

На правах рукописи



Сиражетдинова Нафиса Сафуановна

**НОВЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 1-ГИДРОКСИАНТРАХИНОНА
ПОСРЕДСТВОМ КАТАЛИЗИРУЕМЫХ РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ И
АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЯ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна
заведующая лабораторией медицинской химии,
ФГБУН Новосибирский институт органической
химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН,
г. Новосибирск

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Горностаев Леонид Михайлович
Профессор кафедры,
ФГБОУ «Красноярский государственный
педагогический университет им. В.П.
Астафьева», Красноярск

кандидат химических наук
Степанов Александр Александрович
научный сотрудник лаборатории магнитных
явлений
Институт химической кинетики и горения им.
В.В. Воеводского СО РАН, г. Новосибирск

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа –
обособленное структурное подразделение
ФГБНУ Уфимского федерального
исследовательского центра РАН, г. Уфа

Защита состоится «24» сентября 2021 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.192.01 созданного на базе НИОХ СО РАН по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, д. 9, Конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИОХ СО РАН и на сайте по адресу: <http://web.nioch.nsc.ru/>. Текст автореферата размещен на сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу: <https://vak.minobrnauki.gov.ru/main>.

Отзывы на автореферат в 2-х экземплярах, заверенные печатью, просим отправлять по адресу: Российская Федерация, 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, д. 9, Новосибирский институт органической химии, ученому секретарю диссертационного совета 24.1.192.01; e-mail: dissovet@nioch.nsc.ru.

Автореферат разослан «12» августа 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Лузина Ольга Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Химия полициклических хинонов является перспективным и интенсивно развивающимся направлением современной органической химии. Это связано с тем, что эти соединения находят широкое применение во многих областях науки и техники. Исторически, одним из главных направлений является использование 9,10-антрахинонов в качестве органических красителей. В настоящее время, значительное развитие получило направление по исследованию и созданию органических лекарственных агентов на основе указанных структур. Производные природных и синтетических 9,10-антрахинонов охватывают широкий спектр биологической активности, и молекула антрацендиона является важной привилегированной структурой.

Исследования в области химии функционализированных антрахинонов приводятся в двух основных направлениях: развитие синтетических подходов к построению антрахинонового ядра и создание методов направленной модификации доступных 9,10-антрахинонов. При этом, основное внимание уделяется разработке методов синтеза антрахинонов, содержащих алкиламино-, ариламино-, или алкоксигруппы в качестве заместителей. Для синтеза аминозамещенных антрахинонов внимание привлекает использование методов образования C-N связи [например, катализируемая соединениями меди (0) реакция Ульмана бром(хлор)антрахинонов с различными аминами или реакции каталитического аминирования 9,10-антрахинонов, содержащих легко уходящую группу (реакция Бухвальда-Хартвига)]. Перспективным методом модификации антрахинонов являются Pd-катализируемые реакции образования C-C связи. Реакция кросс-сочетания иод- или бромзамещенных антрахинонов с терминальными арилацетиленами также успешно использована для получения новых материалов. Использование в реакциях кросс-сочетания гидроксизамещенных, в том числе природных антрахинонов, ограничивается модификациями галогензамещенных производных и трифлатов ализарина, пурпурина и эмодина. В связи с этими данными и практической полезностью функционально замещенных антрахинонов, разработка селективных методов модификации структуры доступного 1-гидрокси-9,10-антрахинона с направленным введением арильных, алкильных или замещенных по атому азота пропаргильных заместителей посредством применения на ключевой стадии Pd-катализируемых реакций кросс-сочетания галогензамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и Cu(I)-катализируемой реакции Манниха этинилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов со вторичными аминами и формальдегидом представляет важную и актуальную задачу.

Степень разработанности темы. Химическое изучение реакций иод- или бромзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов в условиях металлокомплексного катализа представлено единичными примерами. Превращения этинилантрахинонов в

реакции с вторичными аминами и формалином в присутствии солей меди ранее не изучались.

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

Основные задачи данного исследования:

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

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

Разработан метод синтеза 2-этинил- или 4-этинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов, включающий реакцию кросс-сочетания 2-иод- или 4-иод-1-гидроксиантрахинона с триметилсилилацетиленом и последующее десилилирование замещенного триметилсилилалкинил-1-гидрокси-9,10-антрахинона действием тетрабутиламмоний фторида.

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

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

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

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

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, основанные на реакциях кросс-сочетания, аминирования, катализируемые соединениями переходных металлов. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК, УФ-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения.

Положения, выносимые на защиту:

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

– данные по взаимосвязи структура-цитотоксичность синтезированных производных 1-гидроксиантрахинона.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структуры органических соединений. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, ИК, УФ-спектроскопии (в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C НМВС), масс-спектрометрии высокого разрешения.

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

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во "**Введении**" обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 "**Литературный обзор**" включает обобщение литературных данных по биологической активности гидроксиантрахинонов, выделенных из растений, и данных по химической модификации ряда доступных гидроксиантрахинонов. В главе 2 "**Обсуждение результатов**" представлены результаты выполненного исследования и анализ строения новых веществ. В главе 3 "**Экспериментальная часть**"

представлены данные по использованным материалам, оборудованию, методикам проведения экспериментов и физико-химические характеристики новых соединений.

