

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК**

На правах рукописи



Сиражетдинова Нафиса Сафуановна

**Новые превращения производных 1-гидроксиантрахинона посредством
катализируемых реакций кросс-сочетания и аминометилирования**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация

на соискание учёной степени кандидата химических наук

Научный руководитель
д.х.н., профессор Шульц Э.Э.

Новосибирск – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ	4
Введение.....	5
Глава 1. Гидроксиантрахиноны: нахождение в растениях, некоторые превращения и биологическая активность	10
1.1 Растительные антрахиноны и их биологическая активность	10
1.1.1 Слабительное действие	11
1.1.2 Антибактериальная и фунгицидная активность	12
1.1.3 Антимикробная активность растительных антрахинонов.....	13
1.1.4 Антидиабетическая активность гидроксиантрахинонов	13
1.1.5 Противовоспалительная активность гидроксиантрахинонов.....	13
1.1.6 Противоопухолевая активность растительных антрахинонов	14
1.2 Синтетические трансформации растительных антрахинонов.....	15
1.2.1 Превращения по гидроксильной группе в положении C1.....	15
1.2.2 Превращения по гидроксильной группе в положении C2	19
1.2.3 Превращения по нескольким гидроксильным группам в положениях C1, C2 или C3.....	25
1.2.4 Реакции по положению C2.....	29
1.2.5 Реакции по положению C3.....	34
1.2.6 Модификации по положениям C2 и C4.....	39
1.2.7 Реакции по положению C4.....	41
Вывод по обзору литературы.....	43
Глава 2. Обсуждение результатов.....	45
2.1. Выбор объектов исследования.	45
2.2 Синтез галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона.....	46
2.3 Реакция Сузуки-Мияуры с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона	48
2.4 Реакция Соногашеры с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона	54
2.5. Синтез 1-(3-аминопроп-1-инил)-4-гидроксиантрахинонов, содержащих различные заместители при атоме азота	58
2.6. Синтез замещенных по атому азота 2-(аминометилэтинил)-1-гидроксиантрахинонов и 2-аминометиллантра[1,2- <i>b</i>]фуран-6,11-дионов	61
2.7 Некоторые вопросы установления строения синтезированных соединений.....	65

2.8 Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений	66
2.8.1 Цитотоксичность некоторых производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона	66
2.8.2 Цитотоксические свойства аминопропаргилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов	71
2.9 Молекулярный докинг синтезированных 1-гидроксиантрахинонов в сайты связывания нуклеиновых кислот.....	74
2.9.1 Докинг арилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов в сайт связывания топоизомеразы II ДНК.....	74
2.9.2 Моделирование взаимодействия новых алкинилзамещенных антрахинонов с G-квадруплексами ДНК	76
Глава 3. Экспериментальная часть	79
3.1 Синтез арил(гетарил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Сузуки	79
3.2 Реакция Соногаширы с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона	94
3.3 Синтез и превращения 4-алкинил-1-гидроксиантрахинонов	101
3.4 Синтез и превращения 2-алкинил-1-гидроксиантрахинонов	107
Результаты и выводы.....	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	117

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ДЦК – дициклогексилкарбодиимид

ДБУ – 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

DMAP – 4-диметиламинопиридин

ДМФА – диметилформаид

ДМСО – диметилсульфоксид

ТГФ – тетрагидрофуран

NBS – *N*-бромсукцинимид

NCS – *N*-хлорсукцинимид

Bn – бензил

n-Bu – *n*-бутил

t-Bu – *трет*-бутил

Py – пиридин

Tf – трифлат

Ts – тозил

Ac – ацил

Pr – пропил

i-Pr – *изо*-пропил

TBS – трибутилсилил

TMS – триметилсилил

TBAВ – тетрабутиламмоний бромид

TBAF – тетрабутиламмоний фторид

MW – микроволновое излучение

5-FU – 5-фторурацил

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

HSQC – гетероядерная корреляционная спектроскопия

HMBC – гетероядерная корреляционная спектроскопия через несколько связей

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

GI₅₀ – концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток, определенная после 72 ч инкубации

in silico – в процессе расчета

Введение

Актуальность темы. Химия полициклических хинонов является перспективным и интенсивно развивающимся направлением современной органической химии. Это связано с тем, что эти соединения находят широкое применение во многих областях науки и техники. Исторически, одним из главных направлений является использование 9,10-антрахинонов в качестве органических красителей.

В настоящее время, интенсивное развитие получило направление по исследованию и созданию органических лекарственных агентов на основе указанных структур. Производные природных и синтетических 9,10-антрахинонов охватывают широкий спектр биологической активности в медицинской химии, и молекула антрацендиона является важной привилегированной структурой.

Исследования в области химии функционализированных антрахинонов приводятся в двух основных направлениях: развитие синтетических подходов к построению антрахинонового ядра [ацилирование по Фриделю-Крафтсу производных бензола фталевыми ангидридами или фталоилхлоридами, аннелирование 3-(фенилсульфанил)фталидов с 1,4-бензохинонами, реакция Дильса-Альдера диена Брассарда с нафтохинонами] и создание методов направленной модификации доступных 9,10-антрахинонов. При этом, основное внимание уделяется разработке методов синтеза антрахинонов, содержащих алкиламино-, ариламино-, или алкоксигруппы в качестве заместителей и нашедших значительное практическое применение. Для синтеза аминозамещенных антрахинонов внимание привлекает развитие методов образования C-N связи [например, катализируемая соединениями меди (0) реакция Ульмана бром(хлор)антрахинонов с различными аминами или реакции каталитического аминирования 9,10-антрахинонов, содержащих легко уходящую группу (реакция Бухвальда-Хартвига)]. Перспективным методом модификации антрахинонов являются Pd-катализируемые реакции образования C-C-связи. Так, недавно, с помощью реакций Сузуки-Мияура трифлатов или 2,7-бис-(трифлатов) 9,10-антрахинонов с арилборными кислотами или (гетероарил)боронатами осуществлен успешный селективный синтез арил- или бис-арилзамещенных 9,10-антрахинонов – перспективных органических материалов для фотоники и электроники. Реакция кросс-сочетания иод- и бромзамещенных антрахинонов с терминальными арилацетиленами также успешно использована для получения новых материалов. Использование в реакциях кросс-сочетания гидроксизамещенных, в том числе природных антрахинонов, ограничивается модификациями ализарина, пурпурина и эмодина. В связи с этими данными и практической полезностью функциональнoзамещенных антрахинонов, разработка

селективных методов модификации структуры доступного 1-гидрокси-9,10-антрахинона с направленным введением арильных, алкинильных или замещенных по атому азота пропаргильных заместителей посредством применения на ключевой стадии Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания галогензамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и Cu(I)-катализируемой реакции Манниха этинилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов со вторичными аминами и формальдегидом представляет важную и актуальную задачу.

Степень разработанности темы. Химическое изучение реакций иод- или бромзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов в условиях металлокомплексного катализа представлено единичными примерами. Превращения этинилантрахинонов в реакции с вторичными аминами и формалином в присутствии солей меди ранее не изучались.

Цель работы – разработка методов модификации 1-гидрокси-9,10-антрахинона с помощью реакций кросс-сочетания иод-, бром- монозамещенных или 2,4-дибромзамещенных производных; синтез новых 2-арил-, 4-арил- и 2,4-диарилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов, в также 2- и 4-этинилантрахинонов и замещенных по атому азота 2- и 4-аминопропаргил-1-гидрокси-антрахинонов на их основе.

Основные задачи данного исследования:

1. Синтез моно- и дигалогензамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов.
2. Изучение условий реакции кросс-сочетания галогенированных 1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил)борными кислотами.
3. Разработка методов получения 2-этинил- и 4-этинил-, а также 2-арилалкинил-, и 4-арилалкинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов.
4. Изучение медь-катализируемой реакции 1-гидрокси-2-этинилантрахинонов и 1-гидрокси-4-этинилантрахинонов со вторичными аминами и формальдегидом.

Научная новизна.

Проведено исследование реакции кросс-сочетания 2-бром-, 4-иод- и 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил)борными кислотами. Показано, что катализ реакции тетракис(трифенилфосфин)палладием с добавкой тетрабутиламмоний бромида в водном толуоле позволяют с высоким выходом синтезировать соответствующие моноарил- и диарилзамещенные 1-гидрокси-9,10-антрахиноны. Выявлена высокая активность 2-арил-4-бром-1-гидроксиантрахинона в реакциях кросс-сочетания с арилгалогенидами.

Разработан метод синтеза 2-этинил- или 4-этинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов, включающий реакцию кросс-сочетания 2-иод- или 4-иод-1-

гидроксиантрахинона с триметилсилилацетиленом и последующее десилилирование замещенного триметилсилилалкинил-1-гидрокси-9,10-антрахинона действием тетрабутиламмоний фторида.

Изучена трехкомпонентная реакция 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахинона со вторичными аминами и формальдегидом в присутствии соединений меди. Синтезирован обширный ряд ранее неизвестных замещенных по атому азота 4-(аминопропинил)-1-гидрокси-9,10-антрахинонов. Показано, что реакция 1-гидрокси-2-этинил-9,10-антрахинонов со вторичными аминами и формальдегидом в присутствии соединений меди протекает с образованием смеси замещенных по атому азота 2-(аминопропинил)-1-гидрокси-9,10-антрахинонов и соответствующих 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов, легко разделяемых колоночной хроматографией. Состав продуктов значительно зависит от природы амина.

Теоретическая и практическая значимость.

Выявленные закономерности реакций кросс-сочетания галогензамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов с арил(гетарил)борными кислотами и терминальными алкинами открывают новые возможности селективной модификации антрахинонов, содержащих гидроксильный заместитель в положении С-1. Полученный комплекс новых экспериментальных данных по превращениям 2-этинил- и 4-этинил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов дополняет теоретические представления о трехкомпонентных реакциях с участием функционализированных антрахинонов.

Широкое варьирование заместителей в субстратах и реагентах привело к получению большого набора новых производных антрахинона с потенциальной фармакологической активностью.

По результатам проведенного сотрудниками ФИЦ института цитологии и института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН первичного тестирования цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека новых производных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов, содержащих арильные, гетарильные и замещенные по атому азота пропинильные заместители в положениях С-2 или С-4, а также бис-арильные заместители в положениях С-2,4, выявлены перспективные для дальнейшего исследования противоопухолевые агенты.

Методология и методы исследования.

В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях кросс-сочетания, аминирования, катализируемые соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе

использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту:

- оценка реакционной способности галогензамещенных производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона в реакции кросс-сочетания с арилборными кислотами и терминальными алкинами;
- селективные методы синтеза 1-гидрокси-2-этинил-9,10-антрахинона и 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахинона;
- синтез 4-[3-(*N*-замещенных)аминопропин-1-ил]-1-гидрокси-9,10-антрахинонов реакцией терминального алкина 1-гидрокси-4-этинил-9,10-антрахинона со вторичными аминами и формальдегидом;
- реакции 1-гидрокси-2-этинил-9,10-антрахинона со вторичными аминами и формальдегидом в присутствии соединений меди;
- установление строения полученных веществ на основе данных ИК, УФ, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии с привлечением 2D экспериментов и масс-спектрометрии;
- данные по взаимосвязи структура-цитотоксичность синтезированных производных 1-гидроксиантрахинона.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структуры органических соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{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.

Структура диссертации. Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 5 рисунков, 13 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (145 литературных источников).

Апробация работы. Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по приоритетному направлению 5.6 "Химические проблемы создания фармакологически активных веществ нового поколения" (программа фундаментальных научных исследований СО РАН № V.41.1, проект V.41.1.6 и V.48.1.5, при поддержке гранта РНФ (№ 18-13-00361) и гранта РФФИ (№ 19-53-44003).

По теме диссертации опубликовано 2 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК, и 3 сообщения в виде тезисов докладов.

Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня: молодёжная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Шерегеш, 2018); V Всероссийская студенческая конференция с международным участием, посвященная международному году Периодической таблицы химических элементов (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2020).

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, подготовке научных статей и тезисов к публикации.

Благодарности. Соискатель выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору Эльвире Эдуардовне Шульц за неоценимую помощь в получении новых экспериментальных навыков и написании диссертации.

Автор выражает благодарность д.х.н. Клименко Любовь Степановне за обучение технике химического эксперимента и за помощь в выборе объектов исследования.

Автор выражает благодарность руководителям центра спектральных исследований к.х.н. Маматюку В.И., к.ф.-м.н. Половяненко Д.Н., сотрудникам группы оптической спектроскопии за запись спектров ИК-, УФ- и определение удельного оптического вращения; сотрудникам группы ЯМР: Кандауровой В.В., Скоровой А.Б. и Краснову В.И. за запись спектров ЯМР; сотруднику группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; зав. лабораторией микроанализа, к.х.н. Тиховой В.Д. и сотрудникам данной лаборатории за определение температур плавления полученных веществ и данных элементного состава.

Также соискатель благодарен сотруднику Лаборатории фармакологических исследований к.б.н. Баяву Д.С., к.б.н. Голубевой Т.С. (ИЦиГ СО РАН) за исследование биологической активности полученных соединений.

Автор благодарит весь коллектив Лаборатории медицинской химии за помощь и поддержку. Отдельные слова благодарности автор хотел бы выразить сотрудникам НИОХ СО РАН Финке Анастасии Олеговне, к.х.н. Таратайко Андрею Игоревичу за помощь и всестороннюю поддержку.

Глава 1. Гидроксиантрахиноны: нахождение в растениях, некоторые превращения и биологическая активность

1.1 Растительные антрахиноны и их биологическая активность

Растения являются богатейшим источником антрахинонов и их гликозидов. Антрахиноны особенно распространены в семействах лилейных Liliaceae (*Aloe* sp.), гречишных Polygonaceae (*Rheum* sp., *Rumex* sp.), крушиновых Rhamnaceae (*Rhamnus* sp., *Frangula* sp.), мареновых Rubiaceae (*Asperula* sp., *Morinda* sp., *Coelospermum* sp., *Coprosma* sp., *Galium* sp., *Rubia* sp.), бобовых Fabaceae (*Cassia* sp.), и асфodelовые Asphodelaceae (*Bulbine* sp., *Kniphofia* sp.) [1]. Антрахинонами богаты все органы растений; в корнях, корневищах и коре содержится значительное количество антрахиноновых гликозидов, которые превращаются в агликоны посредством β -глюкозидаз или окислительных процессов.

Основными антрахиноновыми компонентами алоэ настоящего являются: алоэ-эмодин **1** и эмодин **2** (рис. 1). По данным [2] содержание эмодина **2** в стуженном соке свежих листьев алоэ древовидного *Aloe arborescens* составляет около 1.7% и производных антрахиноновых гликозидов – 2.8 – 3.3%. Оксиметилантрахинонами (**2**, хризофанол **3**, фисцион **4**, реин **5**) и гликозидами (фиосционин **6**, хризофаенин **7**) богаты экстракты ревеня [3]. Все виды щавелей богаты антрахинонами. В корнях конского щавеля *Rumex confirtus* содержится до 4% (от веса экстракта) антрахинонов [2]. Корневище марены красильной *Rubia tinctorum* содержит 3-16% антрахинонов [2], в том числе гидроксизамещенные антрахиноны пурпурин **8** [4] и ализарин **9** [5].

Лекарственные растения семейства асфodelовые Asphodelaceae (*Bulbine* sp., *Kniphofia* sp.) продуцируют группу гидроксизамещенных антрахинонов, содержащих ароматические заместители в положении С-4 [6,7]. Главные представители этой группы соединений: книфолон **10**, бульбинкнифолон **11**, 6'-метилкнифолон **12** [6].

Природные биарилы – **10-12** представляют собой оптически активные соединения, содержащие в структуре антрахиноновый и фенольный фрагменты. К образованию таких соединений в растениях приводит окислительное сочетание двух молекул: хризофанола (или его биосинтетического предшественника) и ацетилфлороглюцинола [8].

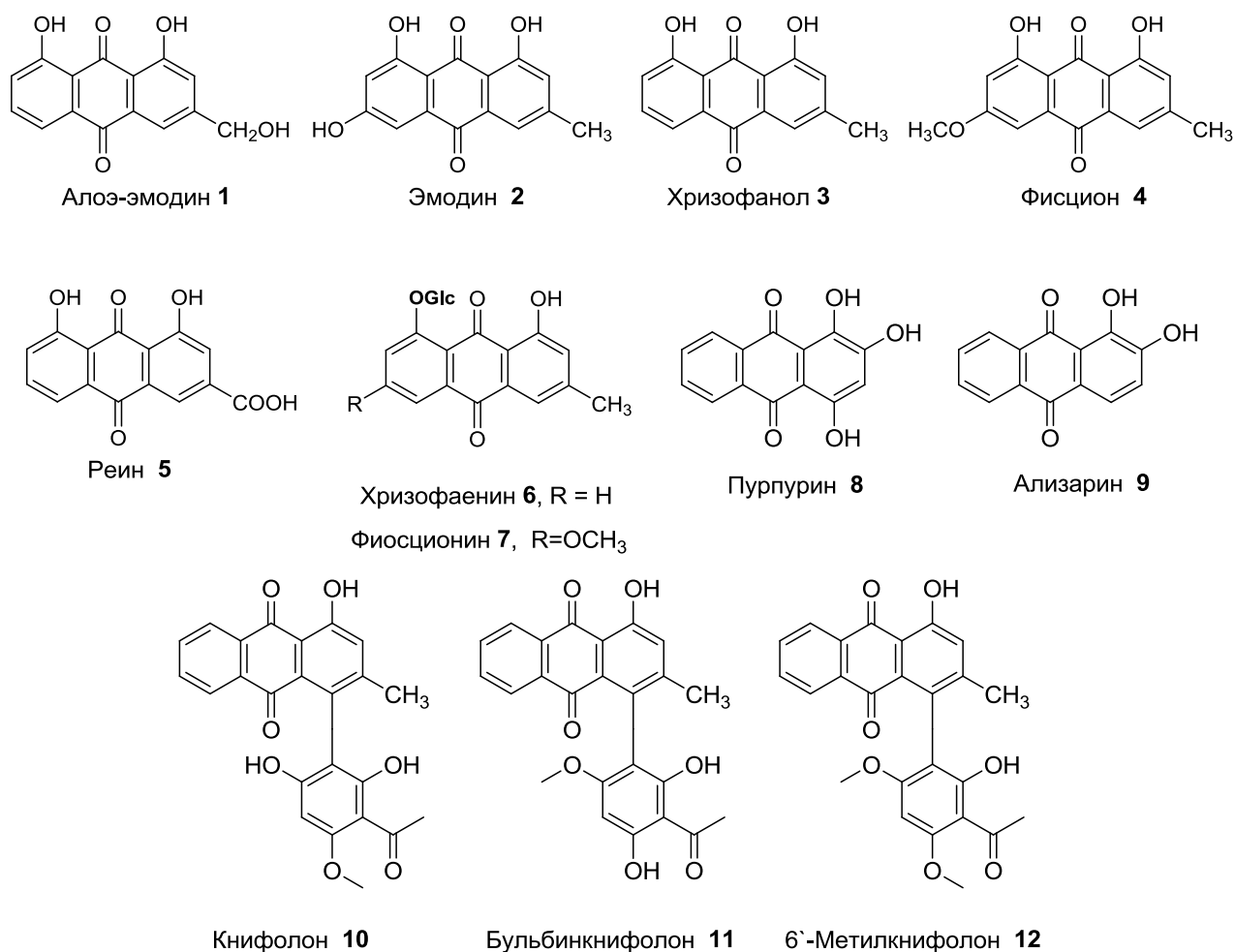


Рис. 1. Структуры некоторых антрахинонов растений

Биологическая активность антрахинонов

Богатые антрахинонами лекарственные растения родов ревень (*Rheum officinale*, *Rheum ribes*, *Rheum rhabarbarum*), крушина (*Frangula purshiana*, *Frangula alnus*), марена красильная (*Rubia tinctorum*) и алоэ настоящее (*Aloe vera*) в течение тысячелетий используются в народной медицине Китая, Греции, Египта и Индии [6]. Например, указанные три вида растений рода ревень является фармакопейными и используются в качестве ингредиентов для растительных препаратов в китайской и индийской медицине под названием “Lord” или “King of herbs” (с 2700 г до н.э.) [3]. Природные антрахиноны обладают широким спектром биологических свойств: слабительным и мочегонным действием, антибактериальной, фунгицидной, противомикробной, антидиабетической, противовоспалительной и противоопухолевой активностью.

1.1.1 Слабительное действие

Слабительное действие растительных антрахинонов является наиболее изученным и обусловлено их присутствием в растениях в гликозилированной форме. Количественное содержание антрахиноновых гликозидов используется в качестве маркера слабительного

препарата. При пероральном приеме из-за наличия β -гликозидной связи между антрахиноновым остовом и сахарным фрагментом соединения не гидролизуются в среде желудка и действием ферментов α -глюкозидазы в тонком кишечнике, а переносятся в неизменном виде в толстую кишку, где восстановительное расщепление связи β -глюкозидазами и редуктазами превращают гликозилированные соединения в соответствующие фармакологически активные агликоны. Антрахиноны действуют локально на эпителиальные клетки толстой кишки, вызывая изменение абсорбции и моторики кишечника. Характерно, что наличие гидроксильных групп при атомах С-1 и С-8 играет важную роль в проявлении слабительного эффекта [9].

1.1.2 Антибактериальная и фунгицидная активность

Для хризофанола **3** выявлена антибактериальная активность в отношении грамм-положительных (МИК для *Staphylococcus epidermidis* 31.25 мкг/мл) и грамм-отрицательных бактериальных штаммов (МИК для *E. coli* и *P. vulgaris* - 125 мкг/мл) [10]. По данным работы [11] МИК хризофанола **3** в отношении метициллин-устойчивого штамма *Staphylococcus aureus* составила 256 мкг/мл, а в отношении *E. coli* - более 1024 мкг/мл). В работе [12] изучена сравнительная антибактериальная активность антрахинонов **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, выделенных из ревеня. Значение МИК в отношении 8 штаммов грамм-отрицательной палочковидной бактерии *Aeromonas hydrophila* для алоэ-эмолина **1**, эмолина **2** и реина **5**, составило 50 мкг/мл, для хризофанола **3** и фисциона **4** – 200 мкг/мл. Изучение механизма антибактериальной активности показало, что эмодин подавляет клеточные функции путем связывания с ДНК клетки после проникновения через клеточную мембрану, что приводит к гибели клеток [12].

Кроме того, эмодин, выделенный из листьев *Cassia nigricans*, продемонстрировал эффективную антимикробную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Corynebacterium pyogenes*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albiconoria*, *Neisseria*, *Neisser.* Активность в отношении некоторых распространенных патогенов. LC_{50} эмолина составила 42,77 мкг/мл [13].

Алоэ-эмодин **1**, хризофанол **3**, фисцион **4** и реин **5**, выделенные *Rheum emodi*, обладали фунгицидной активностью в отношении *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* and *Aspergillus fumigatus* (МИК = 25-250 мкг/мл). Наибольшей ингибирующей активностью обладал хризофанол **3**. Изучение взаимосвязи структура-активность в ряду антрахинонов показало, что ингибирующий эффект зависит от наличия заместителей (ОН, ОМе, и ОАс) при атомах С-1 и С-8 [14].

Реин, фисцион, алоэ-эмодин и хризофанол, экстрагированные из *Rheum*, показали

противогрибковую активность против *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Trichophyton mentagrophytes* и *Aspergillus fumigatus* [15]. Другое исследование выявило противогрибковую активность экстрактов корней и листьев *Coccoloba mollis*. Эта активность растений была протестирована против *Botryosphaeria ribis*, *Botryosphaeria rhodina*, *Lasiodiplodia theobromae* и некоторых *Fusarium* sp. Результаты тестирования показали перспективность их использования в качестве фунгицидов, где эмодин оказался наиболее активным соединением, т.к. подавлял до 44% микроорганизмов [16].

1.1.3 Антимикробная активность растительных антрахинонов

Хризофанол **3**, выделенный из корней *Aloe pulcherrima*, обладал умеренной *in vitro* антиплазмодийной активностью в отношении к хлорохин-чувствительному D₆ (IC₅₀ = 21.05 ± 0.64 мкг/мл) и хлорохин-устойчивому W₂ (IC₅₀ = 36.09 ± 3.32 мкг/мл) штаммам *Plasmodium falciparum* [17]. Значительной антималярийной активностью обладают книфолон **10**, **12** [18]. Указанные соединения ингибировали *P. falciparum* K1 и NF54 в микромолярных концентрациях (IC₅₀ = 1.06; 1.70 мкМ и 2.17; 2.64 мкМ соответственно). Характерно, что их биосинтетические предшественники хризофанол **3** и алоэ-эмодин **1** ингибировали указанные малярийные штаммы в значительно более высоких концентрациях (IC₅₀ = 18.5-32.5 мкМ). Дополнительно, книфолон **10** обладал значительной *in vitro* антиплазмодийной активностью в отношении хлорохин-устойчивого штамма *P. falciparum* 3D7 в концентрациях (IC₅₀ = 1.9 М) [19].

1.1.4 Антидиабетическая активность гидроксидантрахинонов

Растительные антрахиноны привлекают внимание в качестве антидиабетических агентов. Исследования *in vivo* выявили антигипергликемическое действие сочетанного применения эмодина **2** и хризофанола **3**, которое связано с ингибированием РТР 1В ключевого фермента, регулирующего сигнальные пути инсулина и лептина [20]. При пероральном введении у мышей с генетически обусловленным ожирением улучшался метаболизм глюкозы, предположительно благодаря усилению инсулиновой сигнализации. По другим данным, хризофанол увеличивает транспортную активность глюкозы и повышает тирозиновое фосфорилирование инсулинового рецептора [21]. Кроме того, хризофанол снижает массу тела, уровень глюкозы и триглицеридов в крови у мышей с генетически обусловленным ожирением и повышает уровень липопротеинов высокой плотности (хорошего холестерина), что связывают с активацией протеинкиназы AMPK [22].

1.1.5 Противовоспалительная активность гидроксидантрахинонов

Изучение противовоспалительной активности водного экстракта *R. Patientia*, содержащего антрахиноны, выполнено на моделях каррагенанового, гистаминового,

декстранового воспаления на крысах. Выявлена противовоспалительная активность, на уровне индометацина [23]. В работе [24] был изучен механизм противовоспалительной активности хризофанолола **3**. Результаты этого исследования показали, что природный антрахинон **3** подавлял выработку фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α , TNF- α), интерлейкина-6 (ИЛ-6, IL-6) и экспрессию уровня циклооксигеназы (COX-2), в ЛПС-стимулированных мышинных макрофагах. Было найдено, что продукция TNF- α и IL-6 в ЛПС стимулированных макрофагах культивированных с хризофанолом **3** (2 and 20 μ M) подавлялась. Максимальные показатели ингибирования продукции TNF- α и IL-6 production хризолфанолом **3** (20 μ M) составляли $43.31 \pm 2.8\%$ и $37.31 \pm 3.1\%$, соответственно. Хризофанол не проявлял цитотоксичности в отношении клеток. На основе этих данных, авторы сделали вывод о том, что механизм противовоспалительного действия соединения **3** связан с значительным ингибированием экспрессии продукции провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6 [24].

Реин **5** проявляет защитное действие на вызванное эндотоксином повреждение почек. Механизм, лежащий в основе защитного действия, может быть обусловлен его противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами за счет снижения активации транскрипционного ядерного фактора NF- κ B, путем ограничения экспрессии и фосфорилирования соответствующих белков в сигнальном пути, препятствуя транскрипции NF- κ B p65 [25].

1.1.6 Противоопухолевая активность растительных антрахинонов

Алоэ-эмодин **1**, эмодин **2** и реин **5** в микромолярной концентрации ингибируют рост опухолевых клеток человека: гепатомы (HepG2), лейкемии (HL-60), аденокарциномы легкого (A-549), нейробластомы (IMR-5, IMR-32, AF-8) [26]. Хризофанол **3** обладает антипролиферативной активностью в отношении клеточных линий рака груди MCF-7, желудка 7901, меланомы A375 [27] и рака яичника SKOV-3 [28].

Несмотря на близость химической структуры, механизм их противоопухолевого действия различается. Алоэ-эмодин **1** проявляет свой эффект путем активации белка p-53; эмодин **2** – способен ингибировать клеточную пролиферацию, индукцию апоптоза и предотвращать метастаз путем ингибирования фосфоинозитол-3-киназы, протеинкиназы C и тирозинкиназы [26]. Активность хризофанолола обусловлена индукцией апоптоза через NF-B/циклин D₁ и NF-B/ Bcl-2 сигнальный каскад [27].

В исследовании, включающем шесть антрахинонов (нордамнакантал, ализарин-1-метилловый эфир, рубиадин, соранджидиол, люцидин-метилловый эфир и мориндон), выделенных из культур клеток *Morinda elliptica*, были проанализированы противоопухолевые и антиоксидантные активности в концентрации 2.0 г/мл. Было

обнаружено, что мориндон действует как поглотитель свободных радикалов с IC_{50} 40.6 г/мл [29].

Книфолон **10** проявляет избирательную цитотоксичность в отношении человеческой карциномы HSC-2, сравнимую с цитотоксичностью препарата этопозид [30].

Таким образом, обзор литературных данных о разнообразной биологической активности ряда известных растительных гидроксипроизводных антрахинона показывает перспективность поиска более эффективных биологически активных агентов путем направленных синтетических трансформаций.

Доступность ряда растительных гидроксизамещенных антрахинонов позволили получить ценные сведения о их биологической активности. Всем этим обусловлен поиск более эффективных биологически активных агентов путем направленных синтетических трансформаций. Рассмотрение этого материала представлено в следующей главе.

1.2 Синтетические трансформации растительных антрахинонов

1.2.1 Превращения по гидроксильной группе в положении C1.

Для избирательной модификации отдельных функциональных групп в сложных молекулах часто прибегают к использованию метода защитных групп. Суть метода заключается во временном обратимом блокировании (защите) тех функциональных групп, которые необходимо сохранить при проведении запланированных химических превращений по другим частям молекулы. При этом реализуется следующая цепочка химических превращений: 1) введение защитной группы в исходный субстрат; 2) реакция между защищенным субстратом и используемым реагентом; 3) последующее удаление блокирующей группы и образование продукта.

Метод защитных групп позволяет также снять вопрос о селективности основной реакции. Задача существенно упрощается и сводится к более простой проблеме – к селективному введению и удалению защитных групп.

Алкилирование реина **5** различными коммерчески доступными бром- или хлоралкилирующими агентами проводили в основных условиях (K_2CO_3) в присутствии каталитического количества NaI (Схема 1). Реакционную смесь перемешивали при 60–70 °С в ДМФА, что приводило к количественному выходу соединений **14a-к**. Такой подход позволяет провести защиту гидроксигрупп в первом и восьмом положениях, при этом оставляет возможность дальнейшей модификации карбоксильной группы [31].

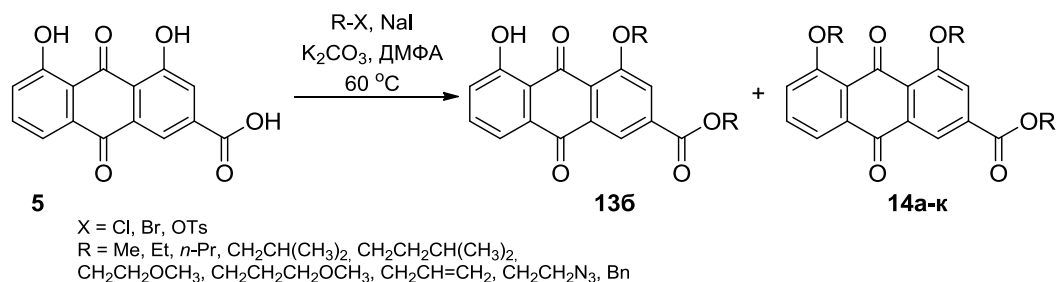


Схема 1

Аналогичным образом был синтезирован продукт, содержащий одну гидроксильную и одну алкоксильную группы. Для синтеза **136** и **146** использовали 2 экв. этилбромид, что привело к смеси моно- и дизамененных продуктов, которые затем были разделены с помощью колоночной хроматографии [32].

Китайские ученые алкилировали гидроксильные группы антрахинона **5** бензилхлоридом (Схема 2). Для этого они провели реакцию в безводном ДМФА в присутствии карбоната калия и иодида калия. Желаемый продукт **14к** был получен с выходом 92% [33]. Дебензилирование **14к** проводили путем нагревания сложного эфира в водно-спиртовом растворе щелочи, выход кислоты **15** составил 95%.

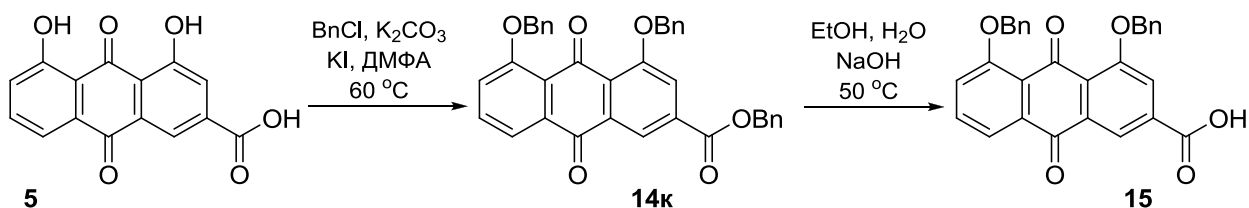


Схема 2

При проведении реакции с диалкилсульфатами или алкилгалогенидами и карбонатом калия в диоксане либо ацетоне выходы целевых продуктов были в диапазоне от 46-100% (Схема 3) [34].

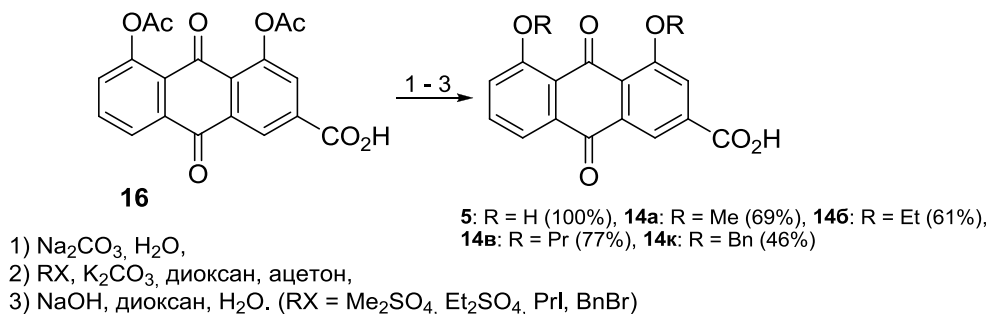


Схема 3

Алоэ-эмодин **1** можно было алкилировать, используя простую процедуру, представленную на схеме 4, чтобы получить 1,8-алкокси-замещенный алоэ-эмодин **17a-г**, однако, выходы в данных реакциях колебались от низких до умеренных [35].

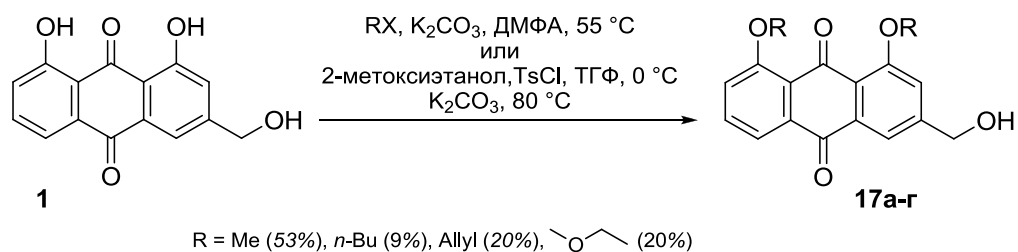


Схема 4

Для получения *O*-алкилпроизводных хризофанола авторы проводили реакцию между хризофанолом **3** и соответствующими алкилирующими агентами в ацетоне в присутствии карбоната калия (Схема 5). Производные хризофанола **18а-и** были получены с высокими выходами [36].

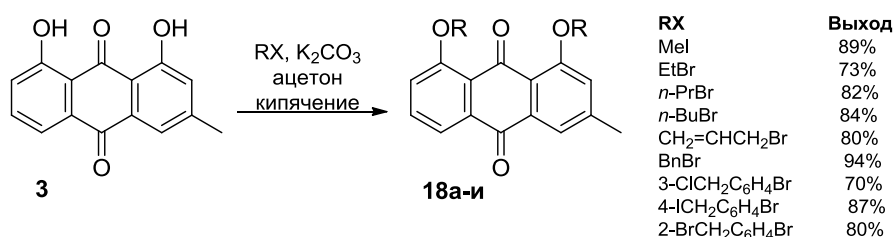


Схема 5

Перед проведением реакции восстановления карбонильных групп в книфолоне **10**, немецкие ученые защищали все гидроксигруппы в молекуле данного соединения путем превращения в соответствующие метиловые эфиры при реакции с диметилсульфатом в присутствии карбоната цезия как основания (Схема 6) [37].

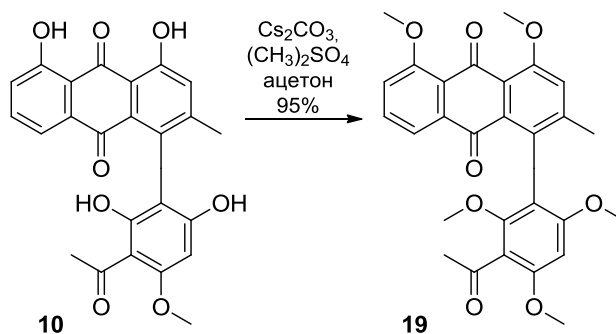


Схема 6

Для получения производных хризофанола **3**, обладающих хорошими комплексообразующими свойствами, хризофанол превращали в соответствующее дитозильное производное **20**, которое в дальнейшем вводили в реакцию по типу S_NAr с *N,N*-диметилэтилендиамин (Схема 7). Целевое соединение **21** было получено с умеренным выходом [38].

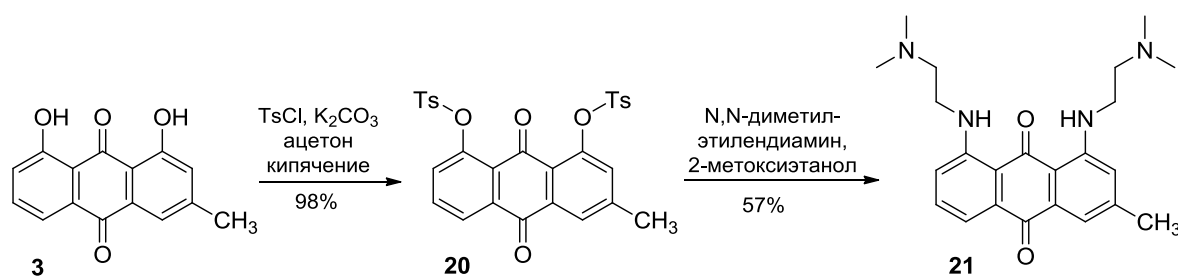


Схема 7

Аналогичная схема была предпринята и для эмодина **2**. Единственным отличием данной синтетической последовательности являлась реакция эмодина с иодистым метилом по гидроксигруппе в третьем положении (Схема 8) [39].

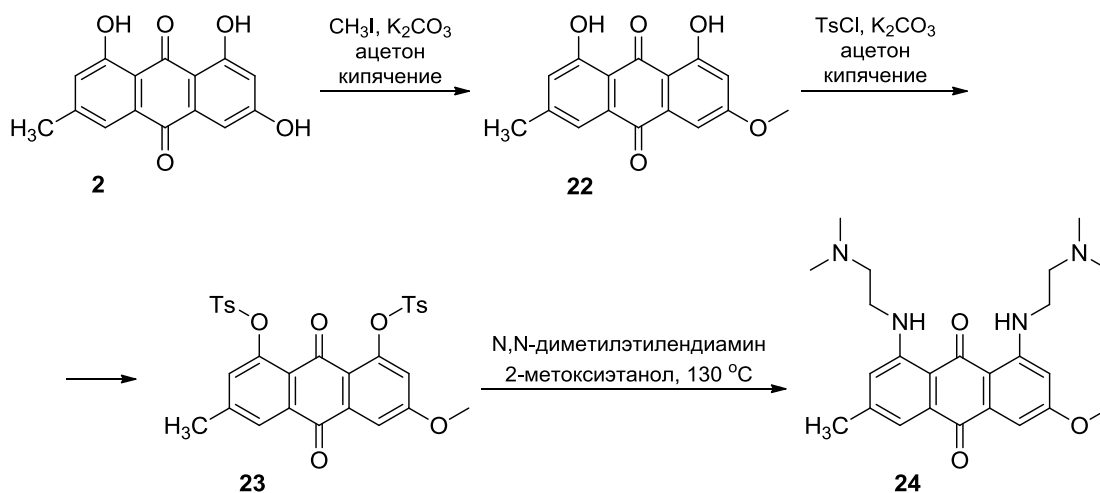


Схема 8

Гибридное соединение **26**, включающее фрагменты антрахинона и тритерпена, было синтезировано с использованием сочетания реина **5** с босвеллиевой кислотой **25** в присутствии конденсирующего реагента *N,N'*-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) в ДМФА в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (TsOH) при 0–5 °С (Схема 9) [40].

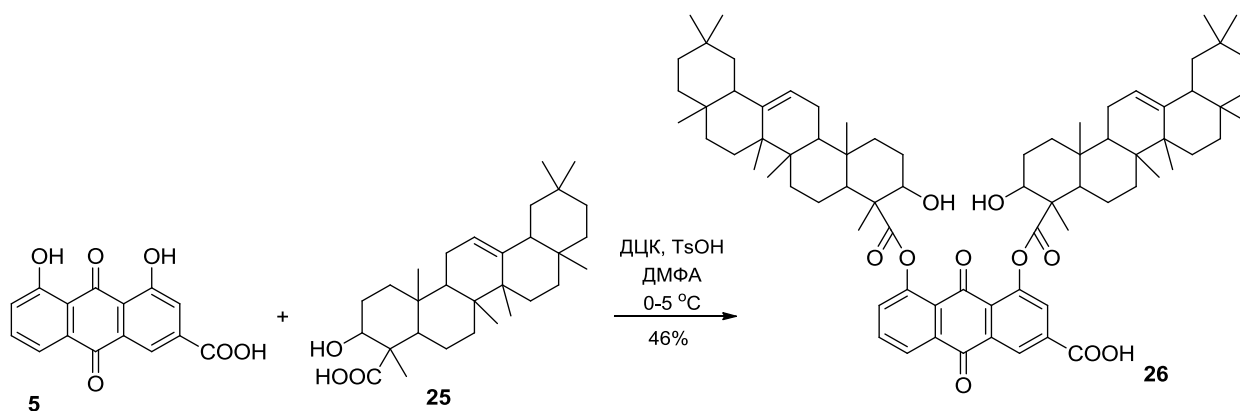


Схема 9

Синтез пиразольных производных эмодина был осуществлен в несколько этапов. Так на первой стадии эмодин **2** метилировали до соответствующего ди-*O*-метилэмодина

27 в указанных условиях (Схема 10). Затем 6,8-О-диметилэмодин был преобразован в соответствующий тозилат **28**, и дальнейшая обработка **28** 2-гидроксиэтилгидразином дала соединение **29**, которое далее превращали в соответствующий мезилат **30**. Целевые соединения **31a-з** получали нуклеофильным замещением **30** соответствующими замещенными аминами [41].

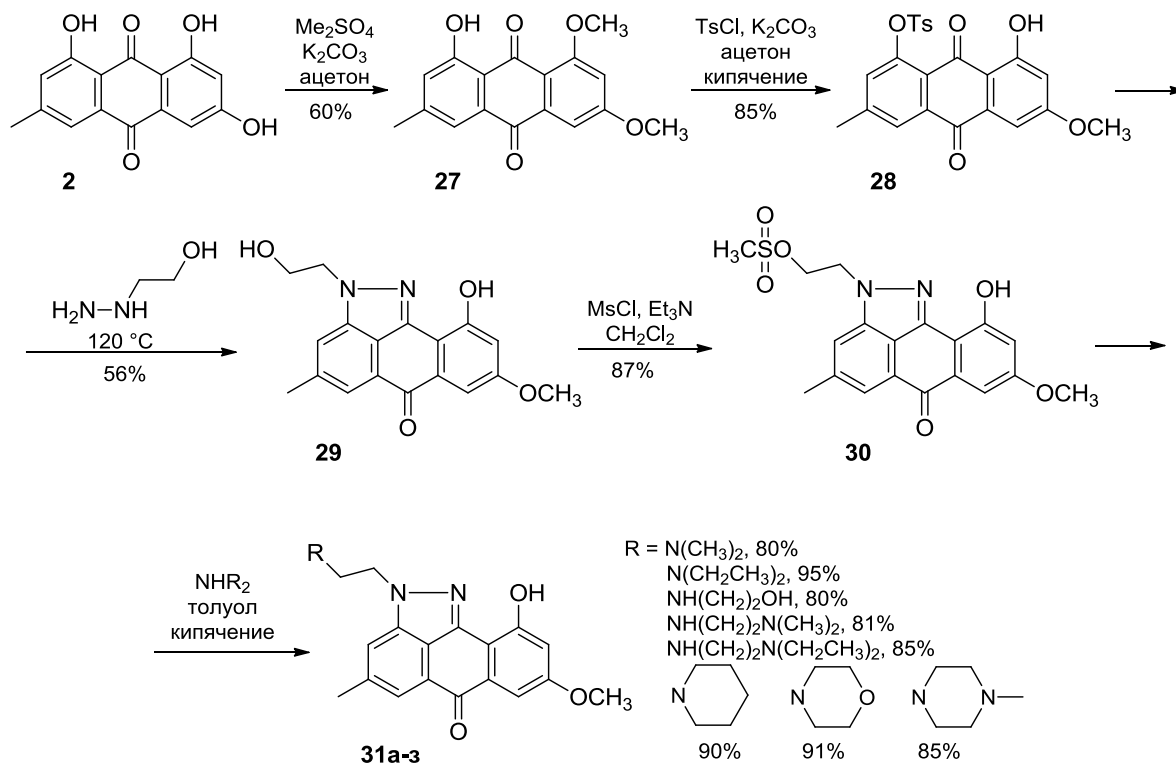


Схема 10

1.2.2 Превращения по гидроксильной группе в положении С2

В работе греческих авторов был предложен способ селективного ацилирования гидроксигруппы ализарина **9** при С2, основанный на образовании хелатного комплекса с медью (Схема 11). В образовании комплекса участвуют кетогруппа и гидроксигруппа при С1, гидроксигруппа при С2 при этом не теряет своей реакционной способности [42].

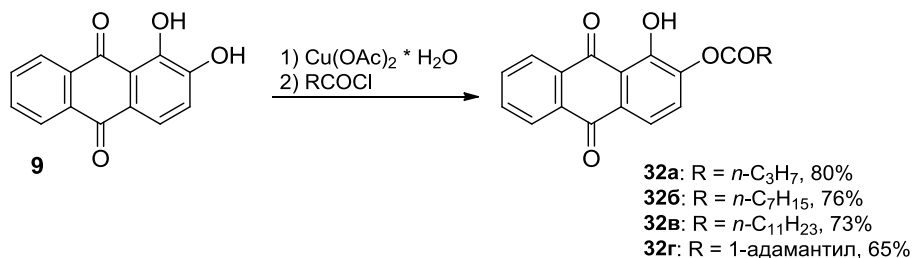


Схема 11

Похожая закономерность наблюдалась при реакции ализарина с бромацетоном (Схема 12). Так при взаимодействии реагентов в соотношении 1:1 происходило

образование продукта моноалкилирования **33a** (79%) исключительно по второму положению. При использовании двукратного избытка бромацетона наблюдалось образование как продукта моноалкилирования **33a**, так и диалкилирования **33б**, максимальный выход которого составил 54%. В дальнейшем продукт моноалкилирования **33a** использовался в синтезе различных биологически активных оснований Шиффа [43].

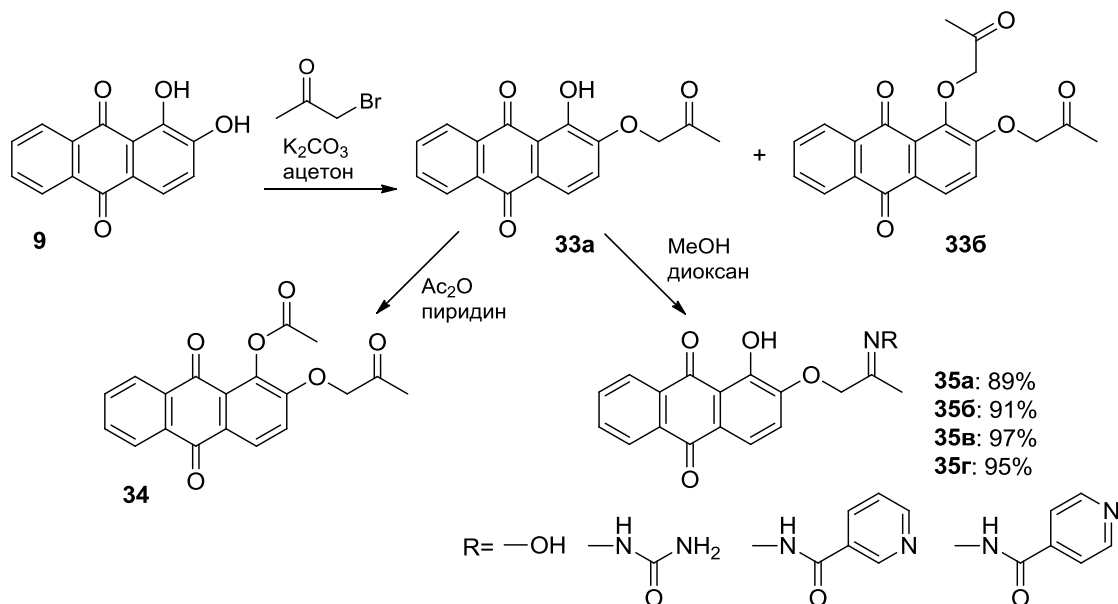


Схема 12

В работе китайских ученых описана модификация гидроксигруппы ализарина **9** при С2 тремя способами (Схема 13). В первом случае авторы получали соответствующие сложные эфиры **36a-б** при реакции ализарина с бромуксусной и бромпропионовой кислотами в присутствии ДЦК. Во втором и третьем способе гидроксигруппа подвергалась алкилированию

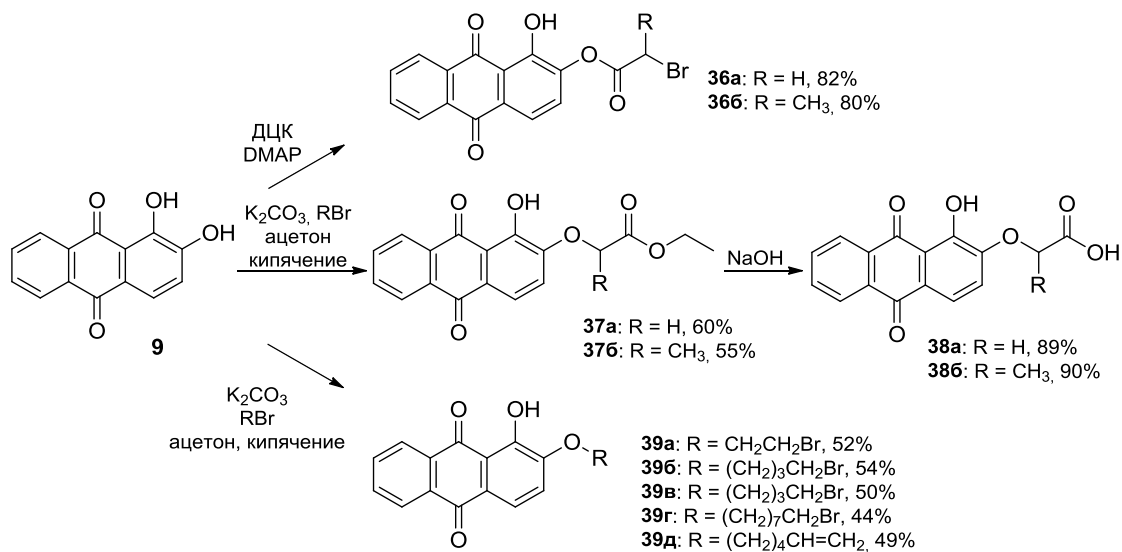


Схема 13

эфирами α -бромкислот, либо акилбромидами. Впоследствии сложные эфиры **37a-б**, полученные вторым способом, подвергались щелочному гидролизу с целью получения

соответствующих карбоновых кислот **38a-б** [44].

Для получения соединения **40**, являющегося сенсором на различные катионы и небольшие молекулы, авторы использовали реакцию ализарина **9** с дитозилатом этиленгликоля, карбонатом калия в ДМФА (Схема 14). Желаемый продукт был получен с сравнительно небольшим выходом. Увеличение времени реакции и избытка дитозилата не привели к увеличению выхода продуктов реакции [45].

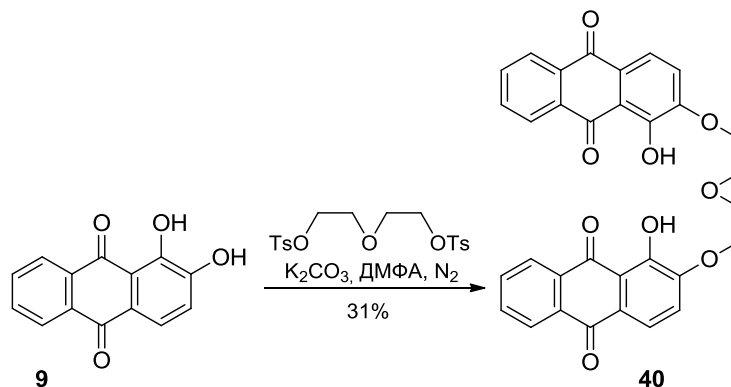


Схема 14

Для получения ализарина **42**, связанного с кумарином через триазольный линкер, авторы статьи использовали последовательность двух реакций, первая из которых заключалась во взаимодействии ализарина **9** с одним эквивалентом пропаргилбромида (Схема 15). При этом *O*-пропаргильовый эфир **41** при C2 был получен с низким выходом [46].

