

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

*На правах рукописи*

*Руковец*

**Руковец Татьяна Анатольевна**

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

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

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

Красноярск 2022

## СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР. Синтез и свойства 1,2-нафтохинона и его производных.....	13
1.1. Получение 1,2-нафтохинона.....	13
1.2. Синтез 4- <i>R</i> -амино-1,2-нафтохинонов.....	16
1.2.1. Получение 4- <i>R</i> -амино-1,2-нафтохинонов из солей 1,2-нафтохинон-4-сульфоновой кислоты.....	16
1.2.2. Аминирование 1,2-нафтохинона ароматическими и алифатическими аминами.....	17
1.2.3. Синтез 4-арилиденамино-1,2-нафтохинонов и 4-циклоалкилиденамино-1,2-нафтохинонов.....	19
1.3. Амин-иминная таутомерия 4-амино-1,2-нафтохинонов и 2-гидрокси-1,4-нафтохинониминнов.....	21
1.4. Оксимирование полициклических хинонов.....	24
1.4.1. Оксимирование антрахинонов.....	24
1.4.2. Оксимирование нафтохинонов.....	26
1.4.3. Оксимирование производных 1,2-нафтохинона.....	26
1.5. Реакции 1,4-нафтохинонов и их аминопроизводных с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином).....	29
1.6. Синтез и практическая значимость феназинов и их производных.....	32
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	41
2.1. Превращение 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 7-оксиды бензо[ <i>a</i> ]феназин-5,6-дионон под действием нитрозилсерной кислоты.....	41
2.2. Взаимодействие 7-оксидов бензо[ <i>a</i> ]феназин-5,6-дионон с метанольным раствором щелочи и пирролидином.....	46
2.2.1. Циклизация 7-оксидов бензо[ <i>a</i> ]феназин-5,6-дионон в 11 <i>H</i> -индено[1,2- <i>b</i> ]хиноксалин-11-оны под действием метанольного раствора щелочи.....	47

2.2.2. Особенности взаимодействия 7-оксидов бензо[ <i>a</i> ]феназин-5,6-дионов с пирролидином .....	51
2.3. Аминирование 1,2-нафтохинона, 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия .....	52
2.3.1. Синтез 4-ариламино-1,2-нафтохинонов и (4 <i>E</i> )-2-(бутиламино)-4-(бутилимино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-она аминированием 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия .....	52
2.3.2. Аминирование 4-ариламино-1,2-нафтохинонов первичными алифатическими и ароматическими аминами .....	53
2.4. Оксимирование 2-( $R^1$ -амино)-4-( $R^2$ -имино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-онов. Синтез 2-( <i>R</i> -амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-онов реакцией 2-( $R^1$ -амино)-4-( $R^2$ -имино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-онов с гидроксиламином. ....	57
2.5. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны .....	61
2.6. Изучение взаимодействия 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином) .....	65
2.7. Особенности взаимодействия 2-( <i>R</i> -амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-онов с нингидрином.....	77
2.8. Изучение антипролиферативной активности производных амино(аминоимино)-1,2-нафтохинона.....	79
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ .....	82
3.1. Синтез и свойства 7-оксидов бензо[ <i>a</i> ]феназин-5,6-диона .....	83
3.2. Синтез 2-( $R^1$ -амино)-4-( $R^2$ -имино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-онов .....	90
3.3. Оксимирование 2-( $R^1$ -амино)-4-( $R^2$ -имино)нафталин-1(4 <i>H</i> )-онов .....	96
3.4. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны .....	100
3.5. Синтез 6 <i>b</i> ,11 <i>b</i> -дигидрокси-12-метилфенил-11 <i>b</i> ,12-дигидробензо[ <i>g</i> ]индено[1,2- <i>b</i> ]индол-5,6,7(6 <i>bH</i> )-трионов.....	105
3.6. Синтез 6-[ариламино(алкиламино)]-6 <i>b</i> ,11 <i>b</i> -дигидрокси-5,7-диоксо-5,6 <i>b</i> ,7,11 <i>b</i> -тетрагидробензо[ <i>g</i> ]индено[1,2- <i>b</i> ]индол-12-оксидов.....	106

ВЫВОДЫ.....	110
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	111
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	112

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность.** Производные 1,2 - нафтохинона представляют интерес как с точки зрения изучения их реакционной способности, так и практической значимости. Фрагменты хинонов встречаются в веществах, проявляющих противораковую, антибактериальную, фунгицидную и антималярийную активность [1-5]. 6-Бromo-1,2-нафтохинон (бонафтон) – лекарственный препарат для лечения вирусных заболеваний глаз и кожи [6].

Потенциально возможными продуктами превращения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов являются их N-оксидные производные [7]. Известно, что феназины проявляют различные виды биологической активности, включая противоопухолевую, антималярийную, антимикробную активность, а также являются важнейшими регуляторами метаболизма [8-12]. Феназин-N-оксиды обладают антибактериальными свойствами, а также могут использоваться в качестве пролекарств в противоопухолевой терапии и как источники оксида азота(II) [13-15]. Бензо[*a*]феназины и их производные обладают избирательной противораковой активностью [16-18].

Малоизученными являются монооксиды, получаемые на основе производных 1,2-нафтохинона, содержащих в положениях 2,4 амино- и иминогруппы. Известно, что оксиды хинонов проявляют меньшую кардиотоксичность, чем соответствующие хиноны, перспективные в качестве противоопухолевых препаратов [2].

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

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

**Степень разработанности.** Методы получения amino- и гетероциклических производных 1,2-нафтохинона изучены недостаточно глубоко. В связи с этим, поиск путей синтеза конденсированных гетероциклических производных на основе amino(аминоимино)-1,2-нафтохинонов и их дальнейшая функционализация является актуальным направлением в органическом синтезе.

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

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

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

2) Изучить пути превращений 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны.

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

4) Изучить реакции 4-(метилфениламино)-1,2-нафтохинонов и 2-( $R$ -амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-ононов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом.

5) Идентифицировать получаемые продукты физико-химическими методами.

6) Оценить биологическую активность новых получаемых продуктов.

**Научная новизна и теоретическое значение работы.**

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

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

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

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

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

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

**Практическая значимость.** Разработаны удобные синтетические подходы к новым группам гетероциклических соединений: 7-оксидам бензо[*a*]феназин-5,6-дионов, 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онам, 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-10-оксидам, 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онам, 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-арил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7-(6*bH*)-трионам и 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидам.

Совместно с лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина Минздрава России установлено, что синтезированная группа 2-(*R*-амино)-4-

(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онон оказывает цитотоксическое действие на линию опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарциномы толстой кишки), сопоставимое с известными противоопухолевыми препаратами – доксорубицином и даунорубицином.

**Методология и методы исследования.** Работа выполнялась методами тонкого органического синтеза. Для установления структуры синтезированных соединений использован комплекс физико-химических методов анализа - УФ, ИК, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии с привлечением методов двумерной спектроскопии ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY), масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В отдельных случаях структура веществ подтверждалась встречным синтезом.

#### **Положения, выносимые на защиту**

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

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

3) Оксимирование 2-( $\text{R}^1$ -амино)-4-( $\text{R}^2$ -имино)нафталин-1(4*H*)-онон гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине приводит к 2-( $\text{R}$ -амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онон.

4) Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонон в 2-ариламино-1,4-нафтохинонон при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте протекает по двум маршрутам, включающим образование 2-гидрокси-1,4-нафтохинонон, а также 2-ариламино-1,4-нафтохинонон-4-арилиминон.

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



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

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

**Структура диссертации.** Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (литературный обзор, основные результаты и их обсуждение, экспериментальная часть), выводов, списка обозначений и сокращений, библиографического списка, который содержит 137 наименований. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста, включает 62 схемы, 30 рисунков и одну таблицу.

Часть диссертационной работы выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 18-33-00663).

#### **Апробация работы.**

Основные результаты работы были представлены в виде устных и стендовых докладов на российских и международных конференциях: Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013); Третья Международная научная конференция «Новые направления в химии гетероциклических соединений» (Ставрополь, 2013); VIII, XI, X, XI, XII Межрегиональная научно-практическая конференция

Химическая наука и образование Красноярья (Красноярск, 2015-2019); XVII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулёва, посвященная 120-летию Томского политехнического университета «Химия и химическая технология в XXI веке» (Томск, 2016); VIII Международная конференция РХО им. Д.И. Менделеева: «Ресурсо- и энергосберегающие технологии в химической и нефтехимической промышленности» (Москва, 2017); Всероссийская научная конференция с международным участием «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2017); VII Международная научно-техническая конференция молодых ученых, аспирантов и студентов «Высокие технологии в современной науке и технике» (Томск, 2018); Всероссийская школа-конференция, посвященная 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ «Байкальская школа-конференция по химии» (Иркутск, 2018); Научная конференция «Марковниковские чтения. Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Москва, 2018); XIII и XIV Всероссийская научно-практическая конференция Химическая наука и образование Красноярья в рамках XXII Международного научно-практического форума студентов, аспирантов и молодых ученых «Молодежь и наука XXI века» (Красноярск, 2020-2021).

#### **Публикации по теме диссертации.**

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

**Личный вклад соискателя** заключается в поиске и анализе научной литературы по теме диссертации и участии в разработке плана исследования. Автором осуществлены все химические эксперименты, включая выделение и очистку продуктов, запись УФ и ИК-спектров. Автор осуществлял

подготовку материалов к публикации в научных журналах, представлял их в докладах на научных конференциях.

### **Благодарности.**

Глубокую и искреннюю благодарность автор выражает своему научному руководителю д.х.н., профессору Горностаеву Леониду Михайловичу за научное руководство, поддержку и неоценимую помощь в выполнении диссертационной работы.

Автор выражает особую благодарность сотрудникам кафедры биологии, химии и экологии КГПУ им. В.П. Астафьева - к.х.н. Ромашковой Юлии Геннадьевне и к.х.н. Фоминых Ольге Игоревне за помощь в работе.

Автор благодарен Филатовой Людмиле Сергеевне, ведущему инженеру Центра международной научно-технической сети STN и спектральной информации НИОХ СО РАН за информационную поддержку, Тиховой Вере Дмитриевне, заведующей лабораторией микроанализа НИОХ СО РАН за проведение элементного анализа, Шундриной Инне Казимировне, к.х.н., с.н.с. лаборатории электрохимически активных соединений и материалов НИОХ СО РАН за проведение термического анализа.

Автор благодарит Гатилова Юрия Васильевича, д.х.н., в.н.с. лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН и Чернышева Владимира Васильевича, д.ф.-м.н., в.н.с. химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова за выполнение рентгеноструктурного анализа.

Автор благодарен научным сотрудникам Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН Сташиной Галине Алексеевне и Стреленко Ю.А. за исследование структуры соединений методами ЯМР-спектроскопии, Чижову Александру Олеговичу, к.х.н., с.н.с. Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН за получение масс-спектров высокого разрешения.

Автор благодарит Штиля Александра Альбертовича, д.м.н., профессора, заведующего лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени

Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации и Шунаева Алексея Валентиновича за исследование биологической активности синтезированных веществ.

От всей души автор благодарит всех своих близких за веру и поддержку.

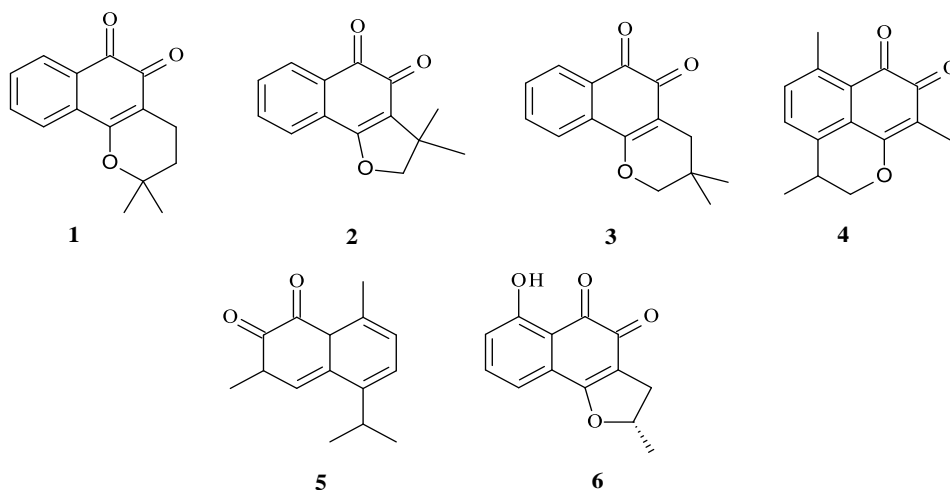
## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР.

### Синтез и свойства 1,2-нафтохинона и его производных

#### 1.1. Получение 1,2-нафтохинона

1,2-Нафтохинон в природе не обнаружен, а нафталиновые орто-хиноны встречаются крайне редко. Некоторые производные 1,2-нафтохинона, выделяемые из природных источников, обладают полезными свойствами и известны достаточно давно. Фрагмент 1,2-нафтохинона присутствует в соединениях (рисунок 1), проявляющих различные виды биологической активности [19, 20].  $\beta$ -Лапахон (**1**) (2,2-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2Н-окси-5,6-дион) - природный *o*-нафтохинон, выделенный из муравьиного дерева (*Tabebuia impetiginosa*) и являющийся потенциальным химиотерапевтическим средством, проявляющим широкий спектр фармакологических эффектов, таких как противовирусное, противопаразитарное, противораковое и противовоспалительное действие [21-23].

**Рисунок 1.**  $\beta$ -Лапахон (**1**), дуннион (**2**), ринакантон (**3**), мансонон F (**4**), мансонон С (**5**), нокардион А (**6**).

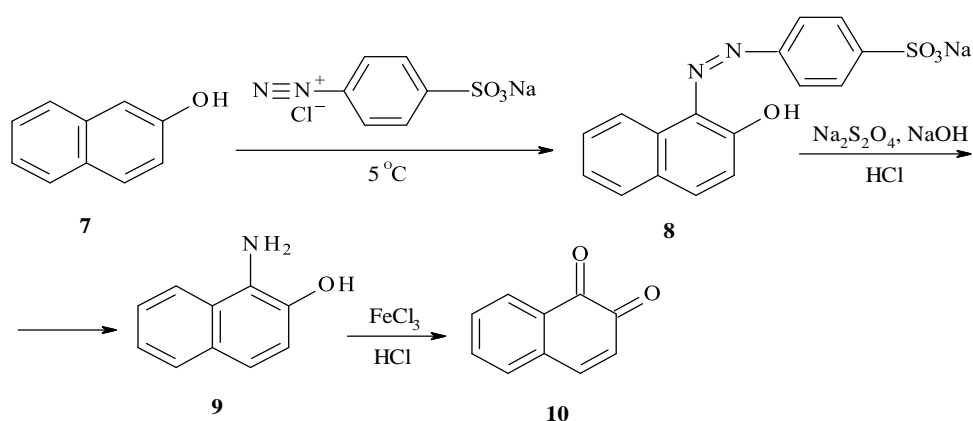


Дуннион (**2**) (2,3-дигидро-2,3,3-триметилнафто[1,2-*b*]фуран-4,5-дион) – природный конденсированный с дигидрофураном орто-нафтохинон, оранжево-красный пигмент, встречающийся в виде отложения на длинных листьях *Streptocarpus Dunnii* [24]. Дуннион и его производные проявляют

противоопухолевую [25], фунгицидную, пестицидную [26] и антипаразитарную активность [27]. Ринакантон (**3**) (3,4-дигидро-3,3-диметил-2*H*-нафто[1,2-*b*]пиран-5,6-дион) выделен из наземных частей змеинового жасмина (*Rhinacanthus nasutus*). Сообщалось о его противогрибковой активности и наличии выраженной цитотоксичности [28, 29]. Производные 1,2-нафтохинона, сесквитерпеноиды мансонон Е и мансонон F (**4**), выделенные из корней и коры дерева *Ulmus pumila*, проявляют антипролиферативную активность в отношении опухолевых клеток человека (рак шейки матки человека HeLa, злокачественная меланома человека A375-S2, рак груди человека MCF-7 и гистиоцитарная лимфома человека U937) [30, 31]. Мансонон С (**5**), выделенный из американского вяза, является сильным аллергеном. Из грибов вида *Nocardia* выделен нокардион А (**6**) [32, 33].

Известно несколько способов получения 1,2-нафтохинона (**10**) [34]. В работах [35-37] описано получение 1,2-нафтохинона путем окисления гидрохлорида 1-амино-2-нафтола (**9**) раствором хлорного железа в соляной кислоте. Гидрохлорид 1-амино-2-нафтола получают, в свою очередь, следующим образом:  $\beta$ -нафтол **7** сочетают с диазотированной сульфаниловой кислотой в щелочной среде с образованием азокрасителя  $\beta$ -нафтолоранжа **8**. Азокраситель без выделения восстанавливают дитионитом натрия в аминафтол **9**, который далее окисляют хлорным железом в 1,2-нафтохинон (схема 1):

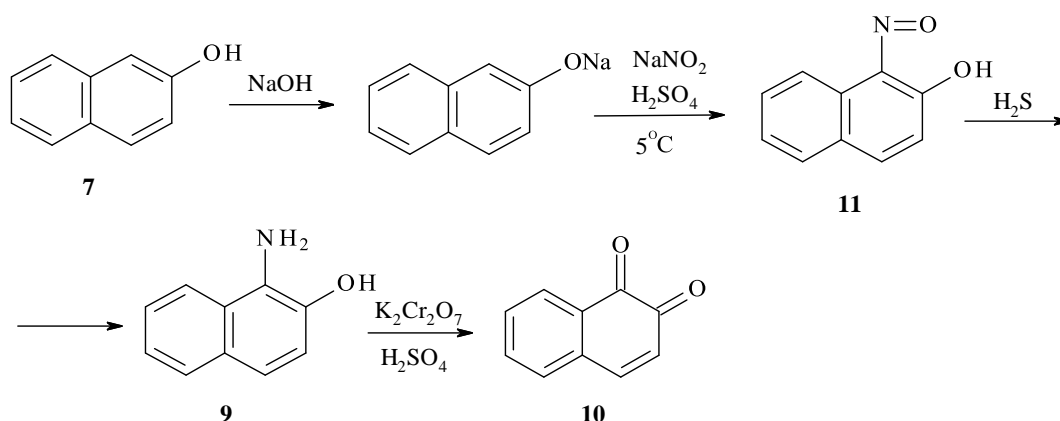
Схема 1



1-Амино-2-нафтол (**9**) получают также восстановлением 1-фенилазо-2-нафтола хлористым оловом [38].

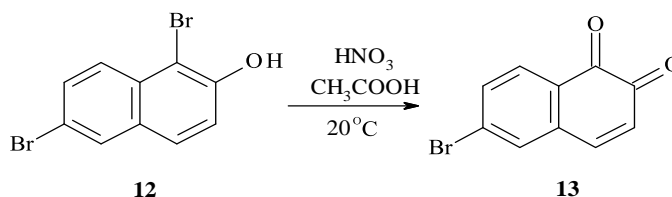
1,2-Нафтохинон можно получить окислением бихроматом калия в присутствии серной кислоты сульфата 1-аминонафтола-2 [39]. При синтезе 1,2-нафтохинона из  $\beta$ -нафтола через  $\alpha$ -нитрозо- $\beta$ -нафтол нет необходимости выделять промежуточные продукты [40, 41] (схема 2):

Схема 2



Недостатком способа получения 1,2-нафтохинона из  $\beta$ -нафтола путем его нитрозирования, восстановления  $\alpha$ -нитрозо- $\beta$ -нафтола (**11**) до 1-амино-2-нафтола сероводородом и последующего окисления аминафтола бихроматом калия является использование агрессивных реагентов [39, 41]. Можно полагать, что метод получения 1,2-нафтохинона, предложенный Л. Физером [35], является наиболее удобным.

Запатентованный отечественный препарат 6-бromo-1,2-нафтохинон (бонафтон) демонстрирует высокую степень противогерпетической активности [42-44]. Известен способ получения 6-бromo-1,2-нафтохинона (**13**) путем нитрования 1,6-диbromo-2-нафтола (**12**) азотной кислотой при температуре 10-20°C и разложения промежуточного продукта в ледяной уксусной кислоте при 40-45°C с одновременным перемешиванием и продуванием воздуха до прекращения выделения паров нитрозилbромида [45] (схема 3):

**Схема 3**

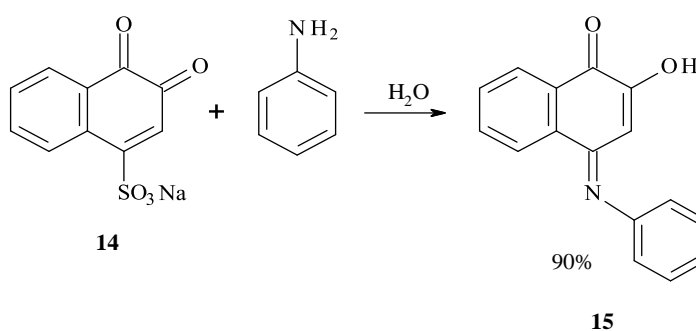
1,6-Дибромонафтол-2 легко получается при bromировании  $\beta$ -нафтола.

**1.2. Синтез 4-R-амино-1,2-нафтохинонов****1.2.1. Получение 4-R-амино-1,2-нафтохинонов из солей****1,2-нафтохинон-4-сульфоновой кислоты**

4-R-Амино-1,2-нафтохиноны потенциально полезны как противомаларийные, антибактериальные, противораковые препараты и антиоксиданты [45-48].

4-Ариламино-1,2-нафтохиноны можно получать путем окислительного аминирования 1,2-нафтохинона или взаимодействием солей 1,2-нафтохинон-4-сульфоновой кислоты (**14**) с первичными ароматическими аминами. Сульфогруппа в молекуле соли 1,2-нафтохинон-4-сульфонокислоты достаточно подвижна и при взаимодействии соли **14** с аминами происходит конденсация в положении 4, сопровождающаяся вытеснением сульфогруппы.

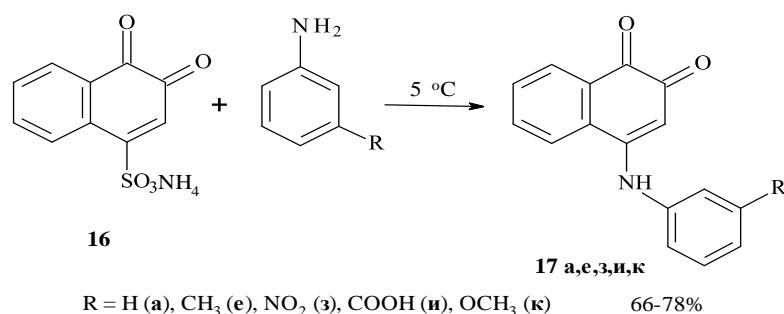
Бёнигер [49] предположил, что продукт нуклеофильного присоединения соли 1,2-нафтохинон-4-сульфоновой кислоты **14** с анилином представляет собой таутомер **15**, имеющий 1,4-хиноидную структуру (схема 4):

**Схема 4**



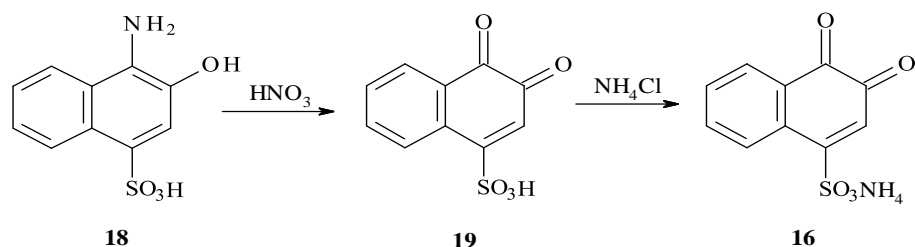
В работе [50] описана методика получения 4-ариламино-1,2-нафтохинонов (**17**) из 1,2-нафтохинон-4-сульфоната аммония (**16**). К водному раствору 1,2-нафтохинон-4-сульфоната аммония при перемешивании добавляли первичный или вторичный ароматический амин (жидкие амины использовались в чистом виде, твердые – в виде 95% раствора в этаноле) (схема 5):

Схема 5



Соли 1,2-нафтохинон-4-сульфокислоты получают, в свою очередь, окислением 1-амино-2-нафтол-4-сульфокислоты (**18**) азотной кислотой. [24, 49, 51, 52] (схема 6):

Схема 6



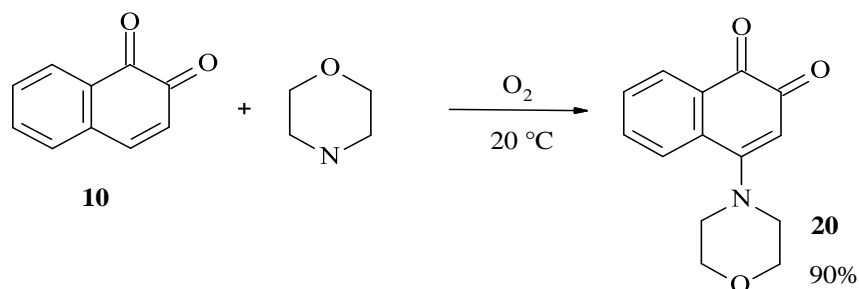
1-Амино-2-нафтол-4-сульфокислота впервые была получена Бёнигером [49] из 1-нитрозо-2-нафтола (**11**) путем обработки его раствором бисульфита натрия при охлаждении и последующего подкисления при 30-40 °С.

### 1.2.2. Аминирование 1,2-нафтохинона ароматическими и алифатическими аминами

4-Морфолино-1,2-нафтохинон получен путем прямого аминирования 1,2-нафтохинона морфолином в установке, заполненной кислородом при

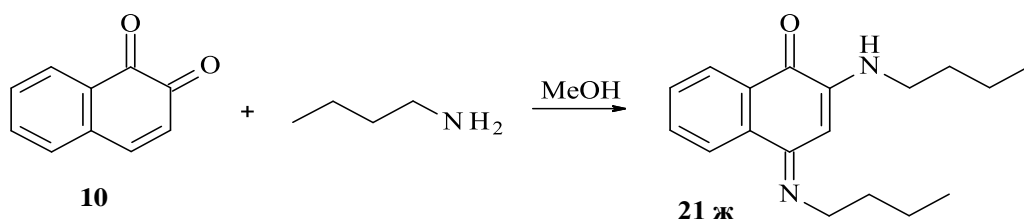
комнатной температуре [37]. Целевой продукт **20** образуется с выходом 90% (схема 7):

Схема 7



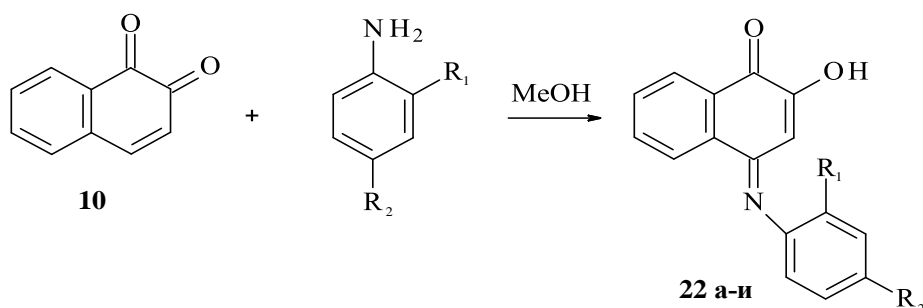
Аминирование 1,2-нафтохинона бутиламином приводит в итоге к 2-бутиламино-4-бутилиминонафталин-1(4*H*)-ону (**21**) [53] (схема 8):

Схема 8



Взаимодействие 1,2-нафтохинона с избытком первичных ароматических аминов в метаноле приводит лишь к 4-арилимино-2-гидрокси-1,4-нафтохинонам (**22**) - продуктам с низкой растворимостью, которые могут быть выделены фильтрованием и перекристаллизацией (схема 9) [54].

Схема 9

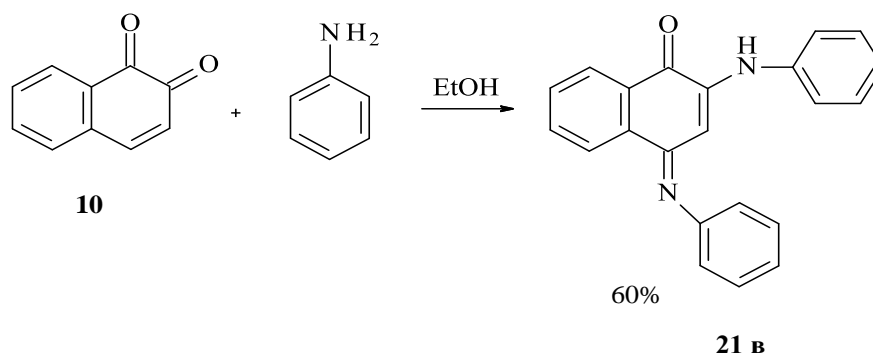


$R_1 = H, R_2 = H$  (**а**),  $R_1 = H, R_2 = CH_3$  (**б**),  $R_1 = Cl, R_2 = Cl$  (**в**),  
 $R_1 = CH_3, R_2 = CH_3$  (**г**),  $R_1 = H, R_2 = Br$  (**д**),  $R_1 = H, R_2 = OCH_3$  (**е**),  
 $R_1 = H, R_2 = NH_2$  (**ж**),  $R_1 = H, R_2 = N(CH_3)_2$  (**з**),  $R_1 = H, R_2 = NHCOCH_3$  (**и**)

Отметим, что образование веществ **22** также включает реакции производных 1,2-нафтохинона с реагентами, содержащими аминогруппу.

1,2-Нафтохинон при кипячении в этаноле с избытком анилина превращается в 2-анилино-N-фенил-1,4-нафтохинонмоноимин (**21 в**) с выходом 60 % (схема 10): [55]

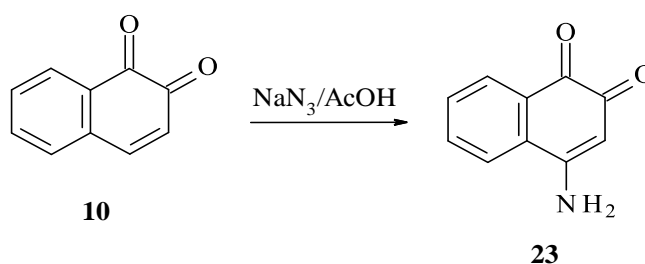
Схема 10



### 1.2.3. Синтез 4-арилиденамино-1,2-нафтохинонов и 4-циклоалкилиденамино-1,2-нафтохинонов

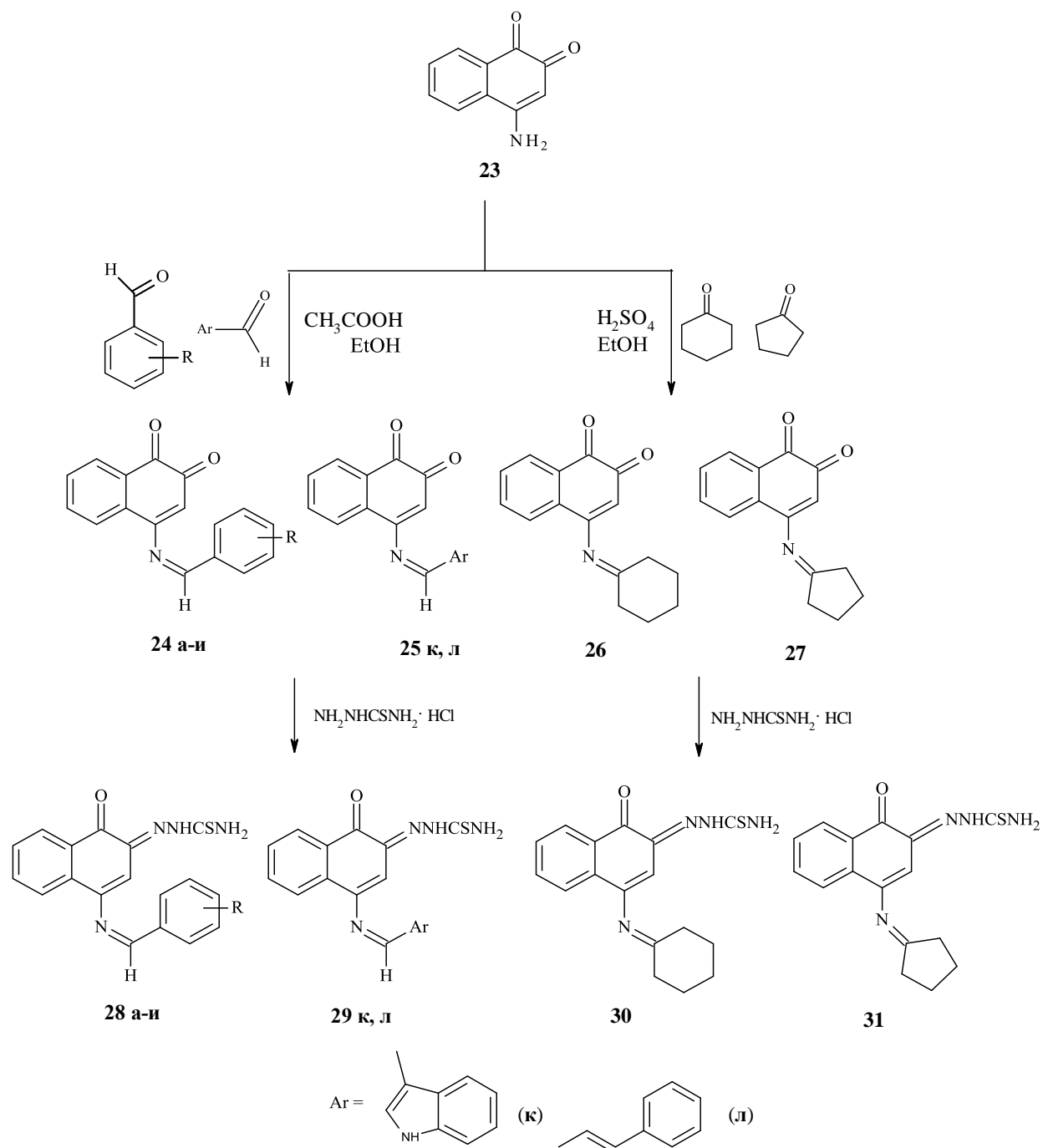
В работах [19, 56] описаны способы получения 4-арилиденамино-1,2-нафтохинонов и 4-циклоалкилиденамино-1,2-нафтохинонов из 4-амино-1,2-нафтохинона (**23**), получаемого, в свою очередь, по схеме 11 из 4-азидо-1,2-нафтохинона [1].

Схема 11



4-Амино-1,2-нафтохинон **23** вводился в реакции с карбонильными соединениями (альдегидами и кетонами). При этом получались замещенные 4-арилиденамино-1,2-нафтохиноны (**24 а-и**, **25 к,л**) и 4-циклоалкилиденамино-1,2-нафтохиноны (**26**, **27**). Кроме того, полученные продукты **24-27** вводились в реакции с тиосемикарбазидом (схема 12).

## Схема 12



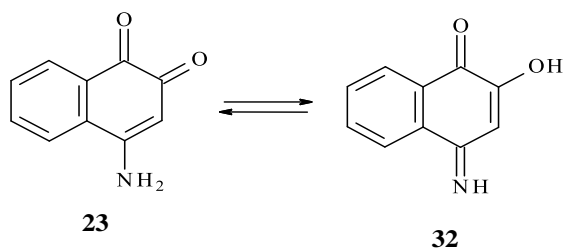
Полученные соединения **28-31**, представляющие интерес в плане их биологического действия, проявили противораковую активность, близкую к доксорубину. На основе скрининга цитотоксичности предварительное исследование взаимосвязи структуры и активности показало, что соединения с электронодонорными группами в бензольном кольце, как правило, более

эффективны, чем соединения, содержащие электроноакцепторные заместители.

### 1.3. Амин-иминная таутомерия 4-амино-1,2-нафтохинонов и 2-гидрокси-1,4-нафтохинониминов

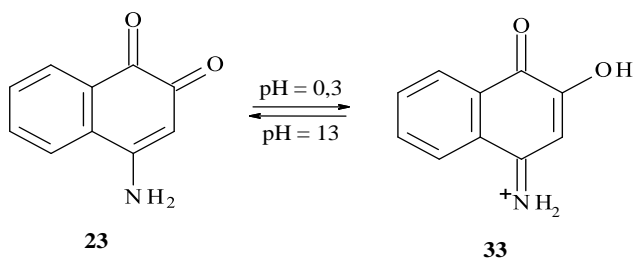
Впервые таутомерия аминанафтохинонов была изучена Л. Физером в 1934 году [57]. Методом потенциометрического титрования было доказано, что лишь в сильнощелочной среде 4-амино-1,2-нафтохинон (**23**) существует в виде 2-гидрокси-1,4-нафтохинон-4-имина (**32**). В иных условиях преобладающим таутомером является 4-амино-1,2-нафтохинон (схема 13).

Схема 13



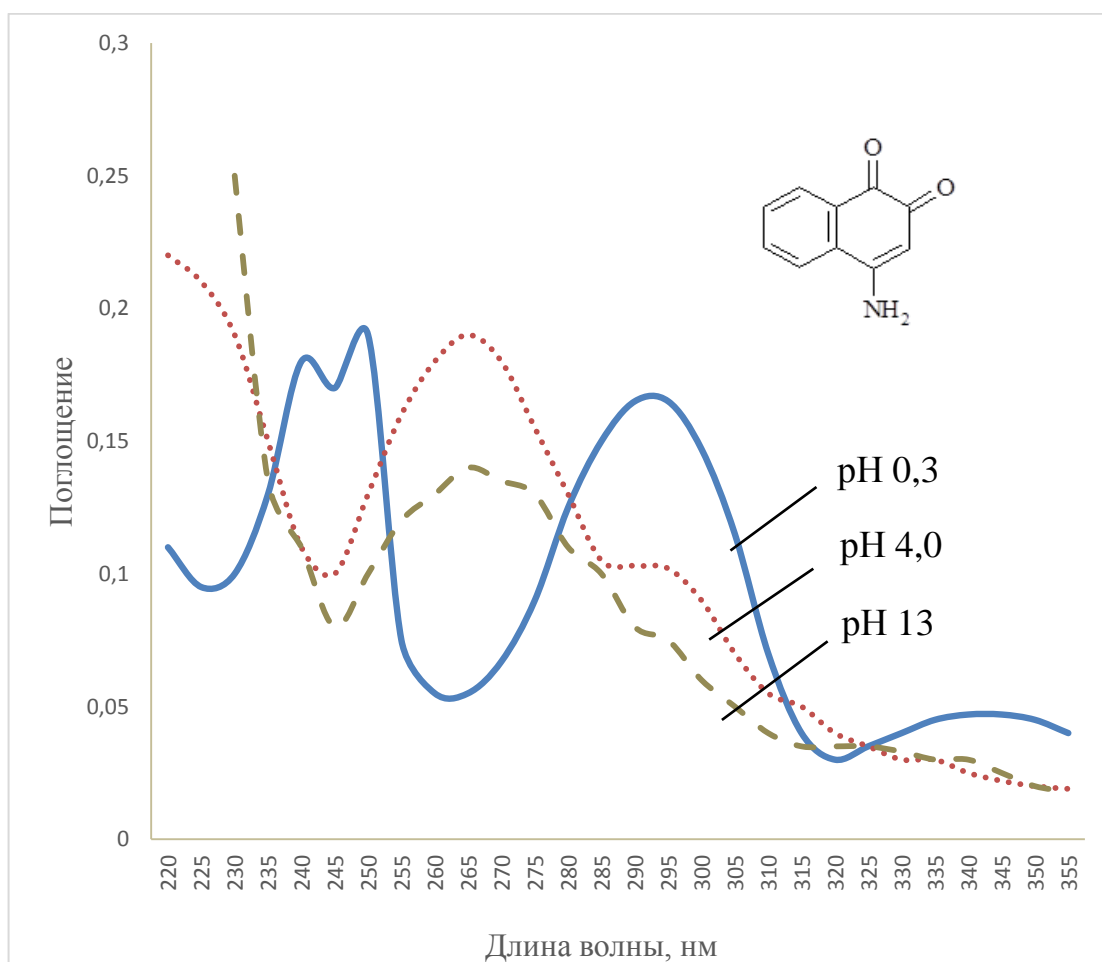
В работах, опубликованных в 1967 – 1980 [46, 50, 54, 58], получены данные, уточняющие результаты, представленные в статье [57]. Эти работы выполнены с широким привлечением спектрофотометрического метода, а также данных ЯМР  $^1\text{H}$  и ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Например, спектрофотометрические данные, полученные для 4-амино-1,2-нафтохинона при варьировании pH среды в пределах 0,3-13 свидетельствуют о том, что в сильнокислой среде (pH = 0,3) исходный хинон протонируется с образованием катиона **33** (схема 14):

Схема 14



При  $\text{pH} = 0,3$  в спектре 4-амино-1,2-нафтохинона имеется два близко расположенных максимума поглощения в области около 250 нм; в то же время, при  $\text{pH} = 4,0$  и 13 подобные пики отсутствуют. Электронные спектры поглощения, полученные при  $\text{pH} = 4,0$  и 13 идентичны, за исключением величины поглощения в области 260-280 нм. Предполагается, что 4-амино-1,2-нафтохинон в сильнощелочной среде ( $\text{pH} = 13$ ) существует именно в 1,2-хиноидной форме (рисунок 2).

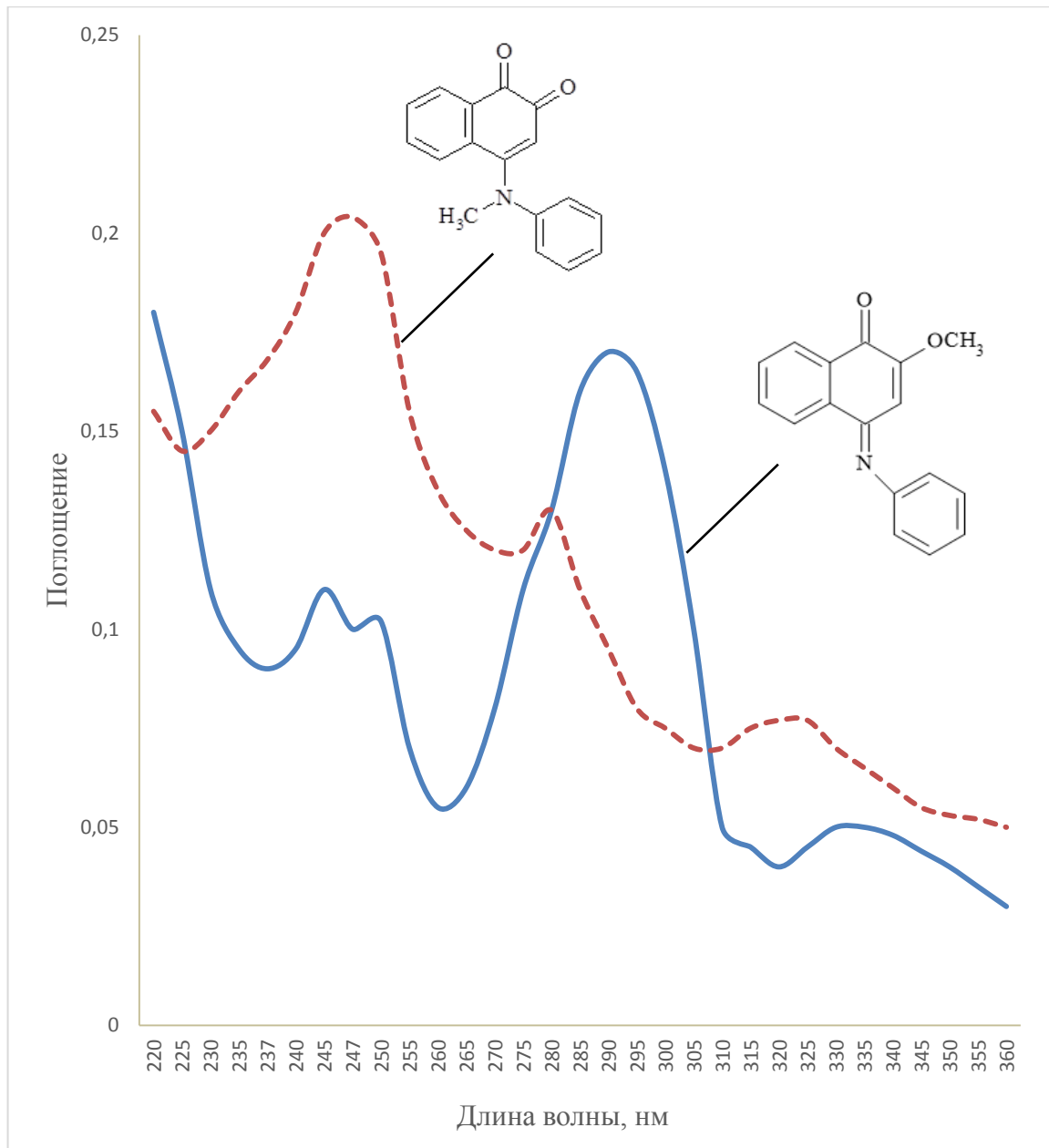
**Рисунок 2.** Электронные спектры поглощения 4-амино-1,2-нафтохинона (**23**) при различных значениях  $\text{pH}$



ЭСП 4-(N-метиланилино)-1,2-нафтохинона подобен УФ-спектру 4-амино-1,2-нафтохинона при  $\text{pH} = 4,0$  и 13, однако, смещен гипсохромно на 25 нм.

Структура таутомеров подтверждалась получением УФ спектров их фиксированных форм (рисунок 3):

**Рисунок 3.** Электронные спектры поглощения 4-(N-метиланилино)-1,2-нафтохинона и 2-метокси-1,4-нафтохинон-4-анила.



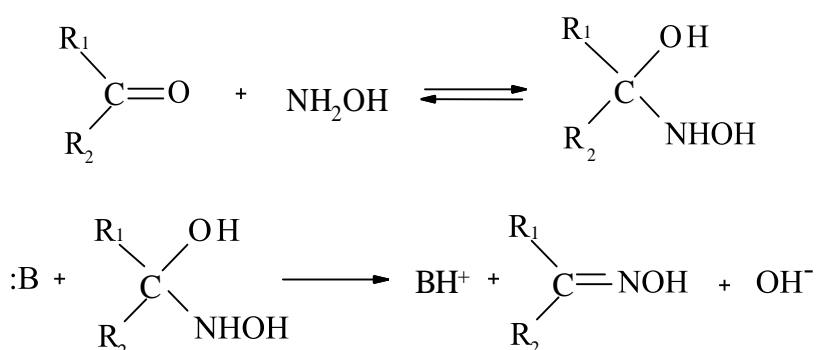
Наиболее существенным отличием между спектрами является наличие двух максимумов поглощения 246 и 251 нм в спектре 2-метокси-1,4-нафтохинон-4-анила. Эти пики характерны для таутомеров, подобных 4-амино-1,2-нафтохинону.