1. Синтез галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

Для модификации антрахинонового остова сначала был проведен поиск селективного получения моно- и дибромпроизводных 1-гидроксиантрахинона **1**. Известно, что реакцию бромирования проводили в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия с 1.55 экв. брома при 120 °С. Мы нашли, что соотношение соединений **2** и **3** изменяется пропорционально избытку брома. Использование небольшого избытка позволяет получить 2-бром-1-гидроксиантрахинон **2** в качестве единственного продукта (табл.1). При увеличении избытка до четырехкратного, возрастает доля продукта дибромзамещения **3**.

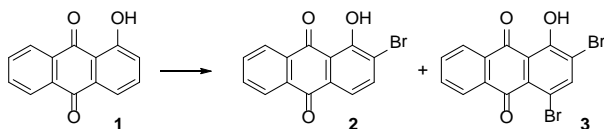


Схема 1

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

Условия	Выход, %	
	2	3
CH ₃ COONa, Br ₂ (изб. 1.1), CH ₃ COOH	90	-
CH ₃ COONa, Br ₂ (изб. 1.55), CH ₃ COOH	55	40
CH ₃ COONa, Br ₂ (изб. 4), CH ₃ COOH	-	80

По ранее известной методике для получения 4-бром-1-гидроксиантрахинона **5** проводили двухстадийный синтез с последовательными реакциями диазотирования 1-амино-4-гидроксиантрахинона **4** и замещения диазогруппы на бром. В результате было выделено соединение **5**. Мы показали, что 1-гидрокси-4-иодантрахинон **6** также может быть получен из соединения **4** по схеме 2.

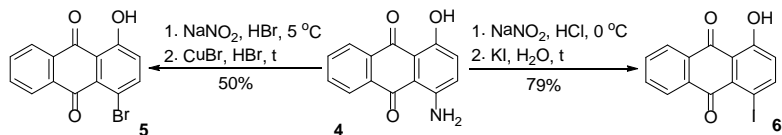


Схема 2

В литературе предложен метод прямого иодирования гидроксиантрахинонов иодом и иодноватой кислотой в уксусной кислоте в присутствии ацетата натрия. Проведение иодирования **1** иодом и иодатом калия в присутствии ацетата натрия приводит к образованию 1-гидрокси-2-иодантрахинона **7**. Выходы не отличаются от описанных в литературе, и составляют 90-95 %.

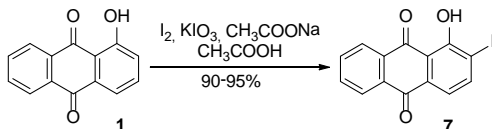


Схема 3

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

2. Реакция Сузуки-Мияуры с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

Из литературных данных известно, что 2,6-диод-1,5-дигидрокси-9,10-антрахинон легко реагирует с фенолборной кислотой в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)палладия (11 мол%) в качестве катализатора и карбоната натрия в качестве основания при кипячении в смеси толуол-этанол с образованием соответствующего 2,6-диарилзамещенного антрахинона. В аналогичных условиях протекает реакция 2-иодэмолина с арилборными кислотами (4 экв.). Изучение условий реакции Сузуки проводили на примере реакций 2-бром-1-гидроксиантрахинона **2**, 2,4-дибром-1-гидрокси-антрахинона **3**, 4-бром-1-гидроксиантрахинона **5** и 1-гидрокси-4-иодантрахинона **6** с 3,4,5-(триметокси)фенолборной кислотой **8** (1.2 экв.). Взаимодействие галоген-1-гидроксиантрахинонов с 3,4,5-триметоксифенолборной кислотой в диоксане (кипячение, 11.5 ч) в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)палладия, карбоната калия и тетрабутиламмоний приводило к образованию соединений **9a**, **10a** и **11a** с выходами 86%, 67% и 85% соответственно (схема 4). Наибольшая активность в реакции кросс-сочетания наблюдалась для 1-гидрокси-4-иодантрахинона **6**. В случае бромантрахинонов **2**, **3** реакции кросс-сочетания проходили с неполной конверсией. Реакция 4-бром-1-гидроксиантрахинона **5** с арилборной кислотой **8a** не протекала вовсе.

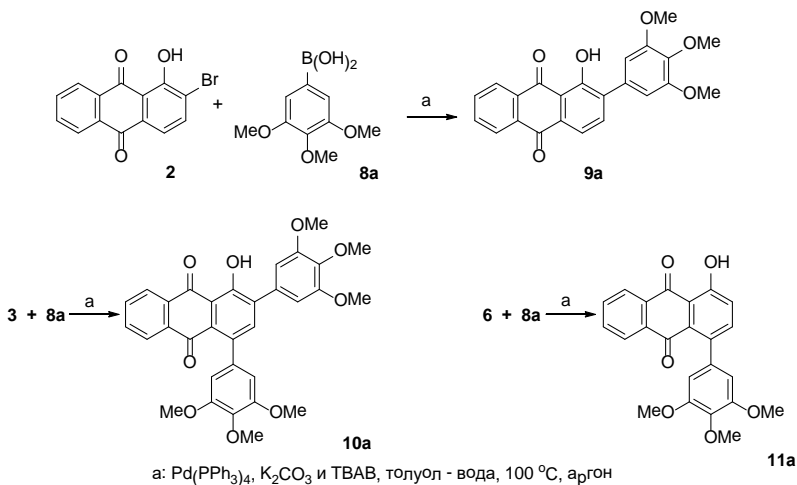


Схема 4

Реакция 1-гидрокси-4-иодантрахинона **6** с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой **8a** (4 экв.) в присутствии тетракис-(трифенилфосфин)палладия в качестве катализатора и гидрокарбоната натрия в качестве основания в условиях, описанных для реакции кросс-сочетания 2-йодэмодина с арилборными кислотами (толуол-этанол-вода, 80 °С, 12 ч) приводило к образованию соединения **11a** с выходом 89% (схема 5).