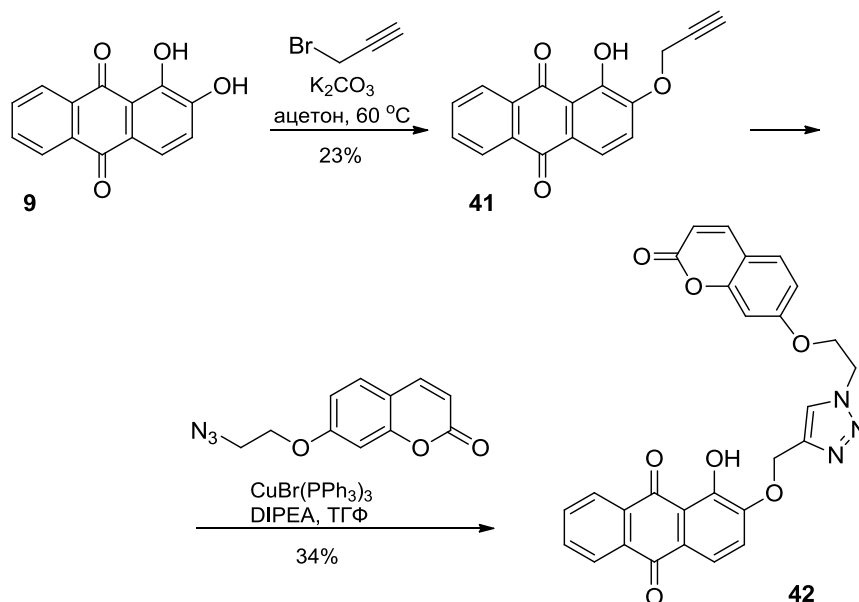


Схема 15

Производные α -аминофосфоната со структурой ализарина (соединения **45a-л** и **46a-с**) были синтезированы по схеме 16. Соединения **43a** (или **43б**) получали конденсацией соединения **9** и этилбромацетата (или этил-2-бромпропионата), а затем его обрабатывали

соляной кислотой, чтобы получить соединения **44a** (или **44б**). Соединения **44a** (или **44б**) обрабатывали производными α -аминофосфоната, чтобы получить производные α -аминофосфонатализарина **45a-л** (или **46a-с**) с хорошими выходами (75-89%) [47].

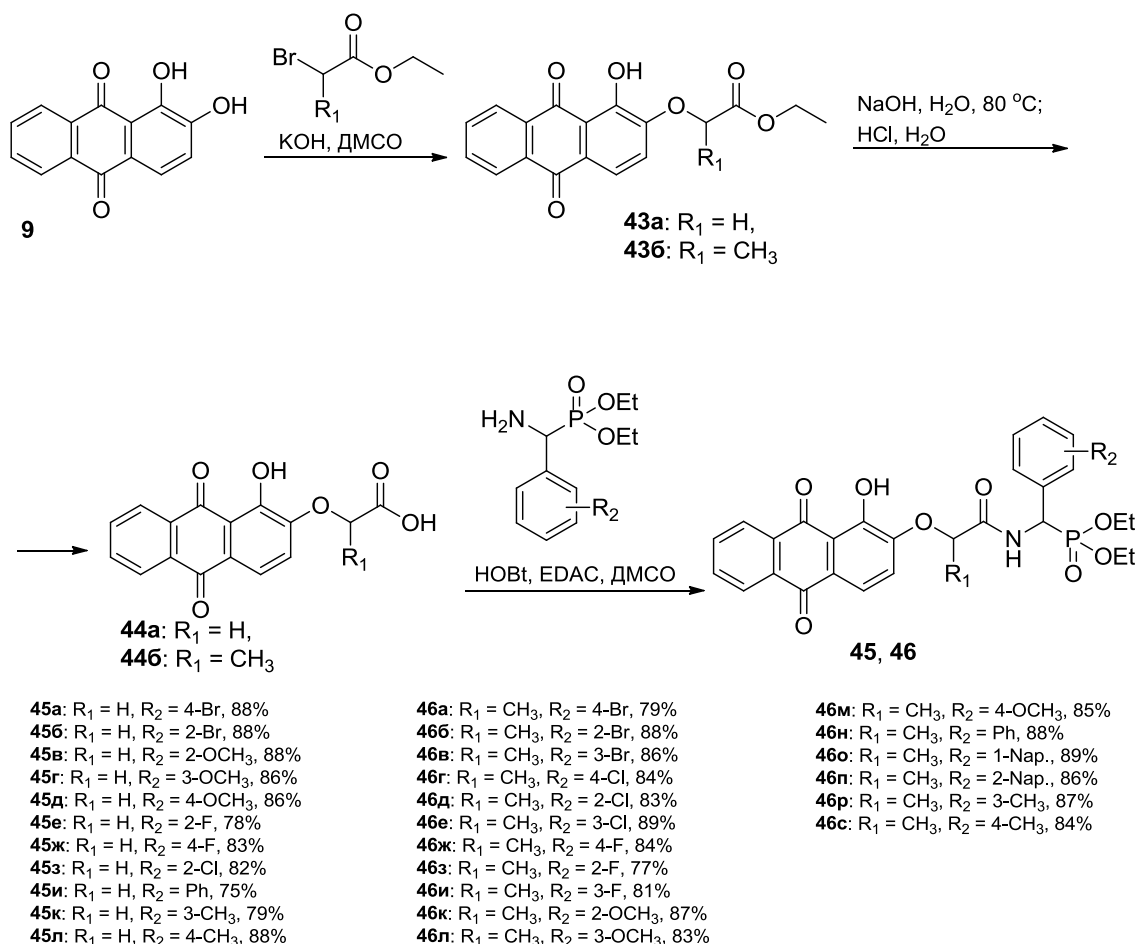


Схема 16

При реакции ализарина **9** с фосфорилированными аминокислотами в присутствии ДЦК и DMAP происходило образование соответствующих сложных эфиров **47a-г** с умеренными выходами (Схема 17) [48].

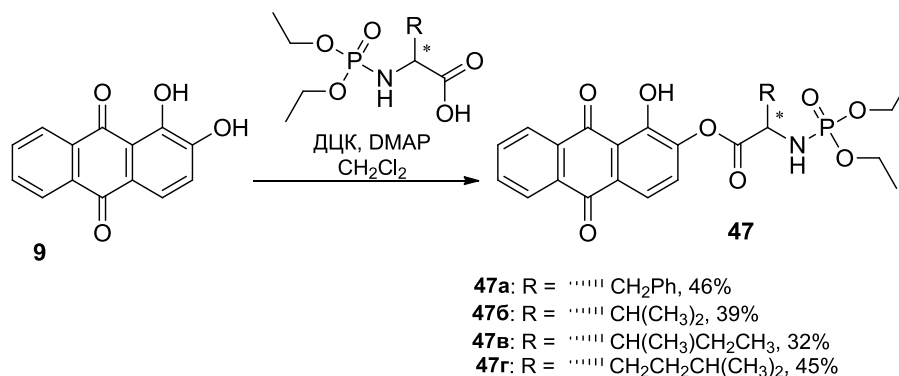


Схема 17

2-(α -Гидроксиалкокси)пурпурины **48-51**, несущие концевую гидроксильную группу, были получены в реакции пурпурина **8** с α -бромоспиртами в основных условиях. Для

получения аниона пурпурина использовали три различных депротонирующих агента, а именно карбонат калия, гидроксид тетрабутиламмония и DBU. Реакции алкилирования проводили в ДМФА при 70 °С (Схема 18). Во всех проведенных экспериментах наилучшие результаты были получены при использовании DBU в качестве депротонирующего агента [49].

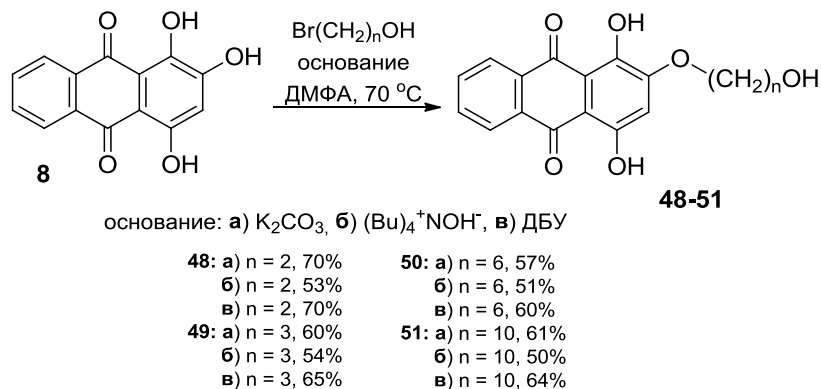


Схема 18

При реакции ализарина **9** с диметилацетилендикарбоксилатом и диэтилацетилендикарбоксилатом в присутствии трифенилфосфина происходило присоединение активированного алкина по третьему положению ализарина, сопровождающееся дальнейшей циклизацией с гидроксигруппой во втором положении, с образованием продуктов с нафто[2,3-*g*]хроменовым остовом. В отличие от дикарбоксилатов, монокарбоксилаты в аналогичных условиях присоединяются исключительно по гидроксигруппам в первом и втором положениях с образованием производных диоксолана **55a**, **55б**. В случае использования в качестве активирующего агента триэтилфосфита вместо трифенилфосфина, отщепление фосфорного остатка не наблюдалось. Вместо этого происходило образование фосфорилированного производного ализарина **57a-г** вместе с небольшим количеством продукта алкилирования **58a**, **58б** по гидроксигруппе во втором положении (Схема 19) [50].

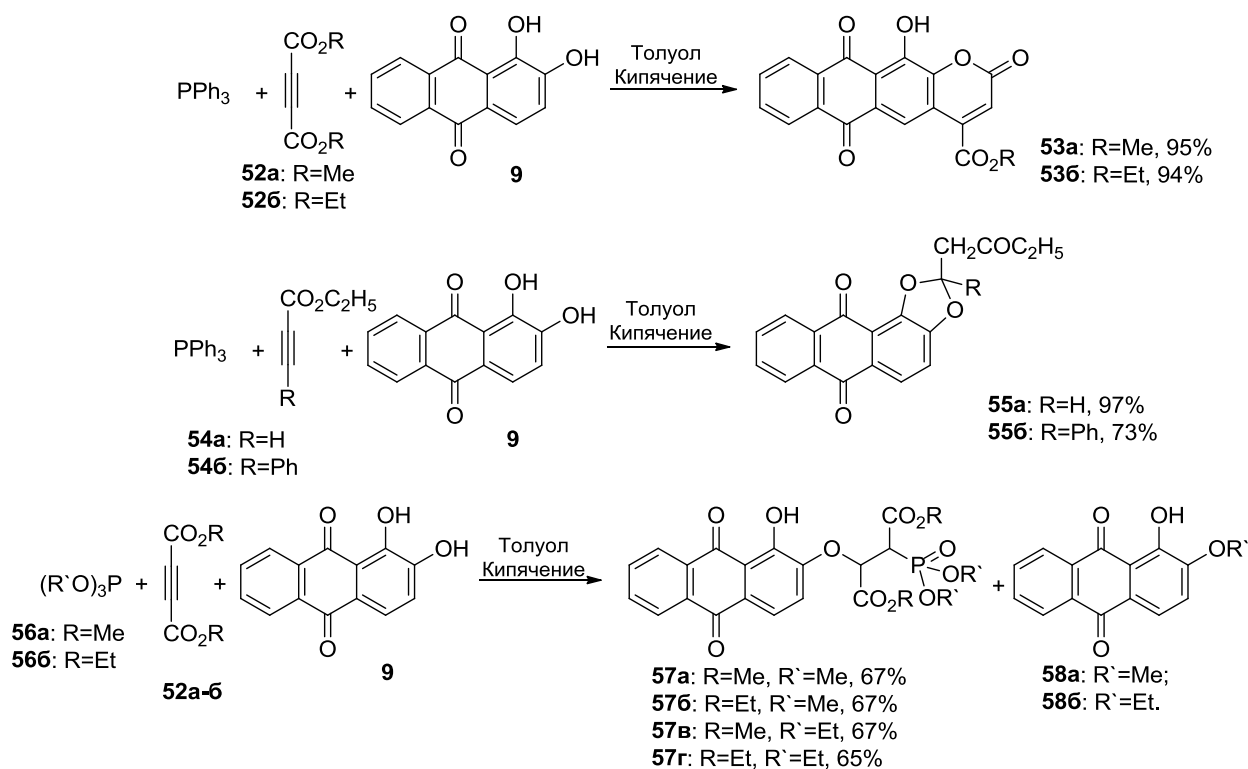


Схема 19

Интерес представляет реакция ализарина **9** с изонитрилами и ацетиленкарбоксилатами (Схема 20). Так при реакции с ацетилендикарбоксилатами **60** происходит образование производного 2-аминопирана (соединений с нафто[2,3-*g*]хроменовым остовом) **61a-e**, в то время как при реакции с этилпропиолатом **63** замыкания цикла не происходит, и вместо этого образуется иминоэфир **64a-в** [51].

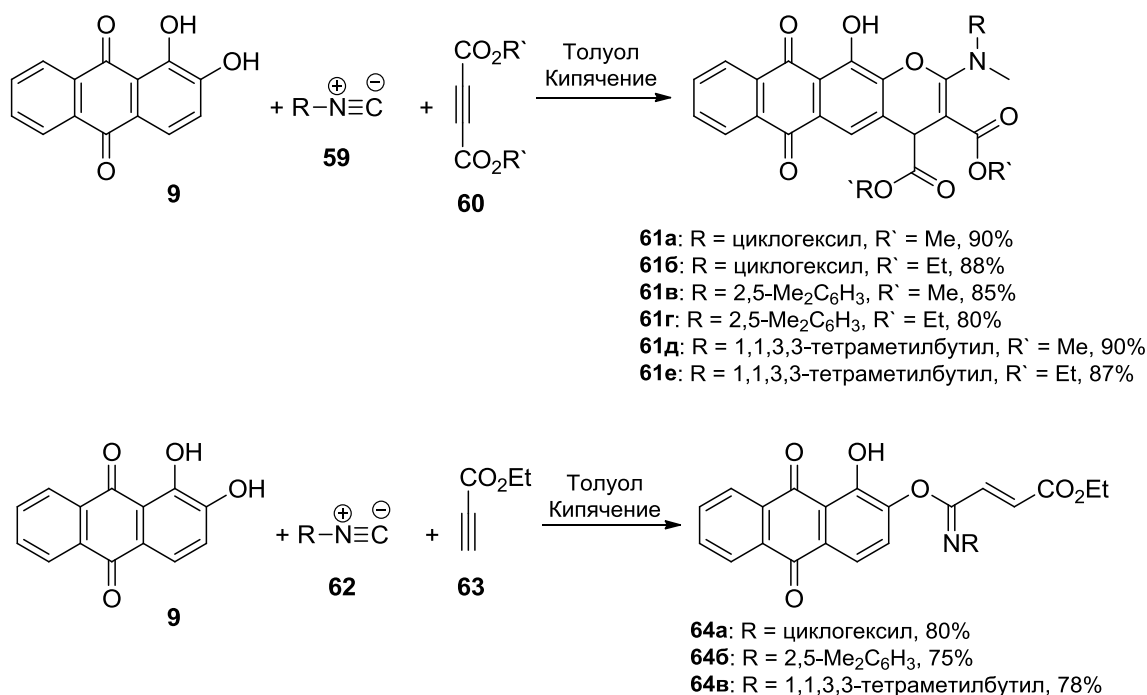


Схема 20

В качестве возможного метода получения 5,12-дигидрокси-2,2-диметил-2*H*-антра[2,3-*b*]пиран-6,11-диона **65**, авторами работы [52] рассматривалась обработка пурпурина **8** 3-хлор-3-метил-1-бутином в присутствии соли одновалентной меди в качестве катализатора с последующей термоциклизацией. В данном случае эта реакция оказалась безуспешной, вероятно, из-за инактивации С-2 гидроксильной группы пурпурина присутствием соседней С-4 гидроксильной группы. 2,2-Диметил-2*H*-антра[2,3-*b*]пиран-6,11-дион удалось получить в безводном пиридине при добавлении 3-метил-2-бутенала при 115 °С в атмосфере аргона (Схема 21).

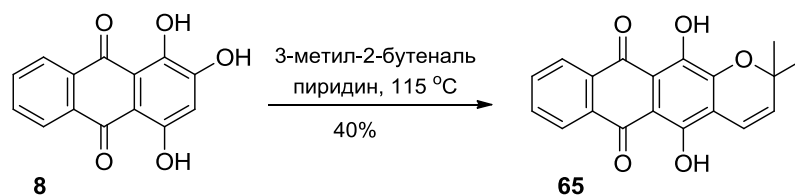


Схема 21

1.2.3 Превращения по нескольким гидроксильным группам в положениях С1, С2 или С3

Для получения сенсоров на ионы щелочных металлов, одновременно содержащих бипиридиновый и ализариновый фрагмент, авторы использовали последовательность реакций, заключающихся в получении простых эфиров по Вильямсону (Схема 22). Так на первой стадии ализарин **9** вводился в реакцию с избытком 2-(2-хлорэтокси)этанола в присутствии карбоната и иодида калия. В дальнейшем, в полученном соединении **66** свободные гидроксигруппы тозилировались и на последней стадии происходило замыкание цикла краун-эфира в реакции с 4-[2-(4'-метил-2,2'-бипиридинил-4-ил)винил]бензол-1,2-дионом **68** [53].

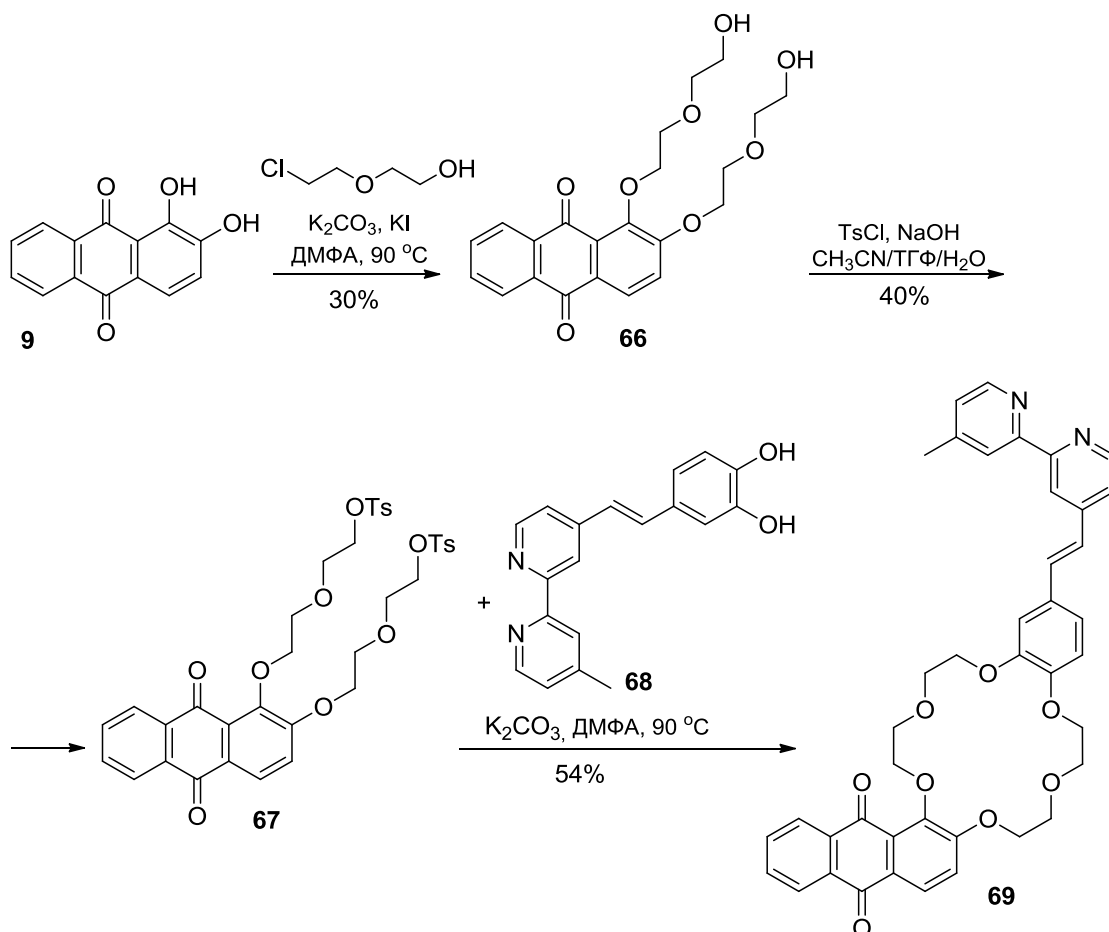


Схема 22

При изучении взаимодействия дитрифлата ализарина **70** с арилборными кислотами в условиях реакции Сузуки – Мияуры авторам удалось подобрать условия замещения как одной, так и обеих трифлатных групп (Схема 23). Так при взаимодействии данного дитрифлата с двумя эквивалентами арилборной кислоты в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия и фосфата калия авторам удалось получить продукт замещения обеих трифлатных групп. Причем выходы были одинаково хорошими при использовании как арилборных кислот с донорными заместителями, так и с акцепторными. При проведении реакции с одним эквивалентом арилборной кислоты замещение проходило только по первому положению, при этом важно было проводить реакцию при температуре $90\text{ }^\circ\text{C}$, т.к. при более высоких температурах происходило осмоление реакционной смеси. При последовательном введении в реакционную смесь двух различных арилборных кислот авторам удалось получить продукты **73** с хорошими выходами [54].

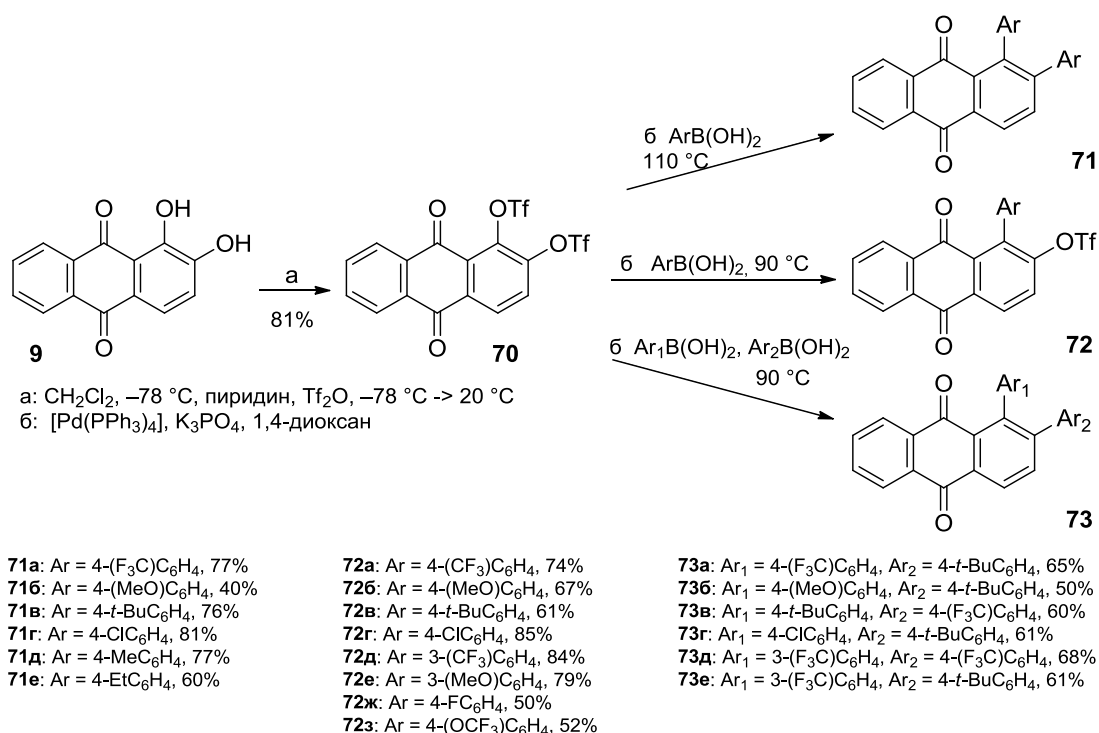


Схема 23

В работе [54] представлены результаты изучения реакции Сузуки с участием тристифлата пурпурина **8** (Схема 24). Так при проведении реакции с четырьмя эквивалентами арилборной кислоты происходило замещение всех трех трифлатных групп. В случае использования двух эквивалентов кислоты замещались трифлатные группы в первом и четвертом положениях. При реакции с одним эквивалентом кислоты замещению подвергалась трифлатная группа только в четвертом положении. Для получения соединения с различными арильными заместителями авторы последовательно вводили в реакцию различные арилборные кислоты. При этом сначала замещались трифлатные группы в первом и четвертом положениях и только потом во втором [55].

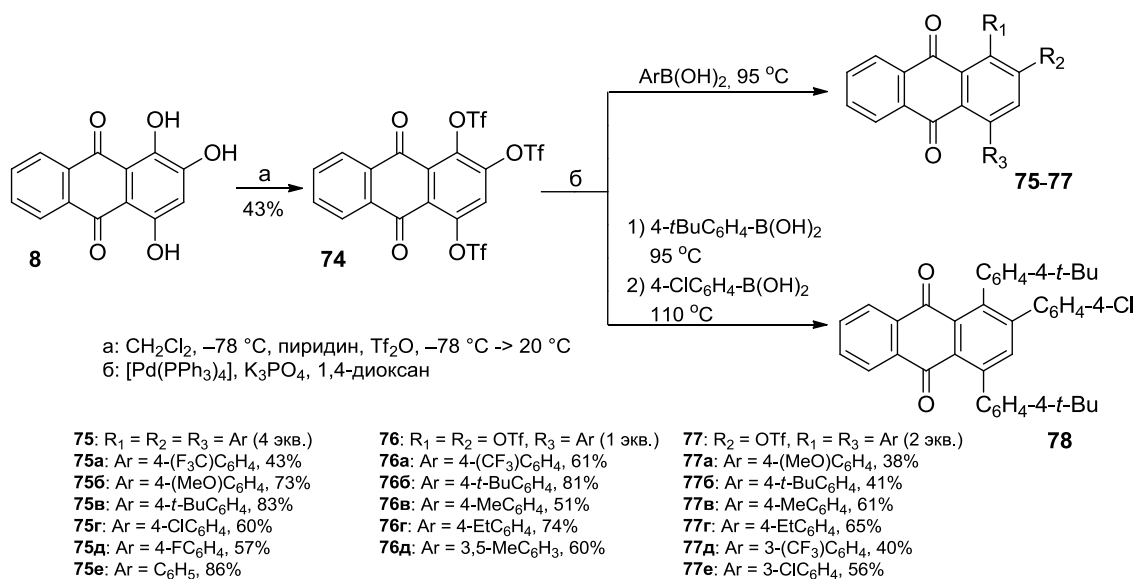


Схема 24

При реакции пурпурина **8** или ализарина **9** с различными алкил- и бензилгалогенидами наблюдалось образование продуктов моно- и диалкилирования. Причем, изначально образовывался продукт моноалкилирования по второму положению, который далее алкилировался по первому положению (Схема 25). По всей видимости, этот факт также связан с образованием внутримолекулярной водородной связи между карбонильной группой и гидроксигруппой в первом положении [56].

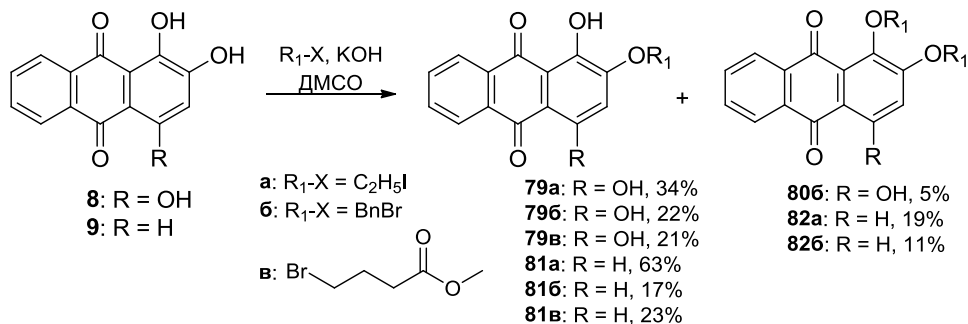


Схема 25

В работах [57, 58] описан синтез четвертичных аммониевых солей гидроксипурпуринов и изучено их противоопухолевое действие. Показано, что реакции алкилирующих агентов с незащищенными тригидроксипурпуринами протекают не селективно. Реакцией эмодаина **2** с 1,4-бис(бромметил)бензолом в присутствии карбоната калия в кипящем бензоле получали смесь двух изомеров **83a** и **83б** в соотношении 2:1, кватернизацией которых третичными длинноцепочными аминами получали бис-четвертичные аммониевые соли эмодаина **84a** и **84б** (Схема 26) [58].

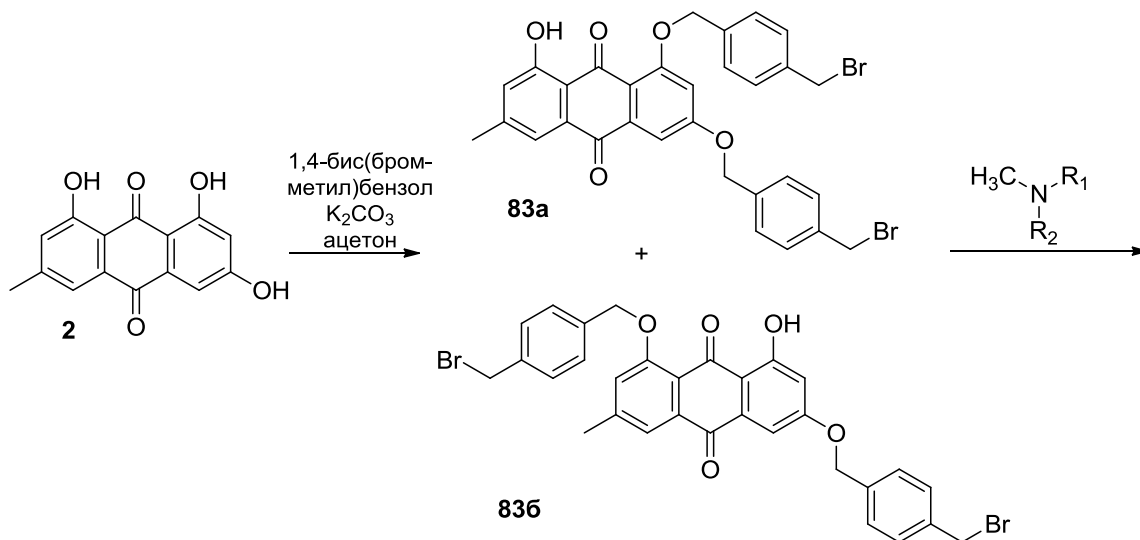


Схема 26

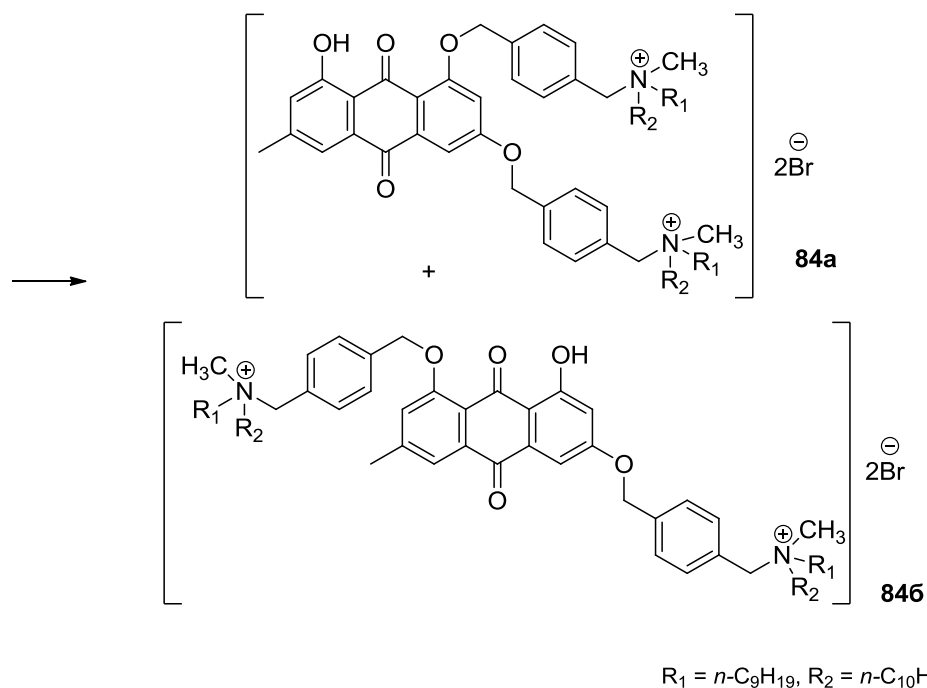


Схема 26 (продолжение)

Аналогичная селективность наблюдается и при реакции эмодаина **2** с различными α -бромкетонами в присутствии карбоната калия (Схема 27) [59].

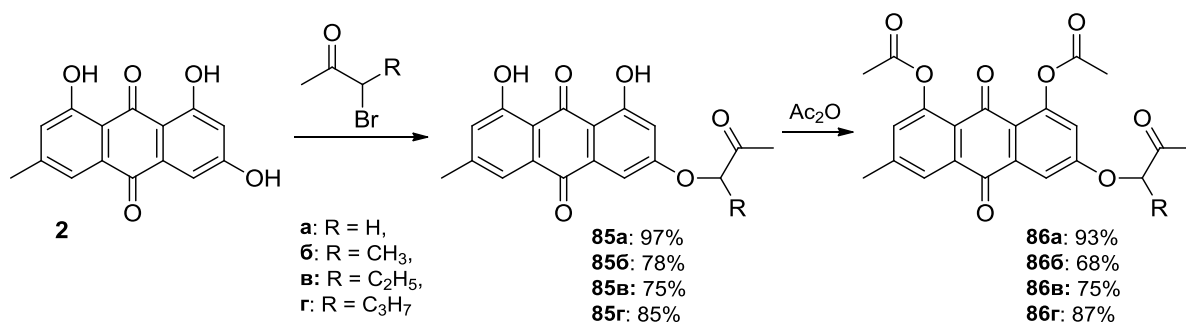


Схема 27

1.2.4 Реакции по положению С2

При окислении эмодаина **2** диацетоксифодаренами авторы статьи впервые наблюдали образование 3-арилокси-2-йодэмодининов **87а-е**. Данная реакция происходит по механизму электрофильного ароматического замещения, с последующим арилированием гидроксигруппы (Схема 28) [60].

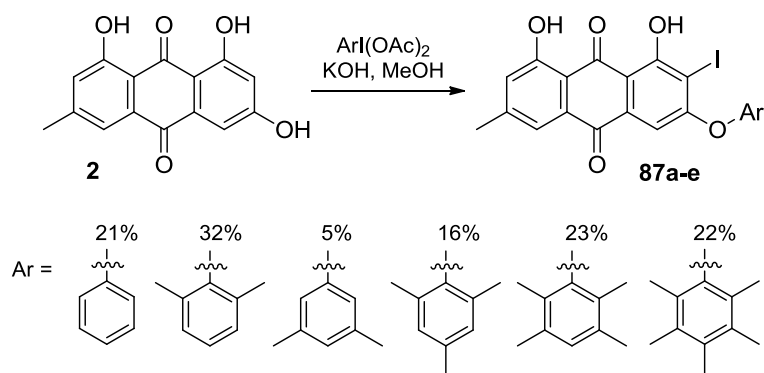


Схема 28

Эмодин **2** селективно подвергается электрофильному галогенированию во второе положение (Схема 29). Так, при реакции эмодина или его триметильного производного с *N*-хлорсукцинимидом в присутствии хлорида циркония (IV), как кислоты Льюиса, авторы статьи получили соответствующие моноклорпроизводные **88**, **89** по положению 2. В этой же работе был получен 2-йодэмодин **90** путем реакции эмодина с йодом в водном растворе гидрокарбоната натрия [61].

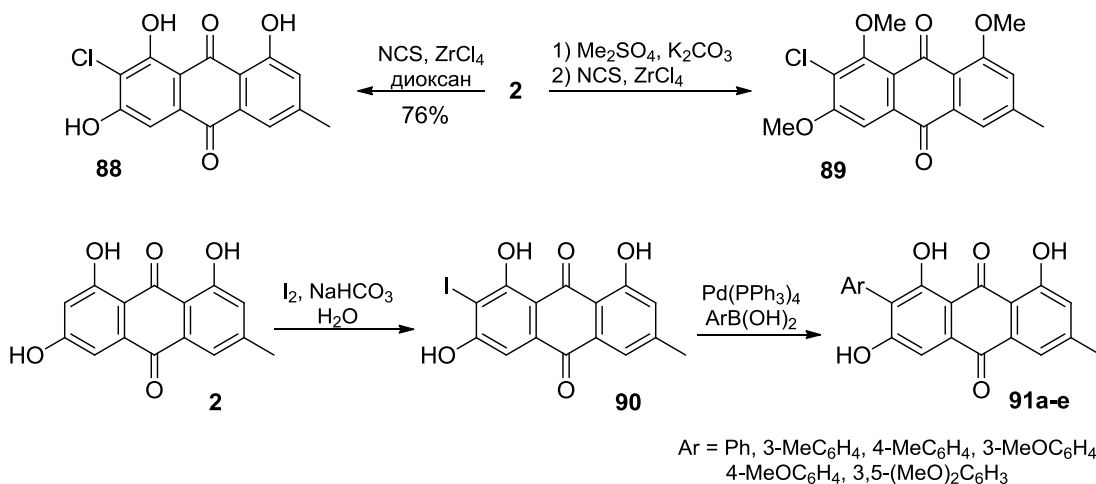


Схема 29

Полученное йодпроизводное **90** было использовано для синтеза арилзамещенных производных эмодина **91a-e** (Схема 29) [62].

Брингманн Г. с соавторами показали, что алоэ-эмодин может быть легко превращен в хризофанол в условиях, указанных на схеме 30. Также простым казалось галогенирование в требуемом положении сочетания C4, поскольку трехступенчатая процедура введения брома в положение 4 алоэ-эмодина уже описывалась в литературе путем бромирования диацетата алоэ-эмодина [63]. Однако продукт, полученный в соответствии с опубликованными данными, хотя и имеет те же физико-химические характеристики, что и в литературе, и даже такой же выход, оказался не постулируемым 4-бромпроизводным, а соответствующим 2-изомером. Структура была однозначно доказана данными ЯМР-спектроскопии, в частности, взаимодействием НМВС обоих

протонов Н-4 и Н-5 с С-10. Аналогичная попытка прямого бромирования свободного, незащищенного алоэ-эмодина предпочтительно происходила в нежелательных 2- и 7-положениях. Эту характерную реакционную способность невозможно преодолеть даже с помощью различных бромирующих реагентов и систем растворителей или путем применения самых разных условий реакции.

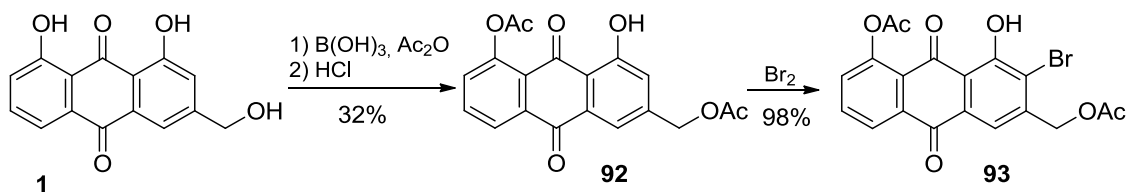


Схема 30

Для синтеза производных эмодина, содержащих фторурацильный фрагмент, авторы статьи использовали реакцию гидроксиметилирования по второму положению (Схема 31). Впоследствии, гидроксиметильная группа превращалась в хлорметильную, и таким образом было получено вещество **97**, активно реагирующее с 5-фторурацилом [64].

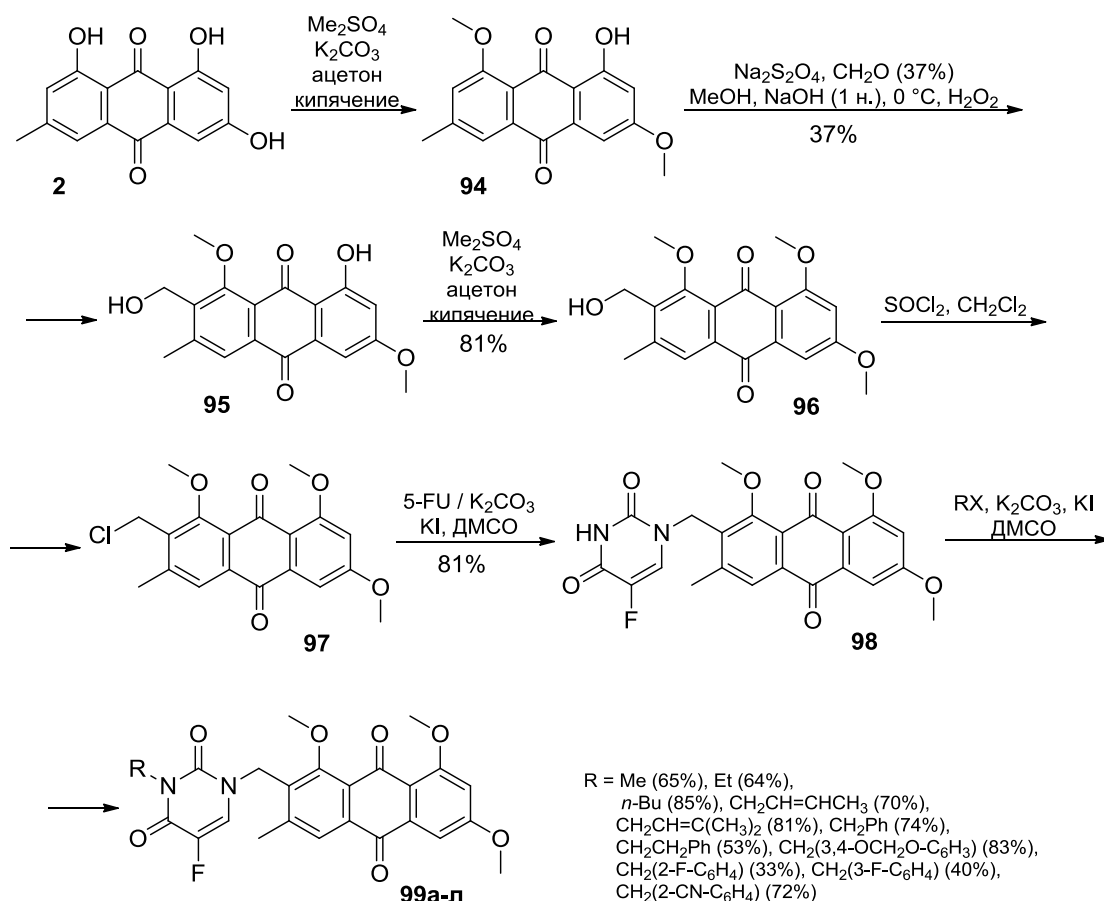


Схема 31

Реакция Манниха часто используется для функционализации гидроксипроизводных антрахинона. Так, с целью получения соединений, обладающих антипролиферативными свойствами, группа индийских ученых использовала реакцию эмодина **2** с

формальдегидом и различными циклическими вторичными аминами (Схема 32). В результате выдерживания данных соединений в уксусной кислоте на холоду были получены целевые продукты **100a-e** с хорошими выходами [65].

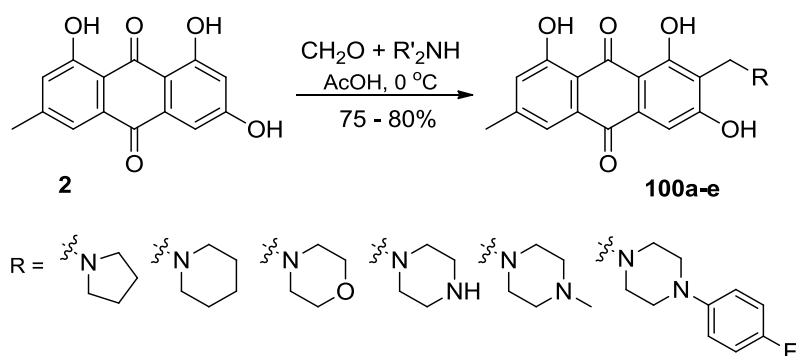


Схема 32

Аналогичные превращения были проделаны и в статье грузинских ученых (Схема 33) [66].

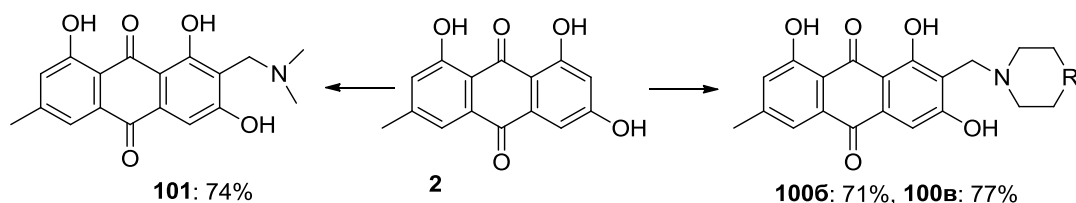
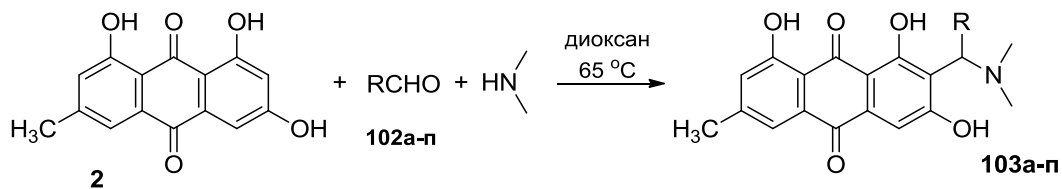


Схема 33

В другой статье авторы подробно изучали реакцию по типу Манниха между эмодином, диметиламином и различными ароматическими альдегидами (Схема 34). Так, авторами было показано, что наилучшим растворителем для данной реакции является диоксан, и температура реакции 65°C . В других предложенных растворителях (вода, этанол, ДМФА) реакция либо не проходила вовсе, либо проходила с низкими выходами и конверсией. Увеличение температуры реакции приводило к сильному осмолению реакционной смеси.



$\text{R} =$ Ph (22-76%), 2- FC_6H_4 (81%), 3- FC_6H_4 (64%), 4- FC_6H_4 (69%), 4- BrC_6H_4 (77%), 4- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ (73%), 2,4- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (66%), 3,5- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (72%), 3,4- $(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ (56%), 4- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ (83%), 2- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$ (64%), 4- CHOC_6H_4 (71%), 2-тиенил (71%), 3-пиридинил (74%), циклопропил (67%)

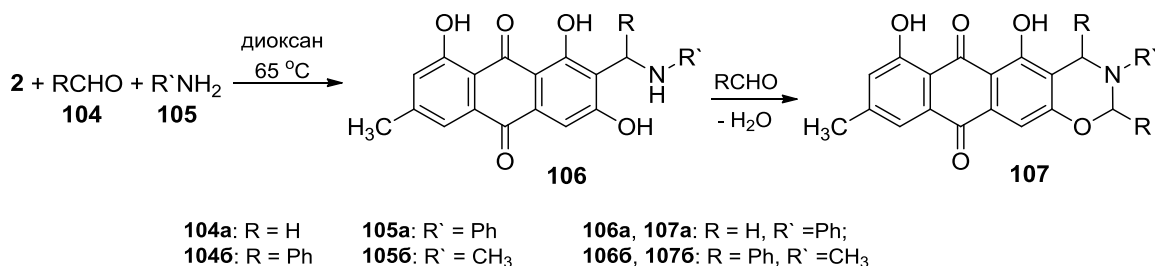


Схема 34

При проведении аналогичной реакции с формальдегидом и анилином (Схема 34), авторы установили, что конечным продуктом является производное оксазина **107a**, **107b**. Образование данного вещества, по всей видимости, происходит при реакции промежуточно образующегося продукта по типу Манниха с еще одним эквивалентом формальдегида. В дальнейшем, авторы расширили круг субстратов этой реакции на бензальдегид и метиламин [67].

Для получения тиофосфатных производных антрахинона **110a-в** была использована реакция между соответствующим бромантрахиноном **108** и диалкилфосфотиоатами калия **109a-в** в условиях катализа одновалентной медью (Схема 35). Выходы целевых веществ во всех случаях были выше 65% [68].

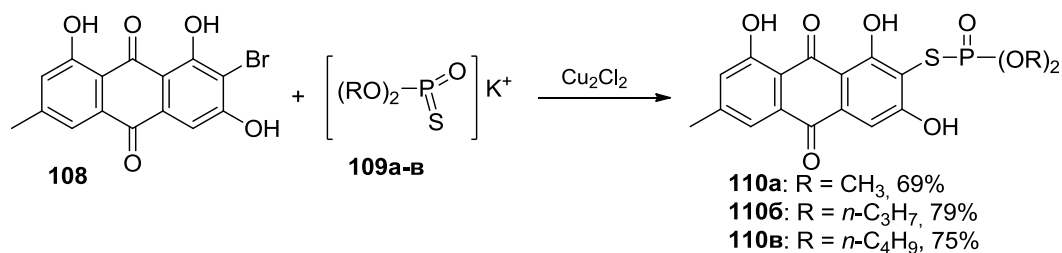


Схема 35

Для синтеза производных эндокроцина из эмодина 2 группа австрийских ученых использовала указанную ниже цепочку превращений (Схема 36), где ключевой стадией была реакция Маршлака (гидроксиметилирование донорных антрахинонов). Поскольку данная реакция всегда происходит в *орто*-положение к фенольной группе, перед авторами стояла задача избирательно защитить гидроксильные группы в положении 6 и 8. Для этого эмодин на начальной стадии подвергался исчерпывающему метилированию диметилсульфатом в условиях микроволновой активации, с последующим удалением метильной группы из первого положения под действием трибромида бора. Полученное таким образом моногидроксипроизводное **27** вводилось в реакцию Маршлака, и продукт данной реакции превращался в различные производные эндокроцина [69].

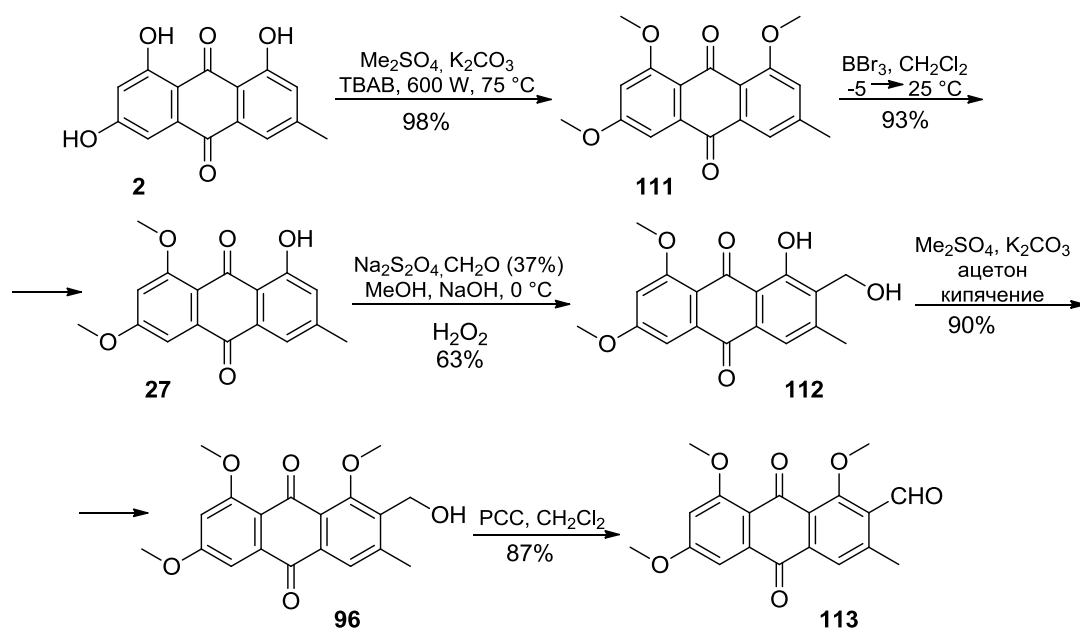


Схема 36

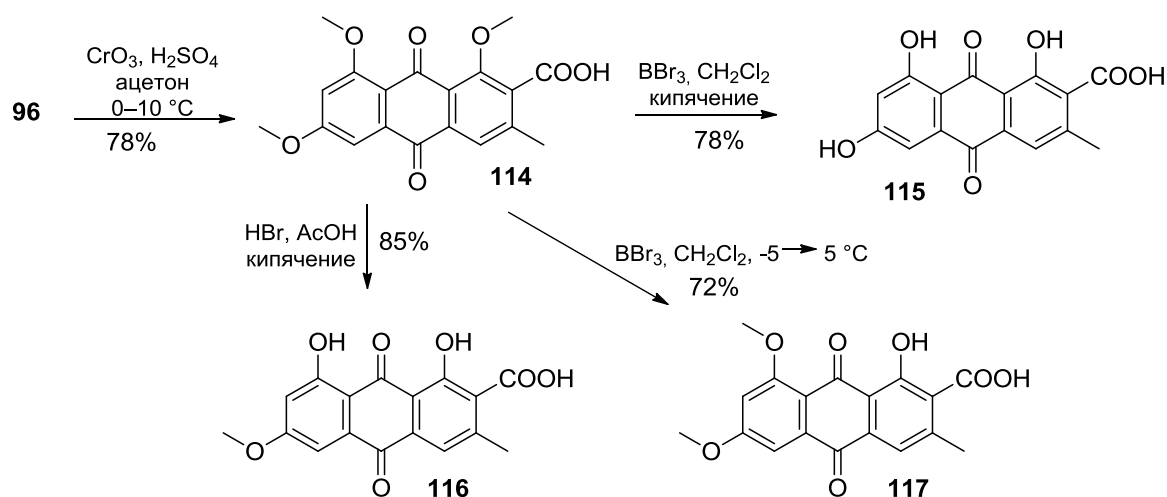


Схема 36 (продолжение)

1.2.5 Реакции по положению С3

Для получения биологически активного производного ализарина, содержащего ковалентно присоединенный фрагмент клаватола группа немецких ученых использовала реакцию по типу Михаэля для *орто*-хинометида (Схема 37). Так, гидроксиклаватол **118** при нагревании отщепляет молекулу воды и превращается в крайне реакционноспособный *орто*-хинометид **119**. Таким образом, при совместном нагревании гидроксиклаватола **118** и пурпурина **8**, происходило образование продукта **120** с умеренным выходом [70].

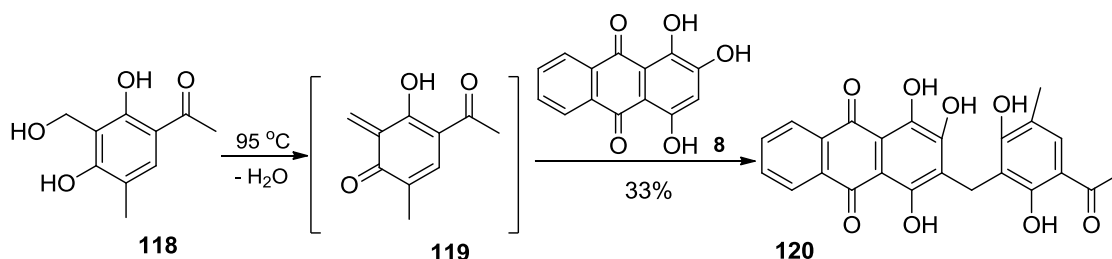


Схема 37

Бромирование триметилированного эмодина **111** (Схема 38) с использованием *N*-бромсукцинимидом и перекиси бензоила в качестве инициатора, приводило к получению дибромпроизводного **121**, последующий гидролиз которого в присутствии натрата серебра позволил синтезировать альдегид **122**.

Оксим **123**, карбоновая кислота **124** и первичный спирт **125** были синтезированы из альдегида **122** конденсацией с гидрохлоридом гидроксиланамина, окислением хлоритом натрия и восстановлением борогидридом натрия соответственно. Производные **126–128** были получены после деметилирования соединений **123–125** соответственно трибромидом бора [71].