## 1.4. Оксимирование полициклических хинонов

Оксимирование карбонильных соединений, а также иминов нередко зависит от условий проведения этих реакций. Такие реакции, как правило, катализируются как кислотами, так и основаниями [59].

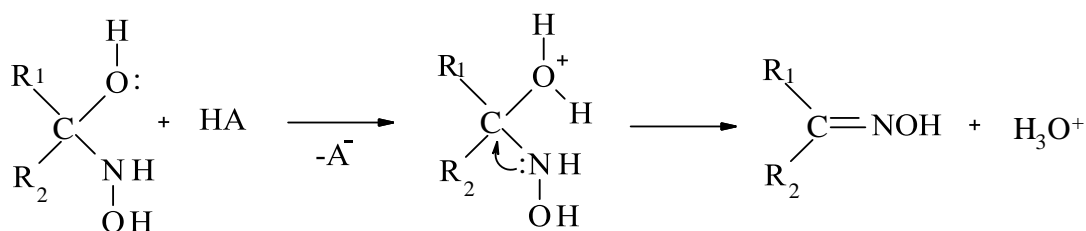
Дегидратация тетраэдрического интермедиата при общем основном катализе протекает, по-видимому, путем NH-депротонирования с последующим отщеплением гидроксид-иона (схема 15) [60]:

Схема 15



При общем кислотном катализе (схема 16), очевидно, протонируется гидроксильная группа, связанная с атомом углерода с последующей дегидратацией интермедиата **34**:

Схема 16

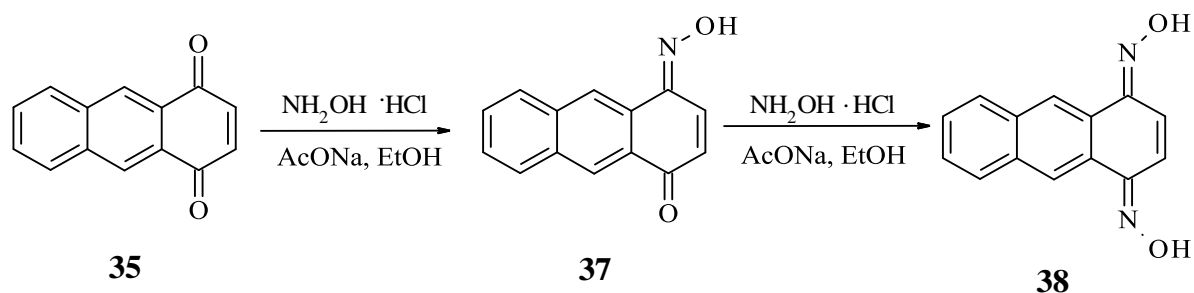


### 1.4.1. Оксимирование антрахинонов

1,2- И 1,4 – антрахиноны реагируют с гидроксиламином довольно легко. При нагревании с гидрохлоридом гидроксиламина и ацетатом натрия в этаноле 1,4-антрахинон (**35**) легко переходит сначала в монооксим **37**, затем в диоксим **38** [61] (схема 17):

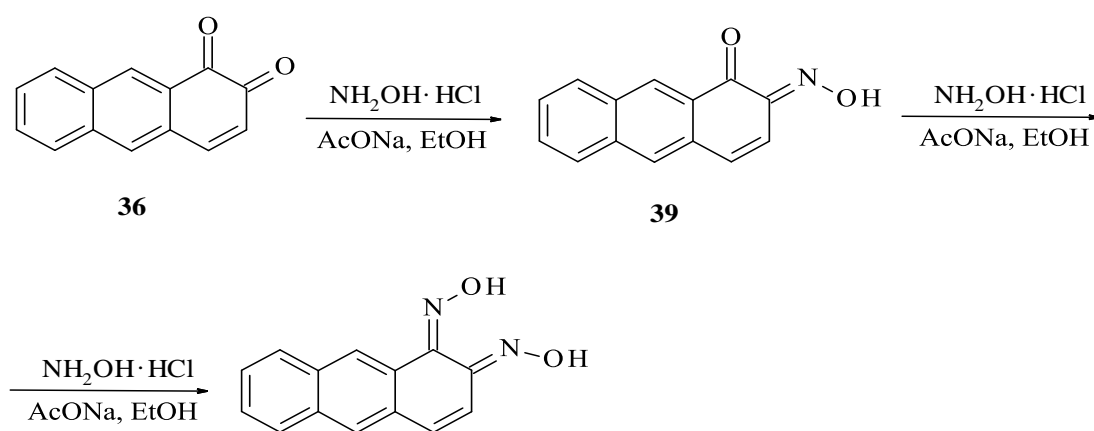


## Схема 17



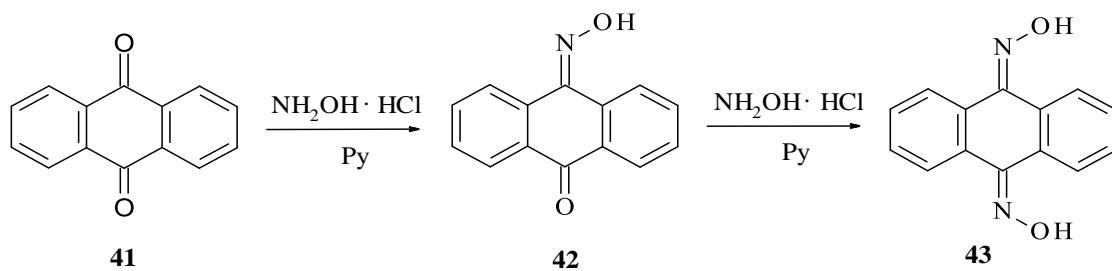
1,2-Антрахинон (36) в подобных условиях дает 2-оксим 39. При продолжительном кипячении образуется диоксим 40 (схема 18):

## Схема 18



9,10-Антрахинон (41) оксимируется в более жестких условиях - лишь при многочасовом нагревании с гидрохлоридом гидроксилamina в пиридине [62], образуя сначала монооксим 42, затем диоксим 43 (схема 19). Очевидно, оксимирование 9,10-антрахинона пространственно затруднено и протекает медленнее вследствие структурной особенности субстрата.

## Схема 19

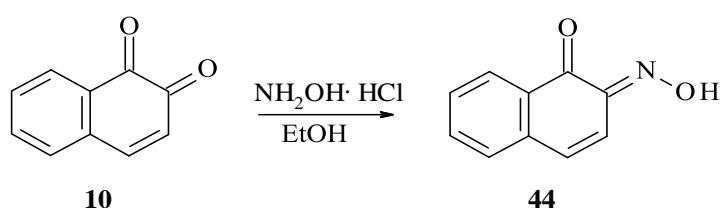


### 1.4.2. Оксимирование нафтохинонов

1,2- И 1,4-нафтохиноны подвергаются реакции оксимирования, причем в зависимости от условий могут быть получены моно- и диоксими.

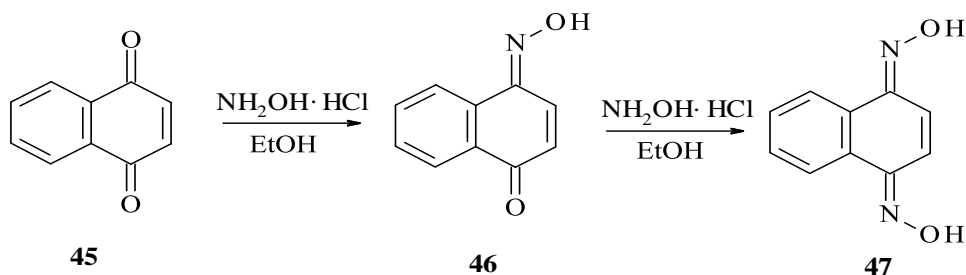
Взаимодействие 1,2-нафтохинона с гидрохлоридом гидроксиламина в кипящем этаноле приводит к 1,2-нафтохинон-2-оксиму (**44**) (схема 20). На направление протекания реакции, очевидно, влияет пространственное экранирование карбонильной группы.

Схема 20



1,4-Нафтохинон (**45**) реагирует с гидрохлоридом гидроксиламина в кипящем этаноле в присутствии небольшого количества  $\text{HCl}$  [63] с образованием монооксима **46**. При более продолжительном нагревании из 1,4-нафтохинона образуется 1,4-нафтохинондиоксим (**47**) (схема 21):

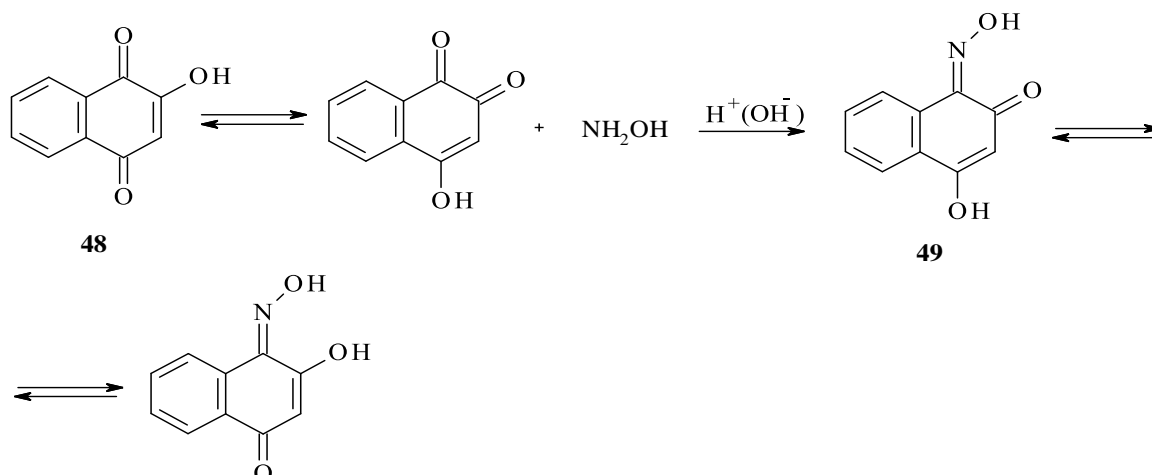
Схема 21



### 1.4.3. Оксимирование производных 1,2-нафтохинона

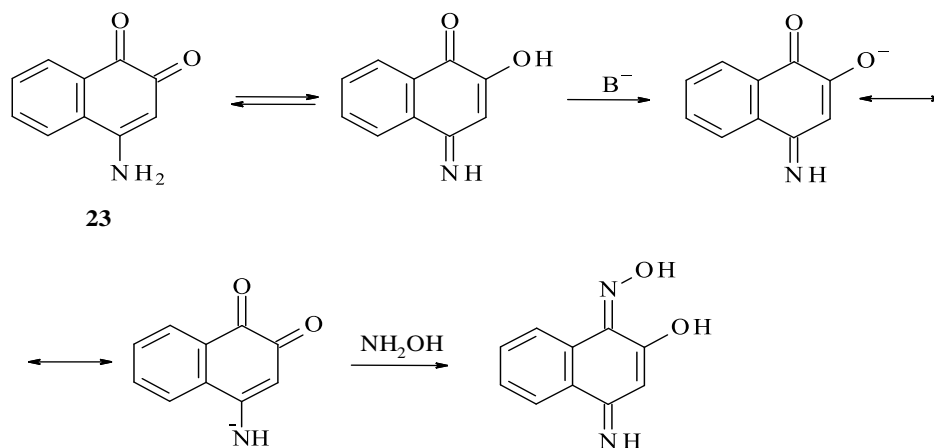
2-Гидрокси-1,4-нафтохинон (**48**), в принципе, таутомерный 4-гидрокси-1,2-нафтохинону, избирательно оксимируется в положение 1, при этом получается оксим **49** [24] (схема 22).

## Схема 22



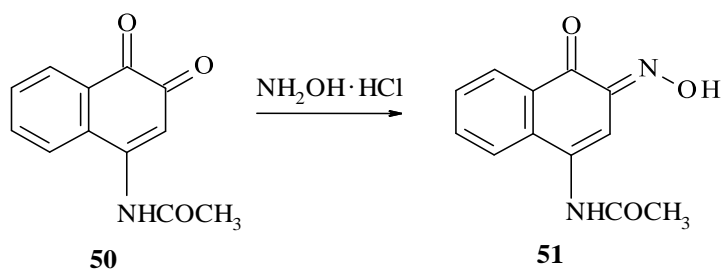
В работе [64] показано, что 4-амино-1,2-нафтохинон как в кислой, так и в щелочной среде оксимируется в положение 1. Аналогично ведет себя 4-анилино-1,2-нафтохинон. Возможно, в щелочной среде исходный 4-амино-1,2-нафтохинон депротонируется с образованием соответствующего аниона [65], который оксимируется в положение 1 (схема 23):

## Схема 23



4-Ацетиламино-1,2-нафтохинон (**50**) в отличие от 4-амино-1,2-нафтохинона (**23**) оксимируется в положение 2. Продуктом реакции является оксим **51** (схема 24):

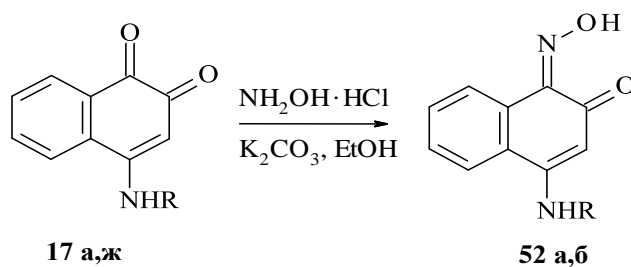
## Схема 24



По-видимому, ацетиламиногруппа, в отличие от аминогруппы, находящейся в положении 4, в меньшей степени дезактивирует положение 2, по которому идет оксимирование.

Коллективом авторов [21] получены оксимы **52 а,б** путем конденсации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов (**17**) с гидроксиламином (схема 25):

## Схема 25

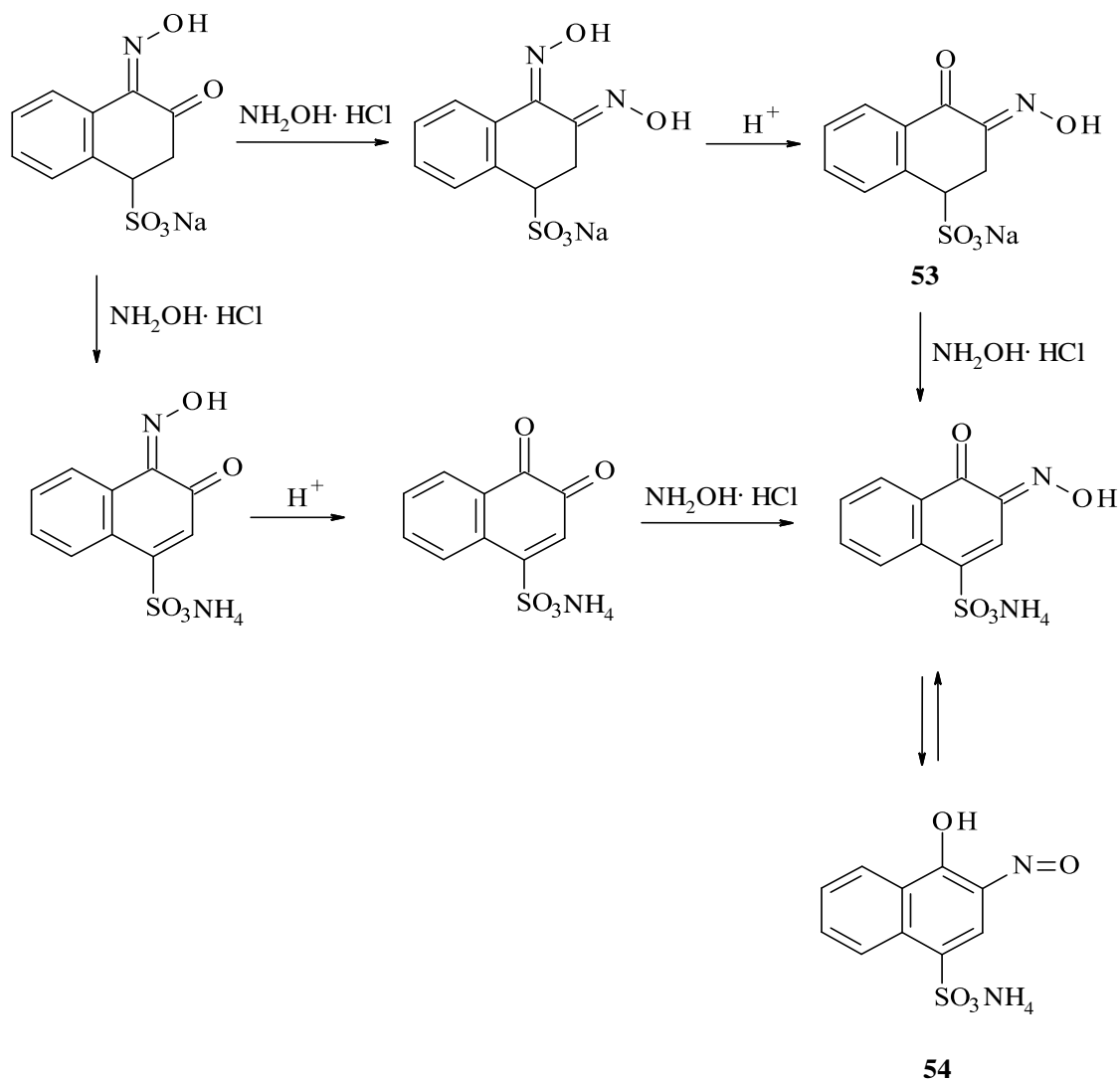


**17** R = Ph (**а**), *p*-OMePh (**ж**)

**52** R = Ph (**а**), *p*-OMePh (**б**)

Интересный вариант оксимирования производного 1,2-нафтохинон-1-оксима представлен в работе [66]. Показано, что взаимодействие солянокислого гидроксиламина с бисульфитным производным  $\alpha$ -нитрозо- $\beta$ -нафтола приводит к 3-оксо-4-гидроксииминонафталин-1-сульфонату аммония (**54**) (схема 26). Промежуточным продуктом перегруппировки Богданова является 3,4-дигидро-1,2-нафтохинон-2-оксим-4-сульфо кислота (**53**), которая окисляется солянокислым гидроксиламином:

## Схема 26



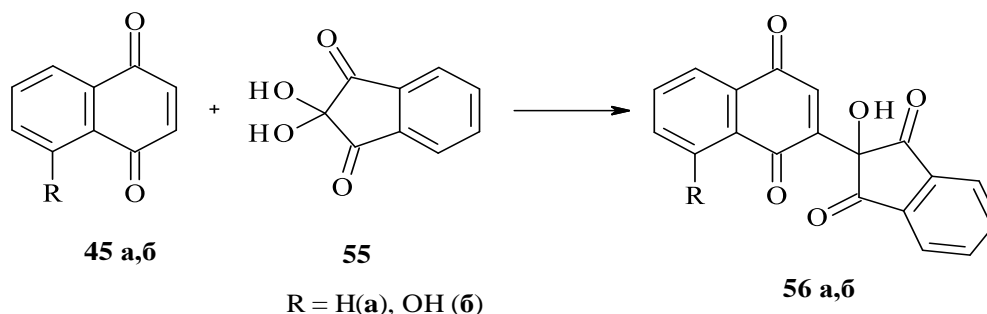
Установлено, что подобным путем реагируют и 1-нитропроизводные 2,6-диоксонафталина.

### 1.5. Реакции 1,4-нафтохинонов и их аминопроизводных с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином)

Интересные результаты получены при изучении реакций 1,4-нафтохинона (**45 а**) и 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (**45 б**) с нингидрином (**55**). Найдено, что 1,4-нафтохинон и 5-гидрокси-1,4-нафтохинон при продолжительном кипячении с нингидрином в 2-пропанол с уксусной

кислотой превращаются в 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионы (**56 а,б**) с хорошим выходом (52-63%) (схема 27):

Схема 27

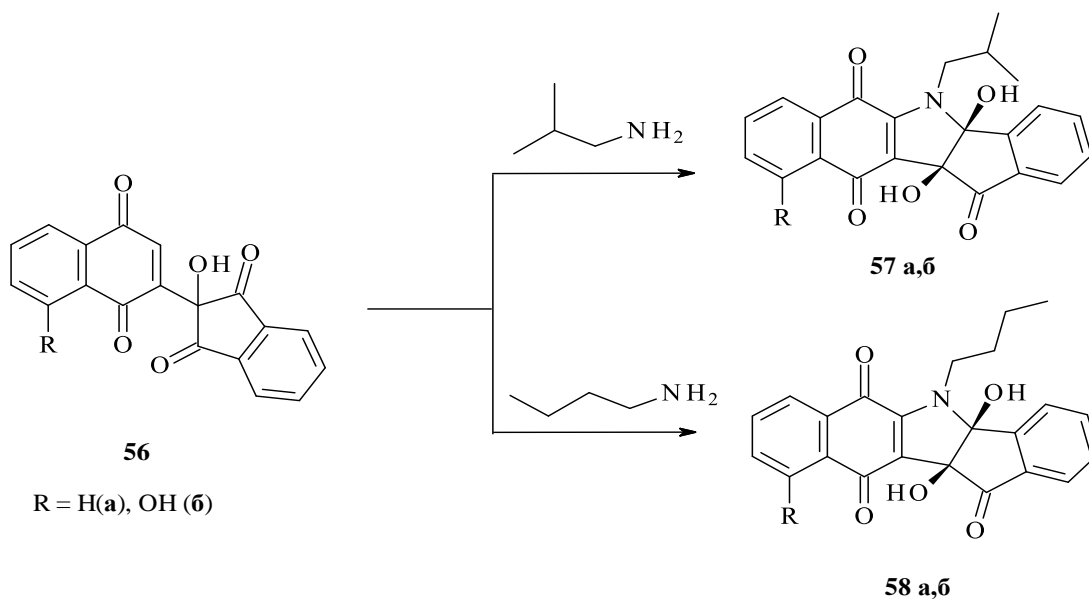


Установлено, что продукт **56 а** образуется также при многочасовом кипячении хинона **45а** с нингидрином в *o*-ксилоле с выходом 67% в расчете на прореагировавший 1,4-нафтохинон.

Отметим, что превращение исходных 1,4-нафтохинонов в конечные 2-(2-гидрокси-1,3-диоксо-2,3-дигидро-1H-инден-2-ил)нафталин-1,4-дионы (**56 а,б**) протекает как при кипячении в 2-пропаноле с уксусной кислотой, так и при кипячении в безводном *o*-ксилоле. Особенность этих реакций заключается в том, что ни одна из стадий не требует участия внешних окислителей или восстановителей.

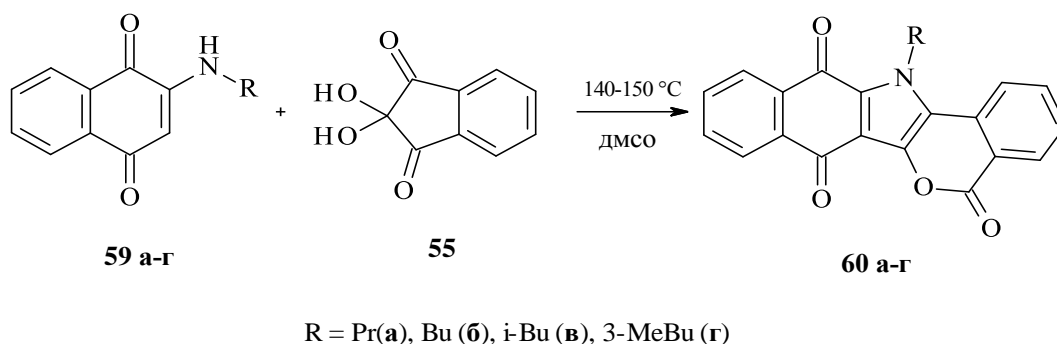
Заметим, что полученные продукты **56** реагируют с первичными алкиламинами, превращаясь в 4b,11b-дигидрокси-5-изобутил-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12(11bH)трион (**57**) и 5-бутил-4b,10,11b-тригидрокси-4b,5-дигидробензо[f]индено[1,2-b]индол-6,11,12-(11bH)трион (**58**), перспективные для испытания их биологической активности (схема 28).

## Схема 28



В работе [67] изучено взаимодействие 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов (59) с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом. Установлено, что 2-алкиламино-1,4-нафтохиноны чувствительны к действию нингидрина в различных растворителях (этанол, этилцеллозольв, ДМСО) (схема 29). Препаративно удобным оказалось использование в качестве растворителя ДМСО в присутствии метансульфо кислоты. В таких условиях время реакции составляло ~ 30 минут при 140-150 °С, а конечные продукты - 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионы (60 а-г) выделялись даже из теплого ДМСО и не требовали дополнительной очистки.

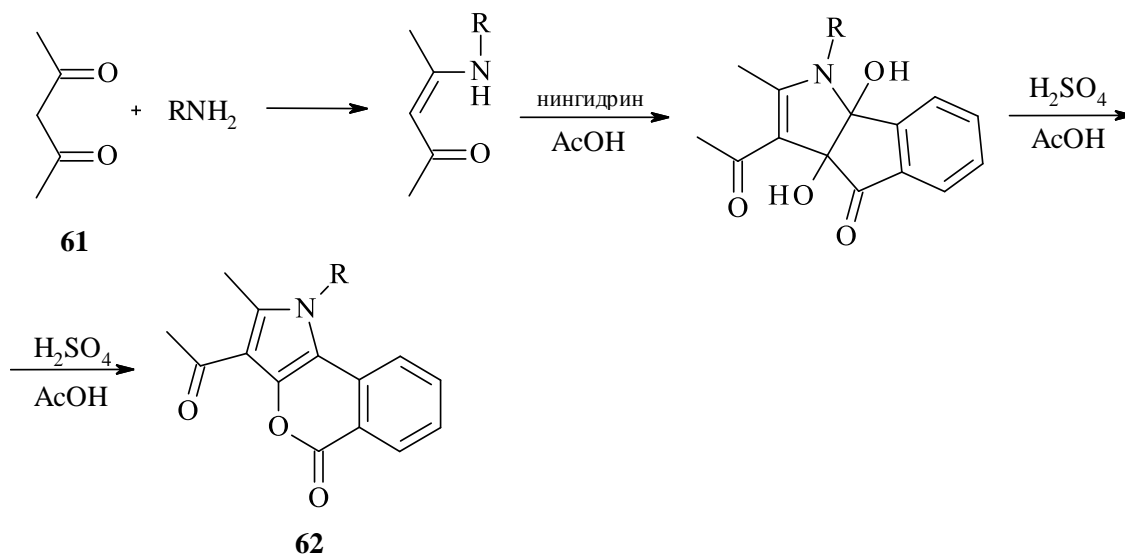
## Схема 29



Строение полученных 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов (60 а-г) подтверждено современными физико-химическими методами, в т.ч. данными РСА.

Близкой к описанной выше реакции является синтез 3-ацетил-2-метилизохромено[4,3-*b*]пиррол-5[1*H*]-онов (**62**) на основе ацетилацетона (**61**), первичных аминов и нингидрина [68, 69] (схема 30):

**Схема 30**



Синтезированные продукты **62** содержат пиррольный и изохромоновый фрагменты и вызывают интерес в связи с противогрибковой [70], антиоксидантной [71], антибактериальной [72] и противоаллергической [73] активностью производных изокумаринов. Производные 1,4-нафтохинона, конденсированные по положениям 2,3 с пиррольным ядром, проявляют противоопухолевую и антибиотическую активность [74-76]. Данные об испытаниях биологической активности полученных веществ **62** в цитируемой статье [78] не приводятся.

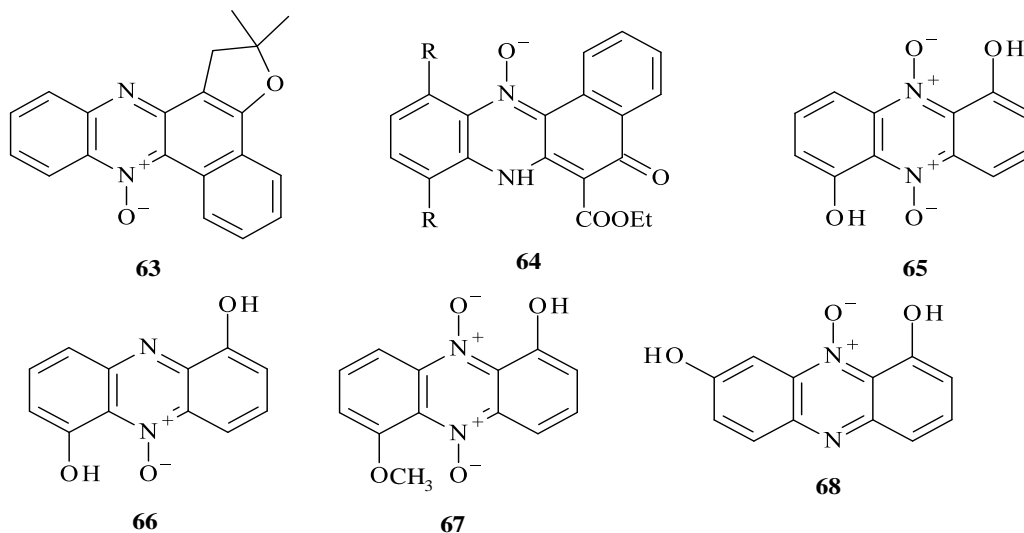
### 1.6. Синтез и практическая значимость феназинов и их производных

Интерес к феназинам, феназин-*N*-оксидам и *N,N'*-диоксидам обусловлен, в основном, различными видами их биологической активности [78-80]. Кроме того, *N*-оксиды феназинов являются потенциальными источниками оксида азота(II) [15]. Оксид азота  $\text{NO}$  в организме играет ключевую роль в контроле васкулярного тонуса, участвует в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, в регуляции дыхания, иммунитета и



нейропередаточных механизмах, является цитотоксическим и цитостатическим агентом. Таким образом, поиск различных соединений, способных служить генераторами оксида азота в организме, является активно развивающимся направлением в химии.

**Рисунок 4.** N-Оксиды феназина

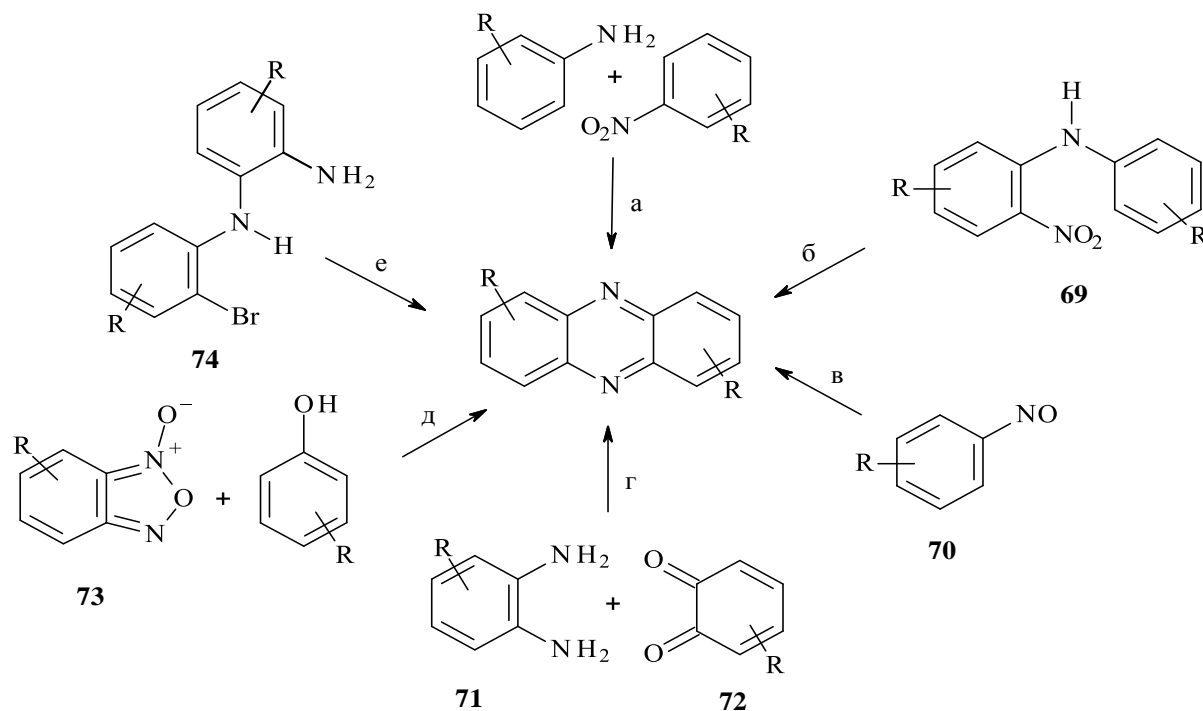


N-Оксиды феназинов **63-64** проявляют высокую антимикробную и противомаларийную активность [81-83]. Из источников микробиологического происхождения были выделены и идентифицированы некоторые природные N-оксиды феназина (рисунок 4): 5-оксид 1,6-диоксифеназина (**66**), миксин (**67**), 10-оксид-1,8-диоксифеназина (**68**), структурно аналогичные природному антибиотику иодинину (N,N'-диоксид-1,5-дигидроксифеназина) (**65**), аналоги которого представляют собой возможные антимикробные агенты. Синтез иодинина, осуществленный С. Б. Серебряным, В. П. Чернецким и А. И. Киприановым в 1950 г. стал первым синтезом антибиотика, выполненным в СССР [84]. Миксин в виде комплексного соединения с медью проявляет антимикробную активность [85] и применяется в ветеринарии [86]. Известно также, что некоторые производные феназина используются в качестве красителей (анилиновый черный, индантреновый синий, сафранин красный) [87]. На основе бензо[а]феназина синтезированы полимеры для фотоэлектрических устройств [88].

Для синтеза феназинов, феназин-N-монооксидов и N,N'-диоксидов пригодны различные исходные вещества [89]. Многие N-оксиды или N,N'-диоксиды могут быть получены прямым окислением соответствующих феназинов. Обычно реакция протекает легко в растворе перекиси водорода в уксусной кислоте при 50-55 °С с последующим разбавлением реакционной массы водой. Иногда N-оксиды феназина получают частичным восстановлением N,N'-диоксидов [86].

На схеме 31 представлены различные пути к феназину, а стало быть, к N-оксидам и N,N'-диоксидам, благодаря способности феназина легко окисляться.

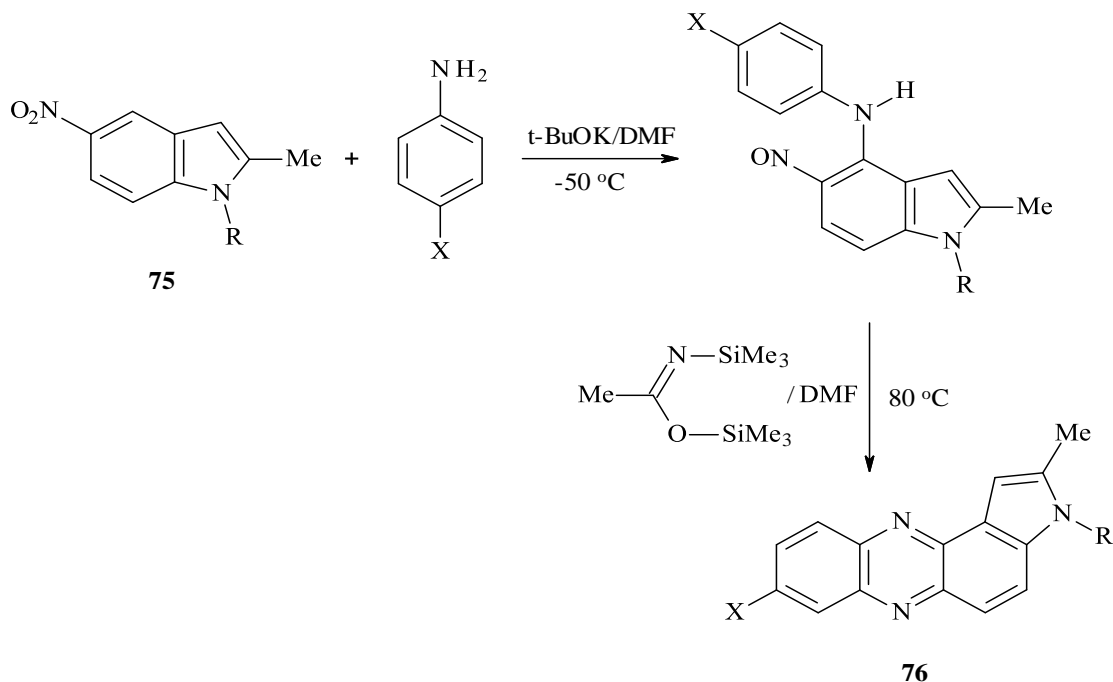
Схема 31



Одним из старейших методов получения феназина является конденсация нитробензолов и анилинов в присутствии оснований по Волю-Ауэ (путь а) [90]. Синтез феназинов по Холлиману представляет собой циклизацию орто-нитродифениламинов **69**, индуцированную основанием (путь б) [91]. В реакции Бамбергера–Хэма нитрозобензолы **70** димеризуются в кислой среде с образованием феназинов (путь в) [92]. Другими методами являются конденсация орто-фенилендиаминов **71** с орто-хинонами **72** (путь

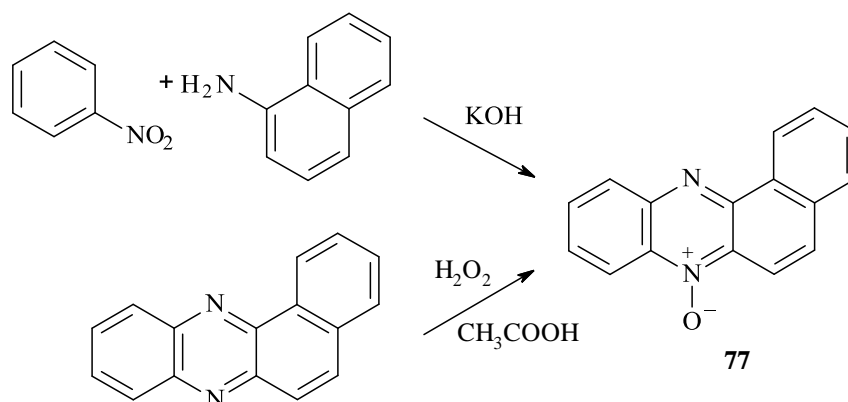
г) [93, 94], реакция бензофуроксанов **73** и фенолов (Бейрутская реакция) (путь д) и катализируемая палладием циклизация 2-амино-2'-бромифенилендиаминов **74** (путь е) [95]. Возможно также получение феназинов **76** исходя из замещенных индолов **75** (схема 32).

Схема 32



Реакция Воля – Ауэ между нитробензолом и 1-нафтиламином дает 7-оксид бензо[а]феназина (**77**), идентичный получаемому путем окисления бензо[а]феназина перекисью водорода (схема 33) [96]:

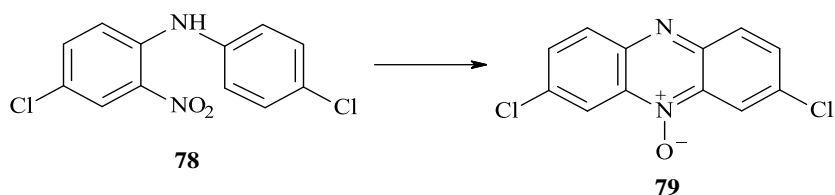
Схема 33



Кросс [97] осуществил циклизацию 4-хлор-2-нитродифениламина (**78**) в 10-оксид 2-хлорфеназина (**79**) с при температуре  $130\text{--}150\text{ }^\circ\text{C}$  с выходом 30-

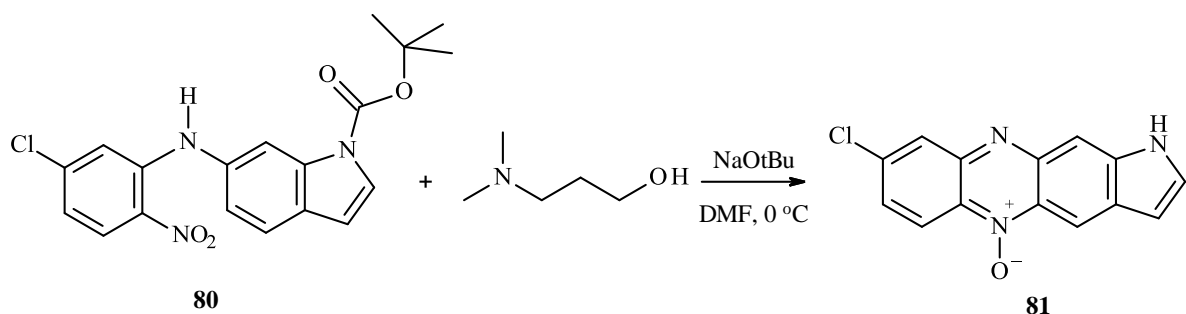
39%. Циклизация 4'-замещенных 2-нитродифениламинов может происходить в присутствии олеума (схема 34).

Схема 34



8-Хлоро-1*H*-пирроло[2,3-*b*]феназин-5-оксид (**81**), полученный путем внутримолекулярной конденсации соединения **80** (схема 35), является первым представителем линейной гетероциклической системы N-оксида пирролофеназина [98].

Схема 35



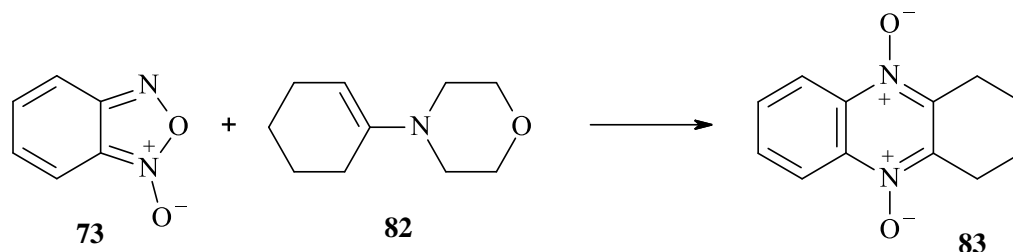
Путем взаимодействия бензофуроксанов с различными субстратами был синтезирован целый ряд феназин N-оксидов и феназин-N,N'-диоксидов. Многие из получаемых таким образом веществ проявляют различные виды биологической активности.

Фуроксановое кольцо бензофуроксанов способно трансформироваться в шестичленный цикл с одной или двумя N-оксидными группами, если на бензофуроксаны действовать достаточно сильными нуклеофилами, содержащими в  $\alpha$ -положении к нуклеофильному центру или при самом нуклеофильном центре группу, склонную к анионоидному отщеплению. Эту реакцию называют бейрутской, по имени города, где произошло ее открытие. [99].

Хададин и Исидоридес в 1965 году [100] обнаружили, что бензофуроксан **73** реагирует с 1-морфолиноциклогексеном (**82**) с

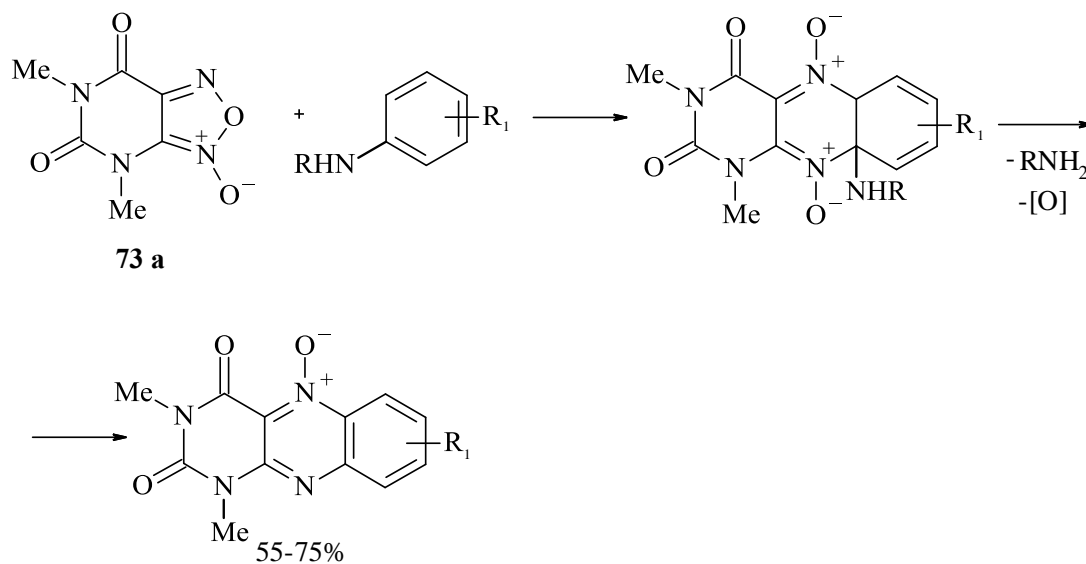
образованием N,N'-диоксида 1,2,3,4-тетрагидрофеназина (**83**) (схема 36). Другие производные циклогексанона, например, азометины, взаимодействуют с бензофуроксаном аналогично.

Схема 36



При взаимодействии аналога бензофуроксана **73 а** с анилинами роль основания выполняет избыток ароматического амина. Реакция протекает при длительном нагревании и завершается образованием пиазинового кольца, содержащего одну N-оксидную группу вместо обычных двух [101] (схема 37).

