

На правах рукописи

Трошкова Надежда Михайловна

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ ПОЛИФТОРИРОВАННЫХ
1,4-НАФТОХИНОНОВ С ЦЕЛЬЮ СИНТЕЗА ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(02.00.03 - органическая химия)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии имени Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор
Штейнгарц Виталий Давидович

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник

Горюнов Леонид Иванович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор
Горностаев Леонид Михайлович
Зав. кафедрой химии ФГБОУ ВПО
Красноярского государственного
педагогического университета им. В.П.
Астафьева

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Лоскутов Владимир Алексеевич
старший научный сотрудник,
ФГБУН НИОХ СО РАН

Ведущая организация:

Государственный научный центр «Научно-исследовательский институт органических полупродуктов и красителей» (ФГУП ГНЦ «НИОПИК»), г. Москва

Защита состоится «26» декабря 2012 г. в 9³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « » ноября 2012 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук**

Петрова Тамара Давыдовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Производные 1,4-нафтохинона проявляют разнообразную физиологическую активность. Так, найденные в природе или синтезированные соединения, известные как витамины К₁–К₇, являются эффективными коагулянтами крови, ингибиторами роста нескольких типов раковых клеток. Многие производные 1,4-нафтохинона обладают антималярийной, противораковой, антибактериальной и фунгицидной активностью. Способность ингибировать рост раковых клеток выявлена у таких соединений, как 2-(2-гидроксиэтилсульфанил)-3-метил- и 2,3-бис(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,4-нафтохиноны, причем оказалось, что их 5,6,7,8-тетрафторзамещенные аналоги проявляют более сильный эффект^[1,2].

Полифторирование остова 1,4-нафтохинона, помимо его возможного специфического влияния на биоактивность соединений этого ряда, существенно облегчает и делает более разнообразной нуклеофильную функционализацию по хинонному и бензольному фрагментам. Поэтому расширение круга используемых для этого нуклеофилов является перспективным путем к новым биоактивным производным 1,4-нафтохинона. Учитывая полифункциональность ранее мало изученных полифторированных 1,4-нафтохинонов как электрофилов, принципиальное значение для планирования синтеза на основе их взаимодействия с нуклеофилами имеет выявление закономерностей протекания этих реакций.

Целями работы являются: изучение взаимодействия полифтор-1,4-нафтохинонов с азот-, кислород- и сера-центрированными нуклеофильными реагентами, приводящего к монозамещенным производным базовых хинонов указанного типа; исследование зависимости региоселективности последующего нуклеофильного замещения в образующемся функционализированном полифтор-1,4-нафтохиноне от природы введенной функции; осуществление реакций гексафтор-1,4-нафтохинона с бифункциональными нуклеофилами как общего пути к полифторированным 1,4-нафтохинонам, либо содержащим ω-функционализированные заместители, либо конденсированным с гетероциклом.

¹ Ham S.W., Choe J.-I., Wang M.-F., Peyregne V., Carr B.I. Fluorinated quinoid inhibitor: possible 'pure' arylator predicted by the simple theoretical calculation. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. – P. 4103–4105.

² Park H., Carr B.I., Li M., Ham S.W. Fluorinated NSC as a Cdc25 inhibitor. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – V. 17. – P. 2351–2354.

Научная новизна. Показано, что при действии на 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохиноны (X = F, H, CH₃) первичных, вторичных алифатических аминов и анилина в первую очередь замещается атом фтора хинонного фрагмента.

Выявлена ориентация дальнейшего замещения в образующихся из гексафтор-1,4-нафтохинона 2-амино- или в известном 2-метоксипентафтор-1,4-нафтохиноне при действии *n*-бутил-, этил-, диэтиламина и анилина, в зависимости от природы заместителя в положении 2 и используемого растворителя. Установлено, что проведение реакции в ДМСО или толуоле позволяет получать преимущественно 2,6- или 2,8-дизамещенные тетрафтор-1,4-нафтохиноны, соответственно.

Осуществлено взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона и 2-метокси-3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-нафтохинона с 2-хлорэтанолом и 2-хлорэтилмеркаптаном с образованием соединений с функциями, содержащими хлорэтильные фрагменты.

В развитие результатов, полученных для монофункциональных нуклеофилов, показано, что при использовании бифункциональных реагентов этого типа возможно получение полифторированных 1,4-нафтохинонов либо содержащих ω-функционализированные заместители, либо конденсированных с гетероциклом. Так, при взаимодействии гексафтор-1,4-нафтохинона с этаноламином, *N*-метилэтаноломином, диэтаноломином и пирокатехином получены продукты замещения атома фтора хинонного фрагмента, содержащие оксигруппу во введенном заместителе. Показано, что в реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с 4-аминомасляной кислотой возможно образование продуктов атаки по положению 2 хинона как азотным, так и кислородным центром этого бинуклеофила. На примере 6-[(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидро-2-нафтил)амино]гексановой кислоты как модельного продукта аминдефторирования хинона действием аминокислоты показана возможность превращения *N*-замещенных аминокислот такого типа в хлорангидриды и, далее, в сложные эфиры или амиды, что также открывает путь к соединениям, от которых можно ожидать проявления биоактивности.

Нагреванием 2-(2-гидроксиэтилметиламино)- и 2-[бис-(2-гидроксиэтил)амино]пентафтор-1,4-нафтохинонов с эквимолярным количеством триэтиламина получены продукты гетероциклизации по хинонному фрагменту. Подобная модификация путем замещения двух атомов фтора хинонного кольца осуществлена при действии на гексафтор-1,4-нафтохинон пирокатехина в присутствии триэтиламина с добавкой ПАВ. На примере взаимодействия 5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(1-пиридиныо)-1,4-дигидронафталин-2-олата с пирокатехином показана возможность гетероциклизации хинонов изучаемого типа по бензольному кольцу.

Практическая значимость. В результате первичного тестирования большинства синтезированных соединений на цитостатическую активность по отношению к раковым клеткам, осуществленного сотрудниками лаборатории ферментов репарации института химической биологии и фундаментальной медицины (ИХБФМ) СО РАН выявлено 15 функционализированных фторсодержащих 1,4-нафтохинонов, перспективных в отношении дальнейших исследований.

Апробация работы. Основные результаты работы обсуждены на Объединенном семинаре и молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН; ее отдельные части были представлены на Всероссийских и Международных конференциях (Новосибирск 2007, 2012, Санкт-Петербург 2008, Перуджа 2010, Ситжес 2011).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 6 статьях, 2 патентах и тезисах 5 докладов.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (136 наименований). Работа содержит 110 схем, 14 таблиц и 1 рисунок.

Работа выполнена в ФГБУН НИОХ СО РАН в Лаборатории изучения нуклеофильных и ион-радикальных реакций (ЛИНИРР) в рамках междисциплинарных интеграционных проектов СО РАН №№ 6 (2006–2008 гг) и 98 (2009–2011 гг) «Молекулярные механизмы функционирования защитно-репарационных систем человека; разработка дифференциальных комплексных методов диагностики и терапии заболеваний с аутоиммунными, онкологическими патологиями и заболеваниями пожилого возраста».

