

На правах рукописи



Халявина Юлия Геннадьевна

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

02.00.03 – органическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2016

Работа выполнена на кафедре химии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Красноярском государственном педагогическом университете им. В.П. Астафьева

Научный руководитель:

Горностаев Леонид Михайлович
доктор химических наук, профессор,
заведующий кафедрой химии,
КГПУ им. В.П. Астафьева

Официальные оппоненты:

Власов Владислав Михайлович
доктор химических наук, профессор,
главный научный сотрудник,
ФГБУН НИОХ СО РАН

Барабанов Игорь Иванович
кандидат химических наук,
научный сотрудник,
ФГБУН Институт химической кинетики и
горения им. В.В. Воеводского СО РАН

Ведущая организация:

ФГБОУ ВПО Национальный
исследовательский Томский
политехнический университет

Защита состоится «26» февраля 2016 года в 15 часов 00 минут на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН и на сайте: <http://web.nioch.nsc.ru>. Автореферат размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации: <http://vak.ed.gov.ru>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах просим направлять по адресу: 630090, г. Новосибирск, пр. Акад. Лаврентьева, 9, ученому секретарю диссертационного совета Д 003.049.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан « »

2016 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор химических наук, профессор



Шульц Эльвира Эдуардовна

Общая характеристика работы

Актуальность. Природные и синтетические производные 1,4-нафтохинона имеют большое значение в связи с их различными полезными свойствами. Среди них имеются красители, лекарственные препараты, витамины и т.д. Однако особую роль производные нафтохинона играют в органическом синтезе в связи с возможностью получения на их основе различных гетероциклических производных, обладающих разнообразными ценными свойствами, в том числе, биологической активностью (цитотоксической, фунгицидной, антибактериальной, противораковой и др.). Методы получения производных хинонов, конденсированных с азольными или азиновыми гетероциклами, изучены не достаточно глубоко. В связи с этим, поиск путей синтеза конденсированных гетероциклических производных на основе 2-амино-1,4-нафтохинонов является весьма актуальным направлением органического синтеза.

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

Научная новизна.

- Впервые установлено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны при обработке нитрующей смесью в уксусной кислоте превращаются в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы.
- Впервые установлено, что при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте 2-ариламино-1,4-нафтохиноны циклизируются в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды, а 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы.
- Впервые установлено, что при ацилировании 2-ариламино-5,8-дигидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинонов более активной является гидроксильная группа, находящаяся в положении 8.
- Впервые установлено, что оксимирование 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолов-2-оксидов протекает региоселективно по карбонильной группе, находящейся в положении 4.
- Полученные 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксимы, продукты их ацилирования по оксимной группе, а также продукт конъюгации 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргил-оксиметил-2'-дезоксинуридином были исследованы на цитотоксичность и оказались активными.

Практическая значимость.

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

Апробация работы. Результаты диссертационной работы были представлены на XIII Молодежной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010); II и III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2012; 2014); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ «Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи» (Иркутск, 2013); V Международной конференции СВС2015, посвященной 100-летию проф. А.Н. Коста «Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты» (Санкт-Петербург, 2015).

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

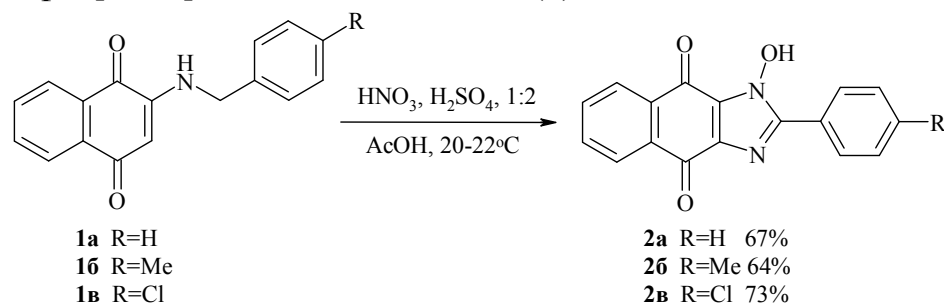
Объем и структура диссертации. Работа изложена на 144 страницах машинописного текста, содержит 90 схем, 11 рисунков, 8 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (202 литературных источника) и приложения.

Диссертация выполнена на кафедре химии Красноярского государственного педагогического университета им В.П. Астафьева при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (2009-2011 г. – грант рег. № 1.1.08; 2012-2014 г. – рег. № 3.3999.2011; 2014-2016 г. – проект № 2854).

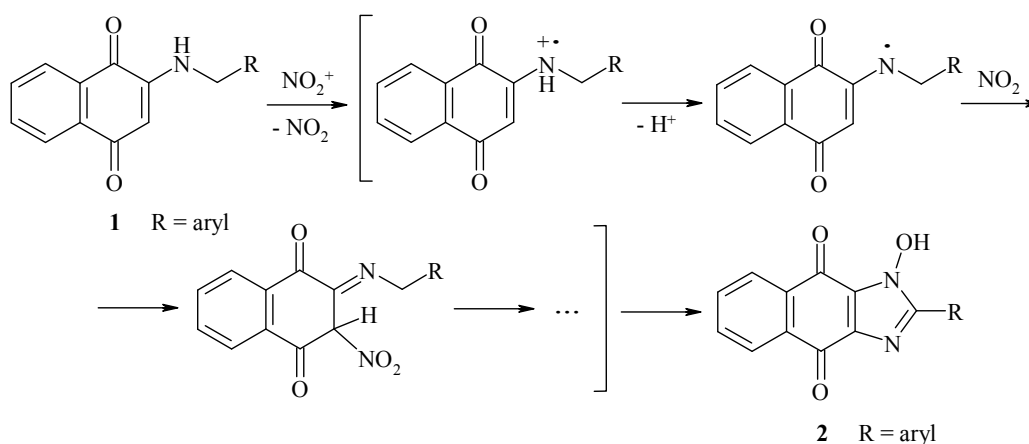
Основное содержание работы

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

Установлено, что 2-бензиламино-1,4-нафтохиноны (**1**) при действии избытка нитрующей смеси в уксусной кислоте превращаются в 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**2**).



Мы полагаем, что реакция 1→2 протекает по радикальному механизму:



Строение гидроксимидазолов **2а-в** подтверждено физико-химическими методами (табл. 1), а также восстановлением в 2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионы (**3**).

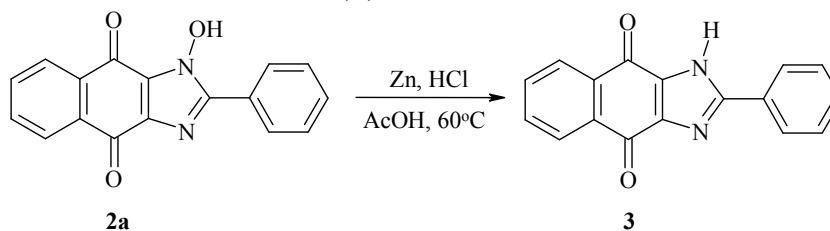
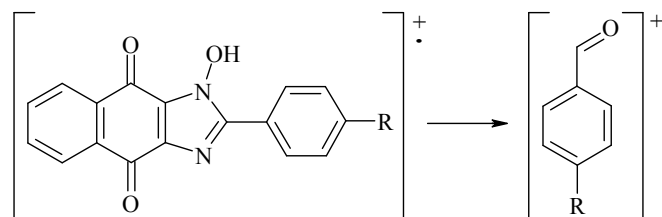


Таблица 1. Спектральные данные 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов (**2**).

Продукт	Тпл, °С	УФ спектр, λ_{\max} , нм (lgε)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.
2a	248-250	332 (3.47), 392 (3.19).	1676-1660 (C=O).	7.55-7.63 м (3H, H ^{3',4',5'}), 7.86 д (1H, H ^{5(8)}} , J 5.5 Гц), 7.88 т (1H, H ^{8(5)}} , J 5.5 Гц), 8.12 т (2H, H ^{6,7} , J 5.5 Гц), 8.19 д (2H, H ^{2',6'} , J 7.5 Гц), 13.20 уш.с (1H, OH).

