

На правах рукописи

Руковец

Руковец Татьяна Анатольевна

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

1.4.3. Органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Красноярск 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»

Научный руководитель: **Горностаев Леонид Михайлович,**
доктор химических наук, профессор, профессор кафедры биологии, химии и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева», г. Красноярск

Официальные оппоненты: **Клименко Любовь Степановна,**
доктор химических наук, профессор Института нефти и газа Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Югорский государственный университет», г. Ханты-Мансийск

Савельев Виктор Александрович,
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Ведущая организация Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург

Защита состоится «27» января 2023 г. в 09:30 часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01, созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, НИОХ СО РАН, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан « » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Производные 1,2 - нафтохинона представляют интерес как с точки зрения изучения их реакционной способности, так и практической значимости. Фрагменты хинонов встречаются в веществах, проявляющих противораковую, антибактериальную, фунгицидную и антималярийную активность. 6-Бromo-1,2-нафтохинон (бонафтон) – лекарственный препарат для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи.

Потенциально возможными продуктами превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов являются из N-оксидные производные. Известно, что феназины проявляют различные виды биологической активности, включая противоопухолевую, антималярийную, антимикробную активность, а также являются важнейшими регуляторами метаболизма. Феназин-N-оксиды обладают антибактериальными свойствами, а также могут использоваться в качестве пролекарств в противоопухолевой терапии и как источники оксида азота(II). Бензо[*a*]феназины и их производные обладают избирательной противораковой активностью.

Малоизученными являются монооксимы, получаемые на основе производных 1,2-нафтохинона, содержащих в положениях 2,4 amino- и иминогруппы. Известно, что оксимы хинонов проявляют меньшую кардиотоксичность, чем соответствующие хиноны, перспективные в качестве противоопухолевых препаратов.

Не изучены реакции азотсодержащих производных 1,2-нафтохинона, включающие сужение циклов под действием алкилатов и высоконуклеофильных циклических аминов.

Кроме того, к настоящему времени не изучено взаимодействие азотистых производных 1,2-нафтохинона с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином). Потенциальные продукты таких реакций могут представлять интерес, на наш взгляд, для изучения биологической активности.

Цель диссертационной работы: изучение реакций производных amino(аминоимино)-1,2-нафтохинона с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте, гидроксиламином, 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином), а также свойств получаемых продуктов.

Для достижения цели решались следующие задачи:

1) Изучить реакции 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте, а также химические свойства образующихся 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-диононов.

2) Изучить пути превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в

2-ариламино-1,4-нафтохиноны.

3) Изучить особенности реакции оксимирования 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онов.

4) Изучить реакции 4-(метилфениламино)-1,2-нафтохинонов и 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нингидрином.

5) Идентифицировать получаемые продукты физико-химическими методами.

6) Оценить биологическую активность новых получаемых продуктов.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Обнаружена новая реакция, протекающая между 4-ариламино-1,2-нафтохинонами и нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте и приводящая к 7-оксидам бензо[*a*]феназин-5,6-дионон.

Впервые установлено, что 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионон при обработке метанольным раствором гидроксида калия превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при взаимодействии с пирролидином - в 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-10-оксиды.

Впервые установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов протекает по двум маршрутам, включающим образование 2-гидрокси-1,4-нафтохинона и 2-ариламино-4-арилиминонафталин-1(4*H*)-онов.

Установлено, что оксимирование 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онов протекает региоселективно в положение 4.

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

Установлено, что реакции 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нингидрином протекают с участием оксимной группы и при этом образуются 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды.

Практическая значимость работы

Разработаны удобные синтетические подходы к новым группам гетероциклических соединений: 7-оксидам бензо[*a*]феназин-5,6-дионон, 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онам, 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-10-оксидам, 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онам, 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-

арил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7-(6*bH*)-трионам и 6-[ариламино-(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидам.

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

Методы исследования. Работа выполнялась методами тонкого органического синтеза. Для установления структуры синтезированных соединений использован комплекс физико-химических методов анализа - УФ, ИК, ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии с привлечением методов двумерной спектроскопии (¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBSC), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

Положения, выносимые на защиту

1) Способ получения новой группы соединений – 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов путем обработки 4-ариламино-1,2-нафтохинонов раствором нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте.

2) Превращение 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны при обработке метанольным раствором гидроксида калия и в 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-10-оксиды при взаимодействии с пирролидином.

3) Оксимирование 2-(*R*¹-амино)-4-(*R*²-имино)нафталин-1(4*H*)-онов гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине приводит к 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онам.

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

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

б) Реакции 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов с нингидрином протекают с участием оксимной группы с образованием 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[g]-индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов.

Достоверность результатов работы обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования. Строение впервые полученных веществ доказано методами ^1H и ^{13}C , ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC), масс-спектрометрии высокого разрешения. Анализ состава, структуры и чистоты полученных соединений осуществлялся на приборах НИОХ СО РАН (г. Новосибирск), ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва). Антипролиферативная активность новых соединений исследована в лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина (г. Москва).

Апробация результатов диссертационной работы.

Основные результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на российских и международных конференциях: Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Третья Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Ставрополь, 2013); VIII, XI, X, XI, XII Межрегиональная научно-практическая конференция Химическая наука и образование Красноярья (Красноярск, 2015-2019); XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященная 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2016); VIII Международная конференция РХО им. Д.И. Менделеева: «Ресурсо- и энергосберегающие технологии в химической и нефтехимической промышленности» (Москва, 2017); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017); VII Международная научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (Томск, 2018); Всероссийская школа-конференция, посвященная 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ «Байкальская школа-конференция по химии» (Иркутск, 2018); Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2018); XIII и XIV Всероссийская

научно-практическая конференция Химическая наука и образование Красноярья в рамках XXII Международного научно-практического форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука XXI века» (Красноярск, 2020-2021).

Личный вклад автора заключается в поиске и анализе научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, запись УФ и ИК-спектров. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

Публикации по теме диссертации. Результаты работы представлены в 6 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в международных системах цитирования Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК РФ для публикации диссертационных исследований, 14 тезисах докладов и материалов на межрегиональных, всероссийских и международных конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов, списка сокращений и списка литературы, содержащего 137 наименований. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, включает 62 схемы, 30 рисунков и одну таблицу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

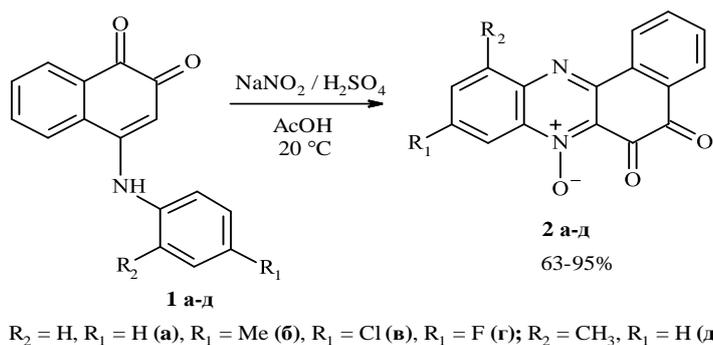
Введение содержит обоснование актуальности исследования, формулировки цели и основных задач работы, научной новизны, практической значимости работы и положений, выносимых на защиту. Кроме того, во введении отражены личный вклад автора в работу, апробация работы, структура и объем диссертации.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез и свойства 1,2-нафтохинона и его производных состоит из шести разделов. В первом разделе приведены способы получения 1,2-нафтохинона, второй раздел посвящен методам синтеза 4-R-амино-1,2-нафтохинона, в третьем разделе представлены имеющиеся в литературе сведения об амин-иминной таутомерии 4-амино-1,2-нафтохинонов и 2-гидрокси-1,4-нафтохинониминов, четвертый раздел посвящен оксимированию полициклических хинонов, в пятом разделе показаны реакции 1,4-нафтохинонов и их аминопроизводных с нингидрином. В последнем разделе представлены методы синтеза и практическая значимость феназинов и их производных.

