

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

На правах рукописи

Руденко Дарья Сергеевна

**СИНТЕЗ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ НА ОСНОВЕ
3-АРИЛ(АЛКИЛ)АМИНО-1,4-НАФТОХИНОН-4-ОКСИМОВ**

1.4.3 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

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

Красноярск 2024

Оглавление

Введение	4
Глава 1. Литературный обзор.....	9
1.1. Природные и синтетические производные 1,4-нафтохинона	9
1.1.1. Алкилированные и гидроксильированные производные.	9
1.1.2. Аминопроизводные.....	11
1.1.3. Гетероциклические хиноны	14
1.2. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе аминонафтохинонов.....	18
1.2.1. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов на основе 2-алкил(арил)амино-3-Х-1,4-нафтохинонов	18
1.2.2. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом.....	22
1.2.3. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов реакцией 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью.....	26
1.2.4. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов реакцией 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой	28
1.2.5. Синтез N-оксидов азотсодержащих гетероциклов на основе ариламинонафтохинонов.....	30
1.2.6. Получение оксимов 1,4-нафтохинона и его производных	34
1.3. Нитрозофенол-хиноноксимная таутомерия в растворах и твердой фазе	41
Заключение к литературному обзору	47
Глава 2. Обсуждение результатов	48
2.1. Особенности взаимодействия 2-арил(алкил)амино-1,4- нафтохинонов с гидроксиламином	48
2.2. Взаимодействие (4 <i>E</i>)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин- 1(4 <i>H</i>)-онов с нитрующей смесью и нитрозилсерной кислотой	57

2.2.1. Синтез 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов реакцией (4 <i>E</i>)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4 <i>H</i>)-оно в с нитрующей смесью в уксусной кислоте.....	57
2.2.2. Реакции (4 <i>E</i>)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4 <i>H</i>)-оно в с нитрозилсерной кислотой	63
2.3. Химические свойства 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов	64
2.3.1. Ацилирование 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов	64
2.3.2. Восстановление 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов	66
2.4. Особенности взаимодействия (4 <i>E</i>)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4 <i>H</i>)-оно в с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом.....	67
2.5. Изучение антипролиферативной активности полученных продуктов.....	75
Глава 3. Экспериментальная часть	80
3.1. Синтез и свойства (4 <i>E</i>)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4 <i>H</i>)-оно в	82
3.2. Синтез и свойства 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов.....	87
3.3. Ацилирование 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов	90
3.4. Синтез и свойства (6 <i>E</i>)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4 <i>b</i> ,11 <i>b</i> -дигидрокси-4 <i>b</i> ,5-дигидробензо[<i>f</i>]индено[1,2- <i>b</i>]индол-11,12(6 <i>H</i> ,11 <i>bH</i>)-дионо в.....	92
3.5. Получение 1-алкил-3'Н-спиро[бензо[<i>f</i>]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1 <i>H</i>)-тетраоно в и 13-алкил(бензил)бензо[<i>f</i>]изохромено[4,3- <i>b</i>]индол-5,7,12(13 <i>H</i>)-трионо в.....	97
Выводы	103
Благодарности	104
Список сокращений	106
Список литературы	108

Введение

Хиноны и их производные интересны тем, что данный класс веществ обладает высокой реакционной способностью. Это позволяет использовать их в качестве синтонов в тонком органическом синтезе. В то же время, структурный скелет многих природных соединений составлен из конденсированных бензольных колец, которые в процессе биосинтеза могут превращаться в хиноны. В основном, это производные нафталина, антрацена, фенантрена и тетрацена. Более сложные полициклические системы встречаются редко [1].

Долгое время основным направлением исследований в области химии хиноидных соединений был поиск новых синтетических красителей. Однако в ряде работ российских и зарубежных ученых показано, что синтетические и природные производные хинонов обладают разнообразными свойствами и поэтому известны не только как пигменты [2-5], но и как люминофоры [6], витамины, антибиотики, антиоксиданты [7-10]. Известны производные нафтохинонов, которые действуют как цитостатические и противоопухолевые агенты, например, некоторые аминафтохиноны и их азотистые гетероциклические производные [11-16]. Таким образом, в последние десятилетия выделилась еще одна область применения хинонов – создание лекарственных препаратов на их основе [17, 18].

В то же время, наличие карбонильных групп в углеродном скелете делает такие вещества кардиотоксичными. Основой кардиотоксичности хинонов является восстановление хиноидного фрагмента до семихинонового радикала, который участвует в генерации токсичных супероксидных анион-радикалов [19, 20]. Замена карбонильной группы на иминогруппу – один из возможных путей решения данной проблемы, поскольку, согласно литературным данным [21-23], некоторые хинонимины сохраняют свою высокую антипролиферативную активность, при этом их кардиотоксичность уменьшается по сравнению с исходными хинонами. В связи с этим работа по

модификации карбонильных групп в ароматическом ядре представляется достаточно актуальным и перспективным направлением.

Таким образом, **целью** данного исследования является получение азотсодержащих гетероциклов на основе 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов путем взаимодействия их с нитрующей смесью, нитрозилсерной кислотой и 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином).

В соответствии с поставленной целью необходимо решить следующие **задачи**:

1. Изучить взаимодействие синтезированных нами 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нитрующей смесью и нитрозилсерной кислотой.
2. Изучить взаимодействие 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нингидрином в различных условиях.
3. Изучить строение, свойства образующихся продуктов с помощью физико-химических методов анализа, а также возможность таутомерного равновесия с соответствующими нитрозоформами в твердом виде и в растворе.

Новизна работы. В настоящей работе показано, что обработка 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов нитрующей смесью или нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте приводит к 5-гидрокси-10-Х-бензо[*a*]феназин 12-оксидам – потенциальным донорам оксида азота NO. Структура полученных продуктов подтверждена физико-химическими методами анализа, в том числе методами двумерной спектроскопии (HMBC, HSQS, NOESY, COSY) и рентгеноструктурного анализа.

Изучены химические свойства 5-гидрокси-10-Х-бензо[*a*]феназин 12-оксидов, а именно, показана их способность к реакциям ацилирования и восстановления.

Показано, что в результате взаимодействия 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нингидрином в уксусной кислоте образуются (6*E*)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-

b]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы, а в более жестких условиях (нагревание в ДМСО в присутствии метансульфокислоты) – 1-алкил-3'*H*-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраоны и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы, причем выход продуктов здесь зависит от выбранного температурного режима реакции.

Впервые показано, что некоторые 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимы и (6*E*)-5-ариламино-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы в твердом виде и в растворе существуют в состоянии таутомерного равновесия с соответствующими нитрозоформами, что подтверждается спектрами диффузного отражения и полосой поглощения в ЭСП данных соединений в области ~700 нм при концентрации раствора 10⁻² моль/л. Показано, что оксимы и индолдионы, содержащие в качестве радикала остатки алкил(бензил)аминов в растворе существуют только в хиноноксимной форме.

Теоретическая и практическая значимость. Синтезирован ряд новых (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов и предложены способы получения новых групп *N*-гетероциклических соединений на их основе: 5-гидрокси-10-*X*-бензо[*a*]феназин 12-оксиды и их ацилированные производные, (6*E*)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы, 1-алкил-3'*H*-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраоны и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы, перспективные для исследования их биологической активности. Показано, что в твердом виде и в растворе некоторые (4*E*)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-оны и (6*E*)-5-ариламино-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы существуют в состоянии таутомерного равновесия с соответствующими нитрозоформами, в то время как (4*E*)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-

оны и (6E)-5-алкил(бензил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-11,12(6H,11bH)-дионы – в хиноноксимной.

Апробация работы. Материалы исследования обсуждались на конференциях различного уровня, среди которых IX Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск, 2016; X Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья», посвященная 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. Красноярск, 2017; XI Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья», посвященная 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Красноярск, 2018; IV Марковниковские чтения «Органическая химия от Марковникова до наших дней». Всероссийская конференция с международным участием. Москва, 2018; XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Saint Petersburg, 2019; VI Марковниковские чтения «Органическая химия от Марковникова до наших дней». Всероссийская конференция. Москва, 2020; XIII Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск, 2020; XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск, 2021; XV Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск, 2022; Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии». Новосибирск, 2022; XVII Всероссийская научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья». Красноярск, 2024.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-00663, 2018-2020 г.) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (проект № 2022030908453, 2022-2023 гг.).

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 15 научных публикациях: из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных для размещения материалов диссертаций и 11 тезисов докладов конференций различного уровня.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (литературный обзор, результаты и их обсуждение, экспериментальная часть), выводов, списка сокращений, библиографического списка, который содержит 174 наименования. Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста, включает 108 рисунков и 4 таблицы.

Глава 1. Литературный обзор

1.1. Природные и синтетические производные 1,4-нафтохинона

1.1.1. Алкилированные и гидроксильные производные

Общеизвестно, что нафтохиноновое ядро широко распространено среди природных веществ. Природные нафтохиноны встречаются у животных (особенно часто у членистоногих и иглокожих), высших растений, лишайников, грибов и бактерий. Большинство из них – ярко окрашенные соединения, из-за чего сырьё, содержащее данные пигменты, используется для окраски тканей и кожи (рис. 1). Однако нафтохиноны и их производные обладают не только красящими свойствами, но и различными видами биологической активности, такими как: антиоксидантные, противоопухолевые, детергентные, антимикробные, антифридантные и многие другие [1, 24].

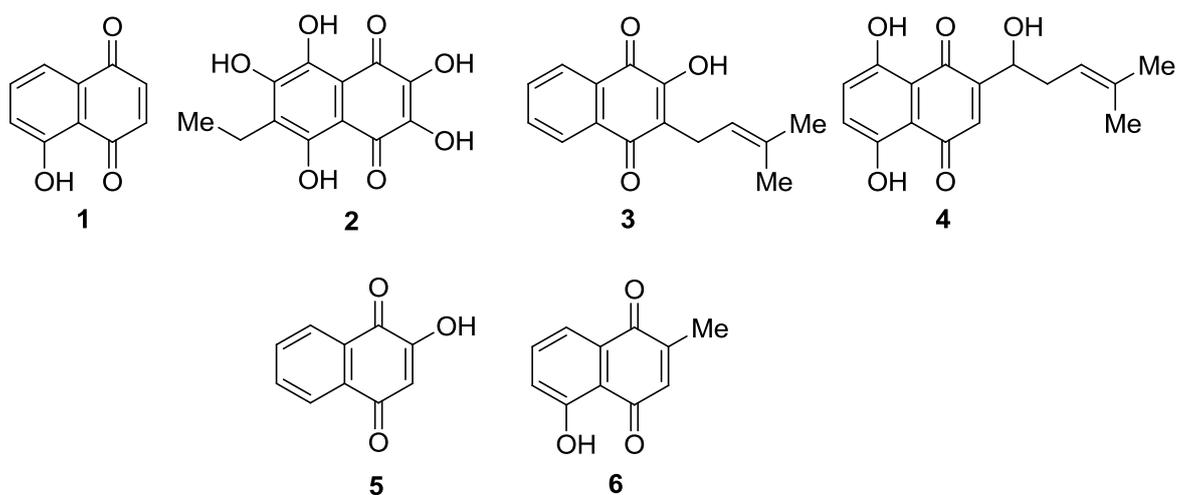


Рисунок 1 – Структурные формулы некоторых природных нафтохинонов

Например, 5-гидрокси-1,4-нафтохинон (юглон) (1) определяет не только аллелопатические свойства грецкого ореха, но также обладает антибактериальными, фунгицидными и цитотоксическими свойствами [9]. Авторами [25] показано, что юглон (1) и его О-ацетилгликозидные производные – 2- и 3-(тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилокси)-5-гидрокси-1,4-нафтохиноны 7, 8 показывают высокую противогрибковую активность по отношению к паразитическому грибку *Trichophyton mentagrophytes*. Кроме

того, соединения **1**, **7**, **8**, их тиоаналоги 2- и 3-(тетра-О-ацетил-β-D-глюкопиранозилтио)-5-гидрокси-1,4-нафтохиноны **9**, **10** и бромюглоны **11-19** оказывают цитостатическое действие на клетки асцитной карциномы Эрлиха [26, 27], рисунок 2.

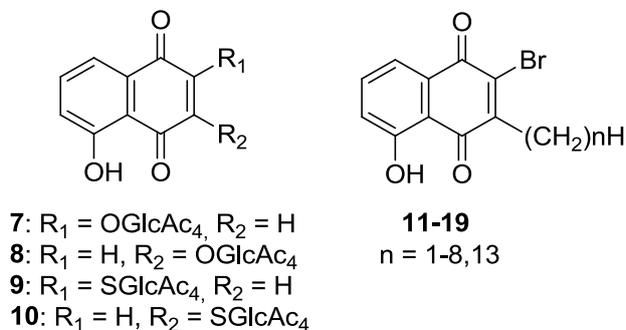


Рисунок 2 – Производные 1,4-нафтохинона, обладающие цитостатическим действием

Полигидроксильные и ацильные производные 5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинона – ярко окрашенные вещества – метаболиты водных беспозвоночных, известные как эхинохромы и спинохромы. Эхинохром А (**2**) проявляет свойства сильного антиоксиданта [28, 29], служит основой препарата Гистохром, применяемого в кардиологии и офтальмологии [29-31].

Лапахол (**3**) и шиконин (**4**), изначально известные как красящие вещества растений, позднее привлекли внимание исследователей своими разнообразными биологическими свойствами, в том числе – противоопухолевой активностью [1, 32-35]. Листья растения *Lawsonia inermis* (хна), также издавна знаменитые своими красящими свойствами, содержат 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**5**), известный как лаусон (лавсон) или хеннотаниновая кислота, который обладает антимикробным [36, 37] и антиоксидантным действием [38-40]. Плюмбагин (5-гидрокси-2-метил-1,4-нафтохинон) (**6**) содержится в корнях, листьях многих растений и обладает цитотоксическим [41, 42] и противомаларийным [43] действием.

В работе [44] показано, что лапахол (**3**), его гидрированный аналог (**3a**) и 2-метокси лапахол (**20**) умеренно активны в отношении карциномы Эрлиха (рис. 3).

лейкемии по сравнению с исходными субстратами **3**, **20**. Причем наилучшие показатели полумаксимальной ингибирующей концентрации ($IC_{50} = 16.94 \pm 1.25$ мкМ для карциномы Эрлиха и $IC_{50} = 14.11 \pm 1.39$ мкМ для лейкемии) наблюдались для вещества **25а**. Аминопроизводные лаусона **26 а, б, в** также изучались авторами данной работы. Оказалось, что замена гидроксильной группы в положении 2 на аминогруппу тоже увеличивает цитотоксичность продуктов **26**, хотя полумаксимальная ингибирующая концентрация IC_{50} для самого активного вещества этой серии **26а** выше, чем у **25а** и составляет 23.89 ± 2.3 мкМ (рис. 5).

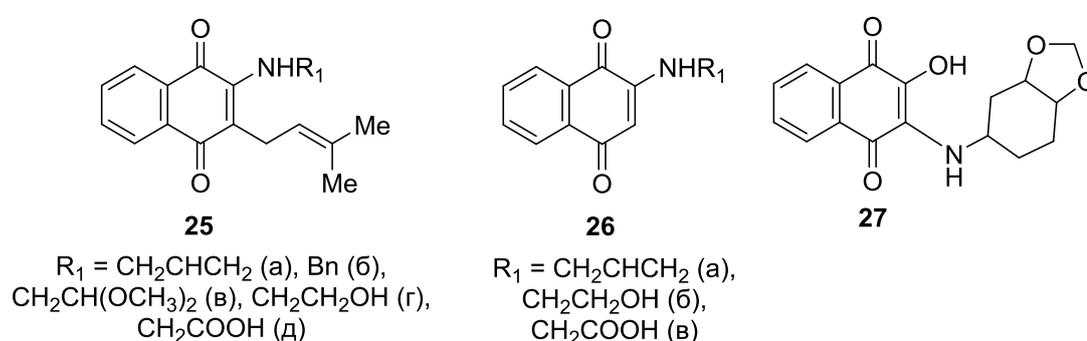
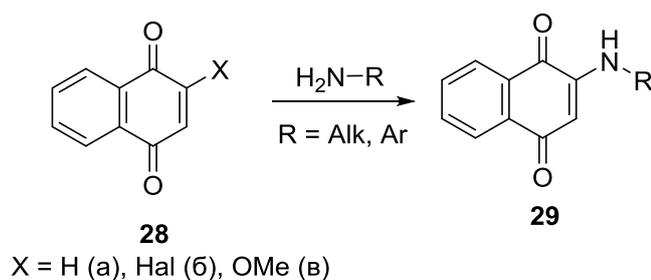


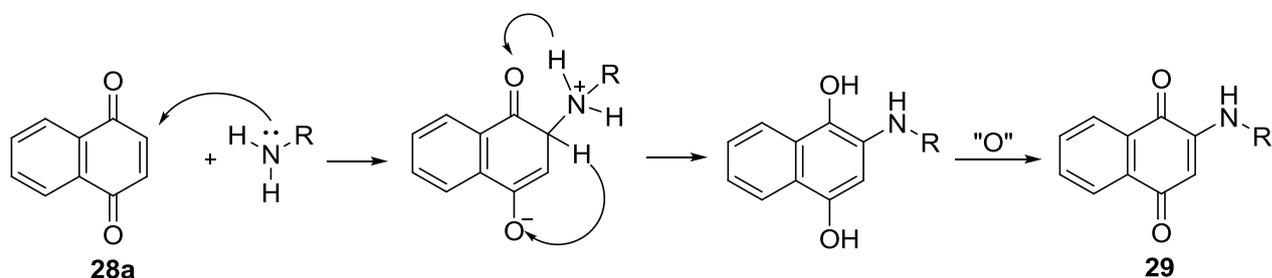
Рисунок 5 – Структурные формулы соединений **25-27**

В другой работе [47] указано, что аминопроизводное лапахола **27**, обладает цитотоксичностью по отношению к эпителиальным клеткам карциномы человека (рис. 5).

Следует отметить, что реакция алифатических и ароматических аминов с 1,4-нафтохиноном (**28а**) известна с 70-х годов XIX века [48-50]. С тех пор были разработаны два общих подхода к синтезу 2-алкил(арил)амино-1,4-нафтохинонов (**29**): во-первых, окислительное сочетание алкил- и ариламинов с 1,4-нафтохиноном **28а** или юглоном **1** [51-53] и во-вторых, реакции нуклеофильного замещения 2-галогеннафтохинонов **28б** или 2-метоксинафтохинона **28в** [53, 54] (рис. 6).

Рисунок 6 – Схема реакции образования 2-аминонафтохинонов **29**

Первый метод является примером преобразования связи $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-H}$, при котором новая связь $\text{C}^{\text{sp}^2}\text{-N}$ образуется в результате последовательности реакций присоединения-окисления – присоединение по типу Михаэля к еноновым системам [55, 56] на рисунке 7:

Рисунок 7 – Механизм реакции присоединения-окисления с образованием продукта **29**

2-Ариламино-1,4-нафтохиноны (**29**), содержащие один или несколько атомов галогена в ароматическом заместителе, с 1960-х годов известны как синтетические красители. Они окрашивают шерсть и синтетические волокна в желтый, оранжевый, красный и фиолетовый цвета [4]. 2-Ариламино-1,4-нафтохиноны **29** образуются путем кипячения в метаноле 1,4-нафтохинона (**28a**) с соответствующими ароматическими аминами согласно рисунку 8 [4]:

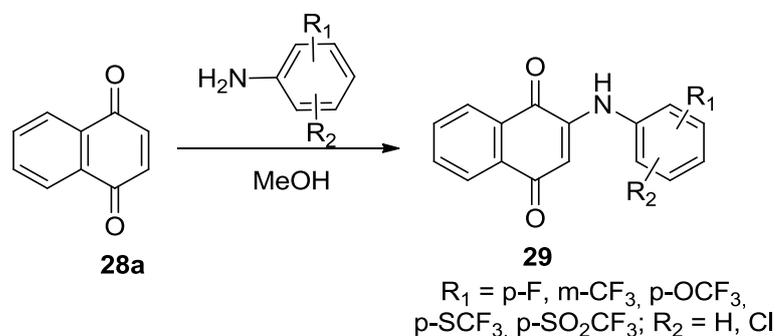


Рисунок 8 – Схема образования синтетических красителей

С другой стороны показано, что окислительное присоединение ароматических аминов к 1,4-нафтохинону (**28a**) с образованием 2-ариламино-1,4-нафтохинонов (**29**) катализируется ацетатом меди (II) в присутствии уксусной кислоты. В отсутствие катализатора реакции протекают медленнее и дают меньшие выходы с образованием большого количества побочных продуктов [53].

Аналогичная реакция 1,4-нафтохинона (**28a**) с 3- и 4-пиколиламинами дает соответствующие 2-ариламино-1,4-нафтохиноны **29'a**, **б** [57]. Кроме того, сравнивая реакции 1,4-нафтохинона (**28a**) с 4-аминотиофенолом и 4-аминофенолом авторами обнаружено, что реакция **28a**→**29'в** приводит к образованию связи C-N, а превращение **28a**→**30** – к образованию связи C-S, что объясняется большей нуклеофильностью тиольного фрагмента (рис. 9).

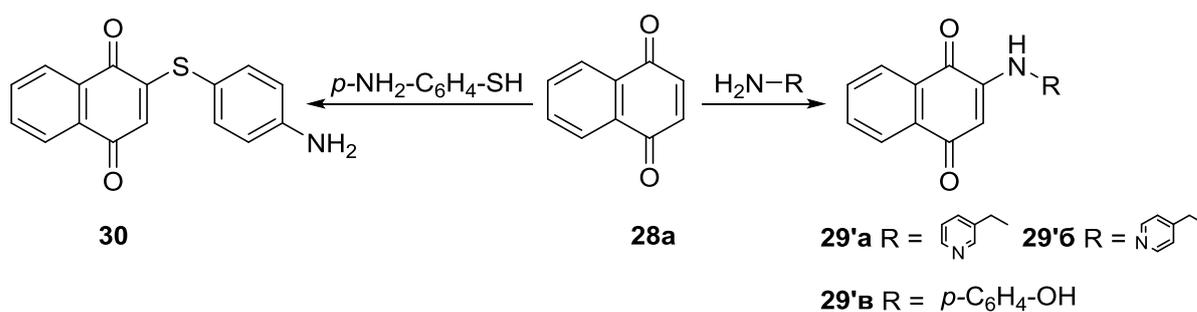


Рисунок 9 – Схема получения продуктов **29'** и **30**

1.1.3. Гетероциклические хиноны

Отдельного упоминания, благодаря широкому распространению в фармакологии и разнообразным свойствам, заслуживают O- и N-гетероциклические хиноны.

Так, в результате биосинтетических превращений замещенных нафтохинонов и нафтофенолов могут осуществляться реакции циклодегидратации и циклоприсоединения, приводящие к образованию производных нафтопирана и нафтофурана [1]. Например, циклизация лапахола (**3**) дает линейные нафтогетероциклы – α -лапахон (**31**) или нафтофуран **32** (рис. 10). Углеродный скелет линейного нафтопирана лежит в основе строения некоторых антибиотиков [1], кроме того показано [58, 59],

что α -лапахон (**31**) и его дегидрированный аналог (**31a**), а также нафтофуран **32** обладают антимикробным действием.

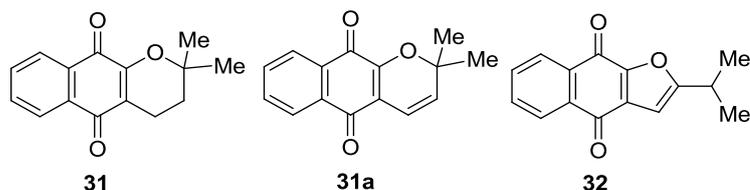


Рисунок 10 – Структурные формулы соединений **31**, **31a** и **32**

Хинон **33** и его аналоги проявляют антибактериальные, противогрибковые и противоопухолевые свойства [1], а соединение **34** (калофунгин) известно как антибиотик широкого спектра действия, выделенный и охарактеризованный в 1968 году американскими исследователями [60], рисунок 11.

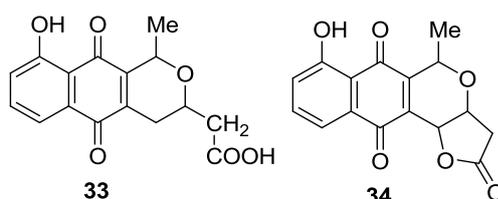


Рисунок 11 - Структурные формулы соединений **33** и **34**

Очень большую роль играют азотсодержащие гетероциклические хиноидные соединения [61].

Например, противоопухолевый антибиотик митомицин С (**35**) был выделен в 1950-х годах японскими микробиологами из ферментационных культур микроорганизма *Streptomyces caespitosus* [62], а его применение в клинической практике началось спустя 10 лет [63], рисунок 12.

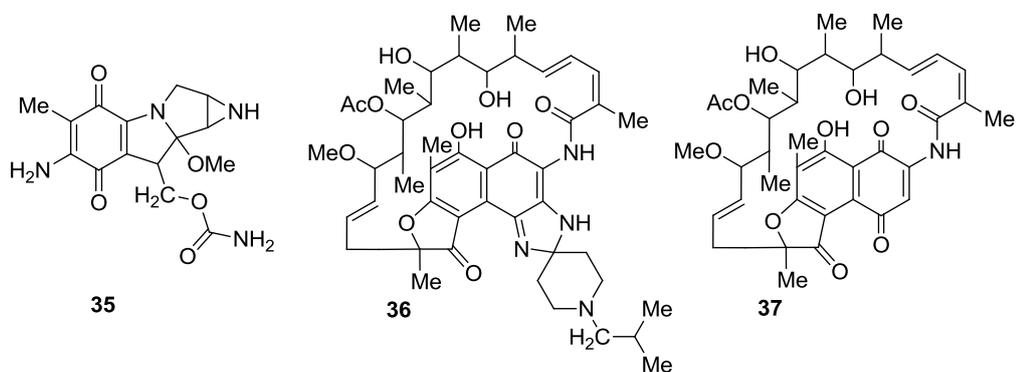


Рисунок 12 - Структурные формулы соединений **35- 37**

Рифамициновая группа антибиотиков оказывает бактерицидное действие путем блокирования ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий. Рифабутин (**36**) – полусинтетический антибиотик, разработанный итальянской фармацевтической компанией в 1975 году – в сравнении с рифамицином S (**37**) оказался более эффективным по действию на резистентные бактерии благодаря своей способности лучше проникать в клетки. Основная отличительная особенность в строении рифабутина (**36**) по сравнению с рифамицином S (**37**) – наличие иминового фрагмента вместо карбонильной группы, а также пяти- и шестичленного азотистого гетероцикла (рис. 12).

Брунеомицин (**38**) – клинически используемый противоопухолевый антибиотик, был получен исследователями Института по изысканию новых антибиотиков Академии медицинских наук СССР в 1963 году. По своему строению вещество **38** идентично стрептонигрину (**39**) – противоопухолевому и антибактериальному антибиотику на основе аминохинона [64], рисунок 13.

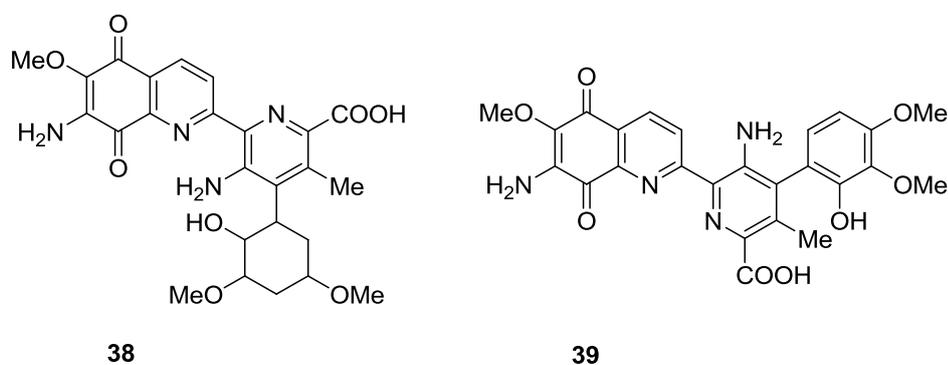


Рисунок 13 - Структурные формулы веществ **38**, **39**

Однако, несмотря на доказанную практическую значимость, некоторые хиноидные соединения ограниченно используются в медицинской практике вследствие их высокой кардиотоксичности. Основой кардиотоксичности является окислительный стресс, возникающий в клетке при восстановлении ферментами-редуктазами хиноидного фрагмента до семихинонового радикала, который в дальнейшем восстанавливает молекулы кислорода до токсичных анион-радикалов [19].

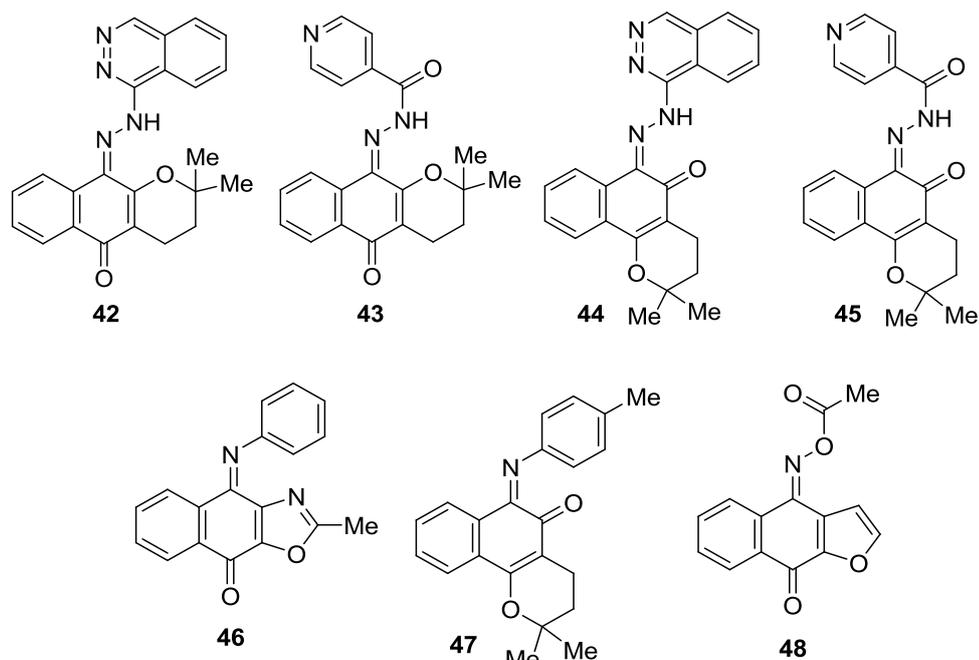


Рисунок 15 – Структурные формулы некоторых хинониминов, обладающие высокой противоопухолевой активностью

Таким образом, поиск способов получения иминопроизводных или гетероциклических производных 1,4-нафтохинона – перспективное направление нашего исследования.

1.2. Синтез азотсодержащих гетероциклов на основе аминанафтохинонов

1.2.1. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов на основе 2-алкил(арил)амино-3-Х-1,4-нафтохинонов

Гетероциклические производные 1,4-нафтохинона, например, такие как 1*H*-нафтоотриазол-4,9-дионы (**49**) проявляют различные виды биологической активности и запатентованы как потенциальные противоопухолевые агенты или антиаллергические препараты [70-72]. Причем показано [70], что соединение **49a** обладает очень низким значением полумаксимальной ингибирующей концентрации IC₅₀ (0.07-0.1 мкМ) в отношении способности замедлять действие ферментов-диоксигеназ.

На рисунке 16 показан синтез 1-фенил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-диона (**49a**), осуществленный Фрисом [73] на основе 2-анилино-3-хлор-1,4-нафтохинона (**50a**). Обработка субстрата **50a** нитритом натрия в ледяной

уксусной кислоте приводит к 2-(N-нитрозоанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинону (**51a**), который затем выделяют и вводят в реакцию с аммиаком. В результате этого взаимодействия образуется 2-амино-3-(N-нитрозоанилино)-1,4-нафтохинон (**52a**), циклизующийся в ледяной уксусной кислоте при нагревании с образованием 1-фенил-1*H*-нафтотриазол-4,9-диона (**49a**).

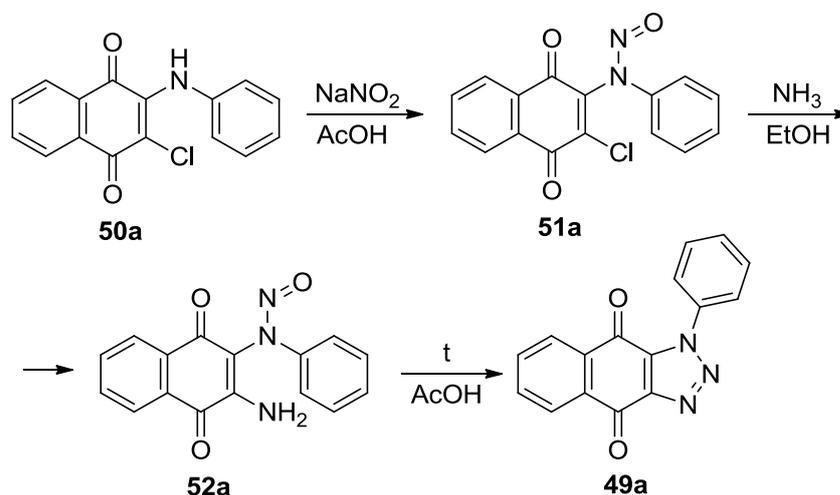


Рисунок 16 – Схема синтеза продукта **49a**

В целом методы получения замещенных 1-алкил(арил)-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дионов основываются не только на функционализации аминопроизводных нафтохинона [73, 74], но и на взаимодействии 1,4-нафтохинона с алкил(арил)азидами [70, 75, 76].

Так, Вольфом [75] в 1913 году впервые был предложен способ получения продукта **49a** путем взаимодействия 1,4-нафтохинона (**28a**) с фенилазидом (рис. 17). Позднее Физер [76] в 1935 году аналогичным способом получил 1-метил-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион (**49b**) при обработке 1,4-нафтохинона (**28a**) метилазидом.

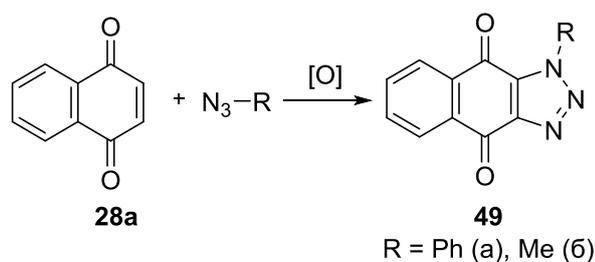


Рисунок 17 – Схема синтеза продукта **49a** с помощью фенилазида

Некоторые 1-*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион 2-оксиды (**53**) проявляют высокую цитотоксичность по отношению к раковым клеткам толстой кишки и аденокарциномы [77]. С целью минимизировать кардиотоксичное действие подобных веществ авторами исследовались продукты их оксимирования. Некоторые из полученных 1-*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион 4-оксим 2-оксидов (**54**) и продуктов их ацилирования (**55**) сохраняли высокие противоопухолевые свойства [77, 78].

1-*R*-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион 2-оксиды (**53**) получали по методике [79, 80] с выходом 50-60% (рис. 18). Предложенный авторами [79] многостадийный подход к синтезу 1*H*-1-алкилнафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксидов **53 б-г** позднее был упрощен для 1*H*-1-арилнафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4,9-дион-2-оксидов **53 а, д, е** [80] и не включал выделение и очистку промежуточных 2-(*N*-нитрозоариламино)-3-хлор-1,4-нафтохионов **51 а-е**:

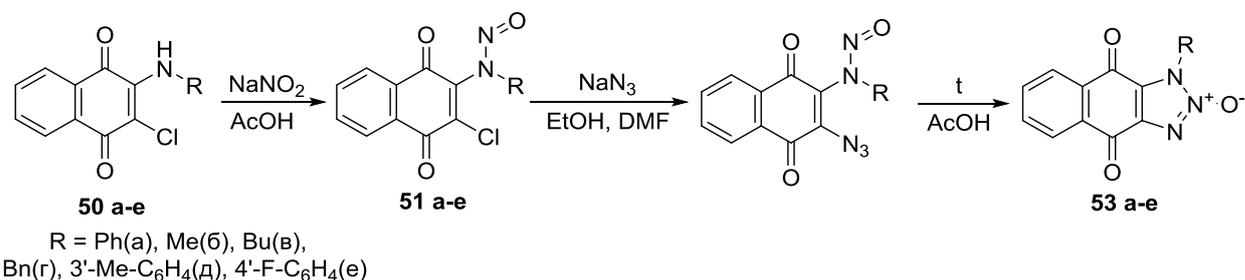
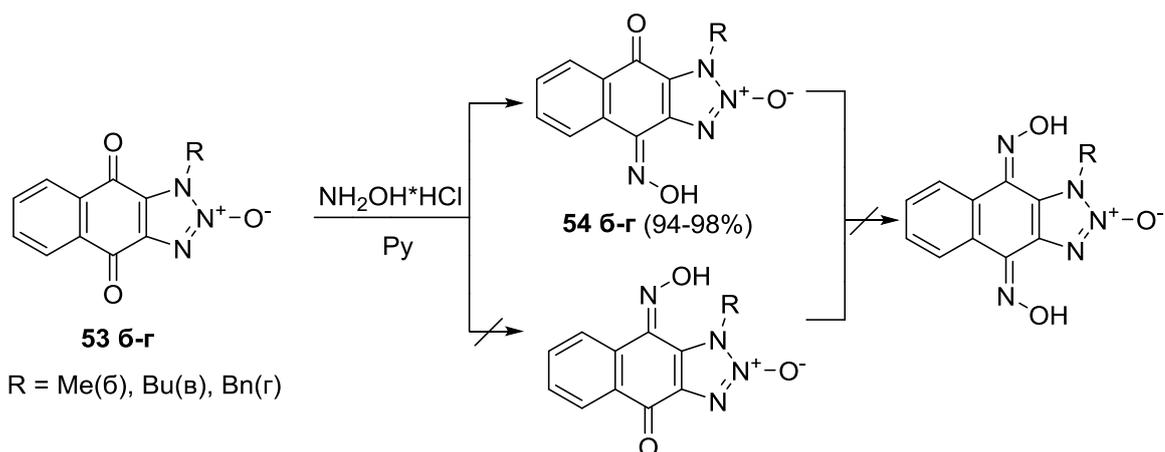
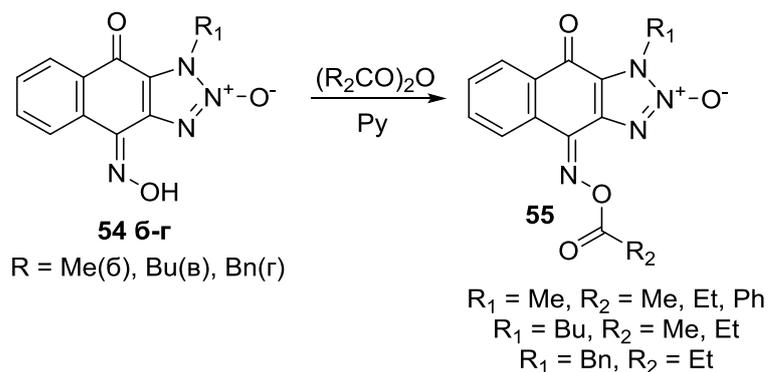


Рисунок 18 – Схема получения продуктов **53 а-е**

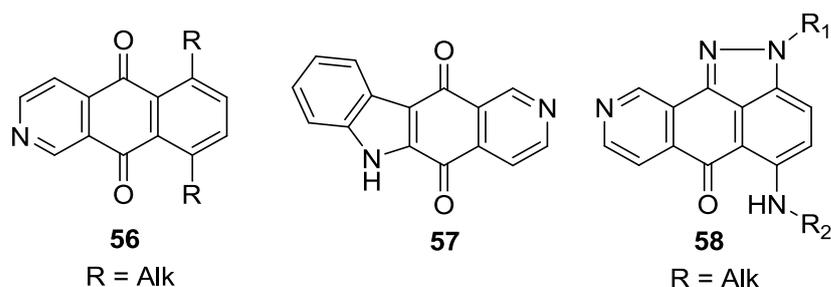
Дальнейшую функционализацию соединений **53 б-г** проводили путем кипячения в пиридине при 115°C с солянокислым гидроксиламином согласно схеме на рисунке 19. Даже при использовании избытка гидроксилamina происходит селективное оксимирование с образованием только 1-алкил(бензил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим 2-оксидов **54 б-г** с очень высоким выходом 94-98%.

Рисунок 19 – Схема функционализации соединений **53 б-г**

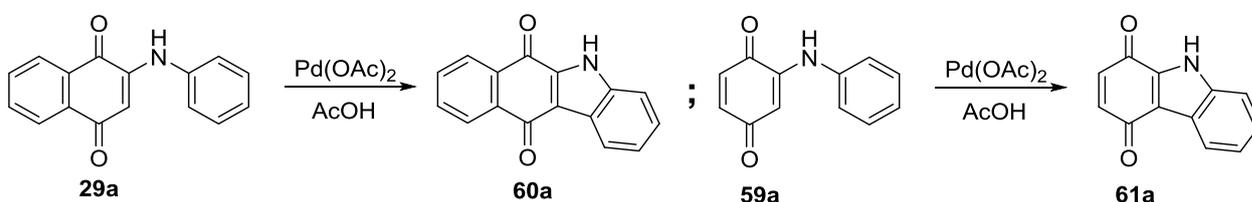
Далее 1-R-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-4-оксим 2-оксиды **54 б-г** подвергались ацилированию в пиридине при комнатной температуре в присутствии различных ацилирующих агентов с получением соответствующих 1-R-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4,9-дион-4-О-ацилоксимов **55** (рис. 20).

Рисунок 20 – Схема получения ацилоксимов **55**

В ряде работ других исследователей [81-84] кардиотоксичность полициклических хинонов снижалась путем замены атомов углерода в бензоидных циклах гетероатомами, например, атомами азота (**56**, **57**) или формированием нового азотистого гетероцикла (**58**) (рис. 21).

