

На правах рукописи



ПОДВЯЗНЫЙ ОЛЕГ ВЛАДИМИРОВИЧ

**РЕАКЦИИ НЕКОТОРЫХ ХИНОНОВ
С N,O-АМБИДЕНТНЫМИ НУКЛЕОФИЛАМИ**

02.00.03 – органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Красноярск - 2003

Работа выполнена на кафедре химии Красноярского государственного педагогического университета

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор

Горностаев Леонид Михайлович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, профессор

Василевский Сергей Францевич

доктор химических наук, доцент

Субоч Георгий Анатольевич

Ведущая организация:

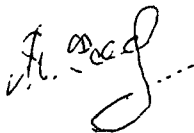
Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева

Защита состоится " 16 " декабря 2003 г. в 10⁰⁰ часов, на заседании диссертационного совета Д 212.253.02 при Сибирском государственном технологическом университете по адресу: 660049, г. Красноярск, пр. Мира, 82.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Сибирского государственного технологического университета

Автореферат разослан " 12 " ноября 2003 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета



Фабинский П.В.

2003-A
18017

1

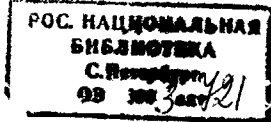
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Реакции ароматического нуклеофильного замещения N,O-амбидентных анионов и других N,O-амбифункциональных нуклеофильных соединений активно изучаются на протяжении более чем полувека. Механизмы реакций и факторы, влияющие на характер нуклеофильности этих реагентов, детально исследованы на примере активированных бензолов.

В частности, показано, что нуклеофильное замещение нитрит-ионом в активированных ароматических субстратах при наличии единственно активного в реакции S_NAr реакционного центра приводит к образованию гидроксипроизводного. Примеры реакций нитрит-иона с хиноидными субстратами, однако, не столь многочисленны. Причиной этого может служить показанное в ряде работ нерегиоселективное протекание реакции с полизамещенными хинонами, в результате чего образуются трудноразделимые смеси изомерных гидроксинитросоединений, что снижает синтетическую ценность этого метода. С монозамещенными хинонами реакция, как правило, протекает с трудом ввиду недостаточной нуклеофильности нитрит-иона. Необходимо отметить, однако, что исследуемые в этих работах антра- и нафтохиноны относятся к ряду галоген- и нитропроизводных. В литературе нет данных о реакциях дизамещенных хинонов с нитрит-ионом, в которых наряду с галогеном или нитрогруппой были бы вицинальные заместители, сами не участвующие в реакции. Вместе с тем, реакция нитрит-иона именно с такими соединениями может стать удобным способом для введения гидроксильной группы в хиноидные субстраты, особенно когда *виц*-заместитель оказывает активирующее действие, а традиционные методы такой функционализации неприемлемы ввиду его лабильности. Это, в свою очередь, поможет сократить путь к получению природных гидроксихинонов и их аналогов, многие из которых обладают биологической активностью.

S_NAr реакции алканоламинов также хорошо изучены, показано, что они выступают в этих реакциях как N-нуклеофилы. В свою очередь, некоторые полученные N-арилалканоламины могут проявлять в большей степени свойства O-нуклеофилов, что дает возможность функционализации гидроксилалкильного остатка.

В ряду антрахинона непосредственное аминирование алканоламином является одним из методов получения (ω -гидроксиалкиламино)антрахинонов, многие из которых имеют практическое значение в качестве красителей. Пути функционализации этих продуктов по атому кислорода разработаны недостаточно. В то же время известно, что как сами (ω -гидроксиалкиламино)антрахиноны, так и особенно (N-алкил)аминоалкиламинопроизводные хинонов и их гетероаналогов проявляют значительную противоопухольевую активность. В этой связи совершенствование методов получения (ω -гидроксиалкиламино)производных хинонов и модификации



гидроксиалкильного остатка с целью последующего аминирования является актуальной проблемой.

Цель работы. Изучение реакций *виц*-дизамещенных хинонов с нитрит-ионом с целью разработки эффективного метода получения гидроксипроизводных хинонов. Исследование реакций некоторых хинонов с алканоламинами и возможностей дальнейшей функционализации полученных (ω -гидроксиалкиламино)производных.

Научная новизна. Исследованы реакции 2-алкокси(арилокси)карбонил-1-нитро-9,10-антрахинонов, 2-N-алкил(арил)ацетиламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов с нитрит-ионом, в том числе выделяющимся *in situ* при действии фторид-иона на нитропроизводное. Показана инертность по отношению к нитрит-иону вицинальных ацетиламиногруппы и сложноэфирной группы наряду с активирующим действием последней. Установлено, что со всеми субстратами нитрит-ион реагирует как O-нуклеофил с образованием соответствующих гидроксипроизводных, причем из 12 веществ 9 соединений получены впервые.

Установлено, что взаимодействие 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты с 2-аминоэтанолом и 3-амино-1-пропанолом приводит к соответствующим (ω -гидроксиалкиламино)производным. Обнаружена новая реакция гетероциклизации 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты в неизвестный ранее 1,2,3,5,8,13-гексагидроантра[1,2-e][1,4]оксазепин-5,8,13-трион. Действием алифатических аминов на данный гетероцикл получены амиды 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты.

Впервые получены 7-(ω -гидроксиалкиламино)нафто[2,3-a]феноксазин-8,13-дионы по реакции 7-арилоксипроизводных с 2-аминоэтанолом и 3-амино-1-пропанолом. Путем проведения сравнительных кинетических исследований показано активирующее действие феноксазинового цикла по сравнению с карбоциклическим аналогом в этих реакциях. С учетом спектральных данных предложена схема аминирования азинов, предполагающая вклад реакционноспособной ана-хиноидной структуры.

Изучена реакция 7-(ω -гидроксиалкиламино)производных с бензолсульфохлоридом. Показано, что взаимодействие происходит с участием гидроксильной группы остатка алканоламина с образованием как бензолсульфонатов, так и 7-(ω -хлоралкиламино)производных, аминогруппа не затрагивается. Взаимодействием последних с вторичными алифатическими аминами получена новая группа веществ – 7-(ω -аминоалкиламино)нафто[2,3-a]феноксазин-8,13-дионы.

Практическая значимость. Разработан эффективный метод синтеза гидроксихинонов с вицинальным заместителем с высоким выходом, исходя из их нитро- или хлорсодержащих предшественников. Практическая ценность этого метода для получения эфиров 1-гидрокси-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты из соответствующих нитропроизводных заключается в том, что

альтернативный путь – нуклеофильное замещение гидроксид-ионом – невозможен ввиду щелочного гидролиза эфира в этих условиях.

Разработан метод получения амидов 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты, включающий внутримолекулярную конденсацию 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты с последующим расщеплением лактона под действием алифатических аминов. Преимуществом метода является отсутствие стадии получения хлорангидрида, что могло бы привести к образованию нежелательных побочных продуктов ввиду наличия гидроксильного остатка.

Предложен способ получения 7-(ω -аминоалкиламино)нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов из 7-(ω -гидроксиалкиламино)производных, включающий реакцию с бензолсульфохлоридом с образованием хлорпроизводного и последующее взаимодействие последнего с различными вторичными алифатическими аминами.

Полученные продукты перспективны в плане изучения их биологической активности, так как многие из них (производные нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов, большинство эфиров 1-гидрокси-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты, 1,2,3,5,8,13-гексагидроантра[1,2-е][1,4]оксазепин-5,8,13-трион) синтезированы впервые, а 1-гидрокси-2-этоксикарбонил-9,10-антрахинон выделен недавно из корней *Rubia akane*.

