

ТОМСКИЙ
ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ



На правах рукописи

Руденко Дарья Сергеевна

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

1.4.3 – Органическая химия

Томск – 2024

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

Научный руководитель:

Горностаев Леонид Михайлович

доктор химических наук, профессор, профессор кафедры биологии, химии и экологии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева»

Официальные оппоненты:

Бакибаев Абдигали Абдиманатович

доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории органического синтеза ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Потапов Андрей Сергеевич

доктор химических наук, доцент, главный научный сотрудник лаборатории металл-органических координационных полимеров ФГБУН «Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук»

Защита состоится 17.12.2024 в 15:00 часов на заседании диссертационного совета ДС.ТПУ.09 Национального исследовательского Томского политехнического университета по адресу: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 43а.



С диссертацией можно ознакомиться в научно-технической библиотеке Томского политехнического университета и на сайте dis.tpu.ru при помощи QR-кода.

Автореферат разослан «____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета ДС.ТПУ.09
Кандидат химических наук, доцент

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'М.Л. Белянин'.

М.Л. Белянин

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Изучение хинонов и их производных интересно тем, что данный класс веществ обладает высокой реакционной способностью, что 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.

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, в том числе производные 1,4-нафтохинона, обладают разнообразными свойствами и поэтому известны не только как пигменты, но и как люминофоры, витамины, антибиотики, антиоксиданты. В широкий спектр биологического действия соединений нафтохиноновой природы включаются также фитотоксическое, инсектицидное, фунгицидное свойства. Некоторые из нафтохинонов действуют как цитостатические и противоопухолевые реагенты.

Таким образом, в последние десятилетия выделилась еще одна область применения хинонов – создание лекарственных препаратов на их основе.

Среди биологически активных соединений немалую роль играют аминафтохиноны и их азотистые гетероциклические производные, проявляющие высокую противоопухолевую активность. Например, нафтоотриазолы **I**, триазол-N-оксиды **II** и их оксииминопроизводные **III**, бензамиды **IV**, полученные путем взаимодействия 2-алкиламино-1,4-

нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином), а также их ацилированные производные V (рис. 1).

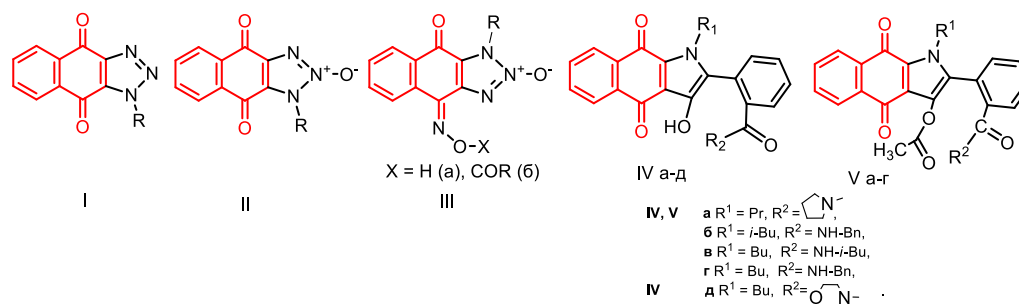


Рисунок 1 – Структурные формулы некоторых биологически активных аминанафтохинонов и их азотистых гетероциклических производных

Поскольку доказано, что поли- и гетероциклические хиноидные соединения обладают рядом ценных свойств и имеют практическую значимость, встает вопрос о разработке удобных синтетических подходов к получению новых соединений подобной структуры и изучению их свойств.

В то же время известно, что наличие карбонильных групп в углеродном скелете делает такие вещества кардиотоксичными. Замена карбонильной группы на иминогруппу – один из возможных путей решения данной проблемы, поскольку, согласно литературным данным, некоторые оксимы хинонов сохраняют свою высокую антипролиферативную активность, при этом их кардиотоксичность уменьшается по сравнению с исходными хинонами.

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 ЯМР-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, что также доказывает предложенную структуру данных соединений.

Найдено, что в результате реакции 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.

Установлено, что взаимодействие 3-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нингидрином в ДМСО в присутствии метансульфокислоты приводит к смеси продуктов, главные из которых – 1-алкил-3'-Н-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.

Впервые показано, что 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 либо в нитрозо-, либо преимущественно в хиноноксимной форме, 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. Предложены способы получения новых групп N-гетероциклических соединений на основе (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов: 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'-Н-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 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 (6*E*)-5-

алкиламино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-дионы – только в хиноноксимной.