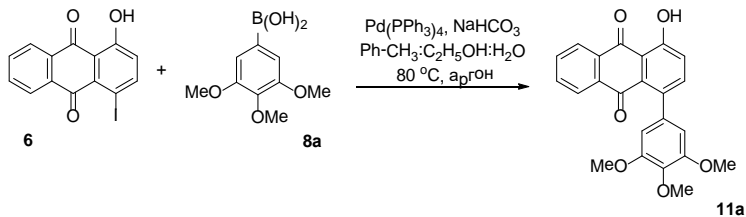


Схема 5

Нами изучено влияние растворителя на выход продуктов. Реакции галогензамещенных 1-гидроксиантрахинонов **2**, **3**, **6** с арилборной кислотой **8a** (1.2 экв) протекали с полной конверсией в системе толуол–вода в соотношении: 5:1, 10:1, 25:1 (таблица 2). Реакции во всех случаях проводились с использованием добавки тетрабутиламмоний бромид (1 экв). В первом случае (большее содержание воды) наблюдалось образование продукта **9** из 2-бром-1-гидроксиантрахинона с наибольшим выходом при нагревании до 100 °С в течение 6 ч, а в реакции 1-гидрокси-4-иодантрахинона **11a** выход увеличивался пропорционально увеличению количества толуола с одновременным уменьшением времени реакции.

Таблица 2. Подбор растворителя для проведения реакции Сузуки.

Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %		
		9а	10а	11а
диоксан	11.5	86	67	85
толуол–вода (5:1)	6	93	90	90
толуол–вода (10:1)	4.5	70	90	93
толуол–вода (25:1)	2.5	71	90	98

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

Подобрав подходящий растворитель, была проведена реакция Сузуки галогенпроизводных 1-гидроксиантрахинона с различными арилборными кислотами в присутствии тетракис(трифенилфосфин)палладия.

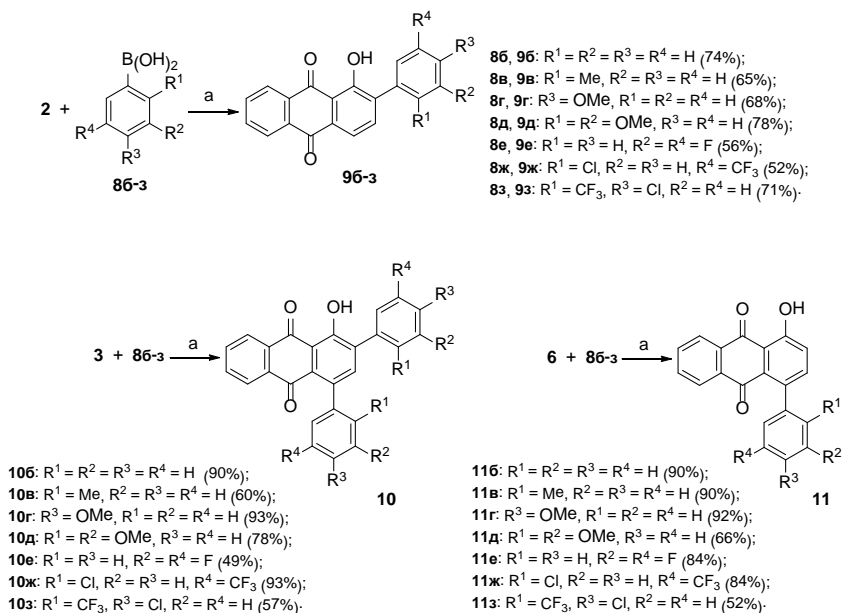
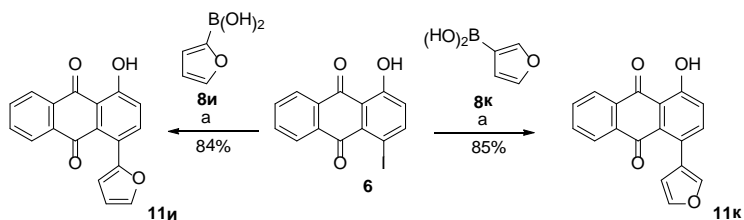


Схема 6



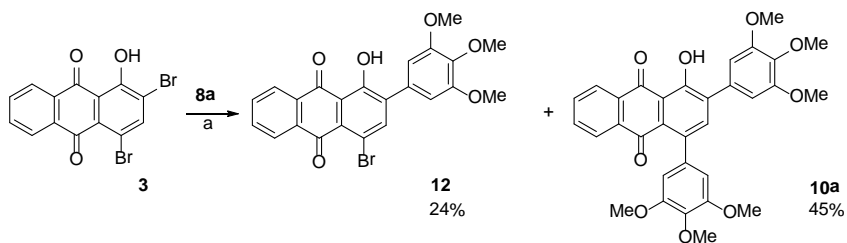
а: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 и ТВАВ, толуол - вода, 100 °С, $\text{ар}^{\text{ОН}}$

Схема 6 (продолжение)

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

В случае кросс-сочетания с фенилборными кислотами, содержащими акцепторные заместители, выходы были значительно ниже. А с гетероциклическими борными кислотами вообще не удалось получить какие-либо продукты с бромантрахинонами **2** и **3**, происходило осмоление как исходного вещества, так и фурилборной кислоты. В реакциях кросс-сочетания 1-гидрокси-4-иодантрахинона **6** выходы были значительно выше, и даже удалось получить удовлетворительные выходы в реакции с гетарилборными кислотами.