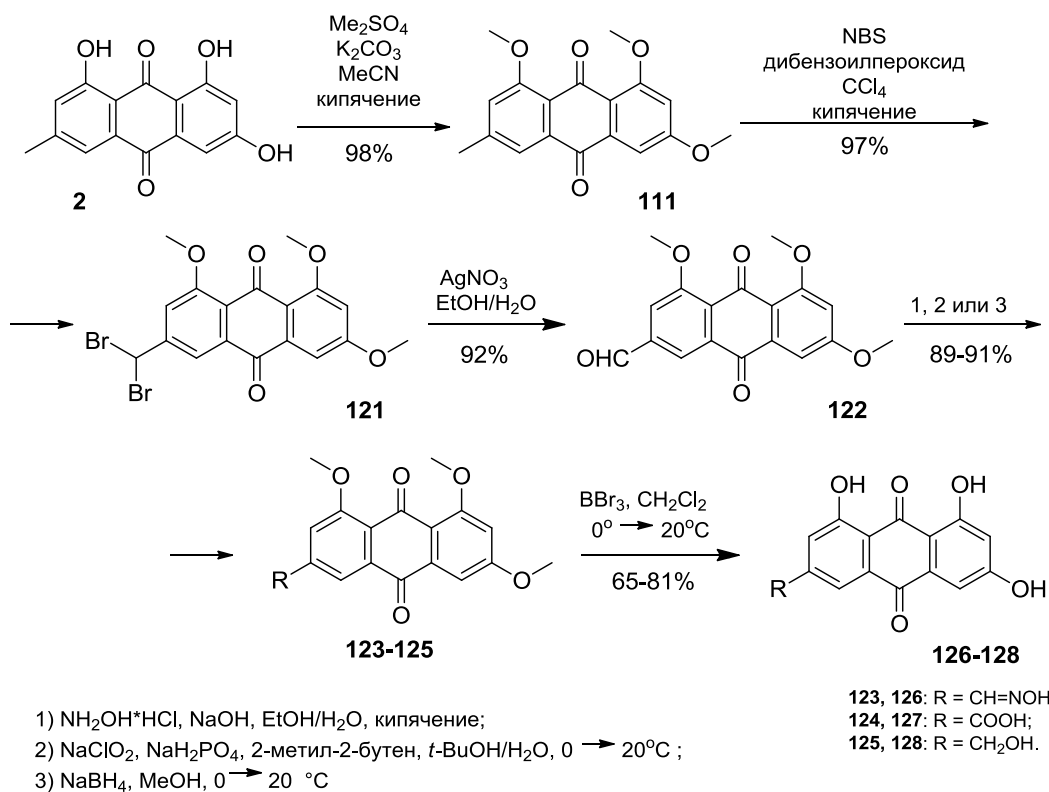


Схема 38

Для превращения метильной группы в соединении **2** в гидроксиметильную, синтез проводили в несколько этапов (Схема 39). На первой стадии эмодин **2** подвергался исчерпывающему ацилированию. Далее его триацетат **129** подвергается гладкой реакции с *N*-бромсукцинимидом с образованием бромпроизводного **130**, которое при обработке

ацетатом серебра и уксусным ангидридом образовывало тетраацетат цитреорозеина **131**. Последней стадией в данной цепочке превращений была перэтерификация ацетатов в метанольном растворе серной кислоты [72].

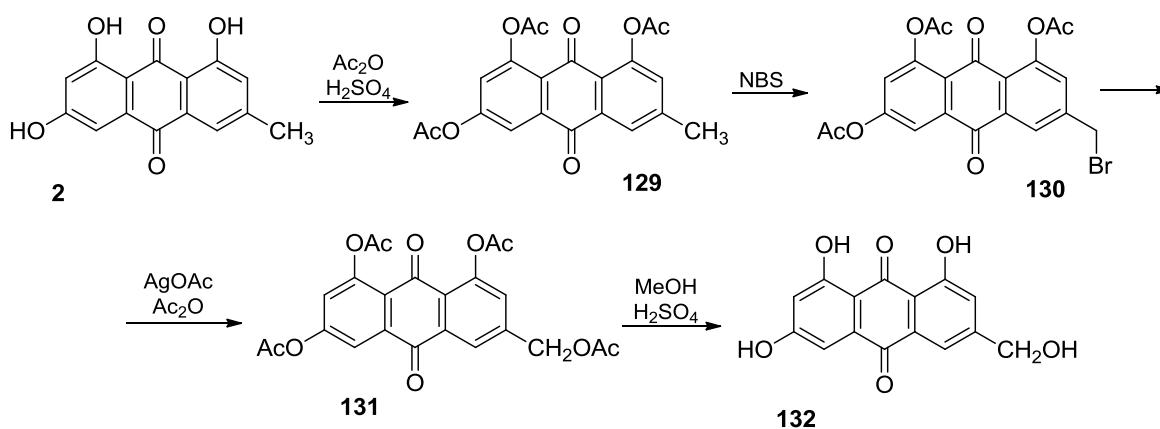


Схема 39

Наличие внутримолекулярной водородной связи в молекуле эмодаина **2** между карбонильной группой и гидроксигруппами в первом и восьмом положениях делает возможным селективное алкилирование гидроксигруппы в третьем положении (Схема 40). Так, эмодин селективно реагировал с различными алкилбромидом только по третьему положению в условиях микроволновой активации. Данная реакция была первой в цепи превращений приводящей к продукту окисления метильной группы в карбоксильную. Для предотвращения окисления фенольных групп, их защищали путем превращения в соответствующие ацетаты **134а-д**, в которых в дальнейшем окисляли метильную группу в ароматическом ядре. Целевые соединения **135а-д** были окончательно получены гидролизом сложных эфиров [73].

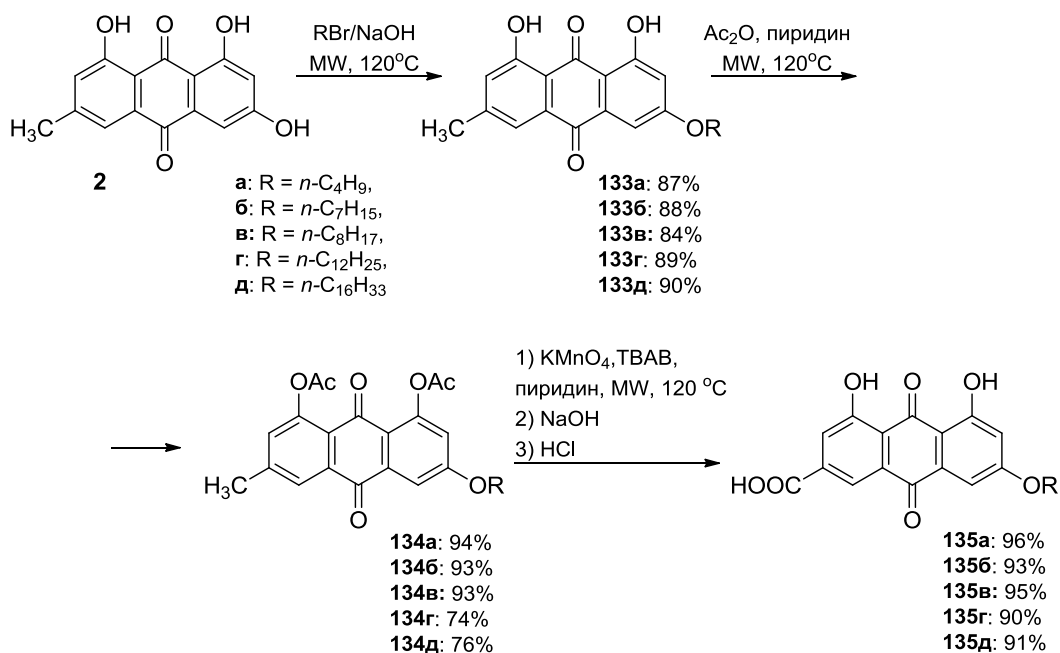


Схема 40

Для модификации гидроксиметильной группы алоэ-эмодина **1** авторы работы [74] защищали фенольные гидроксильные группы по положениям C1 и C8 различными реагентами (Схема 41).

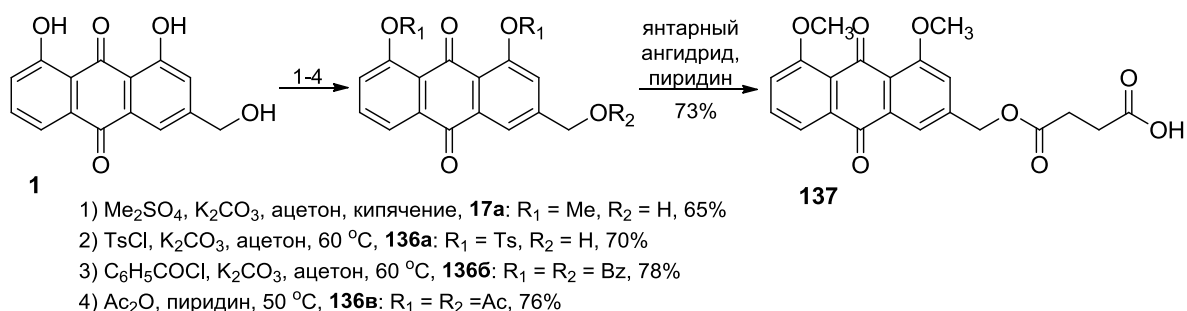


Схема 41

Для проведения модификации алоэ-эмодина **1** по гидроксиметильной группе японские ученые для начала защитили гидроксильные группы по положениям C1 и C8 (Схема 42). Реакцию проводили при кипячении в безводном ацетоне в присутствии диметилсульфата и безводного K_2CO_3 . Выход продукта **17a** составил 62%.

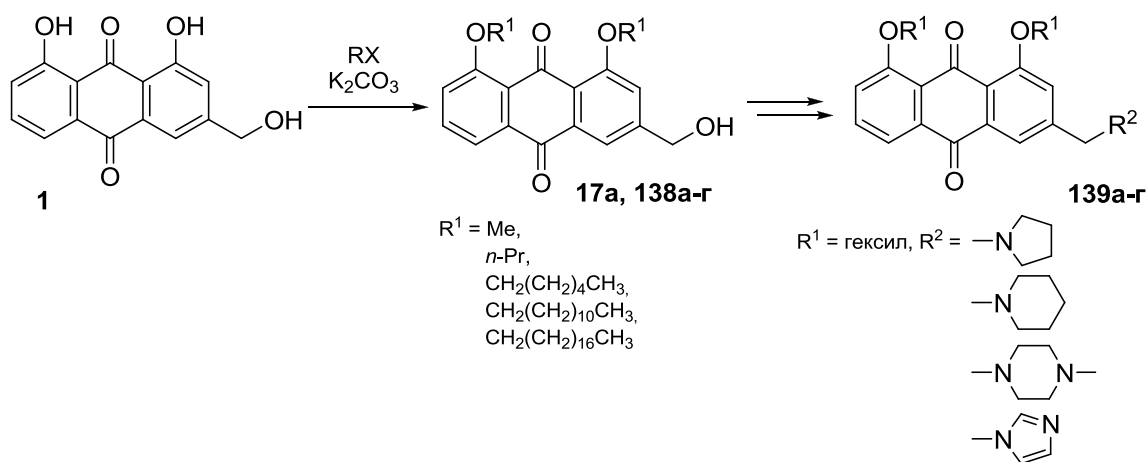


Схема 42

Для введения других алкильных групп реакции проводили при кипячении в ДМФА с добавлением соответствующего иодида или бромида и безводного K_2CO_3 . Выходы продуктов **138a–г** составили 15%, 49%, 40%, 36% соответственно [75].

Коммерчески доступный реин **5** может быть подвержен *O*-ацилированию уксусным ангидридом в мягких условиях в присутствии уксусного ангидрида и трифлата цинка для получения продукта **16** (Схема 43) [76]. После превращений по положению C3, ацетатную группу удаляли путем гидролиза в водно-метанольном растворе гидроксида лития [77].

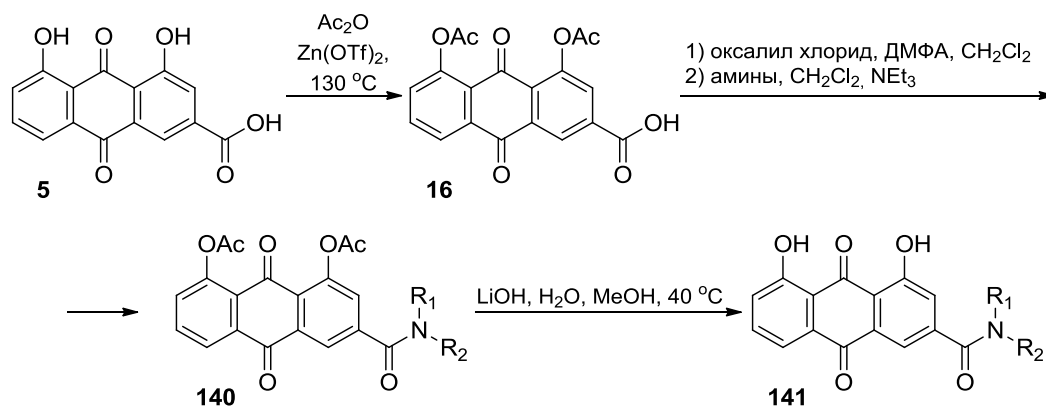


Схема 43

Первой стадией при синтезе амидных производных антрахинона **144a-6** была стадия ацилирования фенольных групп в соединении **2** (Схема 44) [78].

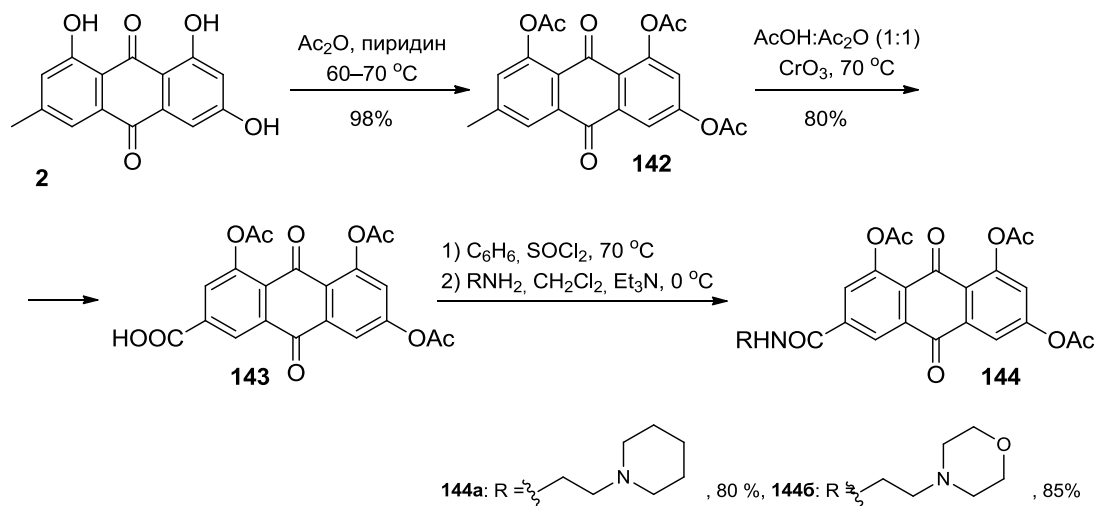


Схема 44

Общая стратегия превращения гидроксигруппы в положении С-3 эмодина в карбоксильную включала превращение эмодина в 3-О-трифлат и последующую защиту образующихся фенольных групп пивалоил хлоридом с дальнейшим карбонилированием (Схема 45). При проведении реакции карбонилирования с незащищенным соединением **2** выход составлял всего 10%, в то время как с защищенным аналогом **145** общий выход составил 23% [79].

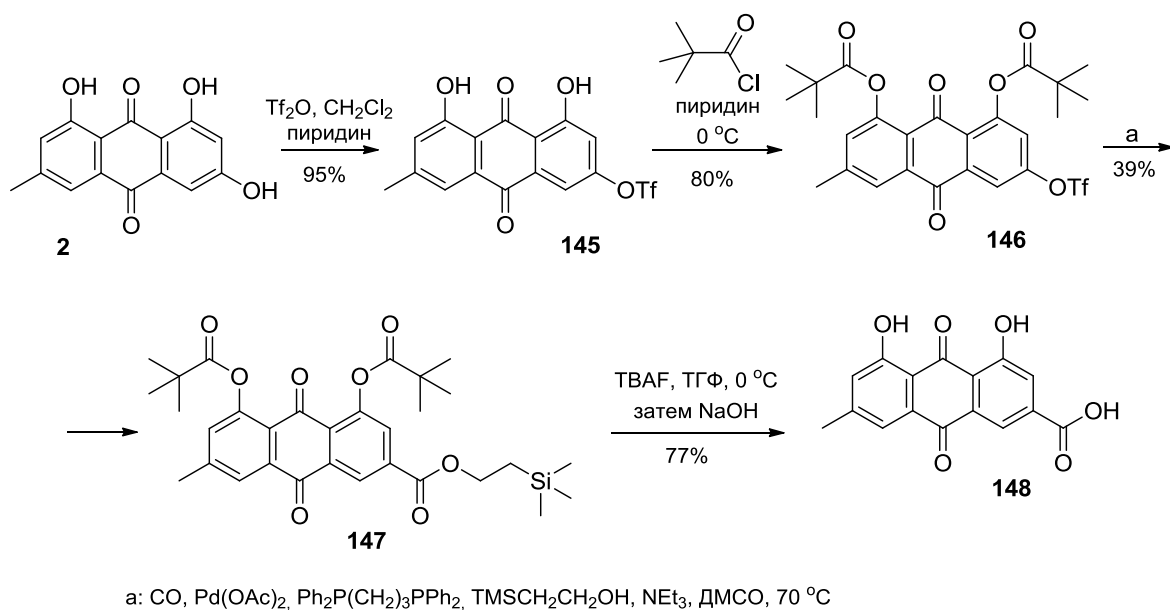


Схема 45

Стартовой реакцией в получении хлорацетамидных производных реина была реакция его метилового эфира **149** с хлорэтанолом, защищенным *трет*-бутилдиметилсилильной группой. После некоторых модификаций по положению С3 удаление защиты с **151** TBAF давало соединение **152** (Схема 46) [80].

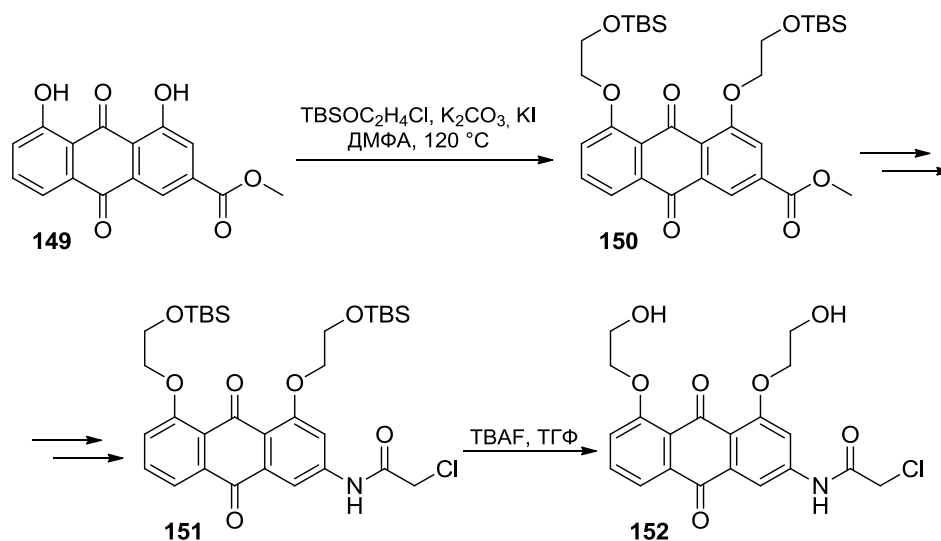


Схема 46

1.2.6 Модификации по положениям С2 и С4

Эмодин **2** легко бромруется дважды под действием *N*-бромсукцинимидом во второе и четвертое положения (Схема 47). Полученный таким образом дибромид далее использовался в реакции Сузуки с 3-пиридилборной кислотой [62].

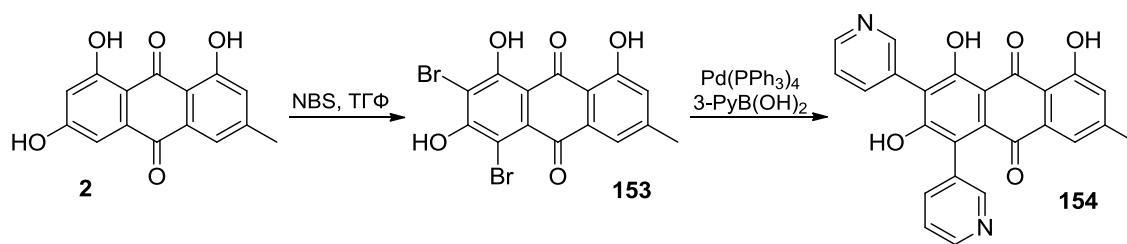


Схема 47

Эмодин легко подвергается йодированию молекулярным йодом уже при 0 °С в смеси ТГФ-вода в присутствии гидрокарбоната натрия (Схема 48). Причем в зависимости от избытка йода может быть получено дийод производное **155**, либо трийод производное **156**. Моноиодэмодин может быть прохлорирован в четвертое положение смесью концентрированной соляной кислоты и пероксида водорода с образованием дигалогенпроизводного **157** [61].

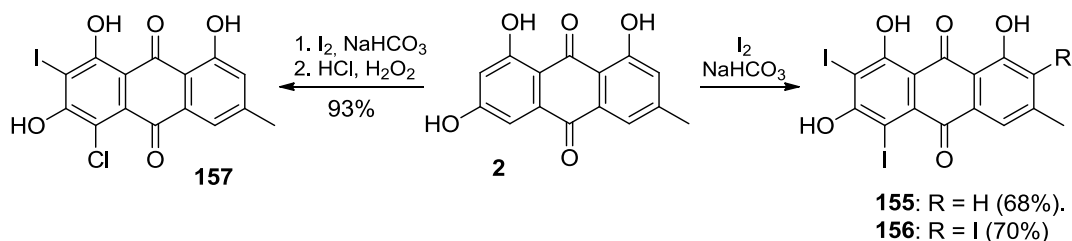


Схема 48

Региоселективный синтез монохлорированного эмодина **158** по положению С4 проводили путем обработки сульфурилхлоридом в смеси дихлорметана и ацетонитрила при комнатной температуре (Схема 49). Аналогично, при помощи сульфурилхлорида получали 6-метил-1,3,8-тригидрокси-4-хлор-9,10-дигидроантрацен-9-он **161** в диэтиловом эфире при комнатной температуре в отсутствие света [62]. Если же раствор эмодина в уксусной кислоте обработать концентрированной соляной кислотой и диоксидом марганца, то в этих условиях может быть получен 4,5,7-трихлорэмодин **159** [61].

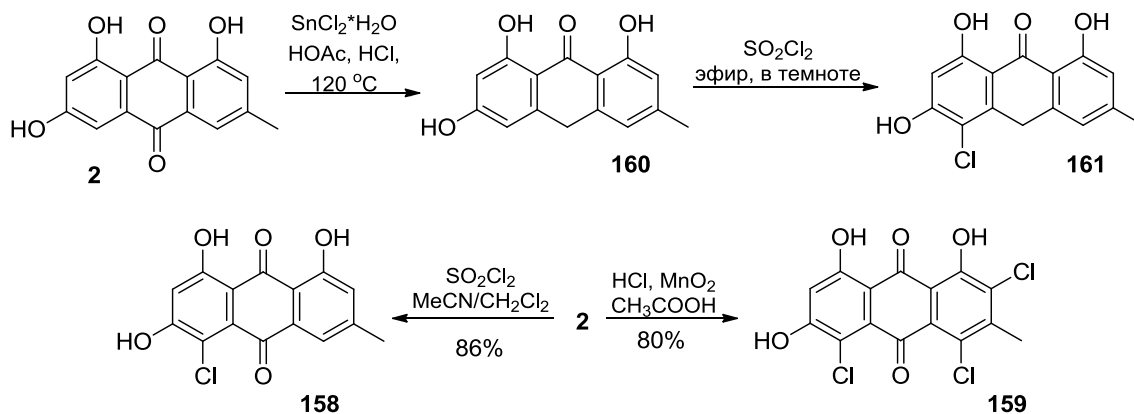


Схема 49

1.2.7 Реакции по положению С4

Брингманн Г. с соавторами показали, что алоэ-эмодин может быть легко превращен в хризофанол в условиях, указанных на схеме 50. Также, как было показано ранее, был получено производное алоэ-эмодина бромированное по второму положению. Желаемая функционализация алоэ-эмодина была наконец достигнута после стерического экранирования молекулы путем преобразования фенольных групп в *изо*-пропиловые эфиры, как в **160**, и последующей обработки бромом для получения **161**. Однако в результате образования дополнительных региоизомеров или продуктов бромирования с повышенной реакционной способностью полученные выходы были умеренными (32%) и не могли быть улучшены с помощью других процедур [81,82].

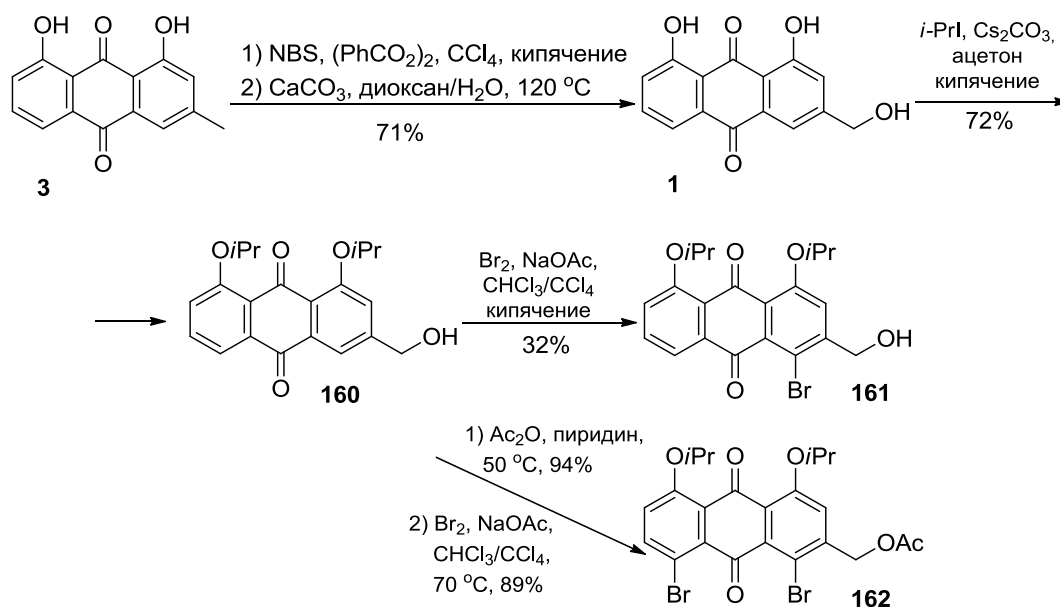


Схема 50

Для синтеза азакраун-эфира **164**, являющегося переносчиком фторид-ионов и содержащего фрагмент ализарина, индийские ученые использовали реакцию Манниха (Схема 51). Так, при взаимодействии 4-аза-дибензо-18-краун-6-эфира **163** с ализарином и формальдегидом в ТГФ был получен целевой продукт с выходом 68% [83].

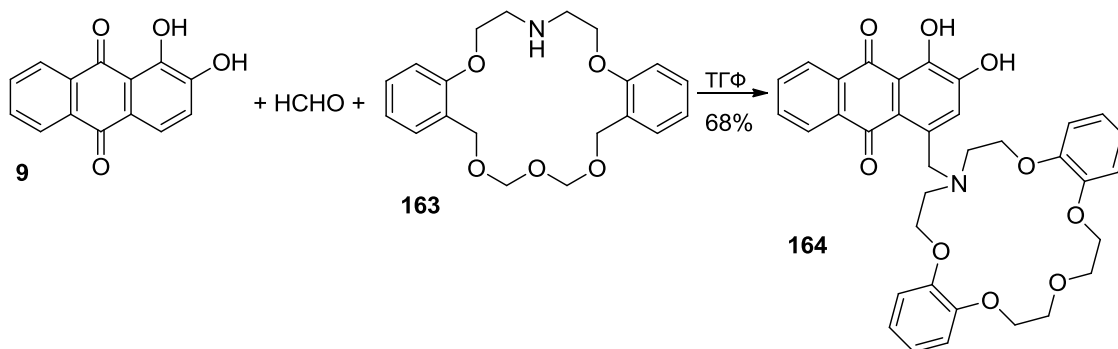


Схема 51

Эмодин также вступает в реакцию Манниха по положению С4 (Схема 52). Так при

его реакции с диэтиламином и формальдегидом был получен продукт **165** с выходом 63% [66].

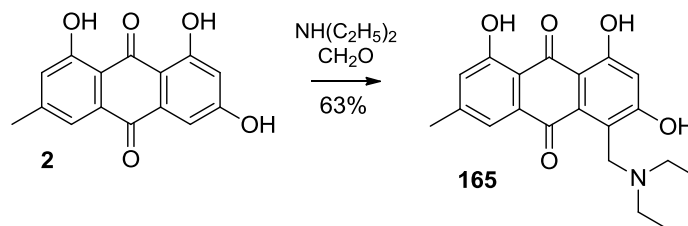


Схема 52

Протогиперицинмонокарбоновая кислота **162** была получена, исходя из эмодаина **2**, путем модификации, описанной на схеме 53 с общим выходом 25%. Эмодин сначала ацилировали, чтобы получить в основном триацетилэмодин **142**, который при окислении давал триацетилэмодиновую кислоту **143**. Димеризация **2** и **143** в присутствии гидрохинона в качестве ловушки для свободных радикалов дала протогиперицинмонокарбоновую кислоту **166**, которая легко превращалась в гиперипицинмонокарбоновую кислоту **167** путем фотоциклизации при облучении галогеновой лампой мощностью 400 Вт.

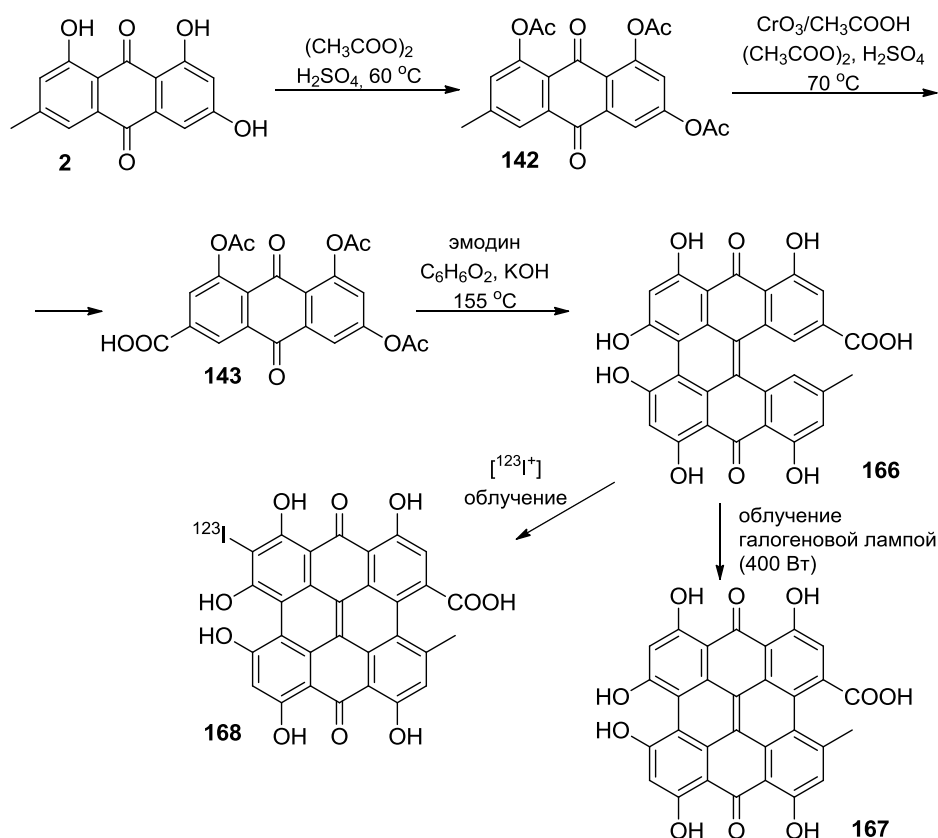


Схема 53

Производное монокарбоновой кислоты гиперипина **166** использовали в качестве предшественника для синтеза меченого моно-иодпроизводного **168** с помощью стандартной реакции электрофильного замещения с использованием йодида в

присутствии надуксусной кислоты в качестве окислителя [84]. Также протогиперицинмонокарбоновую кислоту модифицировали по карбонильной группе [85].

Превращение эмодина **2** в протогиперицин **170a**, первоначально образовавшийся в реакции димеризации, в анаэробных условиях (в атмосфере азота) требует применения сильного основания (Схема 54). Выход сильно зависит от температуры реакции, более высокие температуры приводят к более высоким выходам. Применение катализатора (пиперидина) также увеличивает выход, но при температурах 100-130 °С. Результаты показали, что реакцию необходимо проводить в присутствии ингибитора свободных радикалов. Гидрохинон использовали в молярном соотношении 2:1 по сравнению с эмодином. При использовании эквимольных количеств эмодина и гидрохинона были получены более низкие выходы желаемого продукта. Щелочную димеризацию **2** лучше всего проводить в герметичной системе. Превращение неочищенного протогиперицина в гиперин легко происходило при облучении раствора **170a** в ацетоне ярким солнечным светом. По этой методике был получен гиперин **171a** с выходом 45%.

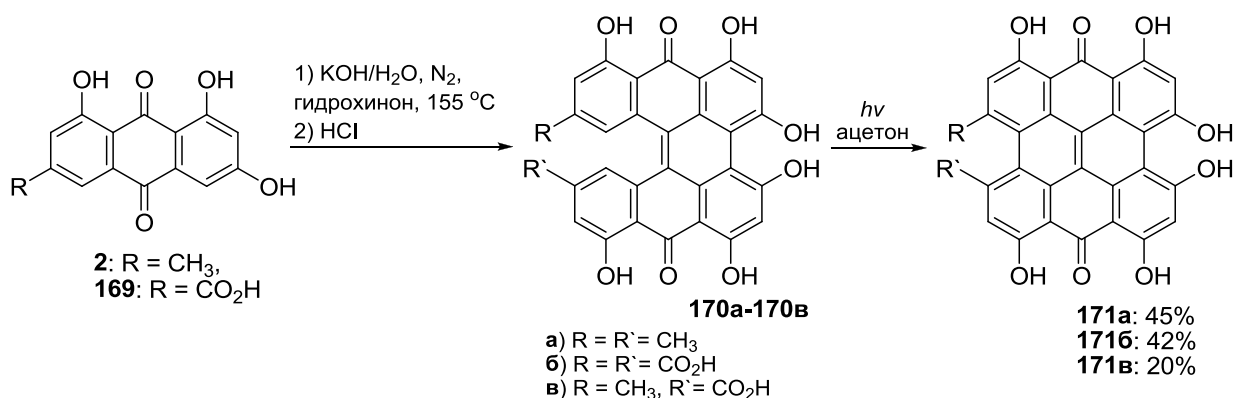


Схема 54

Эта оптимизированная процедура была также использована для получения ранее синтезированных гипериндикарбоновой кислоты **171b** и гиперинмонокарбоновой кислоты **171c** [86].

Вывод по обзору литературы

Как следует из данных, приведенных в обзоре, производные антрахинона широко распространены в природе и с древних времен использовались в качестве естественных красителей и лекарственных препаратов. Большая часть природных биологически активных антрахинонов содержится в растениях. Например, растения родов *Rumex* sp. и *Rhubarb* sp. широко применяются для лечения различных заболеваний. Основными компонентами указанных лекарственных растений являются гидроксизамещенные антрахиноны.

При написании данного обзора акцент был сделан на превращениях растительных антрахинонов, в первую очередь, полигидроксизамещенных. Из приведенных примеров видно, что для последующих селективных модификаций гидроксиантрахинонов предложены различные способы защиты гидроксильных групп (это *O*-алкилирование, в том числе, селективное ацилирование и триметилсилилирование). Получают развитие методы селективного алкилирования бромалканами и эфирами α -бромкислот. Для синтеза арилзамещенных антрахинонов исследованы селективные реакции Сузуки-Мияуры бис(трифлатов) 1,2-дигидроксиантрахинонов и трис(трифлатов) 1,2,4-три(гидрокси)антрахинонов, 2-иодэмолина, 2,6-ди(иод)антрахинона. Изученные превращения растительных антрахинонов направлены на введение групп и фрагментов, обеспечивающих увеличение растворимости природного соединения (получение солей, в том числе, кватернизованных производных, получение фосфорсодержащих производных). В последнее время все больше внимания уделяется разработке методов получения замещенных антрахинонов с введением азотистых функций. Здесь используется реакция Манниха 1,3-дизамещенных 9,10-антрахинонов с формальдегидом и различными циклическими вторичными аминами, некоторые трехкомпонентные реакции. Доступность галогензамещенных производных гидроксиантрахинонов позволила провести некоторые модификации с помощью реакций кросс-сочетания и каталитического аминирования. Значительное внимание уделяется разработке способов получения конденсированных производных антрахинонов, соединений с нафто[2,3-*g*]хроменовым остовом. Следует подчеркнуть, что рассмотренные направления химических модификаций гидроксизамещенных природных антрахинонов направлены на оптимизацию, прежде всего, противоопухолевых и антибактериальных свойств нативных соединений.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Выбор объектов исследования.

В связи с практической значимостью функционализированных 9,10-антрахинонов в плане медицинского [1, 87] и технического применения [88, 89] актуальной задачей является разработка эффективных методов их функционализации. Приведенный в главе 1 анализ литературных данных по превращениям природных гидроксизамещенных антрахинонов свидетельствует о том, что в последние годы возрос интерес к модификации этих соединений с направленным введением заместителей различной природы. При этом обращает внимание, что для получения новых биологически активных соединений введение новых заместителей в молекулу полигидроксиантрахинонов удается провести в значительной степени селективно с получением производных, содержащих гидроксильную группу в положении С-1 и наличие этого заместителя имеет важное значение в проявлении биологической активности молекулы [35,77,51,90,91,92]. В связи с уникальной биологической активностью природных арилзамещенных антрахинонов книфолонов (соединения **10-12**, лит. обзор) перспективным направлением является модификация 1-гидроксиантрахинонов с введением арильных заместителей. Большой интерес для синтеза биологически активных соединений представляет модификация антрахинонов с введением азотсодержащих заместителей. Это обусловлено во многом успешным применением таких соединений в медицине – противораковые препараты митоксантрон **172** и аметантрон **173** (рисунок 2) [93,94]. Интерес для создания противоопухолевых агентов представляют другие антрахиноны с азотсодержащими (агент AQ-101 **174**) [95] и гетероциклическими заместителями, включая пиперидиновый (соединение **175**) [96] или тетрагидропиримидиновый цикл (соединение **176**) [97].

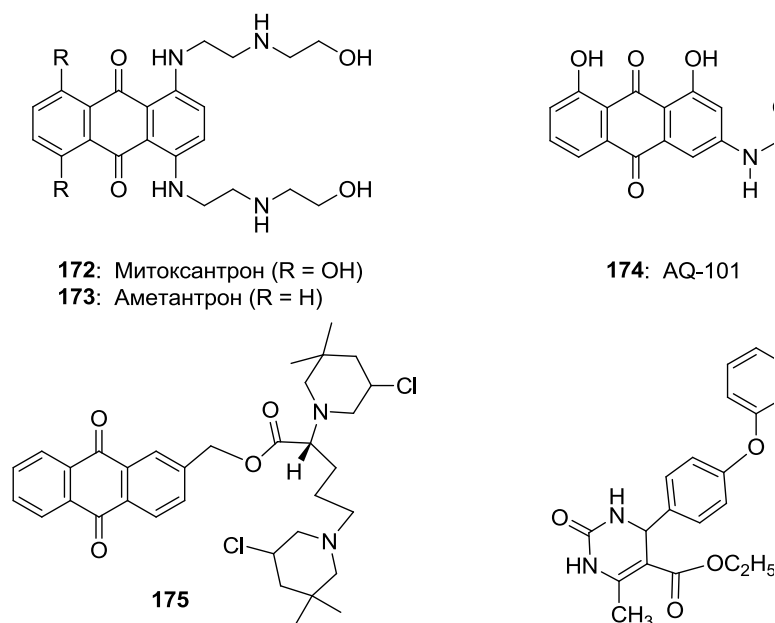


Рис.2. Структуры биологически активных антрахинонов.

В качестве исходного соединения для модификации мы обратили внимание на доступное соединение 1-гидрокси-9,10-антрахинон **177**. Это соединение использовано нами в следующих направлениях: синтез 2-арил-1-гидрокси-, 4-арил-1-гидрокси- и 2,4-диарил-1-гидрокси-, а также 2-арилалкинил- и 4-арилалкинил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов. Другое направление включало синтез 2-аминопропаргил- и 4-аминопропаргилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов. Основными синтетическими подходами явились: катализируемые соединениями палладия реакции кросс-сочетания (Сузуки и Соногаширы) галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона и Cu(I)-катализируемая реакция Манниха 1-гидрокси-2-этинилантрахинона и 1-гидрокси-4-этинилантрахинона со вторичными аминами.

2.2 Синтез галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

Для модификации антрахинонового остова сначала был проведен поиск селективного получения моно- и дибромпроизводных 1-гидроксиантрахинона **177**. Известно, что реакцию бромирования проводили в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с 1,55 экв. брома при 120 °С [98]. По литературным данным образуется смесь продуктов: 4-бромпроизводного и 2,4-дибромпроизводного 1-гидроксиантрахинона. Нами показано, что данная реакция приводит к образованию двух продуктов – 2-бром- и 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **178**, **179**, которые легко разделяются колоночной хроматографией. Мы нашли, что соотношение соединений **178** и **179** изменяется пропорционально избытку брома. Использование небольшого избытка позволяет получить 2-бром-1-гидроксиантрахинон **178** в качестве единственного продукта (табл.1). При увеличении избытка до четырехкратного, возрастает доля продукта дибромзамещения **179**.

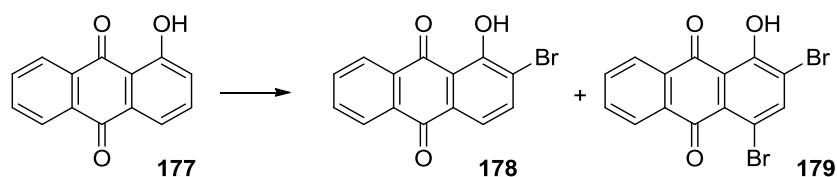


Схема 55

Таблица 1. Бромирование 1-гидроксиантрахинона **6**.

Условия	Выход, %	
	178	179
CH ₃ COONa, Br ₂ (изб. 1,1), CH ₃ COOH	90	-
CH ₃ COONa, Br ₂ (изб. 1,55), CH ₃ COOH	55	40
CH ₃ COONa, Br ₂ (изб. 4), CH ₃ COOH	-	80

Характерно, что бромирование соединения **177** действием диоксандибромид, (1.25 экв.) протекает с образованием только монобромпроизводного **178** с небольшим выходом (17%).

Для получения 4-бром-1-гидроксиантрахинона **181** проводили двухстадийный синтез с последовательными реакциями диазотирования 1-амино-4-гидроксиантрахинона **180** и замещения диазогруппы на бром [99]. В результате было выделено соединение **181**. Также в литературе было показано, что 1-гидрокси-4-иодантрахинон **182** также может быть получен из соединения **180** по схеме 56.

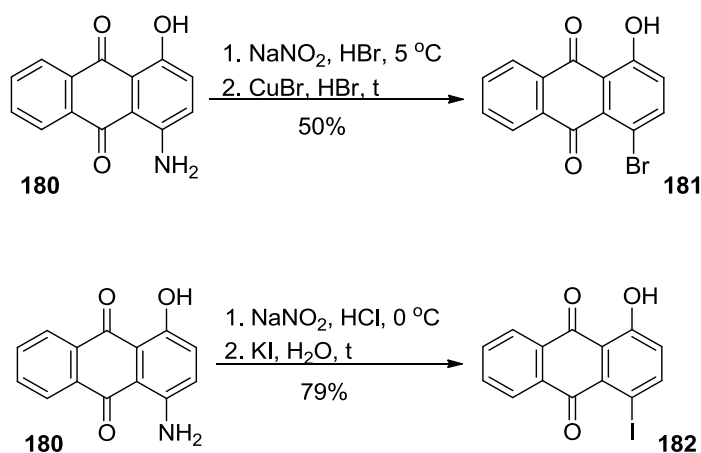


Схема 56

В работе [99] предложен метод прямого иодирования гидроксиантрахинонов иодом и иодноватой кислотой в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Мы нашли, что проведение иодирования **177** иодом и иодатом калия в присутствии ацетата натрия приводит к образованию 1-гидрокси-2-иодантрахинона **183**. Выходы не отличаются от описанных в литературе [99], и составляют 90-95 %.

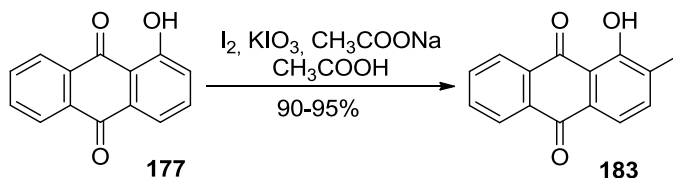


Схема 57

Таким образом, прямое галогенирование 1-гидроксиантрахинона **177** позволило синтезировать 2-бром-, 2,4-дибром- и 2-иод-1-гидроксиантрахиноны. Последовательность реакций диазотирования 1-амино-4-гидроксиантрахинона и замещения диазогруппы позволила синтезировать 4-иод- или 4-бром-1-гидроксиантрахиноны.

2.3 Реакция Сузуки-Мияуры с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

Из литературных данных известно, что 2,6-дииод-1,5-дигидрокси-9,10-антрахинон легко реагирует с фенилборной кислотой в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)палладия (11 мол%) в качестве катализатора и карбоната натрия в качестве основания при кипячении в смеси толуол-этанол с образованием соответствующего 2,6-диарилзамещенного антрахинона [100]. В аналогичных условиях протекает реакция 2-иодэмодина с арилборными кислотами (4 экв.) [62]. Изучение условий реакции Сузуки проводили на примере кросс-сочетания 2-бром-1-гидроксиантрахинона **178**, 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **179**, 4-бром-1-гидроксиантрахинона **181** и 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** (1.2 экв.) с 3,4,5-(триметокси)фенилборной кислотой **184**. Взаимодействие галоген-1-гидроксиантрахинонов с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой в диоксане (кипячение, 11.5 ч) в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)палладия, карбоната калия и тетрабутиламмония приводило к образованию соединений **185**, **186** и **187** с выходами 86%, 67% и 85% соответственно (схема 4). Наибольшая активность в реакции кросс-сочетания наблюдалась для 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182**. В случае бромантрахинонов **178**, **179** реакции кросс-сочетания проходили с неполной конверсией. Реакция 4-бром-1-гидроксиантрахинона **181** с арилборной кислотой **184** не протекала вовсе.

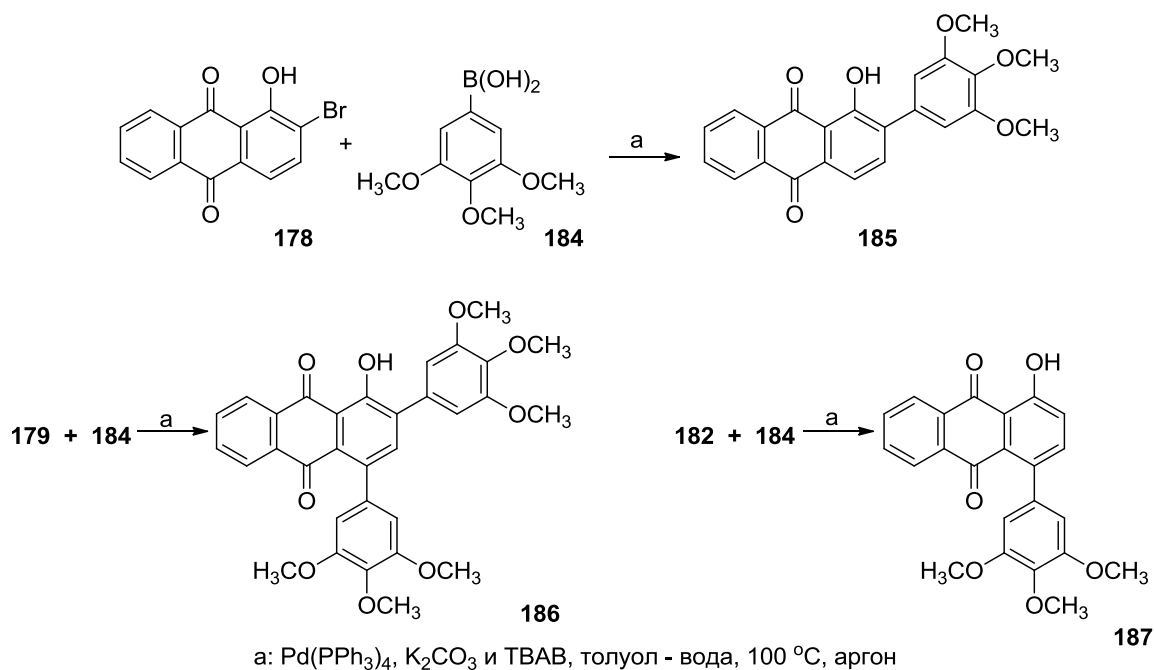


Схема 58

Также была проведена реакция 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой **184** (4 экв.) в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ в качестве

катализатора и гидрокарбоната натрия в качестве основания в условиях, описанных для реакции кросс-сочетания 2-йодэмодина с арилборными кислотами (толуол–этанол–вода, 80 °С, 12 ч) в условиях работы [62]. При этом соединение **187** выделено с выходом 89%. Проведение реакции кросс-сочетания соединения **182** с 1.2 экв. арилборной кислоты **184** в указанных условиях привело к снижению выхода до 76% (схема 59).

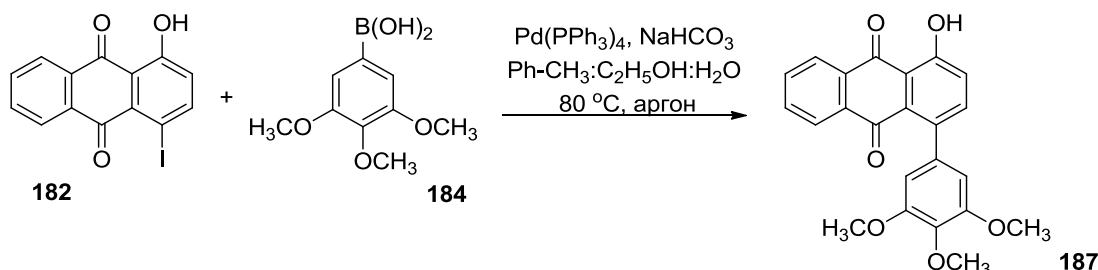


Схема 59

Нами изучено влияние растворителя на выход продуктов. Реакции галогензамещенных 1-гидроксиантрахинонов **178**, **179**, **182** с арилборной кислотой **184** (1.2 экв) протекали с полной конверсией в системе толуол–вода в соотношении: 5:1, 10:1, 25:1 (таблица 2) [101]. В первом случае (большее содержание воды) наблюдалось образование продукта **185** из 2-бром-1-гидроксиантрахинона с наибольшим выходом при нагревании до 100 °С в течение 6 ч, а в реакции 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** выход увеличивался пропорционально увеличению количества толуола с одновременным уменьшением времени реакции.

Таблица 2. Подбор растворителя для проведения реакции Сузуки.

Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %		
		185	186	187
диоксан	11.5	86	67	85
толуол–вода (5:1)	6	93	90	90
толуол–вода (10:1)	4.5	70	90	93
толуол–вода (25:1)	2.5	71	90	98

Таким образом, выходы продуктов кросс-сочетания увеличиваются при использовании двухфазной системы растворителей вода–толуол (по сравнению с диоксаном).

Реакции во всех случаях проводились с использованием добавки тетрабутиламмоний бромида (1 экв). Из литературных данных известно, что добавка тетраалкиламмониевых солей может оказывать значительное влияние на катализ реакций кросс-сочетания [102].

Схема 60

Высокую активность в реакции показали фенилборные кислоты с донорными заместителями. Реакция проходила полностью за короткое время, целевые продукты после хроматографической очистки были выделены с высоким выходом.

В случае кросс-сочетания с фенилборными кислотами, содержащими акцепторные заместители, выход значительно ниже. А с гетероциклическими борными кислотами производными вообще не удалось получить какие-либо продукты с бромантрахинонами **177** и **178**, происходило осмоление как исходного вещества, так и фурилборной кислоты. В реакциях кросс-сочетания 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** выходы значительно выше, и даже удалось получить удовлетворительные выходы в реакции с гетарилборными кислотами.

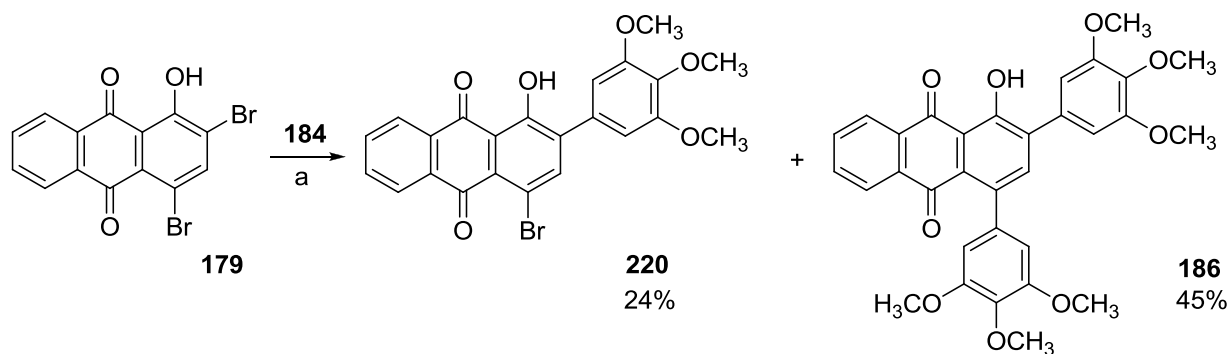
В таблице 3 приведены выходы продуктов реакции кросс-сочетания с 4-иод-, 2-бром- и 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинонами [106].