Положения, выносимые на защиту:

1. Оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов гидроксиламино в щелочной среде протекает по карбонильной группе, находящейся в положении 1.
2. Получены и идентифицированы продукты взаимодействия 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нитрующей смесью или нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте – 5-гидрокси-10-*X*-бензо[*a*]феназин 12-оксиды, показана их способность к реакциям ацилирования и восстановления.
3. Взаимодействие 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с нингидрином 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*)-диолам, а в ДМСО в присутствии метансульфо кислоты – к 1-алкил-3'-Н-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. Некоторые 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксиды и (6*E*)-5-ариламино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,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 нитрозо- или хиноноксимными формами.
5. 3-Арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксиды, 5-гидрокси-10-*X*-бензо[*a*]феназин 12-оксиды и их ацилированные производные, (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*)-дионы перспективны для исследования их биологической активности.

Методы исследования. Экспериментальная часть работы выполнялась в основном методами тонкого органического синтеза. В некоторых случаях для разделения смеси продуктов использовали метод флэш-хроматографии на сухой колонке. Установление структуры всех полученных соединений проводилось с привлечением современных физико-химических методов анализа, таких как ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопия, ^{13}C -DEPT, масс-спектрометрия, в том числе – масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК- и УФ-спектроскопия, спектроскопия диффузного отражения, элементный и рентгеноструктурный анализ. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась с помощью двумерной ЯМР-спектроскопии (HMBC, HSQS, NOESY, COSY).

Степень достоверности результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается использованием современных физико-химических методов анализа. Состав и строение полученных соединений устанавливались на поверенных приборах ЦКП ИОХ РАН (г. Москва), ЦКП НИОХ СО РАН им. Н.Н. Ворожцова (г. Новосибирск), ИХХТ СО РАН (г. Красноярск), лаборатории спектроскопических методов анализа ЦКП СФУ (г. Красноярск).

Апробация работы. Материалы исследования обсуждались и докладывались 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 гг.) и Красноярского краевого фонда поддержки научной и научно-технической деятельности (проект № 2022030908453, 2022-2023 гг.).

Личный вклад соискателя заключается в поиске, анализе и обобщении известных научных данных по теме исследования, разработке плана исследования. Автором проведены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов; интерпретированы результаты физико-химических методов исследования. Автор осуществлял подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

Публикации. Основное содержание диссертации изложено в 15 научных публикациях: из них 4 статьи в изданиях, рекомендованных для

размещения материалов диссертаций, 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 обозначений и сокращений, библиографического списка, который содержит 174 наименования. Диссертационная работа изложена на 126 страницах машинописного текста, включает 108 рисунков и 4 таблицы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

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

Первая глава диссертации представляет собой литературный обзор, отражающий данные о значимости природных и синтетических 1,4-нафтохинонов и их производных. Проведен обзор литературных данных о методах синтеза и практической значимости азотсодержащих производных 1,4-нафтохинона, таких как аминафтохиноны и их различные производные. Обобщены данные о нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии органических соединений в твердом виде и растворе.

Вторая глава диссертации содержит обсуждение результатов, полученных автором в ходе исследования, описание синтезов получаемых соединений, доказательства строения полученных продуктов (в том числе данные о нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии).

В **третьей главе** представлены описание использованных экспериментальных методик и оборудования, а также спектральные характеристики полученных в ходе исследования соединений.

Оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов

В настоящем исследовании нами получены 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимы **2** путем взаимодействия 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов **1** с гидроксиламином в этаноле (рис. 2).

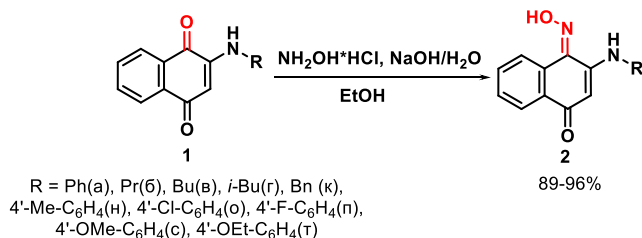


Рисунок 2 – Схема получения оксимов **2**

Интересно, что оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов **1** протекает по положению **1**, что подтверждено данными двумерной ЯМР-спектроскопии (рис.3).