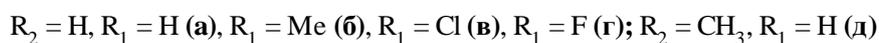
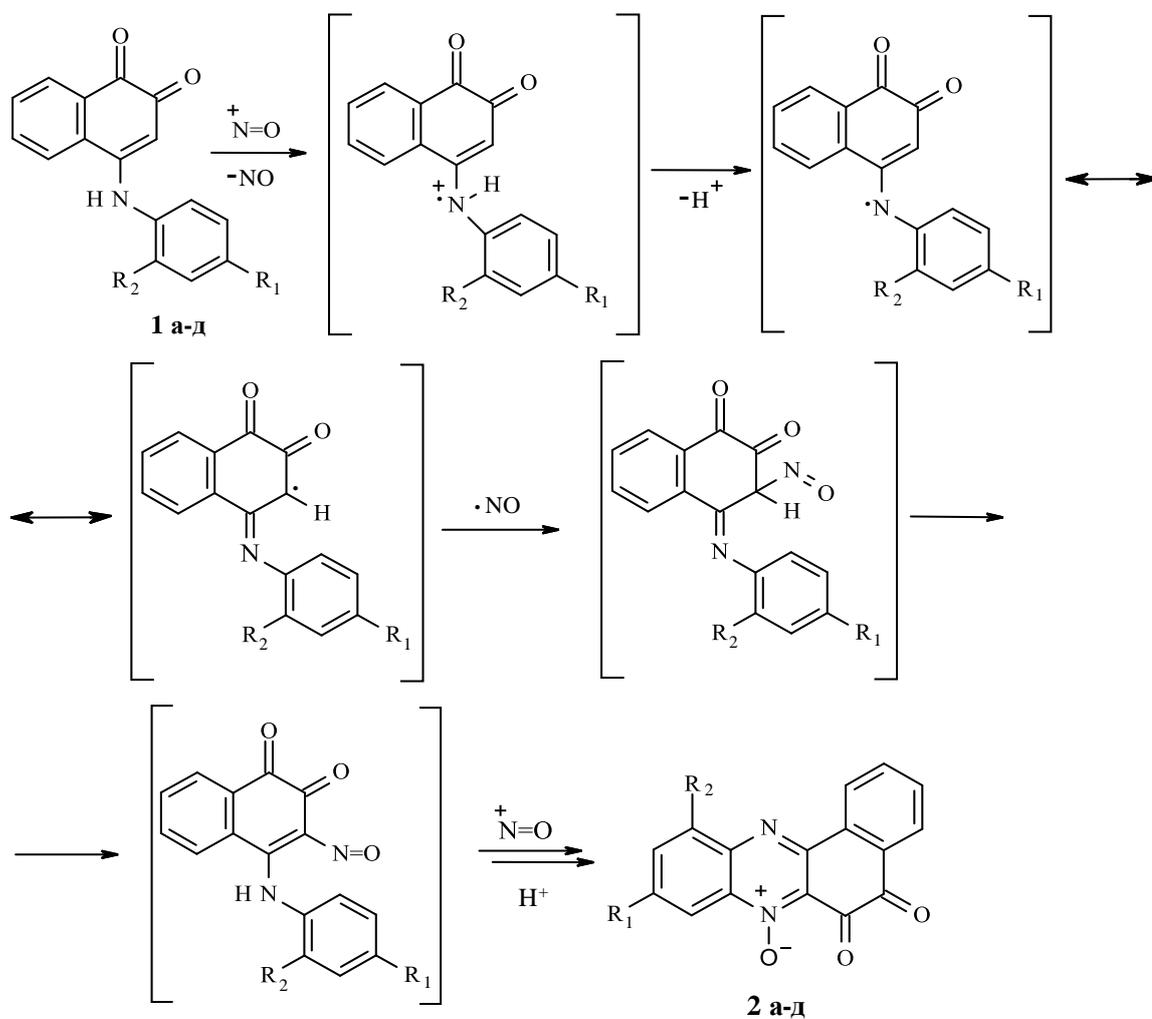
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ состоит из восьми разделов: в первом описывается превращение 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-диононов под действием нитрозилсерной кислоты, во втором - взаимодействие 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-диононов с метанольным раствором щелочи и пирролидином, в третьем - аминирование 1,2-нафтохинона, 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия, в четвертом - оксимирование 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4*H*)-ононов, пятый раздел посвящен изучению изомеризации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны, в шестом и седьмом разделах показано изучение взаимодействия 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-ононов с нингидрином. В последнем разделе приводятся результаты исследования антипролиферативной активности производных амино(аминоимино)-1,2-нафтохинона.

2.1. Превращение 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 7-оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-диононов под действием нитрозилсерной кислоты

Изучена реакция 4-ариламино-1,2-нафтохинонов (**1**) с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при температуре 20-25 °С. При использовании большого избытка нитрозилсерной кислоты выход конечных продуктов – 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-диононов (**2**) составлял 63-95% (схема 1).



Учитывая, что превращение **1**→**2** возможно лишь при использовании избытка нитрозилсерной кислоты, можно полагать, что реакция протекает по катион-радикальному механизму (схема 2):



Структура полученных 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов (**2 а-д**) подтверждена физико-химическими методами. В ИК спектрах этих соединений

обнаруживаются интенсивные полосы поглощения в области 1356–1404 см⁻¹, соответствующие валентным колебаниям N-оксидной группы, причём электроноакцепторные заместители смещают полосу поглощения в более высокочастотную область. В масс-спектрах соединений **2** присутствуют интенсивные пики ионов [M-44]⁺, по-видимому, соответствующие элиминированию закиси азота из молекулярных ионов.