Таблица 3. Взаимодействие галогензамещенных 1-гидроксиантрахинона с арилборными кислотами

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
185	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	93
186	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	90
187	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	95
195	H	H	H	H	74
196	CH ₃	H	H	H	65
197	H	H	OCH ₃	H	68
198	OCH ₃	OCH ₃	H	H	78
199	H	F	H	F	56
200	Cl	H	H	CF ₃	52
201	CF ₃	H	Cl	H	71
202	H	H	H	H	90
203	CH ₃	H	H	H	60
204	H	H	OCH ₃	H	93
205	OCH ₃	OCH ₃	H	H	78
206	H	F	H	F	49
207	Cl	H	H	CF ₃	93
208	CF ₃	H	Cl	H	47
209	H	H	H	H	90
210	CH ₃	H	H	H	90

Соединение	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Выход, %
211	H	H	OCH ₃	H	92
212	OCH ₃	OCH ₃	H	H	66
213	H	F	H	F	84
214	Cl	H	H	CF ₃	84
215	CF ₃	H	Cl	H	52

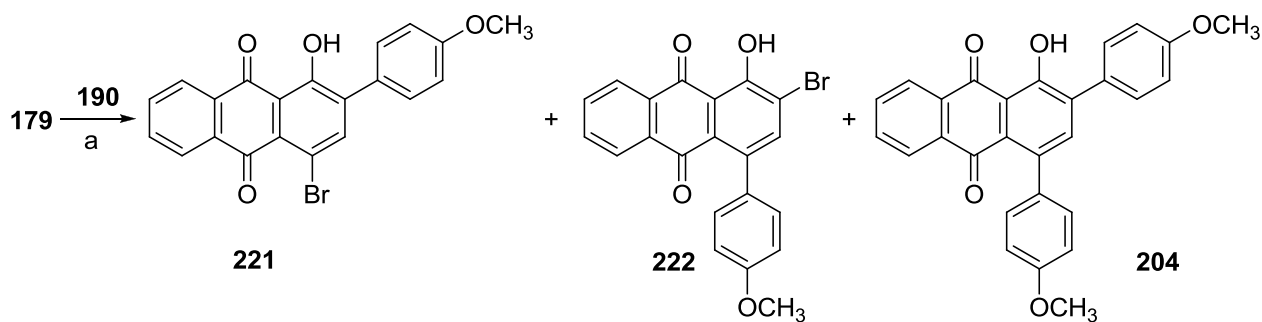
Нами изучалась возможность получения монобромзамещенных арилантрахинонов. Взаимодействие соединения **179** с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой (1.2 экв.) приводило к образованию смеси монозамещенного продукта **220** (выход 24%), продукта дизамещения **186** (выход 45%), конверсия составила 88% [107].



a: Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ и ТВАВ, толуол - вода, 100 °С, аргон

Схема 61

Взаимодействие дибромзамещенного антрахинона **179** с 4-метоксифенилборной кислотой **190** изучалось более подробно. Показано, что данная реакция протекает неселективно при температурах 80-90 °С; только проведение реакции при 100 °С приводит к полной конверсии исходного соединения и увеличению выхода соединения **221** до 39% (таблица 4).



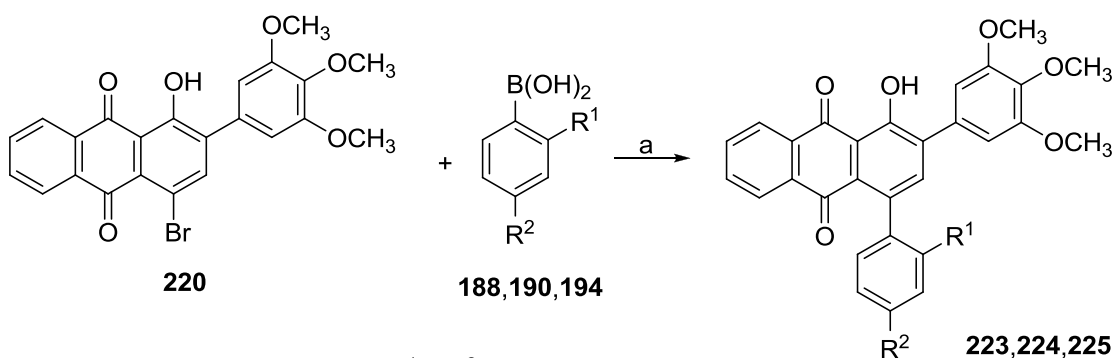
a: Pd(PPh₃)₄, K₂CO₃ и ТВАВ, толуол - вода, 100 °С, аргон

Схема 62

Таблица 4. Влияние температуры на выход и состав продуктов реакции 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **179** с 4-метоксифенилборной кислотой **190** (1.2 экв.)

Температура, °C	Конверсия, %	Выход продуктов реакции, %		
		221	222	204
100	100	39	8	40
90	92	30	29	27
80	83	35	26	22

Нами изучена активность моноарилзамещенного соединения **220** в реакции кросс-сочетания с различными арилборными кислотами. Реакцию соединения **220** проводили с арилборными кислотами различной природы: фенилборная кислота **188**, и арилборные кислоты **190**, **194**, с донорным и с акцепторными заместителями соответственно. Результаты приведены на схеме 9. Как видно, в отличие от 4-бромзамещенного 1-гидроксиантрахинона **181**, его 2-арилзамещенное производное **220** обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания. Можно сделать вывод, что наличие донорного заместителя во втором положении активирует бром в 4 положении и увеличивает выход продукта реакции.



188, 223: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$ (68%);
190, 224: $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{OCH}_3$ (89%)
191, 225: $\text{R}^1 = \text{CF}_3, \text{R}^2 = \text{Cl}$ (57%)

a: $\text{Pd(PPh}_3)_4$, K_2CO_3 и ТВАВ, толуол - вода, 100 °C, аргон

Схема 63

Таким образом, реакции кросс-сочетания 2-бром-, 4-иод и 2,4-дибромзамещенных 1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил)борными кислотами в присутствии тетракистрифенилфосфина, тетрабутиламмоний бромида и основания в водном толуоле или диоксане позволяет синтезировать 2- или 4-моноарил- или 2,4-диарилзамещенные 1-гидроксиантрахиноны с высокими выходами. Выявлена высокая активность 2-арил-4-бром-1-гидроксиантрахинонов в реакции Сузуки с фенилборными кислотами, содержащими донорные заместители.

2.4 Реакция Соногаширы с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

Известно, что 1-иодантрахинон обладает высокой активностью в реакции Соногаширы [108]. Изучено химическое поведение синтезированных таким образом 1-арил(гетарил)этинилантрахинонов в различных реакциях гетероциклизации [109,110,111,112,113,114,115]

Нами изучено взаимодействие 1-гидрокси-2- и 4-галогензамещенных антрахинонов **178**, **182** и **183** с арилацетиленами. Показано, что взаимодействие 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** с фенилацетиленом **226** в бензоле/ толуоле/ ДМФА в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, трифенилфосфина (0.03 экв.) и триэтиламина в стандартных условиях реакции Соногаширы при нагревании реакционной смеси до 65 °С в течение 7 ч не протекает.

Реакцию кросс-сочетания удалось провести в ДМФА в присутствии иодида меди (I) (0.05 экв.), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (0.1 экв.), основания триэтиламина (3 экв.) и добавки тетрабутиламмоний бромид (0.2 экв.) при температуре 65 °С в условиях работы [116] (схема 64). При более высокой температуре наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси. При проведении указанной реакции в условиях без медного катализа никаких превращений исходного соединения не наблюдалось. Влияние избытка триэтиламина и ТВАВ на выход продукта было изучено более подробно (табл. 5).

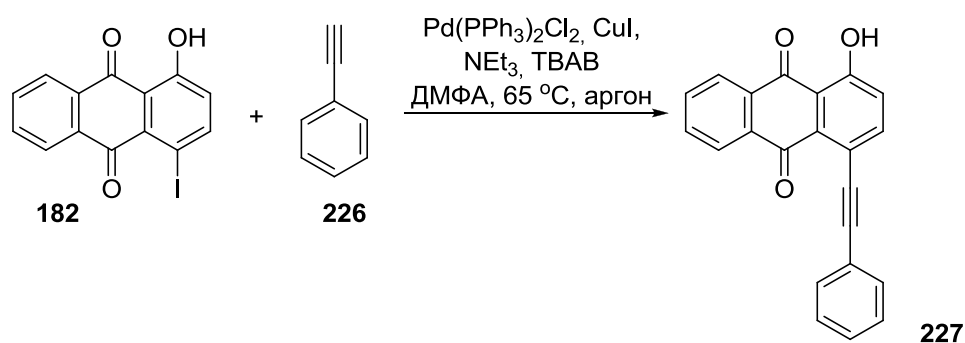


Схема 64

Таблица 5. Влияние количеств основания и ТВАВ на выход соединения **227**.

Соотношение реагента, экв.		Время реакции	Выход, %
Триэтиламин	ТВАВ		
30	0.2	15 мин	73
10	0.2	15 мин	75
3	0.2	1 ч	80
3	0	8 ч	47

Соотношение реагента, экв.		Время реакции	Выход, %
Триэтиламин	ТВАВ		
3	0.1	1 ч	63
3	0.5	1 ч	75
3	1	1 ч	78

Как видно, наибольший выход соединения **227** (выход 80%) наблюдался при использовании 3 экв. триэтиламина и 0.2 экв. ТВАВ.

В найденных условиях реакцией кросс-сочетания 4-иодпроизводного **182** с арил-ацетиленами **228-230** (NEt_3 – 3 экв., ТВАВ – 0,2 экв.) были получены продукты **231-233** с выходом 41-52% (Схема 65). Реакция 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** с фенилацетиленами **228-230** протекала при нагревании в ДМФА в течение 1 ч.

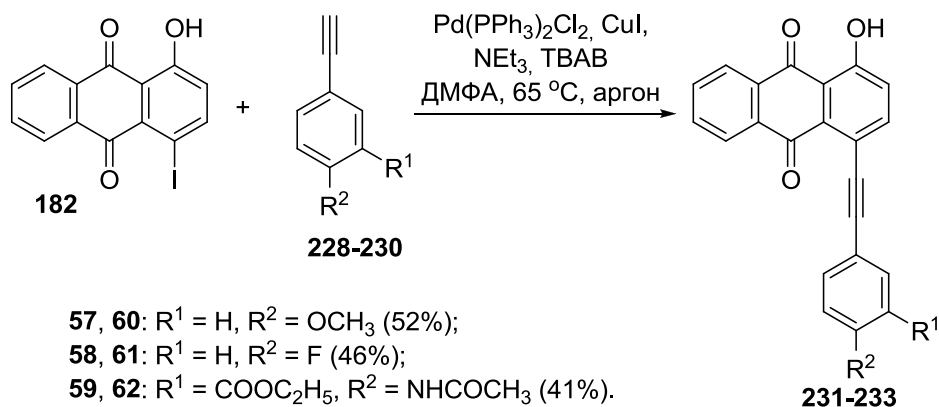


Схема 65

В найденных условиях легко протекала реакция иодида **182** с триметилсилилацетиленом **234** (Схема 66). Десилилирование соединения **235** действием тетрабутиламмоний фторида (2 экв., 30 мин.) в хлористом метиле не приводило к 4-этинил-1-гидроксиантрахинону **236**. Пробные опыты по проведению десилилирования соединения **235** действием карбоната калия (2 экв.) в метаноле потребовали значительного увеличения времени реакции. При перемешивании реакции при комнатной температуре в течение 20 ч, конверсия составила 45%, выход – 27%.

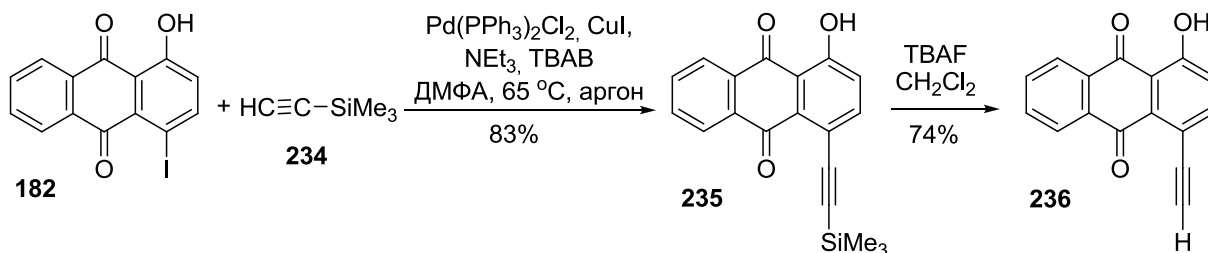


Схема 66

Изучение реакции кросс-сочетания 2-галогензамещенных 1-гидрокси-антрахинонов **178** и **183** с терминальными ацетиленами привело к следующим результатам. Было выявлено, что 2-бром-1-гидроксиантрахинон **177** обладает низкой активностью в реакции с фенилацетиленом в обозначенных ниже условиях (Схема 67). При проведении реакции в ДМФА при 100 °С наблюдалось значительное осмоление, и выделить продукты не удалось. При уменьшении температуры до 85 °С выход продукта **237** после колоночной хроматографии составил 5%, также наблюдалось осмоление. При уменьшении температуры до 65 °С выход продукта **237** составил 17%. При более низкой температуре полная конверсия не достигается даже при значительном увеличении времени реакции.

При проведении реакции Соногаширы 2-бром-1-гидроксиантрахинона **177** с фенилацетиленом в толуоле в отсутствии добавки ТВАВ и снижении температуры до 65 °С в течение 10 ч конверсия составила 54%. Выход соединения **238** – 34%.

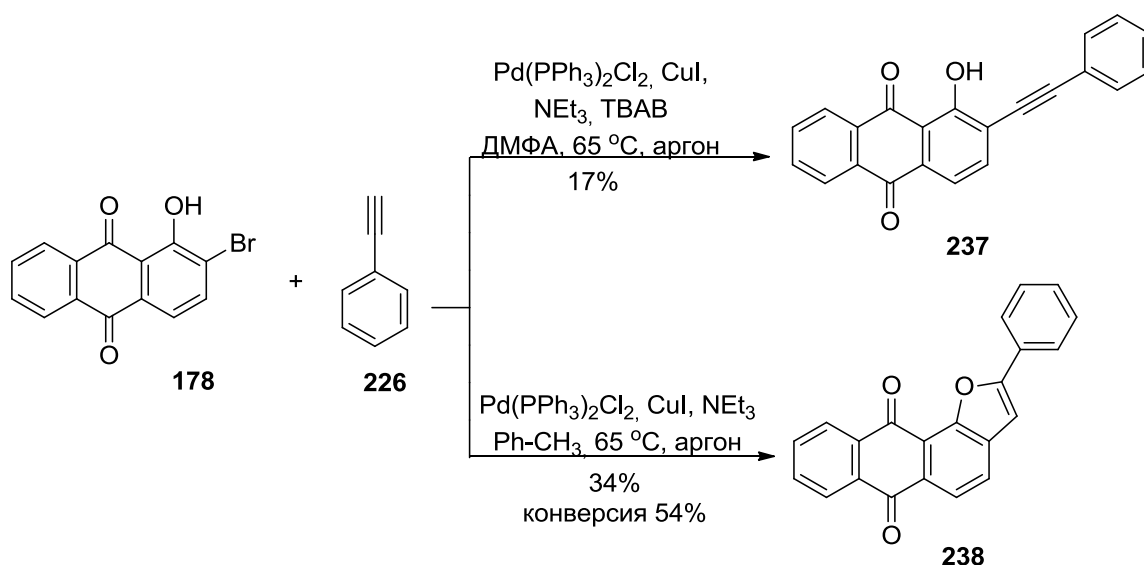


Схема 67

Как видно, 2-бром-1-гидроксиантрахинон **178** обладает низкой активностью в реакции Соногаширы. Проведение реакции при длительном нагревании в толуоле способствует образованию продукта циклизации – 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **238**.

При проведении реакции кросс-сочетания 2-иодзамещенного 1-гидроксиантрахинона **183** с фенилацетиленом в ДМФА в присутствии иодида меди (I) (0.02 экв.), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия (0.04 экв.), основания триэтиламина (3 экв.) в отсутствии добавки ТВАВ (1 час) из реакционной смеси выделен только продукт кросс-сочетания-циклизации, соответствующий 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион **238** с выходом 18 %.

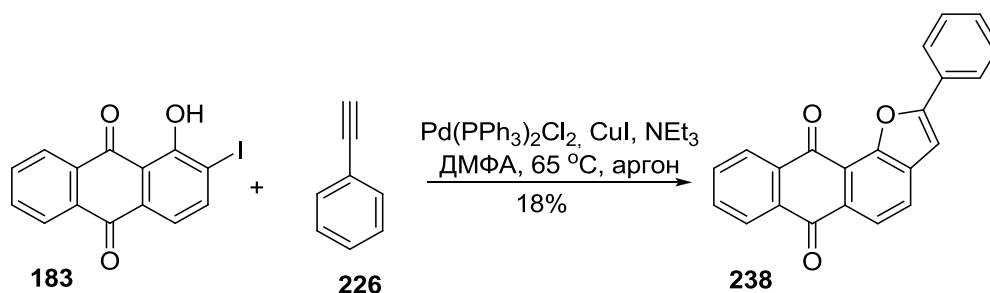


Схема 68

При проведении кросс-сочетания в толуоле в отсутствие добавки тетрабутиламмонийбромиды реакция прошла за 1 час с выходом 65%. Аналогично провели реакцию с арилацетиленами. Выходы продуктов реакций представлены на схеме 69.

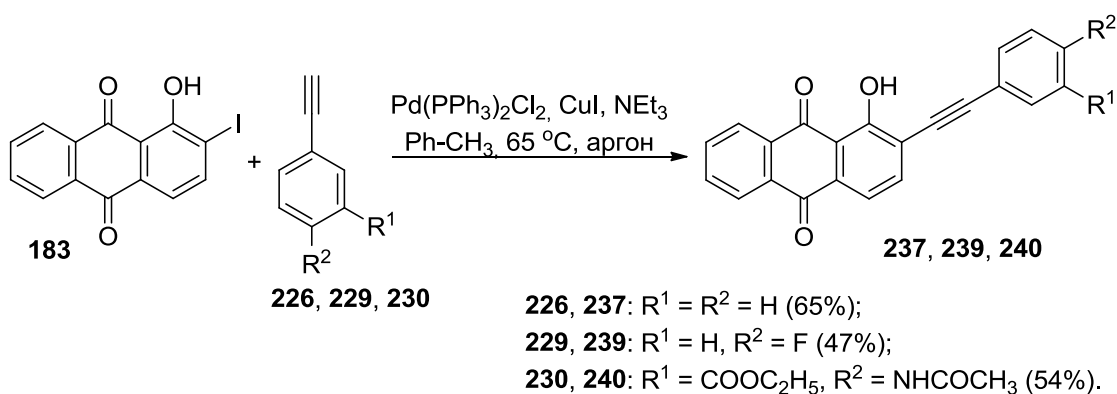


Схема 69

Взаимодействие 2-иодзамещенного 1-гидроксиантрахинона **183** с триметилсилилацетиленом **234** протекало с образованием соединения **241**, выход составил 97% (Схема 70). Последующее десилилирование в хлористом метиле приводило к образованию смеси терминального ацетилена **242** и антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **243** в равном соотношении (после разделения колоночной хроматографией на силикагеле). При замене растворителя на тетрагидрофуран наблюдалось образование только терминального ацетилена **242**, который был выделен с выходом 76%.

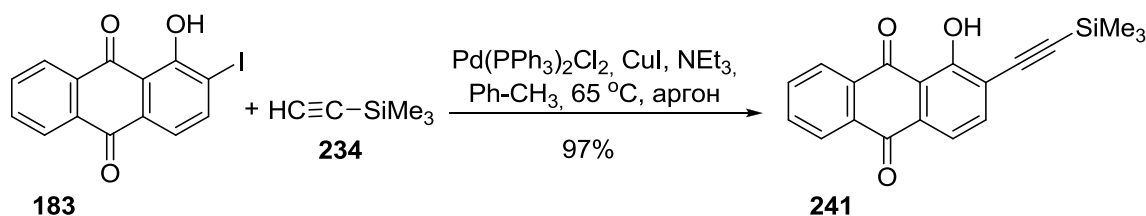


Схема 70

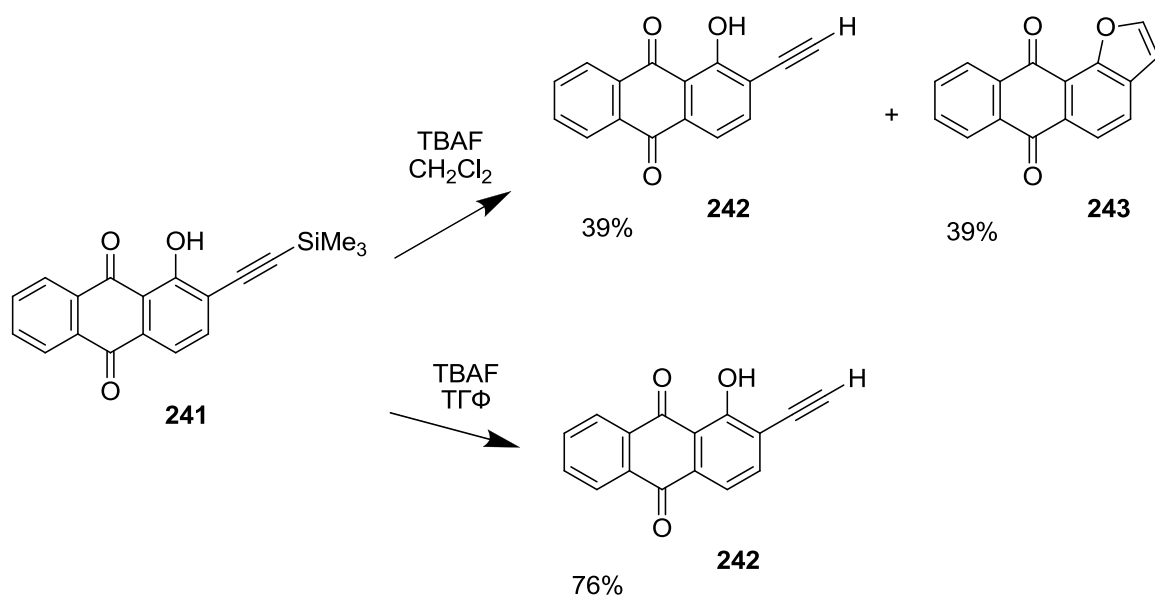


Схема 70 (продолжение)

Таким образом, 1-гидрокси-4-иодантрахинон легко реагирует с терминальными ацетиленами в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, триэтиламина и добавки тетрабутиламмоний бромид с образованием с высоким выходом 4-арил или 4-триметилсилилэтинил замещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов. 2-Бром-1-гидроксиантрахинон обладает низкой активностью в реакции кросс-сочетания с фенилацетиленом. Увеличение выхода наблюдается в реакции 2-иодзамещенного производного **183** с арилацетиленами. В результате проведенного исследования предложены оптимальные условия получения 2- и 4-этинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов **236** и **242**.

2.5. Синтез 1-(3-аминопроп-1-инил)-4-гидроксиантрахинонов, содержащих различные заместители при атоме азота

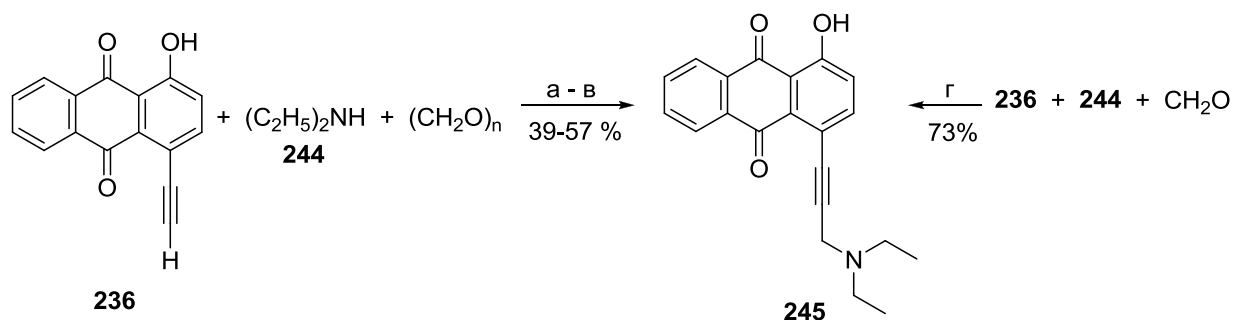
Замещенные пропаргиламины находят широкое применение в медицинской и фармацевтической химии [117]. Соединения общей формулы $\text{Ar-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-N(Alk)}_2$ заслуживают внимания в качестве противоопухолевых [118] и противовирусных агентов – ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ [119]. Такие заместители представляют возможности дальнейших модификаций структуры [120,121,122]. Эффективным способом синтеза соединений, содержащих в структуре фрагмент, замещенного по атому азота пропаргиламина, является трехкомпонентная реакция терминальных ацетиленов, карбонилсодержащих соединений и вторичных аминов, катализируемая соединениями меди (I) [123,124]. Нами изучено взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантрахинона **236** с вторичными аминами различных структур и формальдегидом, также был проведен подбор источников меди (I) [125,126].

Первоначально нами был осуществлен подбор катализатора и источника формальдегида на примере реакции 1-гидрокси-4-этинилантахинона **236** с диэтиламином **244**. В качестве катализаторов использовались хлорид меди (I), иодид меди (I) или моногидрат ацетата меди (II), выходы продукта реакции составили 39%, 50% и 57% соответственно (табл. 6). При проведении реакции с формалином и моногидратом ацетата меди (II) выход продукта реакции увеличился до 73 %. В дальнейшем реакции проводили в данных условиях.

Таблица 6. Подбор условий

Условия реакции	Выход продукта реакции 245 , %
CuCl, параформ	39
CuI, параформ	50
Cu(OAc) ₂ · H ₂ O, параформ	57
Cu(OAc) ₂ · H ₂ O, формалин	73

Мы изучили взаимодействие терминального алкина **236**, вторичных аминов и формалина в условиях катализа одновалентной медью. Реакцию проводили в диоксане при 65 °C (схема 71). При повышении температуры реакционной смеси происходит осмоление и образование целевых продуктов не наблюдается.



а: CuCl, параформ, диоксан, 65 °C, аргон; б: CuI, параформ, диоксан, 65 °C, аргон;

в: Cu(OAc)₂ · H₂O, параформ, диоксан, 65 °C, аргон; г: Cu(OAc)₂ · H₂O, формалин, диоксан, 65 °C, аргон

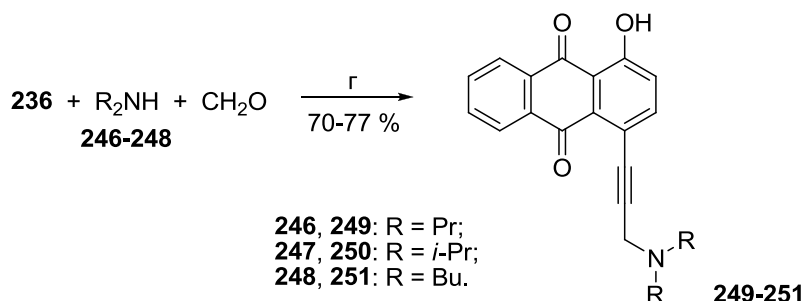


Схема 71

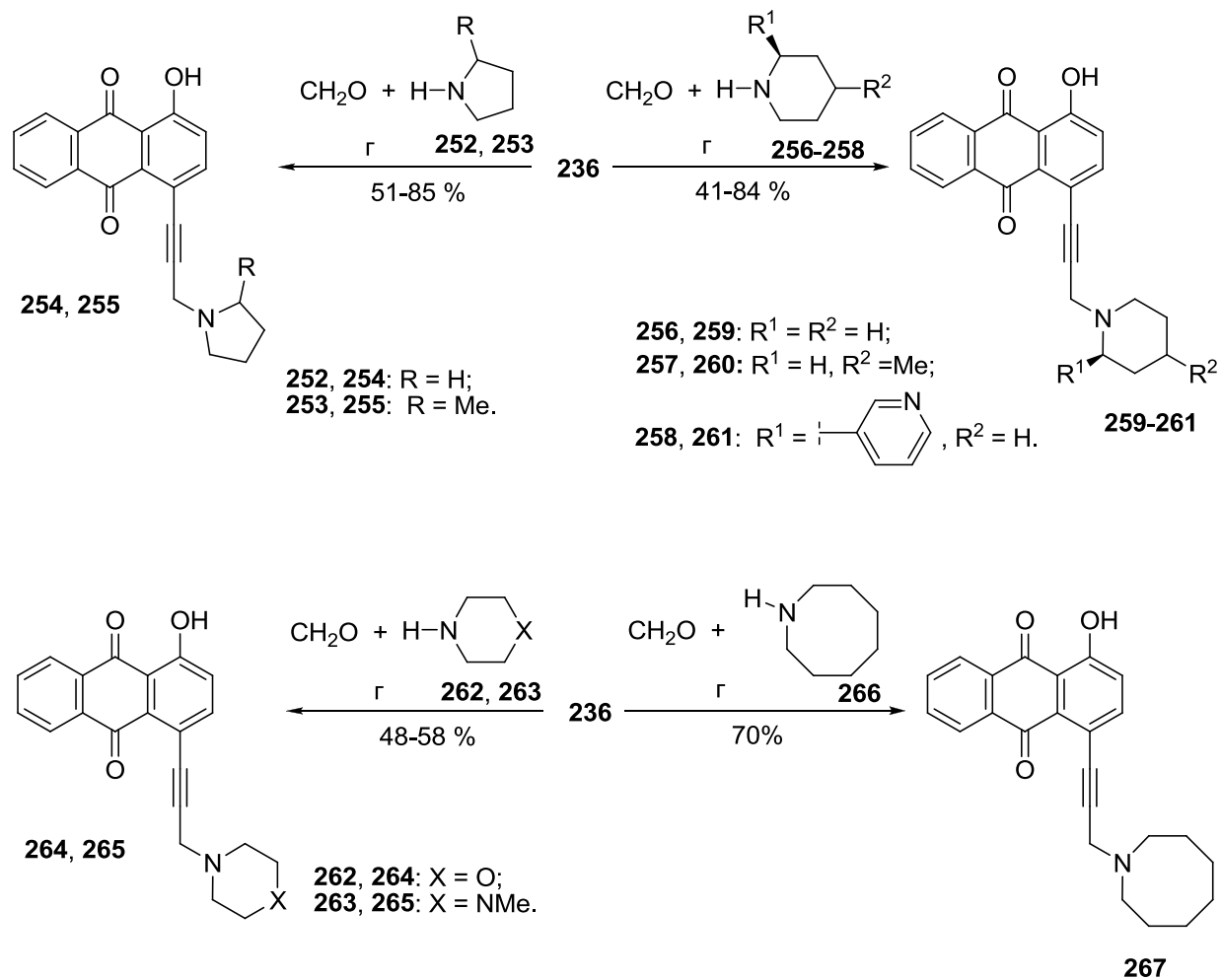


Схема 71 (продолжение)

Найдено, что взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантахинона с ациклическими аминами (диэтиламин, дипропиламин, диизопропиламин, дибутиламин) протекает с меньшим осмолением и выходы продуктов выше, чем в случае с циклическими аминами (пирролидин, морфолин, пиперидин).

Выходы продуктов реакции с циклическими и ациклическими аминами представлены в таблице 7.

Таблица 7. Взаимодействие 4-этинил-1-гидроксиантрахинона с вторичными аминами.

Вторичный амин	№ продукта	Выход, %
Диэтиламин	245	73
Дипропиламин	249	70
Диизопропиламин	250	77
Дибутиламин	251	77
Пирролидин	254	51
2-Метилпирролидин	255	85
Пиперидин	259	49

Вторичный амин	№ продукта	Выход, %
4-Метилпиперидин	260	41
Анабазин	261	84
Морфолин	264	48
N-метилпиперазин	265	58
Гептаметиленамин	267	70

Нами изучена возможность получения соединения **245** одnoreакторным методом непосредственно из соединения **235**.

При проведении данной реакции с добавлением тетрабутиламмоний фторида в диоксане в присутствии формалина, диэтиламина **244** и моногидрата ацетата меди (II) реакция прошла с выходом 23%. Реакцию проводили в токе аргона в течение 30 мин при комнатной температуре, затем реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 2 ч. В отсутствие тетрабутиламмоний фторида реакция не происходит.

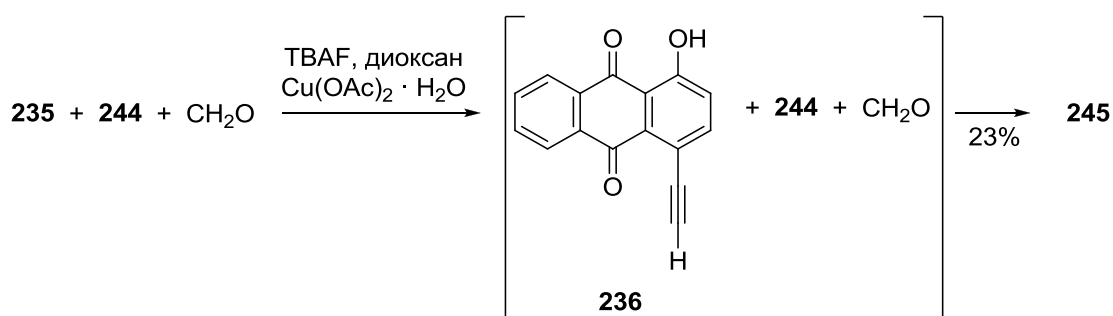


Схема 72

Таким образом, трехкомпонентной реакцией ацетилензамещенного 1-гидроксиантрахинона **236**, различных вторичных аминов и формалина в условиях катализа одновалентной медью с высоким выходом синтезированы замещенные по атому азота 1-(3-аминопроп-1-инил)-4-гидрокси-9,10-антрахиноны. Известно, что 1-этинил-9,10-антрахиноны легко присоединяют различные по основности и нуклеофильности вторичные амины, давая 1-β-аминовинилантрахиноны [127]. В изучаемой нами реакции образование продуктов нуклеофильного присоединения не наблюдалось.

2.6. Синтез замещенных по атому азота 2-(аминометилэтинил)-1-гидроксиантрахинонов и 2-аминометиллантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов

Наше внимание привлекла возможность получения 2-2-(аминометилэтинил)-1-гидроксиантрахинонов на основе реакции терминального алкина **242** с вторичными аминами и формальдегидом. Мы также имели в виду возможность отмеченной выше циклизации 2-алкинилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов в соответствующие антра[1,2-

b]фуран-6,11-дионы. Реакция алкина **242** с диэтиламином **244** и формалином в присутствии моногидрата ацетата меди (II) проводили в диоксане при 65 °С в атмосфере аргона в течение 1 ч (контроль по ТСХ). Колоночной хроматографией на окиси алюминия выделили 2 продукта: 1-гидрокси-2-(диэтиламиноэтинил)антрахинон **268** (выход 72%) и 2-аминометиллантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион **269** (выход 19%) (схема 73). Таким образом, реакция Манниха сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием конденсированного производного фурана. Нами изучено влияние времени реакции на состав продуктов (табл. 8). Как видно (пример №4), в реакции Cu(I)-катализируемого аминометилирования 1-гидрокси-2-этинилантрахинона **242** выход конденсированного производного фурана возрастает с увеличением времени выдержки. Однако дальнейшее увеличение времени реакции приводит к значительному осмолению реакционной смеси и снижению выхода продукта реакции **269**.

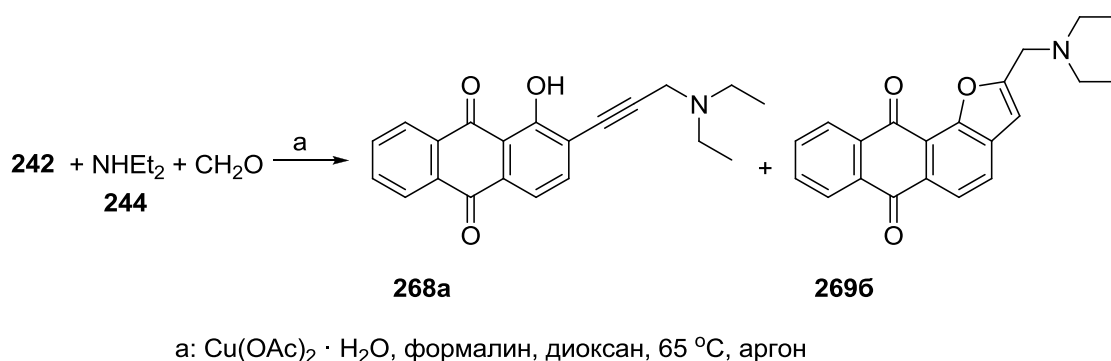


Схема 73

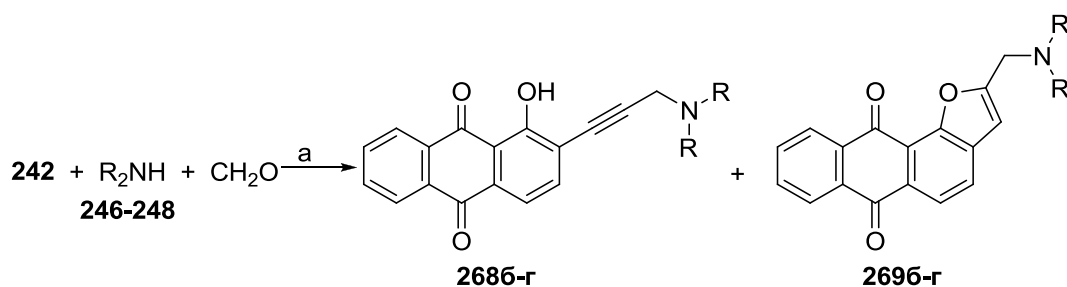
Таблица 8. Влияние времени реакции на состав реакционной смеси.

№ п/п	Время реакции	Конверсия, %	Состав реакционной смеси, %	
			268a	269a
1	15 минут	70	—	—
2	30 минут	91	71	16
3	1 час	100	72	19
4	2 часа	100	—	87
5	4 часа	100	—	50

Следует отметить, что в литературе описано несколько примеров участия гидроксиантрахинонов в реакции Манниха. Так, положение С-2 эмодина легко подвергается электрофильной атаке благодаря присутствию донорных гидроксильных групп в положениях С-1,3. Эмодин вступает в реакцию Манниха с альдегидами и вторичными аминами в уксусной кислоте, давая соответствующие 2-

аминометилзамещенные производные [65]. Описано некатализируемое взаимодействие эмодина с первичными аминами и формальдегидом, приводящее к образованию соответствующих аннелированных производных – антраоксазинов – продуктов конденсации образующегося аминспирта с формальдегидом [67]. Характерно, что циклизация происходит по гидроксильной группе в положении С-3 эмодина.

Взаимодействие терминального алкина **242**, с вторичными ациклическими аминами **246-248** и формалином в условиях катализа одновалентной медью в диоксане при 65 °С в течение 1 ч протекало с полной конверсией исходного антрахинона **242** с образованием в каждом случае двух продуктов – соответствующих замещенных по атому азота 1-гидрокси-2-(аминометилэтинил)антрахинонов **268б-г** и соответствующих 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **269б-г**. Соединения разделяли на пластине с незакрепленным слоем окиси алюминия. Выходы продуктов реакции с ациклическими аминами представлены в таблице 9. Как видно, основными продуктами являются замещенные антрахиноны **268б-г**. Попытка увеличения выхода продуктов циклизации путем повышения температуры реакционной смеси приводила к значительному осмолению реакционной смеси.



a: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, формалин, диоксан, 65 °С, аргон

Схема 74

Таблица 9. Взаимодействие 1-гидрокси-2-этинилантрахинона с ациклическими вторичными аминами.

Вторичный амин	№ продукта реакции Манниха	Выход продукта Манниха, %	№ продукта внутри-молекулярной циклизации	Выход продукта внутри-молекулярной циклизации реакции Манниха, %
Диэтиламин	268а	72	269а	19
Дипропиламин	268б	70	269б	10
Диизопропиламин	268в	73	269в	15
Дибутиламин	268г	57	269г	27

Взаимодействие терминального алкина **242** с вторичными циклическими аминами **252**, **253**, **256**, **257**, **262**, **263**, **266** и формалином в условиях катализа одновалентной медью в диоксане при 65 °С в течение 30 мин протекало с полной конверсией исходного антрахинона **242** с образованием двух продуктов – соответствующих замещенных по атому азота 1-гидрокси-2-(аминометилэтинил)антрахинонов **268д-л** и соответствующих 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **269д-л**. Как видно, что состав продуктов значительно зависит от природы амина. В реакции алкина **242** с формальдегидом, 2-метилпирролидином **253** или *N*-метилпиперазином **263** наблюдалось образование продуктов внутримолекулярной циклизации (см. табл 10). Соединения разделяли на пластинке с незакрепленным слоем окиси алюминия. Выходы продуктов реакции с циклическими аминами представлены в таблице 10.

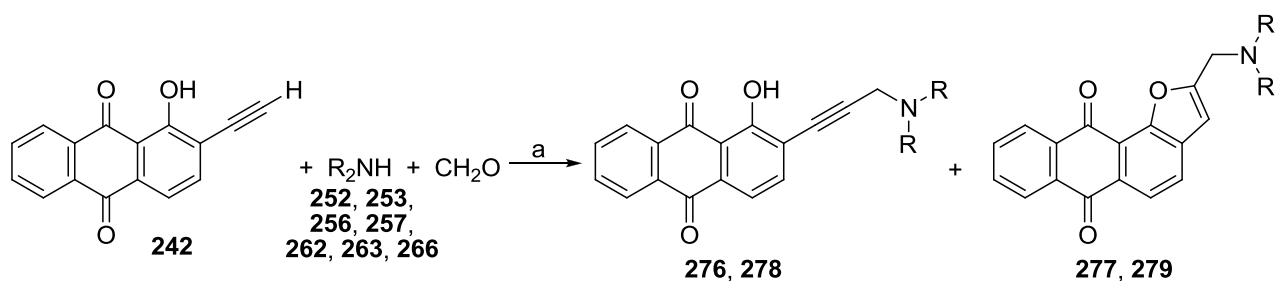


Схема 75

Таблица 10. Взаимодействие 1-гидрокси-2-этинилантрахинона с циклическими вторичными аминами.

Вторичный амин	№ продукта реакции Манниха	Выход продукта Манниха, %	№ продукта внутри-молекулярной циклизации	Выход продукта внутримолекулярной циклизации реакции Манниха, %
Пирролидин	268д	59	269д	19
2-Метилпирролидин	268е	—	269е	47
Пиперидин	268ж	58	269ж	6
4-Метилпиперидин	268з	51	269з	18
Морфолин	268и	43	269и	9
<i>N</i> -метилпиперазин	268к	—	269к	42
Гептаметиленамин	268л	47	269л	13

Попытки получения соединения **268a** одnoreакторным методом непосредственно из соединения **241** не привели к успеху. При проведении данной реакции с добавлением тетрабутиламмоний фторида в диоксане или ТГФ в присутствии формалина, диэтиламина и моногидрата ацетата меди (II) был выделен антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **243** после хроматографической очистки с выходом 69 % и 54% соответственно. Реакцию проводили в токе аргона в течение 10 мин при комнатной температуре, затем реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 30 минут (контроль ТСХ) до исчезновения исходного.

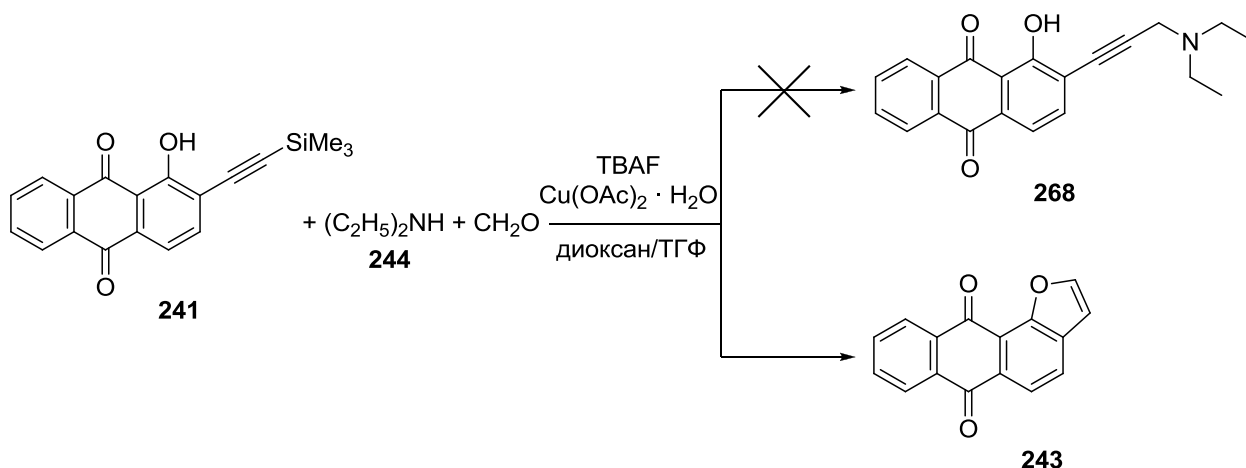


Схема 76

2.7 Некоторые вопросы установления строения синтезированных соединений

Общие закономерности в химических сдвигах

В двумерных спектрах ^1H - ^{13}C НМВС для соединения **261** имеются взаимодействия ^1H со значением 7.23 м.д. в положении С-2 и ^{13}C – 162.8 м.д. в положении С-1, 7.72 м.д. в С-3 и 85.5 м.д. в С-11, а также 8.33 м.д. в положении С-5 и 180.9 м.д. в С-9, 8.28 м.д. в положении С-8 и 188.4 м.д. в С-9, соответствующие антрахиноновому остову. В спектрах ЯМР ^1H 2-галоген-, 2-арил-, 2-арилэтинил-1-гидроксиантрахинонах не наблюдаются дублеты в явном виде протонов Н-6 и Н-7. При появлении объемных заместителей в 4 положении 1-гидроксиантрахинона появляются явно выраженные дублеты протонов Н-6 и Н-7.

Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H для 2- и 4-(3-аминопроп-1-инил)-1-гидроксиантрахинонов наблюдается синглет от метиленовой группы в области δ 3.63-3.86 м.д. Для продукта внутримолекулярной циклизации в реакции Манниха, соответствующих 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов, наблюдается синглетный протон фуранового цикла в области δ 6.69-6.75 м.д. Сигнал соответствующего атома углерода фуранового цикла проявляется при δ 102.9-105.1 м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C 3-

аминопроп-1-инилзамещенного 1-гидроксиантрахинона наблюдаются химические сдвиги ацетиленовых атомов углерода (δ 78.2-99.3 м.д.), которые отсутствуют при образовании фуранового производного.

Общие закономерности в ИК-спектроскопии

В ИК-спектрах для всех 1-гидроксизамещенных антрахинонов наблюдаются две полосы высокой интенсивности колебаний группы C=O в области 1701-1620 см^{-1} , а также широкая полоса средней интенсивности от OH-группы в области 3464-3400 см^{-1} . При образовании фуранового производного наблюдается одна полоса высокой интенсивности группы C=O (1674-1668 см^{-1}). Для арилэтинил-, ацетиленэтинил- и аминометилэтинилзамещенных антрахинонов наблюдаются полосы малой интенсивности в области 2212-2150 см^{-1} , соответствующие колебаниям C $\equiv$ C-связи.

2.8 Результаты исследования биологической активности некоторых синтезированных соединений

Известно, что лекарственные препараты антрацендиона (в том числе замещенные 9,10-антрахиноны) проявляют свое биологическое действие посредством взаимодействия с ДНК, что приводит к модификации ее структуры и, следовательно к ингибированию ее репликации. Синтез обширной группы производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона обусловил наш интерес в изучении некоторых аспектов биологической активности соединений и получении данных по взаимосвязи «структура-активность».

2.8.1 Цитотоксичность некоторых производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона

Цитотоксичность (ингибирование роста опухолевых клеток человека) синтезированных арилзамещенных производных 1-гидрокси-9,10-антрахинона изучалась в отношении клеточных культур SNB-19, T98G и U-87 MG (клетки глиобластомы), LNCAP и DU-145 (клетки рака простаты), MT-4 (клетки Т-клеточной лейкемии человека), MDA-MB-231 (молочной железы человека). В качестве препарата сравнения использовали Доксорубицин (DOX), широко применяемый в медицине противораковый препарат. Дополнительно изучалась цитотоксичность в отношении клеточной линии фибробластов человека

Таблица 10. Цитотоксичность арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов.

Соединение	Цитотоксичность (GI ₅₀ , μ M) в отношении клеточных линий ^[a]							
	SNB-19	U-87MG	T98G	LNCAP	DU-145	MT-4	MDA-MB-231	hTERT Lung fibroblasts
187	6.7±0.47	>100	72.5±3.21	21.1±0.85	14.8±0.52	42±4.14	28.6±1.24	28.6±4.54
195	6.8± 1.19	>100	21.5±0.92	32.1±8.55	14.5±0.73	>100	16.5±0.88	44.6±2.46
196	>100	>100	>100	74±3.74	70.2±1.47	80±5.21	>100	87.5±9.11
197	8.5±0.32	35.8±2.17	21.6±0.38	>100	19.1±0.78	38.6±1.36	23.2±2.34	46.5±1.21
198	5.77±0.23	>100	32.6±1.68	23.1±1.24	>100	18.2±0.86	42.4±3.32	51.3±3.18
199	15.3±0.71	34.1±2.18	29.6±2.21	36.2±2.05	13.8±1.05	36.6±1.68	35.2±1.88	28.1±2.12
200	16.8±2.11	21.6±1.42	39.2±1.65	>100	12.5±3.17	55.1±3.24	39.1±1.71	25.6±5.24
202	18.3± 1.12	56.8± 2.36	24.6±0.85	21.3±1.16	>100	>100	28.3±1.06	52.8±8.05
203	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	72.2±4.18
204	10.1±1.08	25.7±3.14	9.8±0.56	26.7±1.86	5.9±0.52	20.2±1.04	7.6±0.64	17.7±0.96
205	37.0±1.41	36.8±1.42	15.5±0.92	16.7±1.86	10.6±1.12	25.8±0.94	22.6±0.86	12.2±2.08
206	9.1±0.68	8.7±0.89	10.1±0.78	6.2±0.43	5.8±0.38	56.6±1.28	8.2±0.96	10.5±1.98
207	39.4±2.16	>100	7.8±0.56	>100	6.5±0.89	>100	32.5±5.37	19.4±0.97
209	24.3 ±1.08	>100	14.1±0.65	24±1.47	1.1±0.19	71±0.7	31.2±1.65	67.1±8.06
210	38.1±1.15	>100	>100	92±3.93	41.1±3.34	65±5.49	>100	>100
211	9.6±1.04	45.4±1.87	11.6±0.78	28.5±0.96	6.5±0.48	32.1±1.54	6.8±0.58	42.01±2.04
212	9.7±0.41	>100	25.1±1.04	>100	5.4±0.17	>100	16.5±0.88	48.0±3.87
213	10.2±0.86	8.2±1.35	9.2±0.56	16.7±1.34	3.5±0.96	38.3±3.16	9.6±0.69	26.6±2.44
217	>100	>100	>100	21.1±0.85	24.2±1.32	>100	>100	52.2±8.01
219	37.0±1.41	58.7±2.48	34.8±1.06	22.2±2.12	15.4±0.96	56.1±1.96	18.2±1.27	69.5±1.52
220	31.6±2.16	>100	11.5±1.34	71.8±9.76	23.9±4.28	>100	21.1±3.28	18.2±2.19
221	6.1±0.38	10.2±1.03	8.1±0.98	22.2±1.26	7.1±0.72	35.6±3.28	10.5±1.03	16.5±0.46
222	14.1±3.15	44.5±1.56	29.7±2.05	41.1±5.15	>100	44.1±3.23	15.8±0.82	17.2±0.62
223	19.2±2.52	>100	16.1±0.78	>100	18.6±2.45	>100	17.1±1.55	34.1±0.92
224	41.8±5.27	>100	16.5±1.26	14.2±3.12	15.2±1.06	40.5±6.44	19.1±0.98	36.2±1.31
225	11.2±1.49	18.2±1.06	28.3±3.25	7.2±0.74	22.6±0.91	31.5±1.52	14.2±1.42	20.5±2.68
DOX	7.62±0.69	6.11±0.15	4.5±0.46	2.11±0.4	6.61±0.34	0.2±0.04	7.9±0.51	2.2±0.58

^[a] GI₅₀: концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток, определенная после 72 ч инкубации; приведены экспериментальные результаты, полученные в трех независимых повторностях

(hTERT, легочные фибробласты) (не раковый контроль). Цитотоксичность определяли путем измерения концентрации, ингибирующей жизнеспособность опухолевых клеток человека на 50% (GI₅₀). Для определения GI₅₀ использовали стандартный МТТ тест [128]. Результаты представлены в таблице 10*.

Как видно из полученных данных, природа заместителя в положениях С-2, С-4 и С-2,4 арилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов оказывает значительное влияние на ингибирование роста опухолевых клеток человека. Синтезированные 4-арилзамещенные **187, 211, 212, 213**, 2-арилзамещенные **195, 197, 198** и 2,4-диарилзамещенные **204, 206, 207, 221** 1-гидроксиантрахиноны обладали значительной цитотоксичностью в отношении раковых клеток глиобластомы SNB-19, T98G и U-87MG (особенно соединения **206, 213 и 221**) с селективностью в отношении клеток SNB-19. 2,4-(2,3-Диметоксифенил)-9,10-антрахинон **204** и 2-(4-метоксифенил)-4-бром-9,10-антрахинон **221** показали немного большую цитотоксичность в отношении всех трех типов клеток глиобластомы, чем соответствующие 2- или 4-(2,3-диметокси)фенил-9,10-антрахиноны **212, 198**. 4-Бром-1-гидроксиантрахинон с 4-метоксифенильным заместителем в положении 2 (**221**) был более эффективным, чем соответствующее 4-бром-2-(3,4,5-триметоксифенил)антрахинон **220**. 1,2,4-тризамещенное соединение **207** продемонстрировало повышение эффективности против клеток глиобластомы T98G по сравнению с последующим 1,2-дизамещенным соединением **200**.

1,4-Диарилзамещенные 1-гидроксиантрахиноны, содержащие 4-фторфенильный или 2-(трифторметил)фенильный фрагмент (**206** и **225**) показали избирательную цитотоксичность в отношении клеток рака простаты LNCAP (GI₅₀ 6,2–7,2 μM). Как видно, ОМе- и CF₃-группы в арильном заместителе обеспечивают селективность в отношении активности рака простаты.

Значительное повышение активности и селективности в отношении линии клеток рака простаты DU-145 наблюдалось для 4-арилзамещенных соединений **209, 211, 212, 213** и 2,4-диарилзамещенных производных **204, 206, 207, 221**. Все эти соединения продемонстрировали ингибирование против клеток рака простаты в микромолярной концентрации, которая сравнима или выше, чем у препарата доксорубин. Характерно, что 4-фенилзамещенный антрахинон **209** обладал лучшей активностью в клеточных линиях DU-145 (GI₅₀ 1,1 μM).

Все соединения показали меньшую активность против клеток Т-клеточного лейкоза человека МТ-4.

*Данные цитотоксичности получены в Федеральном исследовательском центре институте цитологии и генетики, к.б.н. Голубевой Т.С.

Было обнаружено, что производные, содержащие 2-метоксифенильный или 3,5-дифторфенильный заместитель в 4 положении (**211**, **212**), а также в положениях 2,4 (**204**, **206**, **221**), активны в отношении клеток рака молочной железы MDA-MB-231; действие новых арилантрахинонов **211**, **204** и **206** в этой клеточной линии было сравнимо с действием доксорубина.

Изучение сопоставимого влияния соединений на жизнеспособность линий рака человека показало, что соединения с арильным заместителем в 4-м положении обладали большей цитотоксичностью по сравнению с соединениями, имеющими фурильный заместитель в этом положении (**217**, **219**).