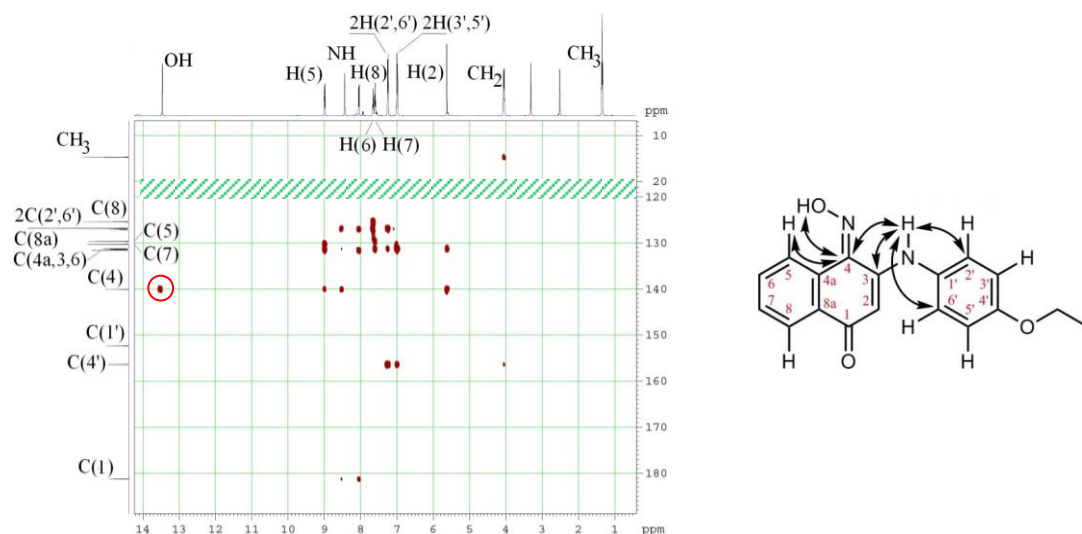


Рисунок 3 – Основные корреляции в спектре НМВС (4E)-4-(гидроксиимино)-3-(n-этоксифениламино)нафто-1(4H)-она (**2т**)

Подтверждение структуры полученных продуктов проводилось также с привлечением метода порошкового рентгеноструктурного анализа (рис. 4).

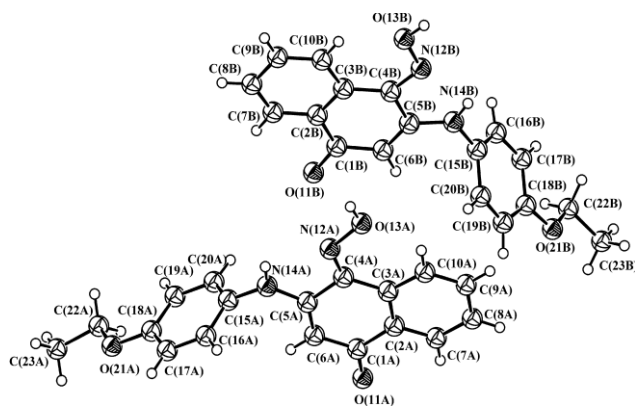


Рисунок 4 – Две независимые молекулы (4*E*)-4-(гидроксиимино)-3-(*n*-этоксифениламино)нафто-1(4*H*)-она (**2т**)

Структура соединений **2 а, н, с, т** и возможность их хиноноксим-нитрозофенольной таутомерии изучена в твердом виде методом спектроскопии диффузного отражения.

Продукты **2 а, н, с, т** согласно данным спектров диффузного отражения существуют либо в нитрозо-, либо в хиноноксимной форме (рис. 5). Заметим, что близкие по структуре заместители в положении 3 существенно влияют на положение таутомерного равновесия. Электронные спектры поглощения (ЭСП), записанные в растворителях, подтверждают, что продукты **2 а, н, с** преимущественно существуют в нитрозоформе, а продукт **2т** – в хиноноксимной (рис. 6). В ЭСП веществ **2 а, н, с** в области 679-756 нм наблюдается полоса поглощения, которая объясняется $n \rightarrow \pi^*$ -переходом нитрозогруппы.

