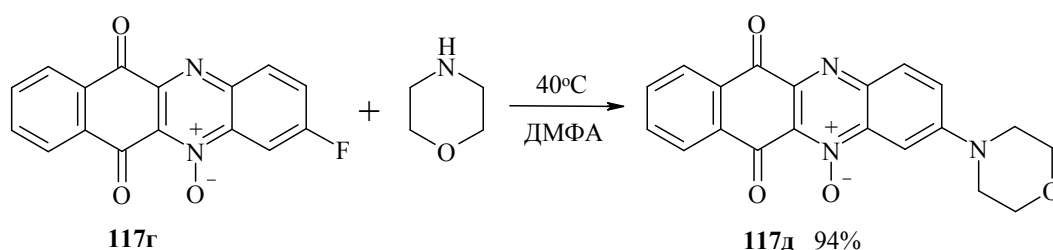
При восстановлении феназин-*N*-оксида **117а** гидразином образуется бензо[*b*]феназин-6,11-дион (**41а**) с высоким выходом (схема 73). Заметим, что в известном способе получения феназина **41а** из 2-анилино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22**) и азиды натрия (схема 28) выход не превышает 50% [31].

Схема 73



3-Фторбензофеназин-*N*-оксид **117г** содержит в молекуле атом фтора, склонный к нуклеофильному замещению. Нами найдено, что феназин-*N*-оксид **117д** легко вступает в реакции с циклическими аминами (схема 74).

Схема 74

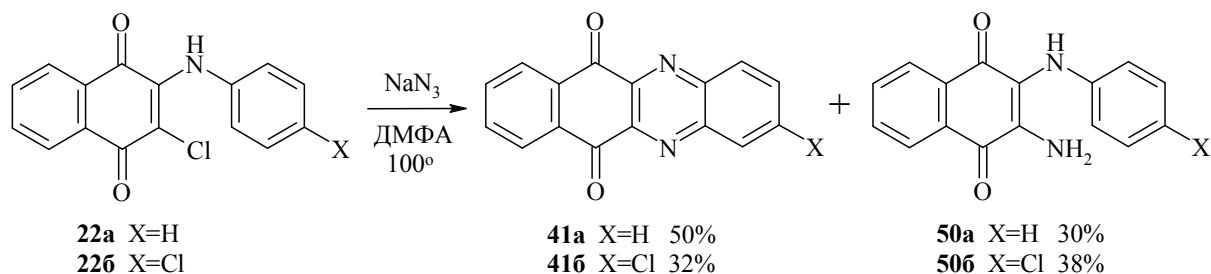


Таким образом, нами разработан удобный способ получения новой группы тетрациклических диазахинонов – бензо[*b*]феназин-6,11-дион-12-оксидов (**117**), а также намечены пути их дальнейших модификаций с целью получения биологически активных соединений.

2.4. Синтез и свойства бензо[*b*]феназин-6,11-дионов

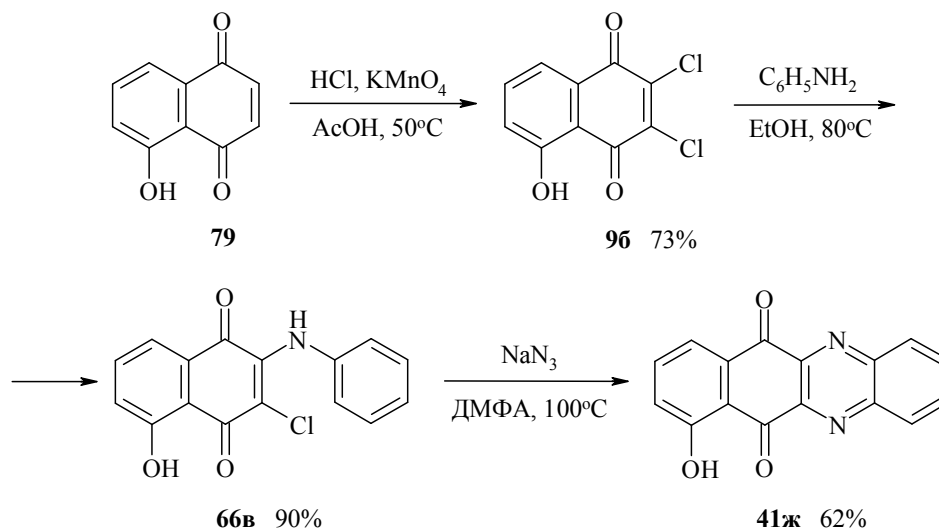
Как уже упоминалось выше, одним из наиболее удобных способов получения бензо[*b*]феназин-6,11-дионов (**41**) является взаимодействие 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**22**) с азидом натрия при нагревании в ДМФА (схема 28) [31]. Согласно полученным нами данным продукты описанной реакции – бензо[*b*]феназин-6,11-дионы (**41a-б**) и 2-амино-3-анилино-1,4-нафтохиноны (**50a,б**) – образуются в следующих соотношениях (схема 75).

Схема 75



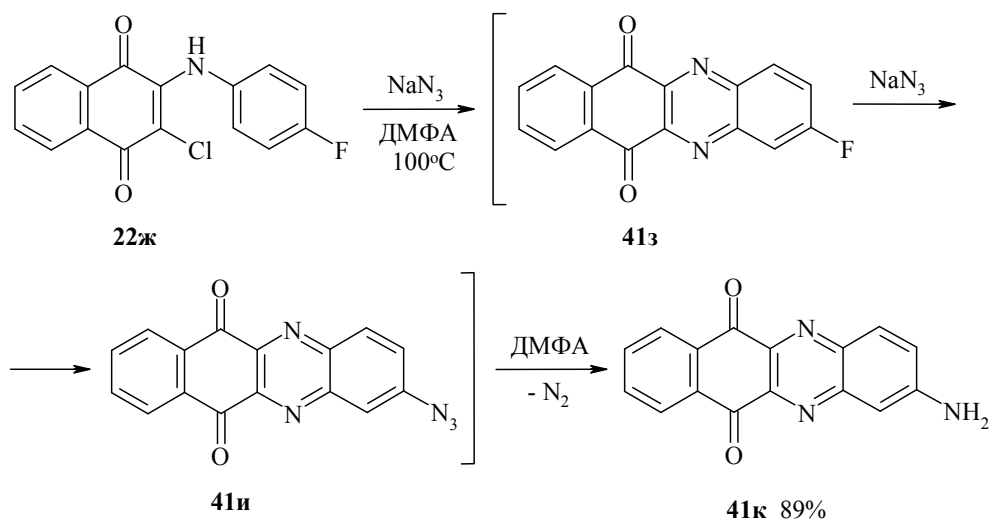
Нами установлено, что на основе 5-гидроксн-1,4-нафтохинона (юглона) (**79**) подобным образом можно получить 7-гидроксн-6,11-бензо[*b*]феназинхинон (**41ж**), способный к дальнейшей функционализации (схема 76). Хлорирование юглона осуществляли по известной методике [136] путем пропускания молекулярного хлора через раствор юглона в уксусной кислоте при температуре 50°C . 2-Анилино-3-хлор-5-гидроксн-1,4-нафтохинон (**66в**), полученный аминированием дихлорюглона (**9б**), обрабатывали насыщенным водным раствором азидата натрия с последующим нагреванием в ДМФА (схема 76). Выпавший при охлаждении реакционной массы осадок фильтровали и очищали колоночной хроматографией (сорбент – силикагель, элюент – бензол).

Схема 76



Также было обнаружено, что 2-(4-фторанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (**22ж**) реагирует в подобных условиях с азидом натрия, но вместо ожидаемого продукта **41з** образуется 2-аминобензо[*b*]феназин-6,11-дион (**41к**) (схема 77). По-видимому, наряду с замещением хлорид-иона в хиноидном фрагменте, также наблюдается замещение фторид-иода азид-ионом. Далее азидогруппа подвергается восстановлению до аминогруппы с образованием конечного продукта **41к**. Полученный 2-аминофеназин **41к** может быть использован для дальнейших модификаций по аминогруппе.

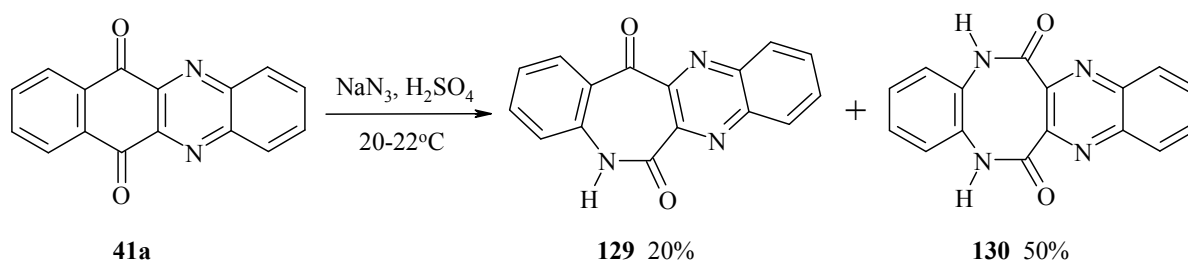
Схема 77



Бензо[*b*]феназинхиноны **41** вступают в реакции, в целом характерные для хинонов. Так, подобно 9,10-антрахинону незамещенный бензофеназин **41а** при обработке азидом натрия в концентрированной серной кислоте дает

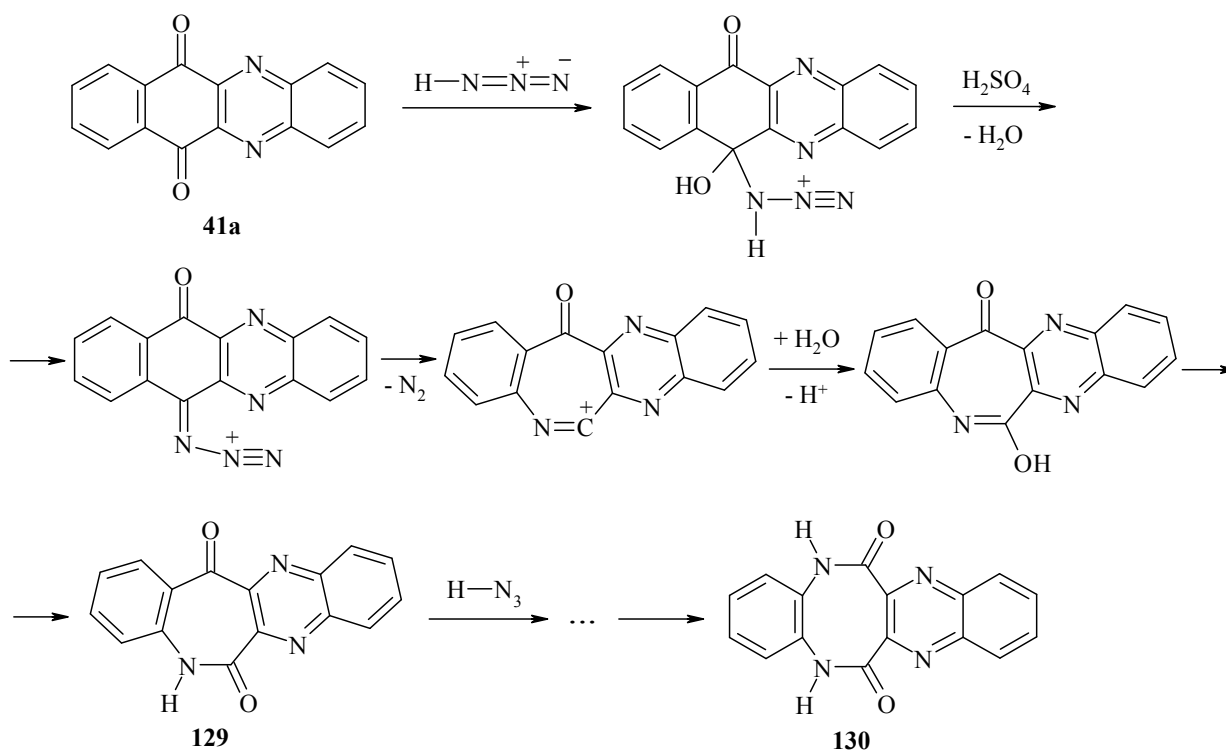
7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-дион (**129**), который далее вновь вступает в реакцию расширения цикла с образованием 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазоцин-6,13-диона (**130**).

Схема 77



По аналогии с литературными данными [137] можно предположить следующий механизм образования продуктов **129,130** в результате взаимодействия бензо[*b*]феназинхинона **41** с азотистоводородной кислотой (схема 78).

Схема 78



Структура продуктов **129, 130** доказана физико-химическими методами, в том числе данными двумерной спектроскопии NOESY (рис. 4) и данными рентгеноструктурного анализа, выполненного В.В. Чернышевым (МГУ им. М.В. Ломоносова, ИФХЭ РАН) (рис. 5).

На рис. 4 выделены кросс-пики протонов, взаимодействующих между собой: NH-протона и протона в положении 8.

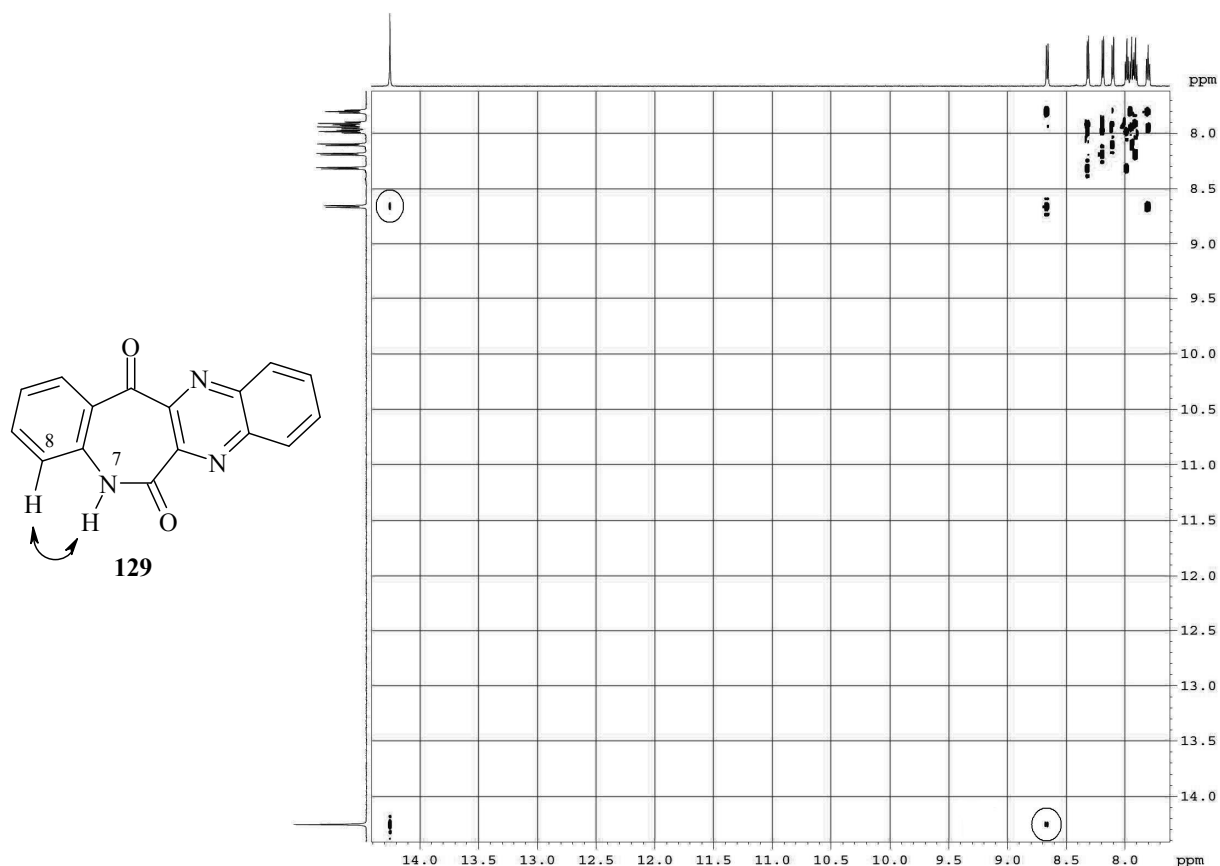


Рисунок 4. Спектр NOESY 7H-хиноксалино[2,3-с][1]бензазепин-6,12-диона (129).

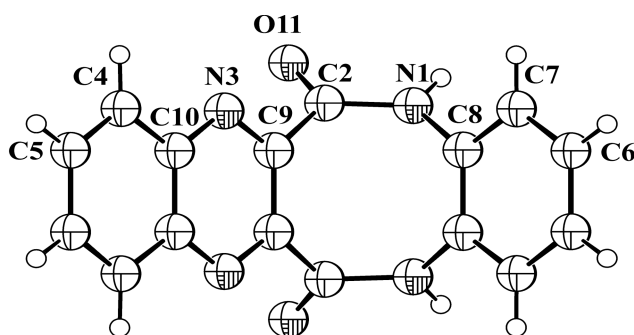


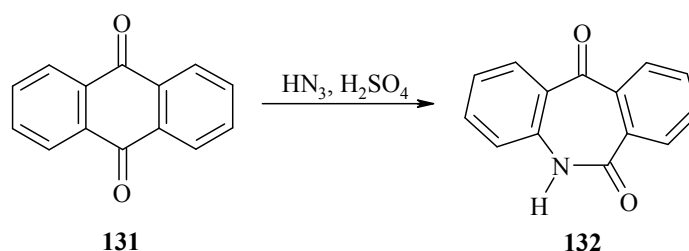
Рисунок 5. Молекулярная структура и нумерация атомов 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-с][1,6]бензодиазочин-6,13-диона (130) по данным РСА. Ненумерованные атомы связаны с пронумерованными атомами симметрично относительно плоскости симметрии.

В кристалле молекулы расположены в плоскости симметрии, так что асимметричная часть содержит одну половину молекулы. Центральный восьмичленный гетероцикл имеет конформацию ванны, и два концевых

бензольные кольца наклонены друг к другу. Аминогруппы участвуют в формировании межмолекулярных N-H...O водородных связей, которые связывают молекулы в зигзагообразные цепочки вдоль оси *b*, в то время как слабые C-H...O взаимодействия укрепляют кристаллическую упаковку.

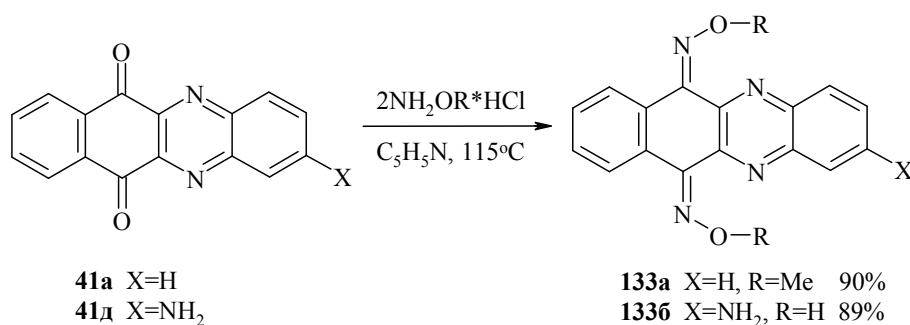
Отметим, что подобная реакция в ряду 9,10-антрахинонов протекает однозначно лишь в случае незамещенного 9,10-антрахинона (**131**), который под действием азотистоводородной кислоты дает морфантридин-6,11-дион (**132**) (схема 79) [138]. В реакции различных монозамещенных производных 9,10-антрахинона с азотистоводородной кислотой образуется смесь изомерных морфантридин-6,11-дионов, разделить которую не всегда удавалось [139-141]. Данные об образовании производных 9,10-антрахинона, содержащих восьмичленные диазациновые циклы, аналогичные продукту **130**, на основе реакции с HN_3 нами не были найдены.

Схема 79



Также было найдено, что феназинхиноны **41a,д** чувствительны к действию гидрохлоридов гидроксилamina или метоксиamina при нагревании в пиридине (схема 80). Продуктами реакции являются диоксимы **133a,б**, структура которых доказана физико-химическими методами (рис 6.).

Схема 80

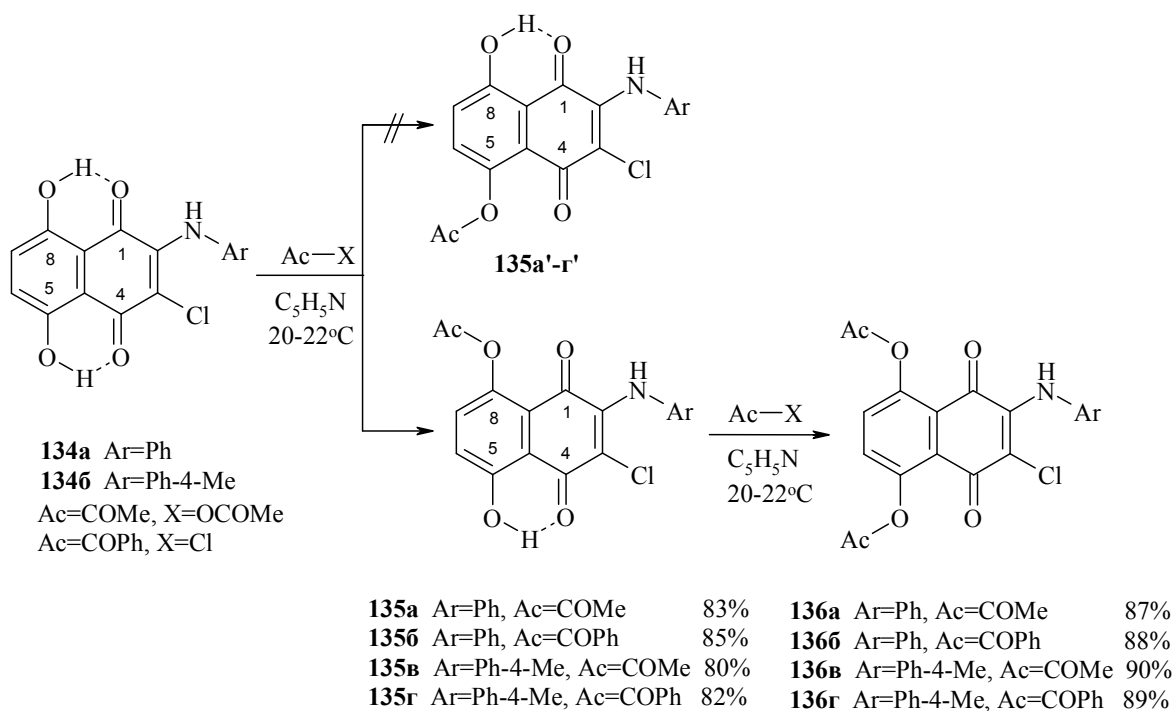


Полученные тетрациклические азотсодержащие хиноидные соединения могут быть использованы для дальнейшей модификации с целью получения биологически активных веществ, так как наличие полициклического остова с конденсированным азотсодержащим гетероциклом обуславливает потенциальную способность интеркалировать ДНК подобно антрациклиновым антибиотикам.

2.5. Ацилирование 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов

С целью поиска потенциальных предшественников феназинов и их производных заданного строения нами изучено ацилирование 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов (**134a,б**) уксусным ангидридом и бензоилхлоридом. Реакция протекает последовательно по обеим гидроксильным группам; продуктами моноацилирования являются 8-ацилоксипроизводные **135a-г**, которые далее превращаются в 5,8-диацилоксипроизводные **136a-г** (схема 81) [142].

Схема 81



Структура ацилоксипроизводных ариламинонафтазинов **135,136** подтверждена физико-химическими методами (табл. 4), в том числе РСА (рис. 7). Продукт моноацилирования соединения **134a** уксусным ангидридом согласно данным РСА, выполненным Гатиловым Ю.В. (НИОХ СО РАН), имеет структуру 2-анилино-3-хлор-5-гидрокси-8-ацетилокси-1,4-нафтохинона (**135a**), а не 2-анилино-3-хлор-5-ацетилокси-8-гидрокси-1,4-нафтохинона (**135a'**). Между гидроксильной группой в положении 5 и

кислородом карбонильной группы в положении 4 образуется прочная внутримолекулярная водородная связь $O^3-H...O^2$.

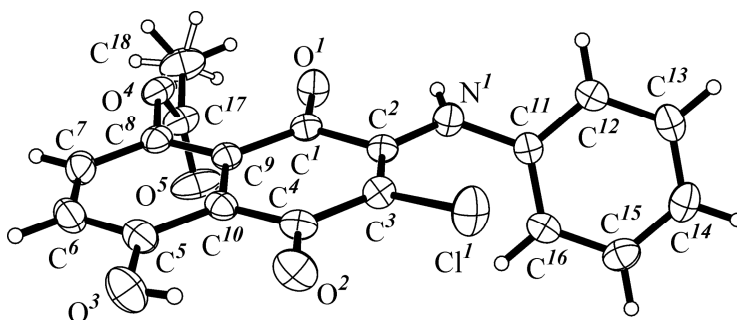


Рисунок 7. Строение молекулы 2-анилино-8-ацетилокси-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинона (**135a**) по данным РСА.

Таблица 4. Спектральные данные 2-ариламино-8-ацилокси-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**135a-г**) и 2-ариламино-5,8-диацилокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**136a-г**).

Прод укт	Тпл, °С	УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε)	ЯМР ¹ H спектр, DMSO- <i>d</i> ₆ , δ, м.д., J, Гц
135a	190-192	285 (4.33), 501 (3.78).	2.32 с (3H, Me), 7.15 м (3H, H ^{2,4,6} -PhNH), 7.32 т (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 7.9), 7.41 д (2H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 9.1), 7.44 д (2H, H ⁷⁽⁶⁾ , <i>J</i> 9.1), 9.65 с (1H, NH), 12.90 с (1H, OH).
135б	182-184	283 (4.39), 504 (3.86).	7.11 м (3H, H ^{2,4,6} -PhNH), 7.29 т (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 7.9), 7.47 д (1H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 9.1), 7.62 м (3H, H ⁷⁽⁶⁾ , H ^{3,5} -PhCO), 7.76 т (1H, H ⁴ -PhCO, <i>J</i> 7.5), 8.15 д (2H, H ^{2,6} -PhCO, <i>J</i> 7.4), 9.63 с (1H, NH), 12.95 с (1H, OH).
135в	189-191	286 (4.73), 369 (3.43), 509 (3.70).	2.30 с (3H, 4-Me), 2.33 с (3H, (CO)Me), 7.03 д (2H, H ^{2,6} -PhNH, <i>J</i> 8.3), 7.13 д (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 8.3), 7.41 д (2H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 9.1), 7.44 д (2H, H ⁷⁽⁶⁾ , <i>J</i> 9.1), 9.62 с (1H, NH), 12.97 с (1H, OH).
135г	181-183	287 (4.78), 371 (3.58), 522 (3.68).	2.27 с (3H, Me), 6.99 д (3H, H ^{2,6} -PhNH <i>J</i> 8.3), 7.09 д (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 8.2), 7.47 д (1H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 9.1), 7.62 м (3H, H ⁷⁽⁶⁾ H ^{3,5} -PhCO), 7.76 т (1H, H ⁴ -PhCO, <i>J</i> 7.5), 8.15 д (2H, H ^{2,6} -PhCO, <i>J</i> 7.5), 9.60 с (1H, NH), 13.00 с (1H, OH).
136a	215-217	286 (4.37), 349 (3.68), 481 (3.66).	2.33 с (3H, Me(OCO)C ⁸), 2.36 с (3H, Me(OCO)C ⁵), 7.10 м (3H, H ^{2,4,6} -PhNH), 7.29 т (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 7.9), 7.60 д (1H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 8.8), 7.64 д (1H, H ⁷⁽⁶⁾ , <i>J</i> 8.8), 9.31 с (1H, NH).
136б	220-222	283 (4.44), 348 (3.60), 480 (3.58).	7.06 м (3H, H ^{2,4,6} -PhNH), 7.25 т (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 7.9), 7.65 м (4H, H ^{3,3,5,5} -PhCO), 7.79 м (2H, H ^{4,4} -PhCO), 7.85 д (1H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 8.8), 7.89 д (1H, H ⁷⁽⁶⁾ , <i>J</i> 8.8), 8.17 м (4H, H ^{2,2,6,6} -PhCO), 9.30 с (1H, NH).
136в	212-214	287 (4.76), 353 (3.62), 492 (3.58).	2.28 с (3H, 4-Me), 2.34 с (3H, Me(OCO)C ⁸), 2.35 с (3H, Me(OCO)C ⁵), 6.97 д (2H, H ^{2,6} -PhNH, <i>J</i> 8.3), 7.10 д (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 8.3), 7.59 д (2H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 8.8), 7.64 д (2H, H ⁷⁽⁶⁾ , <i>J</i> 8.8), 9.26 с (1H, NH).