Апробация работы.

Результаты исследований были представлены на Международной научной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия" (Москва, 1999), Школе молодых ученых "Органическая химия в XX веке" (Москва, 2000), XIX Европейском коллоквиуме по гетероциклической химии (Португалия, Авейро, 2000), Международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов" (Москва, 2001), XVIII Международном конгрессе по гетероциклической химии (Япония, Иокогама, 2001).

Публикации. Основной материал диссертации опубликован в 4 статьях, тезисах 8 докладов на российских и международных конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 155 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть) и выводов. Список цитируемой литературы включает 158 наименований.

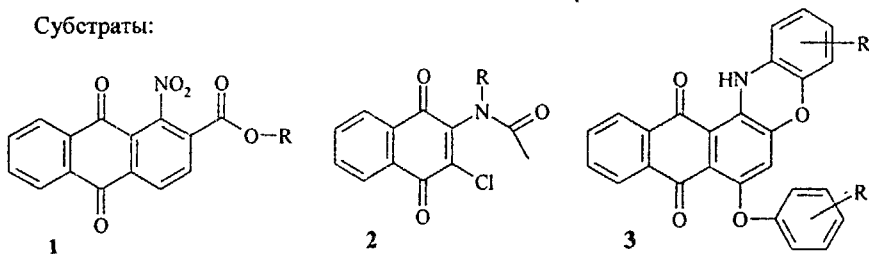
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Соображения доступности, возможности дополнительной активации реакционного центра, потенциальной способности продуктов превращений к дальнейшей гетероциклизации и близости конкретных структур строению природных гидроксихинонов или их аналогов предопределили выбор именно *виц*-дизамещенных хинонов в качестве основных исходных соединений в нашем исследовании. В качестве субстратов для реакций с нитрит-ионом были выбраны дизамещенные хиноны, в структуре которых, наряду с уходящей группой (хлор или нитрогруппа), имеется вицинальная сложнэфирная (1, R = Alk, Ar) или ацетиламиногруппа (2, R = Alk, Ar). В реакции с алканаминами вводился как карбоциклический *виц*-активированный субстрат (1, R = H), так и феноксазин (3, R = H, *o*-, *m*-, *p*-Me), выбор которого обусловлен в первую очередь перспективностью получаемых продуктов в смысле изучения биологической активности (схема 1). 1-Нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота (1, R = H) является полупродуктом для синтеза ряда антрахиноновых красителей, ее эфиры (1, R = Alk, Ar) также легкодоступны. 2-*N*-Алкил(арил)ацетиламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны (2) получают исходя из 2,3-дихлор-1,4-нафтохинона аминированием и последующим ацилированием, подходы к 7-арилоксинафто[2,3-*a*]феноксазин-8,13-дионам также хорошо разработаны в ходе исследований, выполненных ранее на кафедре химии КГПУ.

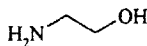
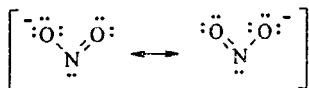
Наличие в каждом из субстратов только одного достаточно активного в реакциях S_NAr центра позволяло ожидать получения целевых продуктов с высоким выходом, а также сконцентрировать внимание на реакционной способности перечисленных амбифункциональных нуклеофилов.

Схема 1

Субстраты:



Нуклеофилы:



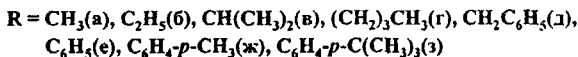
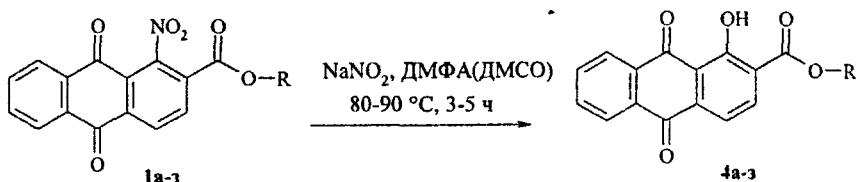
1. Изучение реакций *виц*-дизамещенных хинонов с нитрит-ионом

1.1. Синтез 2-алкокси(арилокси)карбонил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов

Известно, что в реакциях полинитро- или полигалогензамещенных хинонов с нитритом натрия образуются трудноразделимые смеси изомерных гидроксинитросоединений, что снижает синтетическую ценность данного метода. Вместе с тем, в работах Розенблатта, а также Паркера с сотр. показано, что в реакциях 1-галоген-2,4-динитро- и 1,2,4-тринитробензола с нитритом натрия образуется единственный продукт: 2,4-динитрофенол. Мы предположили, что при наличии в молекуле хинона только одной нитрогруппы, активированной заместителем, неспособным к замещению (сложноэфирная группа), можно ожидать получения гидроксипроизводного. Однако использование этой реакции в качестве препаративного метода возможно лишь в том случае, если нитрит-ион не будет атаковать карбонильный атом углерода сложноэфирной группы. Ранее Вильямсом и сотр. показано, что такая атака осуществляется в эфирах фталевой кислоты и во фталевом ангидриде.

Нами найдено, что эфиры 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (1а-з) реагируют с нитритом натрия в ДМФА или ДМСО при 80-90°C с образованием соответствующих гидроксипроизводных (4а-з) (схема 2):

Схема 2



Выход эфиров (4а-з) достигает 90%, образования побочных продуктов не зафиксировано. Таким образом, нитрит-ион в данном случае неактивен по отношению к карбонильному углероду.

Строение и состав синтезированных 2-алкокси(арилокси)карбонил-1-гидрокси-9,10-антрахинонов (4а-з) подтверждены данными физико-химических методов (табл. 1), а также элементным анализом.

В ИК-спектрах продуктов (4а-з) валентные колебания C=O связей сложноэфирной карбонильной группы проявляются в виде интенсивной полосы при 1725-1740 см⁻¹, валентные колебания *перу*-карбонильной группы – при 1630-1640 см⁻¹, валентные колебания неассоциированной карбонильной группы – при 1670-1675 см⁻¹. В спектрах ЯМР ¹H сигналы протонов ассоциированной гидроксильной группы в соединениях (4а-з) находятся при 13.5-13.6 м. д., химические сдвиги и мультиплетность сигналов протонов антрахинонового

ядра являются типичными для этого класса веществ. Спектральные данные вещества (46) согласуются с приведенными ранее японскими исследователями (Окуяма и др.) для этилового эфира 1-гидрокси-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты, выделенного из корней *Rubia akane*.

Значительно более мягкие условия проведения реакций эфиров (1а-з) с нитрит-ионом (80-90°C, 3-5 ч) по сравнению с патентными данными для 1,5-динитроантрахинона (140°C, 8 ч) свидетельствуют о значительном активирующем влиянии вицинальной сложноэфирной группы.

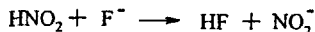
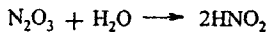
Преимущество введения гидроксильной группы посредством нуклеофильного замещения нитрит-ионом состоит также и в том, что в этих условиях сложноэфирная группа сохраняется, что невозможно при использовании гидроксид-иона в качестве нуклеофила. Подтверждением этому является проведенная для сравнения реакция этилового эфира 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (16) со щелочью в водно-спиртовом растворе при 70°C. Действительно, гидроксиэфир (46) методом ТСХ не был обнаружен. С выходом 89% из реакционной смеси была выделена 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота, т.е. реакция сводилась к щелочному гидролизу эфира (16).