2б	268-270	335 (3.45), 400 (3.14).	1663-1650 (C=O).	2.36 с (3H, Me), 7.39 д (2H, H ^{3',5'} , J 8.0 Гц), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , J 3.3 Гц), 7.87 д (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , J 3.3 Гц), 8.09 д (2H, H ^{2',6'} , J 8.0 Гц), 8.10-8.13 м (2H, H ^{6,7}), 13.10 уш.с (1H, OH).
2в	295-297	331 (3.55), 392 (3.15).	1676-1650 (C=O).	7.66 д (2H, H ^{3',5'} , J 8.5 Гц), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , J 3.3 Гц), 7.88 д (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , J 3.3 Гц), 8.09-8.14 м (2H, H ^{6,7}), 8.22 д (2H, H ^{2',6'} , J 8.5 Гц), 13.30 уш.с (1H, OH).
3	339-341	339 (3.43), 402 (3.26).	1682, 1650 (C=O), 3230 (N-H).	7.51-7.60 м (3H, H ^{3',4',5'}), 7.86 д (1H, H ⁵⁽⁸⁾ , J 3.3 Гц), 7.87 д (1H, H ⁸⁽⁵⁾ , J 3.3 Гц), 8.10-8.14 м (2H, H ^{6,7}), 8.25 д (2H, H ^{2',6'} , J 7.8 Гц), 14.40 с (1H, NH).

В масс-спектрах продуктов **2а-в** пики молекулярных ионов малоинтенсивны; наиболее интенсивные пики осколочных ионов соответствуют ацилиевым катионам, образование которых, очевидно, происходит с участием гидроксильной группы:



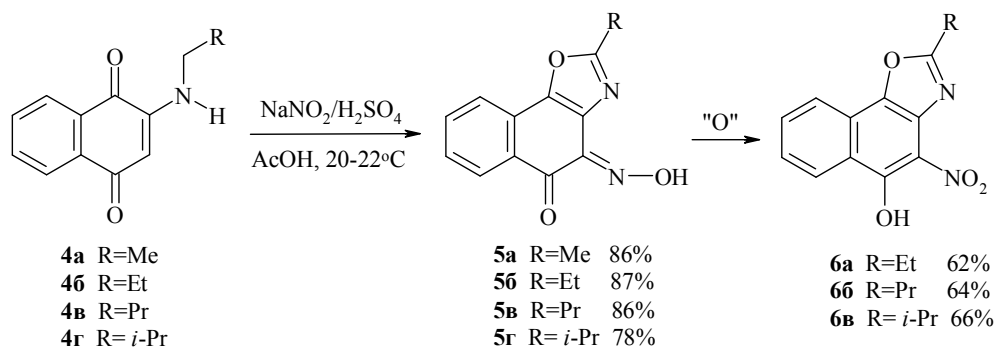
В масс-спектре имидазола **3**, в отличие от гидроксимидазолов **2а-в** пик молекулярного иона является наиболее интенсивным, а интенсивность иона, соответствующего фенилацилиевому катиону $[C_6H_5CO]^+$ мала (8.10 %), что свидетельствует о другом механизме фрагментации.

Таким образом найден удобный синтетический подход к 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионам (**2**).

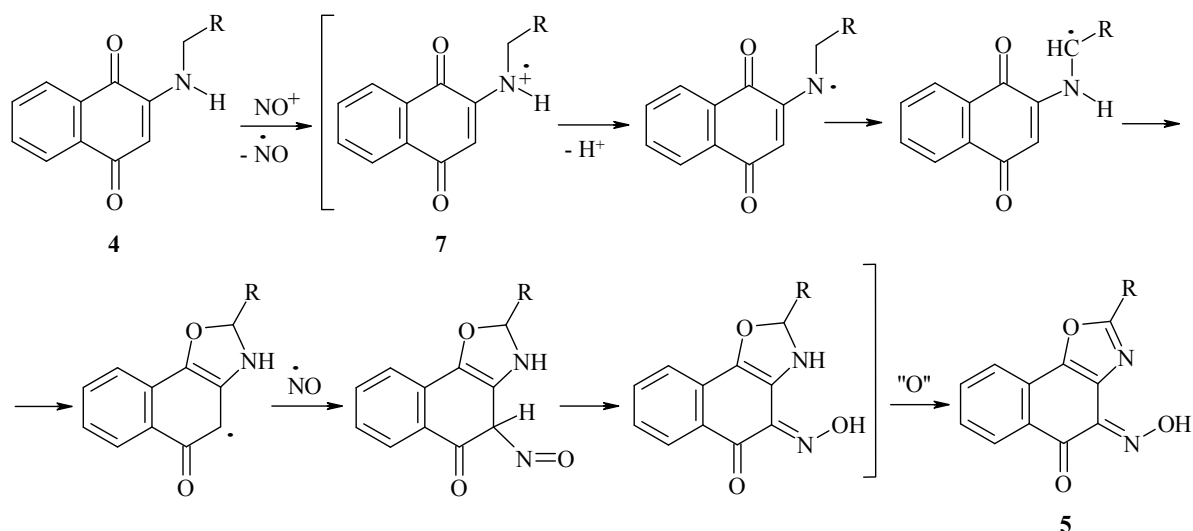
2. Синтез и свойства 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимонов

Установлено, что 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны (**4**) при обработке избытком нитрозилсерной кислоты в уксусной кислоте превращаются в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимоны (**5**), которые далее окисляются до 4-нитро-5-гидрокси-2-алкилнафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов (**6**).

В ходе реакции наблюдалось бурное выделение оксидов азота, реакционная смесь разогревалась до 30-35°C и приобретала светло-оранжевую окраску. Реакция завершалась в течение 30-40 мин; образующиеся продукты выделяли обычным образом. При более продолжительной выдержке (40-60 часов) реакционной массы продукты **5** превращались в вещества **6**.



Циклизация веществ **4**, по-видимому, протекает по катион-радикальному механизму, включающему образование катион-радикалов **7**. Отметим, что многочасовая выдержка аминов **4** в конц. серной кислоте с нитрозилсерной кислотой не приводила к превращениям **4**→**5**; вероятно в концентрированной серной кислоте амины **4** полностью протонируются, а их протонированные формы не взаимодействуют с катионом нитрозония.



Структура 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов (**5**) подтверждена физико-химическими методами (ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-, УФ-, ИК-спектроскопией, масс-спектрометрией), а также данными РСА продуктов их окисления на примере 5-гидрокси-2-пропил-4-нитронафто[2,1-*d*][1,3]оксазола (**6б**) (рис. 1).

Таблица 2. Спектральные данные 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимов (**5**) и 2-алкил-5-гидрокси-4-нитронафто[2,1-*d*][1,3]оксазолов (**6**).

Продукт	Тпл, °С	УФ спектр, λ_{\max} , нм (lgε)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.
5a	218-220	284 (4.26), 437 (3.16), 469 (3.13).	2700-3300 (O-H), 1676 (C=O), 1624 (C=N).	2.59 с (3H, CH ₃), 7.53 д.т. (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.67 д.д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.77 д.т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 8.05 д.д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 13.50 уш. с (1H, NOH).
5б	201-203	284 (4.30), 437 (3.21),	2700-3300 (O-H), 1676	1.34 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.6), 2.93 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.6), 7.53 д.т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.69 д.д

		465 (3.16).	(C=O), 1621 (C=N).	(1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 7.78 д.т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 8.06 д.д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.6, <i>J</i> 1.2), 13.50 уш. с (1H, NOH).
5в	186-188	284 (4.28), 435 (3.19), 468 (3.16).	2700-3300 (O-H), 1682 (C=O), 1624 (C=N).	1.00 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 1.81 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 2.88 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 7.53 т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.6), 7.67 д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.6), 7.77 т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.6), 8.05 д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.6), 13.50 уш. с (1H, NOH).
5г	175-177	284 (4.27), 437 (3.17), 461 (3.14).	2700-3300 (O-H), 1682 (C=O), 1624 (C=N).	1.38 д (6H, C(CH ₃) ₂ , <i>J</i> 7.0), 3.25 м (1H, CH, <i>J</i> 7.4), 7.54 т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.6), 7.71 д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.6), 7.78 т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.6), 8.06 д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.6), 13.50 уш. с (1H, NOH).
6а	110-112	283 (4.38), 328 (3.88), 421 (3.65).	1634 (C=N), 1520-1560 (NO ₂).	1.41 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.5), 3.07 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.5), 7.70 т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.8), 7.89 т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.8), 8.13 д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.8), 8.45 д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH).
6б	120-122	283 (4.35), 326 (3.85), 418 (3.60).	1634 (C=N), 1520-1560 (NO ₂).	1.04 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 1.89 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 3.02 т (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₃ , <i>J</i> 7.4), 7.69 т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.8), 7.88 т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.8), 8.10 д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.8), 8.44 д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH).
6в	149-151	282 (4.40), 326 (3.82), 419 (3.56).	1634 (C=N), 1520-1560 (NO ₂).	1.44 т (3H, CH ₃ , <i>J</i> 7.0), 3.07 к (2H, CH ₂ , <i>J</i> 7.5), 7.70 т (1H, H ⁷ , <i>J</i> 7.8), 7.89 т (1H, H ⁸ , <i>J</i> 7.8), 8.13 д (1H, H ⁹ , <i>J</i> 7.8), 8.45 д (1H, H ⁶ , <i>J</i> 7.8), 11.75 уш. с (1H, OH).