136г	218-220	287 (4.78), 354 (3.64), 493 (3.58).	2.24 с (3H, Me), 6.95 д (2H, H ^{2,6} -PhNH <i>J</i> 8.4), 7.05 д (2H, H ^{3,5} -PhNH, <i>J</i> 8.3), 7.65 м (4H, H ^{3,3,5,5} -PhCO), 7.79 м (2H, H ^{4,4} -PhCO), 7.84 д (1H, H ⁶⁽⁷⁾ , <i>J</i> 8.8), 7.88 д (1H, H ⁷⁽⁶⁾ , <i>J</i> 8.8), 8.17 м (4H, H ^{2,2,6,6} -PhCO), 9.26 с (1H, NH).
-------------	---------	---	---

В спектре ЯМР ¹H продуктов моноацилирования соединений **134а-б** как уксусным ангидридом, так и бензоилхлоридом, имеется только один сигнал в слабом поле в области 12.9-13.0 м.д., в то время как в исходных соединениях **134а-б** имеются два сигнала протонов ОН групп в области 12.8 и 11.7 м.д.

В лаборатории механизмов реакций Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН профессором Н. П. Грицан были проведены расчеты химических сдвигов протонов в спектре ЯМР ¹H соединения **134а** и продуктов его моноацилирования по положению 5 и 8 (**135а** и **135а'**, соответственно) методом HF/6-311++G(d,p) в приближении IGAIM [143] и CSGT [144]. Для учета влияния растворителя использовали метод поляризованного континуума [145,146] с соответствующими атомными радиусами и неэлектростатическими вкладами в свободную энергию сольватации, предложенными Трула с соавторами [147]. Расчеты вели, используя комплекс программ Gaussian09 [148]. Оба метода расчета (IGAIM и CSGT) привели к идентичным значениям химических сдвигов.

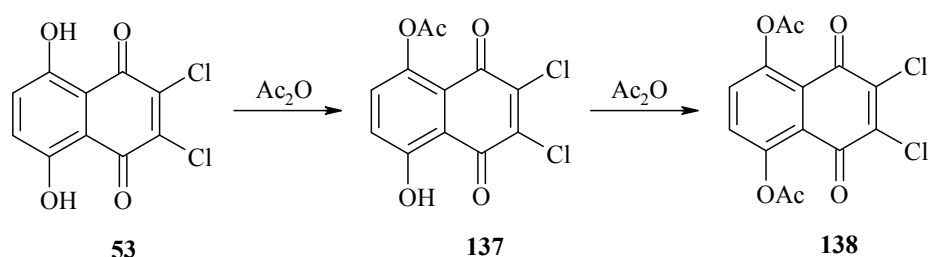
В спектре соединения **134а** для протонов групп ОН в положении 5 и 8 предсказаны значения химических сдвигов 11.4 м.д. и 10.4 м.д., соответственно, экспериментальные значения – 12.8 и 11.7 м.д. Хотя расчеты занижают значения химических сдвигов, они правильно предсказывают их различие ~1 м.д. Для продуктов моноацилирования расчеты предсказывают значения химических сдвигов 11.5 и 10.6 м.д. для протонов ОН соединений **135а** и **135а'**, соответственно, то есть ацилирование влияет на положение протона оставшейся группы ОН незначительно.

Таким образом, расчетные значения химических сдвигов согласуются с экспериментальными характеристиками. Продуктов моноацилирования по положению 5 (**135а'-д'**) среди полученных соединений зарегистрировано не

было, следовательно, ацилирование замещенных нафтазарinov **134a-b** уксусным ангидридом и бензоилхлоридом в пиридине протекает последовательно по обеим гидроксильным группам в соответствии со схемой 82.

Для объяснения большей нуклеофильной активности гидроксильной группы, находящейся в положении 8 соединения **134a**, профессором Н.П. Грицан были проведены расчеты термодинамики ацилирования уксусным ангидридом соединения **134a** по положениям 8 и 5 и последующей реакции, приводящей к продукту **136a** (схема 81). Аналогичные расчеты были проведены для реакции ацилирования 2,3-дихлорнафтазарина (**53**) (схема 82), чтобы объяснить заметно большую активность исследованных соединений по сравнению с незамещенным 2,3-дихлорнафтазаринoм (**53**). Расчеты проводили, используя гибридный метод B3LYP [149,150] с базисом 6-31G(d,p). Учет влияния растворителя проведен, как описано выше [145-147].

Схема 82



К сожалению, абсолютные расчетные значения энтальпии и свободной энергии реакции ацилирования оказались положительными, и, следовательно, слегка завышенными. Однако, относительные величины энтальпии и свободной энергии реакции хорошо коррелируют с экспериментом (табл. 5).

Из данных таблицы 5 видно, что образование 8-ацетоксипроизводного **135a** термодинамически более выгодно, чем продукта ацилирования по положению 5 (**135a'**). Дальнейшее ацилирование продукта **135a** термодинамически менее выгодно, чем его образование в первой стадии.

Таблица 5. Результаты расчета методом B3LYP/6-31G(d,p) энтальпии и свободной энергии реакции ацилирования 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**134a,б**), 8-ацетилоксипроизводного IIIa и 2,3-дихлорнафтазарина I уксусным ангидридом в пиридине (ΔH_0 , ΔG_0 в ккал/моль) и энтальпии образования внутримолекулярной водородной связи в реакционном центре субстратов (ΔH_{H-bond} в ккал/моль).

Реакция	ΔH_0	ΔG_0	ΔH_{H-bond}
134a + Ac ₂ O → 135a + HOAc	4.7	4.2	-12.0
134a + Ac ₂ O → 135a' + HOAc	6.2	6.0	-15.3
135a + Ac ₂ O → 136a + HOAc	6.8	6.5	-15.5
53 + Ac ₂ O → 137 + HOAc	9.6	9.6	-13.4
137 + Ac ₂ O → 138 + HOAc	9.5	9.1	-13.1

Обычно влияние замещения и химической структуры реагентов на кинетику реакции коррелирует с ее термодинамикой. Следовательно, данные таблицы хорошо согласуются с тем, что первой стадией является ацилирование соединения **134a** по положению 8, ацилирование по положению 5 происходит существенно медленнее и не конкурирует с основной реакцией. Вторая стадия – ацилирование соединения **135a** также существенно медленнее ацилирования субстрата **134a** по положению 8, что позволяет выделить продукт моноацилирования **135a**.

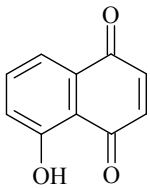
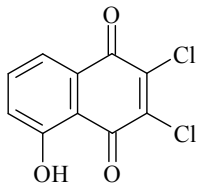
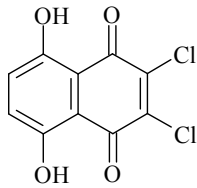
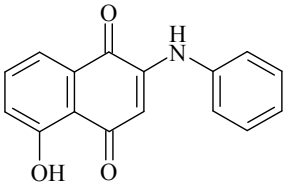
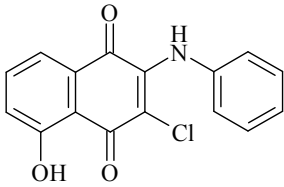
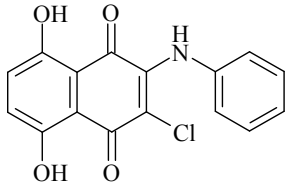
Расчетные тенденции (ΔH_0 , ΔG_0 , табл. 5) согласуются также с тем, что ацилирование соединений **135a,б** происходит легко при комнатной температуре, в то время, как ацилирование 2,3-дихлорнафтазарина (**53**) требует повышенных температур (кипение в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида) [151]. Расчеты также указывают на невозможность в этом случае выделить продукт моноацилирования **137**.

Основной причиной различий в термодинамике приведенных в таблице 5 реакций оказалось различие в прочности внутримолекулярных водородных

связей (ВВС), в которых участвует группа ОН реакционного центра. Например, водородная связь, в которой участвует группа ОН в положении 8, существенно слабее, чем водородная связь с участием группы ОН в положении 5. Энтальпии образования этих Н-связей различаются на 3 ккал/моль, а свободные энергии реакции ацилирования в положение 8 и 5 на 1.8 ккал/моль. Следовательно, основной причиной меньшей активности гидроксильной группы в положении 5 является более прочная водородная связь между этой гидроксильной группой и атомом кислорода карбонильной группы, находящейся в положении 4.

Экспериментальной характеристикой, позволяющей дать сравнительную оценку прочности водородной связи, является химический сдвиг протона гидроксильной группы в спектрах ЯМР ^1H полициклических *пери*-гидроксихинонов. Смещение сигнала протона в слабое поле свидетельствует об упрочнении ВВС. В таблице 6 приведены химические сдвиги протонов гидроксильных групп ряда *пери*-гидроксихинонов. Видно, что сопряжение аминогруппы с карбонильной группой, находящейся в *пери*-положении к гидроксилу, приводит к смещению сигнала протона гидроксильной группы в слабое поле на 1-1,5 м.д.

Таблица 6. Значения химических сдвигов протонов гидроксильных групп ряда *пери*-гидроксильных хинонов [152,153].

		
$\delta = 11.86$ (DMSO- d_6)	$\delta = 11.38$ (DMSO- d_6)	$\delta = 11.92$ (DMSO- d_6)
		
$\delta = 13.06$ (DMSO- d_6)	$\delta = 13.11$ (DMSO- d_6)	$\delta = 11.70; \delta = 12.83$ (DMSO- d_6)

Таким образом, согласно термодинамическими расчетами энтальпий и свободных энергий реакций ацетилирования 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов (**134a,б**) причиной образования в качестве продуктов моноацилирования 2-анилино-3-хлор-5-гидрокси-8-ацетилокси-1,4-нафтохинонов (**135a,б**), по-видимому, является более прочная водородная связь между гидроксильной группой, находящейся в положении 5, и атомом кислорода карбонильной группы в положении 4.

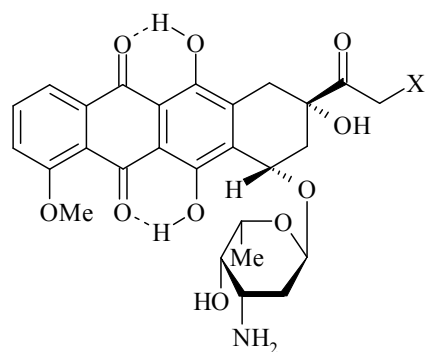
Полученные ацилпроизводные 2-ариламинонафтазаринов **135,136** перспективны для получения гетероциклических производных на их основе.

2.6. Функционализация 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3] триазол-2-оксидов путем введения в их структуру оксимной группы и клик-реакцией с 5-пропаргилоксиметил-2'-дезоксинуридином

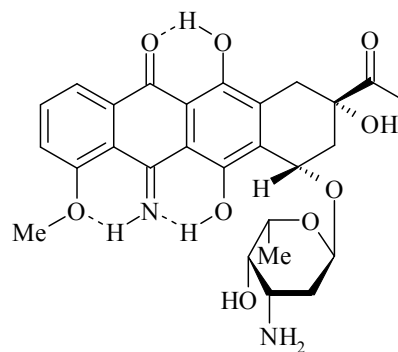
Нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолы можно рассматривать как гетероциклические аналоги нафто- и антрахинонов, многие природные и синтетические производные которых обладают различными видами биологической активности (противораковой, антибактериальной, противомаларийной, фунгицидной и др.) [154-157].

Антрациклины, имеющие антрахиноновый каркас, являются одними из наиболее используемых противоопухолевых агентов [158,159]. Клинически используемые антрациклины, такие как даунорубин (**139a**) и доксорубин (**139b**), обладают плоской полициклической структурой и способны взаимодействовать с макромолекулой ДНК путем интеркаляции.

Основой противоопухолевой активности антрациклинов принято считать способность данного класса противоопухолевых веществ ингибировать топоизомеразы II [160]. Топоизомеразы – ядерные ферменты, регулирующие топологию ДНК через одно- (топо I) или двухнитевые разрывы (топо II). Данные ферменты участвуют в процессах репликации и транскрипции ДНК [161]. Антрациклины ингибируют топоизомеразы, что приводит к накоплению разрывов нитей ДНК и активации нарушений клеточного цикла и гибели клеток [160].



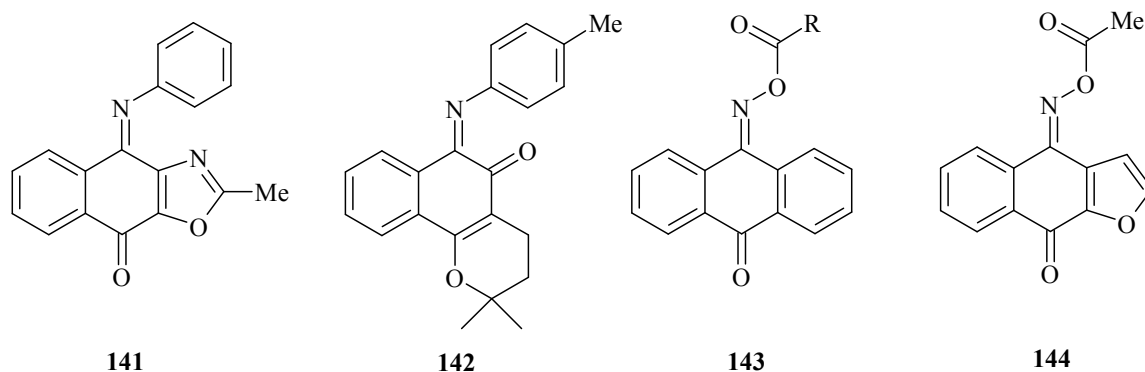
139

X = H(**a**), OH(**b**)

140

Однако широкому использованию подобных соединений в медицинской практике препятствует высокая кардиотоксичность хиноидных соединений. Молекулярной основой кардиотоксичности антрациклинов является восстановление хиноидного фрагмента до семихинонового радикала, который участвует в генерации токсичных супероксидных анион-радикалов [155,159].

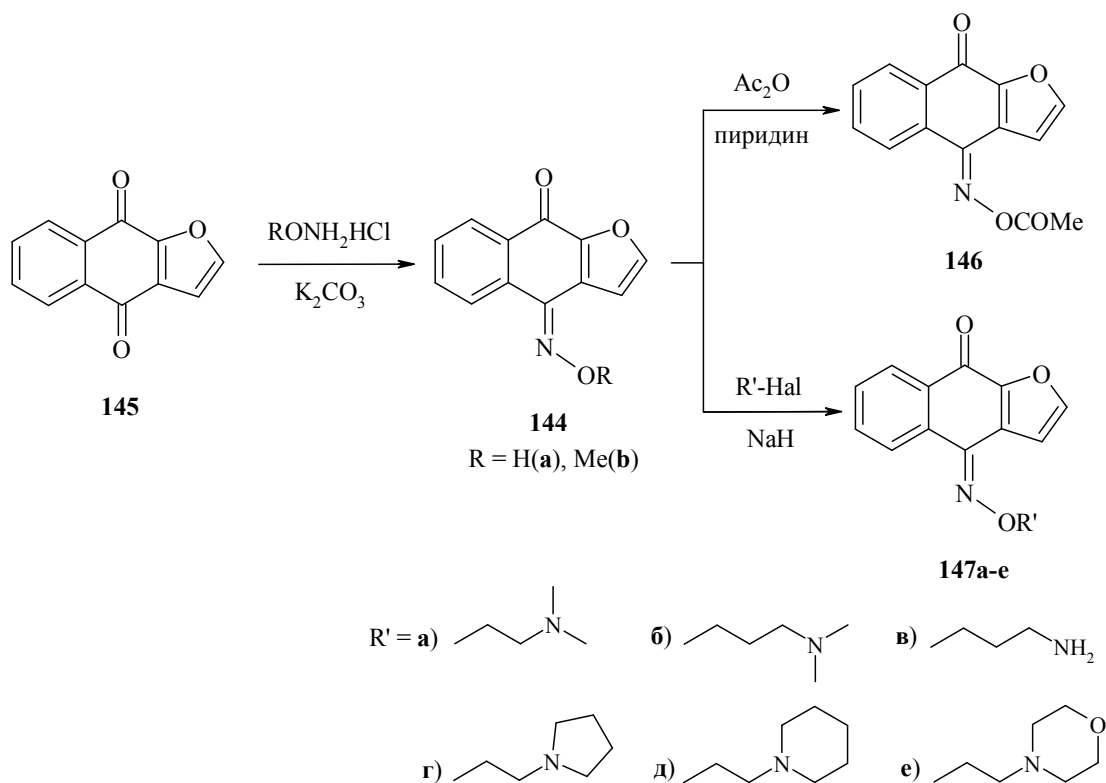
Иминохиноны демонстрируют менее легкий окислительно-восстановительный цикл и генерацию радикалов, чем соответствующие хиноны, а в некоторых случаях (например, 5-иминодаунорубицин **140**) эти свойства приводят к уменьшению кардиотоксичности по сравнению с исходными хинонами (даунорубицин **139a**) (схема 84) [162]. Поэтому большой интерес представляют такие производные хинонов, в которых одна или обе карбонильные группы заменены имино- или оксимной группой. Так, в работах [163-166] исследовались хинонимины **141-144**, обладающие сильной противоопухолевой активностью.



Одним из способов замены карбонильной группы на иминогруппу в хиноне является оксимирование под действием гидроксиламина. Подобным образом в работе [166] на основе биологически активного нафто[2,3-*b*]фуран-4,9-диона (**145**) под действием гидроксиламина или метоксиамины были получены в качестве единственных продуктов (*Z*)-4-(гидроксиимино)нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-дион (**144a**) и (*Z*)-4-(метокси-имино)нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-он (**144b**), соответственно (схема 83).

Ацилирование оксима **144a** уксусным ангидридом привело к (*Z*)-4-ацетоксииминнафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-диону (**146**). Реакции **144a** с различными алкилгалогенидами дали соответствующие алкилированные продукты **147a-e** (схема 83) [166].

Схема 83

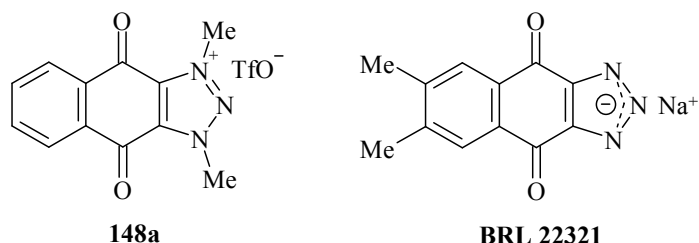


Сравнение соединений **145-147** показало, что антипролиферативная активность иминопроизводных нафто[2,3-*b*]фуран-9(4*H*)-диона сопоставима с таковой исходного хинона **145**.

Таким образом, синтез иминопроизводных гетероциклических аналогов 9,10-антрахинона – перспективное направление поиска новых противоопухолевых агентов.

Как указывалось в литературном обзоре, среди производных нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов имеются соединения, проявляющие выраженную антибактериальную [37-39] и противоопухолевую активность [40-42]. Наибольшей бактерицидной активностью, особенно в отношении грамположительных (G⁺) патогенов, обладают N,N-дизамещенные катионные образования – хлориды и трифлаты 1-алкил(арил)-4,9-диоксо-3-

метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолия (**148**) [39]. Некоторые из нафтотриазолов **148** при невысокой антимикробной активности демонстрируют значительную противоопухолевую активность против ряда клеточных линий рака человека [42]. Одним из наиболее активных признан трифлат 4,9-диоксо-1,3-диметилнафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолия (**148a**) [41].



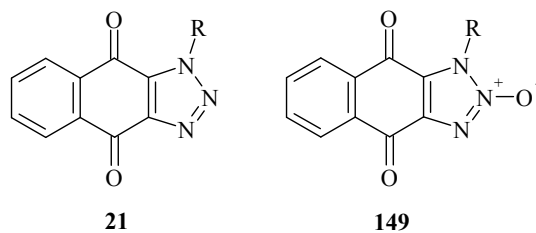
Исследование взаимосвязи структура-активность нафтотриазолов **148** показало, что основным структурным фактором для придания антибактериальной или противоопухолевой активности является природа заместителя в положении 1. Небольшая алкильная цепь или ароматическое кольцо с электронодонорными заместителями увеличивает противораковую активность, в то время как длинные алкильные цепи усиливают антибактериальное действие препаратов [42].

Кроме того, 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы и их соли запатентованы в качестве антиаллергических препаратов [33,54,57]. Данные соединения ингибируют антиген-индуцированную реакцию тучных клеток у млекопитающих, тормозят высвобождение гистамина и других веществ, которые опосредуют аллергическую реакцию [44]. Эффективным стабилизатором тучных клеток является натриевая соль 6,7-диметил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона – BRL 22321 [35,36].

Проявляемые нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолами многочисленные полезные свойства, а также наличие удобных подходов к синтезу соединений данного класса обуславливают актуальность исследований по функционализации подобных веществ с целью получения новых противоопухолевых агентов.

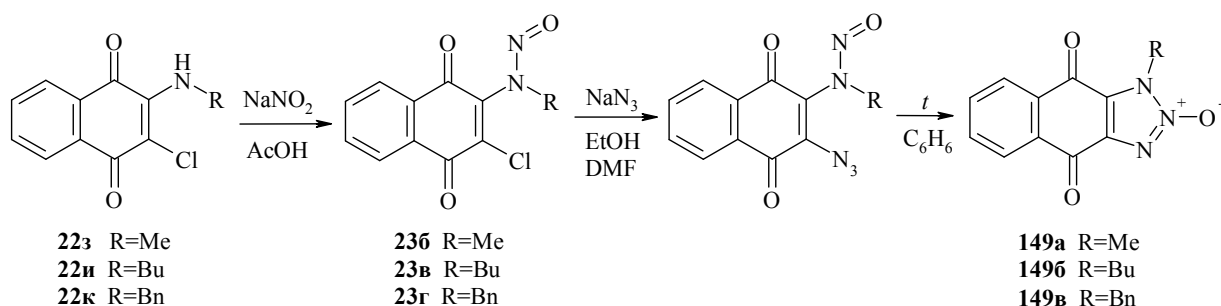
1-*R*-4,9-Диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды (**149**) являются ближайшим функциональными аналогами 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов (**21**) и, подобно антрациклинам, обладают плоской трициклической

структурой, а, следовательно, потенциальной способностью к интеркаляции ДНК.



Обнаружено, что 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды (**149**), полученные по аналогии с ранее описанной нами методикой [167,168] (схема 84), обладают значительной противоопухолевой активностью [169]. Так, для 1-бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**149в**) [170] выявлена более высокая антипролиферативная активность, чем у известного противоопухолевого препарата – доксорубина (**139б**).

Схема 84

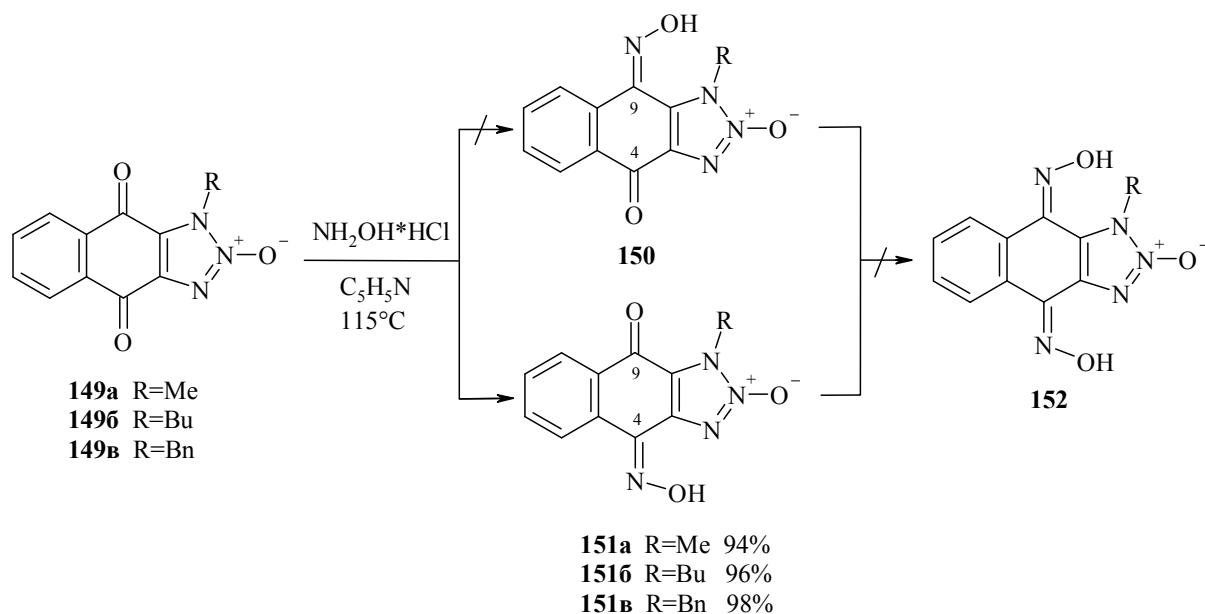


Учитывая потенциальную кардиотоксичность 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (**149а-в**) мы исследовали способы их функционализации, в частности путем замены одной из карбонильных групп оксимной группой, а также путем конъюгации с модифицированным нуклеозидом. Полученные при этом продукты исследовались на предмет их противоопухолевой активности.

2.6.1. Оксимиrowание 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов и их 2-оксидов

Найдено, что 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды (**149а-в**) оксимируются избирательно только по одной из карбонильных групп (схема 85).

Схема 85



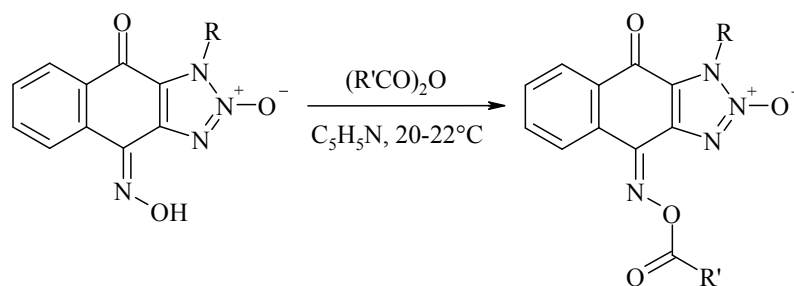
Оксимиrowание триазолоксидов **149а-в** проводили при кипячении в пиридине с гидрохлоридом гидроксиламина. При этом оказалось, что даже при использовании избытка гидроксиламина образуются лишь 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды (**151а-в**). Заметим, что образование изомерных 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-9-оксим-2-оксидов (**150**), как и диоксимпроизводных **152**, в используемых условиях не наблюдалось.

Селективное оксимиrowание нафтотриазолов **149** протекает в положение 4, вероятно, в связи со стерическими затруднениями, создаваемыми заместителями в положении 1, а также благодаря дезактивации положения 9 за счет электронного влияния гетероцикла.

Полученные 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды (**151а-в**) легко ацилируются в пиридине при комнатной температуре

различными ацилирующими агентами с образованием соответствующих 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацилоксим)-2-оксидов (**153а-е**) (схема 86).

Схема 86

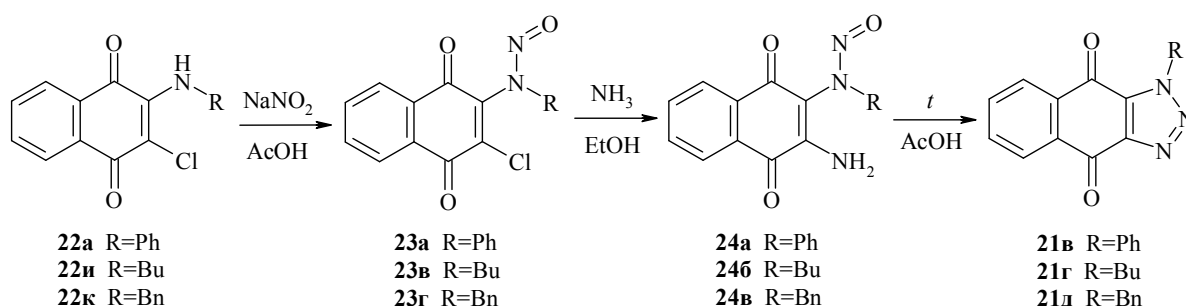


151a R=Me
151b R=Bu
151в R=Bn

153a R=Me, R'=Me 73%
153б R=Me, R'=Et 85%
153в R=Me, R'=Ph 89%
153г R=Bu, R'=Me 92%
153д R=Bu, R'=Et 92%
153е R=Bn, R'=Et 69%

Кроме того, нами установлено, что 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионы (**21в-д**), полученные аналогично методике Фриса [26] (схема 87), также чувствительны к действию гидроксилamina в пиридине.