Рисунок 21 – Структурные формулы веществ **56-58**

Кроме того, установлено [85], что 2-анилино-1,4-нафтохинон **29a** или 2-анилино-1,4-бензхинон **59a** при кипячении в уксусной кислоте в присутствии ацетата палладия $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ превращаются в бензокарбазолдион **60a** или карбазолдион **61a** (рис. 22).

Рисунок 22 – Схема образования продуктов **60a** и **61a**

Продукты **60a** и **61a** исследовались на клеточных линиях рака шейки матки человека и нераковых клетках обезьяны. Оказалось, что полумаксимальная эффективная концентрация EC_{50} для бензокарбазолдиона **60a** составляет 1.8 ± 0.1 мкМ по отношению к раковым клеткам и >50 мкМ по отношению к нераковым клеткам, в то время как карбазолдион **61a** оказался не активным ($\text{EC}_{50} >50$ мкМ по отношению к раковым и нераковым клеткам) [85].

1.2.2. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

В последнее время широко исследуются реакции с использованием 2,2-дигидрокси-1,3-индандиона (нингидрина) **62**, приводящие к образованию конденсированных пиррольного и изохроменового циклов [86-89]. Подобные соединения и их производные – потенциальные агенты, проявляющие различные виды биологической активности [90, 91].

В работе [90] показано, что соединения **64**, содержащие конденсированные пиррольное и изохроменное кольца, образуются в результате перегруппировки атомов в промежуточном диоле **63**, полученном при взаимодействии нингидрина **62** и первичных ароматических аминов (рис. 23).

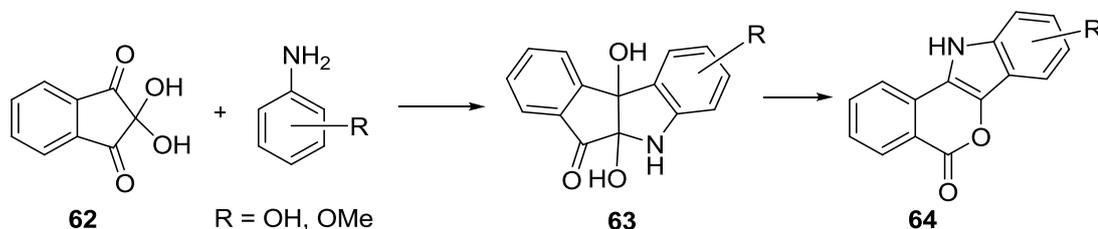


Рисунок 23 – Схема получения продукта **64**

В работах [92-94] авторами показан иной синтетический подход к веществам, подобным **63** и **64** (рис. 24).

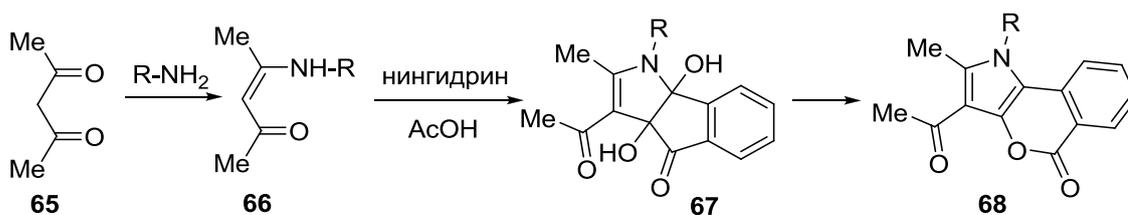


Рисунок 24 – Схема получения продукта **68**

Енамины **66** получали путем взаимодействия 1,3-дикетонов, например ацетилаcetона **65**, с первичными аминами. Полученные енамины **66** взаимодействуют с нингидрином **62** в ледяной уксусной кислоте и в конечном итоге образуют изохромены **68**, которые проявляют антиоксидантные свойства.

В реакции циклических енаминов **69** и нингидрина **62** получены продукты **70-72**, содержащие пиррольный цикл (рис. 25, 26). Продукты **70-72** обладают противоопухолевыми и цитотоксическими свойствами [93, 95, 96].

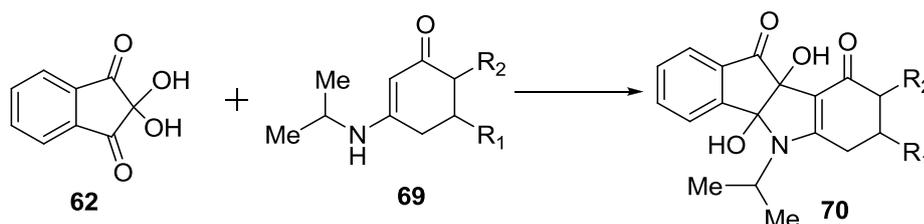
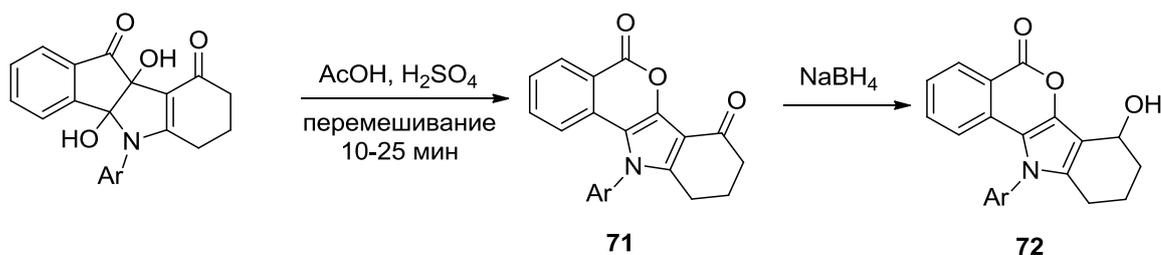
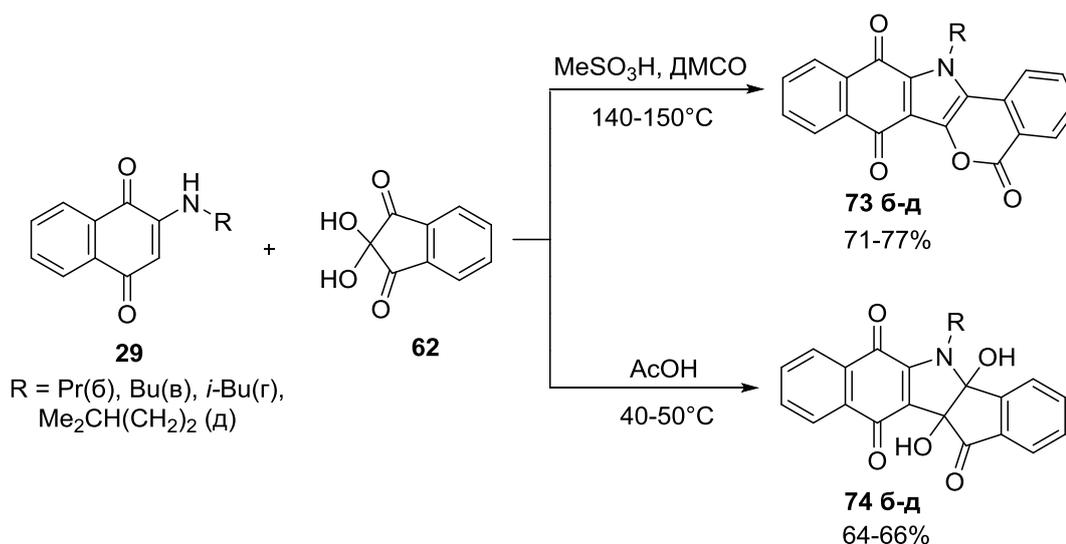


Рисунок 25 – Схема получения продукта **70**

Рисунок 25 – Схема получения продукта **72**

Учитывая, что 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны **29 б-д** имеют структурный фрагмент, идентичный енаминам **66**, авторами [87, 88] предложен удобный синтетический подход к бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионам **73 б-д** и 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионам **74 б-д** (рис. 27), похожим на описанные ранее продукты **67** и **68**.

Рисунок 27 – Схема образования продуктов **73 б-д** и **74 б-д**

Так, 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны **29 б-д** при 140-150°C в течение 30 минут реагируют с нингидрином **62** в ДМСО в присутствии метансульфокислоты, образуя 13-алкилбензо[*f*]изохромено-[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы **73 б-д** с достаточно высоким выходом 71-77%. Продукты **73 б-д** выкристаллизовывались из теплого ДМСО и не требовали дополнительной очистки. Взаимодействие реагентов **29 б-д** и **62** в более мягких условиях, а именно – в уксусной кислоте при 40-50°C, приводит к 4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-6,11,12(11*bH*)трионам **74 б-д**.

Соединения **74 б-г** показали умеренную активность ($IC_{50} > 12.5$ мкМ) на опухолевых клетках человека аденокарциномы толстой кишки [89].

Дальнейшая функционализация изохроменов **73 б-г** проводилась с использованием первичных или вторичных аминов, а также ацилирующих агентов [91], рисунок 28.

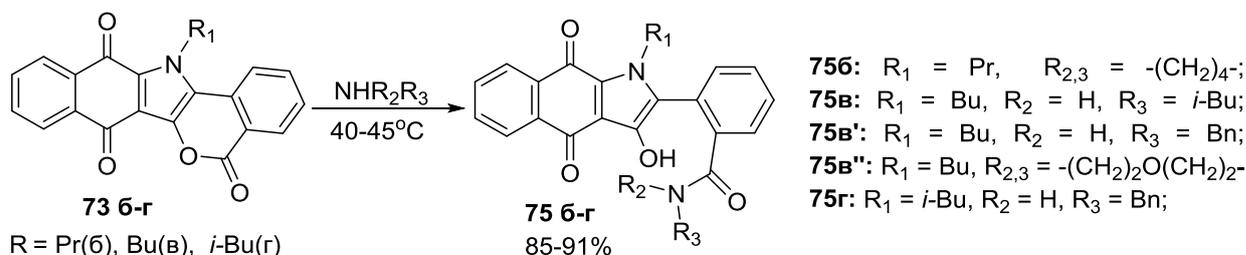


Рисунок 28 – Схема получения бензамидов **75 б-г**

Бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы **73 б-г** перемешивают в избытке первичного или вторичного амина при 40-45°C в течение 30 минут (выход 85-91%). Превращение **29**→**75** также можно проводить реакцией «one-pot», т.е. в одном сосуде, исключая стадию выделения промежуточных продуктов [91]. При этом выход целевых 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-бензо[*f*]индол-2-ил)бензамидов **75** сопоставим в обоих случаях.

Ацетилирование бензамидов **75 б-в', г** уксусным ангидридом в пиридине приводит к ацетоксипроизводным **76 б-в', г** с выходом 81-90% (рис. 29). С помощью физико-химических методов анализа подтверждено, что во взаимодействие вступает именно гидроксильная группа бензамидов **75 б-в', г**, а не амидная.

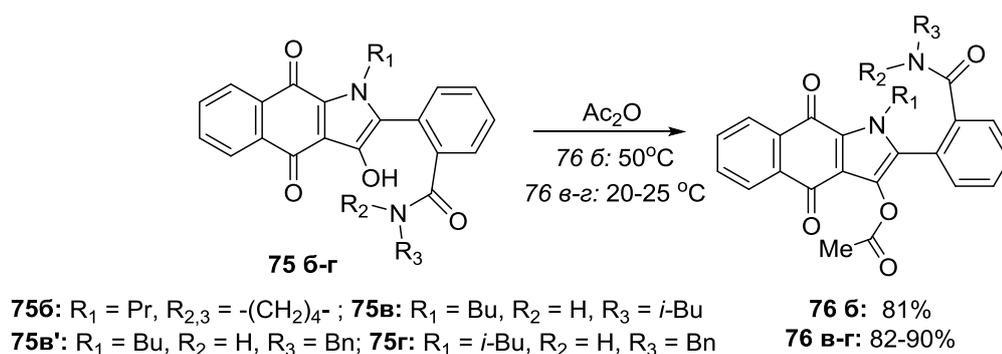
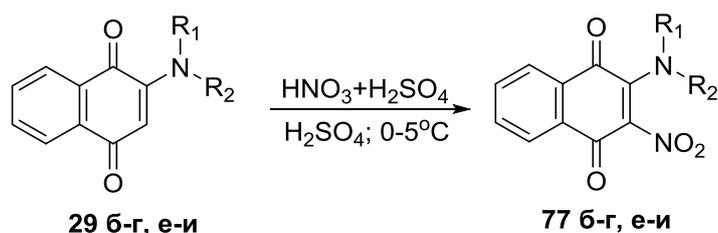


Рисунок 29 – Схема ацетилирования бензамидов **75 б-г**

Антипролиферативная активность синтезированных бензамидов **75** и продуктов их ацилирования **76** исследована на линиях опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки, хронического миелоидного лейкоза и неопухолевых фибробластах. Оказалось, что наиболее активны вторичные бензамиды **75 в-г** и продукты их ацилирования **76 в-г** (IC_{50} от 0.2 до 1.2 мкМ), но в то же время установлено их токсичное влияние на неопухолевые клетки [91].

1.2.3. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов реакцией 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов с нитрующей смесью

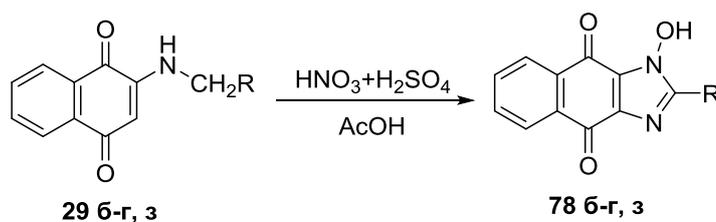
Интерес к реакции нитрования хиноидных соединений обусловлен не только возможностью образования нитропроизводных, но и различных продуктов гетероциклизации. Так, в работе [97] показано, что 2-алкил(диалкил)амино-1,4-нафтохиноны (**29 б-г, ж-и**), а также 2-амино-1,4-нафтохинон (**29е**) взаимодействуют с нитрующей смесью в концентрированной серной кислоте, образуя соответствующие 2-[алкил(диалкил)]амино-3-нитро-1,4-нафтохиноны (**77 б-г, е-и**) с выходом более 80% (рис. 30).



$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{Pr(б)}, \text{Bu(в)}, i\text{-Bu(г)},$
 $\text{H(е)}, \text{Me(ж)}, \text{Et(з)}; R_1 = R_2 = \text{Me(и)}$

Рисунок 30 – Схема образования продуктов **77 б-г, е-и**

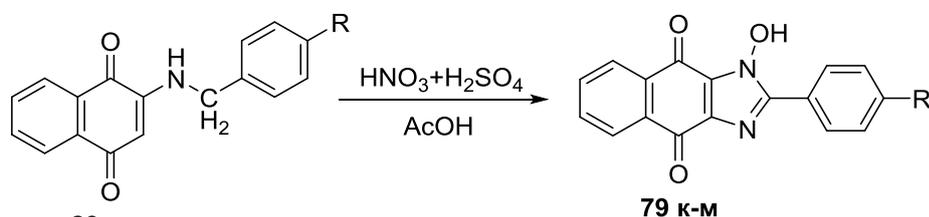
Однако обработка субстратов **29 б-г, з** нитрующей смесью в уксусной кислоте приводит преимущественно к образованию 2-алкил-1-гидрокси-1*H*-нафто[2,3-*d*]-имидазол 4,9-дионов **78 б-г, з** (рис. 31), содержащих конденсированный имидазольный фрагмент [98].



R = Et(б), Pr(в), *i*-Pr(г), Me(з)

Рисунок 31 – Схема образования продуктов **78 б-г, з**

Авторами [99] найден удобный синтетический подход к гидроксиимидазолам, содержащим арильные заместители в конденсированном кольце – 2-арил-1-гидрокси-1*H*-нафто[2,3-*d*]-имидазол 4,9-дионом **79 к-м** (рис. 32).



R = H(к), Me(л), Cl(м)

Рисунок 32 – Схема образования продуктов **79 к-м**

Для реакции **29**→**77** был предложен механизм обычного электрофильного замещения S_E , а для превращений **29**→**78** и **29**→**79** – катион-радикальный механизм (рис. 33).

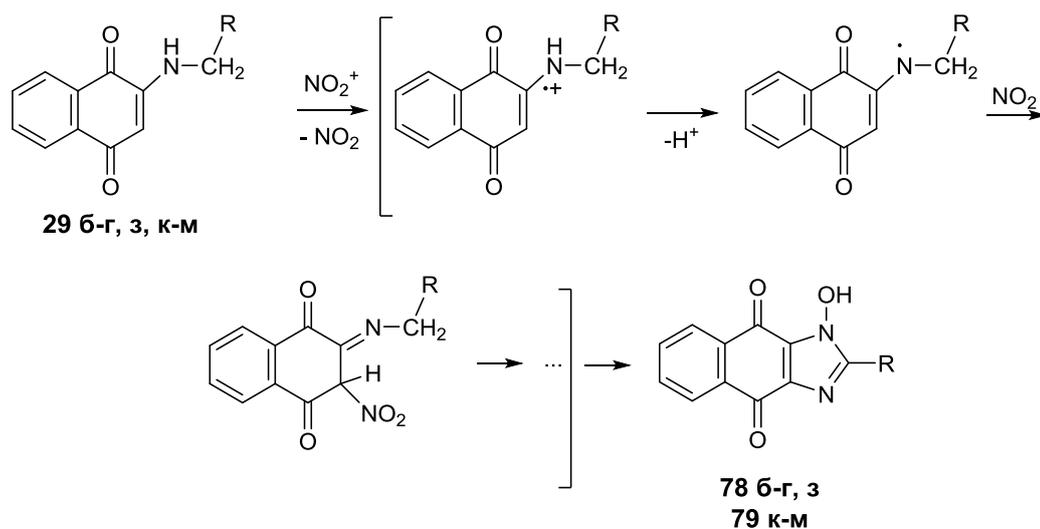


Рисунок 33 – Предполагаемый механизм образования продуктов **78 б-г, з** и **79 к-м**

Вещества **78 б-г, з** и **79 к-м** являются первыми представителями конденсированных хиноидных гидроксиимидазолов.

1.2.4. Синтез пятичленных азотсодержащих гетероциклов реакцией 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой

Как отмечалось выше в параграфе 1.2.3 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохиноны **29 б-г, з, к-м** при обработке нитрующей смесью в уксусной кислоте превращаются в соответствующие гидроксимидазолы **78** или **79** (рис. 31, 32). Однако стоит отметить, что при обработке субстратов **29 б-г, з, к** нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте реакция протекает иначе.

Так, взаимодействие 2-бензиламино-1,4-нафтохинона **29к** с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте приводит к образованию ряда продуктов [100] (рис. 34).

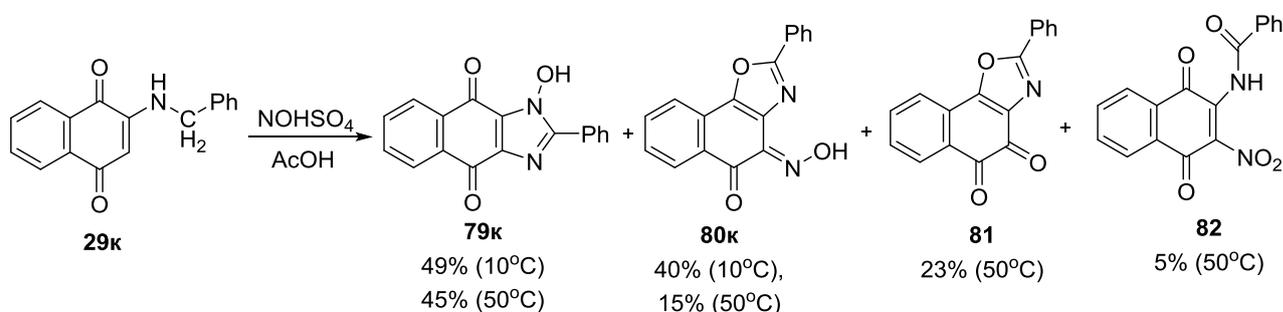


Рисунок 34 – Схема взаимодействия субстрата **29к** с нитрозилсерной кислотой

Как видно на рисунке 34, главным продуктом этого взаимодействия является 2-фенил-1-гидрокси-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дион **79к** (выход 45% при 50°C и 49% при 10°C), однако, наряду с ним образуется (4*E*)-4-гидроксиимино-2-фенилнафто[2,1-*d*]оксазол-5(4*H*)-он **80к** (выход 15% при 50°C и 40% при 10°C), 2-фенилнафто[2,1-*d*]оксазол-4,5-дион **81** (выход 23% при 50°C) и *N*-(3-нитро-1,4-диоксо-1,4-дигидронафто-2-ил)бензамид **82** (выход 5% при 50°C).

В то же время, при взаимодействии 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов **29 б-г, з** с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте в течение 30-40 минут наблюдалось селективное образование 2-алкилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов **80 б-г, з** с выходом 78-87% [101], которые в дальнейшем ацетилировались по оксимной группе уксусным ангидридом до продуктов **83 б-г, з** (рис. 35).

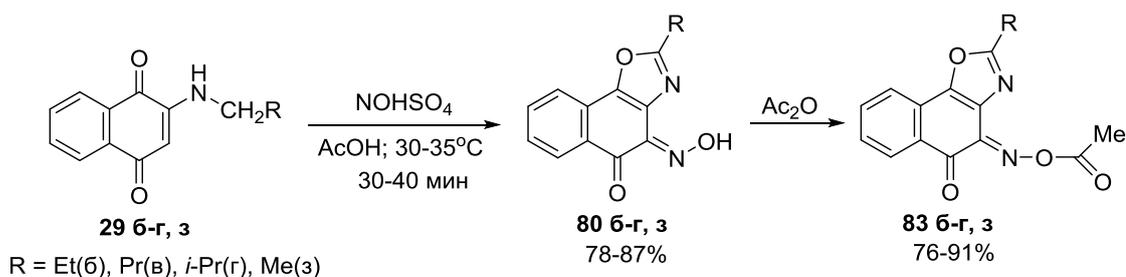


Рисунок 35 – Схема получения продуктов **80 б-г, з** и их ацетилированных производных

При более продолжительной выдержке аминов **29 б-г, з** (в течение 40-60 ч) образующиеся оксазолоксимы **80 б-г, з** превращались в 2-алкил-5-гидрокси-4-нитронафто[2,1-d][1,3]оксазолы **84 б-г, з** (рис. 36).

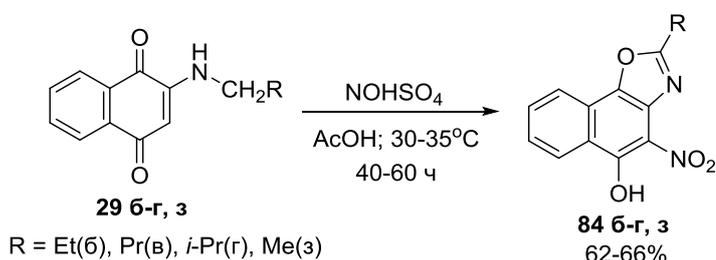


Рисунок 36 – Схема образования продуктов **84 б-г, з**

Для превращения алкил(бензил)аминохинонов **29 б-г, з, к** в оксазолоксимы **80 б-г, з, к**, также был предложен катион-радикальный механизм (рис. 37).

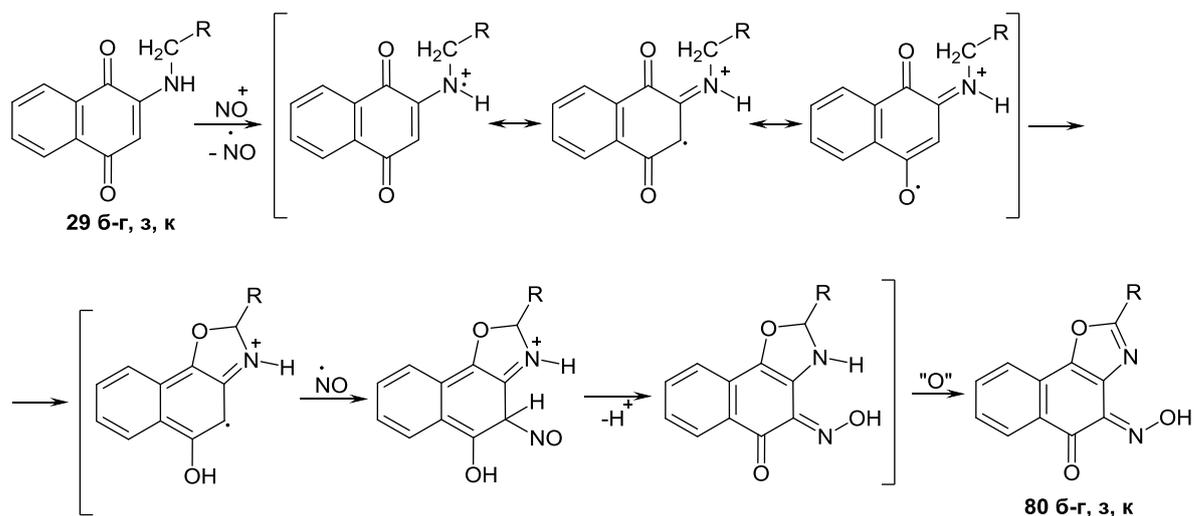


Рисунок 37 – Предполагаемый механизм образования продуктов **80 б-г, з, к**

Вероятно, образующийся катион-радикал, содержащий бензильный фрагмент, более устойчив по сравнению с алифатическим, что предопределяет различное направление протекания реакций **29к** \rightarrow **80к** и **29 б-г, з** \rightarrow **80 б-г, з**.

1.2.5. Синтез N-оксидов азотсодержащих гетероциклов на основе ариламинонафтохинонов

Оксид азота (II) NO является одним из универсальных регуляторов клеточного метаболизма. Данное соединение непрерывно продуцируется в организме млекопитающих влияя на физиологические и патофизиологические процессы [102].

К экзогенным донорам оксида азота относят множество разнообразных соединений, в том числе – гетероциклические N-оксиды [102], содержащие один или несколько N-оксидных фрагментов. Например, 1,2-дiazет-1,2-диоксиды (**85**), фуроксаны (**86**) и их бензоаналоги (**87**), N,N'-диоксиды пиразолов (**88**), рисунок 38.

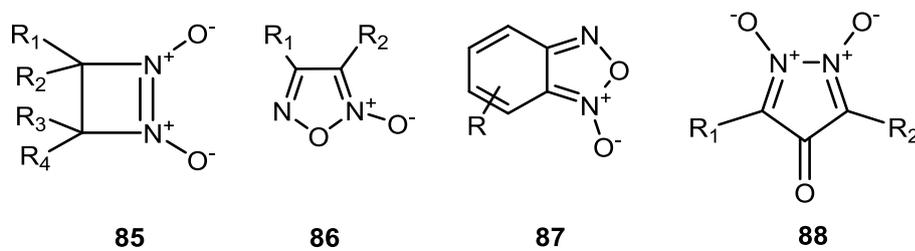


Рисунок 38 – Структурные формулы некоторых экзогенных доноров NO

Известно, что соединения **85-88** обладают биологической активностью [103-106].

N-Оксиды феназинов **89, 90** проявляют высокую антималярийную и антимикробную активность [107-109], описанные ранее в параграфе 1.2.1 1-оксиминопроизводные R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]-триазол 2-оксидов **54** и их ацилированные аналоги **55** обладают высокой противоопухолевой активностью [77, 78], рисунок 39:

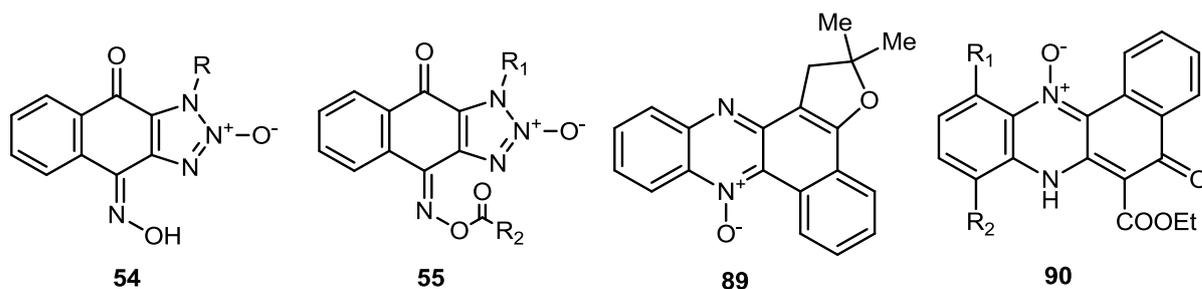


Рисунок 39 – Структурные формулы некоторых биологически активных N-оксидов

Причиной высокой биологической активности N-оксидов азотистых гетероциклов, неспособных легко генерировать оксид азота NO, могут быть их окислительные свойства. Так, например, хиноксалин-1,4-диоксиды (**91**), известные своей антибактериальной, противоопухолевой, противотрипаносомной и антималярийной активностью [110, 111] подвергаются одноэлектронному восстановлению под действием ферментов-редуктаз с образованием свободных радикалов (рис. 40), что приводит к угнетению синтеза бактериальных нуклеиновых кислот – ДНК и РНК [61, 112, 113].

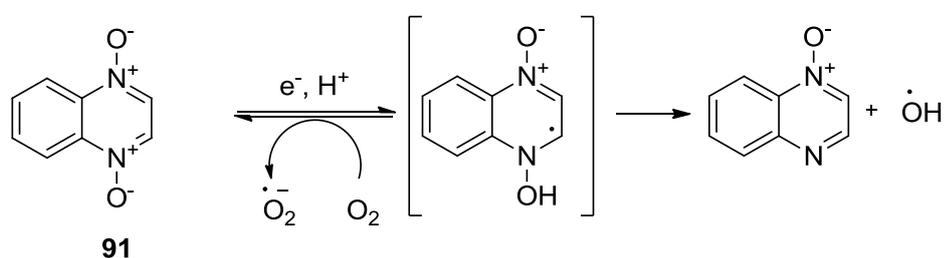


Рисунок 40 – Схема восстановления хиноксалин-1,4-диоксида (**91**)

Таким образом, N-оксиды азотистых гетероциклов вызывают интерес вследствие их потенциальной высокой биологической активности.

Формирование феназин-N-оксидного цикла (**92**) возможно путем окисления соответствующего феназинового фрагмента (**93**) или в результате циклизации нитрозосоединений (**94**), содержащих в орто-положении ариламиногруппу (рис. 41).

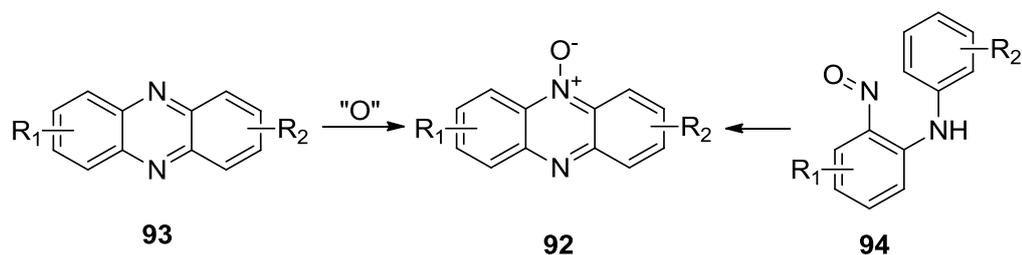


Рисунок 41 – Возможные пути синтеза феназин-N-оксидного цикла (**92**)

Ранее показано [114], что некоторые N-арил-2-нитрозоанилины (**94 а, б**), образовавшиеся с выходом 15-17% в результате перегруппировки Фишера-Хеппа из 3-метокси-N-нитрозодифениламинов (**95 а, б**),

превращаются в соответствующие феназин-N-оксиды **92 а, б** при их окислении или под действием нитрозирующих агентов (рис. 42).

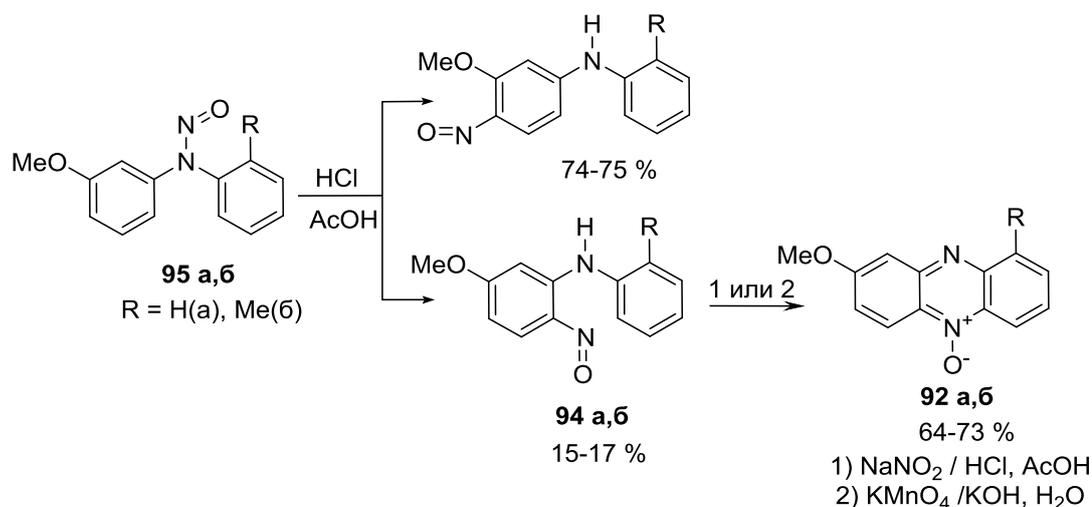


Рисунок 42 – Схема образования феназин-N-оксидов **92 а, б**

Аналогичным образом с помощью азотистой кислоты авторами [115] получен 1-бром-3-(морфолин-4-ил) феназин 10-оксид (**92в**) из 1-анилино-3-бром-5-морфолино-2-нитрозобензола (**94в**), рисунок 43.

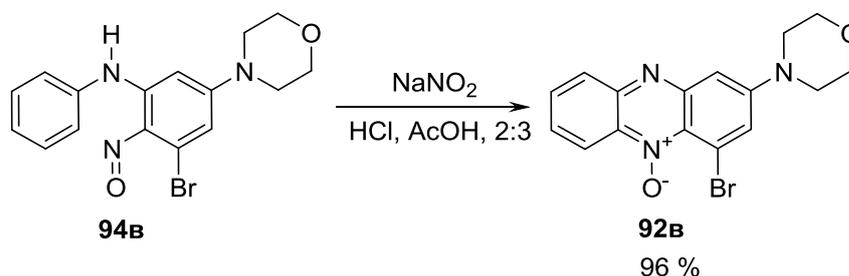
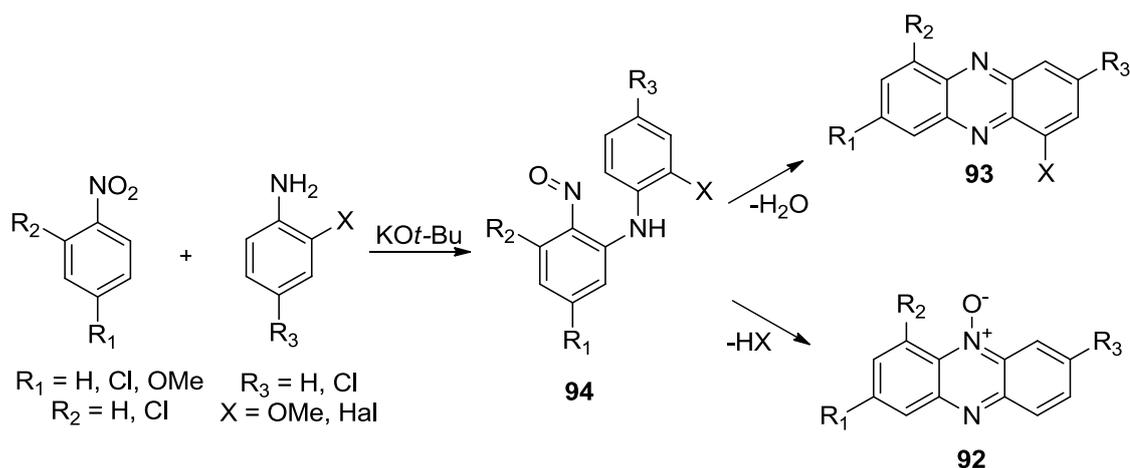
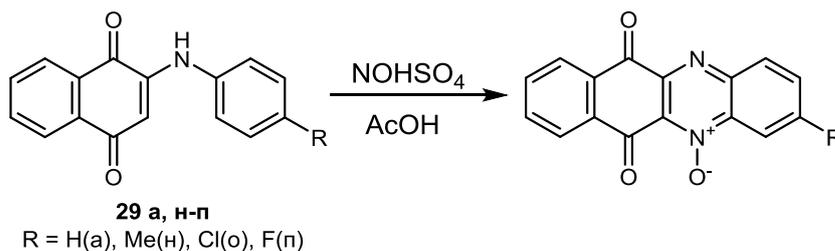
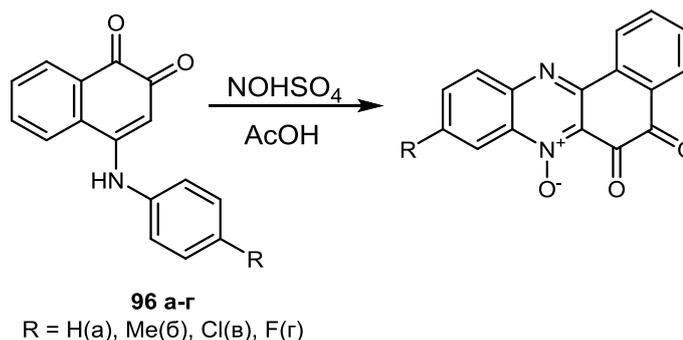


Рисунок 43 – Схема образования продукта **92в**

Циклизация промежуточных N-арил-2-нитроанилинов **94**, образующихся при взаимодействии замещенных анилинов с нитроаренами в присутствии основания, приводит к феназинам **93** и/или их N-оксидам **92 в** зависимости от условий протекания реакции и заместителей [116], рисунок 44.

Рисунок 44 – Схема образования продуктов **92** и **93**

В работах [117, 118] показано, что формирование феназин-N-оксидного фрагмента происходит при действии нитрозилсерной кислоты на 2-ариламино-1,4-нафтохиноны **29 а, н-п** (рис. 45) [117] или 4-ариламино-1,2-нафтохиноны **96 а-г** в уксусной кислоте (рис. 46) [118]:

Рисунок 45 – Схема взаимодействия субстрата **29 а, н-п** с нитрозилсерной кислотойРисунок 46 – Схема взаимодействия субстрата **96 а-г** с нитрозилсерной кислотой

Вероятно, взаимодействие 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **29 а, н-п** (или 4-ариламино-1,2-нафтохинонов **96 а-г**) с нитрозилсерной кислотой протекает по катион-радикальному механизму и включает стадию образования орто-нитрозодиаминаминов **97**, которые не удается зафиксировать (рис. 47).

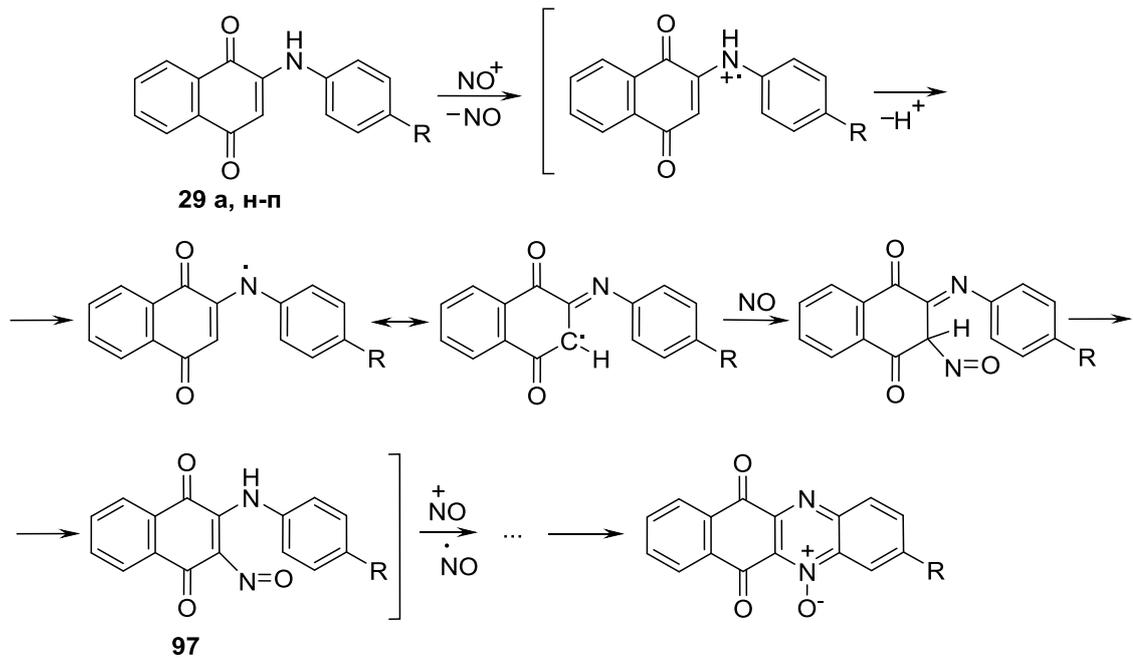


Рисунок 47 – Предполагаемый механизм образования феназин-N-оксидного фрагмента из 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **29 а, н-п**

1.2.6. Получение оксимов 1,4-нафтохинона и его производных

Моноксимы хинонов можно получить путем нитрозирования фенолов (нафтолов) или оксимирования хинонов [119]. Простейший пример такого синтеза из 1,4-бензхинона **98** или фенола **99** представлен на рисунке 48.