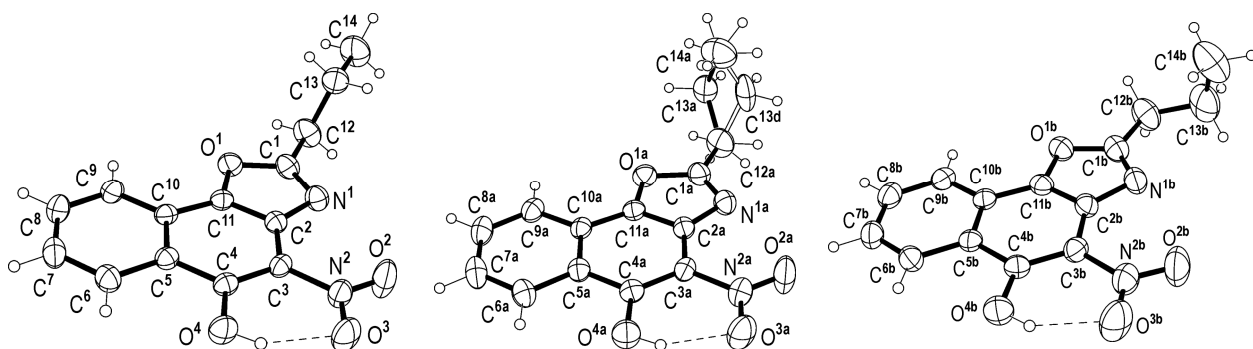
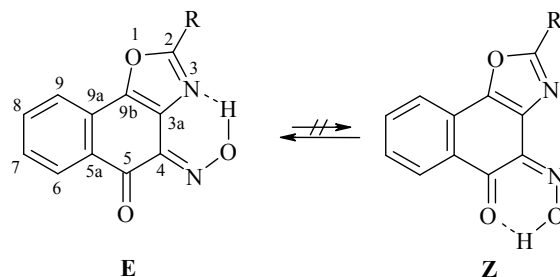


Рисунок 1. Строение трёх конформеров 5-гидрокси-2-пропил-4-нитронафто[2,1-*d*][1,3]оксазола (**66**) по данным РСА.

Характерно, что в спектрах ЯМР¹H нафтоксазолов **5а-г** химические сдвиги «ароматических» протонов различаются более существенно, чем в спектрах исходных 1,4-нафтохинонов **4а-г**. Так, в спектрах оксазолов **5а-г** наиболее слабый дублетный сигнал протонов в *перу*-положении к карбонильной группе наблюдается при 8.05-8.06 м.д., а сигналы протонов, находящихся в положениях 7-9 обнаруживаются при 7.50-7.80 м.д. Сигналы протонов оксимной группы находятся при 13.50 м.д. В спектрах ЯМР¹³C в области ~180 м.д. имеется только один сигнал карбонильного атома углерода.

В ИК-спектрах оксазолов **5a-g** валентным колебаниям карбонильной группы соответствует интенсивная полоса поглощения при $\sim 1680 \text{ см}^{-1}$. В то время, как в ИК-спектре 1,2-нафтохинон-1-оксима, где имеется внутримолекулярная водородная связь между оксимной и карбонильной группами, интенсивная полоса валентных колебаний карбонильной группы находится при 1620 см^{-1} . Это является аргументом в пользу существования оксимов **5a-g** в виде (*4E*)-изомеров.



Оксимы **5** легко ацилируются по оксимной группе с образованием 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацилоксимов (**8**), структура которых подтверждена методами ЯМР¹H-, ЯМР¹³C- и двумерной спектроскопии, а также данными РСА на примере вещества **8b** (рис. 2).

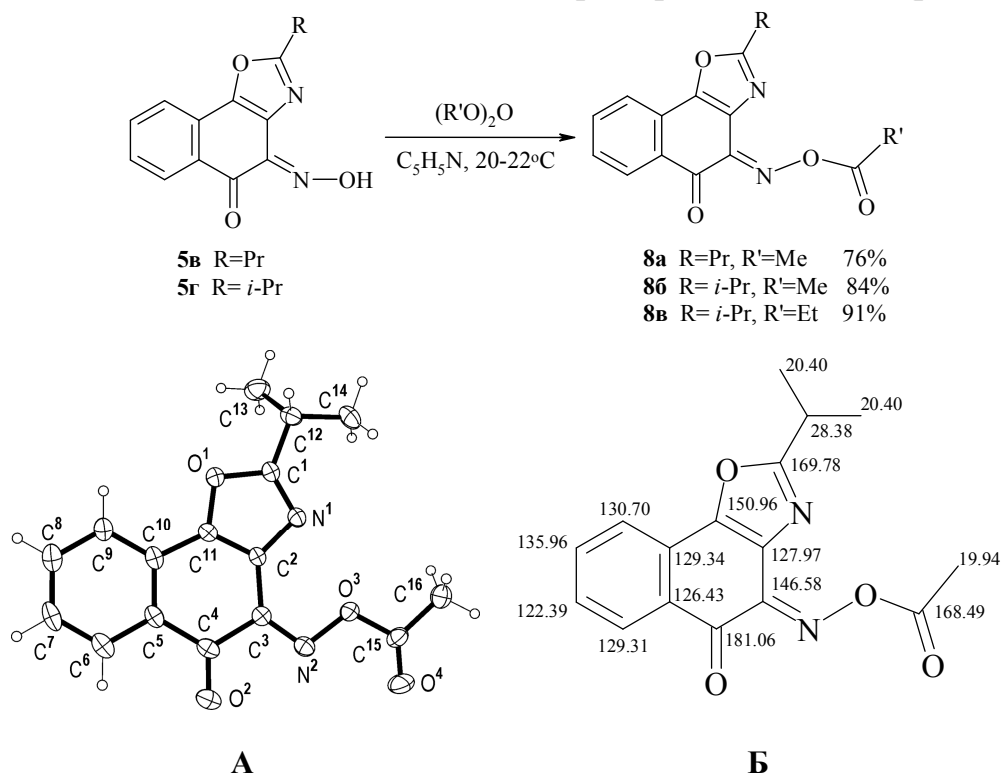
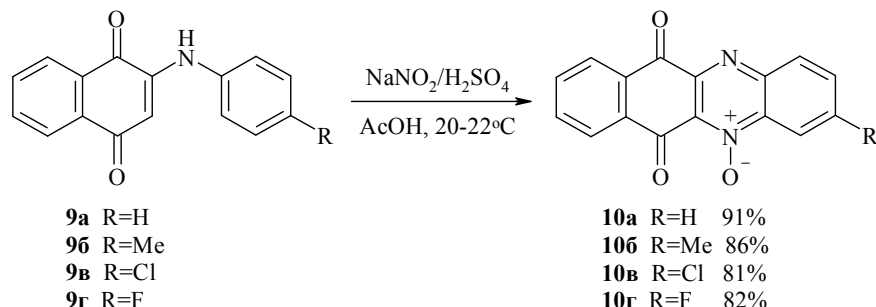


Рисунок 2. **А** – Строение молекулы 2-изопропил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-ацетил оксима (**8b**) по данным РСА; **Б** – Значения хим. сдвигов атомов углерода в соединении **8b**, установленные методами двумерной спектроскопии НМВС, НSQC.