Схема 87



22a R=Ph
22и R=Bu
22к R=Bn

23a R=Ph
23в R=Bu
23г R=Bn

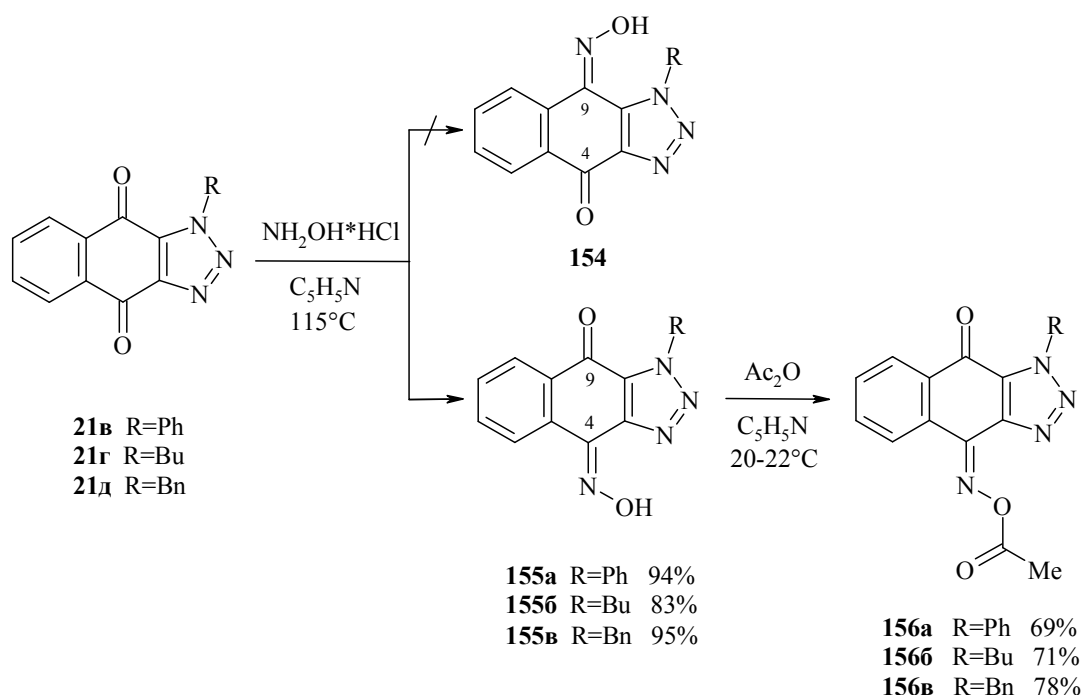
24a R=Ph
24б R=Bu
24в R=Bn

21в R=Ph
21г R=Bu
21д R=Bn

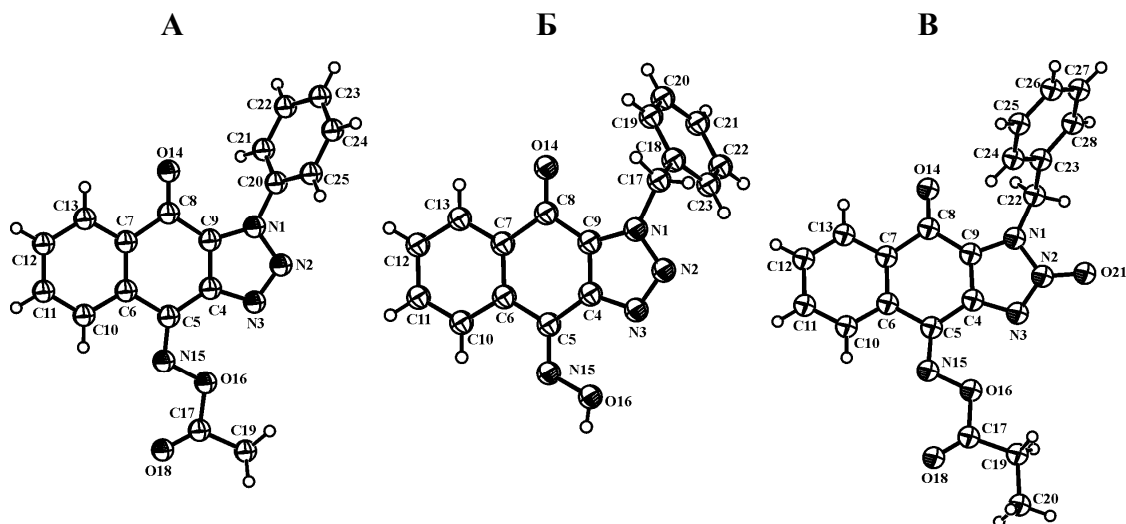
Триазолы **21в-д** подобно триазолоксидам **149а-в** оксимируются избирательно только по одной карбонильной группе. Заметим, что согласно [49] оксимирование 1-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**21в**) протекает в положение 9 с образованием монооксима **154**, что не соответствует нашим данным. Мы установили, что продуктами монооксимирования триазолов **21в-д** являются 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксимы (**155а-в**). Полученные монооксимы **155а-в** легко вступают в реакции ацилирования по оксимной группе с образованием

соответствующих 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацилоксимов) (**156а-в**) (схема 88).

Схема 88



Структура полученных оксимов нафтоотриазолов и их производных подтверждена физико-химическими методами, в том числе данными РСА на примере оксима **155в** и ацилпроизводных **156а** и **153е** (рис. 8).



2.6.2. Взаимодействие 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксисуридином

Получение модифицированных нуклеозидов, обладающих различными ценными свойствами (флуоресценция, биологическая активность и т.д.) является сегодня активно развивающимся направлением синтетической химии, поскольку нуклеозидные аналоги в составе конъюгатов биомолекул, а также в свободном виде имеют широкий спектр применения [171,172]. Так, нуклеозиды и олигонуклеотиды, меченные флуоресцентными красителями, активно используются для структурных исследований нуклеиновых кислот и молекулярной диагностики [173,174].

В последние годы было разработано значительное количество модифицированных нуклеозидов, обладающих различными видами биологической активности, в том числе применяемых для лечения многих вирусных заболеваний [175,176] и различных видов рака [177-179] (рис. 9).

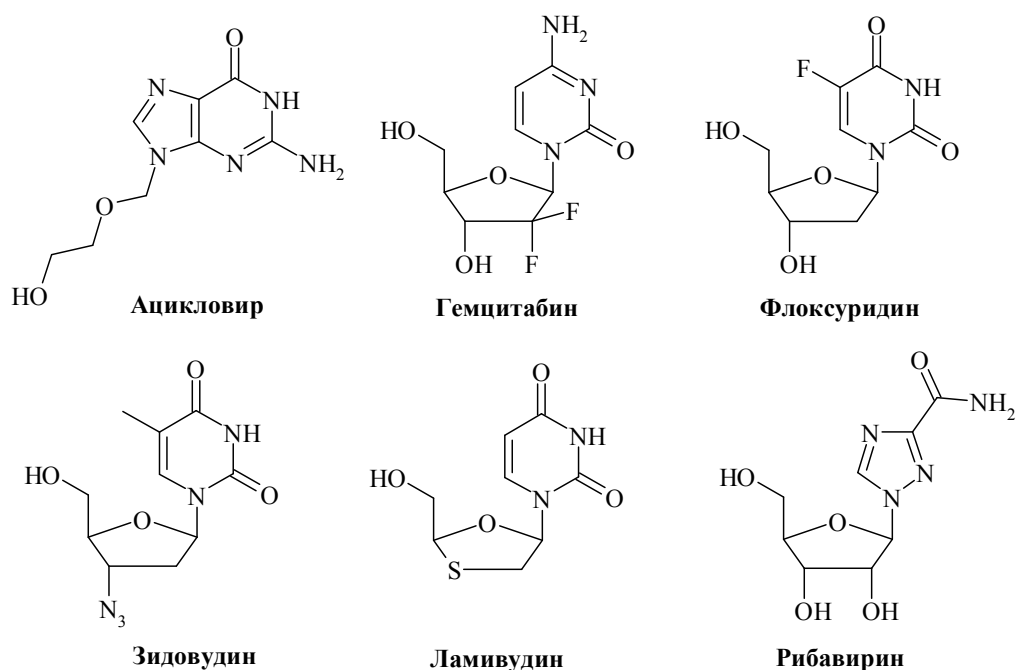


Рисунок 9. Нуклеозидные аналоги, обладающие антигерпесной (ацикловир), противоопухолевой (гемцитабин, флоксуридин) и антивирусной (зидовудин, рибавирин, ламивудин) активностью.

Сочетание флуоресцентных свойств и биологической активности органических соединений является наиболее перспективным направлением в развитии современной биохимии. Разработка флуоресцентных аналогов нуклеозидов, которые проявляют антибактериальную или противовирусную активность, является предметом исследований тераностики, нового подхода, направленного на объединение терапевтического препарата и диагностического инструмента в одной молекуле [180]. Нуклеозидные производные нафтоотриазол-2-оксидов могут быть использованы для решения этих проблем.

Одним из часто используемых способов функционализации модифицированных нуклеозидов является 1,3-диполярное азид-алкиновое циклоприсоединение [171,172]. Некаталитический вариант реакции, исследованный Хьюсеном в начале 1960-х [181,182], получил более широкое распространение после открытия в 2002 году Мельдалем [183] и Шарплессом [184] способности солей меди (I) катализировать данную реакцию.

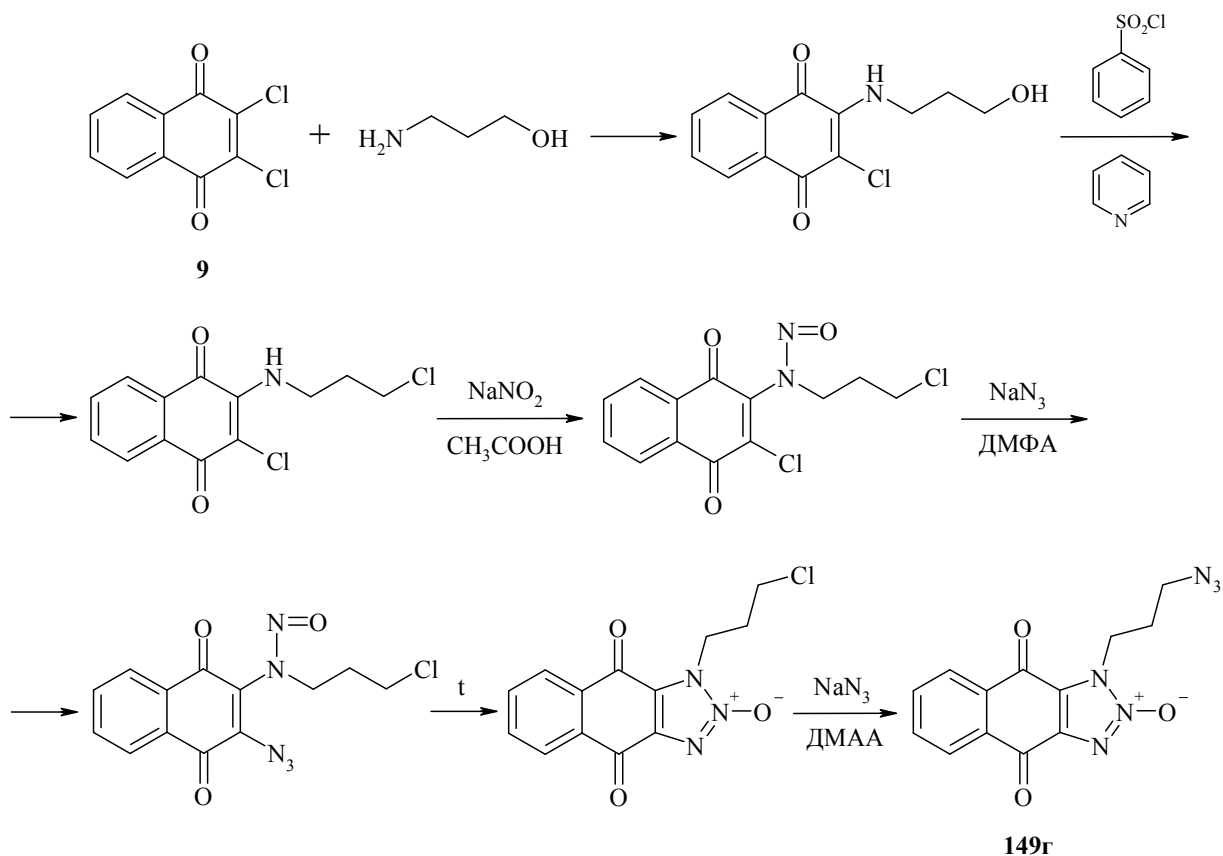
Cu(I)-катализируемое 1,3-диполярное циклоприсоединение относят к клик-реакциям благодаря возможности проведения реакции в мягких условиях с высоким выходом в присутствии различных функциональных групп. В условиях реакции азиды и алкины реагируют только друг с другом и практически инертны по отношению к подавляющему числу функциональных групп, как биомолекул, так и реагентов, использующихся в методах биоконъюгации. Образующийся триазольный блок чрезвычайно стабилен и не токсичен. Взаимодействие может протекать в различных растворителях, в том числе в водной среде при комнатной температуре, что делает эту реакцию биосовместимой.

Использование медного катализатора коренным образом меняет механизм реакции по сравнению с термическим 1,3-диполярным циклоприсоединением. В результате этого реакция становится региоспецифической и приводит исключительно к 1,4-дизамещенным 1,2,3-

триазолам. Простота реакции и легкость очистки полученных продуктов открывают новые возможности в создании огромного числа соединений с биологическим потенциалом [185-187].

Нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды, содержащие линкерную азидогруппу, могут быть использованы в качестве азидной компоненты в клик-реакции. В связи с этим, на основе доступного 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (**9**) был получен 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид (**149г**), обладающий цитотоксической активностью, по описанной методике [188] (схема 89).

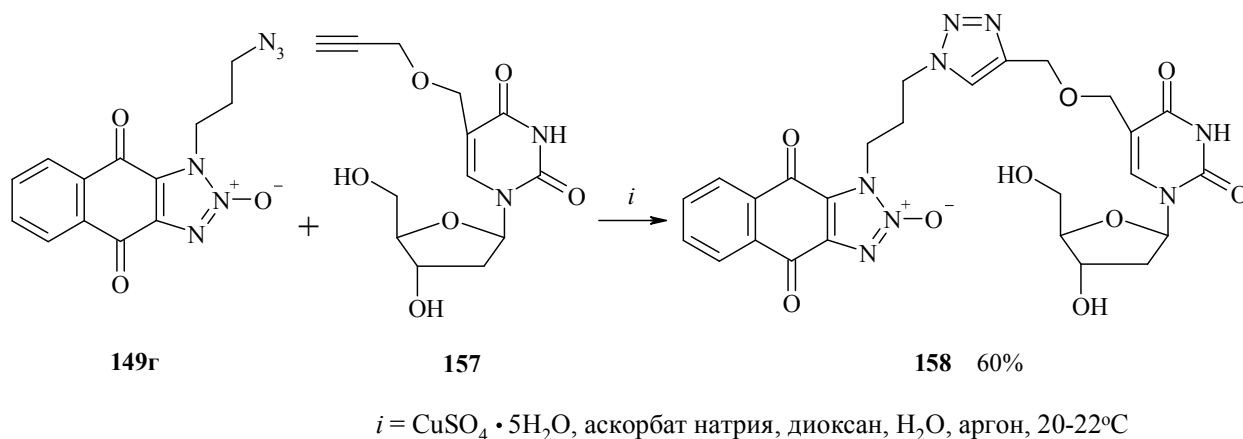
Схема 89



В качестве алкиновой компоненты был использован модифицированный пиримидиновый нуклеозид – 5-пропаргиллоксиметил-2'-дезоксинуридин (**157**), полученный как описано ранее [189]. Подобные 5-алкинил-2'-дезоксинуридины, функционализированные флуоресцентными красителями, используются для мечения ДНК [190-191].

С целью изучения влияния конъюгации нафтоотриазол-2-оксидов с нуклеозидами на их биологическую активность полученный триазолоксид **149г** был введен в клик-реакцию с модифицированным нуклеозидом **157** с образованием конъюгата 5-{{{(1-[3-(4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидил)пропил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)метил}-2'-деоксиуридина (**158**) (схема 90*) [192].

Схема 90*



Реакцию проводили в водном диоксане в среде аргона в присутствии солей меди (I) при комнатной температуре в течение 18 часов; продукт конъюгации **158** был выделен экстракцией и очищен хроматографией на силикагеле.

Для триазолоксида **149г** и его нуклеозидного конъюгата **158** были записаны электронные спектры поглощения и спектры флуоресценции. Электронные спектры поглощения в УФ и видимой области были записаны при концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ М в растворе EtOH / Трис-НСl буфер (рН 8.5, 0.1 М) = 1:1. Максимумы поглощения соединений **149г** и **158** совпадают (280 и 350 нм), однако интенсивность поглощения у продукта **158** существенно выше (табл. 7).

*Данная часть работы выполнена совместно с сотрудниками лаборатории органического синтеза к.х.н. Светланой Викторовной Васильевой и заведующим лабораторией, д.х.н. Владимиром Николаевичем Сильниковым в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Таблица 7. Электронные спектры поглощения и спектры флуоресценции 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**149г**) и 5-(((1-[3-(4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидил)пропил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)метил}-2'-деоксиуридина (**158**), измеренные в EtOH / Трис-HCl буфер (pH 8.5, 0.1 M) = 1:1. C = 5·10⁻⁴ M.

Соединение	УФ спектр, λ_{max} , нм (lgε)	Спектры флуоресценции	
		Спектр возбуждения, нм	Спектр излучения, нм
149г	281 (4.00) 350 (3.15)	350 463	510 700 920
158	278 (4.50) 350 (3.55)	330 465	500

Максимумы эмиссии флуоресценции для соединений **149г** и **158** различаются незначительно и составляют 510 нм (возбуждение при 463 нм) и 500 нм (возбуждение при 465 нм), соответственно (рис. 10). Кроме того, характерное для исходного соединения **149г** длинноволновое излучение при 700 нм (возбуждение при 350 нм) исчезает в спектре продукта **158**. Это может быть связано с межмолекулярным взаимодействием флуорофора с нуклеозидным основанием.

На рисунке 11 представлены спектры флуоресценции соединения **149г** в смеси с тимидином, измеренные во времени: сразу после смешивания (черная линия), а затем каждые 5 мин. Видно, что интенсивность флуоресценции уменьшается по мере установления равновесия. Возможно, что интенсивность флуоресценции возрастет при образования ДНК-дуплекса, где нуклеозидное основание будет включено во взаимодействие по Уотсону-Крику.

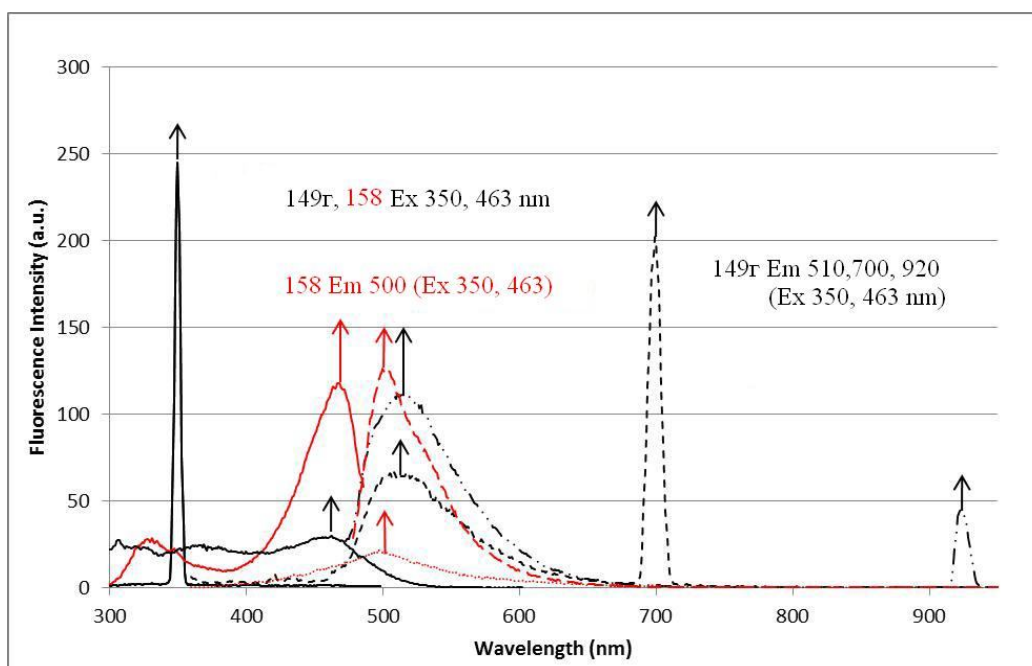


Рисунок 10. Спектры возбуждения (сплошная линия) и флуоресценции (пунктирная линия) соединения **149г** (черная) и нуклеозидного конъюгата **158** (красная), измеренные в растворе EtOH / Трис-НСl буфер (pH 8.5, 0.1 M) = 1:1. $C = 5 \cdot 10^{-4}$ M.

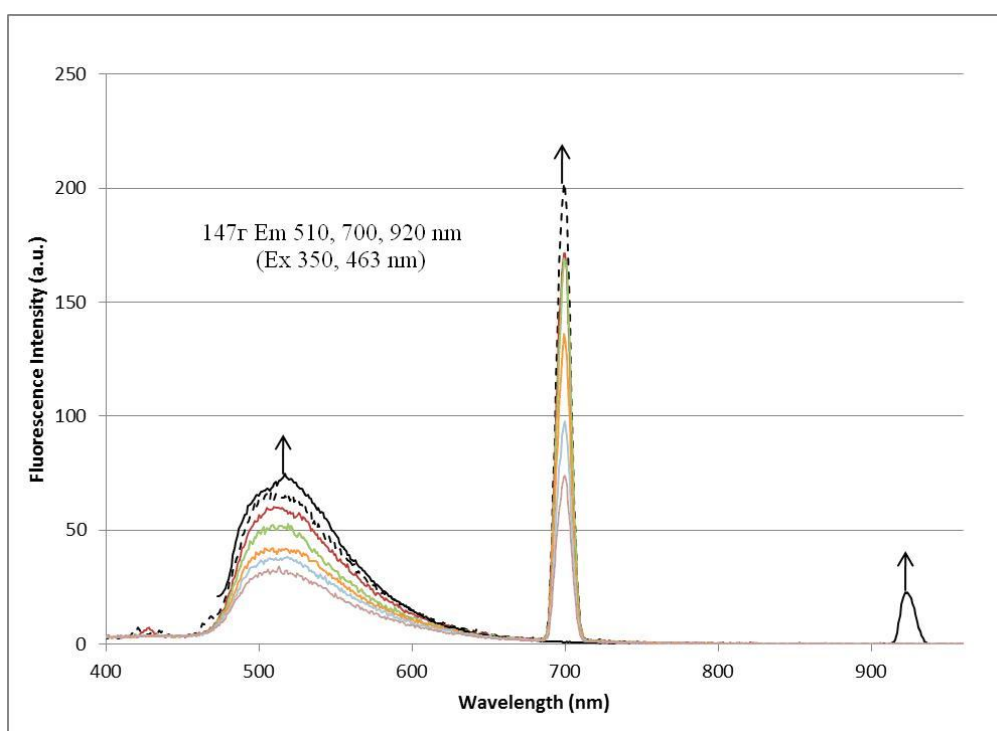


Рисунок 11. Спектры излучения флуоресценции соединения **149г** в смеси с тимидином, измеренные во времени: сразу после смешивания (черная линия), а затем каждые 5 мин. в растворе EtOH / Трис-НСl буфер (pH 8.5, 0.1 M) = 1:1. $C = 5 \cdot 10^{-4}$ M.

В НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина сотрудниками лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток Глазуновой В.А., Марковой А.А. и Штилем А. А. исследованы цитотоксические свойства 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (**149а-г**), их функционизированных производных оксимов **151а-в**, ацилоксимов **153а-е**, а также продукта конъюгации **158**. Установлено, что производные нафтоотриазолов **149-153**, а также конъюгат **158** обладают выраженной цитотоксической активностью, в частности, вызывают гибель опухолевых клеток линии НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки человека) в наномолярных и субмикромольных концентрациях (табл. 8) [193].

Следовательно, введение в молекулы 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов оксимной группы, как и конъюгация с 5-пропаргилоксиметил-2'-дезоксинуридином существенно не влияет на проявляемую ими цитотоксическую активность.

Таблица 8. Цитотоксическая активность 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (**149**), 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксимов (**151**), 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацилоксим)-2-оксидов (**153**) и конъюгата **158**.

Соединение	IC ₅₀ , мкМ	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
149а	0.3	153а	0.1
149б	0.6	153б	1.4
149в	0.1	153в	0.1
149г	0.1	153г	0.7
151а	0.7	153д	0.8
151б	1.2	153е	0.4
151в	0.1	158	0.5

Таким образом, нами получены функционализированные производные 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов путем замены одной из карбонильных групп оксимной группой, а также путем конъюгации с модифицированным нуклеозидом. Функционализация в этом направлении перспективна в плане получения противоопухолевых агентов с потенциально сниженной кардиотоксичностью.

Наличие флуоресцентных свойств у модифицированных нуклеозидов, обладающих биологической активностью, дает возможность использовать подобные соединения в качестве инструментов исследования в молекулярной биологии для изучения механизмов гибели раковых клеток. Поэтому разработка подходов к подобным соединениям весьма актуальна.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР¹H и ЯМР¹³C получены на спектрометре Bruker DRX-500 (500МГц) в DMSO-*d*₆, внутренний стандарт – TMS; для соединения **158** – на спектрометре Bruker AV-400 (400МГц) в CD₃OD. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200. Масс-спектр MALDI-TOF для соединения **158** регистрировали на приборе Reflex III (Bruker Daltonics). Электронные спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Scientific) при толщине слоя 1 см для соединений **97б**, **98а-в**, **99** в этаноле ($2 \cdot 10^{-4}$ моль/л), для соединений **105а-г**, **106а-в**, **115а-в** в толуоле ($1 \cdot 10^{-4}$ моль/л), для соединений **41а**, **117а-д** в ДМФА ($1 \cdot 10^{-4}$ моль/л), для соединений **105а-г**, **106а-в**, **115а-в** в толуоле ($1 \cdot 10^{-4}$ моль/л), для соединений **135а-г**, **136а-г** в этаноле ($5 \cdot 10^{-4}$ моль/л), для соединений **149б**, **151а-в**, **153а-е** в ацетонитриле ($1 \cdot 10^{-4}$ моль/л). Электронные спектры поглощения для соединений **149г** и **158в** были записаны на спектрофотометре UV-1800 (Shimadzu) в растворе EtOH / Трис-HCl буфер (pH 8.5, 0.1 М) = 1:1, при концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. Спектры флуоресценции для соединений **149г** и **158в** записаны на спектрофотометре Varian Cary Eclipse (Agilent Technologies) при толщине слоя 1 см в EtOH / Трис-HCl буфер (pH 8.5, 0.1 М) = 1:1, при концентрации $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л. ИК-спектры получены на спектрометре Nicolet iS5 методом iD3 ATR–ZnSe. Ход реакций и чистоту синтезированных соединений контролировали методом ТСХ на пластинках Silufol с использованием системы растворителей толуол-ацетон, 4:1. Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике Voetius. Для синтеза исходных соединений использовали коммерчески доступные 1,4-нафтохинон, 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон, алкил- и ариламины (Acros Organics).

3.1. Взаимодействие 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью в уксусной кислоте

2-Бензиламино-1,4-нафтохинон (97а) был синтезирован реакцией 1,4-нафтохинона и бензиламина [194], константы соответствуют установленным ранее [195].