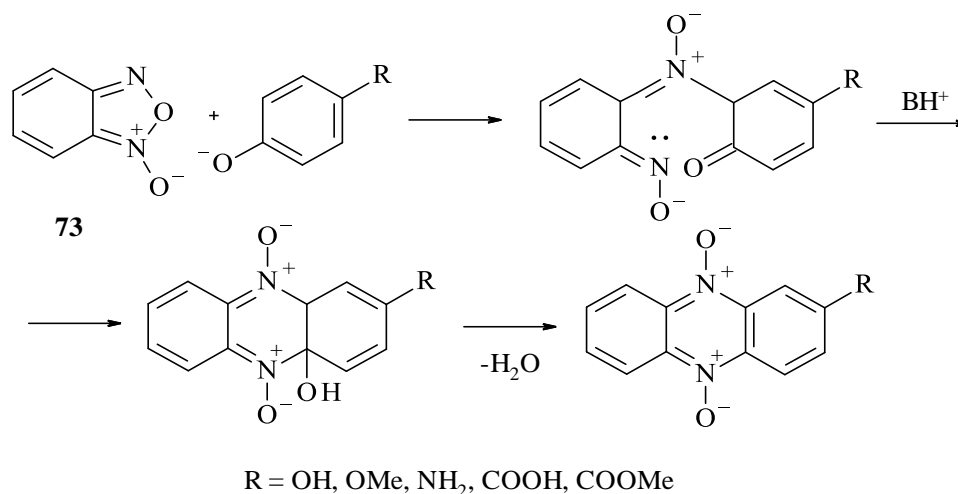
Схема 37



Реакция с первичными ароматическими аминами аналогична реакции с фенолами с тем отличием, что ароматические амины всегда взаимодействуют с участием орто-положения, тогда как фенолы могут реагировать также пара-положением.

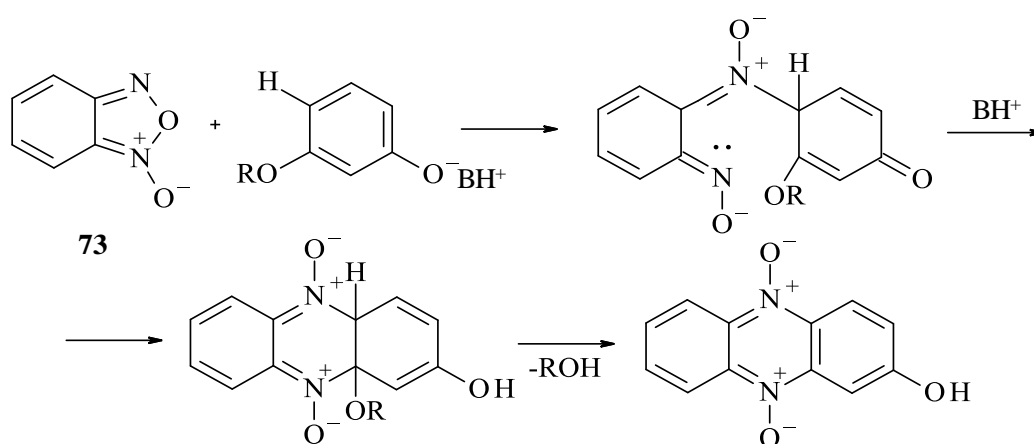
Фенолы реагируют с бензофуроксанами **78** в среде воды, метанола и ТГФ в присутствии оснований [102, 103]. Реакции проводятся при комнатной температуре или при слабом нагревании, выходы составляют 20-95%. При атаке орто-положением реакция протекает с отщеплением воды (схема 38):

Схема 38



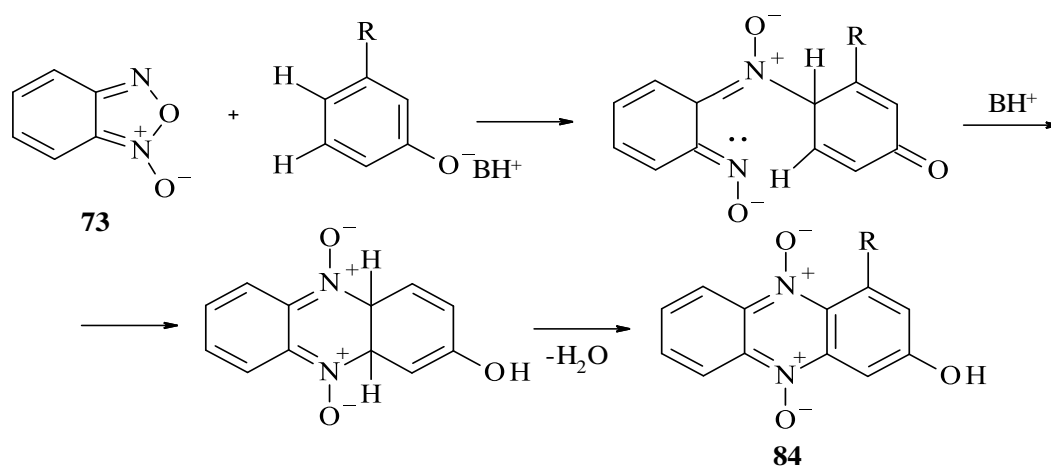
При атаке пара-положением фенольный гидроксил сохраняется, отщепляется водород из этого положения и находящийся в мета-положении относительно фенольного гидроксила заместитель. Данный процесс представлен на схеме 39.

Схема 39



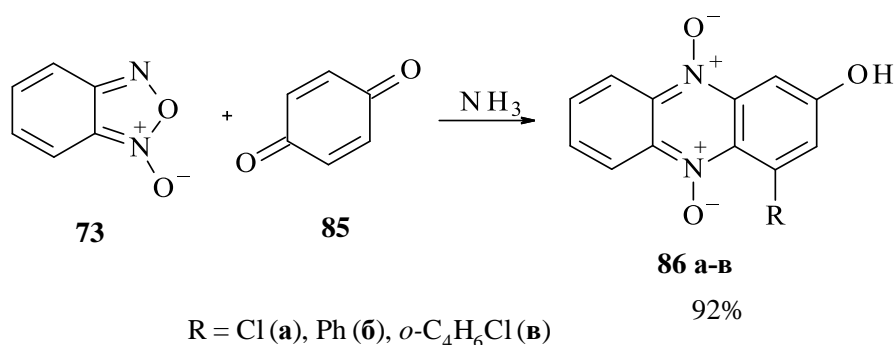
Сходным путем образуется продукт **84**, если в молекуле фенола заместителя нет или он не способен к отщеплению (схема 40). В этом случае отрываются атомы водорода, находящиеся в мета- и пара-положениях относительно фенольного гидроксила в исходной молекуле фенола:

## Схема 40



*n*-Бензохиноны **85** также используются для получения феназин-N-оксидов **86**. Они вступают в реакцию с бензофуроксаном **73** в присутствии аммиака в спиртовой среде (схема 41):

## Схема 41



## Заключение к литературному обзору

Как уже указывалось выше, простейший 1,2-нафтохинон нельзя назвать легкодоступным соединением. Между тем, его производные выделяются из растительного сырья и обладают различными полезными свойствами. Синтезированный ранее российскими химиками 6-бromo-1,2-нафтохинон проявлял противогерпетическую активность. При планировании настоящей диссертации мы посчитали необходимым рассмотреть различные варианты функционализации 1,2-нафтохинона с учетом имеющихся в литературе данных о продуктах, которые потенциально могут быть синтезированы на

его основе. Так, предполагалось рассмотреть удобные способы получения производных 1,2-нафтохинона, содержащих аминогруппу или замещенные amino- и иминогруппы в молекулах. Планировалось также с учетом известных данных о феназинах, феназин-N-оксидах и феназин-N,N-диоксидах – потенциальных источниках оксида азота NO и их других полезных свойствах рассмотреть синтетические подходы к феназин-N-оксидам на основе исходных 1,2-нафтохинонов. Предполагалось также изучить возможности amino-иминной таутомерии исследуемых веществ, физико-химические свойства и биологическую активность получаемых продуктов.

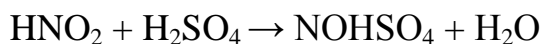
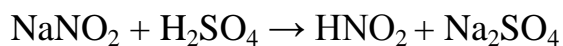
Реакции 1,2-нафтохинонов, содержащих в положении 4 ариламиногруппу с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом до выполнения данного исследования не были изучены. С учетом того, что многие гетероциклические соединения, получаемые на основе нингидрина, проявляют различные виды биологической активности, мы считали необходимым исследовать отношение аминопроводных 1,2-нафтохинона к нингидрину, изучить структуру и биологическую активность получаемых продуктов.



## ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

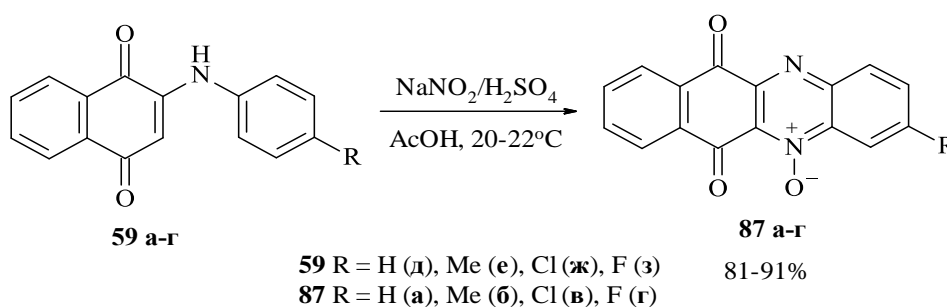
### 2.1. Превращение 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 7-оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионов под действием нитрозилсерной кислоты

Нитрозилсерная кислота широко применяется в органическом синтезе для нитрозирования органических соединений [104]. Для получения раствора нитрозилсерной кислоты сухой нитрит натрия растворяют в концентрированной серной кислоте при охлаждении до 5-10 °С, затем реакционную массу нагревают до 70-80°С, перемешивают до полного растворения нитрита натрия и охлаждают раствор до 15-20 °С [105]:



Ранее показано [106], что 2-ариламино-1,4-нафтохиноны (**86**) при их обработке нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при комнатной температуре превращаются в бензо[*b*]феназин-6,10-дион-5-оксиды (**87**) с высоким выходом (схема 42):

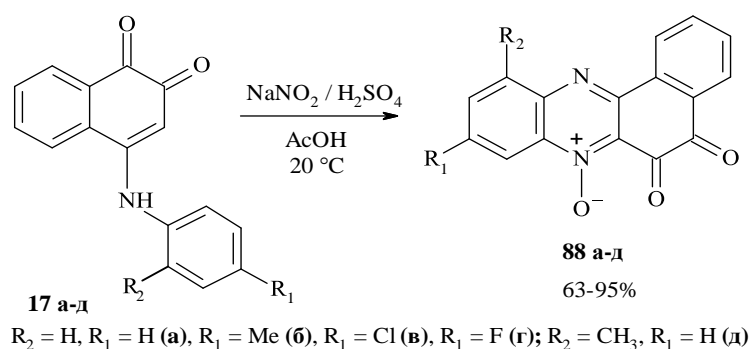
Схема 42



Интерес к феназин-N-оксидам обусловлен их потенциальной возможностью генерировать оксид азота (NO), который, как известно, играет важную роль в живых организмах [15].

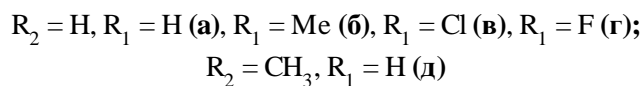
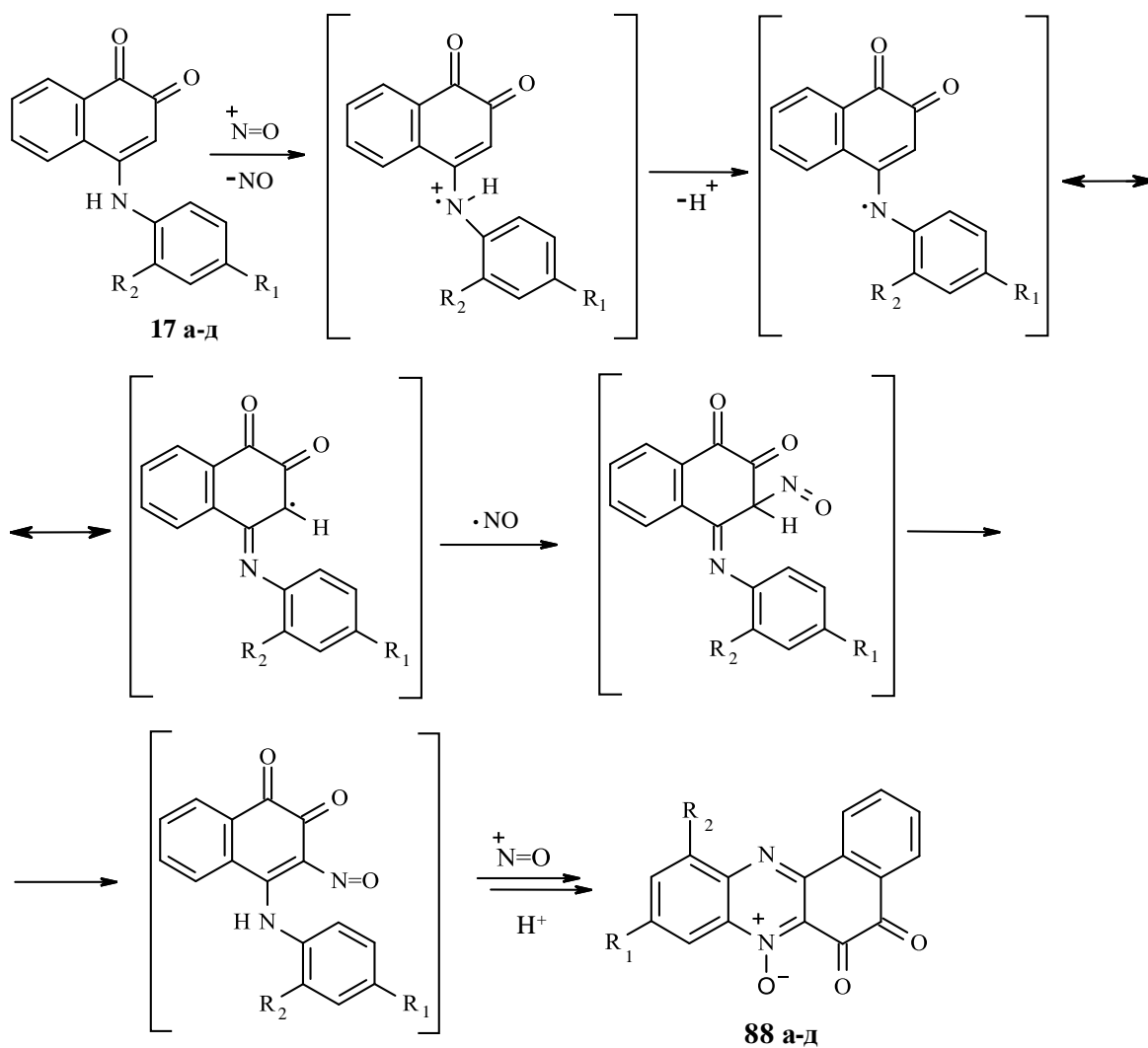
Нами изучена реакция 4-ариламино-1,2-нафтохинонов (**17**) с нитрозилсерной кислотой в уксусной кислоте при температуре 20-25 °С [107]. При использовании большого избытка нитрозилсерной кислоты выход 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (**88**) составлял 63-95% (схема 43):

## Схема 43



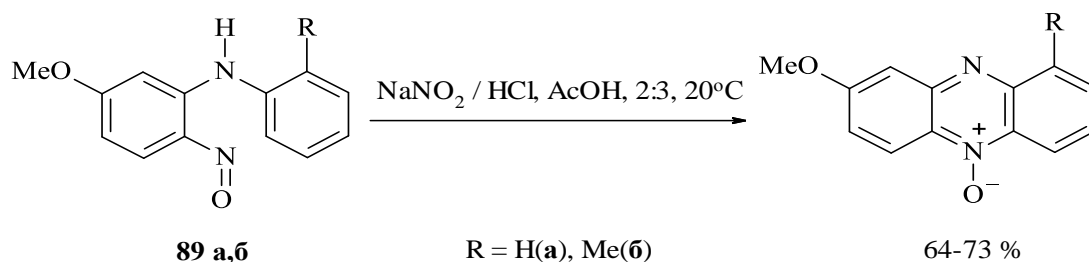
Учитывая, что превращение **17**→**88** возможно лишь при использовании избытка нитрозилсерной кислоты, можно полагать, что реакция протекает по катион-радикальному механизму (схема 44):

## Схема 44



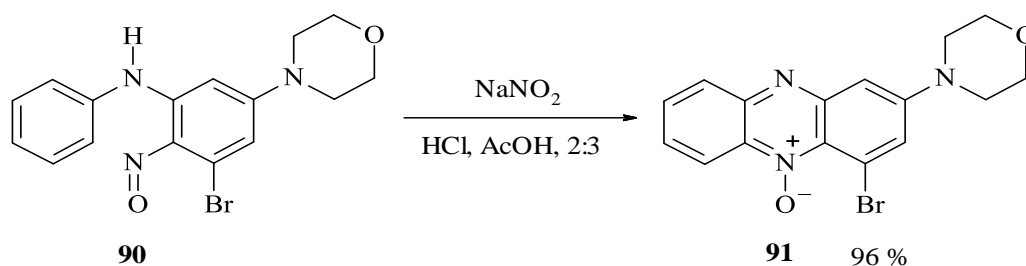
Подтверждением такого механизма может служить циклизация 5-метокси-2-нитрозодифениламина (**89**) [108] (схема 45):

Схема 45



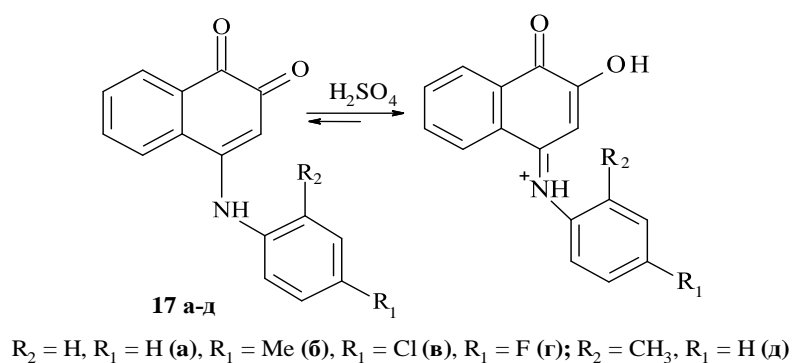
Очевидно, подобным путем протекает циклизация 1-анилино-3-бром-5-морфолино-2-нитрозобензола (**90**) (схема 46) с образованием 1-бром-3-(морфолин-4-ил)феназин-10-оксида (**91**) [109]:

Схема 46



Характерно, что циклизация **17**→**88** протекает именно в уксусной кислоте, а в концентрированной  $\text{H}_2\text{SO}_4$  исходные 4-ариламино-1,2-нафтохиноны **17** с нитрозилсерной кислотой не взаимодействуют. По-видимому, в серной кислоте исходные аминохиноны **17** нацело протонируются по карбонильной группе и далее не реагируют с нитрозилсерной кислотой (схема 47):

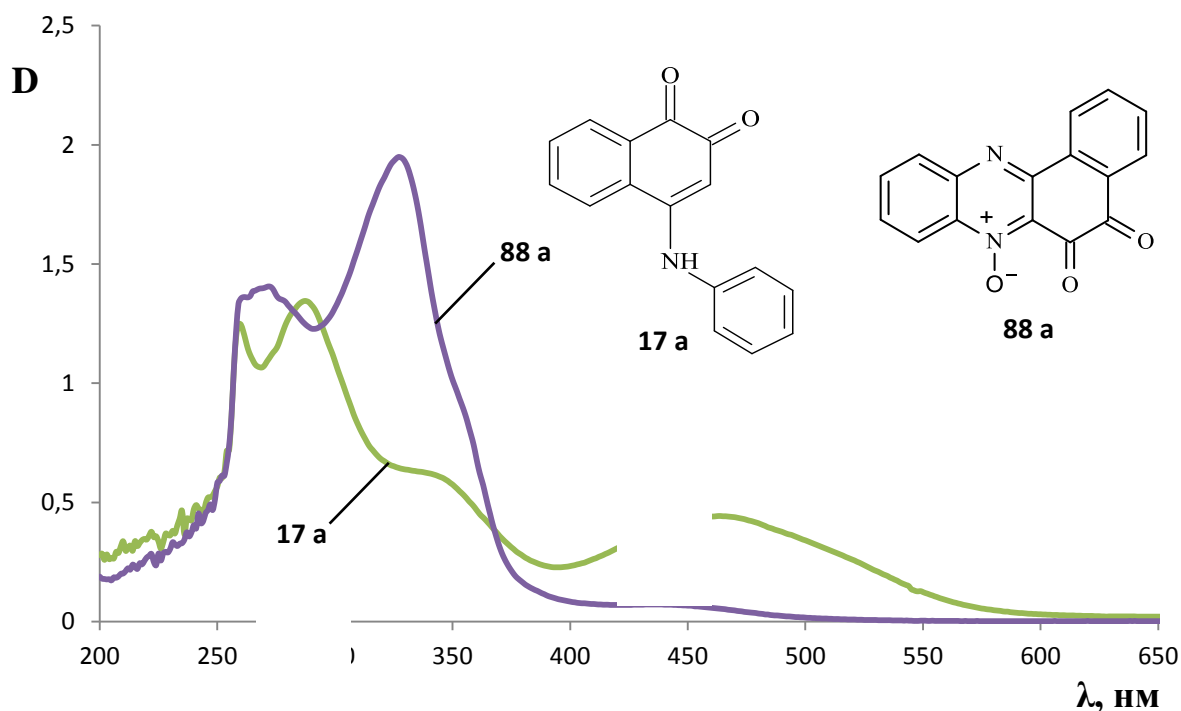
Схема 47



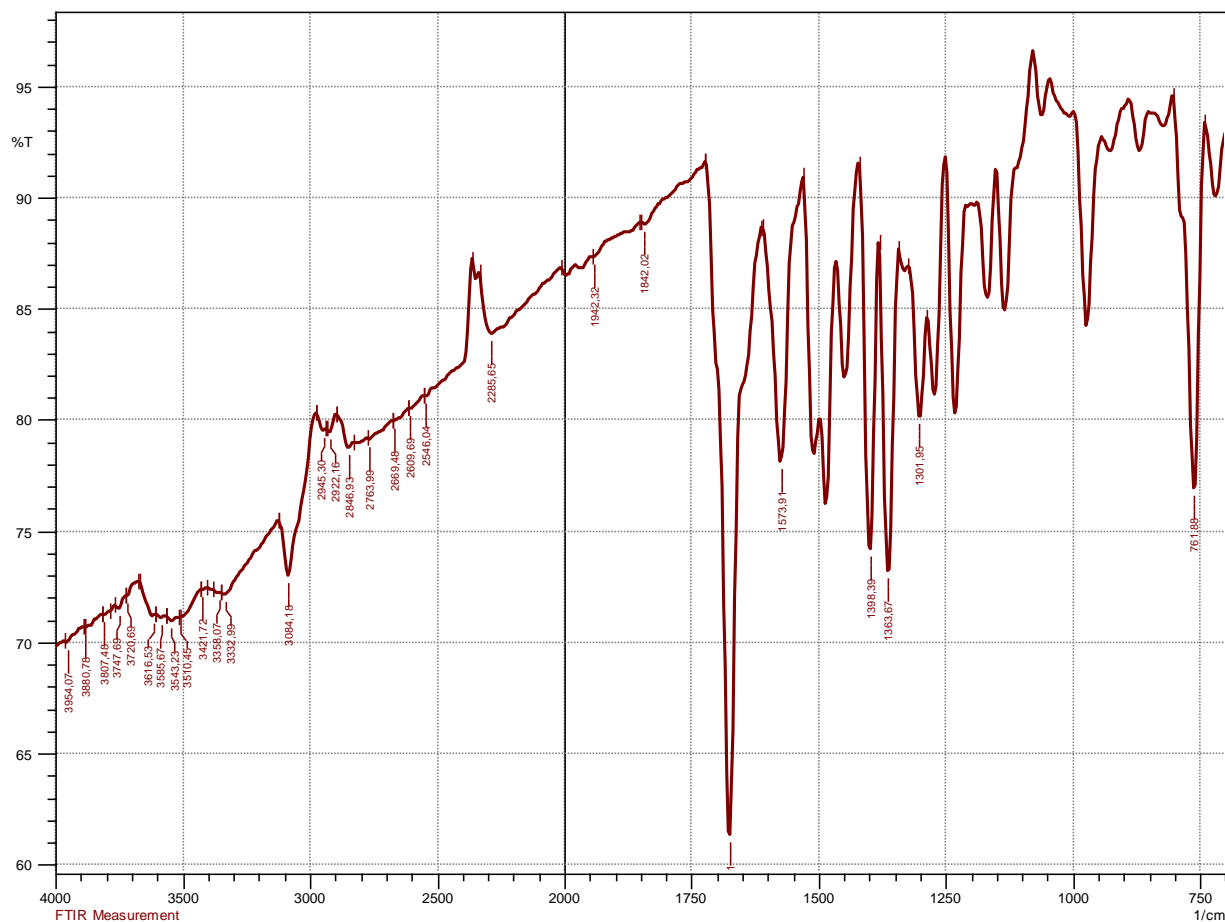
Структура полученных *N*-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (**88 а-д**) подтверждена физико-химическими методами.

В УФ-спектрах соединений **17** и **88** (рисунок 5) поглощение в области 250-350 нм объясняется  $\pi \rightarrow \pi^*$  переходами карбонильных групп. Максимум поглощения в области 330 нм в спектре исходного 4-фениламино-1,2-нафтохинона **17 а** батохромно смещен относительно аналогичного пика в спектре продукта **88 а** за счет наличия электронодонорного атома азота, сопряженного с бензольным кольцом.

**Рисунок 5.** Электронные спектры поглощения 4-фениламино-1,2-нафтохинона (**17 а**) и 7-оксида бензо[*a*]феназин-5,6-диона (**88 а**). Растворитель: ДМСО;  $C = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л



В ИК спект\_ их соединений обнаруживаются интенсивные полосы поглощения в области  $1356\text{--}1404\text{ см}^{-1}$ , соответствующие валентным колебаниям *N*-оксидной группы (рисунок 6), причём электроноакцепторные заместители смещают полосу поглощения в более высокочастотную область (см. экспериментальную часть) [110].

Рисунок 6. ИК спектр 7- оксида бензо[а]феназин-5,6-диона (**88 а**)

В масс-спектрах соединений **88** присутствуют интенсивные пики ионов  $[M-44]^+$ , по-видимому, соответствующие элиминированию закиси азота из молекулярных ионов (рисунок 7).

**Рисунок 7.** Масс-спектр 7-оксида бензо[а]феназин-5,6-диола (**88 а**) (ЭУ, 70 эВ)

Mass spectrum NMR/22217925: formula C16H8N2O3, mol. mass 276  
 Max intensity: 999 for mass 76  
 Discrimination level for relative intensity: 5.0%,  
 within the interval of (molecular mass+-50): 0.5% (marked with -->)  
 One symbol '\*' on graphic = 5% of maximum relative intensity

Mass	Intens.	Rel.Int(%)		Mass	*** Graphic ***	Rel.Int(%)
42	202	20.22		42	****	20.22
43	484	48.45		43	*****	48.45
45	122	12.21		45	**	12.21
50	144	14.41		50	**	14.41
51	96	9.61		51	**	9.61
57	99	9.91		57	**	9.91
59	153	15.32		59	***	15.32
64	74	7.41		64	*	7.41
74	154	15.42		74	***	15.42
75	347	34.73		75	*****	34.73
76	999	100.00		76	*****	100.00
89	56	5.61		89	*	5.61
91	123	12.31		91	**	12.31
100	68	6.81		100	*	6.81
101	58	5.81		101	*	5.81
102	274	27.43		102	*****	27.43
103	68	6.81		103	*	6.81
104	57	5.71		104	*	5.71
105	125	12.51		105	**	12.51
128	53	5.31		128	*	5.31
130	80	8.01		130	*	8.01
140	58	5.81		140	*	5.81
177	86	8.61		177	*	8.61
203	96	9.61		203	**	9.61
204	404	40.44		204	*****	40.44
205	262	26.23		205	*****	26.23
231	16	1.60	-->	231		1.60
232	650	65.07	-->	232	*****	65.07
233	319	31.93	-->	233	*****	31.93
234	27	2.70	-->	234		2.70
235	6	0.60	-->	235		0.60
246	9	0.90	-->	246		0.90
248	180	18.02	-->	248	***	18.02
249	105	10.51	-->	249	**	10.51
260	148	14.81	-->	260	***	14.81
261	51	5.11	-->	261	*	5.11
262	986	98.70	-->	262	*****	98.70
263	166	16.62	-->	263	***	16.62
276	45	4.50	mol.mass:	276	*	4.50

Таким образом, нами разработан удобный способ получения новой группы тетрациклических диазахинонов – 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-диононов.

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

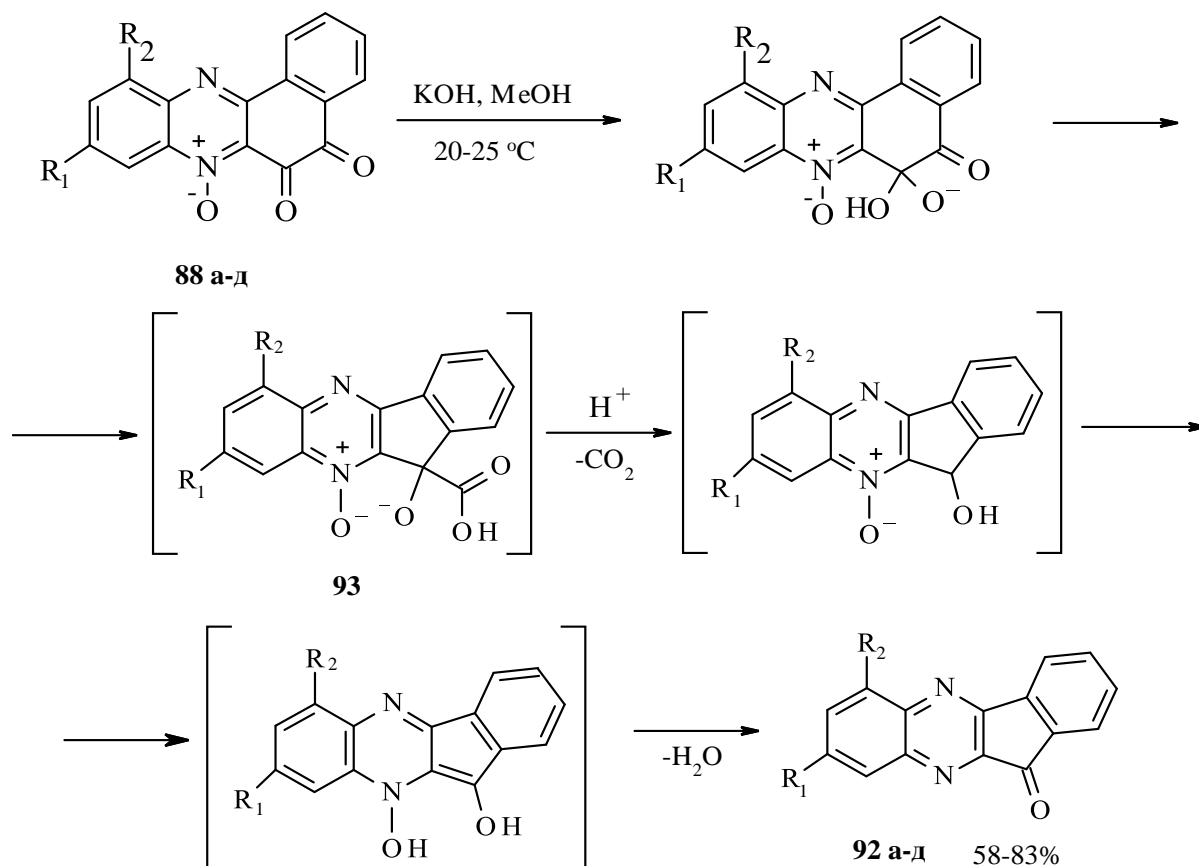
7-Оксиды бензо[а]феназин-5,6-диононов (**88**) интересны в плане изучения их реакционной способности по отношению к различным нуклеофилам. В

структуре феназин-N-оксидов присутствуют как карбонильные группы, так и N-оксидные фрагменты, которые должны проявлять активность к нуклеофильным реагентам.

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

Установлено, что 7-оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионов (**88**) при действии метанольного раствора гидроксида калия при комнатной температуре превращаются в 11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны (**92**) [111]. В ходе реакции происходит сужение *o*-хиноидного цикла, выделение CO<sub>2</sub> и дезоксигенирование N-оксидного фрагмента (схема 48):

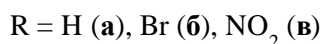
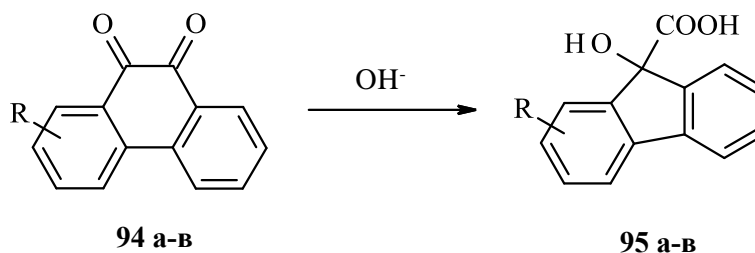
Схема 48



R<sub>2</sub> = H (**а**), R<sub>1</sub> = H, R<sub>1</sub> = Me (**б**), R<sub>1</sub> = Cl (**в**), R<sub>1</sub> = F (**г**); R<sub>2</sub> = Me, R<sub>1</sub> = H (**д**)

Первая стадия найденной нами реакции – образование интермедиата **93** напоминает известную реакцию – бензильную перегруппировку *o*-хиноидных полициклических соединений [112]. Например, фенантренхиноны **94** при взаимодействии со щелочами превращаются в производные 9-гидроксифлуорен-9-карбоновой кислоты (**95**) (схема 49):

Схема 49

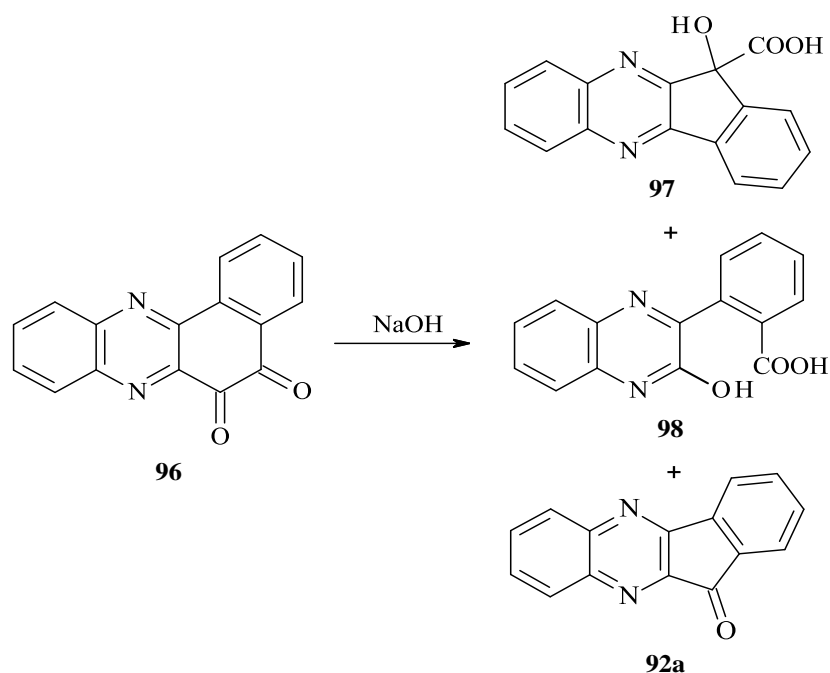


Характерно, что бензильная перегруппировка фенантренхинонов облегчается электроноакцепторными заместителями, находящимися в бензоидном цикле. Например, незамещенный фенантренхинон **94 а** изомеризуется в соответствующую гидроксифлуоренкарбоновую кислоту **95 а** при длительном нагревании при 80°C, 2- или 4-монитрофенантренхиноны – при 65°C, а 2,7- и 4,5-динитрофенантренхиноны – при 15°C [113].

При кипячении бензо[а]феназин-5,6-диона (**96**) с концентрированным раствором щелочи образуется 11-карбокси-11-гидрокси-11-индено[1,2-*b*]-хиноксалин (**97**) (схема 50). Среди других продуктов реакции обнаружены также 11-оксо-11-индено[1,2-*b*]хиноксалин (**92 а**) и 3-гидрокси-2-(2'-карбоксифенил)хиноксалин (**98**) [94].

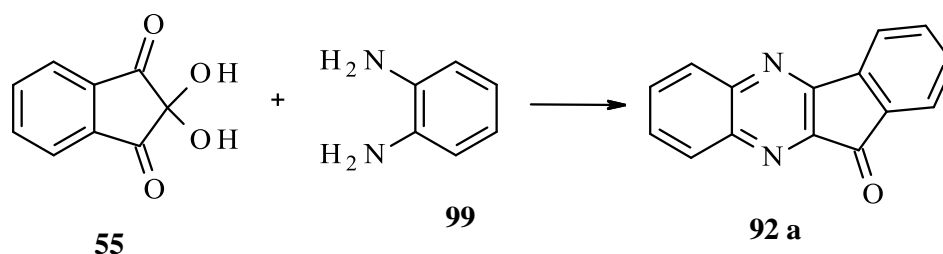


## Схема 50



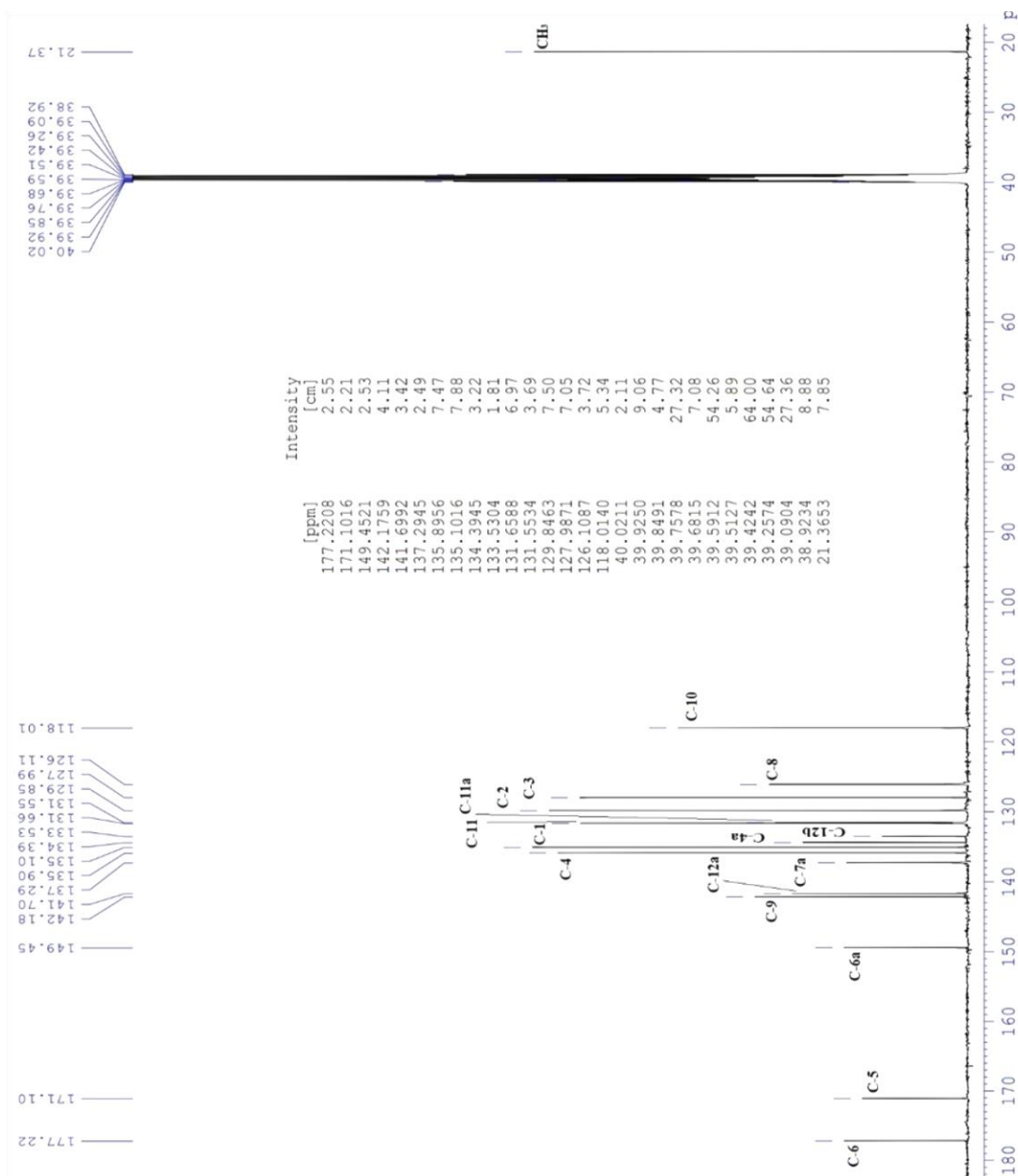
Структура продукта **92 а** подтверждена встречным синтезом – на примере реакции нингидрина **55** с *o*-фенилендиамином **99** (схема 51) [114]:

## Схема 51



Заметим, что в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-диононов **88** присутствуют слабополярные сигналы двух карбонильных атомов углерода (171 – 178 м.д.) (рисунок 8), в то время, как в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ононов (**92**) имеется лишь один слабополярный сигнал карбонильного атома углерода при  $\approx 190$  м.д, что находится в соответствии с литературными данными [115].

**Рисунок 8.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  7-оксида 9-метилбензо[*a*]феназин-5,6-диона (**88 б**) (125 МГц, ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС).



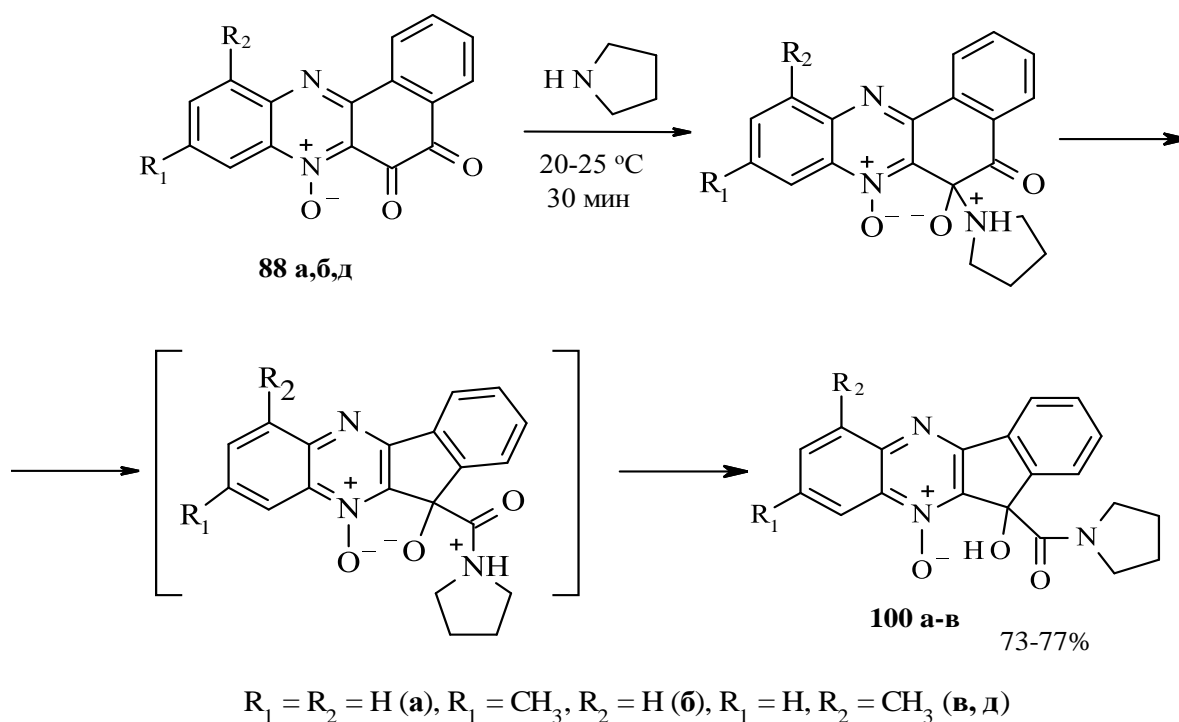
Отметим, что некоторые производные 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-онов представляют интерес в связи с тем, что проявляют различные виды биологической активности, в частности, обладают противотуберкулезной противомикробной, антигипертензивной, противомаларийной, противовоспалительной, противосудорожной, антиВИЧ и противораковой активностью [116, 117].