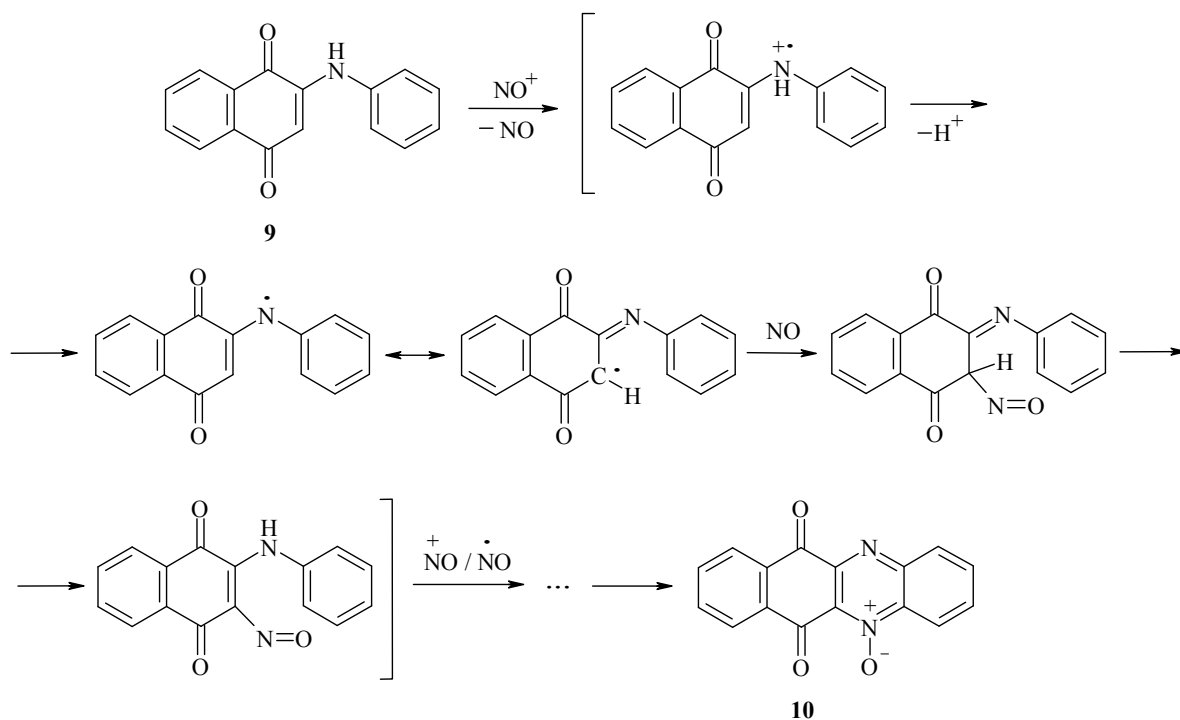
Таким образом, найден новый препаративно удобный способ гетероциклизации 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в производные нафто[2,1-*d*][1,3]оксазола.

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

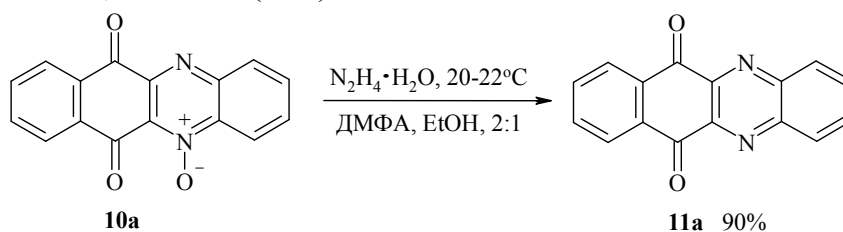
Найдено, что 2-ариламино-1,4-нафтохиноны (**9**) при обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте превращаются в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды (**10**).



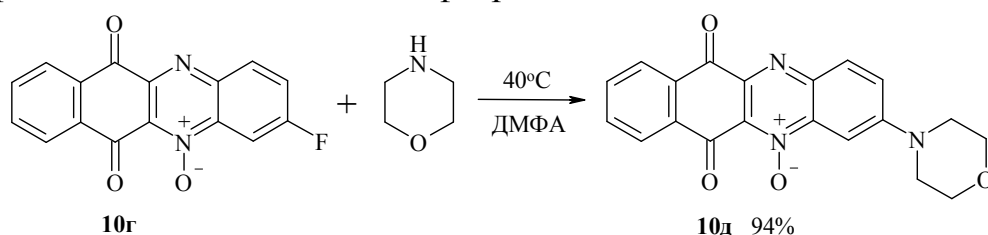
Вероятно, взаимодействие ариламинонафтохинонов **9** с нитрозилсерной кислотой протекает по катион-радикальному механизму. Отметим, что в концентрированной серной кислоте данная реакция не протекает. По-видимому, в концентрированной серной кислоте протонированные формы аминов **9** оказываются неактивными к действию нитрозилсерной кислоты.



При восстановлении феназин-*N*-оксида **10a** гидразином образуется бензо[*b*]феназин-6,11-дион (**11a**) с высоким выходом.



3-Фторбензофеназин-*N*-оксид **10г** легко вступает в реакции нуклеофильного замещения атома фтора циклическими аминами.



Структура феназин-*N*-оксидов **10**, а также продуктов их функционализации подтверждена физико-химическими методами (табл. 3), в том числе данными РСА (рис. 3). Феназин-*N*-оксиды **10**, также, как феназины **11** характеризуются малой растворимостью в органических растворителях и обладают высокими температурами плавления (>300°C).

Таблица 3. Спектральные данные бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксидов (**10**).

Продукт	УФ спектр, λ_{\max} , нм (lgε)	ИК спектр, ν , см ⁻¹	ЯМР ¹ H спектр, δ , м.д.
10а	268 (4,47), 305 (4,42).	1683, 1660 (C=O), 1585, 1568 (C=C, C=N), 1266 (N ⁺ -O ⁻).	7.94 т (1H, H ² , $J = 7.4$), 8.00 м (2H, H ^{8,9}), 8.10 т (1H, H ³ , $J = 7.4$), 8.24 д (2H, H ^{7,10} , $J = 7.8$), 8.38 д (1H, H ⁴ , $J = 8.4$), 8.56 д (1H, H ¹ , $J = 8.4$).
10б	268 (4,47), 313 (4,41)	1680, 1657 (C=O), 1592, 1562 (C=C, C=N), 1272 (N ⁺ -O ⁻).	2.65 с (3H, Me), 7.95 м (2H, H ² , H(8)), 7.99 т (1H, H ⁹ , $J = 8.7$), 8.23 д (1H, H ¹⁰ , $J = 8.7$), 8.25 д (1H, H ⁷ , $J = 8.7$), 8.28 д (1H, H ¹ , $J = 8.5$), 8.38 уш.с (1H, H ⁴).
10в	268 (4,48), 316 (4,43).	1685, 1672 (C=O), 1592, 1560 (C=C, C=N), 1266 (N ⁺ -O ⁻).	7.95 т.д (1H, H ⁸ , $J = 1.4$, $J = 7.4$), 8.00 т.д (1H, H ⁹ , $J = 1.4$, $J = 7.4$), 8.14 д.д (1H, H ² , $J = 2.3$, $J = 8.9$), 8.25 д.т (2H, H ^{7,10} , $J = 1.4$, $J = 7.4$), 8.43 д (1H, H ¹ , $J = 8.9$), 8.58 д (1H, H ⁴ , $J = 2.3$).
10г	268 (4,47), 310 (4,40).	1682, 1668 (C=O), 1610, 1592, 1579 (C=C, C=N), 1268 (N ⁺ -O ⁻).	7.95 т.д (1H, H ⁸ , $J = 1.4$, $J = 7.5$), 8.00 т.д (1H, H ⁹ , $J = 1.4$, $J = 7.5$), 8.07 т.д (1H, H ² , $J = 2.8$, $J = 9.0$), 8.25 д.т (2H, H ^{7,10} , $J = 1.4$, $J = 7.5$), 8.34 д.д (1H, H ⁴ , $J = 2.8$, $J_{CH,F} = 9.0$), 8.52 д.д (1H, H ¹ , $J_{CH,F} = 5.4$, $J = 9.0$).
10д	270 (4,51), 326 (4,24), 455 (4,13).	1676, 1655 (C=O), 1615, 1587 (C=C, C=N), 1270 (N ⁺ -O ⁻).	3.55 уш.с (4H, N(CH ₂) ₂), 3.80 уш.с (4H, O(CH ₂) ₂), 7.63 с (1H, H ⁴), 7.86 уш.д (1H, H ² , $J = 9.6$), 7.89 т (1H, H ⁸ , $J = 8.2$), 7.93 т (1H, H ⁹ , $J = 8.2$), 8.12 д (1H, H ¹ , $J = 9.6$), 8.20 д (1H, H ^{7,10} , $J = 8.2$), 8.22 д (1H, H ¹⁰⁽⁷⁾ , $J = 8.2$).
11а	287 (4,41).	1685 (C=O), 1591, 1576 (C=C, C=N).	8.01 м (2H, H ^{8,9}), 8.13 м (2H, H ^{2,3}), 8.34 м (2H, H ^{7,10}), 8.42 м (2H, H ^{1,4}).