Кроме того, 1-гидроксиантрахиноны, содержащие один арильный заместитель, при атоме С-2 или С-4 обладали меньшей цитотоксичностью в отношении к нормальной клеточной линии, чем 2,4-диариллированные производные 1-гидроксиантрахинона **203–207**, **225**, а также бром-арилзамещенные соединения **220–222**. Диарилзамещенные 1-гидроксиантрахиноны, содержащие дифторфенильные или триметоксифенильные заместители оказались наиболее токсичными на линии клеток неракового контроля.

В связи с тем, что реализация противоопухолевого потенциала существующих противоопухолевых средств осуществляется путем воздействия на различные биологические мишени, мы провели изучение влияния наиболее перспективных соединений на клеточный цикл и синтез ДНК. Результаты цитометрии приведены в табл.11.

Анализ клеточного цикла для 1-гидрокси-4-арилзамещенных соединений **209**, **212**, 1-гидрокси-4-(фуран-3-ил)-9,10-антрахинона **219** и 1-гидрокси-2-(2,3-диметоксифенил)-9,10-антрахинона **198** на клетках SNB-19 позволяет сделать следующие выводы. При обработке 1-гидрокси-4-арилзамещенными соединениями **209**, **212** наибольшее количество клеток находится в S фазе, а также в фазе G0/G1, т.е. начальной фазе клеточного цикла. G1 и G2 – это стадии роста клетки, тогда как S-фаза, это синтетическая фаза, в которой происходит репликация ДНК и синтез ДНК. 2-Арилзамещенный антрахинон инициирует фазу G0/G1, по аналогии с противоопухолевыми препаратами доксорубином и митомицином. Кроме того, новые антрахиноны имеют важное значение в контроле регуляции фаз Sub-G1 и G2/M, что противоположно не обработанным клеткам. Можно отметить некоторые различия в процессе развития клеточного цикла для 4-арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов **209**, **212** и 2-арилзамещенного 1-гидрокси-9,10-антрахинона **198**. Как видно, для соединения **209** большая доля клеток находится в S фазе, а для соединения **198** – в фазе G0/G1. Это наблюдение можно объяснить влиянием на системы репарации клеток, которая реагирует на интеркаляцию соединений в ДНК. Известно, что антрахиноновый

препарат митоксантрон блокирует фазы G1 и G2, а также способствует остановке клеточного цикла в фазе S клеточного цикла [129]. Следовательно, клетка подвергается апоптозу в фазах роста клетки, а также в процессе репликации / дупликации ДНК. Характерно, что индукция апоптоза путем остановки клеточного цикла в фазе G1 в клетках рака молочной железы MDA-MB-231 была также установлена при анализе механизма апоптоза для фракции лекарственного растения *Bulbine frutescens*, обогащенной 1-арил-4-гидроксиантрахинонами [130].

Таблица 11*. Анализ клеточного цикла в опухолевых клетках SNB-19.

Соединение	Концентрация, $\mu\text{M}^{[b]}$	Доля клеток в фазе цикла, % популяции					
		Sub-G1	G0/ G1	S	G2/M	Super-G2	DNA synthesis
198	5.7	3.6	54.5	22.4	13.7	5.8	16.83
209	24.3	4.0	29.0	48.5	13.9	4.6	28.63
212	9.7	3.0	36.6	34.3	18.6	7.6	28.67
219	37.0	3.1	34.6	32.5	17.3	11.8	22.71
Доксорубин	2.0	1.9	49.6	23.2	19.6	5.7	11.81
Митомицин С	0.15	0.0	63.6	25.2	4.1	7.0	7.44
Контроль ^[a]	-	0.7	42.9	12.5	35.5	8.5	18.40

Время инкубации 24 ч, проанализировано не менее 30000 клеток ^[a] не обработанные клетки; ^[b] использована концентрация GI_{50} .

Как следует из данных таблицы 10 соединение **209** проявляет свой наибольший цитотоксический эффект на клетках DU-145 ($\text{GI}_{50} = 1.1 \pm 0.19 \mu\text{M}$), поэтому мы провели сравнительное цитометрическое исследование соединений **209**, **212** и изомерного соединения **195**, содержащего фенильный фрагмент в положении 2. Соединения **212** и **195** вводили в концентрации GI_{50} 5.4 и 14.5 μM соответственно. Результаты анализа клеточного цикла приведены в табл. 11. При анализе клеточного цикла опухолевых клеток, обработанных соединением **209**, большое количество клеток наблюдается в фазах Sub-G1, G0/G1 и S. Биосинтетическая активность очень высока в фазе Sub-G1. Соединение **212** блокирует стадии G0/G1 и S, то есть влияет на механизм синтеза, репликации ДНК. Для изомерной молекулы **195** наблюдалась аналогичная картина – наибольшее число клеток наблюдается в фазах Sub-G1, G0/G1 и S.

* Данные цитометрии получены в институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН к.б.н. Черниковым И. В.

Таблица 12. Анализ клеточного цикла в опухолевых клетках DU-145.

Соединение	Концен- трация, $\mu\text{M}^{[b]}$	Population (% cell distribution)					
		Sub-G1	G0/ G1	S	G2/M	Super-G2	DNA synthesis
195	14.5	25.9	32.3	32.4	7.4	2.0	20.27
209	1.1	34.6	28.7	28.7	6.3	1.6	6.83
212	5.4	15.7	44.3	30.7	7.3	2.0	27.22
Doxorubicin	2.0	0.3	48.8	28.1	15.9	6.8	10.76
Mitomycin C	0.15	0.1	50.3	13.2	16.3	20.2	5.74
Control ^[a]	-	0.4	50.6	25.8	14.5	8.7	11.81

Время инкубации 24 ч, проанализировано не менее 30000 клеток ^[a] не обработанные клетки; ^[b] использована концентрация GI_{50} .

Таким образом, новые арилзамещенные антрахиноны обладают значительной цитотоксичностью в отношении опухолевых клеток человека. Для ряда соединений наблюдается избирательная цитотоксичность в отношении опухолевых клеток глиомы и рака простаты. Анализ клеточного цикла показывает, что соединения блокируют фазы G1 и G2, а также способствует остановке клеточного цикла в фазе S клеточного цикла.

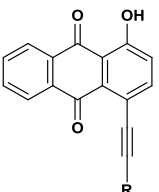
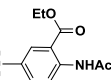
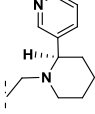
2.8.2 Цитотоксические свойства аминопропаргилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов

В таблице 13 приведены данные по цитотоксичности алкинилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов **227**, **231-233** и замещенных по атому азота аминопропинил-1-гидроксиантрахинонов **245**, **249-251**, **254**, **255**, **259-261**, **264**, **265**, **267**. Цитотоксичность определялась на четырех линиях раковых клеток: MCF-7 (клетки рака груди), DU-145 (клетки рака простаты), SNB-19 и U-87 MG (клетки глиобластомы), а также на нормальной клеточной линии фибробластов человека (hTERT lung fibroblasts).

Из приведенных в таблице 13 данных следует, что заместитель в положении С-1 4-гидроксиантрахинонов оказывает значительное влияние на цитотоксичность соединений. Соединения **227**, **231-233** с арилэтильным заместителем проявляли низкую или незначительную цитотоксичность с высокими значениями GI_{50} на линиях раковых клеток. Выше (таблица 10) было показано, что 4-гидроксиантрахиноны с 1-арильным заместителем обладают высокой противораковой активностью. Удаление ароматического кольца от антрахинона этинильной группой привело к значительному снижению противораковой

активности. Для сравнения, все 1-(3-(*N*-замещенные)аминопроп-1-инил)-4-гидроксиантрахиноны **245**, **249-251**, **254**, **255**, **259-261**, **264**, **265**, **267** показали гораздо большую цитотоксичность со значительно более низкими значениями GI_{50} для большинства опухолевых клеток. Таким образом, показано, что модификация 1-гидроксиантрахинона

Таблица 13*. Цитотоксичность этинилзамещенных 1-гидроксиантрахинона

Соединение 	Ингибирование роста клеток (GI_{50} , μM) ^[a]				
	MCF-7	DU-145	SNB-19	U-87 MG	hTERT lung fibroblasts
227 : R = Ph	>100	>100	78.09 $\pm$ 9.14	>100	>100
231 : R = 4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	74.16 $\pm$ 9.14	>100	62.03 $\pm$ 5.11	54.55 $\pm$ 6.08	68.25 $\pm$ 4.22
232 : R = 4-F-C ₆ H ₄	>100	>100	>100	>100	>100
233 : R = 	>100	>100	>100	>100	>100
245 : R = CH ₂ N(Et) ₂	15.66 $\pm$ 2.14	6.55 $\pm$ 0.77	21.45 $\pm$ 1.33	17.74 $\pm$ 0.84	18.24 $\pm$ 0.88
249 : R = CH ₂ N(Pr) ₂	5.45 $\pm$ 0.87	8.06 $\pm$ 0.45	4.23 $\pm$ 0.85	9.24 $\pm$ 0.64	8.23 $\pm$ 0.54
250 : R = CH ₂ N(<i>i</i> -Pr) ₂	12.33 $\pm$ 2.74	6.16 $\pm$ 0.67	8.64 $\pm$ 1.07	9.66 $\pm$ 1.02	15.22 $\pm$ 2.34
251 : R = CH ₂ N(Bu) ₂	8.46 $\pm$ 0.92	12.98 $\pm$ 1.41	10.29 $\pm$ 1.37	22.39 $\pm$ 1.17	12.45 $\pm$ 1.22
254 : R = 	14.72 $\pm$ 2.15	13.64 $\pm$ 1.09	7.58 $\pm$ 0.44	17.06 $\pm$ 1.44	54.29 $\pm$ 3.07
255 : R = 	6.02 $\pm$ 1.11	9.48 $\pm$ 1.55	7.08 $\pm$ 1.31	8.15 $\pm$ 0.72	15.46 $\pm$ 2.07
259 : R = 	9.44 $\pm$ 1.03	8.33 $\pm$ 0.71	5.66 $\pm$ 1.08	6.05 $\pm$ 0.76	22.68 $\pm$ 2.08
260 : R = 	7.07 $\pm$ 1.15	10.44 $\pm$ 1.03	5.02 $\pm$ 0.88	8.29 $\pm$ 1.42	21.26 $\pm$ 0.84
261 : R = 	13.28 $\pm$ 2.04	47.19 $\pm$ 9.08	7.09 $\pm$ 1.13	6.33 $\pm$ 0.96	31.56 $\pm$ 2.48
264 : R = 	34.62 $\pm$ 1.28	50.29 $\pm$ 2.15	30.15 $\pm$ 2.15	43.85 $\pm$ 2.45	54.09 $\pm$ 7.11
265 : R = 	7.56 $\pm$ 1.11	14.16 $\pm$ 1.41	6.67 $\pm$ 0.62	15.77 $\pm$ 1.38	38.22 $\pm$ 2.41
267 : R = 	7.48 $\pm$ 1.03	7.48 $\pm$ 1.44	5.13 $\pm$ 0.56	12.63 $\pm$ 1.37	6.25 $\pm$ 1.02
DOX ^c	5.11 $\pm$ 0.54	6.61 $\pm$ 0.34	7.62 $\pm$ 0.69	6.11 $\pm$ 0.15	3.18 $\pm$ 0.21

^[a] GI_{50} : концентрация, при которой наблюдается 50%-ное ингибирование роста клеток, определенная после 72 ч инкубации; приведены экспериментальные результаты, полученные в трех независимых повторностях

*Данные цитотоксичности получены в Федеральном исследовательском центре институте цитологии и генетики к.б.н. Голубевой Т.С.

3-аминопропинильным заместителем в положении С-4 приводит к увеличению цитотоксичности в отношении опухолевых клеток человека. Значительное увеличение активности по отношению к линии клеток рака молочной железы MCF-7 наблюдалось для соединений **249**, **255**, **260**, **267**. Оказалось, что эффект в этой клеточной линии был сопоставим

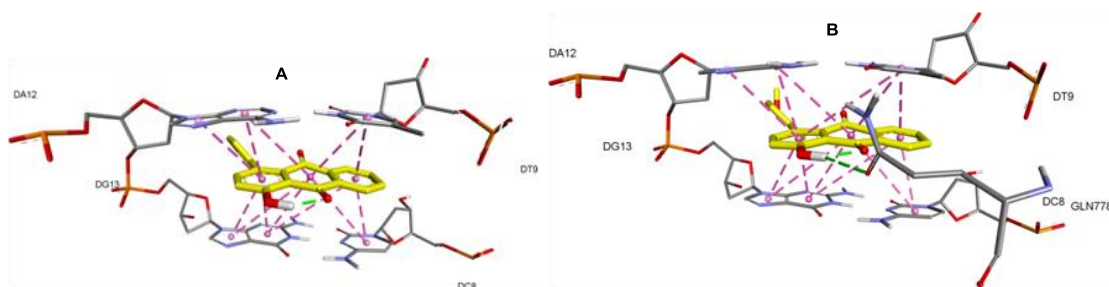
с эффектом доксорубина. Среди этих производных соединения **249** (с дипропиламино-заместителем у С-13) и **267** (с циклическим азокановым заместителем у С-13) показали более высокую цитотоксичность также по отношению к нормальным клеточным линиям. Среди всех аналогов соединения **245** и **250** с (диэтиламино)пропинильным или (диизопропиламино)пропинильным заместителем показали высокую активность в отношении линии клеток рака простаты DU-145 (Таблица 13). Значение GI_{50} для этих производных приближается к положительному контролю доксорубина. Соединение **259**, содержащее циклический 3-(пиперидино), **260** с 3-(4-метил)пиперидино- и **261** с 3-(2-анабазинил)пиперидиновый заместитель в пропин-1-ильной боковой цепи, обладают селективной цитотоксичностью в отношении раковых клеток глиобластомы SNB-19 и U-87MG. По сравнению с доксорубином, эти производные показали в 4-10 раз меньшую токсичность в отношении нормальной клеточной линии. Синтезированный 3-(пирролидино)пропинил- **254** был менее активен, чем 3-(пиперидино)пропинил- **259** антрахинон, в отношении линий раковых клеток. *N*-метилпиперидинопропинил-1-гидроксиантрахинон **265** продемонстрировал более высокую цитотоксичность, чем морфолинопропинил-1-гидроксиантрахинон **264**, в отношении раковых клеток. Все полученные результаты свидетельствуют о том, что заместитель у азота 4-(аминопропаргил)-1-гидроксиантрахинонов оказывает значительное влияние на ингибирование роста опухолевых клеток. Ранее были проведены исследования противораковых свойств антрахинонов с (аминоалкиламино)-заместителями в положениях 1, 1,4, 1,5 или 1,8 [131,132,133,134,135]. Анализ приведенных данных показывает, что соединения, содержащие 1-(*N,N*-диметиламино)этиламино- заместитель обладали наибольшей цитотоксичностью: соединения с 1-(*N,N*-диметиламино)пропиламино- заместителем показали двукратное снижение цитотоксичности на линиях раковых клеток [136]. Модификация функции второго амина цепи также оказывала значительное влияние на цитотоксичность: 9,10-антрахиноны содержащие морфолино(пропан-1-иламино)- заместители в положении С-1 были менее эффективны, чем соединения с пиперидино- или пирролидино(пропан-1-иламино)- заместителями в отношении клеток лейкемии P388 [134], а соединения с пиперидиновым

фрагментом были более активными, чем пирролидинозамещенные на линии раковых клеток [137]. В настоящем исследовании нами показано, что модификация 4-(3-аминопропаргиль)ного заместителя по атому азота также может значительно усиливать противораковую активность 1-гидроксиантрахинона.

2.9 Молекулярный докинг синтезированных 1-гидроксиантрахинонов в сайты связывания нуклеиновых кислот.

2.9.1 Докинг арилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов в сайт связывания топоизомеразы IIβ ДНК

Значительную часть современной таргетной противоопухолевой терапии составляют низкомолекулярные ингибиторы ферментов топоизомераз I и II (топо I и II) ДНК. Известно, что митоксантрон ингибирует топоизомеразы IIα и IIβ ДНК [136]. Для ранее не изучавшихся методами *in silico* соединений **195**, **197**, **204**, **209**, **211**, **212**, **219**, **221**, **224**, а также для митоксантрона был выполнен докинг в сайт связывания топо IIβ* (рис. 2). Как видно, антрахиноновый остов новых соединений располагается между парами азотистых оснований, образуя множество стэкинг-взаимодействий с пуриновыми и пиримидиновыми π-системами. Арильный заместитель в положении С-4 соединений **209**, **211**, **224** обеспечивает образование внутримолекулярной водородной связи гидроксильной группы при С-1 с карбонильной группой при атоме С-9 (рис. 2А, В, J). Гидроксильная группа соединений **195**, **198**, **211** и **221** в положении С-1 способна образовывать водородную связь с аминокислотными остатками GLN778 и ARG503 топоизомеразы соответственно (рис. 2В, Е, G, I). По-видимому, наличие метоксифенильных заместителей мало влияет на формирование стэкинг-взаимодействий антрахинонового центра молекул **197**, **204**, **211** и **224**.



*Эксперименты по молекулярному докингу в сайт связывания ферментов выполнены с.н.с. лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН к.б.н. Баевым Д.С.

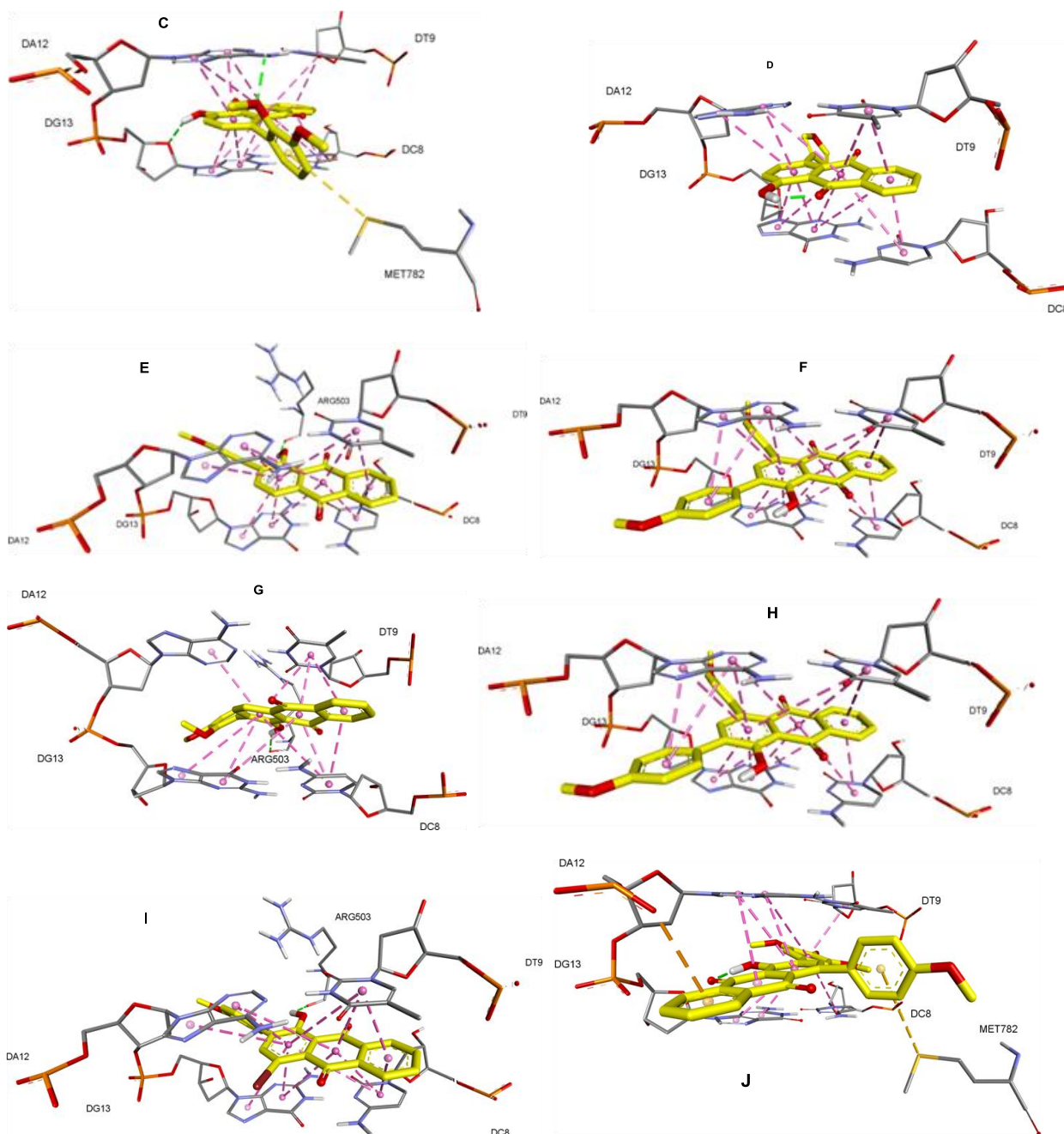


Рис. 2. Докинг новых соединений **209**, **211**, **212**, **219**, **195**, **197**, **198**, **204**, **221** и **224** в сайт связывания топоизомеразы II β -DNA (в скобках приведены энергия связывания – истинной энергией не является). А – **209** (-8.559 ккал/моль), В – **211** (-9.530 ккал/моль), С – **212** (-7.683 ккал/моль), D **219** (-7.530 ккал/моль), Е **195** (-6.973 ккал/моль), F **197** (-8.093 ккал/моль), G **198** (-8.268 ккал/моль), Н – **204** (-7.817 ккал/моль), I **221** (-8,954 ккал/моль) и J **224** (-8.468 ккал/моль).

Метоксигруппы этих заместителей во всех случаях не участвуют в образовании водородных связей. Однако для соединения **204** π -система 4-метоксифенильного заместителя участвует в образовании дополнительных стэкинг-взаимодействий с пуриновым азотным основанием A12 (рис. 2H); а для соединений **212** и **224** – ароматические кольца участвовали во взаимодействии с MET782 (рис. 2C,J).

2.9.2 Моделирование взаимодействия новых алкинилзамещенных антрахинонов с G-квадруплексами ДНК

G-квадруплексы (G-4) – это распространенные и биологически значимые элементы вторичной структуры ДНК, формируемые богатыми гуанином последовательностями. G-квадруплексы являются перспективной мишенью противоопухолевой терапии, в связи с чем дизайн селективных лигандов представляет значительный интерес [137]. Антрахиноны были в числе первых классов G-4 лигандов, для которых было выявлено связывание с G-квадруплексами ДНК и на их основе были созданы G-4 лиганды – ингибиторы теломеразы [138]. В последние годы разработаны новые селективные G-квадруплексные лиганды в ряду соединений с антрахиноновым остовом [139], а также гетариланнелированных антрацен-9,10-дионов [140]. Доксорубицин также взаимодействует с G-квадруплексами и способен к образованию G-тетрадных структур [141,142]. Недавно, соединения антрацен-9-пропаргиламиновой структуры были охарактеризованы в качестве G-4 лигандов [143].

G-Квадруплекс представляет собой структуру, состоящую из четырех азотистых гуаниновых оснований, связанных восемью водородными связями. π -Системы гуанинов расположены в одной плоскости, что создает возможность стэкинг-взаимодействий с плоскими конденсированными ароматическими системами малых молекул. Известный нафталиндиимидный G-4 лиганд ММ41 стабилизирует G-квадруплекс путем взаимодействия его планарного ароматического ядра с π -системами пуриновых колец всех четырех гуанинов. Атомы азота метилпиперазинового и морфолинового колец разветвленных заместителей могут быть протонированы, что делает возможным образование водородных связей с атомами кислорода остатков фосфорной кислоты соседних нуклеотидов в зависимости от положения ароматического ядра молекулы к плоскости четырех гуанинов.

Нами был выполнен слепой докинг новых соединений **233**, **245**, **265** и **ММ41** в структуру G-квадруплекса (рисунок 3). Как видно, исследуемые новые производные антрахинона располагаются над плоскостью G-квадруплекса вблизи координат молекулы из XRD-модели (рисунок 3, А), аналогично лиганду ММ41. При этом соединения с аминопропаргильными заместителями за счет заместителя при атоме азота демонстрируют возможности дополнительного связывания с петлевыми структурами последовательности ДНК, прилегающей к G-квадруплексу (Рисунок 3, В, С).

Результаты изучения докинга соединений **227**, **231- 233**, **236**, **245**, **249-251**, **254**, **255**, **256-261**, **264**, **265**, **267**, и **ММ41** в сайт связывания G-квадруплекса приведены на рис. 4.

Антрахиноновый остов соединения **245** взаимодействует с π -системой четырех гуаниновых оснований G-квартета (Рис. 4, В). Метилпиперазиновый цикл соединения **265**, по-видимому, вызывает некоторые конформационные затруднения, приводящие к тому, что ядро антрахинона этой молекулы способно взаимодействовать только с двумя азотистыми основаниями G-квадруплекса (рис. 4, В). В случае соединения **233**, заместитель при ацетиленовом атоме С-12 (этиловый эфир 2-ацетиламинобензойной кислоты) обеспечивает выраженное смещение всей молекулы от центральной оси симметрии G-квадруплекса из-за образования водородных связей и электростатических взаимодействий с фосфатной группой соседнего нуклеотида. В силу этого, становится возможным образование водородной связи между протоном гидроксильной группы антрахинона и кето-группой пуринового кольца одного из гуаниновых оснований (рис. 4, D). Дополнительно, для всех синтезированных структур наблюдается нековалентное взаимодействие антрахинонового ядра с катионом K^+ , которое характерно также для кольцевой системы лиганда **MM41** (рис. 4, B-D).

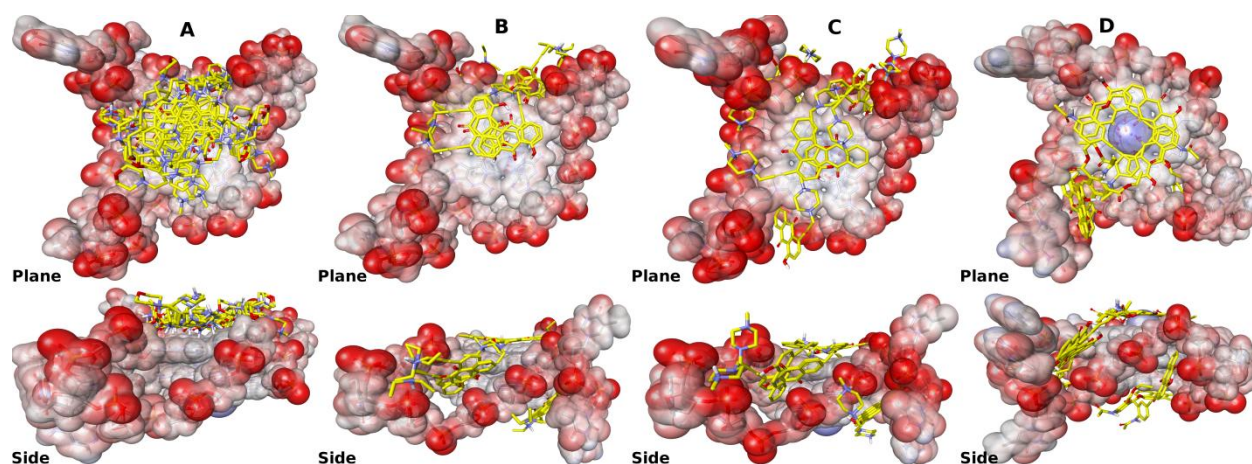


Рис. 3. Слепой докинг соединений в структуру G-квадруплекса. А – лиганд **MM41**, В – соединение **245**, С – соединение **265**, D – соединение **233**.

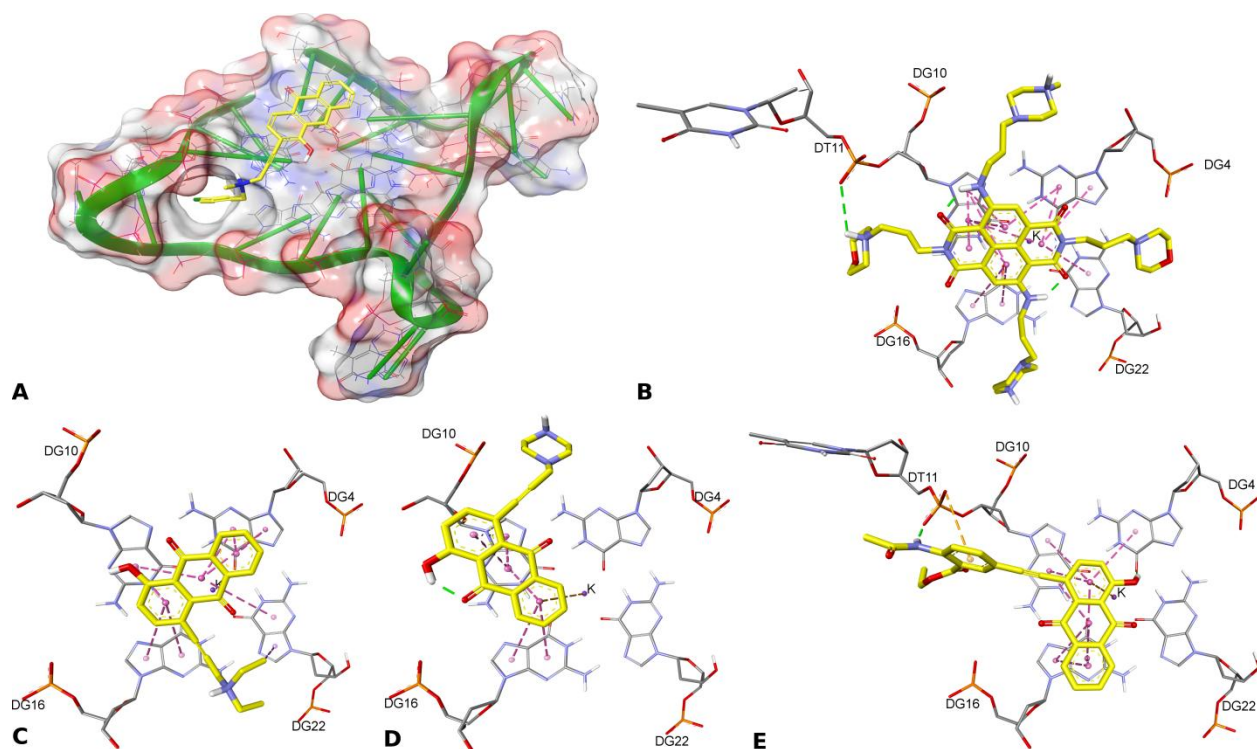


Рис. 4. Докинг новых производных антрахинонов в сайт связывания G-квадруплекса. А – Молекулярная модель взаимодействия (докинг) соединения **245** с tel-G-4; В – связывание лиганда **MM41** с азотистыми основаниями G-квадруплекса; С – связывание соединения **245** с азотистыми основаниями G-квадруплекса; D – связывания соединения **265** с азотистыми основаниями G-квадруплекса, Е – связывание соединения **233** с азотистыми основаниями G-квадруплекса.

Согласно полученным данным *in silico* можно предположить, что одним из механизмов противоопухолевого действия новых 4-(аминопропаргил)замещенных производных 1-гидроксиантрахинона является связывание с G-квадруplexами ДНК.

Таким образом, найденная селективная цитотоксичность в отношении опухолевых клеток человека некоторых синтезированных 2- и 4-арилзамещенных, а также 4-(3-аминопропинил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов позволяет рассматривать их в качестве основы для разработки новых противоопухолевых агентов.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker AV-300 (рабочие частоты 300.13 для ^1H) и 75.47 МГц ^{13}C), AV-400 (рабочие частоты 400.13 для ^1H и 100.78 МГц для ^{13}C), DRX-500 (рабочая частота 500.13 МГц для ^1H и 125.7 МГц для ^{13}C) и AV-600 (рабочие частоты 600.30 для ^1H и 150.96 МГц ^{13}C) для растворов в CDCl_3 , CD_3CN относительно ТМС. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использовали различные типы протон-протонной и углерод-протонной сдвиговой корреляционной спектроскопии (^1H - ^1H COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР ^{13}C определяли при записи спектров в режиме JMOD. ИК спектры регистрировали на приборе Vector-22 для образцов в таблетках с KBr. УФ спектры поглощения записывали на спектрометре HP 8453 UV ViS в этаноле (с 10^{-4} моль/л). Для записи масс-спектров, определения молекулярных масс и элементного состава использовали масс-спектрометр высокого разрешения DFS Thermo Scientific (энергия ионизирующих электронов 70 эВ, температура испарителя 230-280 °С). Величины удельного вращения $[\alpha]_D^T$ измеряли на поляриметре PolAArg3005. Температуру плавления определяли на нагревательном столике «Stuart SMF-38». Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах Sorbfil и Fluka. Продукты реакции выделяли перекристаллизацией реакционной смеси или колоночной хроматографией на силикагеле (20:1) Merck KGaA (0.063-0.200 мм) или окиси алюминия РеаХим.

Растворители – диэтиловый эфир, этанол, метанол, хлористый метилен, этилацетат, диоксан, ацетонитрил, диметилформамид, хлороформ – очищены по стандартным методикам. Молекулярные сита прокаливали при 350 °С 3 ч.

В работе использовали борные кислоты, 4-фторфенил-, 4-метоксифенил- и триметилсилилацетилены фирмы Alfa Aesar; 1-гидроксиантрахинон, бром, иод, ацетат натрия, уксусная кислота, нитрит натрия, бромистый водород, хлористый водород, хлорид меди (I), бромид меди (I), иодид меди (I), моногидрат ацетата меди (II), углекислый калий, тетрабутиламмоний бромид, натрий углекислый кислый, параформ, иодат калия, иодид калия, фенилацетилен фирмы РеаХим; тетрабутиламмоний фторид фирмы Acros organics.

Диоксан дибромид [144], тетракистрифенилфосфинпалладий(0) и дихлоробис(трифенилфосфин)палладий получены по известным методикам [145].

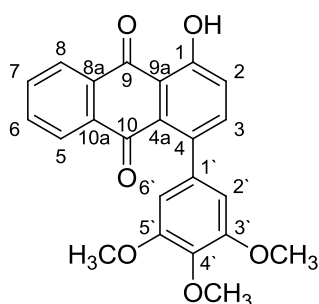
3.1 Синтез арил(гетарил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Сузуки

а) К 1 ммоль 2-бром-1-гидроксиантрахинона **7** или 4-иод-1-гидроксиантрахинона **11** и 1.2 ммоль 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты **13** добавляли каталитическое количество 10 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K_2CO_3 в 100 мл диоксана или

смеси растворителей толуол-вода (5:1, 10:1 или 25:1) при 100 °С в течение 2.5-11 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой, и продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол) для получения соединений **185**, **186** и **187**. Выходы продуктов реакции зависели от времени и растворителя (см. таблицу 2).

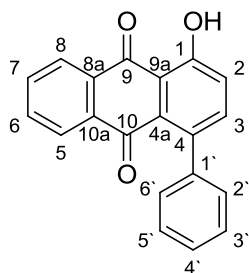
б) Смесь 1 ммоль 4-иод-1-гидроксиантрахинона **11** или 2-бром-1-гидроксиантрахинона **178** и 1.2 ммоль последующих арилборной или фурилборной кислот **188-194**, **216**, **218**, 10 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K_2CO_3 перемешивали в смеси толуол – вода (100 и 20 мл) при 100 °С в течение 3–4 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой, и продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол или CCl_4 /бензол, 1:1) с получением соответствующих соединений (**195–201**, **209–215**, **217**, **219**).

1-Гидрокси-4-(3,4,5-триметоксифенил)антрацен-9,10-дион (**187**).



Красный кристаллический порошок. Выход 85% (а), 95% (б). Т. пл.: 230.5 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3442 (ОН), 1680 ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{C}=\text{O}$), 1585 ($\text{C}=\text{C}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 250 (4.16), 409 (3.34). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.86 (с, 6H, 3',5'- OCH_3), 3.95 (с, 3H, 4'- OCH_3), 6.48 (с, 2H, H-2',6'), 7.29 (м, 1H, H-2), 7.51 (д, $J = 8.67$ Гц, 1H, H-3), 7.78 (м, 2H, H-6,7), 8.13 (м, 1H, H-5), 8.31 (м, 1H, H-8), 13.18 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.0 (3',5'- OCH_3), 60.8 (4'- OCH_3), 105.4 (C-2',6'), 116.3 (C-9a), 123.4 (C-2), 126.4 (C-8), 127.3 (C-5), 130.1 (C-4), 132.4 (C-10a), 133.6 (C-6), 134.5 (C-8a), 134.7 (C-7), 136.5 (C-4a), 137.2 (C-1'), 137.4 (C-4'), 140.6 (C-3), 153.0 (C-3',5'), 162.6 (C-1), 182.5 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 390.1101 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вычислено: $M = 390.1098$.

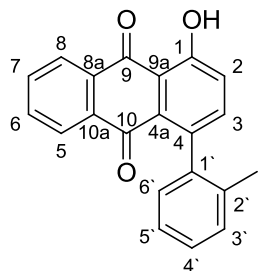
1-Гидрокси-4-фенилантрацен-9,10-дион (**209**).



Оранжевый кристаллический порошок. Выход 90% (б). Т. пл.: 207.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3428 (ОН), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1627 ($\text{C}=\text{O}$), 1589 ($\text{C}=\text{C}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 224 (4.38), 253 (4.51), 409 (3.72). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.22-7.26 (м, 2H, H-3',5'), 7.29 (д, $J = 8.70$ Гц, 1H, H-2), 7.38-7.45 (м, 3H, H-

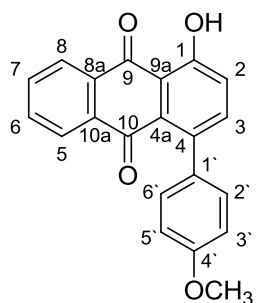
2',4',6'), 7.47 (д, $J = 8.70$ Гц, 1H, H-3), 7.74 (м, 2H, H-6,7), 8.08 (м, 1H, H-5), 8.28 (м, 1H, H-8), 13.19 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 116.3 (C-9a), 123.5 (C-2), 126.4 (C-8), 127.0 (C-4'), 127.4 (C-5), 127.9 (2CH), 128.1 (2CH), 130.0 (C-4), 132.4 (C-10a), 133.6 (C-6), 134.4 (C-8a), 134.7 (C-7), 136.7 (C-4a), 140.6 (C-3), 141.8 (C-1'), 162.6 (C-1), 182.7 (C-10), 189.1 (C-9). Найдено: m/z 299.0776 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено: $M = 299.0781$.

1-Гидрокси-4-(*o*-толил)антрацен-9,10-дион (210).



Оранжевый кристаллический порошок. Выход 90% (b). Т. пл.: 195.1-195.2 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435 (OH), 1674 (C=O), 1637 (C=O), 1589 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 254 (4.53), 325 (3.52), 407 (3.79). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.02 (с, 3H, CH_3), 7.03 (д, $J = 7.50$ Гц, 1H, H-3'), 7.24-7.35 (м, 4H, H-2',4',5',6'), 7.40 (д, $J = 8.70$ Гц, 1H, H-3), 7.74 (м, 2H, H-6,7), 8.08 (м, 1H, H-5), 8.29 (м, 1H, H-8), 13.21 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.9 (CH_3), 116.3 (C-9a), 123.9 (C-2), 125.8 (CH), 126.4 (C-8), 127.2 (CH), 127.4 (C-5,CH), 129.6 (CH), 130.0 (C-4), 132.5 (C-10a), 133.7 (C-6), 134.1 (C-8a), 134.6 (C-7), 134.9 (C-2'), 135.8 (C-4a), 140.3 (C-3), 141.6 (C-1'), 162.5 (C-1), 182.5 (C-10), 189.2 (C-9). Найдено: m/z 314.0943 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено: $M = 314.0938$.

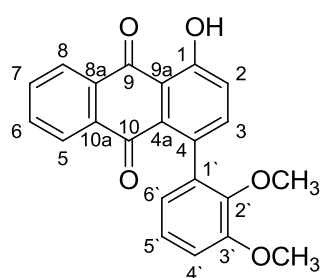
1-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)антрацен-9,10-дион (211).



Красный порошок. Выход 92% (b). Т. пл.: 209.2-209.4 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3420 (OH), 1674 (C=O), 1637 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 225 (4.39), 254 (4.56), 321 (3.65), 409 (3.69). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.86 (с, 3H, OCH_3), 6.96 (м, 2H, H-3',5'), 7.17 (м, 2H, H-2',6'), 7.27 (д, $J = 8.74$ Гц, 1H, H-2), 7.47 (д, $J = 8.74$ Гц, 1H, H-3), 7.74 (м, 2H, H-6,7), 8.10 (м, 1H, H-5), 8.27 (м, 1H, H-8), 13.20 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.1 (CH_3), 113.6 (C-3',5'), 116.4 (C-9a), 123.5 (C-2), 126.4 (C-8), 127.4 (C-5), 129.2 (C-2',6'), 129.9 (C-4), 132.4 (C-10a), 133.6 (C-7), 133.9 (C-1'), 134.5 (C-8a), 134.6 (C-6), 136.5 (C-4a), 141.1 (C-3), 158.6 (C-4'), 162.5 (C-1), 182.9 (C-10), 189.1 (C-9). Найдено: m/z 330.0871 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 330.0887$.

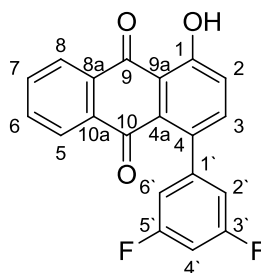
1-Гидрокси-4-(2,3-диметоксифенил)антрацен-9,10-дион (212).

Темно-оранжевый порошок. Выход 66% (b). Т. пл.: 213.6 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3431 (OH), 1672 (C=O), 1635 (C=O), 1593 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 225 (4.08), 253 (4.88), 408 (4.10). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.51 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.91 (с, 3H, 2'- OCH_3), 6.73 (д, $J = 8.00$, 1.50 Гц, 1H, H-4'), 6.97 (д, $J = 8.05$ Гц, 1H, H-



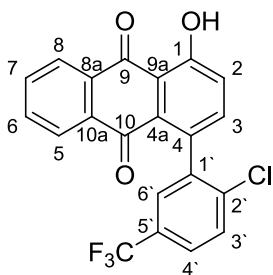
6'), 7.12 (т, $J = 8.00$ Гц, 1H, H-5'), 7.29 (д, $J = 8.65$ Гц, 1H, H-2), 7.48 (д, $J = 8.65$ Гц, 1H, H-3), 7.73 (м, 2H, H-6,7), 8.10 (м, 1H, H-5), 8.28 (м, 1H, H-8), 13.15 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.7 (3'- OCH_3), 60.3 (2'- OCH_3), 111.6 (C-4'), 116.4 (C-9a), 121.0 (C-5'), 123.3 (C-2), 124.0 (C-6'), 126.4 (C-8), 127.4 (C-5), 130.9 (C-4), 132.2 (C-1'), 132.6 (C-10a), 133.5 (C-6), 134.4 (C-8a), 134.6 (C-7), 136.3 (C-4a), 140.6 (C-3), 145.5 (C-3'), 152.6 (C-2'), 162.6 (C-1), 182.7 (C-10), 189.2 (C-9). Найдено: m/z 360.0989 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вычислено: $M = 360.0992$.

1-Гидрокси-4-(3,5-дифторфенил)антрацен-9,10-дион (213).

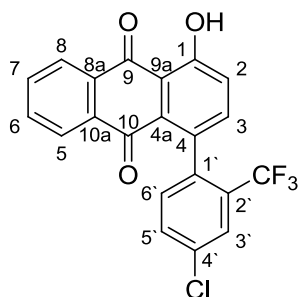


Желтый аморфный порошок. Выход 84% (b). Т. пл.: 214.2–214.3 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3440 (OH), 1672 (C=O), 1621 (C=O), 1593 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 222 (4.42), 254 (4.53), 328 (3.47), 405 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.74 (м, 2H, H-2',6'), 6.82 (ддд, $J = 8.6, 8.9, 2.45, 2.25$ Гц, 1H, H-4'), 7.28 (д, $J = 8.75$ Гц, 1H, H-2), 7.42 (д, $J = 8.75$ Гц, 1H, H-3), 7.77 (м, 2H, H-6,7), 8.08 (м, 1H, H-5), 8.28 (м, 1H, H-8), 13.15 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 102.5 (C-4', $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Гц), 111.1 (C-6', $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Гц), 111.3 (C-2', $J_{\text{C-F}} = 8.0$ Гц), 116.4 (C-9a), 123.7 (C-2), 126.5 (C-8), 127.4 (C5), 130.2 (C), 132.3 (C), 133.9 (C6), 133.9 (C-4, $J = 2.4$ Гц), 134.1 (C), 134.8 (C-7), 139.7 (C-3), 145.0 (C-1', $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Гц), 162.6 (C-3', $J_{\text{C-F}} = 248$ Гц), 162.8 (C-5', $J_{\text{C-F}} = 248$ Гц), 163.0 (C-1), 182.4 (C-10), 189.9 (C-9). Найдено: m/z 336.0572 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3$. Вычислено: $M = 336.0593$.

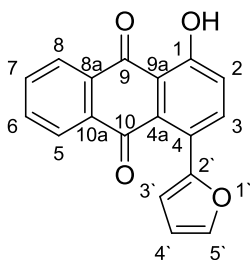
1-Гидрокси-4-(5-трифторметил-2-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (214).



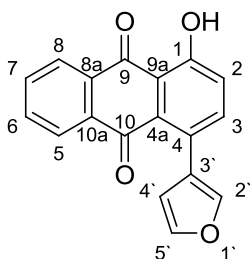
Коричневый порошок. Выход 84% (b). Т. пл.: 184.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3433 (OH), 1674 (C=O), 1629 (C=O), 1593 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.54), 328 (3.46), 404 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.36 (д, $J = 8,8$ Гц, 1H, H-2), 7.40 (д, $J = 8.8$ Гц, 1H, H-3), 7.46 (уш.с, 1H, H-6'), 7.59 (м, 2H, H-3',4'), 7.77 (м, 2H, H-6,7), 8.09 (м, 1H, H-5), 8.30 (м, 1H, H-8), 13.16 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 116.3 (C-9a), 123.6 (CF_3 , $J = 272$ Гц), 124.1 (C-2), 125.2 (C-4', $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Гц), 126.2 (C-6', $J_{\text{C-F}} = 3.7$ Гц), 126.6 (C-8), 127.4 (C-5), 129.3 (C-5', $J_{\text{C-F}} = 33.0$ Гц), 129.6 (C-3'), 130.7 (C), 131.1 (C), 132.4 (C-10a), 133.7 (C), 134.0 (C-6), 134.8 (C-7), 136.5 (C-4a), 139.6 (C-3), 141.5 (C), 163.2 (C-1), 182.3 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 402.0259 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$. Вычислено: $M = 402.0265$.

1-Гидрокси-4-(2-трифторметил-4-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (215).

Темно-оранжевый порошок. Выход 52% (b). Т. пл.: 186.0 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3441 (OH), 1676 (C=O), 1635 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 254 (4.50), 329 (3.43), 403 (3.74). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.14 (д, $J = 8.30$ Гц, 1H, H-6'), 7.31 (д, $J = 8.80$ Гц, 1H, H-2), 7.38 (д, $J = 8.80$ Гц, 1H, H-3), 7.56 (дд, $J = 8.30$, 2.1 Гц, 2H, H-5'), 7.70-7.827 (м, 3H, H-6,7,3'), 8.04 (м, 1H, H-5), 8.30 (м, 1H, H-8), 13.16 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 116.3 (C-9a), 123.2 (CF_3 , $J = 272.0$ Гц), 123.3 (C-2), 126.4 (C-3', $J_{\text{C-F}} = 5.44$ Гц), 126.6 (C-8), 127.4 (C-5), 129.0 (C-2', $J_{\text{C-F}} = 33.0$ Гц), 130.7 (C), 131.1 (C), 131.4 (C-6'), 131.7 (C-5'), 132.5 (C-10a), 133.3 (C), 133.8 (C), 134.0 (C-6), 134.8 (C-7), 139.2 (C-1', $J_{\text{C-F}} = 1.75$ Гц), 139.6 (C-3), 163.2 (C-1), 182.3 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 402.0261 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$. Вычислено: $M = 402.0265$.

1-Гидрокси-4-(фуран-2-ил)антрацен-9,10-дион (217).

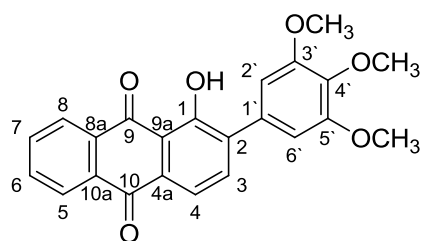
Бордовый кристаллический порошок. Выход 84% (b). Т. пл.: 141.8 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435 (OH), 1676 (C=O), 1635 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 253 (4.58), 323 (3.80), 415 (3.57), 476 (3.55). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.56 (м, 2H, H-3',4'), 7.28 (д, $J = 8.77$ Гц, 1H, H-2), 7.52 (м, 1H, H-5'), 7.70 (д, $J = 8.77$ Гц, 1H, H-3), 7.76 (м, 2H, H-6,7), 8.16 (м, 1H, H-5), 8.26 (м, 1H, H-8), 13.19 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 108.3 (C-3'), 111.2 (C-4'), 116.5 (C-9a), 123.6 (C-2), 124.3 (C-4), 126.4 (C-8), 127.4 (C-5), 131.0 (C-4a), 132.2 (C-10a), 133.7 (C-6), 134.5 (C-8a), 134.8 (C-7), 140.1 (C-3), 142.3 (C-5'), 152.7 (C-2'), 163.2 (C-1), 182.2 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 290.0572 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 290.0574$.

1-Гидрокси-4-(фуран-3-ил)антрацен-9,10-дион (219).

Темно-оранжевый аморфный порошок. Выход 85%. Т. пл.: 190.0 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3423 (OH), 1668 (C=O), 1639 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 250 (4.47), 359 (3.53), 403 (3.69), 616 (3.26). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.45 (уш.д, 1H, H-4'), 7.26 (д, $J = 8.75$ Гц, 1H, H-2), 7.48-7.55 (м, 3H, H-3,2',5'), 7.76 (м, 2H, H-6,7), 8.15 (м, 1H, H-5), 8.26 (м, 1H, H-8), 13.21 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 112.3 (C-4'), 116.6 (C-9a), 123.8 (C-2), 125.9 (C), 126.5 (C-8), 127.1 (C), 127.3 (C-5), 132.3 (C-10a), 130.4 (C-4a), 133.6 (C-6), 134.5 (C-8a),

134.8 (C-7), 139.7 (C-2'), 141.3 (C-3), 142.3 (C-5'), 162.8 (C-1), 182.8 (C-10), 189.0 (C-9).
Найдено: m/z 290.0571 $[M]^+$. $C_{18}H_{10}O_4$. Вычислено: $M = 290.0574$.

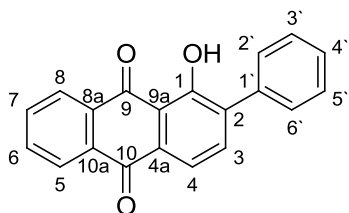
1-Гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)антрацен-9,10-дион (185).



Красный порошок. Выход 86% (а), 93% (б). Т. пл.: 190.1 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3430 (ОН), 1670 (C=O), 1630 (C=O), 1589 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 222 (4.46), 260 (4.50), 329 (3.43), 435 (3.87). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 3.90 (с, 3H, 4'-

OCH₃), 3.91 (с, 6H, 3',5'-OCH₃), 6.88 (с, 2H, H-2',6'), 7.74 (д, $J = 7.85$ Гц, 1H, H-3), 7.82 (м, 2H, H-6,7), 7.89 (д, $J = 7.85$ Гц, 1H, H-4), 8.32 (м, 2H, H-5,8), 13.38 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 56.1 (3',5'-OCH₃), 60.8 (4'-OCH₃), 106.5 (C-2',6'), 116.2 (C-9a), 119.5 (C-4), 127.0 (C-8), 127.3 (C-5), 131.2 (C-2), 132.1 (C-10a), 133.2 (C-1'), 133.6 (C-8a), 134.1 (C-7), 134.7 (C-6), 136.8 (C-4a), 137.0 (C-3), 138.1 (C-4'), 153.0 (C3',5'), 160.0 (C-1), 182.1 (C-10), 189.1 (C-9). Найдено: m/z 390.1095 $[M]^+$. $C_{23}H_{18}O_6$. Вычислено: $M = 390.1098$.

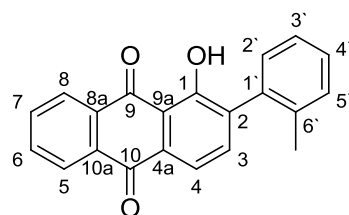
1-Гидрокси-2-фенилантрацен-9,10-дион (195).



Оранжевый порошок. Выход 74% (б). Т. пл.: 174.1 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435 (ОН), 1672 (C=O), 1632 (C=O), 1589 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 255 (4.62), 330 (3.49), 422 (3.92). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.41 (м, 1H, H-4'), 7.47 (м, 2H, H-3',5'), 7.65 (м, 2H, H-

2',6'), 7.73 (д, $J = 7.80$ Гц, 1H, H-3), 7.80 (м, 2H, H-6,7), 7.89 (д, $J = 7.80$ Гц, 1H, H-4), 8.30 (м, 2H, H-5,8), 13.32 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 116.1 (C-9a), 119.5 (C-4), 127.0 (C-8), 127.3 (C-5), 128.3 (C-2',6'), 128.3 (C-4'), 129.1 (C3',C5'), 132.1 (C-10a), 133.1 (C-2), 133.5 (C-8a), 134.1 (C-7), 134.6 (C-6), 135.8 (C-1'), 137.0 (C-4a), 137.2 (C-3), 160.1 (C-1), 182.1 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 300.0701 $[M]^+$. $C_{20}H_{12}O_3$. Вычислено: $M = 299.0781$.

1-Гидрокси-2-(о-толил)антрацен-9,10-дион (196).

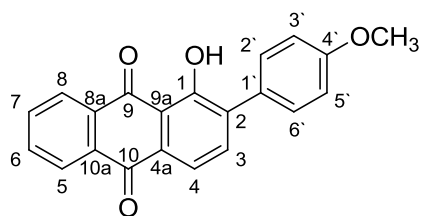


Оранжевый порошок. Выход 65% (б). Т. пл.: 148.5 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3440 (ОН), 1666 (C=O), 1628 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 253 (4.55), 331 (3.48), 413 (3.89). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 2.22 (с, 3H, CH₃), 7.36-7.20 (м, 4H, H-3',4', 5',6'), 7.59

(д, $J = 7.70$ Гц, 1H, H-3), 7.82 (м, 2H, H-6,7), 7.90 (д, $J = 7.70$ Гц, 1H, H-4), 8.32 (м, 2H, H-5,8), 13.03 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 19.7 (CH₃), 115.8 (C-9a),

119.1 (C-4), 125.7 (CH), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 130.0 (CH), 132.5 (C-10a), 133.2 (C-2), 133.6 (C-8a), 134.1 (C-6), 134.6 (C-7), 135.8 (C-1'), 136.5 (C-4a), 137.8 (C-3), 137.9 (C-2'), 159.9 (C-1), 182.2 (C-10), 188.9 (C-9). Найдено: m/z 314.0937 $[M]^+$. $C_{21}H_{14}O_3$. Вычислено: $M = 314.0938$.