Работа посвящается памяти талантливого ученого, с.н.с., к.х.н. Леонида Ивановича Горюнова, которому автор благодарен за полученные знания, профессиональный опыт и постоянную поддержку. Совместная работа и общение с ним во многом предопределили дальнейший жизненный путь автора, помогли сформироваться как специалисту и личности.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

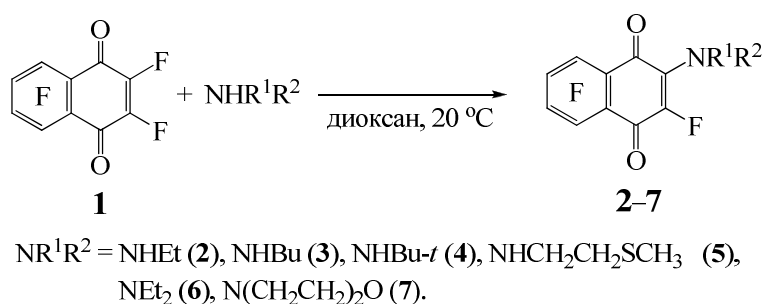
1. Разработка методов функционализации и гетероциклизации полифторированных 1,4-нафтохинонов

1.1. Взаимодействие 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = F, CH₃, H) с аминами

Взаимодействие фторированных производных 1,4-нафтохинона с N-центрированными нуклеофилами ранее не изучалось. В то же время, аминодефторирование, как способ функционализации этих соединений, представляет интерес, поскольку нефторированные производные моно- и диаминанафтохинонов проявляют противоопухолевую и антималярийную активность. В силу этого на начальном этапе работы исследовано аминодефторирование 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = F, CH₃, H).

1.1.1. Моноаминодефторирование 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = F, CH₃, H)

Установлено, что хинон **1** легко реагирует с первичными алифатическими аминами (EtNH₂, BuNH₂, *трет*-BuNH₂, H₂NCH₂CH₂SCH₃, 1.5–1.8 эквивалента) при комнатной температуре с образованием соответствующих 2-алкиламинопентафтор-1,4-нафтохинонов **2–5**.

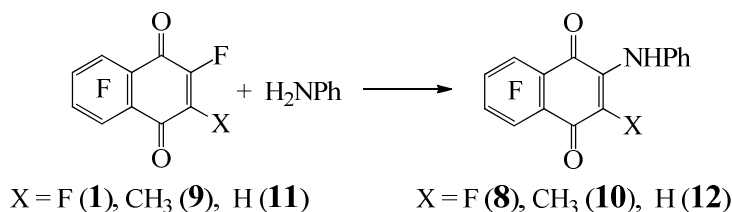


Так, при взаимодействии с этиламином получен 2-этиламинохинон **2** с выходом 88%. В случае *n*-бутиламина полученная смесь содержала не только 2-бутиламинохинон **3** (~70%, выход 63%) и исходный хинон **1** (~15%), но также ди- и трибутиламинозамещенные хиноны (суммарное содержание ~15%). В смеси, полученной в реакции с *трет*-BuNH₂, обнаружены 2-*трет*-бутиламинохинон **4** (~80%, выход 62%) и хинон **1** (~20%). Увеличение продолжительности реакции до 24 ч практически не изменило содержания хинона **4**, но, помимо исходного соединения, присутствовали также

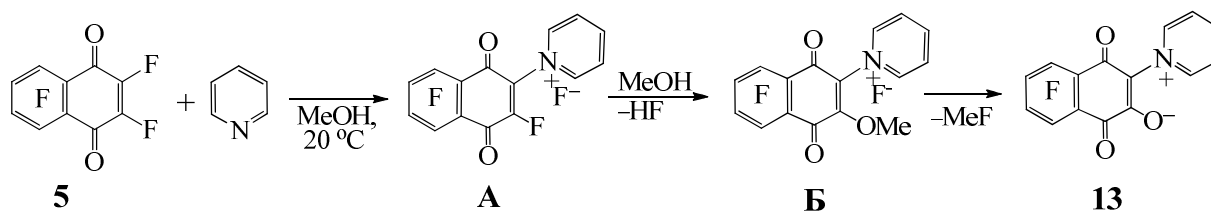
продукты его дальнейших превращений (~10%). При взаимодействии хинона **1** с 2-(метилсульфанил)этиламином получен 2-(2-метилсульфанил)этиламинохинон **5** с выходом 94%.

Столь же легко хинон **1** реагирует и с вторичными аминами. Так, его взаимодействие с Et₂NH привело к 2-диэтиламинохинону **6** с выходом 96%. Аналогично в реакции с морфолином получен 2-морфолинохинон **7** (~70% в смеси, выход 52%), образующийся наряду с продуктами его дальнейших превращений (~30%).

Хинон **1** взаимодействует с анилином (1:1.1) в диоксане также при комнатной температуре, но для практически полного превращения требуется более длительное, чем в случае алифатических аминов, время. Так, через 15 ч образуется 2-фениламинопентафтор-1,4-нафтохинон (**8**) (содержание в смеси ~90%, выход 62%) наряду с продуктами его дальнейших превращений (~10%). По реакции хинона **9** с двумя эквивалентами анилина в диоксане через 3 суток получена сложная смесь, из которой методом ТСХ выделен 2-метил-3-фениламино-1,4-нафтохинон (**10**) с выходом 26%. Судя по данным ЯМР ¹⁹F полученной смеси, образовались также продукты дальнейшего замещения в бензольном кольце хинона **10**. Взаимодействие хинона **11** с анилином (1:1.5) в ацетонитриле позволило уже через 30 мин получить 2-(фениламино)тетрафтор-1,4-нафтохинон (**12**) с выходом 80%.



Установлено, что хинон **1** взаимодействует с третичным гетероароматическим амином – пиридином в метаноле, образуя в качестве конечного продукта реакции бетаин **13** с выходом 90%. Первоначально, по-видимому, происходит замещение атома F² с образованием соли пиридиния **A**. Введенная катионная пиридиновая группа активирует положение 3 для нуклеофильной атаки, и происходит быстрое замещение атома F³ в катионе соли **A** спиртом с образованием хинона **B**. Нуклеофильное деметилирование последнего под действием аниона F⁻ приводит к бетаину **13**.



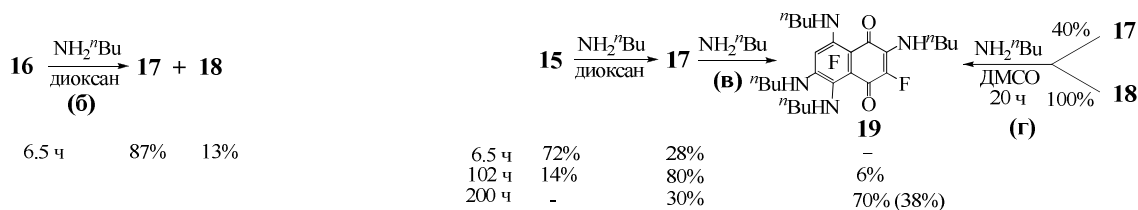
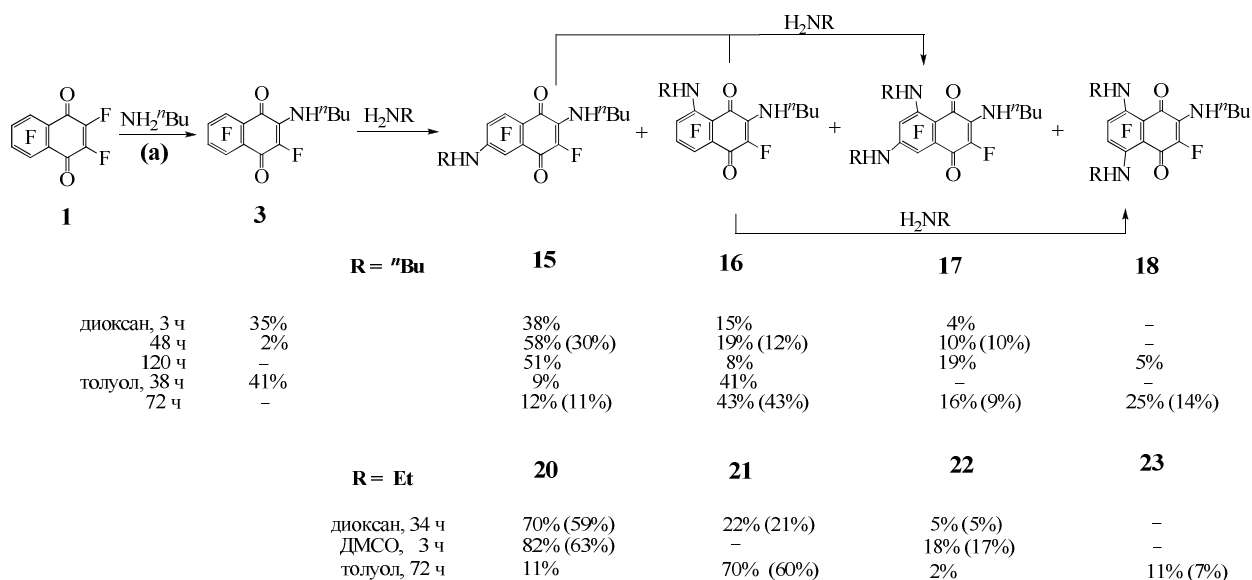
1.1.2. Аминодефторирование 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = *n*-BuNH, Et₂N, PhNH, MeO)