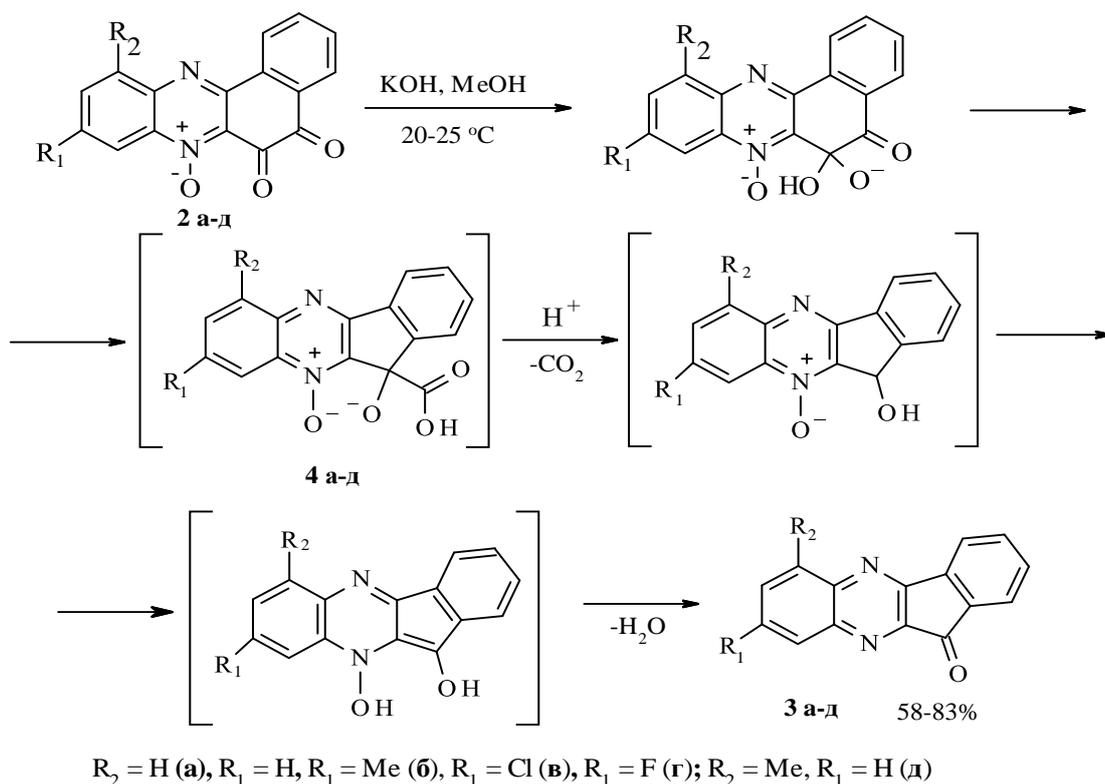
2.2. Взаимодействие 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов с метанольным раствором щелочи и пирролидином

7-Оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионов (**2**) интересны в плане изучения их реакционной способности по отношению к различным нуклеофильным реагентам. В структуре феназин-N-оксидов присутствуют как карбонильные группы, так и N-оксидные фрагменты, которые должны проявлять активность к нуклеофильным реагентам.

2.2.1. Циклизация 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов в 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны под действием метанольного раствора щелочи

7-Оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионов (**2**) при действии метанольного раствора гидроксида калия при комнатной температуре превращаются в 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны (**3**). В ходе реакции выделяется CO₂, происходит сужение *o*-хиноидного цикла и дезоксигенирование N-оксидного фрагмента (схема 3):

Схема 3



Первая стадия найденной нами реакции – образование интермедиата (**4**) напоминает известную реакцию – бензильную перегруппировку *o*-хиноидных полициклических соединений. Например, фенантренхиноны при взаимодействии со щелочами превращаются в производные 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты.

В спектрах ЯМР ^{13}C 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (**2**) присутствуют слабополярные сигналы двух карбонильных атомов углерода (171 – 178 м.д.), в то время, как в спектрах ЯМР ^{13}C 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов (**3**) имеется лишь один слабополярный сигнал карбонильного атома углерода при ≈ 190 м.д. Структура продукта **3 а** подтверждена встречным синтезом – на примере реакции нингидрина с *o*-фенилендиамином.

2.2.2. Особенности взаимодействия 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов с пирролидином

Найдено, что пирролидин реагирует с 7-оксидами бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (**2**) в мягких условиях (20-25 °С, ТГФ), что приводит к 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксидам (**5**) (схема 4), строение которых подтверждено данными ЯМР ^1H спектроскопии (рисунок 1).

Схема 4

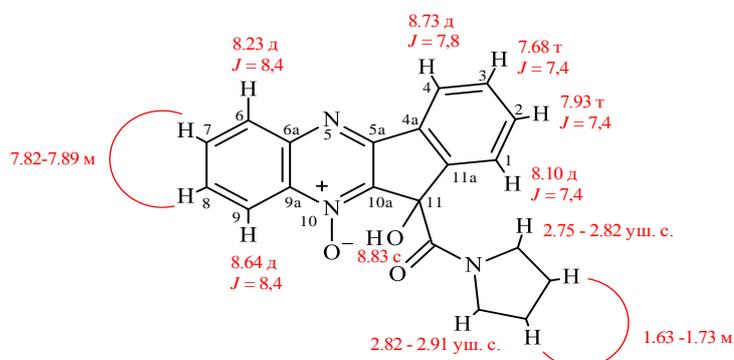
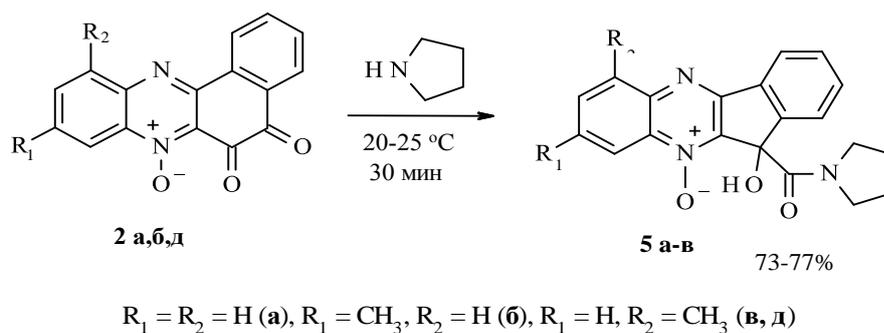


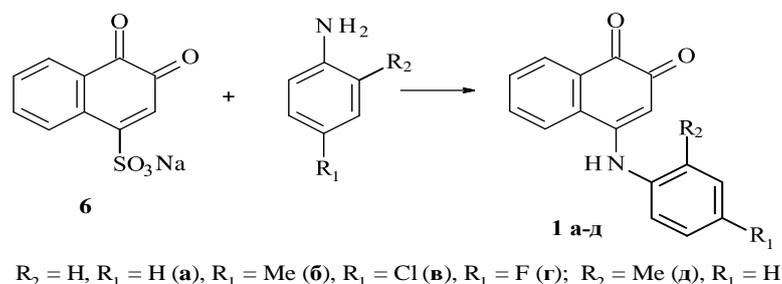
Рисунок 1 - Количественные характеристики (δ , м. д. J , Гц) спектра ЯМР ^1H 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксида (**5 а**) 500 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС

2.3. Аминирование 1,2-нафтохинона, 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия

2.3.1. Синтез 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и (4E)-2-(бутиламино)-4-(бутилимино)нафталин-1(4H)-она аминированием 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия

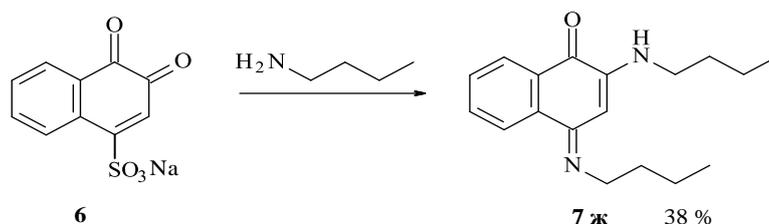
4-Ариламино-1,2-нафтохиноны получены по аналогии с литературными данными взаимодействием 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия (**6**) с ариламинами (схема 5):