## 2.2.2. Особенности взаимодействия

### 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов с пирролидином

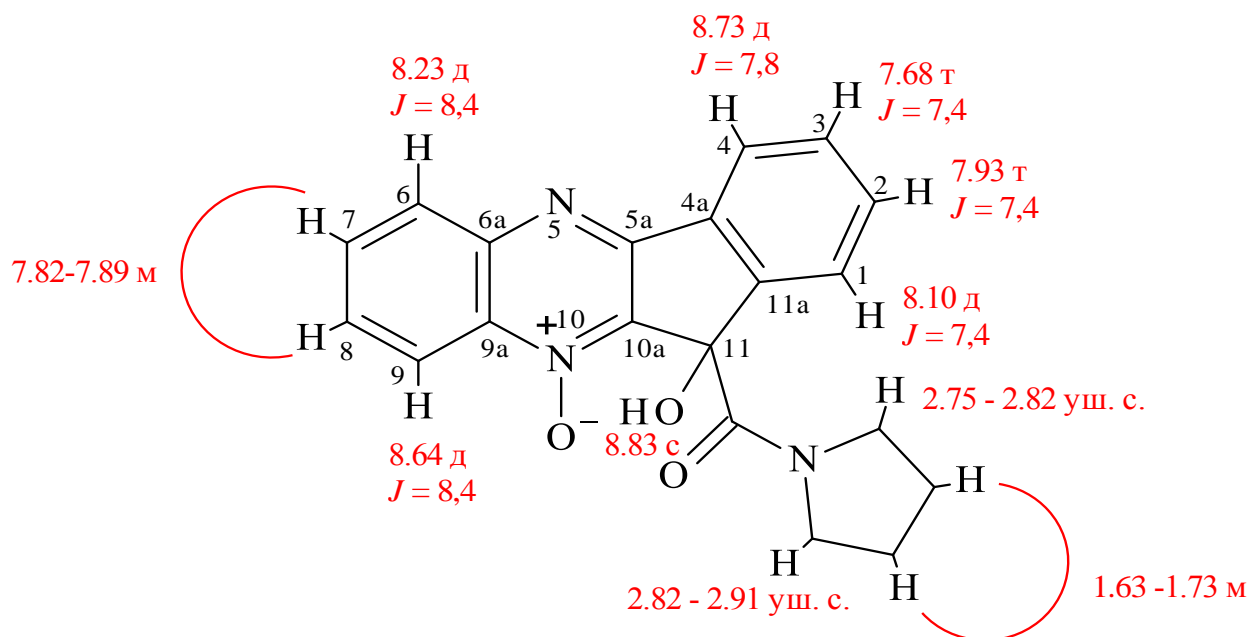
Нами изучено взаимодействие 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (**88**) с пирролидином. Как известно, пирролидин является одним из представителей фармакофорных аминов, присутствие фрагментов которых в молекулах повышает биологическую активность [118, 119]. Нами найдено, что пирролидин реагирует с 7-оксидами бензо[*a*]феназин-5,6-дионов (**88**) в мягких условиях (20-25 °С, ТГФ), что приводит к 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксидам (**100 а-в**) (схема 52):

Схема 52



Выход конечных продуктов **100** составлял 73-77%. Их строение подтверждено данными ЯМР  $^1H$  спектроскопии (рисунок 9), а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения.

**Рисунок 9.** Количественные характеристики ( $\delta$ , м. д.  $J$ , Гц) спектра ЯМР  $^1\text{H}$  11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксида (**100 а**) (500 МГц, ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС)



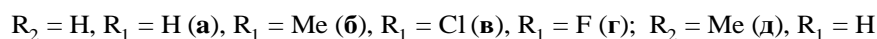
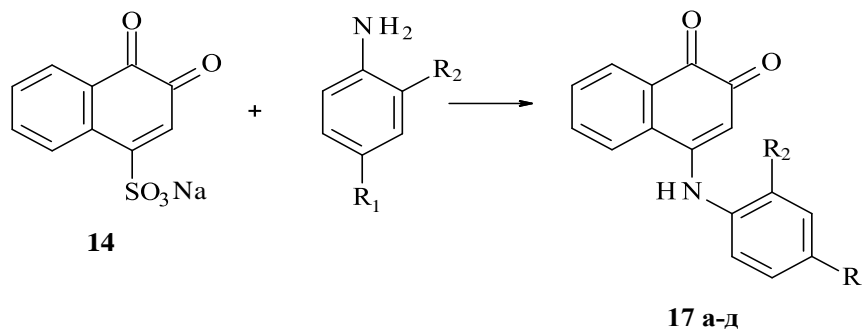
В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **100 а** мультиплетный сигнал двух протонов пирролидинового фрагмента расположен в области 1,63-1,73 м.д. (4H, 3,4- $\text{CH}_2$  пирролидин); также имеются два уширенных синглета при 2,75-2,82 м.д. и 2,82-2,91 (2H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2$ ); синглетный сигнал протона гидроксильной группы имеется при 8,83 м.д. Мультиплетный сигнал протонов  $\text{H}^{7,8}$  находится при 7,82-7,89 м.д, дублетные сигналы протонов  $\text{H}^{6,9}$  при 8,23 и 8,64 м.д. ( $J = 8,4$ ) соответственно. При 7,68 м.д. и 7,93 м.д. обнаруживаются триплетные сигналы протонов  $\text{H}^{2,3}$  ( $J = 7,4$ ), а дублетные сигналы протонов  $\text{H}^{1,4}$  находятся при 8,10 м.д. ( $J = 7,4$ ) и 8,73 м.д. ( $J = 7,8$ ).

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

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

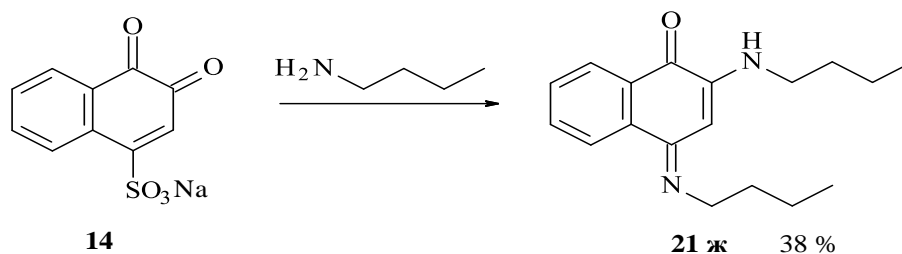
4-Ариламино-1,2-нафтохиноны получены по аналогии с литературными данными [50] взаимодействием 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия (**14**) с ариламинами (схема 53):

Схема 53



Аминирование 3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия бутиламиноном приводило к 2-бутиламино-4-бутилиминонафталин-1(4*H*)-ону (**21 ж**) (схема 54):

Схема 54



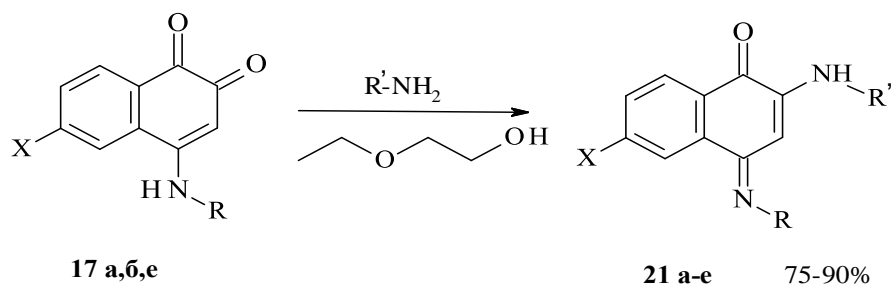
Спектральные характеристики полученных веществ соответствовали приведенным ранее в известных работах [50, 53].

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

Аминирование 4-ариламино-1,2-нафтохинонов первичными ароматическими аминами проводилось при кипячении в этилцеллозольве

(135 °C), а алкиламинами в этаноле или в этаноле с диоксаном (схема 55). Выход полученных продуктов составлял 75-90%.

Схема 55



X = H, R = Ph (**a**), R = 4-Me-Ph (**б**);  
X = Br, R = 4-Me-Ph (**е**)

X = H, R = Ph, R' = Bn (**a**), R' = Bu (**б**); R' = Ph (**в**);  
X = H, R = 4-Me-Ph, R' = *i*Bu (**г**), R' = 4-Me-Ph (**д**);  
X = Br, R = 4-Me-Ph, R' = 4-Me-Ph (**е**)

Структуры синтезированных веществ **21** подтверждены различными физико-химическими методами, в том числе методами двумерной ЯМР спектроскопии (NOESY, HMBC, HSQC).

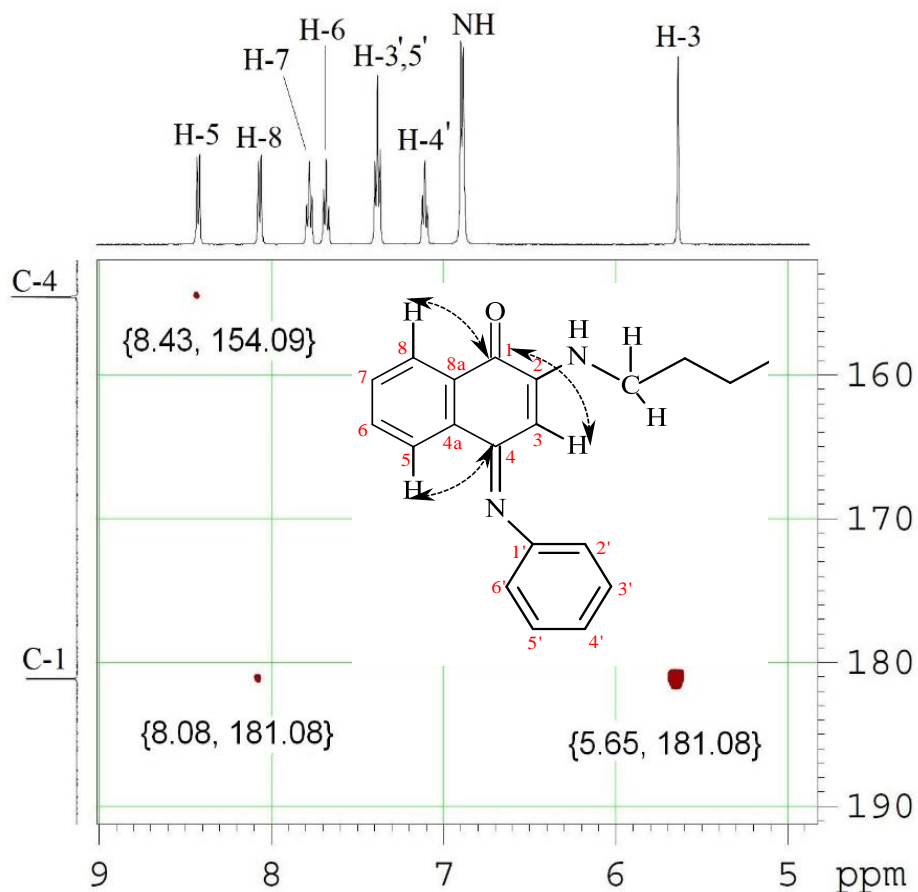
Установлено, что полученные вещества являются 2-(R<sup>1</sup>-амино)-4-(R<sup>2</sup>-имино)нафталин-1(4*H*)-онами [120]. Так, в спектрах соединений **21** химические сдвиги протонов в положениях 5 обнаруживаются в более слабом поле, чем сигналы протонов в положениях 8. Очевидно, иминогруппа оказывает большее анизотропное влияние на *пери*-атом водорода, чем карбонильная группа.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>H иминов **21 б, г** протоны, связанные с атомом азота алкиламиногруппы в положении 2, дают триплетный сигнал, а протоны соседней метиленовой группы – сигнал соответствующей мультиплетности. Это свидетельствует о существовании соединений **21 б, г** в 1,4-хинониминной форме, что подтверждается также данными двумерной спектроскопии.

В спектре HMBC (4*E*)-2-(бутиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4*H*)-она (**21 б**) (рисунок 10) имеются кросс-пики, соответствующие взаимодействию карбонильного атома углерода ( $\delta$  181.08 м.д.) с протонами в положениях 3 ( $\delta$  5.65 м.д.) и 8 ( $\delta$  8.08 м.д.), а также взаимодействие иминного

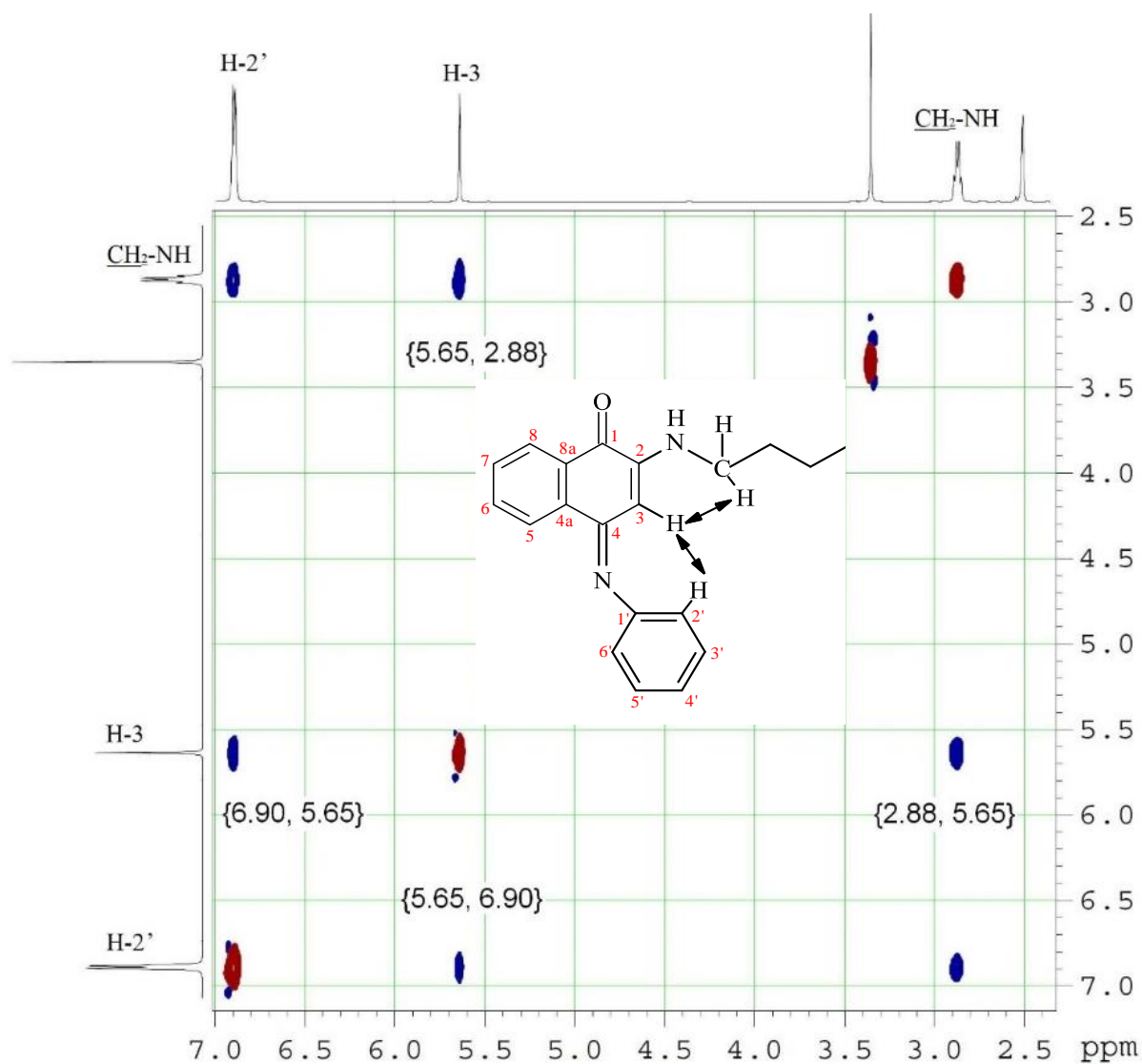
атома углерода в положении 4 ( $\delta$  154.09 м.д.) с пери-протоном Н-5 ( $\delta$  8.43 м.д.).

**Рисунок 10.** Фрагмент спектра НМВС соединения **21 б** (500 и 125 МГц, ДМСО- $d_6$ , внутренний стандарт ТМС).



На рисунке 11 изображен фрагмент спектра NOESY аминамина **21 б**, на котором имеются кросс-пики, подтверждающие взаимодействие протонов в положении 3 хиноидного цикла ( $\delta$  5.65 м.д.) с протонами метиленовой группы, связанной с атомом азота ( $\delta$  2.88 м.д.), а также с протонами в положении 2' фенилиминового фрагмента ( $\delta$  6.90 м.д.).

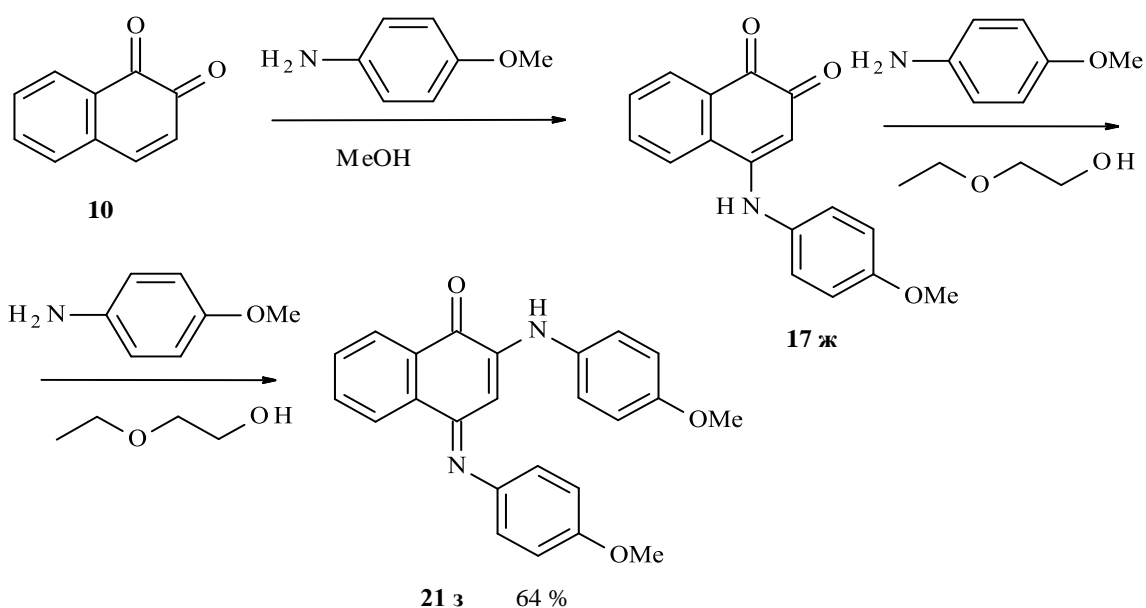
**Рисунок 11.** Фрагмент спектра NOESY (4*E*)-2-(бутиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4*H*)-она **21 б** (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС).



Аминирование 1,2-нафтохинона (**10**) *n*-анизидином в метаноле приводит к образованию 4-(4-метоксифениламино)-1,2-нафтохинона (**17 ж**), а в кипящем этилцеллозольве образуется (4*E*)-2-(4-метоксифениламино)-4-(4-метоксифенилимино)нафталин-1(4*H*)-он (**21 ж**) (схема 56):



## Схема 56

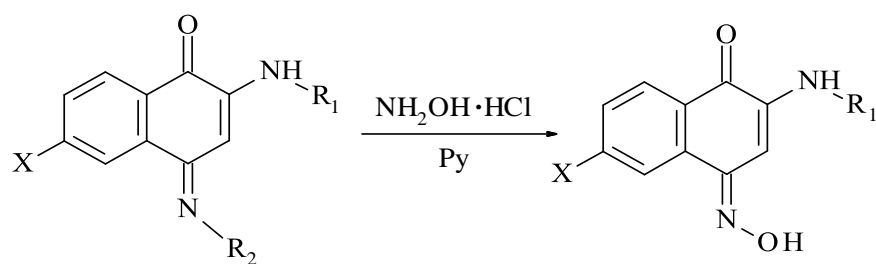


Таким образом, синтезирована группа 2-(R<sup>1</sup>-амино)-4-(R<sup>2</sup>-имино)нафталин-1(4H)-онов с целью дальнейшей функционализации для получения биологически активных соединений.

**2.4. Оксимирование 2-(R<sup>1</sup>-амино)-4-(R<sup>2</sup>-имино)нафталин-1(4H)-онов.  
Синтез 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов реакцией  
2-R<sup>1</sup>-амино-4-R<sup>2</sup>-иминонафталин-1(4H)-онов с гидроксиламином.**

Найдено, что 2-(R<sup>1</sup>-амино)-4-(R<sup>2</sup>-имино)нафталин-1(4H)-оны (**21а-ж**) при нагревании с гидрохлоридом гидроксиламина в пиридине с высоким выходом дают 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-оны (**101а-ж**) (схема 57):

## Схема 57

**21 а-ж**X=H, R<sub>2</sub>=Ph, R<sub>1</sub>=Bn(**а**), R<sub>1</sub>=Bu(**б**), R<sub>1</sub>=Ph(**в**),X=H, R<sub>2</sub>=4-Me-Ph, R<sub>1</sub>=*i*-Bu(**г**), R<sub>1</sub>=4-Me-Ph(**д**),X=Br, R<sub>2</sub>=4-Me-Ph, R<sub>1</sub>=*n*-Bu(**е**),X=H, R<sub>2</sub>=Bu, R<sub>1</sub>=Bu(**ж**), R<sub>1</sub>=4-OMe-Ph(**з**)**101 а-ж**

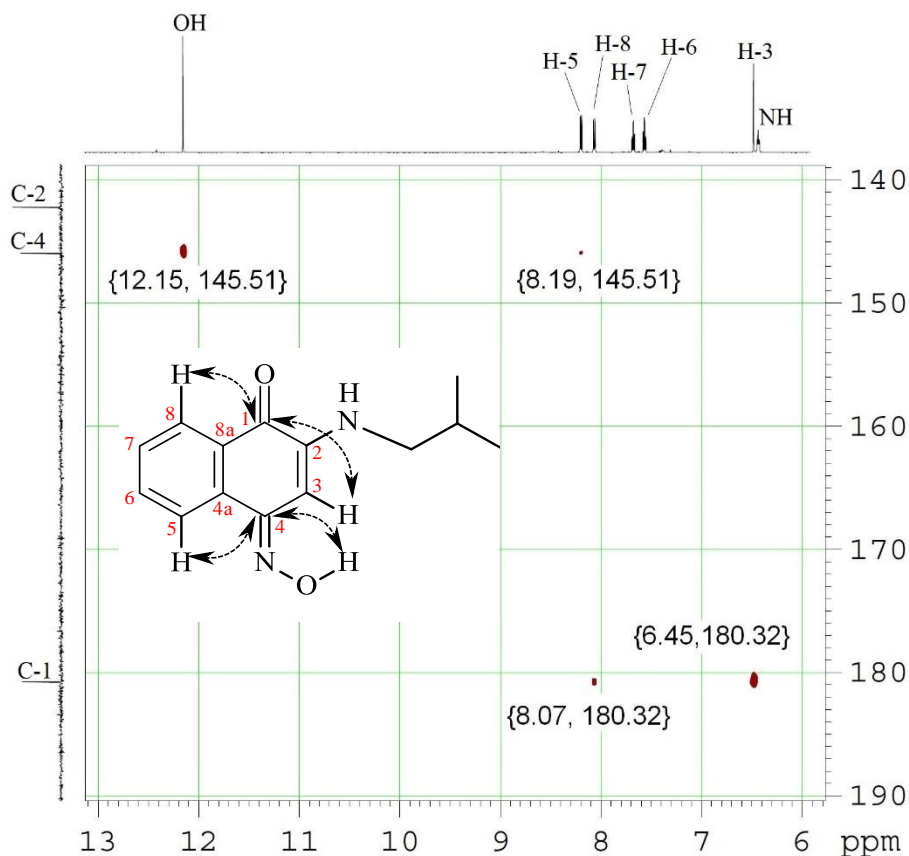
82-96%

X=H, R<sub>1</sub>=Bn(**а**), R<sub>1</sub>=Bu(**б**), R<sub>1</sub>=Ph(**в**),X=H, R<sub>1</sub>=*i*-Bu(**г**), R<sub>1</sub>=4-Me-Ph(**д**),X=Br, R<sub>1</sub>=*n*-Bu(**е**), R<sub>1</sub>=4-<sup>1</sup>Me-Ph(**ж**)

Легкость замещения иминогруппы, находящейся в положении 4, подтверждается данными об активности подобных субстратов по отношению, например, к воде [121].

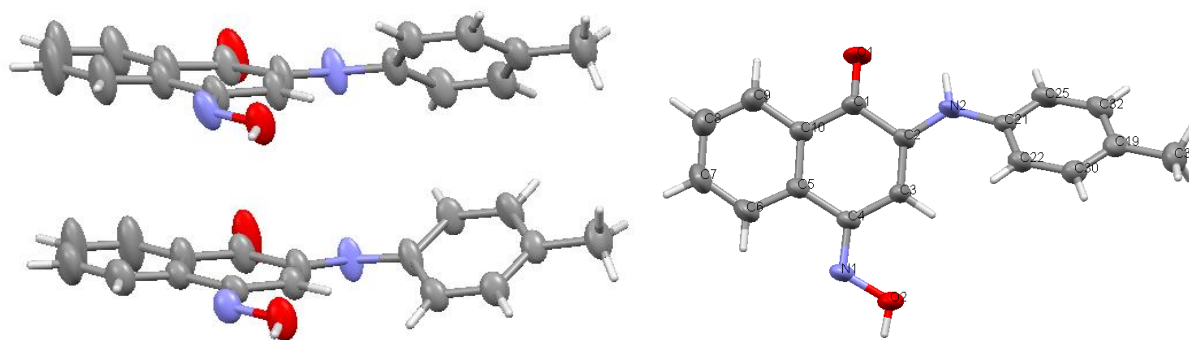
Структуры 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов **101 а-ж** подтверждены различными физико-химическими методами, в том числе методами двумерной ЯМР спектроскопии (NOESY, HMBC, HSQC). В спектре HMBC оксима **101 г** (рисунок 12) имеются кросс-пики, подтверждающие взаимодействия карбонильного атома углерода ( $\delta$  180.32 м.д.) с протонами в положениях 3 ( $\delta$  6.45 м.д.) и 8 ( $\delta$  8.07 м.д.), а также «оксимного» атома углерода ( $\delta$  145.51 м.д.) с *перу*-протоном H-5 ( $\delta$  8.19 м.д.) и протоном гидроксильной группы ( $\delta$  12.15 м.д.).

**Рисунок 12.** Фрагмент спектра НМВС (4*E*)-4-(гидроксиимино)-2-(изобутиламино)нафталин-1(4*H*)-она (**101 г**) (500 и 125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС).



Структура (4*E*)-4-(гидроксиимино)-2-[(4-метилфенил)амино]нафталин-1(4*H*)-она **101 д** была подтверждена методом РСА (рисунок 13).

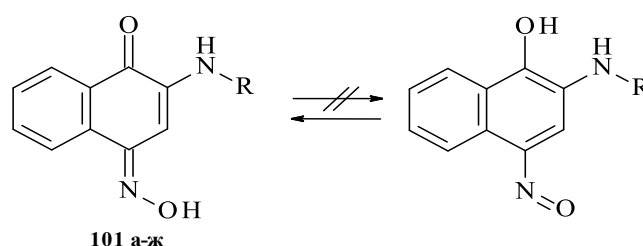
**Рисунок 13.** Молекулярная структура ((4*E*)-4-(гидроксиимино)-2-[(4-метилфенил)амино]нафталин-1(4*H*)-она (**101 д**) по данным РСА



В ячейке кристалла **101 д** находятся две независимые молекулы, различающиеся ориентацией *n*-толуидинового фрагмента. Длины связей молекул **101 д** близки к аналогичным длинам связей в 2-[(4-метоксифенил)амино]-4-[(4-метоксифенил)имино]нафталин-1(4*H*)-оне (**21 ж**) [53] и в 5-(гидроксиимино)хинолин-8(5*H*)-оне [122].

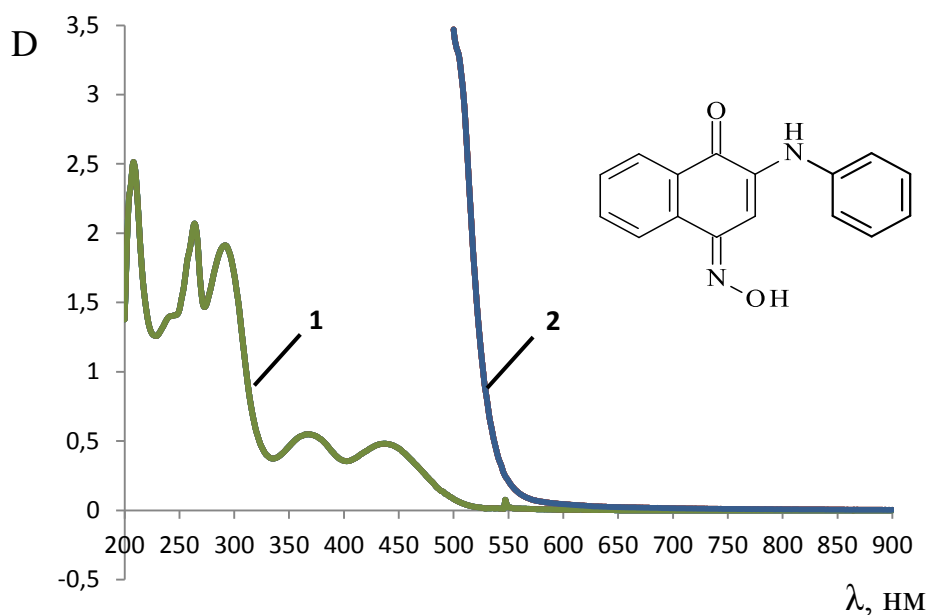
Судя по данным РСА и УФ спектроскопии, оксимы **101 а–ж** существуют как в твердом виде, так и в растворах в оксимной, а не в нитрозо-форме (схема 58).

Схема 58



В УФ спектрах оксимов **101 а–ж** в длинноволновой области отсутствует полоса поглощения, соответствующая  $n-\pi^*$  переходу нитрозогруппы [123] (рисунок 14).

**Рисунок 14.** Электронные спектры поглощения (4*E*)-4-(гидроксиимино)-2-(фениламино)нафталин-1(4*H*)-она (**101 в**). Растворитель: этанол;  $C = 1 \cdot 10^{-4}$  моль/л (**1**) и  $C = 1 \cdot 10^{-2}$  моль/л (**2**).



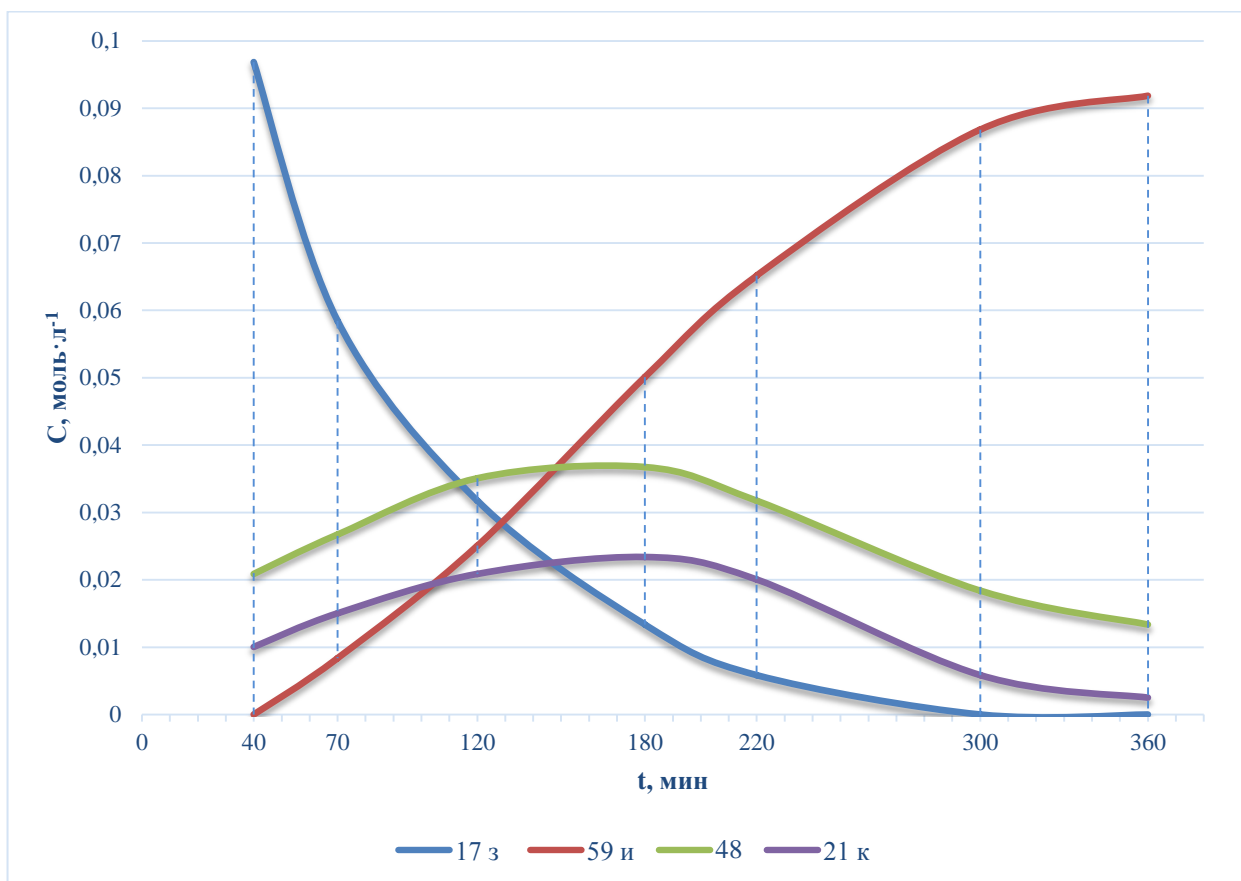
Известно, что некоторые производные нафтохинонов обладают высокой противоопухолевой активностью, однако, их практическому применению препятствует высокая кардиотоксичность [124, 125]. Показано, что превращение хинонов в оксимы снижает кардиотоксичность, не уменьшая биологическую активность [126-129].

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

Как указывалось в литературном обзоре, ариламинопред производные 1,2-нафтохинона проявляют различные виды биологической активности [47]. В связи с этим, представлялось целесообразным рассмотреть вопросы изомеризации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны. Сообщалось об изомеризации 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны при 150°C [121, 130]. Нами установлено, что 4-ариламино-1,2-нафтохиноны при кипячении в 85%-ной водной уксусной кислоте изомеризуются в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны с выходами 58-65% [131].

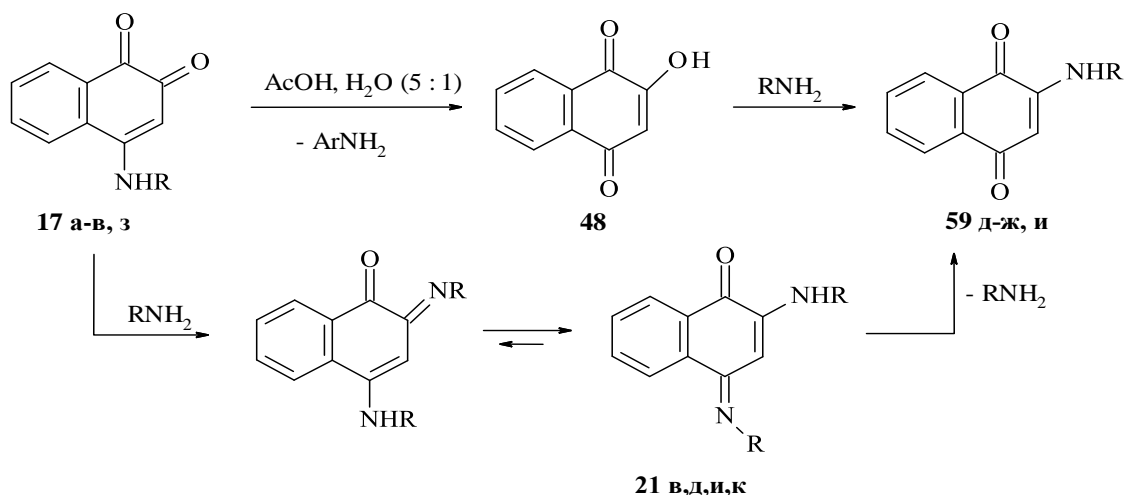
Контроль протекания изомеризации осуществлялся с помощью ТСХ. Установлено, что промежуточными продуктами являются 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**48**) и 4-*N*-арилимины 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **21 в,д,и,к**. Спектрофотометрическим методом на примере изомеризации **17 з** → **59 и** получены кинетические кривые хода процесса (рисунок 15).

**Рисунок 15.** Зависимость соотношения молярных концентраций  $C$  (моль·л<sup>-1</sup>) компонентов реакционной смеси от времени протекания реакции  $t$  (мин): 2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон (**59 и**), 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинон (**17 з**), 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (**48**) и (4*E*)-2-(3-метилфениламино)-4-(3-метилфенилимино)нафталин-1(4*H*)-он (**21 к**).



Из данных, приведенных на рисунке 15, можно сделать вывод, что изомеризация **17** → **59** протекает по двум маршрутам, включающим гидролиз исходных 4-ариламино-1,2-нафтохинонов **17** до 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**48**) и ариламинирование последнего до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **59**. Кроме того, исходные хиноны **17** аминируются выделяющимся ариламином до аминиминов **21**, которые в свою очередь гидролизуются до 2-ариламино-1,4-нафтохинонов **59**. Превращение иминов **21** в аминохиноны **59** в использованных условиях является практически необратимым (схема 59).

## Схема 59

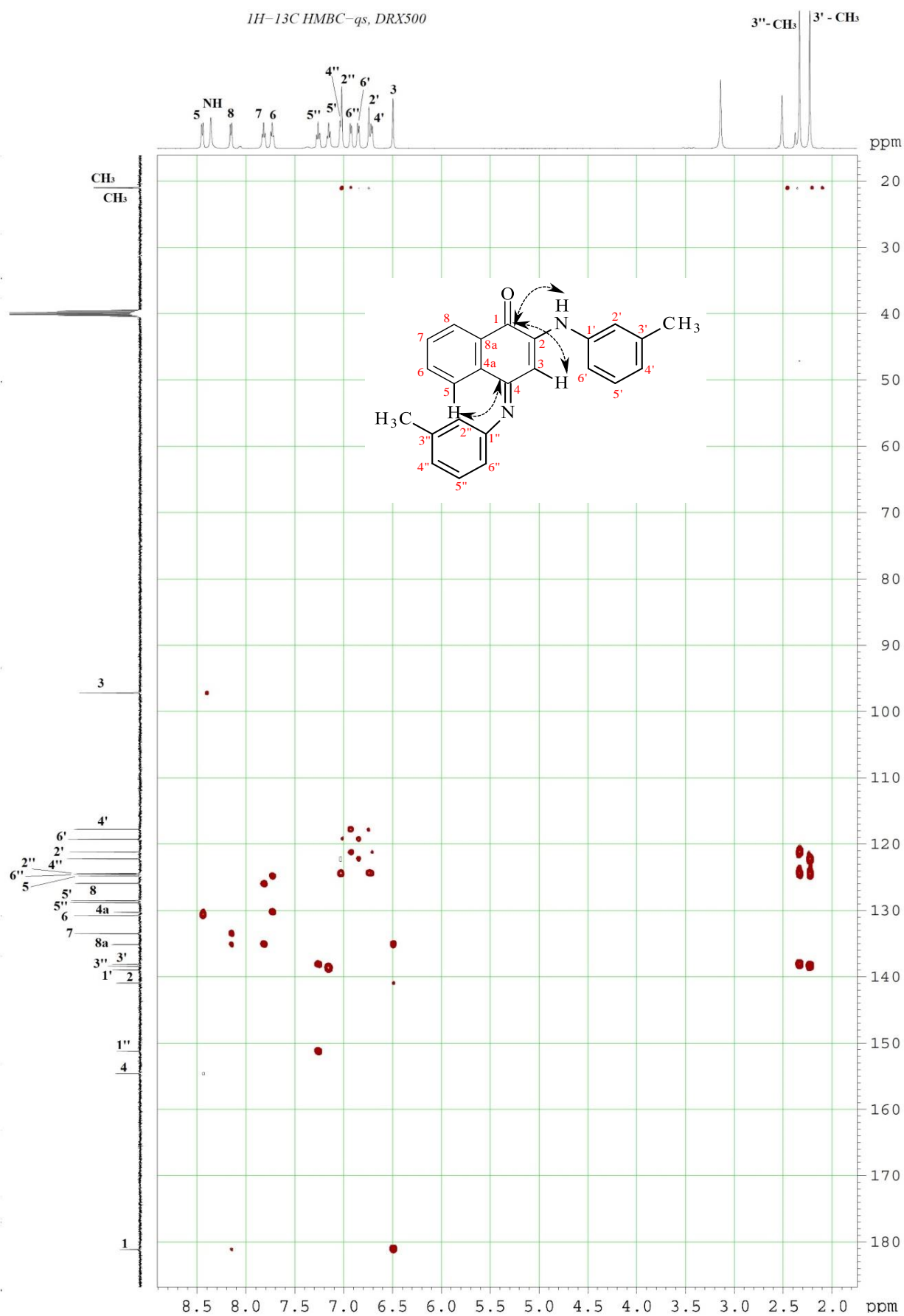


17 R = Ph (а), 4-Me-Ph (б), 4-Cl-Ph (в), 3-Me-Ph (з)  
 21 R = Ph (в), 4-Me-Ph (д), 4-Cl-Ph (и), 3-Me-Ph (к)  
 59 R = Ph (д), 4-Me-Ph (е), 4-Cl-Ph (ж), 3-Me-Ph (и)

Анализ УФ-спектров 2-ариламино-1,4-нафтохинон-4-арилиминов **21** свидетельствует в пользу 1,4-хиноидных структур, что подтверждается также данными двумерной спектроскопии ЯМР (HMBC, NOESY) (рисунки 16, 17).

В спектре HMBC соединения **21** к имеется кросс-пик, соответствующий взаимодействию протона, связанного с атомом азота ( $\delta$  8.35 м.д.), с атомом углерода карбонильной группы ( $\delta$  181.08 м.д.). Также присутствует кросс-пик, соответствующий взаимодействию протона, находящегося в положении 3 нафтохинона ( $\delta$  6.48 м.д.), с карбонильным атомом углерода и кросс-пик, соответствующий взаимодействию протона в положении 5 ( $\delta$  8.43 м.д.) с «иминным» атомом углерода ( $\delta$  154.61 м.д.).

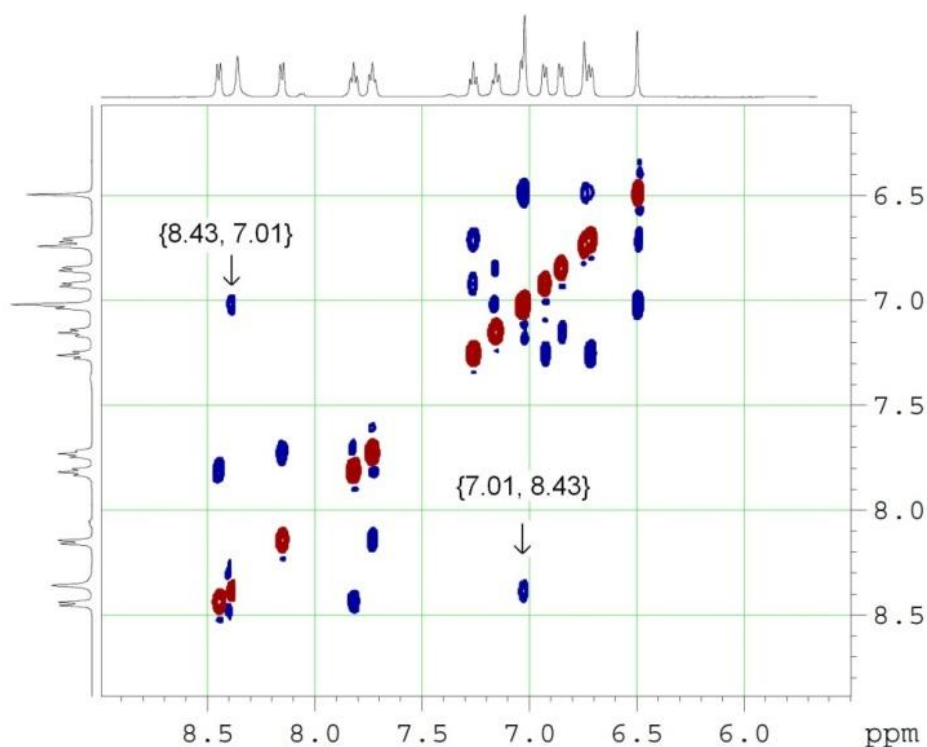
**Рисунок 16.** Спектр НМВС (4*E*)-2-[(3-метилфенил)амино]-4-[(3-метилфенил)имино]нафталин-1(4*H*)-она (**21 к**).





В спектре NOESY соединения **21 к** имеется кросс-пик, соответствующий взаимодействию протона, находящегося в положении 2 толилиминного фрагмента ( $\delta$  7.01 м.д.), с протоном, находящимся в положении 5 нафтохинона ( $\delta$  8.43 м.д.). Эти данные свидетельствуют о (4Z)-расположении бензоидного цикла 1,4-нафтохинона и *m*-толиламиногруппы имида.

**Рисунок 17.** Фрагмент спектра NOESY (4*E*)-2-[(3-метилфенил)амино]-4-[(3-метилфенил)имино]нафталин-1(4*H*)-она (**21 к**) (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС).



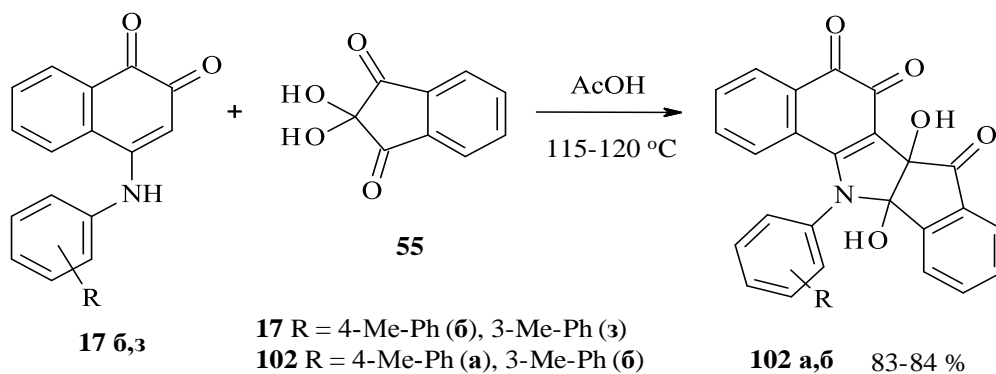
Интерес к подобному рода изомеризации вызван тем, что нельзя исключить ее протекание в живых организмах.