Поскольку полифторированный остов производных 2-аминопентафтор-1,4-нафтохинона допускает их дальнейшую нуклеофильную функционализацию, изучена возможность и ориентация аминодефторирования 2-Х-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = *n*-BuNH (**3**), Et₂N (**6**), PhNH (**8**), MeO (**14**)) действием *n*-бутил-, этил- и диэтиламина в диоксане, толуоле или ДМСО. Установлено, что хинон **1** при действии четырех эквивалентов *n*-бутиламина в диоксане или толуоле превращается в смесь хинона **3** и продуктов замещения в нем атома фтора в β- и α-положении бензольного фрагмента – 2,6-бис-*n*-бутиламинохинона (**15**) и 2,8-бис-*n*-бутиламинохинона (**16**), соответственно. В малом количестве присутствовал также 2,6,8-трис-*n*-бутиламинохинон (**17**) (реакция **а**; здесь и далее, где не оговорено специально, указано содержание соединений в смеси продуктов, в скобках – выход индивидуальных соединений). При бóльшей продолжительности взаимодействия содержание хинонов **15** и **16** в смеси продуктов сначала возрастает, а затем уменьшается с увеличением содержания хинона **17** и появлением 2,5,8-трис-*n*-бутиламинотрифтор-1,4-нафтохинона (**18**). Очевидно, что хинон **18** образуется из α-изомера **16**, тогда как предшественниками хинона **17** могут быть оба соединения **15** и **16**. При этом хинон **16** расходуется быстрее его изомера **15**, что видно также из сопоставления результатов *n*-бутиламинодефторирования каждого из них в отдельности (степени превращения в диоксане за 6.5 ч в реакциях **б** и **в** 100 и 28%, соответственно). Таким образом, присутствие электронодонорной *n*-бутиламиногруппы в хинонном фрагменте соединения **3** затрудняет замещение соседнего атома F³ и направляет нуклеофильную атаку на бензольное кольцо.

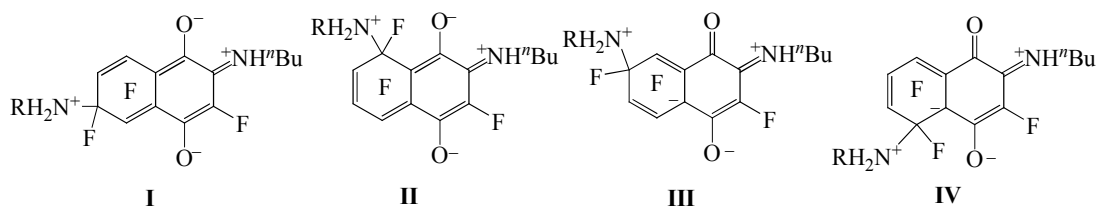
n-Бутиламинодефторирование хинона **17** в диоксане или в ДМСО идет по бензольному кольцу и дает 2,5,6,7-тетра-*n*-бутиламинодифтор-1,4-нафтохинон (**19**) (реакции **в** и **г**; выделен из продуктов реакции **в** с выходом 38%), который образуется и из хинона **18** (реакция **г**).

Результаты взаимодействия хинона **3** с этиламинем аналогичны описанным выше для *n*-бутиламина. Так, в среде диоксана образуются в основном 2-*n*-бутиламино-6-этиламинохинон (**20**), 2-*n*-бутиламино-8-этиламинохинон (**21**) и некоторое количество 2-*n*-бутиламино-6,8-бис-этиламинохинона (**22**). Продукты замещения α- и β-атомов фтора в реакциях хинона **3** с *n*-бутил- или этиламинем в диоксане при комнатной температуре образуются в соотношении (2.6–2.8):1. Взаимодействие хинона **3** с этиламинем (1:3) в

толуоле приводит к хинонам **20–22** и 2-*n*-бутиламино-5,8-бис-(этиламино)хинону (**23**) с существенным преобладанием продукта **21**. Напротив, реакция в ДМСО позволяет получать преимущественно β -замещенный хинон **20**.



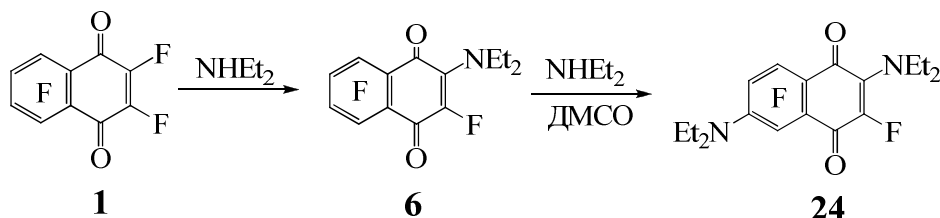
Результаты аминodefторирования хинона **3** однозначно указывают на бóльшую легкость замещения атомов F⁶ и F⁸ в сравнении с атомами F⁷ и F⁵, соответственно. Это может быть объяснено большей стабилизацией переходных состояний (ПС) замещения F⁶ и F⁸, моделируемых структурами σ -комплексов **I** и **II** (R = Et, ⁿBu), карбонильной группой, находящейся, соответственно, в *пара*- и *орто*-положении к месту нуклеофильной атаки и не сопряженной с аминогруппой. В отличие от этого в ПС замещения F⁷ и F⁵ стабилизирующее влияние аналогично расположенной карбонильной группы существенно подавлено ее сопряжением с аминогруппой (модельные структуры **III** и **IV**):



Бóльшая легкость замещения атома фтора в β -положении по сравнению с α -положением нафтохинона **3** в среде ДМСО, судя по всему, обусловлена тем, что в первом случае ПС