Схема 5



Аминирование 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия бутиламиноном приводило к 2-бутиламино-4-бутилиминонафталин-1(4H)-ону (**7 ж**) (схема 6):

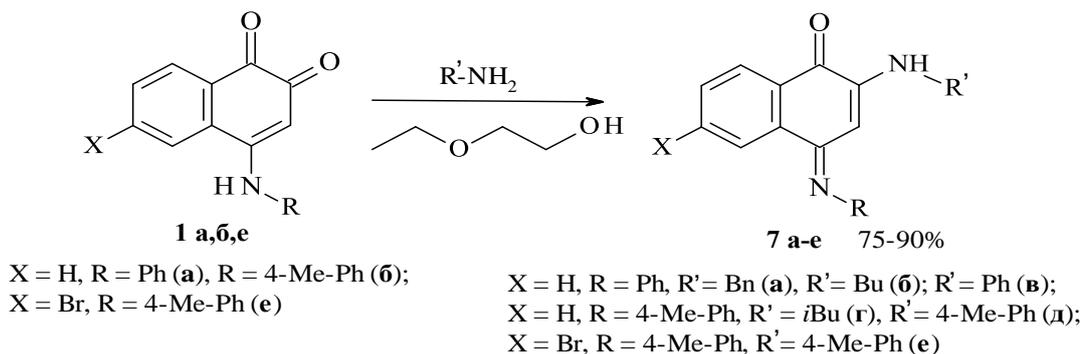
Схема 6



2.3.2. Аминирование 4-ариламино-1,2-нафтохинонов первичными алифатическими и ароматическими аминами

Аминирование 4-ариламино-1,2-нафтохинонов первичными ароматическими аминами проводилось при кипячении в этилцеллозольве (135 °С), а алкиламинами в этаноле или в этаноле с диоксаном (схема 7).

Схема 7



Структуры синтезированных веществ **7** подтверждены различными физико-химическими методами, в том числе методами двумерной ЯМР спектроскопии (NOESY, HMBC, HSQC) и установлено, что они являются 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онами. В спектрах ЯМР 1H иминов **7 б, г** протоны, связанные с атомом азота алкиламиногруппы в положении 2, дают триплетный сигнал, а протоны соседней метиленовой группы – сигнал соответствующей мультиплетности. Эти данные свидетельствуют о существовании соединений **7 б, г** в 1,4-хинониминной форме, что подтверждается также данными двумерной спектроскопии.

В спектре HMBC соединения **7 б** (рисунок 2) имеются кросс-пики, соответствующие взаимодействию карбонильного атома углерода (δ 181.08 м.д.) с протонами в положениях 3 (δ 5.65 м.д.) и 8 (δ 8.08 м.д.), а также взаимодействие иминного атома углерода в положении 4 (δ 154.09 м.д.) с пери-протоном H-5 (δ 8.43 м.д.).

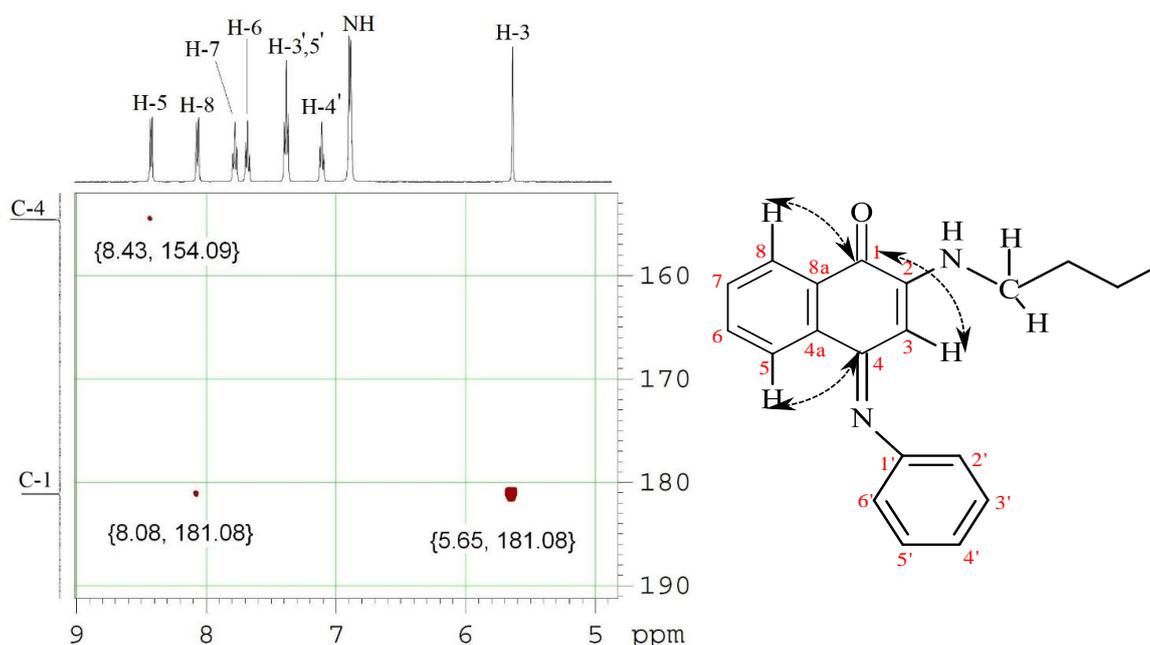


Рисунок 2 - Фрагмент спектра HMBC (4*E*)-2-(бутиламино)-4-(фенилимино)-нафталин-1(4*H*)-она (**7 б**) (500 и 125 МГц, ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС).

На рисунке 3 изображен фрагмент спектра NOESY аминаоимина **7 б**, на котором имеются кросс-пики, подтверждающие взаимодействие протонов в положении 3 хиноидного цикла (δ 5.65 м.д.) с протонами метиленовой группы, связанной с атомом азота (δ 2.88 м.д.), а также с протонами в положении 2' фенилиминового фрагмента (δ 6.90 м.д.).