Отметим, что за исключением уже упомянутого этилового эфира (46), ни один из остальных семи синтезированных гидроксиэфиров в литературе не описан, что говорит о ценности проведенного исследования, как в синтетическом плане, так и в плане поиска неизвестных ранее аналогов природных соединений.

1.2. Взаимодействие этилового эфира 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (16) с фторидом калия

Взаимодействием ароматических нитросоединений с фторидом калия в полярных апротонных растворителях, как правило, не удается получить фторпроизводное с высоким выходом вследствие реакций выделяющегося *in situ* нитрит-иона. Зачастую выходы продуктов реакций субстрата с нитрит-ионом в несколько раз превышают выход фторпроизводного, что, согласно схеме, предложенной А. Дж. Паркером, обусловлено возможностью регенерации нитрит-иона из образующегося в ходе реакции N_2O_3 (схема 3):

Схема 3

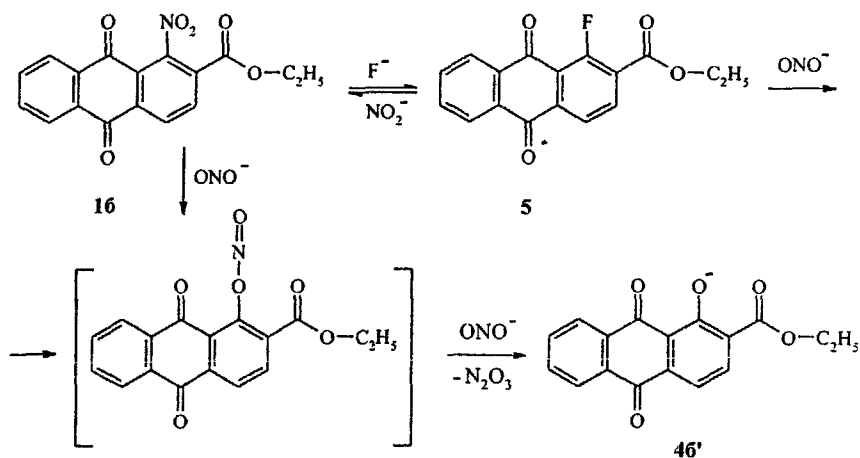


Нами исследована реакция этилового эфира 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (16) с KF в высушенном над молекулярными ситами ДМСО. При проведении реакции при 100°C в течение 0.5 ч нами был получен с 70%-ным выходом гидроксиэфир (46). При меньшей (50-60°C) температуре и большей продолжительности (5-6 ч) реакция протекает не столь однозначно. Полученная смесь продуктов была разделена методом колоночной хроматографии, в результате чего были выделены 1-нитро-2-этоксикарбонил-

9,10-антрахинон (16) (выход 20%), 1-фтор-2-этоксикарбонил-9,10-антрахинон (5) (выход 12%), 1-гидрокси-2-этоксикарбонил-9,10-антрахинон (46) (выход 34%) (табл. 1). Очевидно, регенерация нитрит-иона весьма велика, о чем свидетельствует достаточно высокий выход гидроксизифра (46). Зафиксированный выход фторпроизводного, наоборот, невысок, что, впрочем, не является неожиданным. В частности, по данным работы Маркезича и Жамека, при действии KF на 4-нитрофтальимиды, выход фторпроизводного, в зависимости от условий, составлял 7-22%. Вместе с тем, следует отметить, что приблизиться к максимально возможному выходу фторпроизводного в реакциях с нитросоединениями (66%) удастся только в условиях твердофазного спекания. Из литературных данных также следует, что осуществить полную конверсию нитропроизводного в таких реакциях не удастся ввиду частичной реализации N-атаки нитрит-ионом субстрата и фторпроизводного.

Таким образом, исходя из имеющихся экспериментальных и литературных данных, нами предложена следующая схема реакции:

Схема 4



Конечным продуктом O-атаки нитрит-иона является антрахинонилоксид (46'), который при выделении (реакционная смесь выливается в раствор HCl, pH ~ 2) переходит в форму гидроксипроизводного (46), выпадающего в осадок. Отметим, что в литературе в ряде случаев сообщается об образовании симметричных диарилловых эфиров, так как образующийся арилоксид способен атаковать молекулу субстрата. В данном случае, так же, как и для 2,4-динитрофенолятов, этот путь не реализуется, очевидно, ввиду электроноакцепторного влияния карбонильных групп, снижающих нуклеофильность антрахинонилоксид-иона и, возможно, стерических затруднений.

1.3. Синтез 2-*N*-алкил(арил)ацетиламино-3-гидрокси-1,4-нафтохинонов

В ряду нафтохинона целевыми объектами синтеза были избраны производные 2-амино-3-гидрокси-1,4-нафтохинона, так как многие соединения этого ряда биологически активны. Примеры обмена галогена на гидроксигруппу посредством нитрит-иона в *вице*-галогенаминопроизводных 1,4-нафтохинона неизвестны. Вместе с тем, имеются данные, что 2,3-дихлор-1,4-нафтохинон в реакции с нитритом натрия в этаноле или в водном метаноле образует 2-гидрокси-3-нитро-1,4-нафтохинон. Принимая, что атом углерода при галогене является фактически единственным наиболее вероятным S_NAg-реакционным центром в производных 2-амино-3-хлор-1,4-нафтохинона, мы вправе ожидать образования гидроксипроизводного. В качестве предшественников были получены различные 2-*N*-алкил(арил)ацетиламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны (2), в которых подвижность хлора вполне достаточна для проведения нуклеофильного замещения в мягких условиях. К тому же ацетиламиногруппа, вследствие еще меньшей, чем в сложнэфирной группировке, электрофильности карбонильного углерода, не должна быть объектом атаки нитрит-иона, что подтверждается литературными данными. В частности, Маркезичем и Жамеком успешно проведена реакция 4-нитро-*N*-метилфталимида с нитритом калия, в которой атаки имидного цикла почти не происходит, в отличие от реакций эфиров и ангидрида фталевой кислоты.

Реакция ацетиламинопроизводных (2а-г) с NaNO₂ в ДМСО начинается уже при комнатной температуре, наблюдается активное выделение бурого газа. Постепенно реакционную смесь нагревают до 70-80°C и выдерживают при этой температуре 1-2 ч. Продукты этой реакции от желтого до светло-оранжевого цвета, хорошо растворяются в воде, в результате чего выход при выделении редко превышает 80%. В спектре ЯМР ¹H продуктов в ДМСО-*d*₆ имеется широкий сигнал (9-14 м.д.) с центром в области 11.5-11.7 м.д., который, очевидно, соответствует протону гидроксильной группы; в CDCl₃ (табл. 1) умеренно уширенный сигнал этого протона наблюдается уже при 7.3-7.5 м.д. Обнаруживаются также сигналы протонов нафтохинонового ядра, остатка алкил(арил)амина, метильной группы ацетильного фрагмента (1.8-2.0 м.д.). Эти данные свидетельствуют в пользу образования гидроксипроизводных (6а-г) в ходе реакции:

Схема 5

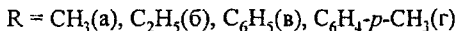
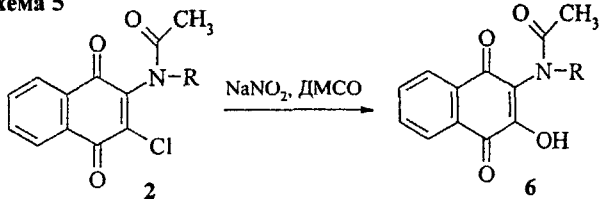
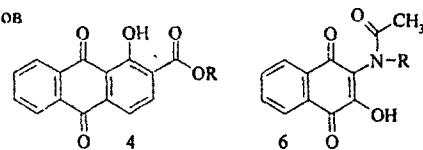