стабилизировано эффектами атомов фтора, находящихся в двух *орто*- и одном *мета*-положениях к реакционному центру, тогда как во втором стабилизация ПС обусловлена лишь одним *орто*- и одним *мета*-атомом фтора, тогда как *пара*-атом фтора, очевидно, оказывает дестабилизирующее влияние. Аналогично может быть объяснена бóльшая активность положения 6 в хиноне **16** по сравнению с положением 8 его изомера **15**. Наблюдаемое влияние природы растворителя на соотношение продуктов аминодифторирования по α - и β -положениям хинона **3** согласуется с описанной ранее ^[3] сменой преимущественной β -ориентации замещения на α -ориентацию в реакциях тетрафторантрахинона с аммиаком и метиламином при переходе от ДМСО или ДМФА к диоксану и, далее, к толуолу или бензолу. Преобладающая в двух последних растворителях α -ориентация была объяснена стабилизацией ПС замещения в α -положении координацией атома водорода связи N–H с атомом кислорода карбонильной группы. По-видимому, определяющую роль при этом играет состояние реагента: в неосновных растворителях амин вовлечен в самоассоциацию, но, в том числе, возможно, из-за значительного разбавления, имеется кинетически значимая концентрация неассоциированного амина, присоединяющегося в основном по α -положению субстрата через ПС, стабилизированное внутримолекулярной водородной связью. В отличие от этого в основных растворителях амин практически полностью ассоциирован с растворителем и в таком состоянии присоединяется преимущественно по β -положению из-за того, что при невозможности образования внутримолекулярной водородной связи определяющим становится электронное влияние атомов фтора.

Взаимодействие хинона **1** с тремя эквивалентами диэтиламина (комнатная температура) в ДМСО после описанного выше образования хинона **6** привело к сложной смеси продуктов замещения атомов фтора в бензольном кольце, основной компонентой которой является 2,6-бис-диэтиламинохинон (**24**), выделенный с выходом 43%.

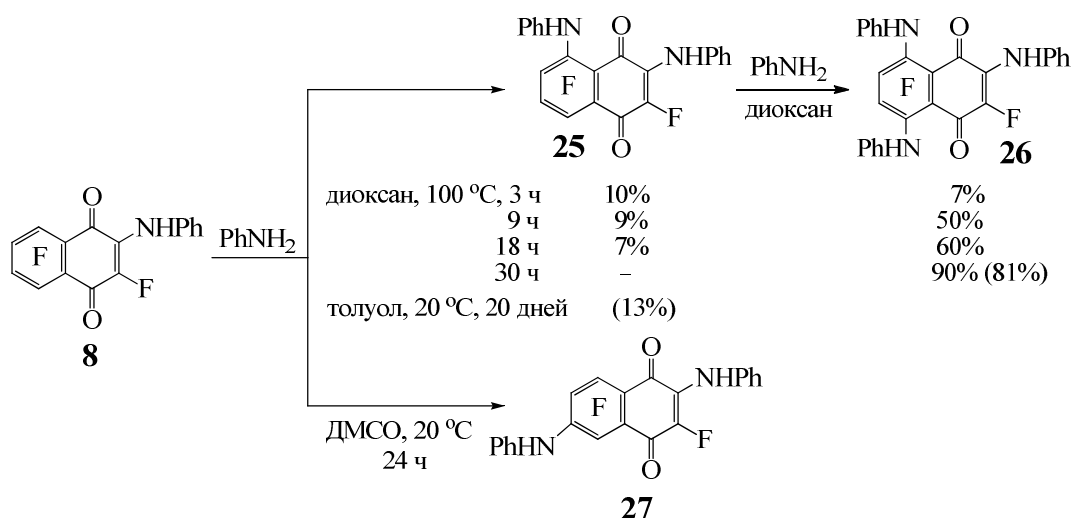


Хинон **8** взаимодействует с анилином (мольное соотношение 1:3) в диоксане при 100 °С с образованием смесей 2,8-бис-(фениламино)хинона (**25**) и 2,5,8-трис-(фениламино)хинона (**26**),

³ Фокин Е.П., Лоскутов В.А., Константинова А.В. Влияние растворителя и температуры на реакцию 1,2,3,4-тетрафтор(хлор)антрахинонов с аммиаком и алифатическими аминами. // Изв. СО АН СССР серия хим. наук. – 1966. – № 11. – Вып. 3. – С. 110–113.

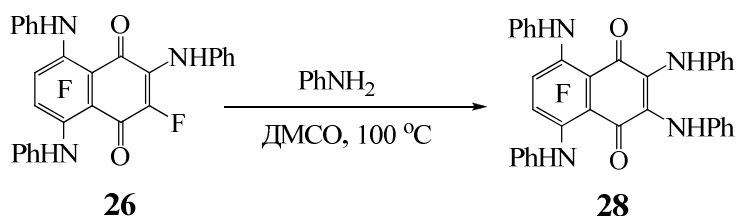
соотношение которых изменяется в пользу последнего с увеличением продолжительности процесса. То, что хинон **25**, очевидно, являющийся предшественником хинона **26**, при этом не накапливается (содержание в смеси не более 10%, получен с небольшим выходом при проведении реакции в толуоле), означает, что в этой реакции он активнее хинона **8**.

Поскольку, в отличие от описанного выше для реакций хинона **3** с алкиламинами в диоксане, фениламинодефторирование бензольного фрагмента хинона **8** идет в основном по α -положению, в данном случае соответствующее ПС, вероятно, эффективно стабилизировано

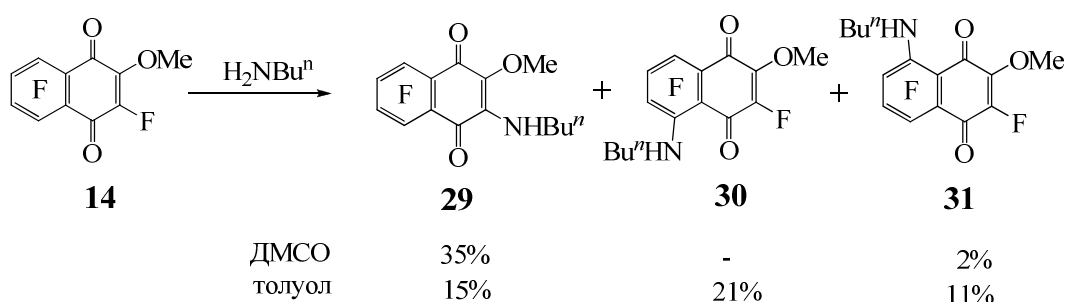


внутримолекулярной водородной связью по причине большей N–H-кислотности анилина по сравнению с алифатическими аминами. Однако в более основном ДМСО образуется преимущественно 2,6-бис-(фениламино)хинон (**27**), очевидно, из-за отсутствия существенной стабилизации ПС α -замещения внутримолекулярной водородной связью по причине, аналогичной рассмотренной для бутиламинодефторирования хинона **3**.

Реакция хинона **26** с анилином в ДМСО привела к замещению фтора в хинонном кольце с образованием 2,3,5,8-тетракис-(фениламино)хинона (**28**) (выход 31% при степени превращения 55%). Этот результат отличен от полученного при бутиламинодефторировании хинона **18**, приводящем к продукту замещения в бензольном кольце – хинону **19**. Можно полагать, что такое изменение относительной реакционной способности бензольного и хинонного фрагментов обусловлено резким ослаблением электронодонорного эффекта заместителя NHR при переходе от хинона **3** (R = *n*-Bu) к хинону **8** (R = Ph), притом что замещение атома фтора при двойной связи хинонного кольца, по-видимому, более чувствительно к эффекту соседнего заместителя, чем замещение в бензольном кольце.



n-Бутиламинодефторирование известного хинона **14** привело к сложным смесям продуктов, часть которых осталась неидентифицированной. В реакции, проведенной в среде ДМСО, основным выделенным продуктом монозамещения оказался 2-*n*-бутиламино-3-метоксихинон (**29**) (на схеме приведены выходы индивидуальных соединений).