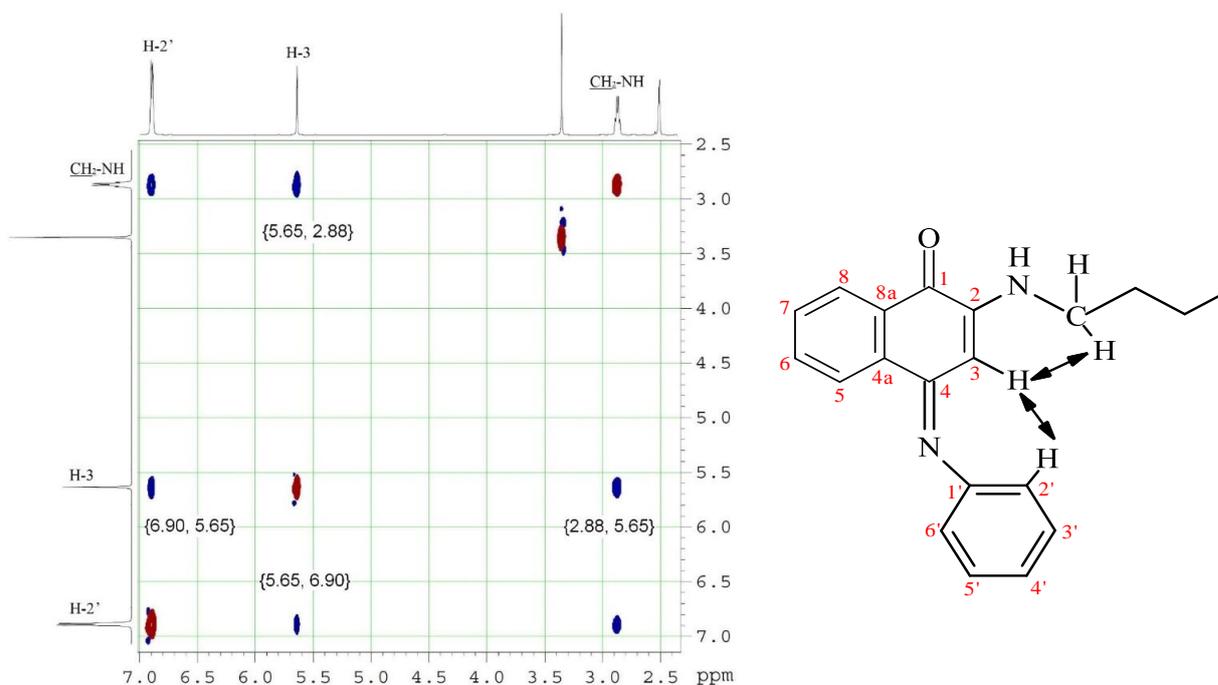
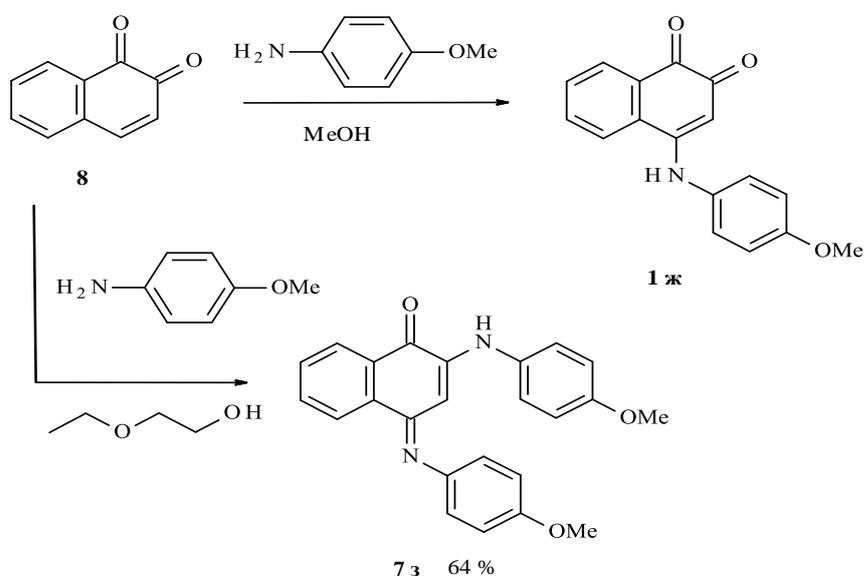


Рисунок 3 - Фрагмент спектра NOESY (4*E*)-2-(бутиламино)-4-(фенилимино)-нафталин-1-(4*H*)-она (**7 б**) (500 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС).

Аминирование 1,2-нафтохинона (**8**) *n*-анизидином в метаноле приводит к образованию 4-(4-метоксифениламино)-1,2-нафтохинона (**1 ж**), а в кипящем этилцеллозольве образуется (4*E*)-2-(4-метоксифениламино)-4-(4-метоксифенилимино)-нафталин-1(4*H*)-он (**7 з**) (схема 8):

Схема 8

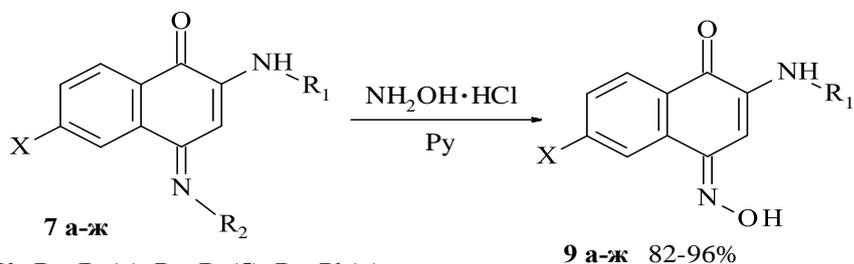


Таким образом, синтезирована группа 2-*R*¹-амино-4-*R*²-иминонафталин-1(4*H*)-онов с целью дальнейшей функционализации для получения биологически активных соединений.

2.4. Оксимирование 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4H)-онов. Синтез 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов реакцией 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4H)-онов с гидрохлоридом гидроксиламина.

Найдено, что 2-R¹-амино-4-R²-иминонафталин-1(4H)-оны при нагревании с гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине с высоким выходом дают 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-оны **9** (схема 9):

Схема 9



X=H, R₂=Ph, R₁=Bn(а), R₁=Bu(б), R₁=Ph(в),

X=H, R₂=4-Me-Ph, R₁=*i*-Bu(г), R₁=4-Me-Ph(д),

X=Br, R₂=4-Me-Ph, R₁=*n*-Bu(е),

X=H, R₂=Bu, R₁=Bu(ж), R₁=4-OMe-Ph(з)

X=H, R₁=Bn(а), R₁=Bu(б), R₁=Ph(в),

X=H, R₁=*i*-Bu(г), R₁=4-Me-Ph(д),

X=Br, R₁=*n*-Bu(е), R₁=4-¹Me-Ph(ж)

Структуры 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов **9 а-ж** подтверждены различными физико-химическими методами. В спектре НМВС оксима **9 г** (рисунок 4) имеются кросс-пики, подтверждающие взаимодействия карбонильного атома углерода (δ 180.32 м.д.) с протонами в положениях 3 (δ 6.45 м.д.) и 8 (δ 8.07 м.д.), а также «оксимного» атома углерода (δ 145.51 м.д.) с *перу*-протоном Н-5 (δ 8.19 м.д.) и протоном гидроксильной группы (δ 12.15 м.д.).

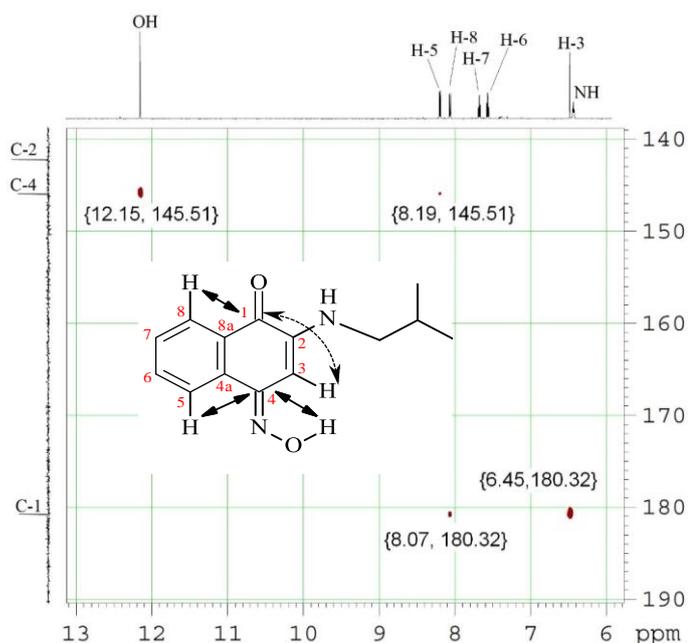


Рисунок 4 - Фрагмент спектра НМВС

(4E)-4-(Гидроксиимино)-2-(изобутиламино)нафталин-1(4H)-она (**9 г**)

Структура 4-(гидроксиимино)-2-[(4-метилфенил)амино]нафталин-1(4*H*)она (**9 д**) была подтверждена методом РСА (рисунок 5).