Таблица 1. Выходы, температуры плавления и данные ЯМР ^1H спектроскопии гидроксихинонов



№	R	Выход*, %	Т. пл., °С	Спектр ЯМР ^1H , CDCl_3 , δ , м. д.
4а	CH_3	89	158-160	3.96 с (3H, OMe), 7.79-8.32 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.57 с (1H, OH)
4б	C_2H_5	81 (70 ^а , 34 ^б)	128-129 ^с	1.42 т (3H, Me), 4.44 к (2H, OCH_2), 7.81-8.34 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.53 с (1H, OH)
4в	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	85	112-114	1.41 д (6H, $(\text{CH}_3)_2$), 5.31 м (1H, OCH), 7.80-8.33 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.47 с (1H, OH)
4г	$(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	79	84-86	1.00 т (3H, CH_3), 1.46-1.55 м (2H, CH_2CH_3), 1.75-1.84 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.40 т (2H, OCH_2), 7.84-8.37 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.52 с (1H, OH)
4д	C_6H_5	88	145-146	5.41 с (2H, OCH_2), 7.38-7.49 (5H, C_6H_5), 7.80-8.33 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.59 с (1H, OH)
4е	C_6H_5	83	167-169	7.26-7.47 (5H, OC_6H_5), 7.84-8.42 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.65 с (1H, OH)
4ж	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$	81	153-154	2.39 с (3H, CH_3), 7.14-7.25 м (4H, OC_6H_4), 7.85-8.43 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.66 с (1H, OH)
4з	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-C}(\text{CH}_3)_3$	78	147-155	1.35 с (9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 7.19-7.46 м (4H, OC_6H_4), 7.85-8.42 (6H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 13.63 с (1H, OH)
6а	CH_3	82	180-182 ^д	1.9 уш с (3H, COCH_3), 3.2 уш с (3H, NCH_3), 7.5 уш с (1H, OH), 7.73 т, 7.81 т (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.13 д, 8.17 д (2H, $\text{H}^{5,8}$)
6б	C_2H_5	81	192-193 ^с	1.1 уш т (3H, CH_2CH_3), 1.9 уш с (3H, COCH_3), 3.7 уш м (2H, NCH_2), 7.4 уш с (1H, OH), 7.73 т, 7.82 т (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.14 д, 8.17 д (2H, $\text{H}^{5,8}$)
6в	C_6H_5	77	176-178	2.03 с (3H, COCH_3), 7.3 уш м (5H, NC_6H_5), 7.5 уш с (1H, OH), 7.67 т, 7.76 т (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.07 д, 8.16 д (2H, $\text{H}^{5,8}$)
6г	$\text{C}_6\text{H}_4\text{-}p\text{-CH}_3$	73	247-249	2.01 с (3H, COCH_3), 2.35 с (3H, $p\text{-CH}_3$), 7.13 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$), 7.4 уш м (3H, 2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, OH), 7.66 т, 7.76 т (2H, $\text{H}^{6,7}$), 8.07 д, 8.15 д (2H, $\text{H}^{5,8}$)

* Реакции проводились с 3-4х-кратным мольным избытком NaNO_2

^а Выход в реакции с KF, 3х-кратный мольный избыток, 100°C, 0.5 ч; ^б то же, 50-60°C, 5-6 ч

^с Лит. 127-129°C

^д Лит. 182°C

^е Лит. 192°C

Состав продуктов (ба-г) подтвержден также элементным анализом. Продукты (ба,б) были получены ранее Л.С. Эфросом и В.С. Кузнецовым из (2а,б) взаимодействием с КОН в водно-спиртовом растворе с выходами соответственно 76 и 75%. Очевидно, устойчивость ацетиламиногруппы в щелочной среде позволяет в данном случае ввести гидроксигруппу традиционным методом.

Таким образом, нами установлено, что нуклеофильное замещение нитрит-ионом является удобным способом для введения гидроксильных групп в галоген- или нитрохиноидные субстраты, содержащие вицинальные ацетиламино- и сложнэфирные группы. Показана практическая ценность этого способа для получения эфиров 1-гидрокси-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты в одну стадию и с высоким выходом из соответствующих нитропроизводных.

2. Изучение реакций *виц*-замещенных и гетероциклических антрахинонов с алканоламинами

Некоторые синтетические антрахиноны и их гетероциклические аналоги, имеющие в своем составе этаноламино-, этилендиамино- и другие подобные фрагменты, обладают ярко выраженной противоопухолевой активностью. Как правило, при синтезе подобных соединений остатки аминоалкиламинов вводятся в молекулу непосредственно реакцией с соответствующим диамином, что, однако, зачастую приводит к образованию значительных количеств побочных продуктов, в частности, нафтохиноксалиндионов.

В этой связи в задачи нашего исследования входило получение (ω -гидроксиалкиламино)производных антрахинона на основе реакций субстратов с алканоламинами, а также изучение возможностей дальнейшей модификации гидроксилалкильного остатка. Такое направление исследований, по нашему мнению, перспективно в плане разработки подходов к более эффективным методам синтеза (аминоалкиламино)антрахинонов. Кроме того, (ω -гидроксиалкиламино)антрахиноны и их производные, безусловно, сами являются перспективными объектами для испытаний их антиопухолевой активности.

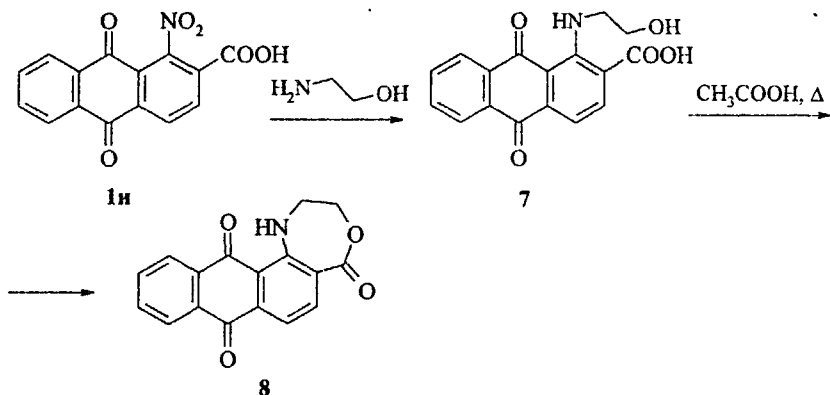
2.1. Взаимодействие 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты с 2-аминоэтанолом и 3-амино-1-пропанолом

В реакции 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (1и) с 2-аминоэтанолом в ДМФА при 40-50°C получена 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота (7).

При повышении температуры наблюдалось образование других продуктов. Мы установили, что 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота (7) при кипячении в уксусной кислоте превращается в соединение, которое, судя по данным ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, является циклическим продуктом внутримолекулярной этерификации (схема б). В ПМР-спектре данного оксазепина (8) по сравнению

со спектром кислоты (табл. 2) отсутствуют синглеты гидроксильного и карбоксильного протонов, что свидетельствует в пользу конденсации. В масс-спектре продукта наблюдается высокоинтенсивный сигнал молекулярного иона $[M]^+$ 293, подтверждающий предположение об образовании лактона.