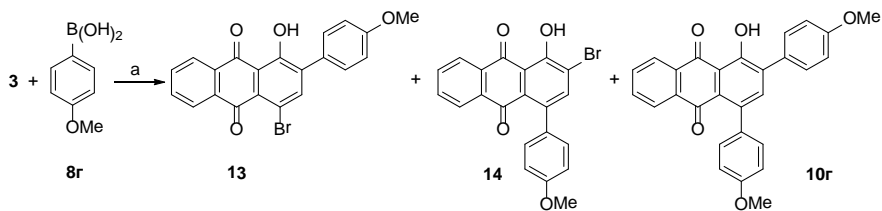
Нами изучалась возможность получения монобромзамещенных арилантрахинонов. Взаимодействие соединения **3** с 3,4,5-триметоксифенилборной кислотой **8а** (1.2 экв.) приводило к образованию смеси монозамещенного продукта **12** (выход 24%), продукта дизамещения **10а** (выход 45%), конверсия составила 88%.



а: $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, K_2CO_3 и ТВАВ, толуол - вода, 100 °С, $\text{ар}^{\text{ОН}}$

Схема 7

Взаимодействие дибромзамещенного антрахинона **3** с 4-метоксифенилборной кислотой **8г** изучалось более подробно. Показано, что данная реакция не достигает полной конверсии при температурах 80-90 °С; только проведение реакции при 100 °С приводит к полной конверсии исходного соединения и увеличению выхода соединения **13** до 39% (таблица 4).



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

Схема 8

Таблица 4. Влияние температуры на выход и состав продуктов реакции 2,4-дибром-1-гидроксиантрахинона **3** с 4-метоксифенилборной кислотой (1.2 экв.).

Температура, °С	Конверсия, %	Выход продуктов реакции, %		
		13	14	10Г
100	100	39	8	40
90	92	30	29	27
80	83	35	26	22

Нами изучена активность моноарилзамещенного соединения **12** в реакции кросс-сочетания с различными арилборными кислотами. Реакцию соединения **12** проводили с арилборными кислотами различной природы: фенолборная кислота **8б**, и арилборные кислоты **8г**, **8з**, с донорным и с акцепторными заместителями соответственно. Результаты приведены на схеме 9. Как видно, в отличие от 4-бромзамещенного 1-гидроксиантрахинона **5**, его 2-арилзамещенное производное **12** обладает высокой активностью в реакции кросс-сочетания. Можно сделать вывод, что наличие донорного заместителя во втором положении активирует бром в 4 положении и увеличивает выход продукта реакции.

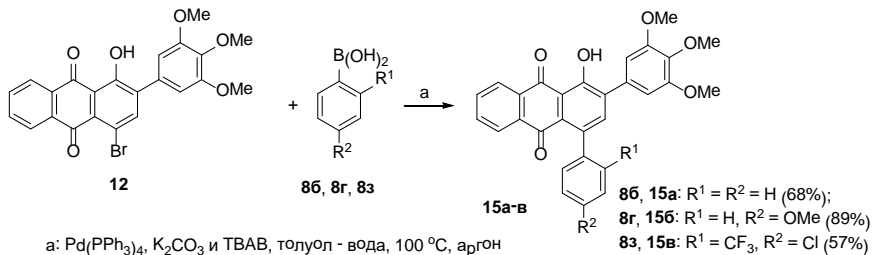


Схема 9

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

3. Реакция Соногаширы с участием галогензамещенных производных 1-гидроксиантрахинона

Известно, что 1-иодантрахинон обладает высокой активностью в реакции Соногаширы. Изучено химическое поведение синтезированных таким образом 1-арил(гетарил)этинилантрахинонов в различных реакциях гетероциклизации.

Нами изучено взаимодействие 1-гидрокси-2- и 4-галогензамещенных антрахинонов **2**, **6** и **7** с арилацетиленами. Показано, что взаимодействие 1-гидрокси-4-иодантрахинона **6** с фенилацетиленом **16a** в бензоле/ толуоле/ ДМФА в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, трифенилфосфина и триэтиламина в стандартных условиях реакции Соногаширы при нагревании реакционной смеси до 65 °С в течение 7 ч не протекает.

Реакцию кросс-сочетания удалось провести в ДМФА в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, основания триэтиламина и добавки тетрабутиламмоний бромида при температуре 65 °С (схема 10). При более высокой температуре наблюдалось сильное осмоление реакционной смеси. При проведении указанной реакции в условиях без-медного катализа никаких превращений исходного соединения не наблюдалось. Влияние избытка триэтиламина и ТВАВ на выход продукта было изучено более подробно и выявлено, что, наибольший выход соединения **17a** (выход 80%) наблюдался при использовании 3 экв. триэтиламина и 0.2 экв. ТВАВ.