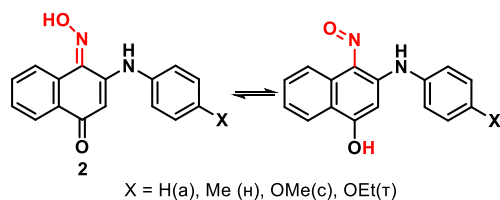


Рисунок 5 – Схема нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии продуктов **2**

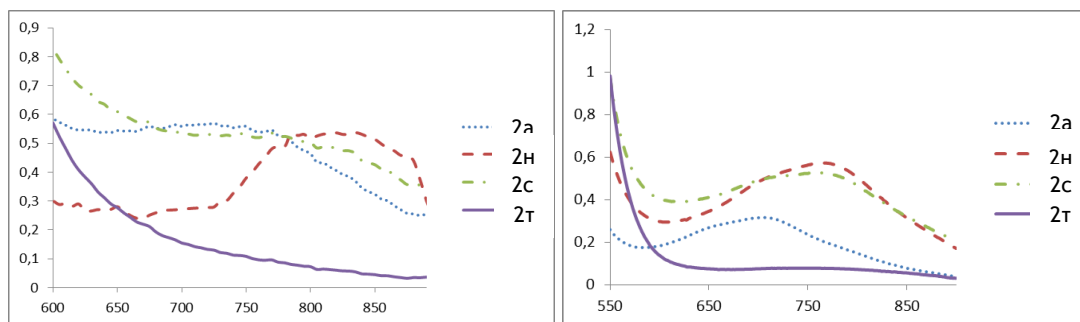


Рисунок 6 – Спектр диффузного отражения (а) и ЭСП в ДМСО (б) соединений **2 а,н,с,т**

Отметим, что согласно ЭСП у оксимонов **2 б-г, к** в области ~700 нм отсутствует полоса поглощения, характерная для нитрогруппы –N=O, т.е. оксимы **2 б-г, к**, содержащие остатки алкил(бензил)аминов существуют только в хинооксимной форме, что, вероятно, объясняется более короткой сопряженной системой (рис. 7).

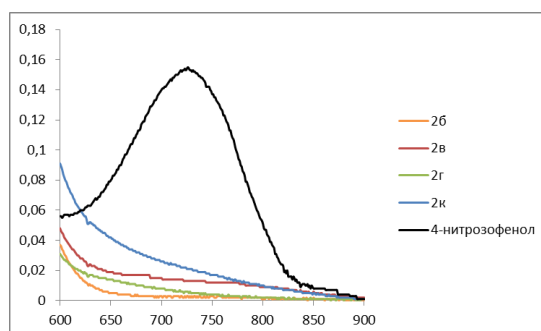


Рисунок 7 – ЭСП в ДМСО соединений **2 б-г, к** и 4-нитрозофенола

Взаимодействие 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимонов с нитрующей смесью и нитрозилсерной кислотой

При добавлении к суспензии 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимонов **2 а, н-п, т** в уксусной кислоте избытка нитрующей смеси протекала экзотермическая реакция, в ходе которой выделялись оксиды азота, а после охлаждения разогретой до 40-45 °С реакционной смеси до 20-22 °С выпадали в осадок продукты **3**. Полученные данные физико-химических методов анализа свидетельствуют о том, что соединения **3** являются 5-гидрокси-10-Х-бензо[а]феназин 12-оксидами (рис. 8).

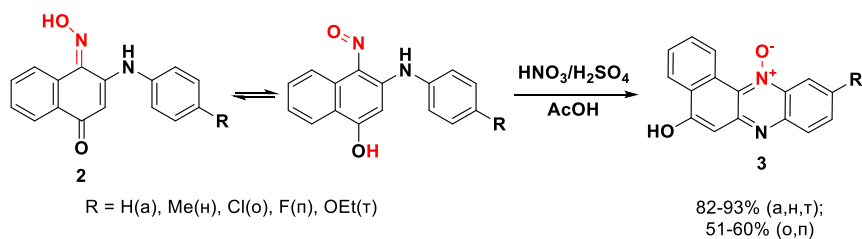


Рисунок 8 – Схема образования продуктов **3**

Заметим, что дублетный сигнал протона, находящегося в периположении к оксимному или N-оксидному фрагменту, смещен в слабое поле (8.97-9.00 м.д.) для 3-ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимов (**2**) и 10.40-10.60 м.д. для 5-гидрокси-10-X-бензо[а]феназин 12-оксидов (**3**), что объясняется анизотропным влиянием оксимной или N-оксидной групп.

Взаимодействие оксимов **2 а, н-п, т** с избытком нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте также приводит к феназин N-оксидам **3**.

Химические свойства 5-гидрокси-10-X-бензо[а]феназин 12-оксидов

Наличие гидроксильной группы в соединениях **3** подтверждается и их химическими свойствами, а именно – способностью вступать в реакции ацилирования, как показано на рисунке 9.