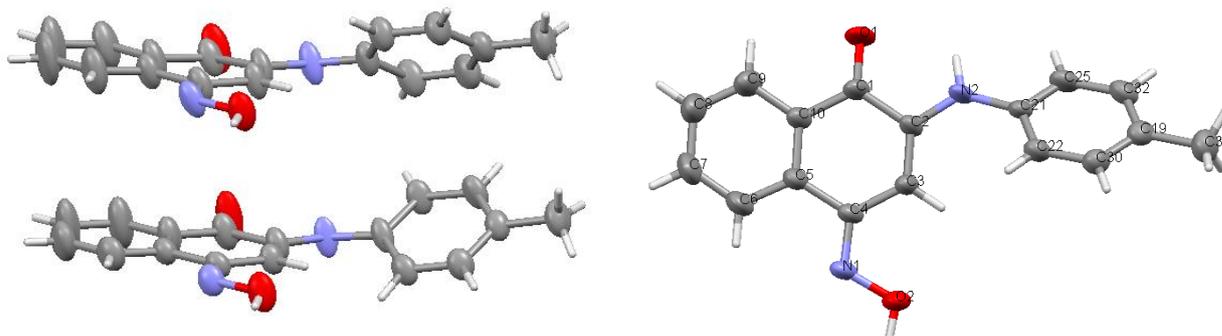


Рисунок 5 - Молекулярная структура **9 д** по данным РСА

Судя по данным РСА и УФ спектроскопии, оксимины **9 а–ж** существуют как в твердом виде, так и в растворах в оксимной, а не в нитрозо-форме. В УФ спектрах оксиминов **9 а–ж** в длинноволновой области отсутствует полоса поглощения, соответствующая *n–π** переходу нитрозогруппы.

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

Установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны с выходами 58-65%. Контроль протекания изомеризации осуществлялся с помощью ТСХ. Установлено, что промежуточными продуктами являются 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**11**) и 2-*R*¹-ариламино-4-*R*²-арилиминонафталин-1(4*H*)-оны **7 в,д,и,к**. Спектрофотометрическим методом на примере изомеризации **1 з** → **10 и** получены кинетические кривые хода процесса (рисунок 6).

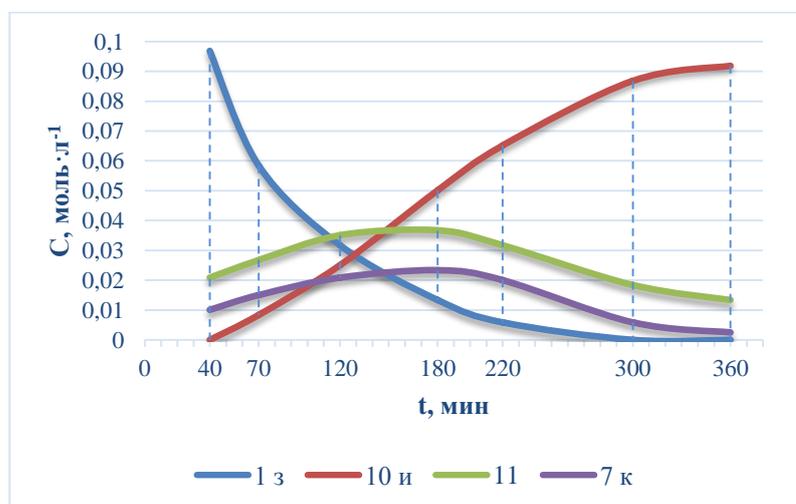


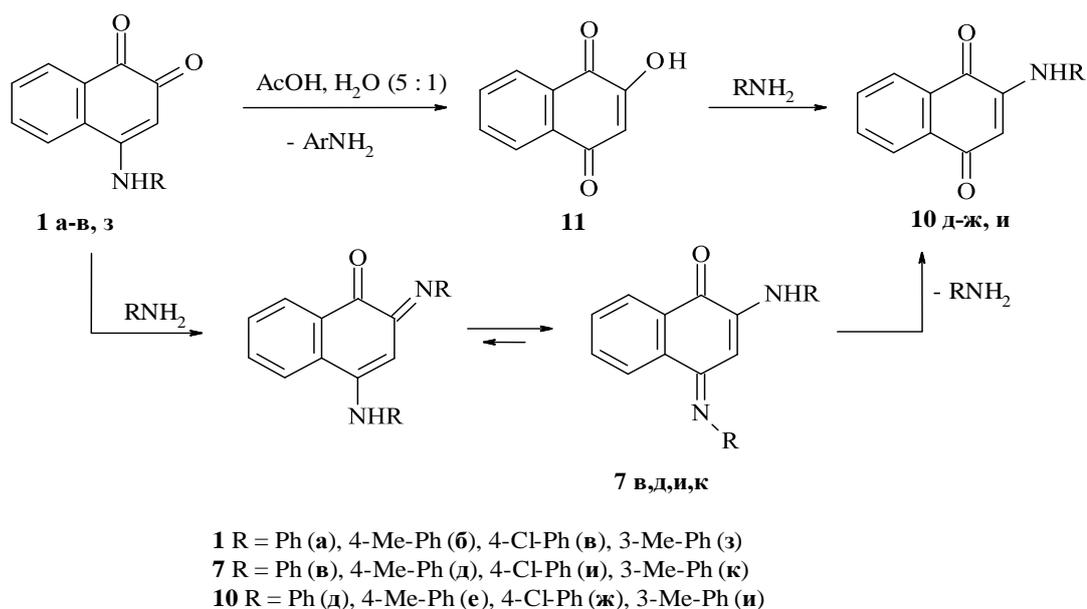
Рисунок 6 - Зависимость соотношения молярных концентраций *C* (моль·л⁻¹) компонентов реакционной смеси от времени протекания реакции *t* (мин):

2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон (**10 и**), 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинон (**1 з**), 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**11**) и

4*E*-2-(4-метоксифениламино)-4-(4-метоксифенилимино)нафталин-1(4*H*)-он (**7 к**).

Изомеризация **1** → **10** протекает по двум маршрутам, включающим гидролиз исходных 4-ариламино-1,2-нафтохинонов **1** до 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**11**) и арилирование последнего до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **10**. Кроме того, исходные хиноны **1** аминируются выделяющимся ариламином до аминокиминов **7**, которые в свою очередь гидролизуются до продуктов **10**. Превращение иминов **7** в аминокимины **10** в использованных условиях является практически необратимым (схема 10).