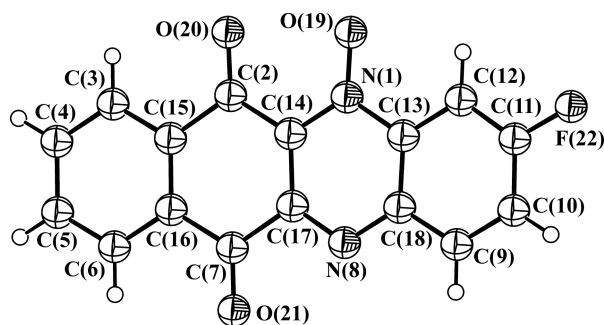
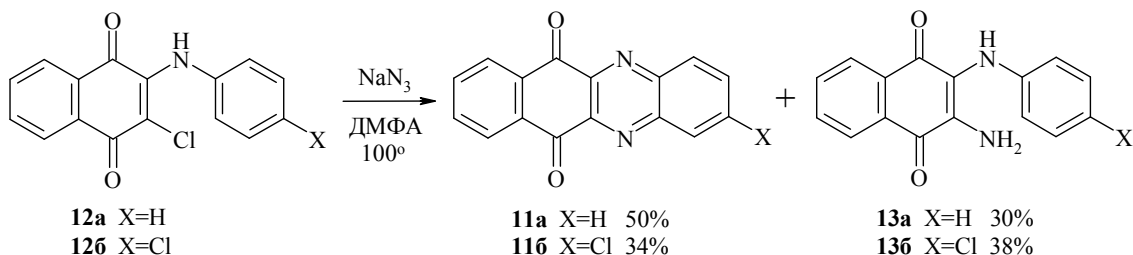


Рисунок 3. Структура молекулы 2-фторбензо[*b*] феназин-6,11-дион-5-оксида (**10г**) по данным РСА.

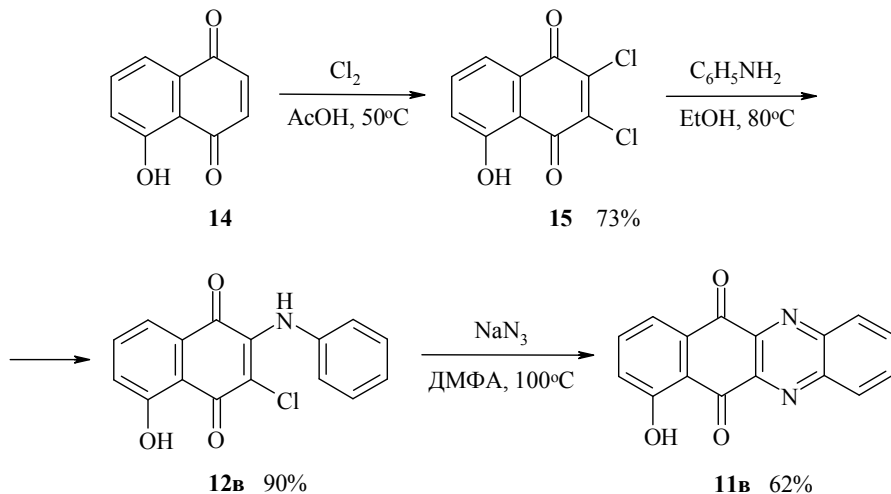
Таким образом, найден удобный синтетический подход к бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксидам (**10**).

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

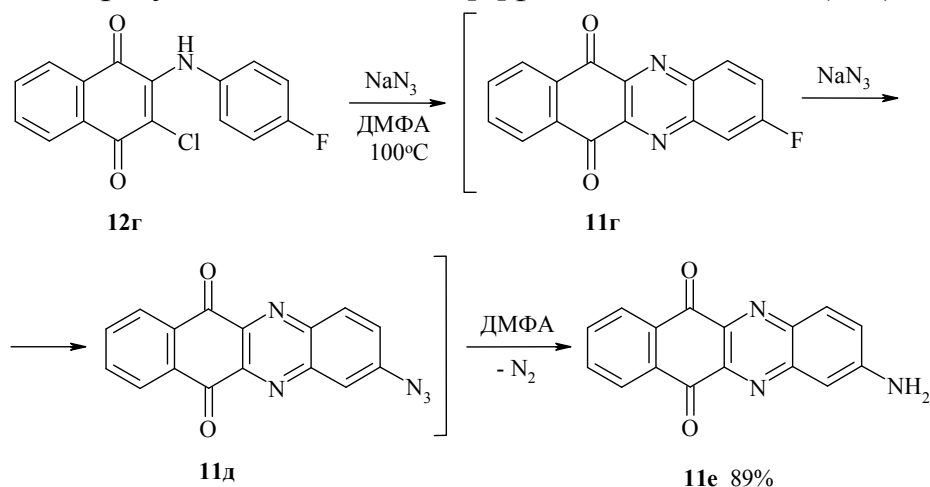
Известно, что при взаимодействии 2-ариламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов (**12**) с азидом натрия в ДМФА образуются бензо[*b*]феназин-6,11-дионы (**11**) и 2-амино-3-анилино-1,4-нафтохиноны (**13**). Согласно полученным нами данным продукты **11** и **13** образуются в следующих соотношениях:



Нами установлено, что на основе 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (юглона) (**14**) можно получить 7-гидрокси-6,11-бензо[*b*]феназинхинон (**11в**), способный к дальнейшей функционализации.

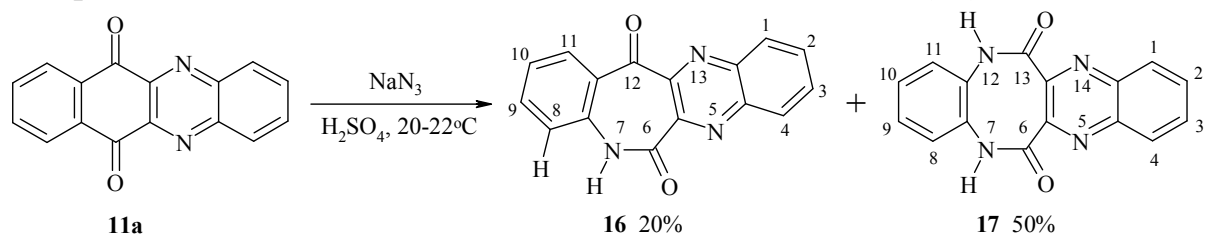


Также обнаружено, что 2-(4-фторанилино)-3-хлор-1,4-нафтохинон (**12г**) реагирует в подобных условиях с азидом натрия, но вместо ожидаемого продукта **11г** образуется 2-аминобензо[*b*]феназин-6,11-дион (**11е**).



По-видимому, наряду с замещением хлорид-иона в хиноидном фрагменте также наблюдается замещение фторид-иона азид-ионом. Далее азидогруппа подвергается восстановлению до аминогруппы с образованием конечного продукта **11е**. Полученный 2-аминофеназинхинон **11е** может быть использован для дальнейших модификаций по аминогруппе.

Бензо[*b*]феназинхиноны **11** вступают в реакции, в целом характерные для хинонов. Так, подобно 9,10-антрахинону незамещенный бензофеназин **11а** при обработке азидом натрия в концентрированной серной кислоте дает 7*H*-хиноксалино[2,3-*c*][1]бензазепин-6,12-дион (**16**), который далее вновь вступает в реакцию расширения цикла с образованием 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазоцин-6,13-диона (**17**).



Структура продуктов **16**, **17** доказана физико-химическими методами, в том числе данными РСА (рис. 4) и данными двумерной спектроскопии NOESY (рис. 5). На рис. 5 выделены кросс-пики протонов, взаимодействующих между собой: NH-протона и протона в положении 8.