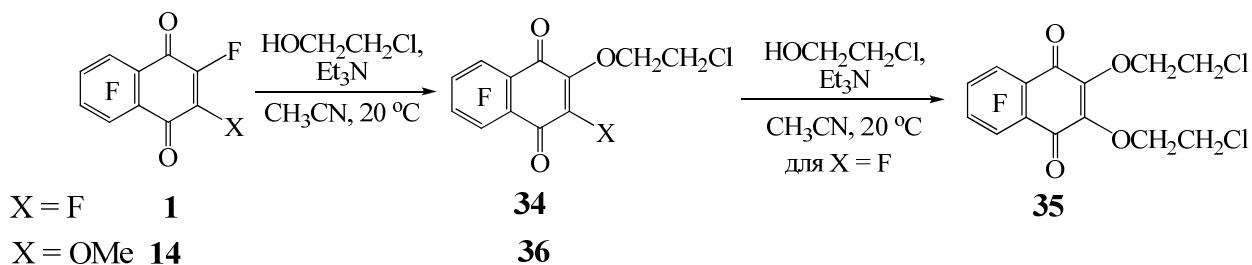


Сравнение этого результата с описанными выше для алкиламинодефторирования хинонов **3** и **8** в том же растворителе позволяет заключить, что ослабление электронодонорного эффекта заместителя X в 2-X-пентафтор-1,4-нафтохиноне при переходе от X = NHⁿBu и NHPh к X = OMe уменьшает дезактивацию положения 3 настолько, что замещение по нему становится одним из основных направлений реакции. В отличие от этого в смеси соединений, образовавшихся в среде толуола, в сопоставимых количествах присутствовали хинон **29** и продукты замещения по положениям 5 и 8 – 5-*n*-бутиламино-2-метоксихинон (**30**) и 8-*n*-бутиламино-2-метоксихинон (**31**). Это, по-видимому, означает, что в данном случае образование водородных связей в ПС аминадефторирования по α-положениям конкурирует с электронным влиянием карбонильной группы, способствующим нуклеофильной атаке по хинонному кольцу.

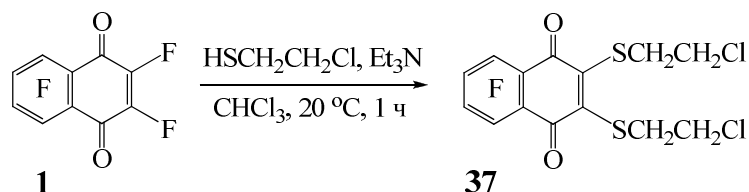
1.2. Взаимодействие 2-X-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = F, H) с O- и S-центрированными нуклеофилами

В литературе описано лишь несколько примеров винильного замещения в хиноне **1** при действии, во всех случаях, заряженных O-центрированных нуклеофилов, таких как NaOH, гептафтор-1-нафтоксид калия и метилат натрия. В последнем случае была

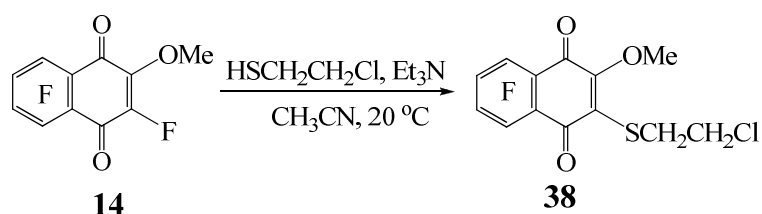
нуклеофилов по отношению к полифторированным 1,4-нафтохинонам этиленхлоргидрин и 2-хлорэтилмеркаптан. По реакции хинона **1** с этиленхлоргидрином в присутствии триэтиламина получен 2-(2-хлорэтокси)хинон (**34**) с выходом 78%, а при использовании двух эквивалентов реагента – 2,3-бис(2-хлорэтокси)хинон (**35**) с выходом 73%. Аналогично из хинона **14** получен 3-метокси-2-(2-хлорэтокси)хинон (**36**) с выходом 54%.



Оба атома фтора хинонного фрагмента соединения **1** легко замещаются при действии избытка 2-хлорэтилмеркаптана с образованием 2,3-бис(2-хлорэтилтио)хинона (**37**) (выход 71%).



А при взаимодействии хинона **14** с 2-хлорэтилмеркаптаном получен 3-метокси-2-(2-хлорэтилтио)хинон (**38**) с выходом 80%.



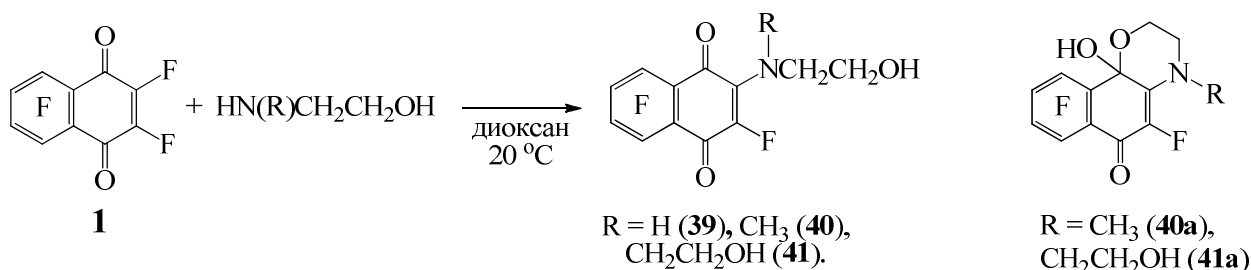
1.3. Взаимодействие полифторированных-1,4-нафтохинонов с бифункциональными нуклеофильными реагентами

Важным развитием результатов, полученных для монофункциональных нуклеофилов, представлялся переход к бифункциональным реагентам, поскольку их использование может значительно расширить круг получаемых соединений как соответствующими продуктами монозамещения, в том числе и в варианте «сшивки» двух фрагментов нафтохинона мостиком, образованным реагентом, так и продуктами дизамещения, включая

гетероциклические хиноны. Кроме того, появляется возможность дальнейшего усложнения структуры путем трансформаций ω -функций, введенных с реагентом.

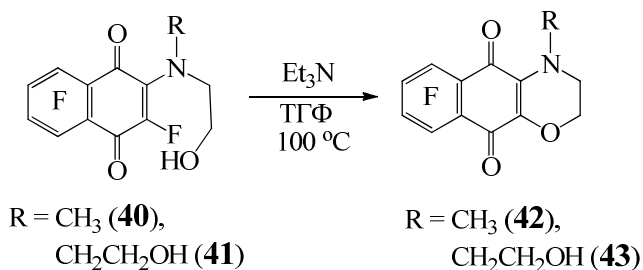
1.3.1. Взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона с этаноламином, N-метилэтанол амином, диэтанол амином, 2-аминоэтан тиолом и 2,2'-дитиодиэтила мином

Показано, что при взаимодействии хинона **1** с этаноламином и N-метилэтанол амином (в обоих случаях в соотношении 1:1.8) гладко образуются хиноны **39** и **40** с выходами 89% и 87%, соответственно. Из смеси продуктов реакции хинона **1** с диэтанол амином (1:1.5) выделен хинон **41** (53%).