2-[(4-Метилбензил)амино]-1,4-нафтохинон (97б). К 4.80 г (30 ммоль) 1,4-нафтохинона в 40 мл изопропилового спирта прибавили 4.84 г (40 ммоль) 4-метилбензиламина, перемешивали при 20 °С 3 ч. По окончании реакции смесь выдерживали при –10 °С 15 ч. Выпавший оранжевый осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой. Перекристаллизовывали из спирта. Выход 4.80 г (57 %), т.пл. 168-170 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 454 (3.55). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 2.25 с (3H, Me), 4.40 д (2H, CH₂, *J* 7.0), 5.50 с (1H, H³), 7.14 д (2H, H^{3',5'}, *J* 8.0), 7.24 д (2H, H^{2',6'}, *J* 8.0), 7.72 т (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 7.0), 7.81 т (1H, H⁷⁽⁶⁾, *J* 7.0), 7.90 д (1H, H⁵⁽⁸⁾, *J* 7.0), 8.99 д (1H, H⁸⁽⁵⁾, *J* 7.0), 8.10 уш. с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 277 (39.84) [*M*]⁺, 260 (25.93), 105 (100), 89 (10.11), 32 (76.68). Найдено, %: C 78.00; H 5.22; N 5.14. C₁₈H₁₅NO₂. Вычислено, %: C 77.96; H 5.45; N 5.05. *M* 277.33.

2-[(4-Хлорбензил)амино]-1,4-нафтохинон (97в). К 4.80 г (30 ммоль) 1,4-нафтохинона в 30 мл этанола прилили смесь, состоящую из 6.00 мл (49 ммоль) 4-хлорбензиламина и 10 мл этанола, перемешивали при 20 °С 2 ч. По окончании реакции смесь выдерживали при –10 °С 12 ч. Выпавший красно-коричневый осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой. Выход 4.40 г (49 %), т.пл. 215-217 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 452 (3.49). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 4.44 д (2H, CH₂, *J* 6.5), 5.56 с (1H, H³), 7.37-7.42 м (4H, H^{3',5'; 2',6'}), 7.73 т (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 7.0), 7.81 т (1H, H⁷⁽⁶⁾, *J* 7.0), 7.90 д (1H, H⁵⁽⁸⁾, *J* 7.0), 8.00 д (1H, H⁸⁽⁵⁾, *J* 7.0), 8.19 т (1H, NH, *J* 6.5). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 (12.41) [*M*]⁺, 298 (11.81) [*M*+1]⁺, 297 (34.53) [*M*]⁺, 280 (27.53), 125 (100), 89 (38.74), 32 (23.52). Найдено, %: C 68.60; H 4.02; Cl 11.33; N 4.37. C₁₇H₁₂ClNO₂. Вычислено, %: C 68.58; H 4.06; Cl 11.91; N 4.70. *M* 297.74.

1-Гидрокси-2-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (98а). К 1.32 г (5 ммоль) 2-бензиламино-1,4-нафтохинона (**97а**) в 30 мл уксусной кислоты по каплям прибавляли нитрующую смесь (1.5 мл 60%-ной HNO_3 и 2.5 мл 94%-ной H_2SO_4) и перемешивали при 20 °С 3 ч. Затем реакционную массу выливали в 250 г льда. Выпавший жёлто-оранжевый осадок отфильтровывали, промывали водой. Сухой продукт массой 1.14 г кипятили в 20 мл хлороформа 5 мин. Охлаждали, отфильтровывали жёлтый осадок продукта **98а**. Выход 0.98 г (67 %), т.пл. 248-250 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 332 (3.47), 392 (3.19). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1676-1660 (C=O). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 7.55-7.63 м (3H, $\text{H}^{3',4',5'}$), 7.86 д (1H, $\text{H}^{5(8)}$, J 5.5), 7.88 т (1H, $\text{H}^{8(5)}$, J 5.5), 8.12 т (2H, $\text{H}^{6,7}$, J 5.5), 8.19 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 7.5), 13.20 уш. с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 290 (2.50) $[\text{M}]^+$, 114 (19.12), 105 (100), 77 (28.63), 39 (6.71). Найдено, %: С 70.81; Н 3.48; N 9.60. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.34; Н 3.47; N 9.65. M 290.28.

1-Гидрокси-2-(4-метилфенил)-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (98б). Синтез проводили аналогично предыдущему исходя из 1.39 г (5 ммоль) 2-[(4-метилбензил)амино]-1,4-нафтохинона (**97б**). Смесь перемешивали при 20 °С 1.5 ч. Осадок продукта **98б** перекристаллизовывали из этилцеллольва. Выход 0.98 г (64 %), т.пл. 268-270 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 335 (3.45), 400 (3.14). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1663-1650 (C=O). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.36 с (3H, Me), 7.39 д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, J 8.0), 7.86 д (1H, $\text{H}^{5(8)}$, J 3.3), 7.87 д (1H, $\text{H}^{8(5)}$, J 3.3), 8.09 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 8.0), 8.10-8.13 м (2H, $\text{H}^{6,7}$), 13.10 уш. с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 304 (3.70) $[\text{M}]^+$, 288 (7.31), 119 (100), 91 (17.92), 32 (11.01). Найдено, %: С 70.97; Н 3.86; N 9.12. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.05; Н 3.97; N 9.21. M 304.31.

1-Гидрокси-2-(4-хлорфенил)-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион (98в). Синтез проводили аналогично предыдущему исходя из 1.50 г (5 ммоль) 2-[(4-хлорбензил)амино]-1,4-нафтохинона (**97в**). Смесь перемешивали при 20 °С 3 ч. Перекристаллизовывали из смеси толуол-ДМФА (1:1). Выход 1.19 г (73 %), т.пл. 295-297 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 331 (3.55), 392 (3.15). ИК

спектр, ν , см^{-1} : 1676-1650 ($\text{C}=\text{O}$). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 7.66 д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, J 8.5), 7.86 д (1H, $\text{H}^{5(8)}$, J 3.3), 7.88 д (1H, $\text{H}^{8(5)}$, J 3.3), 8.09-8.14 м (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.22 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 8.5), 13.30 уш. с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 326 (1.50) $[M+2]^+$, 325 (0.70) $[M+1]^+$, 324 (4.80) $[M]^+$, 141 (39.64), 139 (100), 101 (19.82), 76 (24.22), 32 (21.82). Найдено, %: С 62.85; Н 2.69; Cl 10.36; N 8.36. $\text{C}_{17}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62.88; Н 2.79; Cl 10.92; N 8.63. M 324.73.

2-Фенил-1H-нафто[2,3- d]имидазол-4,9-дион (99). Раствор 0.58 г (2 ммоль) 1-гидрокси-2-фенил-1H-нафто[2,3- d]имидазол-4,9-дион (98a) в 20 мл уксусной кислоты и 2 мл конц. соляной кислоты нагревали при 60 °С 15 мин. Затем постепенно прибавляли 0.65 г (10 ммоль) цинковой пыли и продолжали нагревать 1.5 ч. По окончании реакции смесь доводили до кипения, отфильтровывали. Выпавший после охлаждения жёлтый осадок отфильтровывали, промывали водой, спиртом. Выход 0.42 г (77 %), т.пл. 339-341 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 339 (3.43), 402 (3.26). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1682, 1650 ($\text{C}=\text{O}$), 3230 (N-H). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 7.51-7.60 м (3H, $\text{H}^{3',4',5'}$), 7.86 д (1H, $\text{H}^{5(8)}$, J 3.3), 7.87 д (1H, $\text{H}^{8(5)}$, J 3.3), 8.10-8.14 м (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.25 д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 7.8), 14.40 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 274 (100) $[M]^+$, 171 (39.84), 130 (34.23), 104 (45.75), 76 (37.64), 32 (98.90). M 274.28. Полученный продукт **99** идентичен синтезированному встречным путём [29] по всем физико-химическим характеристикам.

3.2. Синтез и свойства 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1- d][1,3]оксазол-4-оксимов

2-Алкиламино-1,4-нафтохиноны (104a-г) были синтезированы на основе алкиламинов и 1,4-нафтохинона [194].

2-Алкил-4,5-диоксонафто[2,1- d][1,3]оксазол-4-оксимы (105a-г) (общая методика). К раствору соответствующего 2-алкиламино-1,4-нафтохинона (**104a-г**) (5 ммоль) в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 15-20 °С добавляли по каплям в течение 10 мин нитрозилсерную кислоту,

приготовленную из 0.69 г (10 ммоль) NaNO_2 и 5 мл 94%-ной H_2SO_4 . Наблюдалось выделение оксидов азота. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, затем вылили в 50 мл воды со льдом. К полученной суспензии прибавляли 5 г NaCl , осадок желтого цвета отделяли фильтрованием.

2-Метил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксим (105а). Кристаллизировали из диоксана. Выход 0.98 г (86%), т.пл. 218-220 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 284 (4.26), 437 (3.16), 469 (3.13). ИК спектр, см^{-1} : 2700-3300 (О-Н), 1676 (C=O), 1624 (C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., *J*, Гц): 2.59 с (3H, CH₃), 7.53 д.т. (1H, H⁷, *J* 7.6, *J* 1.2), 7.67 д.д (1H, H⁹, *J* 7.6, *J* 1.2), 7.77 д.т (1H, H⁸, *J* 7.6, *J* 1.2), 8.05 д.д (1H, H⁶, *J* 7.6, *J* 1.2), 13.50 уш. с (1H, NOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 228 (20.52) [*M*]⁺, 187 (10.01), 186 (100), 132 (10.31), 130 (9.51), 129 (10.51), 114 (27.23), 104 (12.61), 102 (8.11), 101 (24.22), 76 (15.42), 75 (16.02), 74 (8.71), 51 (6.41), 50 (10.61), 43 (84.48), 30 (14.51). Найдено, %: С 62.95; Н 3.38; N 12.31. $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63.16; Н 3.53; N 12.28. *M* 228.21.

2-Этил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксим (105б). Кристаллизировали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 1.05 г (87%), т.пл. 201-203 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 284 (4.30), 437 (3.21), 465 (3.16). ИК спектр, см^{-1} : 2700-3300 (О-Н), 1676 (C=O), 1621 (C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., *J*, Гц): 1.34 т (3H, CH₃, *J* 7.6), 2.93 к (2H, CH₂, *J* 7.6), 7.53 д.т (1H, H⁷, *J* 7.6, *J* 1.2), 7.69 д.д (1H, H⁹, *J* 7.6, *J* 1.2), 7.78 д.т (1H, H⁸, *J* 7.6, *J* 1.2), 8.06 д.д (1H, H⁶, *J* 7.6, *J* 1.2), 13.50 уш. с (1H, NOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 242 (29.53) [*M*]⁺, 187 (11.41), 186 (100), 132 (5.11), 130 (8.21), 129 (7.41), 114 (16.42), 104 (7.61), 102 (7.41), 101 (18.12), 76 (10.91), 75 (8.91), 57 (86.59), 39 (5.51), 30 (5.71), 29 (34.53). Найдено, %: С 64.11; Н 3.96; N 11.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 64.46; Н 4.16; N 11.56. *M* 242.24.

2-Пропил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксим (105в). Кристаллизировали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 1.1 г (86%), т.пл. 186-188 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 284 (4.28), 435 (3.19), 468 (3.16). ИК спектр, см^{-1} : 2700-3300 (О-Н), 1682 (C=O), 1624 (C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ ,

м.д., J , Гц): 1.00 т (3H, CH₃, J 7.4), 1.81 м (2H, CH₂CH₂CH₃, J 7.4), 2.88 т (2H, CH₂CH₂CH₃, J 7.4), 7.53 т (1H, H⁷, J 7.6), 7.67 д (1H, H⁹, J 7.6), 7.77 т (1H, H⁸, J 7.6), 8.05 д (1H, H⁶, J 7.6), 13.50 уш. с (1H, NOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 256 (16.82) $[M]^+$, 186 (32.23), 130 (10.51), 129 (9.71), 114 (19.92), 104 (11.31), 102 (11.91), 101 (20.82), 76 (26.23), 75 (19.12), 74 (10.51), 71 (37.64), 51 (12.61), 50 (15.92), 43 (100), 41 (39.54), 40 (8.91), 39 (29.43), 32 (58.06), 30 (34.13), 29 (59.56). Найдено, %: С 65.70; Н 4.55; N 10.84. C₁₄H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: С 65.62; Н 4.72; N 10.93. M 256.26.

2-Изопропил-4,5-диоксонафто[2,1- d][1,3]оксазол-4-оксим (105г).

Кристаллизовали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 1 г (78%), т.пл. 175-177 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 284 (4.27), 437 (3.17), 461 (3.14). ИК спектр, см⁻¹: 2700-3300 (O-H), 1682 (C=O), 1624 (C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.38 д (6H, C(CH₃)₂, J 7.0), 3.25 м (1H, CH, J 7.4), 7.54 т (1H, H⁷, J 7.6), 7.71 д (1H, H⁹, J 7.6), 7.78 т (1H, H⁸, J 7.6), 8.06 д (1H, H⁶, J 7.6), 13.50 уш. с (1H, NOH). Спектр ЯМР¹³C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 20.65 (2C, CH(C(CH₃)₂)), 28.48 (1C, CH(C(CH₃)₂)), 121.71 (1C, C⁷), 127.10 (1C, C^{5a}), 128.63 (1C, C^{3a}), 128.96 (1C, C⁶), 129.51 (1C, C^{9a}), 129.68 (1C, C⁹), 135.41 (1C, C⁸), 142.43 (1C, C⁴), 146.77 (1C, C^{9b}), 169.49 (1C, C²), 181.28 (1C, C⁵). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 256 (1.60) $[M]^+$, 186 (10.01), 114 (5.31), 104 (5.51), 101 (7.11), 76 (8.41), 75 (5.91), 71 (28.23), 43 (100), 41 (16.22), 40 (5.11), 39 (9.31), 32 (55.26), 30 (5.31), 29 (5.91). Найдено, %: С 65.57; Н 4.54; N 10.62. C₁₄H₁₂N₂O₃. Вычислено, %: С 65.62; Н 4.72; N 10.93. M 256.26.

2-Алкил-5-гидрокси-4-нитро-2-алкилнафто[2,1- d][1,3]оксазолы

(106а-в) (общая методика). К раствору соответствующего 2-алкиламино-1,4-нафтохинона (**104а-г**) (5 ммоль) в 15 мл ледяной уксусной кислоты при 15-20 °С добавляли по каплям в течение 10 мин нитрозилсерную кислоту, приготовленную из 1.1 г (16 ммоль) NaNO₂ и 8 мл 94%-ной H₂SO₄. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч, затем вылили в 50 мл воды со льдом. К полученной суспензии прибавляли 5 г NaCl, осадок желтого цвета отделяли фильтрованием.

5-Гидрокси-4-нитро-2-этилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазол (106а). Кристаллизовали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 0.8 г (62%), т.пл. 110-112 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 283 (4.38), 328 (3.88), 421 (3.65). ИК спектр, см^{-1} : 1634 (C=N), 1520-1560 (NO_2). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.41 т (3H, CH_3 , J 7.5), 3.07 к (2H, CH_2 , J 7.5), 7.70 т (1H, H^7 , J 7.8), 7.89 т (1H, H^8 , J 7.8), 8.13 д (1H, H^9 , J 7.8), 8.45 д (1H, H^6 , J 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH). Найдено, %: С 60.92; Н 3.79; N 10.38. $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.46; Н 3.87; N 10.85. M 258.24.

5-Гидрокси-4-нитро-2-пропилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазол (106б). Кристаллизовали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 0.87 г (64%), т.пл. 120-122 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 283 (4.35), 326 (3.85), 418 (3.60). ИК спектр, см^{-1} : 1634 (C=N), 1520-1560 (NO_2). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.04 т (3H, CH_3 , J 7.4), 1.89 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4), 3.02 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4), 7.69 т (1H, H^7 , J 7.8), 7.88 т (1H, H^8 , J 7.8), 8.10 д (1H, H^9 , J 7.8), 8.44 д (1H, H^6 , J 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH). Спектр ЯМР¹³C (DMSO- d_6 , δ , м.д.): 14.00, 20.42, 30.24, 120.52, 122.38, 123.56, 124.73, 126.01, 127.18, 130.82, 132.01, 140.36, 149.77, 168.12. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 272 (100) $[M]^+$, 202 (37.84), 114 (9.01), 104 (10.31), 102 (7.11), 101 (12.51), 76 (11.01), 75 (10.61), 74 (7.31), 71 (98.20), 43 (94.89), 41 (14.71), 32 (17.32), 30 (6.41), 29 (9.81), 28 (43.14), 27 (12.81), 18 (16.02). Найдено, %: С 61.88; Н 4.26; N 10.67. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61.76; Н 4.44; N 10.29. M 272.26. Структура **106б** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Гатиловым Ю.В. (рис. 1 стр. 47) CCDC 1012961 [125].

5-Гидрокси-2-изопропил-4-нитронафто[2,1-*d*][1,3]оксазол (106в). Кристаллизовали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 0.9 г (66%), т.пл. 149-151 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 282 (4.40), 326 (3.82), 419 (3.56). ИК спектр, см^{-1} : 1634 (C=N), 1520-1560 (NO_2). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 1.44 т (3H, CH_3 , J 7.0), 3.07 к (2H, CH_2 , J 7.5), 7.70 т (1H, H^7 , J 7.8), 7.89 т (1H, H^8 , J 7.8), 8.13 д (1H, H^9 , J 7.8), 8.45 д (1H, H^6 , J 7.8), 11.75 уш. с (1H,

ОН). Найдено, %: С 61.46; Н 4.17; N 10.30. $C_{14}H_{12}N_2O_4$. Вычислено, %: С 61.76; Н 4.44; N 10.29. M 272.26.

2-Алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацилоксимы (115а-в) (*общая методика*). К раствору 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксима (**105в-г**) (2 ммоль) в 8 мл пиридина прибавили 0.5 мл уксусного (или пропионового) ангидрида. Реакционную массу перемешивали в течение 30 мин при 20-22 °С, затем вылили в 30 мл воды со льдом. Выпавший осадок желтого цвета отделяли фильтрованием.

2-Пропил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацетилоксим (115а). Кристаллизовали из смеси бензола с этанолом (1:1). Выход 0.45 г (76%), т.пл. 145-146 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 283 (4.39), 427 (3.58). ИК спектр, см^{-1} : 3066 ($C_{\text{sp}^2}\text{-H}$), 2964 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2935 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2912 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2874 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1777 (OC=O), 1687 (C=O), 1624 (C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ, м.д., J , Гц): 1.03 т (3H, CH_3 , J 7.4), 1.83 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4), 2.32 с (3H, COCH_3), 2.91 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4), 7.59 д.т. (1H, H^7 , J 7.6, J 1.2), 7.71 д.д (1H, H^9 , J 7.6, J 1.2), 7.81 д.т (1H, H^8 , J 7.6, J 1.2), 8.05 д.д (1H, H^6 , J 7.6, J 1.2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 298 (5.41) [M]⁺, 257 (9.51), 256 (57.26), 212 (14.41), 187 (12.21), 186 (97.80), 130 (12.11), 114 (17.62), 104 (5.31), 102 (7.91), 101 (5.71), 76 (8.41), 71 (66.97), 43 (100), 41 (7.51). Найдено, %: С 64.57; Н 4.58; N 9.35. $C_{16}H_{14}N_2O_4$. Вычислено, %: С 64.42; Н 4.73; N 9.39. M 298.30.

2-Изопропил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацетилоксим (115б). Кристаллизовали из диоксана. Выход 0.5 г (84%), т.пл. 146-147 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lgε): 284 (4.36), 425 (3.57). ИК спектр, см^{-1} : 2979 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2935 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2874 ($C_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1782 (OC=O), 1690 (C=O), 1621 (C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ, м.д., J , Гц): 1.39 д (6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7.0), 2.32 с (3H, COCH_3), 3.27 м (1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 7.0), 7.59 т (1H, H^7 , J 7.6), 7.74 д (1H, H^9 , J 7.6), 7.81 т (1H, H^8 , J 7.6), 8.05 д (1H, H^6 , J 7.6). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO- d_6 , δ, м.д.): 19.94 (1C, COCH_3), 20.40 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 28.38 (1C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 122.39 (1C, C^7), 126.43 (1C, C^{5a}), 127.97 (1C, C^{3a}), 129.31 (1C, C^6), 129.34 (1C, C^{9a}), 130.70 (1C, C^9), 135.96 (1C, C^8), 146.58 (1C, C^4), 150.96 (1C, C^{9b}), 168.49 (1C,

$\underline{\text{COCH}_3}$), 169.78 (1C, C²), 181.06 (1C, C⁵). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 298 (5.61) $[M]^+$, 257 (4.90), 256 (32.33), 225 (10.01), 197 (6.11), 186 (30.73), 130 (11.41), 114 (22.62), 104 (8.51), 102 (9.41), 101 (6.21), 76 (13.91), 75 (6.21), 74 (5.71), 71 (42.34), 43 (100), 41 (11.71), 39 (7.11). Найдено, %: С 64.12; Н 4.69; N 9.34. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 64.42; Н 4.73; N 9.39. M 298.29. Структура **115б** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Гатиловым Ю.В. (рис. 2 стр. 49) CCDC 1012962 [125].

2-Изопропил-4,5-диоксонафто[2,1- d][1,3]оксазол-4-пропионилоксим (115в). Кристаллизовали из диоксана. Выход 0.57 г (91%), т.пл. 131-133 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 285 (4.41), 430 (3.55). ИК спектр, cm^{-1} : 2979 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2939 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2882 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1787 (OC=O), 1682 (C=O), 1621 (C=N). Спектр ЯМР¹H ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1.24 т (3H, COCH_2CH_3 , J 7.50), 1.39 д (6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$, J 7.0), 2.64 к (2H, COCH_2CH_3 , J 7.5), 3.27 м (1H, CH, J 7.0), 7.60 т (1H, H⁷, J 7.6), 7.74 д (1H, H⁹, J 7.6), 7.81 т (1H, H⁸, J 7.6), 8.05 д (1H, H⁶, J 7.6). Спектр ЯМР¹³C ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д.): 19.14 (1C, CH_2CH_3), 20.38 (2C, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 26.54 (1C, $\underline{\text{CH}_2\text{CH}_3}$), 28.36 (1C, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 122.37 (1C, C⁷), 126.44 (1C, C^{5a}), 127.99 (1C, C^{3a}), 129.31 (1C, C⁶), 129.36 (1C, C^{9a}), 130.68 (1C, C⁹), 135.95 (1C, C⁸), 146.64 (1C, C⁴), 150.95 (1C, C^{9b}), 169.79 (1C, C²), 171.45 (1C, $\underline{\text{COCH}_3}$), 181.07 (1C, C⁵). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 312 (7.11) $[M]^+$, 257 (15.82), 256 (100), 240 (12.51), 239 (15.12), 225 (61.86), 197 (16.92), 187 (9.51), 186 (79.48), 130 (16.22), 114 (30.63), 104 (12.31), 102 (11.01), 101 (5.01), 76 (21.02), 75 (18.62), 74 (14.31), 71 (59.96), 57 (84.38), 43 (93.13), 41 (14.81), 39 (10.01), 29 (52.05). Найдено, %: С 65.33; Н 5.13; N 9.06. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 65.38; Н 5.16; N 8.97. M 312.33.

3.3. Синтез и свойства бензо[b]феназин-6,11-дион-5-оксидов

2-Ариламино-1,4-нафтохиноны (116а-в) получены на основе 1,4-нафтохинона и ариламинов [196], константы соответствуют установленным ранее [197].

2-(4-Фторанилино)-1,4-нафтохинон (116г). К 7.9 г (50 ммоль) 1,4-нафтохинона в 60 мл этанола прибавили 9.5 мл (100 ммоль) 4-фторанилина в 20 мл этанола, перемешивали при 50 °С в течение 30 мин, затем охлаждали. Отфильтровывали вишнево-красный осадок. Выход 5.6г (42%), т.пл. 247-248 °С (Ср. т.пл. 246-248 °С [197], 244 °С [198], 227 °С [196]). Данные ЯМР¹H-спектра соответствуют литературным [198]. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 273 (4.36), 464 (3.56). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 6.00 с (1H, H³), 7.29 м (2H, H^{3',5'}), 7.42 м (2H, H^{2',6'}), 7.79 т (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 7.5), 7.86 т (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 7.5), 7.95 д (1H, H⁵⁽⁸⁾, *J* 7.5), 8.06 д (1H, H⁵⁽⁸⁾, *J* 7.5), 9.25 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 267 (97.70) [*M*]⁺, 238 (44.94), 105 (46.85), 104 (38.54), 76 (67.37), 75 (45.55), 44 (62.46), 40 (100), 32 (96.90), 29 (48.95). Найдено, %: С 72.15; Н 3.70; N 5.14. C₁₆H₁₀FNO₂. Вычислено, %: С 71.91; Н 3.74; N 5.24. *M* 267.26.

Бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды (117а-г) (общая методика). К раствору соответствующего 2-ариламино-1,4-нафтохинона (**116а-г**) (10 ммоль) в 50 мл ледяной уксусной кислоты добавляли по каплям в течение 10 мин нитрозилсерную кислоту, приготовленную из 1.38 г NaNO₂ (20 моль) и 10 мл 94%-ной H₂SO₄. Реакционную массу перемешивали в течение 1 часа, затем добавили 30 мл воды; осадок желтого цвета отделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали, кристаллизовали из толуола.

Бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксид (117а). Выход 2.5г (91%), т.пл. 338-340 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 268 (4.47), 305 (4.42). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1683, 1660 (C=O), 1585, 1568 (C=C, C=N), 1266 (N⁺-O⁻). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 7.94 т (1H, H², *J* 7.4), 8.00 м (2H, H^{8,9}), 8.10 т (1H, H³, *J* 7.4), 8.24 д (2H, H^{7,10}, *J* 7.8), 8.38 д (1H, H⁴, *J* 8.4), 8.56 д (1H, H¹, *J* 8.4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 276 (25.03) [*M*]⁺, 260 (36.04), 232 (15.52), 204 (27.83), 104 (100), 76 (99.50), 75 (25.93), 50 (51.85). Найдено, %: С, 69.37; Н, 2.73; N, 10.13. C₁₆H₈N₂O₃. Вычислено, %: С, 69.57; Н, 2.92; N, 10.14. *M* 276.25.

3-Метилбензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксид (117б). Выход 2.5г (86%), т.пл. 320-322 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 268 (4.47), 313 (4.41). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1680, 1657 (C=O), 1592, 1562 (C=C, C=N), 1272 (N^+-O^-). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 2.65 с (3H, Me), 7.95 м (2H, H^{2,8}), 7.99 т (1H, H⁹, *J* 8.7), 8.23 д (1H, H¹⁰, *J* 8.7), 8.25 д (1H, H⁷, *J* 8.7), 8.28 д (1H, H¹, *J* 8.5), 8.38 уш.с (1H, H⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 290 (11.31) [*M*]⁺, 274 (100), 246 (50.25), 218 (20.02), 104 (82.48), 76 (83.58), 43 (35.04). Найдено, %: C, 70.29; H, 3.39; N, 9.73. C₁₇H₁₀N₂O₃. Вычислено, %: C, 70.34; H, 3.47; N, 9.65. *M* 290.28.

3-Хлорбензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксид (117в). Выход 2.5г (81%), т.пл. 261-263 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 268 (4.48), 316 (4.43). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1685, 1672 (C=O), 1592, 1560 (C=C, C=N), 1266 (N^+-O^-). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 7.95 т.д (1H, H⁸, *J* 7.4, *J* 1.4), 8.00 т.д (1H, H⁹, *J* 7.4, *J* 1.4), 8.14 д.д (1H, H², *J* 8.9, *J* 2.3), 8.25 д.т (2H, H^{7,10}, *J* 7.4, *J* 1.4), 8.43 д (1H, H¹, *J* 8.9), 8.58 д (1H, H⁴, *J* 2.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 312 (13.51) [*M*+2]⁺, 311 (4.90) [*M*+1]⁺, 310 (27.83) [*M*]⁺, 296 (39.24), 295 (18.22), 294 (100), 268 (22.72), 267 (10.01), 266 (69.17), 240 (17.62), 238 (40.94), 110 (30.93), 105 (39.54), 104 (49.35), 76 (14.71), 75 (67.47), 74 (20.12), 58 (37.24), 43 (25.53). Найдено, %: C, 62.07; H, 2.32; N, 8.72. C₁₆H₇ClN₂O₃. Вычислено, %: C, 61.85; H, 2.27; N, 9.02. *M* 310.70.