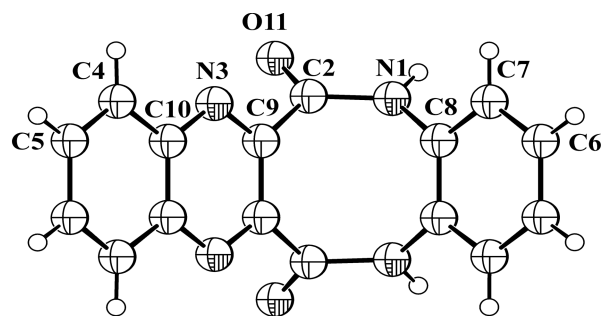


Рисунок 4. Строение молекулы 7,12-дигидрохиноксалино[2,3-*c*][1,6]бензодиазоцин-6,13-диона (**17**) по данным РСА.

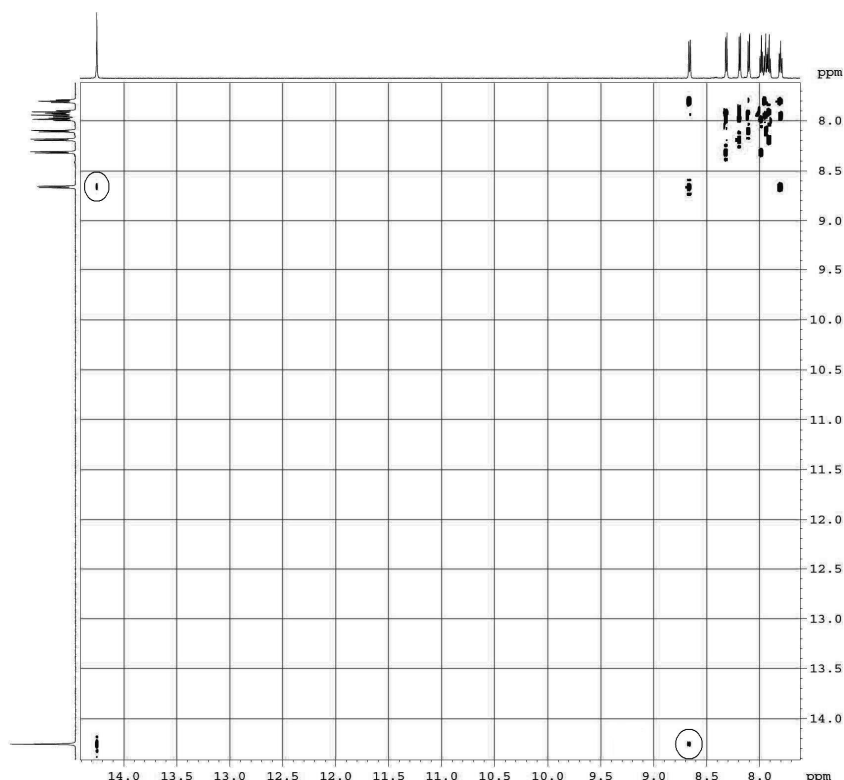
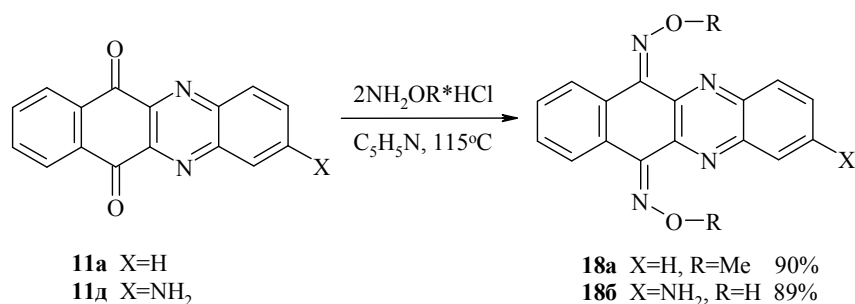


Рисунок 5. Спектр NOESY 7H-хиноксалино[2,3-с][1] бензазепин-6,12-дион (**16**).

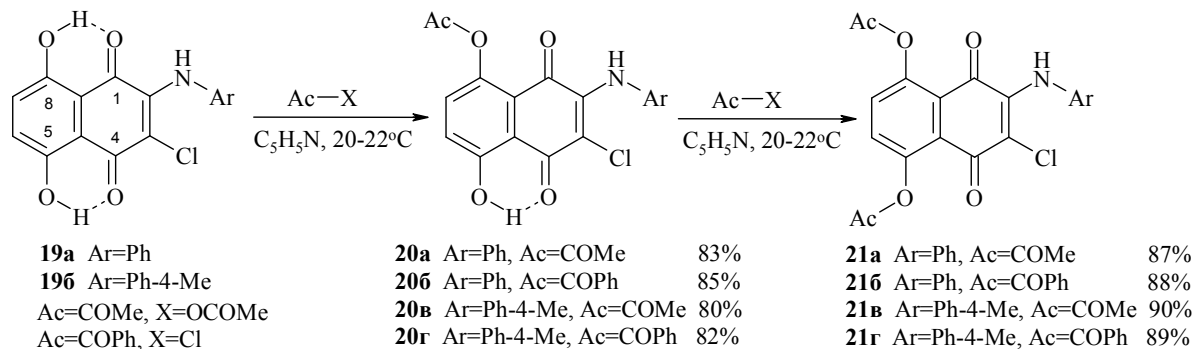
Кроме того, бензо[*b*]феназинхиноны **11** чувствительны к действию гидрохлоридов гидросиламина или метоксиамина при нагревании в пиридине. Продуктами реакции являются диоксимы **18а,б**.



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

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

С целью поиска потенциальных предшественников феназинов и их производных заданного строения нами изучено ацилирование 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов (**19**) уксусным ангидридом и бензоилхлоридом. Реакция протекает последовательно по обеим гидроксильным группам; продуктами моноацилирования являются 8-ацилоксипроизводные **20**, которые далее превращаются в 5,8-диацилоксипроизводные **21**.



Причиной меньшей активности гидроксильной группы, находящейся в положении 5, по-видимому, является более прочная водородная связь между этой гидроксильной группой и атомом кислорода *пери*-расположенной карбонильной группы в положении 4. Это подтверждается термодинамическими расчетами энтальпий и свободных энергий реакций ацилирования аминохинона **19a** по гидроксильным группам в положениях 8 и 5, которые были проведены в Институте химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН заведующей лабораторией механизмов реакций, д.х.н., профессором Ниной Павловной Грицан.

Структура ацилоксипроизводных ариламинонафтазаринов **20,21** подтверждена физико-химическими методами, в том числе данными РСА (рис. 6). Полученные ацилпроизводные 2-ариламинонафтазаринов **20,21** перспективны для получения гетероциклических производных на их основе.

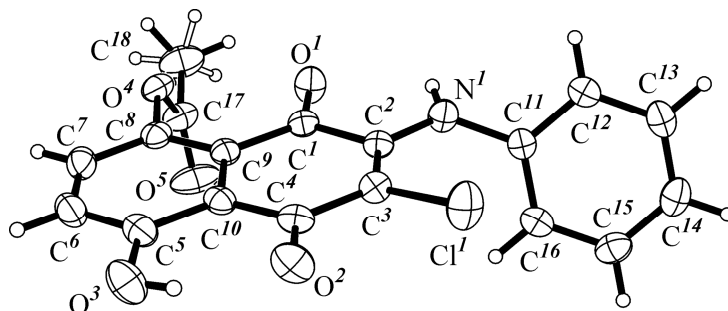


Рисунок 6. Строение молекулы 2-анилино-8-ацетилокси-5-гидрокси-3-хлор-1,4-нафтохинона (**20a**) по данным РСА.