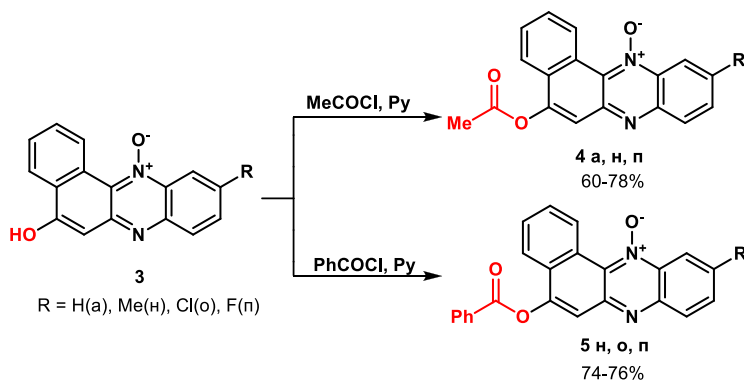


Рисунок 9 – Схема образования продуктов **4 а, н, п** и **5 н, о, п**

Установление структуры N-оксидов **3**, а также продуктов их ацилирования **4-5** проводилось с привлечением метода порошкового рентгеноструктурного анализа (ПРСА) на примере веществ **3н** и **5н** (рис.

10, 11), ЯМР-спектроскопии, ИК- и УФ-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

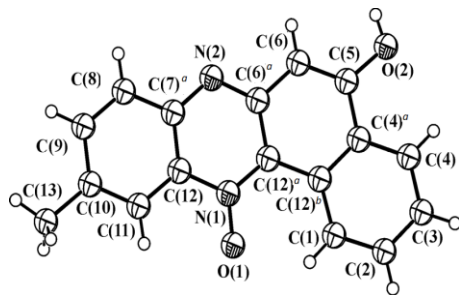


Рисунок 10 – Молекулярная структура 5-гидрокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксида (**3н**)

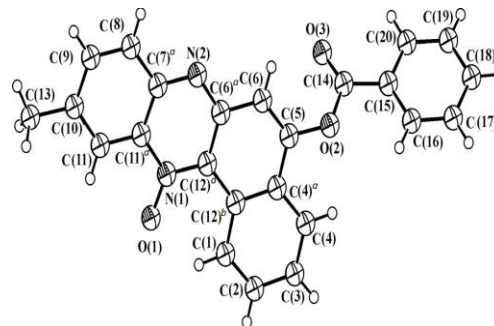


Рисунок 11 – Молекулярная структура 5-бензоилокси-10-метилбензо[а]феназин 12-оксида (**5н**)

Интересной особенностью полученных продуктов **3** является их способность к дезоксигенированию трифенилфосфином $(\text{Ph})_3\text{P}$ в уксусной кислоте. Например, восстановление субстрата **3а** приводит к продукту **6**, полученному также встречным синтезом по известной методике (рис. 12).

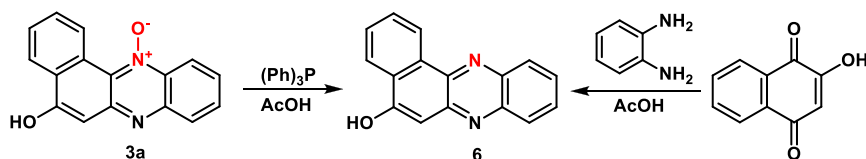


Рисунок 12 – Схема получения продукта **6**

Взаимодействие 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в различных условиях

В настоящее время большой интерес проявляется к нингидрину как к предшественнику различных азотистых гетероциклов, многие из которых обладают антиоксидантными и цитотоксическими свойствами. Вместе с тем реакции нингидрина с соединениями нафтохинонового ряда изучались лишь узким кругом исследователей.

В настоящей работе нами изучены реакции (4*E*)-3-арил(алкил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов **2** с нингидрином.