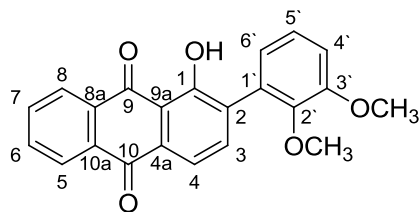
1-Гидрокси-2-(4-метоксифенил)антрацен-9,10-дион (197).



Красный порошок. Выход 68% (b). Т. пл.: 209.5 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3430 (OH), 1664 (C=O), 1641 (C=O), 1606 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 261 (4.59), 297 (4.06), 440 (3.96). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 3.85 (с, 3H, OCH_3), 7.00 (д, $J = 8.75$

Гц, 2H, H-3',5'), 7.62 (д, $J = 8.70$ Гц, 2H, H-2',6'), 7.71 (д, $J = 7.85$ Гц, 1H, H-3), 7.80 (м, 2H, H-6,7), 7.88 (д, $J = 7.85$ Гц, 1H, H-4), 8.31 (м, 2H, H-5,8), 13.36 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 55.2 (OCH_3), 113.7 (C-3',5'), 116.1 (C-9a), 119.6 (C-4), 126.9 (C-8), 127.2 (C-5), 128.1 (C-1'), 130.5 (C-2',6'), 131.7 (C-2), 133.2 (2C-8a,10a), 133.6 (C-4a), 134.0 (C-6), 134.7 (C-7), 136.7 (C-3), 159.7 (C-4'), 160.1 (C-1), 182.1 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 330.0889 $[M]^+$. $C_{21}H_{14}O_4$. Вычислено: $M = 330.0887$.

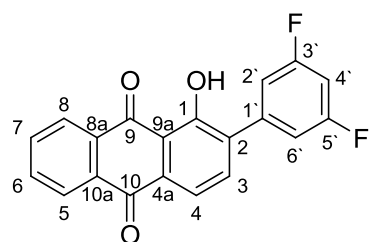
1-Гидрокси-2-(2,3-диметоксифенил)антрацен-9,10-дион (198).



Желтый порошок. Выход 78% (b). Т. пл.: 176.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3464 (OH), 1672 (C=O), 1633 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 222 (4.86), 253 (4.95), 416 (4.28). Спектр ЯМР 1H (400

МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 3.70 (с, 3H, 3'- OCH_3), 3.90 (с, 3H, 2'- OCH_3), 6.93 (дд, $J = 7.85$, 1.20 Гц, 1H, H-4'), 6.99 (дд, $J = 7.85$, 1.20 Гц, 1H, H-6'), 7.14 (т, $J = 7.85$ Гц, 1H, H-5'), 7.68 (д, $J = 7.72$ Гц, 1H, H-3), 7.80 (м, 2H, H-6,7), 7.88 (д, $J = 7.75$ Гц, 1H, H-4), 8.31 (м, 2H, H-5,8), 13.08 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 55.8 (3'- OCH_3), 60.7 (2'- OCH_3), 112.7 (C-4'), 115.9 (C-9a), 118.9 (C-4), 122.5 (C-5'), 123.7 (C-6'), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 130.1 (C), 132.5 (C-10a), 133.3 (C), 133.6 (C), 134.0 (C-6), 134.5 (C-4a), 134.5 (C-7), 138.3 (C-3), 146.8 (C-3'), 152.8 (C-2'), 160.4 (C-1), 182.2 (C-10), 188.8 (C-9). Найдено: m/z 360.0995 $[M]^+$. $C_{22}H_{16}O_5$. Вычислено: $M = 360.0992$.

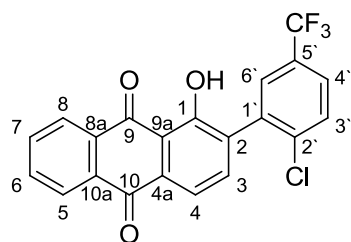
1-Гидрокси-2-(3,5-дифторфенил)антрацен-9,10-дион (199).



Желтый порошок. Выход 56% (b). Т. пл.: 264.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3444 (OH), 1670 (C=O), 1643 (C=O), 1593 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 255 (4.65), 333 (3.53), 416 (3.92). Спектр ЯМР 1H (400 МГц,

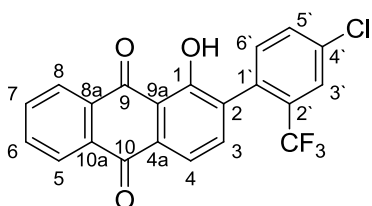
CDCl_3 , δ , м.д.): 6.86 (тт, $J = 8.90$, 2.3 Гц, 1H, H-4'), 7.18-7.26 (м, 2H, 2H, H-2',6'), 7.73 (д, $J = 7.90$ Гц, 1H, H-3), 7.83 (м, 2H, H-6,7), 7.91 (д, $J = 7.90$ Гц, 1H, H-4), 8.33 (м, 2H, H-5,8), 13.37 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 103.6 (т, C-4', $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Гц), 112.2 (д, C-2', $J_{\text{C-F}} = 6.4$ Гц), 112.4 (д, C-6', $J_{\text{C-F}} = 6.4$ Гц), 116.4 (C-9a), 119.4 (C-4), 127.0 (C-8), 127.4 (C-5), 133.1 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.5 (C-4a), 134.2 (т, C-2, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Гц), 134.2 (C-6), 134.8 (C-7), 136.9 (C-3), 138.8 (C-1', $J_{\text{C-F}} = 10.1$ Гц), 159.9 (C-1), 162.7 (C-3', $J_{\text{C-F}} = 249.9$ Гц), 162.8 (C-5', $J_{\text{C-F}} = 249.9$ Гц), 181.9 (C-10), 189.0 (C-9). Найдено: m/z 336.0583 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{O}_3$. Вычислено: $M = 336.0593$.

1-Гидрокси-2-(5-трифторметил-2-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (200).



Оранжевый кристаллический порошок. Выход 52% (b). Т. пл.: 188.5 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3421 (OH), 1666 (C=O), 1632 (C=O), 1589 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 253 (4.78), 333 (3.64), 407 (4.05). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.58-7.68 (м, 4H, H-3, 3',4',6'), 7.83 (м, 2H, H-6,7), 7.92 (д, $J = 7.76$ Гц, 1H, H-4), 8.32 (м, 2H, H-5,8), 13.03 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 116.2 (C-9a), 118.8 (C-4), 123.4 (CF_3 , $J = 272.0$ Гц), 126.2 (CH, $J = 3.83$ Гц), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 128.2 (CH, $J = 3.81$ Гц), 129.1 (C-5', $J_{\text{C-F}} = 33.0$ Гц), 130.1 (C-3'), 133.0 (C), 133.2 (C), 133.4 (C), 133.4 (C), 134.1 (C-6), 134.7 (C-7), 135.7 (C), 137.3 (C-1', $J_{\text{C-F}} = 1.65$ Гц), 137.7 (C-3), 159.8 (C-1), 181.9 (C-10), 188.7 (C-9). Найдено: m/z 402.0267 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$. Вычислено: $M = 402.0265$.

1-Гидрокси-2-(2-трифторметил-4-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (201).



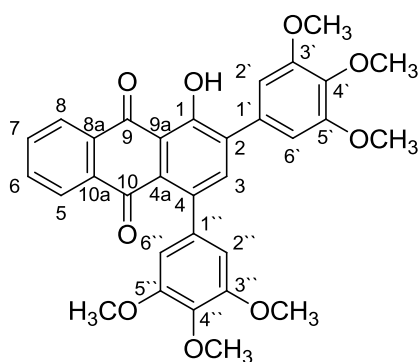
Оранжевый порошок. Выход 71% (b). Т. пл.: 189-191 °C. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3442 (OH), 1670 (C=O), 1632 (C=O), 1589 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 225 (4.40), 253 (4.56), 333 (3.48), 406 (3.86). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.32 (д, $J = 8.30$ Гц, 1H, H-6'), 7.56 (д, $J = 7.80$ Гц, 1H, H-3), 7.60 (дд, $J = 8.30$, 1.95 Гц, 1H, H-5'), 7.78 (д, $J = 1.95$ Гц, 1H, H-3'), 7.82 (м, 2H, H-6,7), 7.87 (д, $J = 7.80$ Гц, 1H, H-4), 8.31 (м, 2H, H-5,8), 12.93 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3): 115.9 (C-9a), 118.5 (C-4), 123.0 (CF_3 , $J = 274.0$ Гц), 126.7 (C-3'), 127.0 (C-8), 127.4 (C-5), 130.7 (C2', $J_{\text{C-F}} = 31.0$ Гц), 131.6 (C-6'), 133.0 (C), 133.1 (C-5'), 133.3 (C), 133.5 (C), 133.7 (C), 134.2 (C-6), 134.6 (C), 134.8 (C-7), 137.4 (C-3), 160.0 (C-1), 182.1 (C-10), 188.8 (C-9). Найдено: m/z 402.0268 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$. Вычислено: $M = 402.0265$.

Взаимодействие 1-гидрокси-2,4-дибромантрахинона **179** с арилборными кислотами **184**, **188-194**

а) К 1 ммоль 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **179** и 2.2 ммоль 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты **184** добавляли каталитическое количество 10 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K_2CO_3 в 100 мл диоксана или смеси растворителей толуол-вода (5:1, 10:1 или 25:1), перемешивали при 100 °С в течение 2.5-11 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол) для получения соединения **187**. Выход продукта реакции зависел от времени и растворителя (см. таблицу 2).

б) Смесь 1 ммоль 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **179** и 2.2 ммоль последующих арилборных кислот **188-194**, 10 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K_2CO_3 перемешивали в смеси толуол – вода (100 и 20 мл) при 100 °С в течение 3–4 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения смесь разбавляли бензолом (100 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол или $\text{CCl}_4/\text{бензол}$, 1:1) с получением соответствующих соединений (**209-215**).

1-Гидрокси-2,4-ди-(3,4,5-триметоксифенил)антрацен-9,10-дион (**187**).

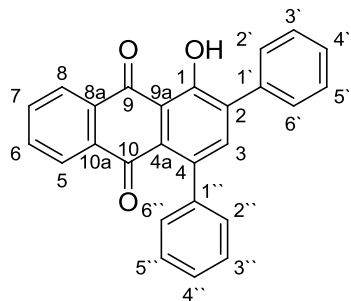


Бордовый порошок. Выход 67% (а), 45% (б); 90% (с). Т. пл.: 214.9 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3435 (ОН), 1671 ($\text{C}=\text{O}$), 1629 ($\text{C}=\text{O}$), 1582 ($\text{C}=\text{C}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 258 (4.15), 338 (3.14), 432 (3.47). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.84 (с, 6H, 3'',5''- OCH_3), 3.89 (с, 3H, 4'- OCH_3), 3.90 (с, 6H, 3',5'- OCH_3), 3.93 (с, 3H, 4''- OCH_3), 6.49 (с, 2H, H-2'',6''), 6.90

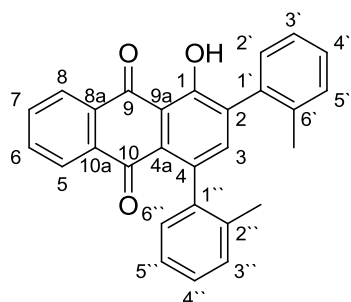
(с, 2H, H-2',6'), 7.58 (с, 1H, H-3), 7.79 (м, 2H, H-6,7), 8.13 (м, 1H, H-5), 8.33 (м, 1H, H-8), 13.99 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.0, 56.2 (4C, 3',5',3'',5''- OCH_3), 60.8, 60.9 (2C, 4',4''- OCH_3), 105.2 (C-2'',6''), 106.6 (C-2',6'), 116.6 (C-9a), 126.6 (C-8), 127.3 (C-5), 128.9 (C-4), 130.8 (C-2), 132.5 (C-10a), 133.7 (C-7), 134.5 (C-8a), 134.9 (C-6), 135.9 (C-1'), 136.4 (C-4a), 137.1 (C-4'), 137.4 (C-1''), 138.4 (C4''), 140.6 (C3), 153.0 (C3',5'), 153.1 (C3'',5''), 160.2 (C-1), 182.3 (C-10), 189.6 (C-9). Найдено: m/z 556.1723 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_9$. Вычислено: $M = 556.1728$.

1-Гидрокси-2,4-дифенилантрацен-9,10-дион (209).

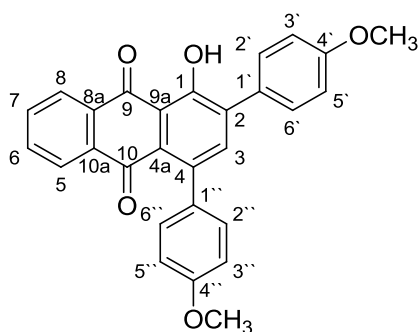
Оранжевый порошок. Выход 67% (а); 90% (с). Т. пл.: 225-228 °С. ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3435 (ОН), 1672 (C=O), 1630 (C=O), 1589 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 259 (4.62), 429 (3.65). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.29 (д, $J = 7.04$ Гц, 2Н, Н-2',6'), 7.37-7.51 (м, 6Н, Н-3',4',5',3'',4'',5''), 7.58 (с, 1Н, Н-3), 7.68 (д, $J = 7.27$ Гц, 2Н, Н-2'',6''), 7.76 (м, 2Н, Н-6,7), 8.11 (м, 1Н, Н-5), 8.32 (м, 1Н, Н-8), 13.94 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 116.5 (C-9a) 126.5 (C-8), 127.0 (CH), 127.3 (C-5), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 128.8 (C-4), 129.2 (2CH), 132.6 (C-10a), 133.6 (C-6), 134.5 (C-8a), 134.8 (C-7), 135.4 (C-1'), 136.1 (C), 136.7 (C-4a), 141.1 (C-3), 141.9 (C-1''), 160.3 (C-1), 182.5 (C-10), 189.6 (C-9). Найдено: m/z 376.1068 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{O}_3$. Вычислено: $M = 376.1094$.

**1-Гидрокси-2,4-ди-о-толилантрацен-9,10-дион (210).**

Желтый порошок. Выход 60% (с). Т. пл.: 119.8 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3439 (ОН), 1670 (C=O), 1628 (C=O), 1591 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.55), 325 (3.52), 416 (3.83). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.09 (с, 3Н, 2''-CH₃), 2.27 (с, 3Н, 2'-CH₃), 7.09 (д, $J = 7.30$ Гц, 1Н, Н-3''), 7.25-7.33 (м, 7Н, Н-3',4',5',6',4'',5'',6''), 7.35 (с, 1Н, Н-3), 7.76 (м, 2Н, Н-6,7), 8.12 (м, 1Н, Н-5), 8.32 (м, 1Н, Н-8), 13.65 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 19.8 (CH₃), 19.9 (CH₃), 116.1 (C-9a), 125.6 (C), 125.7 (C), 126.4 (C-8), 127.1 (C), 127.3 (C-5), 127.4 (C), 128.3 (C), 129.1 (C-4), 129.5 (C), 129.5 (C), 129.9 (C), 132.6 (C-10a), 133.6 (C-6), 134.2 (C-8a), 134.6 (C7), 134.8 (C), 135.4 (C-1'), 136.3 (C-4a), 137.4 (C), 141.3 (C-3), 141.4 (C-1''), 160.1 (C-1), 182.4 (C-10), 189.5 (C-9). Найдено: m/z 404.1408 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Вычислено: $M = 404.1407$.

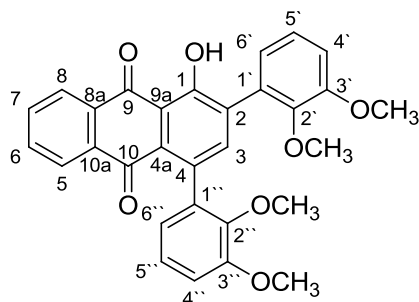
**1-Гидрокси-2,4-ди-(4-метоксифенил)антрацен-9,10-дион (211).**

Оранжевый порошок. Выход: 40% (b), 93% (с), 27% (d), 22% (е). Т. пл.: 226.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3442 (ОН), 1668 (C=O), 1630 (C=O), 1606 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 258 (4.61), 317 (3.06), 440 (3.92). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.85 (с, 3Н, 4'-OCH₃), 3.86 (с, 3Н, 4''-OCH₃), 6.95-7.00 (м, 4Н, Н-3',5',3'',5''), 7.22 (д, $J = 8.88$ Гц, 2Н, Н-2',6'), 7.54 (с, 1Н, Н-3), 7.65 (д, $J = 8.88$ Гц, 2Н, Н-2'',6''), 7.75 (м, 2Н, Н-6,7), 8.12 (м, 1Н, Н-5), 8.32 (м, 1Н, Н-8), 13.65 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.2 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 116.1 (C-9a), 125.6 (C), 125.7 (C), 126.4 (C-8), 127.1 (C), 127.3 (C-5), 127.4 (C), 128.3 (C), 129.1 (C-4), 129.5 (C), 129.5 (C), 129.9 (C), 132.6 (C-10a), 133.6 (C-6), 134.2 (C-8a), 134.6 (C7), 134.8 (C), 135.4 (C-1'), 136.3 (C-4a), 137.4 (C), 141.3 (C-3), 141.4 (C-1''), 160.1 (C-1), 182.4 (C-10), 189.5 (C-9). Найдено: m/z 420.1408 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_5$. Вычислено: $M = 420.1407$.



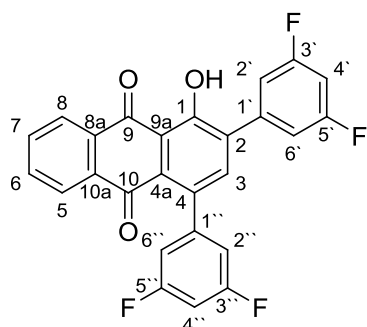
5), 8.31 (м, 1H, H-8), 14.00 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.1 (4''-OCH₃), 55.3 (4'-OCH₃), 113.6 (C-3'',5''), 113.7 (C3',5'), 116.5 (C-9a), 126.5 (C-8), 127.3 (C-5), 127.8 (C), 128.3 (C), 129.3 (C-2'',6''), 130.5 (C-2',6'), 132.6 (C-10a), 133.5 (C-6), 134.1 (C), 134.6 (C-8a), 134.7 (C-7), 135.8 (C), 136.5 (C-4a), 141.0 (C-3), 158.6 (C-4''), 159.8 (C-4'), 160.3 (C-1), 182.6 (C-10), 189.6 (C-9). Найдено: m/z 436.1229 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_5$. Вычислено: $M = 436.1305$.

1-Гидрокси-2,4-ди-(2,3-диметоксифенил)антрацен-9,10-дион (212).



Темно-оранжевый порошок. Выход 78% (с). Т. пл.: 192.9 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3442 (OH), 1672 (C=O), 1633 (C=O), 1579 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.53), 316 (3.12), 423 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.55 (с, 3H, 3''-OCH₃), 3.71 (с, 3H, 3'-OCH₃), 3.89 (с, 3H, 2''-OCH₃), 3.90 (с, 3H, 2'-OCH₃), 6.79 (дд, $J = 7.75, 1.50$ Гц, 1H, H-4''), 6.93-7.00 (м, 3H, H-4',6',6''), 7.08-7.15 (м, 2H, H-5',5''), 7.52 (с, 1H, H-3), 7.74 (м, 2H, H-6,7), 8.12 (м, 1H, H-5), 8.30 (м, 1H, H-8), 13.65 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.6 (3''-OCH₃), 55.8 (3'-OCH₃), 60.4 (2''-OCH₃), 60.8 (2'-OCH₃), 111.5 (C-4''), 112.7 (C-4'), 116.2 (C-9a), 121.0 (C-5''), 122.6 (C-5'), 123.7 (C-6'), 124.0 (C-6''), 126.4 (C-8), 127.4 (C-5), 129.9 (C), 130.0 (C), 131.4 (C), 132.7 (C-10a), 133.3 (C), 133.5 (C-6), 134.4 (C-8a), 134.5 (C-7), 136.3 (C-4a), 142.1 (C-3), 145.5 (C-3'), 146.8 (C-3''), 152.4 (C-2'), 152.8 (C-2''), 160.5 (C-1), 182.5 (C-10), 189.5 (C-9). Найдено: m/z 496.1514 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено: $M = 496.1517$.

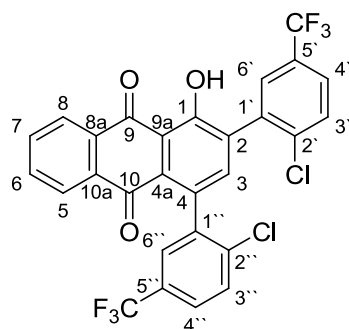
1-Гидрокси-2,4-ди-(3,5-дифторфенил)антрацен-9,10-дион (213).



Оранжевый порошок. Выход 49% (с). Т. пл.: 263.3 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3444 (OH), 1666 (C=O), 1624 (C=O), 1593 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 257 (5.06), 417 (4.30). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 6.79 (м, 2H, H-2'',6''), 6.82-6.90 (м, 2H, H-4',4''), 7.22 (м, 2H, H-2',6'), 7.50 (с, 1H, H-3), 7.80 (м, 2H, H-6,7), 8.11 (м, 1H, H-5), 8.33 (м, 1H, H-8), 13.93 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 102.7 (C4'', $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Гц), 103.9 (C4', $J_{\text{C-F}} = 25.2$ Гц), 111.2 (C2'', $J_{\text{C-F}} = 6.42$ Гц), 111.4 (C6'', $J_{\text{C-F}} = 6.42$ Гц), 112.3 (C2', $J_{\text{C-F}} = 6.42$ Гц), 112.4 (C6', $J_{\text{C-F}} = 6.42$ Гц), 116.9 (C-9a), 126.8 (C-8), 127.4 (C-5), 129.9 (C), 132.4 (C), 133.6 (C), 133.8 (C), 134.1 (C), 134.1 (C-6), 135.1 (C-7), 138.1 (C-1', $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Гц), 139.7 (C-3), 144.6 (C-1'', $J_{\text{C-F}} = 10.0$ Гц), 160.4 (C-1), 162.7

(C3',5', $J_{C-F} = 248$ Гц), 162.8 (C-3'',5'', $J_{C-F} = 248$ Гц), 182.0 (C-10), 189.4 (C-9). Найдено: m/z 448.0711 $[M]^+$. $C_{26}H_{12}F_4O_3$. Вычислено: $M = 448.0717$.

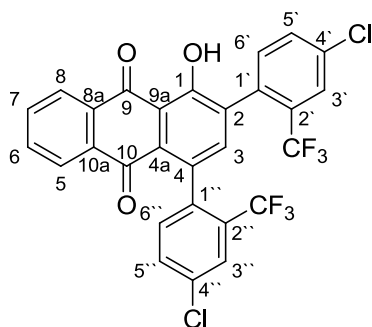
1-Гидрокси-2,4-ди-(5-трифторметил-2-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (214).



Желтый порошок. Выход 93% (с). Т. пл.: 154-157 °С. ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 3435 (ОН), 3442 (О-Н), 1674 (C=O), 1639 (C=O), 1593 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 256 (4.56), 406 (3.81). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.41 (с, 1H, H-6'), 7.65-7.58 (м, 4H, H-3',4',3'',4''), 7.70 (с, 1H, H-6''), 7.80 (м, 2H, H-6,7), 8.12 (м, 1H, H-5), 8.34 (м, 1H, H-8),

13.62 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 116.5 (C-9a), 123.4 (CF_3 , $J = 272.0$ Гц), 123.6 (CF_3 , $J = 272.0$ Гц), 125.3 (C-6''), 126.2 (C-6'), 126.4 (C-4''), 126.7 (C-8), 127.4 (C-5), 128.2 (C-4'), 129.2, 129.3 (C5', C5'', $J = 33.0$ Гц), 129.6 (C-3''), 130.2 (C-3'), 130.5, 130.8, 132.4, 133.0, 133.7, 134.1 (C-6), 134.9 (C-7), 135.0 (C), 136.5 (C-4a), 137.3 (C-1'), 140.5 (C-3), 141.0 (C-1''), 160.5 (C-1), 181.9 (C-10), 189.1 (C-9). Найдено: m/z 580.0069 $[M]^+$. $C_{28}H_{12}Cl_2F_6O_3$. Вычислено: $M = 580.0062$.

1-Гидрокси-2,4-ди-(2-трифторметил-4-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (215).



Желтый порошок. Выход 47% (b). Т. пл.: 150-152 °С. ИК-спектр (КВг, ν , cm^{-1}): 3434 (ОН), 1673 (C=O), 1633 (C=O), 1592 (C=C). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 229 (4.28), 260 (4.63), 412 (3.92). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, CD_3CN , δ , м.д.): 7.26 (д, $J = 8.20$ Гц, 1H, H-6'), 7.41 (д, $J = 1.95$ Гц, 1H, H-3''), 7.48 (д, $J = 8.35$ Гц, 1H, H-6''), 7.66 (дт, $J = 8.35, 1.92$ Гц, 1H,

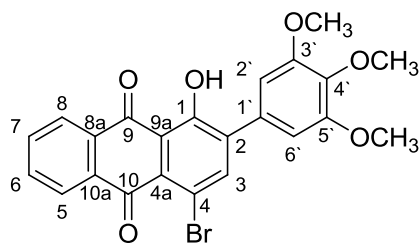
H-5''), 7.71 (дд, $J = 8.20, 2.1$ Гц, 2H, H-5'), 7.79-7.91 (м, 4H, H-3,6,7,3'), 8.01 (м, 1H, H-5), 8.30 (м, 1H, H-8), 13.40 (с, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 116.1 (C-9a), 121.8 (CF_3 , $J = 270.0$ Гц), 124.0 (CF_3 , $J = 273.0$ Гц), 126.3 (C-3'', $J_{C-F} = 5.44$ Гц), 126.7 (C-3', $J_{C-F} = 5.12$ Гц), 126.7 (C-8), 127.4 (C-5), 128.8 (C-2'', $J_{C-F} = 32.0$ Гц), 129.3 (C-2', $J_{C-F} = 30.4$ Гц), 131.3 (C-6''), 131.6 (C-6'), 131.8 (C), 132.3 (C-5''), 132.5 (C-10a), 132.7 (C), 133.0 (C-5'), 134.3 (C-1', $J_{C-F} = 1.65$ Гц), 133.3 (C), 133.7 (C), 134.6 (C), 134.1 (C-6), 134.8 (C), 135.1 (C-7), 138.6 (C-1'', $J_{C-F} = 2.15$ Гц), 140.8 (C-3), 161.1 (C-1), 182.8 (C-10), 189.5 (C-9). Найдено: m/z 580.0065 $[M]^+$. $C_{28}H_{12}Cl_2F_6O_3$. Вычислено: $M = 580.0062$.

Взаимодействие 1-гидрокси-2,4-дибромантрахинона 179 с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой 184

Смесь 1 ммоль 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **179** и 1.2 ммоль 3,4,5-триметоксифенилборной кислоты **184**, 5 мол.% $Pd(PPh_3)_4$, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K_2CO_3

перемешивали в смеси толуол – вода (100 и 20 мл) при 100 °С в течение 3 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения до 25 °С смесь разбавляли бензолом (100 мл) и промывали водой. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол) с получением 4-бром-1-гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)-9,10-антрахинона **220** (24%).

4-Бром-1-гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)антрацен-9,10-дион (**220**).



Оранжевый порошок. Выход 24%. Т. пл.: 217.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3439 (ОН), 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 1625 ($\text{C}=\text{O}$), 1588 ($\text{C}=\text{C}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 261 (4.08), 442 (3.56). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.90 (с, 3Н, 4'- OCH_3), 3.91 (с, 6Н, 3',5'- OCH_3),

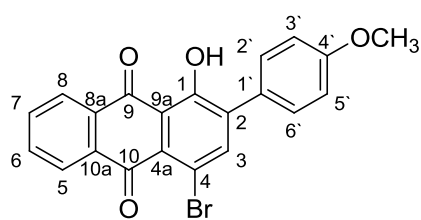
6.86 (с, 2Н, Н-2',6'), 7.82 (м, 2Н, Н-6,7), 7.96 (с, 1Н, Н-3), 8.31 (д, $J = 7.71$ Гц, 2Н, Н-5,8), 14.09 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.2 (3',5'- OCH_3), 60.9 (4'- OCH_3), 106.5 (C-2',6'), 113.2 (C-4), 117.7 (C-9a), 126.6 (C-8), 127.6 (C-5), 128.5 (C-2), 129.7 (C-4a), 132.0 (C-8a), 133.9 (C-6), 134.0 (C-10a), 135.1 (C-1'), 137.7 (C-7), 138.6 (C-4'), 143.5 (C-3), 153.1 (C-3',5'), 160.6 (C-1), 180.8 (C-10), 188.5 (C-9). Найдено: m/z 468.0198 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{BrO}_6$. Вычислено: $M = 468.0203$.

Взаимодействие 1-гидрокси-2,4-дибромантрахинона **179** 4-метоксифенилборной кислотой **190**

Смесь 1 ммоль 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **179** и 1.2 ммоль 4-метоксифенилборной кислоты **190**, 5 мол.% $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K_2CO_3 перемешивали в смеси толуол – вода (100 и 20 мл) при 100 °С в течение 3 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения реакцию смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол) с получением соответствующих монозамещенные бромантрахинонов: 4-бром-1-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-9,10-антрахинон **221**, 2-бром-1-гидрокси-4-(4-метоксифенил)-9,10-антрахинон **222**. Соотношение продуктов реакции зависело от температуры (см. таблицу 4).

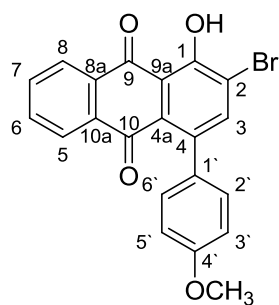
4-Бром-1-гидрокси-2-(4-метоксифенил)антрацен-9,10-дион (**221**).

Красный порошок. Выход 39% (b), 30% (d), 35% (e). Т. пл.: 187.1 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3431 (ОН), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1620 ($\text{C}=\text{O}$), 1592 ($\text{C}=\text{C}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 262 (4.88), 443 (3.75). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.85 (с, 3Н,



4'-OCH₃), 7.00 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H, H-3',5'), 7.62 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H, H-2',6'), 7.75-7.86 (м, 2H, H-6,7), 7.94 (с, 1H, H-3), 8.30 (м, 2H, H-5,8), 14.09 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 55.3 (OCH₃), 113.4 (C-4), 113.9 (C-3',5'), 117.6 (C-9a), 126.6 (C-8), 126.7 (C-4a), 127.6 (C-5), 128.1 (C-2), 130.6 (C-2',6'), 132.2 (C-8a), 133.8 (C-6), 134.1 (C-10a), 135.0 (C-7), 137.6 (C-1'), 143.2 (C-3), 160.2 (C-4'), 160.8 (C-1), 180.9 (C-10), 188.5 (C-9). Найдено: m/z 407.9995 [M]⁺. C₂₁H₁₃BrO₄. Вычислено: $M = 407.9992$.

2-Бром-1-гидрокси-4-(4-метоксифенил)антрацен-9,10-дион (222).



Оранжевый порошок. Выход 8% (b), 29% (d), 26% (e). Т. пл.: 241.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3441 (OH), 1674 (C=O), 1637 (C=O), 1600 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 228 (4.28), 256 (4.49), 321 (3.66), 415 (3.66). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 3.86 (с, 3H, OCH₃), 6.96 (д, $J = 8.60$ Гц, 2H, H-3',5'), 7.17 (д, $J = 8.60$ Гц, 2H, H-2',6'), 7.74-7.82 (м, 2H, H-3,6,7), 8.10 (м, 1H, H-5), 8.29 (м, 1H, H-8), 13.93 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (150 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 55.2 (OCH₃), 113.7 (C-3',C5'), 116.8 (C-2), 118.1 (C-9a), 126.7 (C-8), 127.5 (C-5), 129.1 (C-4), 129.2 (C-2',6'), 132.0 (C-10a), 132.8 (C-4a), 133.8 (C-6), 134.5 (C-8a), 135.1 (C-7), 137.1 (C-1'), 143.8 (C-3), 159.0 (C-4'), 159.0 (C-1), 182.3 (C-10), 189.1 (C-9). Найдено: m/z 407.9927 [M]⁺. C₂₁H₁₃BrO₄. Вычислено: $M = 407.9992$.

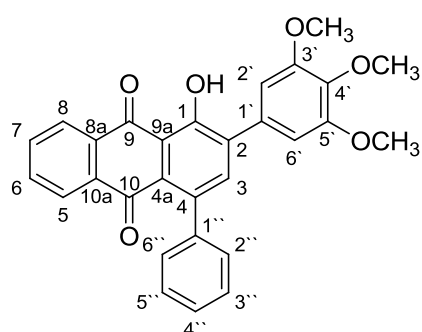
Взаимодействие 4-бром-1-гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)-9,10-антрахинона 220 с арилборными кислотами 188, 190, 194.

Смесь 1 ммоль 4-бром-1-гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)-9,10-антрахинона **220** и 1.2 ммоль арилборной кислоты **188**, **190** или **194**, 5 мол.% Pd(PPh₃)₄, 1 ммоль ТВАВ и 4 ммоль K₂CO₃ перемешивали в смеси толуол – вода (100 и 20 мл) при 100 °С в течение 3 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и продукт экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (элюент – бензол, CCl₄/бензол, 1:1) с получением соответствующих диарилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов (**223-225**) с выходом 57–89%.

1-Гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)-4-фенилантрацен-9,10-дион (223).

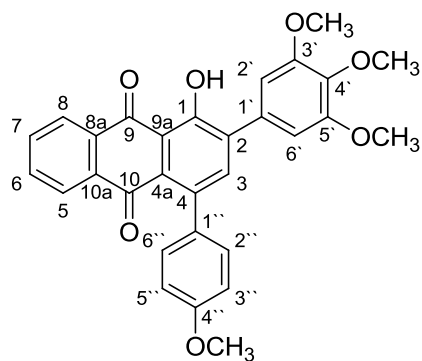
Красный порошок. Выход 68% (b). Т. пл.: 60.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3435 (OH), 1670 (C=O), 1628 (C=O), 1585 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 254

(4.51), 437 (3.88). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.89 (с, 9H, 3-OCH₃), 6.89 (с, 2H, H-2',6'), 7.30 (м, 2H, H-3'',5''), 7.44 (м, 3H, H-2'',4'',6''), 7.57 (с, 1H, H-3), 7.77 (м, 2H, H-6,7), 8.11 (м, 1H, H-5), 8.32 (м, 1H, H-8), 14.00 (с, 1H, OH).



Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.1 (3',5'-OCH₃), 60.8 (4'-OCH₃), 106.5 (C-2',6'), 116.5 (C-9a), 126.5 (C-4''), 127.00 (C-8), 127.3 (C-5), 128.0 (C-2'',6''), 128.1 (C-3'',5''), 128.7 (C), 130.8 (C), 132.5 (C-10a), 133.6 (C-6), 134.4 (C), 134.7 (C-7), 135.9 (C-1'), 136.5 (C-4a), 138.2 (C-4'), 140.6 (C-3), 141.8 (C), 152.9 (C-3',5'), 160.1 (C-1), 182.3 (C-10), 189.6 (C-9). Найдено: m/z 466.1416 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{O}_6$. Вычислено: $M = 466.1411$.

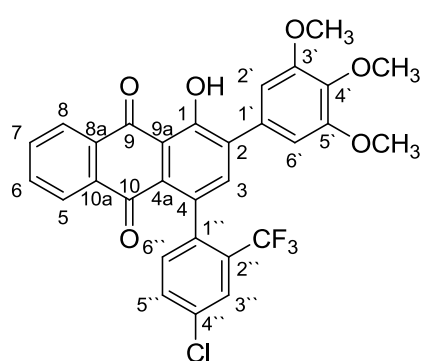
1-Гидрокси-4-(4-метоксифенил)-2-(3,4,5-триметоксифенил)антрацен-9,10-дион (224)



Бордовый кристаллический порошок. Выход 89% (b). Т. пл.: 182-184 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3445 (OH), 1666 (C=O), 1624 (C=O), 1587 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 224 (4.12), 257 (4.16), 435 (3.45). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.86 (с, 3H, 4''-OCH₃), 3.89 (с, 9H, 3',4',5'-OCH₃), 6.89 (с, 2H, H-2',6'), 6.98 (д, $J = 8.65$ Гц, 2H, H-3'',5''), 7.24 (д, $J = 8.65$ Гц, 2H, H-2'',6''), 7.56 (с, 1H, H-3), 7.77 (м, 2H, H-6,7), 8.13 (м, 1H, H-5), 8.32 (м, 1H, H-8), 14.01 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.1 (4''-OCH₃), 56.2 (3',5'-OCH₃), 60.9 (4'-OCH₃), 106.6 (C-2',6'), 113.6 (C-3'',5''), 116.7 (C-9a), 126.5 (C-8), 127.3 (C-5), 128.7 (C-4), 129.3 (C-2'',6''), 130.9 (C), 132.5 (C), 133.6 (C-6), 133.9 (C), 134.6 (C), 134.8 (C-7), 136.0 (C-1'), 136.4 (C-4a), 138.3 (C-4'), 141.1 (C3), 153.0 (C3',C5'), 158.7 (C-4''), 160.1 (C-1), 182.6 (C-10), 189.6 (C-9). Найдено: m/z 496.1515 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_7$. Вычислено: $M = 496.1517$.

1-Гидрокси-2-(3,4,5-триметоксифенил)-4-(2-трифторметил-4-хлорфенил)антрацен-9,10-дион (225).

Оранжевый порошок. Выход 57% (b). Т. пл.: 226.8 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3434 (OH), 1670 (C=O), 1626 (C=O), 1585 (C=C). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 224 (4.24), 261 (4.19), 432 (3.56). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.89 (с, 9H, 3-OCH₃), 6.87 (с, 2H, H-2',6'), 7.21 (д, $J = 8.00$ Гц, 1H, H-6''), 7.47 (с, 1H, H-3), 7.58 (дд, $J = 8.00, 2.00$ Гц, 1H, H-5''), 7.78 (м, 3H, H-6,7,3''), 8.07 (м, 1H, H-5), 8.34 (м, 1H, H-8), 13.97 (с,

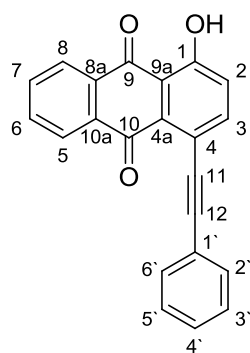


1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 56.1 (3',5'- OCH_3), 60.8 (4'- OCH_3), 106.6 (C-2',6'), 116.4 (C-9a), 123.2 (CF_3 , $J = 274.0$ Гц), 126.5 (C-3''), 126.7 (C-8), 127.3 (C-5), 128.9 (C-2'', $J_{\text{C-F}} = 30.0$ Гц), 129.3 (C), 130.5 (C), 131.1 (C), 131.4 (C-6''), 131.7 (C-5''), 132.5 (C), 133.3 (C), 133.8 (C), 134.0 (C-6), 134.9 (C-7), 135.7 (C), 138.4 (C), 139.1 (C-1'', $J_{\text{C-F}} = 1.65$ Гц), 139.7 (C-3), 153.0 (C-3',5'), 160.7 (C-1), 182.1 (C-10), 189.5 (C-9). Найдено: m/z 568.0897 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{O}_6$. Вычислено: $M = 568.0895$.

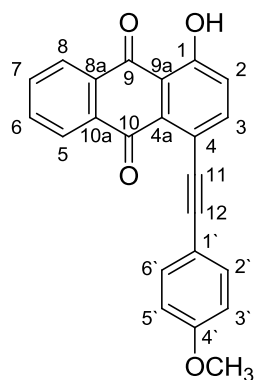
3.2 Реакция Соногаширы с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

К перемешиваемому раствору 100.0 мг (0.285 ммоль) 1-гидрокси-4-иодантрахинона **182** в 4 мл ДМФА в токе аргона добавляли 0.43 ммоль арилацетилена **226**, **228-230** или (триметилсилил)ацетилена **234**, 20.1 мг (0.028 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 180 мг (0.057 ммоль) ТВАВ, 3.0 мг (0.014 ммоль) CuI и 0.12 мл (0.86 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 65 °С при перемешивании в течение 1-3,5 часов (контроль по ТСХ). ДМФА испаряли в чашке Петри, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя хлороформ (для **227**, **231**) или дихлорметан (для **232**, **233**, **235**) в качестве элюента.

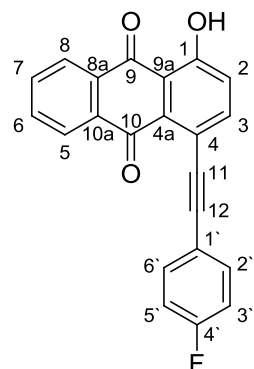
1-Гидрокси-4-(фенилэтинил)антрацен-9,10-дион (**227**).



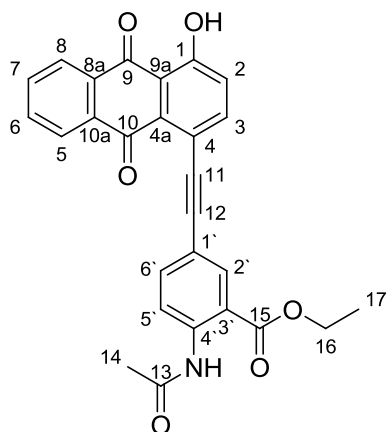
Оранжевый порошок. Выход 82%. Т. пл.: 304.7 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3420, 3400 (OH), 2197 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1664 ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 258 (4.25), 325 (3.79), 460 (3.49). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.27 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.32-7.42 (м, 3H, H-3',4',5'), 7.68 (м, 2H, H-2',6'), 7.62-7.87 (м, 3H, H-3,6,7), 8.29 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-8), 8.34 (br d, 1H, $J = 8.2$ Hz, H-5), 13.33 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 89.1 (C-12), 94.0 (C-11), 115.4 (C-1'), 115.8 (C-9a), 122.9 (C-4), 123.6 (C-2), 126.2 (C-8), 127.3 (C-5), 128.0 (C-3',5'), 128.2 (C-4'), 131.6 (C-2',6'), 131.9 (C-10a), 132.7 (C-8a), 133.4 (C-6), 133.7 (C-4a), 134.5 (C-7), 142.5 (C-3), 162.7 (C-1), 180.7 (C-10), 188.1 (C-9). Найдено: m/z 324.0778 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено: $M = 324.0781$.

1-Гидрокси-4-((4-метоксифенил)этинил)антрацен-9,10-дион (231).

Бордовый порошок. Выход 52%. Т. пл.: 147.9 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3442 (OH), 2195 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1631 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 255 (4.48), 269 (4.43), 339 (4.05), 483 (3.72). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.83 (s, 3H, 4'-OCH₃), 6.90 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-3',5'), 7.25 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-2), 7.63 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H-2',6'), 7.73-7.86 (m, 3H, H-3,6,7), 8.28 (br d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-8), 8.34 (br d, 1H, $J = 8.3$ Hz, H-5), 13.34 (s, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 55.2 (OCH₃), 88.5 (C-12), 94.8 (C-11), 114.0 (C-3',5'), 115.3 (C-1'), 116.0 (C-9a), 116.2 (C-4), 124.0 (C-2), 126.5 (C-8), 127.6 (C-5), 132.3 (C-10a), 132.5 (C-8a), 133.5 (C-2',6'), 133.7 (C-6), 134.1 (C-4a), 134.8 (C-7), 142.7 (C-3), 159.9 (C-4'), 162.8 (C-1), 181.0 (C-10), 188.5 (C-9). Найдено: m/z 354.0882 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено: $M = 354.0887$.

1-Гидрокси-4-((4-фторфенил)этинил)антрацен-9,10-дион (232).

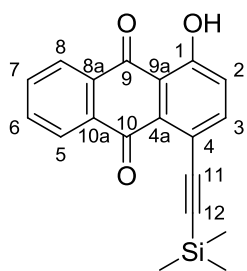
Красный порошок. Выход 46%. Т. пл.: 190.1 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3425 (OH), 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 1635 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 257 (4.22), 325 (3.74), 458 (3.45). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.07 (t, 2H, $J = 8.6$ Hz, H-3',5'), 7.26 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.62-7.70 (m, 2H, H-2',6'), 7.74-7.85 (m, 3H, H-3,6,7), 8.28 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-8), 8.33 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz, H-5), 13.32 (s, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 89.1 (C-12), 93.2 (C-11), 115.5 (C-4), 115.6 (C-3',5', $J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 116.1 (C-9a), 119.4 (C-1', $J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 124.0 (C-2), 126.6 (C-8), 127.6 (C-5), 132.2 (C-10a), 133.0 (C-8a), 133.8 (C-6), 133.9 (C-2',6', $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 134.0 (C-4a), 134.9 (C-7), 142.6 (C-3), 162.7 (C-4', $J_{\text{C-F}} = 250.0$ Hz), 163.0 (C-1), 181.1 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 342.0693 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{FO}_3$. Вычислено: $M = 342.0687$.

Этил-2-ацетамидо-5-((4-гидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-1-ил)этинил)бензоат (233).

Оранжевый порошок. Выход 41%. Т. пл.: 322.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3282, 3309 (NH, OH), 2198 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1707 ($\text{C}=\text{O}$), 1682 ($\text{C}=\text{O}$), 1662 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 250 (4.57), 278 (4.47), 332 (4.29), 361 (3.80). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.44 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz, H-17), 2.25 (s, 3H, H-14), 4.41 (q, 2H, $J = 7.2$ Hz,

H-16), 7.28 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-2), 7.76-7.88 (м, 4H, H-3,2',5',6'), 8.26-8.39 (м, 3H, H-6,7,8), 8.76 (br d, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-5), 11.21 (с, 1H, NH), 13.33 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.1 (C-17), 25.5 (C-14), 61.6 (C-16), 89.4 (C-12), 93.3 (C-11), 114.9 (C-3'), 115.5 (C-4), 116.1 (C-9a), 117.3 (C-1'), 120.2 (C-5'), 124.0 (C-2), 126.6 (C-8), 127.6 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.0 (C-8a), 133.8 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.3 (C-6'), 134.9 (C-7), 137.8 (C-2'), 141.6 (C-4'), 142.8 (C-3), 163.1 (C-1), 167.7 (C-15), 169.0 (C-13), 181.1 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 453.1210 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NO}_6$. Вычислено: $M = 453.1207$.

1-Гидрокси-4-((триметилсилил)этинил)антрацен-9,10-дион (235).



Коричневый порошок. Выход 83%. Т. пл.: 152.8-152.9 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3425 (OH), 2150 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1639 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 444 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.33 (с, 9H, CH_3), 7.22 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.73-7.84 (м, 3H, H-3,6,7), 8.26 (дд, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz, H-8), 8.33 (дд, 1H, $J = 8.7, 1.8$ Hz, H-5), 13.29 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): -0.2 (3 CH_3), 100.5 (C-12), 104.2 (C-11), 115.4 (C-4), 115.9 (C-9a), 123.7 (C-2), 126.5 (C-8), 127.7 (C-5), 132.2 (C-10a), 133.7 (C-6), 133.9 (C-8a), 134.8 (C-7), 143.6 (C-3), 163.1 (C-1), 180.8 (C-10), 188.5 (C-9). Найдено: m/z 320.0863 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено: $M = 320.0863$.

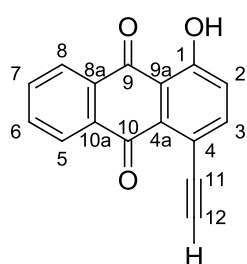
Синтез 1-гидрокси-4-этинилантрахинона 236.

а) Перемешиваемый раствор 100 мг (0.31 ммоль) (триметилсилил)алкинилзамещенного антрахинона **235** в 5 мл дихлорметана обрабатывали раствором 0.163 мг (0.62 ммоль) фторида тетрабутиламмония в 5 мл дихлорметана и смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CCl_4) с получением 57 мг (выход 74%) соединения **236** в виде оранжевого порошка.

б) К 100 мг (0.31 ммоль) (триметилсилил)алкинилзамещенного антрахинона (**235**) добавили 86 мг (0.63 ммоль) K_2CO_3 и перемешивали в 3 мл метанола при 20 °С в течение 20 ч (контроль по ТСХ) в токе аргона. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CCl_4) с получением 21 мг (выход 27%) соединения **236** в виде оранжевого порошка, конверсия составила 45%.

1-Гидрокси-4-этинилантрацен-9,10-дион (236).

Оранжевый порошок. Выход 74% (а), 27% (б). Т. пл.: 170.1 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3450 (OH), 3246 ($\equiv\text{C}-\text{H}$), 2045, 2100 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668, ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.48), 327 (3.33), 423 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц,



CDCl_3 , δ , м.д.): 3.49 (с, 1H, $\equiv\text{CH}$), 7.23-7.27 (м, 1H, H-2), 7.76-7.85 (м, 3H, H-3,6,7), 8.28 (дд, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz, H-8), 8.30 (дд, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 13.24 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 81.8 (C-12), 82.4 (C-11), 114.0 (C-4), 115.7 (C-9a), 123.7 (C-2), 126.3 (C-8), 127.3 (C-5), 131.9 (C-10a), 133.5 (C-8a), 133.6 (C-6), 133.8 (C-4a), 134.6 (C-7), 143.2 (C-3), 162.9 (C-1), 180.8 (C-10), 188.0 (C-9).

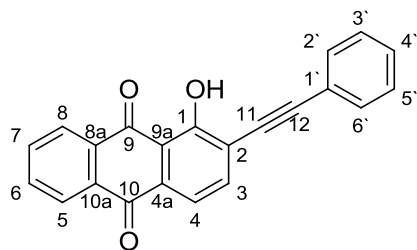
Найдено: m/z 248.0471 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено: $M = 248.0468$.

Синтез 2-арилэтинил- и 2-((триметилсилил)этинил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Соногаширы

а) К перемешиваемому раствору 100 мг (0.285 ммоль) 1-бром-2-гидроксиантрахинона **178** в 10 мл ДМФА в токе аргона добавляли 150 мг (1.49 ммоль) фенилацетилен **226**, 70 мг (0.1 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 64 мг (0.2 ммоль) ТВАВ, 9 мг (0.05 ммоль) CuI и 0.4 мл (0.003 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 85 °С при перемешивании в течение 8 часов (контроль по ТСХ). ДМФА испаряли в чашке Петри и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя бензол в качестве элюента, с получением 20 мг (выход 5%) соединения **237** в виде красного порошка.

б) К перемешиваемому раствору 175 мг (0.5 ммоль) 1-гидрокси-2-иодантрахинона **178** в 10 мл толуола в токе аргона добавляли 0.75 ммоль арилацетилена **229**, **230** или (триметилсилил)ацетилен **234**, 14 мг (0.02 ммоль) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 2 мг (0.01 ммоль) CuI и 0.2 мл (0.002 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 65 °С при перемешивании в течение 1-3,5 часов (контроль по ТСХ). ДМФА испаряли в чашке Петри и остаток очищали колоночной хроматографией, используя бензол (для **237**, **239**, **241**) или дихлорметан (для **240**) в качестве элюента.

1-Гидрокси-2-(фенилэтинил)антрацен-9,10-дион (**237**)



Красный порошок. Выход 5% (а), 65% (б). Т. пл.: 200.7-201.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr , ν , cm^{-1}): 3423 (OH), 2208 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 1633 ($\text{C}=\text{O}$), 1281 ($\text{C}-\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg\epsilon$): 267 (4.58), 435 (4.02). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.33-7.40 (м, 3H, H-3'-5'), 7.56-7.63 (м, 2H, H-2',6'), 7.77-7.84 (м, 4H, H-3,4,6,7), 8.26-8.34 (м, 2H, H-5,8), 13.22 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 83.8 (C-11), 98.5 (C-12), 115.8 (C-9a), 119.0 (C-4), 119.7 (C-1'), 122.4 (C-2), 127.0 (C-8), 127.4 (C-5), 128.3 (C-3',5'), 128.9 (C-4'), 131.8 (C-2',6'), 132.3 (C-10a), 132.9 (C-8a),

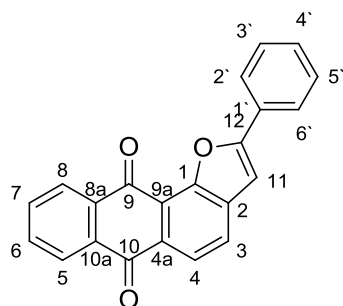
133.6 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.8 (C-7), 139.4 (C-3), 162.8 (C-1), 181.8 (C-10), 188.7 (C-9).
Найдено: m/z 324.0783 $[M]^+$. $C_{22}H_{12}O_3$. Вычислено: $M = 324.0781$.

Синтез 2-фенилантрацен[1,2-*b*]фуран-6,11-дион

а) К перемешиваемому раствору 300 мг (1.0 ммоль) 1-гидрокси-2-бромантрахинона **178** в 25 мл толуола в токе аргона добавляли 150 мг (1.49 ммоль) фенилацетилена **226**, 28 мг (0.04 ммоль) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 4 мг (0.02 ммоль) CuI и 0.4 мл (0.004 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 65 °С при перемешивании в течение 10 ч (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя бензол в качестве элюента, с получением 109 мг (выход 34%) соединения **238** в виде желтого порошка, конверсия 54%.

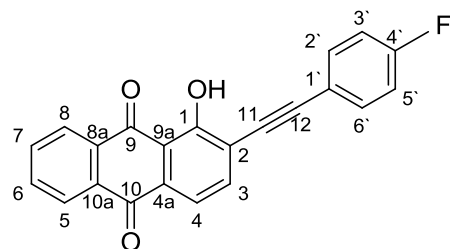
б) К перемешиваемому раствору 175 мг (0.5 ммоль) 1-гидрокси-2-иодантрахинона **183** в 10 мл ДМФА в токе аргона добавляли 77 мг (0.75 ммоль) фенилацетилена **226**, 14 мг (0.02 ммоль) $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 2 мг (0.01 ммоль) CuI и 0.2 мл (1.5 ммоль) триэтиламина. Реакционную смесь нагревали до 65 °С при перемешивании в течение 1 ч (контроль по ТСХ). ДМФА испаряли в чашке Петри и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, используя бензол в качестве элюирующего растворителя, с получением 29 мг (выход 18%) соединения **238** в виде желтого порошка.

2-Фенилантрацен[1,2-*b*]фуран-6,11-дион (**238**)



Желтый порошок. Выход 34% (а), 18% (б). Т. пл.: 236.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1668 (C=O), 1288 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 251 (4.22), 296 (4.30), 416 (3.79). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 7.08 (с, 1H, H-11), 7.39-7.45 (м, 1H, H-4'), 7.45-7.52 (м, 2H, H-2',6'), 7.72-7.81 (м, 2H, H-3',5'), 7.88 (д, $J = 8.10$ Hz, 1H, H-3), 7.97-8.03 (м, 2H, H-6,7), 8.19 (д, $J = 8.10$ Hz, 1H, H-4), 8.23-8.35 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 100.8 (C-11), 118.4 (C-9a), 122.4 (C-4), 125.6 (C-2',6'), 126.1 (C-3), 126.7 (C-8), 127.0 (C-5), 128.9 (C-3',5'), 129.0 (C-2), 129.7 (C-10a), 129.8 (C-4'), 133.2 (C-8a), 133.6 (C-4a), 133.8 (C-7), 133.8 (C-6), 136.6 (C-1'), 151.7 (C-1), 161.4 (C-12), 182.2 (C-10), 182.9 (C-9). Найдено: m/z 324.0776 $[M]^+$. $C_{22}H_{12}O_3$. Вычислено: $M = 324.0781$.