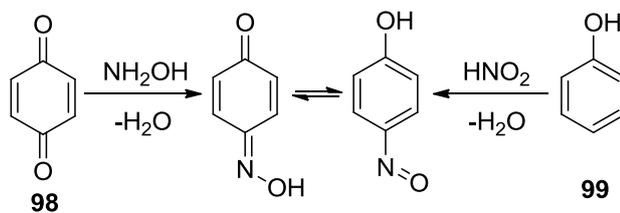
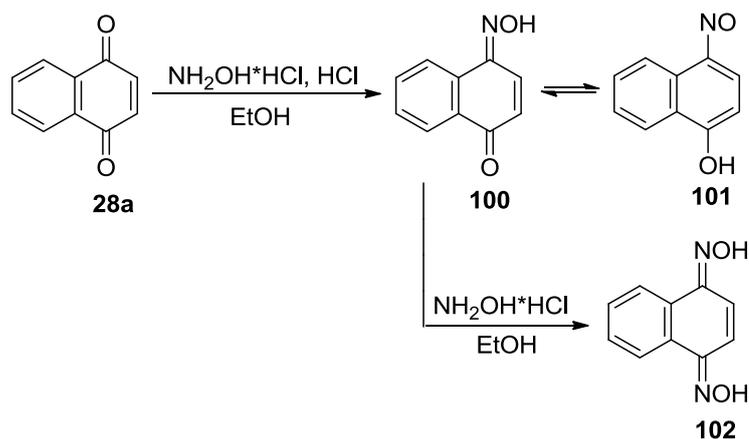
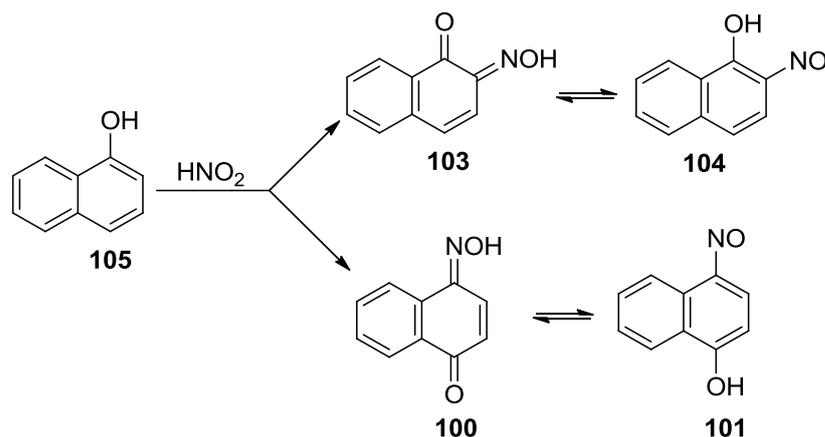


Рисунок 48 – Возможные пути получения хинонмоноксимов

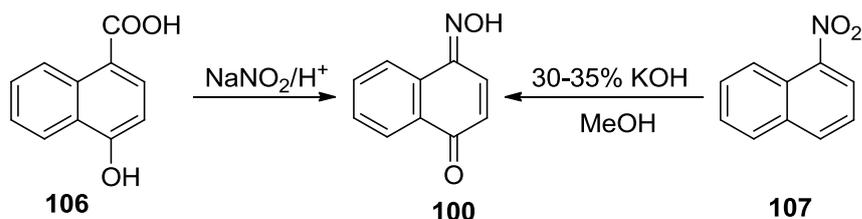
Незамещенный *n*-нафтохинонмоноксим (**100**), таутомерный 4-нитрозо-1-нафтолу (**101**), можно получить кипячением 1,4-нафтохинона (**28a**) с солянокислым гидроксиламином и небольшим количеством HCl в этаноле [120]. При кипячении 1,4-нафтохиноноксима с солянокислым гидроксиламином в водном этаноле образуется 1,4-нафтохинондиоксим (**102**), как показано на рисунке 49 [121].

Рисунок 49 – Схема образования продуктов **100** и **102**

Соединение **100** со значительно меньшим выходом образуется наряду с 1,2-нафтохинон-2-оксимом (**103**), таутомерным 2-нитрозо-1-нафтолу (**104**), путем обработки α -нафтола (**105**) азотистой кислотой HNO_2 при $0-10^\circ\text{C}$ [122], рисунок 50.

Рисунок 50 – Схема взаимодействия α -нафтола (**105**) азотистой кислотой

Продукт **100** образуется также при обработке 4-гидрокси-1-нафтойной кислоты (**106**) нитритом натрия в присутствии разбавленной кислоты [123] и как основной продукт реакции α -нитронафталина (**107**) с 30-35% раствором KOH в метаноле [121], рисунок 51.

Рисунок 51 – Возможные пути получения п-нафтохинонмонооксима (**100**)

Взаимодействие хинонов с гидроксиламином – пример реакции нуклеофильного присоединения-элиминирования $A_N \rightarrow E$, характерного для взаимодействия карбонильных соединений с реагентами типа NH_2-Y (где $Y = H, Alk, Ar, OH, NH_2$ и др.). Гидроксиламин проявляет повышенную нуклеофильность по сравнению с аммиаком или первичной аминогруппой, т.к. его атом азота непосредственно связан с атомом кислорода, имеющим неподеленную электронную пару. Данное явление получило название α -эффекта [124].

В целом взаимодействие карбонильных соединений с реагентами типа NH_2-Y может катализироваться как кислотами, так и основаниями [125]. При основном катализе происходит депротонирование атома азота в интермедиате **108**, сопряженное с элиминированием OH^- (рис. 52), а в случае кислотного катализа аминокарбинольный интермедиат **108** стабилизируется путем выброса молекулы воды (рис. 53).

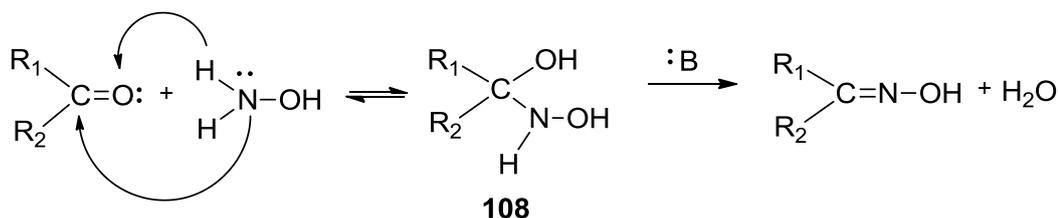


Рисунок 52 – Схема основного катализа

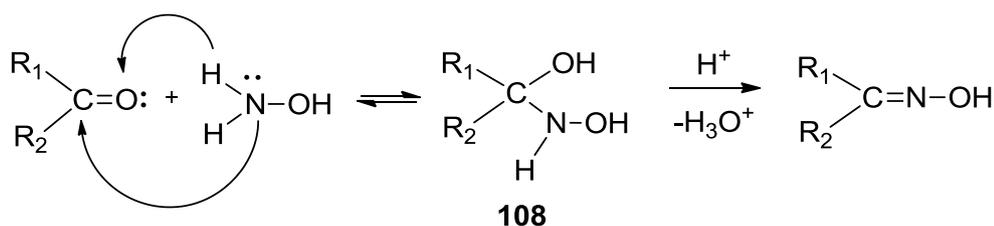


Рисунок 53 – Схема кислотного катализа

Скорость оксимирования незамещенных хинонов зависит от количества конденсированных колец. Так, 1,4-бензохинон реагирует с солянокислым гидроксиламином в воде при комнатной температуре [126], а 1,4-нафтохинон – при кипячении в этаноле [121], 9,10-антрахинон оксимируется лишь при нагревании до $180^\circ C$ [127].

Присутствие различных заместителей в хиноидном кольце может повлиять не только на скорость, но и на направление оксимирования. Закономерности оксимирования лучше всего изучены для замещенных 1,4-бензохинонов [126] и в значительно меньшей степени для замещенных нафтохинонов.

Так, Керманном и Хертцем исследовалось влияние аминогруппы, т.е. электронодонорного заместителя, в положении 2 на направление оксимирования 2-амино-1,4-нафтохинона [128]. К спиртовой суспензии 2-амино-1,4-нафтохинона (**29e**) добавляли гидрохлорид гидроксилamina и раствор гидроксида натрия до тех пор, пока среда не станет сильнощелочной. Через час полученный желто-коричневый раствор подкисляли разбавленной уксусной кислотой и почти полностью выпавший в осадок (4*E*)-3-амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-он (**109e**) отфильтровывали, перекристаллизовывали из спирта (рис. 54).

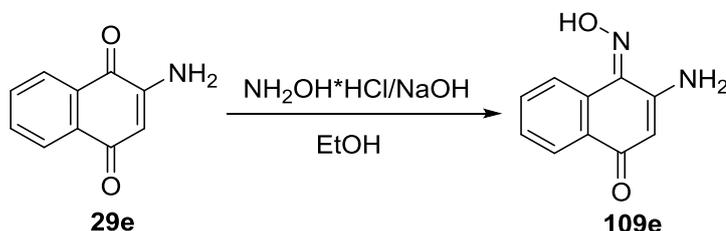


Рисунок 54 – Схема синтеза продукта **109e**

В то же время было показано [128], что продукт, полученный действием гидрохлорида гидроксилamina в кислом спиртовом растворе на ацетильное производное 2-амино-1,4-нафтохинона (**29p**), имеет формулу **110** (рис. 55).

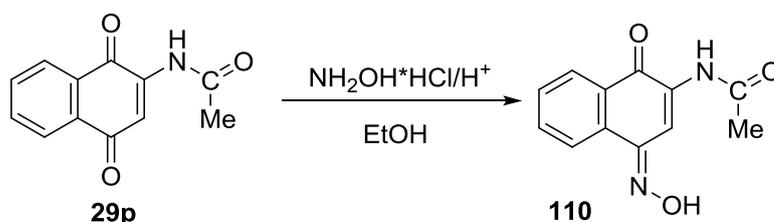


Рисунок 55 – Схема синтеза продукта **110**

Значительно позднее [129] проведен аналогичный синтез продукта **109e** с выходом 42% и подтверждена его структурная формула с помощью

современных физико-химических методов анализа. К суспензии 2-амино-1,4-нафтохинона (**29e**) в ацетонитриле добавляли раствор, полученный из солянокислого гидроксилamina и водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 7 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Осадок очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – петролейный эфир/этилацетат 1:1).

Авторы [130] в 1943 году аналогичным образом получили оксим **109a**, содержащий арильный заместитель (рис. 56). 2-Анилино-1,4-нафтохинон (**29a**) растворяли в спиртовом растворе гидроксида натрия, прибавляли гидрохлорид гидроксилamina и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения продукт осаждали подкислением реакционной массы ледяной уксусной кислотой, перекристаллизовывали из этанола.

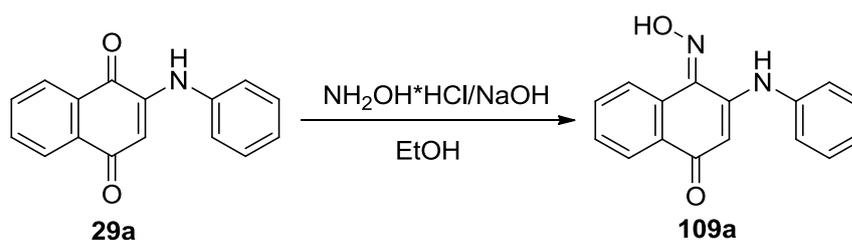


Рисунок 56 – Схема синтеза продукта **109a**

Моноксимы хинонов представляют интерес для исследователей вследствие их биологической активности. Например, (4*Z*)-4-ариламино-1-(гидроксиимино)нафталин-2(1*H*)-оны **111 а, б** обладают цитотоксической активностью [131], незамещенный (4*E*)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-он **100** проявляет антипаразитарные свойства [132]. Производные нафтохинонмоноксимов **112 а, б, 113-115** с конденсированным гетероциклом перспективны в качестве противоопухолевых препаратов благодаря выраженной цитотоксической активности [133, 134], рисунок 57.

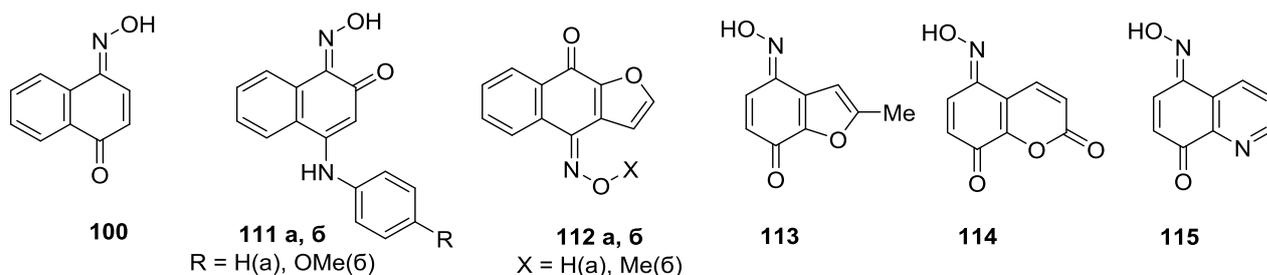


Рисунок 57 – Некоторые производные нафтохинонмонооксимонов, обладающие цитотоксической активностью

В исследовании [135] оценивали сердечно-сосудистое действие (Е)-3-гидрокси-4-(гидроксиимино)-2-(3-метил-2-бутенилнафталин-1(4*H*))-она **116**, полученного из лапахола (**3**). Оказалось, что внутривенное введение раствора оксима **116** лабораторным крысам приводило к дозозависимому снижению артериального давления. Кроме того, оксим **116** (рис. 58) значительно повышал концентрацию NO ($13,9 \pm 1,6$ нМ и $17,9 \pm 4,1$ нМ соответственно), измеренную микросенсорами оксида азота.

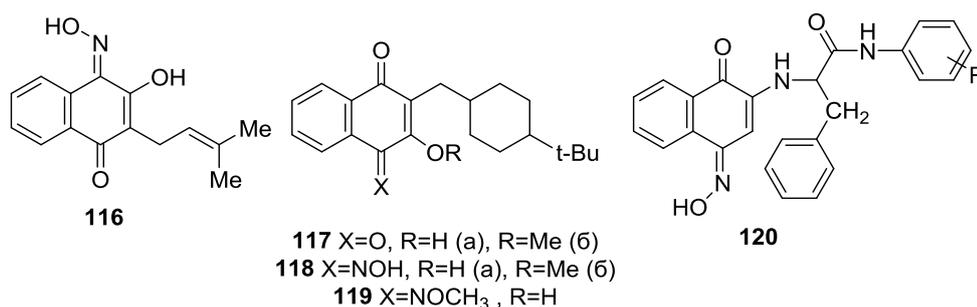


Рисунок 58 – Структурные формулы соединений **116-120**

Оксимированием субстратов **117 а, б** авторами [136] получены оксимино производные **118-119** (рис. 58), а также определена их активность *in vitro* в отношении возбудителя висцерального лейшманиоза. Соединения **118а** и **119** продемонстрировали умеренную активность.

В работе [137] синтезирован ряд нафтохинонамидоксимонов **120** (рис. 58) и исследована их противоопухолевая активность. Подтверждено, что некоторые оксимины **120** способны стимулировать иммунный ответ организма и одновременно проявляют мощную противоопухолевую активность (IC₅₀ в диапазоне от 0.012 до 9.89 мкМ в зависимости от строения оксима и выбранной раковой линии) против рака толстой кишки, рака яичников,

карциномы легкого и рака печени. Стоит отметить, что показатель IC_{50} для исходного аминафтохинона значительно выше (>20 мкМ).

Хинонмонооксимы интересны и как субстраты для дальнейших модификаций. Так, авторы работы [130] восстанавливали оксим **109a** с помощью дитионита натрия до 3-анилино-4-амино-нафтола-1 **121**, который затем обрабатывали хлористым бензоилом до продукта **122**. Далее при нагревании в ледяной уксусной кислоте в течение 1 часа вещество **122** теряло молекулу воды и циклизовалось с образованием имидазола **123**. Щелочным гидролизом соединения **123** и последующим метилированием с помощью метилсульфата получали продукт **124**, который также был получен встречным синтезом (рис. 59).

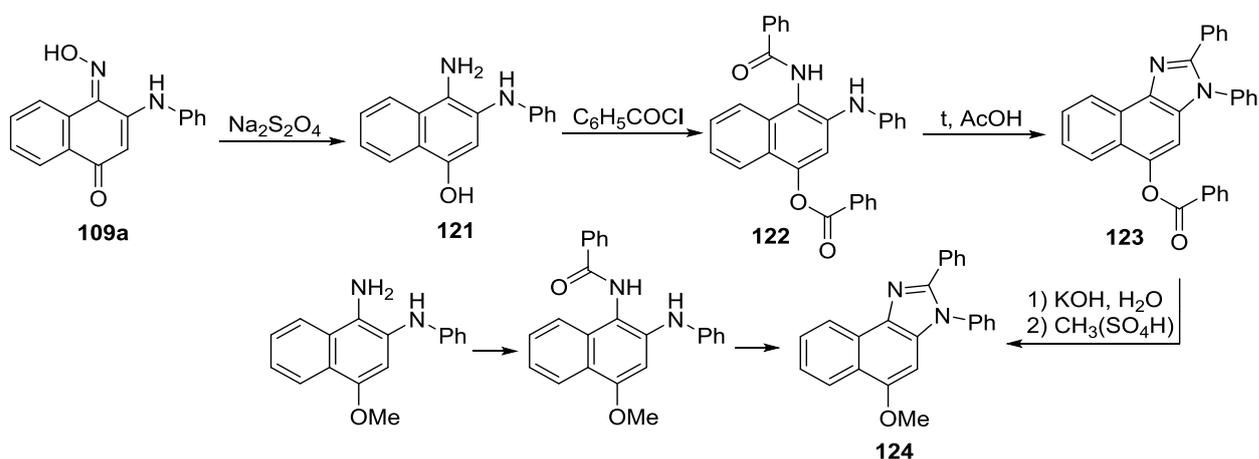


Рисунок 59 – Схема синтеза продукта **124**

В работе [138] также исследованы пути циклизации хинонмонооксимов. Показано, что при обработке незамещенного оксима **100** дитиодихлоридом S_2Cl_2 в пиридине в присутствии ацетонитрила образуется дитиазол **125** (рис. 60).

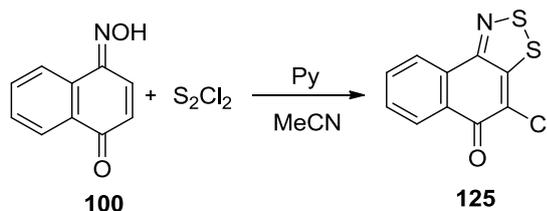


Рисунок 60 – Схема образования продукта **125**

Кроме того, как упоминалось ранее в этом параграфе, для хинонмонооксимов возможна нитрозоаренол-хиноноксимная таутомерия.

1.3. Нитрозофенол-хиноноксимная таутомерия в растворах и твердой фазе

Как описано ранее в параграфе 1.2.6. монооксимы хинонов можно получить либо оксимированием хинонов, либо путем нитрозирования фенолов (нафтолов) [119].

Наличие сильных электроноакцепторных заместителей, например, таких как нитрозогруппа, в *o*- или *n*-положении фенола уменьшает энергию сопряжения и приводит к усилению поляризации связи Н→О в гидроксильной группе, что в свою очередь облегчает отщепление протона Н⁺. Кроме того, нитрозогруппа –N=O: за счёт неподелённой электронной пары атома кислорода способна присоединять протон Н⁺ и превращаться в оксимную =N-OH, что способствует появлению нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии (рис. 61).

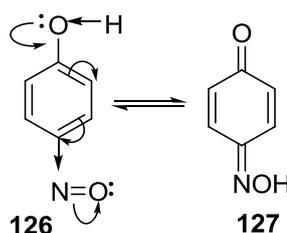


Рисунок 61 – Схема нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии *n*-бензхинонмонооксима

Мономерные ароматические нитрозосоединения имеют зеленую окраску. В УФ-спектрах таких веществ наблюдается характерный малоинтенсивный максимум поглощения в длинноволновой области (630-790 нм), соответствующий запрещенному переходу $n \rightarrow \pi^*$ [139].

Согласно спектральным данным незамещённый *n*-нитрозофенол **126** в кристаллической форме существует в виде таутомерного *n*-бензхиноноксима **127**. Это согласуется с расчетами, выполненными Джаффе [140] с помощью метода молекулярных орбит, в котором показано, что хиноидная форма *n*-нитрозофенола на 19.26 кДж/моль выгоднее фенольной. В то же время, в спектрах поглощения оксима **127** в различных растворителях в области ~700 нм наблюдается максимум поглощения (коэффициент молярной экстинкции $\epsilon = 3-13$), что говорит о присутствии таутомерной нитрозоформы **126** [141].

Авторы [142, 143], сравнивая спектры поглощения таутомерной смеси **126** \rightleftharpoons **127**, метилового эфира *n*-бензхинонмонооксима **128** и *n*-нитрозоанизола **129** в безводном диэтиловом эфире, а позднее – в диоксане, хлороформе и безводном спирте, отмечали значительное сходство кривых абсорбции в видимой области для смеси **126** \rightleftharpoons **127** и вещества **128**, что говорит о преимущественном существовании хиноидной формы **127** в таутомерной смеси. По оценке авторов работы в растворе этой равновесной смеси в безводном диэтиловом эфире ~70% хиноноксимной формы **127** и ~30% нитрозофенольной формы **126** (рис. 62). Коэффициент молярной экстинкции (ϵ) для *n*-нитрозоанизола **129** и 2,6-диметил-4-нитрозоанизола **130** составляет 48 ± 3 при поглощении в области 730 нм [144].

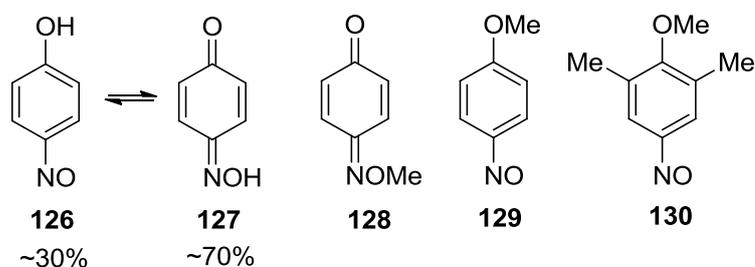


Рисунок 62 – Структурные формулы веществ **126-130**

В водном растворе веществ **126** \rightleftharpoons **127** присутствует амбидентный ион **131** [143], рисунок 63. Данный раствор чувствителен к изменению pH в диапазоне от 3 до 7: с увеличением кислотности среды преобладающей формой становится хиноноксимная. В сильно кислой среде ($\text{pH} < 3$) ионизация подавляется, что приводит к сильному смещению равновесия в сторону образования только хиноноксимной формы **127**. В щелочной среде преобладает высокоионизированная форма **131** хиноноидной модификации [143].

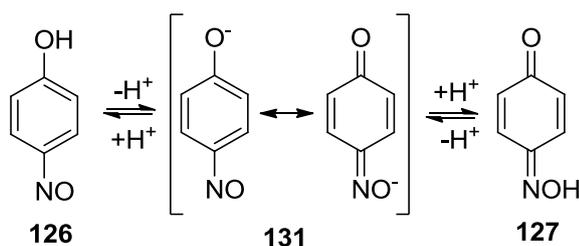


Рисунок 63 – Формы существования *n*-бензхинонмонооксима в зависимости от pH среды

Стоит отметить, что равновесие в системе нитрозофенол \rightleftharpoons хиноноксим чувствительно к полярности растворителя: при увеличении полярности растворителя в ряду «эфир→этанол→вода» равновесие смещается в сторону образования оксимной формы [145], а также зависит от положения и природы заместителей.

Так, в работе [146] показано, что в электронных спектрах поглощения в видимой области ϵ 4-галогензамещенных нитробензолов **132** лежит в диапазоне от 42 до 46, в то время как для моно- и дизамещенных *n*-бензхинонмонооксимов **133 а-е** – в диапазоне от 0.03 до 7.9 при максимуме поглощения 708-773 нм [144], рисунок 64.

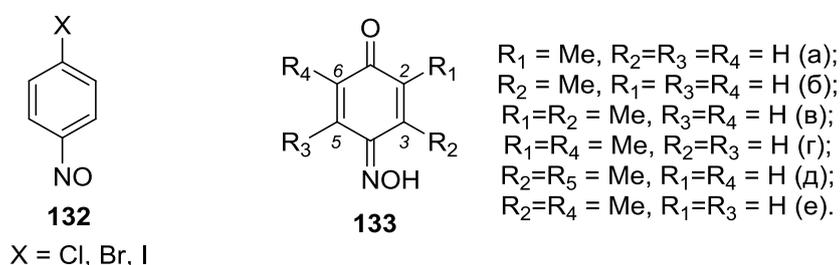
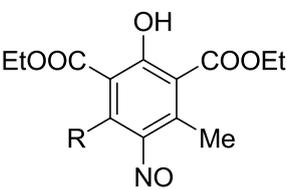


Рисунок 64 – Структурные формулы соединений **132**, **133**

Заметим, что ϵ пространственно-затрудненных *n*-нитрозофенолов, приведенных в таблице 1, имеет большее значение вследствие экранирования нитрозогруппы [147].

Таблица 1 – Зависимость величины коэффициента молярной экстинкции (ϵ) от строения пространственно-затрудненных *n*-нитрозофенолов (R) в ДМФА

	R	λ_{\max} , нм	ϵ
		Me	680
	Et	690	65
	Ph	690	67
	<i>p</i> -C ₆ H ₄ -Cl	690	98
	<i>p</i> -C ₆ H ₄ -Me	695	67

Интересно, что изомерные дибром-нитрозоаренолы существенно различаются по положению таутомерного равновесия [148]. Так, 2,6-дибром-4-нитрозофенол **134** практически полностью существует в хиноноксимной форме **134б**, а для 3,5-дибром-4-нитрозофенола **135** преобладает

нитрозоформа **135a** (рис. 65). Положение таутомерного равновесия для этих нитрозофенолов было подтверждено квантово-химическими расчетами методом теории функционала плотности в варианте гибридного метода B3LYP/6-31G(d) [149, 150] с использованием программы GAUSSIAN03 [151].

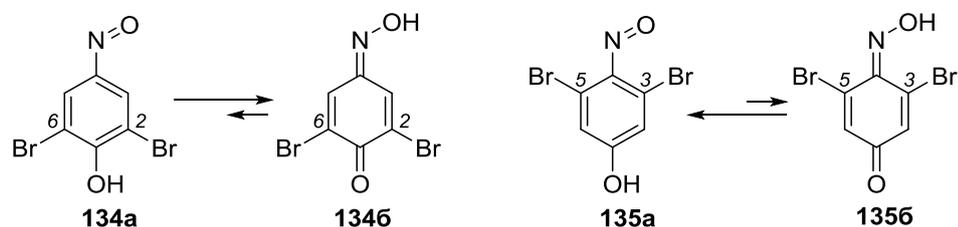


Рисунок 65 – Смещение таутомерного равновесия изомерных дибром-нитрозоаренолов

Подобным образом алкильные заместители в положениях 2 и 6 усиливают сдвиг равновесия в сторону хиноидной формы. Причем, увеличение пространственных затруднений у гидроксильной группы за счет разветвленных заместителей приводит к полной хиноидизации системы [152]. Например, 2,6-дитретбутил-4-нитрозофенол **136** существует преимущественно в оксимной форме **136 б**, а 3,5-дитретбутил-4-нитрозофенол находится в основном в форме нитрозо-таутомера **137a** [153] (рис. 66).

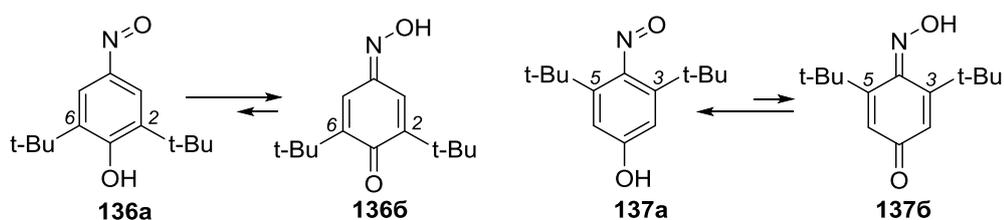


Рисунок 66 – Смещение таутомерного равновесия для веществ **136** и **137**

Незамещенный *o*-нитрозофенол существует преимущественно в виде нитрозоформы **138** (рис. 67), что, возможно, объясняется стабилизирующим действием внутримолекулярной водородной связи [154].

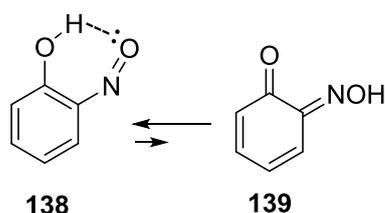


Рисунок 67 – Смещение таутомерного равновесия для *o*-нитрозофенола (**138**)

Для незамещенных *o*-нитрозоафтолов возможны следующие таутомерные превращения: 1,2-нафтохинон-2-оксим **103** таутомерен 2-нитрозо-1-нафтолу **104**, а 1,2-нафтохинон-1-оксим **140** – 1-нитрозо-2-нафтолу **141** (рис. 68). На основании квантово-химических расчетов методом теории функционала плотности [155] и экспериментальных данных ЯМР-спектроскопии, УФ-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа показано [155-157], что для оксимов **103** и **140** преимущественной формой существования является хиноидная.

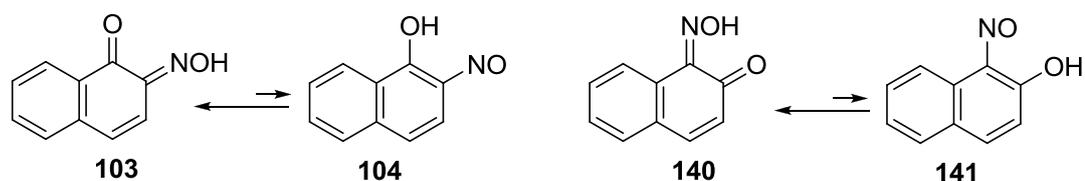


Рисунок 68 – Смещение таутомерного равновесия для незамещенных *o*-нитрозоафтолов

Кроме того, интересно отметить наличие *син-анти* изомерии в растворах 1,2-нафтохинон-2-оксима **103** и 1,2-нафтохинон-1-оксима **140**. Так, в работе [157] показано, что 1,2-нафтохинон-2-оксим **103** в твердой фазе преимущественно существует в виде открытого *анти*-изомера **103а**, а 1,2-нафтохинон-1-оксим **140** – в виде закрытого *син*-изомера **140а** с сильной внутримолекулярной водородной связью. В растворах обоих веществ (**103** и **140**) присутствуют как *син*-, так и *анти*-изомеры **103 б, в** и **140 б, в**. Нитрозоформа **104** или **141** не обнаруживается ни в твердой фазе, ни в растворе (рис. 69).

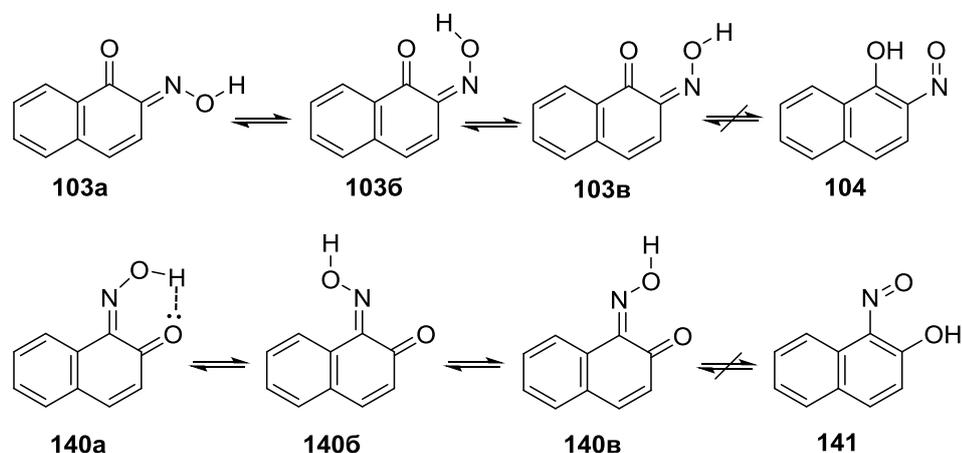


Рисунок 69 – Изомерные превращения в растворах веществ **103** и **140**

1,4-Нафтохиноноксим **100** находится в состоянии таутомерного равновесия с соответствующим 4-нитрозо-1-нафтолом **101** (рис. 70).

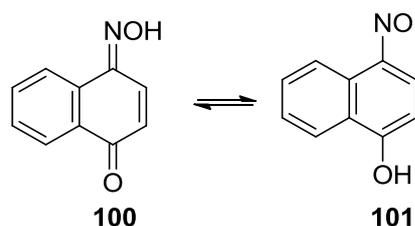


Рисунок 70 – Таутомерные формы 1,4-нафтохинона

Для 1,4-нафтохиноноксима **100** закономерности таутомерного равновесия существенно не меняются по сравнению с закономерностями для 1,4-бензхиноноксима **127**, т.е. в твердом виде преобладающей формой является оксимная (**100**), а в растворах – 1,4-нафтохиноноксим **100** частично существует в виде нитрозотаутомера **101** [154].

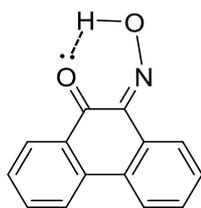
В то же время, ряд исследователей [158-161] показали, что оксим лаусона **142а** и его производные **142 б-г**, содержащие заместители в положении 2, существуют в хиноидной форме. Вероятно, это возможно из-за наличия водородной связи между гидроксильной группой в третьем положении и атомом азота оксимной группы, а также из-за пространственных затруднений, создаваемых заместителями в положении 2 (рис. 71).



R = H (а), Me (б), Cl (в), NH₂(г)

Рисунок 71 – Структурная формула соединения **142**

Интересно отметить, что незамещенный 9,10-фенантренхинонмонооксим **143** в твердом виде и в растворе существует только в хиноидной форме, преимущественно в виде *син*-изомера [162] стабилизированного внутримолекулярной водородной связью (рис. 72).



143

Рисунок 72 – Структурная формула соединения 143

Следует отметить, что для веществ более сложного строения закономерности таутомерного равновесия практически не изучались.

Заключение к литературному обзору

Рассмотренные выше данные исследований позволяют сделать вывод о том, что некоторые хиноидные соединения и их производные обладают рядом ценных свойств (в том числе – противоопухолевой активностью) и перспективны для изучения их биологической активности.

Отношение (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов к нитрующей смеси, нитрозилсерной кислоте или нингидрину ранее не изучалось. Кроме того, потенциально возможная нитрозоаренол-хиноноксимная таутомерия (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов в твердом виде или растворах также ранее не изучалась.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Особенности взаимодействия 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов с гидроксиламином

Классическим примером реакции нуклеофильного присоединения-отщепления $A_N \rightarrow E$ является взаимодействие карбонильной группы с веществами, содержащими первичную или вторичную аминогруппу. Конечными продуктами реакции в случае взаимодействия карбонильных соединений с первичными аминами являются основания Шиффа (имины), в случае с вторичными – енамины.

Оксимирование хинонов гидроксиламином – один из методов получения хиноноксимов. Интерес к данной реакции объясняется возможностью существования продуктов в виде двух таутомерных форм (нитрозоаренол-хиноноксимная таутомерия) [126, 141-146, 148, 152-154] (рис. 73). Также стоит отметить, что при оксимировании несимметричных хинонов теоретически в реакцию с гидроксиламином может вступать любая из двух карбонильных групп хинона.

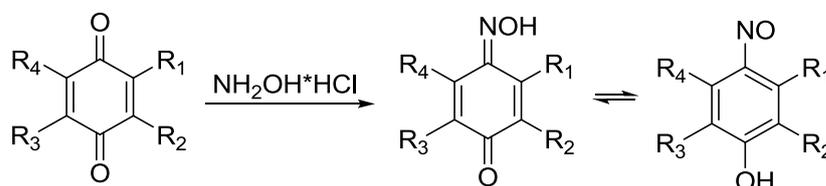


Рисунок 73 – Схема оксимирования хинонов гидроксиламином

По аналогии с данными работы [130], нами получены 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимы **109 а-г, к, н-п, с, т**. Оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов **29 а-г, к, н-п, с, т** проводили в течение 1,5-2-х часов при 50-60°C в этаноле постепенно добавляя 4-х кратный избыток раствора гидроксиламина, приготовленный из 40 ммоль гидрохлорида гидроксиламина и 90 ммоль NaOH (8 %-й водный раствор). При этом оказалось, что использование избытка гидроксиламина приводит лишь к (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онам (**109 а-г, к, н-п, с, т**), а не к диоксимами (**145**). Образование

изомерных (4*E*)-2-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов (**144**) в используемых условиях не наблюдалось (рис. 74).

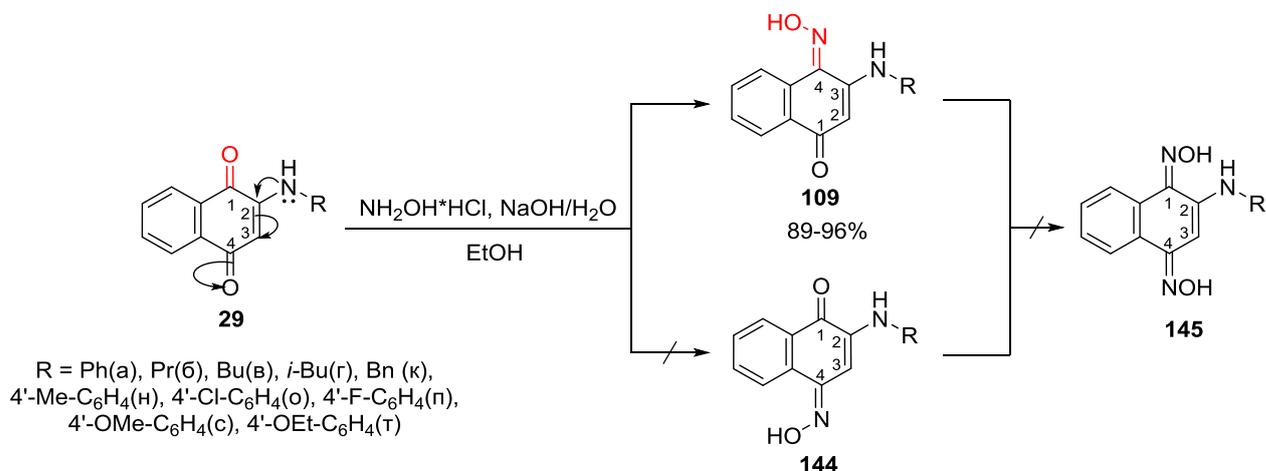


Рисунок 74 – Схема получения продуктов **109**

Селективное оксимирование аминафтохинонов **29** по положению *1* подтверждается данными двумерной ЯМР-спектроскопии. Так, на рисунке 75 представлен фрагмент НМВС-спектра (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109г**), где видны корреляции между атомом углерода в положении *4* и атомами водорода OH, H⁵ и NH, а также между атомом водорода в восьмом положении и карбонильной группой, находящейся в положении *1*.

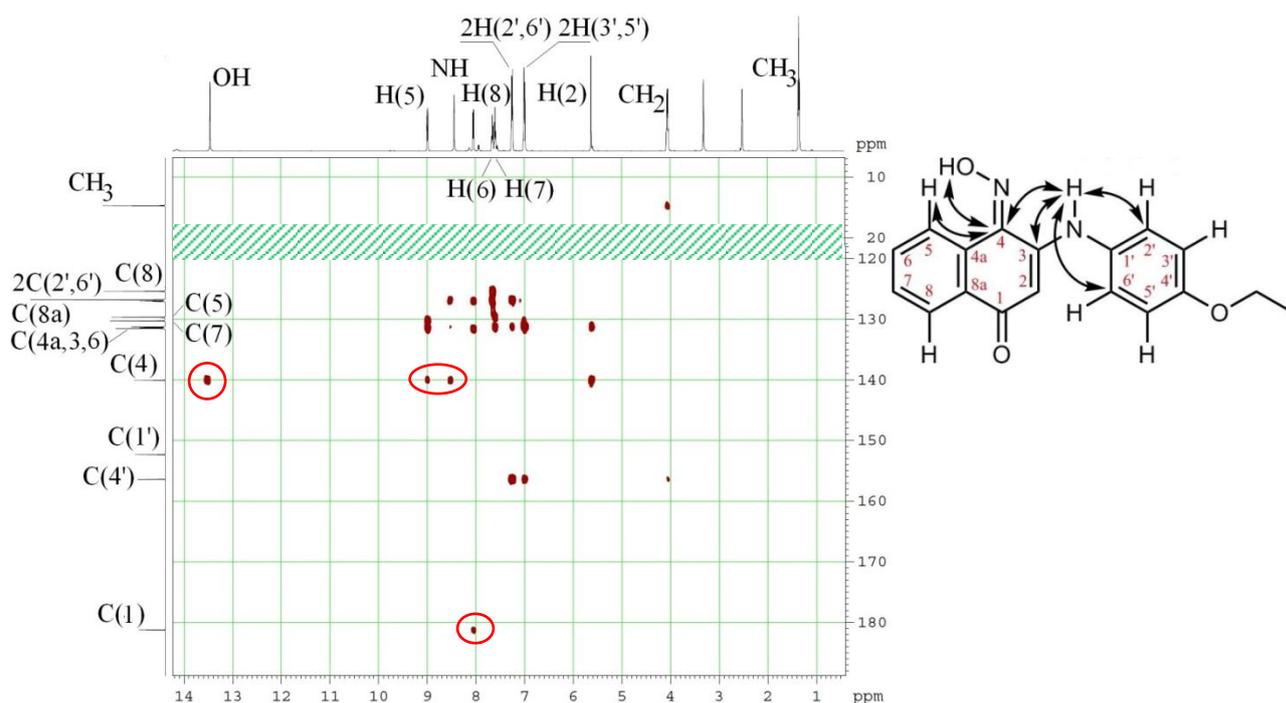


Рисунок 75 – Основные корреляции в спектре НМВС (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109г**)

В HSQC-спектре оксима **109г** зафиксировано 9 сигналов, соответствующих C-H фрагментам (рис. 76).