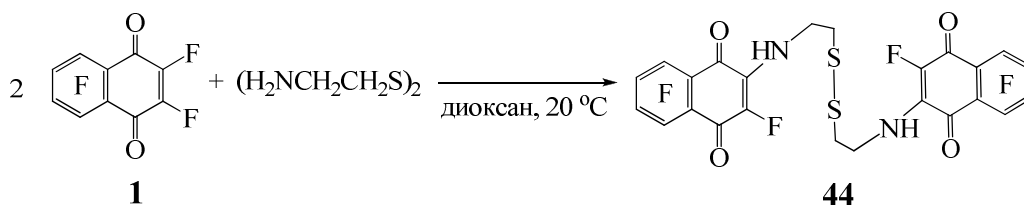


Судя по данным спектров ЯМР, хиноны **40** (в CDCl_3) и **41** (в ацетоне- d_6) существуют в форме кольчатых таутомеров **40a** и **41a**, соответственно, что аналогично литературным данным для нефторированных бензохинонов подобного типа.

По реакциям хинонов **40** и **41** с эквимолярным количеством триэтиламина в ТГФ при 100 °С получены гетероциклические хиноны **42** и **43** с выходами 74% и 90%, соответственно.



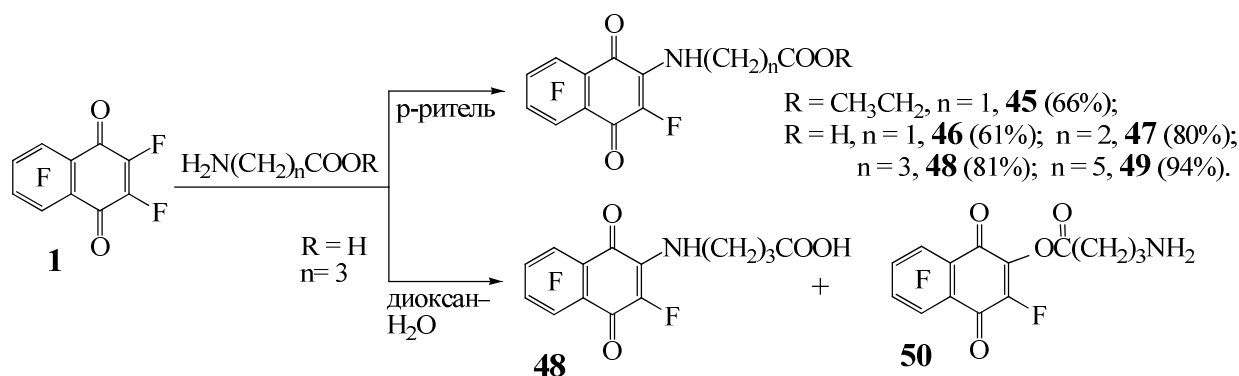
Установлено, что взаимодействие хинона **1** с 2-аминоэтан тиолом (1:2.5) в диоксане протекает с окислением тиольной группы, и в качестве основного (~70%) в сложной смеси продуктов образуется дисульфид **44**, выделенный с выходом 22%. С целью увеличения его выхода осуществлено взаимодействие хинона **1** с 2,2'-дитиодиэтила мином (2:1). В этом случае выход хинона **44** составил 75%.



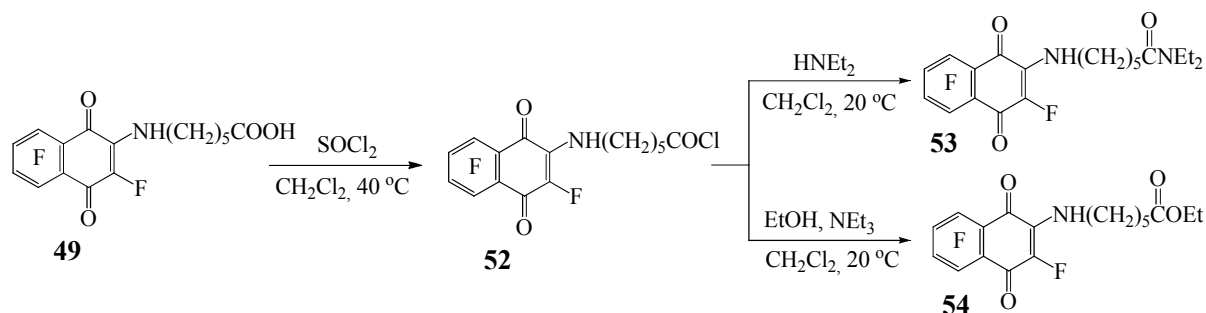
1.3.2. Взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона с этил-2-аминоацетатом и аминокислотами

Перспективным путем к полифторированным 1,4-нафтохинонам, содержащим в положении 2 заместитель с алкильным фрагментом, ω-функционализированным амино- или карбоксильной группой (или ее модификациями), представляется взаимодействие хинона **1** с аминокислотами или их производными. В развитие этого направления осуществлены реакции хинона **1** с этил-2-аминоацетатом, аминокусусной, 3-аминопропионовой, 4-аминомасляной и 6-аминокапроновой кислотами, и изучена принципиальная возможность дальнейшей модификации карбоксильной группы продуктов аминодефторирования. Чтобы выяснить, не препятствует ли аминодефторированию электроноакцепторная группа типа COOR при ее максимальной близости к нуклеофильному центру, первоначально изучено взаимодействие хинона **1** с гидрохлоридом этилового эфира глицина в присутствии КОН в ДМСО при ~20 °С и получен 2-(карбоэтоксиметамин)хинон **45** с выходом 66%. Далее показано, что взаимодействие хинона **1** с глицином в смеси диоксана с водой (объемное отношение 5:1) приводит к аминокислоте **46** (в безводном диоксане реакция не идет, по-видимому, из-за плохой растворимости реагента). По реакциям этого же хинона с 3-аминопропионовой, 4-аминомасляной и 6-аминокапроновой кислотами в диоксане с высокими выходами получены, соответственно, 2-(ω-(карбоксиаклил)аминокислоты **47–49**:

Установлено, что, в отличие от этого, в реакциях хинона **1** с теми же аминокислотами в смеси диоксана с водой (~4,5:1) наряду с кислотами **47–49** образуются продукты карбоксидефторирования. Из полученной по реакции хинона **1** с 4-аминомасляной кислотой смеси, содержащей 50% эфира **50** и 35% кислоты **48**, выделен хинон **50** с выходом 25%.



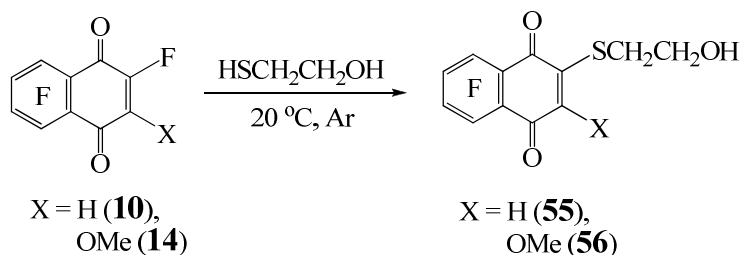
Возможность дальнейших модификаций полученных 2-(карбоксилалкиламино)пентафтор-1,4-нафтохинонов по карбоксильной группе показана на примере количественного превращения аминокислоты **49** в хлорангидрид **52**, который действием диэтиламина превращен в амид **53** с выходом 65%, а действием спирта в присутствии триэтиламина в эфир **54** с выходом 69%.