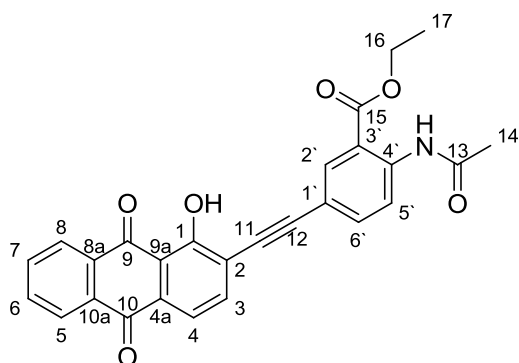
1-Гидрокси-2-((4'-фторфенил)этинилантрацен-9,10-дион (**239**)



Оранжевый порошок. Выход 14%. Т. пл.: 222.9 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2212 (C≡C), 1666 (C=O), 1639 (C=O), 1277 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 266 (4.54), 435 (3.96). Спектр ЯМР 1H

(400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 7.06 (т, J = 8.70 Hz, 2H, H-3',5'), 7.54-7.63 (м, 2H, H-2',6'), 7.76-7.87 (м, 4H, H-3,4,6,7), 8.27-8.34 (м, 2H, H-5,8), 13.23 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 83.6 (C-11), 97.4 (C-12), 115.7 (C-3',5' J_{C-F} = 22.0 Hz), 118.5 (C-1', J_{C-F} = 4.0 Hz), 118.6 (C-9a), 119.0 (C-4), 119.5 (C-2), 127.0 (C-8), 127.4 (C-5), 132.4 (C-10a), 132.9 (C-8a), 133.5 (C-4a), 133.8 (C-2',6', J_{C-F} = 8.5 Hz), 134.2 (C-6), 134.9 (C-7), 139.3 (C-3), 162.8 (C-1), 162.9 (C-4', J_{C-F} = 250.0 Hz), 181.8 (C-10), 188.8 (C-9). Найдено: m/z 342.0685 [M]⁺. C₂₂H₁₁O₃F₁. Вычислено: M = 342.0687.

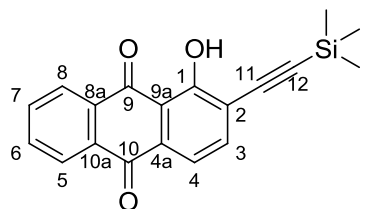
Этил-2-ацетамидо-5-((1-гидрокси-9,10-диоксо-9,10-дигидроантрацен-2-ил)этинил)бензоат (240)



Оранжевый порошок. Выход 54%. Т. пл.: 218.2 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3253 (N-H), 2212 (C≡C), 1701 (C=O), 1682 (C=O), 1284 (C-O), 1259 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 254 (4.36), 275 (4.36), 310 (4.24), 442 (3.91). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 1.43 (т, J = 7.15 Hz, 3H, H-17), 2.24 (с, 3H, H-14), 4.40 (q,

J = 7.15 Hz, 2H, H-16), 7.73 (дд, J = 8.80, 2.0 Hz, 1H, H-5'), 7.78-7.87 (м, 4H, H-3,4,2',6'), 8.25-8.36 (м, 3H, H-5-7), 8.74 (д, J = 8.60 Hz, 1H, H-8), 11.21 (с, 1H, NH), 13.26 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 14.1 (C-17), 25.5 (C-14), 61.7 (C-16), 83.8 (C-11), 97.4 (C-12), 114.9 (C-3'), 115.8 (C-2), 116.4 (C-9a), 119.0 (C-4), 119.4 (C-1'), 120.1 (C-5'), 127.0 (C-8), 127.4 (C-5), 132.3 (C-10a), 132.9 (C-8a), 133.5 (C-4a), 134.2 (C-2'), 134.4 (C-6), 134.9 (C-7), 137.5 (C-6'), 139.4 (C-3), 141.8 (C-4'), 162.7 (C-1), 167.6 (C-15), 169.1 (C-13), 181.8 (C-10), 188.8 (C-9). Найдено: m/z 453.1211 [M]⁺. C₂₇H₁₉O₆N₁. Вычислено: M = 453.1207.

1-Гидрокси-2-((триметилсилил)этинил)антрацен-9,10-дион (241)



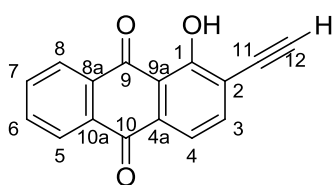
Оранжевый порошок. Выход 97%. Т. пл.: 156.6 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см⁻¹): 3404 (OH), 2154 (C≡C), 1664 (C=O), 1628 (C=O), 1423 (Si-C), 1282 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 255 (4.62), 331 (3.57), 425 (3.93). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): 0.29 (с, 9H, CH₃), 7.72-7.84 (м, 4H, H-3,4,6,7), 8.23-8.33 (м, 2H, H-5,8), 13.18 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц, CDCl₃, δ, м.д.): -0.3 (3CH₃), 98.6 (C-12), 104.6 (C-11), 115.7 (C-9a), 118.7 (C-4), 119.3 (C-2), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 132.5 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.5 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.8 (C-7), 140.1 (C-3), 163.1 (C-1), 181.7 (C-10), 188.6 (C-9). Найдено: m/z 320.0860 [M]⁺. C₁₉H₁₆O₃Si. Вычислено: M = 320.0863.

Синтез 1-гидрокси-2-этинилантрацен-9,10-диона **242**

а) Перемешиваемый раствор 100 мг (0.31 ммоль) (триметилсилил)алкинилзамещенного антрахинона **241** в 5 мл дихлорметана обрабатывали раствором 0.163 мг (0.62 ммоль) фторида тетрабутиламмония в 5 мл дихлорметана и смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – бензол). Последовательно элюировали 30 мг (выход 39%) соединения **242** в виде желтого порошка и 30 мг (выход 39%) соединения **243** в виде оранжевого порошка.

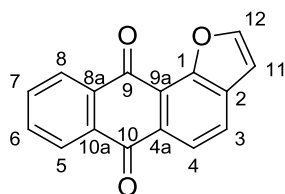
б) Перемешиваемый раствор 100 мг (0.31 ммоль) (триметилсилил)алкинилзамещенного антрахинона **241** в 5 мл ТГФ обрабатывали раствором 0.163 мг (0.62 ммоль) фторида тетрабутиламмония в 5 мл ТГФ и смесь перемешивали при 20 °С в течение 30 мин (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – бензол) с получением 58 мг (выход 75%) соединения **242** в виде желтого порошка.

1-Гидрокси-2-этинилантрацен-9,10-дион (**242**)



Желтый порошок. Выход 39% (а), 76% (б). Т. пл.: 178.3 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3431 (ОН), 3253 ($\equiv\text{C-H}$), 2110 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 (C=O), 1635 (C=O), 1275 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg\epsilon$): 252 (4.42), 331 (3.33), 421 (3.70). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 3.58 (с, 1H, C-H), 7.74-7.87 (м, 4H, H-3,4,6,7), 8.24-8.35 (м, 2H, H-5,8), 13.19 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 85.9 (C-11), 86.9 (C-12), 115.9 (C-9a), 118.1 (C-2), 118.8 (C-4), 127.0 (C-8), 127.4 (C-5), 132.8 (C-10a), 132.9 (C-8a), 133.4 (C-4a), 134.3 (C-6), 134.9 (C-7), 140.3 (C-3), 163.3 (C-1), 181.7 (C-10), 188.6 (C-9). Найдено: m/z 248.0465 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено: $M = 248.0468$.

Антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион (**243**)



Оранжевый порошок. Выход 39%. Т. пл.: 259.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1674 (C=O), 1288 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg\epsilon$): 272 (4.21), 356 (3.54). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 7.04 (д, 1H, $J = 2.15$ Hz, H-11), 7.86-7.97 (м, 2H, H-6,7), 8.10 (д, 1H, $J = 8.15$ Hz, H-4), 8.14 (д, 1H, $J = 2.15$ Hz, H-12), 8.37 (д, 1H, $J = 8.15$ Hz, H-3), 8.39-8.48 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 106.4 (C-11), 118.4 (C-9a), 121.8 (C-4), 126.6 (C-3), 126.6 (C-8), 126.7 (C-5), 129.9 (C-2), 132.7 (C-10a),

133.3 (C-8a), 133.5 (C-6), 133.6 (C-7), 134.4 (C-4a), 149.9 (C-12), 151.4 (C-1), 182.0 (C-10), 182.7 (C-9). Найдено: m/z 248.0464 $[M]^+$. $C_{16}H_8O_3$. Вычислено: $M = 248.0464$.

3.3 Синтез и превращения 4-алкинил-1-гидроксиантрахинонов

а) К 100 мг (0.4 ммоль) 1-этинил-4-гидроксиантрахинона **236** в 10 мл диоксана добавляли 36 мг (1.2 ммоль) параформальдегида, 88 мг (1.2 ммоль) диэтиламина **244**, 1 мг (0.008 ммоль) хлорида меди (I) и перемешивали при 65 °С в течение 1.5 ч в атмосфере аргона. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (элюент – хлороформ), с получением 50 мг (выход 39%) соединения **245** в виде бордового порошка.

б) К 100 мг (0.4 ммоль) 1-этинил-4-гидроксиантрахинона **236** в 10 мл диоксана добавляли 36 мг (1.2 ммоль) параформальдегида, 88 мг (1.2 ммоль) диэтиламина **244**, 1.5 мг (0.008 ммоль) йодида меди (I) и перемешивали при 65 °С в течение 30 мин в атмосфере аргона. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (элюент – хлороформ), с получением 64 мг (выход 50%) соединения **245** в виде бордового порошка.

в) К 100 мг (0.4 ммоль) 1-этинил-4-гидроксиантрахинона **236** в 10 мл диоксана добавляли 36 мг (1.2 ммоль) параформальдегида, 88 мг (1.2 ммоль) диэтиламина **244**, 4 мг (0.008 ммоль) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ и перемешивали при 65 °С в течение 30 мин в атмосфере аргона. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (элюент – хлороформ), с получением 74 мг (выход 57%) соединения **245** в виде бордового порошка.

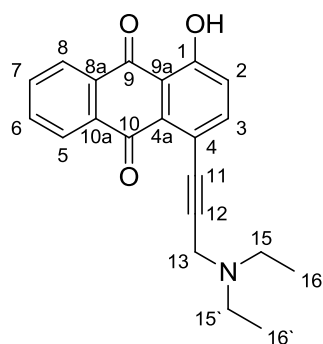
г) 2 Ммоль вторичного амина (**245**, **246-248**, **252**, **253**, **256-258**, **262**, **263**, **266**), 60 мг (2 ммоль) формалина и 4 мг (0.02 ммоль) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ последовательно добавляли в аргоне к раствору 100 мг (0.4 ммоль) 1-этинил-4-гидроксиантрахинона **236** в 10 мл диоксана и реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 0.5-5 ч (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент – смесь хлороформ-этилацетат (1:1).

Синтез соединения 245 из 1-гидрокси-4-(триметилсилил)этинилантрахинона 235.

д) К перемешиваемому раствору 130 мг (0.4 ммоль) соединения **235** в 10 мл диоксана последовательно добавляли 0.209 мг (0.8 ммоль) тетра-*n*-бутиламмонийфторида, 60 мг (2 ммоль) формалина, 146 мг (2 ммоль) диэтиламина **244** и 4 мг (0.02 ммоль) $Cu(OAc)_2 \cdot H_2O$ в токе аргона. Реакционную смесь перемешивали 30 мин 20 °С, затем нагревали до 65 °С в течение 2 ч (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и

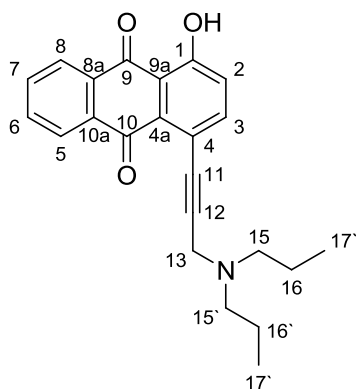
остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, (элюент – хлороформ). Соединение **245** было выделено с выходом 23%.

1-(3-(Диэтиламино)проп-1-инил)-4-гидроксиантрацен-9,10-дион (245).



Бордовый порошок. Выход 39% (а), 50% (б), 57% (в), 73% (г), 23% (д). Т. пл.: 110.8 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3435 (ОН), 2924 (С-Н), 2195, 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1639 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 254 (4.44), 442 (3.73). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.16 (т, 6H, $J = 7.2$ Hz, $2\times\text{CH}_3$), 2.74 (q, 4H, $J = 7.2$ Hz, $2\times\text{CH}_2$), 3.79 (с, 2H, Н-13), 7.22 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, Н-2), 7.73 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, Н-3), 7.74-7.83 (м, 2H, Н-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, Н-8), 8.31 (дд, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, Н-5), 13.25 (br s, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.6 (C-16,16'), 41.9 (C-13), 47.4 (C-15,15'), 84.6 (C-11), 90.6 (C-12), 115.8 (C-4), 115.9 (C-9a), 123.9 (C-2), 126.5 (C-8), 127.6 (C-5), 132.2 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.7 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.8 (C-7), 143.3 (C-3), 162.8 (C-1), 181.0 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 333.1357 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 333.1360$.

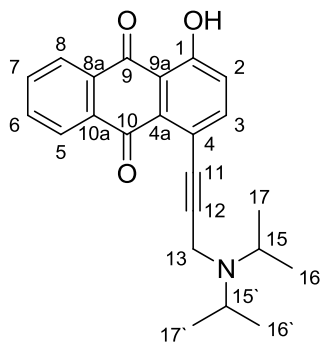
1-(3-(Дипропиламино)проп-1-инил)-4-гидроксиантрацен-9,10-дион (249).



Коричневый порошок. Выход 70%. Т. пл.: 98.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3415 (ОН), 2958 (С-Н), 2197 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1633 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.28), 434 (3.78). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94 (т, 6H, $J = 7.4$ Hz, Н-17,17'), 1.58 (м, 4H, Н-16,16'), 2.63 (т, 4H, $J = 7.3$ Hz, Н-15,15'), 3.78 (с, 2H, Н-13), 7.21-7.25 (м, 1H, Н-2), 7.73 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, Н-3), 7.76-7.85 (м, 2H, Н-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.5, 2.0$ Hz, Н-8), 8.29 (дд, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H, Н-5), 13.27 (br s, 1H, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.9 (C-17,17'), 20.6 (C-16,16'), 43.1 (C-13), 55.9 (C-15,15'), 84.7 (C-11), 90.8 (C-12), 115.8 (C-4), 116.0 (C-9a), 123.9 (C-2), 126.5 (C-8), 127.5 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.7 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.8 (C-7), 143.3 (C-3), 162.8 (C-1), 181.0 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 361.1671 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 361.1673$.

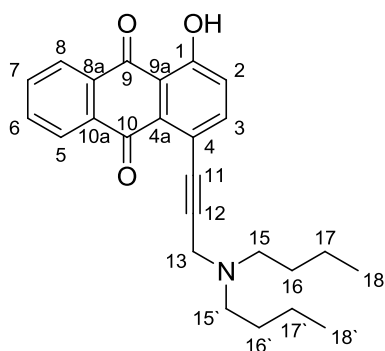
1-(3-(Диизопропиламино)проп-1-инил)-4-гидроксиантрацен-9,10-дион (250).

Коричневый порошок. Выход 77%. Т. пл.: 95 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3421 (ОН), 2966 (С-Н), 2195, 2202 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 256 (4.05), 301 (3.94), 401 (3.83), 448 (3.72). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.19 (д, 12H, $J = 6.6$ Hz, Н-16,16',17,17'), 3.34 (квинтет, 2H, $J = 6.6$ Hz, Н-15,15'),



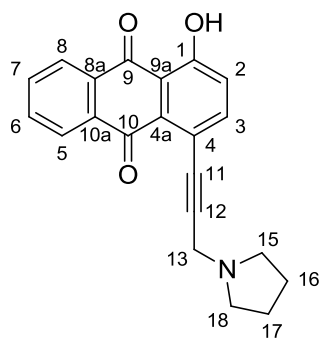
3.81 (с, 2H, H-13), 7.21 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.70 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 7.75-7.85 (м, 2H, H-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.6, 2.0$ Hz, H-5), 8.31 (дд, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 8.26 (дд, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz, H-8), 8.30 (дд, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 13.20 (br s, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 20.5 (C-16,17,16',17'), 35.2 (C-15,15'), 48.5 (C-13), 83.0 (C-11), 95.1 (C-12), 115.9 (C-4), 116.2 (C-9a), 123.7 (C-2), 126.4 (C-8), 127.4 (C-5), 132.2 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.5 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.6 (C-7a), 142.9 (C-3), 162.6 (C-1), 180.9 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 361.1671 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 361.1673$.

1-(3-(Дибутиламино)проп-1-инил)-4-гидроксиантрацен-9,10-дион (251).



Коричневый порошок. Выход 77%. Т. пл.: 85.7 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3423 (OH), 2955 (C-H), 2199, 2205 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1672 ($\text{C}=\text{O}$), 1641 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 254 (4.08), 440 (3.81). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.93 (т, 6H, $J = 7.2$ Hz, H-18,18'), 1.31-1.42 (м, 4H, H-17,17'), 1.47-1.58 (м, 4H, H-16,16'), 2.63 (т, 4H, $J = 7.5$ Hz, H-15,15'), 3.76 (с, 2H, H-13), 7.25 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.73 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 7.76-7.84 (м, 2H, H-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.7, 2.0$ Hz, H-8), 8.29 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 13.25 (ушир с., 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (C-18,18'), 20.6 (C-17,17'), 29.7 (C-16,16'), 43.2 (C-13), 53.7 (C-15,15'), 84.5 (C-11), 91.3 (C-12), 116.0 (C-4), 116.0 (C-9a), 123.8 (C-2), 126.5 (C-8), 127.5 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.6 (C-6), 134.1 (C-4a), 134.7 (C-7), 143.3 (C-3), 162.7 (C-1), 180.9 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 389.1981 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 389.1986$.

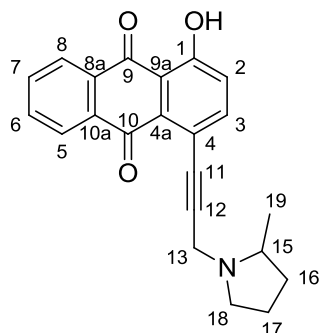
1-Гидрокси-4-(3-(пирролидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (254).



Коричневый порошок. Выход 51%. Т. пл.: 129.2 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3427 (OH), 2926 (C-H), 2200 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1637 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 251 (4.27), 402 (3.58), 433 (3.55). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.97 (м, 4H, H-16,17), 2.95 (м, 4H, H-15,18), 3.86 (с, 2H, H-13), 7.23 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-2), 7.74 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 7.77-7.84 (м, 2H, H-6,7), 8.26 (дд, 1H, $J = 8.7, 2.0$ Hz, H-8), 8.30 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 13.26 (br s, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.9 (C-16,17), 44.0 (C-13), 52.4 (C-15,18), 84.8 (C-11), 89.5 (C-12), 115.4 (C-4), 116.0 (C-9a), 123.9 (C-2), 126.6 (C-8), 127.6 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.3 (C-

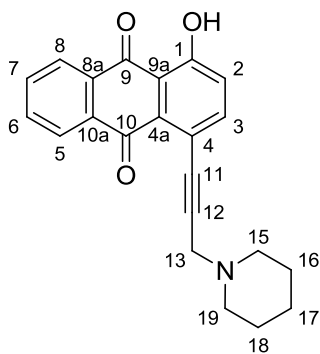
8a), 133.8 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.8 (C-7), 143.1 (C-3), 163.0 (C-1), 181.0 (C-10), 188.4 (C-9).
Найдено: m/z 331.1198 $[M]^+$. $C_{21}H_{17}NO_3$. Вычислено: $M = 331.1203$.

1-Гидрокси-4-(3-(2-метилпирролидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (255).

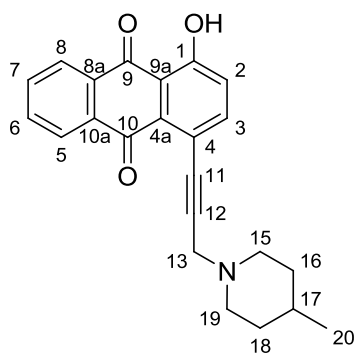


Коричневый порошок. Выход 85%. Т. пл.: 94.2 °C (разл.).
ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3420 (OH), 2924 (C-H), 2198 ($C\equiv C$), 1670 (C=O), 1637 (C=O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lg ϵ): 252 (4.12), 403 (3.73), 433 (3.71). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.17 (д, 3H, $J = 6.5$ Hz, H-19), 1.42-1.54 (м, 1H, H-17), 1.70-1.91 (м, 2H, H-16), 1.95-2.06 (м, 1H, H-17), 2.70-2.82 (м, 2H, H-15,18), 3.17-3.25 (м, 1H, H-18), 3.72 и 3.92 (AB, д, 2H, $J = 17.6$ Hz, H-13), 7.22 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.73 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-3), 7.76-7.84 (м, 2H, H-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz, H-8), 8.29 (дд, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 13.26 (br s, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 18.5 (C-19), 21.5 (C-17), 32.7 (C-16), 41.4 (C-13), 52.9 (C-18), 57.0 (C-15), 84.2 (C-11), 90.9 (C-12), 115.7 (C-4), 115.9 (C-9a), 123.7 (C-2), 126.4 (C-8), 127.5 (C-5), 132.2 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.6 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.7 (C-7), 143.2 (C-3), 162.7 (C-1), 180.9 (C-10), 188.3 (C-9). Найдено: m/z 345.1356 $[M]^+$. $C_{22}H_{19}NO_3$. Вычислено: $M = 345.1360$.

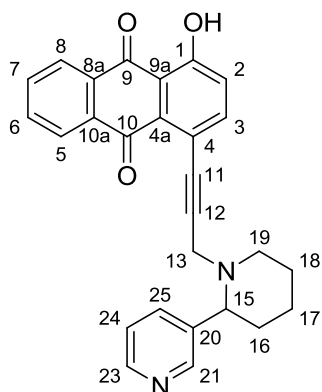
1-Гидрокси-4-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (259).



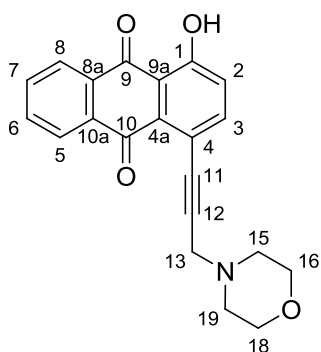
Коричневый порошок. Выход 49%. Т. пл.: 148.6 °C (разл.).
ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3425 (OH), 2931 (C-H), 2197 ($C\equiv C$), 1668 (C=O), 1643 (C=O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm (lg ϵ): 250 (4.08), 440 (3.75); Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.42-1.53 (м, 2H, H-17), 1.62-1.72 (м, 4H, H-16,18), 2.69 (br s, 4H, H-15,19), 3.63 (с, 2H, H-13), 7.22 (д, 1H, $J = 8.9$ Hz, H-2), 7.73-7.84 (м, 3H, H-3,6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.7, 2.2$ Hz, H-8), 8.30 (дд, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 13.27 (ушир с., 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 23.8 (C-17), 25.9 (C-16,18), 48.8 (C-13), 53.3 (C-15,19), 84.6 (C-11), 91.0 (C-12), 115.8 (C-4), 116.0 (C-9a), 122.9 (C-2), 126.5 (C-8), 127.6 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.7 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.8 (C-7), 143.2 (C-3), 162.8 (C-1), 181.1 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 345.1356 $[M]^+$. $C_{22}H_{19}NO_3$. Вычислено: $M = 345.1360$.

1-Гидрокси-4-(3-(4-метилпиперидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (260).

Коричневый порошок. Выход 41%. Т. пл.: 144.8 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3420 (OH), 2900 (C-H), 2197 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1643 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 250 (3.98), 438 (3.73). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.94 (д, 3H, $J = 6.6$ Hz, H-20), 1.29-1.38 (м, 2H, H-16,18), 1.38-1.46 (м, 1H, H-17), 1.67-1.74 (м, 2H, H-16,18), 2.32-2.41 (м, 2H, H-15,19), 3.00-3.07 (м, 2H, H-15,19), 3.64 (с, 2H, H-13), 7.22 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-2), 7.74 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 7.76-7.83 (м, 2H, H-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz, H-8), 8.30 (дд, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 13.27 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.8 (C-20), 30.2 (C-17), 34.2 (C-16,18), 48.5 (C-13), 52.8 (C-15,19), 84.6 (C-11), 91.1 (C-12), 115.8 (C-4), 116.0 (C-9a), 123.9 (C-2), 126.5 (C-8), 127.6 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.7 (C-6), 134.0 (C-4a), 134.8 (C-7), 143.2 (C-3), 162.8 (C-1), 181.1 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 359.1515 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 359.1516$.

1-Гидрокси-4-(3-(2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (261).

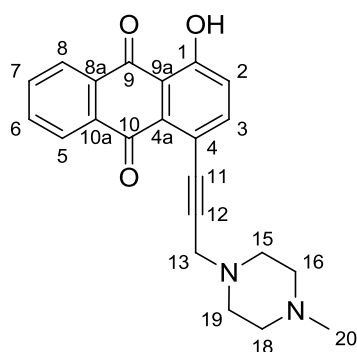
Темно-оранжевый порошок. Выход 84%. Т. пл.: 160.4 °С (разл.). $[\alpha]_D^{22} = -28.8$ (с 0.5, CHCl_3). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3428 (OH), 2926 (C-H), 2202 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1639 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 250 (3.65), 442 (3.76). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.43-1.56 (м, 1H, H-16), 1.60-1.70 (м, 1H, H-16), 1.73-1.89 (м, 4H, H-17,18), 2.86-2.94 (м, 1H, H-19), 3.09-3.14 (м, 1H, H-19), 3.41 и 3.52 (AB, д 2H, $J = 17.6$ Hz, H-13), 3.70-3.78 (м, 1H, H-15), 7.23 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-2), 7.26-7.31 (м, 1H, H-24), 7.72 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 7.75-7.88 (м, 3H, H-6,7,25), 8.28 (дд, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz, H-8), 8.33 (дд, 1H, $J = 8.6, 1.8$ Hz, H-5), 8.51 (д, 1H, $J = 5.6$ Hz, H-23), 8.71 (д, 1H, $J = 1.6$ Hz, H-21), 13.29 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 24.5 (C-17), 25.8 (C-18), 35.5 (C-16), 45.2 (C-13), 53.0 (C-19), 62.7 (C-15), 85.5 (C-11), 90.0 (C-12), 115.6 (C-4), 115.9 (C-9a), 123.5 (C-2), 123.8 (C-24), 126.5 (C-8), 127.5 (C-5), 132.2 (C-10a), 133.1 (C-8a), 133.7 (C-6), 133.9 (C-4a), 134.8 (C-7), 135.2 (C-25), 139.1 (C-20), 143.2 (C-3), 148.5 (C-23), 149.4 (C-21), 162.8 (C-1), 180.9 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 422.1623 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено: $M = 422.1625$.

1-Гидрокси-4-(3-морфолинопроп-1-инил)антрацен-9,10-дион (264).

Коричневый порошок. Выход 48%. Т. пл.: 172.8 °С (разл.).

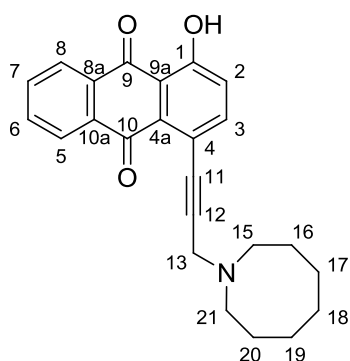
ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3415 (ОН), 2918 (С-Н), 2197 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1641 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 254 (4.25), 436 (3.55). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.71-2.82 (м, 4Н, Н-15,19), 3.65 (с, 2Н, Н-13), 3.80 (т, 4Н, $J = 4.5$ Hz, Н-16,18), 7.23 (д, 1Н, $J = 8.8$ Hz, Н-2), 7.73 (д, 1Н, $J = 8.8$ Hz, Н-3), 7.77-7.84 (м, 2Н, Н-6,7), 8.27 (дд, 1Н, $J = 8.6$, 2.0 Hz, Н-5),

8.30 (дд, 1Н, $J = 8.6$, 1.8 Hz, Н-5), 8.27 (дд, 1Н, $J = 8.7$, 1.8 Hz, Н-8), 8.30 (дд, 1Н, $J = 8.7$, 2.0 Hz, Н-8), 13.27 (с, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 48.4 (C-13), 52.4 (C-15,19), 66.9 (C-16,18), 85.0 (C-11), 89.9 (C-12), 115.4 (C-4), 116.0 (C-9a), 123.9 (C-2), 126.5 (C-8), 127.6 (C-5), 132.3 (C-10a), 133.2 (C-8a), 133.8 (C-6), 133.9 (C-4a), 134.8 (C-7), 143.1 (C-3), 162.9 (C-1), 181.1 (C-10), 188.4 (C-9). Найдено: m/z 347.1146 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено: $M = 347.1152$.

1-Гидрокси-4-(3-(4-метилпиперазин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (265).

Коричневый порошок. Выход 58%. Т. пл.: 133.8 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , см^{-1}): 3432 (ОН), 2931 (С-Н), 2197 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1673 ($\text{C}=\text{O}$), 1634 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.07), 439 (3.74) nm; Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.30 (с, 3Н, Н-20), 2.41-2.63 (м, 4Н, Н-16,18), 2.70-2.87 (м, 4Н, Н-15,19), 3.67 (с, 2Н, Н-13), 7.21 (д, 1Н, $J = 8.8$ Hz, Н-2), 7.74 (д, 1Н, $J = 8.8$ Hz, Н-3), 7.76-7.83 (м, 2Н, Н-

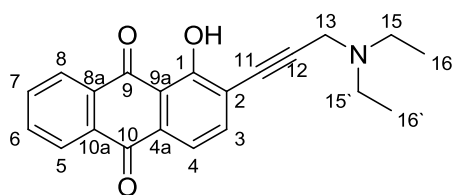
6,7), 8.26 (дд, 1Н, $J = 8.8$, 2.0 Hz, Н-8), 8.29 (дд, 1Н, $J = 8.8$, 1.8 Hz, Н-5), 13.26 (br s, 1Н, ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 45.6 (C-20), 47.7 (C-13), 51.7 (C-15,19), 54.7 (C-16,18), 84.5 (C-11), 90.1 (C-12), 115.3 (C-4), 115.6 (C-9a), 123.5 (C-2), 126.2 (C-8), 127.3 (C-5), 131.9 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.4 (C-6), 133.6 (C-4a), 134.4 (C-7), 142.9 (C-3), 162.5 (C-1), 180.7 (C-10), 188.1 (C-9). Найдено: m/z 360.1474 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$. Вычислено: $M = 360.1468$.

1-(3-(Азокан-1-ил)проп-1-инил)-4-гидроксиантрацен-9,10-дион (267).

Коричневый порошок. Выход 70%. Т. пл.: 128.8 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3425 (OH), 2197 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1670 ($\text{C}=\text{O}$), 1633 ($\text{C}=\text{O}$). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 255 (4.01), 442 (3.76). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.53-1.72 (м, 10H, H-16,17,18,19,20), 2.72-2.85 (м, 4H, H-15,21), 3.71 (с, 2H, H-13), 7.22 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-2), 7.73 (д, 1H, $J = 8.8$ Hz, H-3), 7.76-7.82 (м, 2H, H-6,7), 8.27 (дд, 1H, $J = 8.8, 2.0$ Hz, H-8), 8.31 (дд, 1H, $J = 8.8, 1.8$ Hz, H-5), 13.27 (br s, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 25.9 (C-17,18,19), 48.9 (C-13), 53.3 (C-15,16,20,21), 81.6 (C-11), 91.3 (C-12), 114.1 (C-4), 114.3 (C-9a), 122.0 (C-2), 124.6 (C-8), 125.7 (C-5), 130.4 (C-10a), 131.1 (C-8a), 131.9 (C-6), 132.2 (C-4a), 132.9 (C-7), 141.6 (C-3), 160.9 (C-1), 179.2 (C-10), 186.6 (C-9). Найдено: m/z 373.1671 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 373.1673$.

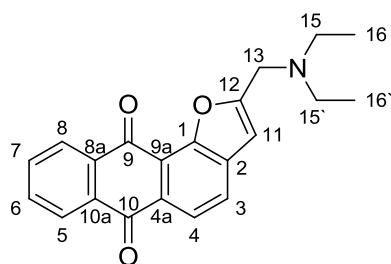
3.4 Синтез и превращения 2-алкинил-1-гидроксиантрахинонов

2 Ммоль вторичного амина (**244**, **246-248**), 60 мг (2 ммоль) формалина и 4 мг (0.02 ммоль) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ последовательно добавляли в аргоне к раствору 100 мг (0.4 ммоль) 1-гидрокси-2-этинилантрахинона **242** в 10 мл диоксана и реакционную смесь перемешивали при 65 °С в течение 0.25-1 ч (контроль по ТСХ). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на окиси алюминия, последовательно элюируя смесью хлороформ-этилацетат (1:1) соединения **268** и **269**. Соотношение продуктов реакции зависело от времени реакции (см. таблицу 9).

2-(3-(Диэтиламино)проп-1-инил)-1-гидроксиантрацен-9,10-дион (268a)

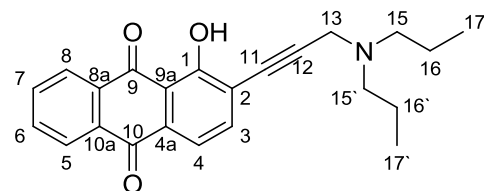
Коричневый порошок. Выход 72%. Т. пл.: 90.1 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2968 (C-H), 2220 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1666 ($\text{C}=\text{O}$), 1633 ($\text{C}=\text{O}$), 1281 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 425 (3.80). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.11 (т, $J = 7.2$ Гц, 6H, H-16,16'), 2.64 (квartet, $J = 7.2$ Гц, 4H, H-15,15'), 3.73 (с, 2H, H-13), 7.65-7.73 (м, 2H, H-3,4), 7.73-7.81 (м, 2H, H-6,7), 8.17-8.30 (м, 2H, H-5,8), 13.06 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.6 (C-16,16'), 41.6 (C-13), 47.2 (C-15,15'), 79.4 (C-11), 94.4 (C-12), 115.6 (C-9a), 118.8 (C-4), 119.6 (C-2), 126.8 (C-8), 127.2 (C-5), 132.0 (C-10a), 132.7 (C-8a), 133.3 (C-4a), 134.0 (C-6), 134.7 (C-7), 139.5 (C-3), 162.8 (C-1), 181.6 (C-10), 188.5 (C-9). Найдено: m/z 333.1357 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 333.1360$.

2-((Диэтиламино)метил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269а)



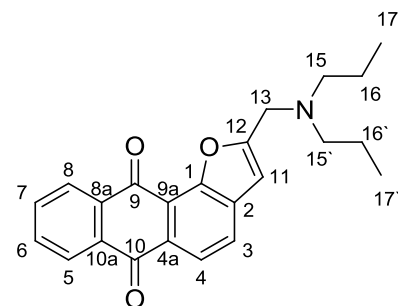
Коричневый порошок. Выход 19%. Т. пл.: 79.5 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2966 (C-H), 1672 (C=O), 1282 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 278 (4.40), 360 (3.73). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.13 (т, $J = 7.2$ Гц, 6H, H-16,16'), 2.66 (квартет, $J = 7.2$ Гц, 4H, H-15,15'), 3.95 (с, 2H, H-13), 6.70 (с, 1H, H-11), 7.72-7.79 (м, 2H, H-6,7), 7.85 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-3), 8.18 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-4), 8.24-8.31 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 12.1 (C-16,16'), 47.3 (C-15,15'), 49.6 (C-13), 104.4 (C-11), 118.2 (C-9a), 122.0 (C-4), 126.0 (C-3), 126.7 (C-8), 126.9 (C-5), 129.3 (C-2), 133.0 (C-10a), 133.5 (C-8a), 133.7 (C-6), 133.8 (C-7), 135.9 (C-4a), 151.6 (C-1), 162.9 (C-12), 182.3 (C-10), 183.0 (C-9). Найдено: m/z 333.1361 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 333.1360$.

2-(3-(Дипропиламино)проп-1-инил)-1-гидроксиантрацен-9,10-дион (268б).



Коричневый порошок. Выход 70%. Т. пл.: 112.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3442 (OH), 2958 (C-H), 2218 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1666 (C=O), 1633 (C=O), 1273 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 333 (3.54), 425 (3.92). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 6H, H-17,17'), 1.52 (секстет, $J = 7.4$ Гц, 4H, H-16,16'), 2.52 (т, $J = 7.5$ Гц, 4H, H-15,15'), 3.71 (с, 2H, H-13), 7.64-7.73 (м, 2H, H-3,4), 7.73-7.80 (м, 2H, H-6,7), 8.17-8.29 (м, 2H, H-5,8), 13.06 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.8 (C-17,17'), 20.6 (C-16,16'), 42.9 (C-13), 55.7 (C-15,15'), 79.5 (C-11), 94.8 (C-12), 115.6 (C-9a), 118.8 (C-4), 119.7 (C-2), 126.8 (C-8), 127.2 (C-5), 132.0 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.4 (C-4a), 134.0 (C-6), 134.7 (C-7), 139.5 (C-3), 162.8 (C-1), 181.6 (C-10), 188.5 (C-9). Найдено: m/z 361.1667 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 361.1672$.

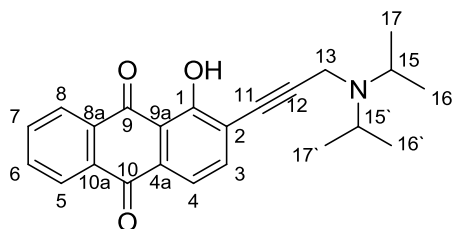
2-((Дипропиламино)метил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269б)



Оранжевый порошок. Выход 10%. Т. пл.: 86.7 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2958 (C-H), 1670 (C=O), 1282 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 278 (4.41), 357 (3.80). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.91 (т, $J = 7.4$ Гц, 6H, H-17,17'), 1.55 (секстет, $J = 7.4$ Гц, 4H, H-16,16'), 2.53 (т, $J = 7.2$ Гц, 4H, H-15,15'), 3.94 (с, 2H, H-13), 6.72 (с, 1H, H-11), 7.72-7.82 (м, 2H, H-6,7), 7.86 (д, $J = 8.15$ Гц, 1H, H-3), 8.20 (д, $J = 8.15$ Гц, 1H, H-4), 8.24-8.34 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 11.7 (C-17,17'), 20.5 (C-16,16'), 51.0 (C-13), 56.2 (C-15,15'), 104.2 (C-11), 118.3 (C-9a), 122.1 (C-

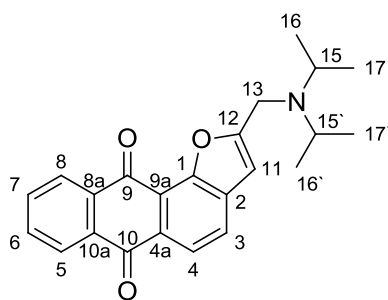
4), 126.0 (C-3), 126.8 (C-8), 127.0 (C-5), 129.4 (C-2), 133.2 (C-10a), 133.7 (C-8a), 133.7 (C-6), 133.8 (C-7), 136.1 (C-4a), 151.7 (C-1), 163.6 (C-12), 182.4 (C-10), 183.1 (C-9). Найдено: m/z 361.1671 $[M]^+$. $C_{23}H_{23}O_3N$. Вычислено: $M = 361.1673$.

2-(3-(Диизопропиламино)проп-1-инил)-1-гидроксиантрацен-9,10-дион (268в).



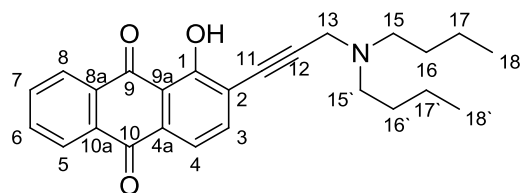
Коричневый порошок. Выход 73%. Т. пл.: 75.0-81.0 °C. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2966 (C-H), 2220 ($C\equiv C$), 1668 ($C=O$), 1633 ($C=O$), 1284 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 332 (3.57), 425 (3.83). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.16 (д, $J = 6,6$ Гц, 12H, H-16,16',17,17'), 3.27 (септет, $J = 6.6$ Гц, 2H, H-15,15'), 3.74 (с, 2H, H-13), 7.66-7.75 (м, 2H, H-3,4), 7.76-7.82 (м, 2H, H-6,7), 8.23-8.27 (м, 2H, H-5,8), 13.05 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 20.6 (C-16,16',17,17'), 35.1 (C-13), 48.5 (C-15,15'), 78.2 (C-11), 99.3 (C-12), 115.7 (C-9a), 118.9 (C-4), 120.2 (C-2), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 131.9 (C-10a), 132.9 (C-8a), 133.5 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.7 (C-7), 139.3 (C-3), 163.0 (C-1), 181.8 (C-10), 188.7 (C-9). Найдено: m/z 361.1667 $[M]^+$. $C_{23}H_{23}O_3N$. Вычислено: $M = 361.1673$.

2-((Диизопропиламино)метил)антра[1,2-b]фуран-9,10-дион (269в)



Коричневый порошок. Выход 15%. Т. пл.: 109.9 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2964 (C-H), 1670 ($C=O$), 1294 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 280 (4.46), 365 (3.83). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.07 (д, $J = 6,6$ Гц, 12H, H-16,16',17,17'), 3.14 (септет, $J = 6.6$ Гц, 2H, H-15,15'), 3.92 (с, 2H, H-13), 6.75 (с, 1H, H-11), 7.71-7.77 (м, 2H, H-6,7), 7.81 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-3), 8.16 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-4), 8.23-8.31 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 20.7 (C-16,16',17,17'), 43.4 (C-15,15'), 49.4 (C-13), 102.9 (C-11), 118.1 (C-9a), 122.0 (C-4), 125.7 (C-3), 126.7 (C-8), 126.9 (C-5), 129.0 (C-2), 133.3 (C-10a), 133.7 (C-6), 133.8 (C-7), 133.8 (C-8a), 136.5 (C-4a), 151.7 (C-1), 168.1 (C-12), 182.5 (C-10), 183.0 (C-9). Найдено: m/z 361.1675 $[M]^+$. $C_{23}H_{23}O_3N$. Вычислено: $M = 361.1673$.

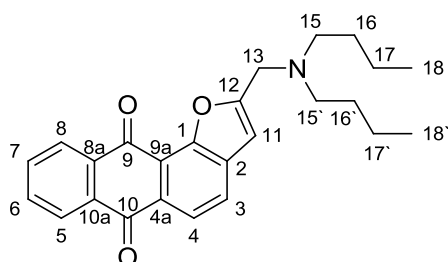
2-(3-(Дибутиламино)проп-1-инил)-1-гидроксиантрацен-9,10-дион (268г).



Коричневый порошок. Выход 57%. Т. пл.: 81.4 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3448 (OH), 2956 (C-H), 2218 ($C\equiv C$), 1672 ($C=O$), 1633 ($C=O$), 1275 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 334 (3.61), 421 (3.85). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.03 (т, $J = 7.5$ Гц, 6H, H-18,18'), 1.40-1.50 (м, 4H, H-17,17'), 1.54-1.64 (м, 4H, H-16,16'), 2.66 (т, $J = 7.2$ Гц,

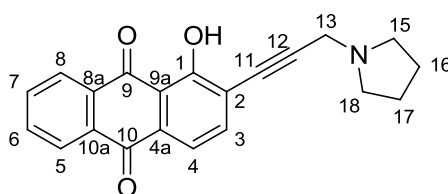
4H, H-15,15'), 3.83 (с, 2H, H-13), 7.82-7.89 (м, 2H, H-3,4), 7.89-7.95 (м, 2H, H-6,7), 8.36-8.43 (м, 2H, H-5,8), 13.23 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 13.9 (C-18,18'), 20.5 (C-17,17'), 29.6 (C-16,16'), 42.8 (C-13), 53.5 (C-15,15'), 79.4 (C-11), 94.9 (C-12), 115.6 (C-9a), 118.8 (C-4), 119.8 (C-2), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 132.0 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.4 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.7 (C-7), 139.6 (C-3), 162.8 (C-1), 181.8 (C-10), 188.6 (C-9).
Найдено: m/z 389.1987 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 389.1986$.

2-((Дибутиламино)метил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269г)



Коричневый порошок. Выход 27%. Т. пл.: 89.9 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2956 (C-H), 1668 (C=O), 1282 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 278 (4.46), 361 (3.85). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.89 (т, $J = 7.3$ Гц, 6H, H-18,18'), 1.25-1.41 (м, 4H, H-17,17'), 1.42-1.58 (м, 4H, H-16,16'), 2.54 (т, $J = 7.2$ Гц, 4H, H-15,15'), 3.92 (с, 2H, H-13), 6.69 (с, 1H, H-11), 7.69-7.79 (м, 2H, H-6,7), 7.84 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-3), 8.17 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H, H-4), 8.21-8.32 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 14.0 (C-18,18'), 20.4 (C-17,17'), 29.4 (C-16,16'), 50.9 (C-13), 53.9 (C-15,15'), 104.1 (C-11), 118.1 (C-9a), 122.0 (C-4), 126.0 (C-3), 126.7 (C-8), 126.9 (C-5), 129.2 (C-2), 133.1 (C-10a), 133.6 (C-8a), 133.7 (C-6), 133.8 (C-7), 136.1 (C-4a), 151.6 (C-1), 163.6 (C-12), 182.3 (C-10), 183.0 (C-9).
Найдено: m/z 389.1985 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 389.1986$.

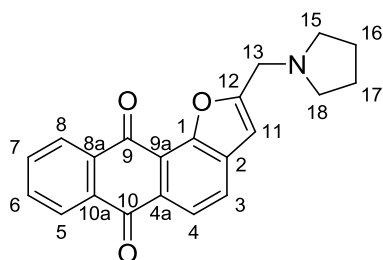
1-Гидрокси-2-((пирролидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (268д)



Коричневый порошок. Выход 59%. Т. пл.: 107.7-109.1 °С. ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3414 (OH), 2920 (C-H), 2220 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 (C=O), 1633 (C=O), 1281 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 331 (3.64), 417 (3.75). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.80-1.88 (м, 4H, H-16,17), 2.70-2.77 (м, 4H, H-15,18), 3.74 (с, 2H, H-13), 7.71-7.76 (м, 2H, H-3,4), 7.76-7.81 (м, 2H, H-6,7), 8.22-8.31 (м, 2H, H-5,8), 13.13 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.6 (C-16,17), 43.7 (C-13), 52.2 (C-15,18), 78.9 (C-11), 94.9 (C-12), 115.6 (C-9a), 118.7 (C-4), 119.4 (C-2), 126.7 (C-8), 127.2 (C-5), 132.0 (C-10a), 132.7 (C-8a), 133.3 (C-4a), 134.0 (C-6), 134.6 (C-7), 139.5 (C-3), 162.7 (C-1), 181.6 (C-10), 188.5 (C-9).
Найдено: m/z 330.1119 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$.
Вычислено: $M = 331.1203$.

2-((Пирролидин-1-иламино)метил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269д)

Коричневый порошок. Выход 19%. Т. пл.: 116.0 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}):



1668 (C=O), 1290 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$):

276 (4.45), 361 (3.84). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д.): 1.73-1.83 (м, 4Н, Н-16,17), 2.61-2.73 (м, 4Н, Н-

15,18), 3.90 (с, 2Н, Н-13), 6.67 (с, 1Н, Н-11), 7.66-7.73 (м,

2Н, Н-6,7), 7.79 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-3), 8.10 (д, $J = 8.1$ Гц,

1Н, Н-4), 8.15-8.23 (м, 2Н, Н-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.4 (C-

16,17), 52.3 (C-13), 54.0 (C-15,18), 104.0 (C-11), 118.1 (C-9a), 121.9 (C-4), 126.1 (C-3), 126.6

(C-8), 126.8 (C-5), 129.3 (C-2), 132.9 (C-10a), 133.4 (C-8a), 133.6 (C-6), 133.7 (C-7), 135.8 (C-

4a), 151.4 (C-1), 162.4 (C-12), 182.1 (C-10), 182.8 (C-9). Найдено: m/z 330.1119 $[\text{M}]^+$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 331.1203$.

2-((2-Метилпирролидин-1-иламино)метил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269е)

Коричневый порошок. Выход 62%. Т. пл.: 90.3 °С

(разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1672 (C=O), 1284 (C-O).

УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 276 (4.38), 359 (3.79).

Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 1.32 (д, $J = 6.0$ Гц,

3Н, Н-19), 1.53-1.63 (м, 1Н, Н-16), 1.75-1.85 (м, 1Н, Н-17),

1.86-1.96 (м, 1Н, Н-16), 2.00-2.10 (м, 1Н, Н-17), 2.53-2.62 (м,

1Н, Н-15), 2.64-2.71 (м, 1Н, Н-18), 3.31-3.38 (м, 1Н, Н-18), 3.85 и 4.32 (AB, д, 2Н, $J = 15.2$

Hz, Н-13), 6.84 (с, 1Н, Н-11), 7.83-7.92 (м, 2Н, Н-6,7), 7.97 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-3), 8.30 (д, J

$= 8.1$ Гц, 1Н, Н-4), 8.36-8.42 (м, 2Н, Н-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 18.7

(C-19), 21.5 (C-17), 32.4 (C-16), 49.6 (C-18), 54.0 (C-13), 59.0 (C-15), 104.5 (C-11), 118.2 (C-

9a), 122.0 (C-4), 126.1 (C-3), 126.7 (C-8), 126.9 (C-5), 129.5 (C-2), 133.1 (C-10a), 133.6 (C-

8a), 133.7 (C-6), 133.8 (C-7), 135.9 (C-4a), 151.6 (C-1), 162.3 (C-12), 182.3 (C-10), 183.0 (C-

9). Найдено: m/z 345.1353 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$. Вычислено: $M = 345.1360$.

1-Гидрокси-2-(3-(пиперидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (268ж)

Коричневый порошок. Выход 58%. Т. пл.: 119.0 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2929

(C-H), 2218 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 (C=O), 1635 (C=O), 1273

(C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$ ($\lg \epsilon$): 333 (3.61),

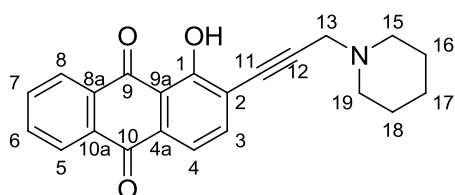
424 (3.90). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ ,

м.д.): 1.38-1.48 (м, 2Н, Н-17), 1.62 (квинтет, 4Н, $J =$

5.7 Hz, Н-16,18), 2.51-2.67 (м, 4Н, Н-15,19), 3.57 (с,

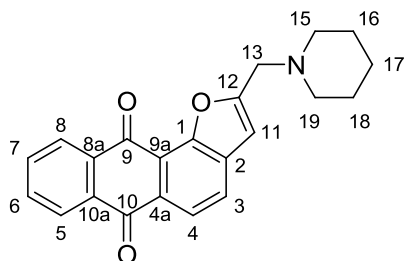
2Н, Н-13), 7.67-7.72 (м, 2Н, Н-3,4), 7.73-7.79 (м, 2Н, Н-6,7), 8.18-8.27 (м, 2Н, Н-5,8), 13.06

(с, 1Н, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 23.6 (C-17), 25.8 (C-16,18), 48.5 (C-



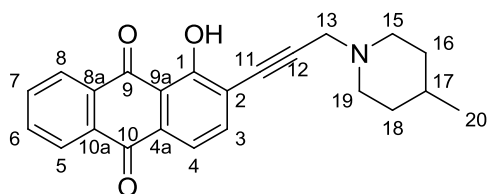
13), 53.2 (C-15,19), 79.4 (C-11), 94.9 (C-12), 115.6 (C-9a), 118.8 (C-4), 119.5 (C-2), 126.8 (C-8), 127.2 (C-5), 132.0 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.4 (C-4a), 134.0 (C-6), 134.7 (C-7), 139.5 (C-3), 162.8 (C-1), 181.7 (C-10), 188.6 (C-9). Найдено: m/z 345.1356 $[M]^+$. $C_{22}H_{19}NO_3$. Вычислено: $M = 345.1360$.

2-(Пиперидин-1-илметил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269ж)

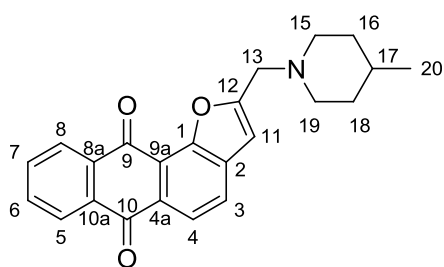


Коричневый порошок. Выход 6%. Т. пл.: 123.2 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2921 (C-H), 1670 (C=O), 1282 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 276 (4.40), 361 (3.78). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.38-1.46 (м, 2H, H-17), 1.62 (квинтет, 4H, $J = 5.7$ Hz, H-16,18), 2.51-2.62 (м, 4H, H-15,19), 3.81 (с, 2H, H-13), 6.73 (с, 1H, H-11), 7.74-7.79 (м, 2H, H-6,7), 7.87 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-3), 8.20 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-4), 8.26-8.31 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 23.9 (C-17), 25.7 (C-16,18), 54.3 (C-15,19), 55.9 (C-13), 105.0 (C-11), 118.3 (C-9a), 122.1 (C-4), 126.2 (C-3), 126.8 (C-8), 127.0 (C-5), 129.6 (C-2), 133.1 (C-10a), 133.6 (C-8a), 133.8 (C-6), 133.9 (C-7), 135.9 (C-4a), 151.7 (C-1), 161.7 (C-12), 182.4 (C-10), 183.0 (C-9). Найдено: m/z 345.1356 $[M]^+$. $C_{22}H_{19}NO_3$. Вычислено: $M = 345.1360$.

1-Гидрокси-2-(3-(4-метилпиперидин-1-ил)проп-1-инил)антрацен-9,10-дион (268з)

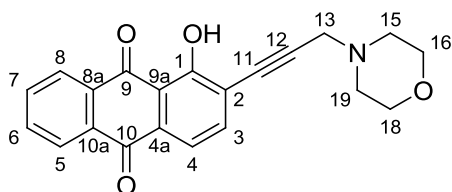


Коричневый порошок. Выход 51%. Т. пл.: 123.5 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3444 (OH), 2922 (C-H), 2218 (C $\equiv$ C), 1668 (C=O), 1635 (C=O), 1273 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 334 (3.56), 426 (3.84). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 0.91 (д, 3H, $J = 6.1$ Hz, H-20), 1.20-1.22 (м, 2H, H-16,18), 1.25-1.34 (м, 1H, H-17), 1.62-1.71 (м, 2H, H-16,18), 2.24-2.33 (м, 2H, H-15,19), 2.89-2.96 (м, 2H, H-15,19), 3.59 (с, 2H, H-13), 7.70-7.73 (м, 2H, H-3,4), 7.75-7.79 (м, 2H, H-6,7), 8.21-8.28 (м, 2H, H-5,8), 13.07 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 21.7 (C-20), 30.1 (C-17), 34.2 (C-16,18), 48.2 (C-13), 52.7 (C-15,19), 79.5 (C-11), 94.9 (C-12), 115.7 (C-9a), 118.8 (C-4), 119.6 (C-2), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 132.1 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.4 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.7 (C-7), 139.6 (C-3), 162.8 (C-1), 181.7 (C-10), 188.6 (C-9). Найдено: m/z 359.1515 $[M]^+$. $C_{23}H_{21}NO_3$. Вычислено: $M = 359.1516$.