Установлено, что при взаимодействии оксимов **2** с нингидрином в уксусной кислоте образуются (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*)-дионы **8**, т.е. оксимный фрагмент прямого участия в превращении **2**→**8** не принимает. По-видимому, реакция **2**→**8** начинается с алкилирования оксимов **2** в положение 2 и последующей циклизацией получаемого интермедиата **7**, как показано на рисунке 13:

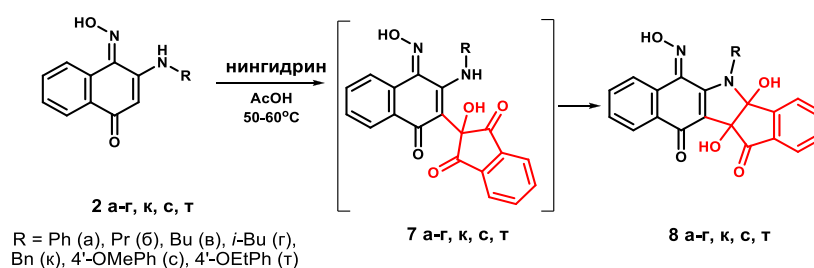


Рисунок 13 – Схема получения продуктов **8 а-г, к, с, т**

Обнаружено, что (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 **8с** существует в твердом виде в нитрозотаутомерной форме, в то время как вещества **8а** и **8т** – преимущественно в хиноноксимной (рис. 14). Данные, полученные спектрофотометрическим методом, подтверждают, что соединение **8с** находится преимущественно в нитрозоформе, в то время как вещества **8а** и **8т** – в оксимной.

Продукты **8а** и **8т** в ДМСО или пиридине незначительно поглощают в области 730-775 нм. Коэффициент молярного поглощения (ϵ) для них невелик: 1.0-1.4 для **8а** и 2.4-3.0 для **8т**.

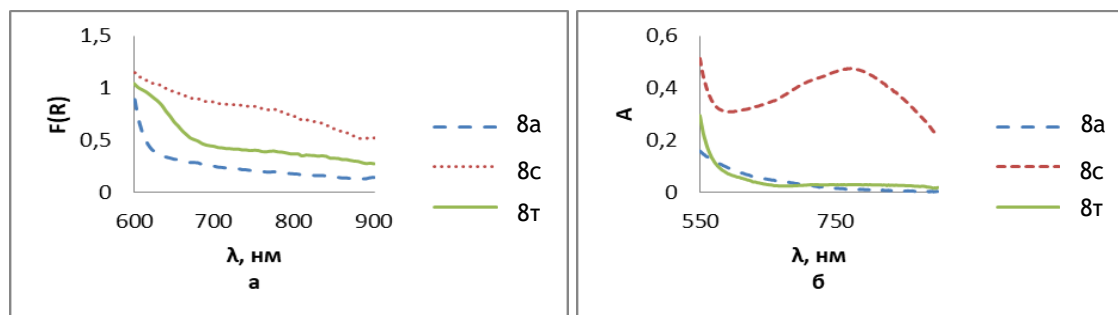


Рисунок 14 – Спектр диффузного отражения (*а*) и ЭСП в ДМСО (*б*) соединений **8 а,с,т**

В ЭСП индолдионов **8 б-г, к** в области ~700 нм полоса поглощения не наблюдается.

Взаимодействие оксимов **2 б-г, к** с нингидрином в более жестких условиях (ДМСО, метансульфокислота, нагревание) приводит к двум основным продуктам – 1-алкил-3'-Н-спиро[бензо[*f*]индол-2,1'-изобензофуран]-3,3',4,9(1*H*)-тетраонам **9 б-г, к** и 13-алкил(бензил)бензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионам **10 б-г, к**. Нагревание индолдионов **8 б-г, к** в ДМСО в присутствии метансульфокислоты приводило к тем же продуктам **9-10 б-г, к** (рис. 15).