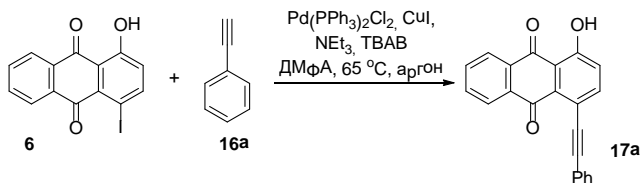


Схема 10

В найденных условиях реакций кросс-сочетания 4-иодпроизводного **6** с арилацетиленами **16б-г** (NEt_3 – 3 экв., ТВАВ – 0,2 экв.) при нагревании в ДМФА в течение 1 ч. были получены продукты **17б-г** с выходом 41-52% (Схема 11).

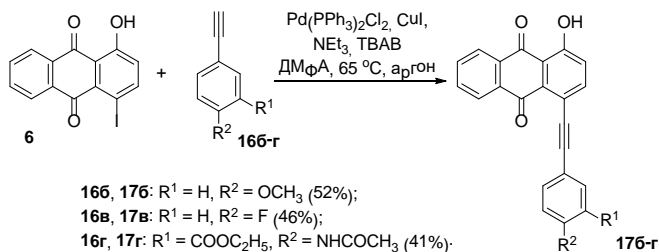


Схема 11

В найденных условиях легко протекала реакция иодида **6** с триметилсилилацетиленом **16д** (Схема 12). Десилилирование соединения **17д** действием тетрабутиламмоний фторида (2 экв., 30 мин.) в хлористом метиле гладко приводило к 4-этинил-1-гидроксиантрахинону **18**. Пробные опыты по проведению десилилирования соединения **17д** действием карбоната калия (2 экв.) в метаноле потребовали значительного увеличения времени реакции. При перемешивании реакции при комнатной температуре в течение 20 ч, конверсия составила 45%, выход – 27%.

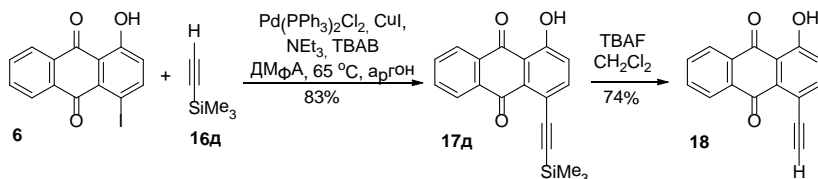


Схема 12

Изучение реакции кросс-сочетания 2-галогензамещенных 1-гидроксиантрахинонов **2** и **7** с терминальными ацетиленами привело к следующим результатам. Было выявлено, что 2-бром-1-гидроксиантрахинон **2** обладает низкой активностью в реакции с фенилацетиленом в обозначенных ниже условиях (Схема 13). При проведении реакции в ДМФА при 100 °С наблюдалось значительное осомление, и выделить продукты не удалось. При уменьшении температуры до 85 °С выход продукта **19а** после колоночной хроматографии составил 5%, также наблюдалось осомление. При уменьшении температуры до 65 °С выход продукта **19а** составил 17%. При более низкой температуре полная конверсия не достигается даже при значительном увеличении времени реакции.

При проведении реакции Соногаширы 2-бром-1-гидроксиантрахинона **2** с фенилацетиленом **16а** в толуоле в отсутствие добавки ТВАВ в течение 10 ч конверсия составила 54%. Выход соединения **20** – 34%.

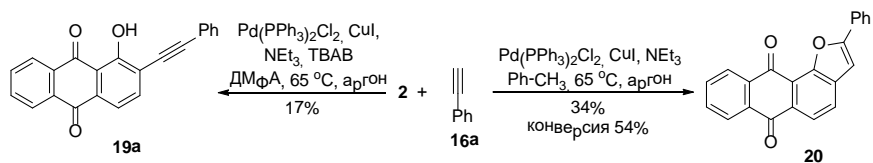


Схема 13

Как видно, 2-бром-1-гидроксиантрахинон **2** обладает низкой активностью в реакции Соногаширы. Проведение реакции при длительном нагревании в толуоле способствует образованию продукта циклизации – 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **20**.

При проведении реакции кросс-сочетания 2-иодзамещенного 1-гидроксиантрахинона **7** с фенилацетиленом **16a** в ДМФА в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, основания триэтиламина в отсутствие добавки ТВАВ (1 час) из реакционной смеси выделен только продукт кросс-сочетания-циклизации, соответствующий 2-фенилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион **20** с выходом 18 %.

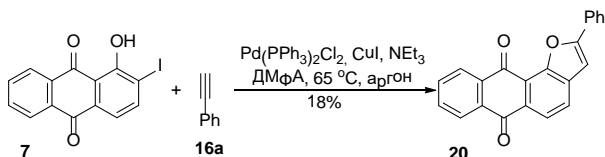


Схема 14

При проведении кросс-сочетания в толуоле в отсутствие добавки ТВАВ реакция прошла за 1 час с выходом 65%. Аналогично провели реакцию с арилацетиленами **16a, в, г**. Выходы продуктов реакций представлены на схеме 15.