2-(4-Метилпиперидин-1-илметил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269з)

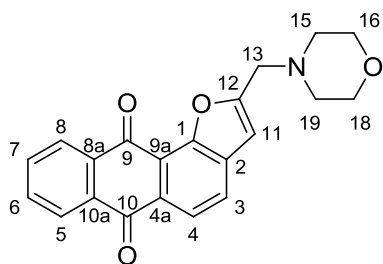
Коричневый порошок. Выход 18%. Т. пл.: 76.9 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2918 (C-H), 1672 (C=O), 1296 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 276 (4.37), 362 (3.77). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 0.90 (д, 3H, $J = 6.0$ Hz, H-20), 1.20-1.23 (м, 2H, H-16,18), 1.26-1.34 (м, 1H, H-17), 1.58-1.66 (м, 2H, H-16,18), 2.11-2.21 (м, 2H, H-15,19), 2.95-3.03 (м, 2H, H-

15,19), 3.81 (с, 2H, H-13), 6.72 (с, 1H, H-11), 7.74-7.78 (м, 2H, H-6,7), 7.85 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-3), 8.18 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-4), 8.24-8.30 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 21.7 (C-20), 30.3 (C-17), 34.0 (C-16,18), 53.8 (C-15,19), 55.5 (C-13), 104.9 (C-11), 118.3 (C-9a), 122.1 (C-4), 126.2 (C-3), 126.8 (C-8), 126.9 (C-5), 129.6 (C-2), 133.1 (C-10a), 133.6 (C-8a), 133.8 (C-6), 133.9 (C-7), 135.9 (C-4a), 151.7 (C-1), 161.8 (C-12), 182.4 (C-10), 183.0 (C-9). Найдено: m/z 359.1515 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено: $M = 359.1516$.

1-Гидрокси-2-(морфолинопроп-1-инил)антрацен-9,10-дион (268и)

Коричневый порошок. Выход 43%. Т. пл.: 168.4 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2220 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 1668 (C=O), 1633 (C=O), 1275 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 332 (3.43), 423 (3.72). Спектр ЯМР ^1H

(500 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.67 (т, $J = 4.70$ Гц, 4H, H-15,19), 3.76 (т, $J = 4.70$ Гц, 4H, H-16,18), 3.61 (с, 2H, H-13), 7.69-7.74 (м, 2H, H-3,4), 7.76-7.79 (м, 2H, H-6,7), 8.21-8.29 (м, 2H, H-5,8), 13.08 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (150 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 48.1 (C-13), 52.2 (C-15,19), 66.7 (C-16,18), 80.0 (C-11), 93.7 (C-12), 115.7 (C-9a), 118.8 (C-4), 119.2 (C-2), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 132.3 (C-10a), 132.8 (C-8a), 133.4 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.7 (C-7), 139.5 (C-3), 162.9 (C-1), 181.6 (C-10), 188.6 (C-9). Найдено: m/z 347.1147 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$. Вычислено: $M = 347.1152$.

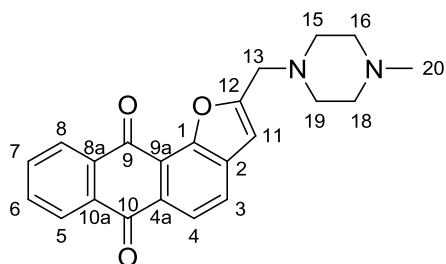
2-(Морфолин-1-илметил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269и)

Коричневый порошок. Выход 9%. Т. пл.: 146.1 °С (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2917 (C-H), 1672 (C=O), 1282 (C-O). УФ-спектр (EtOH), $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 276 (4.36), 362 (3.76). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 2.60-2.68 (м, 4H, H-15,19), 3.74 (т, 4H, $J = 4.5$ Hz, H-16,18), 3.84 (с, 2H, H-13), 6.74 (с, 1H, H-11), 7.74-7.80 (м, 2H, H-6,7), 7.87 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-3), 8.21 (д, $J = 8.10$ Гц, 1H, H-4), 8.25-8.32 (м, 2H,

H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 53.3 (C-15,19), 55.5 (C-13), 66.8 (C-

16,18), 105.2 (C-11), 118.4 (C-9a), 122.2 (C-4), 126.3 (C-3), 126.8 (C-8), 127.0 (C-5), 129.8 (C-2), 133.1 (C-10a), 133.6 (C-8a), 133.8 (C-6), 133.9 (C-7), 135.7 (C-4a), 151.8 (C-1), 160.8 (C-12), 182.3 (C-10), 183.0 (C-9). Найдено: m/z 347.1146 $[M]^+$. $C_{21}H_{17}O_4N$. Вычислено: $M = 347.1152$.

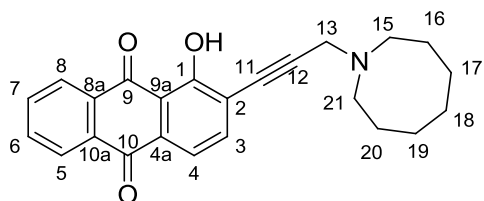
2-((4-Метилпиперазин-1-ил)метил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269к)



Коричневый порошок. Выход 42%. Т. пл.: 127.7 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 1668 (C=O), 1286 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 276 (4.40), 359 (3.79). Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 2.27 (с, 3H, H-20), 2.40-2.58 (м, 4H, H-16,18), 2.59-2.77 (м, 4H, H-15,19), 3.84 (с, 2H, H-13), 6.72 (с, 1H, H-11), 7.72-

7.78 (м, 2H, H-6,7), 7.84 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-3), 8.17 (д, $J = 8.2$ Гц, 1H, H-4), 8.23-8.28 (м, 2H, H-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 45.7 (C-20), 52.7 (C-15,19), 54.8 (C-16,18), 55.0 (C-13), 105.1 (C-11), 118.3 (C-9a), 122.1 (C-4), 126.2 (C-3), 126.7 (C-8), 126.9 (C-5), 129.6 (C-10a), 133.0 (C-8a), 133.5 (C-4a), 133.8 (C-6), 133.9 (C-7), 135.7 (C-2), 151.7 (C-12), 161.1 (C-1), 182.3 (C-10), 183.0 (C-9). Найдено: m/z 360.1465 $[M]^+$. $C_{22}H_{20}O_3N_2$. Вычислено: $M = 360.1468$.

2-(Азокан-1-ил)проп-1-инил-1-гидроксиантрацен-9,10-дион (268л)

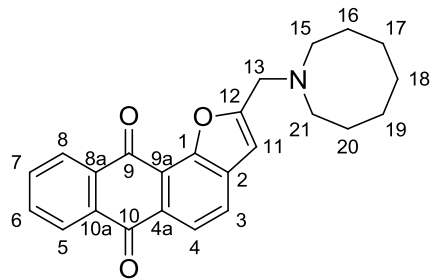


Коричневый порошок. Выход 47%. Т. пл.: 89.9 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 3421 (OH), 2922 (C-H), 2218 (C $\equiv$ C), 1666 (C=O), 1633 (C=O), 1281 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 332 (3.54), 425 (3.80). Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.):

1.53-1.67 (м, 10H, H-16-20), 2.68-2.77 (м, 4H, H-15,21), 3.67 (с, 2H, H-13), 7.71-7.77 (м, 2H, H-3,4), 7.78-7.82 (м, 2H, H-6,7), 8.25-8.32 (м, 2H, H-5,8), 13.09 (с, 1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (75 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 26.0 (C-16,20), 27.4 (C-18), 27.6 (C-17,19), 48.6 (C-13), 53.2 (C-15,21), 78.4 (C-11), 96.9 (C-12), 115.7 (C-9a), 118.9 (C-4), 119.9 (C-2), 126.9 (C-8), 127.3 (C-5), 132.0 (C-10a), 132.9 (C-8a), 133.5 (C-4a), 134.1 (C-6), 134.8 (C-7), 139.7 (C-3), 162.8 (C-1), 181.8 (C-10), 188.7 (C-9). Найдено: m/z 373.1675 $[M]^+$. $C_{24}H_{23}O_3N$. Вычислено: $M = 373.1673$.

2-(Азокан-1-илметил)антра[1,2-*b*]фуран-9,10-дион (269л)

Коричневый порошок. Выход 13%. Т. пл.: 106.4 °C (разл.). ИК-спектр (KBr, ν , cm^{-1}): 2916 (C-H), 1670 (C=O), 1296 (C-O). УФ-спектр (EtOH), λ_{max}/nm ($lg\epsilon$): 279 (4.41), 364 (3.80). Спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$, δ , м.д.): 1.48-1.73 (м, 10H, H-16-20), 2.65-2.81 (м, 4H, H-15,21), 3.97 (с, 2H, H-13), 6.72 (с, 1H, H-11), 7.70-7.80 (м, 2H, H-6,7), 7.86 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H,



Н-3), 8.19 (д, $J = 8.1$ Гц, 1Н, Н-4), 8.23-8.33 (м, 2Н, Н-5,8). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3 , δ , м.д.): 25.9 (C-16,20), 27.5 (C-18), 27.7 (C-17,19), 53.9 (C-15,21), 55.8 (C-13), 103.9 (C-11), 118.2 (C-9a), 122.0 (C-4), 126.0 (C-3), 126.8 (C-8), 126.9 (C-5), 129.3 (C-2), 133.1 (C-10a), 133.6 (C-8a), 133.7 (C-6), 133.8 (C-7), 136.2 (C-4a), 151.6 (C-1), 164.1 (C-12), 182.4 (C-10), 183.1 (C-9). Найдено: m/z 373.1667 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$.
Вычислено: $M = 373.1673$.

Результаты и выводы

1. Предложены подходы к синтезу 2-арил- или 4-арил(гетарил)- или 2,4-диарилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов на основе реакции кросс-сочетания 2-бром-, 4-иод или 2,4-дибромзамещенных 1-гидроксиантрахинонов с арил(гетарил) борными кислотами. Выявлена высокая активность 2-арил-4-бром-1-гидроксиантрахинонов в реакции Сузуки-Мияура, позволившая синтезировать 2,4-диарилзамещенные 1-гидроксиантрахиноны с различными арильными заместителями в положениях С-2 и С-4.

2. Установлено, что 1-гидрокси-4-иодантрахинон легко реагирует с арилацетиленами в условиях реакции Соногаширы в присутствии тетрабутиламмоний бромида с образованием с высоким выходом 4-арилэтинил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов. Реакцией кросс-сочетания 1-гидрокси-2-иод- и 1-гидрокси-4-иод-антрахинонов с триметилсилилацетиленом синтезированы 1-гидрокси-2-триметилсилил- или 1-гидрокси-4-триметилсилилэтинилантрахиноны, десилирование которых действием тетрабутиламмоний фторида позволило получить терминальные ацетилены. Реакция кросс-сочетания 2-бром-1-гидроксиантрахинона с фенилацетиленом сопровождается образованием продукта циклизации – 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона.

3. Изучена трехкомпонентная медь-катализируемая реакция 1-гидрокси-4-этинилантрахинона с формалином и вторичными аминами. Наибольший выход продуктов реакции достигнут в присутствии моногидрата ацетата меди (II). Найдено, что взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантрахинона с линейными аминами протекает с меньшим осмолением и большими выходами, чем реакции с циклическими аминами. Показана возможность прямого получения 1-(3-аминопропинил)-4-гидрокси-9,10-антрахинона из 1-гидрокси-4-триметилсилилэтинилантрацен-9,10-диона.

4. Показано, что взаимодействие 1-гидрокси-2-этинилантрахинона с формалином и вторичными аминами в присутствии одновалентной меди протекает с образованием двух продуктов: 2-[3-(*N*-замещенного)аминопропинил-1-гидроксиантрахинона и 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона, соотношение которых зависит от времени реакции и природы амина. Увеличение времени реакции сопровождается увеличением выхода замещенных по атому азота 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов.

5. В институте цитологии и генетики СО РАН получены данные по цитотоксичности 26 новых арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и 16 новых 4-(аминопропинил)-1-гидроксиантрахинонов. Выявлены перспективные ингибиторы роста опухолевых клеток человека, действие которых на клеточные линии глиобластомы, рака простаты и рака груди аналогичны действию доксорубина. Новые антрахиноны относительно безопасны по отношению к иммортализованным клеткам легочных фибробластов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

-
- 1 Malik, E.M., Muller, C.E. Anthraquinones as pharmacological tools and drugs // *Medicinal Research Reviews*. – 2016. – V. 36. – N 4. – P. 705–748.
 - 2 Лавренов, В.А., Лавренова, Г.В. Полная энциклопедия лекарственных растений. Т. I, II. Изд-во СПб, Идательский дом "Нева" Москва, Алма-Пресс. – 1999. – С. 816.
 - 3 Zheng, Q., Wu, H., Guo, J., Nan, H., Chen, S., Yang, J., Xu, X. Review of Rhubarbs: Chemistry and Pharmacology // *Chinese Herbal Medicines*. . – 2013. – V. 5. – N 1. – P. 9–32.
 - 4 Cuoco, G., Mathe, C., Archier, P., Maâtaoui, M., Vieillescazes, C. Cytohistological and phytochemical study of madder root extracts obtained by ultrasonic and classical extractions // *Phytochemical Analysis*. – 2009. – V. 20. – N 6. – P. 484–490.
 - 5 Manojlovic, N.T., Solujic, S., Sukdolak, S., Milosev, M. Antifungal activity of *Rubia tinctorum*, *Rhamnus frangula* and *Caloplaca cerina* // *Fitoterapia*. – 2005. – V. 76. – N 2. – P. 244–246.
 - 6 Bodede, O., Prinsloo, G. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological significance of the genus *Bulbine* (Asphodelaceae) // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2020. – V. 260. – P. 112986.
 - 7 Husain, I., Manda, V., Alhusban, M., Dale, O.R., Bae, J., Avula, B., Gurley, B.J., Chittiboyina, A.G., Khan, I.A., Khan, S.I. Modulation of CYP3A4 and CYP2C9 activity by *Bulbine natalensis* and its constituents: An assessment of HDI risk of *B. natalensis* containing supplements // *Phytomedicine*. – 2021. – V. 81. – N 4. – P. 153416.
 - 8 Bringmann, G., Mutanyatta-Comar, J., Knauer M., Abegaz, B.M. Knipholone and related 4-phenylanthraquinones: Structurally, pharmacologically, and biosynthetically remarkable natural products // *Natural Product Reports*. – 2008. – V. 25. – N 4. – P. 696–718.
 - 9 Waltenberger, B., Avula, B., Ganzera, M., Khan, I.A., Stuppner, H., Khan, S.I. Transport of sennosides and sennidines from *Cassia angustifolia* and *Cassia senna* across Caco-2 monolayers – an in vitro model for intestinal absorption // *Phytomedicine*. – 2008. – V. 15. – N 5. – P. 373–377.
 - 10 Coopoosamy, R.M., Magwa, M.L. Antibacterial activity of chrysophanol isolated from *Aloe excelsa* (Berger) // *African Journal of Biotechnology*. – 2006. – V. 5. – N 16. – P. 1508–1510.
 - 11 Hatano, T., Uebayashi, H., Ito, H., Shiota, S., Tsuchiya, T., Yosida, T. Phenolic constituents of Cassia seed and antibacterial effect of some naphthalenes and anthraquinones on Methicillin-

Resistant *Staphylococcus aureus* // Chemical Pharmaceutical Bulletin. – 1999. – V. 47. – N 8. – P. 1121-1127.

12 Lu, C., Wang, H., Lv, W., Xu, P., Zhu, J., Xie, J., Liu, B., Lou, Z. Antibacterial properties of anthraquinones extracted from rhubarb against *Aeromonas hydrophila* // Fisheries Science. – 2011. – V. 77. – N 3. – P. 375–384.

13 Ayo, R.G., Amupitan, J.O., Zhao, Y. Cytotoxicity and antimicrobial studies of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-anthraquinone (emodin) isolated from the leaves of *Cassia nigricans* Vahl // African Journal of Biotechnology. – 2007. – V. 6. – N 11. – P. 1276-1279.

14 Agarwal, S.K., Singh, S.S., Verma, S., Kumar, S. Antifungal activity of anthraquinone derivatives from *Rheum emodi* // Journal of Ethnopharmacology. – 2000. – V. 72. – N 1-2. – P. 43–46.

15 Bringmann, G., Menche, D., Bezabih, M., Abegaz, B.M., Kaminsky, R. Antiplasmodial activity of knipholone and related natural phenylanthraquinones, Planta Med. – 1999. – V. 65. – N 8. – P. 757–758.

16 Barros, I.B. de, Souza Daniel, J.F. de, Pinto, J.P., Rezende, M.I., Filho, R.B., Ferreira, D.T. Phytochemical and antifungal activity of anthraquinones and root and leaf extracts of *Coccoloba mollis* on phytopathogens // Brazilian Archives of Biology and Technology. – 2011. – V. 54. – N 3. – P. 535–541.

17 Abdissa, D., Geleta, G., Bacha, K., Abdissa, N. Phytochemical investigation of *Aloe pulcherrima* roots and evaluation for its antibacterial and antiplasmodial activities // PLoS ONE. – 2017. – V. 12. – N 3. – P. 1–10.

18 Lee, M.S., Sohn, C.B. Anti-diabetic properties of chrysophanol and its glucoside from rhubarb rhizome // Biol. Pharm. Bull. – 2008. – V. 31. – P. 2154-2157.

19 Feilcke, R., Arnouk, G., Raphane, B., Richard, K., Tietjen, I., Andrae-Marobela, K., Erdmann, F., Schipper, S., Becker, K., Arnold, N., Frolov, A., Reiling, N., Imming, P., Fobofou, S.A.T. Biological activity and stability analyses of knipholone anthrone, a phenyl anthraquinone derivative isolated from *Kniphofia foliosa* Hochst. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2019. – V. 174. – P. 277–285.

20 Lee, W., Yoon, G., Hwang, Y.R., Kim, Y.K., Kim, S.-N. Anti-obesity and hypolipidemic effects of *Rheum undulatum* in high-fat diet-fed C57BL/6 mice through protein tyrosine phosphatase 1B inhibition // BMB Reports. – 2012. – V. 45. – N 3. – P. 141–146.

21 Lee, M.S., Sohn, C.B. Anti-diabetic properties of chrysophanol and its glucoside from rhubarb rhizome // Biological and Pharmaceutical Bulletin. – 2008. – V. 31. – N 11. – P. 2154–2157.

-
- 22 Zhang, J., Kang, H., Wang, L., Zhao, X., He, L. Chrysophanol ameliorates high-fat diet-induced obesity and inflammation in neonatal rats // *Pharmazie*. – 2018. – V. 73. – N 4. – P. 228–233.
- 23 Süleyman, H., Demirezer, L.O., Kuruuzum, A., Banoglu, Z.N., Gocer, F., Ozbakir, G., Gepdiremen, A. Antiinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. roots // *Journal of Ethnopharmacology*. – 1999. – V. 65. – N 2. – P. 141–148.
- 24 Kim, S.J., Kim, M.-C., Lee, B.-J., Park, D.-H., Hong, S.-H., Um, J.-Y. Anti-inflammatory activity of chrysophanol through the suppression of NF- κ B/caspase-1 activation *in vitro* and *in vivo* // *Molecules*. – 2010. – V. 15. – N 9. – P. 6436–6451.
- 25 Yu, C., Qi, D., Sun, J.-F., Li, P., Fan, H.-Y. Rhein prevents endotoxin-induced acute kidney injury by inhibiting NF- κ B activities // *Scientific Reports*. – 2015. – V. 5. – N 4. – P. 1–16.
- 26 Huang, Q., Lu, G., Shen, H.-M., Chung, M.C.M., Ong, C.N. Anti-cancer properties of anthraquinones from rhubarb // *Medicinal Research Reviews*. – 2007. – V. 27. – N 5. – P. 609–630.
- 27 Xie, L., Tang, H., Song, J., Long, J., Zhang, L., Li, X. Chrysophanol: a review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics // *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. – 2019. – V. 71. – N 10. – P. 1475–1487.
- 28 Zhang, H., Guo, Z., Wu, N., Xu, W., Han, L., Li N., Han, Y. Two novel naphthalene glucosides and an anthraquinone isolated from *Rumex dentatus* and their antiproliferation activities in four cell lines // *Molecules*. – 2012. – V. 17. – N 1. – P.
- 29 Jasril, J., Lajis, N.H., Mooi, L.Y., Abdullah, M.A., Sukari, M.A., Ali, A.M. Antitumor promoting and antioxidant activities of anthraquinones isolated from the cell suspension culture of *Morinda elliptica*. *Asia Pac J Mol Biol Biotechnol*. – 2003. – V. 11. – N 1. – P. 3–7.
- 30 Kuroda, M., Mimaki, Y., Sakagami, H., Sashida, Y. Bulbinelonesides A-E, phenylanthraquinone glycosides from the roots of *Bulbinella floribunda* // *Journal of Natural Products*. – 2003. – V. 66. – N 6. – P. 894–897.
- 31 Draganov, A.B., Yang, X., Anifowose, A., De La Cruz, L.K.C., Dai, C., Ni, N., Chen, W., De Los Santos, Z., Gu, L., Zhou, M., Wang, B. Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: Anthraquinone analogs // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 2019. № 17 (27). C. 3860–3865.
- 32 Anifowose, A., Yuan, Z., Yang, X., Pan, Z., Zheng, Y., Zhang, Z., Wang, B. Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: Amino acid prodrugs of anthraquinone analogs // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V. 30. – N 2. – P. 1–4.

-
- 33 Tian, W., Li, J., Su, Z., Lan, F., Li, Z., Liang, D., Wang, C., Li, D., Hou, H. Novel Anthraquinone Compounds Induce Cancer Cell Death through Paraptosis // *ACS Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – V. 10. – N 5. – P. 732–736.
- 34 Carney, S.L., Broadmore, R.J., Tomlinson, R., Kingston, A., Gallagher, P.T., Owton, W.M., Miles, M.V., Brunavs, M., Smith, C.W., Hicks, T.A., Dobson, D.R., Steggles, D.J., Ambler S.J., Halliday, K.A. Anthraquinones related to rhein inhibit glucose uptake into chondrocytes. a mechanism for antiosteoarthritis drugs? // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 1997. – V. 1. – N 7. – P. 817-822.
- 35 Liu, J., Wu, F., Chen, C. Design and synthesis of aloe-emodin derivatives as potent anti-tyrosinase, antibacterial and anti-inflammatory agents // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – V. 25. – N 22. – P. 5142–5146.
- 36 Grover, J., Kumar, V., Singh, V., Bairwa, K., Sobhia, M.E., Sanjay, M. Jachak Synthesis, biological evaluation, molecular docking and theoretical evaluation of ADMET properties of nepodin and chrysophanol derivatives as potential cyclooxygenase (COX-1, COX-2) inhibitors // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 80. – P. 47–56.
- 37 Bringmann, G., Maksimenka, K., Mutanyatta-Comar, J., Knauer, M., Bruhn, T. The absolute axial configurations of knipholone and knipholone anthrone by TDDFT and DFT/MRCI CD calculations: a revision // *Tetrahedron*. – 2007. – V. 63. – N 39. – P. 9810–9824.
- 38 Bian, Y., Li, M., Fan, J., Du, J., Long, S., Peng, X. A proton-activatable aminated-chrysophanol sensitizer for photodynamic therapy // *Dyes and Pigments*. – 2017. – V. 147. – P. 476–483.
- 39 Atchison, J., Kamila, S., McEwan, C., Nesbitt, H., Davis, J., Fowley, C., Callan, B., McHale, A.P., Callan, J.F. Modulation of ROS production in photodynamic therapy using a pH controlled photoinduced electron transfer (PET) based sensitiser // *Chemical Communications*. – 2012. – V. 51. – N 94. – P. 16832–16835.
- 40 Suneela, D., Dipmala, P. Synthesis and pharmacokinetic profile of rhein- boswellic acid conjugate // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2012. – V. 22. – N 24. – P. 7582–7587.
- 41 Tan, J.H., Zhang, Q.-X., Huang, Z.-S., Chen, Y., Wang, X.-D., Gu, L.-Q., Wu, J.Y. Synthesis, DNA binding and cytotoxicity of new pyrazole emodin derivatives // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 41. – N 9. – P. 1041–1047.
- 42 Mellidis, A.S., Papageorgio, V.P. NOVEL METHOD FOR SELECTIVE ESTERIFICATION OF POLYHYDROXY-ANTHRAQUINONES // *Tetrahedron Letters*. – 1986. – V. 27. – N 48. – P. 5881–5882.

-
- 43 Kharlamova, T. Synthesis and HIV-1 RNase H-activity of new alizarin acetyl derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2009. – V. 45. – N 5. – P. 629–633.
- 44 Yao, G., Ye, M., Dai, W., Pan, Y., Ouyang, X., Wang, H. Synthesis, cytotoxicity, DNA binding, and apoptosis of alizarin 2-O-side-chain derivatives // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2014. – V. 50. – N 2. – P. 242–246.
- 45 Valderrama, J.A., Leiva, H., Tapia, R. Studies on quinones. Part. 33. Synthetic approach to podands containing quinone fragments // *Synthetic Communications*. – 2000. – V. 30. – N 4. – P. 737–749.
- 46 Lapini, A., Fabbri, P., Piccardo, M., di Donato, M., Lascialfari, L., Foggi, P., Cicchi, S., Biczysko, M., Carnimeo, I., Santoro, F., Cappelli, C., Righini, R. Ultrafast resonance energy transfer in the umbelliferone-alizarin bichromophore // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2014. – V. 16. – N 21. – P. 10059–10074.
- 47 Ye, M.Y., Yao, G.Y., Pan, Y.M., Liao, Z.X., Zhang, Y., Wang, H.S. Synthesis and antitumor activities of novel α -aminophosphonate derivatives containing an alizarin moiety // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – V. 83. – P. 116–128.
- 48 Huang, R., Jin, L., Yao, G., Dai, W., Huang, X., Liao, Z.X., Wang, H. Synthesis and molecular docking study of novel alizarin derivatives containing phosphoryl amino acid moiety as potential antitumor agents // *Medicinal Chemistry Research*. – 2017. – V. 26. – N 10. – P. 2363–2374.
- 49 Budniok, S., Walczak, K.Z. Convenient Synthesis of 1,4-Dihydroxy-2-(ω -Hydroxyalkoxy)Anthracene-9,10-Diones and their Conjugation with D-Glucal // *Letters in Organic Chemistry*. – 2012. – V. 9. – N 8. – P. 539–544.
- 50 Yavari, I., Azad, L., Sanaeishoar, T. Synthesis of new functionalized alizarins from alizarin, acetylenic esters, and phosphorus nucleophiles // *Monatshefte für Chemie*. – 2011. – V. 142. – N 6. – P. 643–647.
- 51 Azad, L., Sanaeishoar, H., Yavari, I. A new efficient synthesis of highly functionalized alizarins from alizarin, acetylenic esters, and isocyanides // *Monatshefte für Chemie*. – 2016. – V. 147. – N 7. – P. 1251–1256.
- 52 Melliou, E., Magiatis, P., Mitaku, S., Skaltsounis, A.-L., Pierre, A., Atassi G., Renard, P. 2,2-Dimethyl-2H-anthra[2,3-*b*]pyran-6,11-diones: A new class of cytotoxic compounds // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2001. – V. 9. – N 3. – P. 607–612.
- 53 Banerjee, T., Suresh, M., Ghosh, H.N., Das, A. Competitive binding of Ba^{2+} and Sr^{2+} to 18-crown-6 in a receptor with a 1-methoxyanthraquinone analogue as the other binding site // *European Journal of Inorganic Chemistry*. – 2011. – N 30. – P. 4680–4690.

-
- 54 Mahal, A., Villinger, A., Langer, P. Synthesis of 1,2-diarylanthraquinones by site-selective Suzuki-Miyaura reactions of the bis(triflate) of alizarin // *Synlett.* – 2010. – N 7. – P. 1085–1088.
- 55 Akrawi, O.A., Hussain, M., Langer, P. Site-selective Suzuki-Miyaura reactions of the bis(triflate) of 1,3-dihydroxyanthraquinone // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – N 10. – P. 1093–1095.
- 56 Drivas, I., Blackburn, R.S., Rayner, C.M. Natural anthraquinonoid colorants as platform chemicals in the synthesis of sustainable disperse dyes for polyesters // *Dyes and Pigments.* – 2011. – V. 88. – N 1. – P. 7–17.
- 57 Wang, W., Bai, Z., Zhang, F., Wang, C., Yuan, Y., Shao, J. Synthesis and biological activity evaluation of emodin quaternary ammonium salt derivatives as potential anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 56. – N 4. – P. 320–331.
- 58 Zheng, Y., Zhu, L., Fan, L., Zhao, W., Wang, J., Hao, X., Zhu, Y., Hu, X., Yuan, Y., Shao, J., Wang, W. Synthesis, SAR and pharmacological characterization of novel anthraquinone cation compounds as potential anticancer agents // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2017. – V. 125. – P. 902–913.
- 59 Kharlamova, T. Reaction of frangula-emodin with α -bromoalkylmethylketones // *Chemistry of Natural Compounds.* – 2007. – V. 43. – N 4. – P. 324–326.
- 60 Daub, K.S., Habermann, B., Hahn, T., Teich, L., Eger, K. Synthesis of 3-aryloxy-2-iodoemodines by oxidation of emodin with (diacetoxyiodo)arenes // *European Journal of Organic Chemistry.* – 2004. – N 4. – P. 894–898.
- 61 Duan, F., Li, X., Cai, S., Xin, G., Wang, Y., Du, D., He, S., Huang, B., Guo, X., Zhao, H., Zhang, R., Ma, L., Liu, Y., Du, Q., Wei, Z., Xing, Z., Liang, Y., Wu, X., Fan, C., Ji, C., Zeng, D., Chen, Q., He, Y., Liu, X., Huang, W. Haloemodin as novel antibacterial agent inhibiting DNA gyrase and bacterial topoisomerase I // *Journal of Medicinal Chemistry.* – 2014. – V. 57. – N 9. – P. 3707–3714.
- 62 Koerner, S.K., Hanai, J., Bai, S., Jernigan, F.E., Oki, M., Komaba, C., Shuto, E., Sukhatme, V.P. Lijun Sun, Design and synthesis of emodin derivatives as novel inhibitors of ATP-citrate lyase // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2017. – V. 126. – P. 920–928.
- 63 Alexander, J., Bhatia, A.V., Mitscher, L.A., Omoto, S., Suzuki, T. Methylation and Hydroxylation Studies on Aloe-emodin // *Journal of Organic Chemistry.* – 1980. – V. 45. – N 1. – P. 20–24.
- 64 Zhao, L.M., Zhang, L.M., Liu, J.J., Wan, L.J., Chen, Y.Q., Zhang, S.Q., Yan, Z.W., Jiang, J.H. Synthesis and antitumor activity of conjugates of 5-Fluorouracil and emodin // *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2012. – V. 47. – N 1. – P. 255–260.

-
- 65 Narender, T., Sukanyaa, P., Sharmab, K., Bathula, S.R. Preparation of novel antiproliferative emodin derivatives and studies on their cell cycle arrest, caspase dependent apoptosis and DNA binding interaction // *Phytomedicine*. – 2013. – V. 20. – N 10. – P. 890–896.
- 66 Kintsurashvili, L.A., Sikharulidze, M.I., Buyanov, V.N., Turabelidze, D.G. Synthesis of amino derivatives of 1,6,8-trihydroxy-3-methyl-9,10-antraquinone // *Chemistry of Natural Compounds*. – 1999. – V. 35. – N 6. – P. 619–620.
- 67 Zhao, L.M., Zhang, L.-M., Ma, F.-Y., Wang, X.-S., Jin, H.-S. Catalyst-free Mannich reaction of hydroxyanthraquinone: Facile access to emodin Mannich bases and anthraoxazines // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54. – N 22. – P. 2802–2805.
- 68 Pribytkova, L.N., Erzhanova, M.S. Phosphorylation of emodin // *Chemistry of Natural Compound*. – 1994. – V. 30. – N 2. – P. 193–196.
- 69 Waser, M., Lackner, B., Zuschrader, J., Muller, N., Falk, H. An efficient regioselective synthesis of endocrocin and structural related natural anthraquinones starting from emodin // *Tetrahedron Letters*. – 2005. – V. 46. – N 14. – P. 2377–2380.
- 70 Liao, G., Fan, J., Ludwig-Radtke, L., Backhaus, K., Li, S.-M. Increasing Structural Diversity of Natural Products by Michael Addition with ortho-Quinone Methide as the Acceptor // *Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – V. 85. – N 2. – P. 1298–1307.
- 71 Chalothorn, T., Rukachaisirikul, V., Phongpaichit, S., Pannara, S., Tansakul, C. Synthesis and antibacterial activity of emodin and its derivatives against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Tetrahedron Letters*. – 2019. – V. 60. – N 35. – P. 151004.
- 72 Rajagopalan, T.R., Seshadri, T.R. Synthesis of citreorosein and aloe-emodin // *Proceedings of the Indian Academy of Sciences - Section A*. – 1956. – V. 44. – N 6. – P. 418–422.
- 73 Zhu, X., Ye, X., Yuan, L., Ding, Y., Zhang, B., Li, X. Synthesis and hypoglycemic activity evaluation of 7-alkoxyl-rhein // *Medicinal Chemistry Research*. – 2012. – V. 21. – N 4. – P. 421–427.
- 74 Shi, D.H., Huang, W., Li, C., Wang, L.-T., Wang, S.-F. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of aloe-emodin derivatives as new acetylcholinesterase inhibitors // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. – 2013. – V. 21. – N 5. – P. 1064–1073.
- 75 Xing-Ri, C., Kazutoshi, T., Takeshi, S., Jyunichi, K., Fusao, K., Setsuo, S. Preparation of 1,8-di-O-alkylaloe-emodins and 15-amino-, 15-thiocyano-, and 15-selenocyanochrysophanol derivatives from aloe-emodin and studying their cytotoxic effects // *Chem. Pharm. Bull.* – 2008. – V. 56. – N 4. – P. 497–503.

- 76 Gonnot, V., Tisserand, S., Nicolas, M., Baati, R., Mioskowski, C. Total synthesis of rhein and diacerhein via a directed ortho metalation of an aromatic substrate // *Tetrahedron Letters*. – 2007. – V. 48. – N 40. – P. 7117–7119.
- 77 Xu, X., Qi, X., Yan, Y., Qi, J., Qian, N., Guo, L., Li, C., Wang, F., Huang, P., Zhou, H., Jiang, M., Yang, C., Deng, L. Synthesis and biological evaluation of rhein amides as inhibitors of osteoclast differentiation and bone resorption // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2016. – V. 123. – P. 769–776.
- 78 Narender, T., Sukanya, P., Sharmab, K., Bathula, S.R. Apoptosis and DNA intercalating activities of novel emodin derivatives // *RSC Advances*. – 2013. – V. 3. – N 17. – P. 6123–6131.
- 79 Fonteneau, N., Martin, P., Mondon, M., Ficheux, H., Gesson, J.-P. Synthesis of quinone and xanthone analogs of rhein // *Tetrahedron*. – 2001. – V. 57. – N 44. – P. 9131–9135.
- 80 Anifowose, A., Yuan, Z., Yang, X., Pan, Z., Zheng, Y., Zhang, Z., Wang, B. Upregulation of p53 through induction of MDM2 degradation: Amino acid prodrugs of anthraquinone analogs // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2020. – V. 30. – N 2. – P. 1-4.
- 81 Bringmann, G., Menche, D. First, atropo-enantioselective total synthesis of the axially chiral phenylanthraquinone natural products knipholone and 6'-O-methylknipholone // *Angewandte Chemie - International Edition*. – 2001. – V. 9. – N 40. – P. 1687–1690.
- 82 Bringmann, G., Menche, D., Kraus, J., Muhlbacher, J., Peters, K., Peters, E.-M., Brun, R., Bezabih, M., Abegaz, B.M. Atropo-enantioselective total synthesis of knipholone and related antiplasmodial phenylanthraquinones // *Journal of Organic Chemistry*. – 2002. – V. 16. – N 67. – P. 5595–5610.
- 83 Mehta, H.S., Parikh, V.B., Pal, U., Menon, S.K. Liquid membrane transportation of fluoride ions with alizarin based azacrown ether Zr-complex // *Journal of Fluorine Chemistry*. – 2006. – V. 9. – N 127. – P. 1228–1234.
- 84 Fonge, H. Synthesis and preliminary evaluation of mono-[¹²³I]iodohypericin monocarboxylic acid as a necrosis avid imaging agent // *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – V. 14. – N 17. – P. 4001–4005.
- 85 Fonge, H., Jin, L., Wang, H., Bormans, G., Ni, Y., Verbruggen, A. Synthesis and preliminary biological evaluation of a ^{99m}Tc-labeled hypericin derivative as a necrosis avid imaging agent // *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*. – 2008. – V. 1. – N 51. – P. 33–40.
- 86 Gruszecka-Kowali, E., Zalkow, L.H. AN IMPROVED SYNTHESIS OF HYPERICIN AND RELATED COMPOUNDS // *Organic Preparations and Procedures International: The New Journal for Organic Synthesis*. – 2000. – V. 32. – N 1. – P. 57–61.

-
- 87 Khanal, P., Patil, B.M., Chand, J., Naaz, Y. Anthraquinone Derivatives as an Immune Booster and their Therapeutic Option Against COVID-19 // *Nat. Products Bioprospect.* – 2020. – V. 10. – N 5. – P. 325–335.
- 88 Maia, G., Maschion, F.C., Tanimoto, S.T., Vaik, K., Mäeorg, U., Tammeveski, K. Attachment of anthraquinone derivatives to glassy carbon and the electrocatalytic behavior of the modified electrodes toward oxygen reduction // *J. Solid State Electrochem.* – 2007. – V. 11. – N 10. – P. 1411–1420.
- 89 Salabert, J., Sebastián, R.M., Vallribera, A. Anthraquinone dyes for superhydrophobic cotton // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – N 75. – P. 14251–14254.
- 90 Zhu, X., Chen, Q., Yang, Y., Ai, X., Chen, S., Song, Y. Synthesis and anti-inflammatory effects of novel emodin derivatives bearing azole moieties // *Arch. Pharm. (Weinheim).* – 2020. – V. 353. – N 2. – P. 1-12.
- 91 Paudel, P., Shrestha, S., Park, S.E., Seong, S.H., Fauzi, F.M., Jung, H.A., Choi, J.S. Cite Emodin derivatives as multi-target-directed ligands inhibiting monoamine oxidase and antagonizing vasopressin V1Areceptors // *ACS Omega.* – 2020. – V. 5. – N 41. – P. 26720–26731.
- 92 Gecibesler, I.H., Dislib, F., Bayindirc, S., Toprakc, M., Tufekcid, A.R., Yaghioglug, A.S., Altund, M., Kocake, A., Demirtasf, I., Adem, S. The isolation of secondary metabolites from *Rheum ribes* L. and the synthesis of new semi-synthetic anthraquinones: Isolation, synthesis and biological activity // *Food Chem.* – 2021. – V. 342. – N 4. – P. 128378.
- 93 Lown, J.W. Anthracycline and anthraquinone anticancer agents: Current status and recent developments // *Pharmacol. Ther.* – 1993. – V. 60. – N 2. – P. 185–214.
- 94 Liang, X., Wu, Q., Luan, S., Yin, Z., He, C., Yin, L., Zou, Y., Yuan, Z., Li, L., Song, X., He, M., Lv, Z., Zhang, W. A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade // *Eur. J. Med. Chem.* – 2019. – V. 171. – P. 129–168.
- 95 Yang, X., Sun, G., Yang, C., Wang, B. Novel rhein analogues as potential anticancer agents // *ChemMedChem.* – 2011. – V. 6. – N 12. – P. 2294–2301.
- 96 Zuravka I., Sosic, A., Gatto, B., Göttlich, R. Synthesis and evaluation of a bis-3-chloropiperidine derivative incorporating an anthraquinone pharmacophore // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2015. – V. 25. – N 20. – P. 4606–4609.
- 97 Zarren, G., Shafiq, N., Arshad, U., Rafiq, N., Parveen, S., Ahmad, Z. Copper-catalyzed one-pot relay synthesis of anthraquinone based pyrimidine derivative as a probe for antioxidant and antidiabetic activity // *J. Mol. Struct.* – 2021. – V. 1227. – P. 129668.

-
- 98 Fries, K., Schurmann, G. Uber 4-Amino-antrachinon 1-sulfensaure // *Berichte der deutschen chemischen gesellschaft.* – 1919. – Bd. 52. – S. 2182-2195.
- 99 Галевская, Т.П., Мороз, А.А., Мясникова, Р.Н., Шварцберг, М.С. Иодирование антрахинонов // *ЖОрХ.* – 1988. – V. 24. – N 2. – P. 405-410.
- 100 Babudri, F., De Palma, D., Farinola, G.M., Ragni, R., Naso, F. Synthesis of functionalized anthraquinones via coupling reactions of 2,6-diiodo-1,5-dioctyloxy-9,10-anthraquinone // *Synthesis (Stuttg).* – 2008. – N 8. – P. 1227–1232.
- 101 Сиражетдинова, Н.С., Клименко, Л.С., Савельев, В.А., Шульц, Э.Э. Исследование реакции Сузуки в ряду бромпроизводных 1-гидроксиантрахинона // Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии". Шерегеш, Кемеровская обл. Сборник тезисов. – 09-16.03.2018. – С. 169.
- 102 Jeffery T. On the efficiency of tetraalkylammonium salts in Heck type reactions // *Tetrahedron.* – 1996. – V. 52. – N 30. – P. 10113–10130.
- 103 Reetz, M.T., Westermann, E. Phosphane-Free Palladium-Catalyzed Coupling Reactions: The Decisive Role of Pd Nanoparticles // *Angew. Chemie Int. Ed.* – 2000. – V. 39. – N 1. – P. 165–168.
- 104 Gooßen, L.J., Koley, D., Hermann, H., Thiel, W. The mechanism of the oxidative addition of aryl halides to Pd-catalysts: A DFT investigation // *Chem. Commun.* – 2004. – N 19. – P. 2141–2143.
- 105 Chernyshev, V.M., Khazipov, O.V., Eremin, D.B., Denisova, E.A., Ananikov, V.P. Formation and stabilization of nanosized Pd particles in catalytic systems: Ionic nitrogen compounds as catalytic promoters and stabilizers of nanoparticles // *Coord. Chem. Rev.* – 2021. – V. 437. – P. 213860.
- 106 Sirazhetdinova, N.S., Savelyev, V.A., Frolova, T.S., Baev, D.S., Klimenko, L.S., Chernikov, I.V., Oleshko, O.S., Sarojan, T.A., Pokrovskii, A.G., Shults, E.E. 1 -Hydroxyanthraquinones Containing Aryl Substituents as Potent and Selective Anticancer Agents // *Molecules.* – 2020. – V. 25. – N 11. – P. 1–26.
- 107 Сиражетдинова, Н.С., Клименко, Л.С., Савельев, В.А., Шульц, Э.Э. Синтез арил(гетарил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Сузуки // *Химия и химическое образование XXI века Сборник материалов V Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной Международному году Периодической таблицы химических элементов.* Санкт-Петербург. – 2019. – С. 73.

- 108 Баранов, Д.С., Василевский, С.Ф. Реакция гуанидина с *пери*-замещенными R-этиил-9,10-антрахинонами, содержащими электронодонорные заместители // Изв. РАН. Серия химическая. – 1010. – Т. 5. – P. 1008-1011.
- 109 Vasilevsky, S.F., Baranov, D.S., Mamatyuk, V.I., Gatilov, Y.V., Alabugin, I.V. An unexpected rearrangement that disassembles alkyne moiety through formal nitrogen atom insertion between two acetylenic carbons and related cascade transformations: New approach to *Sampangine* derivatives and polycyclic aromatic amides // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74. – N 16. – P. 6143–6150.
- 110 Baranov, D.S., Vasilevsky, S.F., Gold, B., Alabugin, I.V. Urea as an organic solvent and reagent for the addition/cyclization/fragmentation cascades leading to 2-R-7H-dibenzo[*de,h*]quinolin-7-one analogues of *Aporphinoid* alkaloids // RSC Adv. – 2011. – V. 1. – N 9. – P. 1745–1750.
- 111 Stepanov, A.A., Gornostaev, L.M., Vasilevsky, S.F., Arnold, E.V., Mamatyuk, V.I., Fadeev, D.S., Gold, B., Alabugin, I.V. Chameleonic reactivity of vicinal diazonium salt of acetylenyl-9,10- anthraquinones: Synthetic application toward two heterocyclic targets // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76. – N 21. – P. 8737–8748.
- 112 Baranov, D.S., Gold, B., Vasilevsky, S.F., Alabugin, I.V. Divergent cyclizations of 1-R-ethynyl-9,10-anthraquinones: Use of thiourea as a «S²⁻» equivalent in an «anchor-relay» addition mediated by formal C-H activation // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – N 5. – P. 2074–2082.
- 113 Vasilevsky, S.F., Baranov, D.S., Mamatyuk, V.I., Fadeev, D.S., Gatilov, Y.V., Stepanov, A.A., Vasilieva, N.V., Alabugin, I.V. Conformational flexibility of fused tetracenedione propellers obtained from one-pot reductive dimerization of acetylenic quinones // J. Org. Chem. – 2015. – V. 80. – N 3. – P. 1618–1631.
- 114 Vasilevsky, S.F., Stepanov, A.A. Fundamental and applied aspects of the chemistry of acetylenylquinones // Resour. Technol. – 2020. – V. 4. – N 4. – P. 30–43.
- 115 Kondo, M., Uchikawa, M., Zhang, W.-W., Namiki, K., Kume, S., Murata, M., Kobayashi, Y., Nishihara, H. Protonation-induced cyclocondensation of 1-aryl ethynylantraquinones: expanding the π conjugation // Angew. Chemie. – 2007. – V. 119. – N 33. – P. 6387–6390.
- 116 Липеева, А.В., Шульц, Э.Э. Исследование растительных кумаринов. Синтез и превращения 7-алкинилкумаринов // Химия гетероциклических соединений. – 2017. – Т. 53. – N 12. – С. 1302-1309.
- 117 Lauder, K., Toscani, A., Scalacci, N., Castagnolo, D. Synthesis and reactivity of propargylamines in organic chemistry // Chem. Rev. – 2017. – V. 117. – N 24. – P. 14091–14200.

-
- 118 Chernyak, D., Chernyak, N., Gevorgyan, V. Efficient and general synthesis of 3-aminoindolines and 3-aminoindoles *via* copper-catalyzed three-component coupling reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2010. – V. 352. – N 6. – P. 961–966.
- 119 Huffman, M.A., Yasuda, N., DeCamp, A.E., Grabowski, E.J.J. Lithium Alkoxides of Cinchona Alkaloids as Chiral Controllers for Enantioselective Acetylide Addition to Cyclic *N*-Acyl Ketimines // *J. Org. Chem.* – 1995. – V. 60. – N 6. – P. 1590–1594.
- 120 Tramontini, M., Angiolini, L. Further advances in the chemistry of mannich bases // *Tetrahedron.* – 1990. – V. 46. – N 6. – P. 1791–1837.
- 121 Hattori, K., Miyata, M., Yamamoto, H. Highly selective and operationally simple synthesis of enantiomerically pure β -amino esters via double stereodifferentiation // *J. Am. Chem. Soc.* – 1993. – V. 115. – N 3. – P. 1151–1152.
- 122 Miura, M., Enna, M., Okuro, K., Nomura, M. Copper-catalyzed reaction of terminal alkynes with nitrones. Selective synthesis of 1-aza-1-buten-3-yne and 2-azetidinone derivatives // *J. Chem. Inf. Model.* – 1995. – V. 60. – P. 4999–5004.
- 123 Peshkov, V.A., Pereshivko, O.P., Van der Eycken, E.V. A walk around the A3-coupling // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – N 10. – P. 3790–3807.
- 124 Volkova, Y., Baranin, S., Zavarzin, I. A3 coupling reaction in the synthesis of heterocyclic compounds // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – V. 363. – N 1. – P. 40–61.
- 125 Sirazhetdinova, N.S., Savelyev, V.A., Baev, D.S., Golubeva, T.S., Klimenko, L.S., Tolstikova, T.G., Ganbaatar, J., Shults, E.E. Synthesis, characterization and anticancer evaluation of nitrogen- substituted 1-(3-aminoprop-1-ynyl)-4-hydroxyanthraquinone derivatives *Medicinal Chemistry Research* – 2021. – V. 30. – N 8. – P. 1541–1556.
- 126 Сиражетдинова, Н.С., Клименко, Л.С., Савельев, В.А., Шульц, Э.Э. Синтез и превращения 4-алкинил-1-гидроксиантрахинонов // Сборник тезисов Всероссийской научной конференции «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». Пансионат МГУ Красновидово. – 2020. – С. 84.
- 127 Писккунов, А.В., Мороз, А.А., Шварцберг, М.С. Нуклеофильное присоединение вторичных аминов к ацетиленилантрахинонам // *Известия АН. Серия хим.* – 1986. – Т. 3. – С. 864–869.
- 128 Wilson, J.K., Sargent, J.M., Elgie, A.W., Hill, J.G., Taylor, C.G. A feasibility study of the MTT assay for chemosensitivity testing in ovarian malignancy // *Br. J. Cancer.* – 1990. – V. 62. – N 2. – P. 189–194.
- 129 Khan, S.N., Lal, S.K., Kumar, P., Khan, A.U. Effect of mitoxantrone on proliferation dynamics and cell-cycle progression // *Biosci. Rep.* – 2010. – V. 30. – N 6. – P. 375–381.

-
- 130 Kushwaha, P. P., Vardhan, P.S., Kapewangolo, P., Shuaib, M., Prajapati, S.K., Singh, A.K., Kumar, S. *Bulbine frutescens* phytochemical inhibits notch signaling pathway and induces apoptosis in triple negative and luminal breast cancer cells // *Life Sci.*– 2019. – V. 234.– P. 116783.
- 131 Koyama, M., Takahashi, K., Chou, T.C., Darzynkiewicz, Z., Kapuscinski, J., Kelly, T.R., Watanabe, K.A. Intercalating agents with covalent bond forming capability. A novel type of potential anticancer agents. 2. Derivatives of chrysophanol and emodin // *J. Med. Chem.*. T.. № 7. C.– 1989. – V. 32. – N 7. – P. 1594–1599.
- 132 Katzhendler, J., Gean, K.-F., Barad, G., Tashma, Z., Ben-Shoshan, R., Ringel, I., Bachrach, U., Ramu, A. Synthesis of aminoanthraquinone derivatives and their in vitro evaluation as potential anti-cancer drugs // *Eur. J. Med. Chem.* – 1989. – V. 24. – N 1. – P. 23–30.
- 133 Smith, P.J., Blunt, N.J., Desnoyers, R., Giles, Y., Patterson, L.H. DNA topoisomerase II-dependent cytotoxicity of alkylaminoanthraquinones and their N-oxides // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 1997. – V. 39. – N 5. – P. 455–461.
- 134 Huang, H., Chin, H., Yeh, P., Yuan, C. Structure-based design and synthesis of regioisomeric disubstituted aminoanthraquinone derivatives as potential anticancer agents // *Helv. Chim. Acta.* – 2004. – V. 87. – P. 999–1006.
- 135 Pors, K., Shnyder, S.D., Teesdale-Spittle, P.H., Hartley, J.A., Zloh, M., Searcey, M., Patterson, L.H. Synthesis of DNA-directed pyrrolidinyl and piperidinyl confined alkylating chloroalkylaminoanthraquinones: Potential for development of tumor-selective N-oxides // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – N 24. – P. 7013–7023.
- 136 Liang, X., Wu, Q., Luan, S., Yin, Z., He, C., Yin, L., Zou, Y., Yuan, Z., Li, L., Song, X., He, M., Lv, C., Zhang, W. A comprehensive review of topoisomerase inhibitors as anticancer agents in the past decade // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. – 2019. – V. 171. – P. 129–168.
- 137 Wang, W., Hu, S., Gu, Y., Yan, Y., Stovall, D.B., Li, D., Sui, G. Human MYC G-quadruplex: From discovery to a cancer therapeutic target // *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer.* – 2020. – V. 1874. – N 2. – P. 188410.
- 138 Sun, D., B. Thompson, B.E. Cathers, M. Salazar, Kerwin, S.M., Trent, J.O., Jenkins, T.C., Neidle, S., Hurley, L.H. Inhibition of human telomerase by a G-Quadruplex-Interactive compound // *J. Med. Chem.* – 1997. – V. 40. – N 14. – P. 2113–2116.
- 139 Roy, S., Ali, A., Kamra, M., Muniyappa, K., Bhattacharya, S. Specific stabilization of promoter G-Quadruplex DNA by 2,6-disubstituted amidoanthracene-9,10-dione based dimeric distamycin analogues and their selective cancer cell cytotoxicity // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – V. 195. – P. 112202.

-
- 140 Shchekotikhin, A.E., Glazunova, V.A., Dezhenkova, L.G., Luzikov, Y.N., Sinkevich, Y.B., Kovalenko, L.V., Buyanov, V.N., Balzarini, J., Huang, F.C., Lin, J.J., Huang, H.S., Shtil, A.A., Preobrazhenskaya, M.N. Synthesis and cytotoxic properties of 4,11-bis[(aminoethyl)amino]anthra[2,3-*b*]thiophene-5,10-diones, novel analogues of antitumor anthracene-9,10-diones // *Bioorganic Med. Chem.* – 2009. – V. 17. – N 5. – P. 1861–1869.
- 141 Manet, I., Manoli, F., Zambelli, B., Andreano, G., Masi, A., Cellai, L., Monti, S. Affinity of the anthracycline antitumor drugs Doxorubicin and Sabarubicin for human telomeric G-quadruplex structures // *Physical Chemistry Chemical Physics*. – 2011. – V. 13. – N 2. – P. 540–551.
- 142 Bilgen, E., Çetinkol, Ö.P. Doxorubicin exhibits strong and selective association with VEGF Pu₂₂ G-quadruplex // *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.* – 2020. – V. 1864. – N 12. – P. 129720.
- 143 Ongaro, A., Ribaud, G., Zagotto, G., Memo, M., Gianoncelli, A. Synthesis via A3 coupling reaction of anthracene-propargylamine as a new scaffold for the interaction with DNA // *ChemistrySelect*. – 2019. – V. 36. – N 45. – P. 13138-13142.
- 144 Ластовский, Р.П. Методы получения химических реактивов и препаратов Выпуск 26 Москва. – 1974. – Т. 26. – N 4. – С. 18.
- 145 Джемилев, У.М., Поподько, Н.Р., Козлова, Е.В. Металлокомплексный катализ в органическом синтезе. – М: Химия. – 1999 – С. 104, 109.