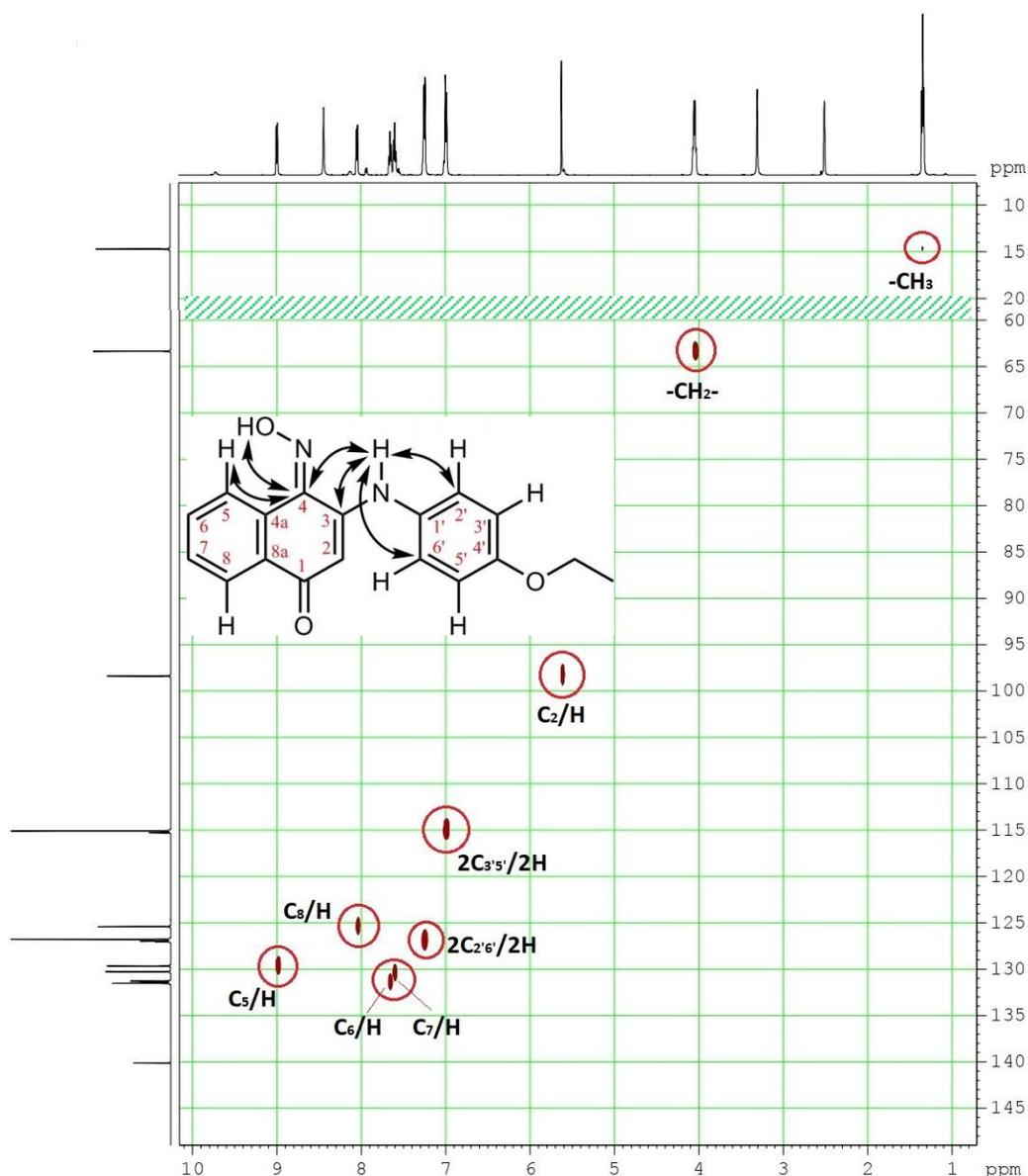


Рисунок 76 – HSQC-спектр (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)напто-1(4H)-она (**109г**)

Вероятно, такое направление протекания реакции является преимущественным в связи с электронодонорным влиянием аминогруппы на карбонильный атом углерода в положении *1* исходных аминаптохинонов **29** (рис. 74).

Стоит отметить, что в ЯМР ^1H -спектре продуктов **109** дублетный сигнал протона, находящегося в пери-положении к оксимному фрагменту,

смещен в слабое поле (8.90-9.00 м.д), что объясняется анизотропным влиянием оксимной группы (рис. 77).

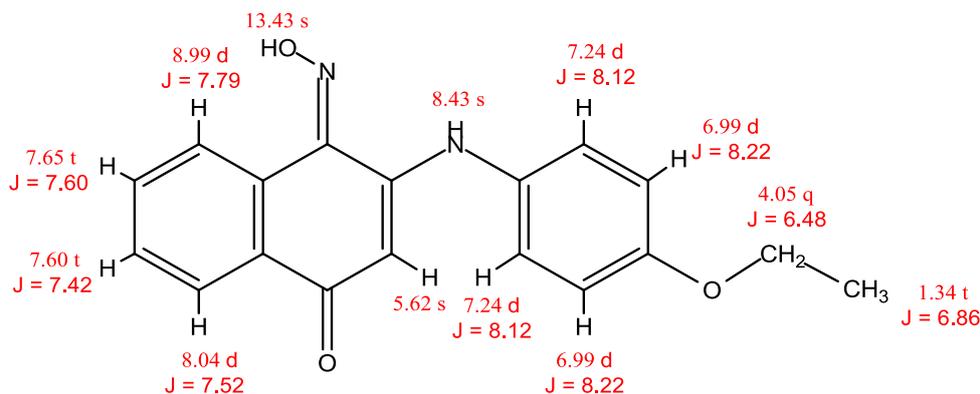


Рисунок 77 – Количественные характеристики (δ , м. д. J, Гц) спектра ЯМР ^1H (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(n-этоксифениламино)нафто-1(4H)-она (**109t**) (500 МГц, ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС)

Химические сдвиги атомов углерода карбонильной группы и оксимного фрагмента в ЯМР ^{13}C -спектрах продуктов **109** расположены в области 180.34-181.69 и 139.78-140.07 м.д. соответственно. Интенсивность сигналов атомов углерода ариламиногруппы в положениях 3', 5' и 2', 6' удвоены вследствие их эквивалентности.

В ИК-спектрах оксимов **109** при 1555-1590 и 1590-1618 v/cm^{-1} имеются полосы валентных колебаний оксимного фрагмента и карбонильных групп нафтохинонового ядра, а также гидроксильной группы при 3323-3341 v/cm^{-1} .

Полученные продукты **109 а-г, к, н-п, с, т** потенциально могут существовать как в оксимной, так и в нитрозоформе. Нами проведено изучение тонкой структуры оксимов **109 а, н, с, т** как в растворах, так и в твердом виде, методами спектроскопии в видимой области и спектроскопии диффузного отражения.

На рисунке 78 приведены электронные спектры поглощения (ЭСП) (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4H)-она (**109a**) в этаноле и 5-ти % спиртовом растворе гидроксида калия (**109a'**). Как видно в ЭСП **109a'** наблюдается гипсохромный сдвиг длинноволнового поглощения (350-450 нм) со значительным гиперхромным эффектом, что объясняется существованием оксима **109a** в ионной форме.

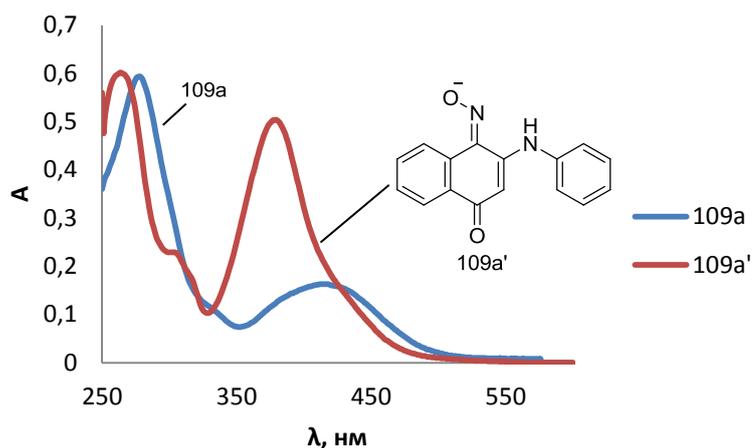


Рисунок 78 – ЭСП (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4H)-она (**109a**) в этаноле и 5 %-ный спиртовом растворе КОН (**109a'**) ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

В ЭСП веществ **109 а, н, с, т**, записанных в ДМСО при концентрации 10^{-2} моль/л и длине кюветы 1 см, для продуктов **109 а, н, с, т** зафиксирован максимум поглощения при 700-750 нм, что говорит о существовании в растворе этих соединений соответствующей нитрозоформы **146 а, н, с**. Продукт **109т** в этих же условиях преимущественно существует в хиноноксимной форме, т.к. максимума поглощения при ~ 700 нм практически не наблюдалось (рис. 79).

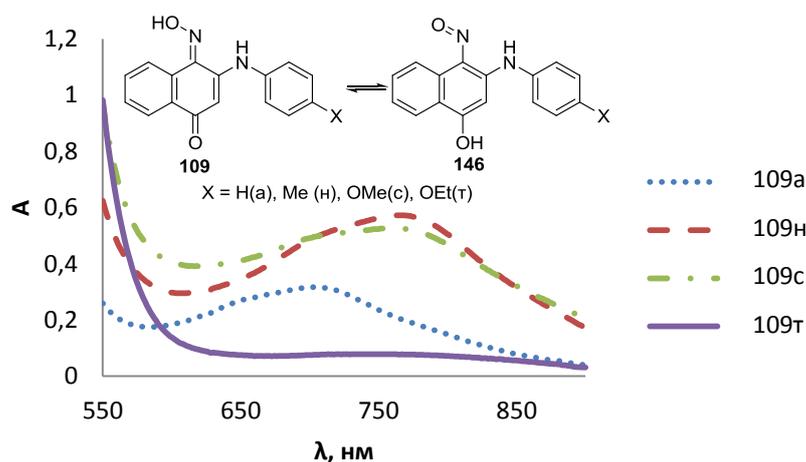


Рисунок 79 – ЭСП (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4H)-она (**109a**), (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метилфениламино)нафто-1(4H)-она (**109н**), (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метоксифениламино)нафто-1(4H)-она (**109с**) и (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4H)-она (**109т**) в ДМСО ($C = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Для вещества **109н** полученные данные ЭСП сравнили с ЭСП его бензоилированного производного **109н'**.

На рисунке 80 приведены ЭСП (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метилфениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109н**) и продукта его бензоилирования **109н'**, записанные в ДМСО при концентрации 10^{-2} моль/л. Для соединения **109н'** максимума поглощения в области ~ 700 нм ожидаемо не наблюдается.

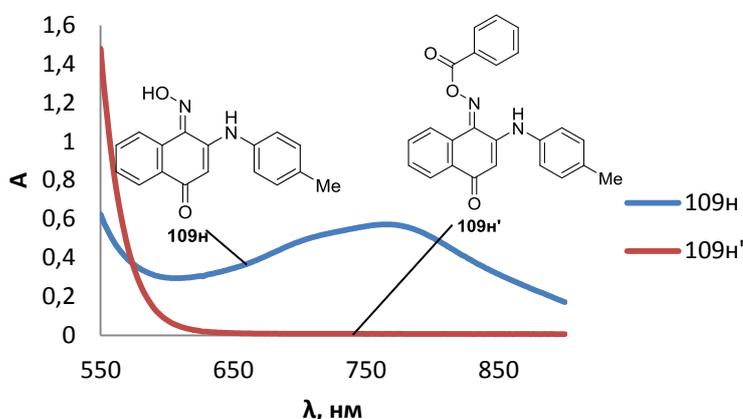


Рисунок 80 – ЭСП (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метилфениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109н**) и (4*E*)-4-(бензоилоксиимино)-3-(*n*-толиламино)нафто-1(4*H*)-она (**109н'**) в ДМСО ($C = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Данные спектров диффузного отражения веществ **109 а, н, с, т** подтверждают их существование либо в нитрозо- (**146 а, н, с**), либо в хиноноксимной форме (**109т**). Заметим, что близкие по структуре заместители в положении 3 существенно влияют на положение таутомерного равновесия (рис. 81).

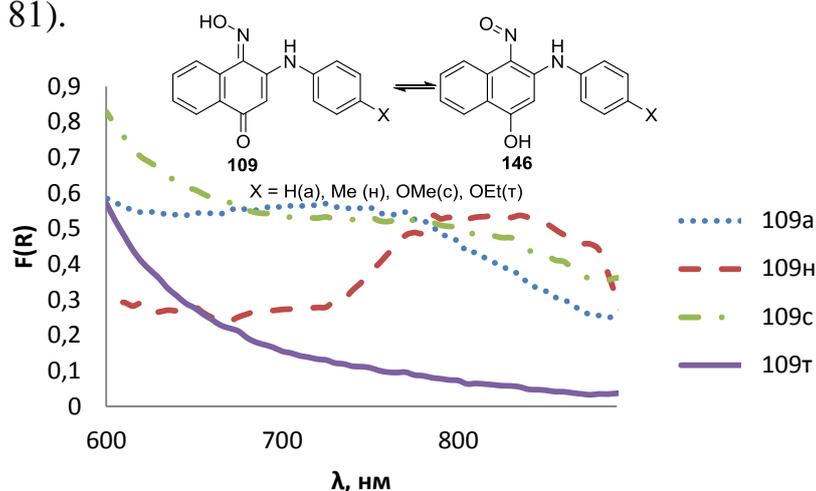


Рисунок 81 – Спектр диффузного отражения соединений **109 а, н, с, т**

Возможно, смещение таутомерного равновесия для соединения **109т** объясняется пространственным влиянием объемной этоксигруппы на фениленовый фрагмент и нарушает его копланарность с остатком молекулы.

Важно отметить, что согласно данным УФ-спектроскопии в ЭСП оксимов **109 б-г, к** записанных в ДМСО при концентрации 10^{-2} моль/л и длине кюветы 1 см, в области ~ 700 нм отсутствует полоса поглощения, характерная для нитрозогруппы $-N=O$, т.е. оксимины **109 б-г, к**, содержащие остатки алкил(бензил)аминов существуют только в хиноноксимной форме (рис. 82), что, вероятно, объясняется более короткой сопряженной системой.

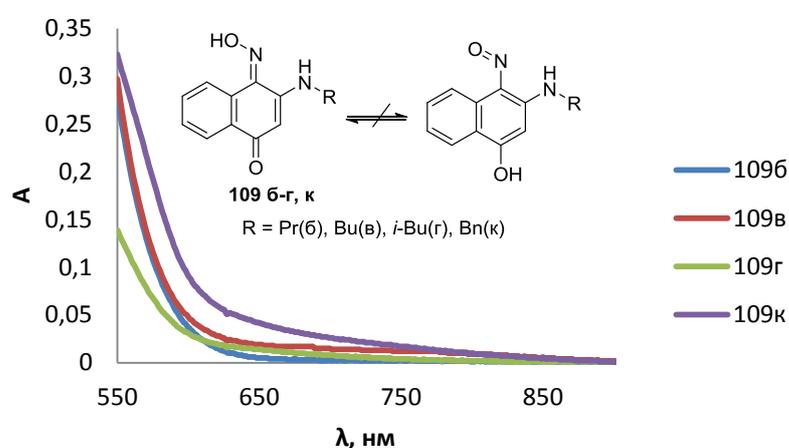


Рисунок 82 – ЭСП (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(пропиламино)нафто-1(4*H*)-она (**109б**), (4*E*)-3-бутиламино-4-(гидроксиимино)нафто-1(4*H*)-она (**109в**) и (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(изобутиламино)нафто-1(4*H*)-она (**109г**), (4*E*)-3-бензиламино-4-(гидроксиимино)нафто-1(4*H*)-она (**109к**) в ДМСО ($C = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Структура полученных продуктов **109** также подтверждена методом порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА) на примере вещества **109т**. В кристаллической структуре **109т** аминогруппы двух независимых молекул А и В (рис. 83) вовлечены во внутримолекулярные N---H...N водородные связи (2.17 Å), в то время, как атомы водорода гидроксильных групп участвуют в образовании межмолекулярных O---H...O водородных связей (1.82 Å), что приводит к формированию цепочек чередующихся независимых молекул (рис. 84), протяженных вдоль кристаллографической оси *b*. Кристаллическая структура **109т** депонирована в Кембриджской базе структурных данных [163] под номером 1942894.

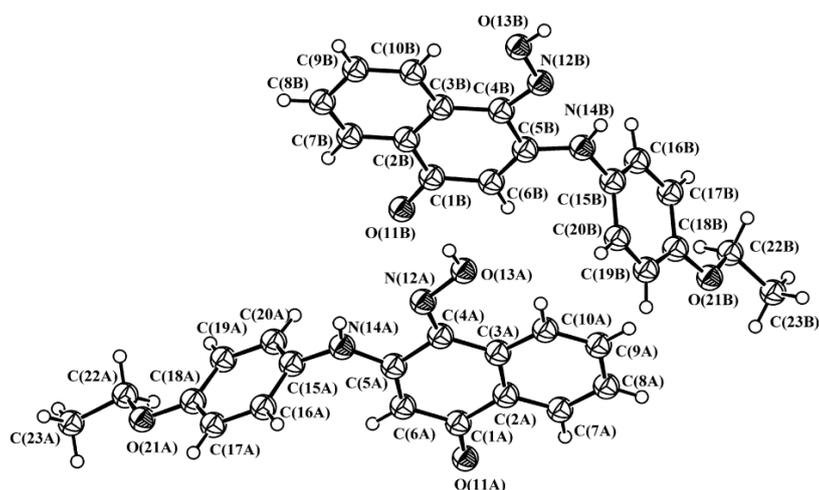


Рисунок 83 – Две независимые молекулы (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109т**)

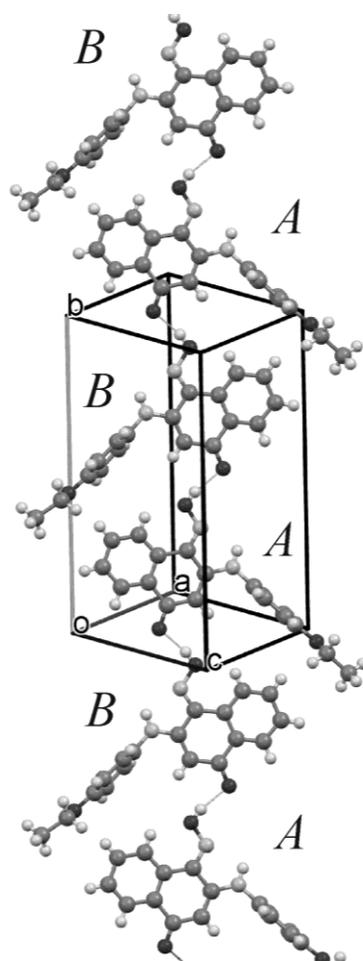


Рисунок 84 – Цепочка водородно-связанных молекул в кристаллической структуре (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109т**)

Следует иметь в виду, что порошковая рентгенограмма не передает всех деталей молекулярной модели, т.е. слабо изменяется при изменении небольших фрагментов молекулы, поэтому положение атома водорода, и тем

самым выбор между хиноноксимной и нитрозоаренольной формой на основе только порошковых рентгеновских данных определить невозможно. Однако, как было показано с помощью данного метода на примере веществ **109т** (рис. 83) и **109а** (рис. 85), между молекулами оксимов **109** возникают водородные связи и взаимное расположение молекул таково, что к каждой карбонильной группе ($>C=O$) ориентирована оксимная ($C=N-O-H$) группа соседней молекулы. Эта комбинация таутомерного превращения может перестроиться в комбинацию гидроксильной ($>C-O-H$) и нитрозогруппы ($C-N=O$). Близкое пространственное расположение молекул облегчает такой таутомерный переход [164].

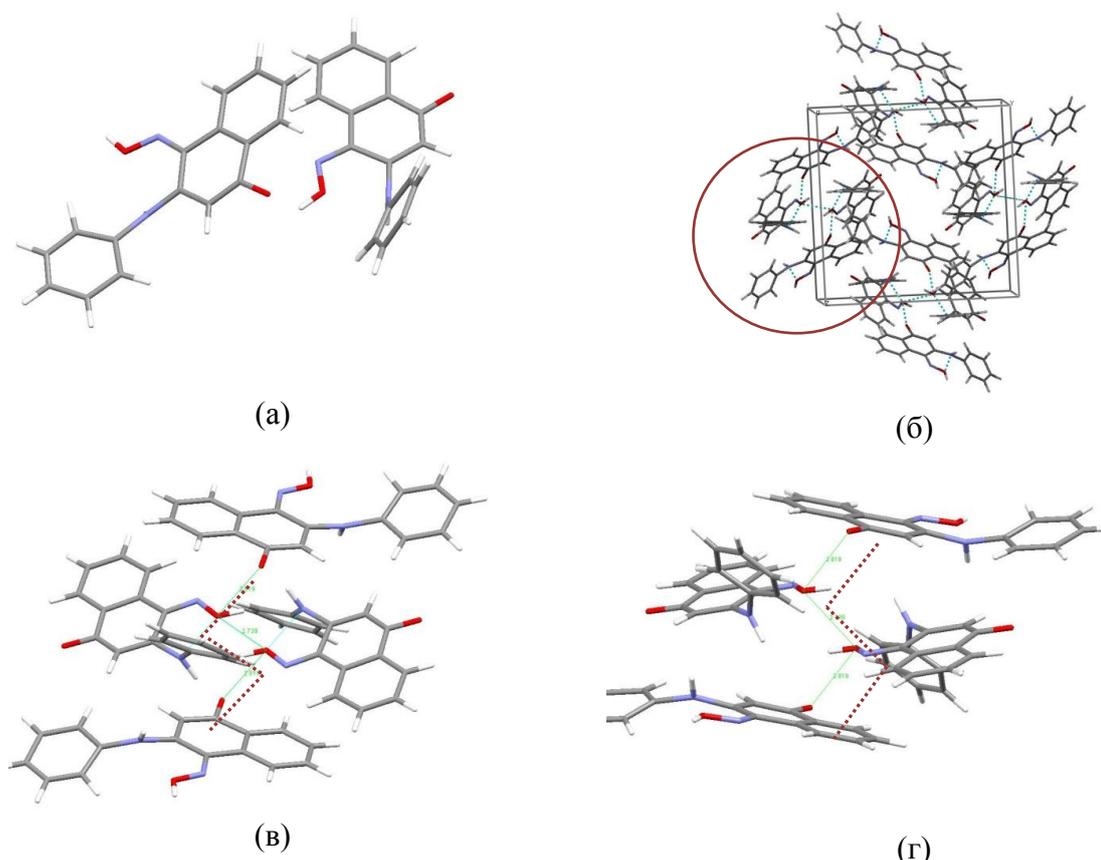


Рисунок 85 – Два вида молекул (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109а**) и их взаимная ориентация (а); укладка молекул в элементарную ячейку (б); блок из четырех молекул, связанных водородными связями (в,г)

Таким образом, нами синтезирован ряд (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов **109 а-г, к, н-п, с, т**, перспективных для дальнейшей модификации и изучения их биологической активности. Кроме того, нами показано, что соединения **109 а, н, с, т** в твердом виде и в

растворе существуют как в хиноноксимной, так и в нитрозо-форме. Причем, (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4*H*)-он (**109а**), (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метилфениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109н**) и (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метоксифениламино)нафто-1(4*H*)-он (**109с**) в твердом виде и в растворе преимущественно существуют в нитрозоформе **146 а, н, с**, а (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-он (**109т**) – в хиноноксимной. Оксимы **109 б-г, к** содержащие алкил(бензил)аминогруппу в растворе существуют в хиноноксимной форме.

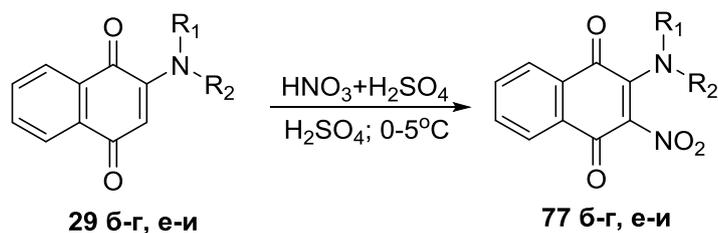
2.2. Взаимодействие (4*E*)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нитрующей смесью и нитрозилсерной кислотой

2.2.1. Синтез 5-гидрокси-10-*X*-бензо[*a*]феназин 12-оксидов реакцией (4*E*)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нитрующей смесью в уксусной кислоте

Нитрование ароматических соединений, открытое немецким химиком Э. Митчерлихом в 1834 г. на примере получения нитробензола из бензола, представляет собой реакцию электрофильного замещения A_E . Продуктами реакции, в зависимости от строения исходного субстрата, как правило являются С-, О- или N-нитросоединения. В современной практике используются различные нитрующие агенты, в том числе – смесь концентрированной серной и азотной кислот (нитрующая смесь). Присутствие H_2SO_4 в нитрующей смеси не только катализирует процесс, но и одновременно уменьшает окислительные свойства азотной кислоты, а также связывает выделяющуюся во время нитрования воду. Электрофильной частицей здесь является катион нитрония NO_2^+ , образующийся согласно уравнению: $HNO_3 + 2H_2SO_4 \rightleftharpoons NO_2^+ + 2HSO_4^- + H_3O^+$.

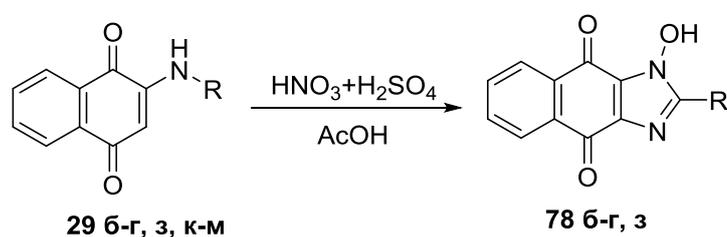
В параграфе 1.2.3 указано, что обработка 2-амино(алкиламино)-1,4-нафтохинонов (**29 б-г, е-и**) нитрующей смесью в концентрированной серной кислоте приводит к 2-амино(алкиламино)-3-нитро-1,4-нафтохинонам **77 б-г, е-и** (рис. 86). В то же время субстраты **29** при их обработке нитрующей

смесью в уксусной кислоте превращались в гидроксимимдазолы **78 б-г, з, 79 к-м** (рис. 87).



$R_1 = H, R_2 = Pr(б), Bu(в), i-Bu(г),$
 $H(е), Me(ж), Et(з); R_1 = R_2 = Me(и)$

Рисунок 86 – Схема получения продуктов **77 б-г, е-и**



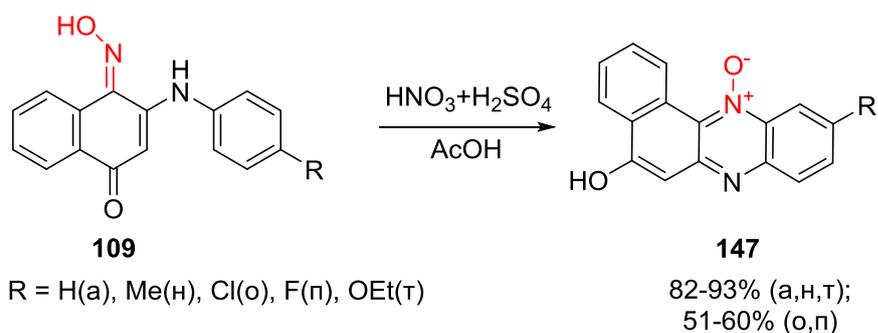
$R = Et(б), Pr(в), i-Pr(г), Me(з),$
 $Bn(к), 4'-Me-Bn(л), 4'-Cl-Bn(м)$

Рисунок 87 – Схема получения продуктов **78 б-г, з и 79 к-м**

Отношение оксимов 2-ариламино-1,4-нафтохинонов к нитрующей смеси ранее не исследовалось.

Как указано в параграфе 2.1 оксимы **109 а, н-п, т** синтезированы путем взаимодействия соответствующего 2-ариламино-1,4-нафтохинона (**29**) с гидроксилмином по методике [130]. Обнаружено, что при добавлении к суспензии 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимонов **109 а, н-п, т** нитрующей смеси в ледяной уксусной кислоте протекала экзотермическая реакция, в ходе которой выделялись оксиды азота, а после охлаждения разогретой до 40-45°C реакционной смеси до 20-22°C выпадали в осадок продукты **147** [165].

Полученные данные физико-химических методов анализа свидетельствуют о том, что соединения **147** являются 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидами (рис. 88).

Рисунок 88 – Схема получения продуктов **147**

В ЯМР ^1H -спектрах соединений **147 а, н-п, т** уширенный синглет, соответствующий протону гидроксильной группы, расположен в области 11.15-11.60 м.д. Дублетный сигнал протона, находящегося в пери-положении к N-оксидному фрагменту, тоже смещен в слабое поле (10.40-10.60 м.д.), что объясняется анизотропным влиянием N-оксидной группы. Химические сдвиги остальных ароматических атомов водорода и алифатических атомов водорода алкильных групп располагаются в области 8.64-7.10 и 4.2-1.5 м.д. (рис. 89).

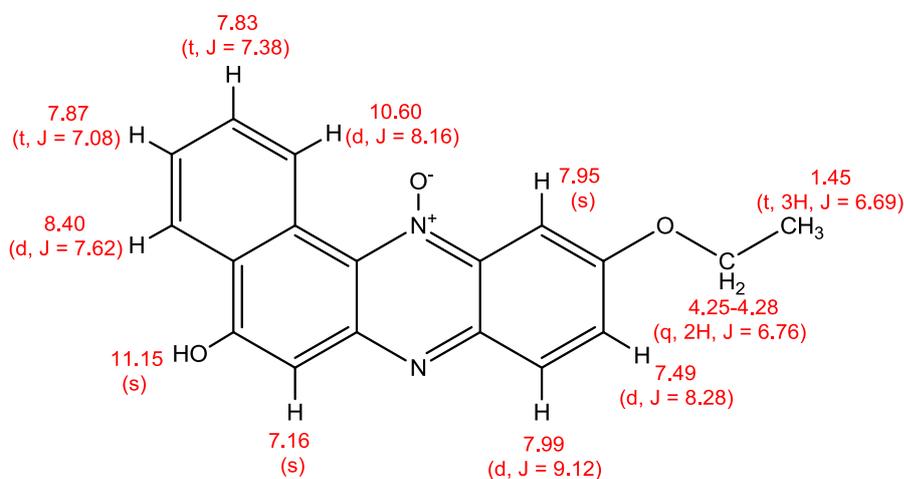


Рисунок 89 – Количественные характеристики (δ , м. д. J, Гц) спектра ЯМР ^1H 5-гидрокси-10-этоксibenzo[a]феназин 12-оксида (**147т**) (500 МГц, ДМСО-d₆, внутренний стандарт ТМС)

Стоит отметить, что в ЯМР ^{13}C -спектрах веществ **147 а, н-п, т** отсутствуют сигналы атомов углерода, характерные для карбонильных групп.

Для образца **147г** записан НМВС-спектр, в котором наблюдаются сигналы ^1H - ^{13}C взаимодействий, подтверждающие предполагаемую нами структуру (рис. 90).

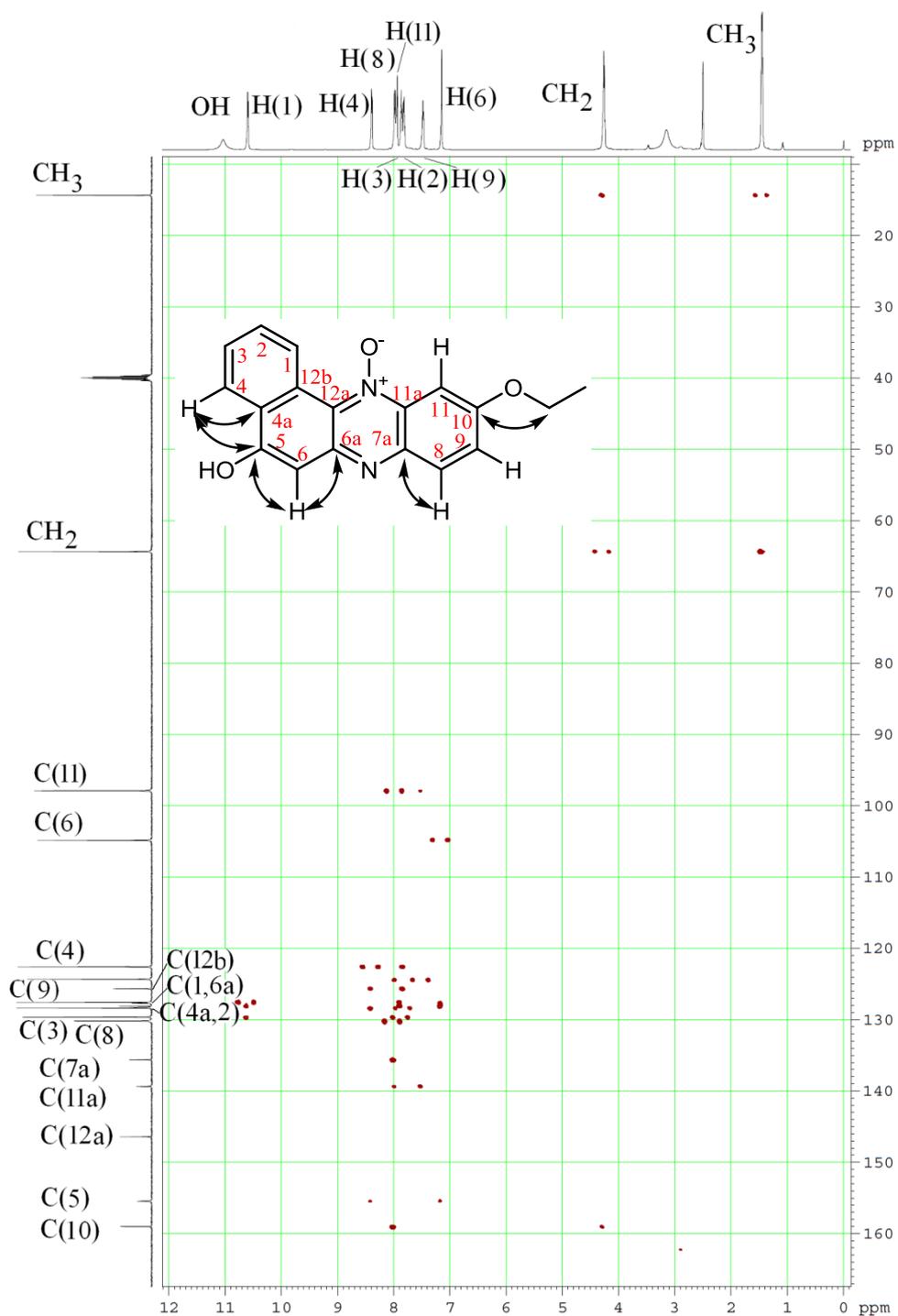


Рисунок 90 – Основные корреляции в спектре НМВС 5-гидрокси-10-этоксibenzo[*a*]феназин 12-оксида (**147г**)

Методом масс-спектрометрии подтверждена молекулярная масса веществ **147 а, н-п, т**.

В ИК-спектрах N-оксидов **147 а, н-п, т** при $1329-1341 \text{ v/cm}^{-1}$ имеются полосы валентных колебаний, соответствующих N→O фрагменту.

Установление структуры N-оксидов **147 а, н-п, т** проводилось также с привлечением метода порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА) на примере соединения **147н** (кристаллическая структура депонирована в Кембриджской базе структурных данных под номером 1980601) (рис. 91).

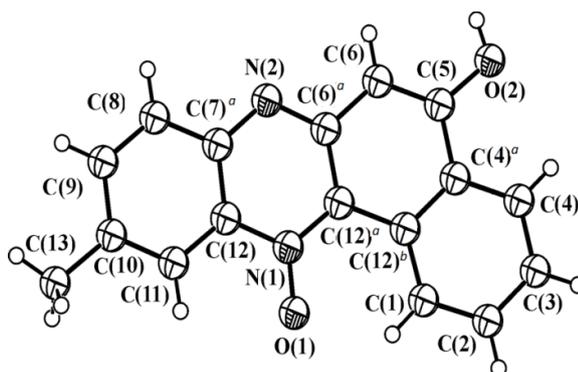


Рисунок 91 – Молекулярная структура 5-гидрокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксида (**147н**)

На упаковку молекул в кристаллической структуре **147н** влияют сильные межмолекулярные взаимодействия двух типов: водородные связи и р-π взаимодействия. Гидроксильные группы участвуют в образовании классических O---H...N водородных связей, которые приводят к формированию молекулярных цепочек вытянутых вдоль винтовой оси 2_1 (рис. 92).

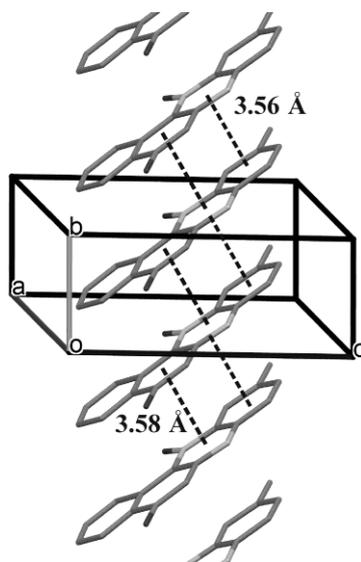


Рисунок 92 – Стопка трансляционно-связанных молекул в кристаллической структуре 5-гидрокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксида (**147н**)

В УФ-спектре продукта **147a** относительно исходного оксима **109a** в длинноволновой области (400-500 нм) наблюдается батохромный сдвиг (рис. 93).

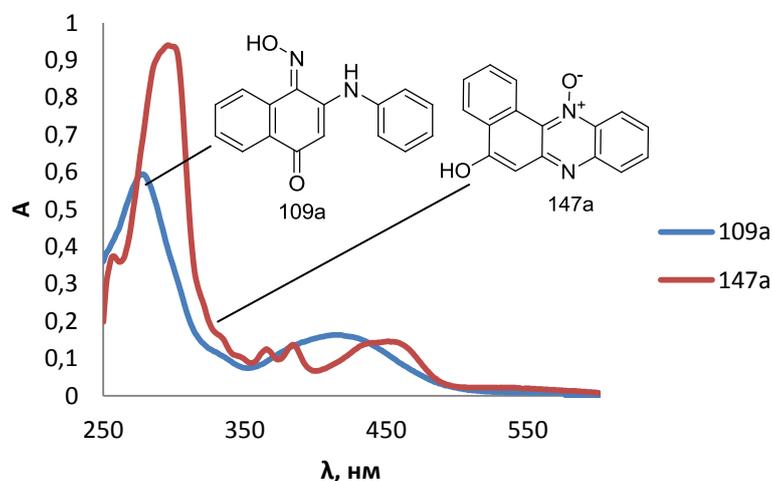


Рисунок 93 – ЭСП (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109a**) и 5-гидроксибензо[*a*]феназин 12-оксида (**147a**) в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

На основании литературных данных [116, 166] и спектральных характеристик субстратов **109** можно предложить катион-радикальный путь превращения оксимов **109** в феназин-*N*-оксиды **147** (рис. 94).

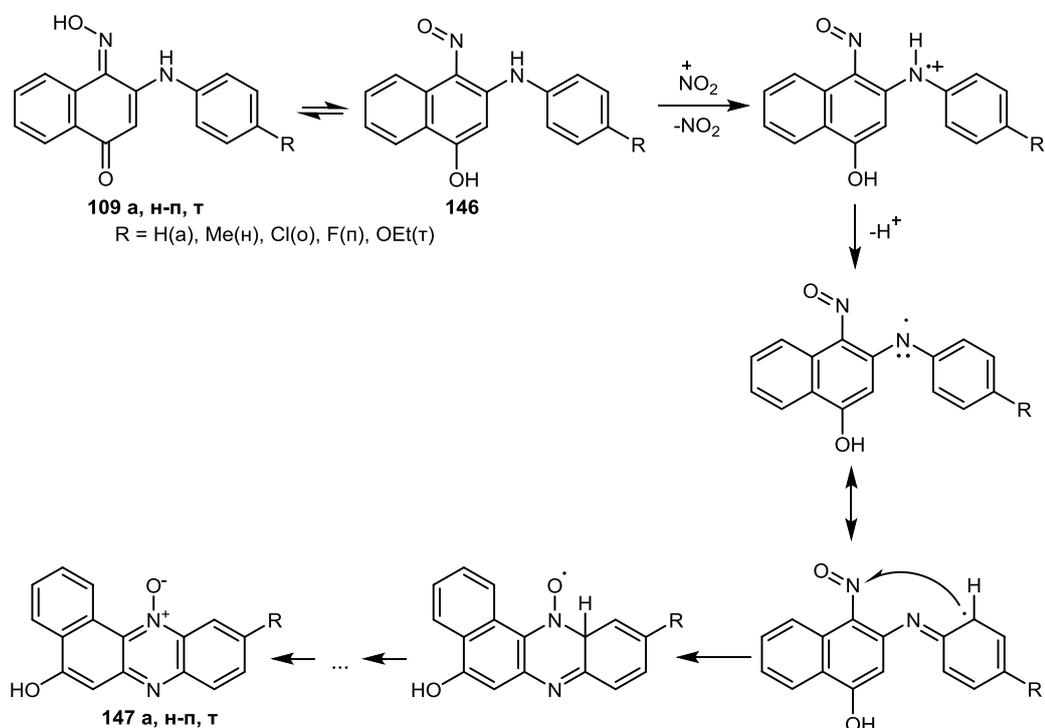
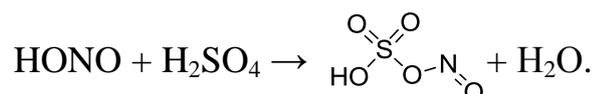
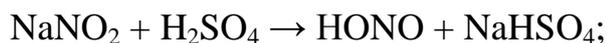


Рисунок 94 – Предполагаемый механизм превращения оксимов **109** в феназин-*N*-оксиды

2.2.2. Реакции (4E)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов с нитрозилсерной кислотой

Нитрозилсерная кислота, наряду с нитрующей смесью, является широко используемым реагентом в органическом синтезе. Обычно гидросульфат нитрозила $\text{NO}(\text{HSO}_4)$ получают путем растворения нитрита натрия в концентрированной серной кислоте, согласно уравнениям:



Как отмечалось ранее в параграфе 1.2.4 нитрозилсерная кислота использовалась авторами работ [100, 101, 117] для получения разнообразных гетероциклических соединений на основе 2-арил(алкил)(бензил)амино-1,4-нафтохинонов.

Отношение оксимов 2-ариламино-1,4-нафтохинонов к действию нитрозилсерной кислоты ранее не исследовалось.