3-Фторбензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксид (117г). Выход 2.4г (82%), т.пл. 227-229 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 268 (4.47), 310 (4.40). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1682, 1668 (C=O), 1610, 1592 (C=C, C=N), 1268 (N^+-O^-). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 7.95 т.д (1H, H⁸, *J* 7.5, *J* 1.4), 8.00 т.д (1H, H⁹, *J* 7.5, *J* 1.4), 8.07 т.д (1H, H², *J* 9.0, *J* 2.8), 8.25 д.т (2H, H^{7,10}, *J* 7.5, *J* 1.4), 8.34 д.д (1H, H⁴, *J*_{CH,F} 9.0, *J* 2.8), 8.52 д.д (1H, H¹, *J* 9.0, *J*_{CH,F} 5.4). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 294 (41.64) [*M*]⁺, 278 (53.75), 250 (26.03), 222 (35.24), 104 (100), 76 (69.57), 50 (27.23), 32 (83.48). Найдено, %: C 65,37; H 2.35; N 9.41. C₁₆H₇FN₂O₃. Вычислено, %: C 65.31; H 2.38; N 9.52. *M* 294.24. Структура **117г**

подтверждена данными порошкового рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В. (рис. 3 стр. 53) [133].

Бензо[*b*]феназин-6,11-дион (41a). К раствору 0.28 г (1 ммоль) бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксида (**117a**) в 10 мл ДМФА прибавили 0.5 мл раствора гидразингидрата в 5 мл этанола в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С в течение 1 ч. Выпавший светло-зеленый осадок отделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали и кристаллизовали из ДМФА. Выход 0.23 г (90%), т.пл. 333-334 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 287 (4.41). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1685 (C=O), 1591, 1576 (C=C, C=N). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 8.01 м (2H, H^{8,9}), 8.13 м (2H, H^{2,3}), 8.34 м (2H, H^{7,10}), 8.42 м (2H, H^{1,4}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 260 (51.75) [*M*]⁺, 232 (22.22), 204 (25.03), 104 (97.00), 76 (100), 75 (30.83), 50 (63.46). Найдено, %: C, 73.71; H, 3.02; N, 10.72. C₁₆H₈N₂O₂. Вычислено, %: C, 73.84; H, 3.10; N, 10.76. *M* 260.25.

3-(4-Морфолино)бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксид (117д). К 0.36 г (1 ммоль) 3-фторбензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксида (**117г**) в 20 мл ДМФА прибавили 0.2 мл (2 ммоль) морфолина. Смесь перемешивали в течение двух часов при 40 °С, осадок красного цвета отделили фильтрованием. Продукт кристаллизовали из толуола. Выход 0.37г (94%), т.пл. 290-292 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 270 (4.51), 326 (4.24), 455 (4.13). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 1676, 1655 (C=O), 1615, 1587 (C=C, C=N), 1270 (N⁺–O[–]). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 3.55 уш.с (4H, N(CH₂)₂), 3.80 уш.с (4H, O(CH₂)₂), 7.63 с (1H, H⁴), 7.86 уш.д (1H, H², *J* 9.6), 7.89 т (1H, H⁸, *J* 8.2), 7.93 т (1H, H⁹, *J* 8.2), 8.12 д (1H, H¹, *J* 9.6), 8.20 д (1H, H⁷⁽¹⁰⁾, *J* 8.2), 8.22 д (1H, H¹⁰⁽⁷⁾, *J* 8.2). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 361 (5.51) [*M*]⁺, 345 (25.33), 287 (33.03), 104 (100), 76 (85.79), 50 (22.42), 44 (23.32), 32 (92.59), 29 (29.03). Найдено, %: C 66.10; H 4.04; N 11.31. C₂₀H₁₅N₃O₄. Вычислено, %: C 66.48; H 4.16; N 11.63. *M* 361.36.

3.4. Синтез и свойства бензо[*b*]феназин-6,11-дионов

2-Ариламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны (22а,б) получали на основе 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона и ариламинов [199].

2-Анилино-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинон (66б) получали по известной методике [200] на основе ариламинов и 5-гидрокси-2,3-дихлор-1,4-нафтохинона (дихлорюглона) [201].

2-(4-Фторанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (22ж). К 2.27 г (0.01 моль) 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона в 20 мл этанола прибавляли 2 мл (0.02 моль) 4-фторанилина. Реакционную массу кипятили в течение часа, охлаждали, фильтровали выпавший осадок темно-красного цвета. Выход 2.9 г (97%), т.пл. 228 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 7.17 м (4H, H^{2',3',5',6'}), 7.80 т.д (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 7.5, *J* 1.3), 7.87 т.д (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 7.5, *J* 1.3), 8.03 м (2H, H^{5,8}), 9.28 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 303 (23.32) [*M*+2]⁺, 302 (13.41) [*M*+1]⁺, 301 (72.57) [*M*]⁺, 266 (100), 105 (54.05), 95 (39.64), 76 (52.55), 75 (45.65), 50 (27.53). Найдено, %: С 63.68; Н 2.95; N 4.53. C₁₆H₉NO₂ClF. Вычислено, %: С 63.70; Н 3.01; N 4.64. *M* 301.71.

Бензо[*b*]феназин-6,11-дионы (41а,б,ж,к) (*общая методика*). К 10 ммоль 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22а,б**) или 2-анилино-3-хлор-5-гидрокси-1,4-нафтохинона (**66б**) в 25 мл ДМФА по каплям добавили раствор 1 г (15 ммоль) азида натрия в 3 мл воды. Реакционную массу нагревали при температуре 100 °С в течение 1 ч. После охлаждения выпавший осадок отфильтровали и промывали 5 мл этанола, затем 10 мл бензола. Осадок кристаллизовали из ДМФА. При разбавлении фильтрата водой были выделены побочные продукты реакции – 2-амино-3-анилино-1,4-нафтохиноны (**50а,б**), которые не подвергались дополнительной очистке и идентификации.

Бензо[*b*]феназин-6,11-дион (41а). Бледно-зеленые кристаллы. Выход 1.3 г (50%), т.пл. 334 °С. Константы соответствуют образцу, полученному путем восстановления бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксида (**117а**).

2-Хлорбензо[*b*]феназин-6,11-дион (41б). Бледно-желтые кристаллы. Выход 0.7 г (23%), т.пл. 290 °С. (Ср. т.пл. 290 °С [31]). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 8.01 м (2H, H^{8,9}), 8.15 дд (1H, H³, *J* 9.0, *J* 2.3), 8.33 м (2H, H^{7,10}), 8.44 д (1H, H⁴, *J* 9.0), 8.55 д (1H, H¹, *J* 2.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 296 (32.33) [*M*+2]⁺, 295 (22.32) [*M*+1]⁺, 294 (100) [*M*]⁺, 266 (45.35), 238 (31.53), 104 (76.28), 76 (45.25). Найдено, %: С 65.08; Н 2.31; N 9.23. C₁₆H₇N₂O₂Cl. Вычислено, %: С 65.21; Н 2.39; N 9.51; Cl 12.03. *M* 294.70.

7-Гидроксibenzo[*b*]феназин-6,11-дион (41ж). Оранжевые кристаллы. Выход 1,7 г (62%), т.пл. 270 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 7.50 дд (1H, H¹⁰, *J* 8.0, *J* 1.2), 7.89 м (2H, H^{8,9}), 8.15 м (2H, H^{2,3}), 8,42 м (2H, H^{1,4}), 12.41 с (1H, OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 276 (100) [*M*]⁺, 248 (38.74), 120 (80.08), 92 (63.76), 76 (36.94), 75 (30.43), 64 (36.74), 63 (63.46), 50 (27.23). Найдено, %: С 69.44; Н 3.09; N 9.67. C₁₆H₈N₂O₃. Вычислено, %: С 69.57; Н 2.92; N 10.14. *M* 276.25.

2-Аминобензо[*b*]феназин-6,11-дион (41к). Красные кристаллы. Выход 2.3 г (83%), т.пл. > 350 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 7.00 с (2H, NH), 7.08 д (1H, H¹, *J* 2.4), 7.51 дд (1H, H³, *J* 9.1, *J* 2.4), 7.95 м (2H, H^{8,9}), 8.02 д (1H, H⁴, *J* 9.1) 8.26 м (2H, H^{7,10}). Найдено, %: С 69.68; Н 3.31; N 14.89. C₁₆H₉N₃O₂. Вычислено, %: С 69.81; Н 3.30; N 15.27. *M* 275.27.

Взаимодействие бензо[*b*]феназин-6,11-диона с азотистоводородной кислотой в концентрированной серной кислоте

К 2.6 г (10 ммоль) бензо[*b*]феназин-6,11-диона (**41а**) в 15 мл 94%-ной серной кислоты при перемешивании добавляли 1.6 г (25 ммоль) азида натрия при температуре 20-22 °С в течение 1 ч. Реакционную массу перемешивали при температуре 20-22 °С в течение ~100 часов, затем разбавляли водой со льдом (100 мл). Выпавший осадок отделяли фильтрованием, высушивали, затем кипятили в 50 мл толуола. Не растворившийся в толуоле светло-бежевый осадок 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазоцин-6,13-диона (**130**) отделяли фильтрованием. Фильтрат хроматографировали на силикагеле (элюент толуол). Фракцию красно-розового цвета собирали,

концентрировали, полученный ярко-красный осадок 7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-диона (**129**) кристаллизовали из ацетона.

7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-дион (129**).** Выход 0.55 г (20%), т.пл. 252 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 7.79 т (1H, H⁹, *J* 8.2), 7.89 т (1H, H²⁽³⁾, *J* 7.7), 7.93 т (1H, H¹⁰, *J* 8.2), 7.97 т (1H, H²⁽³⁾, *J* 7.7), 8.09 д (1H, H¹¹, *J* 8.2), 8.17 д (1H, H¹⁽⁴⁾, *J* 7.7) 8.29 д (1H, H¹⁽⁴⁾, *J* 7.7), 8.64 д (1H, H⁸, *J* 8.2), 14.23 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 275 (22.62) [*M*]⁺, 190 (19.12), 104 (33.73), 77 (32.33), 76 (100), 75 (39.64), 51 (24.72), 50 (59.66). Найдено, %: С 69.50; Н 3.15; N 15.07. С₁₆Н₉Н₃О₂. Вычислено, %: С 69.81; Н 3.30; N 15.27. *M* 275.27.

7,12-Дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазоцин-6,13-дион (130**).** Выход 1.4 г (50%), т.пл. 315 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 7.22 м (2H, H^{9,10}), 7.28 м (2H, H^{8,11}), 7.95 м (2H, H^{2,3}), 8.13 м (2H, H^{1,4}), 10.77 с (2H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 290 (12.41) [*M*]⁺, 246 (73.47), 144 (100), 106 (36.34), 79 (35.34), 76 (27.23), 52(48.55), 51 (38.74), 50 (29.13). Кристаллическая структура **130** подтверждена данными порошкового рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В. (рис. 5 стр. 59) CCDC 880556.

Оксимирование бензо[*b*]феназин-6,11-дионов. К 2 ммоль 2-бензо[*b*]феназин-6,11-диона (**41а,д**) в 5 мл пиридина добавили 6 ммоль гидрохлорида гидроксиламина или метоксиамина. Реакционную массу кипятили в течение 15 мин, охлаждали, осадок фильтровали, промывали водой, этанолом.

Бензо[*b*]феназин-6,11-дион бис(О-метилоксим) (133а**).** Лимонно-желтые кристаллы. Выход 0.57 г (90%), т.пл. 199-201 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 4.19 с (6H, CH₃), 7.66 м (2H, H^{8,9}), 7.95 м (2H, H^{2,3}), 8.23 м (2H, H^{7,10}), 8.43 м (2H, H^{1,4}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318 (83.28) [*M*]⁺, 258 (45.05), 257 (36.14), 130 (100), 129 (50.95), 102 (67.77), 90 (31.63), 76 (42.74), 75 (38.34), 50 (27.53). Найдено, %: С 67.54; Н 4.21; N 17.75. С₁₈Н₁₄Н₄О₂. Вычислено, %: С 67.92; Н 4.43; N 17.60. *M* 318.34.

2-Аминобензо[*b*]феназин-6,11-дион диоксим (133б). Красные кристаллы. Выход 0.54 г (89%), т.пл. > 350 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 6.96 д (1H, H¹, *J* 2.4), 7.0 с (2H, NH), 7.48 дд (1H, H⁴, *J* 9.1, *J* 2.4), 7.52 м (2H, H^{8,9}), 8.00 д (1H, H⁴, *J* 9.1), 8.20 м (2H, H^{7,10}), 16.01 с (1H, C⁶NOH), 16.90 с (1H, C¹¹NOH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 305 (100) [*M*]⁺, 258 (45.05), 257 (36.14), 130 (100), 129 (50.95), 102 (67.77), 90 (31.63), 76 (42.74), 75 (38.34), 50 (27.53). Найдено, %: С 62.57; Н 3.41; N 22.89. C₁₆H₁₁N₅O₂. Вычислено, %: С 62.95; Н 3.63; N 22.94. *M* 305.30.

3.5. Ацилирование 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов

2-Ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохиноны (134а,б) получали аналогично известной методике [83], на основе 2,3-дихлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона (дихлорнафтазарина) [151].

2-Ариламино-8-ацилокси-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохиноны (135а-г) (общая методика). Раствор 5 ммоль 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона (**134а,б**) и 6 ммоль ацилирующего агента (уксусный ангидрид или бензоилхлорид) в 15 мл пиридина перемешивали при температуре 20-22 °С 20 минут. К загустевшей реакционной массе добавляли 10 мл воды, осадок отделяли фильтрованием. Продукт реакции отделяли от примеси диацетоксипроизводного с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент хлороформ), затем кристаллизовали из спирта.

2-Анилино-8-ацетилокси-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинон (135а). Выход 1.5 г (83%), т.пл. 190-192 °С. УФ спектр, λ_{макс.}, нм (lg ε): 285 (4.33), 501 (3.78). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 2.32 с (3H, Me), 7.15 м (3H, H^{2,4,6}-PhNH), 7.32 т (2H, H^{3,5}-PhNH, *J* 7.9), 7.41 д (2H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 9.1), 7.44 д (2H, H⁷⁽⁶⁾, *J* 9.1), 9.65 с (1H, NH), 12.90 с (1H, OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 357 (15.0) [*M*]⁺, 315 (100), 280 (58.1), 77 (78.2), 51 (34.9), 43 (96.8), 32 (93.2).

Найдено, %: С 60.56; Н 3.29; N 3.85. $C_{18}H_{12}ClNO_5$. Вычислено, %: С 60.42; Н 3.36; N 3.92. M 357.75. Структура **135б** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Гатиловым Ю.В. (рис. 7 стр. 63) CCDC 888782 [142].

8-Ацетилокси-5-гидрокси-2-(N-(4-метилфенил)амино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (135б). Выход 1.5 г (80%), т.пл. 189-191 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 286 (4.73), 369 (3.41), 509 (3.70). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.30 с (3H, 4-Me), 2.33 с (3H, (CO)Me), 7.03 д (2H, H^{2,6}-PhNH, J 8.3), 7.13 д (2H, H^{3,5}-PhNH, J 8.3), 7.41 д (2H, H⁶⁽⁷⁾, J 9.1), 7.44 д (2H, H⁷⁽⁶⁾, J 9.1), 9.62 с (1H, NH), 12.97 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 373 (4.00) $[M+2]^+$, 372 (2.60) $[M+1]^+$, 371 (12.21) $[M]^+$, 329 (56.86), 294 (32.53), 91 (46.75), 65 (30.73), 43 (100). Найдено, %: С 61.77; Н 3.73; N 3.71. $C_{19}H_{14}NO_5Cl$. Вычислено, %: С 61.37; Н 3.77; N 3.78. M 371.78.

2-Анилино-8-бензоилокси-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинон (135в). Выход 1.8 г (85%), т.пл. 182-184 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 283 (4.39), 504 (3.86). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 7.11 м (3H, H^{2,4,6}-PhNH), 7.29 т (2H, H^{3,5}-PhNH, J 7.9), 7.47 д (1H, H⁶⁽⁷⁾, J 9.1), 7.62 м (3H, H⁷⁽⁶⁾, H^{3,5}-PhCO), 7.76 т (1H, H⁴-PhCO, J 7.5), 8.15 д (2H, H^{2,6}-PhCO, J 7.4), 9.63 с (1H, NH), 12.95 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 419 (0.40) $[M]^+$, 106 (7.41), 105 (100), 77 (44.54), 51 (10.11). Найдено, %: С 65.49; Н 3.06; N 3.20. $C_{23}H_{14}NO_5Cl$. Вычислено, %: С 65.79; Н 3.34; N 3.34. M 419.82.

8-Бензоилокси-5-гидрокси-2-(N-(4-метилфенил)амино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (135г). Выход 1.8 г (82%), т.пл. 181-183 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 287 (4.78), 371 (3.58), 522 (3.68). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.27 с (3H, Me), 6.99 д (3H, H^{2,6}-PhNH J 8.3), 7.09 д (2H, H^{3,5}-PhNH, J 8.2), 7.47 д (1H, H⁶⁽⁷⁾, J 9.1), 7.62 м (3H, H⁷⁽⁶⁾ H^{3,5}-PhCO), 7.76 т (1H, H⁴-PhCO, J 7.5), 8.15 д (2H, H^{2,6}-PhCO, J 7.5), 9.60 с (1H, NH), 13.00 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 435 (0.70) $[M+2]^+$, 433 (2.60) $[M]^+$, 106 (17.42), 105 (100), 77 (81.78), 51 (18.82). Найдено, %: С 66.36; Н 3.66; N 3.22. $C_{24}H_{16}NO_5Cl$. Вычислено, %: С 66.44; Н 3.69; N 3.23. M 433.85.

2-Ариламино-5,8-диацилокси-3-хлор-1,4-нафтохиноны (136а-г)

(общая методика). Раствор 5 ммоль 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона (134а,б) и 12.5 ммоль ацилирующего агента (уксусный ангидрид или бензоилхлорид) в 15 мл пиридина перемешивали при температуре 20-22 °С 40 минут. К реакционной массе добавляли 20 мл воды и выпавший осадок отделяли фильтрованием. Продукт кристаллизовали из спирта.

2-Анилино-5,8-диацетилокси-3-хлор-1,4-нафтохинон (136а). Выход: 1.74 г (87%), т.пл. 215-217 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 286 (4.37), 349 (3.68), 481 (3.66). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 2.33 с (3H, Me(OCO)C⁸⁽⁵⁾), 2.36 с (3H, Me(OCO)C⁵⁽⁸⁾), 7.10 м (3H, H^{2,4,6}-PhNH), 7.29 т (2H, H^{3,5}-PhNH, *J* 7.9), 7.60 д (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 8.8), 7.64 д (1H, H⁷⁽⁶⁾, *J* 8.8), 9.31 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 399 (13.6) [*M*]⁺, 315 (85.8), 280 (37.6), 77 (52.8), 51 (17.3), 43 (100), 32 (80.9). Найдено, %: С 60.11; Н 3.44; N 3.24. C₂₀H₁₄NO₆Cl. Вычислено, %: С 60.08; Н 3.50; N 3.50. *M* 399.79.

5,8-Диацетилокси-2-(N-(4-метилфенил)амино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (136б). Выход 1.86 г (90%), т.пл. 212-214 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 287 (4.76), 353 (3.62), 492 (3.58). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 2.28 с (3H, 4-Me), 2.34 с (3H, Me(OCO)C⁸⁽⁵⁾), 2.35 с (3H, Me(OCO)C⁵⁽⁸⁾), 6.97 д (2H, H^{2,6}-PhNH, *J* 8.3), 7.10 д (2H, H^{3,5}-PhNH, *J* 8.3), 7.59 д (2H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 8.8), 7.64 д (2H, H⁷⁽⁶⁾, *J* 8.8), 9.26 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 413 (0.40) [*M*]⁺, 329 (18.72), 91 (54.75), 65 (27.33), 43 (100). Найдено, %: С 61.26; Н 3.86; N 3.29. C₂₁H₁₆NO₆Cl. Вычислено, %: С 60.94; Н 3.87; N 3.39. *M* 413.82.

2-Анилино-5,8-дибензоилокси-3-хлор-1,4-нафтохинон (136в). Выход: 2.3 г (88%), т.пл. 220-222 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 283 (4.44), 348 (3.60), 480 (3.58). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 7.06 м (3H, H^{2,4,6}-PhNH), 7.25 т (2H, H^{3,5}-PhNH, *J* 7.9), 7.65 м (4H, H^{3,3,5,5}-PhCO), 7.79 м (2H, H^{4,4}-PhCO), 7.85 д (1H, H⁶⁽⁷⁾, *J* 8.8), 7.89 д (1H, H⁷⁽⁶⁾, *J* 8.8), 8.17 м (4H, H^{2,2,6,6}-PhCO), 9.30 с (1H, NH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 106 (8.91), 105 (100), 77 (32.83), 51

(5.41). Найдено, %: С 68.79; Н 3.28; N 2.36. $C_{30}H_{18}NO_6Cl$. Вычислено, %: С 68.77; Н 3.44; N 2.67. M 523.93.

5,8-Дибензоилокси-2-(N-(4-метилфенил)амино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (136г). Выход 2.4 г (89%), т.пл. 218-220 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \varepsilon$): 287 (4.78), 354 (3.64), 493 (3.58). Спектр ЯМР¹H (DMSO- d_6 , δ , м.д., J , Гц): 2.24 с (3H, Me), 6.95 д (2H, H^{2,6}-PhNH J 8.4), 7.05 д (2H, H^{3,5}-PhNH, J 8.3), 7.65 м (4H, H^{3,3,5,5}-PhCO), 7.79 м (2H, H^{4,4}-PhCO), 7.84 д (1H, H⁶⁽⁷⁾, J 8.8), 7.88 д (1H, H⁷⁽⁶⁾, J 8.8), 8.17 м (4H, H^{2,2,6,6}-PhCO), 9.26 с (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 537 (2.30) $[M]^+$, 106 (16.82), 105 (100), 77 (77.98), 51 (11.21). Найдено, %: С 68.91; Н 3.67; N 2.58. $C_{31}H_{20}NO_6Cl$. Вычислено, %: С 69.21; Н 3.72; N 2.60. M 537.96

3.6. Функционализация 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3- d][1,2,3]триазол-2-оксидов путем введения в их структуру оксимной группы и клик-реакцией с 5-пропаргилоксиметил-2'-дезоксинуридином

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

2-Алкиламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны (22з-к) получали на основе 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона и алкиламинов аналогично методике [199].

1-Алкил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3- d][1,2,3]триазол-2-оксиды (149а,в) синтезировали как описано ранее [167].

1-Бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3- d][1,2,3]триазол-2-оксид (149б). К 5.2 г (20 ммоль) 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22и**) в 40 мл уксусной кислоты прибавляли 2.8 г (40 ммоль) $NaNO_2$ небольшими порциями в течение 1 ч. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 20-22 °С, затем разбавили водой со льдом до объема 300 мл. Желтый осадок 2-(N-нитрозобутиламино)-3-хлор-1,4-нафтохинона (**23в**) отделяли фильтрованием, промывали водой, высушивали в темноте. Полученный N-нитрозамин **23в** (5.6 г; 19 ммоль) без дополнительной очистки растворяли в 40 мл смеси

ДМФА и этанола (1:1) и добавляли раствор 2.5 г (38 ммоль) NaN_3 в 15 мл воды. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 20-22 °С, затем разбавили холодной водой до объема 200 мл, выпавший осадок 2-азидо-3-(*N*-нитрозобутиламино)-1,4-нафтохинона экстрагировали 100 мл бензола. Бензольный раствор сушили CaCl_2 , доводили до кипения и кипятили 30 мин, затем раствор концентрировали до 25-30 мл. Выпавший при охлаждении желтый осадок 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**149б**) отделяли фильтрованием, промывали этанолом, высушивали, кристаллизовали из этанола. Выход 3.5 г (65% в пересчете на амин **22и**), т.пл. 196-198 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 213 (4.10), 257 (4.27), 286 (4.41), 336 (3.42), 428 (3.09). ИК спектр, см^{-1} : 2958 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2932 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2911 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2869 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1682, 1660 (C=O). Спектр ЯМР¹H (DMSO-d_6 , δ , м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3H, CH_3 , *J* 7.4), 1.36 секстет (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, *J* 7.5), 1.80 кв (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, *J* 7.3), 4.75 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, *J* 7.2), 7.93 м (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.14 м (2H, $\text{H}^{5,8}$). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн.}}$, %): 271 [*M*]⁺ (1.7), 254 (23.8), 185 (30.5), 158 (100), 104 (28.8), 102 (57.4), 76 (72.8), 75 (27.8), 57 (28.8), 50 (34.8), 41 (72.5), 39 (35.9), 30 (67.4), 29 (97.8), 27 (61.5). Найдено, %: С, 61.84; Н, 4.73; N, 15.51. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 61.99; Н, 4.83; N, 15.49%. *M* 271.28.

1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксимы (151а-в**) (общая методика).** К 10 ммоль 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**149а-в**) в 20 мл пиридина добавили 2 г (30 ммоль) гидрохлорида гидроксилamina. Реакционную массу кипятили в течение 30 мин, охлаждали, к загустевшей массе добавляли 20 мл воды. Осадок фильтровали, промывали водой, водным спиртом. Продукт желтого цвета кристаллизовали из спирта.

1-Метил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксим (151а**).** Выход 2.3 г (94%), т.пл. 250-252 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 224 (4.23), 255 (4.30), 264 (4.27), 287 (4.23), 350 (3.91). ИК спектр, см^{-1} : 3300-3000 (ОН), 1653 (C=O), 1618 (C=N), 1589 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-d_6 , δ , м.д.,

J , Гц): 4.09 с (3H, CH₃), 7.67 дт (1H, H⁶, J 7.7, J 1.3), 7.77 дт (1H, H⁷, J 7.7, J 1.3), 8.13 дд (1H, H⁸, J 7.7, J 1.3), 8.31 дд (1H, H⁵, J 7.7, J 1.3), 13.50 с (1H, NOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 244 [M]⁺ (18.3), 228 [$M-O$]⁺ (1.6), 214 [$M-NO$]⁺ (1.7), 146 (19.82), 130 (35.8), 115 (19.3), 114 (17.9), 102 (31.4), 90 (19.8), 88 (24.3), 76 (24.0), 75 (18.0), 50 (18.3), 39 (16.9), 32 (38.8), 30 (100) [NO]⁺. Найдено, %: C, 54.09; H, 3.09; N, 22.77. C₁₁H₈N₄O₃. Вычислено, %: C, 54.10; H, 3.30; N, 22.94. M 244.21.

1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксим (151б). Выход 2.7 г (96%), т.пл. 190-192 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 226 (4.18), 256 (4.27), 264 (4.24), 288 (4.18), 352 (3.88). ИК спектр, см⁻¹: 3400-3100 (OH), 2958 (C_{sp3}-H), 2932 (C_{sp3}-H), 2911 (C_{sp3}-H), 2971 (C_{sp3}-H), 1639 (C=O), 1608 (C=N), 1592 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J , Гц): 0.91 т (3H, CH₃, J 7.4), 1.34 секстет (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.5), 1.79 кв (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.4), 4.63 т (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.2), 7.69 дт (1H, H⁶, J 7.7, J 1.3), 7.79 дт (1H, H⁷, J 7.7, J 1.3), 8.16 дд (1H, H⁸, J 7.7, J 1.3), 8.34 дд (1H, H⁵, J 7.7, J 1.3), 13.50 с (1H, NOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 286 [M]⁺ (16.9), 270 [$M-O$]⁺ (8.0), 269 (30.8), 173 (77.8), 146 (50.3), 130 (100), 115 (44.1), 114 (36.2), 102 (69.3), 90 (44.6), 88 (43.1), 76 (33.5), 57 (84.4), 41 (75.7), 39 (39.6), 30 [NO]⁺ (61.8), 29 (99.3), 27 (47.9). Найдено, %: C, 58.34; H, 5.00; N, 19.12. C₁₄H₁₄N₄O₃. Вычислено, %: C, 58.74; H, 4.93; N, 19.57. M 286.29.