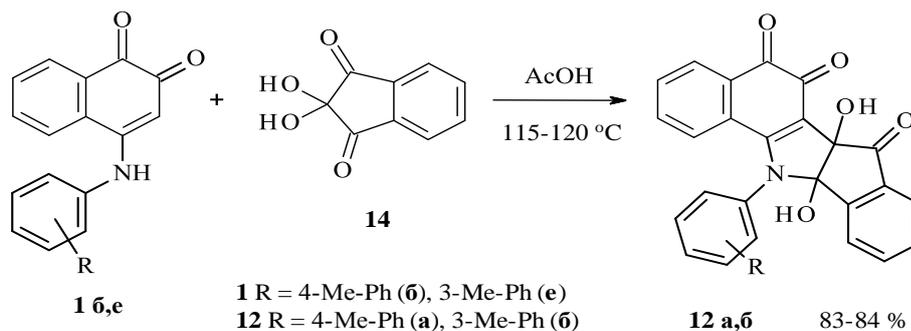
Схема 10



Анализ УФ-спектров 2- R^1 -ариламино-4- R^2 -арилиминонафталин-1(4*H*)-онов **7** свидетельствует в пользу 1,4-хиноидных структур, что подтверждается также данными двумерной ЯМР-спектроскопии (HMBC, NOESY).

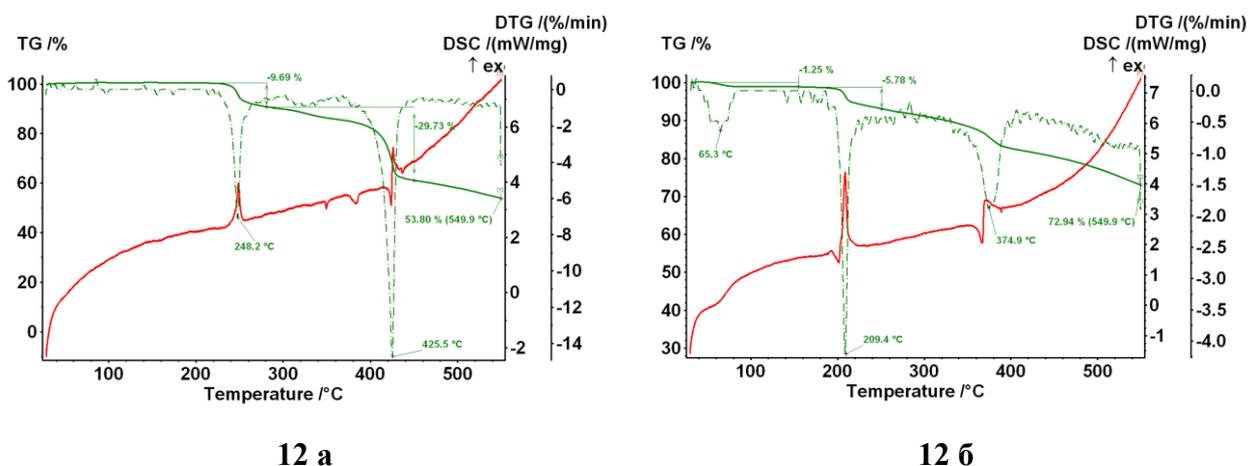
2.6. Взаимодействие 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

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



Структуры соединений **12** подтверждены РСА и двумерной спектроскопией ЯМР.

Различия в структуре соединений **6b, 11b**-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-трионов (**12 a,6**) подтверждаются также данными термического анализа. Соединение **12 a**, не содержащее кристаллизационной воды, в токе гелия в дериватографе преобразуется в продукты термолиты лишь при 247.7 °С (рисунок 7).



— TG изменение веса — — — — DTG скорость изменения веса

— DSC изменение содержания тепла исследуемого вещества в зависимости от времени

Рисунок 7 – Термограммы **6b, 11b**-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-триона (**12 a**) и **6b, 11b**-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7-(6*bH*)-триона (**12 б**)

В то же время соединение **12 б** при нагревании в интервале температур 70–110 °С в результате эндотермического процесса теряет примерно 3.5% массы. Причем, энтальпия этого процесса составляет ~30 кДж. Следовательно, кристаллизационная вода фиксируется в кристаллах соединения **12 б** за счет достаточно прочных водородных связей.

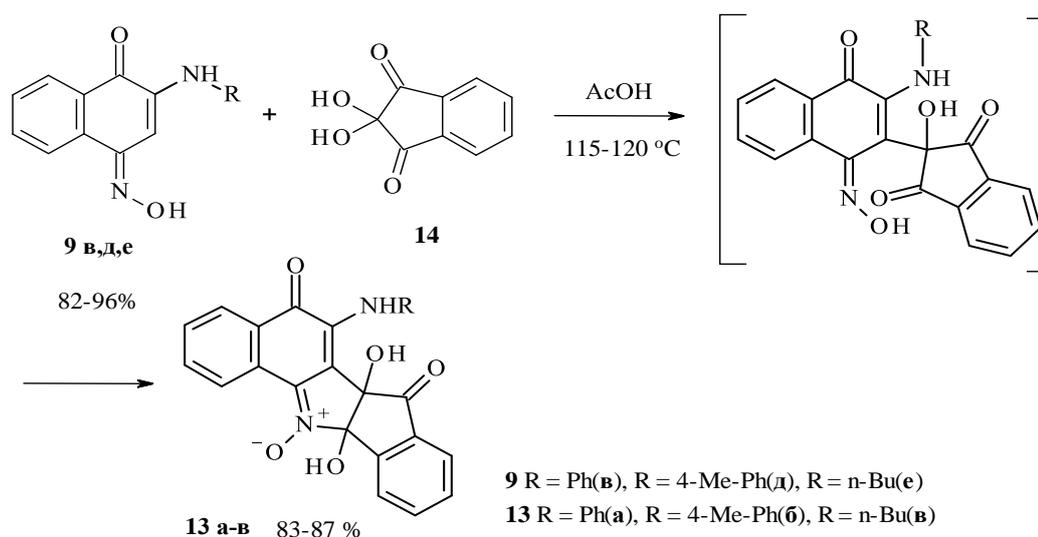
В ИК спектре триона **12 a** в области 3220–3420 см⁻¹ присутствует широкая интенсивная полоса валентных колебаний гидроксильных групп, ассоциированных за счет

образования межмолекулярных водородных связей с карбонильными группами соседних молекул. В ИК спектре диола **12 б** при 3534 см^{-1} имеется достаточно интенсивная и узкая полоса, которая, по-видимому, соответствует валентным колебаниям гидроксильной группы кристаллизационной молекулы воды.

2.7. Особенности взаимодействия 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов с нингидрином

Взаимодействие 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов (**9**) с нингидрином включает участие оксимной группы и приводит к образованию 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]-индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов (**13 а-в**) (схема 12).

Схема 12



Структура полученных веществ **13** подтверждена как физико-химическими методами анализа, в том числе методом двумерной гетероядерной спектроскопии и ИК-спектроскопии, так и данными рентгеноструктурного анализа для соединения **13 а** (рисунок 9).