Нами установлено, что при добавлении раствора нитрозилсерной кислоты к суспензии соответствующего (4E)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-она **109 а, н, т** в уксусной кислоте протекала реакция, идентичная описанной в предыдущем параграфе 2.2.1, то есть происходит образование 5-гидрокси-10-X-бензо[а]феназин 12-оксидов **147 а, н, т** (рис. 95).

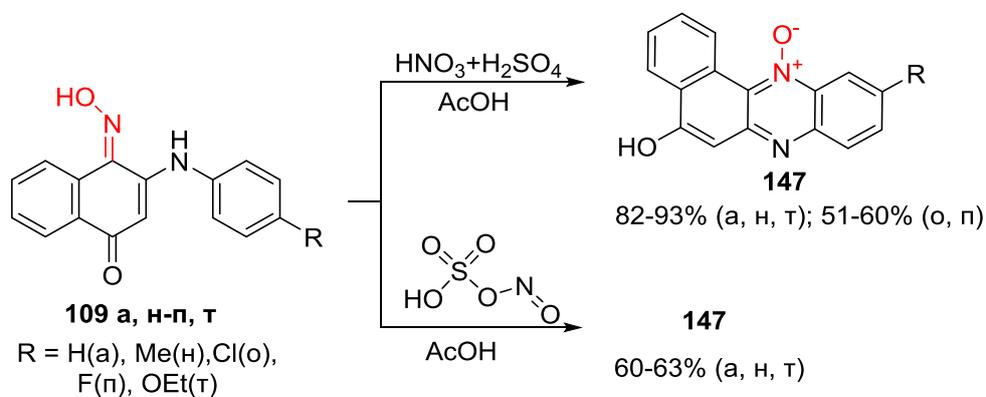


Рисунок 95 – Схема взаимодействия субстратов **109 а, н-п, т** с нитрующей смесью и нитрозилсерной кислотой

Однако стоит отметить, что выход продуктов **147** при использовании нитрозилсерной кислоты ниже, чем при использовании нитрующей смеси, что, вероятно, объясняется меньшей электрофильной активностью катиона нитрозония NO^+ , по сравнению с катионом нитрония NO_2^+ .

2.3. Химические свойства 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов

2.3.1. Ацилирование 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов

Реакции ацилирования – один из распространенных способов модификации веществ, приводящий к образованию новых классов органических соединений.

В зависимости от типа атома в субстрате, с которым связывается ацильная группа, различают С-, N- и O-ацилирование. Наиболее распространенными ацилирующими агентами являются хлорангидриды и ангидриды карбоновых кислот вследствие большей величины частично положительного заряда на карбонильном атоме углерода по сравнению с карбоновыми кислотами или другими их производными.

Наличие гидроксильной группы в синтезированных нами соединениях **147** подтверждается их способностью вступать в реакции ацетилирования и бензоилирования, как показано на примере субстратов **147 а, н-п** (рис. 96).

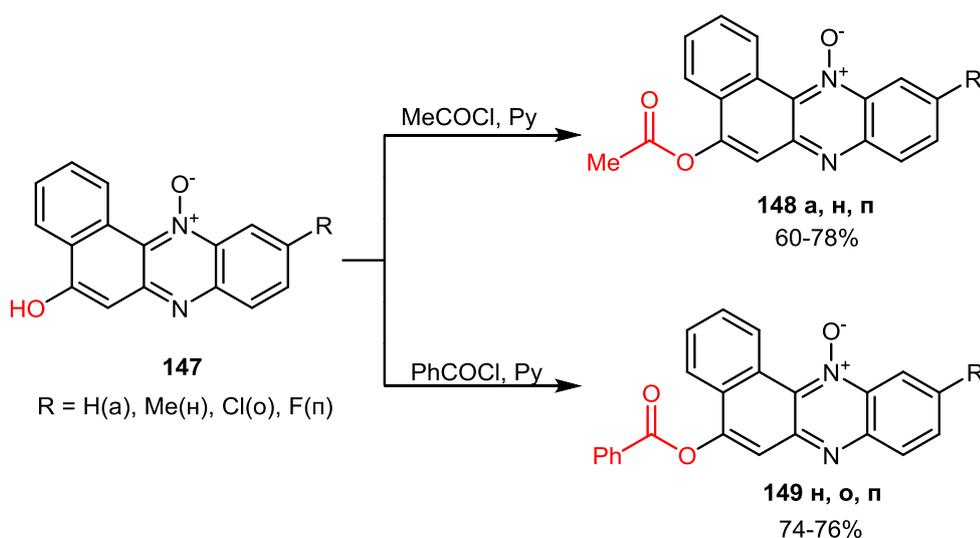


Рисунок 96 – Схема получения продуктов **148 а, н, п** и **149 н, о, п**

Реакцию проводили в течение 30 минут при комнатной температуре, в пиридине. Образующийся ярко-желтый осадок отфильтровывали. Установление структуры продуктов **148 а, н, п** и **149 н, о, п** проводилось с привлечением метода порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА) на примере вещества **149н** (рис. 97), ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

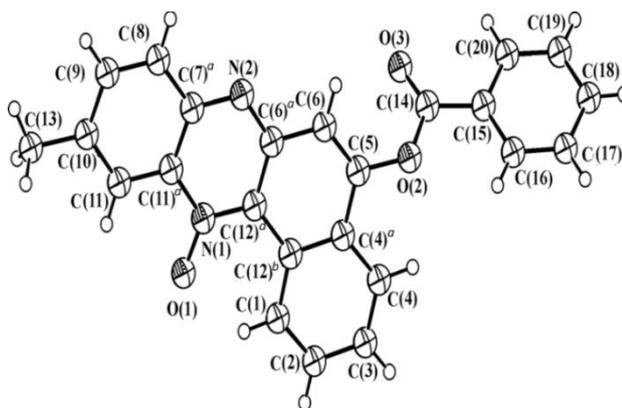
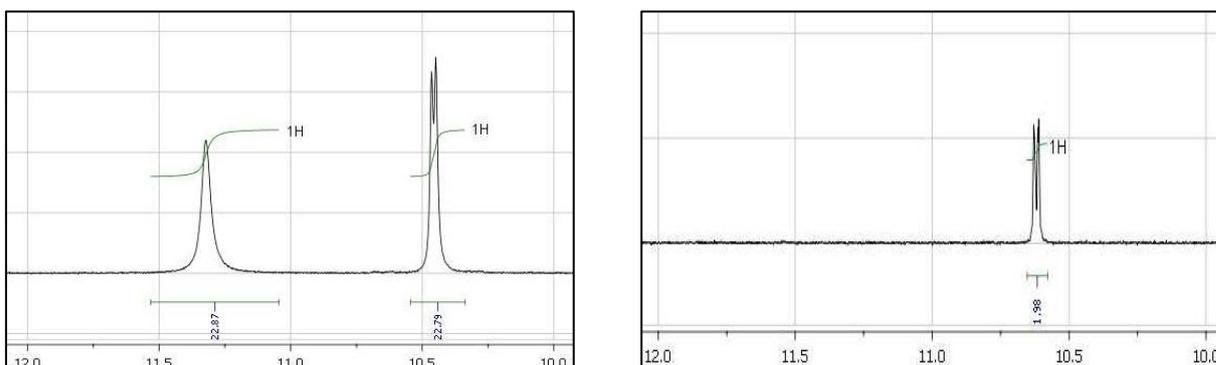


Рисунок 97 – Молекулярная структура 5-бензоилокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксида (**149н**)

В ЯМР ^1H -спектрах продуктов **148-149** в слабом поле (около 11.0-11.5 м.д.) отсутствует сигнал протона, соответствовавший атому водорода гидроксильной группы исходного субстрата (рис. 98). Кроме того, в зависимости от протекающей реакции (ацетилирование или бензоилирование) в сильном поле появляются сигналы атомов водорода метильной группы или дополнительные сигналы протонов бензоидного цикла при 7.5-8.5. м.д.



(а)

(б)

Рисунок 98 – Фрагмент ЯМР ^1H -спектра в слабом поле а) 5-гидроксибензо[а]феназин 12-оксида **147а**; б) 5-ацетоксибензо[а]феназин 12-оксида **148а** (500 МГц, DMSO-d_6 , внутренний стандарт ТМС)

В ЯМР ^{13}C -спектре вещества **148a** зарегистрированы сигналы всех атомов углерода, в том числе – сигнал карбонильной группы при 168.59 м.д. В масс-спектре этого же вещества зафиксирован соответствующий пик молекулярного иона 304 m/z $[\text{M}]^+$ и пик высокой интенсивности, с характерной для ацетильной группы молекулярной массой 43 m/z ($I_{\text{отн}} = 100\%$). В ИК-спектре соединения **148a** при 1762 $\nu/\text{см}^{-1}$ имеется полоса валентных колебаний, соответствующая сложноэфирной связи.

Аналогичные сигналы, полученные с помощью ЯМР и ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии зафиксированы и для других соединений **148-149**.

2.3.2. Восстановление 5-гидрокси-10-Х-бензо[*a*]феназин 12-оксидов

Интересной особенностью полученных веществ **147** является их способность к дезоксигенированию трифенилфосфином $(\text{Ph})_3\text{P}$ с образованием феназинового фрагмента. Так, например, взаимодействие 5-гидроксибензо[*a*]феназин 12-оксида **147a** приводит к продукту **150**, полученному встречным синтезом (рис. 99) по известной методике [167].

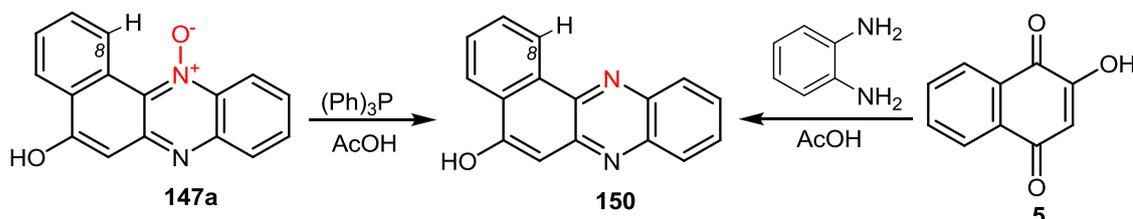


Рисунок 99 – Пути синтеза продукта **150**

Заметим, что в ЯМР ^1H -спектре вещества **150** дублетный сигнал протона в 8 положении смещен в более сильное поле (9.3 м.д.), в то время как для соединения **147a** данный сигнал зафиксирован при 10.4 м.д, что объясняется отсутствием анизотропного влияния N-оксидной группы.

Сравнительная характеристика химических сдвигов в спектрах ЯМР ^1H , данные масс-спектрометрии и температуры плавления бензо[*a*]феназин-5-ола (**150**), полученного путем восстановления 5-гидроксибензо[*a*]феназин 12-оксида **147a** и по методике [167] представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика некоторых физических величин бензо[*a*]феназин-5-ола (**150**)

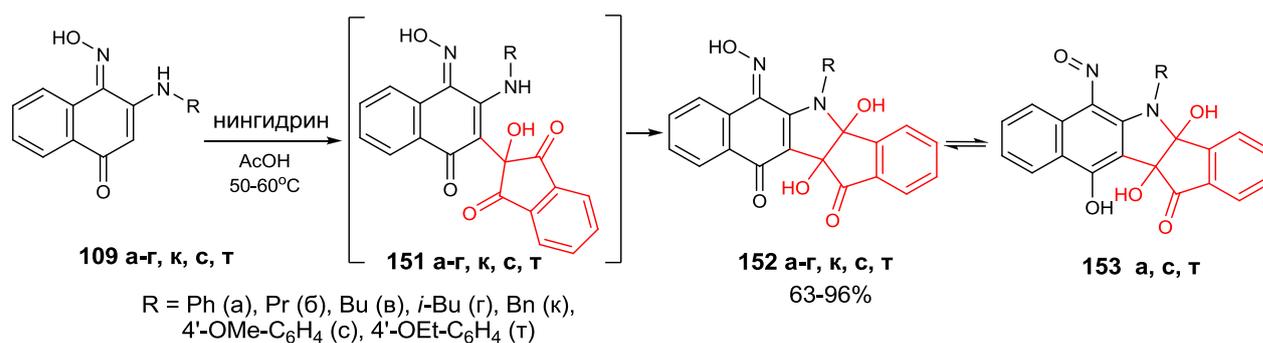
Вид анализа	150 получен путем восстановления 147a	150 получен по методике [167]
Спектр ЯМР ¹ H (δ, м.д., J/Гц)	7.20 (с, 1 H), 7.85 (д, 1 H, J 7.5 Гц), 7.90-7.93 (м, 3 H), 8.15 (д, 1 H, J 7.9 Гц), 8.28 (д, 1 H, J 8.3 Гц), 8.32-8.35 (м, 1 H), 9.29 (уш.с, 1 H), 11.46 (уш.с, 1 H)	7.20 (с, 1 H), 7.86 (д, 1 H, J 7.8 Гц), 7.90-7.93 (м, 3 H), 8.16 (д, 1 H, J 8.3 Гц), 8.29 (д, 1 H, J 8.3 Гц), 8.32-8.35 (м, 1 H), 9.29 (уш.с, 1 H), 11.45 (уш.с, 1 H)
Масс-спектр, m/z (I _{отн} (%))	246 (100) [M] ⁺ , 218 (50.15)	246 (100) [M] ⁺ , 218 (42.44)
т. пл.	>300 °С	>300 °С

2.4. Особенности взаимодействия (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом

Как было описано в параграфе 1.2.2 в настоящее время большой интерес проявляется к 2,2-дигидрокси-1,3-индандиону (нингидрину) как к предшественнику различных азотистых гетероциклов, многие из которых обладают антиоксидантными, цитотоксическими и другими свойствами. Вместе с тем, реакции нингидрина с соединениями нафтохинонового ряда описаны лишь узким кругом исследователей [86].

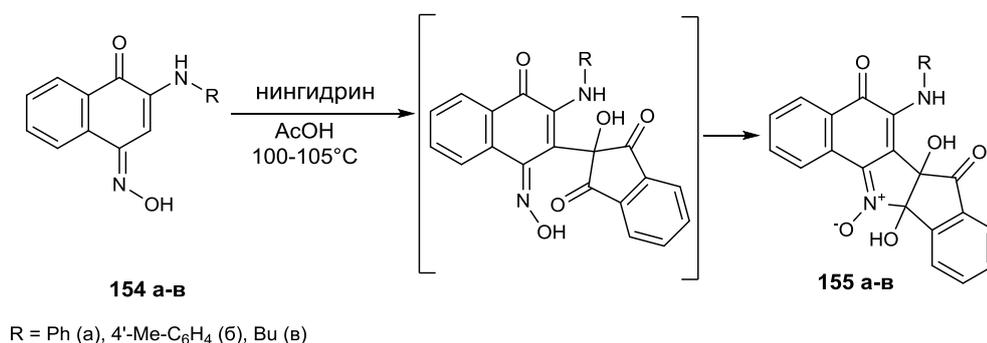
В настоящей работе нами изучены реакции (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов **109 а-г, к, с, т** с нингидрином в различных условиях.

Установлено, что выдерживание в течение 40-60 минут при 50-60°С в ледяной уксусной кислоте оксимов **109 а-г, к, с, т** с нингидрином приводит к образованию желтого осадка. Как показывают результаты физико-химических методов анализа, синтезированные вещества являются (6*E*)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-диолами **152 а-г, к, с, т** (рис. 100) [168, 169].

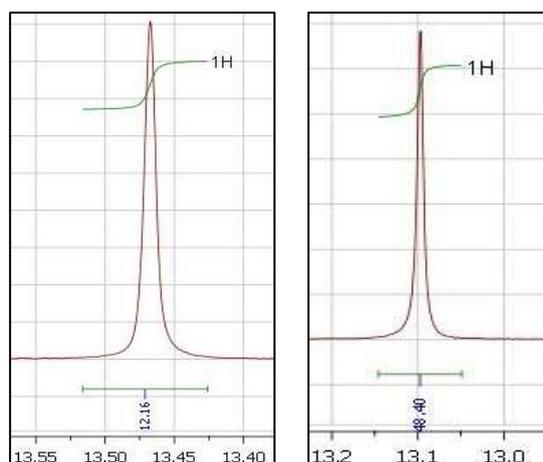
Рисунок 100 – Схема получения продуктов **152 а-г, к, с, т**

Вероятно [88], реакция **109**→**152** начинается с алкилирования субстрата **109** в положение 2 и последующей циклизацией получаемого интермедиата **151**, как показано на рисунке 100.

На рисунке 100 видно, что в превращении **109**→**152** оксимный фрагмент прямого участия не принимает, в отличие от аналогичной реакции 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов **154 а-в** (рис. 101), где реакция проходила при непосредственном участии оксимной группы [168].

Рисунок 101 – Схема образования продуктов **155 а-в**

В ЯМР ¹H-спектрах продуктов **152 а-г, к, с, т** по сравнению с ЯМР ¹H-спектрами соответствующих предшественников в слабом поле при 13.10-13.59 м.д. (рис. 102) сохраняется сигнал протона оксимной группы.



(а)

(б)

Рисунок 102 – Фрагмент ЯМР ^1H -спектра *а)* (4*E*)-3-(4-этоксифениамино)-4-(гидроксиимино)нафто-1(4*H*)-она **109г**; *б)* (6*E*)-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-(4-этоксифенил)-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-диона **152г** (500 МГц, ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт ТМС)

Отметим, что в спектре ЯМР ^{13}C продуктов **152** при ~ 197 м.д. появляется дополнительный сигнал, соответствующий карбонильному атому углерода бывшего нингидринового фрагмента.

В масс-спектрах веществ **152** зафиксированы пики соответствующих молекулярных ионов $[\text{M}]^+$. В ИК-спектре соединений **152** в области 1599-1727 v/cm^{-1} имеются полосы валентных колебаний, соответствующие двум карбонильным группам.

Нами изучена структура индолдионов **152** методами спектроскопии диффузного отражения и спектроскопии видимой области. В УФ-спектрах продуктов **152 а, с, т** относительно исходных оксимов **109 а, с, т** наблюдается небольшой батохромный сдвиг (около 10-15 нм) при длине волны 400-450 нм (рис. 103).

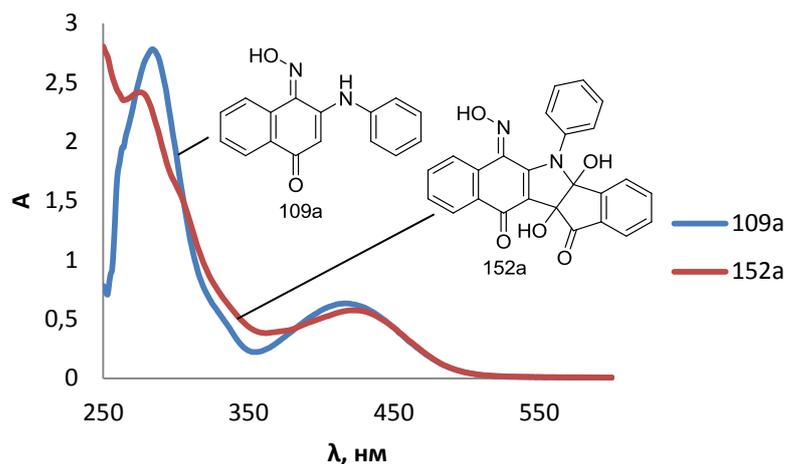


Рисунок 103 – ЭСП (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4*H*)-она (**109a**) и (6*E*)-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-фенил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-диона (**152a**) в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л)

Данные, полученные спектрофотометрическим методом в длинноволновой области при высокой концентрации (10^{-2} моль/л), свидетельствуют о том, что соединение **152c** в растворе находится преимущественно в нитрозоформе **153c**, в то время как вещества **152a** и **152г** – в оксимной (рис. 104). Коэффициент молярного поглощения (ϵ) для соединения **153c** составляет 47.5 ($\lambda_{\max} = 771$ нм) в ДМСО и 53.4 ($\lambda_{\max} = 770$ нм) в пиридине, что соответствует значениям, характерным для нитрозоаренолов [144, 146].

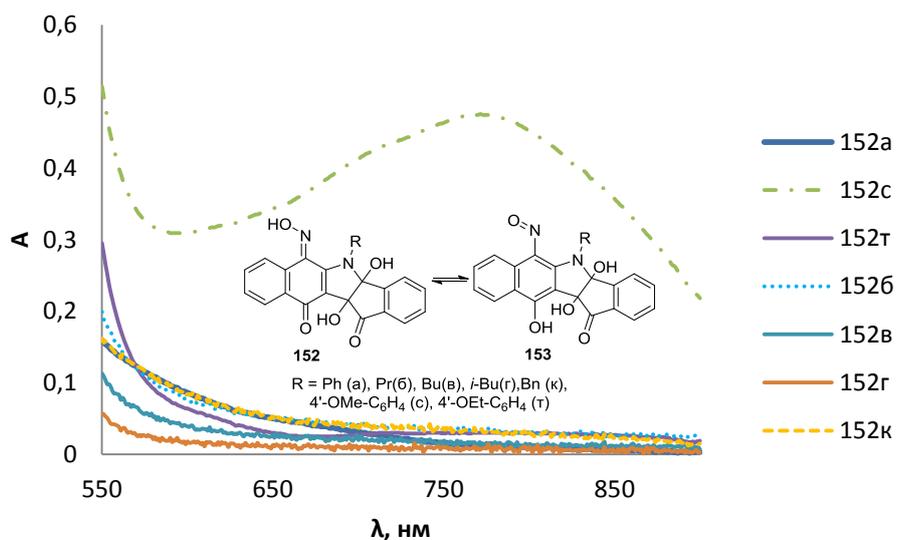


Рисунок 104 – ЭСП (6*E*)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионов **152 а-г, к, с, т** в ДМСО ($C = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л)

Продукты **152a** и **152г** в ДМСО или пиридине незначительно поглощают в области 730-775 нм. Коэффициент молярного поглощения (ϵ) для них невелик: 1.0-1.4 для **152a** и 2.4-3.0 для **152г**. В электронных спектрах поглощения индолдионов **152 б-г, к**, содержащих остатки алкил(бензил)аминов, максимум поглощения в области ~ 700 нм не наблюдается, что свидетельствует о существовании данных продуктов в растворе в хиноноксимной форме (рис. 104).

Продукты **152 а, с, т** также исследованы методом спектроскопии диффузного отражения. При этом подтверждено, что (6*E*)-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-(4-метоксифенил)-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион **152с** частично существует в твердом виде в нитрозоформе **153с**, в то время как вещества **152a** и **152г** – преимущественно в хиноноксимной (рис. 105).

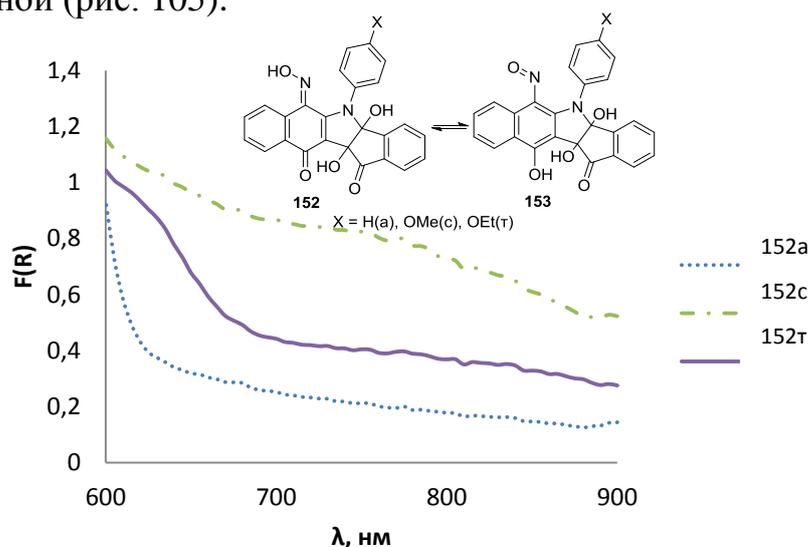


Рисунок 105 – Спектр диффузного отражения соединений **152 а, с, т**

По-видимому, такие различия между продуктами **152 а, с, т** объясняются особенностями пространственной конформации исследуемых веществ.

Для соединения **152г** с помощью РСА установлена *цис*-конфигурация двух гидроксильных групп в положениях 4*b*,11*b*, приводящая к перегибу молекул по линии $C^{4B}-C^{11B}$ (рис. 106). Близкие углы перегиба установлены для молекул с аналогичными остовами [89, 91].

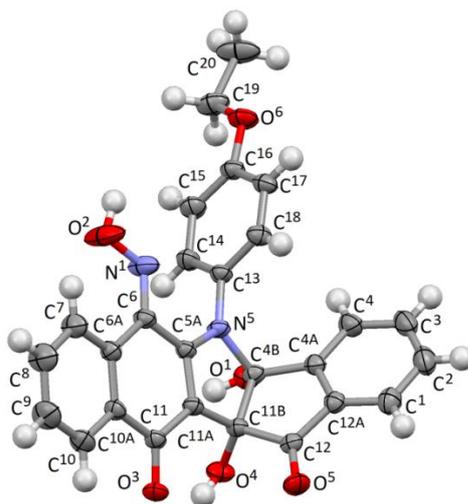


Рисунок 106 – Молекулярная структура (6*E*)-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-(4-этоксифенил)-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-диона (**152г**)

Взаимодействие оксимов **109 б-г, к** с нингидрином (**62**) в более жестких условиях протекает иначе [169]. Так, индолдионы **152 б-г, к** выделяли и нагревали в ДМСО в присутствии метансульфокислоты (MeSO₃H), при этом наблюдали образование двух основных продуктов: 1-алкил-3'-Н-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраонов **156** и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов **73** (рис. 107). Соединения **73 б-г, к** выкристаллизовываются даже из теплого ДМСО, а продукты **156 б-г** выделяли с помощью метода флэш-хроматографии (элюент – хлороформ).

Проведение прямого взаимодействия между **109 б-г, к** и **62** в тех же условиях (ДМСО, MeSO₃H, нагревание) без выделения промежуточных индолдионов **152 б-г, к** приводит к тем же продуктам **156 б-г, к** и **73 б-г, к**. Стоит отметить, что на выход продуктов реакции значительное влияние оказывает температурный режим: при увеличении температуры с 95-105 °С до 135-145 °С увеличивается выход изохроментрионов **73 б-г** и уменьшается выход изобензофурантетраонов **156 б-г** (рис. 107), что, вероятно, говорит о частичном превращении **156**→**73**.

Продукт **156к** при температуре 135-145 °С обнаруживается в ходе реакции в незначительных количествах с помощью метода тонкослойной

хроматографии. Проведение синтеза при пониженной температуре не приводит к полной конверсии субстрата **109 б-г, к** в продукты.

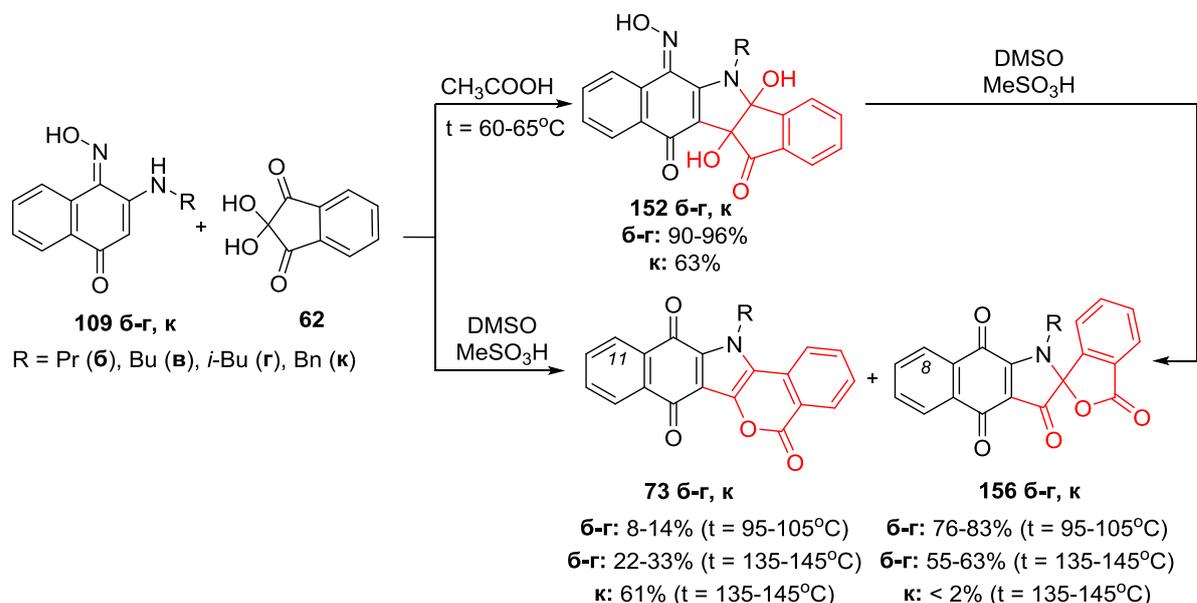


Рисунок 107 – Схема получения продуктов **152 б-г, к**, **73 б-г, к** и **156 б-г, к**

Согласно данным элементного анализа в полученных продуктах **156 б-г** и **73 б-г, к** остается лишь один атом азота. Данные масс-спектрометрии высокого разрешения подтверждают предполагаемые брутто-формулы продуктов **156 б-г** и **73 б-г, к**.

Кроме того, согласно данным ЯМР ^1H -спектроскопии исследуемых продуктов в слабом поле отсутствуют какие-либо сигналы атомов водорода, а химический сдвиг водорода в положениях **8** (для **156 б-г**) и **11** (для **73 б-г, к**) смещен в область 8.24 и 8.12-8.23 м.д. по сравнению с 8.90-8.93 м.д. в оксимах **109 б-г, к** и 8.57-8.79 м.д. в индолдионах **152 б-г, к**. Отметим, что химические сдвиги атомов водорода в ЯМР ^1H -спектрах изохроментрионов **73 б-г** идентичны полученным ранее данным [87], но записаны с помощью CDCl_3 , а не $\text{DMSO}-d_6$.

В ЯМР ^{13}C -спектрах изохроментрионов **73 б-г, к** в диапазоне ~160-178 м.д. зафиксированы химические сдвиги трех атомов углерода карбонильных групп, а в ЯМР ^{13}C -спектрах изобензофурантетраонов **156 б-г** в диапазоне ~167-189 м.д. – четырех карбонильных атомов углерода.

Методом ИК-спектроскопии в продуктах **73 б-г, к** подтверждено наличие двух карбонильных групп в диапазоне 1665-1660 и 1652-1643 см^{-1} , а также карбонильной группы кумаринового фрагмента при $\sim 1730 \text{ см}^{-1}$. Для продуктов **156 б-г** зафиксированы сигналы трех карбонильных групп в диапазоне 1717-1716, 1687-1683, 1637-1635 см^{-1} , а также карбонильной группы фуранозного кольца при 1779-1777 см^{-1} .

Структура полученных изохроментрионов **73** также подтверждена методом ПРСА на примере соединения **73г** (рис. 108 а, б). Параметры элементарной ячейки ($a = 15.224(1)\text{Å}$, $b = 15.533(1)\text{Å}$, $c = 7.7601(8)\text{Å}$, $\beta = 96.015(5)^\circ$, $V = 1825.05\text{Å}^3$) получены из экспериментально измеренного набора межплоскостных расстояний (d/n)-индексированием и уточнением с использованием вычислительных программ [170, 171]. Пространственная группа симметрии ($P 2_1/c$, $Z = 4$) была определена на основе анализа систематических погасаний и уточнялась в процессе определения структуры. Атомы водорода включены в структурную модель с помощью пакета молекулярной графики [172] в виде жестко связанных с соответствующими атомами с расстояниями $d(\text{N-H}) = 0.90 \text{ Å}$, $d(\text{C-H}) = 0.96 \text{ Å}$.

Рентгенограмма продукта **73б** согласуется с полученными ранее данными [87].

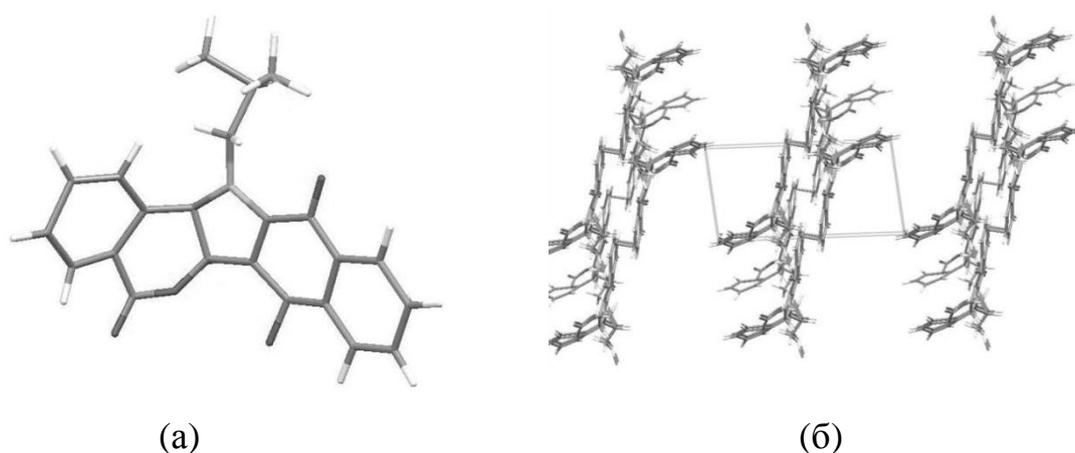


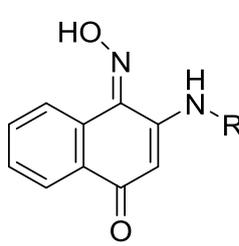
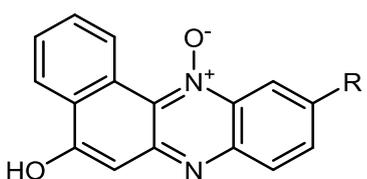
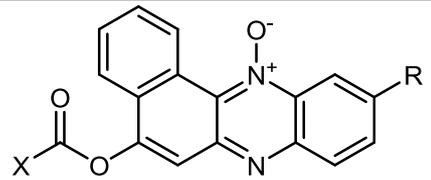
Рисунок 108 – Структура 13-изобутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-триона **73г** (а); укладка молекул **73г** в элементарную ячейку (б).

Таким образом, нами найден удобный синтетический подход к группе новых азотсодержащих гетероциклических производных 1,4-нафтохинона, перспективных для их дальнейшей модификации и изучения потенциальной биологической активности. Установлено, что (6*E*)-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-(4-метоксифенил)-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион (**152c**) в твердом виде и в растворе существует преимущественно в виде нитрозотаутомера (**153c**), в то время как (6*E*)-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-фенил-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион (**152a**) и (6*E*)-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-5-(4-этоксифенил)-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион (**152г**), как и (6*E*)-5-алкил(бензил)амино-6-гидроксиимино-4*b*,11*b*-дигидрокси-4*b*,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы **152 б-г, к** – преимущественно в хиноноксимной.

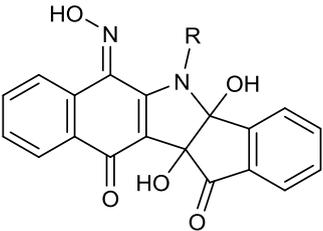
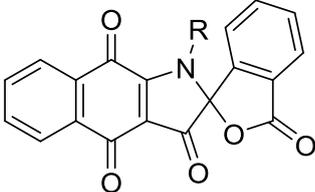
2.5. Изучение антипролиферативной активности полученных продуктов

Прогнозирование возможного спектра биологической активности изучаемых нами соединений проводили с помощью веб-ресурса свободного доступа, позволяющего пользователям осуществлять прогнозирование спектров биологической активности через Интернет – PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Результат прогноза биологической активности представляется в PASS в виде вероятностей *Pa* «быть активным» («to be active») и *Pi* «быть неактивным» («to be inactive»). Зависимость «структура-свойство» для описанных в данной работе соединений представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Спектр биологической активности соединений **109**, **147-149**, **152**, **156** с вероятностью $P_a > 50\%$

 <p>109</p> <p>R = Ph(a), Pr(б), Bu(в), <i>i</i>-Bu(г), Bn (к), 4'-Me-C₆H₄(н), 4'-Cl-C₆H₄(о), 4'-F-C₆H₄(п), 4'-OMe-C₆H₄(с), 4'-OEt-C₆H₄(т)</p>	Pa	Pi	Activity name
	0,913	0,005	Antineoplastic
	0,736	0,008	3-Hydroxybenzoate 6-monoxygenase inhibitor
	0,747	0,021	Antiischemic, cerebral
	0,721	0,003	Antineoplastic (carcinoma)
	0,700	0,050	CYP2J substrate
	0,677	0,039	CYP2J2 substrate
	0,593	0,030	Alkane 1-monoxygenase inhibitor
	0,571	0,009	Antineoplastic (colorectal cancer)
	0,630	0,072	Membrane permeability inhibitor
	0,565	0,009	Antineoplastic (colon cancer)
	0,573	0,037	Aldehyde oxidase inhibitor
	0,525	0,004	Antineoplastic (sarcoma)
 <p>147</p> <p>R = H(a), Me(н), Cl(o), F(п), OEt(т)</p>	Pa	Pi	Activity name
	0,917	0,004	Antiallergic
	0,899	0,004	Antiasthmatic
	0,833	0,022	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,815	0,011	Taurine dehydrogenase inhibitor
	0,754	0,008	Nitrate reductase (cytochrome) inhibitor
	0,722	0,004	UGT2B12 substrate
	0,709	0,004	Phosphodiesterase inhibitor
	0,707	0,003	Phosphodiesterase IV inhibitor
	0,688	0,002	AICAR transformylase inhibitor
	0,729	0,055	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
0,638	0,008	Hyponitrite reductase inhibitor	
 <p>148</p> <p>X = Me; R = H(a), Me(н), F(п)</p> <p>149</p> <p>X = Ph; Me(н), Cl(o), F(п)</p>	Pa	Pi	Activity name
	0,861	0,005	Antiallergic
	0,818	0,005	Antiasthmatic
	0,696	0,038	Antiseborrheic
	0,583	0,097	Membrane permeability inhibitor
	0,593	0,110	Ubiquinol-cytochrome-c reductase inhibitor
	0,499	0,031	Aryl-acylamidase inhibitor
	0,454	0,004	Phosphodiesterase IV inhibitor
	0,471	0,043	Polarisation stimulant
	0,412	0,005	Phosphodiesterase inhibitor
	0,413	0,009	Paraoxonase substrate

продолжение таблицы 3

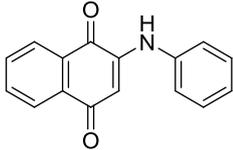
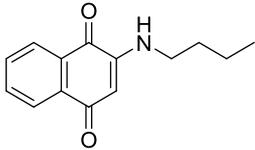
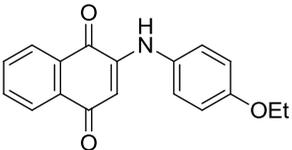
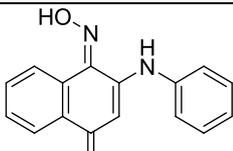
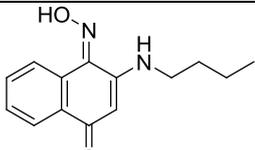
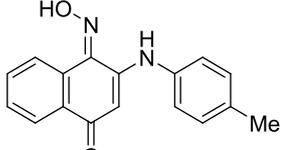
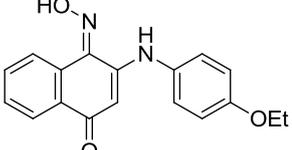
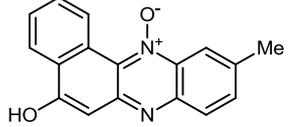
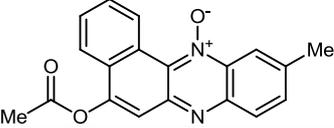
 <p>152 R = Ph(a), Pr(б), Bu(в), <i>i</i>-Bu(г), Bn(к), 4'-OMe-Ph(с), 4'-OEt-Ph(т)</p>	Pa	Pi	Activity name
	0,871	0,005	Antineoplastic
	0,545	0,004	Antineoplastic (sarcoma)
	0,551	0,041	Thioredoxin inhibitor
	0,520	0,129	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,374	0,002	Aurora-C kinase inhibitor
 <p>156 б-г R = Pr (б), Bu (в), <i>i</i>-Bu (г)</p>	Pa	Pi	Activity name
	0,684	0,022	HIF1A expression inhibitor
	0,692	0,066	Aspulvinone dimethylallyltransferase inhibitor
	0,628	0,032	Complement factor D inhibitor
	0,608	0,043	Antineoplastic
	0,586	0,023	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,577	0,015	Polarisation stimulant
	0,602	0,086	Membrane permeability inhibitor
	0,621	0,107	Gluconate 2-dehydrogenase (acceptor) inhibitor
	0,524	0,017	Isopenicillin-N epimerase inhibitor
0,546	0,068	Kidney function stimulant	

По результатам прогноза видно, что с наибольшей вероятностью продукты **109** и **152** могут обладать противоопухолевой активностью (antineoplastic). Вещества **147** и их производные **148** с наибольшей вероятностью обладают противоаллергической (antiallergic) и антиастматической активностью (antiasthmatic), а соединения **156** – ингибиторы ферментов.

Антипролиферативная активность новых соединений исследована в лаборатории механизма гибели опухолевых клеток ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России (г. Москва) и в лаборатории экспериментальной онкологии Международного научного центра SCAMT ИТМО (г. Санкт-Петербург) на линиях опухолевых клеток человека HCT116 (аденокарцинома толстой кишки) и K562 (хронический миелоидный лейкоз). По результатам исследования цитотоксичности определены значения IC_{50} .

Суммарные результаты первоначального скрининга антипролиферативной активности приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Антипролиферативная активность некоторых исследуемых соединений для линии НСТ116 и К562

№	Соединение	IC ₅₀ , мкМ НСТ116	IC ₅₀ , мкМ К562
29а		> 12.5	> 50
29в		3.9	не исследовался
29г		> 12.5	не исследовался
109а		12.5	> 6.4
109в		> 12.5	> 6.4
109н		> 12.5	1.9
109г		0.6	7.7
147н		> 50	не исследовался
148н		не исследовался	18

149н		45	не исследовался
152a		> 12.5	не исследовался
152с		10.4	не исследовался
152г		> 12.5	не исследовался

*средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%. Для сравнения IC₅₀ доксорубина в отношении линии клеток НСТ116 составляет 0,19±0,01 мкМ; для клеток К562 – 1,07 ± 0,09 мкМ.