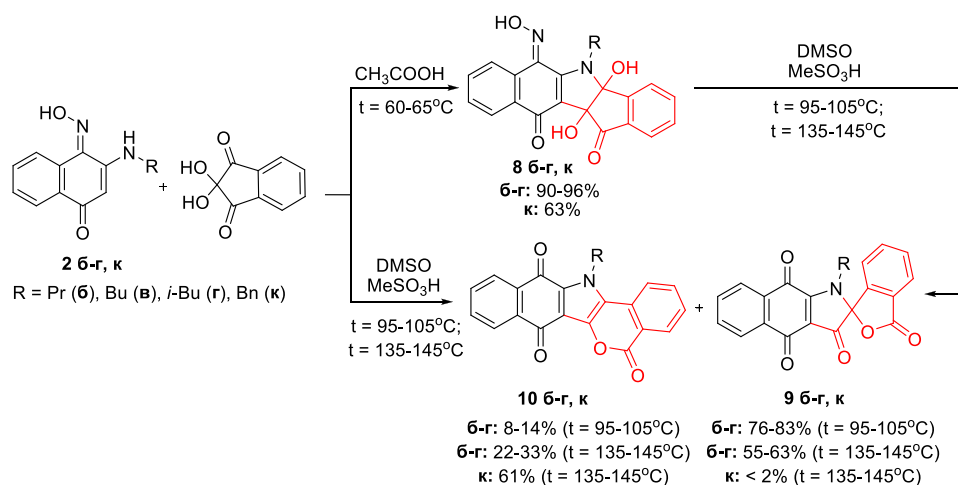


Рисунок 15 – Схема получения продуктов **9 б-г, к** и **10 б-г, к**

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 **10 б-г, к** и уменьшается выход изобензофурантетраонов **9 б-г, к**, при этом продукт **9 к** обнаруживается в ходе реакции в незначительных количествах с помощью метода тонкослойной хроматографии.

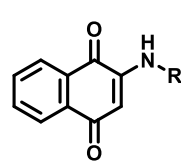
Изучение противоопухолевой активности

Антипролиферативная активность новых соединений **1, 2, 3-5, 8** исследована в лаборатории механизма гибели опухолевых клеток ФГБУ

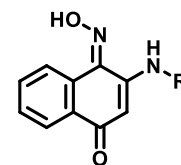
НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России на линиях опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки (НСТ116) и хронического миелоидного лейкоза (K562). Суммарные результаты первоначального скрининга антипролиферативной активности приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Антипролиферативная активность некоторых соединений серии **1, 2, 3-5, 8** для линий НСТ116 и K562

№	IC ₅₀ , мкМ НСТ116	IC ₅₀ , мкМ K562
1a	>12.50	>50
1в	3.91	-
1г	>12.50	-
2a	12.5	> 6.4
2в	>12.50	> 6.4
2н	>12.50	1.9
2г	0.60	7.6
3н	>50	-
4н	-	18
5н	45	-
8a	>12.50	-
8с	10.42	-
8г	>12.50	-

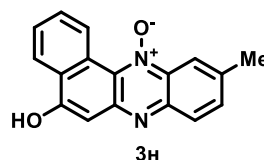


1 а, в, г

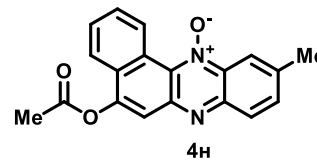


2 а, в, н, г

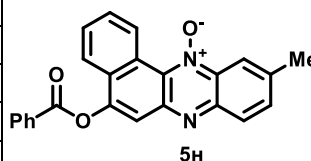
R = Ph(a), Bu(в), 4'-OEt-C₆H₄(г) R = Ph(a), Bu(в), 4'-Me-C₆H₄(н), 4'-OEt-C₆H₄(г)



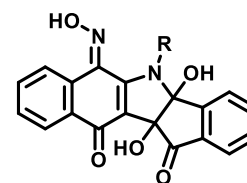
3н



4н



5н



8 а, с, г

R = Ph(a), 4'-OMe-C₆H₄(с), 4'-OEt-C₆H₄(г)

*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 K562 – 1,07 ± 0,09 мкМ.

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

В ходе исследования получено 34 новых соединений. По результатам работы можно сделать следующие **выводы**:

1. Оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов гидроксиламином в щелочной среде приводит к 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимамам.
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 нингидрином в уксусной кислоте приводит к (6E)-5-арил(алкил)амино-6-гидроксиимино-4b,11b-дигидрокси-4b,5-дигидробензо[*f*]индено[1,2-*b*]индол-11,12(6*H*,11*bH*)-диолам, а в ДМСО в присутствии метансульфокислоты – к 1-алкил-3'-Н-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. 3-Ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимы **2а**, **2н**, **2с** и индолдион **8с** в твердом виде и в растворе существуют в состоянии таутомерного равновесия с соответствующими нитрозоформами, в то время как оксимы **2 б-г, к, о, п, т** и индолдионы **8 а-г, к, т** – преимущественно в хиноноксимной.
5. 3-Ариламино-1,4-нафтохинон-4-оксимы **2 н, т** обладают наибольшей антипролиферативной активностью среди изученных в данной работе соединений для линий опухолевых клеток аденокарциномы толстой кишки и хронического миелоидного лейкоза.