1.3.3. Взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона и его производных с 2-меркаптоэтанолом и пирокатехином

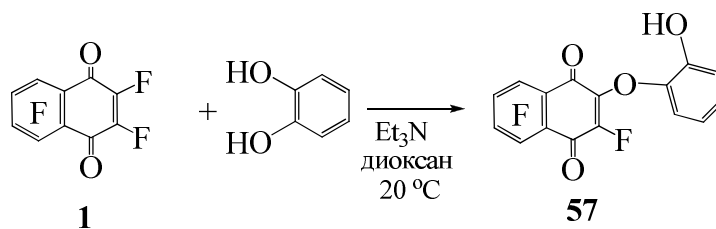
Можно было полагать, что взаимодействие хинона **1** либо его производных с *O*- и *S*-центрированными бидентантными нуклеофилами обеспечит возможность получения функционализированных алкил(арил)- и гетероциклических хинонов.

Действием 2-меркаптоэтанола на хиноны **10** (в метаноле) и **14** (в ДМСО) получены хиноны **55** (выход 80%) и **56** (61%), соответственно.

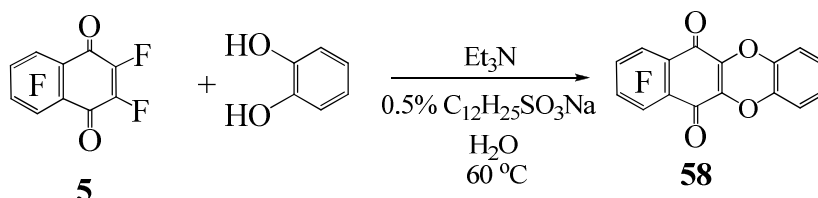


При взаимодействии хинона **1** с пирокатехином в присутствии триэтиламина (1:0.5:1, соответственно) в диоксане получена смесь, содержащая, по данным ЯМР ^{19}F , ~20%

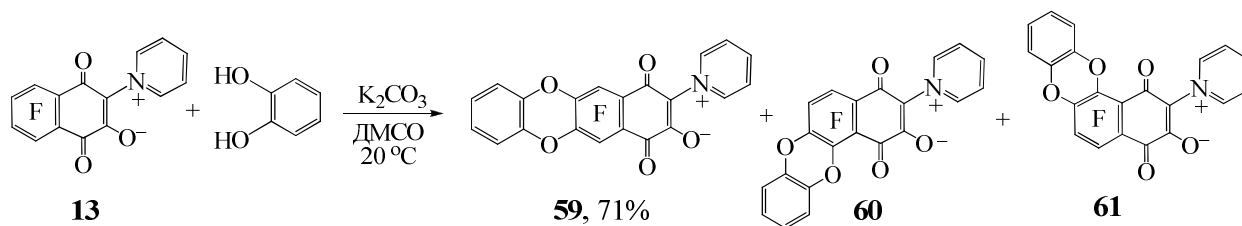
исходного хинона **1**, ~50% 3-(2-гидроксифенокси)-пентафтор-1,4-нафтохинона (**57**) и ~30% неидентифицированных соединений. Выход хинона **57** составил 24%.



Осуществленное нами взаимодействие хинона **1** с пирокатехином в присутствии триэтиламина (в соотношении 1:1:1) в воде с добавкой додецилсульфата натрия при 60 °С через 1.5 ч позволило получить хинон **58** – гетероциклический продукт замещения атомов фтора хинонного фрагмента, с выходом 95%. Тем самым показана эффективность использования воды в качестве растворителя с добавкой ПАВ для указанного типа превращений полифторированного хинона **1**.



Возможность использования *орто*-бифункциональных нуклеофилов ароматического ряда для построения молекулярного остова, объединяющих конденсированные фрагменты бензогетероцикла и полифторированного нафтохинона замещением атомов фтора в бензольном фрагменте последнего показана на примере взаимодействия хинона **13** с пирокатехином в присутствии K_2CO_3 в ДМСО. Установлено, что основным продуктом этой реакции является производное дибензодиоксина **59** (выход 71%), наряду с которым (судя по спектру ЯМР ^{19}F смеси продуктов) образуются, по-видимому, его изомеры **60** и **61**.



2. Результаты первичного тестирования ряда полученных соединений на цитостатическую активность

Все синтезированные полифторированные функциональные производные 1,4-нафтохинона являются новыми потенциальными ингибиторами раковых клеток, в связи с чем одним из основных мотивов постановки настоящей работы было их первичное тестирование на указанный вид биоактивности. Оно было осуществлено сотрудниками ИХБФМ СО РАН в рамках совместного проекта под руководством проф. Г.А. Невинского. Исследовано влияние большей части синтезированных соединений на рост раковых клеток миеломы (RPMI 8226, RPMI 6228) и аденокарциномы (MCF-7) человека, а также нормальных фибробластов мыши (LMTK) и (FMS).

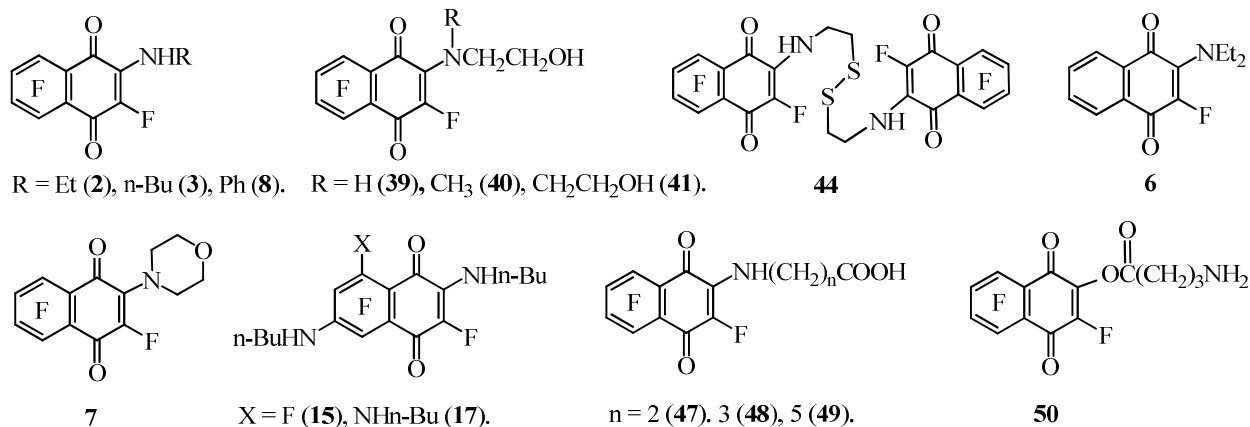
Полученные результаты показали, что 27 из 29 исследованных соединений подавляют рост указанных типов раковых клеток при концентрациях, существенно меньших тех, при которых это происходит с выбранными для сравнения нормальными клетками. Часть новых фторированных производных 1,4-нафтохинона (**2–6, 8, 34, 35, 37**) демонстрируют весьма низкие значения концентраций для ингибирования роста раковых клеток наполовину (C_{50}) (1.2–4.2 мкМ), в то время как соединения **10, 40, 41, 44** ингибируют его в более высоких концентрациях (C_{50} 4.0–7.5 мкМ). При этом диапазон значений C_{50} 1.2–12 мкМ соответствует активности препаратов группы «камптотецин»^[5], которые причисляются к наиболее перспективным антираковым средствам. Значения C_{50} хинонов **3, 6–8, 10, 16, 34, 35, 37, 39–41, 44–50** по отношению к раковым клеткам в 2–6 раз ниже, чем по отношению к клеткам нормальных фибробластов. Хиноны **17, 47, 48** и **50** примерно одинаково ингибируют рост раковых клеток RPMI 8226 и MCF-7 (C_{50} = 30–63.5 мкМ), но заметной активности в отношении нормальных клеток не проявляют даже при концентрациях (71–75 мкМ).