Наиболее активными оказались (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-толиламино)нафто-1(4*H*)-он (**109н**) и (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-он (**109г**), содержащие электронодонорную группу в ариламино фрагменте. Причем, противоопухолевая активность оксимов **109а**, **109г** оказалась выше, по сравнению с исходными 2-ариламино-1,4-нафтохинонами **29а**, **29г**.

Глава 3. Экспериментальная часть

В работе использовались коммерческие реактивы: 1,4-нафтохинон фирмы Acros Organics, 2,2-дигидрокси-1,3-индандион (нингидрин) фирмы "ВЕКТОН", гидроксилламин солянокислый научно-производственной фирмы "НПФ Невский химик", ароматические и алифатические амины (анилин, *n*-метиланилин, *n*-метоксианилин, *n*-этоксанилин, *n*-хлоранилин, *n*-фторанилин, пропиламин, бутиламин, изобутиламин, бензиламин) фирмы Acros Organics либо Химпромснаб.

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

Электронные спектры поглощения (ЭСП) записаны на спектрофотометре Evolution 300 с использованием сантиметровых кювет. Для соединений **109 а-г, к, н-п, с, т** и **152 а-г, к, с, т** ЭСП записаны в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л) и в ДМСО ($C = 1 \cdot 10^{-2}$ моль/л). Для веществ **147 н-п, т, 150** ЭСП записаны в ДМСО ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л), для соединений **148 а, н, п, 149 н, п, о, 73 б-г, к** и **156 б-г** – в этаноле ($C = 1 \cdot 10^{-4}$ моль/л).

Спектры диффузного отражения регистрировали на сканирующем двулучевом спектрофотометре Lambda 35 в диапазоне от 380 до 900 нм.

ИК-спектры соединений **109, 147-149, 152, 73** и **156** получены на спектрометре Nicolet iS10. Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике «Voetius». Элементный анализ выполнен на приборе EURO EA 3000 в лаборатории микроанализа НИОХ СО РАН. Масс-спектры регистрировали на приборе Finnigan MAT 8200 (ЭУ, 70 эВ) в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН. Масс-спектры высокого разрешения веществ **109п, 147н, 147п, 148п, 149п, 152с** записаны в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН на приборе Bruker microOTOF II при положительной ионизации электрораспылением (напряжение на капилляре 4500 В). Измерения молекулярных масс продуктов **109 б-г, к, 152 б-г, к, 156 б-г** и **73 б-г, к** выполнены в Химическом Исследовательском Центре коллективного пользования СО РАН на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo

Scientific DFS, режим записи – электронная ионизация с энергией ионизирующих электронов 70 эВ, измерения точной массы проведены относительно линий стандарта – перфторкеросина (ПФК).

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные спектры (HMBC, HSQC, COSY, NOESY) [173, 174] записаны в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН на спектрометре Bruker DRX (рабочие частоты 500 (^1H) и 125 МГц (^{13}C)) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт Me_4Si (TMC), для соединений **156 б-г** и **73 б-г, к** – в Центре спектральных исследований НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (рабочие частоты 500 (^1H) и 125 МГц (^{13}C)) в CDCl_3 , внутренний стандарт – TMC).

Рентгеноструктурный анализ соединений **109г**, **147н**, **149н** проведен в МГУ им. М.В. Ломоносова с использованием дифрактометра STOE STADI-P с изогнутым германиевым монохроматором, излучение $\text{CoK}\alpha_1$ для **149н** и в камере Гинье дифрактометра HUBER G670 с изогнутым германиевым монохроматором, излучение $\text{CuK}\alpha$ для **109г** и **147н**. Рентгеноструктурный анализ вещества **152г** проведен на рентгеновском дифрактометре «Bruker Карра Арех II CCD» в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. Рентгеноструктурный анализ соединений **109а**, **152а**, **73г** проводился на автоматическом дифрактометре X'PertPro (PANalytical), излучение $\text{CuK}\alpha$ с плоским графитовым монохроматором в ИХХТ СО РАН.

Цитотоксическое действие соединений **29 а, в, т**, **109 а, в, н, т**, **147н**, **148н**, **149н**, **152 а, с, т** исследовали с помощью МТТ-теста (восстановление желтой соли 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтеразола до темно-синего формазана митохондриями живых клеток).

Клетки рассевали в лунки 96-луночного планшета (5000 клеток в 150 мкл культуральной среды), инкубировали 24 часа при 37 °С, 5% CO_2 , в увлажненной атмосфере. Вносили по 50 мкл раствора исследуемых веществ в культуральной среде, приготовленного серийными разведениями из исходного раствора, до 6 конечных концентраций от 0,391 до 12,500 мкМ.

Контролем в эксперименте служили клетки без препарата (интактные).

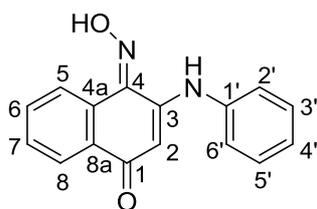
Клетки инкубировали 72 ч при 37 °С, 5% CO₂, в увлажненной атмосфере. За 1 ч до окончания инкубации в лунки вносили по 10 мкл водного раствора МТТ (5 мг/мл, ПанЭко, Россия). После окончания инкубации культуральную среду отбирали, клетки ресуспендировали в 200 мкл ДМСО и измеряли оптическую плотность раствора на планшетном спектрофотометре Multiscan FC при длине волны 570 нм. Процент клеток, выживших при действии каждой дозы соединения, подсчитывали как частное от деления средней оптической плотности в лунках после инкубации с данной дозой к средней оптической плотности контрольных лунок (значения последних приняты за 100%).

3.1. Синтез и свойства

(4E)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онон

Общая методика получения (4E)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онон (109 а-г, к, н-п, с, т): к суспензии 10 ммоль 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинона (**29 а-г, к, н-п, с, т**) в 45 мл EtOH добавили раствор гидроксиламина, приготовленный из 40 ммоль солянокислого гидроксиламина и 42 мл 8%-го раствора NaOH, перемешивали 1,5-2ч при 50-60 °С. Затем охлажденную до 20-22 °С смесь вылили в 300 г льда с водой и подкислили 35 мл 8%-ой HCl. Полученный продукт отфильтровали, промыли 250 мл воды, затем – 10 мл водного EtOH (1:1). Перекристаллизовали из EtOH.

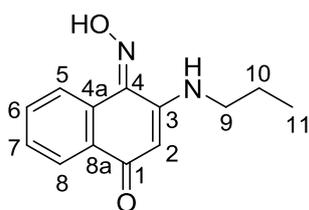
(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4H)-он (109a \rightleftharpoons 146a).



Выход 2.44 г (92%), желто-коричневые кристаллы, т.пл. 244-245 °С. УФ-спектр, $\lambda_{\max}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 688 (1.20). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3332 (-OH), 1582 (C=N), 1604 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., J/Гц): 5.85 с (1H, H²), 7.23 т (1H, H^{4'}, J 7.3), 7.37 д (2H, H^{2',6'}, J 7.7), 7.45 т (2H, H^{3',5'}, J 7.8), 7.62 т (1H, H⁷, J 7.4), 7.68 т (1H, H⁶, J 7.1), 8.04 д (1H, H⁸, J 6.4), 8.68 с (1H, NH), 9.00 д (1H, H⁵, J 8.2), 13.59 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 99.01

(C²), 124.56 (125.09) (C^{3'}, C^{5'}), 125.17 (C^{4'}), 125.42 (C⁸), 126.97 (C^{8a}), 129.34 (129.57) (C^{2'}, C^{6'}), 129.69 (C⁵), 130.35 (C⁷), 131.20 (C^{4a}), 131.71 (C⁶), 138.88 (C³), 140.07 (C⁴), 151.30 (C^{1'}), 181.55 (C¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 264 [M]⁺ (24.72), 247 (100), 130 (22.42). Найдено (%): С, 72.72; Н, 4.58; N, 10.60. C₁₆H₁₂N₂O₂. Вычислено (%): С, 72.40; Н, 4.47; N, 10.75. M 264.28

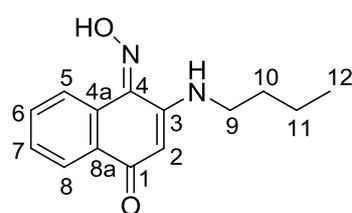
(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(пропиламино)нафто-1(4H)-он (109б). Выход



2.21 г (96%), желтые кристаллы, т.пл. 208-209 °С. УФ-спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 277 (4.19), 404 (3.69). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3339 (-ОН), 1588 (C=N), 1614 (C=O). Спектр ЯМР ¹H 4E-стереоизомера (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.92

т (3H, CH₃, J 7.4), 1.58-1.63 м (2H, CH₂CH₂), 3.12-3.16 м (2H, CH₂CH₂), 5.48 с (1H, H²), 6.85 т (1H, NH, J 5.9), 7.55-7.61 м (2H, H^{6,7}), 8.03 д.д (1H, H⁸, J 7.5, J 2.0), 8.90 д.д (1H, H⁵, J 7.8, J 1.6), 13.31 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ¹³C 4E-стереоизомера (δ , м.д.): 11.27 (C¹¹), 20.93 (C¹⁰), 43.67 (C⁹), 96.24 (C²), 125.28 (C⁸), 126.79 (C^{8a}), 129.40 (C⁵), 130.06 (C⁷), 131.05 (C⁶), 131.49 (C^{4a}), 139.78 (C³), 152.82 (C⁴), 180.34 (C¹). HR-MS: вычислено, C₁₃H₁₄N₂O₂ [M]⁺ · 230.1050; найдено m/z 230.1049. Найдено (%): С, 67.81; Н, 6.13; N, 12.17. C₁₃H₁₄N₂O₂. Вычислено (%): С 67.52; Н 6.29; N 11.34. M 230.27.

(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(бутиламино)нафто-1(4H)-он (109в). Выход

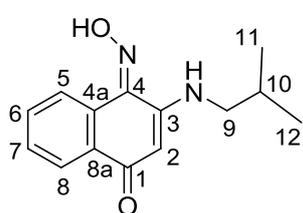


2.24 г (92%), желтые кристаллы, т.пл. 193-194 °С. УФ-спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 278 (4.17), 407 (3.67). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3341 (-ОН), 1590 (C=N), 1615 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$), смесь 4E- и

4Z-стереоизомеров 1 : 1: 0.91 и 0.92 оба - т (6H, CH₃ в 4E- и 4Z-, J 7.4), 1.31-1.40 м (4H, CH₂CH₂CH₂ в 4E- и 4Z-), 1.54-1.63 м (4H, CH₂CH₂CH₂ в 4E- и 4Z-), 3.15-3.20 м (4H, CH₂CH₂CH₂ в 4E- и 4Z-), 5.47 и 5.47 оба - с (2H, H² в 4E- и 4Z-), 6.86 т (1H, NH в 4E-, J 5.8), 7.51-7.61 м (4H, H^{6,7} в 4E- и 4Z-), 7.93 д.д (1H, H⁸ в 4Z-, J 7.3, J 1.8), 8.03 д.д (1H, H⁸ в 4E-, J 7.7, J 1.7), 8.05 уш.д (1H, H⁵ в 4Z-, J 7.7), 8.40 уш.с (1H, NH в 4Z-), 8.90 д.д (1H, H⁵ в 4E-, J 7.8, J 1.4), 13.34 с (1H, N-OH в 4E-), 13.34 уш.с (1H, N-OH в 4Z-). Спектр ЯМР ¹³C 4E-

стереоизомера (ДМСО-d₆, δ, м. д.): 13.65 (C¹²), 19.69 (C¹¹), 29.71 (C¹⁰), 41.70 (C⁹), 96.21 (C²), 125.33 (C⁸), 126.83 (C^{8a}), 129.45 (C⁵), 130.12 (C⁷), 131.12 (C⁶), 131.52 (C^{4a}), 139.81 (C³), 152.82 (C⁴), 180.36 (C¹). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆, δ, м. д.) 4Z-стереоизомера: 13.59 (C¹²), 19.73 (C¹¹), 29.39 (C¹⁰), 41.70 (C⁹), 97.79 (C²), 122.77 (C⁸), 122.77 (C^{8a}), 129.07 (C⁵), 130.55 (C⁷), 130.86 (C⁶), 132.25 (C^{4a}), 140.08 (C³), 148.90 (C⁴), 180.23 (C¹). HR-MS: вычислено, C₁₄H₁₆N₂O₂ [M]⁺ 244.1206; найдено *m/z* 244.1205. Найдено (%): C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. C₁₄H₁₆N₂O₂. Вычислено (%): C 68.13; H 6.27; N 10.97. *M* 244.29.

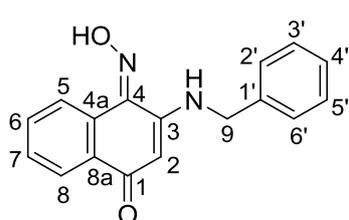
(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(изобутиламино)нафто-1(4H)-он (109г). Выход



2.26 г (93%), желтые кристаллы, т.пл. 190-192 °С. УФ-спектр, λ_{max}/нм (lg ε): 279 (4.16), 410 (3.68). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3333 (-ОН), 1588 (C=N), 1618 (C=O). Спектр ЯМР ¹H 4E-стереоизомера (ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 0.92 д

(6H, 2CH₃, *J* 6.7), 1.91-2.01 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 3.01 д.д (2H, CH₂CH(CH₃)₂, *J* 7.0, *J* 5.9), 5.48 с (1H, H²), 6.86 т (1H, NH, *J* 5.9), 7.55-7.62 м (2H, H^{6,7}), 8.03 д.д (1H, H⁸, *J* 7.5, *J* 7.5), 8.90 д.д (1H, H⁵, *J* 7.9, *J* 1.5), 13.35 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ¹³C 4E-стереоизомера (ДМСО-d₆, δ, м. д.): 20.06 (C¹²⁽¹¹⁾), 20.08 (C¹¹⁽¹²⁾), 26.81 (C¹⁰), 49.40 (C⁹), 96.39 (C²), 125.30 (C⁸), 126.79 (C^{8a}), 129.43 (C⁵), 130.11 (C⁷), 131.09 (C⁶), 131.50 (C^{4a}), 139.83 (C³), 152.97 (C⁴), 180.36 (C¹). HR-MS: вычислено, C₁₄H₁₆N₂O₂ [M]⁺ 244.1206; найдено *m/z* 244.1205. Найдено (%): C, 68.83; H, 6.60; N, 11.47. C₁₄H₁₆N₂O₂. Вычислено (%): C 68.21; H 6.35; N 11.16. *M* 244.29.

(4E)-3-(Бензиламино)-4-(гидроксиимино) нафто-1(4H)-он (109к). Выход

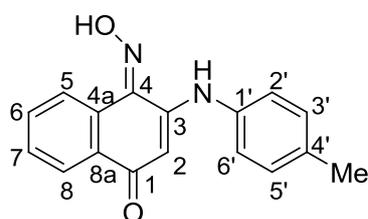


2.47 г (89%), желто-коричневые кристаллы, т.пл. 225-228 °С. УФ-спектр, λ_{max}/нм (lg ε): 270 (4.20), 401 (3.71). ИК-спектр, ν/см⁻¹: 3339 (-ОН), 1586 (C=N), 1615 (C=O). Спектр ЯМР ¹H 4E-стереоизомера

(ДМСО-d₆, δ, м.д., J/Гц): 4.46 д (2H, CH₂, *J* 6.4), 5.38 с (1H, H²), 7.25 м (1H, H¹³), 7.32-7.37 м (4H, H^{11,12,14,15}), 7.54-7.57 м (1H, H⁷ и NH), 7.61 т.д (1H, H⁶, *J* 7.7, *J* 1.7), 7.99 д.д (1H, H⁸, *J* 7.6, *J* 1.6), 8.93 д.д (1H, H⁵, *J* 8.1, *J* 1.4), 13.40 с

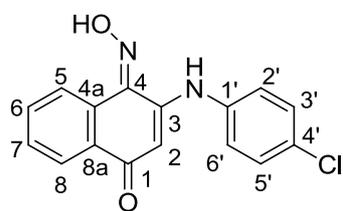
(1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C 4E-стереоизомера (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 45.46 (C^9), 97.52 (C^2), 125.35 (C^8), 126.84 ($2\text{C}^{11,15}$), 126.96 (C^{8a}), 127.05 (C^{13}), 128.48 ($2\text{C}^{12,14}$), 129.52 (C^5), 130.17 (C^7), 131.27 (C^6), 131.36 (C^{4a}), 138.17 (C^{10}), 139.88 (C^3), 152.81 (C^4), 180.49 (C^1). HR-MS: вычислено, $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}]^+$ 278.1050; найдено m/z 278.1052. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 278 $[\text{M}]^+$ (98). Найдено (%): С, 73.37; Н, 5.07; N, 10.07. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С 72.87; Н 4.92; N 9.44. M 278.31.

(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(*n*-толиламино)нафто-1(4H)-он (109н \rightleftharpoons 146н).



Выход 2.71 г (97%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 254-255 °С. УФ-спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 761 (1.77). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3332 (-OH), 1583 (C=N), 1590 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 2.32 с (3H, CH_3), 5.75 с (1H, H^2), 7.24 д (4H, $\text{H}^{2'3'5'6'}$, J 4.6), 7.61 т.д. (1H, H^7 , J 7.5, J 1.1), 7.66 т.д. (1H, H^6 , J 7.7, J 1.6), 8.03 д.д. (1H, H^8 , J 7.6, J 1.5), 8.58 с (1H, NH), 8.97 д (1H, H^5 , J 7.4), 13.52 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.61 (CH_3), 98.70 (C^2), 124.71 ($\text{C}^{3'(5')}$), 125.13 ($\text{C}^{5'(3')}$), 125.40 (C^8), 126.96 (C^{8a}), 129.67 (C^5), 129.79 ($\text{C}^{2'(6')}$), 130.02 ($\text{C}^{6'(2')}$), 130.32 (C^7), 131.28 (C^{4a}), 131.62 (C^6), 134.58 ($\text{C}^{4'}$), 136.17 (C^3), 140.07 (C^4), 151.62 ($\text{C}^{1'}$), 181.39 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 278 $[\text{M}]^+$ (47.85), 261 (100), 246 (48.65), 130 (32.73). Найдено (%): С, 73.38; Н, 5.04; N, 10.07. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено (%): С, 73.03; Н, 4.94; N, 10.13. M 278.31.

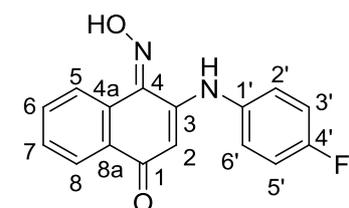
(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(*n*-хлорфениламино)нафто-1(4H)-он (109о).



Выход 2.77 г (93%), оранжевые кристаллы, т.пл. 276-278 °С. УФ-спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 679 (0.58). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3323 (-OH), 1586 (C=N), 1601 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., J/Гц): 5.85 с (1H, H^2), 7.39 уш.д (2H, $\text{H}^{2',6'}$, J 8.7), 7.48 уш.д (2H, $\text{H}^{3',5'}$, J 8.7), 7.62 т (1H, H^7 , J 7.5), 7.68 т (1H, H^6 , J 7.1), 8.04 д (1H, H^8 , J 7.9), 8.72 с (1H, NH), 8.98 д (1H, H^5 , J 7.9), 13.55 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 99.56 (C^2), 125.45 (C^8), 125.97 (126.69) ($\text{C}^{3'}$, $\text{C}^{5'}$), 126.96 (C^{8a}), 128.84 (C^5), 129.24 (129.46) ($\text{C}^{2'}$,

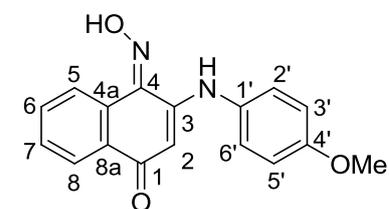
(C^{6'}), 129.71 (C⁷), 130.37 (C^{4a}), 131.12 (C³), 131.80 (C⁶), 138.01 (C^{4'}), 140.05 (C⁴), 150.92 (C^{1'}), 181.69 (C¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 298 [M]⁺ (36.84), 246 (100), 130 (32.73), 111 (21.82). Найдено (%): С, 64.32; Н, 3.69; N, 9.38, Cl, 11.88. C₁₆H₁₁N₂O₂Cl. Вычислено (%): С, 64.12; Н, 3.25; N, 9.16, Cl, 12.03. M 298.72.

(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(*n*-фторфениламино)нафто-1(4H)-он (109п).



Выход 2.82 г (94%), желтые кристаллы, т.пл. 271-273 °С. УФ-спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 756 (0.20). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3336 (-ОН), 1584 (C=N), 1591 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 5.67 с (1H, H²), 7.28 т (2H, H^{3',5'}, J 8.8), 7.37 д (1H, H^{2',(6')}, J 5.0), 7.40 д (1H, H^{6',(2')}, J 5.0), 7.61 т.д (1H, H⁷, J 7.5, J 1.1), 7.67 т.д (1H, H⁶, J 7.7, J 1.6), 8.03 д.д (1H, H⁸, J 7.6, J 1.5), 8.65 с (1H, NH), 8.98 д (1H, H⁵, J 7.4), 13.55 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 98.86 (C²), 115.98 (C^{3'}), 116.16 (C^{5'}), 125.43 (C⁸), 126.95 (C^{8a}), 127.08 (C^{2'}), 127.14 (C^{6'}), 129.69 (C⁵), 130.33 (C⁷), 131.20 (C^{4a}), 131.36 (C³), 131.70 (C⁶), 140.01 (C⁴), 151.83 (C^{1'}), 160.51 (C^{4'}), 181.50 (C¹). В масс-спектре высокого разрешения найдено: m/z 283.0882 [M+H]⁺, (C₁₆H₁₂N₂O₂F), вычислено: $M = 283.0877$. Найдено (%): С, 68.09; Н, 3.90; N, 9.93, F, 6.74. C₁₆H₁₁N₂O₂F. Вычислено (%): С, 68.16; Н, 3.97; N, 10.08, F, 7.31. M 282.27.

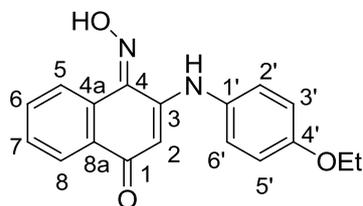
(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(*n*-метоксифениламино)нафто-1(4H)-он (109с



⇌ 146с). Выход 2.60 г (88%), желтые кристаллы, т.пл. 242-244 °С. УФ-спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 766 (1.74). ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3350 (-ОН), 1544 (C=N), 1608 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.76 с (3H, CH₃, J 7.0), 5.60 с (1H, H²), 6.99 д (2H, H^{3',5'}, J 8.6), 7.25 д (2H, H^{2',6'}, J 8.6), 7.63 т (1H, H⁷, J 7.5), 7.69 т (1H, H⁶, J 7.3), 8.04 д (1H, H⁸, J 7.3), 8.55 с (1H, NH), 8.97 д (1H, H⁵, J 7.8), 13.53 с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ , м.д.): 55.32 (CH₃), 98.29 (C²), 114.54 (C^{3'}, C^{5'}), 125.41 (C⁸), 126.87 (C^{2'}, C^{6'}), 127.17 (C^{8a}), 129.69 (C⁵), 130.31 (C⁷), 131.26 (C^{4a}), 131.35 (C³), 131.57 (C⁶), 140.05 (C⁴), 152.41 (C^{1'}), 129.66 (C⁸), 157.09 (C^{4'}), 181.25 (C¹). В масс-

спектре высокого разрешения найдено: m/z 294.1003 $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{14}N_2O_3$), вычислено: $M = 294.0999$. Найдено (%): C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52. $C_{17}H_{14}N_2O_3$. Вычислено (%): C, 69.91; H, 4.70; N, 9.62. M 294.30.

(4E)-4-(Гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4H)-он (109г).

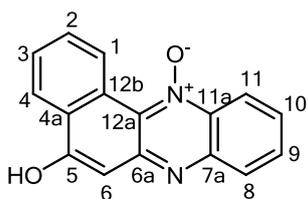


Выход 2.78 г (90%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 255-257 °С. УФ-спектр, λ_{max}/nm ($\lg \epsilon$): 711 (0.92). ИК-спектр, ν/cm^{-1} : 3373 (-OH), 1555 (C=N), 1611 (C=O). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/Гц$): 1.34 т (3H, CH_3 , J 6.9), 4.05 к (4H, CH_2CH_3 , J 6.5), 5.62 с (1H, H^2), 6.99 д (2H, $H^{3',5'}$, J 8.2), 7.24 д (2H, $H^{2',6'}$, J 8.1), 7.60 т (1H, H^7 , J 7.4), 7.65 т (1H, H^6 , J 7.6), 8.04 д (1H, H^8 , J 7.5), 8.43 с (1H, NH), 8.99 д (1H, H^5 , J 8.0), 13.43 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 14.68 (CH_3), 63.33 (CH_2CH_3), 98.38 (C^2), 115.08 (115.27) ($C^{3'}$, $C^{5'}$), 125.40 (C^8), 126.78 (126.98) ($C^{2'}$, $C^{6'}$), 127.06 (C^{8a}), 129.66 (C^5), 130.27 (C^7), 131.27 (C^{4a}), 131.40 (C^3), 131.52 (C^6), 140.07 (C^4), 152.31 ($C^{1'}$), 156.39 ($C^{4'}$), 181.23 ($C^{1'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$ (%)): 308 $[M]^+$ (100), 291 (56.16), 263 (56.46), 130 (55.96), 29 (59.76). Найдено (%): C, 70.13; H, 5.19; N, 9.09. $C_{18}H_{16}N_2O_3$. Вычислено (%): C, 70.31; H, 5.70; N, 9.07. M 308.33

3.2 Синтез и свойства 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов

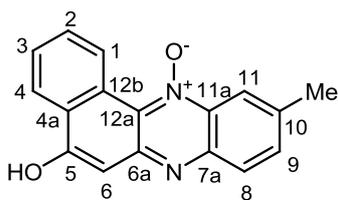
Общая методика получения 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов (147 а, н-п, т): к суспензии 5 ммоль соответствующего (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(ариламино)нафто-1(4H)-она (109 а, н-п, т) в 25 мл ледяной АсОН добавили 6.5 мл нитрующей смеси, приготовленной из 100 мл HNO_3 ($\rho = 1.4$ г/мл) и 150 мл H_2SO_4 ($\rho = 1.8$ г/мл), при этом температура реакционной массы повысилась до 40-45°C. Перемешивали реакционную смесь 40 мин, затем, после охлаждения до 20-22°C, образующийся осадок отфильтровали, промыли 400 мл воды, затем – 15 мл водного EtOH (1:1). Перекристаллизовали из ДМФА.

5-Гидроксибензо[а]феназин 12-оксид (147а). Выход 1.19 г (91%), т.пл. > 300°C. УФ спектр, λ_{max}/nm ($\lg \epsilon$): 365 (3.10), 384 (3.14), 452 (3.16). ИК спектр,



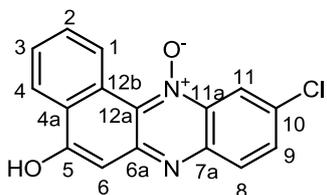
ν , cm^{-1} : 1596 (C=N), 1338 (N \rightarrow O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.10 с (1H, H 6), 7.79 т (1H, H 10 , J 7.7), 7.89 т (2H, H 3,2 , J 7.4), 7.94 т (1H, H 9 , J 7.5), 8.09 д (1H, H 8 , J 8.4), 8.37 д (1H, H 4 , J 7.3), 8.59 д (1H, H 11 , J 8.2), 10.40 д (1H, H 1 , J 7.6), 11.60 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 102.55 (C 6), 119.04 (C 11), 123.13 (C 4), 125.35 (C 12b), 126.67 (C 1), 127.30 (C 8), 127.53 (C 4a), 128.38 (C 6a), 128.51 (C 10), 129.63 (C 2), 130.31 (C 3), 131.96 (C 9), 134.89 (C 7a), 140.72 (C 11a), 147.45 (C 12a), 158.42 (C 5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 262 (100) [M] $^+$, 246 (92.79), 218 (37.64), 205 (56.46). Найдено, %: C 73.28; H 3.82; N 10.69. C $_{16}$ H $_{10}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 73.71; H 3.94; N 10.54. M 262.26.

5-Гидрокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксид (147н). Выход 1.29 г (93%),



т.пл. 296-298 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 364 (2.94), 382 (2.97), 457 (3.10). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1592 (C=N), 1335 (N \rightarrow O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.60 (с, 3H, CH $_3$), 7.14 с (1H, H 6), 7.70 д (1H, H 9 , J 8.5), 7.85 т (1H, H 2 , J 7.5), 7.89 т (1H, H 3 , J 7.3), 7.98 д (1H, H 8 , J 8.5), 8.40 д (1H, H 4 , J 7.7), 8.44 с (1H, H 11), 10.57 д (1H, H 1 , J 8.3), 11.20 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 21.44 (CH $_3$), 104.49 (C 6), 117.42 (C 11), 122.65 (C 4), 125.68 (C 12b), 127.44 (C 1), 127.77 (C 6a), 127.97 (C 4a), 128.17 (C 8), 128.61 (C 2), 129.70 (C 3), 133.21 (C 9), 134.49 (C 7a), 138.73 (C 10), 141.59 (C 11a), 147.84 (C 12a), 156.28 (C 5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 276 (100) [M] $^+$, 248 (74.71), 219 (91.95). В масс-спектре высокого разрешения найдено: m/z 277.0974 [M+H] $^+$ (C $_{17}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_2$), вычислено: M = 277.0972. Найдено, %: C 73.91; H 4.34; N 10.14. C $_{17}$ H $_{12}$ N $_2$ O $_2$. Вычислено, %: C 73.74; H 4.74; N 9.98. M 276.29.

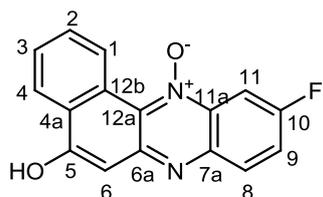
5-Гидрокси-10-хлорбензо[а]феназин 12-оксид (147о). Выход 0.76 г (51%),



т.пл. >300 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 366 (3.19), 380 (3.05), 467 (3.11). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1596 (C=N), 1329 (N \rightarrow O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.12 с

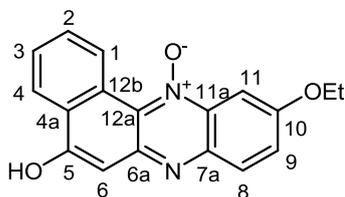
(1H, H⁶), 7.90 т (2H, H^{3,2}, *J* 6.0), 7.94 д (1H, H⁹, *J* 7.3), 8.13 д (1H, H⁸, *J* 9.0), 8.41 д (1H, H⁴, *J* 7.8), 8.64 с (1H, H¹¹), 10.52 д (1H, H¹, *J* 8.2), 11.55 уш.с (1H, OH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн} (%)): 296 (100) [M]⁺, 239 (63.96), 102 (53.95), 75 (67.97). Найдено, %: С 64.76; Н 3.04; N 9.44, Cl 11.95. C₁₆H₉N₂O₂Cl. Вычислено, %: С 64.33; Н 2.68; N 9.09, Cl 11.93. *M* 296.71.

5-Гидрокси-10-фторбензо[а]феназин 12-оксид (147п). Выход 1.15 г (82%),



т.пл. >300 °С. УФ спектр, λ_{max}/нм (lg ε): 360 (3.10), 379 (3.05), 458 (3.09). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1593 (C=N), 1333 (N→O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 7.15 с (1H, H⁶), 7.76 т (1H, H⁹, *J* 8.4), 7.82 т (1H, H², *J* 7.7), 7.88 т (1H, H³, *J* 7.5), 8.10 т (1H, H⁸, *J* 7.3), 8.20 д (1H, H¹¹, *J* 9.5), 8.35 д (1H, H⁴, *J* 7.8), 10.44 д (1H, H¹, *J* 8.3), 11.45 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 103.19 (103.41) (C¹¹), 104.32 (C⁶), 121.32 (121.53) (C⁹), 122.73 (C⁴), 125.22 (C^{12b}), 127.56 (C¹), 128.01 (C^{4a}), 128.82 (C²), 130.15 (C³), 131.47 (C⁸), 134.84 (C^{6a}), 140.32 (C^{11a}), 148.15 (C^{12a}), 156.46 (C⁵), 160.29 (C^{7a}), 162.27 (C¹⁰). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн} (%)): 280 (100) [M]⁺, 252 (33.03), 223 (93.99), 76 (32.53). В масс-спектре высокого разрешения найдено: *m/z* 281.0725 [M+H]⁺ (C₁₆H₁₀N₂O₂F), вычислено: *M* = 281.0721. Найдено, %: С 68.57; Н 3.21; N 10.00, F 6.79. C₁₆H₉N₂O₂F. Вычислено, %: С 68.27; Н 3.29; N 9.82, F 6.85. *M* 280.25.

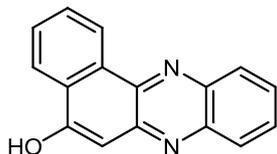
5-Гидрокси-10-этоксibenzo[а]феназин 12-оксид (147т). Выход 0.92 г (60%),



т.пл. 268-270 °С. УФ спектр, λ_{max}/нм (lg ε): 359 (3.19), 377 (3.10), 468 (3.35). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1594 (C=N), 1341 (N→O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ, м.д., *J*/Гц): 1.45 т (3H, CH₃, *J* 6.7), 4.25-4.28 кв (2H, CH₂CH₃, *J* 6.8), 7.16 с (1H, H⁶), 7.49 д (1H, H⁹, *J* 8.3), 7.83 т (1H, H², *J* 7.4), 7.87 т (1H, H³, *J* 7.1), 7.95 с (1H, H¹¹), 7.99 д (1H, H⁸, *J* 9.1), 8.40 д (1H, H⁴, *J* 7.6), 10.60 д (1H, H¹, *J* 8.2), 11.15 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 14.31 (CH₃), 64.30 (CH₂CH₃), 97.84 (C¹¹), 104.82 (C⁶), 122.57 (C⁴), 124.30 (C⁹), 125.67 (C^{12b}), 127.56 (C¹), 127.68 (C^{6a}), 128.11 (C^{4a}), 128.34 (C²), 129.61

(C³), 130.16 (C⁸), 135.61 (C^{7a}), 139.34 (C^{11a}), 146.42 (C^{12a}), 155.46 (C⁵), 159.01 (C¹⁰). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 306 (100) [M]⁺, 277 (36.04), 250 (21.42), 29 (81.28). Найдено, %: С 70.59; Н 4.58; N 9.15. C₁₈H₁₄N₂O₃. Вычислено, %: С 70.89; Н 4.73; N 9.38. M 306.32.

Бензо[а]феназин-5-ол (150). К суспензии 0.52 г (2 ммоль) 5-гидроксибензо[а]феназин 12-оксида (**147а**) в 25 мл ледяной АсОН добавили 0.52 г (2 ммоль) трифенилфосфина, перемешивали 1 ч 40 мин при 130 °С.

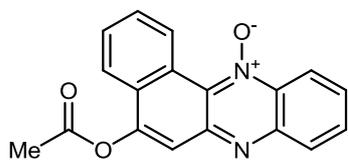


Образующийся оранжевый продукт отфильтровали, промыли 100 мл воды, затем 5 мл водного EtOH (1:1). Выход 0.30 г (61%), оранжевые кристаллы, т.пл. >300 °С. УФ спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 413 (4.01), 429 (4.03). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1594 (C=N). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.20 с (1H), 7.85 д (1H, J 7.5), 7.90-7.93 м (3H), 8.15 д (1H, J 7.9), 8.28 д (1H, J 8.3), 8.32-8.35 м (1H), 9.29 уш.с (1H), 11.46 уш.с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 246 (100) [M]⁺, 218 (50.15). Найдено, %: С 78.05; Н 4.06; N 11.38. C₁₆H₁₀N₂O. Вычислено, %: С 77.57; Н 4.48; N 11.37. M 246.26. Продукт **150** по своим спектральным характеристикам идентичен полученному по методике [167].

3.3. Ацилирование 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов

Общая методика получения 5-ацетокси(бензоилокси)-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов (148 а, н, п; 149 н-п): к суспензии 2.5 ммоль соответствующего 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин-12-оксида (**147 а, н-п**) в 13 мл пиридина добавили 10 ммоль ацилирующего реагента, перемешивали 30 мин при 20-22 °С. Образующийся ярко-желтый осадок отфильтровали, промыли 100 мл воды, затем – 5мл EtOH. Перекристаллизовали из толуола.

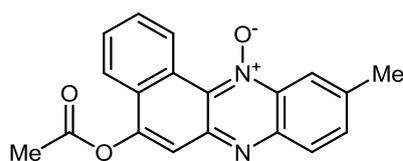
5-Ацетоксибензо[а]феназин 12-оксид (148а). Выход 0.40 г (53%), т.пл. 222-224 °С. УФ спектр, λ_{max} /нм ($\lg \epsilon$): 286 (4.54), 398



(3.91), 423 (3.83). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1762 (C=O), 1598 (C=N), 1351 (N→O). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-*d*₆, δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.56 с (3H), 7.82 с (1H), 7.94-7.98 м (3H), 8.03 т.д (1H, J 7.6, J

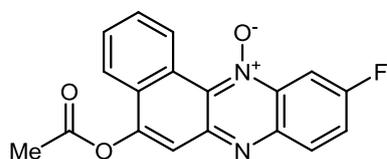
1.4), 8.21-8.23 м (1H), 8.28 д (1H, J 7.6), 8.75 д.д (1H, J 8.7, J 1.3), 10.61-10.64 м (1H). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.88, 118.26, 118.87, 122.37, 125.58, 127.38, 127.52, 129.25, 129.32, 129.80, 130.09, 130.35, 131.55, 135.91, 143.07, 146.73, 149.62, 168.59. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 304 (13.91) $[\text{M}]^+$, 262 (51.25), 43 (100). Найдено, %: С 71.05; Н 3.94; N 9.21. $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.29; Н 3.60; N 9.19. M 304.30.

5-Ацетокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксид (148н). Выход 0.62 г (78%),



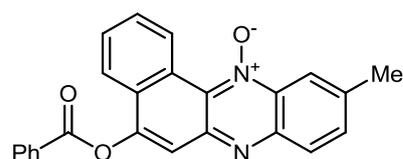
т.пл. 249-251 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 287 (4.54), 403 (3.88), 428 (3.90). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1763 (C=O), 1598 (C=N), 1349 (N \rightarrow O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.51 с (3H), 2.55 с (3H), 7.75 с (1H), 7.80-7.85 м (3H), 8.11-8.19 м (2H), 8.50 с (1H), 10.60 уш.с (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 318 (44.04) $[\text{M}]^+$, 276 (100), 43 (8.21). Найдено, %: С 71.70; Н 4.40; N 8.81. $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 71.49; Н 4.44; N 8.79. M 318.33.

5-Ацетокси-10-фторбензо[а]феназин 12-оксид (148п). Выход 0.47 г (58%),



т.пл. 234-236 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 286 (4.54), 403 (3.83), 428 (3.85). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1765 (C=O), 1598 (C=N), 1353 (N \rightarrow O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.55 с (3H), 7.80 с (1H), 7.94-7.99 м (3H), 8.21-8.23 м (1H), 8.35-8.38 м (1H), 8.42 д.д (1H, J 9.6, J 2.8), 10.59-10.61 м (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 322 (6.01) $[\text{M}]^+$, 280 (23.22), 43 (100). В масс-спектре высокого разрешения найдено: m/z 323.0833 $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$), вычислено: $M = 323.0826$. Найдено, %: С 67.08; Н 3.42; N 8.69; F 5.90. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$. Вычислено, %: С 67.64; Н 3.37; N 8.80; F 5.80. M 322.29.

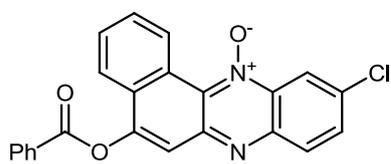
5-(Бензоилокси)-10-метилбензо[а]феназин 12-оксид (149н). Выход 0.59 г



(74%), т.пл. 224-226 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 299 (4.29), 403 (3.33), 427 (3.34). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1744 (C=O), 1598 (C=N), 1346 (N \rightarrow O). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 2.65 с (3H), 7.71 т (2 H, J 7.8), 7.82-7.86 м (2H), 7.91-7.95 м (3H), 8.12-8.15 м (2H), 8.31 д (2H, J 7.4), 8.51 с (1H), 10.61-

10.64 м (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 380 (65.97) $[M]^+$, 105 (100). Найдено, %: С 75.79; Н 4.21; N 7.37. $C_{24}H_{16}N_2O_3$. Вычислено, %: С 76.17; Н 3.89; N 7.60. M 380.40.

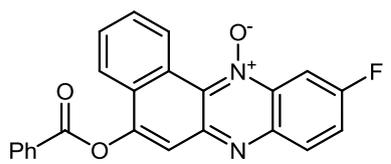
5-(Бензоилокси)-10-хлорбензо[а]феназин 12-оксид (149о). Выход 0.59 г



(59%), т.пл. 247-249 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 301 (4.25), 407 (3.21), 431 (3.24). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1746 (C=O), 1597 (C=N), 1346 (N→O). Спектр ЯМР

^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.69 т (2H, J 7.1), 7.82 т (1H, J 7.2), 7.93-8.00 м (4H), 8.17-8.19 м (1H), 8.26 д (1H, J 9.0), 8.31 д (2H, J 7.7), 8.70 с (1H), 10.56-10.58 м (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 400 (32.93) $[M]^+$, 105 (100). Найдено, %: С 68.91; Н 3.24; N 6.99; Cl 8.85. $C_{23}H_{13}N_2O_3$ Cl. Вычислено, %: С 68.75; Н 3.06; N 6.46; Cl 9.20. M 400.81.