Схема 6



Таким образом, остаток этаноламина здесь проявляет характерные свойства спиртов, присоединяясь по активированному к нуклеофильной атаке атому углерода карбонильной группы.

В продолжение этих исследований установлено, что синтезированный 1,2,3,5,8,13-гексагидроантра[1,2-е][1,4]оксазепин-5,8,13-трион (8) достаточно легко размыкает цикл под действием алифатических аминов, что может служить удобным путем получения амидов 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (9, 10):

Схема 7

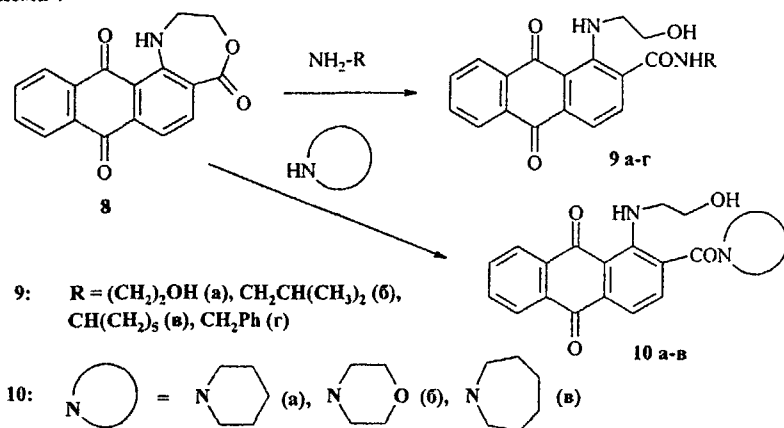
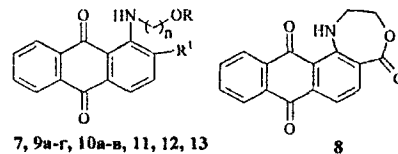


Таблица 2. Выходы, температуры плавления и данные ЯМР ^1H спектроскопии ω -гидроксиалкиламиноантрахинонов и их производных

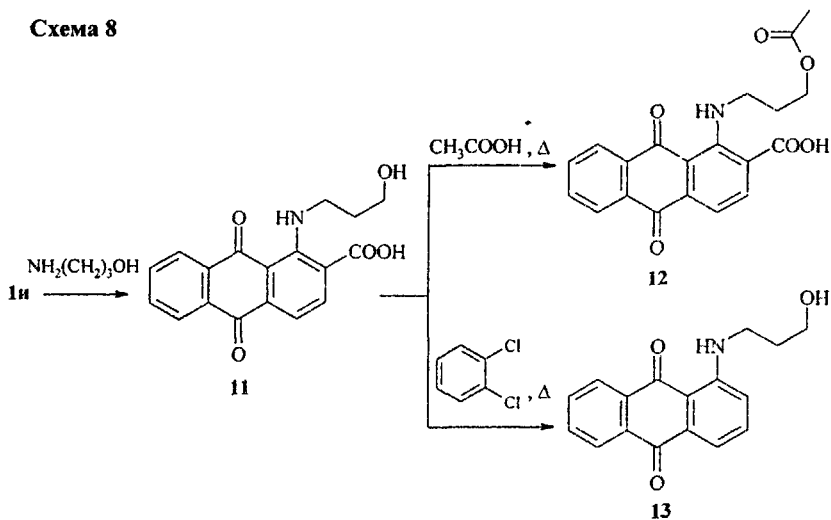


№	n	R	R ¹	Выход, %	Т. пл., °С	Спектр ЯМР ^1H , ДМСО- <i>d</i> ₆ , δ , м.д.
7	2	H	COOH	91	180-182	3.25 т (2H, NCH ₂), 3.63 т (2H, OCH ₂), 4.9 уш с (1H, CH ₂ OH), 7.45-8.23 (6H _{аром}), 10.2 уш с (1H, NH), 13.3 уш с (1H, COOH)
8				86	238-240	3.9 уш к (2H, NHCH ₂), 4.6 уш т (2H, CH ₂ O), 7.38-8.27 (6H _{аром}), 10.8 уш с (1H, NH)
9а	2	II	CONH(CI ₂) ₂ OII	78	227-229	3.4 уш м (4H, NHCI ₂ , CONHCI ₂), 3.55 т, 3.63 т (4H, 2 OCI ₂), 4.58 с, 4.82 с (2H, 2 OII), 7.43-8.26 (6H _{аром}), 8.4 уш с (1H, CONH), 10.4 уш с (1H, NH)
9б	2	H	CONH <i>i</i> -Bu	48	207-208	0.96 д (6H, (CH ₃) ₂), 1.85 м (1H, CH), 3.08 т (2H, CONHCH ₂ CH), 3.3 уш к (2H, NHCH ₂), 3.63 т (2H, OCH ₂), 4.8 уш с (1H, OH), 7.42-8.27 (6H _{аром}), 8.5 уш с (1H, CONH), 10.4 уш с (1H, NH)
9в	2	H	CONH CH(CH ₂) ₅	72	202-204	1.15-1.87 (10H, (CH ₂) ₅), 3.4 уш к (OCH ₂), 3.6 уш к (NHCH ₂), 3.7 уш м (CONHCH), 4.8 уш с (1H, OH), 7.43-8.28 (6H _{аром}), 8.4 уш с (1H, CONH), 10.4 уш с (1H, NH)
9г	2	H	CONH (CH ₂)Ph	52	205-206	3.2 уш т (2H, NHCH ₂), 3.5 уш т (2H, CH ₂ O), 4.44 д (2H, NHCH ₂ Ph), 4.8 уш с (1H, OH), 7.2-7.4 (5H, Ph), 7.43-8.28 (6H _{аром}), 9.1 уш с (1H, CONH), 10.4 уш с (1H, NH)
10а	2	H	CON (CH ₂) ₅	77	232-234	1.4-1.7 уш м (6H, (CH ₂) ₅), 3.2-3.8 уш м (8H, CH ₂ NCH ₂ , NHCH ₂ CH ₂ OH), 4.8 уш с (1H, OH), 7.42-8.28 (6H _{аром}), 10.3 уш с (1H, NH)
10б	2	H	CON [(CH ₂) ₂]O	78	235-237	3.3-3.8 уш м (12H, CON(CH ₂ CH ₂) ₂ O, NHCH ₂ , CH ₂ OH), 4.8 уш с (1H, OH), 7.48-8.27 (6H _{аром}), 10.3 уш с (1H, NH)
10в	2	H	CON (CH ₂) ₆	75	192-194	1.5-1.9 уш м (8H, (CH ₂) ₄), 3.2-3.5, 3.7-3.9 уш м (6H, CH ₂ NCH ₂ , NHCH ₂), 3.62 к (2H, CH ₂ OH), 4.91 т (1H, OH), 7.42-8.28 (6H _{аром}), 10.4 уш с (1H, NH)
11	3	H	COOH	63	220-222	1.81 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.25 к (2H, NHCH ₂), 3.54 т (2H, OCH ₂), 4.5 уш с (1H, CH ₂ OH), 7.46-8.23 (6H _{аром}), 10.1 уш с (1H, NH), 13.2 уш с (1H, COOH)
12	3	Ac	COOH	78	231-233	2.02 с (3H, COCH ₃), 2.55 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.28 к (2H, NHCH ₂), 4.12 т (2H, OCH ₂), 7.50-8.25 (6H _{аром}), 10.1 уш с (1H, NH), 13.2 уш с (1H, COOH)
13	3	H	H	67	171-173	CDCl ₃ : 2.00 м (2H, CH ₂ CH ₂ CH ₂), 3.5 уш к (2H, NHCH ₂), 3.86 т (2H, OCH ₂), 4.5 уш с (1H, CH ₂ OH), 7.05 д, 7.55 д (2H, H ^{2,4}), 7.49 т (1H, H ⁵), 7.66 т, 7.72 т (2H, H ^{6,7}), 8.19 д, 8.22 д (2H, H ^{3,8}), 9.8 уш с (1H, NH).