## 2.6. Изучение взаимодействия 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом (нингидрином)

Взаимодействие 4-ариламино-1,2-нафтохинонов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом в ледяной уксусной кислоте приводит к образованию 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]-индено[1,2-*b*]индол-

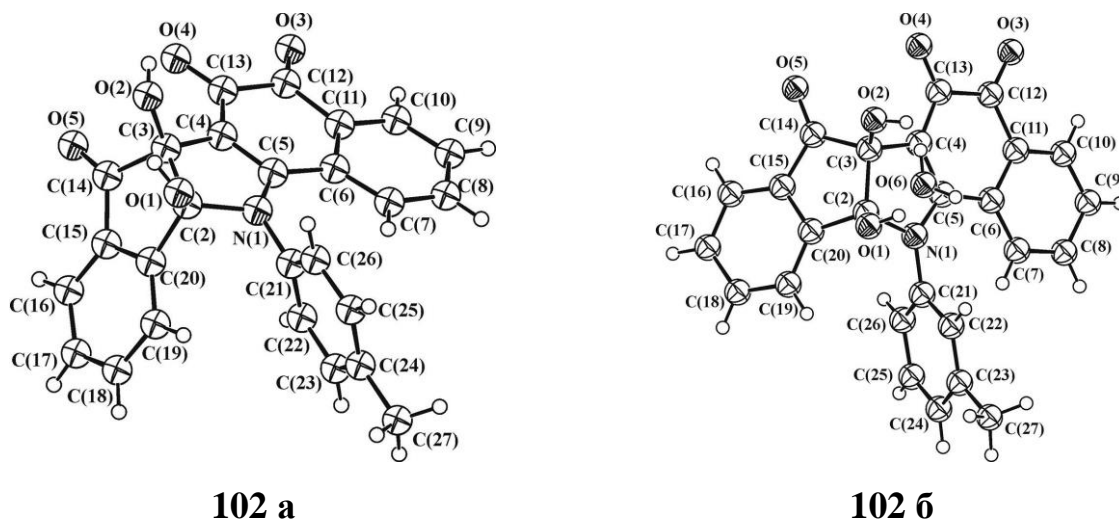
5,6,7(6*bH*)-трионов **102 а,б** [132] (схема 60). Молекулы этих соединений содержат пирролиновый фрагмент в цикле 1,2-нафтохинона, что позволяет рассматривать их в качестве интересных объектов для изучения биологической активности [133].

Схема 60



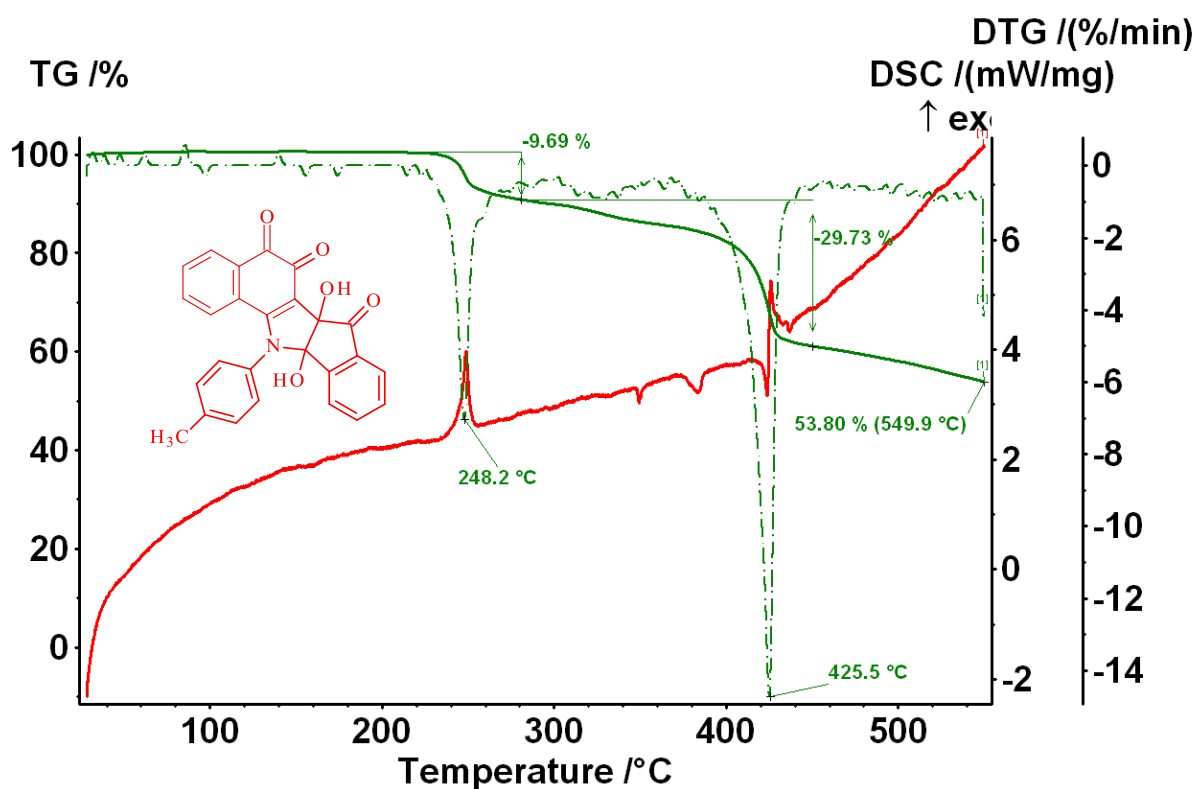
Структуры соединений 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-триона (**102 а**) и 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-триона (**102 б**) подтверждены данными РСА (рисунок 18) и двумерной спектроскопии ЯМР. Значения длин связей и валентных углов в нафтохиноновом, гидроксипирролиновом и бензоидном фрагментах молекул **102 а, б** близки к приведенным в Кембриджском банке структурных данных для аналогичных соединений. Среднеквадратичные плоскости пиррольного и метилфенильного фрагментов образуют диэдральные углы 80(1)° (структура 2а) и 74(1)° (структура **102 б**).

**Рисунок 18.** Молекулярная структура соединений **102 а** и **102 б** (включая кристаллизационную  $H_2O$ )



Различия в структуре соединений 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6bH)-трионов (**102 а,б**) подтверждаются также данными термического анализа. Соединение **102 а**, не содержащее кристаллизационной воды, в токе гелия в дериватографе преобразуется в продукты термолиты лишь при 247.7 °С (рисунок 19).

**Рисунок 19.** Термограмма 6b,11b-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6bH)-триона **102 а**



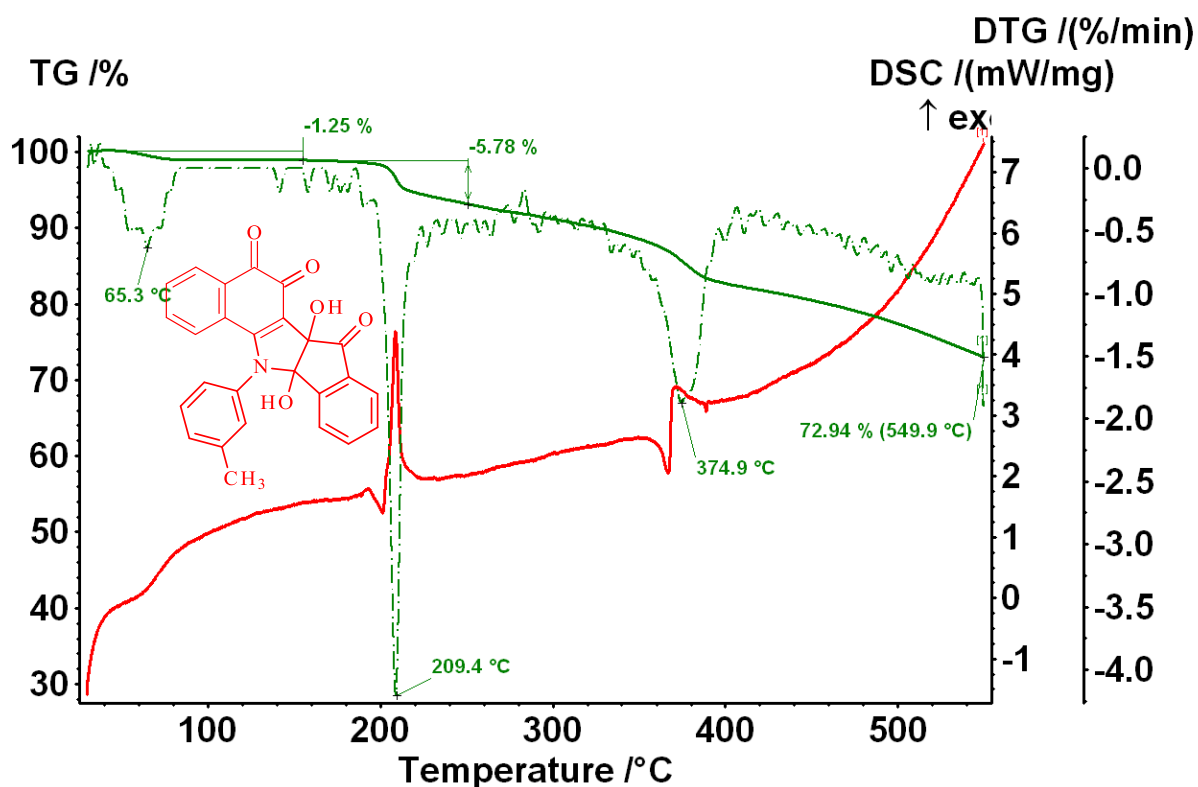
\_\_\_\_\_ TG изменение веса

----- DTG скорость изменения веса

\_\_\_\_\_ DSC изменение содержания тепла исследуемого вещества в зависимости от времени

В то же время соединение **102 б** при нагревании в интервале температур 70–110 °С в результате эндотермического процесса теряет примерно 3.5% массы. Причем, энтальпия этого процесса составляет ~30 кДж. Следовательно, кристаллизационная вода фиксируется в кристаллах соединения **102 б** за счет достаточно прочных водородных связей (рисунок 20).

**Рисунок 20.** Термограмма бб,11b-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-триона **102 б**



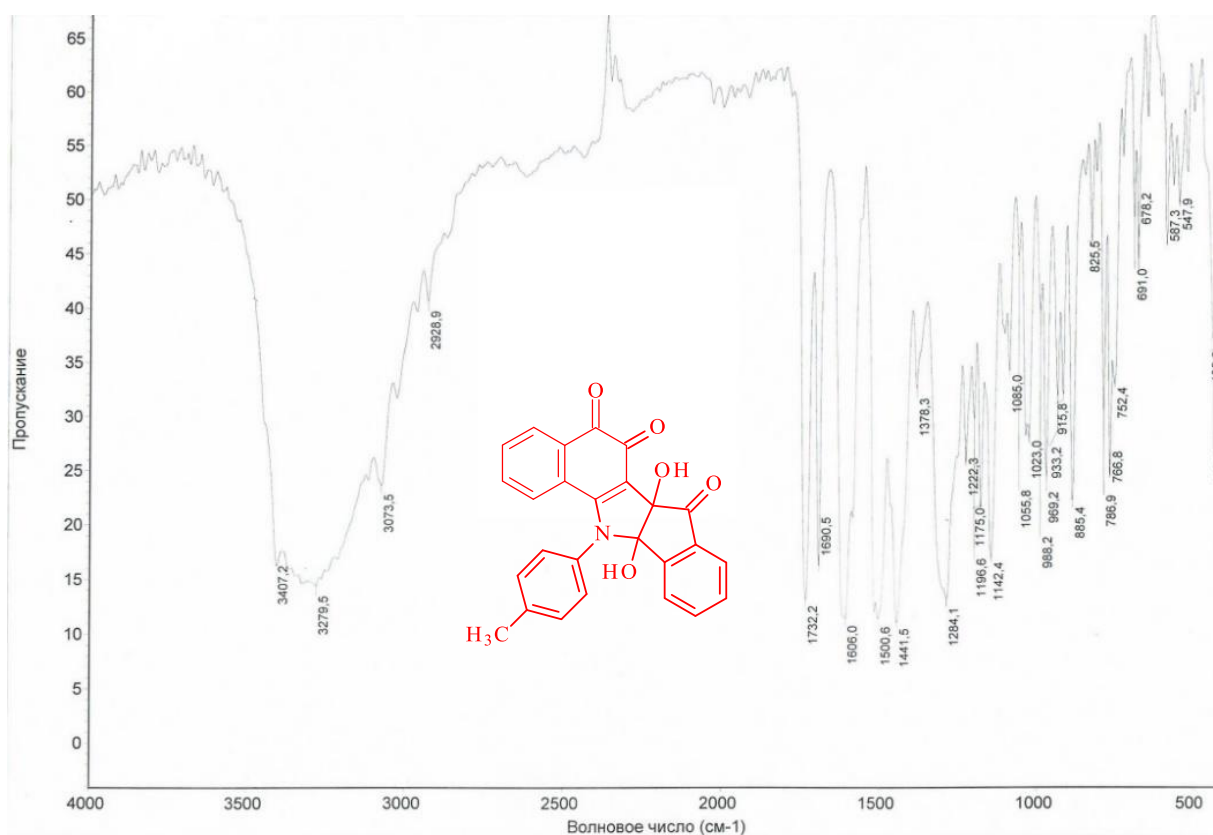
\_\_\_\_\_ TG изменение веса

----- DTG скорость изменения веса

\_\_\_\_\_ DSC изменение содержания тепла исследуемого вещества в зависимости от времени

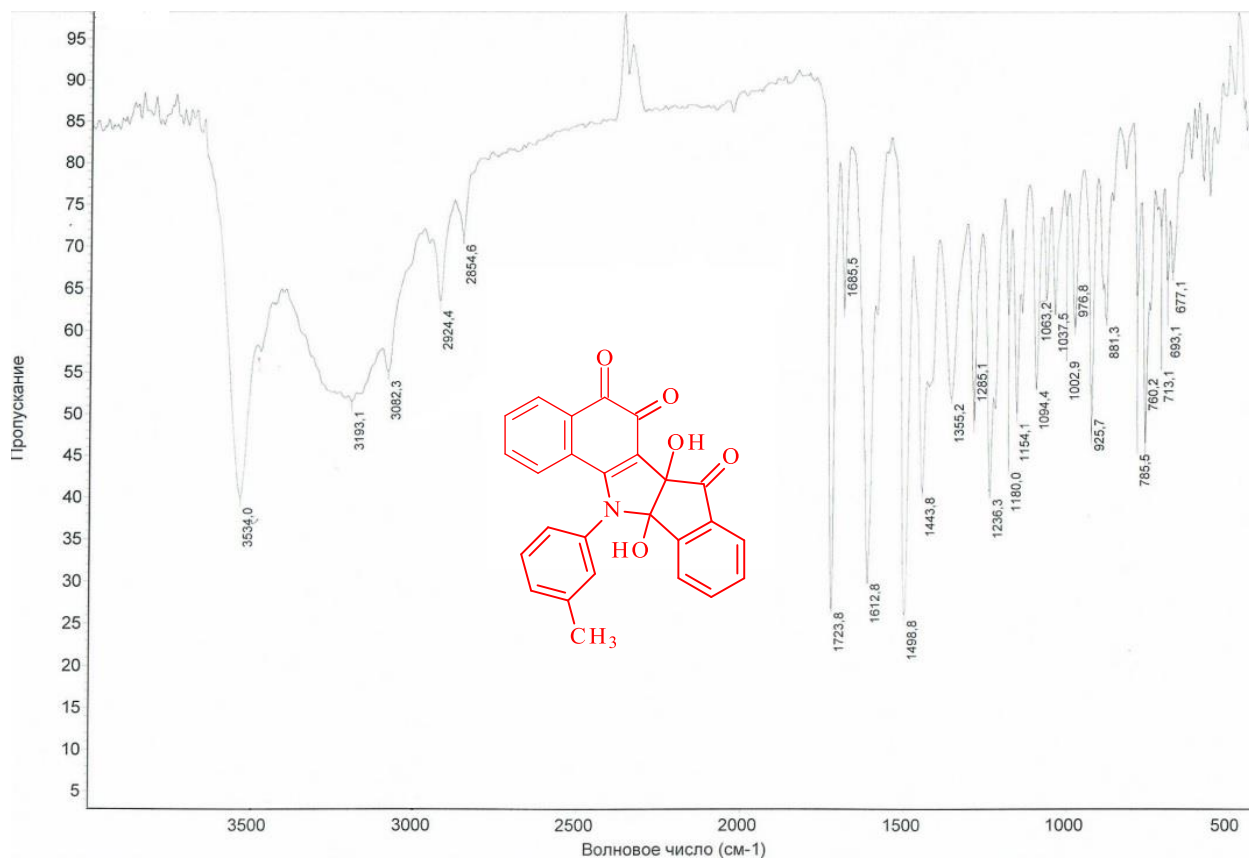
В ИК спектрах твердых образцов соединений **102 а**, **б** имеются заметные различия. В спектре триона **102 а** (рисунок 21) в области 3220–3420  $\text{см}^{-1}$  присутствует широкая интенсивная полоса валентных колебаний гидроксильных групп, ассоциированных за счет образования межмолекулярных водородных связей с карбонильными группами соседних молекул.

**Рисунок 21.** ИК-спектр 6b,11b-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 а**)



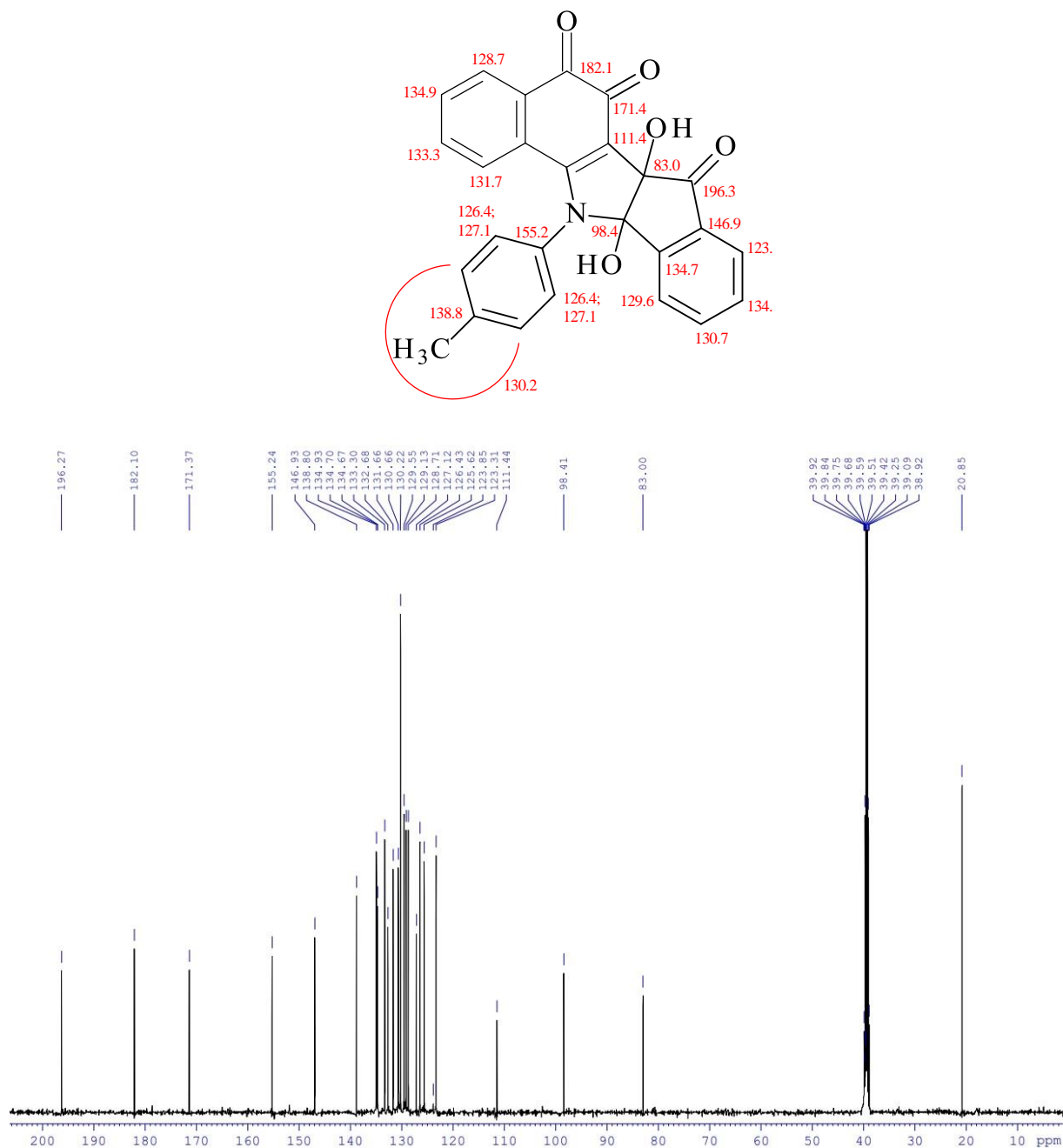
В ИК спектре диола **102 б** при 3534  $\text{cm}^{-1}$  имеется достаточно интенсивная и узкая полоса, которая, по-видимому, соответствует валентным колебаниям гидроксильной группы кристаллизационной молекулы воды [110].

**Рисунок 22.** ИК-спектр 6b,11b-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 б**)



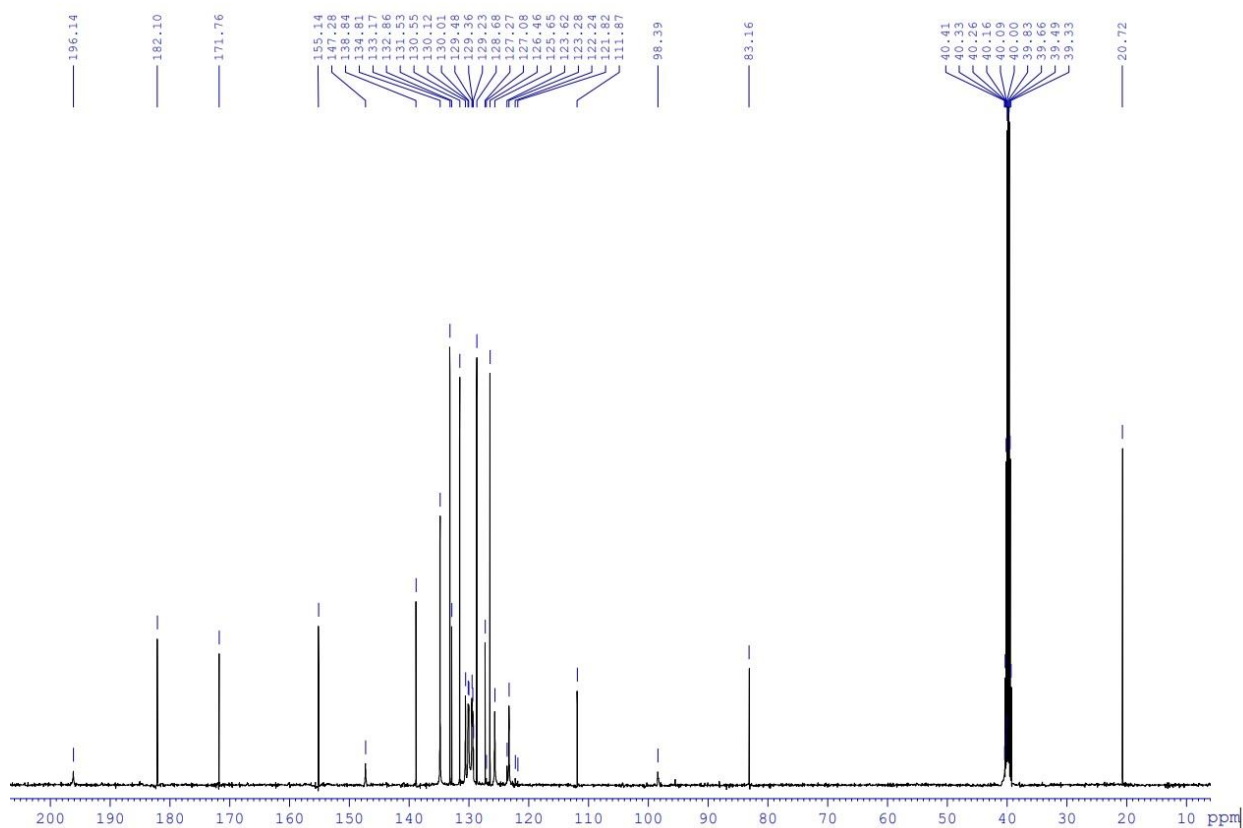
В спектрах ЯМР соединений **102 а, б** также имеется ряд особенностей. Так, в спектре ЯМР <sup>13</sup>C диола **2 а** (рисунок 23) обнаруживаются 25 сигналов атомов углерода. Это объясняется магнитной неэквивалентностью ядер атомов углерода в положениях С-2',6' *para*-толильного фрагмента. При этом атомы углерода, находящиеся в положениях С-3',5', дают один сигнал (130.2 м. д.) с удвоенной интегральной интенсивностью.

**Рисунок 23.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  6b,11b-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 а**) (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС, 297 К)



При нагревании анализируемого раствора до 70 °С спектры ЯМР соединения **102 а** претерпевают значительные изменения. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  обнаруживаются 29 сигналов, причем значения их химических сдвигов отличаются от данных предыдущего опыта (рисунок 24).

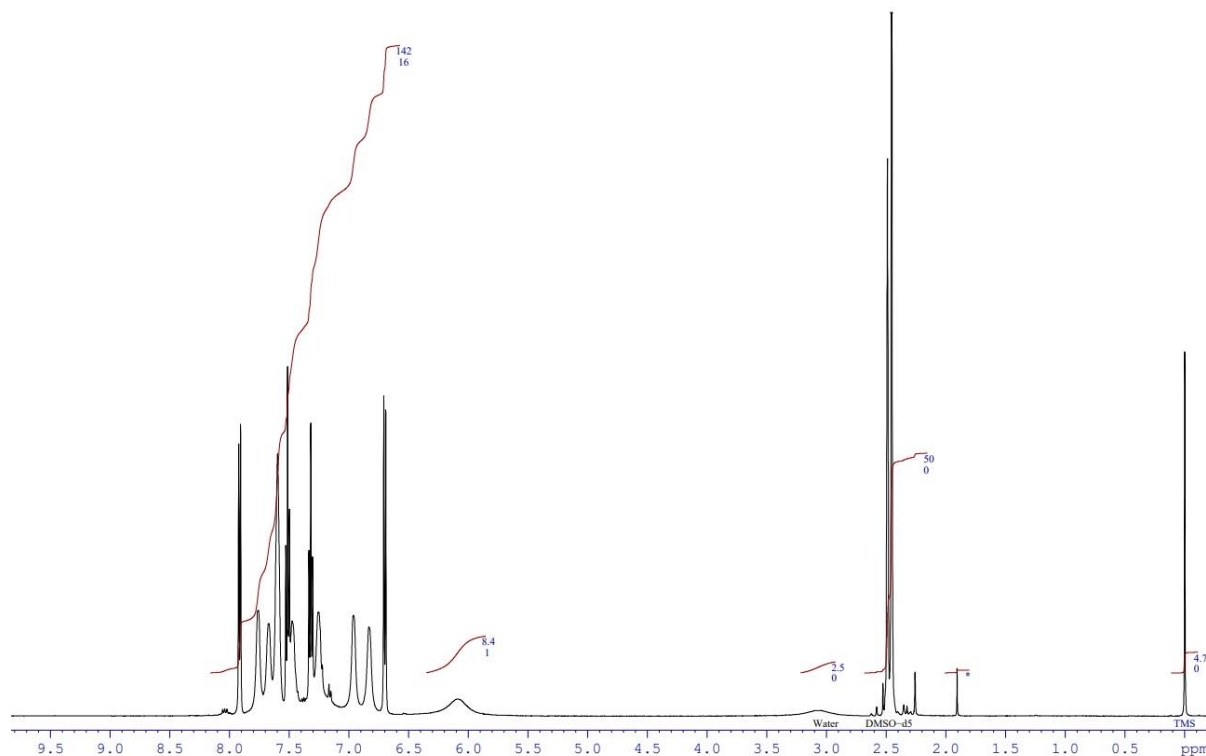
**Рисунок 24.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  6b,11b-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 а**) (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС, 343 К)



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , снятом при 70 °С, также имеются характерные изменения: синглетные сигналы протонов гидроксильных групп (6.46 и 7.63 м. д.) значительно уширяются, сигналы протонов, связанных с атомами углерода, также являются уширенными и хуже разрешенными (рисунок 25).

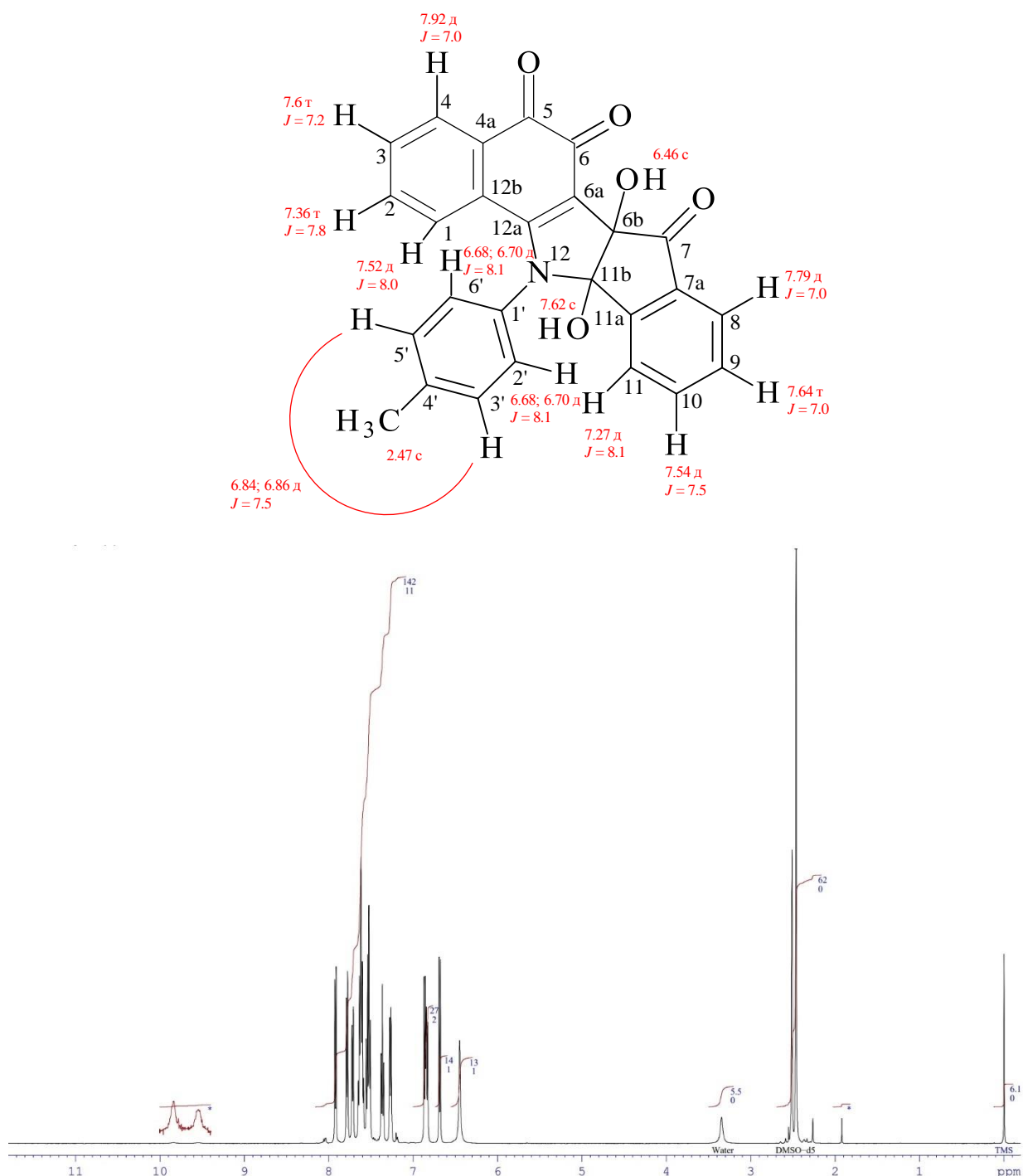


**Рисунок 25.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  6b,11b-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 а**) (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС, 343 К)



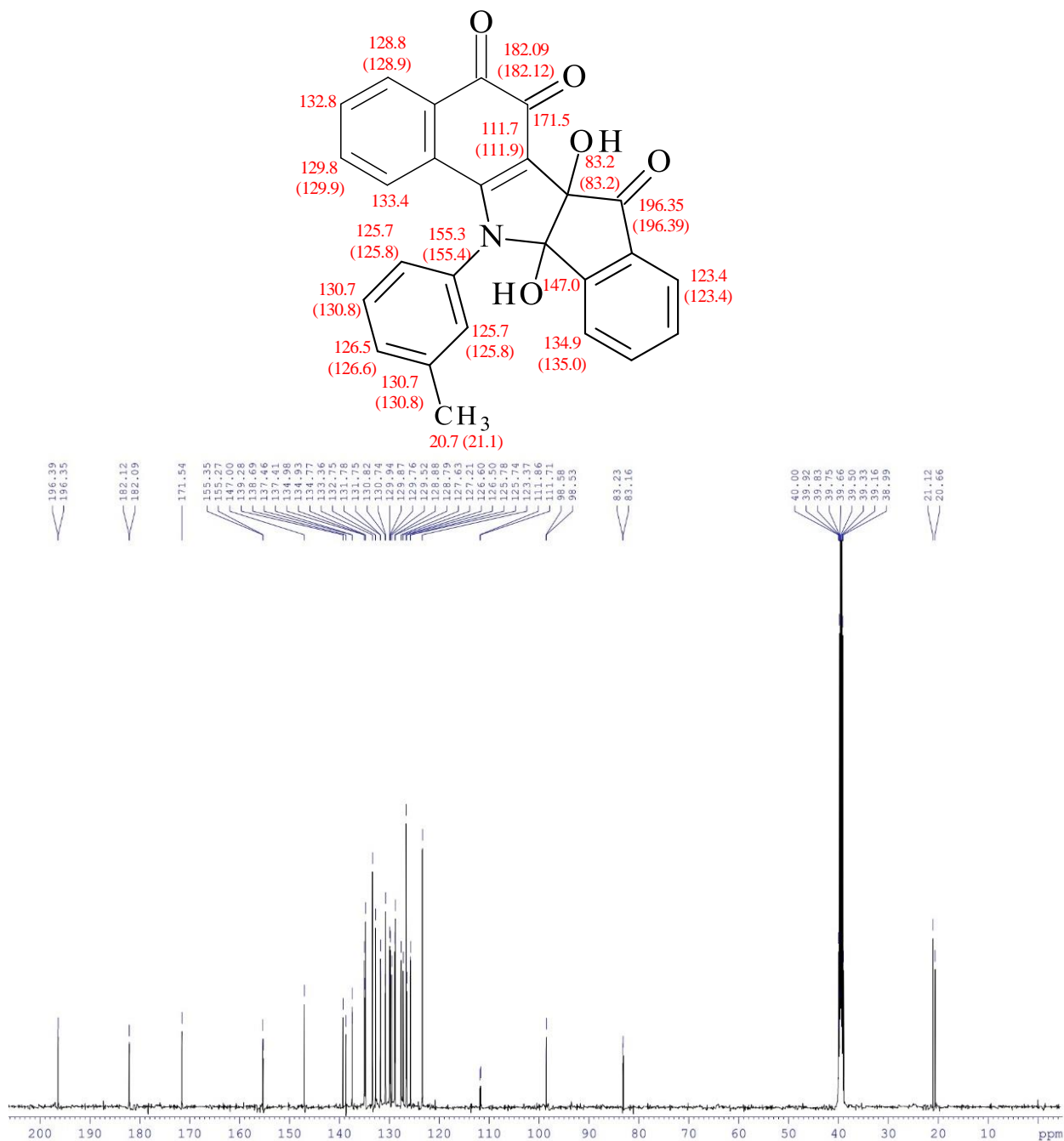
Очевидно, молекулы соединения **102 а**, существующие, согласно данным РСА, в виде димеров, при нагревании мономеризуются, что приводит к наблюдаемым изменениям. При охлаждении анализируемого раствора до исходной температуры (24 °С) спектры ЯМР соединения **102 а** принимают первоначальный вид (рисунок 26).

**Рисунок 26.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  6b,11b-дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 а**) (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС, 297 К)



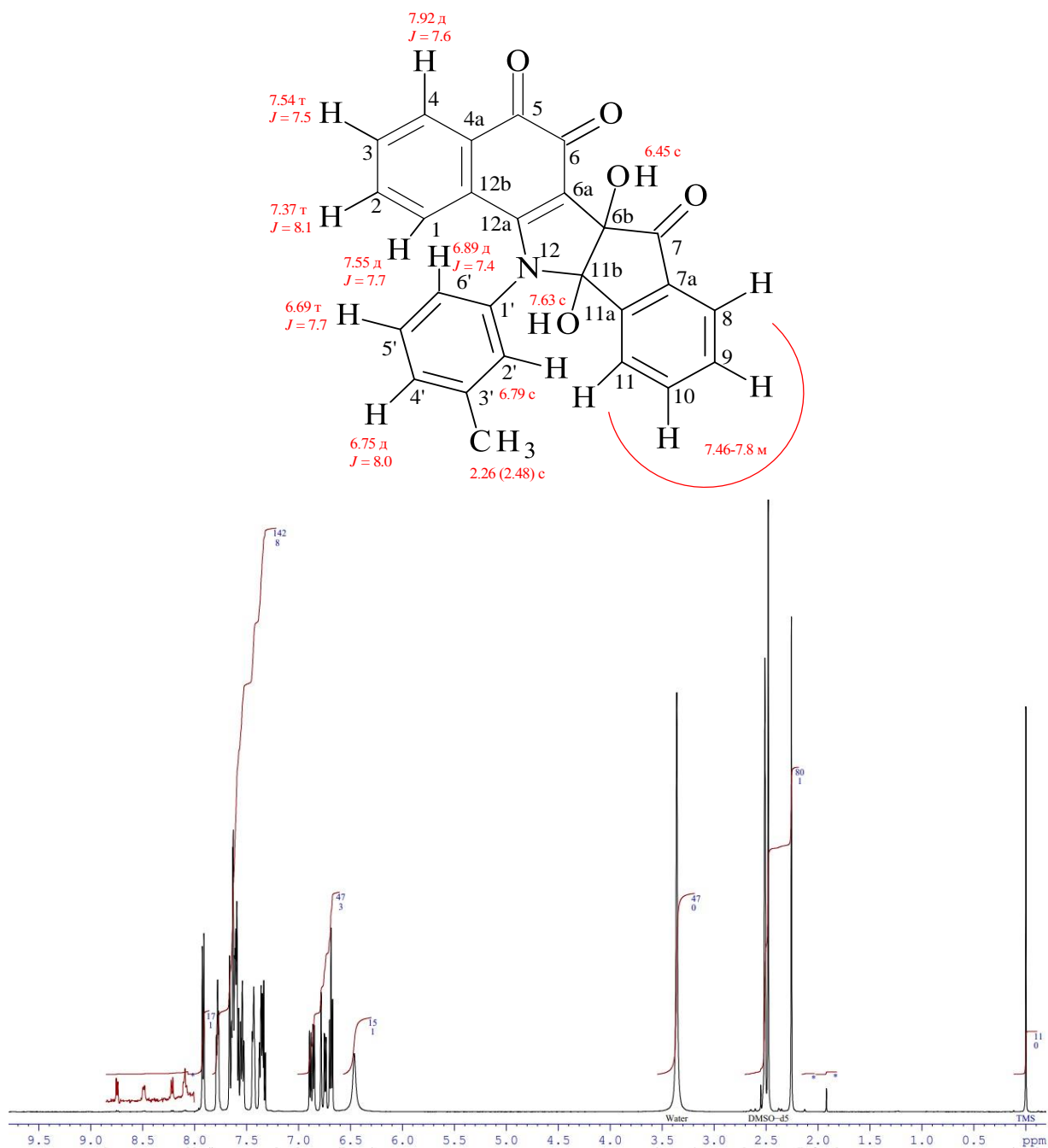
В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  диола **102 б** отмечаются 42 сигнала атомов углерода (рисунок 27). При этом отношение интегральных интенсивностей 12 пар сигналов с близкими значениями химических сдвигов составляет 1:1.25.

**Рисунок 27.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  6b,11b-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 б**) (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт TMS, 297 К)



В спектре ЯМР  $^1\text{H}$ , записанном также при 24 °С (рисунок 28), имеются сигналы протонов метильных групп при 2.26 и 2.48 м. д. в соотношении около 1:1.25, что, как и по данным спектроскопии ЯМР  $^{13}\text{C}$ , свидетельствует о существовании диола **102 б** в виде двух пространственных изомеров (ротамеров).

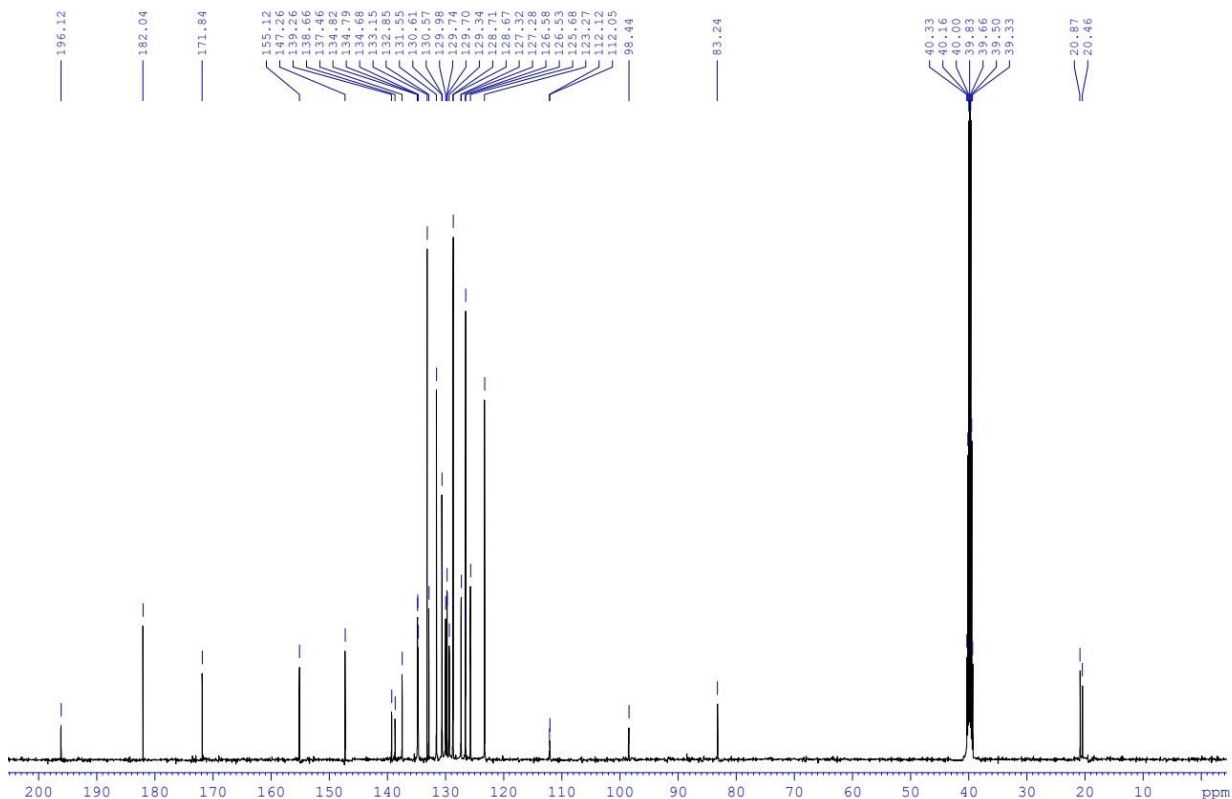
**Рисунок 28.** Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  6b,11b-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-триона (**102 б**) (500 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС, 297 К)



В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  диола **102 б**, записанном при 70 °С, число сигналов атомов углерода сокращается до 34 (рисунок 29). По-видимому, сигналы отдельных пар атомов углерода сливаются. В то же время соотношение интегральных интенсивностей атомов углерода составляет 1:1.25, что

свидетельствует о существовании двух ротамеров в близком соотношении при 25 и 70 °С.

**Рисунок 29.** Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  6*b*,11*b*-дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6*bH*)-триона (**102 б**) (125 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, внутренний стандарт ТМС, 343 К)



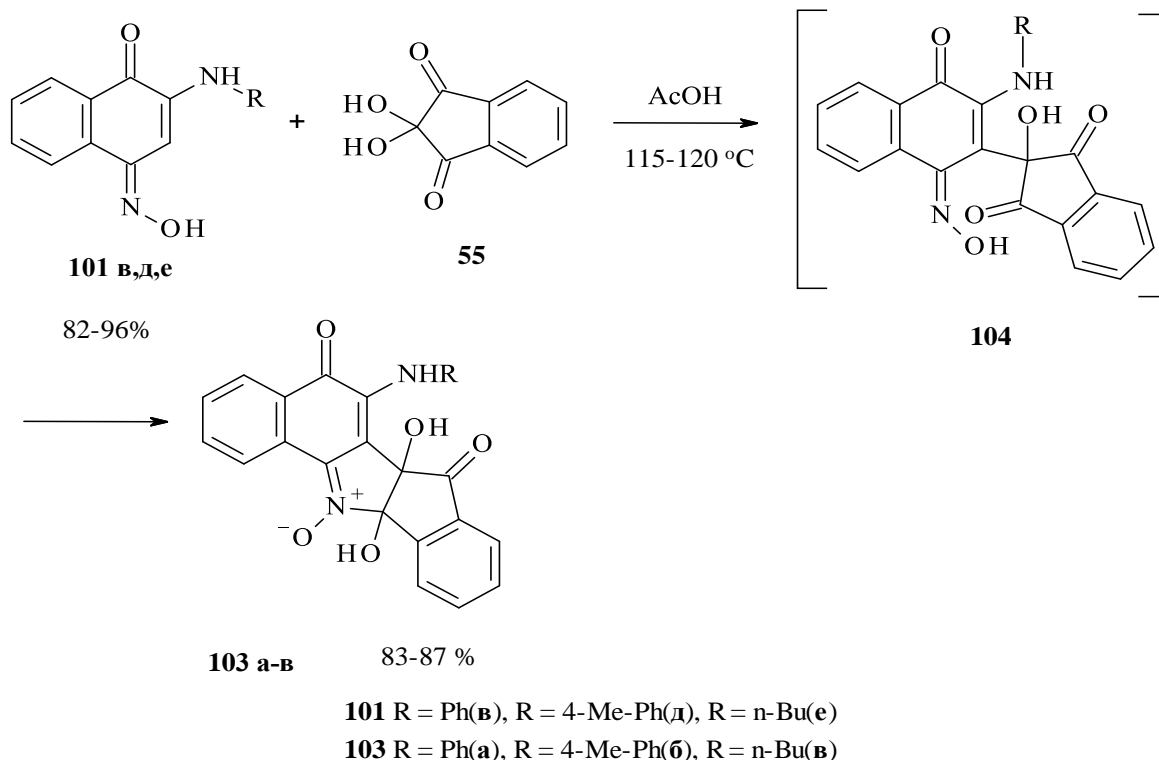
Записанные спектры ЯМР после охлаждения раствора диола **102 б** практически не отличаются от начальных спектров.