1-Бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксим (151в). Выход: 3.1 г (97%), т.пл. 236-238 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 221 (4.26), 256 (4.30), 264 (4.28), 288 (4.20), 355 (3.94). ИК спектр, см⁻¹: 3500-3200 (OH), 1626 (C=O), 1605 (C=N), 1592 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J , Гц): 5.84 с (2H, CH₂), 7.33-7.43 м (5H, Ar-H), 7.70 дт (1H, H⁶, J 7.7, J 1.3), 7.80 дт (1H, H⁷, J 7.7, J 1.3), 8.18 дд (1H, H⁸, J 7.7, J 1.3), 8.35 дд (1H, H⁵, J 7.7, J 1.3), 13.57 с (1H, NOH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 320 [M]⁺ (3.6), 304 [$M-O$]⁺ (0.8), 290 [$M-NO$]⁺ (1.7), 92 (7.2), 91 [C_7H_7]⁺ (100), 65 (7.7), 44 (6.2). Найдено, %: C, 63.68; H, 3.67; N, 17.72. C₁₇H₁₂N₄O₃. Вычислено, %: C, 63.75; H, 3.78; N, 17.49. M 320.31.

1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(O-ацилоксим)-2-оксиды (153а-е) (общая методика). К раствору 2 ммоль 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксида (**151а-в**) в 5 мл пиридина добавили 4 ммоль ацилирующего реагента – уксусного ангидрида (0.4 мл) / пропионового ангидрида (0.5 мл) / бензоилхлорида (0.5 мл). Реакционную массу перемешивали при 20-22 °С 20 минут. Исходное вещество переходило в раствор, затем кристаллизовался продукт реакции желтого цвета. Осадок фильтровали, промывали водой, высушивали, кристаллизовали из спирта.

1-Метил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(O-ацетил-оксим)-2-оксид (153а). Выход: 0.42 г (73%), т.пл. 200-202 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 218 (4.20), 255 (4.35), 288 (4.36), 341 (3.78), 392 (3.50). ИК спектр, см^{-1} : 1787 (OC=O), 1655 (C=O), 1608 (C=N), 1589 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 2.38 с (3H, COCH₃), 4.09 с (3H, NCH₃), 7.82 д.т (1H, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.88 д.т (1H, H⁷, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.19 д.д (1H, H⁸, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.41 д.д (1H, H⁵, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 286 [*M*]⁺ (8.5), 244 (48.4), 141 (19.7), 130 (27.4), 114 (22.3), 102 (17.9), 76 (15.1), 43 [C₂H₃O]⁺ (100), 42 (11.4), 32 (41.0), 30 (24.2). Найдено, %: С, 54.64; Н, 3.26; N, 19.41. C₁₃H₁₀N₄O₄. Вычислено, %: С, 54.55; Н, 3.52; N, 19.57. *M* 286.25.

1-Метил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(O-пропионил-оксим)-2-оксид (153б). Выход: 0.51 г (85%), т.пл. 194-195 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 219 (4.18), 255 (4.31), 288 (4.30), 341 (3.76), 392 (3.48). ИК спектр, см^{-1} : 2979 (C_{sp3}-H), 2921 (C_{sp3}-H), 1787 (OC=O), 1653 (C=O), 1608 (C=N), 1589 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 1.23 т (3H, CH₂CH₃, *J* 7.5), 2.70 к (2H, CH₂, *J* 7.5), 4.09 с (3H, NCH₃), 7.82 д.т (1H, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.88 д.т (1H, H⁷, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.19 д.д (1H, H⁸, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.41 д.д (1H, H⁵, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 300 (17.4) [*M*]⁺, 245 (13.1), 244 (98.0), 173 (12.5), 169 (19.8), 141 (32.4), 130 (43.2), 114 (34.0), 102 (23.3), 88 (10.8), 76 (15.6), 57 [C₃H₅O]⁺ (100), 30 (15.2), 29 [C₂H₅]⁺ (68.7). Найдено, %: С, 55.92; Н, 4.01; N, 18.65. C₁₄H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: С, 56.00; Н, 4.03; N, 18.66.

М 300.28.

1-Метил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-бензоил-оксим)-2-оксид (153в). Выход: 0.62 г (89%), т.пл. 225-227 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 229 (4.25), 256 (4.32), 290 (4.27), 343 (3.80), 397 (3.45). ИК спектр, см^{-1} : 1763 (OC=O), 1647 (C=O), 1607 (C=N), 1587 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 4.12 с (3H, CH₃), 7.67 т (2H, Ar-H^{3',5'}, *J* 7.5), 7.80 т (1H, Ar-H^{4'}, *J* 7.5), 7.85 т (1H, H⁶, *J* 7.7), 7.92 т (1H, H⁷, *J* 7.7), 8.21 д (1H, H⁸, *J* 7.7), 8.40 д (2H, Ar-H^{2',6'}, *J* 7.5), 8.41 д (1H, H⁵, *J* 7.7). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 348 [*M*]⁺ (3.7), 130 (17.2), 114 (12.4), 105 (100) [C₇H₅O⁺], 77 (54.8), 76 (14.3), 51 (30.7), 50 (17.1), 32 (82.2), 30 (15.5). Найдено, %: С, 61.68; Н, 3.30; N, 15.99. C₁₈H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: С, 62.07; Н, 3.47; N, 16.08. *M* 348.32.

1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетил-оксим)-2-оксид (153г). Выход: 0.60 г (92%), т.пл. 175-179 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 218 (4.19), 257 (4.31), 291 (4.31), 341 (3.72), 396 (3.46). ИК спектр, см^{-1} : 2961 (C_{sp3}-H), 2940 (C_{sp3}-H), 2907 (C_{sp3}-H), 2873 (C_{sp3}-H), 1785 (OC=O), 1654 (C=O), 1608 (C=N), 1589 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.4), 1.35 секстет (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.5), 1.79 кв (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.4), 2.38 с (3H, COCH₃), 4.62 т (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.2), 7.82 д.т (1H, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.88 д.т (1H, H⁷, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.19 д.д (1H, H⁸, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.41 д.д (1H, H⁵, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 328 [*M*]⁺ (0.7), 286 (5.4), 130 (10.6), 114 (5.9), 102 (7.9), 76 (5.8), 57 (14.3), 43 [C₂H₃O]⁺ (100), 41 (22.4), 39 (9.9), 30 (16.0), 29 (38.0), 27 (14.7), 15 (23.7). Найдено, %: С, 58.61; Н, 4.69; N, 16.92. C₁₆H₁₆N₄O₄. Вычислено, %: С, 58.53; Н, 4.91; N, 17.06. *M* 328.33.

1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-пропионил-оксим)-2-оксид (153д). Выход: 0.63 г (92%), т.пл. 148-152 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм (lg ϵ): 219 (4.22), 257 (4.35), 291 (4.32), 343 (3.79), 389 (3.51). ИК спектр, см^{-1} : 2961 (C_{sp3}-H), 2942 (C_{sp3}-H), 2873 (C_{sp3}-H), 1779 (OC=O), 1660 (C=O), 1612 (C=N), 1591 (C=C). Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ , м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.4), 1.23 т (3H, COCH₂CH₃, *J* 7.5), 1.35 секстет (2H,

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.5), 1.79 кв (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.4), 2.70 к (2H, COCH_2CH_3 , J 7.5), 4.62 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, J 7.2), 7.81 д.т (1H, H^6 , J 7.7, J 1.3), 7.87 д.т (1H, H^7 , J 7.7, J 1.3), 8.18 д.д (1H, H^8 , J 7.7, J 1.3), 8.40 д.д (1H, H^5 , J 7.7, J 1.3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 342 $[M]^+$ (19.0), 287 (12.8), 286 (97.0), 230 (90.4), 173 (12.8), 130 (33.3), 114 (14.3), 102 (12.7), 57 $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$ (100), 41 (16.6), 30 (10.8), 29 (65.9), 27 (20.5). Найдено, %: С, 59.28; Н, 5.14; N, 16.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 59.64; Н, 5.30; N, 16.37. М 342.36.

1-Бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-пропионил-оксим)-2-оксид (153e). Выход: 0.52 г (69%), т.пл. 198-200 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 218 (4.28), 257 (4.33), 290 (4.30), 345 (3.79), 390 (3.50). ИК спектр, cm^{-1} : 2982 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2945 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 2919 ($\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$), 1779 (OC=O), 1655 (C=O), 1610 (C=N), 1588 (C=C). Спектр ЯМР¹H ($\text{DMSO-}d_6$, δ , м.д., J , Гц): 1.22 т (3H, CH_3 , J 7.5), 2.70 к (2H, CH_2CH_3 , J 7.5 Hz), 5.84 с (2H, CH_2Ph), 7.34-7.44 м (5H, Ar-H), 7.82 д.т (1H, H^6 , J 7.7, J 1.3), 7.89 д.т (1H, H^7 , J 7.7, J 1.3), 8.20 д.д (1H, H^8 , J 7.7, J 1.3), 8.43 д.д (1H, H^5 , J 7.7, J 1.3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 376 $[M]^+$ (0.2), 92 (7.5), 91 $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ (100), 65 (7.9), 57 $[\text{C}_3\text{H}_5\text{O}]^+$ (32.4), 30 (6.7), 29 (31.8), 27 (10.7). Найдено, %: С, 63.81; Н, 4.24; N, 14.85. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 63.83; Н, 4.28; N, 14.89. М 376.37. Структура **153e** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В. (рис. 8 стр. 76).

3.6.2. Оксимирование 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов

1-Фенил-4,9-Диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол (21в), 1-бензил-4,9-Диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол (21д) получали по известной методике [26] на основе 2-анилино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22а**) и 2-бензиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22к**), константы соответствуют описанным ранее [202].

1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол (21г) получали аналогично [26]. 5.6 г (19 ммоль) 2-(*N*-нитрозобутиламино)-3-хлор-1,4-

нафтохинона (**23в**), полученного на основе 2-бутиламино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**22и**) как описано выше (см. эксп. часть стр. 103), без дополнительной очистки растворили в 100 мл этанола, добавили 25 мл 25%-ного раствора аммиака и перемешивали в течение 30 мин при 80 °С. Выпавший после охлаждения реакционной массы оранжевый осадок 2-амино-3-(*N*-нитрозобутиламино)-1,4-нафтохинона (**24б**) фильтровали, промывали водой, высушивали, затем растворяли в 40 мл уксусной кислоты и кипятили в течение 1 ч. После исчезновения из реакционной массы нитрозамина **24б** к раствору добавили 40 мл холодной воды, нагрели до кипения и охлаждали. Осадок 1-бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (**25а**) фильтровали, промывали водой, этанолом, высушили, кристаллизовали из водной уксусной кислоты. Бесцветные кристаллы. Выход: 3.0 г (58% в пересчете на амин **22и**), т.пл. 88-90 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3H, CH₃, *J* 7.4), 1.36 секстет (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.5), 1.80 кв (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.3), 4.75 (т, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.1), 7.92-7.94 м (2H, H^{6,7}), 8.12-8.15 (м, 2H, H^{5,8}). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 227 [*M*-N₂]⁺ (9.75), 213 (12.12), 212 (83.12), 210 (29.38), 198 (37.38), 185 (24.50), 184 (21.12), 172 (23.88), 171 (37.50), 154 (23.75), 115 (26.38), 114 (25.75), 104 (31.12), 76 (55.88), 75 (19.62), 57 (22.00), 41 (100), 39 (47.12), 27 (77.25), 15 (14.50). Найдено, %: C, 65.77; H, 4.96; N, 16.61. C₁₄H₁₃N₃O₂. Вычислено, %: C, 65.87; H, 5.13; N, 16.46. *M* = 255.28.

1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксимы (155а-в**)** (*общая методика*). К 5 ммоль 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазола (**21в-д**) в 10 мл пиридина добавили 1 г (15 ммоль) гидрохлорида гидроксиламина. Реакционную массу кипятили в течение 30 мин, охлаждали, к загустевшей массе добавляли 10 мл воды. Осадок фильтровали, промывали водой, водным спиртом, кристаллизовали из спирта. Бесцветные кристаллы.

1-Фенил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (155а**).** Выход: 1.36 г (94%), т.пл. 288-290 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 7.65 м (3H, Ar-H^{3',4',5'}), 7.69 д.т (1H, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.77 м (2H, Ar-H^{2',6'}),

7.83 д.т (1H, H⁷, J 7.7, J 1.3), 8.13 д.д (1H, H⁸, J 7.7, J 1.3), 8.41 д.д (1H, H⁵, J 7.7, J 1.3), 13.39 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 290 [M]⁺ (2.70), 104 (10.21), 103 (13.21), 77 (92.99), 76 (22.62), 75 (15.02), 51 (100), 50 (30.83), 40 (11.31), 39 (19.32). Найдено, %: C, 65.85; H, 3.68; N, 18.89. C₁₆H₁₀N₄O₂. Вычислено, %: C, 66.20; H, 3.47; N, 19.30. M 290.28.

1-Бутил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (155б).

Выход: 1.12 г (83%), т.пл. 206-210 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J , Гц): 0.92 т (3H, CH₃, J 7.4), 1.32 секстет (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.5), 1.90 кв (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.4), 4.84 т (2H, CH₂CH₂CH₂CH₃, J 7.2), 7.70 д.т (1H, H⁶, J 7.7, J 1.3), 7.82 д.т (1H, H⁷, J 7.7, J 1.3), 8.20 д.д (1H, H⁸, J 7.7, J 1.3), 8.38 д.д (1H, H⁵, J 7.7, J 1.3), 13.29 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 270 [M]⁺ (100), 186 (26.41), 130 (24.95), 127 (27.66), 115 (40.19), 114 (26.72), 104 (29.85), 103 (50.21), 41 (64.51), 39 (27.66), 29 (99.98), 27 (50.63). Найдено, %: C, 62.03; H, 5.02; N 20.89. C₁₄H₁₄N₄O₂. Вычислено, %: C, 62.21; H, 5.22; N, 20.73. M = 270.29.

1-Бензил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (155в).

Выход: 1.45 г (95%), т.пл. 298-300 °С. Спектр ЯМР¹H (DMSO-d₆, δ , м.д., J , Гц): 6.09 с (2H, CH₂), 7.36 м (5H, Ar-H), 7.69 д.т (1H, H⁶, J 7.7, J 1.3), 7.82 д.т (1H, H⁷, J 7.7, J 1.3), 8.19 д.д (1H, H⁸, J 7.7, J 1.3), 8.39 д.д (1H, H⁵, J 7.7, J 1.3), 13.34 с (1H, OH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 304 [M]⁺ (17.32), 276 (1.60), 260 (0.80), 259 (1.50), 92 (8.01), 91 [C_7H_7]⁺ (100), 65 (26.73), 63 (5.61), 51 (7.01), 39 (9.11). Найдено, %: C, 67.41; H, 3.83; N 18.59. C₁₇H₁₂N₄O₂. Вычислено, %: C, 67.10; H, 3.97; N, 18.41. M 304.31. Структура **155в** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В. (рис. 8 стр. 76).

1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(O-ацилоксимы)

(156а-в) (общая методика). К раствору 2 ммоль 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-*d*] [1,2,3]триазол-4-оксима (**155а-в**) в 5 мл пиридина добавили 0.4 мл (4 ммоль) уксусного ангидрида. Реакционную массу перемешивании при 20-22 °С 20 минут. Исходное вещество растворялось, из реакционной массы

кристаллизовался продукт реакции. Осадок фильтровали, промывали водой, высушивали, кристаллизовали из спирта. Бесцветные кристаллы.

1-Фенил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетил-оксим) (156а). Выход: 0.46 г (69%), т.пл. 263-265 °С. Спектр ЯМР¹Н (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 2.44 с (3Н, CH₃), 7.67 м (3Н, Ar-H^{3',4',5'}), 7.77 м (2Н, Ph^{2',6'}), 7.82 д.т (1Н, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.91 д.т (1Н, H⁷, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.16 д.д (1Н, CH⁸, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.48 д.д (1Н, CH⁵, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 332 (0.20) [*M*]⁺, 290 (45.85), 104 (35.04), 103 (27.83), 77 (91.99), 51 (51.05), 43 [*CH*₃*CO*]⁺ (100), 15 (21.82). Найдено, %: С, 64.88; Н, 3.46; N 16.87. С₁₈Н₁₂Н₄О₃. Вычислено, %: С, 65.06; Н, 3.64; N, 16.86. *M* 332.32. Структура **156а** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В. (рис. 8 стр. 76).

1-Бутил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетил-оксим) (156б). Выход: 0.44 г (71%), т.пл. 120-125 °С. Спектр ЯМР¹Н (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 0.92 т (3Н, CH₃, *J* 7.4), 1.33 секстет (2Н, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.4), 1.91 кв (2Н, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.4), 2.41 с (3Н, COCH₃), 4.83 т (2Н, CH₂CH₂CH₂CH₃, *J* 7.2), 7.82 д.т (1Н, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.89 д.т (1Н, H⁷, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.22 д.д (1Н, H⁸, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.44 д.д (1Н, H⁵, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 312 [*M*]⁺ (0.10), 271 (16.52), 270 [*M-CH*₂*CO*]⁺ (100), 214 (10.11), 127 (16.02), 115 (10.71), 103 (10.71), 43 (65.87), 41 (19.72), 29 (34.73), 27 (10.41), 15 (15.32). Найдено, %: С, 61.44; Н, 5.03; N 18.20. С₁₆Н₁₆Н₄О₃. Вычислено, %: С, 61.53; Н, 5.16; N, 17.94. *M* 312.33.

1-Бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетил-оксим) (156в). Выход: 0.54 г (78%), т.пл. 245-247 °С. Спектр ЯМР¹Н (DMSO-*d*₆, δ, м.д., *J*, Гц): 2.40 с (3Н, CH₃), 6.08 с (2Н, CH₂), 7.37 м (5Н, Ar-H), 7.82 д.т (1Н, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.3), 7.89 д.т (1Н, H⁷, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.21 д.д (1Н, H⁸, *J* 7.7, *J* 1.3), 8.45 д.д (1Н, H⁵, *J* 7.7, *J* 1.3). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 305 (5.61), 304 [*M-CH*₂*CO*]⁺ (28.33), 92 (8.61), 91 [C₇H₇]⁺ (100), 65 (12.81), 43 (23.22). Найдено, %: С, 66.17; Н, 3.86; N 16.35. С₁₉Н₁₄Н₄О₃. Вычислено, %: С, 65.89; Н, 4.07; N, 16.18. *M* 346.35.

3.6.3. Взаимодействие 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргилоксиметил-2'-дезоксинуридином

1-(3-Азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид (149г) синтезирован на основе 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона по описанной методике [188] (схема 89 стр 79). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 281 (4.00), 350 (3.15). Спектр люминесценции, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм: 510, 700, 920 (возбуждение, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм: 350, 463). **5-Пропаргилоксиметил-2'-дезоксинуридин (157)** был получен как описано ранее [189].

5-(((1-[3-(4,9-Диоксо-4,9-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидил)пропил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)метил)-2'-деоксинуридин (158). К раствору 0.3 г (1 ммоль) нуклеозида **157** и 0.36 г (1.2 ммоль) азиды **149г** в 30 мл диоксана прибавляли 4 мл 1М (4 ммоль) свежеприготовленного водного раствора аскорбата натрия, 4 мл 0.5 М (2 ммоль) водного раствора сульфата меди (II) и 5 мл 1М (5 ммоль) буферного раствора ацетата трэтиламмония (рН = 7). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при температуре 20-22 °С в течение 18 ч. По окончании реакции реакционную массу разбавляли 100 мл ДМФА, полученную суспензию перемешивали при 60 °С в течение 30 минут, фильтровали и концентрировали до объема 10-15 мл. Продукт **158** осаждали добавлением к полученному концентрату 10-кратного объема диэтилового эфира; осадок фильтровали, сушили на воздухе. Выход 0.36 г (60%). УФ спектр, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм ($\lg \epsilon$): 278 (4.50), 350 (3.55). Спектр флуоресценции, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм: 500 (возбуждение, $\lambda_{\text{макс.}}$, нм: 330, 465). Спектр ЯМР¹H (CD₃OD, δ , м.д., *J*, Гц): 2.10 м (2H, NCH₂CH₂CH₂-триазол), 2.43 м (2H, H^{2'}), 3.55 м (2H, H^{5'}), 3.77 дд (1H, H^{3'}, *J* 3.4, *J* 3.1), 4.14 м (2H, NCH₂CH₂CH₂-триазол), 4.23 м (1H, H^{4'}), 4.50 м (4H, OCH₂-U⁵, NCH₂CH₂CH₂-триазол), 4.67 т (2H, OCH₂-триазол, *J* 6.7), 6.15 т (1H, H^{1'}, *J* 6.8), 7.93 м (3H, 2H-Ar, H-триазол), 8.13 м (3H, 2H-Ar, 1H, U⁶). MALDI-TOF, [M-H]⁻: найдено, *m/z*: 593.53. C₂₆H₂₅N₈O₉. Вычислено, *m/z*: 593.55.

Выводы

1. 2-Бензиламино-1,4-нафтохиноны при обработке нитрующей смесью в уксусной кислоте превращаются в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы.
2. При обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте 2-ариламино-1,4-нафтохиноны циклизуются в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, а 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксиды.
3. 2-Ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохиноны селективно ацилируются в пиридине, причем более активной является гидроксильная группа, находящаяся в положении 8.
4. На основе 2-(4-фторанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинона и 2-анилино-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинона при нагревании с азидом натрия в ДМФА получены соответственно 2-аминобензо[*b*]феназин-6,11-дион и 7-гидроксибензо[*b*]феназин-6,11-дион, способные к дальнейшей функционализации.
5. Установлено, что оксимирование 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов, а также 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов протекает региоселективно по карбонильной группе, находящейся в положении 4.
6. 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксиды, продукты их ацилирования по оксимной группе, а также продукт конъюгации 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргил-оксиметил-2'-деоксиуридином обладают выраженной цитотоксической активностью.

Благодарности

Автор выражает искреннюю благодарность Штилю Александру Альбертовичу, д.м.н., профессору, заведующему лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина и его сотрудникам к.б.н. Глазуновой Валерии Александровне и к.б.н. Марковой Алина Александровна за исследование биологической активности синтезированных веществ.

Автор благодарит Васильеву Светлану Викторовну, к.х.н, доцента, научного сотрудника и Сильникова Владимира Николаевича, д.х.н., профессора, заведующего лабораторией органического синтеза Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН за проведение синтеза модифицированных производных нуклеозидов и изучение их люминесцентных свойств.

Автор выражает благодарность Грицан Нине Павловне, д.х.н., профессору, заведующей лабораторией механизмов реакций Института химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН за проведение и интерпретацию термодинамических расчетов реакции ацилирования 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов.

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, старшего научного сотрудника Института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, за выполнение рентгеноструктурного анализа для подтверждения строения молекул.

Автор выражает благодарность Тиховой Вере Дмитриевна, к.х.н., 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 научным сотрудникам Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Сташиной Галине Алексеевне и Фиргангу Сергею Игоревичу за проведение исследований соединений методами ЯМР-спектроскопии.

Глубокую и искреннюю благодарность автор выражает своему научному руководителю Горностаеву Леониду Михайловичу, д.х.н., профессору, заведующему кафедрой химии КГПУ им. В.П. Астафьева за научное руководство и неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы. Также автор сердечно благодарит сотрудников кафедры химии КГПУ им. В.П. Астафьева к.х.н. Кузнецову Анастасию Сергеевну, к.х.н. Арнольд Елену Владимировну и к.х.н. Лаврикову Татьяну Ильиничну за помощь во время написания диссертации.

Список литературы

1. Thomson, R. H. Naturally occurring quinones IV / R. H. Thomson – New York: Blackie Acad and Professional, 1997. – 746 p.
2. Венкатараман, К. Химия синтетических красителей. Т. 5. / К. Венкатараман; пер. с англ. – Ленинград: Химия, 1957. – 860 с.
3. Машковский, М. Д. Лекарственные средства. В 2 т. Т 1. / М. Д. Машковский – М.: Новая Волна, 2002. – 540 с.
4. Sartori, M. F. Heterocyclic Quinones from 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone/ M. F. Sartori // Chem. Rev. – 1963. – Vol. 63. – № 3. – P. 279–296.
5. Sarhan, A. E.-W. A. O. Chemoselective reactions of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone / A. E.-W. A. O. Sarhan, A. M. K. El-Dean, M. I. Abdel-Monem // Monatshefte fuer Chemie. – 1998. Vol. 129. – № 2. – P. 205–212.
6. Middleton, R. W. Heterocyclic quinones / R. W. Middleton, J. Parrick // The Chemistry of the Quinonoid Compounds / S. Patai, Z. Rappoport, Ed. – London: John Wiley & Sons Ltd, 1988. – V. 2. – Part 1. – P. 1019–1067.
7. Molfetta, F.A. A structure–activity relationship study of quinone compounds with trypanocidal activity / F. A. Molfetta, A. T. Bruni, K. M. Honório, A. B. F. da Silva // Eur. J. Med. Chem. – 2005. – Vol. 40. – P. 329–338.
8. Compain-Batissou Cudel, M. Synthese de nouvelles quinones heterocycliques par application des reactions de cycloadditions de diels-alder et 1,3-dipolaire. evaluation in vitro de leur activite sur toxoplasma Gondii: diplome de doctorat / Muriel Compain-Batissou Cudel; French. – Lyon I, 2007. – 211 p. <tel-00281991>.
9. Lee, H.-J. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of 2-Amino- and 2-Hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione Derivatives / H.-J. Lee, M.-E. Suh, C.-O. Lee // Bioorg. Med. Chem. – 2003. – Vol. 11 – P. 1511–1519.
10. Dembitsky, V. M. Novel Antitumor Agents: Marine Sponge Alkaloids, their Synthetic Analogs and Derivatives / V. M. Dembitsky, T. A. Gloriovova, V. V. Poroikov // Mini-Rev. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5. – № 3. – P. 319–336.

11. Jin, Z. Muscarine, imidazole, oxazole, and thiazole alkaloids / Z. Jin // *Nat. Prod. Rep.* – 2003. – Vol. 20. – № 6. – P. 584–605.
12. Grimmett, M. R. Imidazoles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications / M. R. Grimmett // *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* / A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds. – Oxford: Pergamon, 1984. – Vol. 5. – P. 457–498.
13. De Luca, L. Naturally occurring and synthetic imidazoles: their chemistry and their biological activities / L. De Luca // *Curr. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 13. – P. 1–23.
14. Машковский, М. Д. Лекарственные средства: в 2 т. Т. 2. / М. Д. Машковский – М.: Новая Волна, 2002. – 608 с.
15. Antonini, I. Heterocyclic Quinones with Potential Antitumor Activity. 2 Synthesis and Antitumor Activity of Some Benzimidazole-4,7-dione Derivatives / I. Antonini, F. Claudi, G. Cristalli, P. Franchetti, M. Grifantini, S. Martelli // *J. Med. Chem.* – 1988. – Vol. 31. – P. 260–264.
16. Craigo, W. A. Design of highly active analogues of the pyrrolo[1,2-*a*]benzimidazole antitumor agents / W. A. Craigo, B. W. Le Sueur, E. B. Skibo // *J. Med. Chem.* – 1999. – Vol. 42. – № 17. – P. 3324–3333.
17. 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.
18. Yoo, H.-W. Synthesis and cytotoxicity of 2-methyl-4,9-dihydro-1-substituted-1H-imidazo[4,5-*g*]quinoxaline-4,9-diones and 2,3-disubstituted-5,10-pyrazino[2,3-*g*]quinoxalinediones / H.-W. Yoo, M.-E. Suh, S. W. Park // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41. – № 24. – P. 4716–4722.
19. Suh, M.-E. Synthesis and cytotoxicity of 2-methyl-1-substituted-imidazo [4,5-*g*]quinoline-4,9-dione and 7,8-dihydro-10H-[1,4]oxazino[3',4':2,3]imidazo [4,5-*g*]quinoline-5,12-dione derivatives / M.-E. Suh, M.-J. Kang, H.-W. Yoo,

- S.-Y. Park, C.-O. Lee, // Bioorg. Med. Chem. – 2000. – Vol. 8. – № 8. – P. 2079–2083.
20. Kim, J. S. Synthesis and cytotoxicity of 1-substituted 2-methyl-1H-imidazo[4,5-g]phthalazine-4,9-dione derivatives / J. S. Kim, H.-J. Lee, M.-E. Suh, H.-Y. Park, S. K. Lee, H. J. Park, C. Kim, S. W. Park, C.-O. Lee // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – № 13 – P. 3683–3686.
 21. Hoover, J. R. E. Preparation of some imidazole derivatives of 1,4-naphthoquinone / J. R. E. Hoover, A. R. Day // J. Am. Chem. Soc. – 1954. – Vol. 76. – P. 4148–4152.
 22. 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.
 23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Truitt, P. 1,2-Disubstituted Naphth[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones and Corresponding Quaternary Salts¹ / P. Truitt, D. Hayes, L. T. Creagh // J. Med. Chem. – 1964. – Vol. 7. – № 3. – P. 362–364.