Реакцией с 3-амино-1-пропанолом получена 1-[(3-гидроксипропил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота (**11**), которая, однако, ведет себя иначе.

При ее кипячении в уксусной кислоте образуется продукт (**12**), гипсохромный сдвиг в спектре которого (λ_{max} (**11**) = 530.2 нм, λ_{max} (**12**) = 525.7 нм) недостаточно коррелирует с замыканием лактона, что в случае циклизации 7→8 сопровождалось сдвигом на 20 нм. В ИК-спектре, по сравнению с исходной кислотой (**11**) появляется высокоинтенсивная полоса поглощения в области 1726 см^{-1} , что также нехарактерно для лактона **8**, ближайшая по частоте полоса которого находится при 1682 см^{-1} . Анализ ЯМР ^1H спектров (**11**) и (**12**) (табл. 2) свидетельствует о сохранении карбоксильной функции (уширенный синглет при 13.2 м.д.), и дополнительном появлении сигнала метильной группы в области 2.0 м.д. Наконец, в масс-спектре продукта **12** зафиксирован сигнал молекулярного иона $[M]^+$ 367, что позволяет сделать окончательный вывод, что продуктом реакции является ацетоксипроизводное (схема 8). Таким образом, в данном случае остаток пропаноламина вступает в реакцию межмолекулярной этерификации. Состав продукта был подтвержден также элементным анализом.

Схема 8



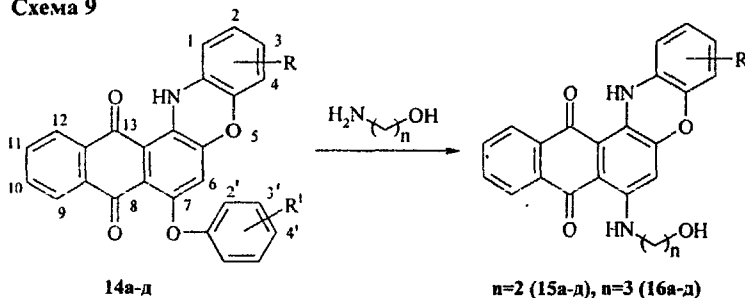
Чтобы исключить возможность межмолекулярной этерификации и тем самым направить реакцию в сторону внутримолекулярной циклизации, для последующих опытов в качестве растворителя был выбран *ortho*-дихлорбензол. Это, в свою очередь, позволило повысить температуру проведения реакции. Реакция в кипящем растворителе приводила к образованию продукта (**13**), который был выделен и проанализирован с учетом соображений, изложенных выше. В ИК-спектре обнаружено всего две полосы, характерных для

"карбонильного" поглощения, в области 1626 и 1662 см^{-1} , тогда как в спектре оксазепина **8** наблюдалось три полосы: 1622 , 1666 и 1682 см^{-1} . В спектре ЯМР ^1H (табл. 2) отсутствует сигнал протона карбоксильной группы, однако наличие сигналов 7 ароматических протонов соответствующей мультиплетности и сигналов протонов, характерных для 3-гидроксипропильного остатка свидетельствуют об образовании продукта декарбоксилирования: 1-[(3-гидроксипропил)амино]-9,10-антрахинона (**13**). Таким образом, можно констатировать невозможность внутримолекулярной конденсации 1-[(3-гидроксипропил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты (**11**) в избранных нами условиях, что обусловлено, вероятно, стерическими затруднениями.

2.2. Реакция 7-арилоксиафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов с алканаминами

Нами установлено, что 7-арилоксиафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионы (**14а-д**) реагируют с 2-аминоэтанолом и 3-амино-1-пропанолом при кипячении в диоксане, бромбензоле с образованием соответствующих 7-(ω-гидроксиалкиламино)афто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов (**15**, **16**) (Схема 9). Реакции в присутствии 5-10-кратного мольного избытка алканамина завершались в течение 8-12 ч. Состав и структура полученных соединений подтверждены данными элементного анализа и спектроскопии ЯМР ^1H (табл. 3).

Схема 9



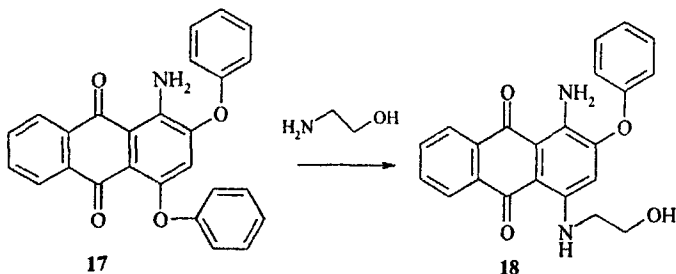
$\text{R} = \text{H}$ (а), 1- CH_3 (б), 2- CH_3 (в), 3- CH_3 (г), 3- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (д)

$\text{R}^1 = \text{H}$ (а), 2'- CH_3 (б), 3'- CH_3 (в), 4'- CH_3 (г), 4'- $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (д)

Обращает на себя внимание относительно высокая подвижность арилокси групп в субстратах (**14**) в реакциях с алканаминами. Повышенная активность азинов (**14**) подтверждается кинетическими данными, полученными спектрофотометрическим методом. С этой целью реакции азина (**14а**) и его карбоциклического аналога (**17**) (схема 10) проводили в кипящем бромбензоле (429 K) в присутствии 100-кратного избытка этаноламина. Для расчета

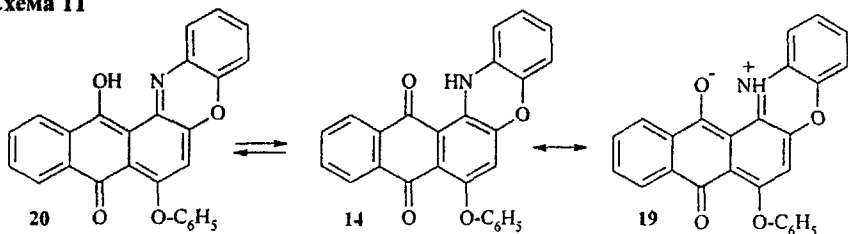
констант скорости определяли приращение оптической плотности наиболее длинноволнового пика поглощения продуктов (15a) и (18) (658 нм и 601 нм соответственно). Обе реакции следуют псевдопервому порядку. Найденная эффективная константа скорости аминирования азина (14a) ($k_{эфф} = 3.4 \cdot 10^{-4} \text{ с}^{-1}$) превосходит $k_{эфф}$ взаимодействия сходного по структуре амина 17 ($k_{эфф} = 5 \cdot 10^{-5} \text{ с}^{-1}$). Повышенная подвижность арилокси групп в азинах (14) может быть объяснена их структурными особенностями.