## 2.7. Особенности взаимодействия

### 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нингидрином

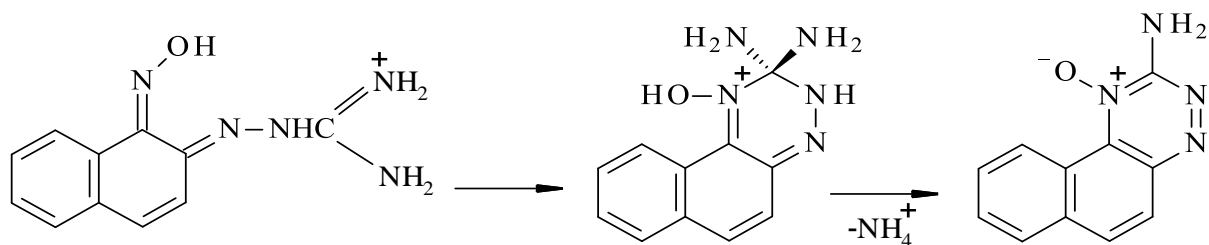
Взаимодействие 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-онов с нингидрином включает участие оксимной группы и приводит к образованию 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов (**103**) (схема 61) [134].

## Схема 61



В найденной нами реакции, по-видимому, осуществляется атака оксимной группы как N-нуклеофила по карбонильному атому углерода в интермедиате **104**, что приводит к образованию продуктов **103 а-в**. Особенностью обнаруженной реакции является то, что в результате образуется продукт, содержащий пятичленный N-оксидный фрагмент. Известно, что оксимная группа может участвовать в гетероциклизациях как N-нуклеофил, однако, при этом получают шестичленные циклы (схема 62):

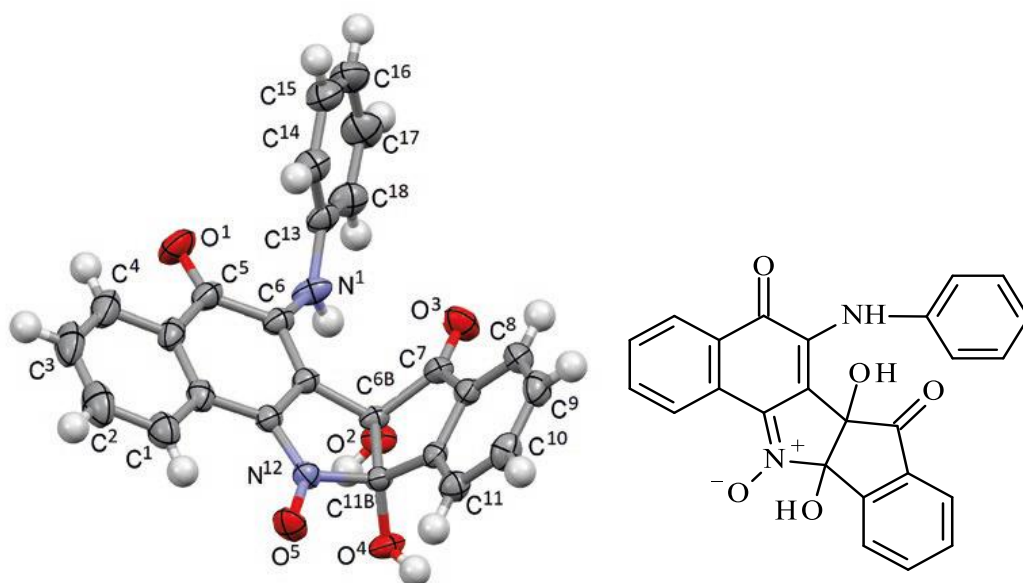
## Схема 62



Заметим, что известные реакции циклизации C-нитрозосоединений в N-оксиды приводят именно к шестичленным гетероциклам [135]. Таким образом, нами получена новая группа оригинальных соединений.

Структура полученных веществ **103** подтверждена как физико-химическими методами анализа, в том числе методом двумерной гетероядерной спектроскопии (см. экспериментальную часть) и ИК-спектрометрии, так и данными рентгеноструктурного анализа (РСА) для соединения **103 а** (рисунок 30).

**Рисунок 30.** Молекулярная структура 6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-6-фениламино-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксида (**103 а**)



В соединении **103 а** установлена *цис*-конфигурация гидроксильных групп в положениях 6b,11b, приводящая к перегибу молекул по линии C<sup>6b</sup>–C<sup>11b</sup>.

Наличие N-оксидного фрагмента в 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидах **103**, возможно, придаст данной группе соединений цитотоксические свойства.

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

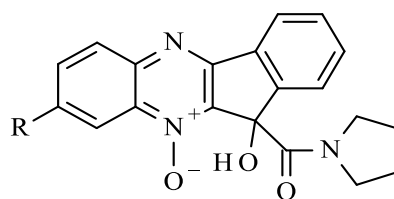
Антипролиферативная активность новых соединений исследована

сотрудником Шунаевым А.В. под руководством д.м.н., проф. заведующего лабораторией механизмов гибели опухолевых клеток А.А. Штиля ФГБУ НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России на линиях опухолевых клеток человека НСТ116 (аденокарцинома толстой кишки) и К562 (хронический миелоидный лейкоз) (таблица 1).

**Таблица 1.** Антипролиферативная активность 11-гидрокси-11-(пирролидин-1-илкарбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]-хиноксалин-10-оксидов (**100 а,б**), 2-(*R*-амино)-4-(гидроксиимино)-нафталин-1-(4*H*)-онов (**101 в,д,ж**), 6*b*,11*b*-дигидрокси-12-метилфенил-11*b*,12-дигидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]-индол-5,6,7(6*bH*)-трионов (**102 а,б**) и 6-[ариламино(алкиламино)]-6*b*,11*b*-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6*b*,7,11*b*-тетрагидробензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов (**103 а-в**).

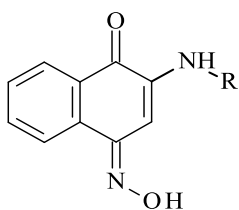
№	IC <sub>50</sub> <sup>*</sup> , мкМ	
	НСТ116	К562
<b>100 а</b>	6,0	-
<b>100 б</b>	18	-
<b>101 в</b>	0,4	-
<b>101 д</b>	0,3	-
<b>101 ж</b>	0,4	-
<b>102 а</b>	6,2	4,4
<b>102 б</b>	9,9	5,7
<b>103 а</b>	47	40
<b>103 б</b>	22	46
<b>103 в</b>	23	20

\*средние величины 3-х независимых измерений (МТТ-тест после 72-часовой инкубации). Разброс значений не превышал 10%.



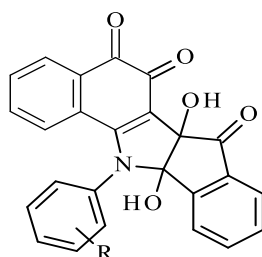
**100 а,б**

R = H (а), CH<sub>3</sub> (б)



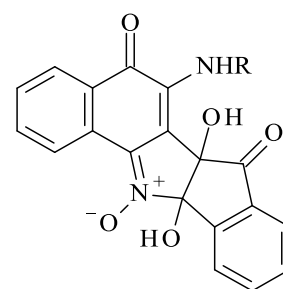
**101 в, д, ж**

R=Ph(в), 4-Me-Ph(д), R=4-OMe-Ph(ж)



**102 а,б**

R = 4-Me-Ph (а), 3-Me-Ph (б)



**103 а-в**

**103** R = Ph(а), R = 4-Me-Ph(б), R = n-Bu(в)



Для сравнения  $IC_{50}$  доксорубицина в отношении линии клеток НСТ116 составляет  $0,19 \pm 0,01$  мкМ.

Наиболее активными оказались 2-(R-амино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-оны (**101 в,д,ж**), их концентрация полумаксимального ингибирования  $IC_{50}$  находится в субмикромольном диапазоне.

11-Гидрокси-11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хинокса-лин-10-оксиды (**102**) проявляют антипролиферативную активность в микромольном диапазоне. Ожидалось, что наличие пирролидинового и N-оксидного фрагментов в веществах **100 а,б** и **103 а-в** могло привести к усилению цитотоксичности.

Низкая активность диолов **102 а,б**, возможно, объясняется тем, что нафтохинонпиррольные фрагменты в молекулах этих соединений образуют с бензоильным остатком жесткую полициклическую структуру.

### ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовались коммерческие реактивы: 2,2-дигидрокси-1,3-индандион (нингидрин) фирмы "ВЕКТОН", а также алкил- и ариламины фирмы Acros Organics. Исходные 1,2-нафтохинон, а также 4-ариламино-1,2-нафтохиноны (**88–д**) получены по известным методикам [35, 50].

Контроль за ходом реакций и чистотой продуктов проводили методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254 (элюент толуол-ацетон 10:1).

Электронные спектры поглощения записаны на спектрофотометре Evolution 300 (Thermo Scientific) при толщине слоя 1 см в ДМСО ( $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л) для соединений **88 а-д**, в ацетонитриле ( $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л) для соединений **92 а-д**, **100 а-в**, в бензоле ( $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л) для соединений **59 и**, **17 з** и **21 к**, в хлороформе ( $2 \cdot 10^{-4}$  моль/л) для соединения **48**, в этаноле ( $1 \cdot 10^{-4}$  моль/л) для соединений **17 е**, **21 а-з**, **101 а-ж**, **102 а,б** и **103 а-в**.

ИК спектры зарегистрированы на ИК-Фурье спектрометре Shimadzu IRAffinity-1 в таблетках KBr для соединений **21 а-з**, **88 а-д**, **92 а-д**, **100 а-в**, **101 а-ж** и на спектрометре Nicolet iN10 для соединений **102 а,б** и **103 а-в**.

Температуры плавления измеряли на микронагревательном столике «Boetius».

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 записаны в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН на приборе Thermo Scientific DFS (прямой ввод, ионизация ЭУ, 70 эВ) для соединений **88 д** и **92 д**, на приборе Bruker microOTOF II при положительной ионизации электрораспылением (напряжение на капилляре 4500 В) для соединений **100 б,в** и на масс-спектрометре высокого разрешения Thermo Electron Double Focusing System (DFS) (США) (ЭУ, 70 эВ) для соединений **103 а-в**.

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также двумерные спектры (HMBC, HSQC, COSY, NOESY) записаны в ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН на спектрометре Bruker DRX (500 и 125 МГц соответственно) в  $\text{DMCO-}d_6$ , для веществ **100 а-в** в  $\text{CDCl}_3$ , внутренний стандарт ТМС.

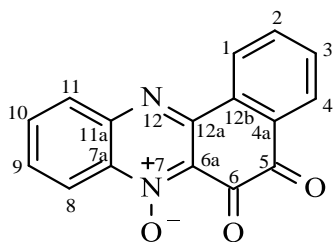
Данные термогравиметрического анализа (TGA) и дифференциальной сканирующей калориметрии (DSC) для соединений **102 а,б** получали на приборе NETZSCH STA 409 в НИОХ СО РАН со скоростью нагрева  $10\text{ }^\circ\text{C}/\text{мин}$  при потоке гелия  $30\text{ мл}/\text{мин}$ . Калибровку температуры и теплового потока проводили в соответствии со стандартом ISO 11357-1. Полученные данные обрабатывали с использованием программного обеспечения NETZSCH Proteus Thermal Analysis.

Рентгеноструктурный анализ соединений **101 д** и **103 а** проведен на рентгеновском дифрактометре «Bruker Каппа Арекс II CCD» в НИОХ СО РАН. Рентгеноструктурное исследование соединений **102 а,б** выполнено на дифрактометрах Stoe Stadi-P.

### 3.1. Синтез и свойства 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-диона

**7-Оксиды бензо[а]феназин-5,6-дионон (88 а-д).** К раствору соответствующего 4-ариламино-1,2-нафтохинона (**17 а-д**) (5 ммоль) в 30 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли по каплям в течение 5 мин нитрозилсерную кислоту, приготовленную из 1.25 г (18 ммоль)  $\text{NaNO}_2$  и 8 мл 94%-ной  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Наблюдалось выделение оксидов азота. Реакционную смесь перемешивали при  $15\text{--}20\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 1 ч (**88 а,б,г,д**) или 6 ч (**88 в**), затем выливали в 200 мл воды со льдом. Выпавший осадок отделяли фильтрованием, промывали водой до нейтральной реакции, высушивали.

**7-Оксид бензо[а]феназин-5,6-диона (88 а).** Выход 1.16 г (84%),



оранжевые кристаллы. Т.пл. = 284–285 °С (*o*-

дихлорбензол). Найдено, %: С 69.72; Н 2.83; N 10.06.

$C_{16}H_8N_2O_3$ . Вычислено, %: С 69.57; Н 2.92; N 10.14. *M*

276.25. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 276  $[M]^+$  (5), 262

(99), 232 (65), 76 (100). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 324

(4.55). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1363 ( $N^+-O^-$ ), 1676 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м.д., *J*,

Гц: 7.78 т (1H, H-3,  $J = 7.6$ ); 7.90 т (1H, H-10,  $J = 7.0$ ); 7.96 т (1H, H-2,  $J = 7.6$ ),

8.05 т (1H, H-9,  $J = 7.0$ ); 8.12 д. д (1H, H-11,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.0$ ); 8.24 д. д (1H, H-1,

$J = 8.4$ ,  $J = 1.3$ ); 8.50 д. д (1H, H-4,  $J = 8.7$ ,  $J = 1.3$ ); 8.82 д. д (1H, H-8,  $J = 8.0$ ,  $J$

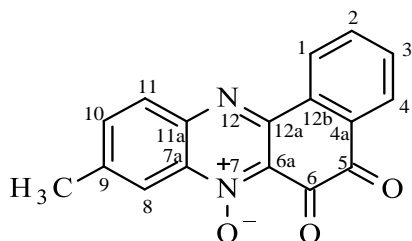
$= 0.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 119.8 (C-10); 126.9 (C-8); 128.6 (C-3); 130.7 (C-

2); 131.8 (C-9); 132.3 (C-11a); 132.5 (C-11); 134.2 (C-12b); 134.6 (C-1); 134.9

(C-4a); 135.7 (C-4); 138.1 (C-7a); 143.8 (C-12a); 150.9 (C-6a); 171.6 (C-5); 177.8

(C-6).

**7-Оксид 9-метилбензо[а]феназин-5,6-диона (88 б).** Выход 1.32 г



(91%), красные кристаллы. Т.пл. = 248–250 °С

(*o*-дихлорбензол). Найдено, %: С 69.85; Н

3.35; N 9.54.  $C_{17}H_{10}N_2O_3$ . Вычислено, %: С

70.34; Н 3.47; N 9.65. *M* 290.27. Масс-спектр,

$m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 290  $[M]^+$  (16), 246 (100), 89 (56),

76 (37). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 316 (4.62). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1356 ( $N^+-O^-$ ),

1672 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м.д., *J*, Гц: 2.62 с (3H,  $CH_3$ ), 7.75 т (1H, H-3,  $J =$

7.6); 7.87 д. д (1H, H-10,  $J = 8.5$ ,  $J = 2.0$ ); 7.93 т (1H, H-2,  $J = 7.6$ ); 8,10 д. д (1H,

H-1,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.0$ ); 8.11 д (1H, H-11,  $J = 8.5$ ); 8.28 с (1H, H-8); 8.78 д. д (1H,

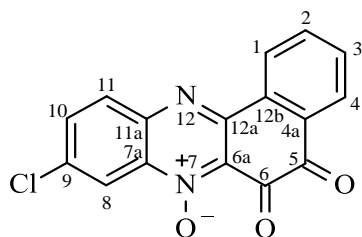
H-4,  $J = 8.0$ ,  $J = 0.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.): 21.4 ( $CH_3$ ); 118.0 (C-10); 126.1

(C-8); 128.0 (C-3); 129.9 (C-2); 131.6 (C-11a); 131.7 (C-11); 133.5 (C-12b); 134.4

(C-4a); 135.1 (C-1); 135.9 (C-4); 137.3 (C-7a); 141.7 (C-12a); 142.2 (C-9); 149.5

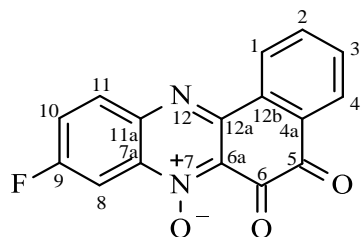
(C-6a); 171.1 (C-5); 177.2 (C-6).

**7-Оксид 9-хлорбензо[а]феназин-5,6-диона (88 в).** Выход 1.48 г



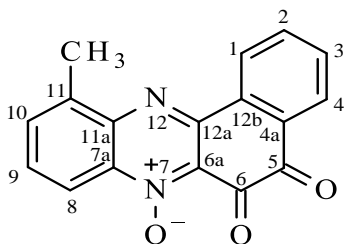
(95%), оранжевые кристаллы. Т.пл. = 305-307 °С (*o*-дихлорбензол). Найдено, %: С 61.71; Н 2.22; N 8.98.  $C_{16}H_7ClN_2O_3$ . Вычислено, %: С 61.85; Н 2.27; N 9.02.  $M$  310.69. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 310  $[M]^+$  (3), 266 (67), 238 (55), 76 (51), 75 (100), 50 (61), 32 (64). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 314 (4.63). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1396 ( $N^+-O^-$ ), 1674 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 7.79 т (1H, H-3,  $J = 7.6$ ); 7.96 т (1H, H-2,  $J = 8.1$ ); 8.09 д. д (1H, H-10,  $J = 8.9$ ,  $J = 2.4$ ); 8.13 д. д (1H, H-1,  $J = 7.7$ ,  $J = 1.2$ ); 8.27 д (1H, H-11,  $J = 8.9$ ); 8.50 д (1H, H-8,  $J = 2.4$ ); 8.81 д (1H, H-4,  $J = 7.5$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 119.1 (C-10); 126.9 (C-8); 128.7 (C-3); 132.3 (C-11a); 132.6 (C-11); 132.7 (C-2); 134.5 (C-9); 134.6 (C-4a); 135.0 (C-1); 135.8 (C-4); 136.4 (C-12b); 138.4 (C-7a); 142.6 (C-12a); 151.3 (C-6a); 171.4 (C-5); 177.5 (C-6).

**7-Оксид 9-фторбензо[а]феназин-5,6-диона (88 г).** Выход 0.93 г (63%),



кирпично-красные кристаллы. Т.пл. = 276-277 °С (*o*-дихлорбензол). Найдено, %: С 65.48; Н 2.41; N 9.49.  $C_{16}H_7FN_2O_3$ . Вычислено, % С 65.31; Н 2.39; N 9.52.  $M$  294.24. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 294  $[M]^+$  (5), 250 (85), 222 (100), 94 (54), 75 (48). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 316 (4.61). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1404 ( $N^+-O^-$ ), 1676 ( $C=O$ ). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 7.77 т (1H, H-3,  $J = 7.5$ ); 7.96 т (1H, H-2,  $J = 7.3$ ); 8.0 м (1H, H-10); 8.13 д (1H, H-1,  $J = 7.6$ ), 8.25 д. д (1H, H-11,  $J = 8.9$ ,  $J = 2.8$ ); 8.34 д. д (1H, H-8,  $J = 9.2$ ,  $J = 2.4$ ); 8.80 д (1H, H-4,  $J = 7.9$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 105.0 (C-10); 105.2 (C-8); 126.8 (C-3); 128.7 (C-2); 132.3 (C-11a); 132.5 (C-11); 133.7 (C-1); 134.3 (C-12b); 134.7 (C-4a); 135.8 (C-4); 138.8 (C-7a); 141.1 (C-12a); 150.5 (C-6a); 162.5 (C-9); 171.5 (C-5); 177.6 (C-6).

**7-Оксид 11-метилбензо[а]феназин-5,6-диона (88 д).** Выход 1.31 г



(90%), красные кристаллы. Т.пл. = 248-249 °С

(ДМФА). Найдено, %: С 69.86; Н 3.28; N 9.66.

$C_{17}H_{10}N_2O_3$ . Вычислено, %: С 70.34; Н 3.47; N 9.65. *M*

290.07. Найдено, *m/z*: 290.0684  $[M]^+$ .  $C_{17}H_{10}N_2O_3$ .

Вычислено, *m/z*: 290.0686. ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1356

( $N^+-O^-$ ), 1672 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м. д. *J*, Гц: 2.85 с (3H,  $CH_3$ ); 7.50-7.63

м (2H, H-3,9); 7.90 д (1H, H-10, *J* 7.2); 7.96 т (1H, H-2, *J* = 7.8); 8.11 д (1H, H-1,

*J* = 7.8); 8.31 д (1H, H-4, *J* = 8.6); 8.85 д (1H, H-8, *J* = 7.9). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ ,

м.д.: 17.3 ( $CH_3$ ); 117.4 (C-10); 126.7 (C-8); 128.4 (C-3); 131.1 (C-2); 132.3 (C-

11a); 132.2 (C-9); 133.6 (C-12b); 135.0 (C-4a); 135.6 (C-1); 138.3 (C-7a); 139.1

(C-11); 142.5 (C-12a); 149.4 (C-6a); 171.5 (C-5); 177.7 (C-6).

**11Н-Индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны (92 а-д).** 0.8 г (0.0029 моль)

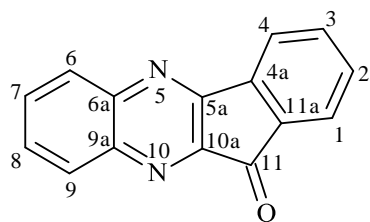
соответствующего 7-оксида бензо[а]феназин-5,6-диона (88 а-д) вносили в

раствор 1 г (0.018 моль) КОН в 15 мл метанола и перемешивали в течение 60

мин при 20-25 °С. Затем к реакционной массе прибавляли 10 мл 5%-ной

соляной кислоты. Осадок отфильтровывали, промывали водой, этанолом.

**11Н-Индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (92 а).** Выход 0.56 г (83%),



желтые кристаллы. Т.пл. = 226-227 °С (толуол)

195-200 °С [116]). Найдено, %: С 77.61; Н 3.42; N

11.84.  $C_{15}H_8N_2O$ . Вычислено, %: С 77.58; Н 3.47; N

12.06. *M* 232.24. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), *m/z*

( $I_{отн}$ , %): 233  $[M+H]^+$  (15), 232  $[M]^+$  (100), 204 (59), 76 (51), 32 (48). УФ спектр,

$\lambda_{max}$ , нм ( $lg \epsilon$ ): 286 (4.54). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1730 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ ,

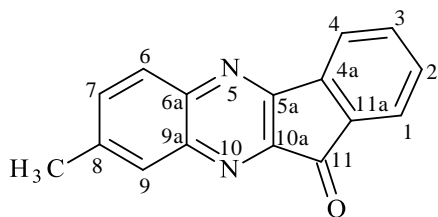
м.д. *J*, Гц: 7.71 т (1H, H-3, *J* = 7.2); 7.83-7.90 м (2H, H-7,8); 7.88 д (1H, H-4, *J* =

7.2), 7.92 т (1H, H-2, *J* = 7.2); 8.08-8.13 м (2H, H-6,9); 8.17 д (1H, H-1, *J* = 7.2).

Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 122.8 (C-4); 124.7 (C-2); 129.8 (C-7); 130.9 (C-8); 131.4

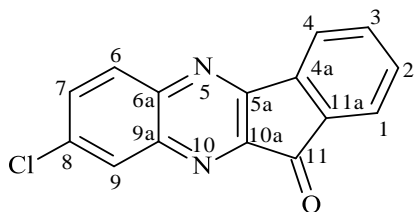
(C-3); 132.9 (C-6); 133.27 (C-9); 137.1 (C-11a); 137.4 (C-1); 141.5 (C-4a); 142.3

(C-5a); 142.6 (C-4b); 150.3 (C-9a); 156.9 (C-10a); 189.8 (C-11).

**8-Метил-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (92 б).** Выход 0.55 г

(77%), желтые кристаллы. Т.пл. = 229-230 °С (бензол). Найдено, %: С 77.61; Н 4.03; N 11.12.  $C_{16}H_{10}N_2O$ . Вычислено, %: С 78.04; Н 4.09; N 11.38.  $M$  246.27. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$

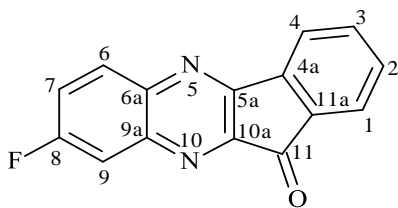
( $I_{отн},\%$ ): 247  $[M+H]^+$  (18), 246  $[M]^+$  (100), 218 (39), 89 (36), 32 (71). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 295 (4.55). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1720 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 2.56 с (3H, 8-CH<sub>3</sub>); 7.68 т (1H, H<sup>3</sup>,  $J$  7.8); 7.74 д (1H, H<sup>7</sup>,  $J$  8.5); 7.85 т (1H, H<sup>2</sup>,  $J$  7.8); 7.86 д (1H, H<sup>4</sup>,  $J$  7.8); 7.94 с (1H, H<sup>9</sup>); 8.01 д (1H, H<sup>6</sup>,  $J$  8.5); 8.04 д (1H, H<sup>1</sup>,  $J$  7.8). Спектр ЯМР  $^{13}C$  (DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 21.6 (CH<sub>3</sub>); 122.6 (C-4); 124.7 (C-2); 129.4 (C-7); 130.4 (C-3); 133.0 (C-6); 134.9 (C-9); 136.9 (C-1); 137.4 (C-11a); 141.0 (C-8); 141.2 (C-4a); 141.6 (C-5a); 142.4 (C-4b), 150.1 (C-9a); 156.3 (C-10a); 190.0 (C-11).

**8-Хлоро-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (92 в).** Выход 0.45 г

(58%), желтые кристаллы. Т.пл. = 281-282 °С (бензол). Найдено, %: С 67.41; Н 2.54; N 10.49; Cl 13.30.  $C_{15}H_7ClN_2O$ . Вычислено, %: С 67.56; Н 2.65; N 10.50; Cl 13.29.  $M$  266.69. Масс-спектр

(ЭУ, 70 эВ),  $m/z$  ( $I_{отн},\%$ ): 269  $[M(^{37}Cl)+H]^+$  (3), 268  $[M(^{37}Cl)]^+$  (35), 267  $[M(^{35}Cl)+H]^+$  (16), 266  $[M(^{35}Cl)]^+$  (100), 75 (45), 50 (35), 32 (24). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 291 (4.52). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1730 (C=O). Спектр ЯМР  $^1H$ , м.д.,  $J$ , Гц: 7.74 т (1H, H-3,  $J = 7.5$ ); 7.89 д (1H, H-4,  $J = 7.5$ ); 7.91 т (1H, H-2,  $J = 7.5$ ); 7.95 д. д (1H, H-7,  $J = 7.4$ ,  $J = 2.4$ ); 8.1 д (1H, H-6,  $J = 7.4$ ); 8.16 д (1H, H-1,  $J = 7.5$ ); 8.28 д (1H, H-9,  $J = 2.4$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ , м.д.: 122.6 (C-4); 124.9 (C-2); 130.4 (C-3); 130.7 (C-7); 132.8 (C-6); 133.2 (C-9); 136.1 (C-8); 136.7 (C-1); 137.0 (C-11a); 141.4 (C-4a); 141.7 (C-5a); 143.0 (C-4b); 150.8 (C-9a); 156.7 (C-10a); 189.6 (C-11).

**8-Фторо-11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (92 г).** Выход 0.59 г



(81%), желтые кристаллы. Т.пл. = 297-298 °С

(бензол). Найдено, %: С 72.27; Н 2.80; N 11.47.

$C_{15}H_7FN_2O$ . Вычислено, %: С 72.00; Н 2.82; N

11.19.  $M$  250.23. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ),  $m/z$

( $I_{отн}$ , %): 251  $[M+H]^+$  (17), 250  $[M]^+$  (100), 222 (24), 94 (18), 75 (20), 50 (20). УФ

спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 288 (4.52). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 1724 (C=O). Спектр ЯМР

$^1H$   $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 7.69-7.73 м (2H, H-2,3); 7.81-7.86 м (1H, H-7); 7.88 д (1H, H-

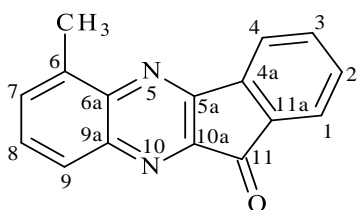
4,  $J = 7.5$ ); 7.96 д (1H, H-6,  $J = 10.0$ ); 8.17-8.22 м (1H, H-9); 8.06 д (1H, H-1,  $J =$

7.5). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 115.3 (C-7); 115.5 (C-9); 122.5 (C-4); 124.9 (C-2);

131.5 (C-3); 132.6 (C-6); 136.5 (C-1); 137.0 (C-11a); 140.3 (C-4a); 141.5 (C-5a);

143.6 (C-4b); 150.0 (C-9a); 156.2 (C-10a); 163.2 (C-8); 189.6 (C-11).

**6-Метил-11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он (92 д).** Выход 0.59 г



(83%), желтые кристаллы. Тпл. 209-210 °С

(толуол). Найдено, %: С 78.16; Н 3.90; N 11.35.

$C_{16}H_{10}N_2O$ . Вычислено, %: С 78.04; Н 4.09; N

11.38. Найдено,  $m/z$ : 246.0789  $[M]^+$ .  $C_{16}H_{10}N_2O$ .

Вычислено,  $m/z$ : 246.0788. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 299 (4.55). ИК спектр,  $\nu$ ,

$cm^{-1}$ : 1716 (C=O). ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 2.78 с (3H, 6-CH<sub>3</sub>); 7.65 т (1H, H-3,  $J$

= 7.5); 7.68 т (1H, H-1,  $J = 7.5$ ); 7.77 д (1H, H-7,  $J = 7.2$ ); 7.86 т (1H, H-8,  $J =$

7.2); 7.88 д (1H, H-4,  $J = 7.5$ ); 7.99 д (1H, H-9,  $J = 8.0$ ); 8.07 д (1H, H-1,  $J =$

7.5). Спектр ЯМР  $^{13}C$   $\delta$ , м.д.: 17.2 (CH<sub>3</sub>); 122.4 (C-4); 124.5 (C-2); 129.1 (C-7);

130.2 (C-8,9); 130.3 (C-8,9); 132.9 (C-3); 136.8 (C-6); 137.2 (C-1); 137.7 (C-4);

141.9 (C-4a); 141.4 (C-4b); 142.2 (C-5a); 149.6 (C-9a); 155.7 (C-10a); 189.8 (C-

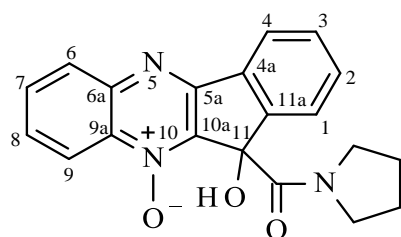
11).

**11-(Пирролидин-1-карбонил)-11Н-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксиды (100 а-в).** К раствору 0.56 г (2 ммоль) соответствующего 7-оксида бензо[*a*]феназин-5,6-диона (**88 а,б,д**) в 10 мл тетрагидрофурана прибавляли при перемешивании в течение 10 мин 0.2 г (2,8 ммоль) (**88 а**) или 0,37 г (5,2



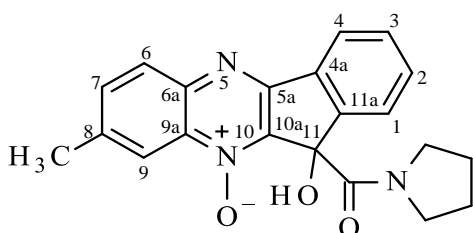
ммоль) (**88 б,д**) пирролидина при 20-25 °С. Через 30 мин выпадавший осадок отфильтровывали, промывали 50 мл воды и 20 мл этанола.

**11-(Пирролидин-1-карбонил)-11H-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксид (100 а).** Выход 0.53 г (76%), желтые кристаллы. Т.пл. = 274-275 °С



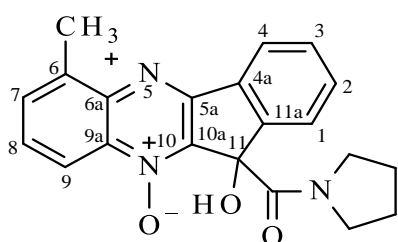
(при нагревании вещества **100 а-в** начинали видоизменяться при ~100 °С). Найдено, %: С 69.32; Н 4.76; N 11.98.  $C_{20}H_{17}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 69.15; Н 4.93; N 12.10.  $M$  347.37. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 322 (4.47). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 1.63-1.73 м (4Н, 3,4- $CH_2$  пирролидин); 2.75-2.82 уш.с (2Н,  $CH_2NCH_2$ ); 2.82-2.91 уш.с (2Н,  $CH_2NCH_2$ ); 7.68 т (1Н, Н-3,  $J$  7.4); 7.82-7.89 м (2Н, Н-7,8); 7.93 т (1Н, Н-2,  $J$  = 7.4); 8.10 д (1Н, Н-1,  $J$  = 7.4); 8.23 д (1Н, Н-6,  $J$  = 8.4); 8.64 д (1Н, Н-9,  $J$  = 8.4); 8.73 д (1Н, Н-4,  $J$  = 7.8); 8.83 с (1Н, ОН).

**8-Метил-11-(пирролидин-1-карбонил)-11H-индено[1,2-*b*]хинокса-**



**лин-11-ол-10-оксид (100 б).** Выход: 0.53 г (73%), желтые кристаллы, т.пл. = 244-245 °С. Найдено, %: С 69.82; Н 5.09; N 11.30.  $C_{21}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.  $M$  361.40. Найдено,  $m/z$ : 362.1496  $[M+H]^+$ .  $C_{21}H_{20}N_3O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 362.1499. УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 326 (4.42). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 1.63-1.73 м (4Н, 3,4- $CH_2$  пирролидин); 2.66 с (3Н,  $CH_3$ ); 2.75-2.83 уш.с (2Н,  $CH_2NCH_2$ ); 2.84-2.89 уш. с (2Н,  $CH_2NCH_2$ ); 7.68 т (1Н, Н3,  $J$  = 7.6); 7.73 д (1Н, Н-7,  $J$  = 7.3); 7.83 т (1Н, Н-2,  $J$  = 7.4); 8.08-8.13 м (2Н, Н-1,6); 8.42 с (1Н, Н-9); 8.69 д (1Н, Н-4,  $J$  = 7.6); 8.93 с (1Н, ОН).

**6-Метил-11-(пирролидин-1-карбонил)-11H-индено[1,2-*b*]хинокса-**

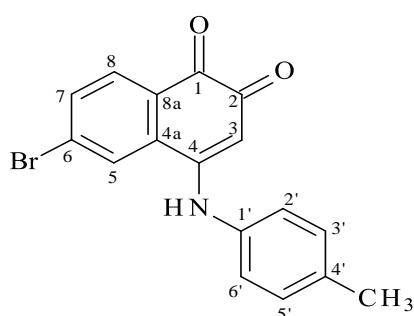


**лин-11-ол-10-оксид (100 в).** Выход: 0.56 г (77%), желтые кристаллы, т.пл. = 249-250 °С. Найдено, %: С 69.53; Н 5.01; N 11.69.  $C_{21}H_{19}N_3O_3$ . Вычислено, %: С 69.79; Н 5.30; N 11.63.  $M$  361.40. Найдено,  $m/z$ : 362.1496  $[M+H]^+$ .

$C_{21}H_{20}N_3O_3$ . Вычислено,  $m/z$ : 362.1499. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 327 (4.46). Спектр ЯМР  $^1H$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 1.63-1.73 м (4H, 3,4- $CH_2$  пирролидин); 2.86 с (3H,  $CH_3$ ); 2.75-2.83 уш.с (2H,  $CH_2NCH_2$ ); 2.84-2.89 уш.с (2H,  $CH_2NCH_2$ ); 7.65-7.77 м (3H, H-3,7,8); 7.83 т (1H, H-2,  $J = 7.5$ ); 8.10 д (1H, H-1,  $J = 7.5$ ); 8.47 д (1H, H-9,  $J = 8.3$ ); 8.75 д (1H, H-4,  $J = 7.7$ ); 8.91 с (1H, OH).

### 3.2. Синтез 2-( $R^1$ -амино)-4-( $R^2$ -имино)нафталин-1(4H)-онов

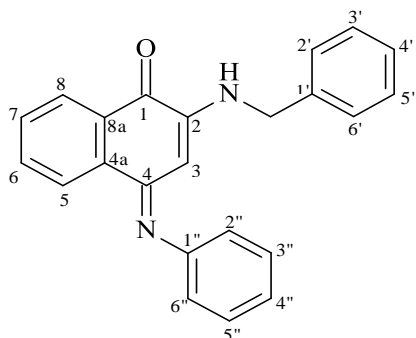
**6-Бром-4-(4-метилфенил)амино-1,2-нафтохинон (17 е).** 3.55 г (15



ммоль) 6-бром-1,2-нафтохинона (**13**) в 30 мл EtOH с 1.6 г (15 ммоль) *n*-толуидина в 15 мл EtOH перемешивали при 18-20°C 20 мин. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 2.75 г (54%), красные кристаллы. Т.пл. 289-290°C (ДМФА). Найдено, %: С 60.08, Н 3.37, N 3.92, Br 23.32.

$C_{17}H_{12}NO_2Br$ . Вычислено, %: С 59.67, Н 3.53, N 4.09, Br 23.35.  $M$  342.19. УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.38), 257 (4.23), 296 (4.06), 479 (3.49).

**(4E)-2-(Бензиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4H)-он (21 а).** К

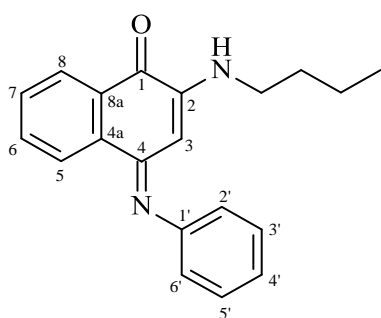


раствору 3 г (12 ммоль) 4-фениламино-1,2-нафтохинона (**17 а**) в 30 мл EtOH и 20 мл диоксана при перемешивании прибавляли 1.65 г (15 ммоль) бензиламина в 10 мл EtOH. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч, затем охлаждали до 60 °С,

добавляли 50 мл  $H_2O$ , нагревали до кипения, охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH, EtOH. Выход 2.6 г (77%), красные кристаллы. Т.пл. 155-157 °С (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: С 81.76, Н 5.14, N 8.33.  $C_{23}H_{18}N_2O$ . Вычислено, % С 81.63, Н 5.36, N 8.28.  $M$  338.41. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 338 (100)  $[M]^+$ , 246 (54), 91 (97.4). УФ спектр,  $\lambda_{\max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 206 (4.44), 239 (4.41), 332 (3.70), 452 (3.77). ИК спектр,

$\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3371 (N-H), 1657 (C=O), 1608 (C=N), 1590 (C=C), 1347 (=C-N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 4.17 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 5.4$ ), 5.63 с (1H, H-3), 6.63 д (2H, H-2'', 6'',  $J = 7.7$ ), 7.06 д (2H, H - 2', 6',  $J = 6.7$ ), 7.12 т (3H, H-3'', 4'', 5'',  $J = 7.1$ ), 7.28 т (3H, H-3', 4', 5',  $J = 7.1$ ), 7.63 т (1H, NH,  $J = 5.4$ ), 7.70 т (1H, H-6,  $J = 7.2$ ), 7.78 т (1H, H-7,  $J = 7.2$ ), 8.09 д (1H, H-8,  $J = 7.8$ ), 8.37 д (1H, H-5,  $J = 7.8$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 45.41 ( $\text{CH}_2$ ), 94.65 (C-3), 120.54 (C-2''), 123.41 (C-4''), 124.85 (C-4'), 125.73 (C-5), 126.99 (C-8), 127.18 (C-2'), 128.44 (C-3'), 128.80 (C-3''), 130.14 (C-4a), 130.63 (C-6), 133.44 (C-7), 135.24 (C-8a), 137.84 (C-1'), 143.74 (C-2), 151.09 (C-1''), 154.26 (C-4), 181.13 (C-1).

**(4E)-2-(Бутиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4H)-он (21 б).** К

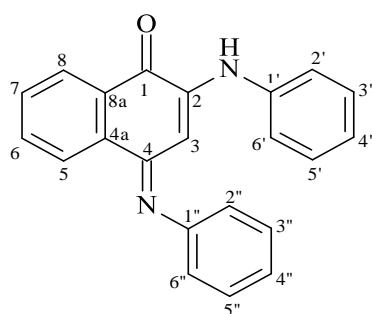


раствору 1.25 г (5 ммоль) 4-фениламино-1,2-нафтохинона (**17 а**) в 10 мл EtOH и 10 мл диоксана при перемешивании прибавляли 0.5 мл (5 ммоль) бутиламина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч, затем охлаждали до 60°C, добавляли 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , нагревали до кипения,

охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH, EtOH. Выход 1.28 г (84%), оранжевые кристаллы. Т.пл. 122-123°C (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: C 79.13, H 6.51, N 9.25.  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ . Вычислено, %: C 78.92, H 6.62, N 9.20.  $M$  304.40. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 304 (100)  $[M]^+$ , 261 (22.1), 232 (24.1), 204 (24.4), 77 (31.7). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$  нм ( $\lg \epsilon$ ): 205 (4.41), 240 (4.42), 334 (3.71), 456 (3.79). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3332 (N-H), 2963 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2930 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2876 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2863 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1654 (C=O), 1604 (C=N), 1598 (C=C), 1335 (=C-N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 0.78 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.3$ ), 1.15-1.23 м (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.38-1.45 м (2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.88 к (2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ,  $J = 6.0$ ), 5.65 с (1H, H-3), 6.9 д (1H, H-2',  $J = 7.6$ ), 6.93 т (1H, NH,  $J = 6.0$ ), 7.12 т (1H, H-4',  $J = 7.6$ ), 7.4 т (2H, H-3', 5',  $J = 7.6$ ), 7.71 т (1H, H-6,  $J = 7.4$ ), 7.81 т (1H, H-7,  $J = 7.7$ ), 8.08 д (1H, H-8,  $J = 7.7$ ), 8.43 д (1H, H-5,  $J = 7.7$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.): 13.53 ( $\text{CH}_3$ ), 19.64 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.28 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 41.21 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 92.63 (C-3), 120.45 (C-2'), 123.36 (C-4'), 124.88 (C-5), 125.74

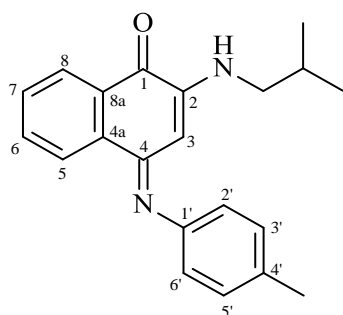
(C-8), 128.25 (C-3'), 130.09 (C-4a), 130.58 (C-6), 133.43 (C-7), 135.40 (C-8a), 144.00 (C-2), 151.59 (C-1'), 154.96 (C-4), 181.01 (C-1).

**2-(Фениламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4H)-он (21 в).** К 7.5 г



(30 ммоль) 4-фениламино-1,2-нафтохинона (**17 а**) в 80 мл этилцеллозольва прибавляли 5 мл (55 ммоль) анилина. Реакционную массу кипятили 3 ч, охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH, EtOH. Выход 7.25 г (75%), красные кристаллы. Т.пл. 184-186°C (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: С 81.39; Н 4.86; N 8.47. C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 81.46; Н 4.97; N 8.64. M 324.39. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 324 (100) [M]<sup>+</sup>, 323 (35.8), 247 (22.0), 77 (34.0). УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 208 (4.45), 254 (4.27), 283 (4.32), 472 (3.77). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1648 (C=O), 1347 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д., *J*, Гц: 6.5 с (1H, H-3), 6.93 д (2H, H-2',6', *J* = 7.5), 7.03 т (1H, H-4', *J* = 7.5), 7.11 т (2H, H-3',5', *J* = 7.5), 7.23 д (2H, H-2'',6'', *J* = 7.8), 7.27 т (2H, H-3'',5'', *J* = 7.8), 7.38 т (1H, H-4'', *J* = 7.8), 7.76 т (1H, H-6, *J* = 7.8), 7.84 т (1H, H-7, *J* = 7.8), 8.16 д.д. (1H, H-5, *J* = 7.8, *J* = 1.1), 8.45 д.д. (1H, H-8, *J* = 7.8, *J* = 1.1), 8.74 с (1H, NH).