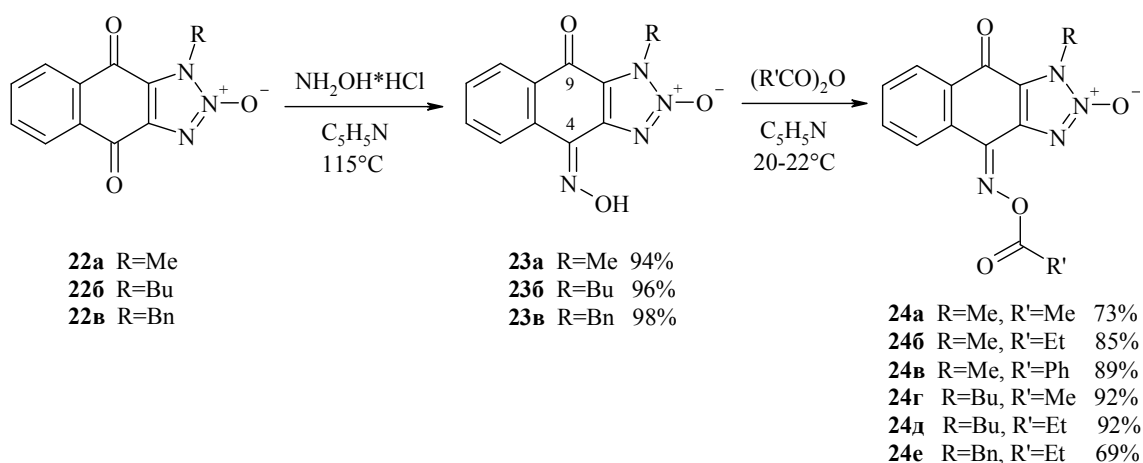
6. Функционализация 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов путем введения в их структуру оксимной группы и клик-реакцией 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида с 5-пропаргилоксиметил-2'-дезоксисуридином

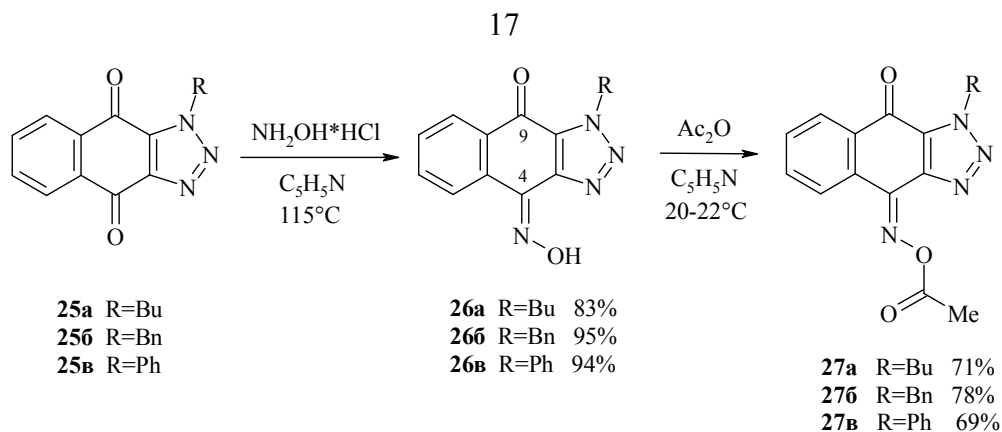
Известно, что 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды проявляют цитотоксическую активность против раковых клеточных линий. Так, для 1-бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида выявлена более высокая антипролиферативная активность по сравнению с известным антираковым препаратом – доксорубицином.

С целью определения структурных особенностей, обеспечивающих цитотоксическую активность 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов синтезированы их производные и изучена биологическая активность последних.

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

Найдено, что 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксиды (**22**), также как триазолы **25** оксимируются избирательно только по одной из карбонильных групп. Полученные монооксимы **23,26** легко вступают в реакции ацилирования по оксимной группе.





Селективное оксимирование нафтотриазолов **22,25** протекает в положение *4*, вероятно, в связи со стерическими затруднениями, создаваемыми заместителями в положении *1*, а также благодаря дезактивации положения *9* за счет электронного влияния гетероцикла.

Структура соединений **22-27** подтверждена физико-химическими методами: УФ-, ИК-, ЯМР¹H-спектроскопией, а также данными РСА оксимов **26** и продуктов их ацилирования **24,27** (рис. 7).

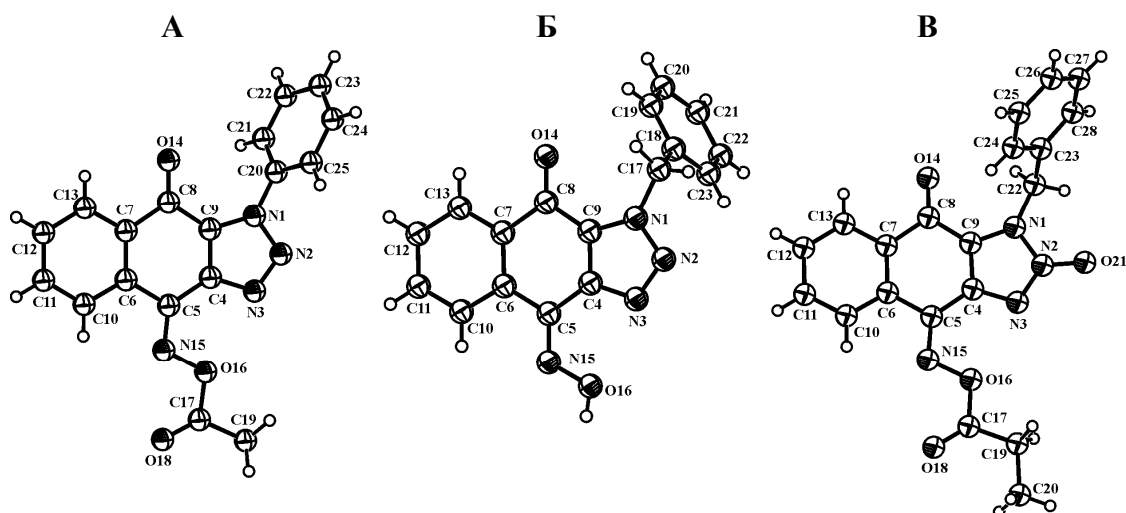


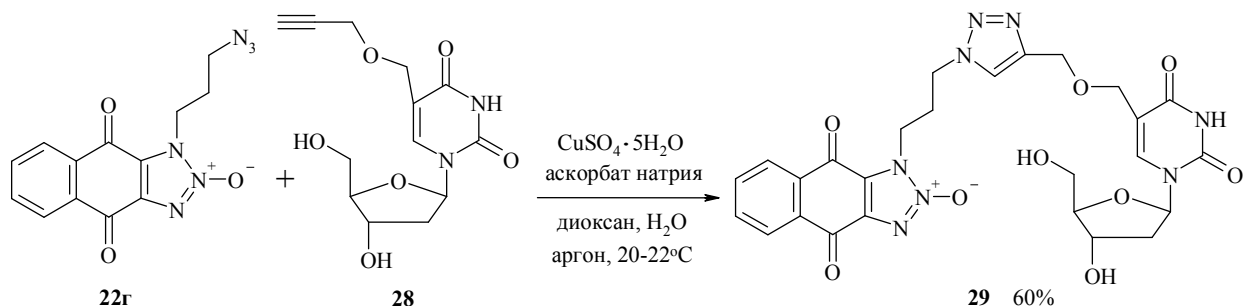
Рисунок 7. Строение молекул по данным РСА: **А** – 1-фенил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацетоксим) (**27в**), **Б** – 1-бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим (**26б**), **В** – 1-бензил-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида-4-(*O*-пропионил оксим) (**24е**).

6.2. Взаимодействие 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3] триазол-2-оксида с 5-пропаргил оксиметил-2'-дезоксиуридином*

Нафтотриазол-2-оксиды, содержащие линкерную азидогруппу могут быть использованы в качестве азидной компоненты в клик-реакции.

На основе модифицированного пиримидинового нуклеозида – 5-пропаргил оксиметил-2'-дезоксиуридина (**28**) и 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-

1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**22г**) с помощью клик-реакции был получен конъюгат **29**. Реакцию проводили в водном диоксане в среде аргона в присутствии солей меди (I) при комнатной температуре в течение 18 часов; продукт конъюгации **29** был выделен экстракцией и очищен хроматографией на силикагеле.



Для соединения **22г** и его нуклеозидного конъюгата **29** были записаны электронные спектры поглощения и спектры флуоресценции (табл. 4). Максимумы поглощения соединений **22г** и **29** совпадают (280 и 350 нм), однако интенсивность поглощения у продукта **29** существенно выше. Максимумы эмиссии для соединений **22г** и **29** различаются незначительно и составляют 510 нм (возбуждение при 463 нм) и 500 нм (возбуждение при 465 нм), соответственно. Кроме того, характерное для исходного соединения **22г** длинноволновое излучение при 700 нм (возбуждение при 350 нм) исчезает в спектре продукта **29**. Это может быть связано с межмолекулярным взаимодействием флуорофора с нуклеозидным основанием.