Схема 10



Так, сравнительный анализ ЯМР ^1H спектров феноксазина 14a и хинона 17 показал, что сигнал протона вторичной аминогруппы азина находится при 12.1 м.д., тогда как сигналы протонов первичной аминогруппы хинона при 8.1-8.3 м.д. Это может объясняться наличием прочной внутримолекулярной водородной связи в случае феноксазина и копланарным расположением перикарбонильной группы относительно NH-фрагмента. Последнее делает возможным переход азинов (14) в ана-таутомерную форму (20) или, по крайней мере, значительный вклад предельной структуры (19) (схема 11). В свою очередь, повышенная активность веществ с ана-хиноидной структурой к действию нуклеофилов продемонстрирована в ряде работ, в том числе Е.П. Фокиным и сотруниками.

Схема 11



Таким образом, нами показано, что в реакции 7-арилоксинафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионон с алканоламинами образуются соответствующие 7-(ω -гидроксиалкиламино)производные, причем азиновый цикл ускоряет реакцию по сравнению с реакцией карбоциклического аналога, что, очевидно, обусловлено вкладом ана-хиноидных структур.

3. Функционализация 7-(ω -гидроксиалкиламино)нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионон по гидроксильной группе

Для получения (ω -аминоалкиламино)производных феноксазинов представлялось целесообразным заменить гидроксил остатка алканоламина в этих соединениях на лучшую уходящую группу, например, галоген. Использование галогенводородных кислот в данном случае исключено вследствие малой растворимости в них субстратов (15, 16). Действие тионилхлоридом приводит к образованию соответствующих хлорпроизводных в смеси с другими неидентифицированными нами продуктами.

Установлено, что алканоламинопроизводные (15, 16) реагируют с бензолсульфохлоридом в пиридине с последовательным образованием двух продуктов. В случае превращений 7-(2-гидроксиэтиламино)-2-метилнафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионон (15в), нами выделены оба соединения. Первый образуется преимущественно при 20-30 °С, второй – при 40-70 °С. Исходя из данных ЯМР ^1H спектроскопии установлено, что первым образующимся продуктом является бензолсульфонат, а вторым – хлорпроизводное (схема 12), (табл. 3).

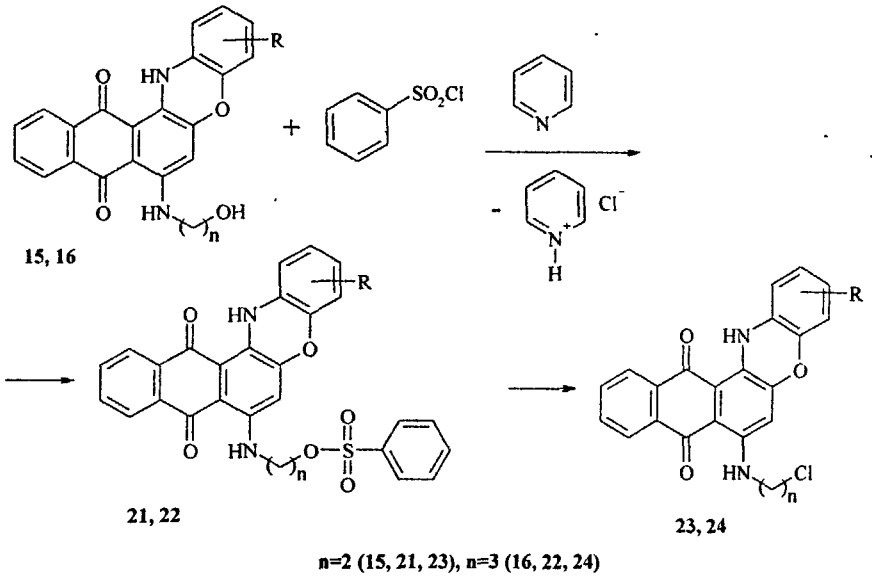
Очевидно, высокая подвижность фенилсульфонатной группы в продуктах (21, 22) делает возможным их превращение в хлорпроизводные (23, 24) под действием хлорид-ионов, образующихся на первой стадии (схема 12).

Обращает на себя внимание избирательность взаимодействия алканоламинопроизводных (15, 16) именно по гидроксильной группе. Вероятно, сопряжение аминогруппы с ядром антрахинона настолько снижает ее нуклеофильность, что в качестве нуклеофила выступает лишь гидроксильная группа.

Полученные (ω -хлоралкиламино)производные (23, 24) были введены в реакции с различными вторичными алициклическими аминами. Аминирование проводили в ДМФА или в смеси ДМФА и диоксана при кипячении (схема 13). Структура и состав полученных (ω -аминоалкиламино)производных (25-29) доказаны данными ЯМР ^1H спектроскопии и элементного анализа (табл. 3).

Аминирование гладко протекает и с другими вторичными алициклическими аминами. В целом оно представляет завершающую стадию при получении 7-(ω -аминоалкиламино)нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионон из 7-(ω -гидроксиалкиламино)производных, что позволяет нам предложить данную последовательность реакций в качестве удобного способа такой функционализации.

Схема 12



R = H (а), 1- CH_3 (б), 2- CH_3 (в), 3- Cl (г), 3- $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (д)

Схема 13

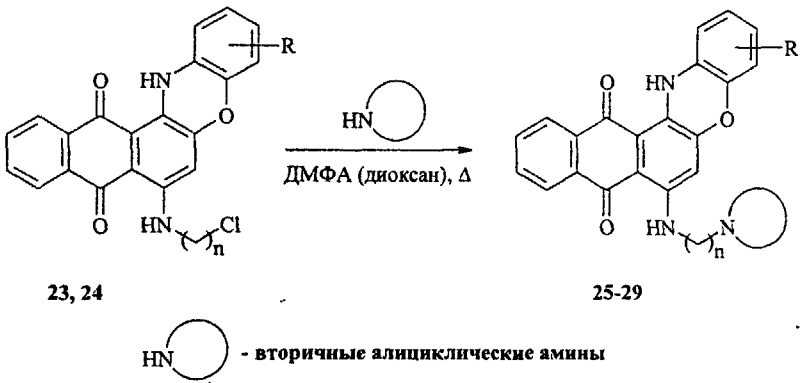
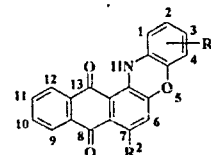

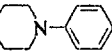
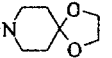

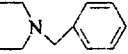


Таблица 3. Выходы, температуры плавления, данные элементного анализа (N) и ЯМР ^1H спектроскопии производных нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-диона