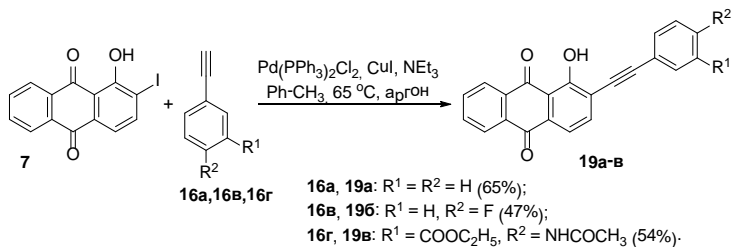


Схема 15

Взаимодействие 1-гидрокси-2-иодантрахинона **7** с триметилсилилацетиленом **16d** протекало с образованием соединения **19d**, выход составил 97% (Схема 16). Последующее десилилирование в хлористом метиле приводило к образованию

смеси терминального ацетилена **21** и антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **22** в равном соотношении после разделения колоночной хроматографией на силикагеле. При замене растворителя на тетрагидрофуран наблюдалось образование только терминального ацетилена **21**, который был выделен с выходом 76%.

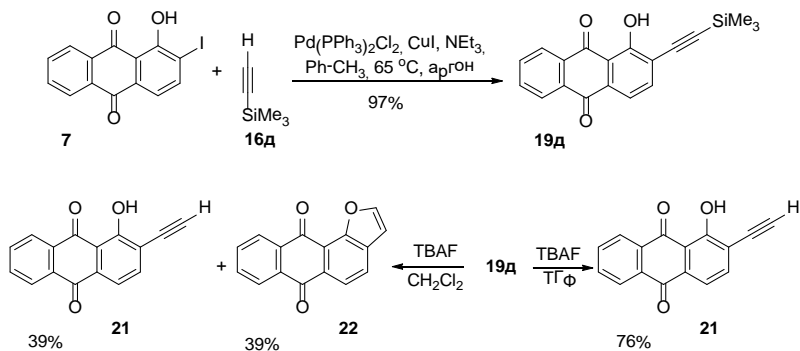


Схема 16

Таким образом, 1-гидрокси-4-иодантрахинон легко реагирует с терминальными ацетиленами в присутствии иодида меди (I), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия, триэтиламина и добавки тетрабутиламмоний бромида с образованием 4-арилэтинил- или 4-триметилсилилэтинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов. 2-Бром-1-гидроксиантрахинон обладает низкой активностью в реакции кросс-сочетания с фенилацетиленом. Увеличение выхода наблюдается в реакции 2-иодзамещенного производного **7** с арилацетиленами. В результате проведенного исследования предложены условия получения 2- и 4-этинилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов **18** и **21** с высоким выходом.

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

Эффективным способом синтеза соединений, содержащих в структуре фрагмент, замещенного по атому азота пропаргиламина, является трехкомпонентная реакция терминальных ацетиленов, альдегидов и вторичных аминов, катализируемая соединениями меди (I). Нами изучено взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантрахинона **18** с вторичными аминами различных структур и формальдегидом, в присутствии различных источников одновалентной меди.

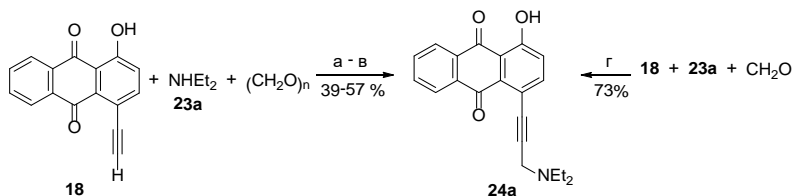
Первоначально нами был осуществлен подбор катализатора и источника формальдегида на примере реакции 1-гидрокси-4-этинилантрахинона **18** с диэтиламинем **23a**. В качестве катализаторов использовались хлорид меди (I), иодид меди (I) или моногидрат ацетата меди (II), в качестве источника формальдегида –

параформ и формалин (табл. 5). Максимальный выход целевого продукта наблюдался при проведении реакции с формалином и моногидратом ацетата меди (II). В дальнейшем реакции проводили в данных условиях.

Таблица 5. Подбор условий реакции аминометилирования алкина **17**.

Условия реакции	Выход продукта реакции 24a , %
CuCl, параформ	39
CuI, параформ	50
Cu(OAc) ₂ · H ₂ O, параформ	57
Cu(OAc) ₂ · H ₂ O, формалин	73

Мы изучили взаимодействие терминального алкина **18**, вторичных аминов и формалина в присутствии моногидрата ацетата меди (II). Реакцию проводили в диоксане при 65 °С (схема 17). При повышении температуры реакционной смеси происходит осмоление и образование целевых продуктов не наблюдается. Выходы продуктов реакции с циклическими и ациклическими аминами представлены в таблице 6.



а: CuCl, параформ, диоксан, 65 °С, аргон; б: CuI, параформ, диоксан, 65 °С, аргон;
 в: Cu(OAc)₂ · H₂O, параформ, диоксан, 65 °С, аргон; г: Cu(OAc)₂ · H₂O, формалин, диоксан, 65 °С, аргон

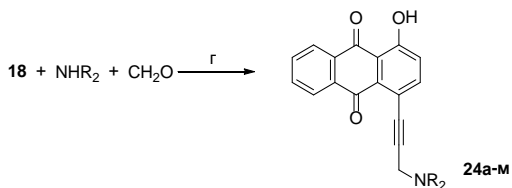


Схема 17

Таблица 6. Взаимодействие 4-этинил-1-гидроксиантрахинона с вторичными аминами и формальдегидом.