Основное содержание работы отражено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций

1. Руденко Д.С. Синтез 5-гидрокси-10-*R*-бензо[*a*]феназин-12-оксидов циклизацией 2-ариламино-1,4-нафтохинон-1-оксимов под действием нитрующей смеси / Горностаев Л.М., Руденко Д.С., Арнольд Е.В., Халявина Ю.Г., Чернышев В.В., Тябликов О.А., Дунаев С.Ф., Сташина Г.А. // Бутлеровские сообщения. – 2020. – Т.61, № 2. – С. 12-23.
2. Руденко Д.С. 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 / Горностаев Л.М., Руденко Д.С., Руковец Т.А., Фоминых О.И., Ромашкова Ю.Г., Гатилов Ю.В., Сильников В.Н. // Журн. орг. химии. – 2021. – Т.57, № 2. – С. 194-200.
3. Руденко Д.С. Изучение нитрозофенол-хиноноксимной таутомерии производных 1,4-нафтохинона в твердой фазе и растворе / Горностаев Л.М., Кирик С.Д., Руденко Д.С. // Бутлеровские сообщения. – 2022. – Т.70, № 6. – С. 20-32.
4. Руденко Д.С. Взаимодействие (4*E*)-3-алкил(бензил)амино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Горностаев Л.М., Руденко Д.С., Кирик С.Д., Краснов В.И. // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2024. – Т. 67, № 5. – С. 24-35.

Тезисы докладов и статьи в сборниках научных трудов и материалов конференций

1. Талдыкина Д.С., Арнольд Е.В. Реакции полициклических нафтохинонмонооксимов с ацилирующими реагентами // IX Межрегиональная научно-практическая конференция «Химическая наука и образование Красноярья». - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2016. С. 67-71.

2. **Талдыкина Д.С.,** Светлякова О.В., Арнольд Е.В. Новые данные об оксимировании 2-амино-1,4-нафтохинонов // Химическая наука и образование Красноярья: материалы X юбилейной Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 85-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2017. С. 126-130.
3. Идт О.В., **Талдыкина Д.С.,** Нуретдинова Э.В., Халявина Ю.Г. Изучение структуры 1,2- и 1,4-нафтохинонмонооксимонов // Материалы XI Межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 150-летию Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2018. С. 59-66.
4. **Талдыкина Д.С.,** Нуретдинова Э.В., Руковец Т.А., Фоминых О.И., Халявина Ю.Г. Синтез веществ, обладающих биологической активностью, на основе аминафтохинонов // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия от Марковникова до наших дней». - Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2018. С. 216.
5. **Taldykina D.S.,** Arnold E.V., Gornostaev L.M., Chernyshev V.V. Synthesis of 5-hydroxybenzo[a]phenazine 12-oxides based on 2-arylamino-1,4-naphthoquinones // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry. Book 1. Fundamental problems of chemical science. - Saint Petersburg, 2019. P. 438.
6. **Руденко Д.С.,** Фоминых О.И., Халявина Ю.Г., Горностаев Л.М. Синтез, структура и функционализация 2-R-амино-1,4-нафтохинон-1-оксимонов // Сборник тезисов научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия от Марковникова до наших дней». - Москва: МГУ им. М.В. Ломоносова, 2020. С. 149.

7. **Руденко Д.С.,** Фоминых О.И., Халявина Ю.Г. О функционализации 2-ариламино-1,4-нафтохинон-1-оксимов // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции. - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2020. С. 39-45.
8. **Руденко Д.С.,** Ромашкова Ю.Г., Фоминых О.И., Горностаев Л.М. Оксимирование 2-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинонов // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции. - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2021. С. 56-61.
9. **Руденко Д.С.,** Горностаев Л.М., Кирик С.Д. Синтез полициклических N-гетероциклов на основе 3-арил(алкил)амино-1,4-нафтохинон-4-оксимов // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XV Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 90-летию КГПУ им. В.П. Астафьева. - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева, 2022. С. 78-86.
10. **Руденко Д.С.,** Горностаев Л.М. О нитрозоаренол-хиноноксимной таутомерии некоторых производных 1,4-нафтохинона // Современные проблемы органической химии: сборник тезисов докладов Всероссийской конференции с международным участием. - Новосибирск: НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, 2022. С. 161.
11. **Руденко Д.С.,** Тишкина А.С., Кучерюк Д.Е., Фоминых О.И., Горностаев Л.М. Синтез, структура и биологическая активность оксимов 2-алкил(бензил)амино-1,4-нафтохинонов и продуктов их реакций с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом // Химическая наука и образование Красноярья: материалы XVII Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 190-летию со дня

рождения Д.И. Менделеева и 155-летию Российского химического общества имени Д.И. Менделеева. - Красноярск: Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П.