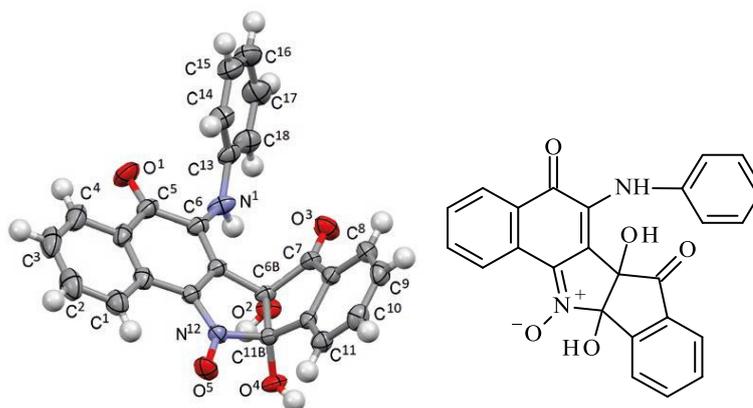


Рисунок 9 - Молекулярная структура вещества **13 а**

Наличие N-оксидного фрагмента в 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидах (**13**) возможно, придаст данной группе соединений цитотоксические свойства.

2.8. Изучение антипролиферативной активности производных амино(аминоимино)-1,2-нафтохинона

Антипролиферативная активность новых соединений **5 а,б**, **9 в,д,ж**, **12 а,б** и **13 а-в** (рисунок 10) исследована на линиях опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз).

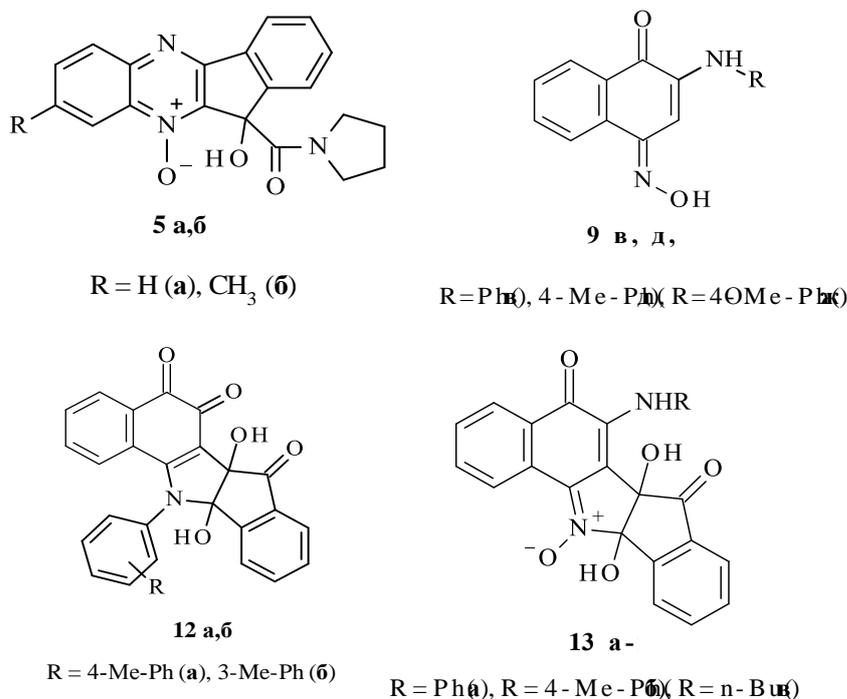


Рисунок 10 – Синтезированные вещества, исследованные на предмет проявления антипролиферативной активности

Наиболее активными оказались 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-оны (**9 в,д,ж**), их IC₅₀ находится в субмикромольном диапазоне (0,3-0,4 мкМ).

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ. В начале главы приведены используемые в работе оборудование и материалы, затем методики синтеза новых соединений и их физико-химические характеристики, подтверждающие строение.

Результаты и выводы:

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

щелочи превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при обработке пирролидином – в 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксиды.

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

4. Оксимирование 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онов протекает региоселективно в положение 4 при нагревании их с гидрохлоридом гидросиламина в пиридине или в этаноле в присутствии пиридина. Полученная группа 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов проявляет цитотоксическую активность в субмикромольных концентрациях.

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

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

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых научных журналах и изданиях, определенных ВАК РФ:

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

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

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

4. Руковец Т.А. Оксимирование 2- R^1 -амино-4- R^2 -иминонафталин-1(4*H*)-онов /

Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Арнольд Е.В., Халявина Ю.Г., Гатилов Ю.В. // Журнал органической химии. – 2018. - №1. – С. 82-89.

5. Руковец Т.А. Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо-[g]индено[1,2-b] индол-5,6,7(6bH)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензаминов, их строение и антипролиферативная активность / Горностаев Л.М., Фоминых О.И., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Штиль А.А., Шунаев А.В., Дунаев С.Ф., Мурашова Е.В., Чернышев В.В. // Химия гетероциклических соединений. – 2020. – Т. 56. – Вып. 1. – С. 47-54.

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

Тезисы и материалы докладов на международных и российских конференциях:

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

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

3. Лященко Т.А. Синтез азиновых, азольных гетероциклов и их предшественников на основе реакций аминафтохинонов с нитрующими и нитрозирующими агентами / Л.М. Горностаев, Е.В. Арнольд, М.В. Вигант, О.И. Каргина, И.С. Крюковская, Т.И. Лаврикова, Т.А. Лященко, Ю.Г. Халявина // Новые направления в химии гетероциклических соединений // Третья Международная научная конференция. - Ставрополь, Изд-во СКФУ. - 2013. - С. 150.

4. Руковец Т.А. Синтез 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-диононов и изучение их свойств

/ Т.А. Руковец, Е.В. Арнольд // Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции. - Красноярск, Краснояр.гос.пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – 2015 . - С. 55 - 61.

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

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

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

8. Руковец Т.А. Синтез новых гетероциклических производных нафтохинонов, перспективных в качестве противоопухолевых препаратов / Л.М. Горностаев, Е.В. Арнольд, Т.И. Лаврикова, Э.В. Нуретдинова, Т.А. Руковец, Д.С. Талдыкина, О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина // Ресурсо- и энергосберегающие технологии в химической и нефтехимической промышленности. VIII Международная конференция Российского химического общества имени Д. И. Менделеева. - Москва, РХТУ им. Д. И. Менделеева. - 2017. - С.91 - 93.

9. Руковец Т.А. О новых превращениях 4-ариламино-1,2-нафтохинонов / Т.А. Руковец, О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Л.М. Горностаев // Высокие технологии в современной науке и технике (ВТСНТ-2018) : сборник научных трудов VII Международной научно-технической конференции молодых ученых, аспирантов и студентов. - Томск, Изд-во Томского политехнического университета. - 2018. - С.46 - 47.

10. Руковец Т.А. Особенности взаимодействия аминафтохинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Байкальская школа-конференция по химии : Сборник научных трудов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018, 24-28 сентября 2018 г.

- Иркутск, Оттиск. - 2018. - С.45 - 47.

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

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

13. Руковец Т.А. Реакция (4Е)-2-(R -амино)-4-(гидроксиимино)-нафталин-1(4Н)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Т.А. Руковец, Е.К. Киндякова, А.М. Авлиякулыева, Д.О. Воробьева, О.И. Фоминых, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции в рамках XXI Международного научно-практического форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука XXI века». Красноярск, 14–15 мая 2020. - Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. - 2020. - С.45 - 50.

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