Вторичный амин	№ продукта	Выход, %
Диэтиламин	24а	73
Дипропиламин	24б	70
Диизопропиламин	24в	77
Дибутиламин	24г	77
Пирролидин	24д	51
2-Метилпирролидин	24е	85
Пиперидин	24ж	49
4-Метилпиперидин	24з	41
Анабазин	24и	84
Морфолин	24к	48
N-метилпиперазин	24л	58
Гептаметиленамин	24м	70

Найдено, что взаимодействие 1-гидрокси-4-этинилантрахинона **18** с ациклическими аминами, как правило, протекает с меньшим осмолением и выходы продуктов выше, чем в случае с циклическими аминами.

Нами изучена возможность получения соединения **24а** одnoreакторным методом непосредственно из соединения **17д**.

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

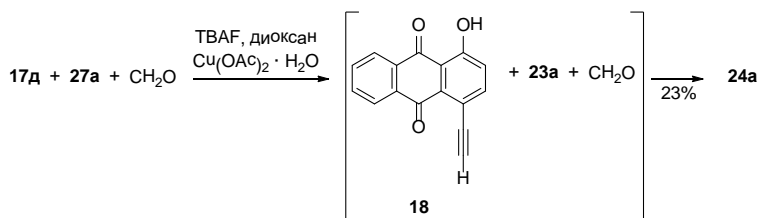


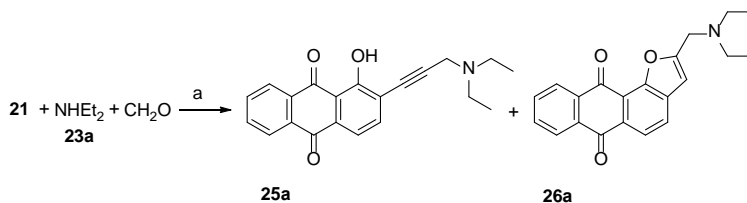
Схема 18

Таким образом, трехкомпонентной реакцией 1-гидрокси-4-этинилантрахинона **18**, различных вторичных аминов и формалина в условиях катализа одновалентной медью с высоким выходом синтезированы замещенные по атому азота 1-(3-аминопроп-1-инил)-4-гидрокси-9,10-антрахиноны. Известно, что 1-этинил-9,10-антрахиноны легко присоединяют различные по основности и нуклеофильности

вторичные амины, давая 1- β -аминовинилантрахиноны. В изучаемой нами реакции образование продуктов нуклеофильного присоединения не наблюдалось.

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

Наше внимание привлекла возможность получения 2-(аминометил)этинил-1-гидроксиантрахинонов по реакции терминального алкина **21** с вторичными аминами и формальдегидом. Мы также имели в виду возможность отмеченной выше циклизации 2-алкинилзамещенных 1-гидроксиантрахинонов в соответствующие антра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионы. Реакцию алкина **21** с диэтиламинем **23a** и формалином в присутствии моногидрата ацетата меди (II) проводили в диоксане при 65 °С в атмосфере аргона в течение 1 ч (контроль по ТСХ). На пластине с незакрепленным слоем окиси алюминия выделили 2 продукта: 1-гидрокси-2-(диэтиламинометилэтинил)антрахинон **25a** (выход 72%) и 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дион **26a** (выход 19%) (схема 19). Таким образом, реакция Манниха сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием конденсированного производного фурана. Нами изучено влияние времени реакции на состав продуктов (табл. 7). Как видно (пример №4), в реакции Cu(I)-катализируемого аминотетирования 1-гидрокси-2-этинилантрахинона **21** выход конденсированного производного фурана возрастает с увеличением времени выдержки. Однако, дальнейшее увеличение времени реакции приводит к значительному осмолению реакционной смеси и снижению выхода продукта реакции **25a**.



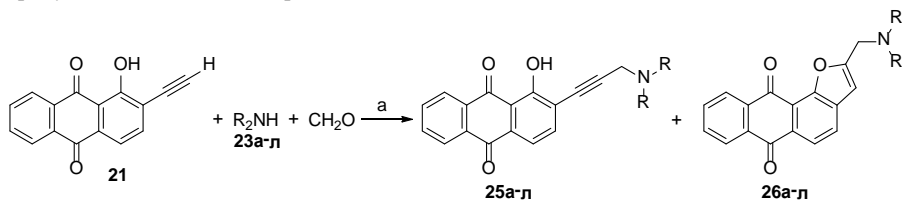
a: $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, фopмалин, диоксан, 65 °С, аргон

Схема 19

Таблица 7. Влияние времени реакции на состав реакционной смеси.

№ п/п	Время реакции	Конверсия, %	Состав реакционной смеси, %	
			25а	26а
1	15 мин	70	69	–
2	30 мин	91	71	16
3	1 ч	100	72	19
4	2 ч	100	–	87
5	4 ч	100	–	50

Взаимодействие терминального алкина **21**, с вторичными аминами **23а-м** и формалином в условиях катализа одновалентной медью в диоксане при 65 °С в течение 1 ч протекало с полной конверсией исходного антрахинона **21** с образованием в каждом случае двух продуктов – соответствующих замещенных по атому азота 1-гидрокси-2-(аминометилэтинил)антрахинонов **25а-л** и соответствующих 2-аминометилантра[1,2-*b*]фуран-6,11-дионов **26а-л**. Соединения разделяли на пластине с незакрепленным слоем окиси алюминия. Выходы продуктов реакции с вторичными аминами представлены в таблице 9. Основными продуктами являются замещенные антрахиноны **25а-м**. Как видно, состав продуктов значительно зависит от природы амина. В реакции алкина **21** с формальдегидом, 2-метилпирролидином или *N*-метилпиперазином наблюдалось образование продуктов внутримолекулярной циклизации (см. табл 8). Увеличение времени реакции приводит к увеличению продукта циклизации, который в дальнейшем осмоляется.