5-(Бензоилокси)-10-фторбензо[а]феназин 12-оксид (149п). Выход 0.73 г



(76%), т.пл. 246 °С. УФ спектр, $\lambda_{\text{max}}/\text{нм}$ ($\lg \epsilon$): 297 (4.24), 403 (3.21), 427 (3.23). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1745 (C=O), 1597 (C=N), 1347 (N→O). Спектр ЯМР ^1H

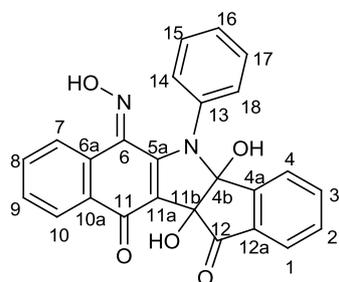
(ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 7.71 т (2H, J 7.8), 7.85 т (1H, J 9.0), 7.95-7.99 м (4H), 8.16-8.18 м (1H), 8.32 д (2H, J 7.1), 8.36-8.40 м (1H), 8.43 д.д (1H, J 9.7, J 2.9), 10.62-10.64 м (1H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$ (%)): 384 (3.90) $[M]^+$, 105 (100). В масс-спектре высокого разрешения найдено: m/z 385.0988 $[M+H]^+$ ($C_{23}H_{13}N_2O_3F$), вычислено: $M = 385.0983$. Найдено, %: С 71.88; Н 3.38; N 7.29; F 4.95. $C_{23}H_{13}N_2O_3F$. Вычислено, %: С 72.46; Н 3.44; N 7.49; F 5.03. M 384.36.

34. Синтез и свойства (6E)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-11,12(6H,11bH)-дионов

Общая методика получения (6E)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-11,12(6H,11bH)-дионов (152 а-г, к, с, т): к суспензии 2 ммоль соответствующего оксима 109 а-г, к, с, т в 15 мл ледяной уксусной кислоты

добавили 0.36 г (2 ммоль) нингидрина и выдерживали при перемешивании 40-60 мин при 50-60 °С. Выпавший осадок отфильтровали, промыли этанолом, водой, эфиром. Перекристаллизовали из EtOH.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-фенил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-



b]индол-11,12(6H,11bH)-дион (152a). Выход 0.58 г (68%),

коричневые кристаллы, т.пл. 227–229 °С. УФ-спектр,

λ_{\max} , нм (lg ϵ): 261 (4.25), 420 (3.67). ИК-спектр, ν , cm^{-1} :

1717 (C=O), 1622 (C=O), 1582 (C=N). Спектр ЯМР ^1H

(ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 6.43 с (1H, C^{11b}OH), 6.46 д.д

(2H, $\text{H}^{14,18}$, J 5.4, J 1.1), 7.34-7.37 т (3H, $\text{H}^{15,16,17}$, J 5.9), 7.46 с (1H, C^{4b}OH), 7.50

д.т (2H, $\text{H}^{3,8}$, J 5.5, J 1.2), 7.56 д.т (2H, $\text{H}^{2,9}$, J 4.3, J 1.3), 7.70 д.д (2H, $\text{H}^{1,4}$, J 6.6,

J 1.5), 8.03 д.д (1H, H^{10} , J 7.4, J 2.3), 8.49 д.д (1H, H^7 , J 7.4, J 2.2), 13.14 с (N-

ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 84.08 (C^{11b}), 97.77 (C^{4b}), 111.17

(C^{11a}), 123.29 (C^1), 125.33 (C^4), 125.78 (C^7), 127.00 (C^{16}), 127.12 (C^{10a}), 128.85

($2\text{C}^{14,18}$), 130.21 (C^9), 130.30 (C^8), 130.63 ($2\text{C}^{15,17}$), 131.23 ($2\text{C}^{2,3}$), 132.76 (C^{6a}),

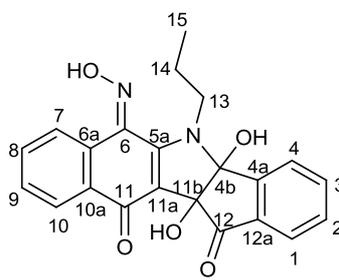
135.00 (C^{12a}), 135.02 (C^{10}), 139.81 (C^{4a}), 140.45 (C^{13}), 147.17 (C^6), 154.63 (C^{5a}),

176.99 (C^{11}), 197.31 (C^{12}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 424 (13) [M] $^+$, 407 (78),

363 (67), 247 (39), 104 (30). Найдено, %: С 70.26; Н 3.69; N 6.23. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$.

Вычислено, %: С 70.75; Н 3.77; N 6.60. M 424.40.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-пропил-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-



b]индол-11,12(6H,11bH)-дион (152b). Выход 0.71 г (90%),

темно-желтые кристаллы, т.пл. 183–185 °С. УФ-

спектр, λ_{\max} , нм (lg ϵ): 242 (4.38), 274 (4.27), 430 (3.68).

ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1713 (C=O), 1603 (C=O), 1579

(C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.94 т

(3H, CH_3 , J 7.4), 1.58-1.64, 1.72-1.80 м (2H, CH_2CH_2), 3.93-3.98 м (1H,

CH_2CH_2), 4.02-4.07 м (1H, CH_2CH_2), 6.08 с (1H, C^{11b}OH), 6.90 с (1H, C^{4b}OH),

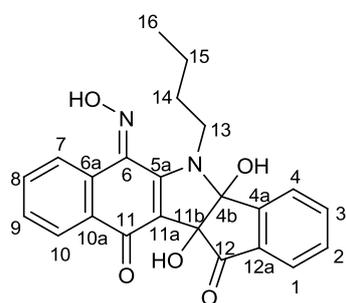
7.55-7.58 м (2H, $\text{H}^{8,9}$), 7.59 д.д.д (1H, H^2 , J 7.7, J 7.2, J 1.0), 7.71 д.д (1H, H^1 , J

7.7, J 1.1), 7.80 д.д.д (1H, H^3 , J 7.9, J 7.2, J 1.1), 7.97 д.д (1H, H^4 , J 7.9, J 1.0),

8.00-8.03 м (1H, H^{10}), 8.75-8.78 м (1H, H^7), 13.59 уш.с (1H, N-ОН). Спектр

ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 11.20 (C^{15}), 23.36 (C^{14}), 45.75 (C^{13}), 82.88 (C^{11b}), 95.61 (C^{4b}), 107.56 (C^{11a}), 122.93 (C^1), 124.55 (C^4), 124.94 (C^{10}), 126.39 (C^{6a}), 129.68 (C^7), 130.13 (C^8), 130.25 (C^2), 130.72 (C^9), 132.51 (C^{10a}), 134.74 (C^{12a}), 135.61 (C^3), 140.58 (C^6), 148.24 (C^{4a}), 152.26 (C^{5a}), 175.14 (C^{11}), 197.08 (C^{12}).
 HR-MS: вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 390.1210; найдено m/z 390.1208.
 Найдено, %: С 67.69; Н 4.65; N 7.18. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.59; Н 4.68; N 7.37. M 390.40.

(6E)-5-Бутил-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-

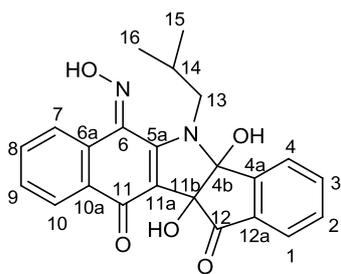


б]индол-11,12(6H,11bH)-дион (152в). Выход 0.77 г (96%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 182–184 °С. УФ-спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.37), 277 (4.25), 430 (3.65). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1716 (C=O), 1605 (C=O), 1581 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.94 т

(3H, CH_3 , J 7.4), 1.35-1.43 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.55-1.62 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.70-1.77 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4.01 д.д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 13.3, J 10.6, J 5.4), 4.11 д.д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 13.3, J 10.4, J 4.6), 6.08 с (1H, C^{11b}OH), 6.90 с (1H, C^{4b}OH), 7.55-7.58 м (2H, $\text{H}^{8,9}$), 7.58 д.д.д (1H, H^2 , J 7.6, J 7.3, J 0.9), 7.72 д.д (1H, H^1 , J 7.6, J 1.1), 7.80 д.д.д (1H, H^3 , J 7.9, J 7.3, J 1.1), 7.97 д.д. (1H, H^4 , J 7.9, J 0.9), 8.01-8.04 м (1H, H^{10}), 8.76-8.79 м (1H, H^7), 13.57 уш.с (1H, N-OH).
 Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 13.78 (C^{16}), 19.71 (C^{15}), 32.33 (C^{14}), 43.98 (C^{13}), 82.91 (C^{11b}), 95.66 (C^{4b}), 107.66 (C^{11a}), 122.94 (C^1), 124.57 (C^4), 124.97 (C^{10}), 126.41 (C^{6a}), 129.73 (C^7), 130.16 (C^8), 130.27 (C^2), 130.74 (C^9), 132.55 (C^{10a}), 134.75 (C^{12a}), 135.63 (C^3), 140.61 (C^6), 148.25 (C^{4a}), 152.30 (C^{5a}), 175.15 (C^{11}), 197.12 (C^{12}). HR-MS: вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M} - \text{O}]^+$ 388.1415; найдено m/z 388.1418. Найдено, %: С 68.31; Н 4.98; N 6.93. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 68.79; Н 5.09; N 6.44. M 404.42.

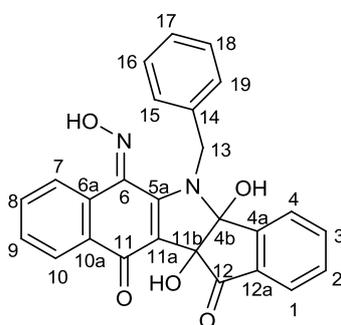
(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-

б]индол-11,12(6H,11bH)-дион (152г). Выход 0.73 г (90%), желтые кристаллы, т.пл. 208 °С. УФ-спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.42), 277 (4.29), 430 (3.71). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1727 (C=O), 1599 (C=O), 1577 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО-



d_6 , δ , м.д., $J/\Gamma\text{ц}$): 0.92 д (3H, CH_3 , J 6.7), 0.94 д (3H, CH_3 , J 6.7), 2.07-2.16 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.79 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 13.3, J 8.9), 4.16 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, J 13.3, J 5.6), 6.13 с (1H, C^{11b}OH), 6.73 с (1H, C^{4b}OH), 7.55-7.58 м (2H, $\text{H}^{8,9}$), 7.58 д.д.д (1H, H^2 , J 7.6, J 7.2, J 0.9), 7.72 д.д (1H, H^1 , J 7.6, J 1.2), 7.79 д.д.д (1H, H^3 , J 7.9, J 7.2, J 1.2), 7.92 д.д (1H, H^4 , J 7.9, J 0.8), 8.00-8.03 м (1H, H^{10}), 8.68-8.71 м (1H, H^7), 13.49 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 20.19 ($\text{C}^{16(15)}$), 20.24 ($\text{C}^{15(16)}$), 28.49 (C^{14}), 50.68 (C^{13}), 82.69 (C^{11b}), 95.03 (C^{4b}), 108.06 (C^{11a}), 122.74 (C^1), 124.45 (C^4), 124.99 (C^{10}), 126.36 (C^{6a}), 129.63 (C^7), 130.16 (C^8), 130.21 (C^2), 130.77 (C^9), 132.54 (C^{10a}), 134.69 (C^{12a}), 135.58 (C^3), 140.82 (C^6), 148.27 (C^{4a}), 152.35 (C^{5a}), 175.25 (C^{11}), 197.25 (C^{12}). HR-MS: вычислено, $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$ $[\text{M}]^+$ 404.1367; найдено m/z 404.1369. Найдено, %: С 68.31; Н 4.98; N 6.93. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.77; Н 4.81; N 6.81. M 404.42.

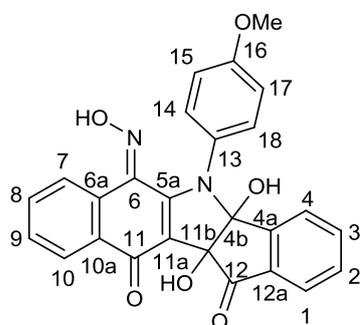
(6E)-5-Бензил-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-



б]индол-11,12(6H,11bH)-дион (152к). Выход 0.56 г (63%), желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 222-225 °С. УФ-спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.46), 273 (4.30), 423 (3.76). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1714 (C=O), 1607 (C=O), 1580 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\Gamma\text{ц}$): 5.26 д (1H, CH_2 , J 15.6), 5.44 д (1H, CH_2 , J 15.6), 6.23 с (1H, C^{11b}OH), 7.18 м (1H, H^{17} , $2J$ 7.4), 7.19 с (1H, C^{4b}OH), 7.25 м (2H, $\text{H}^{16,18}$, J 7.7, J 7.4), 7.31 м (2H, $\text{H}^{15,19}$, J 7.7), 7.50 д.д.д (1H, H^8 , J 8.1, J 7.3, J 1.5), 7.54 т.д (1H, H^9 , J 7.8, J 7.3, J 1.2), 7.57 д.д.д (1H, H^2 , J 7.7, J 7.2, J 0.9), 7.72 д.д (1H, H^1 , J 7.9, J 7.2), 7.74 д.д (1H, H^3 , J 7.7, J 1.2), 7.82 д.д (1H, H^4 , J 7.9, J 1.2), 8.02 д.д (1H, H^{10} , J 7.8, J 1.5), 8.57 д.д (1H, H^7 , J 8.1, J 1.2), 13.45 с (1H, N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 47.44 (C^{13}), 83.05 (C^{11b}), 95.37 (C^{4b}), 108.33 (C^{11a}), 122.88 (C^1), 124.81 (C^4), 125.03 (C^{10}), 126.22 (C^{17}), 126.43 (C^{6a}), 127.22 (2 $\text{C}^{16,18}$), 127.91 (2 $\text{C}^{15,19}$), 129.54 (C^7), 130.13 (C^8), 130.28 (C^2), 130.88 (C^9), 132.36 (C^{10a}), 134.72 (C^{12a}), 135.52 (C^3), 139.41 (C^{14}), 139.96 (C^6), 148.33 (C^{4a}), 152.36 (C^{5a}),

175.48 (C^{11}), 197.21 (C^{12}). HR-MS: вычислено, $C_{26}H_{18}N_2O_4$ $[M - O]^+$ 422.1261; найдено m/z 422.1259. Найдено, %: C 71.23; H 4.14; N 6.39. $C_{26}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: C 71.68; H 4.00; N 6.16. M 438.44.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-(4-метоксифенил)-4b,5-

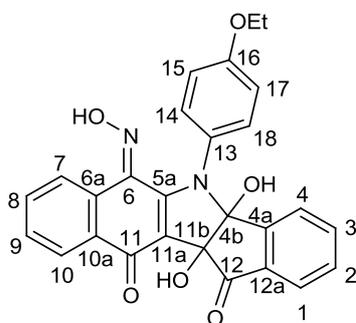


дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион

(152c \rightleftharpoons 153c). Выход 0.62 г (76%), желтые кристаллы, т.пл. 230–232 °С. УФ-спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 284 (4.37), 431 (3.70). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1709 (C=O), 1624 (C=O), 1583 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 3.80 с (3H, CH_3), 6.56 д.д

(1H, H^{14} , J 8.3, J 2.5), 6.80 уш.с (1H, $C^{11b}\text{OH}$), 6.87-7.18 м (3H, $H^{15,17,18}$), 7.35 с (1H, $C^{4b}\text{OH}$), 7.49-7.56 м (4H, $H^{2,3,8,9}$), 7.71 д.д (2H, $H^{1,4}$, J 8.6, J 1.7), 8.02 д.д (1H, H^{10} , J 9.2, J 2.4), 8.49 д.д (1H, H^7 , J 9.2, J 2.1), 13.11 с (N-OH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 55.50 (CH_3), 83.87 (C^{11b}), 97.51 (C^{4b}), 110.26 (C^{11a}), 113.90 ($2C^{15,17}$), 123.27 (C^1), 125.27 (C^4), 125.91 (C^7), 127.14 (C^{10a}), 130.19 (C^9), 130.25 (C^8), 130.56 ($2C^{14,18}$), 131.11 ($2C^{2,3}$), 132.84 (C^{6a}), 133.55 (C^{13}), 135.03 (C^{12a}), 135.06 (C^{10}), 139.89 (C^{4a}), 147.27 (C^6), 154.66 (C^{5a}), 158.18 (C^{16}), 176.80 (C^{11}), 197.37 (C^{12}). В масс-спектре высокого разрешения найдено: m/z 454.1154 $[M+H]^+$ ($C_{26}H_{18}N_2O_6$), вычислено: $M = 454.1159$. Найдено, %: C 68.43; H 4.34; N 6.16. $C_{26}H_{18}N_2O_6$. Вычислено, %: C 68.72; H 3.96; N 6.16. M 454.43.

(6E)-6-Гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-(4-этоксифенил)-4b,5-



дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион

(152t). Выход 0.78 г (83%), желтые кристаллы, т.пл. 220–221 °С. УФ-спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 283 (4.55), 430 (3.92). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1705 (C=O), 1611 (C=O), 1580 (C=N). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 1.37 т (3H, CH_2CH_3 , J 5.5), 4.05 к (2H, CH_2CH_3 , J 5.5),

6.37 с (1H, $C^{11b}\text{OH}$), 6.53 д (1H, H^{14} , J 5.4), 6.64-7.04 м (3H, $H^{15,17,18}$), 7.37 с (1H, $C^{4b}\text{OH}$), 7.50-7.56 м (4H, $H^{2,3,8,9}$), 7.69 д (2H, $H^{1,4}$, J 6.4), 8.02 д.д (1H, H^{10} ,

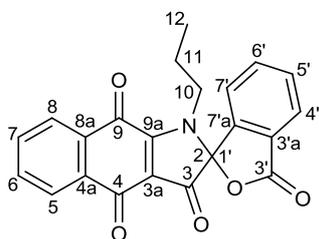
J 7.3, J 2.2), 8.48 д.д (1H, H⁷, J 7.1, J 1.9), 13.10 с (N-OH). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-*d*₆, δ, м.д.): 15.02 (CH₃CH₂), 63.42 (CH₃CH₂), 83.86 (C^{11b}), 97.50 (C^{4b}), 110.21 (C^{11a}), 114.28 (2C^{15,17}), 123.26 (C¹), 125.26 (C⁴), 125.91 (C⁷), 127.13 (C^{10a}), 130.20 (C⁹), 130.24 (C⁸), 130.55 (2C^{14,18}), 131.10 (2C^{2,3}), 132.69 (C^{6a}), 132.84 (C¹³), 135.02 (C^{12a}), 135.05 (C¹⁰), 139.88 (C^{4a}), 147.26 (C⁶), 154.65 (C^{5a}), 157.52 (C¹⁶), 176.77 (C¹¹), 197.37 (C¹²). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 468 (13) [M]⁺, 451 (100), 407 (84), 379 (85), 306 (97), 291 (98), 277 (55), 263 (99), 233 (61), 205 (69), 104 (62). Найдено, %: С 69.18; Н 4.80; N 5.89. C₂₇H₂₀N₂O₆. Вычислено, %: С 69.23; Н 4.27; N 5.98. M 468.46.

3.5. Получение 1-алкил-3'-H-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1H)-тетраонов и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13H)-трионов

Общая методика получения 1-алкил-3'-H-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1H)-тетраонов (156 б-г) и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13H)-трионов (73 б-г, к). Способ 1: в раствор, состоящий из 7 мл ДМСО и 0,7 мл метансульфокислоты, внесли 2 ммоль соответствующего индолдиона **152 б-г, к**. Реакционную массу перемешивали 40-50 минут при 95-105 °С или 15-20 минут при 135-145 °С, охлаждали до комнатной температуры. Осадок желтого цвета (**73 б-г, к**) отфильтровали, промыли этанолом (1×2 мл), водой, затем снова этанолом (1×3 мл), перекристаллизовали из хлороформа и высушили на воздухе. Фильтрат вылили в 200 г льда с водой, полученный осадок оранжевого цвета отфильтровали, промыли 50-% этиловым спиртом (2×2 мл). Продукты **156 б-г** выделяли методом флэш-хроматографии на сухой колонке (элюент – хлороформ), затем перекристаллизовали из хлороформа и высушили на воздухе. Способ 2: в раствор, состоящий из 7 мл ДМСО и 0.7 мл метансульфокислоты, внесли 2 ммоль соответствующего оксима (**109 б-г, к**) и 2 ммоль нингирина. Реакционную смесь выдерживали 50-60 минут при 95-105 °С или 15-20 минут при 135-145 °С, охлаждали до

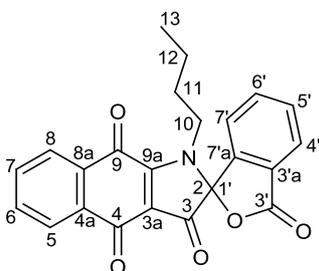
комнатной температуры. Продукты **156 б-г** и **73 б-г, к** выделяли и очищали аналогично способу 1.

1-Пропил-3'H-спиро[бензо[f]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1H)-



тетраон (156б). Выход 0.40 г (55% при 135-145 °С), выход 0.62 г (83% при 95-105 °С), оранжевые кристаллы, т.пл. 164-165 °С. УФ-спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 242 (4.40), 296 (4.25), 454 (3.53). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1777 (C=O), 1716, 1683, 1636 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 т (3H, CH_3 , J 7.4), 1.43 к.д.д.д (1H, J 7.4, J 13.1, J 10.8, J 5.4, CH_2CH_2), 1.68 (к.д.д.д, 1H, J 7.4, J 13.1, J 10.7, J 5.3, CH_2CH_2), 3.31 (д.д.д, 1H, J 14.1, J 10.8, J 5.3, CH_2CH_2), 3.77 (д.д.д, 1H, J 14.1, J 10.7, J 5.4, CH_2CH_2), 7.36 (д.д.д, 1H, J 7.7, J 0.9, J 0.8, $\text{H}^{7'}$), 7.69 (д.д.д, 1H, J 7.8, J 7.4, J 0.8, $\text{H}^{5'}$), 7.72 (д.д.д, 1H, J 7.7, J 7.4, J 1.1, $\text{H}^{6'}$), 7.75 (д.д.д, 1H, J 7.8, J 7.4, J 1.3, $\text{H}^{6'}$), 7.86 (д.д.д, 1H, J 7.8, J 7.4, J 1.3, $\text{H}^{7'}$), 8.02 (д.д.д, 1H, J 7.8, J 1.1, J 0.8, $\text{H}^{4'}$), 8.14 (д.д, 1H, J 7.8, J 1.3, $\text{H}^{5'}$), 8.24 (д.д, 1H, J 7.8, J 1.3, H^8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 11.04 (C^{12}), 23.81 (C^{11}), 46.62 (C^{10}), 94.33 ($\text{C}^{2/1'}$), 108.65 (C^{3a}), 122.09 ($\text{C}^{7'}$), 126.63 ($\text{C}^{4'}$), 126.90 ($\text{C}^{3'a}$), 126.95 (C^8), 127.10 (C^5), 131.87 ($\text{C}^{5'}$), 132.33 (C^{8a}), 133.00 (C^6), 133.25 (C^{4a}), 135.27 ($\text{C}^{6'}$), 136.19 (C^7), 141.63 ($\text{C}^{7'a}$), 164.61 (C^{9a}), 167.02 ($\text{C}^{3'}$), 176.16 (C^4), 180.61 (C^9), 189.14 (C^3). HR-MS: вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ [$\text{M}]^+$ 373.0945; найдено m/z 373.0943. Найдено, %: C 70.77; H 4.02; N 3.75. Вычислено, %: C 70.53; H 4.01; N 3.75. M 373.36.

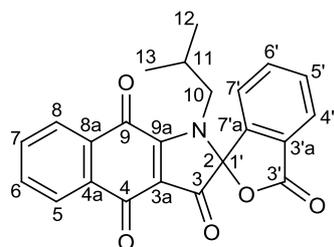
1-Бутил-3'H-спиро[бензо[f]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1H)-



тетраон (156в). Выход 0.48 г (63% при 135-145 °С), выход 0.62 г (81% при 95-105 °С), оранжевые кристаллы, т.пл. 197-200 °С. УФ-спектр, λ_{\max} , нм ($\lg \epsilon$): 243 (4.45), 296 (4.32), 454 (3.59). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 1777 (C=O), 1717, 1683, 1635 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.81 т (3H, CH_3 , J 7.4), 1.18-1.29 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.33-1.40 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.61-1.68 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.34 д.д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 14.2, J 10.9, J 5.3), 3.80 д.д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 14.2, J 10.8, J

5.2), 7.36 д (1H, H^{7'}, *J* 7.7), 7.70 д.д (1H, H^{6'}, *J* 7.8, *J* 7.5), 7.72 д.д (1H, H^{5'}, *J* 7.7, *J* 7.5), 7.75 д.д.д (1H, H⁶, *J* 7.8, *J* 7.3, *J* 1.2), 7.86 д.д.д (1H, H⁷, *J* 7.8, *J* 7.3, *J* 1.2), 8.01 д (1H, H^{4'}, *J* 7.8), 8.15 д.д (1H, H⁵, *J* 7.8, *J* 1.2), 8.24 д.д (1H, H⁸, *J* 7.8, *J* 1.2). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 11.04 (C¹²), 23.81 (C¹¹), 46.62 (C¹⁰), 94.33 (C^{2/1'}), 108.65 (C^{3a}), 122.09 (C^{7'}), 126.63 (C^{4'}), 126.90 (C^{3'a}), 126.95 (C⁸), 127.10 (C⁵), 131.87 (C^{5'}), 132.33 (C^{8a}), 133.00 (C⁶), 133.25 (C^{4a}), 135.27 (C^{6'}), 136.19 (C⁷), 141.63 (C^{7'a}), 164.61 (C^{9a}), 167.02 (C^{3'}), 176.16 (C⁴), 180.61 (C⁹), 189.14 (C³). HR-MS: вычислено, C₂₂H₁₅NO₅ [M]⁺ 373.0945; найдено *m/z* 373.0943. Найдено, %: C 70.77; H 4.02; N 3.75. Вычислено, %: C 70.53; H 4.01; N 3.75. *M* 387.39.

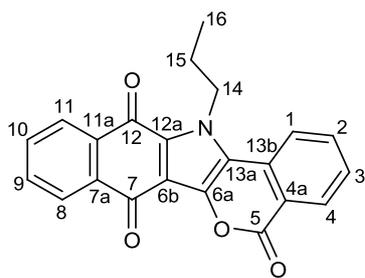
1-Изобутил-3'*H*-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-



тетраон (156г). Выход 0.40 г (52% при 135-145 °С), выход 0.58 г (76% при 95-105 °С), оранжевые кристаллы, т.пл. 185-187 °С. УФ-спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 242 (4.36), 296 (4.20), 455 (3.48). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 1779 (OC=O), 1717, 1687, 1637 (C=O). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃, δ, м.д., *J*/Гц): 0.85 д (3H, CH₃, *J* 6.7), 0.87 д (3H, CH₃, *J* 6.7), 1.76 д.д.к.к (1H, CH₂CH(CH₃)₂, *J* 8.3, *J* 7.4, *J* 6.7, *J* 6.7), 3.06 д.д (1H, CH₂CH(CH₃)₂, *J* 14.2, *J* 8.3), 4.04 д.д (1H, CH₂CH(CH₃)₂, *J* 14.2, *J* 7.4), 7.35 д (1H, H^{7'}, *J* 7.7), 7.69 д.д (1H, H^{6'}, *J* 7.8, *J* 7.4), 7.72 д.д.д (1H, H^{5'}, *J* 7.7, *J* 7.4, *J* 1.0), 7.75 д.д.д (1H, H⁶, *J* 7.8, *J* 7.5, *J* 1.3), 7.85 д.д.д (1H, H⁷, *J* 7.7, *J* 7.5, *J* 1.3), 8.01 д.д (1H, H^{4'}, *J* 7.8, *J* 1.0), 8.14 д.д (1H, H⁵, *J* 7.8, *J* 1.3), 8.24 д.д (1H, H⁸, *J* 7.7, *J* 1.3). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, δ, м.д.): 19.76 (C¹³⁽¹²⁾), 19.96 (C¹²⁽¹³⁾), 28.86 (C¹¹), 51.83 (C¹⁰), 94.67 (C^{2/1'}), 109.01 (C^{3a}), 121.82 (C^{7'}), 126.68 (C^{4'}), 126.77 (C^{3'a}), 126.89 (C⁸), 127.21 (C⁵), 131.84 (C^{5'}), 132.53 (C^{8a}), 133.03 (C⁶), 133.15 (C^{4a}), 135.28 (C^{6'}), 136.14 (C⁷), 141.90 (C^{7'a}), 165.11 (C^{9a}), 166.94 (C^{3'}), 176.26 (C⁴), 180.86 (C⁹), 189.17 (C³). HR-MS: вычислено, C₂₃H₁₇NO₅ [M]⁺ 387.1101; найдено *m/z* 387.1103. Найдено, %: C 71.32; H 4.39; N 3.62. Вычислено, %: C 71.18; H 4.33; N 3.73. *M* 387.39.

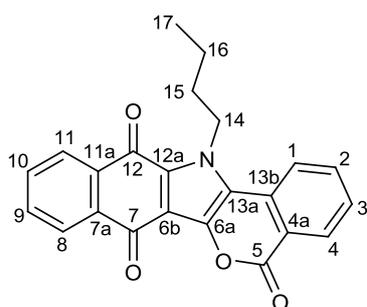
13-Пропилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (73б). Выход



0.15 г (22% при 135-145 °С), 0.06 г (9% при 95-105 °С), желто-оранжевые кристаллы, т. пл. > 300 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 243 (4.48), 293 (4.47), 337 (4.04), 434 (3.97). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1732 (ОС=О), 1664, 1652 (С=О). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.):

1.12 т (3H, CH_3 , J 7.16), 2.02-2.06 секстет (2H, CH_2CH_2), 5.02 уш.с (2H, CH_2CH_2), 7.58 т (1H, H^3 , J 6.18), 7.70 т (2H, $\text{H}^{9,10}$, J 5.74), 7.83 т (1H, H^2 , J 6.96), 7.85 д (1H, H^1 , J 5.77), 8.16-8.21 д (2H, $\text{H}^{8,11}$, J 4.28), 8.48 д (1H, H^4 , J 7.50). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 10.73 (C^{16}), 23.43 (C^{15}), 48.74 (C^{14}), 113.14 (C^{6a}), 119.52 (C^{4a}), 120.40 (C^1), 120.51 (C^{6b}), 126.56 ($\text{C}^{9(10)}$), 126.61 ($\text{C}^{10(9)}$), 128.50 (C^3), 128.75 (C^{12a}), 129.07 (C^{13b}), 132.80 (C^4), 133.26 ($\text{C}^{7a(11a)}$), 133.52 ($2\text{C}^{8,11}$), 133.94 ($\text{C}^{11a(7a)}$), 135.18 (C^2), 139.10 (C^{13a}), 160.45 (C^5), 176.65 (C^7), 178.55 (C^{12}). HR-MS: вычислено, $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $[\text{M}]^+$ 357.0996; найдено m/z 357.0989. Найдено, %: С 73.94; Н 4.20; N 3.92. Вычислено, %: С 73.29 ; Н 3.72 ; N 4.15. M 357.37.

13-Бутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (73в). Выход

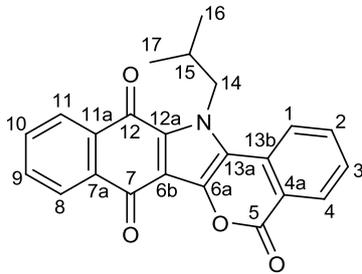


0.22 г (30% при 135-145 °С), 0.06 г (8% при 95-105 °С), желтые кристаллы, т. пл. > 300 °С. УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ): 242 (4.47), 293 (4.45), 335 (4.03), 433 (3.96). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1733 (ОС=О), 1665, 1648 (С=О). Спектр ^1H ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 1.04 т (3H,

CH_3 , J 7.41), 1.55 секстет (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 8.53), 1.99 кв (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, J 8.53), 5.07 уш.с (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 7.59 т.д (1H, H^3 , J 7.63, J 1.30), 7.70 т.д (2H, $\text{H}^{9,10}$, J 5.10, J 1.03), 7.85 т.д (1H, H^2 , J 7.63, J 1.30), 7.89 д (1H, H^1 , J 7.84), 8.16-8.21 д.д (2H, $\text{H}^{8,11}$, J 6.64, J 2.47), 8.49 д.д (1H, H^4 , J 7.90, J 0.99). Спектр ^{13}C ЯМР (CDCl_3 , δ , м. д.): 13.64 (C^{17}), 19.75 (C^{16}), 32.09 (C^{15}), 47.32 (C^{14}), 113.11 (C^{6a}), 119.48 (C^{4a}), 120.43 (C^1), 120.46 (C^{6b}), 126.54 ($\text{C}^{9(10)}$), 126.60 ($\text{C}^{10(9)}$), 128.48 (C^3), 128.63 (C^{12a}), 129.04 (C^{13b}), 132.77 (C^4), 133.23 ($\text{C}^{7a(11a)}$), 133.25 ($\text{C}^{8(11)}$), 133.51 ($\text{C}^{11(8)}$), 133.91 ($\text{C}^{11a(7a)}$), 135.17 (C^2), 139.07 (C^{13a}), 160.45

(C⁵), 176.60 (C⁷), 178.52 (C¹²). HR-MS: вычислено, C₂₃H₁₇NO₄ [M]⁺ · 371.1152; найдено *m/z* 371.1153. Найдено, %: C 74.39; H 4.58; N 3.77. Вычислено, %: C 74.26 ; H 3.86 ; N 3.86. *M* 371.39.

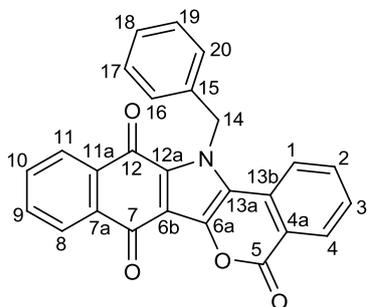
13-Изобутилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (73г).



Выход 0.24 г (33% при 135-145 °С), 0.10 г (14% при 95-105 °С), желтые кристаллы, т. пл. > 300 °С. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 242 (4.47), 293 (4.46), 335 (4.04), 433 (3.97). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1723 (OC=O), 1662, 1647 (C=O). Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.):

0.94-1.07 м (6H, 2CH₃), 2.22-2.27 м (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 4.34 уш.с (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 5.64 уш.с (1H, CH₂CH(CH₃)₂), 7.56 т (1H, H³, *J* 4.65), 7.70 т.д (2H, H^{9,10}, *J* 5.71, *J* 2.65), 7.83 т (1H, H², *J* 4.65), 7.84 д (1H, H¹, *J* 8.29), 8.13-8.19 д.д (2H, H^{8,11}, *J* 7.17, *J* 2.04), 8.45 д (1H, H⁴, *J* 7.91). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 19.20 (2C¹⁷⁺¹⁶), 29.50 (C¹⁵), 53.18 (C¹⁴), 113.09 (C^{6a}), 119.59 (C^{4a}), 120.45 (C¹), 120.74 (C^{6b}), 126.44 (C⁹⁽¹⁰⁾), 126.70 (C¹⁰⁽⁹⁾), 128.40 (C³), 129.15 (C^{12a}), 129.22 (C^{13b}), 132.66 (C⁴), 133.10 (C^{7a(11a)}), 133.24 (C⁸⁽¹¹⁾), 133.46 (C¹¹⁽⁸⁾), 134.02 (C^{11a(7a)}), 135.02 (C²), 139.31 (C^{13a}), 160.39 (C⁵), 176.72 (C⁷), 178.52 (C¹²). HR-MS: вычислено, C₂₃H₁₇NO₄ [M]⁺ · 371.1152; найдено *m/z* 371.1151. Найдено, %: C 74.39; H 4.58; N 3.77. Вычислено, %: C 74.15 ; H 4.00 ; N 3.91. *M* 371.39.

13-Бензилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трион (73к). Выход



< 2% (при 95-105 °С), 0.49 г (61% при 135-145 °С), желтые кристаллы, т. пл. > 300 °С. УФ спектр, λ_{max}, нм (lg ε): 241 (4.46), 293 (4.44), 337 (4.01), 436 (3.94). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1726 (OC=O), 1660, 1643 (C=O).

Спектр ¹H ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 6.36 шир. (2H, CH₂, h_{1/2} >200), 7.13 д (2H, H^{16,20}, *J* 7.7), 7.27 м (1H, H¹⁸, *J* 7.3), 7.34 т (2H, H^{17,19}, *J* 7.6), 7.51 д.д.д (1H, H³, *J* 8.0, *J* 7.3, *J* 1.0), 7.63 д.д.д (1H, H², *J* 8.1, *J* 7.3, *J* 1.3), 7.67-7.73 м (3H, H^{2,9,10}), 8.12 и 8.23 оба д (2H, H^{8,11}, *J* 7.4), 8.4 д.д (1H, H⁴, *J* 8.0, *J* 1.3). Спектр ¹³C ЯМР (CDCl₃, δ, м. д.): 50.78 (C¹⁴), 113.60 (C^{6a}), 120.35

(C^{4a}), 120.47 (C¹), 120.91 (C^{6b}), 125.44 (2C^{16,20}), 126.62 (C⁹⁽¹⁰⁾), 126.71 (C¹⁰⁽⁹⁾), 127.92 (C¹⁸), 128.54 (C³), 128.61 (C^{12a}), 129.04 (C^{13b}), 129.25 (2C^{17,19}), 132.52 (C⁴), 133.27 (C^{7a(11a)}), 133.32 (C⁸⁽¹¹⁾), 133.62 (C¹¹⁽⁸⁾), 133.82 (C^{11a(7a)}), 134.98 (C²), 135.05 (C¹⁵), 139.09 (C^{13a}), 160.42 (C⁵), 176.58 (C⁷), 178.56 (C¹²). HR-MS: вычислено, C₂₆H₁₅NO₄ [M]⁺ · 405.0996; найдено *m/z* 405.0999. Найдено, %: C 77.03; H 3.70; N 3.46. Вычислено, %: C 77.58; H 3.20; N 3.30. *M* 405.41.

Выводы

1. Оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов гидроксиламином в щелочной среде приводит к новой группе 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов.
2. Взаимодействие 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нитрующей смесью или нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте приводит к 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидам, показана способность 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидов к реакциям ацилирования и восстановления.
3. Взаимодействие 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в уксусной кислоте приводит к (6*E*)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионам, а в ДМСО в присутствии MeSO₃H – к 1-алкил-3'*H*-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраонам и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионам.
4. (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(фениламино)нафто-1(4*H*)-он, (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метилфениламино)нафто-1(4*H*)-он, (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-метоксифениламино)нафто-1(4*H*)-он и (6*E*)-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-5-(4-метоксифенил)-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дион в твердом виде и в растворе существуют в состоянии таутомерного равновесия с соответствующими нитрозоформами.
5. (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-толиламино)нафто-1(4*H*)-он и (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-он обладают наибольшей антипролиферативной активностью среди изученных в данной работе соединений для линий опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки и хронического миелоидного лейкоза.

Благодарности

Автор искренне признателен сотрудникам Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова: Тиховой Вере Дмитриевне, заведующей лабораторией микроанализа за проведение элементного анализа; Филатовой Людмиле Сергеевне, ведущему инженеру Центра международной научно-технической сети STN и спектральной информации за информационную поддержку; Краснову Вячеславу Ивановичу, сотруднику Центра спектральных исследований (ЦСИ) за неоценимую помощь в записи спектров ЯМР.

Автор благодарит Гатилова Юрия Васильевича, д.х.н., ведущего научного сотрудника лаборатории физических методов исследования НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Кирика Сергея Дмитриевича, д.х.н., сотрудника ИХХТ СО РАН и Чернышева Владимира Васильевича, д.ф.-м.н., ведущего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории структурной химии МГУ им. М.В. Ломоносова за выполнение рентгеноструктурного анализа.

Автор выражает признательность сотрудникам Научно-исследовательского инженерного центра «Кристалл» Сибирского Федерального Университета доктору химических наук Лосеву Владимиру Николаевичу, а также кандидату химических наук Метелице Сергею Игоревичу за помощь в записи спектров диффузного отражения.

Автор выражает благодарность научным сотрудникам Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Сташиной Галине Алексеевне, Стреленко Ю.А. и д.х.н., заведующего лабораторией органического синтеза ИХБФМ СО РАН Сильникова Владимира Николаевича за помощь в исследовании структуры синтезированных соединений методами ЯМР-спектроскопии.

Автор благодарит Чижова Александра Олеговича, сотрудника Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и Нефедова Андрея Алексеевича, руководителя группы масс-спектрометрии ЦСИ НИОХ им.

Н.Н. Ворожцова СО РАН и ведущего инженера Стаценко О.Б. за проведение масс-спектрометрии высокого разрешения.

Автор выражает искреннюю благодарность Штилю Александру Альбертовичу, д.м.н., профессору, заведующему лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации и его сотрудникам за исследование биологической активности синтезированных веществ.

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

Список сокращений

DMCO – диметилсульфоксид

ЭСП – электронные спектры поглощения

AcOH – уксусная кислота

Ac₂O – уксусный ангидрид

Bu – бутил

Bn – бензил

COSY (Correlation Spectroscopy) – метод двумерной ¹H–¹H ЯМР-спектроскопии, позволяющий оценить магнитные взаимодействия между протонами, разделенными несколькими химическими связями.

DEPT (Distorsionless Enhancement by Polarization Transfer) – усиление без искажений с помощью переноса поляризации

EC₅₀ – полумаксимальная эффективная концентрация

Et – этил

EtOH – этиловый спирт

HMBC (Heteronuclear Multiple-Bond Correlation) – метод двумерной ¹H–¹³C ЯМР-спектроскопии, позволяющий оценить магнитные взаимодействия между протонами и атомами углерода, разделенными несколькими химическими связями.

HSQC (Heteronuclear Singe Quantum Correlation) – метод двумерной ¹H–¹³C ЯМР-спектроскопии, позволяющий оценить магнитные взаимодействия между атомами углерода и водорода непосредственно связанными друг с другом.

IC₅₀ – полумаксимальная ингибирующая концентрация

***i*-Bu** – изобутил

***i*-Pr** – изопропил

Me – метил

NOSY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) - метод двумерной ¹H–¹H ЯМР-спектроскопии, позволяющий оценить магнитные взаимодействия

между протонами, сближенными в пространстве, но не обязательно соединенными цепочкой ковалентных связей.