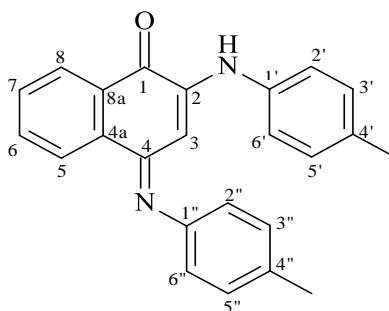
**(4E)-2-(Изобутиламино)-4-[(4-метилфенил)имино]нафталин-1(4H)-он (21 г).** К раствору 2.63 г (10 ммоль) 4-(4-



метилфенил)амино-1,2-нафтохинона (**17 б**) в 50 мл EtOH при перемешивании прибавляли 1.6 г (22 ммоль) изобутиламина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником 2 ч, затем охлаждали до 60 °С, добавляли 40 мл H<sub>2</sub>O, нагревали до кипения, охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали водой и EtOH. Выход 2.43 г (76%), красные кристаллы, т.пл. 144-145°C (EtOH + ДМФА 1:1). УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 207 (4.45), 242 (4.44), 335 (3.71), 468 (3.81). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3351 (N-H), 2952 (C<sub>sp3</sub>-H), 2868 (C<sub>sp3</sub>-H), 1654 (C=O), 1596 (C=N), 1577 (C=C), 1338 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H

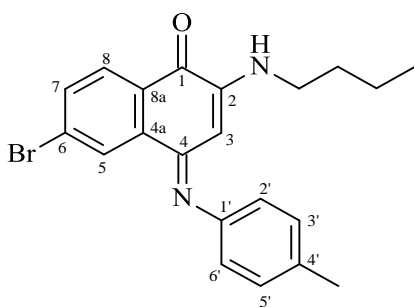
(DMSO- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 0.81 д (6H, 2CH<sub>3</sub>,  $J$  6.7), 1.78-1.85 м (1H, CH), 2.33 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.73 т (2H, CH<sub>2</sub>,  $J$  6.2), 5.73 с (1H, H<sup>3</sup>), 6.81 д (2H, H<sup>3',5'</sup>,  $J$  8.1), 6.89 т (1H, NH,  $J$  6.2), 7.21 д (2H, H<sup>2'6'</sup>,  $J$  8.1), 7.70 т (1H, H<sup>6</sup>,  $J$  7.6), 7.79 т (1H, H<sup>7</sup>,  $J$  7.6), 8.08 д (1H, H<sup>8</sup>,  $J$  7.6), 8.43 д (1H, H<sup>5</sup>,  $J$  7.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (ДМСО- $d_6$ ,  $\delta$ , м.д.): 20.29 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 20.58 (CH<sub>3</sub>), 26.77 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 49.31 (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 92.95 (C(3)), 120.65 (C<sup>2'</sup>), 124.86 (C<sup>5</sup>), 125.73 (C<sup>8</sup>), 129.36 (C<sup>5'</sup>), 130.04 (C<sup>4a</sup>), 130.54 (C<sup>6</sup>), 132.47 (C<sup>8a</sup>), 135.42 (C<sup>7</sup>), 135.48 (C<sup>4'</sup>), 144.13 (C<sup>2</sup>), 148.81 (C<sup>1'</sup>), 181.08 (C<sup>1</sup>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 318 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 275 (40,8), 246 (19.5). Найдено, %: С 79.38; Н 6.90; N 8.88. С<sub>21</sub>Н<sub>22</sub>Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 79.21, Н 6.96, N 8.80.  $M$  318.42.

**2[(4-Метилфенил)амино]-4-[(4-метилфенилимино)нафталин-1(4H)-он (21 д).** К 7.89 г (30 ммоль) 4-[4-метиламино]-1,2-нафтохинона (17 б) в 80



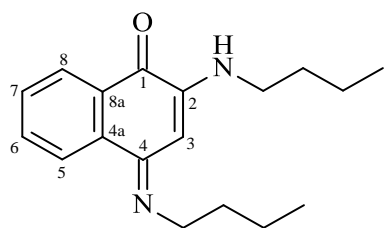
мл этилцеллозольва прибавляли 5.35 г (50 ммоль) *n*-толуидина. Реакционную массу кипятили 3 ч, охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH, EtOH. Выход 9.5 г (90%), бордово-коричневые кристаллы. Т.пл. 175-177 °С (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: С 81.42; Н 5.58; N 7.93. С<sub>24</sub>Н<sub>20</sub>Н<sub>2</sub>О. Вычислено, %: С 81.79; Н 5.72; N 7.95.  $M$  352.44. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 352 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 351 (22.8), 261 (12.41). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 209 (4.44), 254 (4.22), 281 (4.26), 480 (3.73). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3332 (N-H), 1640 (C=O), 1337 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 2.24 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.30 с (3H, CH<sub>3</sub>), 6.4 с (1H, H-3), 6.84 д (2H, H-3',5',  $J$  = 8,0), 6.93 д (2H, H-2',6',  $J$  = 8.0), 7.08 д (2H, H-3'',5'',  $J$  = 8,5), 7.12 д (2H, H-2'',6'',  $J$  = 8.5), 7.75 т (1H, H-6,  $J$  = 7.6), 7.84 т (1H, H-7,  $J$  = 7.6), 8.15 д.д. (1H, H-5,  $J$  = 7.9,  $J$  = 1.2), 8.44 д.д. (1H, H-8,  $J$  = 7.9,  $J$  = 1.2), 8.66 с (1H, NH).

**6-Бром-2-(бутиламино)-4-[(4-метилфенил)имино]нафталин-1(4H)-он (21 е).**



он (21 е). К раствору 1.54 г (4.5 ммоль) 6-бром-4-(метилфенил)амино-1,2-нафтохинона (17 е) в 35 мл EtOH прибавляли 0.9 мл (9 ммоль) бутиламина в 10 мл EtOH. Реакционную массу кипятили 2 ч, охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 1.49 г (83%), бордовые кристаллы, т.пл. 187-189°C (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: С 63.86; Н 5.12; N 7.08; Br 19.90. C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>OBr. Вычислено, %: С 63.48; Н 5.33; N 7.05; Br 20.11. M 397.32. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 398 (100) [M]<sup>+</sup>, 396 (99.7), 353 (24.7), 247 (40.4). УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 206 (4.17), 226 (4.22), 252 (4.32), 294 (4.04), 477 (3.72). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3283 (N-H), 2961 (C<sub>sp3</sub>-H), 2928 (C<sub>sp3</sub>-H), 2862 (C<sub>sp3</sub>-H), 1656 (C=O), 1589 (C=N), 1539 (C=C), 1325 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д., *J*, Гц: 0.8 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4), 1.17-1.26 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43 квинтет (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 7.4), 2.32 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.91 к (2H, CH<sub>2</sub>-NH, *J* = 6.7), 5.73 с (1H, H-3), 6.83 д (2H, H-3',5', *J* = 8.1), 7.22 д (2H, H-2',6', *J* = 8.1), 7.88 д.д. (1H, H-7, *J* = 8.4, *J* = 2.0), 7.95 т (1H, NH, *J* = 6.7), 7.98 д (1H, H-8, *J* = 8.4), 8.51 д (1H, H-5, *J* = 2.0).

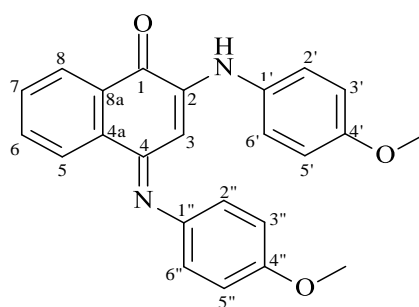
**(4E)-2-(Бутиламино)-4-(бутилимино)нафталин-1(4H)-он (21 ж).**



10.5 г (40 ммоль) 1,2-нафтохинон-4-сульфоната натрия (14) в 300 мл H<sub>2</sub>O прибавляли при перемешивании 4.5 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 мл бутиламина и 20 мл воды. Выдерживали реакционную смесь при 40-50°C 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH, EtOH. Выход 4.3 г (38%), желтые кристаллы. Т.пл. 92-94°C (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: С 76.47; Н 8.09; N 9.94. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено, %: С 76.02; Н 8.51; N 9.85. M 284.40. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 284 (68.8) [M]<sup>+</sup>, 255 (45.2), 241 (100). УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 205 (4.35), 243 (4.33), 277 (4.12), 439 (3.65). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3338 (N-H), 2957 (C<sub>sp3</sub>-H), 2924 (C<sub>sp3</sub>-H), 2864 (C<sub>sp3</sub>-H), 2832 (C<sub>sp3</sub>-H), 1654 (C=O), 1595 (C=N), 1578 (C=C), 1331 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д., *J*, Гц: 0.92 т (3H, CH<sub>3</sub>, *J* = 7.4),

0.96 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.4$ ), 1.32-1.41 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.43-1.52 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.54-1.64 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.70-1.78 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.15 к (2H, CH<sub>2</sub>-NH,  $J = 6.7$ ), 3.71 т (2H, CH<sub>2</sub>-N=,  $J = 6.9$ ), 6.03 с (1H, H-3), 6.55 т (1H, NH,  $J = 6.7$ ), 7.60 т (1H, H-6,  $J = 7.9$ ), 7.70 т (1H, H-7,  $J = 7.9$ ), 8.01 д.д. (1H, H-8,  $J = 7.9$ ,  $J = 1.1$ ), 8.34 д (1H, H-5,  $J = 7.7$ ). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C δ, м.д.: 11.53 (=NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 11.38 (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.74 (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13.98 (=NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.86 (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 20.41 (=NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.41 (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.04 (-NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 90.94 (C-3), 124.29 (C-5), 125.27 (C-8), 129.54 (C-6), 133.06 (C-7), 134.13 (C-8a), 136.35 (C-4a), 142.90 (C-2), 154.00 (C-4), 181.35 (C-1).

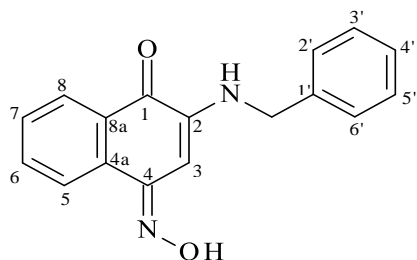
**(4E)-2-(4-метоксифениламино)-4-(4-метоксифенилимино)нафталин-1(4H)-он (21 з).** К раствору 0,8 г (5 ммоль) 1,2-нафтохинона (10) в 10 мл



этилцеллозольва прибавляли 1,4 г (11 ммоль) *n*-анизидина. Реакционную массу кипятили 1.5 ч, охлаждали до комнатной температуры. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, водным EtOH, EtOH. Выход 1.23 г (64 %), бордово-коричневые кристаллы. Т.пл. 234-235°C (EtOH + ДМФА 1:1). Найдено, %: C 75.05; H 5.21; N 7.28.  $M$  384.44. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 75.00; H 5.21; N 7.29.  $M$  384. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 384 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 369 (65). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм (lgε): 205 (4.29), 246 (4.09), 274 (4.09), 496 (3.62). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3325 (N-H), 1656 (C=O), 1339 (=C-N), 1238 (=C-O-C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д.,  $J$ , Гц: 3.72 с (3H, CH<sub>3</sub>), 3.76 (3H, CH<sub>3</sub>), 6.85-7.30 м (8H, 8CH), 6.40 с (1H, H-3), 7.73 уш.т. (1H, H-6,  $J = 7.3$ ), 7.82 уш.т. (1H, H-7,  $J = 7.3$ ), 8.14 д (1H, H-8,  $J = 7.3$ ), 8.44 д (1H, H-5,  $J = 7.7$ ), 8.55 с (1H, NH).

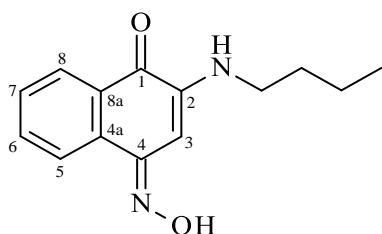
### 3.3. Оксимирование 2- $R^1$ -амино-4- $R^2$ -иминонафталин-1(4H)-онов

#### (4E)-2-(Бензиламино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-он (101 а).



раствору 3.38 г (10 ммоль) (4E)-2-(бензиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4H)-она (**21 а**) в 30 мл EtOH и 10 мл пиридина прибавляли 0,695 г (10 ммоль)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ . После кипячения в течение 20 мин реакционную массу выливали в 400 мл воды и льда, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 2.667 г (96%), оранжевые кристаллы. Т.пл. 232-233 °С (EtOH). Найдено, %: С 73.65, Н 4.90, N 10.11.  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 73.37, Н 5,07, N 10.07.  $M$  278.31. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 278 (55.1)  $[M]^+$ , 91 (100), 79 (22.0). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 205 (4.35), 244 (4.50), 279 (3.98), 367 (3.68), 418 (3.75). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 3283 (N-H), 1647 (C=O), 1346 (=C-N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 4.41 д (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 6.3$ ), 6.41 с (1H, H-3), 7.17 т (1H, NH,  $J = 6.3$ ), 7.23 т (1H, H-4',  $J = 4.3$ ), 7.32 т (2H, H-3',5',  $J = 4.3$ ), 7.33 д (2H, H-2',6',  $J = 4.3$ ), 7.57 т (1H, H-6,  $J = 7.3$ ), 7.67 т (1H, H-7,  $J = 7.3$ ), 8.08 д (1H, H-8,  $J = 7.8$ ), 8.16 д (1H, H-5,  $J = 7.8$ ), 12.08 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 45.32 ( $\text{CH}_2$ ), 90.61 (C-3), 122.35 (C-5), 125.79 (C-8), 126.92 (C-4a), 128.49 (C-5'), 128.74 (C-4'), 128.84 (C-6), 132.72 (C-7), 134.10 (C-8a), 138.39 (C-6'), 141.47 (C-1'), 145.41 (C-2), 149.66 (C-4), 180.40 (C-1).

#### (4E)-2-(Бутиламино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-он (101 б).

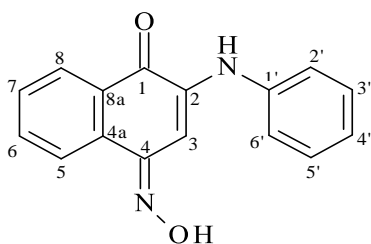


К раствору 1.52 г (5 ммоль) (4E)-2-(бутиламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4H)-она (**21 б**) в 30 мл EtOH и 10 мл пиридина прибавляли 0.8 г (11.5 ммоль)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ . Реакционную смесь кипятили 20 мин, охлаждали до 60-70°C, добавляли 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , затем снова нагревали, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 1 г (82%), желтые кристаллы. Т.пл. 177-178 °С (EtOH). Найдено, %: С 69.13; Н 6.39; N 11.43.  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С



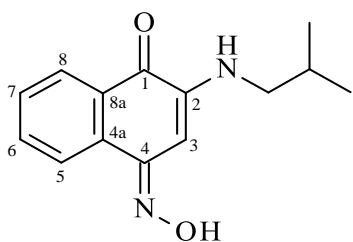
68.83; Н 6.60; N 11.47.  $M$  244.30. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 244 (69)  $[M]^+$ , 201 (100), 130 (23), 102 (23), 41 (27). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 204 (4.03), 244 (4.50), 281 (3.98), 366 (3.68), 428 (3.77). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3356 (N-H), 2938 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2866 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 2835 ( $\text{C}_{\text{sp}^3}\text{-H}$ ), 1651 (C=O), 1601 (C=N), 1348 (=C-N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 0.92 т (3H,  $\text{CH}_3$ ,  $J = 7.4$ ), 1.32 — 1.40 м (2H,  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 1.60 квинтет (2H,  $\text{CH}_2$ ,  $J = 7.4$ ), 3.13 к (2H,  $\text{CH}_2\text{-NH}$ ,  $J = 6.6$ ), 6.43 т (1H, NH,  $J = 5.7$ ), 6.48 с (1H, H-3), 7.57 т (1H, H-6,  $J = 7.6$ ), 7.68 т (1H, H-7,  $J = 7.6$ ), 8.07 д (1H, H-8,  $J = 7.6$ ), 8.20 д (1H, H-5,  $J = 7.6$ ), 12.15 с (1H, OH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 13.73 ( $\text{CH}_3$ ), 19.86 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 29.62 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 41.60 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 89.39 (C-3), 122.37 (C-5), 125.77 (C-8), 128.75 (C-6), 132.65 (C-7), 134.23 (C-8a), 141.63 (C-2), 145.54 (C-4), 180.34 (C-1).

**(4E)-4-(Гидроксиимино)-2-(фениламино)нафталин-1(4H)-он (101 в).**



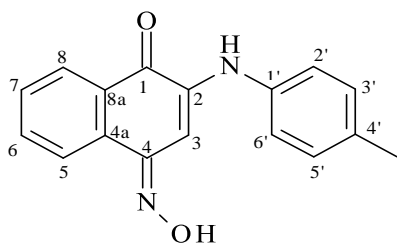
К раствору 1.62 г (5 ммоль) 2-(фениламино)-4-(фенилимино)нафталин-1(4H)-она (**21 в**) в 50 мл EtOH и 10 мл пиридина прибавляли 0.8 г (11.5 ммоль)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ . Реакционную смесь кипятили 15 мин, охлаждали до 60-70°C, добавляли 100 мл

$\text{H}_2\text{O}$ , затем снова нагревали, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 1.1 г (83%), красные кристаллы. Т.пл. 211-213°C (EtOH). Найдено, %: С 72.50; Н 4.42; N 10.52.  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 72.72; Н 4.58; N 10.60.  $M$  264.29. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 264 (59)  $[M]^+$ , 130 (38), 102 (36), 77 (100), 51 (76). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.40), 264 (4.32), 292 (4.28), 368 (3.74), 437 (3.68). ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 1650 (C=O), 1304 (=C-N). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 7.11 т (1H, H-4',  $J = 7.0$ ), 7.30 с (1H, H-3), 7.38 т (2H, H-2',6',  $J = 8.2$ ), 7.41 т (2H, H-3',5',  $J = 8.2$ ), 7.63 т (1H, H-6,  $J = 7.4$ ), 7.73 т (1H, H-7,  $J = 8.2$ ), 8.14 д (1H, H-8,  $J = 8.2$ ), 8.21 д (1H, H-5,  $J = 7.4$ ) 12.42 с (1H, OH).

**(4E)-4-(Гидроксиимино)-2-(изобутиламино)нафталин-1(4H)-он**

**(101 г).** К раствору 1.6 г (5 ммоль) (4E)-2-(изобутиламино)-4-[(4-метилфенил)имино]-нафталин-1(4H)-она (**21 г**) в 30 мл EtOH и 10 мл пиридина прибавляли 0,8 г (11 ммоль) NH<sub>2</sub>OH·HCl. Реакционную смесь кипятили 20 мин, охлаждали до

60-70 °С, добавляли 140 мл H<sub>2</sub>O, затем снова нагревали, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 0.998 г (81%), оранжевые кристаллы. Т.пл. 182-184 °С (EtOH). Найдено, %: С 68.99, Н 6.38, N 11.48. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 68.83, Н 6.60, N 11.47. M 244.30. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 244 (55) [M]<sup>+</sup>, 201 (100), 41 (21). УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 206 (4.36), 246 (4.51), 283 (4.01), 368 (3.70), 429 (3.78). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 3364 (N-H), 2995 (C<sub>sp3</sub>-H), 2953 (C<sub>sp3</sub>-H), 2868 (C<sub>sp3</sub>-H), 1653 (C=O), 1601 (C=N), 1351 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д., *J*, Гц: 0.93 с (6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.96-2.03 м (1H, CH), 2.96 т (2H, CH<sub>2</sub>, *J* = 6.5), 6.45 т (1H, NH, *J* = 6.5), 6.48 с (1H, H-3), 7.57 т (1H, H-6, *J* = 7.9), 7.68 т (1H, H-7, *J* = 7.9), 8.07 д.д. (1H, H-8, *J* = 7.9, *J* = 1.2), 8.19 д.д. (1H, H-5, *J* = 7.9, *J* = 1.2), 12.15 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C δ, м.д.: 20.37 (CH<sub>3</sub>), 26.60 (CH), 49.56 (CH<sub>2</sub>), 89.45 (C-3), 122.09 (C-5), 125.80 (C-8), 128.71 (C-4a), 129.31 (C-6), 132.70 (C-7), 134.19 (C-8a), 141.75 (C-2), 145.51 (C-4), 180.32 (C-1).

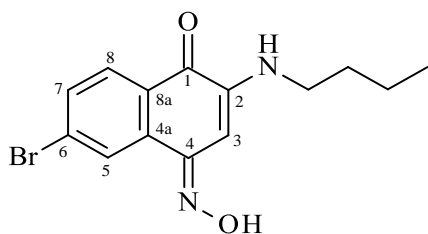
**(4E)-4-(Гидроксиимино)-2-[(4-метилфенил)амино]нафталин-1(4H)-он**

**(101 д).** К раствору 6.7 г (20 ммоль) 2-[(4-метилфенил)амино]-4-[(4-метилфенилимино]нафталин-1(4H)-она в 120 мл изопропилового спирта и 30 мл пиридина прибавляли 5 г (70 ммоль) NH<sub>2</sub>OH·HCl.

Реакционную смесь кипятили 10 мин, охлаждали до 60 °С, добавляли 20 мл H<sub>2</sub>O, затем снова нагревали, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 4.39 г (86 %), оранжевые кристаллы. Т.пл. 244-245 °С (EtOH). Найдено, %: С 73.36; Н 4.84; N 10.04. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 73.38; Н

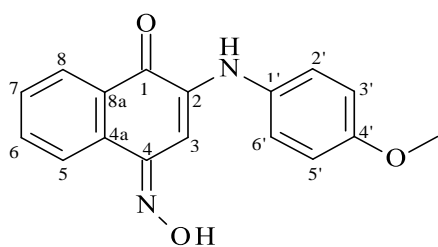
5.04; N 10.07.  $M$  278.31. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 278 (100) [ $M$ ]<sup>+</sup>, 130 (69.7), 102 (33.2), 91 (32.3), 77 (26.6), 65 (33.1). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 208 (4.11), 263 (4.35), 291 (4.33), 367 (3.77), 443 (3.69). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1653 (C=O), 1338 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 2.5 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.19 с (1H, H-3), 7.21 д (2H, H-2',6',  $J = 8.3$ ), 7.25 д (2H, H-3',5',  $J = 8.3$ ), 7.61 т (1H, H-6,  $J = 7.6$ ), 7.72 т (1H, H-7,  $J = 7.6$ ), 8.13 д (1H, H-8,  $J = 7.8$ ), 8.19 д (1H, H-5,  $J = 7.8$ ), 8.34 с (1H, NH), 12.35 с (1H, OH). Структура **101** д подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Гатиловым Ю.В., д.х.н., ведущим научным сотрудником лаборатории физических методов исследования НИОХ СО РАН (рис. 13, стр. 58) CCDC 1558392 [120].

**6-Бром-2-(бутиламино)-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-он (101**



**е).** К раствору 0.99 г (2.5 ммоль) 6-бром-4-(4-метилфенил)амино-1,2-нафтохинона (**17 е**) в 10 мл EtOH и 10 мл пиридина прибавляли 0.5 г (7 ммоль) NH<sub>2</sub>OH·HCl. Реакционную массу нагревали до 60 °С 1 ч. Затем добавляли 10 мл

воды, охлаждали. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 0.7 г (87%), красные кристаллы. Т.пл. 218-220 °С (EtOH). Найдено, %: С 52.35; Н 4.50; N 8.66; Br 24.70. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Br. Вычислено, %: С 52.03; Н 4.68; N 8.67; Br 24.72.  $M$  323.19. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн.}}$ , %): 322 (35), 281 (94), 279 (100), 41 (30). УФ спектр,  $\lambda_{\text{макс.}}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 206 (4.35), 256 (4.46), 293 (4.03), 356 (3.62), 436 (3.72). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3345 (N-H), 2997(C<sub>sp3</sub>-H), 2928 (C<sub>sp3</sub>-H), 2868(C<sub>sp3</sub>-H), 1653 (C=O), 1597 (C=N), 1339 (=C-N). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 0.92 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.4$ ), 1.32-1.40 м (2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.59 квинтет (2H, CH<sub>2</sub>,  $J = 7.4$ ), 3.12 к (1H, NH-CH<sub>2</sub>), 6.44 с (1H, H-3), 6.51 т (1H, NH,  $J = 5.7$ ), 7.75 д.д. (1H, H-7,  $J = 8.5$ ,  $J = 2.0$ ), 7.98 д (1H, H-8,  $J = 8.5$ ), 8.28 с (1H, H-5), 12.34 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C  $\delta$ , м.д.: 13.74 (CH<sub>3</sub>), 19.86 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 29.54 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 41.61 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 89.32 (C-3), 124.81 (C-5), 126.84 (C-4a), 127.65 (C-6), 128.10 (C-8), 131.68 (C-7), 141.59 (C-2), 144.62 (C-4), 179.58 (C-1).

**(4E)-4-(Гидроксиимино)-2-[(4-метоксифенил)амино]нафталин-1-**

**(4H)-он (101 ж).** К раствору 0.96 г (2.5 ммоль)

(4E)-2-(4-метоксифениламино)-4-(4-метоксифенил-иминонафталин-1-(4H)-она (**21 з**) в 10 мл EtOH и 5 мл пиридина прибавляли 0.52 г (7.5 ммоль) NH<sub>2</sub>OH·HCl. Реакционную смесь

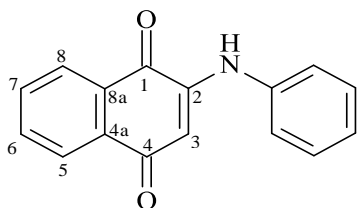
кипятили 30 мин, охлаждали до 60-70 °С, добавляли 5 мл H<sub>2</sub>O, затем снова нагревали, охлаждали, осадок отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 0.6 г (82%), оранжевые кристаллы. Т.пл. 249-250 °С (изопропанол + ДМФА 1:1). Найдено, %: С 69.37; Н 4.58; N 9.42. C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 69.39; Н 4.76; N 9.52. *M* 294.31. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 294 (100) [*M*]<sup>+</sup>, 279 (31), 130 (29), 15 (36). УФ спектр, λ<sub>макс.</sub>, нм (lgε): 205 (4.34), 254 (4.35), 287 (4.31), 364 (3.79). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 1648 (C=O), 1347 (=C-N), 1250 (=C-O-C). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д., *J*, Гц: 3.77 с (3H, CH<sub>3</sub>), 7.00 д (2H, H-3',5', *J* = 8.8), 7.04 с (1H, H-3), 7.28 д (2H, H-2',6', *J* = 8.8), 7.61 т (1H, H-6, *J* = 7.4), 7.71 т (1H, H-7, *J* = 7.2), 8.13 д (1H, H-8, *J* = 7.8), 8.20 д (1H, H-5, *J* = 7.9), 8.26 с (1H, NH), 12.98 с (1H, OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C δ, м.д.: 55.28 (CH<sub>3</sub>), 91.57 (C-3), 114.57 (C-3'), 122.30 (C-5), 124.71 (C-2'), 125.95 (C-8), 128.81 (C-4a), 128.98 (C-6), 132.29 (C-1'), 132.87 (C-7), 133.90 (C-8a), 139.85 (C-2), 145.50 (C-4), 156.01 (C-4'), 180.38 (C-1).

### 3.4. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны

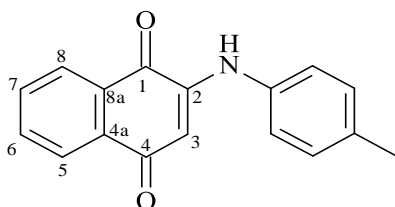
**2-Ариламино-1,4-нафтохиноны (59 д-ж, и)** 5 ммоль соответствующего 4-ариламино-1,2-нафтохинона (**17 а-в, з**) в 25 мл AcOH и 3 мл воды кипятили 8 ч. Реакционную массу охлаждали до 70 °С, добавляли 30 мл воды. Выпадавший красный осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой, перекристаллизовывали из смеси 2-пропанол –

толуол (1:1). Данные ЯМР  $^1\text{H}$  и масс-спектров полученных веществ **59** соответствуют литературным [136].

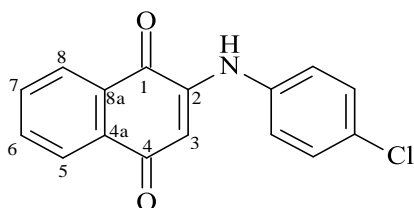
**2-Фениламино-1,4-нафтохинон (59 д).** Выход 0.72 г (58 %), красные кристаллы. Т.пл. 204-206 °С.



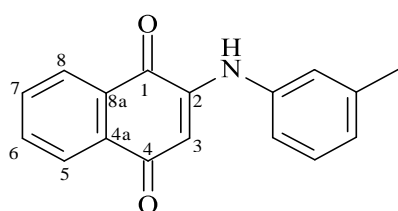
**2-(4-Метилфениламино)-1,4-нафтохинон (59 е).** Выход 0.8 г (61 %), красные кристаллы. Т.пл. 207-208 °С.



**2-(4-Хлорфениламино)-1,4-нафтохинон (59 ж).** Выход 0.92 г (65 %), красные кристаллы. Т.пл. 287-288 °С.



**2-(3-Метилфениламино)-1,4-нафтохинон (59 и).** Выход 0.82 г (62 %),



красные кристаллы. Т.пл. 174-175 °С. Найдено (%): С, 77.61; Н, 5.01; N, 5.52.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ .

Вычислено (%): С, 77.55; Н, 4.97; N, 5.32.  $M$  263.29. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$  (%)): 263  $[\text{M}]^+$ , 248

(34), 234 (23), 76 (18). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$   $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц: 2.34 с (3H,  $\text{CH}_3$ ); 6.10 с (1H, H-3); 7.04 д (1H, H-4',  $J = 7.5$ ); 7.19 д (1H, H-6',  $J = 7.5$ ); 7.20 с (1H, H-2'); 7.33 т (1H, H-5',  $J = 7.5$ ); 7.77 т (1H, H-7,  $J = 7.5$ ); 7.85 т (1H, H-6,  $J = 7.5$ ); 7.95 д (1H, H-5,  $J = 7.5$ ); 8.05 д (1H, H-8,  $J = 7.5$ ); 9.16 с (1H, NH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$   $\delta$ , м.д.: 21.05 ( $\text{CH}_3$ ), 101.99 (C-3); 120.85 (C-6'); 124.13 (C-2'); 125.30 (C-8); 126.04 (C-4'); 126.13 (C-5); 129.14 (C-5'); 130.12 (C-4a); 132.60 (C-7); 132.63

(C-8a); 134.89 (C-6); 138.01 (C-3'); 138.78 (C-1'); 146.18 (C-2); 181.59 (C-1); 182.55 (C-4).

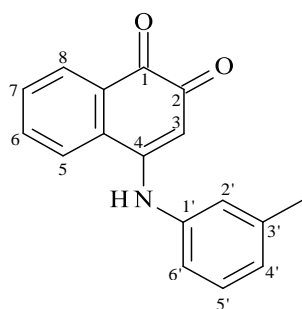
**2-(3-Метилфениламино)-1,4-нафтохинон (59 и) (встречный синтез).**

Раствор 0.87 г (5 ммоль) 2-гидрокси-1,4-нафтохинона и 1,07 г (10 ммоль) *m*-толуидина кипятили в смеси 25 мл AcOH и 3 мл воды 20 мин. Реакционную массу охлаждали до 70 °С, добавляли 30 мл воды. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой. Выход 1.08 г (82 %), красные кристаллы. Т.пл. 174-175 °С.

**2-(3-Метилфениламино)-1,4-нафтохинон (59 и) (встречный синтез 2-й вариант).** 3.25 г (20 ммоль) 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**48**) нагревали с 3.5 г (33 ммоль) *m*-толуидина в 25 мл EtOH при 50-60 °С. К реакционной массе прибавляли 15 мл воды. Выпавший красный осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой. Выход 3.24 г (62 %).

**2-(3-Метилфениламино)-1,4-нафтохинон (59 и) (встречный синтез 3-й вариант).** 0.27 г (0.0008 моль) (4*E*)-2-(3-метилфениламино)-4-(3-метилфенилимино)нафталин-1(4*H*)-она (**21 к**) в 45 мл AcOH и 5 мл воды кипятили 8 ч. Реакционную массу охлаждали до 70 °С, добавляли 30 мл воды. Выпавший красный осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой. Выход 0.11 г (52 %).

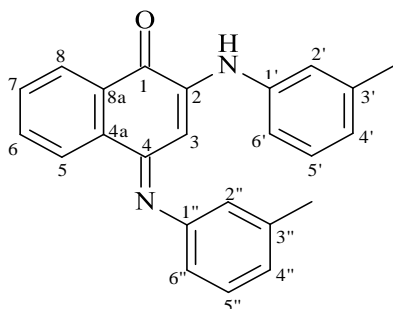
**4-(3-Метилфениламино)-1,2-нафтохинон (17 з).** К 26 г (0.1 моль)



3,4-диоксонафталин-1-сульфоната натрия в 600 мл воды прибавляли 10 г K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и 13 г *m*-толуидина в 100 мл EtOH. Реакционную массу перемешивали 30 мин при 40 °С, охлаждали. Выпадавший осадок отфильтровывали, промывали водой, водным спиртом, спиртом. Выход 20.91 г (79 %), красный осадок. Т.пл.

179-180 °С (из DMSO + H<sub>2</sub>O, 1:1). Найдено (%): С, 77.31; Н, 4.71; N, 5.29. Вычислено (%): С, 77.57; Н, 4.94; N, 5.32. *M* 263.29. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 263 [M]<sup>+</sup>, 248 (22), 234 (28), 220 (24), 217 (26).

**(4E)-2-[(3-метилфенил)амино]-4-[(3-метилфенил)имино]нафталин-1(4H)-он (21 к).** 5.28 г (20 ммоль) 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинона в



40 мл этилцеллозольва с 3.21 г (30 ммоль) *m*-толуидина кипятили в течение 3 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом, водой. Выход 5.05 г (71 %), красные кристаллы. Т.пл. 149-150 °С (из EtOH + диоксан 1:1). Найдено (%): С, 81.69; Н, 5.66, N, 8.05. C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O. Вычислено (%): С, 81.79; Н, 5.72; N, 7.95. *M* 352.43. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub> (%)): 352 [M]<sup>+</sup>, 261 (41), 91 (83), 77 (39), 65 (94), 39 (25). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H δ, м.д., *J*, Гц: 2.21, 2.32 (оба с, по 3H, C-3' Me, C-3''Me); 6.48 с (1H, H-3); 6.70 д (1H, H-4', *J* = 7.9); 6.73 с (1H, C-2'); 6.84 д (1H, H-6', *J* = 7.5); 6.91 д (1H, H-6'', *J* = 7.6); 7.01 с (1H, H-2''); 7.05 д (1H, H-4'', *J* = 7.6); 7.14 т (1H, H-5', *J* = 7.6); 7.25 т (1H, H-5'', *J* = 7.6); 7.72 т (1H, H-6, *J* = 7.6); 7.81 т (1H, H-7, *J* = 7.6); 8.14 д (1H, H-8, *J* = 7.6); 8.35 с (1H, NH); 8.43 д (1H, H-5, *J* = 7.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C δ, м.д.: 20.93 (CH<sub>3</sub>); 20.99 (CH<sub>3</sub>); 97.17 (C-3); 117.75 (C-4'); 119.25 (C-6'); 121.16 (C-2'); 122.20 (C-4''); 124.43 (C-2''); 124.54 (C-6''); 124.80 (C-5); 125.90 (C-8); 128.50 (C-5'); 128.81 (C-5''); 130.35 (C-4a); 130.75 (C-6); 133.48 (C-7); 135.13 (C-8a); 138.13 (C-3'); 138.39 (C-3''); 140.93 (C-NH); 151.20 (C-1''); 154.61 (C-4=N); 181.08 (C=O).

**(4E)-2-[(3-метилфенил)амино]-4-[(3-метилфенил)имино]нафталин-1(4H)-он (21 к).** (встречный синтез). 0.53 г (2 ммоль) 2-(4-метилфениламино)-1,4-нафтохинона с 5 мл *m*-толуидина кипятили в колбе с воздушным холодильником в течение 30 ч. После завершения кипячения на хроматограмме обнаруживались (4E)-2-[(3-метилфенил)амино]-4-[(3-метилфенил)имино]нафталин-1(4H)-он (21 к), и 2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон (59 и). Реакционную массу охлаждали, обрабатывали 40 мл 5 % HCl. Осадок отфильтровывали, высушивали и хроматографировали смесью бензола с этилацетатом. Выход 0.08 г (12 %).

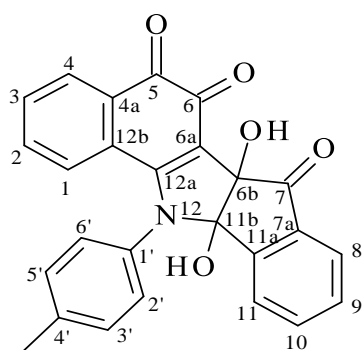
**Кинетические измерения** реакции **17**→**59** проводили на примере реакции изомеризации 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинона (**17 з**) в 2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон (**59 и**). Предварительно были записаны УФ спектры исходных и промежуточных веществ: УФ спектр вещества **17 е** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lg $\epsilon$ ): 280 (4.38), 470 (3.60). УФ-спектр вещества **59 и** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lg $\epsilon$ ): 291 (4.19), 342 (3.87), 452 (3.60). УФ-спектр вещества **48** (CHCl<sub>3</sub>),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lg $\epsilon$ ): 249 (4.47), 276 (4.45), 335 (3.76). УФ-спектр вещества **21 к** (C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>),  $\lambda_{\max}/\text{нм}$  (lg $\epsilon$ ): 281 (4.37), 479 (3.81). 0.87 г (5 ммоль) 4-(3-Метилфениламино)-1,2-нафтохинона (**17 з**) вносили в кипящий раствор, состоящий из 25 мл AcOH и 5 мл воды. Через определенные промежутки времени из реакционной массы отбирали пробу объемом 2 мл и разбавляли водой (20 мл). Осадок отфильтровывали, к фильтрату прибавляли 4 мл HCl (1:5). Фильтрат экстрагировали хлороформом (2 порции по 20 мл), доводили объем экстракта до 50.0 мл, отбирали 1 мл экстракта, объем доводили до 5.0 мл, и определяли концентрацию 2-гидрокси-1,4-нафтохинона (**48**) в максимуме поглощения неионизированной формы ( $\lambda_{\max} = 335$  нм). Осадок хроматографировали в колонке под уменьшенным давлением [137], в качестве сорбента использовали силикагель (5-40 мкм), элюент – бензол. Твердые пробы, полученные в течение первых 3-х часов кипячения, растворялись в бензоле не полностью, в остатке оставался исходный 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинон (**17 з**), массу которого учитывали при построении кинетических кривых. Концентрацию выделенных на колонке продуктов определяли в их бензольных растворах спектрофотометрически в максимумах поглощения в видимой области: 2-(3-метилфениламино)-1,4-нафтохинон (**59 и**)  $\lambda_{\max} = 452$  нм, 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинон (**17 з**)  $\lambda_{\max} = 470$  нм, 2(4E)-2-[(3-метилфенил)амино]-4-[(3-метилфенил)имино]нафталин-1(4H)-он (**21 к**)  $\lambda_{\max} = 479$  нм.



### 3.5. Синтез 6b,11b-дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[g]-индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-трионов

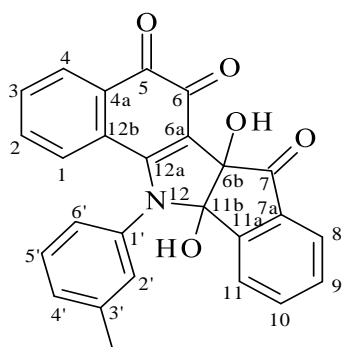
**6b,11b-Дигидрокси-12-метилфенил-11b,12-дигидробензо[g]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)трионы (102 а,б).** Смесь 1.32 г (5.0 ммоль) соответствующего 4-(3-метилфениламино)-1,2-нафтохинона (**17 б,е**) и 0.89 г (5.0 ммоль) нингидрина в 25 мл ледяной АсОН кипятили в течение 20 мин. Затем реакционную смесь охлаждали до 80 °С и добавляли 15 мл теплой Н<sub>2</sub>О. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали Н<sub>2</sub>О, высушивали на воздухе при температуре 20–25 °С.

**6b,11b-Дигидрокси-12-(4-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[g]индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6b*H*)-трион (102 а).** Выход 1.78 г (84%), красный



порошок. Т. пл. 257 °С. Найдено, %: С 74.00; Н 4.11; N 3.31. C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 73.75; Н 4.05; N 3.31. Масс-спектр, *m/z* (Иотн, %): 423 [M]<sup>+</sup> (100), 378 (18), 350 (18), 263 (18), 104 (20). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1690 (C=O), 1732 (C=O), 3220–3420 (ОН). УФ спектр,  $\lambda_{\text{max}}$ , нм (lg  $\epsilon$ ): 278 (4.07), 473 (3.56). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м. д., *J*, Гц: 2.47 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.46 с (1H, C(6b)–OH); 6.68 и 6.70 д (2H, H-2',6', *J* = 8.1); 6.84 и 6.86 д (2H, H-3',5', *J* = 7.5); 7.27 д (1H, H-11, *J* = 8.1); 7.36 т (1H, H-2, *J* = 7.8); 7.52 д (1H, H-1, *J* = 8.0); 7.54 д (1H, H-10, *J* = 7.5); 7.60 т (1H, H-3, *J* = 7.2); 7.62 с (1H, C(11b)–OH); 7.64 т (1H, H-9, *J* = 7.0); 7.79 д (1H, H-8, *J* = 7.0); 7.92 д (1H, H-4, *J* = 7.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м. д.: 20.9 (CH<sub>3</sub>); 83.0 (C-6b); 98.4 (C-11b); 111.4 (C-6a); 123.3 (C-8); 125.6, 126.4 (127.1) (C-2',6'); 128.7 (C-4); 129.1, 129.6 (C-11); 130.2 (C-3',5'); 130.7 (C-10); 131.7 (C-1); 132.7, 133.3 (C-2); 134.7 (C-9,11a); 134.9 (C-3); 138.8 (C-4'); 146.9 (C-7a); 155.2 (C-1'); 171.4 (C-6); 182.1 (C-5); 196.3 (C-7). Структура **102 а** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В., д.ф.-м.н., ведущим научным сотрудником химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (рис. 18 стр. 65) CCDC 1937441[132].

**6b,11b-Дигидрокси-12-(3-метилфенил)-11b,12-дигидробензо[g]-индено[1,2-*b*]индол-5,6,7(6bH)-трион (102 б).** Выход 1.84 г (83%), красный



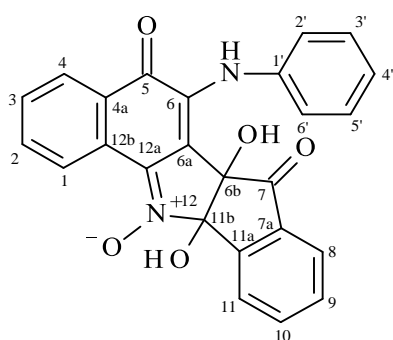
порошок. Т. пл. 198 °С. Найдено, %: С 70.94; Н 4.77; N 3.17.  $C_{26}H_{17}NO_5 \cdot H_2O$ . Вычислено, %: С 70.81; Н 4.31; N 3.17. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 423  $[M]^+$  (100), 378 (21), 350 (24), 334 (18), 263 (13). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 1685 (C=O), 1723 (C=O), 3120–3320 (ОН), 3534 (ОН). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $lg \epsilon$ ): 279 (4.03), 474 (3.55). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м. д.,  $J$ , Гц: 2.26 и 2.48 с (3H, CH<sub>3</sub>); 6.45 с (1H, C(6b)–ОН); 6.69 т (1H, H-5',  $J = 7.7$ ); 6.75 д (1H, H-4',  $J = 8.0$ ); 6.79 с (1H, H-2'); 6.89 д (1H, H-6',  $J = 7.4$ ); 7.37 т (1H, H-2,  $J = 8.1$ ); 7.54 т (1H, H-3,  $J = 7.5$ ); 7.55 д (1H, H-1,  $J = 7.7$ ); 7.63 с (1H, C(11b)–ОН); 7.46–7.80 м (4H, H-8,9,10,11); 7.92 д (1H, H-4,  $J = 7.6$ ). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м. д. (в скобках указаны значения химических сдвигов сигналов минорного изомера): 20.7 (21.1) (CH<sub>3</sub>); 83.2 (83.2) (C-6b); 98.6 (98.5) (C-11b); 111.7 (111.9) (C-6a); 123.4 (123.4) (C-8); 125.7 (125.8) (C-2',6'); 126.5 (126.6) (C-4'); 127.2 (127.6); 128.8 (128.9) (C-4); 129.5, 129.8, 129.9 (C-2); 130.7, 130.8 (C-3',5'); 132.8 (C-3); 133.4 (C-1); 134.8, 134.9 (135.0) (C-11); 137.4 (137.5); 138.7, 139.3, 147.0 (C-11a); 155.3 (155.4) (C-1'); 171.5 (C-6); 182.09 (182.12) (C-5); 196.35 (196.39) (C-7). Структура **102 б** подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного Чернышевым В.В., д.ф.-м.н., ведущим научным сотрудником химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова (рис. 18 стр. 65) CCDC 1937442 [132].

### 3.6. Синтез 6-[ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[g]индено[1,2-*b*]индол-12-оксидов

**6-[Ариламино(алкиламино)]-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[g]индено[1,2-*b*]индол-12-оксиды (103 а-в).**

Соответствующий (4*E*)-2-[ариламино(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4*H*)-он **101 б,в,д** (5 ммоль) с 0.89 г (5 ммоль) нингидрина в 30 мл ледяной уксусной кислоты нагревали в течение 1.5–2 ч при 100–105 °С. Затем в горячую реакцию массу прибавляли 100 мл воды и нагревали до кипения, после охлаждали до 25 °С. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водным спиртом (1:1), этанолом.

**(6*E*)-6-Гидроксиимино-6б,11б-дигидрокси-5,7-диоксо-6-фенил-**



**амино-5,6б,7,11б-тетрагидробензо[*g*]-**

**индено[1,2-*b*]индол-12-оксид (103 а).** Выход

1.75 г (83%), темно-красные кристаллы, т.пл.

237–239°С. Найдено, %: С 70.73; Н 3.58; N 6.42.