Кроме того, с точки зрения возможности использования соединений в терапии важным является изучение их мутагенной и антиоксидантной активности. В связи с этим большинство синтезированных в данной работе соединений протестированы на наличие таких свойств в ИЦиГ СО РАН. Установлено, что хиноны **2, 3, 7, 8, 13–17, 32, 34, 35, 37–41, 55** не проявляют мутагенных свойств, а, наоборот, являются эффективными

⁵ Yao L., Zhao X., Li Q., Zu Y., Fu Y., Zu B., Meng X., Liu C. In vitro and in vivo evaluation of camptothecin nanosuspension: a novel formulation with high antitumor efficacy and low toxicity. // International Journal of Pharmaceutics. – 2012. – V. 423. – P. 586–588.

антиоксидантами и способствуют снижению спонтанного или инициированного H_2O_2 мутагенеза.

По совокупности полученных результатов наиболее перспективными для дальнейшего изучения на предмет возможности терапевтического применения являются следующие синтезированные в работе соединения:



ВЫВОДЫ

1. Показано, что гексафтор-, 2,5,6,7,8-пентафтор- и 2-метилпентафтор-1,4-нафтохиноны при действии аминов претерпевают замещение одного атома фтора хинонного кольца, что в реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с пиридином в метаноле сопровождается заменой соседнего атома фтора на ионизированную оксигруппу с образованием бетаина.

2. Показано, что вследствие электронодонорного влияния алкилированной аминогруппы, дезактивирующего положение 3 для нуклеофильной атаки, аминодефторирование 2-NR¹R²-пентафтор-1,4-нафтохинонов (NR¹R² = NHn-Bu, NEt₂, NHPh) идет по бензольному кольцу с замещением одного или двух атомов фтора в *орто*- и *пара*-положениях к 1-карбонильной группе, не сопряженной с 2-аминогруппой.

3. Установлено, что ослабление электронодонорного эффекта 2-заместителя при переходе от 2-алкиламино- к 2-фениламино- и 2-метоксипентафтор-1,4-нафтохинонам делает возможным замещение атома фтора и в хинонном кольце.

4. Показана возможность замещения атома фтора в хинонном кольце 2-X-пентафтор-1,4-нафтохинонов (X = F, H, OCH₃) при действии O- и S-центрированных, в том числе и дополнительно функционализированных нуклеофильных реагентов, что в большинстве случаев сопровождается весьма легким замещением и второго атома фтора в хинонном кольце.

5. Показано, что взаимодействие полифторированных 1,4-нафтохинонов с N,O- и S,O-бифункциональными нуклеофилами протекает как замещение атома фтора в хинонном кольце, соответственно, N- и S-центром реагента, что в реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с этаноламинами в присутствии триэтиламина сопровождается гетероциклизацией продуктов монозамещения.

6. Установлено, что гексафтор-1,4-нафтохинон взаимодействует с алифатическими аминокислотами, давая продукты моноаминодефторирования по хинонному кольцу. Показана возможность превращения карбоксильной группы кислот такого типа в хлорангидридную и далее в сложноэфирную или амидную.

7. Результаты первичного тестирования 29 из 54 впервые синтезированных соединений, осуществленного в ИХБФМ СО РАН, дают основание считать, что молекулярный дизайн в области функциональных производных полифторированных 1,4-нафтохинонов перспективен в отношении поиска новых ингибиторов роста раковых клеток.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Горюнов Л.И., Трошкова Н.М., Невинский Г.А., Штейнгарц В.Д. Синтез производных 2-аминопентафтор-1,4-нафтохинона. // ЖОрХ. – 2009. – Т. 45. – Вып. 6. – С. 851–856.
2. Troshkova N.M., Goryunov L.I., Gatilov Yu.V., Nevinsky G.A., Shteingarts V.D. Aminodefluorination of 2-X-pentafluoro-1,4-naphthoquinones (X = NHⁿBu, NEt₂, and OMe). // J. Fluor. Chem. – 2010. – V. 131. – P. 70–77.
3. Zakharova O.D., Goryunov L.I., Troshkova N.M., Ovchinnikova L.P., Shteingarts V.D., Nevinsky G.A. Cytotoxicity of new n-butylamino and sulfur-containing derivatives of polyfluorinated 1,4-naphthoquinone. // Eur. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 270–274.
4. Трошкова Н.М., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Синтез фторсодержащих поли(фениламино)-1,4-нафтохинонов. // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46. – № 10. – С. 1578–1580.
5. Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Goryunov L.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Nevinsky G.A. Cytotoxicity of new alkylamino- and phenylamino-containing polyfluorinated derivatives of 1,4-naphthoquinone. // Europ. J. Med. Chem. – 2010. – V. 45. – P. 2321–2326.
6. Невинский Г.А., Захарова О.Д., Трошкова Н.М., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Фторированные производные 1,4-нафтохинона, обладающие цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Заявка № 2008133137/04 от 11.08.2008. Патент № RU 2387635. Опубликовано: 27.04.2010. Бюл. № 12.
7. Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Goryunov L.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Nevinsky G.A. Cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphthoquinones with diverse substituents in the quinine moiety. // Bioorg. Med. Chem. – 2011. – V. 19. – P. 256–260.
8. Невинский Г.А., Захарова О.Д., Трошкова Н.М., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Фторированные производные 1,4-нафтохинона, обладающие цитотоксической

активностью по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Заявка № 2010142521/04 от 18.10.2010. Патент № RU 2443678 Опубликовано: 27.02.2012.

Результаты диссертации доложены на Всероссийских и Международных конференциях:

1. Романова Н.М., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д. Синтез новых полифторированных производных 2-амино-1,4-нафтохинона. // Тезисы докладов Всероссийской научной конференции "Современные проблемы органической химии" – Новосибирск. – 5-9 июня 2007. – С. 46.
2. Трошкова Н.М., Горюнов Л.И., Гатилов Ю.В., Шамрэтт И.А., Штейнгарц В.Д. Аминодефторирование гексафтор-1,4-нафтохинона. // Материалы международной конференции по органической химии «Химия соединений с кратными углерод-углеродными связями» – Санкт-Петербург. – 16-19 июня 2008. – С. 219.
3. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Nevinsky G.A. The syntheses and cytotoxicity of some polyfluorinated 1,4-naphthoquinone derivatives. // Perugia Fluorine Days – Perugia, Italy. – July 12-15, 2010. – P-12.
4. Goryunov L.I., Zhivetyeva S.I., Troshkova N.M., Shteingarts V.D., Zakharova O.D., Ovchinnikova L.P., Nevinsky G.A. The syntheses and cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphthoquinone derivatives. // Tetrahedron Symposium – Sitges, Spain. – 21-24 June, 2011. – P1.129.
5. Трошкова Н.М., Горюнов Л.И., Штейнгарц В.Д., Захарова О.Д., Овчинникова Л.П., Невинский Г.А. Синтез новых полифторированных производных 1,4-нафтохинона. // Всероссийская молодёжная научная конференция «Актуальные проблемы органической химии» – Новосибирск. – 9-14 июля 2012. – С. 110.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.
Заказ № Тираж 100 экз.

Отпечатано на ротапринтере ФГБУН
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, г. Новосибирск, 90, пр. ак. Лаврентьева, 9