№	R ¹	R ²	Выход, %	Т. пл., °С	N, %		Сигналы ЯМР ^1H , CDCl ₃ , δ, м.д.			
					найдено	вычисл.	7-(ω-CH ₂)	7-NH	NH (азин)	ОН
15а	H	NH(CH ₂) ₂ OH	58	262-264	7.38	7.53				
15б	1-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	53	284-286	7.20	7.25	3.95 к	11.2 уш с	12.16 с	3.4-3.5 уш с
15в	2-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	33	238-240	7.23	7.25				
15г	3-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	92	266-268	7.38	7.25	3.94 к	11.2 уш с	12.12 с	3.4-3.5 уш с
15д	3-(CH ₃) ₃	NH(CH ₂) ₂ OH	66	248-250	6.62	6.54				
16а	H	NH(CH ₂) ₃ OH	82	216-218	7.14	7.25	3.85 т	11.1 уш с	12.06 с	3.4-3.6 уш с
21в	2-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ OSO ₂ C ₆ H ₅	52	169-172	5.46	5.32	4.29 м	11.0 уш м	11.97 с	—
23г	3-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ Cl	91	238-240	7.07	6.92	3.72 м [(CH ₂) ₂]	11.2 уш с	12.05 с	—
24а	H	NH(CH ₂) ₃ Cl	67	218-220	7.15	6.92	3.70 т	11.1 уш с	12.05 с	—
25	H	NH(CH ₂) ₂ -N 	70	215-217	9.46	9.52	2.68 т	Сигналы фрагмента алициклического амина		
								2.49 м (CH ₂ NCH ₂), 3.70 м (CH ₂ OCH ₂)		
26	3-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ -N 	64	245-247	10.53	10.56	2.79 т	2.7 уш м (4H, NCH ₂ CH ₂ NPhCH ₂ CH ₂), 3.3 уш м (4H, NCH ₂ CH ₂ NPhCH ₂ CH ₂)		
27	1-CH ₃	NH(CH ₂) ₂ -N 	72	230-232	8.10	8.22	2.75 т	1.8 уш т (4H, CH ₂ CH ₂ CCH ₂ CH ₂), 2.6 уш т (4H, CH ₂ CH ₂ NCH ₂ CH ₂), 3.95 с (4H, O(CH ₂) ₂ O)		
28	1-CH ₃	NH(CH ₂) ₃ -N 	65	143-145	9.30	9.27	2.58 т	1.79 м (4H, NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂), 2.5 уш т (4H, NCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂)		
29	H	NH(CH ₂) ₃ -N 	83	176-178	10.31	10.29	2.46 т	2.50-2.55 уш с (8H, N(CH ₂) ₂ N(CH ₂) ₂), 3.51 с (2H, NCH ₂ Ph)		

ВЫВОДЫ

1. На основе реакций 2-алкокси(арилокси)карбонил-1-нитро-9,10-антрахинонов и 2-N-алкил(арил)ацетиламино-3-хлор-1,4-нафтохинонов с нитритом натрия в полярных апротонных растворителях разработан удобный способ получения гидроксидхинонов исходя из *visi*-замещенных субстратов.

2. На примере 1-гидрокси-2-этоксикарбонил-9,10-антрахинона показано, что соединения этого ряда вступают в реакции с фторидом калия в ДМСО, приводящие к образованию соответствующих фтор- и гидроксипроизводных с преобладанием последних в результате реакций нитрит-иона, выделяющегося *in situ*.

3. Циклизацией 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты получен 1,2,3,5,8,13-гексагидроантра[1,2-e][1,4]оксазепин-5,8,13-трион, взаимодействие которого с алифатическими аминами может быть использовано для синтеза амидов 1-[(2-гидроксиэтил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты.

4. 1-[(3-Гидроксипропил)амино]-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота не подвергается лактонизации в уксусной кислоте либо *o*-дихлорбензоле. Продуктами превращения в уксусной кислоте является ацетоксипроизводное, а в *o*-дихлорбензоле – 1-[(3-гидроксипропил)амино]-9,10-антрахинон.

5. Взаимодействием 7-арилоксинафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов с 2-аминоэтанолом и 3-амино-1-пропанолом получены соответствующие 7-(ω -гидроксиалкиламино)нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионы.

6. 7-(ω -Гидроксиалкиламино)нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионы реагируют с бензолсульфохлоридом избирательно по гидроксильной группе, что позволяет осуществить их дальнейшую функционализацию как с образованием эфиров бензолсульфокислоты, так и хлоралкиламинопроизводных.

7. На основе изученных возможностей функционализации предложен путь получения 7-(ω -аминоалкиламино)нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов из 7-(ω -гидроксиалкиламино)производных, включающий реакцию с бензолсульфохлоридом с образованием хлорпроизводного и последующее взаимодействие последнего с различными вторичными алифатическими аминами.

Основное содержание диссертации изложено в работах:

1. Горностаев Л.М., Подвязный О.В., Лаврикова Г.И. О реакции 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты с этаноламинном. // ЖОрХ. 2001. Т. 37. Вып. 9. С. 1321-1322.

2. Горностаев Л.М., Подвязный О.В. Функционализация 6Н-6-оксоантра[1,9-сd]изоксазола и нафто[2,3-а]феноксазин-8,13-дионов аминоалкиламинами. // Изв вузов. Хим. и хим. технол. 2002. Т. 45. Вып. 6. С. 152-158.

3. Подвязный О. В., Соколова М.С., Чуркина Н.Л., Лаврикова Т.И., Горностаев Л. М. Реакции орто-активированных антра- и нафтохинонов с нитрит- и фторид-ионами. // Изв. вузов. Хим. и хим. технол. 2003. Т. 46. Вып. 4. С. 40-45.

4. Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В. Способы функционализации производных антра- и нафтохинона. В кн.: Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов. Под ред. Карцева В.Г. М.: IBS PRESS. 2003. Т. 2. С. 103-112.

5. Подвязный О.В., Горностаев Л. М., Лаврикова Т. И. Реакция некоторых 1,4-нафтохинонов с нитрит-ионом. // Тез. докл. Международной научной конференции "Органический синтез и комбинаторная химия". Москва. 1999. С. П-134.

6. Подвязный О.В., Соколова М.С., Лаврикова Т. И., Горностаев Л. М. Синтез и свойства некоторых 1-(ω -гидроксиалкиламино)-9,10-антрахинонов. // Тез. докл. школы молодых ученых "Органическая химия в XX веке". Москва. 2000. С. 90.

7. Gornostaev L. M., Arnold E.V., Bulgakova N.A., Goncharov V.V., Lavrikova T.I., Podvyazny O.V. Mitrokhin R.V. Synthesis of novel heterocyclic derivatives of 9,10-anthraquinone. // XIX European Colloquium on Heterocyclic Chemistry. Portugal, Aveiro. 2000. P. A-53.

8. Горностаев Л. М., Лаврикова Т. И., Арнольд Е. В., Булгакова Н. А., Подвязный О.В., Митрохин Р. В., Сакилиди В. Т. Новые азотсодержащие хиноидные гетероциклы: синтез и применение. // Тез. докл. Международной конференции "Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов". Москва. 2001. С. 280-284.

9. Горностаев Л. М., Лаврикова Т. И., Арнольд Е. В., Булгакова Н. А., Подвязный О.В., Митрохин Р. В., Калашникова И. В. Синтез и свойства антрахинонов, конденсированных в положениях 1,2 с 5-,6-,7-членными азотистыми гетероциклами. // Тез. докл. Научной конференции "Современные проблемы органической химии". Новосибирск. 2001. С. 53.

10. Gornostaev L. M., Arnold E.V., Bulgakova N.A., Kalashnikova I. V., Lavrikova T.I., Podvyazny O.V., Mitrokhin R.V. Synthesis and properties of some five-, six-, seven-member nitrogen-containing heterocycles condensed with 9,10-anthraquinone nucleus. // XVIII International Congress of Heterocyclic Chemistry. Japan, Pacific Yokohama. 2001. P. 198.

11. Подвязный О.В., Арнольд Е. В., Лаврикова Т. И., Горностаев Л. М. Функционализация некоторых азотистых гетероциклических производных антрахинона. // Тез. докл. Пятой молодежной научной школы-конференции по органической химии. Екатеринбург. 2002. С. 355.

12. Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В. Способы функционализации производных антрахинона аминоалкиламинами. // Сборник трудов 2-ой Международной конференции "Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов". Под ред. Карцева В.Г. М.: IBS PRESS. 2003. Т. 1. С. 225-227.

Подписано в печать 31.10.03. Формат 60X84¹/₁₆.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 1,2. Тираж 100 экз.
Заказ № 372.

Издательско-полиграфический комплекс КГПУ
660049, Красноярск, ул. Лебедевой, 89.

2003-A

18017

18017