C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 70.75; Н 3.77; N

6.60. *M* 424.40. Масс-спектр (HR-MS), *m/z*:

424.1058 [*M*]<sup>+</sup>. C<sub>25</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. [*M*]<sup>+</sup>. 424.1054. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 425 (30)

[*M* + 1]<sup>+</sup>, 424 (100) [*M*]<sup>+</sup>, 408 (62), 407 (65), 390 (25), 276 (26), 275 (47), 261

(60), 260 (64), 204 (31), 130 (39), 105 (26), 77 (53), 45 (85). УФ спектр, λ<sub>max</sub>,

нм (lg ε): 230 (4.60), 261 (4.48), 392 (3.89), 499 (3.87). ИК спектр, ν, см<sup>-1</sup>:

3051–3184 (O–H), 3360 (NH), 1727 (C=O), 1632 (C=O), 1378 (N–O). Спектр

ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 6.86 д (2H, H-14,18, *J* = 7.8 Гц), 6.94 т (1H, H-16, *J* = 7.3 Гц),

7.23 т (2H, H-15,17, *J* = 7.8 Гц), 7.41 с (1H, C6b-OH), 7.68 т (1H, H-9, *J* = 7.6

Гц), 7.74 т (1H, H-3, *J* = 7.4 Гц), 7.79 т (1H, H-10, *J* = 7.5 Гц), 7.83 д(1H, H-8, *J*

= 7.7 Гц), 7.87 с (1H, NH), 7.95 т (1H, H-2, *J* 7.4 Гц), 8.08 д (1H, H-11, *J* = 7.6

Гц), 8.18 д (1H, H-4, *J* = 7.8 Гц), 8.88 с (1H, C11b-OH), 9.14 д (1H, H-1, *J* = 7.9

Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м.д.: 79.30 (C-6b), 101.28 (C-11b), 119.29 (2C-14,18),

121.14 (C-16), 124.02 (C-12b), 124.07 (C-8), 124.09 (C-6a), 124.33 (C-3), 126.27

(C-2), 127.22 (C-11), 128.36 (2C-15,17), 130.85 (C-4a), 131.17 (C-10), 132.08 (C-

9), 132.14 (C-11a), 132.55 (C-7a), 133.34 (C-4), 133.85 (C-13), 137.05 (C-1),

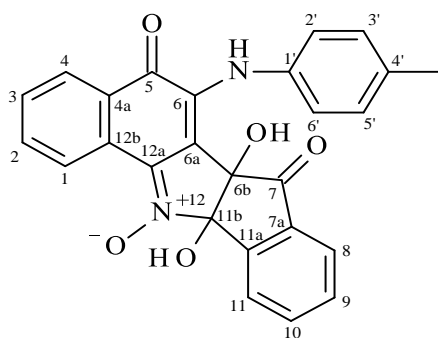
142.83 (C-6), 147.19 (C-12a), 178.12 (C-5), 198.22 (C-7). Структура **103 а**

подтверждена данными рентгеноструктурного анализа, выполненного

Гатиловым Ю.В., д.х.н., ведущим научным сотрудником лаборатории

физических методов исследования НИОХ СО РАН (рис. 30, стр. 78) CCDC 2040186 [134].

**6b,11b-Дигидрокси-5,7-диоксо-6-(4-метилфениламино)-5,6b,7,11b-тетрагидробензо[g]индено[1,2-b]индол-12-оксид (103 б)** Выход 1.83 г



(84%), темно-красные кристаллы, т.пл. 243–245°C. Найдено, %: С 71.39; Н 4.91; N 6.12.

$C_{26}H_{18}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 71.23; Н 4.11; N 6.39.  $M$  438.43. Масс-спектр (HRMS),  $m/z$ :

438.1215.  $C_{26}H_{18}N_2O_5$ .  $[M]^+$  438.1210. Масс-спектр (LR-MS),  $m/z$  ( $I_{отн}$ , %): 438 (33)  $[M]^+$ ,

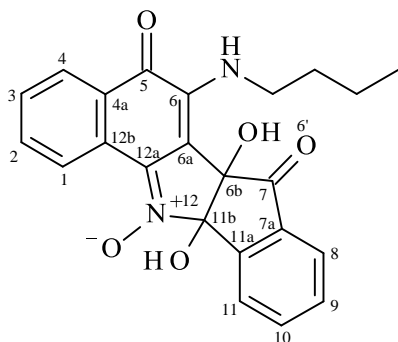
422 (86), 421 (54), 420 (58), 407 (32), 405 (42), 404 (43), 276 (28), 275 (100), 274 (27), 260 (26), 106 (30), 104 (41), 76 (32). УФ спектр,  $\lambda_{max}$ , нм ( $\lg \epsilon$ ): 260 (4.47), 290 (4.34), 394 (3.88), 506 (3.85). ИК спектр,  $\nu$ ,  $cm^{-1}$ : 3042-3214 (O–H),

3363 (NH), 1724 (C=O), 1634 (C=O), 1375 (N–O). Спектр ЯМР  $^1H$ ,  $\delta$ , м.д.: 2.25 с (3H,  $CH_3$ ), 6.77 д (2H, H-14,18,  $J = 8.2$  Гц), 7.03 д (2H, H-15,17,  $J = 8.2$  Гц),

7.37 с (1H, C6b-OH), 7.68 т (1H, H-9,  $J = 7.5$  Гц), 7.74 т (1H, H-3,  $J = 7.5$  Гц),

7.78 т (1H, H-10,  $J = 7.4$  Гц), 7.77 с (1H, NH), 7.82 д (1H, H-8,  $J = 7.6$  Гц), 7.95 т (1H, H-2,  $J = 7.2$  Гц), 8.06 д (1H, H-11,  $J = 7.7$  Гц), 8.17 д (1H, H-4,  $J = 7.8$  Гц), 8.85 с (1H, C11b-OH), 9.14 д (1H, H-1,  $J = 7.9$  Гц). Спектр ЯМР  $^{13}C$ ,  $\delta$ , м.д.: 20.27 ( $CH_3$ ), 79.32 (C-6b), 101.17 (C-11b), 119.65 (2C-14,18), 123.00 (C-12b), 124.00 (C-6a), 124.02 (C-8), 124.32 (C-3), 126.24 (C-2), 127.17 (C-11), 128.81 (2C-15,17), 130.28 (C-16), 130.85 (C-4a), 131.12 (C-10), 132.04 (C-9), 132.10 (C-11a), 132.52 (C-7a), 133.29 (C-4), 134.18 (C-13), 137.01 (C-1), 142.29 (C-6), 147.19 (C-12a).

**6-Бутиламино-6b,11b-дигидрокси-5,7-диоксо-5,6b,7,11b-тетрагидро-бензо[*g*]индено[1,2-*b*]индол-12-оксид (103 в).** Выход 1.75 г (87%),



коричневые кристаллы, т.пл. 202–204°C.

Найдено, %: С 68.60; Н 4.49; N 6.89.

$C_{23}H_{20}N_2O_5$ . Вычислено, %: С 68.31; Н 4.95; N

6.93.  $M$  404.42. Масс-спектр (HR-MS),  $m/z$ :

404.1362.  $C_{23}H_{20}N_2O_5$ .  $[M]^+$  404.1367. Масс-

спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 405 (23)  $[M + 1]^+$ , 404

(100)  $[M]^+$ , 389 (10), 388 (42), 387 (35), 370 (11), 369 (19), 332 (9), 331 (32), 327

(22), 315 (15), 314 (9), 300 (10), 198 (12), 130 (16). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 3051-

3184 (O–H), 3354 (NH), 1712 (C=O), 1627 (C=O), 1285 (N–O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,

$\delta$ , м.д.: 0.93 т (3H, CH<sub>3</sub>,  $J = 7.2$  Гц), 1.43 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J = 7.5$  Гц),

1.58 к (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J 7.3$  Гц), 3.76 квинтет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J 6.8$

Гц), 6.02 т (1H, NH,  $J 6.1 =$  Гц), 7.03 с (1H, C6b–OH), 7.62 т (1H, H9,  $J = 7.6$

Гц), 7.70 т (1H, H-3,  $J = 7.5$  Гц), 7.73 т (1H, H-10,  $J = 7.5$  Гц), 7.82 д (1H, H-8,

$J = 7.6$  Гц), 7.90 т (1H, H-2,  $J = 7.2$  Гц), 8.07 д (1H, H-11,  $J = 7.6$  Гц), 8.14 д

(1H, H-4,  $J = 8.0$  Гц), 8.58 с (1H, C11b–OH), 9.17 д (1H, H-1,  $J = 7.6$  Гц).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 13.75 (CH<sub>3</sub>), 19.49 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.02

(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 44.69 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 79.69 (C-6b), 100.23 (C-11b),

111.69 (C-6a), 123.74 (C-8), 124.01 (C-12b), 124.34 (C-3), 126.13 (C-2), 126.87

(C-11), 130.24 (C-4a), 130.76 (C-10), 131.75 (C-9), 132.19 (C-11a), 132.60 (C-

7a), 133.23 (C-4), 136.61 (C-1), 138.08 (C-6), 147.14 (C-12a), 179.47 (C-5),

197.23 (C-7).

## ВЫВОДЫ

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

2. 7-Оксиды бензо[*a*]феназин-5,6-дионов при обработке спиртовым раствором щелочи превращаются в 11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-оны, а при обработке пирролидином - в 11-(пирролидин-1-карбонил)-11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-ол-10-оксиды.

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

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

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

**ДМСО** – диметилсульфоксид

**ДМФА** – N,N-диметилформаид

**ИК** – инфракрасная спектроскопия

**РСА** – рентгеноструктурный анализ

**ТГФ** – тетрагидрофуран

**ТМС** – тетраметилсилан

**ТСХ** – тонкослойная хроматография

**ЭСП** – электронные спектры поглощения

**ЯМР** – ядерный магнитный резонанс

м.д. – миллионная доля

с – синглет

д – дублет

д.д – дублет дублетов

уш. с – уширенный синглет

к – квартет

**AcOH** – уксусная кислота

**Bu** – бутил

***i*-Bu** – изобутил

**Bn** – бензил

**COSY** – гомоядерная корреляционная спектроскопия

**Et** – этил

**HMBC** – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

**HSQC** – гетероядерная одноквантовая корреляционная спектроскопия

**NOESY** – ядерная спектроскопия с эффектом Оверхаузера

**Me** – метил

**Ph** – фенил

**Pr** – пропил

**Pu** – пиридин

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shukla, S. Synthesis, cytotoxic evaluation, docking and in silico-pharmacokinetic prediction of 4-arylideneamino/cycloalkylideneamino 1,2-naphthoquinone thiosemicarbazones / S. Shukla, R.S. Srivastava, S.K. Shrivastava, A. Sodhi, P. Kumar // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 28. - № 6. – P. 1192-1198.
2. Tseng, C.-H. Synthesis and antiproliferative evaluation of certain iminonaphtho[2,3-*b*]furan derivatives / C.-H. Tseng, Y.-L. Chen, S.-H. Yang, S.-I. Peng, C.-M. Cheng, C.-H. Han, S.-R. Lin, C.-C. Tzeng // *Bioorg. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 18. - №14. – P. 5172-5182.
3. Esteves-Souza, A. Cytotoxic and DNA-topoisomerase effects of lapachol amine derivatives and interactions with DNA / A. Esteves-Souza, D. Figueiredo, A. Esteves, C. Camara, M. Vargas, A. Pinto, A. Echevarria // *Braz. J. Med. Biol. Res.* – 2007. – №40. – P. 1399-1402.
4. Balassiano, I.T. Demonstration of the lapachol as a potential drug for reducing cancer metastasis / I.T. Balassiano, S.A. De Paulo, N.H. Silva, M.C. Cabral, M. da Gloria da Costa Carvalho // *Oncol Rep.* – 2005. – Vol. 13. - №2. – P. 329-333.
5. Lui, C.Y. Some formulation properties of lapachol, a potential oncolytic agent of natural origin / C.Y. Lui, A.A. Ayeni, C. Gyllenhaal, M.J. Groves // *Drug Dev. Ind. Pharm.* – 1985. – Vol. 11. - № 9-10. – P. 1763-1779.
6. Пат. №923028 SU. Применение 6-бромнафтохинона-1,2 в качестве противовирусного средства / Г.Н. Першин, Н.С. Богданова, И.С. Николаева, А.Н. Гринев, Г.Я. Урецкая, Н.В. Архангельская, Э.С. Кричевский, Д.М. Злыдников, Ю.А. Романов, В.П. Мажинская, А.С. Шадрин // SU. – 1983.
7. Горностаев, Л.М. 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.
8. Pierson, L.S. Metabolism and function of phenazines in bacteria: impacts on the behavior of bacteria in the environment and biotechnological processes / L.S.



- Pierson, E. Pierson // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 2010. – Vol. 86. – P. 1659-1670.
9. Eyong, K. Synthesis of novel phenazine derivatives by solid state chemistry and preliminary screening against plasmodium falciparum in vitro / K. Eyong, H. Hussain, G. Folefoc, A. Nkengfack, M. Saeftel, S. Sarite, A. Hoerauf, K. Krohn // *Rasayan J. Chem.* – 2011. - Vol. 4. – № 4. – P. 713-722.
10. Laursen, J. Phenazine natural products: biosynthesis, synthetic analogues, and biological activity / J. Laursen, J. Nielsen // *Chem. Rev.* – 2004. - Vol.104. – P. 1663-1685.
11. Yang, H. A highly potent class of halogenated phenazine antibacterial and biofilm eradicating agents accessed through a modular Wohl-Aue synthesis / H. Yang, Y. Abouelhassan, G.M. Burch, D. Kallifidas, G. Huang, H. Yousaf, S. Jin, H. Luesch, R.W. Huigens // *Sci. Rep.* – 2017. – Vol. 7(1). – P. 1-16.
12. Makgatho, M. Tetramethylpiperidine-substituted phenazines as novel anti-plasmodial agents / M. Makgatho, R. Anderson, J. O'sullivan // *Drug Dev. Res.* – 2000. – Vol. 50. - №328. – P.195-202.
13. Gonda, M. Phenazine N,N - dioxide scaffold as selective hypoxic cytotoxin pharmacophore. Structural modifications looking for further DNA topoisomerase II-inhibition activity / M. Gonda, M. Nieves, E. Nunes, A. Lopez de Cerain, A. Monge, M.L. Lavaggi, M. Gonzalez, H. Cerecetto // *Med. Chem. Commun.* – 2013. – Vol.4. – P.595-607.
14. Nansathit, A. Synthesis, isolation of phenazine derivatives and their antimicrobial activities / A. Nansathit, S. Apipattarakul, C. Phaosiri, P. Pongdontri, S. Chanthai, C. Ruangviriyachai // *Walailak J Sci & Tech.* – 2009. - Vol. 6. - № 1. – P. 79-91.
15. Граник, В.Г. Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев - М.: Вузовская книга, 2004. - 360 с.
16. 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, M.-

- H. Hu, S.-B. Chen, P.-F. Yao, S.-L. Huang, T.-M. Ou, J.-H. Tan, L.-K. An, D. Li, L.-Q. Gu, Z.-S. Huang // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – Vol.11. – P. 3989-4005.
17. Komor, A.C. Cell-selective biological activity of rhodium metalloinsertors correlates with subcellular localization / A.C. Komor, C.J. Schneider, A.G. Weidmann, J.K. Barton // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. - Vol. 134. - № 46. – P. 19223-19233.
18. Junicke, H. A rhodium(III) complex for high-affinity DNA base-pair mismatch recognition / H. Junicke, J.R. Hart, J. Kisko, O. Glebov, I.R. Kirsch, J.K. Barton // *PNAS.* – 2003. – Vol. 100. - №7. – P. 3737-3742.
19. Shukla, S. Synthesis, molecular docking and biological evaluation of 4-cycloalkylideneamino 1,2-naphthoquinone semicarbazones as anticancer agents / S. Shukla, R.S. Srivastava, A. Sodhi, P. Kumar // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2012. - Vol. 2. – P. 1040-1046.
20. Pardee, A.B., Cancer therapy with beta-lapachone / A.B. Pardee, Y.Z. Li, C.J. Li // *Curr. Cancer Drug Targets.* – 2002. – Vol. 2. – P. 227-242.
21. Tseng, C.H. Synthesis and anti-inflammatory evaluations of  $\beta$ -lapachone derivatives / C.H. Tseng, C.M. Cheng, C.C. Tzeng, S.I. Peng, C.L. Yang, Y.L. Chen // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – Vol. 21. – P. 523-531.
22. Benedetti-Doctorovich, V. Preparation and NMR characterization of new substituted benzo[*a*]phenazines / V. Benedetti-Doctorovich, N. Escola, G. Burton // *Magn. Reson. Chem.* – 1998. – Vol. 36. – P. 529-532.
23. Terai, K. Cisplatin enhances the anticancer effect of  $\beta$ -lapachone by upregulating NQO1 / K. Terai, G.Z. Dong, E.T. Oh, M.T. Park, Y. Gu, C.W. Song, H.J. Park // *Anticancer Drugs.* - 2009. – Vol. 20. - №10. – P. 901-909.
24. Доналдсон, Н. Химия и технология соединений нафталинового ряда / Н. Доналдсон // М.: Химическая литература, 1963. – 656 с.
25. Bian, J. Synthesis and evaluation of ( $\pm$ )-dunnione and its ortho-quinone analogues as substrates for NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1) / J. Bian, L. Xu, B. Deng, X. Qian, J. Fan, X. Yang, F. Liu, X. Xu, X. Guo, X. Li, H. Sun, Q. You, X. Zhang // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* - 2015. - Vol. 25. - P. 1244-1248.

26. Khambay, B. Mode of action and pesticidal activity of the natural product dunnione and of some analogues / B. Khambay, D. Batty, P.J. Jewess, G.L. Bateman, D. Hollomon // *Pest. Manag. Sci.* - 2003. – Vol. 59. – P. 174-182.
27. Chhour, M. Antimalarial properties of dunnione derivatives as NQO2 substrates / M. Chhour, A. Aubouy, S. Bourgeade-Delmas, P. Perio, H. Ternet-Fontebasso, M. Haidara, G. Ferry, F. Nepveu, J.A. Boutin, K. Reybier // *Molecules.* - 2019. – Vol. 24. – P. 3697-3707.
28. Thirumurugan, R.S. Antitumor activity of rhinacanthone against Dalton's ascetic lymphoma / R.S. Thirumurugan, S. Kavimani, R.S. Srivastava // *Biol. Pharm. Bull.* – 2000. – Vol. 23. - №12. – P. 1438-1440.
29. Siripong, P. Induction of apoptosis by rhinacanthone isolated from *Rhinacanthus nasutus* roots in human cervical carcinoma cells / P. Siripong, C. Hahnvajanawong, J. Yahuafai, S. Piyaviriyakul, K. Kanokmedhakul, N. Kongkathip, S. Ruchirawat, N. Oku // *Biol. Pharm. Bull.* – 2009. – Vol. 32. - №7. – P. 1251-1260.
30. Wang, D. Cytotoxic effects of mansonone E and F isolated from *Ulmus pumila* / D. Wang, Y.X. Ming, C. Zheng, T. Shinichi, O. Satoshi, I. Takashi // *Biol. Pharm. Bull.* – 2004. – Vol. 27. - №7. – P. 1025-1030.
31. Wu, W.B. Synthesis and evaluation of mansonone F derivatives as topoisomerase inhibitors / W.B. Wu, J.B. Ou, Z.H. Huang, S.B. Chen, T.M. Ou, J.H. Tan, D. Li, L.L. Shen, S.L. Huang, L.Q. Gu, Z.S. Huang // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. - №8. – P. 3339-3347.
32. Семенов, А.А. Основы химии природных соединений. Том 1 / А.А. Семенов, В.Г. Карцев. – М: МБФНП, 2009. – 624 с.
33. Семенов, А.А. Очерк химии природных соединений / А.А. Семенов; - Новосибирск: Наука. Сиб. изд. фирма РАН, 2000. - 663 с.
34. Препаративная органическая химия / Пер. с польского В. В. Шпанова и В. С. Володиной ; Под общ. ред. д-ра хим. наук Н. С. Вульфсона. - М.: ГХИ, 1959. - 889 с.

35. Fieser, L.F. The reduction potentials of various naphthoquinones / L.F. Fieser, M. Fieser // J. Am. Chem. Soc. – 1935. – Vol. 57. – P. 491-494.
36. Физер, Л. Органическая химия. Углубленный курс в 2 т. / Л. Физер, М. Физер. – М.: Химия, 1966. – 2т. – 784 с.
37. Титце, Л. Препаративная органическая химия: реакции и синтезы в практикуме органической химии и научно-исследовательской лаборатории / Л. Титце, Т. Айхер; пер. с нем. под. ред. д.х.н Ю.Е. Алексеевой. – М.: Мир, 1999. – 704 с.
38. Groves, C.E. Contribution to the history of the naphthalene series.  $\beta$ -Naphthoquinone. Part II /C.E. Groves // J. Am. Chem. Soc. – 1884. – Vol. 45. – P. 291-300.
39. Liebermann, C. Ueber entstehung und constitution des  $\beta$ -naphthochinons und einiger seiner derivate / C. Liebermann, P. Jacobson // Liebigs Ann. Chem. – 1882. – Vol. 211. – P. 36-84.
40. Губен, И. Методы органической химии. Том 3, выпуск второй, М.: Химическая литература, 1935. – 676 с.
41. Lagodzinski, K. Ueber die darstellung des 1,2-naphthochinons / K. Lagodzinski, D. Hardine // Berichte. – 1894. – Vol. 27. – P. 3075-3076.
42. Fomina, A.N. Antiviral activity of bonafton and acyclovir against herpes simplex viruses types 1 and 2 / A.N. Fomina, I.S. Nikolaeva, T.V. Pushkina, T.K. Mazanko, F.P. Filatov // Pharm. Chem. J. – 1986. – Т.20. - №2. – С.140-143.
43. Першин, Г.Н. Противовирусный препарат бонафтон в терапии вирусных заболеваний кожи / Г.Н. Першин, А.М. Ариевич, Н.С. Богданова // Вести дерматологии. - 1983. - №12. - С.50-53
44. Майчук, Ю.Ф. "Вирусные заболевания глаз" / Ю.Ф. Майчук - М.: Медицина, 1981. - 272 с.
45. Пат. №522170 Способ получения 6-бромо– 1,2-нафтохинона (бонафтона) / А.Н. Гринев, Г.Я. Урецкая, Н.В. Архангельская, Э.С. Кричевский, З.М. Сахацик, Г.Н. Першин, Н.С. Богданова, И.С. Николаева // SU. – 1976.

46. Yano, H. Tautomerism of 4-amino and 4-arylamino-1,2-naphthoquinones / H. Yano, M. Yamasaki, Y. Shimomura, M. Iwasaki, M. Ohta, Y. Furuno. K. Kouno, Y. Ono, Y. Ueda, // Chem. Pharm. Bull. – 1980. – Vol. 28. - №4. – P. 1207-1213.
47. Thomson, R.H. Naturally occurring quinones IV / R.H. Thomson – New York: Blackie Acad and Professional, 1997. – 746 p.
48. Sousa, A.C. Synthesis of substituted 4-arylamino-1,2-naphthoquinones in one-pot reactions using cotA-laccase as biocatalyst / A.C. Sousa, I. Santosa, M.F.M.M. Piedade, L.O. Martins, M.P. Robalo // Adv. Synth. Catal. – 2020. – Vol. 362. – P. 3380-3387.
49. Boniger, M. Ueber 1,2-amidonaphthol-4-monosulfosaure und derivate derselben / M. Boniger // Berichte. – 1894. – Vol. 27. – P. 23-30.
50. Harmon, R.E. A spectral study of tautomerism in 4-arylamino-1,2-naphthoquinones / R.E. Harmon, L.M. Phipps, J.A. Howell, S.K. Gupta // Tetrahedron. -1969. - Vol 25. - P. 5807-5813.
51. Witt, O.N. Ueber sulfosauren des  $\beta$ -naphthochinons / O.N. Witt // Berichte. – 1891. – V.24. – P. 3154-3157.
52. Мартин, Э. Синтезы органических препаратов. Сборник 3. Э. Мартин, Л. Физер, М.: Иностранная литература, 1952. - 581 с.
53. Singh, M.W. Variations in product in reactions of naphthoquinone with primary amines / M.W. Singh, A. Karmakar, N. Barooah, J.B. Baruah // Beilst. J. Org. Chem. – 2007. - Vol. 3. – № 10. – P. 1-6.
54. Biggs, I.D. The preparation, spectra and tautomerism of some 4-(N-arylamino)-1,2-naphthoquinones / I.D. Biggs, J.M. Tedder // Tetrahedron. – 1978. – Vol. 34. – P. 1377-1380.
55. Афанасьева, Г.Б., Исследование в области химии гетероциклических хинониминов. 11. Влияние бензаннелирования на окислительную циклизацию диариламино-N-арил-1,4-бензохинонмоноиминов в производные феназинонов / Г.Б. Афанасьева, Е.В. Цой // ХГС. - 1991. - № 6. - С. 786-790.
56. Shukla, S. Synthesis, characterization and antiproliferative activity of 1,2-naphthoquinone and its derivatives / S. Shukla, R. S. Srivastava, S. K. Shrivastava,

- A. Sodhi, P. Kumar // *Appl. Biochem. Biotechnol.* – 2012. – Vol. 167. – P. 1430-1445.
57. Fieser, L.F. The tautomerism of the aminonaphthoquinones / L.F. Fieser, M. Fieser: // *J. Am. Chem. Soc.* – 1934. – Vol. 56. – P. 1565-1578.
58. Phipps, L.M. A spectral study of the 4-arylamino-1,2-naphthoquinone system / L.M. Phipps // *Masters Theses.* – 1967. – Vol.7. – P. 3295.
59. 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.
60. Sayer, J.M. Imine-forming elimination reactions. I. General base and acid catalysis and influence of the nitrogen substituent on rates and equilibria for carbinolamine dehydration / J. M. Sayer, M. Peskin, and W. P. Jencks // *Journal of the American Chemical Society.* – 1973. - Vol. 95. – P. 4277-4287.
61. Горелик, М.В. Химия антрахинонов и их производных / М.В. Горелик. – М.: Химия, 1983. – 296 с.
62. Bowden, B.F. Stable antraquinodimethanes / B.F. Bowden, D.W. Cameron // *Tetrahedron Lett.* – 1977. - №4. – P. 383-384.
63. Беляев, Ю.В. Ароматические нитрозосоединения / Ю.В. Беляев, Б.В. Гидаспов. – С – Пб.: Теза, 1996. – 208 с.
64. Goldstein, H. Action de l'hydroxylamine derives la  $\beta$ -naphtoquinone / H. Goldstein, P. Koetschet, O. Duboux // *Helv. Chim. Acta.* - 1933. – V.16. – p. 241-245.
65. Aime, S. Effets de solvation - structure de l'amino-4-naphtoquinone-1,2 / S. Aime, J. Gaultier, C. Hauw // *Acta Crystallogr.* - 1970. - Vol. 26. - №10. – P. 1597-1609.
66. Тодрес-Селектор, З.В. Органические полупродукты и красители. Вып. 3. Сульфирование солями сернистой кислоты. Редакция Богданова. М.: Химия, 1965. – 119 с.
67. 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, А.С. Кузнецова, О.И. Фоминых, Д.А. Тропина, Е.В. Мурашова, И.А. Замилацков, В.В. Чернышев // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 1. – С. 80-86.
68. Reddy, H.R. Fluorescent and antioxidant studies of effectively synthesized isochromenopyrrolone analogues / H.R. Reddy, C.V.S. Reddy, R. Subashini, S.M. Roopan // RSC Adv. –2014. – № 4. – P. 29999-30003.
69. 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.
70. Nozawa, K. Synthesis and antifungal activity of 3-aryl-3,4-dihydro-4-substituted isocoumarins / K. Nozawa, M. Yamada, Y. Tsuda, K. Kawai, S. Nakajima // Chem. Pharm. Bull. – 1981. – Vol. 29. – P. 3486 – 3493.
71. Devienne, K.F. Antioxidant activity of isocoumarins isolated from *Paepalanthus bromelioides* on mitochondria / K.F. Devienne, A.F.C. Helena, D.J. Dorta, I.M.R. Prado, M.S.G. Raddi, W. Vilegas, S.A. Uyemura, A.C. Santos, C. Curti // Phytochemistry. – 2007. - Vol. 68. P. 1075 – 1080.
72. Devienne, K.F. Structure–antimicrobial activity of some natural isocoumarins and their analogues / K.F. Devienne, M.S.G. Raddi, R.G. Coelhoa, W. Vilegasa // Phytomedicine. – 2005. – Vol. 12. – P. 378–381.
73. Lee, J.H. Anti-angiogenic activities of novel isocoumarins, AGI-7 and sescandelin / J.H. Lee, Y.J. Park, H.S. Kim, Y.S. Hong, K.W. Kim, J.J. Lee // J. Antibiot. – 2001. - Vol. 54. - P. 463-466.
74. Castro, M.A. New 1,4-anthracenedione derivatives with fused heterocyclic rings: synthesis and biological evaluation / M.A. Castro, A.M. Gamito; V. Tangarife-Castano, V. Roa-Linares, D.C. Miguel, M. Jose; A.C. Mesa-Arango, L. Betancur-Galvis, A. M. Francesch, A. San Feliciano // RSC Advances. – 2015. - Vol. 5(2). – P. 1244-1261.
75. Inman, M. Antitumour indolequinones: synthesis and activity against human pancreatic cancer cells / M. Inman, A. Visconti, Ch. Yan, D. Siegel, D. Ross, Ch.J. Moody // Org. Biomol. Chem. – 2014. – Vol.12. – P. 4848-4861.

76. Ueda, K. Concise synthesis of heterocycle-fused naphthoquinones by employing sonogashira coupling and tandem addition-elimination/intramolecular cyclization / K. Ueda, M. Yamashita, K. Sakaguchi, H. Tokuda, A. Iida // Chem. Pharm. Bull. – 2013. – Vol.61. – P. 648-654.
77. Горностаев, Л.М. Синтез 13-алкилбензо[*f*]изохромено[4,3-*b*]индол-5,7,12(13*H*)-трионов реакцией 2-алкиламино-1,4-нафтохинонов с нингидрином / Л.М.Горностаев, Ю.Г. Халявина, А.С. Кузнецова, О.И. Фоминых, Д.А. Тропина, Е.В. Мурашова, И.А. Замилацков, В.В. Чернышев // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 1. – С. 80-86.
78. Cimmino, A. Phenazines and cancer / A. Cimmino, A. Evidente, V. Mathieu, A. Andolfi, F. Lefranc, A. Kornienkod, R. Kiss // Nat. Prod. Rep. – 2012. – Vol. 29. – P. 487–501.
79. Guo, S. Designing an Artificial Pathway for the biosynthesis of a novel phenazine N-oxide in pseudomonas chlororaphis HT66 / S. Guo, R. Liu, W. Wang, H. Hu, Z. Li, X. Zhang // ACS Synth. Biol. -2020. – Vol. 9. – P. 883-892.
80. Sheng, J. Cu-catalyzed  $\pi$ -core evolution of benzoxadiazoles with diaryliodonium salts for regioselective synthesis of phenazine scaffolds / J. Sheng, R. He, J. Xue, C. Wu, J. Qiao, C. Chen // Org. Lett. – 2018. – Vol. 20. – P. 4458–4461.
81. Silva, T.M.B. Theoretical evaluation and classifications of potential antimalarial phenazine compounds / T.M.B. Silva, N.T.V. Cerqueira, S.W.D. Silva // Lett. in Organic Chemistry. - 2011. - Vol.8. - № 10. - P. 752-762.
82. 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.
83. 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, Ю.Г. Халявина, В.В. Чернышев, О.А. Тябликов, С.Ф. Дунаев, Г.А. Сташина // Бутлеровские сообщения - 2020. - Т.61 - №2 - С. 12-22.



84. Лозинский, М.О. Химия гетероциклических соединений в Институте органической химии Национальной академии наук Украины (обзор) / М.О. Лозинский, А.Я. Ильченко // Химия гетероциклических соединений. – 2009. - №4. – С. 485-513.
85. Sigg, H.P. Uber die struktur der phenazine-N-oxide / H.P Sigg, A. Toth // Helv. Chem. Acta. – 1967. – Vol.50. - №73. – P. 716-719.
86. Пиетра, С. Последние достижения в химии окисей феназина / С. Пиетра, Дж. Ф. Бетинети, А. Албини, Дж. Миноли // Химия гетероциклических соединений. – 1977. - № 12. – С. 1577-1599.
87. Большой энциклопедический словарь. Гл.ред. И.Л.Кнунянц. Химия. - М.: Большая Российская энциклопедия, 1998. – 791 с.
88. Kim, H.S. New donor–acceptor type polymers consisting of benzo[*a*]phenazine derivatives for photovoltaic devices / H.S. Kim, J.B. Park, D.H. Hwang // J. Nanosci. Nanotechnol. – 2017. - Vol. 17. – P. 5771-5775.
89. Wrobel, Z. Synthesis of pyrrolo[3,2-*a*]phenazines from 5-nitroindoles and anilines / Z. Wrobel, M. Wieclaw, R. Bujok, K. Wojciechowski // Monatsh Chem. – 2013. – V. 144 – P. 1847-1853.
90. Wohl, A. Ueber die einwirkung von nitrobenzol auf anilin bei gegenwart von alkali / A. Wohl, W. Aue // Berichte. – 1901. – V. 34, Issue 2. - P. 2442-2450.
91. Gaertner, G. Phenazines-II. The synthesis of aminophenazines / G. Gaertner, A. Grays, F.G. Holliman // Tetrahedron. – 1962. – V. 18. – P. 1105-1114.
92. Bamberger, E. Uber das verhalten einiger parasubstituierter nitrosobenzole gegen konz. schwefelsaure / E. Bamberger, W. Ham // Leibigs Ann. Chem. – 1911. – Vol. 382. – P. 82-128.
93. Kehrmann, F. Synthese de la phenazine et de quelques-uns de ses derives / F. Kehrmann, C. Mermoud // Helv. Chem. Acta. – 1927. – V. 10. – P. 62-66.
94. Swan, G.A. The chemistry of heterocyclic compounds: A series of monographs. Vol. 11. Phenazines / G.A. Swan, D.G. Felton. – N.Y.: Intersc. Publ. Inc., 1957. – 693 с.

95. Emoto, T. A new route to phenazines / T. Emoto, N. Kubosaki, Y. Yamagiwa, T. Kamikawa // *Tetrahedron Lett.* – 2000. – Vol. 41. – P. 355-358.
96. Paciiter, I.J. The Wohl-Aue Reaction. I. Structure of benzo[*a*]phenazine oxides and syntheses of 1,6-dimethoxyphenazine and 1,6-dichlorophenazine / I.J. Paciiter, M.C. Kloetzel // *J. Am. Chem. Soc.* – 1951. – Vol. 73. – P. 4958-4961.
97. Cross, B. The preparation of phenazines by the cyclisation of 2-nitrodiphenyl amines / B. Cross, P.J. Williams, R.E. Woodail // *J. Chem. Soc.* – 1971. – Vol. 11. – P. 2085-2090.
98. Ding, K. Synthesis and crystal structure of a phenazine N-oxide / K. Ding, S.M. Dibrov, T. Hermann // *Journal of Chemical Crystallography.* - 2013. – Vol. 43. - №10. – P. 550-553.
99. Хмельницкий, Л.И. Химия фуроксанов (реакции и применение) / Л.И. Хмельницкий, С.С. Новиков, Т.И. Годовикова. – М.: Наука, 1983. – 312 с.
100. Haddadin, M.J. Enamines with isobanzofuroksan a novel synthesis of quinoxaline-di-N-oxides / M.J. Haddadin, Issidorides C.H. // *Tetrahedron Lett.* – 1965. – Vol. 6 (36). – P. 3253-3256.
101. Yoneda, F. A new synthesis of alloxazine 5-oxides / F. Yoneda, Y. Sakuma, S. Matsumoto // *Heterocycles.* – 1975. – Vol. 3. - №2. – P. 113-116.
102. Abu el-Hai, M.J. A new route to phenazine 5,10-dioxides and related compounds / M.J. Abu el-Hai, B.W. Dominy, J.D. Johnson, M.J. Haddadin, C.H. Issidorides // *Journal organic chemistry.* – 1972. - Vol. 37. - P. 589-593.
103. Ley, V.K. Neue synthesen von chinoxalin- und phenazin-di- N-oxiden / V.K. Ley, F. Seng. U. Eholzer, R. Nasr, R. Schubart // *Angew. Chem.* – 1969. – Vol. 81. – P. 569-570.
104. Blangey, L. Uber die Nitrosierung primarer aromatischeher aminel / L. Blangey // *Helv. Chim. Acta.* – 1938. – Vol. 21. – P. 1579-1608.
105. Dyll, L.K. Pyrolysis of aryl azides. IV. Neighbouring group effects by ortho carbonyl groups / L. K. Dyll // *Austral. J. Chem.* – 1977. – Vol. 30. – P. 2669-2678.

106. Горностаев, Л.М. 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.
107. Горностаев, Л.М. Синтез 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-диола / Л.М. Горностаев, Т.А. Лященко, Е.В. Арнольд // Химия гетероциклических соединений. – 2013. - №12. – С. 1972-1978.
108. Титова, С.П. Орто-нитрозодифениламины при перегруппировке Фишера-Хеппа / С.П. Титова, А.К. Аринич, М.В. Горелик // Журн. орг. химии. - 1986. - Т. 22.- Вып. 7. - С. 1562-1564.
109. 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 // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т. 26. – №11. – С. 61-69.
110. Беллами, Л. Новые данные по ИК-спектрам сложных молекул / Л. Беллами. – М.: Мир, 1971. - 318 с.
111. Горностаев, Л.М. О реакциях 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионон с метанольным раствором щелочи и пирролидином / Л.М. Горностаев, Т.А. Руковец, Е.В. Арнольд, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, И.С. Крюковская // ХГС. – 2015. – Т. 51. – Вып. 2. – С. 166-169.
112. Шабаров, Ю.С. Органическая химия: Учебник. 5-е изд., стер. / Ю.С. Шабаров. – СПб.: Лань, 2011. – 848 с.
113. Schmidt, J. Uebergange von der phenanthren in die fluoren-reihe / J. Schmidt, K. Bauer // Berichte. – 1905. – Vol. 38. – P. 3737-3757.
114. Daedy, L. Synthesis of some 11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoxalin-11-ones / L. Daedy, J. Desneves, A. Ross // Tetrahedron. – 1993. – Vol. 49. – P. 9823-9828.
115. Преч, Э. Определение строения органических соединений. Таблица спектральных данных / Э. Преч, Ф. Бюльманн, К. Аффольтер. М.: Мир, 2006. - 438 с.

116. Khan, M. Synthesis of novel indenoquinoxaline derivatives as potent  $\alpha$ -glucosidase inhibitors / M. Khan, M. Munawar, M. Ashraf, U. Alam, A. Ata, A. Asiri, S. Kousar, M. Khan // *Bioorg. Med. Chem.* - 2014. - Vol. 22. - №3. - p.1195-1200.
117. Pearson, B.D. Indenoquinolines. III. Derivatives of 11H-Indeno[1,2-*b*]quinoxaline and related indenoquinolines / B.D. Pearson, R.A. Mitsch, N.H. Cromwell // *J. Org. Chem.* - 1962. - Vol. 27. - № 5. - P. 1674-1678.
118. Giovanna, L.P. Pyrrolidine in drug discovery: a versatile scaffold for novel biologically active compounds / L.P. Giovanna, M.V. Raimondi, V. Spano, R. Holl, P. Barraja, A. Montalbano // *Top. Curr. Chem.* - 2021. - Vol. 379. - №34. - 46 p.
119. Bhat, A.A. Pyrrolidine derivatives as anti-diabetic agents: current status and future prospects / A.A. Bhat, N. Tandon, R. Tandon // *Chemistry select.* - 2022. - Vol. 7. - 18 p.
120. Горностаев, Л.М. Оксимирование 2- $R^1$ -амино-4- $R^2$ -иминонафталин-1(4*H*)-онов / Л.М. Горностаев, Т.А. Руковец, Е.В. Арнольд, Ю.Г. Халявина, Ю.В. Гатилов // *ЖОрх.* - 2018. - №1. - С. 82-89.
121. Houben-Weyl. *Methoden der organischen Chemie*. Bd. 7/3b Chinone. Teil 2, Thieme, Stuttgart, 1979. - 841 p.
122. Okabe, N. 5-Hydroxyimino-8-quinolone / N. Okabe, M. Akita // *Acta Cryst. C.* - 1997. - Vol. 53. - P. 1324-1325.
123. Фойер, Г. Химия нитро- и нитрозогрупп / Г. Фойер, М.: Мир, 1972. - 536 с.
124. O'Brien, P. J. Molecular mechanisms of quinone cytotoxicity/ P. J. O'Brien // *Chem. Biol. Interact.* - 1991. - Vol. 80. - P. 1-41.
125. Monks, T.J. Quinone chemistry and toxicity / T.J. Monks, R.P. Hanzlik, G.M. Cohen, D. Ross, D.G. Graham // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* - 1992. - Vol. 112. - P. 2-16.
126. Lown, J.W. Diminished superoxide anion generation by reduced 5-iminodaunorubicin relative to daunorubicin and the relationship to 135

cardiotoxicity of the anthracycline antitumor agents / J.W. Lown, H.H. Chen, J.A. Plambeck // *Biochem. Pharmacol.* – 1979. – Vol. 28. – P. 2563-2568.

127. Benedetti-Doctorovich, V. Synthesis of 2-methyl-(Z)-4-(phenylimino)naphtha[2,3-d]oxazol-9-one, a monoimine quinone with selective cytotoxicity toward cancer cells / V. Benedetti-Doctorovich, E. M. Burgess, J. Lambropoulos, D. Lednicer, D.V. Derveer, L.H. Zalkow // *J. Med. Chem.* – 1994. – Vol. 37. – P. 710-712.

128. Di Chenna, P.H. Preparation and cytotoxicity toward cancer cells of mono(arylimino) derivatives of beta-lapachone / P.H. Di Chenna, V. Benedetti-Doctorovich, R.F. Baggio, M.T. Garland, G. Burton // *J. Med. Chem.* – 2001. – Vol. 44. – P. 2486-2489.

129. Hwu, J.R. Photo-induced DNA cleavage by (heterocyclo)carbonyl oxime esters of anthraquinone / J.R. Hwu, J.-R. Yang, S.-C. Tsay, M.-H. Hsu, Y.-C. Chen, S.-S. Chou // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – Vol. 49. – №. 20. – P. 3312-3315.

130. Elsbach, L. Ueber die verbindungen des naphtochinons mit toluidin und aethylanilin / L. Elsbach // *Ber. Deutsch. Chem. Ges.* – 1882. – Vol. 15. – P. 685-692.

131. Горностаев, Л.М. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны / Л.М. Горностаев, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Ю.Г. Халявина, Г.А. Сташина // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2017. - №6. – С. 1007-1010.

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

133. Dvorko, M.Y. Synthesis of uniquely functionalized pyrrolines from hydroxypyrrolines / M.Y. Dvorko, D.A. Shabalin, E.Y. Schmidt, I.A. Ushakov, V.A. Trofimov // Eur. J. of Org. Chem. – 2017. – Vol. 31. - P. 4609-4616.
134. Горностаев, Л.М. Реакции (4E)-3-ариламино-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов и (4E)-2-[ариламино-(алкиламино)]-4-(гидроксиимино)нафталин-1(4H)-онов с 2,2-дигидрокси-1,3-индандионом / Л.М.Горностаев, Д.С. Руденко, Т.А. Руковец, О.И. Фоминых, Ю.Г. Ромашкова, Ю.В. Гатилов, В.Н. Сильников // Журнал органической химии. - 2021. - Т.57, №2. - С.194-200.
135. Lalor, F.G. Intramolecular oxime-acyl attack: new routes to 1,2,4-triazine 4-oxides and 1,2,3-triazoles / F.G. Lalor, F.L. Scott // J. Chem. Soc. (C). – 1969. - №7. – P. 1034-1043.
136. Pat. № WO2014/201016(A2) Inhibitors of the mitf molecular pathway / P. Faloon, W.S. Weiner, R.A. Smith, F.J. Schoenen, D.E. Fisher, R. Haq. – Gen. Hospital Corp. [US]. - 2014.
137. Шарп, Дж. Практикум по органической химии / Дж. Шарп, И. Госни, А. Роули, М.: Мир, 1993. - 240 с.

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

1. Лященко Т.А. Синтез 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-диона / Горностаев Л.М., Лященко Т.А., Арнольд Е.В. // Химия гетероциклических соединений. – 2013. - №12. – С. 1972-1978.
2. Руковец Т.А. О реакциях 7-оксидов бензо[*a*]феназин-5,6-дионов с метанольным раствором щелочи и пирролидином / Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Арнольд Е.В., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Крюковская И.С. // Химия гетероциклических соединений. – 2015. – Т. 51. – Вып. 2. – С. 166-169.
3. Руковец Т.А. Изомеризация 4-ариламино-1,2-нафтохинонов в 2-ариламино-1,4-нафтохиноны / Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Лаврикова Т.И., Халявина Ю.Г., Сташина Г.А. // Известия академии наук. Серия химическая. – 2017. - №6. – С. 1007-1010.

4. Руковец Т.А. Оксимирование 2- $R^1$ -амино-4- $R^2$ -иминонафталин-1(4*H*)-онов / Горностаев Л.М., Руковец Т.А., Арнольд Е.В., Халявина Ю.Г., Гатилов Ю.В. // Журнал органической химии. – 2018. - №1. – С. 82-89.

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

6. Руковец Т.А. Реакции (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. // Журнал органической химии. - 2021. - Т.57, №2. - С.194-200.

**Результаты диссертации доложены на международных, всероссийских и межрегиональных конференциях:**

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

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

2013. Санкт-Петербург, 15-21 июня 2013. - Санкт-Петербург, Сборка. - 2013. - С. 297.

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

4. Руковец Т.А. Синтез 7-оксидов бензо[а]феназин-5,6-дионов и изучение их свойств / Т.А. Руковец, Е.В. Арнольд // Химическая наука и образование Красноярья: материалы VIII Межрегиональной научно-практической конференции.- Красноярск, Краснояр.гос.пед. ун-т им. В.П. Астафьева. – 2015. - С. 55 - 61.

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

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

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



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

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

10. Руковец Т.А. Особенности взаимодействия аминафтохинонов с нингидрином / О.И. Фоминых, Ю.Г. Халявина, Т.А. Руковец, Т.И. Лаврикова, Л.М. Горностаев // Байкальская школа-конференция по химии : Сборник научных трудов II Всероссийской школы-конференции, посвященной 100-летию Иркутского государственного университета и 85-летию химического факультета ИГУ БШКХ-2018, 24-28 сентября 2018 г. - Иркутск, Оттиск. - 2018. - С.45 - 47.

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

12. Руковец Т.А. Оксимирование 2-R<sup>1</sup>-амино-4-R<sup>2</sup>-иминонафталин-1(4Н)-онов и гидросинафтоимидазолов / Т.А. Руковец, Э.В. Нуретдинова, А.М. Авлиякулыева, Д.О. Воробьева, Е.К. Киндякова // Химическая наука и образование Красноярья. Материалы XII межрегиональной научно-

практической конференции, посвященной 150-летию открытия Периодического закона химических элементов Д.И. Менделеевым. - Красноярск, Краснояр. гос. пед. ун-т им. В.П. Астафьева. - 2019. - С.39 - 44.

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

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