28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. VanAllan, J. A. Polynuclear Heterocycles. IV. The Synthesis of Some New Heterocyclic Quinones / J. A. VanAllan, G. A. Reynolds, R. E. Adel // J. Org. Chem. – 1963. – Vol. 28. – P. 524 – 527.
32. Pat. № EP 2310(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 // Eur. Pat. Appl. – 1979.
33. Pat. № US 4263309(A1)19810421 Polycyclic triazoles used to inhibit allergic responses / D. R. Buckle, H. Smith // England, Beecham Croup Limited. – 1981.
34. Pat. № EP 33215(A2)19810805 Anti-allergy compounds / D. R. Buckle, J. M. Tedder // EP Eur. Pat. Appl. – 1981.
35. 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.
36. 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.

37. Zhang, J. Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationicanthraquinone analogs / J. Zhang, N. Redman, A. P. Litke, J. Zeng, J. Zhan, K. Y. Chan, C.-W. T. Chang // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – № 1. – P. 498–503.
38. Chan, K. Y. Mode of action investigation for the antibacterial cationic anthraquinone analogs / K. Y. Chan, J. Zhang, C.-W. T. Chang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21. – P. 6353–6356.
39. Fosso, M. Y. Library synthesis and antibacterial investigation of cationic anthraquinone analogs / M. Y. Fosso, K. Y. Chan, R. Gregory, C.-W. T. Chang // *ACS Combinatorial Science.* – 2012. – Vol. 14. – № 3. – P. 231–235.
40. Pat. № WO2012/021409 Preparation of anthraquinone analogs for inhibition of cell grown / C.-W. T. Chang // Chang. Utah state university. – 2012.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. Buckle, D. R. Studies on v-triazoles. 9. Antiallergic 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d]-v-triazoles / D. R. Buckle, H. Smith, B. A. Spicer, J. M. Tedder // *J. Med. Chem.* – 1983. – Vol. 26. – № 5. – P. 714–719.
45. Shchekotikhin, A. E. Heterocyclic analogs of 5,12-naphthacenequinone. 1. Synthesis of heterocyclic analogs starting from 2,3-diaminoquinizarine / A. E.

- Shchekotikhin, I. G. Makarov, V. N. Buyanov, M. N. Preobrazhenskaya // Chemistry of heterocyclic Compounds. – 2005 – Vol. 41. – №7. – P. 914–920.
46. Mosby, W. L. Naphthaquinone Chemistry. Part IV The reactions of phosphines with vicinal bisazides / W. L. Mosby, M. L. Silva // J. Chem. Soc. – 1965 – P. 1003–1012.
 47. Mosby, W. L. Naphthoquinone chemistry. Part V. The reactions of azidonaphthoquinones with phosphite esters / W. L. Mosby, M. L. Silva // J. Chem. Soc. – 1965 – P. 2727–2731.
 48. Sun, D. Synthesis of 2-amino-1,2,3-triazole derivatives from vicinal diazides / D. Sun, W. H. Watson // J. Org. Chem. – 1997. – Vol. 62. – P. 4082 – 4084.
 49. Wolff, L. Anlagerung von Diazolimid an Chinone / L. Wolff // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1913. – Vol. 39. – № 2–3. – P. 274–297.
 50. 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.
 51. Хьюзген, Р. Синтезы через 1,3-диполярное присоединение / Р Хьюзген // Успехи химии. – 1966. – Т. 35. – Вып. 1. – С. 150–172.
 52. Abu-Orabi, S. T. Synthesis of mono- and bis-triazoles via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azide derivatives with naphtho- and benzoquinone / S. T. Abu-Orabi, M. Salehb, L. Al-Momania, I. Jibrila, Ya. Yousefb // Jordan J. Chem. – 2006. – Vol. 1. – № 2. – P. 109–120.
 53. Pat. № EP 33214(A2)19810805 Active triazoles / J. M. Tedder // Eur. Pat. Appl. – 1981.
 54. Pat. № EP 39552(A2)19811111 Naphthotriazole derivatives, their intermediates and pharmaceutical compositions containing them / D. R. Buckle, H. Smith, J. M. Tedder // Eur. Pat. Appl. – 1981.
 55. Tedder, J. M. Studies on v-triazoles. Part 8. Nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) reactions of nitro-4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d]-v-triazoles / J. M. Tedder, D. R. Buckle // J. Chem. Res. (S). – 1983. – Vol. 7. – № 1. – P. 12–13.

56. Pat. № EP 97468(A2)19840104 (Alkylthio)naphthotriazoles and their use in treating allergic diseases / D. R. Buckle, J. M. Tedder // Eur. Pat. Appl. – 1984.
57. Pat. № EP 112419(A1)19840704 Pharmacologically active naphthotriazole derivatives / H. Smith, D. R. Buckle // Eur. Pat. Appl. – 1984.
58. Kim, J. S. Synthesis of 1-/2-substituted-[1,2,3]triazolo[4,5-g]phthalazine-4,9-diones and evaluation of their cytotoxicity and topoisomerase II inhibition / J. S. Kim, H.-K. Rhee, H. J. Park, S. K. Lee, C.-O. Lee, H.-Y. P. Choo // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 4545–4550.
59. Benati, L. Thermal reactivity of tricyclic 4,5-diacyltriazolines resulting from addition of aryl azides to 1,4-naphthoquinone and 2-methyl-1,4-naphthoquinone / L. Benati, C. P. Montevecchia, P. Spagnolob // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1991. – №. 1. – P.71–77.
60. Alonso, G / G. Alonso, M. Fuertes, M. T. Garcia-Lopez, F. G. de las Heras, J.M. Infante, M Stud // Eur. J. Med. Chem. Chim. ther. – 1978. – Vol. 13. – № 2. – P. 155–160.
61. 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.
62. 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.
63. Zhang, Q. Synthesis of bioactive 1-alkyl-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-diones and N-aryl-2-aminomethylene-1,3-indanediones using water as the solvent / Q. Zhang, J. P. Shrestha, C.-W. T. Chang // Tetrahedron Lett. – 2014. – Vol. 55. – № 10. – P. 1839–1842.
64. Ackermann, L. Copper-catalyzed "Click" reaction/direct arylation sequence: modular syntheses of 1,2,3-triazoles / L. Ackermann, H. K. Potukuchi, D. Landsberg, R. Vicente //Org. Lett. – 2008. – Vol. 10. – P. 3081 – 3084.

65. Appukkuttan, P. A microwave-assisted click chemistry synthesis of 1,4-disubstituted 1,2,3-triazoles via a copper(I)-catalyzed three-component reaction / P. Appukkuttan, W. Dehaen, V. V. Fokin, E. Van der Eycken, // *Org. Lett.* – 2004. — Vol. 6. — P. 4223–4225.
66. Kumaraswamy, G. Tandem epoxide or aziridine ring opening by azide/copper catalyzed [3+2] cycloaddition: efficient synthesis of 1,2,3-triazolo β -hydroxy or β -tosylamino functionality motif / G. Kumaraswamy, K. Ankamma, A. Pitchaiah // *J. Org. Chem.* – 2007. — Vol. 72. — P. 9822–9825.
67. 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.
68. Cimmino, A. Phenazines and cancer / A. Cimmino, A. Evidente, V. Mathieu, A. Andolfi, F. Lefranc, A. Kornienkod, R. Kiss // *Nat. Prod. Rep.* – 2012. — Vol. 29. — P. 487–501.
69. Kim, Y.-S. Synthesis and cytotoxicity of 6,11-dihydro-pyrido- and 6,11-dihydro-benzo[2,3-*b*]phenazine-6,11-dione derivatives / Y.-S. Kim, S.-Y. Park, H.-J. Lee, M.-E. Suh, D. Schollmeyer, C.-O. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. — Vol. 11. — № 8. — P. 1709–1714.
70. Tuyun, A. F. Synthesis and *in vitro* biological evaluation of aminonaphthoquinones and benzo[*b*]phenazine-6,11-dione derivatives as potential antibacterial and antifungal compounds / A. F. Tuyun, N. Bayrak, H. Yildirim, N. Onul, E. M. Kara, B. O. Celik // *J. Chem.* – 2015. — Vol. 2015. — Art. ID 645902. — P. 1–8.
71. Castro, A. New 1,4-anthracenedione derivatives with fused heterocyclic rings: synthesis and biological evaluation / A. Castro, A. M. Gamito, V. Tangarife-Castaño, V. Roa-Linares, J. M. Miguel del Corral, A. Mesa-arango, L. Betancur // *RSC Advances.* – 2014. — Vol. 5. — № 2. — P. 1244–1261.
72. Liang, Z. N-type organic semiconductors based on π -deficient pentacenequinones: Synthesis, electronic structures, molecular packing, and

- thin film transistors / Z. Liang, Q. Tang, J. Liu, J. Li, F. Yan, Q. Miao // Chem. Mater. – 2010. – Vol. 22. – № 23. – P. 6438–6443.
73. VanAllan, J. A. Polynuclear Heterocycles. III / J. A. VanAllan, G. A. Reynolds, R. E. Adel // J. Org. Chem. – 1962 – Vol. 28. – P. 520–524.
 74. Liang, Z. Soluble and stable N-heteropentacenes with high field-effect mobility / Z. Liang, Q. Tang, J. Xu, Q. Miao // Adv. Mater. – 2011. – Vol. 23. – № 13. – P. 1535–1539.
 75. Fasani, E. Photoinduced reactions of benzo[b]phenazine / E. Fasani, M. Mella, A. Albini // Heterocycles. – 1995. – Vol. 40. – № 2. – P. 577 – 582.
 76. Swan, G. A. Phenazines / G. A. Swan, D. G. I. Felton // The Chemistry of Heterocyclic Compounds / A. Weissberger, Eds. – New York: Interscience Publishers, Inc., 1957. – 693 p. – P. 4.
 77. Ефимова, Г.А. Гетероциклические производные на основе замещенных 1,4-нафтохинонов / Г.А. Ефимова, Л.С. Эфрос // Журн. орг. химии. – 1966. – Т. 2. – Вып. 3. – С. 531–536.
 78. Nakazumi, H. Synthesis and Absorption Spectra of Annelated 5-Amino-1,4-diazaanthraquinones and Related Compounds / H. Nakazumi, K. Kondo, T. Kitao // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1981. – Vol. 54. – № 3. – P. 937–938.
 79. Diaz, R. Synthesis of a new polypyridinic highly conjugated ligand with electron-acceptor properties / R. Diaz, O. Reyes, A. Francois, A. M. Leiva, B. Loeb // Tetrahedron Lett. – 2001. – Vol. 42. – № 37. – P. 6463–6467.
 80. Chesneau, B. A fused donor-acceptor system based on an extended tetrathiafulvalene and a ruthenium complex of dipyridoquinoxaline / B. Chesneau, M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme // Org. Lett. – 2010. – Vol. 12. – № 21. – P. 4868–4871.
 81. Khalifa, M. M. A. Synthesis and *in-vitro* cytotoxic activity of novel benzo[b]phenazine-6,11-dione and 1,4-naphthoquinone derivatives / M. M. A. Khalifa, M. M. F. Ismail, E. Noaman // Bull. Pharm. Sci., Assiut University. – 2008. – Vol. 31. – Part 1. – P. 69–80.

82. Lee, H. J. Synthesis and cytotoxicity evaluation of 6,11-dihydro-pyridazo- and 6,11-dihydro-pyrido[2,3-*b*]phenazine-6,11-diones / H. J. Lee, J. S. Kim, S. Y. Park, M. E. Suh, H. J. Kim, E. K. Seo, C. O. Lee // Bioorg. Med. Chem. – 2004. – Vol. 12. – P. 1623–1628.
83. Nakazumi, H. Synthesis of 7,10-disubstituted benzo[*b*]phenazine-6,11-quinones / H. Nakazumi, K. Kondo, T. Kitao // Synthesis. – 1982. – № 10. – P. 878–879.
84. Ravichandiran, P. Design, synthesis, molecular docking as histone deacetylase (HDAC8) inhibitors, cytotoxicity and antibacterial evaluation of novel 6-(4-(4-aminophenylsulfonyl)phenylamino)-5*H*-benzo[*a*] phenoxazin-5-one derivatives / P. Ravichandiran, A. Jegan, D. Premnath, V. S. Periasamy, S. Vasanthkumar // Med. Chem. Res. – 2015. – Vol. 24. – № 1. – P. 197–208.
85. Kathawate, L. Reaction between lawsone and aminophenol derivatives: Synthesis, characterization, molecular structures and antiproliferative activity/ L. Kathawate, P. V. Joshi, T. K. Dash, S. Pal, M. Nikalje, T. Weyhermüller, V. G. Puranik, V. B. Konkimalla, S. Salunke-Gawali // J. Mol. Struct. – 2014. – Vol. 1075. – P. 397–405.
86. Пат. № WO2012/166862 Methods of inhibiting acetyltransferases ATase-1 and ATase-2 for treatment of Alzheimer's disease / L. Puglielli // WO PCT Int. Appl. – 2012.
87. Butenandt, A. Modellversuche zur Konstitution der Ommochrome: Die Kondensation von Hydroxy-chinonen mit o-Aminophenolen / A. Butenandt, E. Biekert, W. Schäfer // Justus Liebigs Annalen der Chemie – 1960. – Vol. 632. – P. 134–143.
88. Butenandt, A. Modellversuche zur Konstitution der Ommochrome: Anilinochinone als Zwischenstufen der Phenoxazonsynthese / A. Butenandt, E. Biekert, W. Schäfer // Justus Liebigs Annalen der Chemie. – 1960. – Vol. 632. – P. 143–157.
89. Кислородсодержащие, серусодержащие и другие гетероциклы / под ред. Д. Бартона, У. Д. Оллиса. // Общая органическая химия / под ред. П. Г.

- Сэммса: в 8 т.; пер. с англ. под ред. Н. К. Кочеткова. – М.: Химия, 1985. – Т. 9. – 800 с. – С. 585.
90. Agarwal, N. L. Quinone chemistry. Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with *o*-aminophenols under various conditions / N. L. Agarwal, W. Schaefer // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45. – № 11. – P. 2155–2161.
 91. Agarwal, N. L. Quinone chemistry. Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with 2-aminophenols in pyridine / N. L. Agarwal, W. Schaefer // J. Org. Chem. – 1980. – Vol. 45. – № 25. – P. 5144–5149.
 92. Горностаев, Л. М. О циклизации 2-хлор-3-(1,4-оксоциклогекса-2,5-диенилиденамино)-1,4-дигидронафталин-1,4-дионов в 6-хлор-10,12а-дигидрокси-7*H*,12*aH*-бензо[*c*]феноксазин-5-оны / Л. М. Горностаев, А. Е. Девяшина, Ю. В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – Вып. 5. – С. 763–766.
 93. Горностаев, Л. М. О взаимодействии 2-(4-гидроксианилино)-1,4-нафтохинонов с церий аммоний нитратом и хлорхроматом пиридиния / Л. М. Горностаев, А. Е. Девяшина, Ю. В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48. – Вып. 2. – С. 245–251.
 94. Agarwal, N. L. Quinone chemistry. Reaction of 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone with *o*-aminophenols under various conditions / N. L. Agarwal, R. L. Mital // Z. Naturforsch., B: Chem. Sci. – 1976. – Vol. 31. – P. 106–110.
 95. 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.
 96. Bannwitz, S. Synthesis and Structure–Activity Relationships of Lapacho Analogues. 2. 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, D. Krane, S. Vortherms, T. Kalin, C. Lindenschmidt, N. Z. Golpayegani, J. Tentrop, H. Prinz, K. Muller // J. Med. Chem. – Vol. 57. – № 14. – P. 6226–6239.
97. Pat. № US3039925/19620619 Compositions for the treatment of tuberculosis / G. Domagk, K. W. Schellhammer, S. Petersen, H. B. König // Germany. Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft. – 1962.
98. Pat. № AT221869/19620625 Fungizides Mittel / A. Wagner, W. Beck, Diskus A. // Germany. Linz. – 1962.
99. Carroll, F. I. Synthesis of 2-alkylnaphth[2,1-d]oxazole-4,5-diones / F. I. Carroll, J. T. Blackwell // J Chem. Soc.: Chem. Comm. – 1969. – Vol. 16. – P. 923–924.
100. Pat. № WO2015102369 1,2-Naphthoquinone derivatives for treating metabolic disease and preparation methods thereof / W. S. Lee, M. J. Lee, B. J. Kim, T. C. Roh, S. H. Lee, K. D. Lee, Y.-H. Lee, T. H. Kwak // S. Korea. KT & G Life Sciences Corp. – 2015.
101. Van Aeken, S. Unexpected reaction of 2-amino-1,4-naphthoquinone with aldehydes: new synthesis of naphtho[2,1-*d*]oxazole compounds, / S. Van Aeken, J. Deblander, J. De Houwer, T. Mosselmans, K. A. Tehrani // Tetrahedron. – 2011. – Vol. 67. – P. 512–517.
102. Fries, K. Neues über Dichlor-2,3-naphthochinon-1,4 / K. Fries, P. Ochwat // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1923. – Vol. 56. – P. 1291–1304.
103. Pat. № DE11111901957 Tuberculostatic 2-phenylnaphth[2,3-*d*]oxazole-4,9-quinone / C.-W. Schellhammer, S. Petersen, G. Domagk // DE Farbenfabriken Bayer A.-G. – 1957.
104. Brandy, Ya. Synthesis and cytotoxic activities of some 2-Arylnaphtho[2,3-*d*]oxazole-4,9-dione derivatives on androgen-dependent (LNCaP) and androgen-independent (PC3) human prostate cancer cell lines / Ya. Brandy, I. Ononiwu, D. Adediji, V. Williams, C. Mouamba, Ya. Kanaan, R. L. Jr.

- Copeland, D. A. Wright, R. J. Butcher, S. R. Denmeade, O. Bakare // *Investigational New Drugs*. – 2012. – Vol. 30. – № 4. – P. 1709–1714.
105. Hall, H. K. Jr. Synthesis and Structure of Heterocyclic Quinone Arylimines as Model Compounds for Polyaromatic Quinone Imines / H. K. Jr. Hall, A. B. Padias, I. Yahagi, P. A. Williams, M. A. Bruck, X. Drujon // *Macromolecules*. – 1995. – Vol. 28. – № 1. – P. 9–16.
106. Hammam, A. S. Heterocyclic quinones. XVI. The reaction of acid amides with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone, a novel route to naphth[2,3-d]oxazole-4,9-diones / A. S. Hammam, A.-M. Osman // *J. prakt. Chem. (Leipzig)* – 1977. – Vol. 319. – № 2. – P. 254–258.
107. De Oliveira, C. G. T. Synthesis and antimicrobial evaluation of oxazole-1,4-naphthquinones / C. G. T. de Oliveira, V. F. Ferreira, C. Freitasb, Ju. M. Carballidoc // *Heterocycl. Commun.* – 2002. – Vol. 8. – № 2. – P. 199–204.
108. Горелик, М. В. Химия антрахинонов и их производных / М. В. Горелик. – М.: Химия, 1983. – 296 с.
109. Wilbur, J. M. Preparation of Substituted 4,9-Naphth(2,3)-imidazolediones / J. M. Wilbur, A. R. Day // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25. – № 5. – P. 753–757.
110. Buckle, D. R. Synthesis and antiallergic activity of 2-hydroxy-3-nitro-1,4-naphthoquinones / D. R. Buckle, B.C.C. Cantello, H. Smith, R. J. Smith, D. A. Spicer // *J. Med. Chem.* – 1977. – Vol. 20. – № 8. – P. 1059–1064.
111. Baltzer, C. Ueber α -Naphochinonanilid und einige Derivate desselben / C. Baltzer // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1881. – Vol. 14. – P. 1899–1905.
112. Win, T. Direct Nitration of 3-Arylamino-2-chloro-1,4-naphthoquinones/ T. Win, S. Yerushalmi, S. Bittner // *Synthesis*. – 2005. – № 10. – P. 1631–1634.
113. 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.

114. Горностаев, Л. М. Синтез 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с азотной кислотой / Л. М. Горностаев, М. В. Вигант, О. И. Каргина, А. С. Кузнецова, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1369–1372. [Gornostaev L.M. Synthesis of 2-Aril-1-hydroxy-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones by Reaction of 2-Benzylamino-1,4-naphthoquinones with Nitric Acid / L. M. Gornostaev, M. V. Vigant, O. I. Kargina, A. S. Kuznetsova, Yu. G. Khalyavina, T. I. Lavrikova // Russ. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 49. – № 9. – P. 1354–1357].
115. Венкатараман, К. Аналитическая химия синтетических красителей / К. Венкатараман; пер. с англ. – Ленинград: Химия, 1979. – 576 с. – С. 208.
116. Органическая химия: учеб. для вузов. В 2 кн. Кн. 2. Специальный курс / Н. А. Тюкавкина, С. Э. Зурабян, В. Л. Белобородов [и др.]; под. ред. Н. А. Тюкавкиной. – М.: Дрофа, 2008. – 592 с.: ил. – С. 62.
117. Zvilichovsky, G. Synthesis and Properties of 7-Hydroxy-8-phenylxanthine and its Derivatives. Disproportionation to Derivatives of 8-Phenylxanthine and 6-Amino-5-nitrosouracil / G. Zvilichovsky, H. Garbi, E. Nemes // J. Heterocyclic Chem. – 1982. – Vol. 19. – P. 205.
118. Кричевский, Э. С. Синтез гидрированных производных бензимидазола на основе 2-нитродимедона / Э. С. Кричевский, Л. М. Алексеева, О. С. Анисимова, В. Г. Граник // Хим.-фармац. журн. – 1995. – Т. 29. – № 9. – С. 50–53.
119. 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. – P. 5652.
120. Kim, O. K. N-Hydroxybenzimidazole inhibitors of the transcription factor LcrF in *Yersinia*: novel antivirulence agents / O. K. Kim, L. K. Garrity-Ryan, V. J. Bartlett, M. C. Grier, A. K. Verma, G. Medjanis, Ja. E. Donatelli, A. B.

- Macone, S. K. Tanaka, S. B. Levy, M. N. Alekshun // *J. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 52. – P. 5626–5634.
121. Grier, M. C. N-Hydroxybenzimidazole inhibitors of ExsA MAR transcription factor in *Pseudomonas aeruginosa*: In vitro anti-virulence activity and metabolic stability / M. C. Grier, L. K. Garrity-Ryan, V. J. Bartlett, K. A. Klausner P. J. Donovan, C. Dudley, M. N. Alekshun, S. K. Tanaka, M. P. Draper, S. B. Levy, O. K. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 3380–3383.
122. Blangey, L. Über die Nitrosierung primärer aromatischer Aminen / L. Blangey // *Helvetica Chimica Acta.* – 1938. – Vol. 21. – P. 1579.
123. Hodgson, H. H. General method for the preparation of solid aryl diazonium sulphates / H. H. Hodgson, A. P. Mahadevan, // *J. Chem. Soc.* – 1947. – P. 325.
124. Dyall, L.K. Pyrolysis of Aryl Azides. IV. Neighbouring Group Effects by ortho Carbonyl Groups / L. K. Dyall // *Austral. J. Chem.* – 1977. – Vol. 30. – P. 2669–2678.
125. Горностаев, Л. М. Превращение 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксими под действием нитрозилсерной кислоты / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Ю. В. Гатилов, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг // *Журн. орг. химии.* – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1832–1838. [Gornostaev L.M. Conversion of 2-alkylamino-1,4-naphthoquinones to 2-alkylnaphtho [2,1-*d*] [1,3]oxazole-4,5-dione 4-oxime under the action of nitrosylsulfuric acid / L. M. Gornostaev, Yu. G. Khalyavina, T. I. Lavrikova, Yu. V. Gatilov, G. A. Stashina, S. I. Firgang // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 50. – № 12. – P. 1814–1820].
126. Кошечко, В. Г. Образование катион-радикалов в реакциях третичных аминов и некоторых гетероциклических соединений с электрофильными реагентами / В. Г. Кошечко, А. Н. Иноземцев, В. Д. Походенко // *Журн. орг. химии.* – 1981. – Т. 17. – Вып. 12. – С. 2608–2612.

127. Кошечко, В. Г. Влияние природы реагентов и среды на направление превращений катион-радикалов в реакции диариламинов с борфторидом нитрозония / В. Г. Кошечко, А. Н. Иноземцев, В. Д. Походенко // Журн. орг. химии. – 1983. – Т. 19. – Вып. 4. – С. 751–756.
128. Кошечко, В.Г., Иноземцев А.Н. Образование и превращения катион-радикалов в реакции N-нитрозирования диариламинов азотистой кислотой/ В. Г. Кошечко, А. Н. Иноземцев // Журн. орг. химии. – 1983. – Т. 53. – Вып. 9.– С. 2119–2122.
129. Hawkins, C. L. Reaction of HOCl with amino acids and peptides: EPR evidence for rapid rearrangement and fragmentation reactions of nitrogen-centred radicals / C. L. Hawkins, M. J. Davies // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2. – 1998. № 9. – P. 1937–1945.
130. Фокин, Е. П. Фотохимическая перегруппировка 2-N,N-диалкиларил(алкиларил)амино-1,4-нафтохинонов в производные нафт(2,1-*d*)-2,3-дигидрооксазола / Е. П. Фокин, Е. П. Прудченко // Изв. Сиб. отд. АН СССР. Сер. хим. н. – 1966. – № 7 – Вып. 2. – С. 98–104.
131. Грицан, Н. П. Природа и свойства реакционного состояния при фотолизе производных 2-амино-1,4-нафтохинона / Н. П. Грицан, Н. М. Бажин // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1980.– Вып. 6. – С. 1275–1280.
132. Грицан, Н. П. Механизм фотолиза производных 2-амино-1,4-нафтохинона / Н. П. Грицан, Н. М. Бажин // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1981. – Вып. 2. – С. 280–285.
133. Горностаев, Л. М. Циклизация 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг, В. В. Чернышев // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – Т. 63. – №3. – С. 739–743.
[Gornostaev, L. M. Cyclization of 2-arylamino-1,4-naphthoquinones to benzo[*b*]phenazine-6,11-dione 5-oxides / L. M. Gornostaev, Yu. G. Khalyavina, T. I. Lavrikova, G. A. Stashina, S. I. Firgang, V. V. Chernyshev // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 739–743].