а: Cu(OAc)₂ · H₂O, формалин, диоксан, 65 °С, аргон

Схема 20

Таблица 8. Взаимодействие 1-гидрокси-2-этинилантахинона с вторичными аминами.

Вторичный амин	№ продукта реакции Манниха	Выход продукта Манниха, %	№ продукта внутри-молекулярной циклизации	Выход продукта внутри-молекулярной циклизации реакции Манниха, %
Диэтиламин	25а	72	26а	19
Дипропиламин	25б	70	26б	10
Диизопропиламин	25в	73	26в	15
Дибутиламин	25г	57	26г	27
Пирролидин	25д	59	26д	19
2-Метилпирролидин	25е	–	26е	47
Пиперидин	25ж	58	26ж	6
4-Метилпиперидин	25з	51	26з	18
Морфолин	25и	43	26и	9
<i>N</i> -метилпиперазин	25к	–	26к	42
Гептаметиленамин	25л	47	26л	13

Попытки получения соединения **25а** одnoreакторным методом непосредственно из соединения **19д** не привели к успеху. При проведении данной реакции с добавлением тетрабутиламмоний фторида в диоксане или ТГФ в присутствии формалина, диэтиламина и моногидрата ацетата меди (II) был выделен антра[1,2-*b*]фуран-6,11-диона **22** после хроматографической очистки с выходом 69 % и 54% соответственно. Реакцию проводили в токе аргона в течение 10 мин при комнатной температуре, затем реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 30 мин до исчезновения исходного (контроль ТСХ).

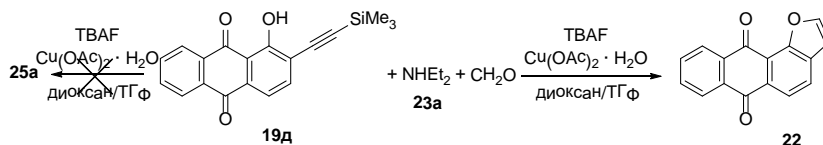


Схема 21

6. Биологическая активность полученных соединений

В институте цитологии и генетики СО РАН получены данные по цитотоксичности 26 новых арилзамещенных 1-гидрокси-9,10-антрахинонов и 16 новых 4-

(аминопропинил)-1-гидроксиантрахинонов на клеточных линиях глиобластомы, рака простаты и рака груди. Получены данные по взаимосвязи структура-цитотоксичность. Соединения проявляют селективность в отношении опухолевых клеток человека и действие некоторых соединений аналогично действию доксорубина.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

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

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

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

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

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ ИЗЛОЖЕНО В СЛЕДУЮЩИХ ПУБЛИКАЦИЯХ:

1. Sirazhetdinova, N.S., Savelyev, V.A., Frolova, T.S., Baev, D.S., Klimenko, L.S., Chernikov, I.V., Oleshko, O.S., Sarojan, T.A., Pokrovskii, A.G., Shults, E.E. 1 - Hydroxyanthraquinones Containing Aryl Substituents as Potent and Selective Anticancer Agents // *Molecules*. – 2020. – V. 25. – N 11. – P. 1–26.
2. Sirazhetdinova, N.S., Savelyev, V.A., Baev, D.S., Golubeva, T.S., Klimenko, L.S., Tolstikova, T.G., Ganbaatar, J., Shults, E.E. Synthesis, characterization and anticancer evaluation of nitrogen- substituted 1-(3-aminoprop-1-ynyl)-4-hydroxyanthraquinone derivatives // *Medicinal Chemistry Research* – 2021. – V. 30. – N 8. – P. 1541–1556.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ДИССЕРТАЦИИ ДОЛОЖЕНЫ НА ОТЕЧЕСТВЕННЫХ И МЕЖДУНАРОДНЫХ КОНФЕРЕНЦИЯХ:

1. Сиражетдинова, Н.С., Клименко, Л.С., Савельев, В.А., Шульц, Э.Э. Исследование реакции Сузуки в ряду бромпроизводных 1-гидроксиантрахинона // Молодёжная научная школа-конференция "Актуальные проблемы органической химии". Шерегеш, Кемеровская обл. Сборник тезисов. – 09-16.03.2018. – С. 169.
2. Сиражетдинова, Н.С., Клименко, Л.С., Савельев, В.А., Шульц, Э.Э. Синтез арил(гетарил)замещенных 1-гидроксиантрахинонов по реакции Сузуки // ХИМИЯ И ХИМИЧЕСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ XXI ВЕКА Сборник материалов V Всероссийской студенческой конференции с международным участием, посвященной Международному году Периодической таблицы химических элементов. Санкт-Петербург. – 2019. – С. 73.
3. Сиражетдинова, Н.С., Клименко, Л.С., Савельев, В.А., Шульц, Э.Э. Синтез и превращения 4-алкинил-1-гидроксиантрахинонов // Сборник тезисов Научной конференции «Марковниковские чтения. Органическая химия: от Марковникова до наших дней», Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность». Пансионат МГУ Красновидово. – 17-20.01.2020. – С. 84.