Ph – фенил

Pr – пропил

Pu – пиридин

t-Bu – трет-бутил

Список литературы

1. Семенов, А. А. Очерк химии природных соединений / А. А. Семенов. – Том 1. – М.: Издано Международным благотворительным фондом «Научное партнерство», 2009. – 624 с.
2. Эфрос, Л. С. Химия и технология промежуточных продуктов / Л. С. Эфрос, М.В. Горелик. – Л.: Химия, 1979. – 544 с.
3. Горелик, М. В. Основы химии и технологии ароматических соединений / М. В. Горелик, Л. С. Эфрос. – М.: Химия, 1992. – 640 с.
4. Венкатараман, К. Химия синтетических красителей / К. Венкатараман. – Т.5. – Л.: Химия, 1977. – 432 с.
5. Бриттон, Г. Биохимия природных пигментов / Г. Бриттон : пер. с англ. – М.: Мир, 1986. – 422 с.
6. Красовицкий, Б. М. Органические люминофоры / Б. М. Красовицкий, Б. М. Болотин. – Л.: Химия, 1976. – 344с.
7. Файн, В. Я. 9,10-Антрахиноны и их применение / В. Я. Файн. – М.: Центр фотохимии РАН, 1999. – 92 с.
8. Музычкина, Р. А. Природные антрахиноны. Биологические свойства и физико-химические характеристики / Р. А. Музычкина. – М.: ФАЗИС, 1998. – 864 с.
9. Жунгиету, Г. И. Юглон и родственные 1,4-нафтохиноны / Г. И. Жунгиету, Л. А. Влад. – Кишинёв: Штиинца, 1978. – 95с.
10. Герасимова, Т. Н. Органические красители для оптических дисков постоянной памяти / Т. Н. Герасимова, В. В. Шелковников // Усп. химии. – 1992. – Т. 61, №1. – С. 102-123.
11. Tandon, V. K. Design, synthesis and biological evaluation of novel nitrogen and sulfur containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents / V. K. Tandon, N. K. Maurya [et al.] // Eur. J. Med. Chem. – 2009. – Vol. 44. – P. 3130-3137. DOI: 10.1016/j.ejmech.2009.03.006
12. Zhang, J. Synthesis and antibacterial activity study of a novel class of cationic anthraquinone analogs / J. Zhang, N. Redman, A. P. Litke [et al.] // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – Vol. 19, No 1. – P. 498-503. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.107

13. Chan, K. Y. Mode of action investigation for the antibacterial cationic anthraquinone analogs / K. Y. Chan, J. Zhang, C.-W.T. Chang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2011. – Vol. 21, No 21. – P. 6353-6356. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.08.107
14. Fosso, M. Y. Library Synthesis and Antibacterial Investigation of Cationic Anthraquinone Analogs / M. Y. Fosso, K. Y. Chan [et al.] // *ACS Combinatorial Science.* – 2012. – Vol. 14, No 3. – P. 231-235. DOI: 10.1021/co2002075
15. Pat. № WO 2005/33048 A2. WNT pathway antagonists. P. A. Beachy, J. K. Chen, R. K. Mann. The Johns Hopkins University. 2005
16. Gornostaev, L. M. The Oxime Derivatives of 1-R-1*H*-Naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: Synthesis and Properties / L. M. Gornostaev, V. B. Tsvetkov, T. I. Lavrikova, Y. G. Khalyavina, A. A. Shtil [et al.] // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17. – P. 1814-1823. DOI: 10.2174/1871520617666170327112216
17. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – Ч.1. – М.: Медицина, 1993. – 540 с.
18. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский – Ч.2. – М.: Медицина, 1993. – 736 с.
19. O'Brien, P. J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity / P. J. O'Brien // *Chem. Biol. Interact.* – 1991. – Vol. 80. – P. 1-41. DOI: 10.1016/0009-2797(91)90029-7
20. Monks, T. J. Quinone Chemistry and Toxicity / T. J. Monks, R. P. Hanzlik, G. M. Cohen [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 1992. – Vol. 112, No 1. – P. 2–16. DOI: 10.1016/0041-008x(92)90273-u
21. Lown, J. W. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents / J. W. Lown, H. H. Chen, J. A. Plambeck // *Biochem. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 28. – P. 2563–2568. DOI: 10.1016/0006-2952(79)90027-3

22. Pollakis, G. Role of the quinone structure in the mitochondrial damage induced by antitumor anthracyclines / G. Pollakis, E. Goormaghtigh, J.-M. Ruyschaert // *FEBS Letters*. – 1983. – Vol. 155, No 2. – P. 267-272. DOI: 10.1016/0014-5793(82)80618-2
23. Tong, G. L. 5-Iminodaunorubicin. Reduced cardiotoxic properties in an antitumor anthracycline / G. L. Tong, D. W. Henry, E. M. Acton // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22. – P. 36-39. DOI: 10.1021/jm00187a009
24. Дайронас, Ж. В. Природные нафтохиноны : перспективы медицинского применения / Ж. В. Дайронас, И. Н. Зилфикаров. – МО, Щёлково : Издатель Мархотин П. Ю., 2011. – 252 с.
25. Полоник, С. Г. Синтез и изучение противогрибковой активности ацетилированных гликозидов гидроксиглонов / С. Г. Полоник [и др.] // *Химикофармацевтический журнал*. – 1992. – Т. 26, № 6. – С. 31-32.
26. Полоник, С. Г. Синтез и цитостатическая активность 2-бром-3-алкилглюконов и родственных тиоглюкозидов на их основе / С. Г. Полоник [и др.] // *Химикофармацевтический журнал*. – 1995. – Т. 29, № 10. – С. 9-11.
27. Полоник, С. Г. Противоопухолевая и иммуностимулирующая активность О- и S-ацетилгликозидов 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (глюкона) / С. Г. Полоник [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2003. – Том 37, № 8. - С. 3-4.
28. Козлов, В. К. Антиоксидантная активность эхинохрома А при хронических воспалительных заболеваниях лёгких у детей / В. К. Козлов [и др.] // *Тихоокеанский медицинский журнал*. – 2009. – №3. – С. 116-117.
29. Лебедев, А. В. Кислотные свойства и взаимодействие с супероксид анион-радикалом эхинохрома А и его структурных аналогов / А. В. Лебедев [и др.] // *Вопросы медицинской химии*. – 1999. – № 2. – С. 28-37.
30. Мищенко, Н. П. Препарат гистохром для офтальмологии / Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, Л. П. Догадова // *Вестник ДВО РАН*. – 2004. – №3. – С. 111-119.
31. Мищенко, Н. П. Новый оригинальный отечественный препарат гистохром / Н. П. Мищенко, С. А. Федореев, В. Л. Багирова // *Хим.-фармац. журн.* – 2003. – Т. 37, №1. – С. 49-53.

32. Lima, N. M. Toxicity of lapachol and isolapachol and their potassium salts against *Biomphalaria glabrata*, *Schistosoma mansoni* cercariae, *Artemia salina* and *Tilapia nilotica* / N. M. Lima [et al.] // *Acta Trop.* – 2002. – Vol. 83, No 1. – P. 43-47. DOI: 10.1016/s0001-706x(02)00055-4
33. Riffel, A. In vitro antimicrobial activity of a new series of 1, 4-naphthoquinones and Pigments / A. Riffel, L. F. Medina [et al.] // *Braz. J. Med Biol Res.* – 2002. – Vol. 22, No 1. – P. 811-818. DOI: 10.1590/s0100-879x2002000700008
34. Balassiano, I. T. Demonstration of the lapachol as a potential drug for reducing cancer metastasis / I. T. Balassiano [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2005. – Vol. 13, No 2. – P. 329-333
35. Wu, Z. Shikonin regulates HeLa cell death via caspase-3 activation and blockage of DNA synthesis / Z. Wu [et al.] // *Asian Nat. Prod. Res.* – 2004. – № 3. – P. 55-66
36. Babu, P.D. Antimicrobial Activities of *Lawsonia inermis* - A Review / P.D. Babu, R.S. Subhasree // *Academic Journal of Plant Sciences.* – 2009. – Vol. 2, No 4. – P. 231-232.
37. Malekzadeh, F. Antimicrobial activity of *Lawsonia inermis* / Malekzadeh, F. [et al.] // *L. App Microbiol.* – 1968. – Vol. 16. – P. 663-664. DOI: 10.1128/am.16.4.663-664.1968
38. Anand, K. K. An evaluation of lawsonia alba extract as hepatoprotective agent / K. K. Anand [et al.] // *Planta Med.* – 1992. – Vol. 58, No 1. – P. 22-25.
39. Botros, R. M. Antioxidant and immunomodulatory constituents of henna leaves / R. M. Botros, F. A. Badria [et al.] // *Z. Naturforsch.* – 2004. – №59. – P. 468–476.
40. Andrikopoulos, N. K. Biological activity of some naturally occurring resins, gums and pigments against in vitro LDL oxidation / N. K. Andrikopoulos [et al.] // *Phytother Res.* – 2003. – Vol. 17, No 5. – P. 501-507.
41. Shukla, S. The naphthoquinones, vitamin K3 and its structural analogue plumbagin, are substrates of the multidrug resistance – linked ATP binding cassette drug transporter ABCG2 / S. Shukla [et al.] // *Mol. Cancer Ther.* – 2007. – Vol. 6, No 12. – P. 3279-3286. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-07-0564

42. Aziz, M. H. Plumbagin, a medicinal plant-derived naphthoquinone is a novel inhibitor of the growth and invasion of hormone-refractory prostate cancer / M. H. Aziz, N. E. Dreckschmidt, A. K. Verma // *Cancer Res.* – 2008. – Vol. 68, No 21. – P. 9024-9032.
43. Sakamoto, S. Construction and expression of specificity-improved single-chain variable fragments against the bioactive naphthoquinone, plumbagin / S. Sakamoto [et al.] // *Biol. Pharm. Bull.* – 2009. – Vol. 32, No 3. – P. 434-439.
44. Esteves-Souza, A. Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapachol amine derivatives and interactions with DNA / A. Esteves-Souza [et al.] // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* – 2007. – No 40. – P. 1399-1402.
45. Лакин, К. М. Фармакологические свойства и клиническое применение различных препаратов витамина К / К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов, Д. А. Еникеева // *Фармакология и токсикология.* – 1974. – Т.37, №5. – С.620-632.
46. Корнеев, А. А. Антигипоксические эффекты некоторых хинонов, связанные с восстановлением электронтранспортной функции дыхательной цепи изолированного сердца крысы / А. А. Корнеев [и др.] // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.* – 1990. – № 7. – С. 60-63.
47. De Oliveira, M. M. Antitumor activity of chemical modified natural compounds / M. M. de Oliveira // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 1991. – Vol. 86. – P. 61-65.
48. Schultz, G. Ueber Chinonamine / G. Schultz // *Chem. Ber.* – 1877. – Vol. 10. – P. 1791-1792.
49. Zincke, T. Ueber die Einwirkung von Ammoniak und von Aminen auf Chinone / T. Zincke // *Chem. Ber.* – 1879. – Vol. 12. – P. 1641-1647.
50. Plimpton, R. T. On the action of Ammonia and the amines upon Naphthoquinone / R. T. Plimpton // *J. Chem. Soc., Trans.* – 1880. – Vol. 37. – P. 633-645.
51. Thomson, R. H. Studies in the Juglone Series. III. Addition reactions / R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1951. – Vol. 16, No 7. – P. 1082-1090.
52. Macleod, J. W. Studies in the Juglone Series. IV. The addition of aniline and toluene-p-thiol to 5-substituted 1,4-Naphthoquinones / J. W. Macleod, R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1960. – Vol. 25, No 1. – P. 36-42.

53. Lisboa, C. S. C-H functionalization of 1,4-naphthoquinone by oxidative coupling with anilines in the presence of a catalytic quantity of copper (II) acetate / C. S. Lisboa, V. G. Santos [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 5264-5273. DOI: 10.1021/jo200354u
54. Thomson, R. H. The chlorination of 1,5-dihydroxynaphthalene / R. H. Thomson // *J. Org. Chem.* – 1948. – Vol. 13, No 3. – P. 371-376.
55. Ласло, П. Логика органического синтеза / П. Ласло – Т. 1 – М.: Мир, 1998. – 229 с.
56. Michael, A. Ueber die Addition von Natriumacetessig- und Natriummalonsaureathern zu den Aethern ungesattigter Sauren / A. Michael // *J. Prakt. Chem.* – 1887. – Vol. 35, No 1. – P. 349–356.
57. Singh, M. W. Variations in product in reactions of naphthoquinone with primary amines / M. W. Singh, A. Karmakar [et al.] // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2007. – Vol. 3, No 10. DOI: 10.1186/1860-5397-3-10
58. Ribeiro, L.M.B.C. Structure-activity relationships and mechanism of action of tetragomycin derivatives as inhibitors of *Staphylococcus aureus* staphyloxanthin biosynthesis / L.M.B.C. Ribeiro [et al.] // *Microbial Pathogenesis.* – 2020. – Vol. 144. – P. 104-127. DOI: 10.1016/j.micpath.2020.104127
59. Nascimento, M.F.A. In silico, in vitro and in vivo evaluation of natural Bignoniaceous naphthoquinones in comparison with atovaquone targeting the selection of potential antimalarial candidates / M.F.A. Nascimento [et al.] // *Toxicology and Applied Pharmacology.* – 2020. – Vol. 401. – P. 115074-115083 DOI: 10.1016/j.taap.2020.115074
60. Bergy, M. E. Kalafungin, a new broad spectrum antibiotic / M. E. Bergy // *J. Antibiot.* – 1968. – Vol. 21, No 7. – P. 454-457.
61. Щекотихин, А.Е. Антибиотики и родственные соединения / А.Е. Щекотихин, Е.Н. Олсуфьева, В.С. Янковская. – М. : Лаборатория знаний, 2022. – 511 с.
62. Hata, T. Mitomycin, a new antibiotic from *Streptomyces* / T. Hata, T. Hoshi [et al.] // *J. Antibiot.* – 1965. – Vol. 9, No 4. – P. 141-146.

63. Carter, S. K. Mitomycin C (NSC-26980)-clinical brochure / S. K. Carter // *Cancer Chemother. Rep* 3. – 1968. – Vol. 1, No 1. – P. 99-114.
64. Severina, I. S. Antitumor antibiotic streptonigrin and its derivatives as inhibitors of nitric oxide-dependent activation of soluble guanylyl cyclase / I. S. Severina, N. V. Pyatakova [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 483. – P. 127-132. DOI: 10.1016/j.ejphar.2003.10.018
65. Guimaraes, D. G. Naphthoquinone-based hydrazone hybrids: synthesis and potential activity against cancer cell lines / D. G. Guimaraes, A. A. Gonsalves [et al.] // *Med. Chem.* – 2021. – Vol. 17, No 9. – P. 945 – 955. DOI: 10.2174/1573406416666200817164308
66. Benedetti-Doctorovich, V. Synthesis of 2-methyl-(Z)-4-(phenylimino)naphtho[2,3-d]oxazol-9-one, a monoimine quinone with selective cytotoxicity toward cancer cells / V. Benedetti-Doctorovich, E. M. Burgess [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 710-712. DOI: 10.1021/jm00031a023
67. Chenna, P. H. Preparation and cytotoxicity toward cancer cells of mono(arylimino) derivatives of beta-lapachone / P. H. Chenna, V. Benedetti-Doctorovich [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2486-2489. DOI: 10.1021/jm010050u
68. Hwu, J. R. Photo-induced DNA cleavage by (heterocyclo)carbonyl oxime esters of anthraquinone / J. R. Hwu, J.-R. Yang [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49, No 20. – P. 3312-3315. DOI: 10.1016/j.tetlet.2008.03.056
69. Tseng, C.-H. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives / C.-H. Tseng, Y.-L. Chen [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, No 14. – P. 5172-5182. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.05.062
70. Pan, S. Discovery and structure-activity relationship studies of 1-aryl-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione derivatives as potent dual inhibitors of indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) and tryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) / S. Pan, Y. Zhou [et al.] // *Eur. J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 207. – P. 112703-112719. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112703

71. Pat. № EP0002310(A1)19790613. The use of 4,9-dihydro-4,9-dioxo-1H-naphtho[2,3-d]triazoles as pharmaceutical agents. D. R. Buckle, H. Smith. Beecham Croup Limited. 1979.
72. Pat. № US4263309(A1)19810421 Polycyclic triazoles used to inhibit allergic responses. D. R. Buckle, H. Smith. Beecham Croup Limited. 1981.
73. Fries, K. Uber Abkommlinge des Diamino-2,3-naphthochinons-1,4 / K. Fries, K. Billig // Ber. Deutsch. Chem. Ges. – 1925. – Vol. 58. – P. 1128-1138.
74. Fieser, L. F. A comparison of heterocyclic systems with benzene. VII. Isologs of anthraquinone containing one and two triazole rings / L. F. Fieser, E. L. Martin // J. Am. Chem. Soc. – 1935. – Vol. 57. – P. 1844-1849.
75. Wolff, L. Anlagerung von diazolimid an chinone / L. Wolff // Liebigs Ann. Chem. – 1913. – Vol. 39. – № 2. – P. 274-297.
76. Fieser, L. F. The action of diazomethane derivatives and of azides on alpha and beta naphthoquinones / L. F. Fieser, J. L. Hartwell // J. Am. Chem. Soc. – 1935. – Vol. 57. – P. 1479-1482.
77. Gornostaev, L.M. The oxime derivatives of 1-R-1H-naphtho[2,3-d][1,2,3]triazole-4,9-dione 2-oxides: synthesis and properties / L.M. Gornostaev, Y.G. Khalyavina, A.A. Shtil [et al.] // Anti-Cancer Agents Med. Chem. – 2017. – Vol. 17, No 13 – P. 1814-1823. DOI: 10.2174/1871520617666170327112216
78. Пат. № 2545091 РФ. 1-R-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью. А.А. Штиль, В.А. Глазунова, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Л.М. Горностаев. Опубл. 27.03. 2015. Бюл. №9.
79. Радаева, Н. Ю. Циклизация 2-азидо-3-(алкил-N-нитрозоамино)-1,4-нафтохинонов в 1-алкил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксиды / Н. Ю. Радаева, Л. М. Горностаев [и др.] // ЖОрХ. – 2005. – Т. 41, №6. – С. 926-927.
80. Горностаев, Л. М. Получение и расщепление в щелочной среде 1-арил-4,9-диоксо-1H-нафто[2,3-d][1,2,3]триазол-2-оксидов / Л. М. Горностаев, Л. В. Долгушина [и др.] // ИзвАН. Сер. хим. – 2011. – №1. – С. 150-152.

81. Hazlehurst, L. A. Correlation of DNA reactivity and cytotoxicity of a new class of anticancer agents: aza-anthracenediones / L. A. Hazlehurst, A. P. Krapcho [et al.] // *Cancer Lett.* – 1995. – Vol. 91, No 1. – P. 115-124. DOI: 10.1016/0304-3835(95)91035-5
82. Krapcho, A. P. Synthesis and antitumor evaluation of 2,5-disubstituted-indazolo[4,3-gh]isoquinolin-6(2H)-ones (9-aza-anthrapyrazoles) / A. P. Krapcho, E. Menta [et al.] // *J. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 41, No 27. – P. 5429-5444. DOI: 10.1021/jm9804432
83. Chou, K.-M. Impact of the basic amine on the biological activity and intracellular distribution of an aza-anthrapyrazole: BBR 3422 / K.-M. Chou, A. P. Krapcho [et al.] // *Biochem. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 62. – P. 1337-1343.
84. Bernardo, P. H. Synthesis, electrochemistry, and bioactivity of the cyanobacterial calothrixins and related quinones / P. H. Bernardo, C. L. L. Chai [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47. – P. 4958-4963. DOI: 10.1021/jm049625o
85. Bernardo, P. H. Structure–activity delineation of quinones related to the biologically active calothrixin B / P. H. Bernardo, C. L. L. Chai [et al.] // *Bioorganic Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 82-85. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.09.090
86. Фоминых, О. И. Реакции 1,4-нафтохинонов и 2-R-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом : дис. канд. хим. наук: 02.00.03: защищена 03.07.20 / О. И. Фоминых. – Красноярск, 2020. – 120 с.
87. Горностаев, Л. М. Синтез 13-алкилбензо[f]изохромено[4,3-b]индол-5,7,12(13H)-трионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нингидрином / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина [и др.] // *ЖОрХ.* – 2016. – Т. 52, № 1. – С. 87-93. DOI: 10.1134/S1070428016010152
88. Горностаев, Л. М. Реакции 1,4-нафтохинона и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона с нингидрином / Л. М. Горностаев, О. И. Фоминых [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2019. – №1. – С. 86-91. DOI: 10.1007/s11172-019-2420-8
89. Горностаев, Л. М. Особенности взаимодействия 2-амино-1,4-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1H-инден-1,3(2H)-дионом / Л. М. Горностаев, О. И. Фоминых

- [и др.] // ЖОрХ. – 2019. – Т. 11, № 1. – С. 1751-1761.
DOI: 10.1134/s0514749219110132
90. Bullington, J. L. Synthesis of tetrahydroindeno[1,2-b]indol-10-ones and their rearrangement to [2]benzopyrano[3,4-b]indol-5-one / J. L. Bullington., J. H. Dodd // J. Org. Chem. – 1993. – Vol. 58. – P. 4833-4836.
91. Горностаев, Л. М. Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-толил-11b,12-дигидробензо[g]индено[1,2-b]индол-5,6,7(6bH)-трионов и 2-(3-гидрокси-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-2-ил)бензамидов, их структура и антипролиферативная активность / Л. М. Горностаев, О. И. Фоминых [и др.] // ХГС. – 2020. – Т. 56, №1. – С. 47-54.
92. Pathak, S. Facile synthesis of substituted pyrrole-fused isocoumarins from ninhydrin / S. Pathak, A. Kundu, A. Pramanik // Tetrahedron Lett. – 2011. – Vol. 52. – P. 5180-5183. DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.07.133
93. Pathak, S. Synthesis of 4-hydroxyindole fused isocoumarin derivatives and their fluorescence “Turn-off” sensing of Cu(II) and Fe(III) ions / S. Pathak, D. Das [et al.] // RSC Adv. – 2015. – Vol. 5. – P. 17308-17318. DOI: 10.1039/c5ra01060h
94. Reddy, H. R. Fluorescent and antioxidant studies of effectively synthesized isochromenopyrrolone analogues / H. R. Reddy, C. V. S. Reddy [et al.] // RSC Adv. – 2014. – Vol. 4. – P. 29999-30003. DOI: 0.1039/c4ra02792b
95. Bloch, S. Inhibition of Shiga toxin-converting bacteriophage development by novel antioxidant compounds / S. Bloch, B. Nejman-Falenczyk [et al.] // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2018. – Vol. 33, No 1. – P. 639-650. DOI: 10.1080/14756366.2018.1444610
96. Alchab, F. Screening of indeno[1,2-b]indoloquinones by MALDI-MS: a new set of potential CDC25 phosphatase inhibitors brought to light / F. Alchab, E. Sibille [et al.] // J. Enzyme Inhib. Med. Chem. – 2016. – Vol. 31. – P. 25-32. DOI: 10.1080/14756366.2016.1201480
97. Горностаев, Л. М. Синтез 2-амино(алкиламино)-3-нитро-1,4-нафтохинонов / Л. М. Горностаев, И. С. Крюковская [и др.] // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, №2. – С. 214-218.

98. Горностаев, Л. М. Превращения 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов при действии нитрующей смеси в уксусной кислоте / Л. М. Горностаев, Э. В. Нуретдинова [и др.] // ЖОрХ. – 2015. – Т. 51, № 12. – С. 1767-1771.
99. Горностаев, Л. М. Синтез 1-гидрокси-2-арил-1Н-нафто[2,3-d]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с азотной кислотой / Л. М. Горностаев, М. В. Вигант [и др.] // ЖОрХ. – 2013. – Т. 49, № 9. – С. 1369-1372.
100. Горностаев, Л. М. О реакции 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой / Л. М. Горностаев, Э. В. Нуретдинова [и др.] // ЖОрХ. – 2019. – Т. 55, №5. – С. 700-707. DOI: 10.1134/S0514749219050069
101. Горностаев, Л. М. Превращение 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-d][1,3]оксазол-4-оксимы под действием нитрозилсерной кислоты / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина // ЖОрХ. – 2014. – Т. 50, № 12. – С. 1832-1838.
102. Граник, В. Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / В. Г. Граник, Н. Б. Григорьев. – М.: Вузовская книга, 2015. – 360 с.
103. Severina, I. S. Derivatives of 1,2-diazetidone-1,2-di-N-oxides - a new class of soluble guanylate cyclase activators with vasodilatory properties / I. S. Severina, I. K. Ryapsova [et al.] // Biochem. Mol. Biol. Int. – 1993. – Vol. 30, No 2. – P. 357-366.
104. Feelisch, M. Thiol-mediated generation of nitric oxide accounts for the vasodilator action of furoxans / M. Feelisch, K. Schonafinger, E. Noak // Biochem. Pharmacol. – 1992. – Vol. 44. – P.1149-1157.
105. Medana, C. Furoxans as nitric oxide donors. 4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile: thiol-mediated nitric oxide release and biological evaluation / C. Medana, G. Ermondi [et al.] // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, No 25. – P. 4412-4416. DOI: 10.1021/jm00051a020
106. Schonafinger, K. Heterocyclic NO prodrugs / K. Schonafinger // Farmaco. – 1999. – Vol. 54. – P.316-319. DOI: 10.1016/S0014-827X(99)00031-2

107. Brito, T. Theoretical evaluation and classifications of potential antimalarial phenazine compounds / T. Brito, S. W. D. Silva [et al.] // *Lett. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 8, No 10. – P.752-762. DOI: 10.2174/157017811799304106
108. Silva, R. S. F. Chemoselective oxidation of benzophenazines by m-CPBA: N-oxidation vs. oxidative cleavage // R. S. F. Silva, M. B. de Amorim [et al.] // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 18, No 4. – P. 759-764.
109. Kobayashi, K. Synthesis and their antimicrobial activities of benzo[a]phenazines from naphthoquinone / K. Kobayashi, N. Oda, J. Sakakibara // *Yakugaku Zasshi.* – 1983. – Vol. 103. – P.165-172.
110. Kaushal, T. An insight into medicinal chemistry of anticancer quinoxalines / T. Kaushal, G. Srivastava [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2019. – Vol. 27, No 1. – P. 16-25. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.11.021
111. Zhang, H. Design, synthesis, and biological evaluation of novel thiazolidinone-containing quinoxaline-1,4-di-N-oxides as antimycobacterial and antifungal agents / H. Zhang, J. Zhang [et al.] // *Front. Chem.* – 2020. – Vol. 8. – P. 598-613. DOI: 10.3389/fchem.2020.00598
112. Cheng, G. Quinoxaline 1,4-di-N-oxides: biological activities and mechanisms of actions / G. Cheng, W. Sa [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 64-97. DOI: 10.3389/fphar.2016.00064
113. Xu, F. Mechanisms of antibacterial action of quinoxaline 1,4-di-N-oxides against *Clostridium perfringens* and *Brachyspira hyodysenteriae* / F. Xu, G. Cheng [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 1948-1959. DOI: 10.3389/fmicb.2016.01948
114. Титова, С. П. Орто-нитрозодифениламины при перегруппировке Фишера-Хеппа / С. П. Титова, А. К. Аринич, М. В. Горелик // *ЖОрХ.* – 1986. – Т.22. – С. 1562-1564.
115. Бочарова, Е. А. Синтез, структура некоторых нитрозоаренолов и 2-нитрозодифениламинов. Циклизация 2-нитрозодифениламинов в феназин-N-оксиды / Е. А. Бочарова, Л. М. Горностаев, Н. В. Геец // *Бутлеров. Сооб.* – 2011. – Т. 26, № 11. – С. 61-69.

116. Wrobel, Z. Phenazines and their N-oxides as products of cyclization of N-aryl-2-nitrosoanilines – disproof of the reported homolytic cross-coupling process leading to benzo[c]cinnoline oxides / Z. Wrobel, K. Stachowska, A. Kwast // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 34. – P. 7721-7725. DOI: 10.1002/ejoc.201402624
117. Горностаев, Л. М. Циклизация 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[b]феназин-6,11-дион 5-оксиды / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина [и др.] // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2014. – №3. – С.739-743.
118. Горностаев, Л.М. Синтез 7-оксидов бензо[a]феназин-5,6-диона / Л. М. Горностаев, Т. А. Лященко, Е. В. Арнольд // *ХГС.* – 2013. – №12. – С.1972-1978.
119. Степанов, Б. И. Введение в химию и технологию органических красителей / Б. И. Степанов. – М.: Химия, 1971. – 448 с.
120. Goldschmidt, H. Uber die nitrosophenole / H. Goldschmidt, H. Schmidt // *Chem. Ber.* – 1884. – Vol. 17. – P. 2060-2066.
121. Доналдсон, Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда / Н. Доналдсон. – М.: Химическая литература, 1963. – 656 с.
122. Fuchs, F. Uber das nitrosonaphtol / F. Fuchs // *Chem. Ber.* – 1875. – Vol. 8. – P. 625-631.
123. Heller, G. Uber 1,4-oxy-naphthoesaure / G. Heller // *Chem. Ber.* – 1912. – Vol. 45. – P. 674-679.
124. Бартон, Д., Оллис, У.Д. Общая органическая химия: пер. с англ. в двенадцати томах / под ред. Н. К. Кочеткова. – Т.3. Азотсодержащие соединения. – М.: Химия, 1982. – 736 с.
125. Кери, Ф., Сандберг, Р. Углубленный курс органической химии: пер. с англ. в двух книгах / под ред. В. М. Потапова. Книга первая. Структура и механизмы. – М.: Химия, 1981. – 520 с.
126. Беляев, Е. Ю. Ароматические нитрозосоединения / Е. Ю. Беляев, Б. В. Гидаспов. – Л.: Химия, 1988. – 176 с.
127. Goldschmidt, H. Ueber die einwirkung von hydroxylamine auf diketone / H. Goldschmidt // *Chem. Ber.* – 1883. – Vol. 16, No 2. – P. 2176-2180.

128. Kehrmann, F. Ueber den einfluss der substituenten auf die oximbildung der chinone / F. Kehrmann, M. Hertz // *Chem. Ber.* – 1896. – Vol. 29, No 2. – P. 1415-1420.
129. Marcos, A. Synthesis of 2- and 4-oxo-1H-1-azaanthracene-9,10-diones from 2-amino-1,4-naphthoquinone / A. Marcos, C. Pedregal [et al.] // *Tetrahedron.* – 1994. – Vol. 50, No 45. – P. 12941-12952. DOI:10.1016/s0040-4020(01)81213-8
130. Goldstein, H. Sur l'oximation de la 2-oxy- et de la 2-anilino-1,4-naphthoquinon / H. Goldstein, P. Grandjean // *Helv. Chim. Acta.* – 1943. – Vol. 43, No 9. – P. 468-475.
131. Tseng, C. H. Synthesis and anti-inflammatory evaluations of β -lapachone derivatives / C. H. Tseng, C. M. Cheng [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 523-531.
132. Elslager, E. F. Synthetic schistosomicides. XIV. 1,4-Naphthoquinone mono(O-acyloximes), 4-amino-1,2-naphthoquinones, 2-amino-3-chloro-1,4-naphthoquinones, and other naphthoquinones / E. F. Elslager, L. M. Werbel, D. F. Worth // *J. Med. Chem.* – 1970. – Vol. 13. – P. 104-109.
133. Tseng, C. H. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain iminonaphtho[2,3-b]furan derivatives / C. H. Tseng, Y.-L. Chen [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18, No 14. – P. 5172-5182. DOI: 10.1016/j.bmc.2010.05.062
134. Ishikawa, T. 2-Aryl-1,4-naphthoquinone-1-oxime methyl ethers: their cytotoxic activity / T. Ishikawa, T. Saito [et al.] // *Chem. Pharm. Bull.* – 2011. – Vol. 59, No 4. – P. 472-475.
135. Dantas, B. Vasorelaxation induced by a new naphthoquinone-oxime is mediated by NO-sGC-cGMP pathway / B. Dantas, T. Ribeiro [et al.] // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19, No 7. – P. 9773-9785. DOI:10.3390/molecules19079773
136. Mantyla, A. Synthesis and antileishmanial activity of novel buparvaquone oxime derivatives / A. Mantyla [et al.] // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12, No 13. – P. 3497-3502. DOI:10.1016/j.bmc.2004.04.032

137. Huang, R. Bifunctional naphthoquinone aromatic amide-oxime derivatives exert combined immunotherapeutic and antitumor effects through simultaneous targeting of indoleamine-2,3-dioxygenase and signal transducer and activator of transcription 3 / R. Huang, X. Jing [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63. – P. 1544-1563. DOI:10.1021/acs.jmedchem.9b01386
138. Konstantinova, L. S. Fused 1,2,3-dithiazoles: convenient synthesis, structural characterization, and electrochemical properties / L. S. Konstantinova, I. V. Baranovsky [et al.] // *Molecules.* – 2016. – Vol. 21, No 5 – P. 596-606. DOI:10.3390/molecules21050596
139. Фойер, Г. Химия нитро- и нитрозогрупп / Г. Фойер : пер. с англ в двух томах. – Т.1 – М. : Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.
140. Jaffe, H. H. Tautomeric equilibria. A molecular orbital discussion of the relative stabilities of pairs of tautomers involving benzenoid and quinoid structures // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1955. – Vol. 77. – P. 4448-4451.
141. Несмеянов, А.Н. Начала органической химии / А.Н. Несмеянов, Н.А. Несмеянов. Кн. 2. – М.: Химия, 1974. – 744 с.
142. Anderson, L. C. The tautomerism of quinoneoxime and *para*-nitrosophenol / L. C. Anderson, M. B. Geiger // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1932. – Vol. 54. – P. 3064-3070.
143. Anderson, L. C. The tautomerism of quinoneoxime-*para*-nitrosophenol systems / L. C. Anderson, R. L. Yanke // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1934. – Vol. 56. – P. 732-735.
144. Norris, R. K. N.M.R. spectra of “*p*-nitrosophenol” and its methyl derivatives / R. K. Norris, S. Sternhell // *Aust. J. Chem.* – 1966. – Vol. 19. – P.841-860.
145. Ramart-Lucas, P. Sur la nature de l'isomerie des nitrosophenols d'apres leurs spectres d'absorption (quatrieme memoire: derives acyles) / P. Ramart-Lucas, M. M. Martynoff, M. Grumez, M. Chauvin // *Bull. soc. chim. France.* – 1949. – Vol. 16. – P. 905-917.
146. Schors, A. Studies on tautomerism V / A. Schors, A. Kraaijeveld, E. Havinga // *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* – 1955. – Vol. 74. – P. 1243-1261.

147. Товбис, М. С. Кислотно-основные свойства пространственно-затрудненных п-нитрозофенолов / М. С. Товбис, Е. Ю. Беляев, Г. И. Письменная [и др.] // ЖОрХ. – 1979. – Т. 15, №2. – С.356-360.
148. Бочарова, Е. А. Аминирование 3,5-дибром-4-нитрозоанилинов и 3-галоген-4-нитрозофенолов / Е. А. Бочарова, Л. М. Горностаев [и др.] // ЖОрХ. – 2010. –Т. 46, №11. – С. 1634-1638.
149. Becke, A. D. Densityfunctional thermochemistry. III. The role of exact exchange / A. D. Becke // J. Chem. Phys. – 1993. – Vol. 98, No 7. – P. 5648-5652. DOI: 10.1063/1.464913
150. Lee, C. Development of the colle-salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R. G. Parr. // Phys. Rev. B. – 1988. – Vol. 37. – P. 785-789. DOI: 10.1103/PhysRevB.37.785
151. Frisch, M. J. et al. Gaussian 03, revision C.02. Wallingford CT: Gaussian Inc, 2004.
152. Vaughan, W. The effect of alkyl groups on 4-nitro- and 4-nitroso-phenols / W. Vaughan, G. Finch. // J. Org. Chem. – 1956. – Vol. 21. – P. 1201-1210. DOI: 10.1021/jo01117a001
153. Ершов, В. В. Пространственно-затрудненные фенолы / В. В. Ершов, Г. А. Никифоров, А. А. Володькин. – М.: Химия, 1972. – 352 с.
154. Ершов, В. В. Таутомерные превращения фенолов / В. В. Ершов, Г. А. Никифоров // Усп. химии. – 1966. – Т. 35. – С.1953-1985.
155. Ivanova, G. Does tautomeric equilibrium exist in *ortho*-nitrosonaphthols? / G. Ivanova, V. Enchev // Chem. Phys. – 2001. – Vol. 264. – P. 235-244.
156. Shchavlev, A. E. Intramolecular hydrogen-bonding interactions in 2-nitrosophenol and nitrosonaphthols: ab initio, density functional and nuclear magnetic resonance theoretical study / A. E. Shchavlev, A. N. Pankratov, V. Enchev // J. Phys. Chem. A. – 2007. – Vol. 111. – P. 7112-7123.
157. Tyukhtenko, S. Classic Isomeric 1,2- and 2,1-nitrosonaphthols are oximes in solid state and solutions / S. Tyukhtenko, M. Hilton, N. Gerasimchuk // Current Inorg. Chem. – 2015. – Vol. 5. – P.120-136. DOI: 10.2174/187794410502150702104914

158. Joshi, K. A. Ab initio and density functional studies on the structure and vibrational spectra of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone-1-oxime derivatives / K. A. Joshi, D. R. Thube [et al.] // *Theor. Chem. Acc.* – 2003. – Vol. 110. – P. 322-327. DOI 10.1007/s00214-003-0480-0
159. Thube, D. R. Theoretical and experimental investigations on the structure and vibrational spectra of 2-hydroxy-3-methyl-1, 4-naphthoquinone-1-oxime / D. R. Thube, A.V. Todkary [et al.] // *J. Mol. Struct.* – 2003. – Vol. 622. – P. 211-219.
160. Shinde, Y. Separation and isolation of tautomers of 2-hydroxy-4-naphthoquinone-1-oxime derivatives by liquid chromatography: antiproliferative activity and DFT studies / Y. Shinde, S. Sproules [et al.] // *J. Chem. Sci.* – 2014. – Vol.126, No 1. – P. 213-225.
161. Shinde, Y. Reversed phase chromatographic separation and isolation of tautomers of naphthoquinoneoximes by HPLC. Effect of pH of mobile phase on separation of 3-chloro-2-hydroxy-4-naphthoquinone-1-oxime / Y. Shinde, S. Sunita-Gawali // *J. Analytical Chem.* – 2014. – Vol. 69, No 12. – P.1171-1178. DOI: 10.1134/S1061934814120144
162. Enchev, V. Tautomeric and conformational equilibrium of 2-nitrosophenol and 9,10-phenanthrenequinonemonooxime: ab initio and NMR study / V. Enchev, G. Ivanova, N. Stoyanov // *J. Mol. Struct.* – 2003. – Vol. 640. – P. 149-162. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.08.122
163. Groom, C. R. The cambridge structural database in retrospect and prospect / C. R. Groom, F. H. Allen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2014. – Vol. 53. – P. 662-671. DOI: 10.1002/anie.201306438
164. Горностаев, Л. М. Изучение нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии производных 1,4-нафтохинона в твердой фазе и растворе / Л. М. Горностаев, С. Д. Кирик, Д. С. Руденко // *Бут. сообщения.* – 2022. – Т. 70, №6. – С. 20-32. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-70-6-20
165. Горностаев, Л. М. Синтез 5-гидрокси-10-*R*-бензо[*a*]феназин-12-оксидов циклизацией 2-ариламино-1,4-нафтохинон-1-оксимов под действием нитрующей смеси / Л. М. Горностаев, Е. В. Арнольд, Д. С. Руденко [и др.] //

- Бут.сообщения. – 2020. – Т. 61, №2. – С. 12-23. DOI: 10.37952/ ROI-jbc-01/20-61-2-12
166. Кошечко, В. Г. Образование и превращения катион-радикалов в реакции N-нитрозирования диариламинов азотистой кислотой / В. Г. Кошечко, А. Н. Иноземцев // Журн. орг. химии. – 1983. – Т. 53, №9. – С. 2119-2122.
167. Zhuo, S.-T. Synthesis and biological evaluation of benzo[a]phenazine derivatives as a dual inhibitor of topoisomerase I and II / S.-T. Zhuo, C.-Y. Li [et al.] // Org. Biomol. Chem. – 2013. – Vol. 11, No 24. – P. 3989-4005. DOI: 10.1039/c3ob40325d
168. Горностаев, Л. М. Реакции (4*E*)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов и (4*E*)-2-[ариламино(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Л. М. Горностаев, Д. С. Руденко, Т. А. Руковец [и др.] // ЖОрХ. – 2021. – Т. 57, №2. – С. 194-200. DOI: 10.31857/S0514749221020051
169. Горностаев, Л. М. Взаимодействие (4*E*)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Л. М. Горностаев, Д. С. Руденко, С. Д. Кирик, В. И. Краснов // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2024. – Т. 67, № 5. – С. 24-35. DOI: 10.6060/ivkkt.20246705.7015
170. Visser, J. W. A fully automatic program for finding the unit cell from powder data / J. W. Visser // J. Appl. Cryst. – 1969. – Vol. 2. – P. 89-95. DOI: 10.1107/S0021889869006649
171. Kirik, S.D., Borisov S.V., Fedorov V.E. Symmetry independent algorithm for indexing of X-ray powder pattern / S. D. Kirik, S.V. Borisov, V. E. Fedorov // Zhurn. Strukt. Khim. – 1979. – V. 20. – P. 359-364. DOI: 10.1007/BF00745519
172. Allen, F.H. The Cambridge Structural Database: a quarter of a million crystal structures and rising / F.H. Allen // Acta Crystallogr. – 2002. – V. 58. – P. 380-388. DOI: 10.1107/S0108768102003890

173. Сильверстейн, Р. Спектрометрическая идентификация органических соединений / Р. Сильверстейн, Ф. Вебстер, Д. Кимл : пер. с англ. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – 557 с.
174. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблицы спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльман, К. Аффольтер : пер. с англ. – М. : Мир; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. – 438 с.