134. Титова, С. П. Орто-нитрозодифениламины при перегруппировке Фишера-Хеппа / С. П. Титова, А. К. Аринич, М. В. Горелик // Журн. орг. химии. – 1986. – Т. 22. – Вып. 7. – С. 1562–1564.
135. Бочарова, Е. А. Синтез, структура некоторых нитрозоаренолов и 2-нитрозодифениламинов. Циклизация 2-нитрозодифениламинов в феназин-N-оксиды / Е. А. Бочарова, Л. М. Горностаев, Н. В. Геец // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т. 26. – №11. – С. 61–69.
136. Thomson, R. H. Studies in the juglone series. I. Some halogen derivatives and their reaction with aniline / R. H. Thomson // J. Org. Chem. – 1948. – Vol. 13. – № 3. – P. 377–383.
137. Физер, Л. Реагенты для органического синтеза. в 7 т. Т. 1 / Л. Физер, М. Физер; пер. с англ. под ред. И. Л. Кнунянца, Р. Г. Костяновского. – М.: Мир, 1970 – С. 25–28.
138. Moriconi, E. J. π -Equivalent Heterocyclic Congeners of Tropone. Azatropones / E. J. Moriconi, J. A. Maniscalco // J. Org. Chem. – 1972. – Vol. 37. – № 2. – P. 208. – 214.
139. Werner, L. H. Derivatives of Morphanthridine/ L. H. Werner, S. Ricca, E. Monasci, A. Rossi, V.P. Arya // J. Med. Chem. – 1965. – Vol. 8. – P. 74 – 80.
140. Вогулкина, Е. В. Реакция Шмидта в ряду аминопроизводных антрахинона / Е. В. Вогулкина, Е. В. Горностаев // Российские химические дни ХИД-99. Материалы международной научной конференции «Молодежь и химия». – Красноярск, 1999. – С. 35.
141. Perico, A. Synthesis, Characterization, and Analytical Studies of Adosupine, a Potential New Drug for Urinary Incontinence / A. Perico, A. Triolo, G. Viti, C. Mannucci, G. Caviglioli, A. Cocchiniv, V. Pestellini, P. Paoli, P. Dapporto // J. of Pharm. Sciens. – 1994. – Vol. 83. – № 2. – P. 137–142.
142. Горностаев, Л. М. Об ацилировании 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Н. П. Грицан, Ю. В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1323–1327. [Gornostaev L. M. Acylation of 2-Arylamino-3-chloro-5,8-

- dihydroxy-1,4-naphthoquinones / L. M. Gornostaev, Yu. G. Khalyavina, N. P. Gritsan, Yu. V. Gatilov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 49. – № 9. – P. 1307–1312].
143. Keith, T. A. Calculation of magnetic response properties using atoms in molecules / T. A. Keith, R. F. W Bader. // *Chem. Phys. Lett.* – 1992. – Vol. 194. – № 1-2. – P. 1–8.
144. Keith, T. A. Calculation of magnetic response properties using a continuous set of gauge transformations / T. A. Keith, R. F. W Bader. // *Chem. Phys. Lett.* – 1993. – Vol. 210. – P. 223–231.
145. Tomasi, J. Quantum Mechanical Continuum Solvation Models / J. Tomasi, B. Mennucci, R. Cammi // *Chem. Rev.* – 2005. – Vol. 105. – P. 2999–3094.
146. Barove, V. Integrated computational strategies for UV/vis spectra of large molecules in solution / V. Barove, A. Polimeno // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – Vol. 36. – P. 1724–1731.
147. Marenich, A. V. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions / A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar // *J. Phys. Chem.* – 2009. – Vol. 113. – № 18. – P. 6378–6396.
148. Frisch, M. J. A. Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc.: Wallingford CT. – 2009.
149. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // *J. Chem. Phys.* – 1993. – Vol. 98. – P. 5648–5652.
150. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr // *Phys. Rev.* – 1988. – Vol. 37. – P. 785–789.
151. Huang, L.-J. Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of Substituted 3-Chloro-5,8-dimethoxy-1,4-naphthoquinone and Related Compounds/ L.-J. Huang, F.-C. Chang, K.-H. Lee, J.-P. Wang, C.-M. Teng, S.-C. Kuo // *Bioorg. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 6. – № 12. – P. 2261–2269.

152. Huang, L. Bodipy Derivatives as Organic Triplet Photosensitizers for Aerobic Photoorganocatalytic Oxidative Coupling of Amines and Photooxidation of Dihydroxynaphthalenes / L. Huang, J. Zhao, S. Guo, C. Zhang, J. Ma // *J. Org. Chem.* – 2013. – Vol. 78. – № 11. – P. 5627–5637.
153. Ryu, C.-K. Synthesis and Antifungal Activity of Naphthalene-1,4-diones Modified at Positions 2, 3, and 5 / C.-K. Ryu, M. J. Chae // *Arch. Pharm. Res.* – 2005. – Vol. 28. – № 7. – P. 750–755.
154. Asche, C. Antitumour quinones / C. Asche // *Mini-Rev. Med. Chem.* – 2005. – Vol. 5. – № 5. – P. 449–467.
155. O'Brien, P. J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity/ P. J. O'Brien // *Chem. Biol. Interact.* – 1991. – Vol. 80. – P. 1–41.
156. Rich, S. Quinones / S. Rich // *Fungicides: An Advanced Treatise. Agricultural and Industrial. Applications, Environmental Interactions* / D. C. Torgeson, Eds. – New York: Academic Press, 1967. – Vol. 1 – 697 p
157. Martin, Y. C. Relationship between physical properties and antimalarial activities of 1,4-naphthoquinone / Y. C. Martin, T. M. Bustard, K. R. Lynn // *J. Med. Chem.* – 1973. – Vol. 16. – P. 1089–1093.
158. Lown, J. W. Anthracycline and Anthracenedione-based Anticancer Agents / J. W. Lown. – New York: Elsevier, 1988.
159. Monks, T. J. Quinone chemistry and toxicity / T. J. Monks, R. P. Hanzlik, G. M. Cohen, D. Ross, D. G. Graham // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 112. – P. 2–16.
160. Carbett, A. H. When Good Enzymes Go Bad: Conversion of Topoisomerase II to a Cellular Toxin by Antineoplastic Drugs / A. H. Carbett, N. Osterhoff // *Chem. Res. Toxicol.* – 1993. – Vol. 6. – P. 585–597.
161. Wang, J. C. DNA Topoisomerases / J. C. Wang // *Annu. Rev. Biochem.* – 1985. – Vol. 54. – P. 665–697.
162. Lown, J. W. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to

- cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents / J. W. Lown, H. H. Chen, J. A. Plambeck // *Biochem. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 28. – P. 2563–2568.
163. Benedetti-Doctorovich, V. Synthesis of 2-methyl-(Z)-4-(phenylimino)naphtho[2,3-d]oxazol-9-one, a monoimine quinone with selective cytotoxicity toward cancer cells / V. Benedetti-Doctorovich, E. M. Burgess, J. Lambropoulos, D. Lednicer, D. V. Derveer, L. H. Zalkow // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 710–712.
164. Di Chenna, P. H. Preparation and cytotoxicity toward cancer cells of mono(arylimino) derivatives of beta-lapachone / P. H. Di Chenna, V. Benedetti-Doctorovich, R. F. Baggio, M. T. Garland, G. Burton // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2486–2489.
165. Hwu, J. R. Photo-induced DNA cleavage by (heterocyclo)carbonyl oxime esters of anthraquinone / J. R. Hwu, J.-R. Yang, S.-C. Tsay, M.-H. Hsu, Y.-C. Chen, S.-S. Chou // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – №. 20. – P. 3312–3315.
166. Tseng, C.-H. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives. / C.-H. Tseng, Y.-L. Chen, S.-H. Yang, S.-I. Peng, C.-M. Cheng, C.-H. Han, S.-R. Lin, C.-C. Tzeng // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. – №. 14. – P. 5172–5182.
167. Радаева, Н. Ю. Циклизация 2-азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-4,9-диоксо-1*H*-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. [Radaeva, N. U. Cyclization of 2-azido-3-(alkyl-N-nitrosoamino)-1,4-naphthoquinones to 1-alkyl-1*H*-naphtho[2,3-*d*][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides / N. U. Radaeva, L. V. Dolgushina, V. T. Sakilidi, L. M. Gornostaev // *Russ. J. Org. Chem.* – 2005. – Vol. 41. – № 6. – P. 907–909].
168. Горностаев, Л. М. Получение и основно-катализируемое расщепление 1-арил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов / Л. М. Горностаев, Л. В. Долгушина, Ю. Г. Халявина, Г. А. Сташина, С. И.

- Фирганг // Изв. АН Сер. хим. – 2011. – Т. 60. – №1. – С. 150–152.
[Gornostaev, L. M. Synthesis and base-catalyzed cleavage of 1-aryl-4,9-dioxo-1*H*-naphtho[2,3-*d*][1,2,3]triazole 2-oxides / L. M. Gornostaev, L. V. Dolgushina, Yu. G. Khalyavina, G. A. Stashina, S. I. Firgang // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2011. – Vol. 60. – № 1. – P. 157–159].
169. Pat. № WO200923558 Compositions and methods for apoptosis modulators / J. J. Wu, L. Wang // VM Discovery Inc. – 2009.
170. Pat. № WO200533048 Wnt pathway antagonists / Ph. A. Beachy, J. K. Chen, R. K. Mann // The Johns Hopkins University. – 2005.
171. Устинов, А. В. Модификация нуклеиновых кислот с помощью реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения азидов и алкинов / А. В. Устинов, И. А. Степанова, В. В. Дубнякова, Т. С. Зацепин, Е. В. Ножевникова, В. А. Коршун // Биоорган. химия. – 2010. – Т. 36. – № 4. – С. 437–481.
172. Amblard, F. Cu(I)-Catalyzed Huisgen Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction in Nucleoside, Nucleotide, and Oligonucleotide Chemistry / F. Amblard, J. H. Cho, R. F. Schinazi // Chem. Rev. – 2009. – Vol. 109. – P. 4207–4220.
173. Ranasinghe, R. T. Fluorescence based strategies for genetic analysis / R. T. Ranasinghe, T. Brown // Chem. Commun. – 2005. – P. 5487–5502.
174. Leonard, N. J. Fluorescent nucleosides and nucleotides / N. J. Leonard, G. L. Tolman // Ann New York Acad. Sci. – 1975. – Vol. 255. – P. 43–58.
175. Chu, C. K. Nucleosides and nucleotides as antitumor and antiviral agents / C. K. Chu, D. C. Baker, Eds. – New York: Plenum Press, 1993.
176. De Clercq, E. Review: Antiviral drugs in current clinical use / E. De Clercq // J. Clin. Virol. – 2004. – Vol. 30. – P. 115–133.
177. Blagosklonny, M. V. Analysis of FDA approved anticancer drugs reveals the future of cancer therapy / M. V. Blagosklonny // Cell Cycle. – 2004. – Vol. 3. – P. 1035–1042.

178. Robak, T. Purine nucleoside analogues for the treatment of hematological malignancies: pharmacology and clinical applications / T. Robak, A. Korycka, M. Kasznicki, A. Wrzesien-Kus, P. Smolewski // *Curr. Cancer Drug Targets*. – 2005. – Vol. 5. – P. 421–444.
179. Miura, S. DNA polymerases as targets of anticancer nucleosides / S. Miura, S. Izuta // *Curr. Drug Targets*. – 2004. – Vol. 5. – P. 191–195.
180. James, N. S. Evaluation of polymethine dyes as potential probes for near infrared fluorescence imaging of tumors: Part – 1 / N. S. James, Y. Chen, P. Joshi, T. Y. Ohulchanskyy, M. Ethirajan, M. Henary, L. Strekowsk, R. K. Pandey // *Theranostics*. – 2013. – Vol. 3. – № 9. – P. 692–702.
181. Huisgen, R. 1,3-Dipolar Cycloadditions: Past and Future / R. Huisgen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – Vol. 2. – P. 565–598.
182. Huisgen, R. Kinetics and Mechanism of 1,3-Dipolar Cycloadditions / R. Huisgen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1963. – Vol. 2. – P. 633–645.
183. Tornøe, C. W. Peptidotriazoles on Solid Phase: [1,2,3]-Triazoles by Regiospecific Copper(I)-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloadditions of Terminal Alkynes to Azides / C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal // *J. Org. Chem.* – 2002. – Vol. 67. – P. 3057–3064.
184. Rostovtsev, V. V. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective ‘Ligation’ of Azides and Terminal Alkynes / V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – Vol. 41. – P. 2596–2599.
185. Meldal, M. Cu-catalyzed azide alkyne cycloaddition / M. Meldal, Ch. Tornøe // *Chem. Rev.* – 2008. – Vol. 108. – P. 2952–3015.
186. Tron, G. C. Click chemistry reactions in medicinal chemistry: Applications of the 1,3-dipolar cycloaddition between azides and alkynes / G. C. Tron, T. Pirali, R. A. Billington, P. L. Canonico, G. Sorba, A. A. Genazzani // *Med. Res. Rev.* – 2008. – Vol. 28. – № 2. – P. 278–308.
187. El-Sagheer, A. H. Click chemistry with DNA / A. H. El-Sagheer, T. Brown // *Chem. Soc. Rev.* – 2010. – Vol. 39. – P. 1388–1405.

188. Зверева, М. Н. Изучение механизма синтеза конденсированных 1,2,3-триазол-2-оксидов методом функционала плотности [Текст]: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03, 02.00.04: защищена 21.11.13: утв. 14.04.14 / Зверева Марина Николаевна. – Томск, 2013. – 115 с.
189. Vasilyeva, S. V. Synthesis of novel nucleoside 5'-triphosphates and phosphoramidites containing alkyne or amino groups for the postsynthetic functionalization of nucleic acids. / S. V. Vasilyeva, B. I. Budilkin, D. A. Konevets, V. N. Silnikov // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2011. – Vol. 30. – P. 753–767.
190. Furey, W. S. Use of fluorescence resonance energy transfer to investigate the conformation of DNA substrates bound to the Klenow fragment / W. S. Furey, C. M. Joyce, M. A. Osborne, D. Klenerman, J. A. Peliska, S. Balasubramanian // *Biochemistry*. – 1998. – Vol. 37. – P. 2979–2990.
191. Okamoto, A. Pyrene-labeled base-discriminating fluorescent DNA probes for homogeneous SNP typing / A. Okamoto, K. Kanatani, I. Saito // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – Vol. 126. – P. 4820–4827.
192. Vasilyeva, S. V. Novel fluorescent pyrimidine nucleosides containing 2,1,3-benzoxadiazole and naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one fragments / S. V. Vasilyeva, A. S. Kuznetsova, Ju. G. Khalyavina, V. A. Glazunova, A. A. Shtil, L. M. Gornostaev, V. N. Silnikov // *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. – 2014. – Vol. 33. – № 9. – P. 615–625.
193. Пат. № 2545091 РФ. 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью. / А. А. Штиль, В. А. Глазунова, Т. И. Лаврикова, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Заявитель и патентообладатель: ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, КГПУ им. В.П. Астафьева. Заявка № 2014110207/04 от 18.03.2014. Оpubл. 27.03.2015. Бюл. № 9.
194. Pat. № US3114755/19631217 Process for preparing bis-(monosubstitutedamino)-benzoquinones and monosubstitutedamino-naphthoquinones / R. A. Covey // US Rubber Company. – 1963.

195. Liu, B. Facile Synthesis of 2-Amino-1,4-naphthoquinones catalyzed by Molecular Iodine under Ultrasonic Irradiation / B. Liu, S.-J. Ji // *Synthetic Commun.* – 2008. – Vol. 38. – P. 1201–1211.
196. Виноград, Л. Х. / Л. Х. Виноград, С. М. Шейн, А. П. Черепивская, Г. В. Шалимова // *Жур. прикл. химии.* – 1965. – Т. 38. – С. 208 [CAPLUS AN 1965:66995].
197. Lisboa, C. S. C-H Functionalization of 1,4-Naphthoquinone by Oxidative Coupling with Anilines in the Presence of a Catalytic Quantity of Copper(II) Acetate / C. S. Lisboa, V. G. Santos, B. G. Vaz, N. C. Lucas, M. N. Eberlin, S. J. Garden // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 5264–5273.
198. Leyva, E. Synthesis, spectral and electrochemical characterization of novel 2-(fluoroanilino)-1,4-naphthoquinones / E. Leyva, L. I. Lopez, S. E. Loredocarrillo, M. Rodriguez-Kessler, A. Montes-Rojas // *J. Fluor. Chem.* – 2011. – Vol. 132. – P. 94–101.
199. Lien, J.-C. Synthesis and Antiplatelet, Antiinflammatory, and Antiallergic Activities of 2-Substituted 3-Chloro-1,4-naphthoquinone Derivatives / J.-C. Lien, L.-J. Huang, J.-P. Wang, C.-M. Teng, K.-H. Lee, S.-C. Kuo // *Bioorg. Med. Chem.* – 1997. – Vol. 5. – № 12. – P. 2111–2120.
200. Белицкая Л. Д. Исследование в области 1,4-нафтохинона. VII. Нуклеофильное замещение в ряду 2,3-дихлор-5-окси-1,4-нафтохинона и его производных / Л. Д. Белицкая, В. Т. Колесников // *Журн. орг. химии.* – 1984 – Т. 20 – С. 1920–1925.
201. Wheeler, A. S. Hydroxynaphthoquinone studies. VI. The chlorination of juglone / A. S. Wheeler, P. R. Dawson, J. L. McEwen // *J. Am. Chem. Soc.* – 1923. – Vol. 45. – P. 1970–1975.
202. Chen, B.-F. Metal Free Cycloaddition to Synthesize Naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-diones / B.-F. Chen, K.-K. Kuo, J. K. Vandavasi, S. S. K. Boominathan, C.-Yu Chen, Je.-J. Wang // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – Vol. 13. – № 35 – P. 9261–9266.

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Халявина, Ю. Г. Об ацилировании 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Н. П. Грицан, Ю. В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1323–1327. [Gornostaev L. M. Acylation of 2-Arylamino-3-chloro-5,8-dihydroxy-1,4-naphthoquinones / L. M. Gornostaev, Yu. G. Khalyavina, N. P. Gritsan, Yu. V. Gatilov // Russ. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 49. – № 9. – P. 1307–1312].
2. Халявина, Ю. Г. Синтез 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с азотной кислотой / Л. М. Горностаев, М. В. Вигант, О. И. Каргина, А. С. Кузнецова, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1369–1372. [Gornostaev L. M. Synthesis of 2-Aril-1-hydroxy-1*H*-naphtho[2,3-*d*]imidazole-4,9-diones by Reaction of 2-Benzylamino-1,4-naphthoquinones with Nitric Acid / L. M. Gornostaev, M. V. Vigant, O. I. Kargina, A. S. Kuznetsova, Yu. G. Khalyavina, T. I. Lavrikova // Russ. J. Org. Chem. – 2013. – Vol. 49. – № 9. – P. 1354–1357].
3. Халявина, Ю. Г. Циклизация 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг, В. В. Чернышев // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – Т. 63. – №3. – С. 739–743. [Gornostaev, L. M. Cyclization of 2-arylamino-1,4-naphthoquinones to benzo[*b*]phenazine-6,11-dione 5-oxides / L. M. Gornostaev, Yu. G. Khalyavina, T. I. Lavrikova, G. A. Stashina, S. I. Firgang, V. V. Chernyshev // Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2014. – Vol. 63. – № 3. – P. 739–743].
4. Khalyavina, Ju. G. Novel fluorescent pyrimidine nucleosides containing 2,1,3-benzoxadiazole and naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one fragments / S. V. Vasilyeva, A. S. Kuznetsova, Ju. G. Khalyavina, V. A. Glazunova, A. A. Shtil, L. M. Gornostaev, V. N. Silnikov // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2014. – Vol. 33. – № 9. – P. 615–625.

5. Халявина, Ю. Г. Превращение 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы под действием нитрозилсерной кислоты / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Ю. В. Гатилов, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1832–1838. [Gornostaev L.M. Conversion of 2-alkylamino-1,4-naphthoquinones to 2-alkylnaphtho [2,1-*d*][1,3]oxazole-4,5-dione 4-oxime under the action of nitrosylsulfuric acid / L. M. Gornostaev, Yu. G. Khalyavina, T. I. Lavrikova, Yu. V. Gatilov, G. A. Stashina, S. I. Firgang // Russ. J. Org. Chem. – 2014. – Vol. 50. – № 12. – P. 1814–1820].
6. Пат. № 2545091 РФ. 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью. / А. А. Штиль, В. А. Глазунова, Т. И. Лаврикова, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Заявитель и патентообладатель: ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, КГПУ им. В.П. Астафьева. Заявка № 2014110207/04 от 18.03.2014. Опубл. 27.03.2015. Бюл. № 9.

**Результаты диссертации представлены на международных
и отечественных конференциях:**

1. Халявина, Ю. Г. Синтез и свойства 6,11-бензо[*b*]феназинхинонов / И. А. Еремина, Ю. Г. Халявина, Л. В. Долгушина // Химическая наука и образование Красноярья: материалы IV Региональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 13-15 мая 2010. – Красноярск, 2010. – С. 52–54.
2. Халявина, Ю. Г. Особенности ацетилирования 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Актуальные проблемы органической химии: материалы XIII Молодежной школы-конференции. Новосибирск, 12-19 сентября 2010. – Новосибирск, 2010. – С 174.

3. Халявина, Ю. Г. Изучение реакций некоторых азолов и азинов нафтохинонового ряда, протекающих с участием карбонильной группы / В. А. Ласкина, И. А. Еремина, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы V Региональной научно-практической конференции, посвященной Году химии. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 12–13 мая 2011. – Красноярск, 2011. – С. 50–54.
4. Халявина, Ю. Г. Синтез бензофеназиндион-*N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов II Всероссийской научной конференции (с межд. участием). Москва, РУДН, 23–27 апреля 2012. – Москва, 2012 – С. 172.
5. Халявина, Ю. Г. Реакция 1-метил-4,9-диоксонафто[2,3-*d*]триазол-2-оксида с гироксиламином / А. А. Мыжылай, М. Ю. Биче-оол, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Л. М. Горностаев // Молодежь и наука XXI века: материалы XIV Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Красноярск, КГПУ им. В. П. Астафьева, 16 мая 2013. – Красноярск, 2013. – Т. 2. – С. 21–22.
6. Халявина, Ю. Г. Реакции 2-ариламино-1,4 нафтохинонов и 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой / Т. А. Лященко, Е. В. Арнольд, Ю. Г. Халявина, И. С. Крюковская, Т. И. Лаврикова, Л. М. Горностаев // ОргХим-2013: тезисы докладов Кластера конференций по органической химии. Санкт-Петербург, пос. Репино, 17–21 июня 2013. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 297.
7. Халявина, Ю. Г. Синтез функционализированных бензо[*b*]феназин-6,11-дион-12-оксидов / Н. В. Киселёва, Э. С. Лебедева, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи: тезисы докладов Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ. Иркутск, ИГУ, 23-26 мая 2013. – Иркутск, 2013. – С. 108–109.

8. Халявина, Ю. Г. Особенности реакций оксимирования 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Н. В. Киселёва, В. В. Чернышев, Л. М. Горностаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с межд. участием) к 55-летию Российского университета дружбы народов. Москва, РУДН, 21–25 апреля 2014. – Москва, 2014. – С 317.
9. Халявина, Ю. Г. Синтез биологически активных производных 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. В. Киселева, Н. В. Киселева, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 20–22 мая 2015. – Красноярск, 2015 – С. 30–36.
10. Халявина, Ю.Г. Синтез и функционализация оксимов 1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев, Т. И. Лаврикова, И. В. Калашникова, Н. В. Киселёва, В. В. Чернышев // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты: сборник тезисов V Международной конференции СВС2015, посвященной 100-летию профессора А.Н. Коста. Санкт-Петербург, 31 августа – 3 сентября 2015. – М.: МБФНП, 2015. С. 234.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина

Лаборатория механизмов гибели опухолевых клеток

Каширское шоссе, 24

тел. 499-612-7834

Москва 115478

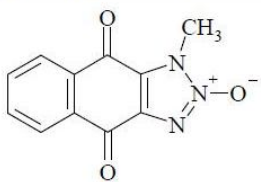
Акт испытаний цитотоксичности соединений

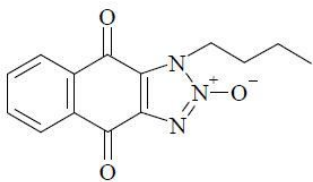
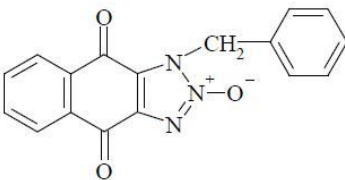
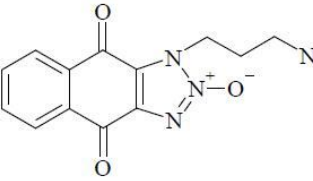
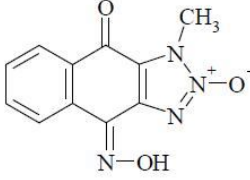
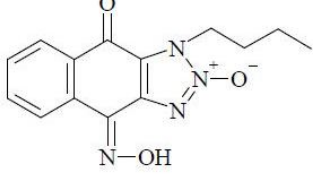
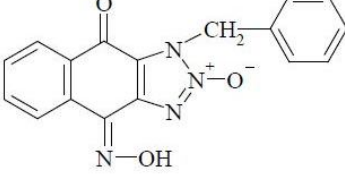
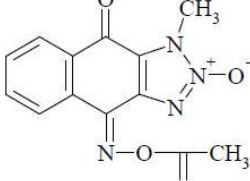
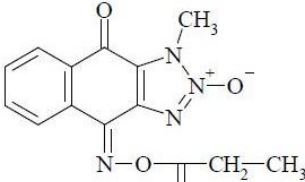
Все соединения растворяли в ДМСО до концентрации 10 мМ.

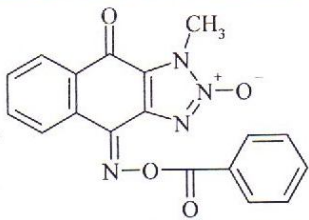
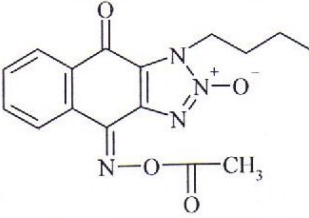
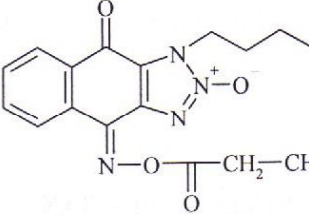
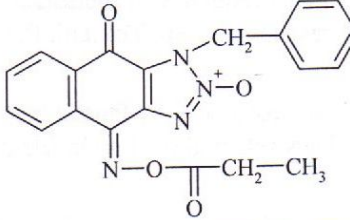
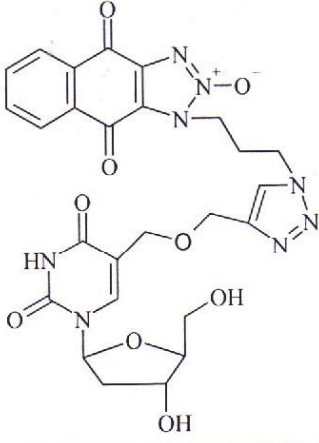
Клетки линии НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) рассевали на 96-луночные планшеты (Costar, США) в концентрации $5-10 \times 10^3$ клеток в 190 мкл культуральной среды. В лунки вносили исследуемые соединения до конечных концентраций 0,1-50 мкМ. Объем вносимых веществ не превышал 5% объема среды в лунках. Культуры инкубировали при 37°C в атмосфере с 5% содержанием CO₂ в течение 72 часов.

По окончании инкубации в лунки вносили 20 мкл водного раствора МТТ (Sigma, США), и планшеты помещали в CO₂-инкубатор на 2 часа. О жизнеспособности клеток судили по цветной реакции, развивающейся при восстановлении МТТ в формазан дегидрогеназами митохондрий (МТТ-тест). Окраску регистрировали на спектрофотометре при длине волны возбуждения 540 нм. При вычислении процента выживших клеток при той или иной концентрации исследуемых вещества оптическую плотность в лунках, где клетки инкубировались только с растворителем (контроль), принимали за 100%.

В качестве положительного контроля использовали те же концентрации доксорубина. Доксорубин (адриамицин) – антибиотик антрациклинового ряда, обладающий выраженной противоопухолевой активностью.

№	Структура соединения	М, г/моль	IC ₅₀ , мкМ
149a		C ₁₁ H ₇ N ₃ O ₃ 229.20	0.3

1496		$C_{14}H_{13}N_3O_3$ 271.28	0.6
149B		$C_{17}H_{11}N_3O_3$ 305.30	0.1
149Г		$C_{13}H_{10}N_6O_3$ 298.26	0.1
151a		$C_{11}H_8N_4O_3$ 244.21	0.7
1516		$C_{14}H_{14}N_4O_3$ 286.29	1.2
151B		$C_{17}H_{12}N_4O_3$ 320.31	0.1
153a		$C_{13}H_{10}N_4O_4$ 286.25	0.1
1536		$C_{14}H_{12}N_4O_4$ 300.28	1.4

153в		$C_{18}H_{12}N_4O_4$ 348.32	0.1
153г		$C_{16}H_{16}N_4O_4$ 328.33	0.7
153д		$C_{17}H_{18}N_4O_4$ 342.36	0.8
153е		$C_{20}H_{16}N_4O_4$ 376.37	0.4
158		$C_{26}H_{26}N_8O_9$ 594.55	0.5
Доксорубицин (стандарт)			0.2

Эксперименты выполнила
кандидат биологических наук

Заведующий лабораторией
механизмов гибели опухолевых клеток
доктор медицинских наук
9 июня 2015 г.



Маркова А.А.



Штиль А.А.