Таблица 4. Электронные спектры поглощения и спектры флуоресценции 1-(3-азидопропил)-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксида (**22г**) и 5-{{{(1-[3-(4,9-диоксо-4,9-дигидро-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидил)пропил]-1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метокси)метил}-2'-дезоксинуридина (**29**). $C = 5 \cdot 10^{-4}$ М.

Соединение	УФ спектр, λ_{max} , нм (lg ϵ)	Спектры флуоресценции	
		Спектр возбуждения, нм	Спектр излучения, нм
22г	281 (4.00) 350 (3.15)	350, 463	510, 700, 920
29	278 (4.50) 350 (3.55)	330, 463	500

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

В виду наличия выраженной противоопухолевой активности у некоторых нафтоотриазол-2-оксидов представилось интересным изучить цитотоксическую активность продукта конъюгации **29** в сравнении с исходным триазолоксидом **22г**. Также были исследованы цитотоксические свойства 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (**22а-в**), оксимов **23а-в**, ацилоксимов **24а-е**.

Таблица 5. Цитотоксическая активность 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксидов (**22**), 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-2-оксид-4-оксимов (**23**), 1-R-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-(*O*-ацилоксим)-2-оксидов (**24**) и конъюгата **29**.

Соединение	IC ₅₀ , мкМ	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
22а	0.3	24а	0.1
22б	0.6	24б	1.4
22в	0.1	24в	0.1
22г	0.1	24г	0.7
23а	0.7	24д	0.8
23б	1.2	24е	0.4
23в	0.1	29	0.5

Было установлено**, что производные нафтоотриазолов **22-24**, а также продукт конъюгации **29** обладают выраженной цитотоксической активностью, в частности, вызывают гибель опухолевых клеток линии НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки человека) в наномолярных и субмикромольных концентрациях (табл. 5).

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

Наличие флуоресцентных свойств у модифицированных нуклеозидов, обладающих биологической активностью, дает возможность изучения механизмов гибели раковых клеток и наблюдения за внутриклеточным действием противоопухолевых агентов в живых клетках.

**Исследования цитотоксической активности были проведены сотрудниками лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток к.б.н. Глазуновой Валерией Александровной, к.б.н. Марковой Алиной Александровной и заведующим лабораторией д.м.н. Штилем Александром Альбертовичем в НИИ канцерогенеза Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина.

Автор выражает искреннюю благодарность д.х.н. Гатилову Юрию Васильевичу, ведущему научному сотруднику лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН, за выполнение рентгеноструктурного анализа для подтверждения строения молекул **13а**, **19б**, **21б**.

Также автор глубоко благодарит д.ф.-м.н. Чернышева Владимира Васильевича, ведущего научного сотрудника химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, старшего научного сотрудника Института физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, за подтверждение структур молекул **10**, **16г**, **24е**, **26б**, **27г** с помощью данных рентгеноструктурного анализа.

Выводы

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

Основное содержание диссертации опубликовано в работах:

1. Халявина, Ю. Г. Об ацилировании 2-ариламино-3-хлор-5,8-дигидрокси-1,4-нафтохинонов / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Н. П. Грицан, Ю. В. Гатилов // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1323–1327.
2. Халявина, Ю. Г. Синтез 1-гидрокси-2-арил-1*H*-нафто[2,3-*d*]имидазол-4,9-дионов реакцией 2-бензиламино-1,4-нафтохинонов с азотной кислотой / Л. М. Горностаев, М. В. Вигант, О. И. Каргина, А. С. Кузнецова, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Журн. орг. химии. – 2013. – Т. 49. – № 9. – С. 1369–1372.
3. Халявина, Ю. Г. Циклизация 2-ариламино-1,4-нафтохинонов в бензо[*b*]феназин-6,11-дион-5-оксиды / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг, В. В. Чернышев // Изв. АН. Сер. хим. – 2014. – Т. 63. – №3. – С. 739–743.
4. Khalyavina, Ju. G. Novel fluorescent pyrimidine nucleosides containing 2,1,3-benzoxadiazole and naphtho[1,2,3-*cd*]indole-6(2*H*)-one fragments / S. V. Vasilyeva, A. S. Kuznetsova, Ju. G. Khalyavina, V. A. Glazunova, A. A. Shtil, L. M. Gornostaev, V. N. Silnikov // Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids. – 2014. – Vol. 33. – № 9. – P. 615–625.
5. Халявина, Ю. Г. Превращение 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов в 2-алкил-4,5-диоксонафто[2,1-*d*][1,3]оксазол-4-оксимы под действием нитрозилсерной кислоты / Л. М. Горностаев, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Ю. В. Гатилов, Г. А. Сташина, С. И. Фирганг // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 12. – С. 1832–1838.
6. Пат. № 2545091 РФ. 1-*R*-4,9-диоксо-1*H*-нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазол-4-оксим-2-оксиды и их производные, обладающие цитотоксической активностью. / А. А. Штиль, В. А. Глазунова, Т. И. Лаврикова, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Заявитель и патентообладатель: ФБГУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, КГПУ им. В.П. Астафьева. Заявка № 2014110207/04 от 18.03.2014. Опубл. 27.03.2015. Бюл. № 9.

Результаты диссертации представлены на международных и отечественных конференциях:

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

- Красноярья: материалы V Региональной научно-практической конференции, посвященной Году химии. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 12–13 мая 2011. – Красноярск, 2011. – С. 50–54.
4. Халявина, Ю. Г. Синтез бензофеназиндион-*N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов II Всероссийской научной конференции (с межд. участием). Москва, РУДН, 23–27 апреля 2012. – Москва, 2012 – С. 172.
 5. Халявина, Ю. Г. Реакция 1-метил-4,9-диоксонафто[2,3-*d*]триазол-2-оксида с гироксиламином / А. А. Мыжылай, М. Ю. Биче-оол, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Л. М. Горностаев // Молодежь и наука XXI века: материалы XIV Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции студентов, аспирантов и молодых ученых. Красноярск, КГПУ им. В. П. Астафьева, 16 мая 2013. – Красноярск, 2013. – Т. 2. – С. 21–22.
 6. Халявина, Ю. Г. Реакции 2-ариламино-1,4 нафтохинонов и 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с нитрозилсерной кислотой / Т. А. Лященко, Е. В. Арнольд, Ю. Г. Халявина, И. С. Крюковская, Т. И. Лаврикова, Л. М. Горностаев // ОргХим-2013: тезисы докладов Кластера конференций по органической химии. Санкт-Петербург, пос. Репино, 17–21 июня 2013. – Санкт-Петербург, 2013. – С. 297.
 7. Халявина, Ю. Г. Синтез функционализированных бензо[*b*]феназин-6,11-дион-12-оксидов / Н. В. Киселёва, Э. С. Лебедева, Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова // Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи: тезисы докладов Всероссийской научной конференции, посвященной 80-летию химического факультета ИГУ. Иркутск, ИГУ, 23-26 мая 2013. – Иркутск, 2013. – С. 108–109.
 8. Халявина, Ю. Г. Особенности реакций оксимирования 1*H*-нафто[2,3-*d*] [1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Т. И. Лаврикова, Н. В. Киселёва, В. В. Чернышев, Л. М. Горностаев // Успехи синтеза и комплексообразования: тезисы докладов III Всероссийской научной конференции (с межд. участием) к 55-летию Российского университета дружбы народов. Москва, РУДН, 21–25 апреля 2014. – Москва, 2014. – С. 317.
 9. Халявина, Ю. Г. Синтез биологически активных производных 1*H*-нафто[2,3-*d*] [1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. В. Киселева, Н. В. Киселева, Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев // Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции. Красноярск, КГПУ им. В.П. Астафьева, 20–22 мая 2015. – Красноярск, 2015 – С. 30–36.
 10. Халявина, Ю.Г. Синтез и функционализация оксимов 1*H*-нафто[2,3-*d*] [1,2,3]триазол-4,9-дионов и их *N*-оксидов / Ю. Г. Халявина, Л. М. Горностаев, Т. И. Лаврикова, И. В. Калашникова, Н. В. Киселёва, В. В. Чернышев // Химия гетероциклических соединений. Современные аспекты: сборник тезисов V Международной конференции СВС2015, посвященной 100-летию профессора А.Н. Коста. Санкт-Петербург, 31 августа – 3 сентября 2015. – М.: МБФНП, 2015. С. 234.